

Aus dem Bereich Innere Medizin III - Klinische und Experimentelle Medizin der
Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

(Prof. Dr. med. Ulrich Laufs)

**Assoziation des Triglyzeridstoffwechsels mit
kardiovaskulären Risikofaktoren und metabolischen
Komorbiditäten bei 514 Patienten mit koronarer
Herzerkrankung:**

Die Homburg *Cream and Sugar* Studie

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der

UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2012

vorgelegt von Stephanie Groenewold, geboren am 14.10.1976 in Leer

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	1
Deutsche Fassung	1
English Summary	3
2. Einleitung	6
2.1 Atherosklerose und KHK	6
2.1.1 Definition	6
2.1.2 Pathophysiologie der Atherosklerose und KHK	6
2.1.3 Ätiologie der Atherosklerose und KHK.....	7
2.1.3.1 Nicht-metabolische Risikofaktoren.....	8
2.1.3.2 Metabolische Risikofaktoren	9
2.1.3.2.1 Dyslipidämie	9
2.1.3.2.2 Insulinresistenz und Hyperinsulinämie	10
2.1.3.2.3 Diabetes mellitus	10
2.1.3.2.4 Abdominelle Adipositas	11
2.1.3.2.5 Metabolisches Syndrom	12
2.2 Triglyzeride und kardiovaskuläres Risiko	13
2.3 Fragestellung und Ziel der Arbeit	17
3. Material und Methoden	19
3.1 Allgemeines	19
3.2 Studienkohorte	19
3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	19
3.2.2 Testgetränke	21
3.2.3 Versuchsdurchführung	21
3.2.4 Anamnese und Werteermittlung	23
3.2.4.1 Anamneseerhebung.....	23
3.2.4.2 Koronarangiographie und Lävokardiographie.....	24
3.2.4.3 Klinische Untersuchung	25
3.2.4.4 Bestimmung des Glukose- und Triglyzeridstoffwechsels.....	26
3.2.4.5 Statistische Analyse.....	28
4. Ergebnisse	30
4.1 Verteilung der Basischarakteristika, klinischer Parameter und kardiovaskulärer Risikofaktoren in der Gesamtkohorte und in verschiedenen Triglyzeridtertilen	30
4.2 Verteilung metabolischer Komorbiditäten im Patientenkollektiv	35

4.3 Nüchtern-TG und postprandiale Triglyzeridkinetik bei Patienten mit normaler gegenüber gestörter Glukosetoleranz.....	36
4.4 Das Metabolische Syndrom ist mit erhöhten Nüchtern- und postprandialen Triglyzeridwerten assoziiert	37
4.5 Der Zusammenhang zwischen Nüchtern-TG und dem absoluten TG-Anstieg nach dem OTT mit Adipositasmarkern ist gegensätzlich zur Assoziation mit dem relativen TG-Anstieg.....	38
4.6 Zusammenhang der Nüchtertriglyzeride und des postprandialen TG-Anstiegs mit der Insulinsensibilität und anderen Lipidrisikofaktoren.....	39
5. Diskussion	41
Bedeutung der Triglyzeride in der Primär- und Sekundärprävention- Welche neuen Erkenntnisse bringt die HCS-Studie?	42
Mechanistische Erklärung der Befunde - Welche Enzyme und Lipoproteine könnten eine Rolle spielen?	44
Limitationen der HCS-Studie	50
Ausblick und klinische Bedeutung der HCS-Studie.....	52
6. Literaturverzeichnis	54
7. Lebenslauf	63
8. Publikationen	66
9. Danksagung	68
10. Anhang	69
Einverständniserklärung.....	69

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting Enzyme)
AHA	American Heart Association
ALT	Alanin-Aminotransferase
Apo	Apolipoprotein
Art. Hypertonie	Arterielle Hypertonie
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
AT1-Rezeptor	Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1
AUC	Fläche unter der Kurve (Area under the curve)
AZ	Aktenzeichen
BMI	Body-Mass-Index
BMS	Unbeschichteter Stent (engl. Bare Metal Stent)
bzw.	beziehungsweise
CETP	Cholesterinester-Transferprotein
DEB	Medikamentenbeschichteter Ballon (engl. Drug-Eluting Balloon)
DES	Medikamentenbeschichteter Stent (engl. Drug-Eluting Stent)
DM	Diabetes Mellitus
EF	Ejektionsfraktion
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ESC	European Society of Cardiology
et al.	et alii
FHTG	Familiäre Hypertriglyzeridämie
FKHL	Familiäre kombinierte Hyperlipidämie
ftG	Nüchterntriglyzeride (engl. fasting triglycerides)
GC	Gesamtcholesterin
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate

GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin 1c
HCS	Homburg Cream and Sugar Study
HDL	High-density lipoprotein
HL	Hepatische Lipase
HMG-Co-A	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HOMA-Index	Homeostasis Model Assessment Index
HR	Hazard Ratio
iAUC	Inkrementelle Fläche unter der Kurve
IDF	International Diabetes Federation
IFG	Pathologische Nüchtern glukose (engl. Impaired Fasting Glucose)
IGT	Gestörte Glukosetoleranz (engl. Impaired Glucose Tolerance)
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low-Density Lipoprotein
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MS	Metabolisches Syndrom
NCEP-ATP III	National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III
OGT	Oraler Glukosetoleranztest
OTT	Oraler Triglyzeridtoleranztest
p.e.	postextrasystolisch
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention (engl. percutaneous coronary intervention)
ppTG	Postprandiale Triglyzeride (engl. postprandial triglycerides)
ppTGmax.	Absolutes Triglyzeridmaximum

PTCA	Perkutane Transluminale Koronarangioplastie
p-Wert	Signifikanzwert
r	Pearson-Korrelationskoeffizient
relTG	Relatives Triglyzeridmaximum
rpm	Umdrehungen pro Minute
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler des Mittelwerts (engl. standard error of the mean)
TG	Triglyzeride
TIA	Transitorisch-ischämische Attacke
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
uvm.	und vieles mehr
VLDL	Very low-density lipoprotein
WHO	World Health Organisation
WHR	Waist-to-Hip-Ratio

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1:** Assoziation von Lipidparametern mit dem Risiko für das Neuauftreten einer koronaren Herzkrankheit.
- Abb. 2:** Übersicht über die Homburg Cream & Sugar Studie.
- Abb. 3:** Patienten in der HCS-Studie mit normaler Glukosetoleranz (n=126), gestörter Glukosetoleranz (n=150) und Diabetes mellitus (n=238).
- Abb. 4:** Patienten in der HCS-Studie mit (n=276) und ohne (n=238) Metabolisches Syndrom.
- Abb. 5:** Parameter des Triglyzeridstoffwechsels in Abhängigkeit von der Glukosetoleranz.
- Abb. 6:** Nüchterntriglyzeride (fTG), postprandiale Triglyzeride (ppTG) und relativer Triglyzeridanstieg (relTG) bei KHK-Patienten mit und ohne Diabetes mellitus oder gestörte Glukosetoleranz.
- Abb. 7:** Anzahl der Patienten in der HCS-Studie mit Metabolischem Syndrom in den Tertilen der Nüchterntriglyzeride (fTG), der postprandialen Triglyzeride (ppTG) und des relativen Triglyzeridanstiegs (relTG).
- Abb. 8:** Nüchterntriglyzeride (fTG), postprandiale Triglyzeride (ppTG) und relativer Triglyzeridanstieg (relTG) bei KHK-Patienten mit und ohne Metabolisches Syndrom.
- Abb. 9:** Korrelation des Body Mass Index (BMI) der Patienten mit den Absolutwerten der Nüchterntriglyzeride (fTG), postprandialen Triglyzeride (ppTG) und des relativen Triglyzeridanstiegs (relTG) nach dem oralen Triglyzerid-Toleranz-Test.
- Abb. 10:** Korrelation des Taillenumfangs als Maß für die abdominelle Adipositas mit (A) den Nüchtern-Triglyzeridkonzentrationen und (B) dem relativen TG-Anstieg nach dem OTT.
- Abb. 11:** HOMA-Index als Indikator der Insulinresistenz und Tertile der

Nüchterntriglyzeride (fTG), der postprandialen Triglyzeride (ppTG) und des relativen Triglyzeridanstiegs (relTG) nach dem OTT bei den Patienten der HCS-Studie.

Abb. 12: HDL-Cholesterinkonzentration und Tertilen der Nüchterntriglyzeride (fTG), der postprandialen Triglyzeride (ppTG) und des relativen Triglyzeridanstiegs (relTG) in der HCS-Studie.

Abb. 13: LDL-Cholesterinkonzentration und Tertilen der Nüchterntriglyzeride (fTG), der postprandialen Triglyzeride (ppTG) und des relativen Triglyzeridanstiegs (relTG) in der HCS-Studie.

Tabellenverzeichnis

- Tab. 1:** Schema zur Klassifikation von Übergewicht und Adipositas.
- Tab. 2:** Definitionskriterien des metabolischen Syndroms (nach WHO und IDF).
- Tab. 3:** Kalorien- und Nährwertangaben der in der HCS-Studie verwendeten Schlagsahne, bezogen auf 100 g bzw. ml.
- Tab. 4:** Methoden zur Bestimmung der Blutparameter in der HCS-Studie, durchgeführt in der Abteilung für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (Zentrallabor) des Universitätsklinikums des Saarlandes.
- Tab. 5:** Klinische und metabolische Charakteristika, bezogen auf alle Patienten der HCS-Studie und stratifiziert durch die Tertilen der Nüchterntriglyzeride (fTG).
- Tab. 6:** Klinische und metabolische Charakteristika, bezogen auf alle Patienten der HCS-Studie und differenziert nach den Tertilen der postprandialen Triglyzeride (ppTG).
- Tab. 7:** Klinische und metabolische Charakteristika bezogen auf alle Patienten der HCS-Studie und bezogen auf die Tertilen des relativen Triglyzeridanstiegs (relTG).

1. Zusammenfassung

Deutsche Fassung

Die vorliegende Promotionsarbeit beschreibt die Assoziation des Triglyzeridstoffwechsels mit den kardiovaskulären Risikofaktoren und den metabolischen Komorbiditäten bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Diese Zusammenhänge wurden mit Hilfe der Daten der Homburg Cream and Sugar (HCS) Studie analysiert.

Die HCS-Studie ist eine am Universitätsklinikum des Saarlandes durchgeführte monozentrische, prospektive Observationsstudie an einer repräsentativen Kohorte von 514 Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung (KHK). Das Hauptziel der HCS-Studie ist die Untersuchung der prognostischen Bedeutung des postprandialen Triglyzeridstoffwechsels bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko. Retrospektive Analysen großer epidemiologischer Studien haben impliziert, dass nicht nüchtern gemessene Triglyzeridkonzentrationen möglicherweise besser mit dem kardiovaskulären Risiko korrelieren als die Nüchternwerte. Bislang gibt es keine Studie, die den Zusammenhang der postprandialen Triglyzeride (TG) mit kardiovaskulären Ereignissen bei Risikopatienten prospektiv untersucht hat.

Da die Nüchtern- und postprandialen Triglyzeride eine hohe individuelle Schwankung aufweisen, wurde zur standardisierten Messung des TG-Metabolismus für die HCS-Studie ein neues metabolisches Testprotokoll entwickelt. Dieses umfasste neben der Durchführung eines oralen Triglyzerid-Toleranztests (OTT, bestehend aus 75g Sahnefett) einen oralen Glukosetoleranztest (OGT, 75g Dextrose), der bei allen Patienten ohne bereits bekannten Diabetes mellitus (DM) verabreicht wurde. Dies war erforderlich, weil bei der Mehrzahl der KHK-Patienten ein pathologischer Glukosestoffwechsel vorliegt, der den TG-Stoffwechsel beeinflusst. Die beiden Testkomponenten wurden sequentiell zugeführt (OGT 3 Stunden nach dem OTT), um die in Pilotstudien gezeigte Interaktion des OTT und des OGT zu vermeiden. Bei den 514 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, wurden die TG nüchtern und 3, 4 und 5 Stunden nach dem OTT gemessen. Die Triglyzeridkinetik wurde dann mit den klinischen Charakteristika, traditionellen und metabolischen

kardiovaskulären Risikofaktoren in Zusammenhang gesetzt.

In der Gesamtkohorte zeigte sich ein ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil der Patienten. Ferner fanden sich metabolische Komorbiditäten bei den meisten KHK-Patienten, so hatten 75% eine pathologische Glukosetoleranz (IGT) bzw. einen DM und mehr als die Hälfte der Patienten hatte ein Metabolisches Syndrom. Die medikamentöse Therapie der Patienten war leitliniengerecht, insbesondere erhielten 95% Statine. Die statistischen Analysen zeigten signifikante Assoziationen der absoluten Nüchtern- und postprandialen TG-Konzentrationen mit vielen traditionellen und metabolischen kardiovaskulären Risikofaktoren. Der relative TG-Anstieg nach dem OTT (in %) war im Gegensatz dazu mit nur wenigen Begleitvariablen assoziiert. Korrelationsanalysen ergaben, dass in der Gesamtgruppe Marker der Adipositas wie BMI und Taillenumfang positiv mit den Nüchtern- und den ppTG, aber invers mit dem relativen TG-Anstieg korreliert waren.

Im nächsten Schritt wurden verschiedene Subgruppen von Patienten untersucht und hinsichtlich ihres TG-Metabolismus miteinander verglichen. Patienten mit IGT/DM und einem Metabolischen Syndrom hatten höhere Nüchtern- und postprandiale TG, aber einen niedrigeren relativen TG-Anstieg. Patienten im oberen Tertil der Nüchtern-Triglyzeride und des absoluten postprandialen Anstiegs nach dem OTT hatten einen signifikant höheren HOMA-Index, ein höheres LDL- und niedrigeres HDL-Cholesterin.

Es fand sich bei Patienten mit IGT/DM, aber nicht bei Patienten mit normaler Glukosetoleranz, eine positive Korrelation von Nüchtern-TG und Taillenumfang. Der absolute postprandiale TG-Anstieg zeigte in dieser Subgruppe keinen Zusammenhang. Der maximale relative Triglyzeridanstieg nach dem OTT war unabhängig von der Glukosetoleranz invers mit dem Taillenumfang korreliert. Bei Patienten mit Metabolischem Syndrom war nur der relative TG-Anstieg mit dem Taillenumfang korreliert, nicht aber die Nüchtern-TG und das absolute postprandiale TG-Maximum.

Die Daten dieser Arbeit bestätigen, dass in Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko sowohl die Nüchtern-TG als auch die postprandialen Triglyzeridwerte Marker

eines pathologischen Metabolismus sind, dies betrifft sowohl den Glukose- und den Lipidmetabolismus als auch die Einzelkomponenten des Metabolischen Syndroms. Dies wurde hier erstmals in einer großen, prospektiven Studie an Hochrisikopatienten mit Hilfe eines standardisierten Triglyzeridbelastungstests in Kombination mit einem sequentiell durchgeführten Glukosetoleranztest gezeigt. Es wurde erstmals festgestellt, dass der relative postprandiale Triglyzeridanstieg anderen Gesetzmäßigkeiten zu folgen scheint. Da er von den meisten anderen Risikofaktoren unabhängig ist, ergibt sich die Hypothese hinsichtlich der Assoziation mit dem Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse, dass insbesondere der relative Triglyzeridanstieg nach dem OTT einen unabhängigen Risikomarker darstellen könnte. Auf Grund des starken statistischen Zusammenhangs des Triglyzeridstoffwechsels mit der pathologischen Glukosetoleranz und dem Metabolischen Syndrom ergibt sich ferner die Hypothese, dass der Einsatz des oralen Triglyzeridtoleranztests insbesondere in der Subgruppe der KHK-Patienten ohne IGT/DM und ohne Metabolisches Syndrom KHK-Patienten mit einem erhöhten, TG-assoziierten kardiovaskulären Risiko identifizieren könnte.

English Summary

The present work investigates the association of triglyceride metabolism with cardiovascular risk factors and metabolic comorbidities in patients with coronary artery disease based on the data of the Homburg Cream and Sugar (HCS) study.

The HCS study is a single centre, prospective, observational study of a representative cohort of 514 patients with stable coronary artery disease (CAD) conducted at the Universitätsklinikum des Saarlandes. The main aim of the HCS study is to explore the prognostic relevance of the postprandial triglyceride (TG) metabolism in patients at high risk for cardiovascular events. Retrospective analyses of large epidemiologic studies have implicated that non-fasting TG may be superior risk predictors compared to fasting triglycerides in primary prevention. However, no prospective study so far has explored the association of postprandial TG and cardiovascular risk in CAD patients.

Since both fasting and postprandial TG have a high individual variability, a novel

metabolic provocation test was developed to obtain standardized measurements of TG metabolism. The test protocol consisted of an oral triglyceride tolerance test (OTT, 75g cream fat) and an oral glucose tolerance test (OGT, 75 D-Glucose), which was given to all patients without known diabetes mellitus (DM). Notably, the majority of CAD patients have impaired glucose tolerance (IGT) or DM, and this metabolic comorbidity may impact on both fasting and postprandial TG concentrations. The two test components were given sequentially (OGT 3 hours after OTT) to avoid the influence of the OGT on the postprandial TG-response induced by the OTT as shown in pilot studies. 514 patients were included in the main study and TG were measured at fasting and 3, 4 and 5 hours after the OTT. Triglyceride kinetics were correlated with clinical characteristics, traditional and metabolic risk factors.

In the total cohort, patients had a high burden of cardiovascular risk factors and metabolic characterization revealed that most patients had metabolic comorbidities such as IGT/DM (75% of the patients) and the metabolic syndrome, which was present in more than half of the cohort. Medical therapy was according to guidelines and 95% received statins.

Fasting TG and the postprandial triglyceride were associated with most traditional or metabolic risk factors. In contrast, the relative postprandial TG increase (in % vs. baseline) was associated with only few other variables. Correlation analyses showed that in the total cohort markers of obesity (i.e. BMI and waist circumference) correlated positively with fasting and ppTG, but inversely with the relative TG increase. In the next step, several subgroups of patients were compared with respect to their TG metabolism. Patients with IGT/DM and a metabolic syndrome had elevated fasting and postprandial TG, but a lower relative TG increase. Patients in the upper tertile of the fasting TG and the absolute postprandial increase after the OTT had a higher HOMA index, a higher LDL- and a lower HDL-cholesterol. Waist circumference positively correlated with fasting TG, but not with the absolute increase, in patients with IGT/DM, but not in patients with normal glucose tolerance. The maximal relative TG increase after the OTT had a negative correlation with waist circumference independently of glucose tolerance status. In patients with the metabolic syndrome, only the relative TG increase, but not the fasting TG or the postprandial maximum, was associated with waist circumference.

The data of this work confirm that in patients at high cardiovascular risk both fasting and postprandial TG are markers of a pathologic metabolism, which holds true for glucose and lipid metabolism as well as every single component defining the metabolic syndrome. This was shown for the first time in a large prospective study in cardiovascular high risk patients using a standardized sequential metabolic provocation test to assess TG and glucose tolerance simultaneously. The analyses showed that the relative postprandial triglyceride increase may be governed by other regulators and mechanisms. Namely, the relative postprandial TG increase is independent of most other risk factors. As parameters of triglyceride metabolism are strongly related to impaired glucose tolerance, diabetes and the metabolic syndrome, it can be speculated that the OTT may be a useful test especially in CAD patients without IGT/DM and without the metabolic syndrome to detect patients with elevated, triglyceride-associated cardiovascular risk.

2. Einleitung

2.1 Atherosklerose und KHK

In den westlichen Industrieländern zählen die Atherosklerose und die daraus resultierenden Folgeerkrankungen wie die koronare Herzerkrankung (KHK), der Myokardinfarkt, der plötzliche Herztod und zerebrale Insulte zu den häufigsten Erkrankungen, die zu dauerhafter Behinderung und/oder zum Tod führen. Die häufigsten Todesursachen waren z.B. im Jahr 2007 Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems; ihnen erlag fast jeder zweite Verstorbene (43 Prozent) [Sterbefälle insgesamt 2007 nach den 10 häufigsten Todesursachen der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; <http://www.destatis.de>].

2.1.1 Definition

Der Begriff Atherosklerose ist definiert als eine variable Kombination von Intimaveränderungen mit fokaler Akkumulation von Lipiden, Entzündungszellen, fibrösem Gewebe und Kalziumablagerungen mit Veränderungen der Media in den Arterien (Lusis, 2000). Hierbei können alle Arterien des Körpers betroffen sein, sowohl die Aorta, die mittelgroßen elastischen Arterien, inklusive kleine Arteriolen. Insbesondere werden die Hauptschlagader, die Koronargefäße, die zerebralen Arterien und die Beinarterien befallen.

Unter der koronaren Herzerkrankung (KHK) versteht man die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzgefäßen (Gross et al., 1996). Es handelt sich dabei um eine multiätiologische Erkrankung mit einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -nachfrage im Myokard, welches zur Angina Pectoris Symptomatik führt (Fuster et al., 1992).

2.1.2 Pathophysiologie der Atherosklerose und KHK

Die Atherosklerose ist eine chronisch-progressive Erkrankung, die bereits in jungen Jahren ihren Anfang nehmen kann und sich im mittleren oder späten Erwachsenenalter manifestiert. Die „response to injury“ Hypothese besagt, dass die Verletzung des Endothels die erste Stufe der Entstehung der Atherosklerose darstellt

(Karsch 1992; Ross 1993; Fuster et al., 1992). Die Verletzung des Endothels kann dabei chemische, immunologische, toxische oder mechanische Ursachen haben (Fuster et al., 1996; Hornbostel et al., 1992; Ross 1993). Zu Beginn kommt es zur Bildung von so genannten „fatty streaks“, bedingt durch lokale entzündliche Veränderungen der Gefäßwand mit Einwanderung von Makrophagen und T-Leukozyten (Sary et al. 1994) und reaktiv zu einem Intimaödem. In diesen Intimaherden lagert sich LDL-Cholesterin ab, wird dort oxidiert (oxidiertes LDL) und von Makrophagen phagozytiert (Steinberg 1997). Diese gehen daran zu Grunde, setzen inflammatorische Mediatoren frei und verbleiben als sogenannte „Schaumzellen“. Folge ist die endotheliale Dysfunktion, die zu einer Änderung der homöostatischen Eigenschaften der Gefäßwand und zur Adhäsion von weiteren Leukozyten führt. Vasoaktive Moleküle, Zytokine und Wachstumsfaktoren werden freigesetzt und durch diese Entzündungsreaktionen folgt die Migration und Proliferation von Fibroblasten und glatten Muskelzellen in die Gefäßwand.

Schreitet dieser Prozess fort, ist die Elastizität des Gefäßes eingeschränkt. Diese Steifigkeit wird durch sukzessive Dilatation zunächst kompensiert, so dass zwar die Arterienwand verdickt, aber zunächst das Gefäßlumen nicht eingeengt ist (Glagov et al. 1987). Das weitere Voranschreiten der Erkrankung führt dann zu einem nekrotischen Zerfall (Falk et al. 1996) und zur Entstehung einer fibrösen Kappe über dem Kern von Lipiden und nekrotischem Gewebe. In diesem Stadium kann das Lumen der Arterie eingeengt werden. Folgen sind Veränderungen des Blutstromes und Einrisse der Atherome. Dies kann zu einer Thrombosierung, gegebenenfalls zu einem Verschluss des Gefäßes und zur Minderperfusion des versorgten Gewebes führen. Folge ist die Ischämie durch Hypoxie der Zellen; im Fall des Kranzgefäßverschlusses eine Myokardischämie.

2.1.3 Ätiologie der Atherosklerose und KHK

Die Atherosklerose ist eine komplexe multifaktorielle Erkrankung, die sowohl durch genetische, als auch durch Umweltfaktoren beeinflusst wird (Chamberlain et al., 1990; Gross et al., 1996; Miserez et al., 1995). Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren bei der Entstehung und Progredienz der Erkrankung eine große Rolle spielen (Castelli 1984; Assmann et al., 1998; Evans et al., 2001). Diese sind vor allem Alter, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, arterielle

Hypertonie, familiäre Disposition und eine Hyperlipidämie (z.B. erhöhtes LDL-Cholesterin) (Smithies & Maeda, 1995; Libby 2000; Fuster et al., 1996). Eine Kombination aus mehreren Faktoren erhöht überproportional die Wahrscheinlichkeit der Entstehung der Erkrankung (Anderson et al., 1991; Foucan et al., 2001). Als unbeeinflussbare Risikofaktoren gelten Alter, Geschlecht und genetische Faktoren (Isselbacher et al., 1995). In der Prävention stehen vor allem die beeinflussbaren Faktoren wie der Nikotinabusus, erhöhtes LDL-Cholesterin oder der Diabetes mellitus im Vordergrund, um die Inzidenz der Atherosklerose zu senken. Als weiterer Risikofaktor ist das Metabolische Syndrom zu nennen, welches ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung der KHK einhergeht und welches vorliegt, wenn mehrere Risikofaktoren wie abdominelle Adipositas, Dyslipidämie und pathologische Glukosetoleranz zusammen vorliegen (Trevisan et al., 1998; Wilson et al., 1999; Isomaa et al., 2001).

