

Martin Halle¹, Aloys Berg², Joseph Keul²

Adipositas und Bewegungsmangel als kardiovaskuläre Risikofaktoren

Bedeutung von Tumornekrosefaktor- α und Leptin in der Genese der Adipositas induzierten Insulinresistenz und der mögliche Einfluss von körperlicher Aktivität

Obesity and low physical fitness – independent cardiovascular risk factors

¹ Georg-August-Universität Göttingen, Zentrum Innere Medizin, Abteilung Kardiologie/Pneumologie

² Medizinische Klinik, Abteilung Prävention, Rehabilitation und Sportmedizin, Universität Freiburg

Zusammenfassung

Übergewicht, eingeschränkte körperliche Fitness und körperliche Aktivität haben sich als eigenständige Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen etablieren können. Neue Studien haben aufzeigen können, dass bereits moderates Übergewicht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität kardiovaskulärer Erkrankungen bei Frauen wie auch Männern aller Altersgruppen einhergeht, dass insbesondere eine abdominelle Adipositas mit metabolisch-kardiovaskulären Risikofaktoren und Mortalität assoziiert ist und dass eine gute körperliche Fitness den Risikofaktor Adipositas entscheidend reduzieren kann. Die besondere Pathogenität der abdominellen Adipositas beruht auf der engen Beziehung zur peripheren Insulinresistenz mit Ausprägung eines metabolisch-kardiovaskulären Risikoprofils. Dieses wird erklärt durch eine erhöhte Synthese von Leptin und Tumor Nekrose Faktor- α (TNF- α) im Adipozyten, zwei Faktoren, die entscheidend für die Körpergewichtsregulation und Ausprägung metabolischer Risikofaktoren sind. Erste Daten deuten darauf hin, dass dieses System durch Körpergewichtsreduktion und Intensivierung körperlicher Aktivität entscheidend beeinflusst werden kann, indem die Synthese von Leptin und die Expression von TNF- α im Adipozyten reduziert wird. In wieweit diese Mechanismen für den positiven Einfluss von körperlicher Aktivität und Fitness hinsichtlich einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos von Bedeutung sind, bleibt abzuwarten.

Schlüsselwörter: Adipositas, körperliche Aktivität, Leptin, TNF- α , Insulinresistenz

Übergewicht als kardiovaskulärer Risikofaktor

Die Bedeutung von Faktoren wie Dyslipoproteinämie, Hyperinsulinämie, Hyperkoagulabilität und Hypertonie als eigenständige Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen ist in verschiedenen epidemiologischen, tierexperimentellen und klinischen Studien hinreichend belegt worden. Hingegen ist die Rolle von Übergewicht als Risikofaktor koronarer

Summary

Obesity as well as low physical fitness and physical activity have been established as independent cardiovascular risk factors. Recent data have added that even moderate obesity is associated with an increased risk and that this relationship is evident for men and women across all age groups. Particularly abdominal obesity has been found to play a pathophysiological role because of its close relationship to insulin resistance and metabolic cardiovascular risk factors. This association is explained by the synthesis of leptin and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in abdominal adipocytes. Leptin is responsible for the feed-back regulation of body weight control between peripheral fat tissue and the central nervous system whereas TNF- α is thought to be an important mediator triggering the expression of metabolic risk factors. Recent studies have shown that physical activity and weight reduction can reduce systemic leptin levels as well as the expression of TNF- α in adipocytes. Whether these findings will eventually explain the inverse relationship between physical activity and cardiovascular morbidity and mortality even in obese subjects is an interesting hypothesis and remains subject for future research.

Key words: obesity, leptin, physical activity, insulin resistance, inflammation, TNF- α

Ereignisse lange Zeit nicht eindeutig gewesen und wird auch weiterhin kontrovers diskutiert. Grund hierfür sind vor allem Ergebnisse aus frühen Studien, die keinen eigenständigen und eindeutigen Zusammenhang zwischen Übergewicht und Inzidenz einer koronaren Herzerkrankung (KHK) feststellen konnten oder für Personen mit niedrigem Körpergewicht eine ähnliche KHK-Morbidität und -Mortalität aufzeigten wie für Personen mit erhöhtem Körpergewicht (23,40). Diese Aussage ist durch Studien der letzten Jahre maßgeblich korrigiert worden, die Übergewicht detaillierter analysierten,

Wert auf die Lokalisation von Körperfett legten, die insgesamt strengere Untersuchungskriterien wählten, über einen längeren Zeitraum beobachteten, Rauchen als Risikofaktor berücksichtigten und sowohl Männer als auch Frauen einschlossen (18,37,39,68). Diese Studien haben Übergewicht als zusätzlichen KHK-Risikofaktor neben Dyslipoproteinämie, Hyperinsulinämie, Hyperkoagulabilität und Hypertonie etablieren können. Dieses konnte in einer aktuellen epidemiologischen Studie bestätigt werden. So konnte gezeigt werden, dass die erhöhte Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität über den gesamten Bereich des moderaten und schweren Übergewichts sowohl für Männer als auch Frauen in allen Altersklassen zutrifft (7).