2.1.3.1 Nicht-metabolische Risikofaktoren

Das Alter eines Menschen stellt einen Risikofaktor für die Entstehung der Atherosklerose dar. Es konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass bereits bei Kindern „fatty streaks“ nachgewiesen werden konnten (Ross 1993), allerdings nehmen mit ansteigendem Alter die Ausprägung und Häufigkeit der atherosklerotischen Veränderungen der Gefäße und somit die Prävalenz der koronaren Herzerkrankung zu (Wei 1992).

Atherosklerotische Läsionen entstehen bei Männern zeitlich früher als bei Frauen (Tejada et al., 1968). Allerdings gleicht sich das Risiko der Erkrankung bei Frauen nach dem Klimakterium dem der Männer an, was auf den verminderten Östrogenschutz zurückzuführen ist (Liao et al., 1998). Dann allerdings ist die Prognose hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens beim weiblichen Geschlecht sogar deutlich schlechter (Duarte et al., 2002; Vittinghoff et al., 2003).

Das Rauchen ist mit einer stark erhöhten Atheroskleroseinzidenz assoziiert. Die Atherome entstehen vor allem in der Aorta abdominalis und den Arterien der unteren Extremitäten (Fuster et al., 1996). Der Zigarettenrauch beeinflusst durch verschiedene pathogene Mechanismen die Gefäßwand. Er wirkt z.B. proinflammatorisch und vasokonstriktiv (Böttcher and Falk, 1999; Ogston et al., 1970; FitzGerald et al., 1988).

Die arterielle Hypertonie gilt bezüglich der Atherogenese als weiterer primärer

Risikofaktor der KHK. Von einem arteriellen Hypertonus spricht man bei Blutdruckwerten $> 140/90$ mmHg, hochnormale Blutdruckwerte liegen über den normalen Blutdruckwerten ($<130/85$ mmHg) und unterhalb des Grenzwertes für die Hypertonie (European Society of Hypertension / European Society of Cardiology, 2003). Pathophysiologisch gesehen wird die Entstehung von atherosklerotischen Plaques bei erhöhtem Blutdruck beispielsweise durch Scherkräfte, Dehnungsreize und vasoaktive Substanzen beschleunigt (Houston 1992; Castelli 1984; Dzau 1990). Die Hypertonie stellt die häufigste Folgeerkrankung vor allem bei adipösen Menschen dar (Döring 1958). Durch den erhöhten Anteil des Fettgewebes kommt es zur vermehrten Bildung vasoaktiver Hormone. Dies sind unter anderem Angiotensinogen, Endothelin-1, Aldosteron und Leptin (Jahnke 1969), welche bei Übergewichtigen einen direkten Einfluss auf die Entstehung der arteriellen Hypertonie haben. Es wird geschätzt, dass ca. 80% der adipösen Patienten an einem Hypertonus leiden (Parving & Hommel, 1989). Der arterielle Blutdruck und das Risiko für Myokardinfarkte stehen in einer exponentiellen Beziehung. Dies gilt insbesondere für die höheren Altersquantilen. Die Assoziation ist besonders stark für den diastolischen Blutdruck und Schlaganfälle (Mancia 2007)

Zahlreiche Studien konnten belegen, dass auch genetische Faktoren bei der Entstehung der Atherosklerose einen weiteren Risikofaktor darstellen. Gerade in jüngster Zeit haben große genomweite Assoziationsstudien zur Entdeckung einer Vielzahl genetischer Varianten geführt, die mit der koronaren Herzerkrankung assoziiert sind (Schunkert et al., 2011).

2.1.3.2 Metabolische Risikofaktoren

2.1.3.2.1 Dyslipidämie

Fette wie Cholesterin und Triglyzeride sind wasserunlöslich und werden daher im Blut als Lipoproteine transportiert. Eine pathologische Verteilung der Lipoproteine, die nach ihrer Dichte unterschieden werden, nennt man Dyslipidämie oder Dyslipoproteinämie. Eine atherogene Dyslipidämie liegt vor, wenn sich eine Abnahme des high-density Lipoprotein (HDL) Cholesterins, ein Anstieg des low-density Lipoprotein (LDL) Cholesterin und eine Hypertriglyzeridämie mit Anstieg der very-low-density Lipoproteine (VLDL) paaren.

Das National Cholesterol Education Program gibt folgende Normwerte an:

Triglyzeride bis 150 mg/dl, Gesamtcholesterin bis 200 mg/dl, LDL-Cholesterin 70 -

150 mg/dl und HDL-Cholesterin > 40 mg/dl bei Männern und > 50 mg/dl bei Frauen (NCEP-ATP III, 2002).

Eine für das metabolische Syndrom charakteristische Veränderung des Lipidprofils ist die Kombination aus Hypertriglyzeridämie mit einem erniedrigten HDL-Cholesterin und vermehrten kleinen dichten (small dense) LDL-Partikeln, die als besonders atherogen eingestuft werden (Alberti et al., 2009).

Wie bereits beschrieben, wandert oxidiertes LDL in die Gefäßintima ein und bewirkt die Entstehung der Schaumzellen (Ross 1999). Eine Senkung des LDL-Cholesterins reduziert die Inzidenz der KHK und bewirkt bei bereits bestehender KHK eine Verlängerung des ereignisfreien Überlebens (Baigent et al., 2005).

Die LDL-Cholesterinkonzentration im Serum sollte bei Patienten ohne bekannte weitere Risikofaktoren unter 160 mg/dl, bei weiteren bestehenden Risikofaktoren für eine KHK unter 130 mg/dl und bei bereits manifester KHK oder Äquivalent unter 100 mg/dl als Ziel der Sekundärprävention liegen. Bei Patienten mit besonders hohem Risiko wird ein Ziel-LDL < 70mg/dl angestrebt (z.B. akutes Koronarsyndrom). Die erniedrigte HDL-Cholesterin-Konzentration ist ebenfalls mit einem höheren Auftreten der koronaren Herzerkrankung assoziiert (Gordon et al., 1977; Downs 1998; Rubins et al., 1999; Boden 2000).

2.1.3.2.2 Insulinresistenz und Hyperinsulinämie

Die Insulinresistenz ist definiert als ein vermindertes Ansprechen der Zellen des menschlichen Körpers auf Insulin. Dies betrifft vor allem die Muskulatur, die Leber und die Fettzellen (Silbernagl/Lang 1998). Bei der Insulinresistenz kommt es trotz der Hyperinsulinämie durch das verminderte Ansprechen auf Insulin zu einer Hyperglykämie im weiteren Verlauf. Die Insulinresistenz gilt daher als eine Vorstufe des Diabetes mellitus Typ 2. Sie ist multifaktoriell bedingt und kann z.B. medikamentös bedingt sein. Am bedeutsamsten ist die Assoziation mit der Adipositas und mit der körperlichen Inaktivität. Ferner kann eine genetische Disposition für diese Stoffwechselstörung vorliegen (DeFronzo et al. 1992; Eriksson et al. 1989; Yki Jarvinen 1994).

2.1.3.2.3 Diabetes mellitus

In den Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft wird der Diabetes mellitus definiert als Störung des Glukosestoffwechsels, welche als Hauptkriterium eine

chronische Hyperglykämie aufweist. Es kommt zu einer gestörten Insulinsekretion, zu einer verminderten Insulinwirkung oder beidem. Der chronische Überschuss von Glukose im Blut führt zu Mikro- und Makroangiopathien und diabetischen Folgeerkrankungen wie Nephropathie, Retinopathie und Neuropathie.

Eine zentrale Rolle innerhalb der nachweisbaren Störungen des metabolischen Syndroms spielt der Diabetes mellitus Typ 2 (Janka 1996). Insbesondere ein dauerhaft bestehender insulinabhängiger Diabetes mellitus geht mit atherosklerotischen Gefäßveränderungen und einer erhöhten KHK-Inzidenz einher. Ursache sind dabei die durch den Diabetes bedingten Stoffwechseleränderungen wie Dyslipidämie, pro-oxidative und pro-inflammatorische Effekte. (Ross 1993; Grimaldi & Heurtier, 1999). Das KHK-Risiko ist zusätzlich erhöht, da Diabetiker doppelt so häufig einen Hypertonus vorweisen wie Patienten ohne Diabetes. Es besteht ebenfalls eine starke Assoziation des Diabetes mit anderen Risikofaktoren wie der Adipositas. Sowohl die gestörte Glukosetoleranz als auch die abnorme Nüchternglukose zeigen die Entwicklung eines Diabetes mellitus an. Vom kardiovaskulären Risiko her wird ein Diabetes als KHK-Äquivalent angesehen.

2.1.3.2.4 Abdominelle Adipositas

Die Adipositas ist definiert als eine Vermehrung des Körpergewichtes mit übermäßiger Zunahme des viszeralen Körperfettanteils. Das Körperfett dient primär als Energiespeicher. Ein erwachsener Mensch von ca. 70 kg speichert ca. 100.000 kcal in Form von Triglyzeriden in 11-14 kg Fettgewebe (ca. 30×10^9 Fettzellen). Eine Adipositas kann zu Einschränkungen der Mobilität und Lebensqualität mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko führen (WHO 2000). Ein Schema zur Klassifikation von Übergewicht und Adipositas, unabhängig von Geschlecht und Alter, wurde von der WHO veröffentlicht (**Tabelle 1**).

Grundlage ist der Body-mass-index: $BMI = \text{Körpermasse [kg]} / \text{Körpergröße [m]}^2$.

Personen mit einem BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ haben im Vergleich zu Normalgewichtigen ein doppeltes Risiko für einen Hypertonus (Thompson et al., 1999), etwa bei jedem zweiten Adipösen entwickelt sich im Laufe seines Lebens eine arterielle Hypertonie (Wirth 2000), so dass die arterielle Hypertonie mit bis zu 50% die häufigste Begleiterkrankung Adipöser darstellt (Alberti et al., 1998). Die Risiken für Begleiterkrankungen des Übergewichts steigen mit dem Grad der Adipositas (WHO Obesity 2000). Epidemiologische Studien haben auch gezeigt, dass das

Tabelle 1

BMI	WHO-Klassifikation
< 18,5	Untergewicht
18,5-24,9	Normalgewicht
25,0-29,9	Übergewicht
30,0-34,9	Adipositas Grad 1
35,0-39,9	Adipositas Grad 2
> 40	Extreme Adipositas

Tabelle 1: Schema zur Klassifikation von Übergewicht und Adipositas (unabhängig von Geschlecht und Alter) mit Hilfe des Body Mass Index (BMI, kg/m²) nach WHO (World Health Organisation, 2005).

Diabetesrisiko beziehungsweise das Risiko einer Insulinresistenz, proportional zum BMI ansteigt (Colditz et al., 1990; Chan et al., 1994).

Darüber hinaus bestimmt die sogenannte androide Fettverteilung im Gegensatz zur gynoiden Form als Fettverteilungsmuster das metabolische und kardiovaskuläre Risiko, da vor allem für die viszerale Fettmasse eine Korrelation zu metabolischen und kardiovaskulären Komplikationen gezeigt wurde (Després et al., 2001). Die abdominale Adipositas geht mit einer Zunahme der KHK-Inzidenz einher (Schillaci et al., 2004) und die Patienten erleben etwa doppelt so häufig einen Herzinfarkt, wie solche mit einer birnenförmigen Fettverteilung. Zur genaueren Berücksichtigung der Fettverteilung und besseren Einteilung der Adipositas werden daher neben dem BMI auch der Taillenumfang und das Taille-Hüfte-Verhältnis (waist-to-hip-ratio, WHR) eingesetzt.

2.1.3.2.5 Metabolisches Syndrom

Das Metabolische Syndrom bezeichnet die Kombination mehrerer Risikofaktoren, die mit einem erhöhten Risiko für atherosklerotische, kardiovaskuläre Erkrankungen einhergeht (Alberti et al., 2009; Grundy 2007). Das Vorliegen eines Metabolischen Syndroms erhöht deren Wahrscheinlichkeit um nahezu das Doppelte im Vergleich zur Kontrollpopulation (Grundy et al., 2005). Außerdem zeigten Mente et al., dass das Metabolische Syndrom einen wichtigen Risikofaktor für den akuten Myokardinfarkt darstellt (Mente et al., 2010). Die apfelförmige oder viszerale Adipositas stellt die Hauptkomponente des Metabolischen Syndroms dar, sie liegt bei 80% der Betroffenen mit Metabolischem Syndrom vor. Eine weitere wichtige Veränderung bei der Entstehung eines Metabolischen Syndroms ist eine pathologische Glukosetoleranz auf dem Boden einer Insulinresistenz mit einer konsekutiven Hyperinsulinämie (Haffner et al., 1992; Lebovitz 2005). Der aus der Insulinresistenz resultierende Hyperinsulinismus dient als Kompensation des Körpers zur Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase. Das Metabolische Syndrom ist weiterhin mit anderen Stoffwechselstörungen, wie zum Beispiel der Hypertriglyzeridämie und dem arteriellen Hypertonus assoziiert. Die Ursache für die erhöhten TG ist hierbei u.a. eine durch die Insulinresistenz begünstigte gesteigerte Abgabe von Fettsäuren aus dem Fettgewebe, die zur vermehrten hepatischen VLDL-Produktion führt. Die gleichzeitige Vermehrung der small dense LDL-Partikel wird als „atherogene Dyslipidämie“ bezeichnet (Grundy 2004). Jede einzelne dieser

Veränderungen erhöht das Risiko für eine koronare Herzerkrankung (Haffner et al., 1999; Haffner & Cassels, 2003).

Für das Metabolische Syndrom existieren zwei Definitionen, welche auf folgenden Risikofaktoren basieren:

- Hypertriglyzeridämie (Nüchterntriglyzeridwerte $\geq 150\text{mg/dl}$).
- Diabetes mellitus oder eine pathologische Nüchtern glukose (oder Einnahme von Antidiabetika).
- Arterieller Hypertonus (oder die Einnahme von Antihypertensiva).
- Viszerale Adipositas, gemessen durch die waist-to-hip-ratio (WHO) bzw. durch den Taillenumfang (IDF).
- HDL- Cholesterinerniedrigung (geschlechtsspezifisch).

2009 wurde von Alberti et al. eine harmonische Definition des Metabolischen Syndroms vorgeschlagen (**Tabelle 2**).

2.2 Triglyzeride und kardiovaskuläres Risiko

Seit ca. drei Jahrzehnten wird die Nüchtern-Triglyzeridkonzentration im Serum mit dem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen in Verbindung gebracht (Hulley et al. 1980). Die verfügbaren epidemiologischen Studien hatten allerdings heterogene Resultate.

Genetische Erkrankungen, die mit erhöhten Serumtriglyzeriden einhergehen, sind vor allem die familiäre Hypertriglyzeridämie (FHTG), die familiäre kombinierte Hyperlipidämie (FKHL), die Chylomikronämie und die familiäre Dysbetalipoproteinämie. Das kardiovaskuläre Risiko ist bei einer reinen familiären Hypertriglyzeridämie und Chylomikronämie wahrscheinlich nicht, bei gleichzeitigem Vorliegen eines Metabolischen Syndroms jedoch deutlich gesteigert (Custodis & Laufs, 2011). Unzweifelhaft belegt ist das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei der FKHL, welche die häufigste Fettstoffwechselstörung bei Männern mit vorzeitiger KHK darstellt. Die familiäre Dysbetalipoproteinämie geht ebenfalls mit einem höheren Risiko für eine frühzeitige KHK und atherosklerotischen Manifestationen in anderen Gefäßprovinzen einher. Die beschriebenen hereditären Erkrankungen treten in einer Häufigkeit von 1:50-1:2000 auf. In jüngster Zeit werden zunehmend Polymorphismen

Tabelle 2

Kriterien	WHO-Definition	IDF-Definition
1. Erhöhte Nüchtern-Triglyzeridkonzentration	≥ 150mg/dl oder medikamentöse Behandlung erhöhter Triglyzeride.	≥ 150mg/dl oder medikamentöse Behandlung erhöhter Triglyzeride.
2. Diabetes mellitus	Diabetes in der Anamnese Nüchtern glukose ≥100mg/dl Behandlung mit Antidiabetika	Diabetes in der Anamnese Nüchtern glukose ≥100mg/dl Behandlung mit Antidiabetika
3. Erhöhter Taillenumfang	Hohes Risiko: Bei Männern: Taillenumfang ≥ 94 cm Bei Frauen: Taillenumfang ≥ 80 cm Besonders hohes Risiko: Bei Männern: Taillenumfang ≥ 102 cm Bei Frauen: Taillenumfang ≥ 88 cm	Bei Männern: Taillenumfang ≥ 94 cm Bei Frauen: Taillenumfang ≥ 80 cm
3.a Erhöhte Waist-to-Hip-Ratio	Bei Männern: WHR ≥ 0,90 Bei Frauen: WHR ≥ 0,85	
4. Erniedrigtes HDL-Cholesterin	Bei Männern: HDL-Cholesterin < 35 mg/dl oder die Einnahme von Lipidsenkern Bei Frauen: HDL-Cholesterin < 40 mg/dl	Bei Männern: HDL-Cholesterin < 40 mg/dl oder die Einnahme von Lipidsenkern Bei Frauen: HDL-Cholesterin < 50 mg/dl
5. Arterieller Hypertonus	Behandelte arterielle Hypertonie oder ein Blutdruck ≥ 130/85 mmHg.	Behandelte arterielle Hypertonie oder ein Blutdruck ≥ 130/85 mmHg.

Tabelle 2: Definitionskriterien des metabolischen Syndroms (nach WHO und IDF). Abkürzungen: WHR, Waist to hip ratio; WHO, World health organisation; IDF, International Diabetes Federation; HDL, High Density Lipoprotein. Quelle: Alberti et al., Circulation 2009

in Apolipoproteinen und TG-metabolisierenden Enzymen charakterisiert, die ebenfalls mit dem kardiovaskulären Risiko assoziiert sind. Als Beispiel ist die Studie von Sarwar et al. (Lancet 2010) zu nennen, bei der gezeigt wurde, dass ein Polymorphismus des ApoA5-Gens mit höheren Serumtriglyzeriden (aber nicht HDL- und LDL-Cholesterin) und einer höheren KHK-Inzidenz einhergeht. Neben den genetischen Ursachen für erhöhte Serumtriglyzeride gibt es eine große Zahl sekundärer Ursachen für Hypertriglyzeridämien, neben der genannten Dyslipidämie bei Diabetes mellitus und beim Metabolischen Syndrom sind dies zum Beispiel nutritive Ursachen (v.a. Alkoholkonsum), endokrinologische (Hypothyreose, Cushingsyndrom) und Speicherkrankheiten, eine Niereninsuffizienz bzw. ein nephrotisches Syndrom sowie bestimmte Medikamente (Steroide, Antidepressiva, Proteaseinhibitoren, Diuretika, Betablocker uvm.). Bei diesen sekundären Hypertriglyzeridämien ist nicht systematisch untersucht, inwiefern die erhöhten Triglyzeride unabhängig das kardiovaskuläre Risiko erhöhen (Custodis & Laufs, 2011).

Es existieren mehrere Metaanalysen zu der Fragestellung, ob erhöhte Nüchtern-TG-Konzentrationen in der Bevölkerung bei Personen ohne bekannte Herz-Kreislaufkrankungen unabhängig das Erkrankungsrisiko bzw. die Ereignisrate erhöhen. Die erste dieser Metaanalysen war die Veröffentlichung von Austin, Hokanson und Edwards (Am J Cardiol. 1998). Die Analyse der Daten von 17 Bevölkerungsstudien an 46.413 kaukasischen Männern mit einem mittleren Follow-Up von 8,4 Jahren und an 10.864 Frauen mit einem mittleren Follow-Up von 11,4 Jahren zeigte eine große Heterogenität der Studien, insgesamt aber eine Assoziation der TG mit der KHK-Inzidenz (32% relativer Risikoanstieg pro mmol/l TG-Anstieg bei Männern und 76% bei Frauen), die durch Adjustierung für z.B. HDL-Cholesterin zwar vermindert wurde, aber signifikant blieb. Eine weitere Metaanalyse von Sarwar et al. (Circulation 2007) fasste die Ergebnisse von 29 Studien an insgesamt 262.525 Personen zusammen. Die Autoren zeigten, dass vergleichbar zur erstgenannten Metaanalyse Personen im oberen Tertil der logarithmierten Nüchterntriglyzeride nach Adjustierung für verschiedene traditionelle Risikofaktoren ein höheres Risiko für das Neuauftreten einer KHK hatten (Adjustierte Odds Ratio 1,72; 95%-Konfidenzintervall 1,56- 1,90).

Die jüngste und bislang größte Metaanalyse der Emerging Risk Factor Collaboration

von 68 Studien mit 302.430 Teilnehmern ohne bis dato bekannte kardiovaskuläre Erkrankung erbrachte ebenfalls, dass die Nüchtern-TG konzentrationsabhängig mit der Inzidenz einer koronaren Herzerkrankung korrelieren (Abbildung 1). Diese Beziehung war allerdings nur für eine minimale Adjustierung (Alter und Geschlecht) stabil, aber nicht sobald andere Lipidparameter wie HDL oder Non-HDL in das statistische Modell aufgenommen wurden. Für das HDL-Cholesterin war der konzentrationsabhängige Zusammenhang mit der KHK-Inzidenz auch nach Adjustierung stabil (**Abbildung 1**).

Aktuell wird daher von den Fachgesellschaften die Rolle der Serumtriglyzeride als unabhängiger Risikofaktor weiter diskutiert bzw. die Frage, welche Bedeutung eine Senkung der Triglyzeridwerte für die Sekundärprävention bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen hat (Chapman et al., 2011; Miller et al., 2011; Jackson et al., 2012). Es steht fest, dass eine Hypertriglyzeridämie oft ein Risikomarker ist, der mit einem atherogenen Lipidprofil einhergeht und der oft mit anderen Risikofaktoren vergesellschaftet ist.

Im Vergleich zum LDL- und HDL-Cholesterin sind die Triglyzeride aufgrund ihrer großen Variabilität ein schwieriger Parameter zur Messung des kardiovaskulären Risikos. Die Serumkonzentration triglyzeridreicher Lipoproteine (z.B. Chylomikronen und VLDL) hängen stark vom Zeitpunkt und der Art der Nahrungsaufnahme ab. Daher ist die intra-individuelle Variabilität der Werte groß (Jackson et al., 2012; Lopez-Miranda et al., 2007). Außerdem beeinflussen andere metabolische Faktoren wie die Insulinresistenz und die genetische Disposition die individuellen Nüchterntriglyzeridwerte und die postprandiale Triglyzeridkinetik (Di Angelantonio et al., 2009; Miller et al., 2011; Fontbonne et al., 1989; Ginsberg 2000; Brunzell 2007). Die gestörte Glukosetoleranz und der Diabetes mellitus werden bei einem signifikanten Anteil von Patienten nicht diagnostiziert, dies dürfte für die epidemiologische Assoziation der Triglyzeride mit kardiovaskulären Erkrankungen sehr bedeutsam sein. Die Glukosetoleranz und die postprandialen Triglyzeride wurden bisher nie gemeinsam in einer größeren Kohorte bestimmt (Jackson et al., 2012; Ridker et al., 2008; Cohn 2006).