Als wesentliche neue Erkenntnisse gelten, dass bereits moderates Übergewicht mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht und dass insbesondere die Körperfettverteilung entscheidend für dieses Risiko ist. So zeigte die Nurses' Health Study (38,77), dass Frauen mit einem BMI zwischen $23 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ und $25 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ein um fast 50% höheres KHK-Risiko als die Vergleichsgruppe mit einem BMI $<21 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ aufwiesen. Auch bei Männern zwischen 40-75 Jahren ist ein BMI zwischen $25 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ und $29 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ mit einem um 72% höheren KHK-Risiko assoziiert (60). Ein wesentlicher Anteil an diesem erhöhten Risiko wird einem erhöhten intraabdominellen Fettanteil zugesprochen. Obwohl bisher nur eine kleine Anzahl von Studien die Bedeutung der Körperfettverteilung für die KHK-Inzidenz haben aufzeigen können (11,35,36), hat die Betrachtung insbesondere eines erhöhten abdominellen Fettanteils als Risikofaktor insofern große Bedeutung erlangt, weil engere Korrelationen zwischen abdominellem Fettanteil und metabolischen Risikofaktoren hergestellt werden konnten als zwischen BMI und Faktoren des Insulinresistenzsyndroms (45). So zeigte die Gothenburg Study (Göteborg-Studie) mit einem Beobachtungszeitraum von über 10 Jahren sowohl für Männer (54 Jahre) als auch Frauen (38-60 Jahre) einen engen Zusammenhang zwischen der Waist/Hip-Ratio (WHR) und einer Vielzahl von KHK-Risikofaktoren, deren Beziehung unabhängig vom BMI war (35,36). In dieser Studie wie auch der Paris Prospective Study (15) zeigte sich für Männer und Frauen ein besonders erhöhtes KHK-Risiko, wenn bei niedrigem BMI die WHR deutlich erhöht war. Stammfettsucht war in diesen Studien wie auch in der Honolulu Heart Study, der Iowa Women's Health Study oder der Nurses' Health Study mit einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert (8,11,17,35,36,42). Insbesondere eine WHR $>1,0$ bei Männern und eine WHR $>0,8$ bei Frauen ist dabei sehr ungünstig (15).

Bedeutung von körperlicher Fitness und körperlicher Aktivität für das kardiovaskuläre Risiko bei Adipositas

Der Nutzen der körperlichen Aktivität und körperlichen Fitness zur Reduktion der Gesamtmortalität, der KHK-Morbi-

dität und -Mortalität, wie auch in der kardialen Rehabilitation nach Myokardinfarkt sind hinreichend belegt (6,13,24,50,50,51,57,64,67). Deshalb wird regelmäßige, möglichst tägliche, moderate körperliche Aktivität von mindestens 30 Minuten insbesondere vom Ausdauercharakter in der Prävention und Rehabilitation von der American Heart Association, dem Center for Disease Control and Prevention und dem American College of Sports Medicine dringend empfohlen (16,41,52).

Ein wichtiger Grundstein für diese Erkenntnis wurde durch die Harvard Alumni Studie gelegt. Diese Verlaufsbeobachtung von 16.936 Harvard Studenten über einen Zeitraum von 12-16 Jahren und Dokumentation ihrer körperlichen Aktivität zeigte, dass Männer mit einem inaktiven Lebensstil ($<2000 \text{ kcal/Woche}$ Energieverbrauch durch Spazierengehen, Treppensteigen und Sport) eine um 31% höhere KHK-Mortalität aufwiesen als aktive ehemalige Mitstudenten (49). Es zeigte sich eine inverse Beziehung zwischen jedem Aktivitätsfaktor wie Spazierengehen in Meilen/Woche (niedrigste Mortalität $>9 \text{ Meilen/Woche}$), Treppenstufengehen ($>55 \text{ Stockwerke/Woche}$), moderater Sportaktivität ($>4,5 \text{ Metabolisches Äquivalent (MET)}$ an Intensität) von mehr als 3x/Woche und der Gesamt- und KHK-Mortalität (49,50). Wird ein Energieverbrauch von 4,5 MET entsprechend einer Sauerstoffaufnahme von $15,8 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ nicht überschritten, kommt es zu keiner Änderung der Mortalität (50). Im Vergleich zu den am wenigsten aktiven Personen ($<500 \text{ kcal/Woche}$ an Alltags- und Freizeitaktivität) haben körperlich sehr Aktive ($>3500 \text{ kcal/Woche}$) eine um 50% reduzierte Mortalität (50) und die Ausübung von Sportaktivitäten von $>4,5 \text{ MET}$ kann zu einer 41%igen Reduktion des KHK-Risikos beitragen, welches ungefähr dem Effekt der Beendigung des Zigarettenrauchens oder der Vermeidung von Hypertonie oder Übergewicht entspricht (50). Der präventive Charakter der körperlichen Aktivität ist deutlicher ausgeprägt für Freizeitaktivitäten wie die Ausübung von Sportarten von $>4,5 \text{ MET}$ als für alltägliche Aktivitäten wie Treppensteigen oder Spazierengehen, wenn weniger als 400 Treppenstufen erklommen oder weniger als 9 Meilen/Woche spazierengegangen wird (50).

Neben der regelmäßigen körperlichen Aktivität hat auch die körperliche Fitness, die zum einen genetisch, zum anderen auch durch regelmäßige Bewegung beeinflusst wird, großen Einfluss auf die Inzidenz der KHK (5,24,33,64). Epidemiologische Beobachtungen aus Skandinavien über einen Zeitraum von 5 Jahren zeigten für 1453 Männer zwischen 42 und 60 Jahren ohne vorbestehende KHK, dass sowohl niedrige körperliche Aktivität als auch niedrige kardiorespiratorische Fitness unabhängige Risikofaktoren der Inzidenz eines akuten Myokardinfarktes sind (33). Der prädiktive Wert niedriger körperlicher Aktivität oder kardiorespiratorischer Fitness war geringer gegenüber einer Raucheranamnese, aber ebenbürtig zur KHK-Familienanamnese. Hinsichtlich der Wertigkeit von körperlicher Fitness und körperlicher Aktivität bestand kein Unterschied (33). Insbesondere Ausdaueraktivitäten wie schnelleres Spazierengehen, Joggen, Schwimmen, Skilaufen oder Ballspiele, wenn sie mehr als 2,2

h/Woche ausgeübt werden, führen zu einer Risikosenkung von 60% (33). Der Effekt der körperlichen Fitness, wenn $VO_2\text{max}$ -Werte von $>34 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ erreicht werden, entspricht diesem Effekt (33). Ähnliche Befunde einer inversen, linearen Beziehung zwischen körperlicher Fitness und KHK- bzw. Gesamtmortalität werden in zwei weiteren skandinavischen Studien mit einem längeren Beobachtungszeitraum von 16 bzw. 17 Jahren beobachtet (64). Hier zeigt sich, dass körperliche Fitness möglicherweise einen stärkeren kardio- protektiven Faktor als regelmäßige körperliche Aktivität hat (64), dass es aber nicht allein ausreicht, eine gute körperliche Fitness zu haben (24). Das KHK-Risiko reduziert sich erst, wenn gleichzeitig mehr als 4 Stunden pro Woche leichte körperliche Aktivitäten ausgeübt werden (24). Bei Personen mit niedriger kardiorespiratorischer Fitness kann durch die Aufnahme von regelmäßiger körperlicher Aktivität, wenn sie mit einer Verbesserung der körperlichen Fitness einhergeht, die KHK-Inzidenz und -Mortalität signifikant reduziert werden (5). Insgesamt führt körperliche Aktivität zwar zu einer Erhöhung der durchschnittlichen Lebenserwartung und Verkürzung der durchschnittlichen Krankheitsphasen, eine Änderung des maximalen Lebensalters ist aber nicht zu erwarten (65).

Wichtige weitere Erkenntnisse konnten aus den epidemiologischen Daten von *Blair und Mitarbeitern* gezogen werden. Sie konnten an über 25.000 Männern mit einem Beobachtungszeitraum von 23 Jahren zum einen bestätigen, dass niedrige körperliche Fitness ein vergleichbarer Risikofaktor zu Hypercholesterinämie, Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II und Rauchen ist (74) und zum anderen zeigen, dass die Wertigkeit des Risikofaktors Adipositas differenziert bewertet werden muß, da die gleichzeitige Betrachtung der körperlichen Fitness von ganz entscheidender Bedeutung für das kardiovaskuläre Risiko ist. So konnte beobachtet werden, dass die Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen bei übergewichtigen Personen ($\text{BMI}>27 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$) mit guter körperlicher Fitness (oberste Fitnessquintile) um fast 50% niedriger ist als bei normalgewichtigen Personen mit schlechter körperlicher Fitness und vergleichbar mit dem Risiko von normalgewichtigen Personen mit durchschnittlicher Fitness (74). Diese Daten belegen, dass Adipositas und körperliche Aktivität bzw. Fitness im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen nicht allein betrachtet werden dürfen.

Bedeutung von Entzündungsmediatoren und $\text{TNF-}\alpha$ für die Ausprägung von kardiovaskulär-metabolischen Risikofaktoren

Adipositas und insbesondere der vermehrte Anteil an abdominellem oder viszeralem Fett sowie niedrige körperliche Aktivität und Fitness sind Faktoren, die die Ausprägung von metabolischen Risikofaktoren fördern (61). Dieses wird auch als wesentlicher Grund für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko dieser Patienten angesehen. Bisher wird die Insulinresi-

stenz als pathogenetische Ursache der metabolischen Stoffwechselstörung bei Adipositas gesehen und die gleichzeitige Inzidenz von Insulinresistenz, Dyslipoproteinämie, Hyperkoagulabilität, arterieller Hypertonie und Adipositas als „Metabolisches Syndrom“ oder „Insulinresistenzsyndrom“ bezeichnet (22). Die vermehrte Insulinresistenz bei übergewichtigen Personen ist durch eine reduzierte Anzahl von Insulinrezeptoren bei gleichzeitig eingeschränkter Funktion bedingt (43). Zusätzlich zeigt sich eine Beeinträchtigung des durch Insulin stimulierten Glukosetransports über Zellmembranen von Adipozyten und Muskelzellen, welche durch eine reduzierte Anzahl membranständiger Glukosetransporter wie GLUT-4 bedingt ist (43). Diese Veränderungen führen zu Hyperinsulinämie und Hyperglykämie wie sie typisch sind für Patienten mit Typ II Diabetes mellitus, insbesondere dann, wenn diese übergewichtig sind (43).

Auf der anderen Seite ist bekannt, dass durch regelmäßige körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion die Inzidenz einer Insulinresistenz und Manifestation eines Typ II Diabetes mellitus deutlich gesenkt werden kann (26) und praktisch nicht auftritt, wenn der BMI niedrig ist und regelmäßige körperliche Aktivität ausgeübt wird (26). Die erst kürzlich publizierten Daten des Cooper Institute for Aerobics Research verdeutlichen dieses. So konnte gezeigt werden, dass Personen mit niedriger körperlicher Fitness (unterste Fitnessquintile) ein 1,9-fach erhöhtes Risiko über 6 Jahre haben eine gestörte Glukosetoleranz und ein 3,7-fach erhöhtes Risiko einen Typ II Diabetes mellitus zu entwickeln gegenüber Personen mit guter körperlicher Fitness (besten 40% der Ergometrieergebnisse) (73). Interessanterweise entsprach das Risiko bei Übergewichtigen ($\text{BMI}>27 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$) mit guter körperlicher Fitness dem von Normalgewichtigen mit schlechter körperlicher Fitness, so dass Übergewicht als wichtiger Risikofaktor für die Inzidenz der Insulinresistenz durch gute körperliche Fitness wieder ausgeglichen werden kann (73).

Das Konzept der zentralen Stellung der Insulinresistenz im Risikofaktorengeflecht metabolischer KHK-Risikofaktoren muss allerdings aufgrund neuer tierexperimenteller Studien überdacht werden. Sie sehen vielmehr die Adipositas oder noch eher den Adipozyten als zentrale Regelgröße metabolischer Risikofaktoren. Insbesondere die Synthese und Sekretion von Tumor Nekrose Faktor- α ($\text{TNF-}\alpha$) im Adipozyten scheint hierbei entscheidend für die Ausprägung von Insulinresistenz und weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren zu sein (Abb. 1) (20,21,69). Diese Hypothese der zentralen Bedeutung von $\text{TNF-}\alpha$ für die Entwicklung der mit Übergewicht assoziierten Insulinresistenz ist am Modell von $\text{TNF-}\alpha$ Knock-out-Mäusen eindrücklich bestätigt worden. Diese Tiere können kein $\text{TNF-}\alpha$ synthetisieren; bei ernährungsbedingter Gewichtszunahme entwickeln sie im Gegensatz zum Kontrollkollektiv keine Insulinresistenz (72). Dies verdeutlicht die möglicherweise zentrale Rolle von $\text{TNF-}\alpha$ für die Expression von Insulinresistenz und metabolischen Risikofaktoren.