Die Serumlipidkonzentration wird üblicherweise nüchtern bestimmt. Einer der wichtigsten Gründe dafür ist die Bestimmung des LDL-Cholesterins mit Hilfe der Friedewald-Formel (Friedewald et al., 1972). Daher basieren die meisten klinischen

Abb. 1

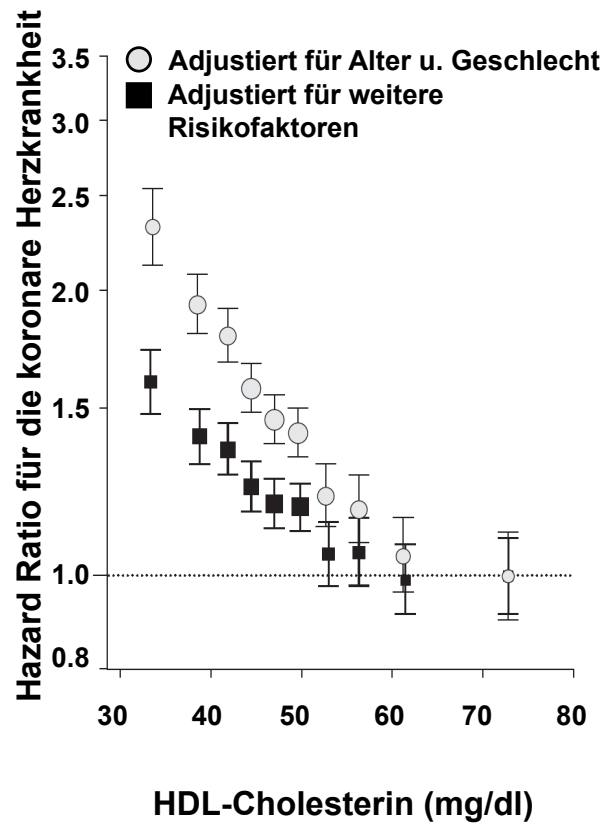
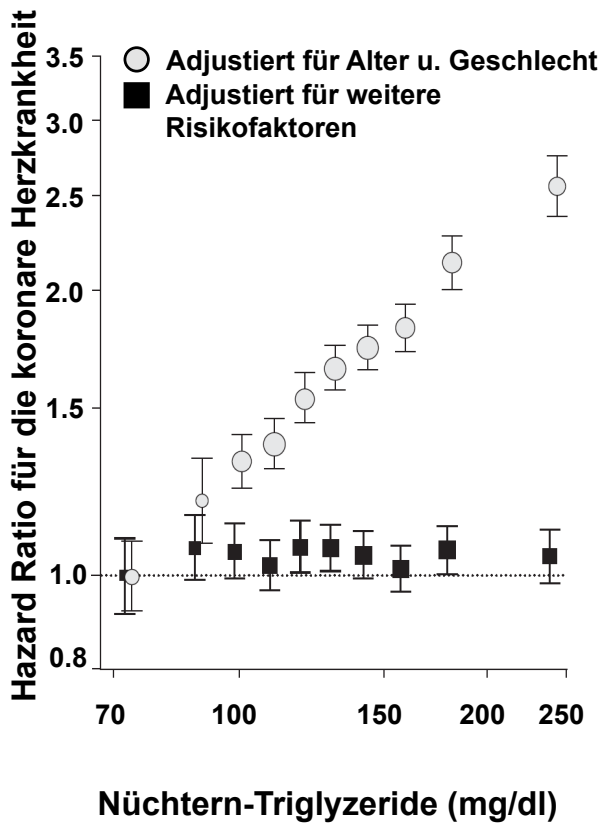


Abb. 1: Assoziation von Lipidparametern mit dem Risiko für das Neuaufreten einer koronaren Herzkrankheit. Gezeigt ist das Risiko bei ansteigenden Nüchtern-Triglyzeriden (links) bzw. HDL-Cholesterin (rechts), jeweils minimal adjustiert (Kreise) und adjustiert für weitere Risikofaktoren (Quadrate). Quelle: Emerging Risk Factors Collaboration, JAMA 2009.

Studien und darauf basierende Leitlinienempfehlungen auf der Messung der Nüchterntriglyzeride (Chapman et al., 2011; Miller et al., 2011). Allerdings könnten die Triglyzeridwerte nach dem Essen stärker mit den atherogenen Remnants aus dem Abbau der triglyzeridreichen Lipoproteine korrelieren (Beigneux et al., 2007; Goldberg et al., 2008). Durch die Hydrolyse der postprandial erhöhten triglyzeridreichen Lipoproteine entstehen kleine cholesterinreiche Remnantlipoproteine. Diese üben einen atherogenen Effekt aus. Durch die Lipolyse triglyzeridreicher Lipoproteine entlang der Gefäßwand kommt es zur Entstehung potentiell endotheltoxischer oxidierter Fettsäuren (Goldberg et al., 2011). Die Atherosklerose wurde bereits vor Jahrzehnten als ein „postprandiales Phänomen“ vermutet (Moreton 1950; Zilversmit 1979).

Subgruppenanalysen der Copenhagen City Heart Studie (Nordestgaard et al., 2007), der Norwegian Counties Studie (Lindman et al., 2010) und der Women`s Health Studie (Bansal et al., 2007) zeigten, dass die postprandialen Triglyzeride in der Primärprävention einen besseren Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellen als die Nüchterntriglyzeridwerte. Nordestgaard zeigte 2007, dass erhöhte nicht nüchtern gemessene Triglyzeridwerte („non-fasting TG“) mit einem erhöhten Risiko für einen Myokardinfarkt, eine ischämische Herzerkrankung und Tod assoziiert sind. Es wurden über einen Zeitraum von 26 Jahren 7587 Frauen und 6394 Männer beobachtet. Dabei wurden die primären Endpunkte Myokardinfarkt, ischämische Herzerkrankung und Tod in Bezug zu den postprandial ermittelten Triglyzeridwerten gesetzt. Vor allem bei Frauen mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie z.B. ein erhöhter BMI, Diabetes Mellitus, arterielle Hypertonie und Rauchen zeigten sich signifikant höhere postprandiale Triglyzeridwerte.

Bei steigenden Serumkonzentrationen der postprandialen Triglyzeride ergab sich eine Hazard-Ratio für Myokardinfarkt bei Frauen von 1,7 bis 5,4. Bei Männern von 1,4 bis 2,4. Für eine koronare Gefäßerkrankung bei Frauen 1,4 bis 2,6 und bei Männern 1,1 bis 1,5. Das Risiko zu versterben lag bei Frauen bei einer HR von 1,3 bis 3,3 und bei Männern von 1,2 bis 1,8. Es zeigte sich also vor allem bei den weiblichen Probanden ein Zusammenhang zwischen erhöhten postprandialen Triglyzeridwerten und dem Risiko eines der oben genannten primären Endpunkte.

Weitere Evidenz für eine Assoziation zwischen erhöhten Triglyzeridwerten nach dem Essen und der Inzidenz der koronaren Herzkrankheit bei gesunden Frauen fand sich

in der Women`s Health Studie (Bansal et al., 2007). In der Studie wurden 26509 ursprünglich gesunde Teilnehmerinnen im Mittel 11,4 Jahre beobachtet, mit dem Ziel, die Risikofaktoren für künftige kardiovaskuläre Ereignisse zu ermitteln. Als kardiovaskuläre Ereignisse wurden der Myokardinfarkt, der ischämische Schlaganfall, eine koronare Revaskularisierung oder der kardiovaskuläre Tod definiert. In einer retrospektiven Analyse der Studie fand sich, dass 20118 Frauen bei der Vorstellung nüchtern waren und 6391 Frauen gefrühstückt hatten. In der Analyse wurde die Assoziation der Nüchterntriglyzeride und der nicht nüchtern gemessenen Werte nach einer Nahrungskarenz von mindestens 8 Stunden verglichen. Es zeigten sich bei Frauen mit erhöhten Triglyzeridwerten, unabhängig ob nüchtern oder nicht nüchtern, vermehrt kardiovaskuläre Risikofaktoren oder Kriterien für das Metabolische Syndrom wie z.B. arterieller Hypertonus, erhöhter BMI und Diabetes mellitus. Ungefähr 1000 Teilnehmerinnen erlitten während des Beobachtungszeitraums ein kardiovaskuläres Ereignis (276 Myokardinfarkte, 265 Schlaganfälle, 628 Revaskularisierungen, 163 Todesfälle). Sowohl die nüchtern ermittelten Triglyzeride als auch die postprandialen Werte zeigten sich prädiktiv für kardiovaskuläre Ereignisse unter Berücksichtigung von Alter, Blutdruck, Rauchen und Hormonersatztherapie.

Der Zusammenhang der nüchtern ermittelten Triglyzeridwerte ging nach Adjustierung für Gesamt-, HDL-Cholesterin und Parametern einer Insulinresistenz verloren. Die bei Teilnehmerinnen 2-4 Stunden nach Nahrungsaufnahme ermittelten Triglyzeridwerte zeigten dahingegen eine starke, statistisch unabhängige Assoziation mit dem Auftreten eines primären Endpunkts.

2.3 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Auf dem Boden der genannten Studien wurde die Idee zur „Homburg Cream and Sugar“ (HCS) Studie konzipiert. Es wurde dazu ein metabolisches Testprotokoll entwickelt, um die prospektive Bedeutung der postprandialen Triglyzeridwerte in Abhängigkeit von der Glukosetoleranz zur ermitteln. Nach diesem speziell für die Studie entwickelten und im Vorfeld charakterisierten kombinierten oralen Glukose- und Triglyzerid-Toleranztest wurden daraufhin bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung die Nüchtern- und postprandialen Triglyzeride nach einem standardisiertem Testprotokoll gemessen und in Bezug zu den anderen

Risikofaktoren gesetzt.

Der Einschluss der Patienten und die Testdurchführung erfolgten gemeinsam mit zwei weiteren medizinischen Doktoranden der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Laufs in der Klinik für Innere Medizin III - Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes, Frau cand. med. A. Filmer und Herrn cand. med. M. Fritsch.

Die wissenschaftliche Fragestellung der HCS-Studie ist, ob sich durch die simultane Bestimmung der postprandialen Triglyzeride und der Glukosetoleranz die kardiovaskuläre Risikoprädiktion verbessern lässt und in welcher Beziehung die postprandial erhobenen Triglyzeridwerte mit den anderen Risikofaktoren für die Entstehung und Progression der Atherosklerose stehen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Analyse der Interaktionen der traditionellen und insbesondere der metabolischen Risikofaktoren mit der Triglyzeridkinetik.

3. Material und Methoden

3.1 Allgemeines

Die Homburg Cream and Sugar (HCS) Studie ist eine monozentrische, prospektive klinische Observationsstudie an Patienten mit koronarer Herzerkrankung, die in der Klinik für Innere Medizin III - Universitätsklinikum des Saarlandes durchgeführt wurde. Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes genehmigt (AZ 170/07) und hat die Studiennummer NCT00628524. Ferner erfolgte die Studie gemäß der Richtlinien der Deklaration von Helsinki in der aktuellen Fassung von 2008. Die Erfassung und Auswertung der patientenbezogenen Daten erfolgte unter Berücksichtigung des Datenschutzgesetzes. Eine schriftliche Einverständniserklärung (siehe Kapitel 10 – Anhang) aller Probanden nach ausführlicher Aufklärung wurde als generelle Voraussetzung für die Teilnahme eingeholt. Umfangreiche Pilotexperimente zur postprandialen Triglyzeridkinetik bei jungen gesunden Probanden, älteren Personen ohne koronare Herzkrankheit und bei Patienten mit KHK wurden im Vorfeld der HCS-Studie von Herrn cand. med. Marco Fritsch durchgeführt. Die Patientenrekrutierung, die Datenerhebung und in die im Folgenden beschriebenen metabolischen Tests wurden zusammen mit Herrn Fritsch und Frau cand. med. Anja Filmer durchgeführt.

3.2 Studienkohorte

Von Februar 2008 bis Juli 2009 wurden über 18 Monate konsekutiv insgesamt 514 Patienten, die sich in der Klinik für Innere Medizin III auf Grund einer Herzkatheterdiagnostik befanden, eingeschlossen. Um geeignete Patienten für die Studie zu rekrutieren, wurden im genannten Zeitraum insgesamt 3125 Herzkatheterbefunde gescreent. Dabei wurde nach spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien vorgegangen, die im Folgenden erörtert werden.

3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden in die Studie volljährige Patientinnen und Patienten, bei denen in der Herzkatheterdiagnostik eine koronare Herzerkrankung diagnostiziert

war. Diese wurde definiert als (1) eine bereits bekannte koronare Herzerkrankung mit aktueller Kontrollangiographie mit oder ohne aktuelle Notwendigkeit einer perkutanen Koronarintervention (PTCA und oder Stenting) oder (2) eine neu diagnostizierte koronare Herzerkrankung mit einer mindestens 50%-igen Stenose eines Herzkranzgefäßes mit oder ohne aktuelle Notwendigkeit einer Koronarintervention. Bei allen in Frage kommenden Patienten erfolgte am Abend nach der Herzkatheteruntersuchung ein ausführliches Aufklärungsgespräch und nur Patienten, die schriftlich einwilligten, wurden eingeschlossen.

Der Einschluß in die HCS-Studie konnte nur erfolgen, wenn keine der folgenden Ausschlusskriterien vorlagen. Alle KHK-Patienten mit einem Myokardinfarkt innerhalb des letzten Monats wurden ausgeschlossen, weil sie ein erhöhtes Rezidivrisiko für ein erneutes ischämisches Ereignis haben als Patienten mit stabiler KHK. Patienten mit einer geplanten operativen Myokardrevaskularisation konnten nicht teilnehmen, weil bei diesen Patienten das Risiko einer Koronarischämie im Beobachtungszeitraum durch die Operation deutlich reduziert wird. Patienten mit einer manifesten Herzinsuffizienz ($EF \leq 30\%$) oder Patienten mit einer aktuellen kardialen Dekompensation wurde ausgeschlossen, da diese ein anderes Ereignisprofil aufweisen als solche mit einer stabilen KHK und einer erhaltenen linksventrikulären Funktion. Weiterhin wurden Patienten mit einer schweren Leber- und Nierenfunktionsstörung (definiert als GOT / GPT > das Dreifache der Normwerte bzw. GFR <30ml/min) auf Grund der dabei häufig vorliegenden sekundären Fettstoffwechselstörungen ausgeschlossen. Dies galt auch für Patienten mit Fettunverträglichkeit auf Grund einer chronischen Pankreatitis oder bei bekannten schweren Darmerkrankungen oder chronischen Diarrhöen. Wenn die Patienten über eine ausgeprägte Unverträglichkeit gegenüber Milchprodukten berichteten, wurden sie ebenfalls ausgelassen. Zum Ausschluss führten ferner prognostisch relevante maligne Grunderkrankungen, psychiatrische Erkrankungen mit der Möglichkeit einer reduzierten Compliance, Suchterkrankungen und neurologische Erkrankungen mit Gefahr der Aspiration des Testgetränks.

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden vor Einschluss in die Studie durch das Aufklärungsgespräch und die vorliegenden medizinischen Unterlagen in der Krankenakte geprüft. Bei Zustimmung der Patienten zur Teilnahme an der HCS-Studie erfolgte die schriftliche Einverständniserklärung am Abend vor dem Test.

3.2.2 Testgetränke

Als Testgetränk für die Überprüfung des postprandialen Triglyzeridanstiegs wurden allen Patienten 250ml Schlagsahne der Firma Landliebe ungeschlagen und ungezuckert verabreicht, die Inhaltsstoffe finden sich in **Tabelle 3**.

Ein oraler Glukosetoleranztest (OGT) wird nach aktuellen Leitlinien (American Diabetes Association 2012) mit 75g D-Glukose durchgeführt und die Blutzuckerbestimmungen erfolgen bei Erwachsenen nüchtern und nach 2 Stunden. Wir verwendeten für den OGT den ACCU-CHEK® Dextro® O.G-T. der Firma Roche (Mannheim, Deutschland). Dieser beinhaltet in 300ml ein Mono- und Oligosaccharid-Gemisch, das nach enzymatischer Spaltung einer Menge von 75g wasserfreier Glukose entspricht. Der physiologische Kalorienwert beträgt 300 kcal (1.256 kJ). Sonstige Bestandteile sind Johannisbeermuttersaft, Kaliumsorbat (Konservierungsmittel) und gereinigtes Wasser. ACCU-CHEK® Dextro® enthält 0,01-0,06 Vol.-% Alkohol, da der aus Geschmacksgründen zugesetzte Johannisbeermuttersaft Spuren von Alkohol enthält. Bei Probanden mit einem medikamentös behandelten Diabetes mellitus wurde auf den oralen Glukosetoleranztest verzichtet.

3.2.3 Versuchsdurchführung

Bei der HCS-Studie kam erstmals ein sequentielles metabolisches Testprotokoll zum Einsatz, bei dem die postprandiale Glukose- und Triglyzeridtoleranz in einer Sitzung innerhalb von 5 Stunden gemessen werden können. Die Notwendigkeit für die sequentielle Applikation der beiden Testgetränke ergibt sich aus den erwähnten Pilotstudien von Herrn cand. med. Marco Fritsch, die in seiner Promotionsarbeit detailliert beschrieben werden.

Am Vortag der Studiendurchführung wurde bei den teilnehmenden Patienten jeweils ein individuelles Aufklärungsgespräch geführt und eine schriftliche Einverständniserklärung zur Durchführung der Studie eingeholt. Die Probanden erhielten um 18 Uhr am Tag der Herzkatheteruntersuchung ein kaltes Krankenhausabendessen und wurden angewiesen, ab 20 Uhr nüchtern zu bleiben.

Am folgenden Tag wurde den Probanden zur Bestimmung der Nüchternwerte

Tabelle 3

Fett	32,0 g
-davon gesättigte Fettsäuren	21,0 g
Brennwert	1276/310 kcal
Eiweiß	2,3 g
Kohlenhydrate	3,1 g
-davon Zucker	3,1 g
Ballaststoffe	0,0 g
Natrium	0,04 g

Tabelle 3: Kalorien- und Nährwertangaben der in der HCS-Studie verwendeten Schlagsahne der Firma Landliebe, bezogen auf 100 g bzw. ml.

Quelle: http://www.landliebe.de/produkte/schlagsahne_195_198.htm

morgens zwischen 6.30 Uhr und 7.30 Uhr Blut aus der liegenden Venenverweilkanüle oder, wenn diese nicht mehr rückläufig war, durch Punktion einer Unterarmvene entnommen und folgende Parameter ermittelt: Glukose im Serum, Insulin, Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Nüchterntriglyzeride (fTG). Die folgenden Parameter des Routinelabors wurden, sofern noch nicht vom Vortag vorliegend, mitbestimmt: Kleines Blutbild, CRP, Kreatinin und GFR, HbA1c, ASAT, ALT, Hämoglobin und TSH.

Im Anschluss wurde um 8 Uhr unter Aufsicht die orale Aufnahme der Schlagsahne innerhalb von 5-10 Minuten getrunken. Während der Durchführung bis zum Ende des Tests sollten die Patienten nur Wasser oder ungesüßten Tee zu sich zu nehmen und körperlich inaktiv bleiben. Die zweite Blutentnahme zur Bestimmung der Glukose-, Insulin- und Triglyzeridkonzentration erfolgte zur Stunde 3 nach Aufnahme des Sahnegetränkes. Danach wurde um 11Uhr innerhalb von 5-10 Minuten der OGT von allen Patienten getrunken, die keinen medikamentös behandelten Diabetes mellitus hatten. Es folgten zwei weitere Blutentnahmen um 12Uhr und um 13Uhr (Stunde 4 und 5 nach dem OTT bzw. Stunde 1 und 2 nach dem OGT wo zutreffend), bei denen ebenfalls die Glukose-, Insulin- und Triglyzeridkonzentration gemessen wurden. Alle Blutuntersuchungen wurden in der Abteilung für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (Zentrallabor) des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt. **Tabelle 4** zeigt die verwendeten Bestimmungsmethoden.

Bei Patienten mit einem anamnestisch diätetisch behandelten Diabetes mellitus erfolgten zusätzliche manuelle Blutzuckerbestimmungen mit Hilfe der auf Station eingesetzten point-of-care Meßgeräte, um behandlungsbedürftige Hyperglykämien frühzeitig zu entdecken, bei keinem der Patienten war aber eine Intervention erforderlich. Während des Tests wurden die Patienten ferner auf ihr Befinden hin befragt. Insgesamt wurden die Testkomponenten gut vertragen und nur vereinzelt wurde über Magenbeschwerden oder Diarrhöe geklagt, bei keinem Patienten war eine medizinische Therapie dieser passageren gastrointestinalen Symptome erforderlich.

Bei jeder Blutentnahme wurde eine weitere Serummonovette asserviert. Diese Monovetten wurden im kardiologischen Forschungslabor mit 2500 rpm für 10min bei 4°C in einer Heraeus Labofuge 400R zentrifugiert und das Serum bei -20°C in gut beschrifteten 2ml Eppendorfgefäßen gelagert.

Tabelle 4

Parameter	Methode	Gerät
Cholesterin	CHOD-PAP	Modular
HDL-Cholesterin	Enzymatischer Test HDL-C plus; 3. Generation	Modular
Triglyceride	GPO-PAP	Modular
Glukose	Hexokinase	Modular
CRP	Turbidimetrie	Modular
Blut- und Differentialblutbil d	Gemessen mit Chemilumineszenz	Sysmex XE 5000
Insulin	Gemessen mit Chemilumineszenz	Immulate 2500

Tabelle 4: Methoden zur Bestimmung der Serumparameter in der Homburg Cream and Sugar Studie, durchgeführt in der Abteilung für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (Zentrallabor) des Universitätsklinikums des Saarlandes.

3.2.4 Anamnese und Werteermittlung

Anhand eines für die HCS-Studie mit Hilfe der Microsoft Excel 2003 Software erstellten elektronischen Anamnesebogens fand während der 5 Stunden des Testablaufs die PC-gestützte Erhebung der Anamnese und der kardiovaskulären Risikofaktoren statt. Dies erfolgte unter gleichzeitiger Einbeziehung der vorliegenden Krankenakte, bei Unklarheiten wurde in Einzelfällen der Hausarzt oder Kardiologe telefonisch kontaktiert. Ferner wurden am Patientenbett bestimmte klinische Meßwerte erhoben und in das Tabellenblatt eingefügt sowie bestimmte Parameter des Herzkatheterbefundes.

3.2.4.1 Anamneseerhebung

Auf dem ersten Blatt der Datenbank wurden allgemeine Daten wie Name, Vorname, Geburtsdatum, Alter und Geschlecht, Name des Hausarztes und des Kardiologen und die aktuelle Kontaktadresse und Telefonnummer(n) erfragt. Um bei der geplanten Nachbefragung möglichst schnell auf die Befunde der Klinik zugreifen zu können, wurden zusätzlich Patientenfallnummer und die Befundnummer der Koronarangiographie gespeichert. Ferner wurde das Datum der Studienteilnahme eingetragen, mit Hilfe von Formeln wurden anhand des Testdatums direkt die Termine für die telefonische Nachbefragung automatisch errechnet. Abschließend wurde auf diesem Blatt vermerkt, welches Testgetränk die Patienten (OTT oder sequentielles Protokoll) erhalten hatten und es gab ein Freitextfeld zur Dokumentation von Besonderheiten wie Testnebenwirkungen. Auf dem zweiten Tabellenblatt wurden kardiovaskuläre Vorerkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren der Patienten abgefragt. Dabei bezog sich die Anamnese auf die Verhältnisse vor dem aktuellen Krankenhausaufenthalt. Erfasst wurden ein vorausgegangener Myokardinfarkt (und Zeitpunkt seines Auftretens in Jahren; bei mehreren Herzinfarkten Zeitpunkt des letzten Infarkts), eine früher durchgeführte Koronarintervention (perkutane Koronarintervention oder Bypassoperation), ein früherer Apoplex (bzw. eine transitorisch-ischämische Attacke, TIA) und das Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK).

Im Anschluss wurden die kardiovaskulären Risikofaktoren erfragt, und zwar positive Familienanamnese (Myokardinfarkt oder Apoplex bei Verwandten 1. Grades; männlich <55 Jahre; weiblich < 65 Jahre), Nikotinabusus (getrennt nach aktivem

Rauchen, Nierauchen und Ex-Rauchen; definiert als Abstinenz seit mindestens einem Jahr), Diabetes mellitus (inkl. Therapie mittels Diät, oralen Antidiabetika oder Insulin), systemarterielle Hypertonie und Hyperlipidämie (Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, gemischte Hyperlipidämie). Zur Gruppe mit Hypertonie bzw. Hyperlipidämie wurden auch alle Patienten gezählt, die bereits eine antihypertensive bzw. lipidsenkende Therapie vor dem aktuellen Krankenhausaufenthalt hatten.

Als nächstes wurden die Patienten gefragt, an wie vielen Tagen der Woche sie frisches Obst und Gemüse aßen und ob sie täglich oder mehr als 3 x pro Woche Alkohol tranken und ob sterolangereicherte cholesterinsenkende Nahrungsergänzungsmittel (wie Becel® oder Benecol®) eingenommen wurden. Diese Fragen wurden gestellt, weil die Ernährung und insbesondere der Alkoholkonsum den Triglyzeridstoffwechsel beeinflussen können.

Abschließend wurde die Medikation der Patienten dokumentiert, entscheidend war hier die verordnete Medikation bei Entlassung aus dem Krankenhaus. Differenziert erfasst wurde die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern (v.a. Acetylsalicylsäure und Clopidogrel), Betablockern (inkl. Differenzierung nach Kardioselektivität), ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptor-Blockern, Diuretika (inkl. Vermerk, ob es Thiaziddiuretika waren), Statinen (oder andere Lipidsenker wie Ezetimibe oder Fibrate) und Hormonpräparaten (jegliche wurden als Freitext aufgeführt, inkl. Schilddrüsenhormonsubstitution). Fibrate, kardioselektive Betablocker, Thiazide und Hormone wurden erfragt, da diese Substanzen den Triglyzeridstoffwechsel beeinflussen können.

3.2.4.2 Koronarangiographie und Lävokardiographie

Aus dem Herzkatheterbefund der Studienpatienten vom Vortag wurden die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), der KHK-Schweregrad und durchgeführte Koronarinterventionen entnommen. Ferner wurde dokumentiert, ob eine Rekoronarangiographie im Verlauf vorgesehen war. Die Auswertung der Koronarangiographie erfolgte durch die Untersucher im Herzkatheterlabor. Eine signifikante koronare Herzerkrankung wurde dabei definiert als eine $\geq 50\%$ -ige Stenose in einer Koronararterie. Der Schweregrad der Erkrankung wurde nach der Anzahl der befallenen Koronarien als koronare 1-Gefäß-, 2-Gefäß- oder 3-Gefäß-Erkrankung erfaßt. Eine zusätzliche Hauptstammeteiligung mit einer $\geq 50\%$ -igen

Stenose wurde als KHK-4 dokumentiert. Sichtbare diffuse Plaquebildungen ohne hämodynamisch relevante Stenosen galten als KHK-0. Ferner wurden die durchgeführten Koronarinterventionen differenziert in Ballondilatation (perkutane transluminale Koronarangioplastie / PTCA), eine mit der PTCA kombinierte Stentimplantation (inkl. Unterscheidung Bare Metal Stent / BMS und Drug-Eluting Stent / DES) oder die Behandlung mit einem medikamenten-beschichteten Ballon (DEB). Bei den meisten Patienten lag eine Ventrikulographie vor. Die lävokardiographisch bestimmte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) wurde dokumentiert, ferner wurde gekennzeichnet, ob sie postextrasystolisch (p.e.) gemessen worden war. In den Fällen, bei denen keine Lävokardiographie erfolgt war (meist zur Einsparung von Kontrastmittel bei Niereninsuffizienz oder in Folge einer erst kürzlich durchgeführten Herzkatheterdiagnostik), wurde die LVEF aus der Voruntersuchung genommen, sofern vorliegend. Sofern die Befunde nicht älter waren als 6 Monate, wurde die linksventrikuläre Pumpfunktion aus dem früheren Herzkatheterbefund genommen oder aus einer echokardiographischen Voruntersuchung errechnet. Zum Einsatz kam hier die Teichholz-Formel (Teichholz et al., 1976):

$$\text{LVEF} = (\text{LVEDV} - \text{LVESV}) / \text{LVEDV} \times 100$$

$$\text{LVEDV} = 7 / (2,4 + \text{LVEDD}) \times (\text{LVEDD})^3$$

$$\text{LVESD} = 7 / (2,4 + \text{LVESD}) \times (\text{LVESD})^3$$

3.2.4.3 Klinische Untersuchung

Die Messung des arteriellen Blutdrucks erfolgte nach mindestens fünfminütiger Ruhe am sitzenden Patienten manuell nach der Methode von Riva Rocci unter Zugrundelegung der aktuellen Leitlinien (Mancia et al., 2007). Die Bestimmung des Pulses erfolgte in Ruhe am sitzenden Patienten an der A. radialis über 15 Sekunden, bei arrhythmischer Herzaktion wurde über 60 Sekunden gepulst. Bei allen Patienten wurden ferner Größe und Gewicht mittels einer geeichten Messlatte bzw. Digitalwaage manuell bestimmt. Beim Messen und Wiegen der Körpergröße bzw. Gewicht wurden Kleidung und Schuhe mitberücksichtigt. Aus diesen Meßwerten wurde der Body-Mass-Index berechnet ($\text{BMI} = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Körpergröße (m)}^2$). Die Waist-to-Hip-Ratio (WHR) spiegelt die Körperfettverteilung, insbesondere

die Masse an abdominalem Fett, besser wieder als der BMI. Zur Bestimmung wurde der Taillenumfang in Expiration unter dem Rippenbogen in Höhe des Bauchnabels, der Hüftumfang auf Höhe des Trochanter major gemessen. Beide Umfangsmessungen erfolgten mit einem flexiblen Maßband an der aufrecht stehenden, im entsprechenden Bereich unbedeckten Person. Die WHR wurde dann mit der Formel $\text{Taillenumfang (cm)} / \text{Hüftumfang (cm)}$ berechnet. Die Grenzwerte für einen erhöhten Taillenumfang liegen für die kaukasische Bevölkerung bei $\geq 102\text{cm}$ für Männer und bei $\geq 88\text{cm}$ für Frauen (vgl. Tab. 2).

3.2.4.4 Bestimmung des Glukose- und Triglyzeridstoffwechsels

In die Datenbank wurden die in Kapitel 3.4 genannten Parameter aus dem Nüchternlabor und 3h, 4h und 5h nach der Durchführung des metabolischen Provokationstests übernommen. Den Glukosemetabolismus betreffend wurden folgende Einteilungen in Abhängigkeit der Laborparameter nach Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (2004) und der American Diabetes Association (2012) vorgenommen:

- 1) Normale Nüchternglukose und normale Glukosetoleranz.
- 2) Erhöhte Nüchternglukose ($\geq 100\text{mg/dl}$).
- 3) Pathologische Glukosetoleranz: Blutzuckerkonzentration zwei Stunden nach dem oralen Glukosetoleranztest (d.h. am Ende des sequentiellen Testprotokolls in der HCS-Studie, weil der OGT drei Stunden nach dem OTT getrunken wurde) $\geq 140\text{mg/dl}$ und $< 200\text{mg/dl}$.
- 4) Diabetes mellitus: Nüchternglukose $\geq 126\text{mg/dl}$ oder Blutzuckerkonzentration zwei Stunden nach dem oralen Glukosetoleranztest $\geq 200\text{mg/dl}$.

Bei HbA1c-Werten $\geq 6,5\%$ war das Kriterium eines Diabetes mellitus ebenfalls erfüllt (nach American Diabetes Association 2012). Ferner wurde ein Diabetes mellitus dokumentiert, wenn eine Therapie mit oralen Antidiabetika oder mit Insulin erfolgte.

Mit Hilfe der Nüchternglukose- und Nüchterninsulinkonzentration wurde nach Matthews et al. (1985) ebenfalls der HOMA-Index bestimmt, welcher einen Parameter der Insulinsensibilität und der Betazellfunktion darstellt:

$\text{HOMA-Index} = \text{Nüchterninsulin } [\mu\text{U/ml}] \times \text{Nüchternglukose } [\text{mg/dl}] / 405.$

Neben dem Glukosemetabolismus wurde in der HCS-Studie der Lipidstoffwechsel untersucht. Zum einen wurden die Cholesterinparameter aus dem Nüchternlabor in die Datenbank eingetragen, dazu gehörten neben den Nüchtern-Triglyzeriden (fasting TG, fTG) das Gesamtcholesterin (GC) und das HDL-Cholesterin. Das LDL-Cholesterin wurde im Zentrallabor in den meisten Fällen nach der Friedewald-Formel berechnet: $LDL (mg/dl) = GC (mg/dl) - HDL (mg/dl) - fTG (mg/dl)/5$ (nach Friedewald et al., 1972). Aus den über 5 Stunden nach dem Triglyzeridtoleranztest gemessenen TG-Werten wurden mehrere Parameter der postprandialen Triglyzeridkinetik berechnet. Dazu gehörte neben den Meßwerten nach 3, 4 und 5 Stunden das absolute Triglyzeridmaximum (ppTGmax; der höchste gemessene Wert in mg/dl), das relative TG-Maximum (prozentualer Anstieg; $relTGmax = ppTGmax/fTG \times 100$), das jeweilige Delta (Anstieg abzüglich der Nüchternwerte: $\Delta ppTG = ppTGmax - fTG$; $\Delta relTG = relTGmax - 100\%$), der TG-Anstieg in mg/dl und in % zwischen dem Nüchternwert und der dritten Stunde sowie der TG-Anstieg in mg/dl und in % zwischen Stunde 3 und 4 bzw. Stunde 4 und 5. Ferner wurde der Zeitpunkt des TG-Maximums nach dem OTT festgehalten. Die Fläche unter der postprandialen Triglyzeridkurve (area under the curve, AUC) als integratives Maß für die postprandiale Triglyzeriderhöhung wurde mit Hilfe der GraphPad Prism Software (Version 5.0) nach der Trapezoidformel ebenso errechnet wie die inkrementelle Fläche unter der Kurve (iAUC = AUC abzüglich Baseline).

Mit Hilfe der klinischen und metabolischen Charakteristika wurde festgestellt, ob bei den Patienten ein Metabolisches Syndrom vorlag. Nach den aktuellen Definitionskriterien (Alberti et al., 2009; vgl. Tab. 2) mussten dabei drei der folgenden 5 Kriterien vorliegen: (1) erhöhter Taillenumfang (geschlechtsspezifisch, siehe Kap. 3.5.3); (2) erhöhte Nüchtern-Triglyzeride ($\geq 150mg/dl$); (3) erniedrigtes HDL-Cholesterin ($<40mg/dl$ bei Männern und $<50mg/dl$ bei Frauen); (4) pathologische Nüchternglukose, pathologische Glukosetoleranz oder Diabetes mellitus (s.o.); (5) arterielle Hypertonie (Blutdruckwerte $\geq 130/85mmHg$). Für die HCS-Studie wurde eine medikamentöse Therapie mit Antihypertensiva nicht als Kriterium für das Metabolische Syndrom gewertet, weil alle Patienten auf Grund der vorliegenden koronaren Herzerkrankung leitliniengerecht mit Betablockern und Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Systems behandelt werden sollten. Bei Blutdruckwerten $\geq 130/85mmHg$ unter der Therapie wurde im Zweifelsfall (falls nur 2 der anderen 4 Kriterien zutrafen) das Vorliegen eines Metabolischen Syndroms angenommen.

3.2.4.5 Statistische Analyse

Um zu prüfen, wie sich die Patienten in der HCS-Studie in Abhängigkeit ihrer Nüchtern-TG, des absoluten und relativen postprandialen TG-Anstiegs im Hinblick auf die Basischarakteristika (Alter und Geschlecht), die medizinische Vorgeschichte, die Medikation, die klinischen und metabolischen Charakteristika voneinander unterschieden, erfolgte eine Kategorisierung in Tertilen, d.h. drei gleich große Gruppen. Kategoriale Variablen sind als Anzahl (n) bzw. prozentualer Anteil (in % der Gruppengröße) angegeben und wurden zwischen den TG-Tertilen mit Hilfe des Fisher-Tests verglichen. Numerisch skalierte Variablen sind als Mittelwert und Standardfehler des Mittelwerts (SEM) angegeben. Zum Vergleich dieser Parameter zwischen den TG-Tertilen wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet, da die meisten numerischen Parameter nicht normal verteilt waren, wie der Kolmogorov-Smirnov-Test zeigte. Wurden nur 2 Gruppen miteinander verglichen wurden, zum Beispiel die Nüchtern-TG und die postprandialen Parameter bei Patienten mit und ohne pathologische Glukosetoleranz oder Diabetes mellitus bzw. mit und ohne Metabolisches Syndrom, wurde der Mann-Whitney-Test gewählt. Die zeitliche Änderung der TG-Konzentrationen über 5 Stunden nach dem OTT wurde zwischen Patienten mit normaler Glukosetoleranz und Patienten mit pathologischer Glukosetoleranz bzw. Diabetes mellitus verglichen. Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe des allgemeinen linearen Modells für Messwiederholungen und als Test wurde Wilks-Lambda gewählt. Bei der graphischen Darstellung des Triglyzeridverlaufs über die Zeit sind Mittelwerte und Standardabweichung (SD) gezeigt, um die hohe interindividuelle Variabilität dieser Werte zu verdeutlichen. Um die Korrelation verschiedener Triglyzeridparameter mit dem Body-Mass-Index in allen Patienten und in Patienten mit normaler Glukosetoleranz und Patienten mit pathologischer Glukosetoleranz bzw. Diabetes mellitus zu analysieren, wurde die Pearson-Korrelation berechnet, die entsprechenden R-Werte und resultierenden p-Werte sind neben den Punktwolken abgebildet.

Alle angegebenen p-Werte wurden, wenn sie ≥ 0.01 waren, auf 2 Nachkommastellen gerundet, kleinere Werte auf 3 Nachkommastellen. P-Werte < 0.001 wurden entsprechend gekennzeichnet. Die Nullhypothese wurde bei einem p-Wert von < 0.05 abgelehnt und damit statistische Signifikanz angenommen. Alle statistischen Analysen wurden mit der Software IBM SPSS Statistics (Version 19.0) durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit freundlicher Unterstützung durch Herrn PD Dr. med. Stefan Gräber, Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes.

4. Ergebnisse

In der „Homburg Cream and Sugar (HCS) Studie“ wurden im Zeitraum von Februar 2008 bis Juli 2009 konsekutiv insgesamt 514 Patienten an der Klinik für Innere Medizin III - Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg eingeschlossen, die zwecks einer Herzkatheterdiagnostik in der Abteilung stationär aufgenommen waren (vgl. Kapitel 3). Das wichtigste Einschlusskriterium war eine klinisch stabile koronare Herzerkrankung. Die häufigsten Ausschlussgründe waren ein akuter Myokardinfarkt, eine Indikation zur Herzoperation, eine manifeste Herzinsuffizienz, eine schwere allgemeine Morbidität oder die Weigerung an der Teilnahme des metabolischen Tests (vgl. Kapitel 3). **Abbildung 2** gibt eine Übersicht über das Ablaufschema und die Ausschlusskriterien der HCS-Studie.

Das übergeordnete Ziel der HCS-Studie ist, die prognostische Bedeutung des postprandialen Triglyzeridstoffwechsels für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung zu untersuchen. Dazu wurde ein sequentielles metabolisches Testprotokoll in Pilotstudien charakterisiert und validiert. Die Durchführung der Tests und der Datenerhebung wurden zusammen mit zwei weiteren medizinischen Doktoranden, Frau cand. med. A. Filmer und Herrn cand. med. M. Fritsch, durchgeführt. Die vorliegende Promotionsarbeit fokussiert sich auf den Zusammenhang zwischen den Nüchterntriglyzeriden und der postprandialen Triglyzeridkinetik mit den klinischen Charakteristika, den traditionellen kardiovaskulären und metabolischen Risikofaktoren bei den Patienten der HCS-Studie.

4.1 Verteilung der Basischarakteristika, klinischer Parameter und kardiovaskulärer Risikofaktoren in der Gesamtkohorte und in verschiedenen Triglyzeridtertilen

Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Basischarakteristika, die klinischen Parameter und die metabolischen Charakteristika der HCS-Studienpatienten bei Einschluss, gezeigt für alle Patienten und bezogen auf die Tertilen der Nüchterntriglyzeride.

Abb. 2

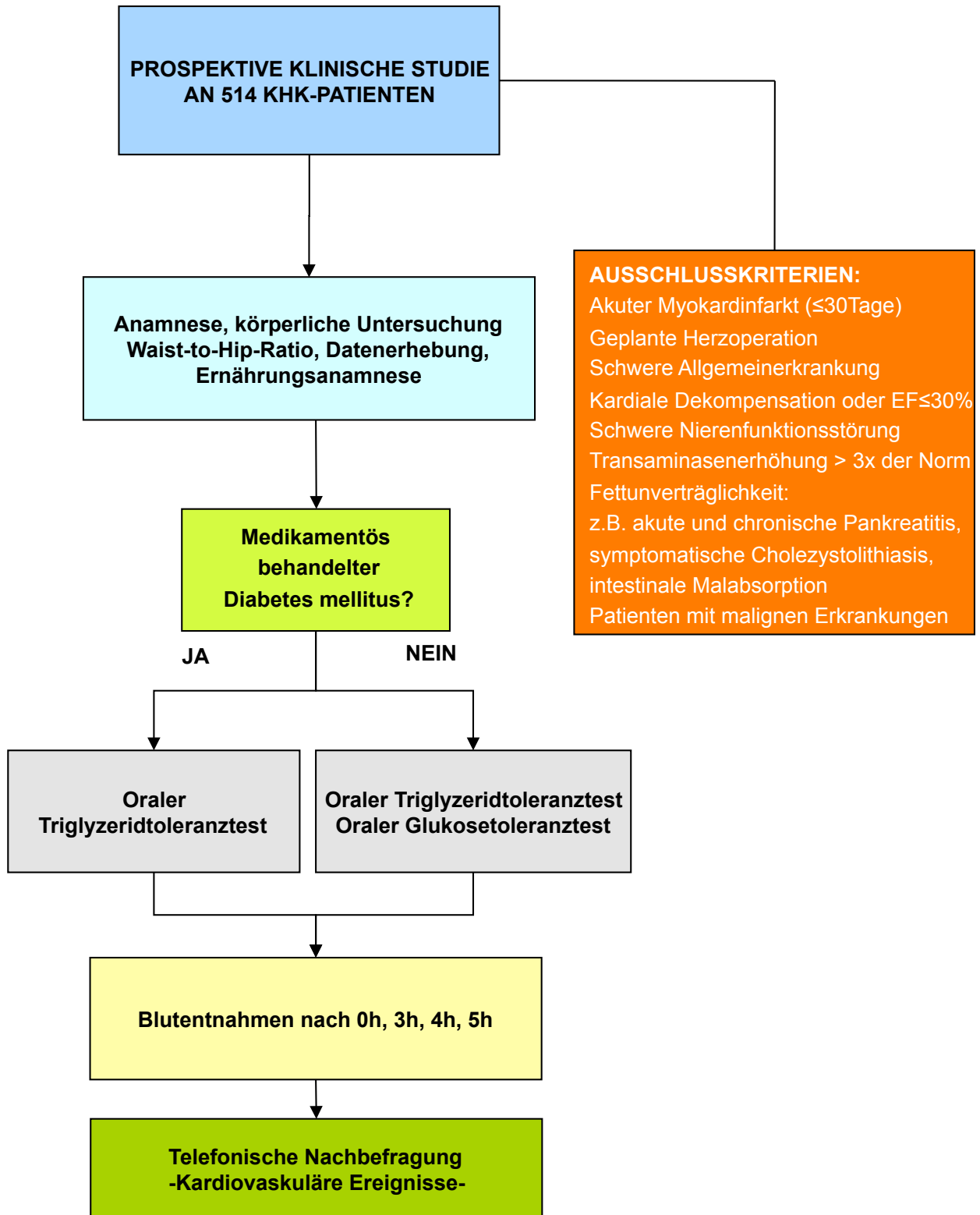


Abb. 2: Übersicht über die Homburg Cream & Sugar Studie mit Ablaufschema und den Ausschlusskriterien.

Tabelle 5

	Alle Patienten	fTG-Tertile 1	fTG-Tertile 2	fTG-Tertile 3	P-Wert
fTG Wertebereich (Median) (mg/dl)		< 106 (88)	106-150 (127)	> 150 (199)	
Basischarakteristika					
Gruppengröße (%)	514 (100.0)	176 (34.2)	167 (32.5)	171 (33.3)	
Alter (Jahre)	66.4±10.1	68.7±9.5	67.4±9.2	63.1±10.7	<0.001
Männer (%)	426 (82.9)	144 (81.8)	139 (83.2)	143 (83.6)	0.90
Medizinische Vorgeschichte					
Vorausgegangener Myokardinfarkt	223 (42.8)	74 (42.0)	71 (42.5)	78 (45.6)	0.77
Vorausgegangener Apoplex (oder TIA)	55 (10.7)	17 (9.7)	22 (13.2)	16 (9.4)	0.45
Vorausgegangene PCI	344 (66.9)	121 (68.8)	113 (67.7)	110 (64.3)	0.66
Aktuelle PCI	290 (56.4)	99 (56.3)	95 (56.9)	96 (56.1)	0.99
Medikamente					
Thrombozytenaggregationshemmer	500 (97.3)	167 (94.9)	166 (99.4)	167 (97.7)	0.03
ACE-Hemmer / AT1-Rezeptorblocker	490 (95.5)	168 (96.0)	159 (95.2)	163 (95.3)	0.93
Betablocker	479 (93.5)	162 (92.0)	156 (93.4)	161 (94.2)	0.73
Diuretika	225 (43.9)	80 (45.7)	64 (38.3)	81 (47.4)	0.20
Statine	486 (94.6)	167 (94.9)	160 (95.8)	159 (93.0)	0.50
Hormone (jeglicher Art)	65 (12.6)	21 (11.9)	19 (11.4)	25 (14.6)	0.63
Klinische Charakteristika					
Raucher (Aktive und Ex-Raucher)	347 (67.5)	115 (65.3)	105 (62.9)	127 (74.3)	0.06
Nieraucher	167 (32.5)	61 (34.7)	62 (37.1)	44 (25.7)	0.06
Alkohol (>3x/Woche, jegliche Menge)	123 (23.9)	47 (26.7)	44 (26.3)	32 (18.7)	0.15
Positive Familienanamnese	164 (31.7)	48 (27.3)	50 (29.9)	65 (38.0)	0.08
Arterielle Hypertonie	477 (92.9)	159 (90.3)	157 (94.0)	161 (94.2)	0.30
Systolischer Blutdruck (mmHg)	126.7±15.8	125.1±16.1	127.4±16.2	127.6±14.9	0.25
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	74.6±9.2	72.3±9.4	75.8±9.4	75.9±8.4	<0.001
KHK – Betroffene Gefäße (n)	2.16±1.0	2.14±1.0	2.16±1.0	2.19±0.9	0.91
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)	64.0±12.9	64.0± 13.1	65.2±11.5	62.7±14.0	0.23
Herzfrequenz (min-1)	66.7±9.1	65.3±8.7	67.3±10.5	67.5±7.8	0.05

Tabelle 5

fTG Wertebereich (Median) (mg/dl)	Alle Patienten	fTG-Tertile 1	fTG-Tertile 2	fTG-Tertile 3	P-Wert
		< 106 (88)	106-150 (127)	> 150 (199)	
Metabolische Charakteristika					
Body Mass Index (kg/m ²)	28.9±4.2	27.6±3.6	28.6±4.0	30.4±4.6	<0.001
Taillenumfang (cm)	103.6±11.4	100.5±10.3	103.4±11.1	106.9±12.0	<0.001
Waist-to-hip-ratio	1.00±0.1	0.99±0.1	1.00±0.1	1.02±0.1	<0.001
Normale Glukosetoleranz	126 (24.5)	69 (39.2)	44 (26.3)	13 (7.6)	<0.001
Pathologische Glukosetoleranz	150 (29.2)	40 (22.7)	48 (28.7)	62 (36.3)	0.08
Diabetes mellitus	238 (46.3)	67 (38.1)	75 (44.9)	96 (56.1)	0.06
Metabolisches Syndrom	276 (53.7)	51 (29.0)	74 (44.3)	151 (88.3)	<0.001
Nüchtern glukose (mg/dl)	120.7±27.4	111.4±22.7	120.4±33.5	130.6±35.8	<0.001
HOMA-Index (mg/dl*µIU/ml)	3.54±5.2	2.36±2.5	3.55±6.77	4.74±5.5	<0.001
HbA1c (%)	6.17±1.1	5.92±0.8	6.15±1.0	6.45±1.4	<0.001
Gesamtcholesterin (mg/dl)	173.0±38.8	163.9±38.2	169.7±33.6	185.5±41.0	<0.001
HDL-Cholesterin (mg/dl)	44.8±13.8	50.7±14.6	45.1±12.9	38.5±16.7	<0.001
LDL-Cholesterin (mg/dl)	105.1±33.9	99.9±33.4	104.5±31.1	111.1±36.3	0.01
Postprandiales TG-Maximum (mg/dl)	290.1±199.7	171.9±57.8	255.8±84.5	445.2±264.8	<0.001
Relatives TG-Maximum (%)	196.2±57.6	202.8±60.0	198.2±54.9	187.4±57.0	0.04
Area under the curve (AUC) (mg/dl)	1082.0±772.0	634.5±182.1	950.61±277.6	1671.0±943.6	<0.001

Tabelle 5: Klinische und metabolische Charakteristika, bezogen auf alle Patienten der HCS-Studie und stratifiziert durch die Tertilen der Nüchterntriglyzeride (fTG).