Diese Befunde sind an sich verblüffend, da $\text{TNF-}\alpha$ mit Kachektin identisch ist, einer Substanz, die Kachexie bei fortgeschrittener Tumorerkrankung oder Sepsis induziert (4). Es

erscheint paradox, dass eine einzige Substanz wie TNF- α sowohl für Kachexie als auch für Adipositas assoziierte metabolische Risikofaktoren verantwortlich zu sein scheint. Diese unterschiedliche Rolle von TNF- α kann aber dadurch erklärt werden, dass bei Adipositas TNF- α direkt in erhöhter Konzentration von Adipozyten exprimiert und sezerniert wird, während bei Tumorkachexie oder Sepsis TNF- α indirekt - also unabhängig von der physiologischen Regulation - ohne Feed-back-Hemmung in Tumorzellen synthetisiert oder endotoxin-induziert in seiner Konzentration erhöht wird (69). Während erstes signalisieren soll, dass weitere Ge-

Lipoproteinen sowie erhöhten Plasminogen-Aktivator Inhibitor-1-Spiegeln (PAI-1) assoziiert (14), eine metabolische Konstellation, die typisch ist für Patienten mit Typ II Diabetes mellitus. Die erhöhten PAI-1-Spiegel werden mit einer erhöhten Transkription in Hepatozyten und die Hypertriglyceridämie mit einer erhöhten hepatischen Synthese und Sekretion von Triglyzeriden sowie einem verminderten Katabolismus aufgrund einer TNF- α -induzierten Hemmung der Lipoproteinlipase (LPL) erklärt (14).

Neben TNF- α kommt einer weiteren Substanz, dem Leptin, in der Informationsübermittlung zwischen peripherem

Adipozyten und zentralen Regulationsmechanismen eine entscheidende Rolle zu (Abb. 1). Hierbei vermittelt eine vermehrte Synthese im Adipozyten und systemische Sekretion von Leptin zentral ein zu hohes Körpergewicht, welches regulativ zu reduziertem Appetit, erhöhter sympathischer Aktivität sowie zu einer erhöhten Thermogenese führt. Leptin, von seiner Sekundärstruktur auch ein Zytokin, zeigt auch eine enge Verbindung zu Entzündungsmediatoren; so ist eine Beziehung zwischen der Synthese von TNF- α und Serumleptin-Konzentrationen zu beobachten (1).

Aufgrund dieser Erkenntnisse muss davon ausgegangen werden, dass die Expression von Zytokinen im Adipozyten sowohl für die Ausprägung von metabolischen Risikoparametern wie Insulinresistenz, Dyslipoproteinämie und Hyperkoagulabilität als auch für die

Regulation des Körpergewichts verantwortlich ist. Hier steuert TNF- α die periphere Regulation metabolischer Risikofaktoren während Leptin die zentrale Informationsübermittlung der Körpergewichts- und Körperkompositionsregulation übernimmt (Abb. 1).

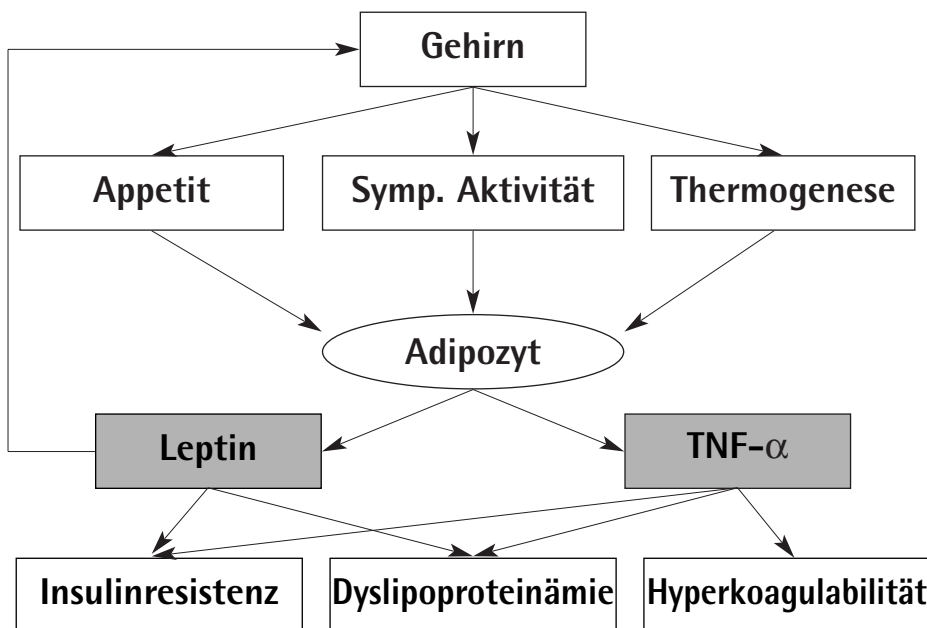


Abbildung 1: Bedeutung von Tumor Nekrose Faktor- α (TNF- α) und Leptin für die Körpergewichtsregulation und Ausprägung von metabolisch-kardiovaskulären Risikofaktoren

wichtszunahme vermieden werden muss, wird bei zweitem fälschlicherweise suggeriert, dass das Körpergewicht zu hoch ist. Eine Gewichtszunahme wird durch Expression von TNF- α im Adipozyten verhindert, indem die Insulinsensitivität reduziert und dadurch der anabole Effekt von Insulin vermindert wird; dieses resultiert in einer reduzierten Speicherung von Energie im Körper (21). Die Induktion einer vermehrten Insulinresistenz wird zumindest teilweise über eine durch TNF- α induzierte Inhibition der Tyrosinkinase-Aktivität der Insulinrezeptoren induziert (29). Zusätzlich kommt es durch Überexpression von TNF- α zu einer Abnahme von membranständigen Glukosetransportern wie GLUT-4 (70), wodurch es neben einer erhöhten Insulinresistenz und Hyperinsulinämie zu einer Hyperglykämie kommt (28). Durch diese Mechanismen führt eine vermehrte Expression von TNF- α im Adipozyten zu einer diabetischen Stoffwechsellaage.