Die Definitionskriterien und die Datenerhebungen für die in Tabelle 5 aufgeführten klinischen und metabolischen Charakteristika werden in Kapitel 3 „Material und Methoden“ beschrieben. Unter anderem z.B. die Definitionskriterien für ein früheres kardiovaskuläres Ereignis oder die Bestimmung von WHR und BMI. Außerdem werden auch Methoden zur Bestimmung der klinischen und laborchemischen Variablen und deren Dokumentation in der HCS-Studie dargestellt.

Abkürzungen: TIA, transitorisch-ischämische Attacke; PCI, perkutane Koronarintervention; KHK, koronare Herzerkrankung; TG, Triglyzeride; HDL, High Density Lipoprotein; LDL, Low Density Lipoprotein; HOMA, Homeostasis Model Assessment.

In die Studie wurden 425 Männer und 89 Frauen im Alter zwischen 36 und 87 Jahren (mittleres Alter 66 ± 10 Jahre) eingeschlossen. Alle Patienten hatten eine koronarangiographisch dokumentierte, stabile koronare Herzerkrankung. Viele der Patienten hatten bereits ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten, z.B. hatten zwei Drittel der Patienten eine frühere Koronarintervention, 43% einen Myokardinfarkt und 11% der Patienten ein zerebrovaskuläres Ereignis in der Vorgeschichte. Die Erhebung der aktuellen Medikation zeigte, dass in Bezug auf die medikamentöse Sekundärprophylaxe fast alle HCS-Patienten leitliniengerecht mit einem Thrombozytenaggregationshemmer, Betablocker und ACE-Hemmer behandelt wurden. Insbesondere nahmen 95% des Kollektivs einen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor (Statin) ein.

Die Analyse der klinischen Charakteristika und der traditionellen Risikofaktoren ergab, dass die HCS-Patienten ein ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil aufwiesen, passend zu einem Kollektiv von KHK-Patienten. Insbesondere hatten 9 von 10 Patienten eine arterielle Hypertonie. Die Blutdruckwerte und die Herzfrequenz waren bei Einschluss unter der antihypertensiven Medikation bzw. Betablockertherapie im Mittel gut eingestellt. Die linksventrikuläre systolische Pumpfunktion war mit im Mittel $64\pm 13\%$ erhalten und die meisten Patienten hatten eine koronare Zweigefäßerkrankung. 291 Patienten wurden im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses an den Kranzgefäßen interveniert, 223 Patienten erhielten nur die angiographische Diagnostik ohne Intervention. Gemäß der Ausschlusskriterien hatte kein Patient bei Einschluss einen akuten Myokardinfarkt.

Die abdominelle Adipositas ist ein Definitionskriterium des Metabolischen Syndroms (siehe Kapitel 2 und 3) und damit ein wichtiger Indikator für eine Stoffwechselstörung und ein gesteigertes kardiovaskuläres Risiko. Die Mehrzahl der 514 Patienten in der HCS-Studie war adipös, dies zeigte sich an einem erhöhtem Body-Mass-Index, mit 29kg/m^2 entsprechend Übergewicht nach WHO-Definition (siehe Kapitel 2) und einem auf $104\pm 11\text{cm}$ erhöhtem mittleren Taillenumfang.

Die metabolische Charakterisierung mit Hilfe des Nüchternlipidprofils zeigte ferner, dass unter der Statintherapie das LDL-Cholesterin im Mittel auf 105mg/dl eingestellt war, dies entspricht einer adäquaten LDL-Einstellung bei einem Zielwert von

100mg/dl für die meisten KHK-Patienten. Das HDL-Cholesterin als weiterer definierender Faktor des Metabolischen Syndroms war im Mittel grenzwertig niedrig, ausgehend von den Normwerten von 40 mg/dl für Männer und 50mg /dl für Frauen.

In der HCS-Studie wurde ferner eine genaue Untersuchung des Glukosestoffwechsels vorgenommen. Dabei wurden neben der Messung der Nüchternglukosekonzentration (Normal <100mg/dl), des HbA1c als Indikator für die Langzeit-Blutzuckereinstellung und des HOMA-Index (siehe Kapitel 2 und 3) als Maß für die Insulinsensibilität orale Glukosetoleranztests bei allen Patienten ohne bekannten Diabetes mellitus durchgeführt. Die Testergebnisse zeigten, dass nach gründlicher Charakterisierung bei 75% der eingeschlossenen Patienten mit koronarer Herzerkrankung ein pathologischer Glukosestoffwechsel vorlag. Davon entfielen 29% auf einen erhöhten Nüchternblutzuckerwert oder eine pathologische Glukosetoleranz und 46% auf einen manifesten Diabetes mellitus, definiert nach den in Kapitel 3 erläuterten Kriterien.

Die Kombination aus erhöhten Nüchtertriglyzeriden, erhöhtem Taillenumfang, HDL-Erniedrigung, art. Hypertonie und Glukosestoffwechselstörung (3 von 5 Kriterien) wird als Metabolisches Syndrom bezeichnet, um Patienten mit einem besonders hohen kardiovaskulären Risikoprofil hervorzuheben (siehe Kapitel 2 und 3). In der HCS-Studie hatten ca. die Hälfte der Patienten ein Metabolisches Syndrom nach der aktuell gültigen harmonischen Definition für die kaukasische Bevölkerung (Alberti et al. 2009).

Ausgehend von einer durchschnittlichen Nüchtertriglyzeridkonzentration von 156 ± 141 mg/dl stiegen in der Gesamtkohorte nach dem OTT oder sequentiellen Testprotokoll die Triglyzeride postprandial innerhalb des Beobachtungszeitraums von 5 Stunden auf im Mittel 290 ± 220 mg/dl (ppTG-Maximum) an, im Durchschnitt verdoppelten sich die Triglyzeride im Serum und das Integral unter der 5-Stunden-Triglyzeridkurve betrug im Mittel 1082mg/dl. Alle Triglyzeridparameter waren durch eine hohe inter-individuelle Variabilität charakterisiert.

Im nächsten Schritt wurden die Patienten nach Tertilen der Nüchtertriglyzeride (fTG) stratifiziert. Die fTG-Tertilgrenzen lagen bei <106mg/dl für das untere fTG-Tertil und bei >150mg/dl für das obere fTG-Tertil. In Hinblick auf die mittlere Nüchtertriglyzeridkonzentration gab es keine Unterschiede zwischen Männern und

Frauen. Hinsichtlich der medizinischen Vorgeschichte, der Medikation und des Schweregrads der KHK gab es keine Unterschiede.

Verglichen mit der unteren fTG-Tertile waren Patienten im oberen Tertil der Nüchterntriglyzeride signifikant jünger, die Patienten waren adipöser, hatten eine höhere Ruheherzfrequenz und einen höheren diastolischen Blutdruck. Es gab eine positive Assoziation zwischen höheren Nüchtern-TG und dem Nikotinabusus. Ferner bestanden mehr metabolische Komorbiditäten im oberen verglichen mit dem unteren Tertil. So war die Gruppe von Patienten mit Nüchterntriglyzeridkonzentrationen über dem Grenzwert von 150mg/dl durch eine hohe Rate von Insulinresistenz oder Diabetes mellitus gekennzeichnet. Mehr Patienten im oberen Tertil hatten eine bekannte Hyperlipidämie, einen gestörten Cholesterinmetabolismus bzw. erhöhte Gesamt- und LDL- und erniedrigte HDL-Cholesterinwerte. Daher waren die Patienten im oberen fTG-Tertil auch durch eine hohe Prävalenz des Metabolischen Syndroms von knapp 90% charakterisiert. Bei der Betrachtung des postprandialen Triglyzeridstoffwechsels fällt auf, dass in der HCS-Studie Patienten im oberen fTG-Tertil auch einen höheren absoluten TG-Anstieg (in mg/dl) haben, aber einen niedrigeren relativen Anstieg (in %).

Zusammenfassend zeigt **Tabelle 5**, dass bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung eine deutliche Assoziation der Nüchterntriglyzeridkonzentrationen mit einer Reihe klinischer, traditioneller und metabolischer Risikofaktoren besteht. Im Folgenden wurde überprüft, ob das postprandiale Triglyzeridmaximum (ppTG), das im Mittel bei 4,4 Stunden nach Testbeginn erreicht wurde, und das relative TG-Maximum (relTG) in ähnlicher Weise mit den kardiovaskulären Risikofaktoren der HCS-Patienten korrelieren oder ob es Unterschiede gibt.

Tabelle 6 zeigt die oben beschriebenen Basischarakteristika, klinische Parameter und metabolische Charakteristika der Patienten der HCS-Studie, bezogen auf die postprandialen Triglyzeridmaxima.

Die Tertilgrenzen der postprandialen Triglyzeridwerte (ppTG) lagen bei <198mg/dl für das untere und >305mg/dl für das obere Tertil. Die Patienten im oberen Tertil waren jünger und es gab mehr Raucher und ehemalige Raucher als Nieraucher. Es hatten mehr Patienten eine positive Familienanamnese und einen sowohl systolisch als auch diastolisch höheren Blutdruck als die Patienten der beiden unteren Tertilen. Es

Tabelle 6

	Alle Patienten	ppTG-Tertile1	ppTG-Tertile2	ppTG-Tertile3	P-Wert
ppTG Wertebereich (Median) (mg/dl)		<198 (154)	198-305 (238)	> 305 (397)	
Basischarakteristika					
Gruppengröße	514 (100.0)	173 (33.7)	167 (32.5)	174 (33.8)	0.48
Alter (Jahre)	66.4±10.1	68.6±9.1	68.7±9.3	62.1±10.3	<0.001
Männer (%)	426 (82.9)	145 (83.8)	135 (80.8)	146 (83.9)	0.70
Medizinische Vorgeschichte					
Vorausgegangener Myokardinfarkt	223 (42.8)	74 (42.8)	76 (46.6)	73 (42.0)	0.79
Vorausgegangener Apoplex (oder TIA)	55 (10.7)	19 (11.0)	13 (7.8)	23 (13.2)	0.27
Vorausgegangene PCI	344 (66.9)	118 (68.2)	113 (67.7)	113 (64.9)	0.79
Aktuelle PCI	290 (56.4)	103 (59.5)	87 (52.1)	100 (57.5)	0.36
Medikamente					
Thrombozytenaggregationshemmer	500 (97.3)	166 (96.6)	164 (98.2)	170 (97.7)	0.41
ACE-Hemmer / AT1-Rezeptorblocker	490 (95.5)	167 (96.5)	160 (96.4)	163 (93.7)	0.31
Betablocker	479 (93.5)	158 (91.3)	155 (92.8)	166 (95.4)	0.35
Diuretika	225 (43.9)	80 (46.2)	72 (43.4)	73 (42.0)	0.71
Statine	486 (94.6)	163 (94.2)	159 (95.2)	163 (94.3)	0.90
Hormone (jeglicher Art)	65 (12.6)	22 (12.7)	19 (11.4)	24 (13.8)	0.80
Klinische Charakteristika					
Raucher (Aktive und Ex-Raucher)	347 (67.5)	104 (60.1)	114 (68.3)	129 (74.1)	0.02
Nieraucher	167 (32.5)	69 (39.9)	53 (31.7)	45 (25.9)	0.02
Alkohol (>3x/Woche, jegliche Menge)	123 (23.9)	43 (24.9)	42 (25.1)	38 (21.8)	0.73
Positive Familienanamnese	164 (31.7)	42 (24.3)	53 (31.7)	68 (39.1)	0.01
Arterielle Hypertonie	477 (92.9)	155 (89.6)	155 (92.8)	167 (96.0)	0.07
Systolischer Blutdruck (mmHg)	126.7±15.8	124±15.8	126±15.1	128±16.2	0.03
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	74.6±9.2	73±9.7	74±8.7	77±8.3	<0.001
KHK – Betroffene Gefäße (n)	2.16±1.0	2.19±1.0	2.14±0.9	2.14±0.9	0.90
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)	64.0±12.9	64.7±13.8	64.1±12.4	62.9±13.5	0.58
Herzfrequenz (min ⁻¹)	66.7±9.1	65.6±10.2	67.1±8.6	67.5±8.1	0.10

Tabelle 6

	Alle Patienten	ppTG-Tertile1	ppTG-Tertile2	ppTG-Tertile3	P-Wert
ppTG Wertebereich (Median) (mg/dl)		<198 (154)	198-305 (238)	> 305 (397)	
Metabolische Charakteristika					
Body Mass Index (kg/m ²)	28.9±4.2	28.0±3.8	28.6±3.8	29.9±4.7	<0.001
Taillenumfang (cm)	103.6±11.4	101.4±10.2	103.7±11.0	105.5±12.6	0.004
Waist-to-hip-Ratio	1.00±0.1	0.99±0.1	1.00±0.1	1.02±0.1	0.01
Pathologische Glukosetoleranz	150 (29.2)	40 (23.1)	53 (31.7)	57 (32.8)	0.10
Diabetes mellitus	238 (46.3)	65 (37.6)	81 (48.5)	92 (52.9)	0.01
Metabolisches Syndrom	276 (53.7)	55 (31.8)	88 (52.7)	133 (76.4)	<0.001
Nüchtern-glukose (mg/dl)	120.7±27.4	113.4±27.4	120.3±29.2	128.3±37.1	<0.001
HOMA-Index (mg/dl*μU/ml)	3.54±5.2	2.34±3.0	3.39±4.0	4.88±7.6	<0.001
HbA1c (%)	6.17±1.1	6.00±0.9	6.11±0.9	6.4±1.3	0.001
Gesamtcholesterin (mg/dl)	173.0±38.8	165.8±36.8	166.8±34.6	186.5±41.3	<0.001
HDL-Cholesterin (mg/dl)	44.8±13.8	49.3±14.7	46.6±12.4	39.4±12.9	<0.001
LDL-Cholesterin (mg/dl)	105.1±33.9	102.1±33.4	100.4±31.0	112.1±36.1	0.01
Nüchtern-TG (mg/dl)	156.3±6.2	92.8±23.5	129.8±35.9	226.3±118.3	<0.001
Postprandiales TG-Maximum (mg/dl)	290.1±199.7	152.0±31.3	243.1±32.2	456.8±166.5	<0.001
Area under the curve (AUC) (mg/dl)	1082.0±772.0	602.0±135.1	910.6±146.1	1661.0±630.6	<0.001

Tabelle 6: Klinische und metabolische Charakteristika, bezogen auf alle Patienten der HCS-Studie und differenziert nach den Tertilen der postprandialen Triglyzeride (ppTG).

Die in Tabelle 6 aufgeführten klinischen und metabolischen Charakteristika werden im Einzelnen in Kapitel 3 „Material und Methoden“ beschrieben, z.B. die Definitionskriterien für das Metabolische Syndrom. Außerdem werden auch die Methoden zur Bestimmung der klinischen und laborchemischen Variablen und deren Dokumentation in der Studie dargestellt.

Abkürzungen: TIA, transitorisch-ischämische Attacke; PCI, perkutane Koronarintervention; KHK, koronare Herzerkrankung; TG, Triglyzeride; HDL, High Density Lipoprotein; LDL, Low Density Lipoprotein; HOMA, Homeostasis Model Assessment.

gab keine Assoziation mit dem Geschlecht, der Medikation, der medizinischen Vorgeschichte und dem Alkoholkonsum. Des Weiteren ergab sich ebenfalls kein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der KHK, der Herzinsuffizienz und dem Ruhepuls.

Bei der Betrachtung der metabolischen Charakteristika fanden sich ähnliche Zusammenhänge wie bei den Nüchtern-TG. Patienten mit hohen postprandialen Triglyzeridwerten waren adipöser als die Patienten mit ppTG-Werten <198mg/dl. Dies zeigte sich an dem höheren BMI und dem größeren Taillenumfang im 3. Tertil gegenüber dem unteren Tertil. Über die Hälfte der Patienten im oberen ppTG-Tertil hatte einen Diabetes mellitus und mehr als drei Viertel ein Metabolisches Syndrom. Höhere Gesamt- und LDL-Cholesterinwerte waren ebenfalls mit hohen postprandialen Triglyzeriden assoziiert, während das HDL-Cholesterin bei Patienten mit hohen postprandialen Triglyzeridwerten niedriger war.

Tabelle 6 zeigt diese deutliche Assoziation zwischen metabolischen Risikofaktoren und erhöhten postprandialen Triglyzeridwerten bei den Patienten der HCS-Studie.

In **Tabelle 7** wird der relative Triglyzeridanstieg (relTG in %) der HCS-Patienten in Bezug zu den Basischarakteristika, der medizinischen Vorgeschichte, der Medikation bei Entlassung und den klinischen und metabolischen Charakteristika gesetzt. Das untere Tertil des relativen Triglyzeridanstiegs umfasste Patienten mit einem relativen Triglyzeridanstieg von <171% und das obere Tertil Patienten mit einem Anstieg >221%.

Beim Vergleich der Basischarakteristika zeigte sich, dass das Alter der Patienten beim relativen Triglyzeridanstieg keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung auf die Tertilen aufwies. Die inverse Korrelation des Alters mit hohen Triglyzeriden, sowohl nüchtern als auch nach dem OTT (**Tabelle 5** und **6**), fand sich beim relativen Triglyzeridanstieg nicht. Die positive Assoziation zwischen erhöhten postprandialen Triglyzeridwerten und Nikotinabusus ließ sich ebenfalls nicht nachweisen. Raucher hatten demnach keinen höheren relativen Triglyzeridanstieg. Die bei hohen Nüchtern-TG und postprandialen TG-Werten höheren Ruheherzfrequenzen bzw. Blutdruckwerte zeigten beim relativen TG-Anstieg keine signifikanten Unterschiede. Es gab keine Korrelation mit dem Geschlecht, der medizinischen Vorgeschichte und der Medikation.

Tabelle 7

reITG Wertebereich (Median) %	Alle Patienten	reITG-Tertile1 < 171 (143)%	reITG-Tertile2 171-221 (184)%	reITG-Tertile3 > 221 (245)%	P-Wert
Basischarakteristika					
Gruppengröße (%)	514 (100.0)	171 (33.3)	171 (33.3)	172 (33.4)	
Alter (Jahre)	66.4±10.1	67.2±10.6	66.6±9.8	65.5±9.7	0.29
Männer (%)	426 (82.9)	140 (81.9)	144 (84.2)	142 (82.6)	0.84
Medizinische Vorgeschichte					
Vorausgegangener Myokardinfarkt	223 (42.8)	76 (44.4)	78 (45.6)	69 (40.1)	0.56
Vorausgegangener Apoplex (oder TIA)	55 (10.7)	18 (10.5)	16 (9.4)	21 (12.2)	0.69
Vorausgegangene PCI	344 (66.9)	118 (69.0)	116 (67.8)	110 (64.0)	0.54
Aktuelle PCI	290 (56.4)	96 (56.1)	98 (57.3)	96 (55.8)	0.96
Medikamente					
Thrombozytenaggregationshemmer	500 (97.3)	167 (97.7)	165 (96.5)	168 (97.7)	0.74
ACE-Hemmer / AT1-Rezeptorblocker	490 (95.5)	162 (94.7)	165 (96.5)	163 (94.8)	0.73
Betablocker	479 (93.5)	159 (93.0)	156 (91.2)	164 (95.3)	0.31
Diuretika	225 (43.9)	85 (49.7)	71 (41.5)	69 (40.1)	0.16
Statine	486 (94.6)	161 (94.2)	164 (95.9)	161 (93.6)	0.62
Hormone (jeglicher Art)	65 (12.6)	19 (11.1)	23 (13.5)	23 (13.4)	0.76
Klinische Charakteristika					
Raucher (Aktive und Ex-Raucher)	347 (67.5)	110 (64.3)	116 (67.8)	121 (70.3)	0.49
Nieraucher	167 (32.5)	61 (35.7)	55 (32.2)	51 (29.7)	0.49
Alkohol (>3x/Woche, jegliche Menge)	123 (23.9)	37 (21.6)	39 (22.8)	47 (27.3)	0.43
Positive Familienanamnese	164 (31.7)	50 (29.2)	53 (31.0)	60 (34.9)	0.52
Arterielle Hypertonie	477 (92.9)	161 (94.2)	157 (91.8)	159 (92.4)	0.69
Systolischer Blutdruck (mmHg)	126.7±15.8	126.4±13.8	126.7±17.7	126.9±15.6	0.95
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	74.6±9.2	75.5±8.4	73.6±10.4	74.8±8.7	0.15
KHK – Betroffene Gefäße (n)	2.16±1.0	2.23±0.9	2.09±1.0	2.17±0.9	0.39
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)	64.0±12.9	62.5±14.1	65.2±11.9	64.1±12.6	0.17
Herzfrequenz (min ⁻¹)	66.7±9.1	66.7±10.3	66.1±8.7	67.3±8.3	0.51

Tabelle 7

	Alle Patienten	relTG-Tertile1	relTG-Tertile2	relTG-Tertile3	P-Wert
relTG Wertebereich (Median) %		< 171 (143)%	171-221 (184)%	> 221 (245)%	
Body Mass Index (kg/m ²)	28.9±4.2	29.6±4.5	29.0±4.1	28.0±3.9	0.002
Taillenumfang (cm)	103.6±11.4	106.5±11.9	103.2±10.5	100.9±11.2	<0.001
Waist-to-hip-ratio	1.00±0.1	1.02±0.1	1.00±0.1	0.99±0.1	0.003
Normale Glukosetoleranz	126 (24.5)	30 (17.5)	51 (29.8)	45 (26.2)	0.08
Pathologische Glukosetoleranz	150 (29.2)	53 (31.0)	49 (28.7)	48 (27.9)	0.81
Diabetes mellitus	238 (46.3)	88 (51.5)	71 (41.5)	79 (46.9)	0.18
Metabolisches Syndrom	276 (53.7)	110 (64.3)	85 (49.7)	81 (47.1)	0.003
Nüchtern glukose (mg/dl)	120.7±27.4	126.0±34.2	119.1±33.0	117.1±28.2	0.03
HOMA-Index (mg/dl*μIU/ml)	3.54±5.2	3.71±5.0	3.60±5.0	3.31±5.7	0.77
HbA1c (%)	6.17±1.1	6.31±1.2	6.15±1.2	6.07±0.9	0.13
Gesamtcholesterin (mg/dl)	173.0±38.8	175.8±39.9	171.9±38.2	171.2±38.3	0.50
HDL-Cholesterin (mg/dl)	44.8±13.8	43.2±13.3	45.7±15.0	45.6±13.0	0.17
LDL-Cholesterin (mg/dl)	105.1±33.9	106.0±33.2	103.9±34.8	105.4±33.9	0.84
Nüchtern-TG (mg/dl)	156.3±6.2	189.7±216.2	148.7±92.7	130.5±49.9	<0.001
Postprandiales TG-Maximum (mg/dl)	290.1±199.7	259.1±260.6	275.0±168.0	335.9±144.1	<0.001
Area under the curve (AUC) (mg/dl)	1082.0±772.0	1071.1±948.1	1031.9±619.8	1142.7±461.4	0.35

Tabelle 7: Klinische und metabolische Charakteristika bezogen auf alle Patienten der HCS-Studie und bezogen auf die Tertilen des relativen Triglyzeridanstiegs (relTG).

Die in Tabelle 7 aufgeführten klinischen und metabolischen Charakteristika werden im Einzelnen in Kapitel 3 „Material und Methoden“ beschrieben, z.B. die Definitionskriterien für das Metabolische Syndrom. Außerdem werden auch die Methoden zur Bestimmung der klinischen und laborchemischen Variablen und deren Dokumentation in der Studie dargestellt.

Abkürzungen: TIA, transitorisch-ischämische Attacke; PCI, perkutane Koronarintervention; KHK, koronare Herzerkrankung; TG, Triglyzeride; HDL, High Density Lipoprotein; LDL, Low Density Lipoprotein; HOMA, Homeostasis Model Assessment.

Allerdings sahen wir einen niedrigeren BMI, Taillenumfang und WHR bei Patienten im oberen Tertil des relativen TG-Anstiegs als bei Patienten im unteren Tertil. Patienten mit einem hohen prozentualen TG-Anstieg nach dem OTT waren demnach schlanker. Interessanterweise gab es keine Assoziation zwischen dem relativen TG-Anstieg und dem Vorliegen eines Diabetes mellitus. Der Zusammenhang mit dem HOMA-Index fehlte ebenfalls. Nur in Bezug auf die Nüchtern glukose zeigte sich ein positiver Zusammenhang ($p=0.03$). Ferner hatten weniger Patienten im oberen relTG-Tertil ein metabolisches Syndrom als im unteren und es gab keine Assoziation mit den Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterinkonzentrationen.

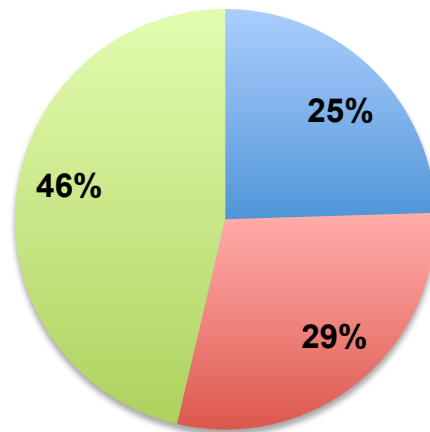
Tabelle 7 verdeutlicht, dass im Vergleich zu den Nüchterntriglyceriden und den postprandialen Triglyceriden der relative Triglyceridanstieg nach dem oralen Toleranztest mit weniger traditionellen Risikofaktoren assoziiert ist, und dass sich im Gegensatz zu den anderen Triglyceridvariablen eine inverse Korrelation mit der viszeralen Adipositas und dem metabolischen Syndrom ergibt.

4.2 Verteilung metabolischer Komorbiditäten im Patientenkollektiv der HCS-Studie

Abbildung 3 zeigt die Ergebnisse der metabolischen Tests in der HCS-Studie in Bezug auf den Glukosestoffwechsel in der Gesamtkohorte. Ein Viertel der Patienten wies eine normale Glukosetoleranz auf und 30% hatten eine gestörte Glukosetoleranz. Bei ca. 45% der Patienten war ein Diabetes mellitus bereits bekannt oder konnte durch die metabolische Charakterisierung neu diagnostiziert werden. Die Definitionskriterien von gestörter Glukosetoleranz und Diabetes mellitus finden sich in Kapitel 2 und im weiteren Verlauf von Kapitel 4.

Abbildung 4 zeigt den Anteil der Patienten in Bezug auf das Vorliegen eines metabolischen Syndroms. Die Grafik verdeutlicht, dass ca. die Hälfte der HCS-Patienten die Kriterien für das Metabolische Syndrom nach der harmonisierten ESC Definition (Alberti et al., 2009) erfüllen. Die Mehrzahl der untersuchten Patienten mit koronarer Herzerkrankung hatten also metabolische Komorbiditäten.

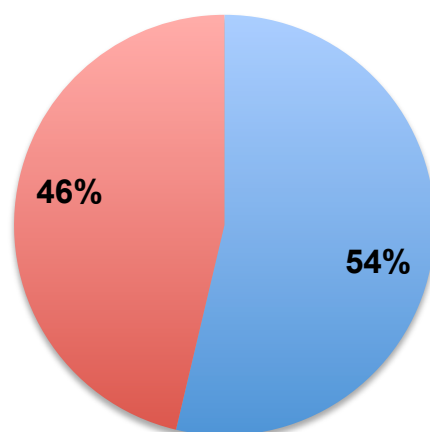
Abb. 3



■ Normale Glukosetoleranz ■ Gestörte Glukosetoleranz ■ Diabetes Mellitus

Abb. 3: Patienten in der HCS-Studie mit normaler Glukosetoleranz (n=126), gestörter Glukosetoleranz (n=150) und Diabetes mellitus (n=238). Die Definition von gestörter Glukosetoleranz und Diabetes mellitus ist in Kapitel 3 „Material und Methoden“ aufgeführt.

Abb.4



■ Metabolisches Syndrom ■ Kein Metabolisches Syndrom ■

Abb. 4: Patienten in der HCS-Studie mit (n=276) und ohne (n=238) Metabolisches Syndrom. Zur Definition des Metabolischen Syndroms siehe Kapitel 3.

4.3 Nüchtern-TG und postprandiale Triglyzeridkinetik bei Patienten mit normaler gegenüber gestörter Glukosetoleranz

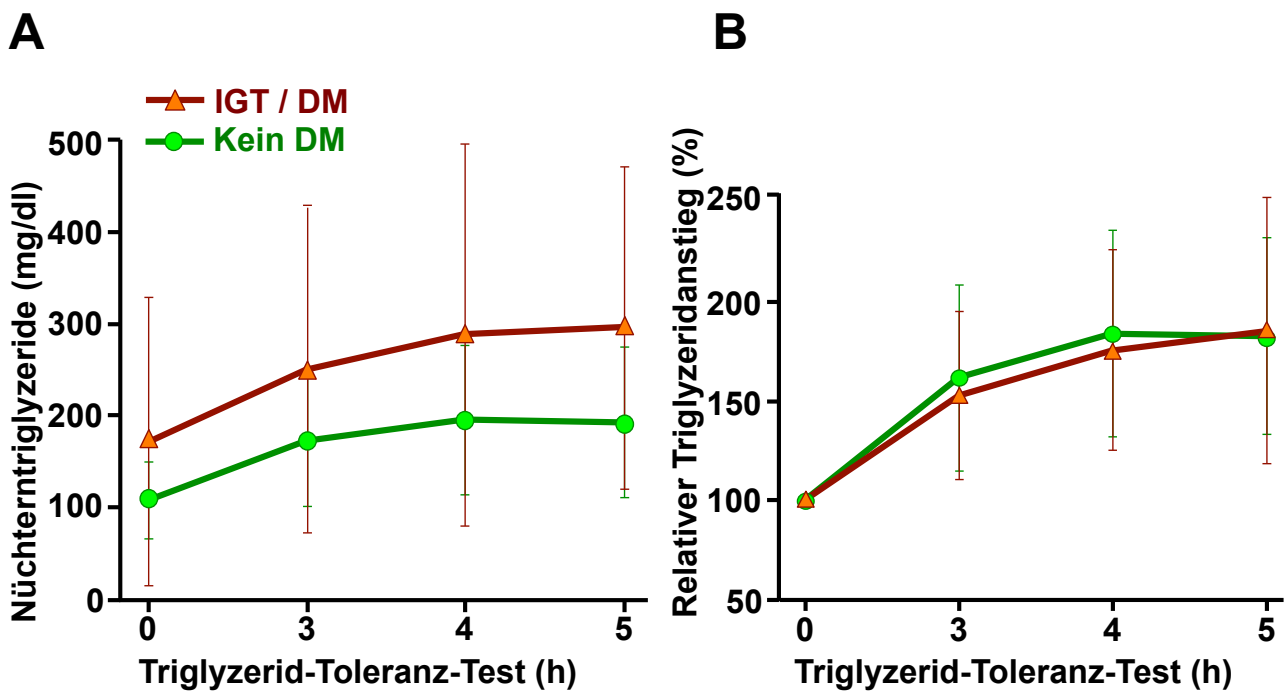
Die Nüchterntriglyzeridwerte wurden nach 12-stündiger Nahrungskarenz ermittelt. **Abbildung 5a** zeigt den Anstieg der Triglyzeridwerte nach Ingestion des Triglyzerid-Toleranztests. Der Anstieg wurde nach Abnahme des Nüchterntriglyzeridwertes 3, 4, und 5 Stunden nach Verabreichung des oralen Triglyzerid-Toleranztests gemessen. Die Patienten wurden nach ihrer Glukosetoleranz bzw. Diabetes mellitus stratifiziert. Der Gruppe mit gestörter Glukosetoleranz wurden Patienten mit erhöhtem Nüchternblutzucker $>100\text{mg/dl}$ (impaired fasting glucose; IFG), gestörter Glukosetoleranz mit Werten $\geq 140\text{mg/dl}$ 2 Stunden nach dem OGT (impaired glucose tolerance; IGT) und einem HbA1c $\geq 6,5\%$ nach oben genannten Kriterien zugeordnet. In der Gruppe von Patienten mit gestörter Glukosetoleranz und Diabetes mellitus (IGT/DM) fand sich ein deutlich höherer mittlerer Nüchterntriglyzeridwert als in der Gruppe der Patienten mit normaler Glukosetoleranz. In den Stunden nach Einnahme des Testgetränkes sah man einen höheren maximalen Anstieg der Triglyzeride (ppTG) als bei den Patienten ohne Diabetes mellitus. Die Fläche unter der Triglyzeridkurve war bei den normoglykämischen Patienten deutlich geringer.

Den relativen Triglyzeridwertanstieg im Verlauf des Triglyzeridtoleranztests zeigt **Abbildung 5b**. Dieser Parameter wurde für die prozentuale Triglyzeridzunahme während des oralen Triglyzeridtoleranztests (OTT) aus den Absolutwerten berechnet. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der Gruppe ohne Diabetes mellitus und der Gruppe mit gestörter Glukosetoleranz. Der deutliche Unterschied der Triglyzeridwerte vor und nach dem OTT zwischen den Gruppen mit gestörter und normaler Glukosetoleranz aus **Abbildung 5a** war beim relativen Triglyzeridanstieg nicht vorhanden.

Eine numerische Zusammenfassung dieser Ergebnisse der Gruppen ohne und mit gestörter Glukosetoleranz zeigt **Abbildung 5c**: Unterschiede zeigten sich zwischen den Gruppen mit und ohne IGT/DM bezüglich Nüchtern- und postprandialen Triglyzeridwerten, dem absoluten Triglyzeridanstieg, der Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve; AUC) und der inkrementellen AUC. Im Gegensatz dazu zeigte der maximale prozentuale Triglyzeridanstieg keine Unterschiede.

Abbildung 6 zeigt den Zusammenhang von Diabetes und Triglyzeriden. Im

Abb.5



C

	Alle (n=514)	Normale Glukosetoleranz (n=126)	IGT / DM (n=388)	P-Wert
Nüchtern-TG (mg/dl)	156.1±140.7	108.1±42.0	171.8±157.1	<0.001
Postprandiales TG-Maximum (mg/dl)	290.1±199.7	211.8±85.3	315.5±218.8	<0.001
Absoluter TG-Anstieg (mg/dl)	134.2±99.5	103.6±62.7	144.1±107.0	<0.001
Area under the curve (mg/dl)	1082±722.1	788.3±306.5	1177±789.7	<0.001
Inkrementelle AUC (mg/dl)	316.0±234.8	254.4±173.0	336.0±248.6	0.003
Relativer TG-Anstieg (%)	195.4±58.2	200.3±55.5	194.4±59.0	0.15

Abb.5: Parameter des Triglyzeridstoffwechsels in Abhängigkeit von der Glukosetoleranz.

(A) Nüchterntriglyzeride (fTG), absoluter TG-Anstieg (mg/dl), Fläche unter der Kurve (AUC) und inkrementelle Fläche unter der Kurve (= AUC minus Baseline);

(B) Relativer Triglyzeridanstieg (%) nach dem OTT oder sequentiellen Test; (C) Nüchtern-Triglyzeridkonzentration (mg/dl), postprandiale Triglyzeridkonzentration (mg/dl), absoluter TG-Anstieg (mg/dl), AUC (mg/dl), inkrementelle AUC (mg/dl) und relativer Triglyzeridanstieg (%), gezeigt für alle Patienten und Patienten mit normaler Glukosetoleranz vs. Patienten mit IGT/Diabetes.

Abkürzungen: DM, Diabetes mellitus; TG, Triglyzeride; IGT, pathologische Glukosetoleranz; DM, Diabetes mellitus; OTT, oraler Triglyzerid-Toleranz-Test.

Abb.6

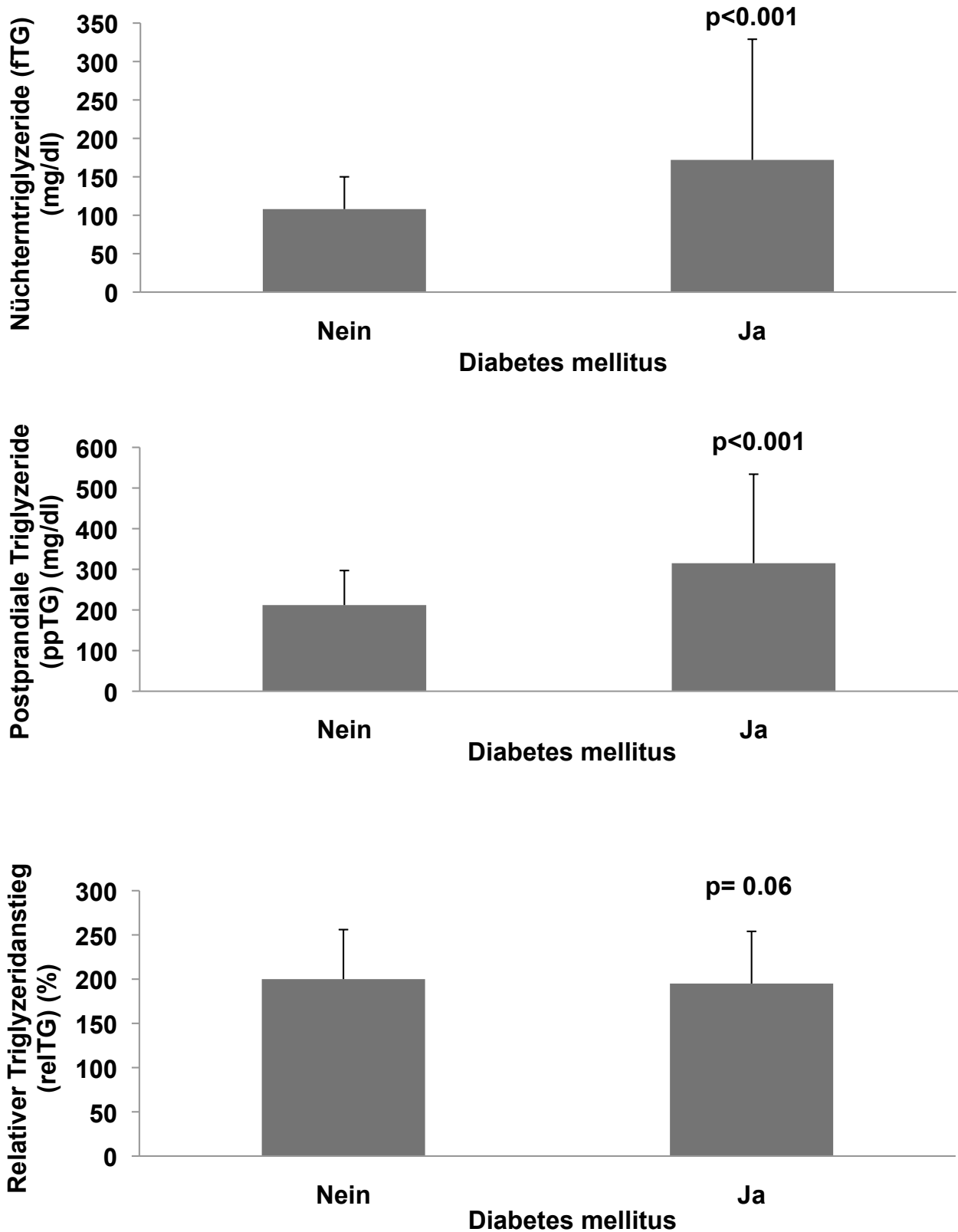


Abb.6: Nüchterntriglyzeride (fTG), postprandiale Triglyzeride (ppTG) und relativer Triglyzeridanstieg (relTG) bei KHK-Patienten mit und ohne Diabetes mellitus oder gestörte Glukosetoleranz.

Gegensatz zu den Nüchterntriglyzeriden und den postprandialen Absolutwerten fand sich zwischen Patienten mit normalen gegenüber den Patienten mit pathologischem Glukosestoffwechsel weder im zeitlichen Verlauf noch bei Betrachtung der prozentualen Maxima ein Unterschied im relativen postprandialen TG-Anstieg.

4.4 Das Metabolische Syndrom ist mit erhöhten Nüchtern- und postprandialen Triglyzeridwerten assoziiert

Die folgenden Ergebnisse der HCS-Studie beziehen sich auf die Patienten mit und ohne Metabolisches Syndrom. Das Metabolische Syndrom wurde nach den Kriterien der AHA/ESC von 2009 definiert (siehe Kapitel 2 und 3). Bei allen Patienten mit Metabolischem Syndrom (54% der Gesamtkohorte; siehe **Abbildung 4**) wurden die Nüchtern- und postprandialen Triglyzeridwerte nach Einnahme des oralen Triglyzeridtoleranztests verglichen. **Abbildung 7** zeigt wieder den Vergleich verschiedener Triglyzeridtertilen.

In der oberen Tertile der Nüchterntriglyzeride fand sich der größte Anteil von Patienten mit Metabolischem Syndrom. Von Tertil 1-3 der postprandialen TG-Maxima nahm die Anzahl der Patienten mit Metabolischem Syndrom ebenfalls konsekutiv zu. Beim relativen TG-Anstieg war die Verteilung von Patienten mit und ohne Metabolisches Syndrom ganz anders: Die Graphik verdeutlicht, dass die Patienten mit Metabolischem Syndrom sich vor allem im unteren Tertil des relativen TG-Anstiegs fanden und dass ihre Anzahl in den Tertilen 2 und 3 konsekutiv abnahm.

Dieses Resultat impliziert, dass KHK-Patienten mit einem Metabolischen Syndrom höhere Nüchtern- und postprandiale Triglyzeridwerte aufweisen, aber einen geringeren relativen Anstieg in % nach der Triglyzeridbelastung.

Dies zeigt die Analyse der HCS-Studienkohorte in **Abbildung 8**. Hier wurden die Patienten mit und ohne Metabolischem Syndrom hinsichtlich ihrer Nüchtern- und postprandialen Triglyzeridwerte und des relativen Triglyzeridanstiegs verglichen. Man erkennt, dass es einen signifikant höheren Anstieg der Nüchtern- und postprandialen Werte bei Metabolikern gibt. Der relative Triglyzeridanstieg bei Patienten mit Metabolischem Syndrom war im Durchschnitt niedriger als bei Patienten ohne Metabolisches Syndrom. In anderen Worten sind die absoluten Werte bei Patienten mit Metabolischem Syndrom höher, aber der relative Anstieg ist signifikant niedriger.

Abb.7

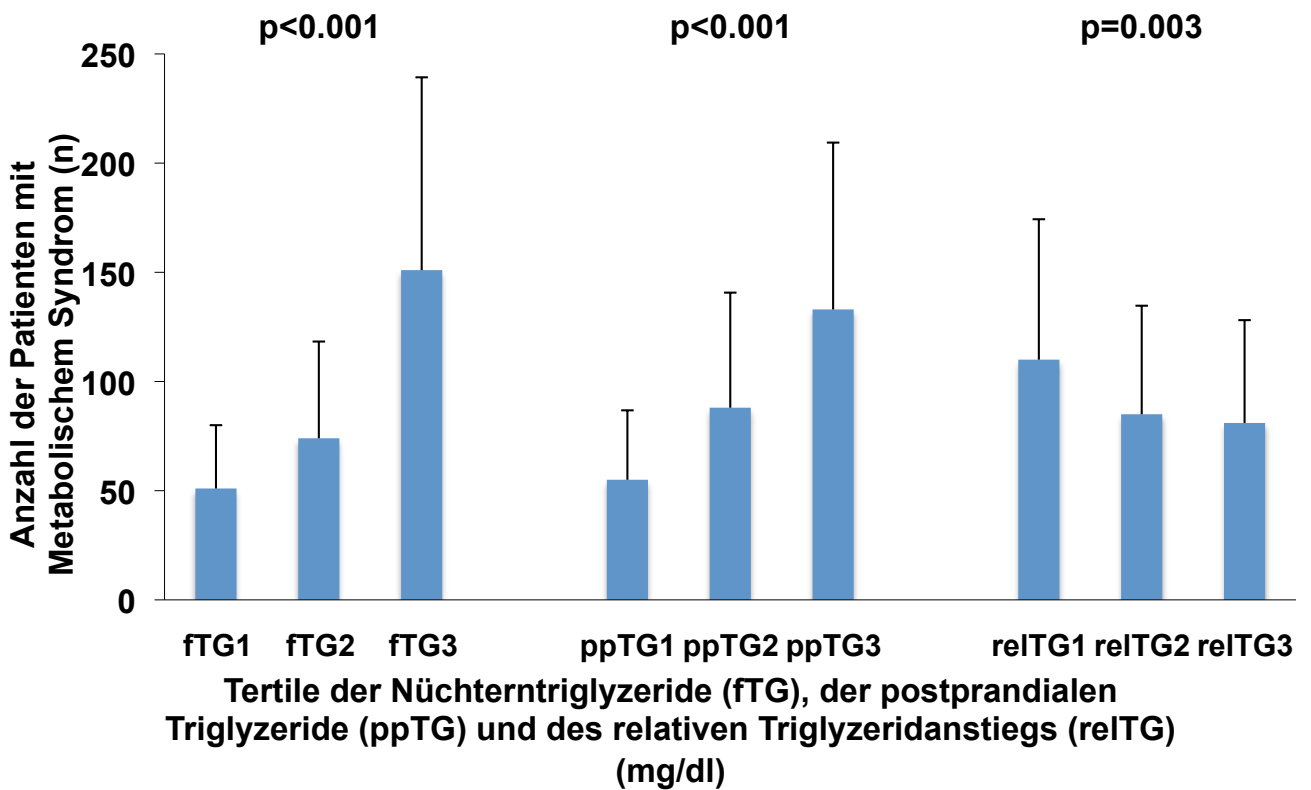


Abb. 7: Anzahl der Patienten in der HCS-Studie mit Metabolischem Syndrom in den Tertilen der Nüchterntriglyzeride (fTG), der postprandialen Triglyzeride (ppTG) und des relativen Triglyzeridanstiegs (relTG).

Abb.8

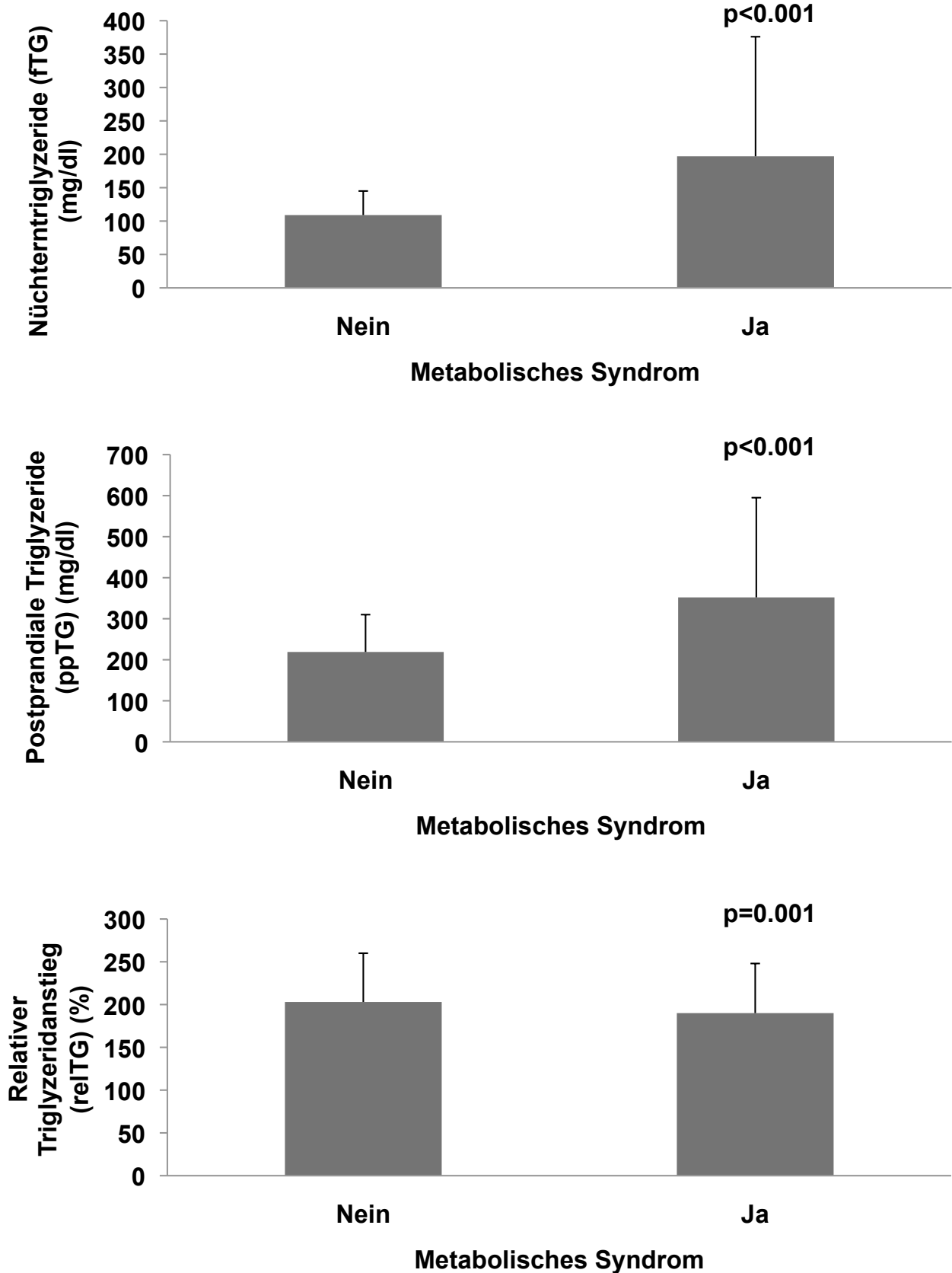


Abb.8: Nüchterntriglyzeride (fTG), postprandiale Triglyzeride (ppTG) und relativer Triglyzeridanstieg (relTG) bei KHK-Patienten mit und ohne Metabolisches Syndrom.