Neben der Induktion einer Insulinresistenz hat die Expression von TNF- α auch direkt Einfluss auf weitere Faktoren des Metabolischen Syndroms wie Dyslipoproteinämie und Hyperkoagulabilität. So ist sie mit einer Hypertriglyceridämie, erhöhten Konzentrationen von Very-low-density

Einfluss von körperlicher Aktivität und Gewichtsverlust auf TNF- α und Leptin als Faktoren der adipositas-assoziierten metabolischen Stoffwechselstörung

Bekannt ist, dass körperliche Aktivität einen entscheidenden Einfluss auf das Immunsystem hat (46,66). Nach intensiver körperlicher Aktivität sind pro- und antiinflammatorische Zytokine wie Interleukin-6 und IL-1-Receptor Antagonist im Plasma erhöht (2,47,48). Der Einfluss körperlicher Aktivität auf Plasma TNF- α oder TNF- α mRNA in zirkulierenden Leukozyten ist nur gering oder fehlt sogar völlig (12,47,48,76). Wenig ist bisher über den Einfluss von Gewichtsreduktion auf

systemische TNF- α -Spiegel bekannt (9), ein signifikanter Einfluss scheint bei gesunden Personen allerdings unwahrscheinlich (28). Eher muss man vom gegensätzlichen ausgehen. So sind erhöhte systemische TNF- α -Spiegel direkt mit der Gewichtsreduktion bei Tumorkachexie assoziiert (69).

Der Einfluss der körperlichen Aktivität und diätetische Gewichtsreduktion auf systemische TNF- α -Spiegel muss allerdings von dem Einfluss auf die Expression von TNF- α im Adipozyten unterschieden werden. So kann trotz einer erhöhten Proteinsekretion von TNF- α pro DNA Einheit Fettgewebe, welches bei übergewichtigen Personen deutlich erhöht ist, nicht unbedingt auf systemische TNF- α -Spiegel rückgeschlossen werden (28). Allerdings gibt es auch aktuelle Hinweise, dass eine Beziehung zwischen abdomineller Adipositas und systemischen TNF- α -Spiegeln bei Kindern und Erwachsenen zu beobachten ist (3,71). So weisen übergewichtige Kinder (BMI > 25 kg·m⁻²) 30% höhere TNF- α -Spiegel auf als Kinder mit einem BMI < 25 kg·m⁻². Zudem konnten wir zeigen, dass die körperliche Fitness von entscheidender Bedeutung für systemische Spiegel von Entzündungsmediatoren ist. So haben übergewichtige und sonst gesunde Kinder mit guter körperlicher Fitness vergleichbare IL-6-Werte wie normalgewichtige Kinder. Kommen Übergewicht und schlechte körperliche Fitness zusammen, liegen die IL-6-Plasmaspiegel um 50% höher (3).

Bisher haben nur zwei Studien den Einfluss von Gewichtsreduktion auf die Expression von TNF- α mRNA in menschlichen Adipozyten untersucht (28,31), die Bedeutung der körperlichen Aktivität steht bisher aus. Die erste Studie von Kern *et al.* (31) untersuchte den Einfluss von Gewichtsreduktion durch eine hypokalorische Diät (520-800 kcal/d) auf TNF- α Expression im Fettgewebe (31). In dieser Studie war der Gewichtsverlust sowohl mit einer reduzierten TNF- α mRNA Expression und TNF- α Proteinsekretion wie auch Reduktion der Lipoproteinlipase-Aktivität assoziiert (31). Die Studie lässt allerdings offen, ob körperliche Aktivität einen Anteil an diesem Effekt hatte („a weight loss program involving a low to very low caloric diet and behavior modification“).

In einer ähnlichen Studie (28) wurde die TNF- α -Expression der abdominalen Adipozyten bei neun übergewichtigen Frauen in einem 4-monatigen Gewichtsreduktionsprogramm untersucht (hypokalorische Diät mit Supplementation von Vitaminen, essentiellen Fettsäuren und Elektrolyten). Durch diese Intervention kam es zu einer Reduktion des BMI von 17% (von 37,6 \pm 1,1 kg·m⁻² auf 32,1 \pm 1,2 kg·m⁻²), welches gleichzeitig mit einer verminderten Expression von TNF- α im Fettgewebe bei 7 von 9 untersuchten Frauen einherging (von 49,4 \pm 5,1 % auf 26,6 \pm 3,6 %, p<0,001). Dieses war eng mit einer signifikanten Verbesserung von Nüchternblutglukosespiegeln assoziiert, signifikante Verbesserungen des Lipidstoffwechsels konnten nicht beobachtet werden.

Hinsichtlich des Einflusses von körperlicher Aktivität auf systemische Leptinspiegel gibt es umfangreichere Daten. So ist bekannt, dass durch Nahrungsumstellung und körperliche Aktivität induzierte Gewichtsreduktion mit einer signifikanten Reduktion zirkulierender Leptinwerte assoziiert ist (10,19,27,32,56,63). Allerdings muss berücksichtigt werden,

dass der alleinige leptinsenkende Effekt durch körperliche Aktivität nur sehr begrenzt ist, wenn Änderungen der Körperfettmasse in die Analyse eingeschlossen werden (56). Unklar bleibt somit, ob körperliche Aktivität auch ohne Änderung der Körperfettmasse zu Reduktion von Leptinspiegeln führen kann und ob Unterschiede in der Art der Belastung von Bedeutung sind. Obwohl die überwiegende Mehrzahl der Studien die Körperfettreduktion als entscheidenden Faktor angesehen haben (10,32,56), gibt es doch auch Hinweise, dass akute körperliche Aktivität (34) und Training auch bei stabilem Gewicht zur Abnahme von Leptinspiegeln führen können (27).

Zusammenfassend zeigen diese Studien, dass durch körperliche Aktivität induzierte Gewichtsreduktion zum einen die TNF- α Expression und zum anderen die Synthese von Leptin im Adipozyten reduzieren kann, ein Mechanismus, der die Ausbildung von metabolischen Risikoparametern beeinflusst. Somit kann hierüber der positive Effekt der körperlichen Aktivität auf die adipositas-bedingte Insulinresistenz erklärt werden.

Resümee

Die Hypothese, dass möglicherweise eine Störung des Entzündungs- bzw. Zytokinstoffwechsels Grundlage für die Ausprägung von Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung bei Adipositas sein könnte, stellt eine völlig neue Sichtweise in der Pathogenese metabolischer Risikofaktoren und Atherogenese dar. Dies Modell integriert die derzeit vermehrt diskutierte Entzündungshypothese in der Genese der Atherosklerose. So erscheinen die Daten über erhöhte Konzentrationen von Entzündungsmediatoren wie C-reaktivem Protein, Fibrinogen, Ferritin oder Interzellulärem Adhäsionsmolekül-1 (ICAM-1) als Prädiktoren einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen (25,58,59,75,78) im Einklang mit aktuellen Befunden hinsichtlich der Bedeutung von Mikroorganismen wie Chlamydia pneumonia in der Entwicklung der Atherosklerose (54). Auch letztere Untersuchungen haben erhöhte Konzentrationen von systemischen Entzündungsmediatoren bei Patienten mit Infektion und manifester koronarer Herzerkrankung beobachten können (53). Dies unterstreicht allgemein die Bedeutung von Entzündungsmediatoren in der Atherogenese (62). Die Expression von TNF- α in Adipozyten ist hier eine weitere interessante Beobachtung. Dass etablierte Therapiestrategien zur Beeinflussung von Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung unter diesem Blickwinkel gesehen werden müssen, zeigen erste Arbeiten zu diesem Thema. So ist eine Gewichtsreduktion mit einer Reduktion der Expression von TNF- α in abdominalen Adipozyten und dadurch verbesserten Insulinsensitivität assoziiert (28), wird die Zytokinproduktion in Makrophagen durch die Einnahme von Acetylsalicylsäure gehemmt (30) und die Beziehung zwischen Erhöhung von C-reaktivem Protein und kardiovaskulärer Morbidität durch Acetylsalicylsäure aufgehoben (58). Zusätzlich kann die Progression der Atherosklerose durch Antibiotikagabe reduziert

werden (44). Auch neue pharmakologische Substanzen wie die antidiabetisch wirkenden Thiazole („Insulinsensitizer“) wirken über eine Hemmung der Expression von TNF- α (55) und verbessern hierüber die Insulinresistenz. Diese Befunde sind weitere Indizien für die Bedeutung von TNF- α in der Regulation kardiovaskulärer Risikofaktoren. Zukünftige Forschungsergebnisse auf diesem Gebiet werden die Bedeutung der Adipositas als kardiovaskulärer Risikofaktor und damit das derzeitige Verständnis der Genese und Therapie metabolischer Risikofaktoren grundlegend verändern. Entscheidend wird hier die Evaluation der körperlichen Aktivität und körperlichen Fitness und die Klärung der physiologischen und pathophysiologischen Mechanismen der körperlichen Aktivität sein, über die das metabolische Risikoprofil und das kardiovaskuläre Risiko der Adipositas reduziert oder sogar aufgehoben werden kann. Diese Erkenntnisse werden von großer Bedeutung für die Prävention und Rehabilitation kardiovaskulärer Erkrankungen sein.