4.5 Der Zusammenhang zwischen Nüchtern-TG und dem absoluten TG-Anstieg nach dem OTT mit Adipositasmarkern ist gegensätzlich zur Assoziation mit dem relativen TG-Anstieg

Die unter **Abbildung 9** und **10** gezeigten Diagramme geben Aufschluss über die Verteilung der Triglyzeridmesswerte in Abhängigkeit des Taillenumfangs, des BMI und der Glukosetoleranz. Die Taillenumfänge wurden bei jedem Patienten mittels eines Maßbandes am Bett stehend ermittelt. Körpergröße und Körpergewicht wurden an einer geeichten Messlatte bzw. an einer Digitalwaage bestimmt (vgl. Kapitel 3). Der BMI ist ein Maß für das relative Körpergewicht. In **Abbildung 9** wurden die BMI-Werte der Patienten der HCS-Studie mit den Nüchterntriglyzeridwerten, dem postprandialen TG-Anstieg und dem relativen Anstieg nach dem oralen Triglyzerid-Toleranz-Test verglichen. Es liegt eine positive Korrelation zwischen den Nüchterntriglyzeriden und den postprandialen TG-Werten mit dem BMI vor. D.h., es zeigten sich bei Patienten mit höherem BMI höhere Nüchterntriglyzeridwerte und ein höherer Anstieg beim TG-Toleranztest. Im Gegensatz dazu war der relative Anstieg der Triglyzeride invers mit dem BMI korreliert. Im nächsten Schritt sollte überprüft werden, ob dieses Ergebnis vom Vorliegen einer pathologischen Glukosetoleranz bzw. eines Diabetes mellitus abhängt.

Abbildung 10a zeigt die Assoziation des Taillenumfangs der Patienten mit und ohne IGT/DM mit den Nüchterntriglyzeriden. Es fand sich bei Patienten mit IGT/Diabetes mellitus ($R=0,16$; $p<0.0001$), aber nicht bei Patienten mit gesunder Glukosetoleranz ($R=0,05$; $p=0.55$) eine positive Assoziation der Nüchterntriglyzeride und des Taillenumfangs. Bei dieser Subgruppenanalyse gab es keine signifikante Korrelation der Taille mit den postprandialen Triglyzeridmaxima (NoDM: $R=-0,08$, $p=0,40$; IGT/DM: $R=0,01$, $p=0,06$). Der maximale relative Triglyzeridanstieg nach dem OTT stand in inversem Zusammenhang mit dem Taillenumfang und dies war unabhängig von der Glukosetoleranz (NoDM: $R=-0,21$; $p<0.001$; IGT/DM: $R=-0,22$; $p<0.001$) zu beobachten (**Abbildung 10b**).

Beim Vergleich der Patienten mit und ohne Metabolischem Syndrom war sogar nur der relative TG-Anstieg mit dem Taillenumfang korreliert, nicht aber fTG und ppTG (NoDM: fTG $R=0,02$, $p=0,78$; ppTG $R=-0,09$, $p=0,18$; relTG $R=-0,13$, $p=0.048$; MS: fTG $R=0,08$, $p=0,20$; ppTG $R=0,01$, $p=0,88$; relTG $-0,23$, $p<0.001$).

Abb.9

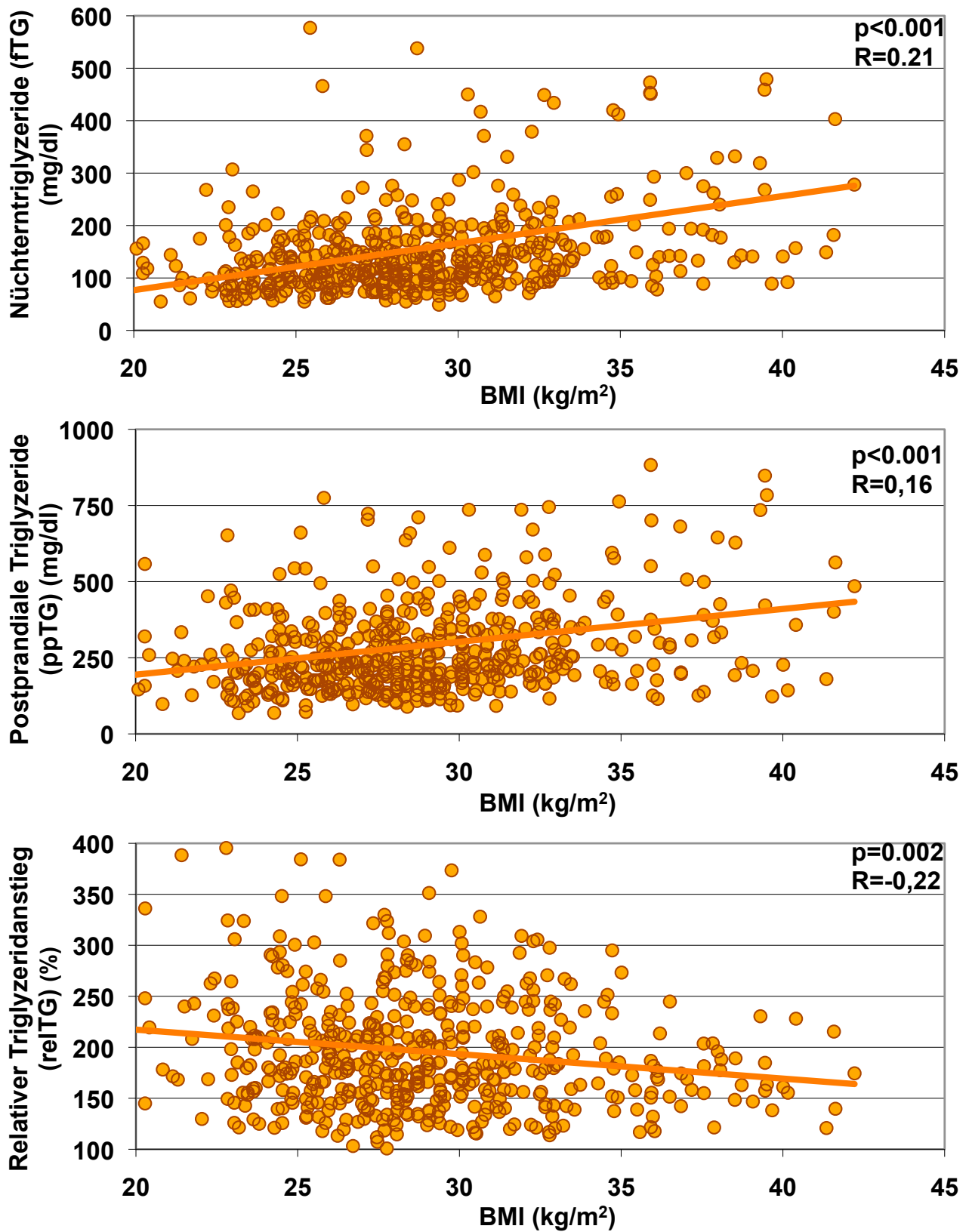


Abb.9: Korrelation des Body Mass Index (BMI) der Patienten mit den Absolutwerten der Nüchterntriglyzeride (fTG), postprandialen Triglyzeride (ppTG) und des relativen Triglyzeridanstiegs (relTG) nach dem oralen Triglyzerid-Toleranz-Test.

Abb.10

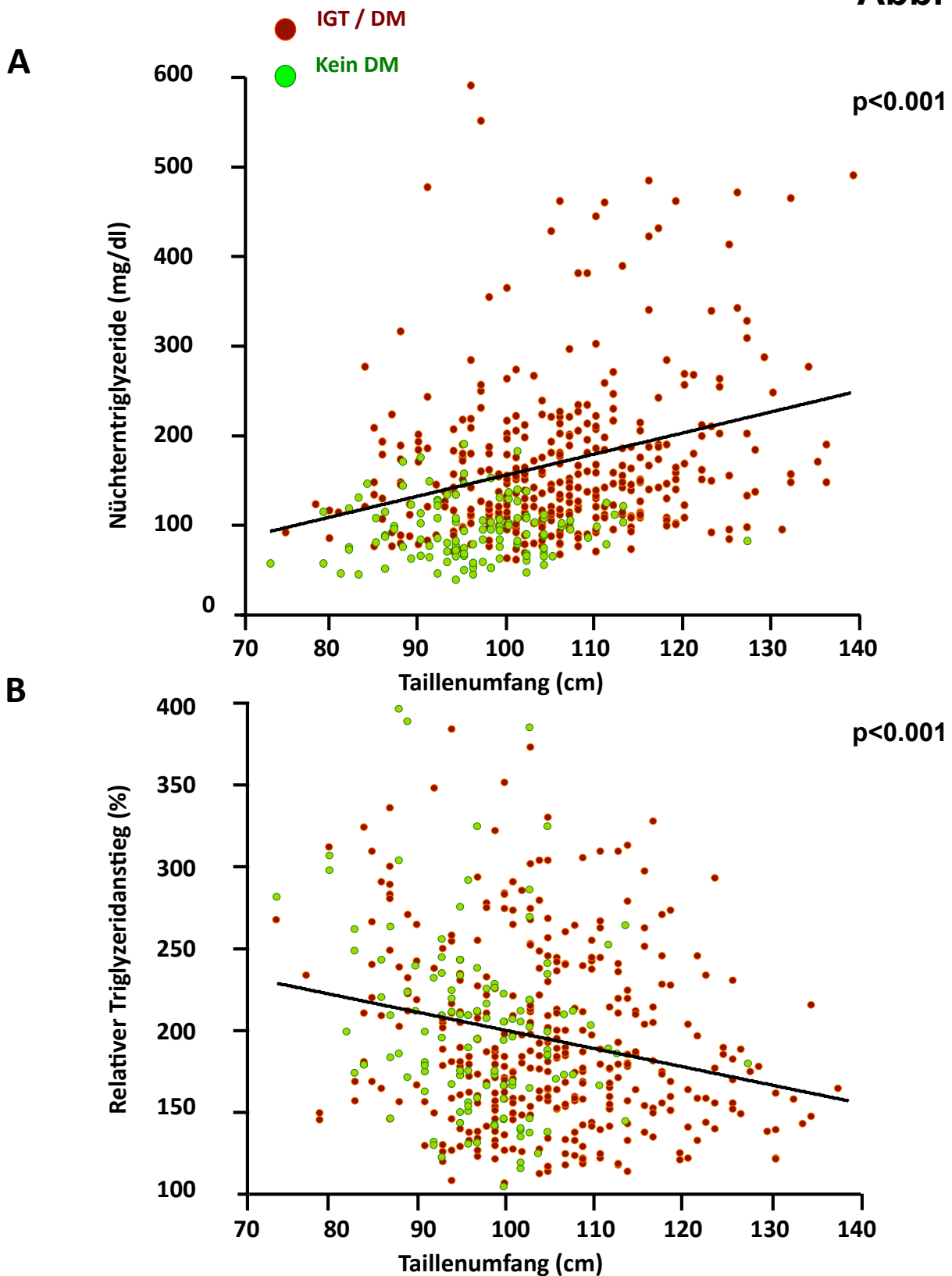


Abb.10: Korrelation des Taillenumfangs als Maß für die abdominelle Adipositas mit (A) den Nüchtern-Triglyzeridkonzentrationen und (B) dem relativen TG-Anstieg nach dem OTT. Rote Kreise: Patienten mit pathologischer Glukosetoleranz (IGT) oder Diabetes mellitus (DM). Grüne Kreise: Patienten mit normaler Glukosetoleranz.

4.6 Zusammenhang der Nüchterntriglyzeride und des postprandialen TG-Anstiegs mit der Insulinsensibilität und anderen Lipidrisikofaktoren

Abbildung 11 zeigt den Zusammenhang der aus den Nüchternwerten von Glukose und Insulin nach der in Kapitel 3 genannten Methode bestimmten HOMA-Indices mit den Tertilen der Nüchterntriglyzeride, der postprandialen Triglyzeride und des relativen Triglyzeridanstiegs nach dem OTT. Es ergibt sich bei den Nüchtern- und postprandialen Triglyzeridwerten eine positive Assoziation, d.h. ein erhöhter HOMA-Index bei höheren Triglyzeridwerten. Patienten mit höherem HOMA-Index, als Hinweis auf eine Insulinresistenz, hatten also höhere Triglyzeridwerte und ein erhöhter HOMA-Index war ein Prädiktor erhöhter Nüchtern- und postprandialer Triglyzeridwerte bei den Patienten der HCS-Studie (**Abb.11, Tab. 5 und 6**).

Bezüglich der Höhe des HOMA-Indexes in den verschiedenen Tertilen des relativen TG-Anstiegs ergab sich ein visueller Trend zu einer negativen Korrelation wie bei der Glukosetoleranz (**Abbildung 3**), dem Metabolischen Syndrom (**Abbildung 4**) und der Adipositas (**Abbildung 9**), aber dieser war nicht signifikant, bedingt durch die sehr hohe Streuung der Werte um den Mittelwert. Des Weiteren wurde der Zusammenhang der Triglyzeridmetabolismus und anderer Lipidparameter näher betrachtet (**Abbildung 12 und 13**).

Das HDL-Cholesterin steht durch die Aktivität der hepatischen Lipase und des CETP-Proteins in inversem Zusammenhang mit den Triglyzeriden.

Abbildung 12 zeigt den Zusammenhang zwischen HDL-Cholesterin und Triglyzeriden in der HCS-Studie. Die Triglyzeridwerte wurden wiederum als Tertile der Nüchterntriglyzeride, des absoluten postprandialen Triglyzeridanstiegs und des relativen postprandialen Triglyzeridanstiegs stratifiziert. Mit zunehmenden Nüchtern- und postprandialen Triglyzeridkonzentrationen fand sich eine Abnahme der HDL-Cholesterinwerte. Zwischen relativem TG-Anstieg und dem HDL-Cholesterin wurde kein Zusammenhang beobachtet.

Ein vergleichbarer Zusammenhang zwischen dem LDL-Cholesterin und den Tertilen der Triglyzeridwerte wurde gefunden. **Abbildung 13** verdeutlicht den Befund: Es zeigte sich in der oberen Tertile der Nüchtern- und absoluten postprandialen Triglyzeridwerte ein höheres LDL-Cholesterin. Vergleichbar zum HDL-Cholesterin

Abb.11

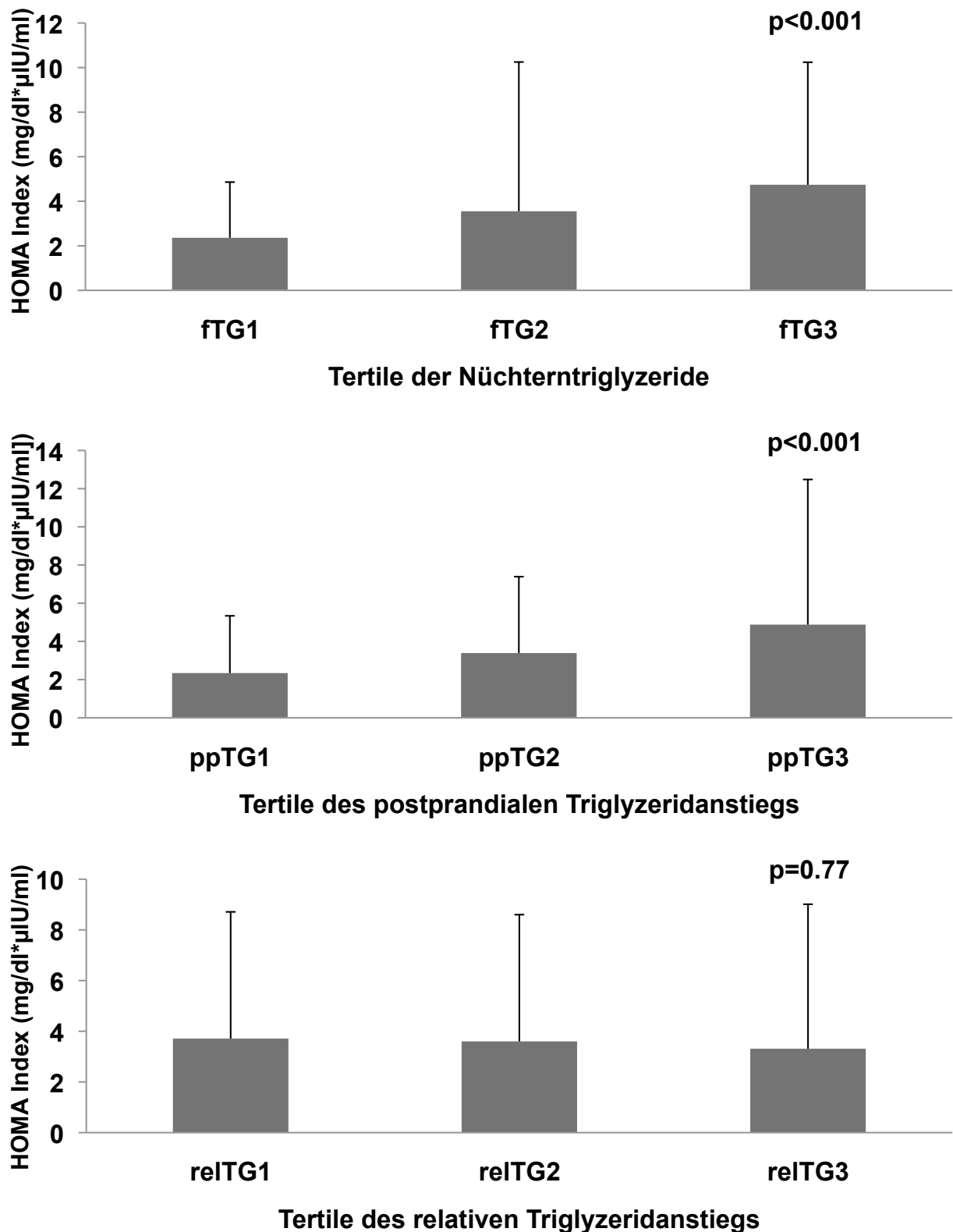


Abb.11: HOMA-Index als Indikator der Insulinsensibilität und Tertile der Nüchtertriglyzeride (fTG), der postprandialen Triglyzeride (ppTG) und des relativen Triglyzeridanstiegs (relTG) nach dem OTT bei den Patienten der HCS-Studie.

Abb.12

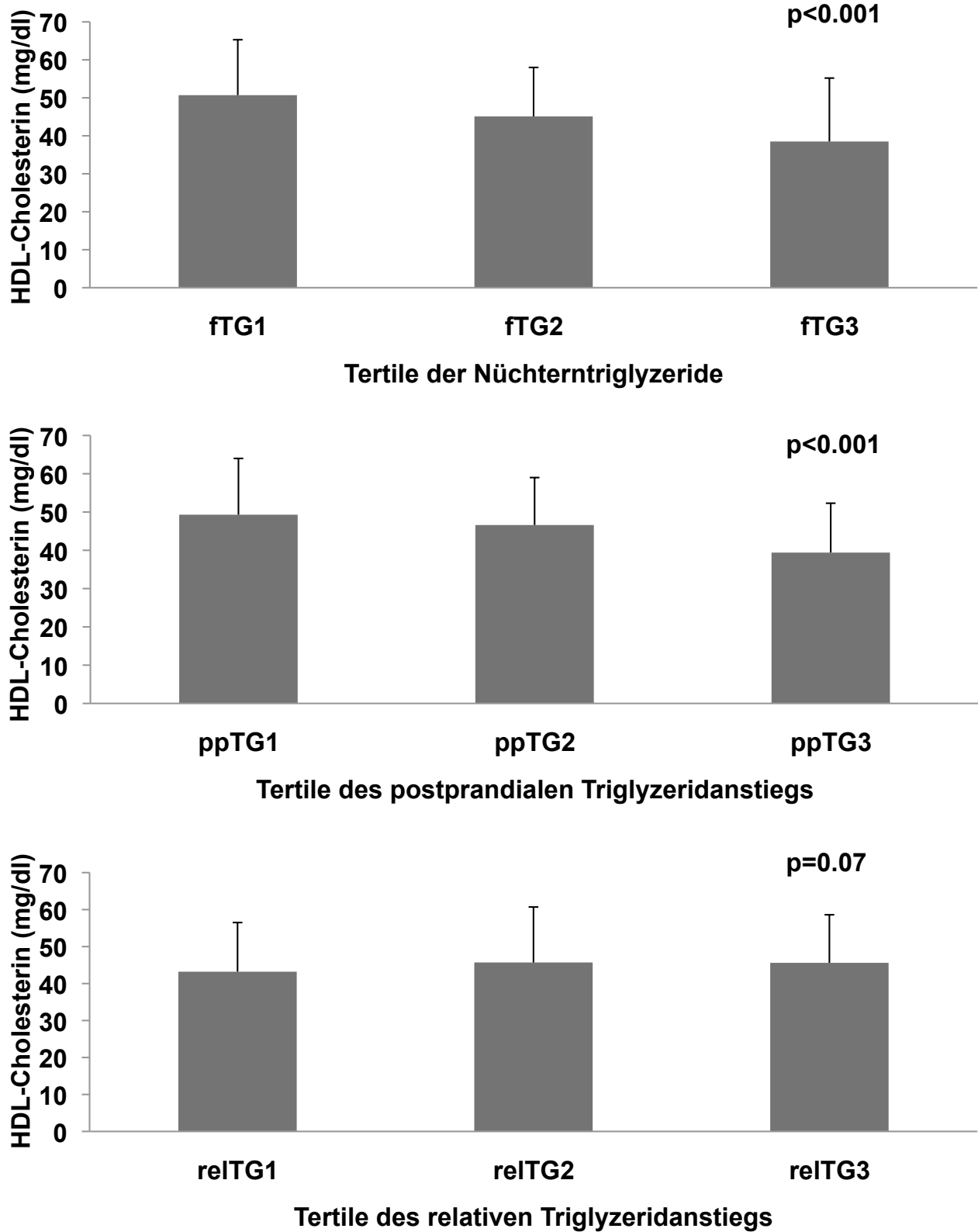


Abb.12: HDL-Cholesterinkonzentration und Tertilen der Nüchtertriglyzeride (fTG), der postprandialen Triglyzeride (ppTG) und des relativen Triglyzeridanstiegs (relTG) in der HCS-Studie.