Literatur

1. Bemelmans MH, van Tits LJ, Buurman WA: Tumor necrosis factor: function, release and clearance. [Review]. *Crit Rev Immunol* 16 (1996) 1-11.
2. Berg A, Halle M, Baumstark MW, Keul J, Northoff H: Spontaneously low LDL cholesterol and relation to exercise-induced stress. *Lancet* 347 (1996) 405
3. Berg A, Halle M, Korsten-Reck U, Wolfahrt B, Keul J: Obesity and low physical fitness in adolescence is associated with increased concentrations of inflammatory mediators. *Med Sci Sports Exerc* 31 (1999) S391
4. Beutler B, Greenwald D, Hulmes JD, Chang M, Pan YC, Mathison J, Ulevitch R, Cerami A: Identity of tumour necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin. *Nature* 316 (1985) 552-554.
5. Blair SN, Kohl III HW, Barlow C, Paffenbarger RS, Jr, Gibbons LW, Macera CA: Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA* 273 (1995) 1093-1098.
6. Blair SN, Kohl III HW, Paffenbarger RS, Jr, Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW: Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA* 262 (1989) 2395-2401.
7. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath Jr. CW: Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 341 (1999) 1097-1105.
8. Casassus P, Fontbonne A, Thibault N, Ducimetiere P, Richard JL, Claude JR, Warnet JM, Rosselin G, Eschwege E: Upper-body fat distribution: a hyperinsulinemia-independent predictor of coronary heart disease mortality. The Paris Prospective Study. *Arterioscler. Thromb* 12 (1992) 1387-1392.
9. Caughey GE, Mantzioris E, Gibson RA, Cleland LG, James MJ: The effect on human tumor necrosis factor-alpha and interleukin 1-beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutr* 63 (1996) 116-122.
10. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, et al.: Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 334 (1996) 292-295.
11. Donahue RP, Abbott RD, Bloom E: Central obesity and coronary heart disease in men. *Lancet* 1 (1987) 821-824.
12. Drenth JP, Van Uum SH, Van Deuren M, Pesman GJ, Van der Ven-Jongekrijg, J, Van der Meer JW: Endurance run increases circulating IL-6 and IL-1ra but downregulates ex vivo TNF-alpha and IL-1 beta production. *J Appl Physiol* 79 (1995) 1497-1503.
13. Ekelund LG, Haskell WL, Johnson JL, Whaley FS, Criqui MH, Sheps DS: Physical fitness as a predictor of cardiovascular mortality in asymptomatic north American men. The Lipid Research Clinic mortality follow-up study. *N Engl J Med* 319 (1988) 1379-1384.
14. Feingold KR, Grunfeld C: Role of cytokines in inducing hyperlipidemia. [Review]. *Diabetes* 41 (1992) Suppl 2, 97-101.
15. Filipovsky J, Ducimetiere P, Darne B, Richard JL: Abdominal body mass distribution and elevated blood pressure are associated with increased risk of death from cardiovascular diseases and cancer in middle-aged men. The results of a 15- to 20-year follow-up in the Paris prospective study I. *Int J Obes Relat Metab Disord* 17 (1993) 197-203.
16. Fletcher GF, Balady G, Blair SN, Blumenthal J, Caspersen C, Chaitman B, Epstein S, Froelicher ESS, Froelicher VF, Pina IL, Pollock ML: Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans - A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 94 (1996) 857-862.
17. Folsom AR, Kaye SA, Sellers TA, Hong CP, Cerhan JR, Potter JD, Prineas J: Body fat distribution and 5-year risk of death in older women. *JAMA* 269 (1993) 483-487.
18. Garrison RJ, Higgins MW, Kannel WB: Obesity and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 7 (1996) 199-202.
19. Halle M, Berg A, Garwers U, Grathwohl D, Knisel W, Keul J: Concurrent reductions of serum leptin and lipids during weight loss in obese men with type II diabetes. *Am J Physiol* 277 (1999) E277-E282.
20. Halle M, Berg A, Keul J: Übergewicht als Risikofaktor kardiovaskulärer Erkrankungen und die mögliche Bedeutung als Promotor einer gesteigerten Entzündungsreaktion. *DMW* 30 (1999) 905-909.
21. Halle M, Berg A, Northoff H, Keul J: Importance of TNF-a and leptin in obesity and insulin resistance: a hypothesis on the impact of physical exercise. *Exerc Immunol Rev* 4 (1998) 77-94.
22. Hanefeld M, Scriba P: Das Metabolische Syndrom. *Internist (Berl)* 37 (1996) 679-680.
23. Harris T, Cook EF, Garrison R, Higgins M, Kannel W, Goldman L: Body mass index and mortality among nonsmoking older persons: The Framingham heart study. *JAMA* 259 (1988) 1520-1524.
24. Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F: Physical fitness or physical activity as a predictor of ischaemic heart disease? A 17-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *J Intern Med* 232 (1992) 471-479.
25. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, van de Loo J: Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PRO-CAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb* 14 (1994) 54-59.
26. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS, Jr: Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 325 (1991) 147-152.
27. Hickey MS, Houmard JA, Considine RV, Tyndall GL, Midgette JB, Gavigan KE, Weidner ML, McCammon MR, Israel RG, Caro JF: Gender-dependent effects of exercise training on serum leptin levels in humans. *Am J Physiol* 35 (1997) E 562-E 566
28. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM: Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 95 (1995) 2409-2415.
29. Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM: Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor-alpha. *J Clin Invest* 94 (1994) 1543-1549.
30. Jiang C, Ting AT, Seed B: PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* 391 (1998) 82-86.
31. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB: The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 95 (1995) 2111-2119.
32. Kohrt WM, Landt M, Birge SJ: Serum leptin levels are reduced in response to exercise training, but not hormone replacement therapy, in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 81 (1996) 3980-3985.
33. Lakka TA, Venäläinen JM, Rauramaa R, Salonen R, Tuomilehto J, Salonen JT: Relation of leisure-time activity and cardiorespiratory fitness to the risk of acute myocardial infarction in men. *N.Eng. J Med* 330 (1994) 1549-1554.
34. Landt M, Lawson GM, Helgeson JM, Davila-Roman VG, Ladenson JH, Jaffe AS, Hickner RC: Prolonged exercise decreases serum leptin concentrations. *Metabolism* 46 (1997) 1109-1112.
35. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjöström L: Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J* 289 (1984) 1257-1261.
36. Larsson B, Svärdsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G: Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men

- born in 1913. *Br Med J* 288 (1984) 1401-1404.
37. Lee IM, Manson JE, Hennekens CH, Paffenbarger RS, Jr.: Body weight and mortality. A 27-year follow-up of middle-aged men. *JAMA* 270 (1993) 2823-2828.
 38. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, Speizer FE, Hennekens CH: A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 322 (1990) 882-889.
 39. Manson JE, Nathan DM, Krolewski AS, Stampfer MJ, Willett WC, Hennekens CH: A prospective study of exercise and incidence of diabetes among US male physicians. *JAMA* 268 (1992) 63-67.
 40. Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens CH, Willett WC: Body weight and longevity: A reassessment. *JAMA* 257 (1987) 353-358.
 41. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, Satterfield S, Hebert P, O'Conner GT, Buring JE, Hennekens CH: The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 326 (1992) 1406-1416.
 42. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, Hennekens CH, Speizer FE: Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 333 (1995) 677-685.
 43. Moller DE, Flier JS: Insulin resistance - mechanisms, syndromes, and implications. [Review]. *N Engl J Med* 325 (1991) 938-948.
 44. Mulestein JB, Anderson JL, Hammond EH, Zhao L, Trehan S, Schwobe EP, Carlquist JF: Infection with Chlamydia pneumoniae accelerates the development or atherosclerosis and treatment with Azithromycin prevents it in a rabbit model. *Circulation* 97 (1998) 633-636.
 45. Nielsen S, Jensen MD: Obesity and cardiovascular disease: is body structure a factor? *Curr Opin Lipidol* 8 (1997) 200-204.
 46. Nieman DC: Immune response to heavy exertion. [Review]. *J Appl Physiol* 1997;82:1385-1394.
 47. Northoff H, Enkel S, Weinstock Ch: Exercise, injury, and immune function. *Exerc Immunol Rev* 1 (1995) 1-25.
 48. Northoff H, Weinstock C, Berg A: The cytokine response to strenuous exercise. [Review]. *Int J Sports Med* 15 (1994) Suppl 3, :S167-71.
 49. Paffenbarger RS, Jr., Hyde RT, Wing AL, Hsieh CC: Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med* 314 (1986) 605-613.
 50. Paffenbarger RS, Jr., Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL, Kampert JB: The association of changes in physical activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 328 (1993) 538-545.
 51. Paffenbarger RS, Jr., Lee IM: Physical activity and fitness for health and longevity. *Res Q Exerc Sport* 67 (1996) S11-28.
 52. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, Buchner D, Ettinger W, Heath GW, King AC, et al.: Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 273 (1995) 402-407.
 53. Patel P, Mendall MA, Carrington D, Strachan DP, Leatham E, Molineaux N, Levy J, Blakeston C, Seymour CA, Camm AJ, et al.: Association of Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *Br Med J* 311 (1995) 711-714.
 54. Patel P, Mendall M, Carrington D, Strachan DP, Leatham E, Molineaux N, Levy J, Blakeston C, Seymour CA, Camm AJ, et al.: Association of Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *Br Med J* 311 (1995) 711-714.
 55. Peraldi P, Xu M, Spiegelman BM: Thiazolidinediones block tumor necrosis factor-alpha-induced inhibition of insulin signaling. *J Clin Invest* 100 (1997) 1863-1869.
 56. Perusse L, Collier G, Gagnon J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Nadeau A, Zimmet PZ, Bouchard C: Acute and chronic effects of exercise on leptin levels in humans. *J Appl Physiol* 83 (1997) 5-10.
 57. Peters RK, Cady LD, Bischoff DP, Pike MC: Physical fitness and subsequent myocardial infarction in healthy workers. *JAMA* 249 (1983) 3052-3056.
 58. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 333 (1997) 973-979.
 59. Ridker PM, Hennekens CH, Roitmanjohnson B, Stampfer MJ, Allen J: Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 351 (1998) 88-92.
 60. Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci E, Ascherio A, Spiegelman D, Colditz GA, Willett WC: Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. *Am J Epidemiol* 141 (1995) 1117-1127.
 61. Rönnemaa T, Koskenvuo M, Marniemi J, Koivunen T, Sajantila A, Rissanen A, Kaitsaari M, Bouchard C, Kaprio J: Glucose metabolism in identical twins discordant for obesity. The critical role of visceral fat. *J Clin Endocrinol Metab* 82 (1997) 383-387.
 62. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 362 (1993) 801-809.
 63. Ryan AS, Elahi D: The effects of acute hyperglycemia and hyperinsulinemia on plasma leptin levels - its relationships with body fat, visceral adiposity, and age in women. *J Clin Endocrinol Metab* 81 (1996) 4433-4438.
 64. Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl K: Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med* 328 (1993) 533-537.
 65. Sarna S, Sahi T, Koskenvuo M, Kaprio J: Increased life expectancy of world class male athletes. *Med Sci Sports Exerc* 25 (1993) 237-244.
 66. Shephard RJ, Shek PN: Heavy exercise, nutrition and immune function - is there a connection [Review]. *Int J Sports Med* 16 (1995) 491-497.
 67. Slattery ML, Jacobs DR: Physical fitness and cardiovascular disease mortality. *Am J Epidemiol* 127 (1988) 571-580.
 68. Spataro JA, Dyer AR, Stamler J, Shekelle RB, Greenlund K, Garside D: Measures of adiposity and coronary heart disease mortality in the Chicago Western Electric Company Study. *J Clin Epidemiol* 49 (1996) 849-857.
 69. Spiegelman BM, Hotamisligil GS: Through thick and thin: wasting, obesity, and TNF alpha. [Review]. *Cell* 73 (1993) 625-627.
 70. Stephens JM, Lee J, Pilch PF: Tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor substrate-1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor-mediated signal transduction. *J Biol Chem* 272 (1997) 971-976.
 71. Tsigos C, Kyrrou I, Tsapogas P, Stavridis JC, Raptis SA, Katasilambros N: Circulating tumor necrosis factor alpha concentrations are higher in abdominal versus peripheral obesity. *Metabolism* 48 (1999) 1332-1335.
 72. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS: Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature* 389 (1997) 610-614.
 73. Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL, Kampert JB, Lee CD, Blair SN: The association between cardiorespiratory fitness and impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus in men. *Ann Intern Med* 130 (1999) 89-96.
 74. Wei M, Kampert JB, Barlow CE, Nichaman MZ, Gibbons LW, Paffenbarger RSJ, Blair SN: Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men. *JAMA* 282 (1999) 1547-1553.
 75. Weijenberg MP, Feskens EJ, Kromhout D: White blood cell count and the risk of coronary heart disease and all-cause mortality in elderly men. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 16 (1996) 499-503.
 76. Weinstock C, König D, Harnischmacher R, Keul J, Berg A, Northoff H: Effect of exhaustive exercise stress on the cytokine response. *Med Sci Sports Exerc* 29 (1997) 345-354.
 77. Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH: Weight, weight change, and coronary heart disease in women - risk within the 'normal weight range'. *JAMA* 273 (1995) 461-465.
 78. Wilson TW, Kaplan GA, Kauhanen J, Cohen RD, Wu M, Salonen R, Salonen JT: Association between plasma fibrinogen concentration and five socioeconomic indices in the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Epidemiol* 137 (1993) 292-300.

Anschrift der Autoren:

Priv.-Doz. Dr. med. Martin Halle
 Medizinische Universitätsklinik Göttingen
 Abt. Kardiologie/Pneumologie
 Robert-Koch-Str. 40
 37075 Göttingen
 Tel: 0551/39-0
 E-mail: halle martin@netscape.net