Abb.13

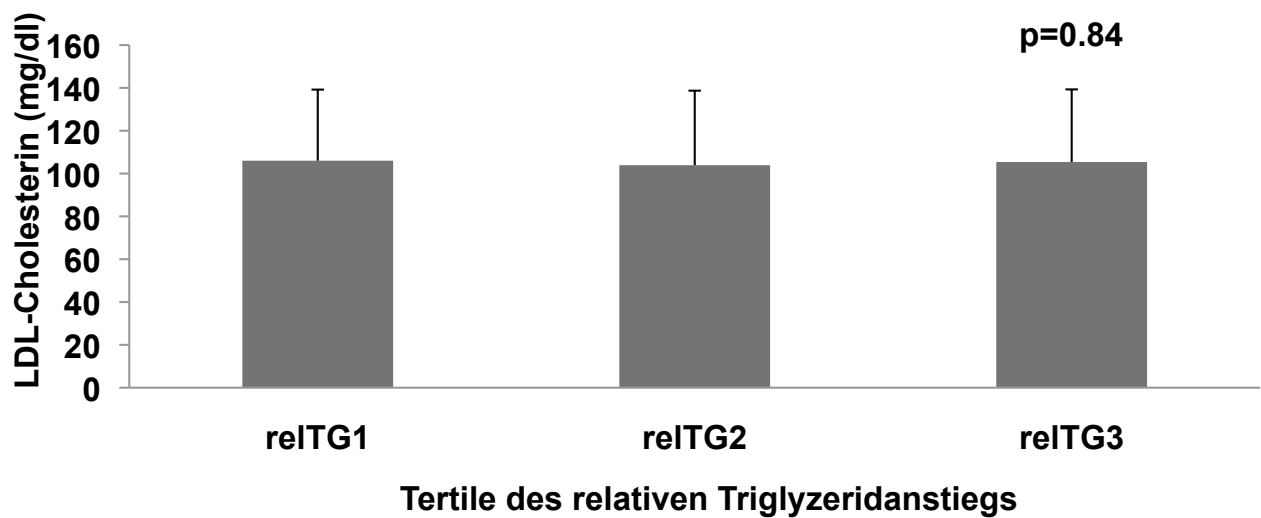
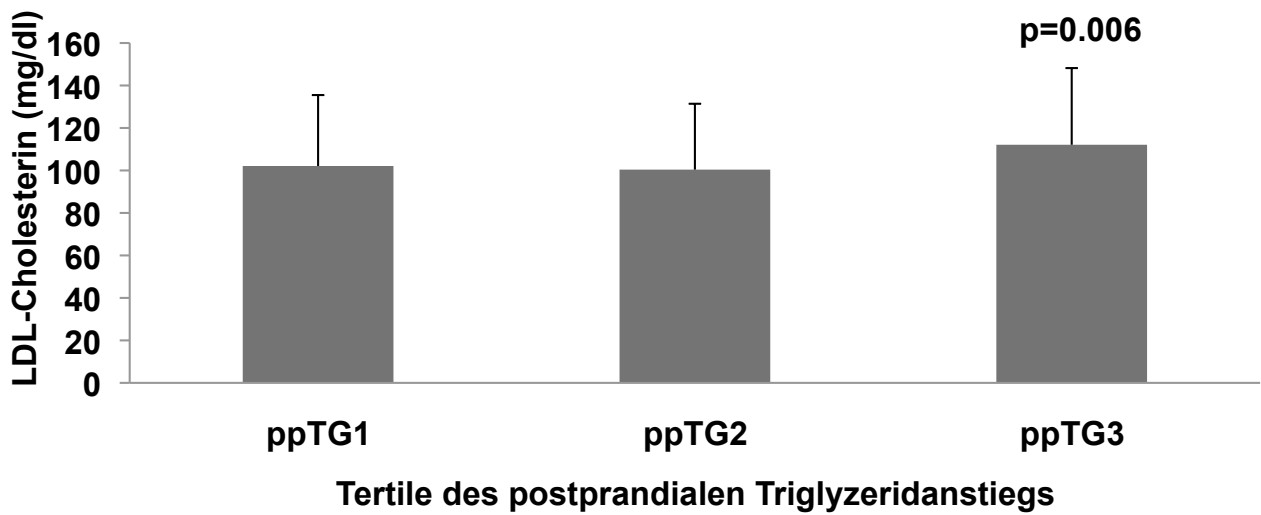
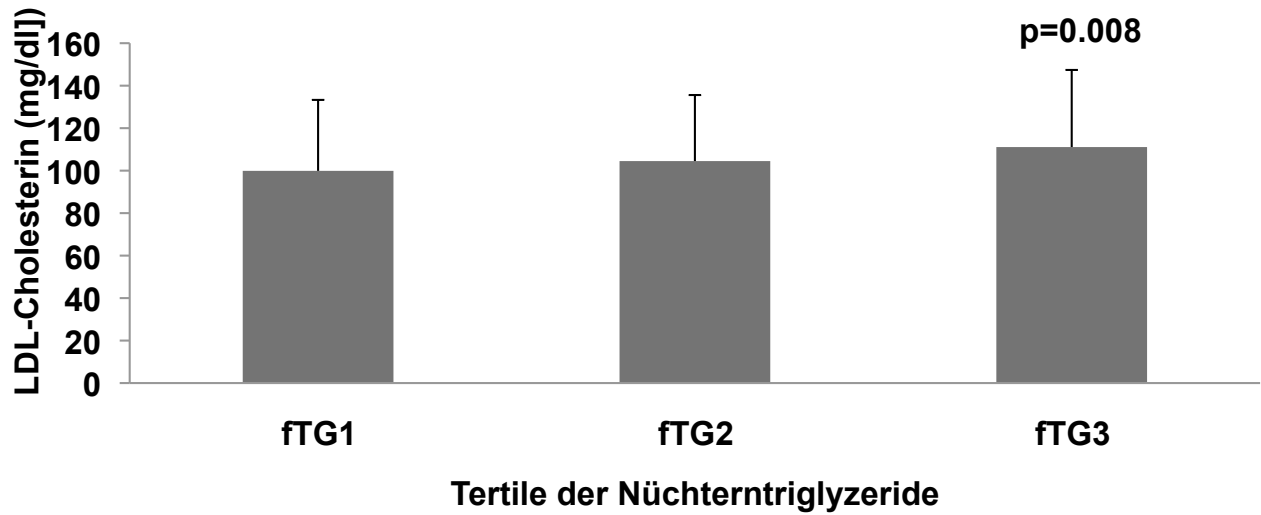


Abb.13: LDL-Cholesterinkonzentration und Tertilen der Nüchterntriglyzeride (fTG), der postprandialen Triglyzeride (ppTG) und des relativen Triglyzeridanstiegs (relTG) in der HCS-Studie.

war der relative Triglyzeridanstieg nach dem OTT nicht signifikant mit dem LDL-Cholesterin assoziiert.

5. Diskussion

Das Ziel der Homburg Cream and Sugar Studie ist die Erforschung der Interaktionen traditioneller und metabolischer Risikofaktoren mit der Triglyzeridkinetik in Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko. Es wird erstmalig eine prospektive Untersuchung der prädiktiven Bedeutung der postprandialen TG bei Patienten mit stabiler KHK durchgeführt. In der HCS-Studie kam ein neues sequentielles metabolisches Testprotokoll zur Anwendung, mit dem neben dem Triglyzeridmetabolismus auch das Vorliegen einer Glukosestoffwechselstörung getestet wurde. Die 425 Männer und 89 Frauen im Alter zwischen 36 und 87 Jahren wurden bei Einschluss bezüglich ihres Risikofaktorprofils, der Medikation und wichtiger anderer Parameter charakterisiert. Der Einschluss in die Studie erfolgte nach koronarangiographischer Dokumentation einer stabilen koronaren Herzerkrankung. Durch den Herzkatheter am Vortag wurden hinsichtlich körperlicher Aktivität und der Ernährung vor dem Test sehr standardisierte Bedingungen geschaffen.

Durch die gründliche klinische und metabolische Charakterisierung, insbesondere bezogen auf den Diabetes mellitus und die Kriterien des Metabolischen Syndroms, konnten die Ergebnisse des OTT und des OGT in Bezug zu anderen kardialen Risikofaktoren gesetzt werden. Es fand sich, dass eine hohe metabolische Komorbidität bei den Patienten der HCS-Studie besteht. Die Mehrzahl der Patienten hat einen pathologischen Glukosestoffwechsel: 75% der Patienten weisen eine pathologische Glukosetoleranz bzw. einen Diabetes mellitus auf. Etwa die Hälfte der Patienten hat ein Metabolisches Syndrom nach der aktuell gültigen Definition.

Die Glukosetoleranz und die postprandialen Triglyzeride wurden bisher nie gemeinsam in einer größeren Kohorte gemessen (Jackson et al., 2012; Ridker et al., 2008; Cohn 2006). In den Patienten der HCS-Studie zeigte sich eine deutliche Assoziation sowohl der Nüchterntriglyzeride als auch der postprandialen Triglyzeridwerte mit klinischen, traditionellen und metabolischen Risikofaktoren. Der prozentuale Triglyzeridanstieg hingegen war mit deutlich weniger traditionellen Risikofaktoren assoziiert und wies sogar eine inverse Korrelation mit dem Metabolischen Syndrom und der pathologischen Glukosetoleranz bzw. dem Diabetes mellitus auf. Somit konnte bestätigt werden, dass hohe Nüchterntriglyzeridwerte ein

Marker für ausgeprägtes metabolisches Risikoprofil bei KHK-Patienten sind. Das in der HCS charakterisierte und validierte Testprotokoll hat in einer Hochrisikopopulation erstmals gezeigt, dass der absolute postprandiale TG-Anstieg ein ebensolcher Risikomarker ist. Zu betonen ist, dass der relative TG-Anstieg nach dem OTT anderen Gesetzmäßigkeiten zu folgen scheint.

Bedeutung der Triglyzeride in der Primär- und Sekundärprävention- Welche neuen Erkenntnisse bringt die HCS-Studie?

In der HCS-Studie wird die wissenschaftliche Fragestellung bearbeitet, ob mit einem standardisierten oralen Triglyzeridtoleranztest (OTTT) gemessene postprandiale TG-Konzentrationen im Vergleich zu den Nüchterntriglyzeriden unter Berücksichtigung traditioneller kardiovaskulärer Risikofaktoren, des Metabolischen Syndroms und der Glukosetoleranz eine bessere Prognose kardiovaskulärer Ereignisse ermöglichen.

Die Datenlage zur Assoziation der Triglyzeride mit dem Risiko für Ereignisse ist heterogen. Freiberg et al. zeigten beispielsweise in ihrer Studie keine Assoziation der Nüchterntriglyzeride mit dem Schlaganfallrisiko in der Primärprävention. Die Metaanalyse von Labreuche et al. ergab 2010 allerdings diesbezüglich einen signifikanten Zusammenhang. Bei di Angelantino et al. wurde die Aussage getroffen, dass die Erhebung des Lipidprofils bei kardiovaskulären Erkrankungen vereinfacht werden kann, indem entweder das Gesamt- und das HDL-Cholesterin oder die Apolipoproteine bestimmt werden, ohne dass der Patient nüchtern sein muss und ohne dass die Messung der Triglyzeride erforderlich wäre. 2008 trafen Langsted et al. die Aussage, dass sich das Lipidprofil bei der Allgemeinbevölkerung nach normaler Nahrungsaufnahme nur minimal ändert. Allerdings gehen erhöhte Werte des Lipidprofils mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einher. 2011 zeigten Langsted et al. eine Assoziation von nicht nüchtern bestimmten erhöhten Triglyzeridwerten mit der Gesamtmortalität, während nicht nüchtern bestimmte erhöhte Cholesterinwerte diese Assoziation nicht aufwiesen. 2008 publizierten Mora et al., dass HDL-Cholesterin, Triglyzeride, die Gesamt-/HDL-Cholesterin-Ratio und Apolipoprotein A1 eine Voraussage für kardiovaskuläre Erkrankungen treffen können, wenn diese nicht nüchtern gemessen werden. Hingegen zeigten Gesamt-, LDL-, Nicht-HDL-Cholesterin und außerdem die Apolipoprotein B-100/B-100/A-1 Ratio eine schwächere Assoziation mit dem

kardiovaskulären Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, wenn sie nicht nüchtern bestimmt werden, trotz geringer Konzentrationsveränderungen nach dem Essen. (Di Angelantonio et al. 2009; Freiberg et al. 2008; Langsted et al. 2008 und 2011; Mora et al. 2008; Sarwar et al. 2007).

In der HCS-Studie zeigte sich eine hohe metabolische Komorbidität der Patienten, vor allem in Bezug auf das Metabolische Syndrom und die pathologische Glukosetoleranz. Die ermittelten postprandialen Triglyzeridwerte korrelierten stark mit den anderen Risikofaktoren, so dass vor allem bei Patienten mit einem ausgeprägten kardiovaskulären Risikoprofil postprandial erhöhte Triglyzeride nachweisbar waren. Erhöhte nicht nüchtern gemessene Triglyzeride wurden bereits früher in einer epidemiologischen Studie von Sarwar et al. in Zusammenhang mit der Inzidenz der koronaren Herzerkrankung gebracht (Sarwar et al. 2007). Im Gegensatz dazu zeigten Freiberg et al. keine Assoziation der Nüchterntriglyzeride mit dem Schlaganfallrisiko (Freiberg et al., 2008).

Bei nachgewiesener pathologischer Glukosetoleranz (IGT/Diabetes mellitus) zeigte sich eine signifikante Korrelation mit den fTG und dem Taillenumfang, während es diesbezüglich keine positive Assoziation bei Patienten mit gesunder Glukosetoleranz gab. Fontbonne zeigte bereits 1989 eine 2- bis 3-fache Hypertriglyzeridämie-Prävalenz bei Patienten mit einem Typ-2-Diabetes (Fontbonne et al. 1989), ohne dabei allerdings einen Bezug auf den Einfluss der Ernährung und Marker der Adipositas zu nehmen.

Die Anzahl der Patienten mit Metabolischem Syndrom und pathologischer Glukosetoleranz (IGT/DM) korrelierten in der HCS-Studie positiv mit den Nüchtern- und postprandialen TG und hingegen invers mit den relativen Triglyzeriden. Zwischen Patienten ohne und mit IGT/DM gab es deutliche Unterschiede der absoluten, aber nicht der relativen TG-Werte und einen engen Zusammenhang zwischen Triglyzeriden und anderen Lipidparametern. Insbesondere zeigten sich eine inverse Korrelation mit der HDL- und eine positive Korrelation mit der LDL-Konzentration.

Alle bisherigen Studien haben Patienten ohne koronare Herzerkrankung untersucht. Die HCS-Studie ist die erste große Sekundärpräventionsstudie, die eine aufwändige metabolische Charakterisierung bei einem Kollektiv bzw. bei einer Kohorte von KHK-Patienten vorgenommen hat. Wie bereits beschrieben, zeigte sich in der HCS-Studie eine starke Korrelation der postprandialen Triglyzeride mit den klinischen und

traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren. Der relative TG-Anstieg folgt hingegen anderen Gesetzmäßigkeiten und korreliert mit weniger Risikofaktoren. Er zeigt sogar eine inverse Korrelation zur Anzahl der Patienten mit viszeraler Adipositas und dem Metabolischem Syndrom und könnte daher eher als ein unabhängiger Faktor bewertet werden. Es besteht keine Assoziation zwischen dem relativen TG-Anstieg und dem Vorliegen eines Diabetes mellitus und der Zusammenhang mit dem HOMA-Index fehlt ebenfalls. Ferner hatten weniger Patienten im oberen Tertil des relativen TG-Anstiegs ein Metabolisches Syndrom als im unteren und es gab keine Assoziation mit den Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterinkonzentrationen. Da der relative TG-Anstieg von den meisten anderen Risikofaktoren unabhängig ist, ergibt sich die Hypothese hinsichtlich der Assoziation mit dem Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse, dass insbesondere der relative Triglyzeridanstieg nach dem OTT einen unabhängigen Risikomarker darstellen könnte.

Mechanistische Erklärung der Befunde - Welche Enzyme und Lipoproteine könnten eine Rolle spielen?

Die Mechanismen für die in der HCS-Studie gewonnenen Erkenntnisse sind bislang unklar, aber die Daten bilden die Grundlage für zukünftige Untersuchungen an den von allen Patienten zu allen Zeitpunkten asservierten Serumproben, um die Effekte genauer zu charakterisieren. Im Folgenden werden exemplarisch einige Regulationswege des Triglyzeridstoffwechsels und der Einfluss metabolischer Begleiterkrankungen aufgeführt, die eine Rolle bei der Erklärung der Beobachtungen spielen könnten.

Über den Triglyzeridmetabolismus bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko wie Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung und einer Vielzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren ist bisher wenig bekannt und die verfügbaren Daten sind heterogen. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Erforschung der Zusammenhänge des Triglyzeridstoffwechsels mit den traditionellen und den metabolischen Risikofaktoren bei KHK-Patienten.

Der Transport der exogen mit der Nahrung zugeführten Fette erfolgt über Lipoproteine. Lipoproteine enthalten Triglyzeride und Cholesterin und haben eine Hülle aus Membranlipiden. Apolipoproteine sorgen für einen hydrophilen Charakter der Partikel und ermöglichen so den Transport der hydrophoben Lipide im Blut und

die spezifische Interaktion mit den Zielzellen. Triglyzeridreiche Lipoproteine (TRL) werden in der Darmmukosa gebildet und über das Lymphsystem ins Blut transportiert. Chylomikronen enthalten Apolipoprotein C2 (Apo-C2), welches für die Interaktion mit der Lipoproteinlipase (LPL) an den Endothelzellen bzw. mit der hepatischen Lipase (HL) in den Leberkapillaren verantwortlich ist. LPL und HL spalten Fettsäuren aus den Chylomikronen ab, welche dann von den Geweben als Energielieferant aufgenommen werden. Chylomikronen enthalten als charakteristisches Apolipoprotein B48 (Apo-B48). Dieses ist verantwortlich für die rezeptorvermittelte Endozytose der Chylomikronenreste (bezeichnet als Remnantlipoproteine) in der Leber. Das Low Density Lipoprotein (LDL) wird in der Leber gebildet und enthält Apo-C2 und Apo-B100, einen Liganden für den B100-Rezeptor, über welchen an extrahepatischen Geweben eine Endozytose des LDL und damit die Aufnahme von Cholesterin in die Zellen erfolgt. Das LDL wird in hepatischen Lysosomen abgebaut und Cholesterin für Zellen zur Verfügung gestellt. LDL-Partikel transportieren Cholesterin in erster Linie von der Leber in die Peripherie, unter anderem in die Gefäßwände, und wirken somit atherogen. Das High Density Lipoprotein (HDL) wird in der Leber und im Darm synthetisiert. Es ist für den Rücktransport von Cholesterin zur Leber verantwortlich und enthält Apolipoprotein A1 (Apo-A1). HDL nimmt Cholesterin und Phosphatidylcholin aus Chylomikronen, VLDL-Resten und abgestorbenen Zellen bzw. ihren Membranen auf, um es zur Leber zu transportieren. Da HDL das Cholesterin aus den Gefäßen zurück zu den Leberzellen transportiert, kann es anti-atherogen wirken. Neben ApoA1 enthält HDL Apolipoprotein E (Apo-E) zur Aufnahme des Cholesterins in die Leber. Das Cholesterinester-Transferprotein (CETP) katalysiert den Lipidaustausch (Triglyzeride und Cholesterinester) zwischen verschiedenen Lipoproteinfraktionen. Einerseits vermittelt CETP die Übertragung von HDL auf Low Density LDL oder Very Low Density Lipoproteine (VLDL). Das CETP ist daneben auch am Reifeprozess der HDL-Partikel (HDL-Maturation) beteiligt.

Die in der HCS-Studie gemessenen Gesamttriglyzeride stammen somit aus verschiedenen Lipoproteinen, vorwiegend Chylomikronen, Remnantlipoproteinen und VLDL. VLDL zeigen vergleichbare Interaktionen mit den Zielzellen wie Chylomikronen, da sie ebenfalls Apo-C2 tragen. Sie transportieren allerdings hauptsächlich die endogen in der Leber gebildeten TG. Die Messung der Gesamttriglyzeride gibt daher keine differenzierte Aussage über die postprandialen

Triglyzeridwerte, da ebenfalls die VLDL in die Messung eingehen, welche hauptsächlich endogene Lipide transportieren. Um differenzierte Aussagen über den Anstieg der TG in den einzelnen Lipoproteinsubklassen zu erlauben, hätte eine Ultrazentrifugation erfolgen müssen, die in Anbetracht der großen Patientenzahl nicht durchführbar war. Messungen der Apolipoproteine, z.B. mittels ELISA, würden ebenfalls erlauben, die einzelnen Lipoproteinsubklassen in unseren Patienten besser zu differenzieren.

Die individuellen Nüchterntriglyzeridwerte und die postprandiale Triglyzeridkinetik werden durch Zeitpunkt und der Art der Nahrungsaufnahme, körperliche Aktivität, Hormone, Medikamente, genetische Faktoren (z.B. Polymorphismen in Genen für Apolipoproteine und Lipoproteinlipase) u.v.m. stark beeinflusst (Sarwar et al., 2010; Di Angelantonio et al., 2009; Miller et al., 2011; Ginsberg 2000; Brunzell 2007). Dadurch ergibt sich eine große intra- und inter-individuelle Variabilität der ermittelten Werte, die mitverantwortlich dafür sind, dass die TG so ein schwieriger Parameter zur Messung des kardiovaskulären Risikos sind (Jackson et al., 2012). Es ist als großer Vorteil der HCS-Studie zu bewerten, dass durch das Studiendesign hinsichtlich körperlicher Aktivität und der Ernährung vor dem Test sehr standardisierte Bedingungen vorlagen.

Darüber hinaus beeinflussen metabolische Begleiterkrankungen sowohl die Nüchtern- als auch die postprandialen TG. Dies ist bei der Interpretation des TG-Anstiegs nach dem OTT zu berücksichtigen. Beim Diabetes liegen häufig erhöhte VLDL- und Triglyzeridkonzentrationen vor. Die diabetische Dyslipidämie ist ferner durch ein vermindertes HDL-Cholesterin charakterisiert, das LDL-Cholesterin ist bei Typ 2-Diabetikern mit guter metabolischer Kontrolle meist nicht erhöht. Die diabetische Hypertriglyzeridämie entsteht durch eine erhöhte hepatische VLDL-Produktion und einen verminderten Katabolismus von TRL. Einer der dafür verantwortlichen Gründe ist, dass sowohl ein Insulinmangel (bei Typ 1-Diabetes) wie auch eine Insulinresistenz (Typ 2-Diabetes) die Aktivität der Lipoproteinlipase, dem Schlüsselenzym im Abbau der Triglyzeride, vermindern. Die Dysfunktion der LPL führt zur Hypertriglyzeridämie (nüchtern und postprandial) und einer Störung von LDL in Größe und Dichte. Ferner zeigt sich ein verstärkter, CETP-mediierter Austausch von Cholesterinestern von LDL- und HDL-Partikeln gegen Triglyzeride von VLDL und Chylomikronen und damit zur Anreicherung von LDL und HDL mit Triglyzeriden. Darüber hinaus können die TG-Konzentrationen genau wie bei

Nichtdiabetikern von Faktoren beeinflusst werden, die weder hyperglykämie- noch insulinresistenzbezogen sind, wie z.B. durch eine Nierenerkrankung, Hypothyreoidismus und genetische Lipoproteinerkrankungen. Bedeutsam ist, dass bei guter metabolischer Kontrolle der Diabetiker normale Lipidkonzentrationen vorliegen können, es aber dennoch Abweichungen in der Lipoproteinzusammensetzung geben kann.

Das Metabolische Syndrom ist durch die Kombination einer abdominellen Adipositas mit erhöhten Triglyzeriden charakterisiert. Die Zunahme des abdominellen Fettgewebes führt zu einer Insulinresistenz mit der Folge einer Hyperinsulinämie. Folgen der Hyperinsulinämie sind ein gesteigerter Appetit und eine verminderte Sensibilität und Dichte der Insulinrezeptoren im Muskel-, Leber- und Fettgewebe. Durch die vermehrte Aufnahme von Kalorien wird die Speicherkapazität der Adipozyten überschritten und es kommt zu vergrößerten Fettdepots und so zur Ausbildung der Adipositas. Daraus resultiert wiederum eine Verstärkung der Insulinresistenz, ein Teufelskreis entsteht. Bei Patienten mit Metabolischem Syndrom liegt eine Kombination aus erhöhten Triglyzeriden und einem gestörten Abbau der TRL vor. Als Folge kann es zu Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Fettleber, und Fettstoffwechselstörungen kommen. Jackson et al. konnten kürzlich zeigen, dass es einen linearen positiven Zusammenhang zwischen der Zahl der vorliegenden Komponenten des Metabolischen Syndroms und dem Ausmaß des postprandialen TG-Anstiegs gibt. In anderen Arbeiten wurden die metabolischen Störungen beim Metabolischen Syndrom genauer charakterisiert. Taskinen et al. haben durch Untersuchungen an normo- und hypertriglyzeridämischen Männern mit und ohne Adipositas mit Hilfe von radioaktiv markierten Tracerlipiden herausgefunden, dass die Hypertriglyzeridämie bei Adipositas durch eine erhöhte hepatische VLDL-Sekretion und eine verminderte Clearance dieser Lipoproteine, gekennzeichnet durch eine erhöhte Apo-C3-Konzentration, entsteht (ATVB 2011). Apolipoprotein C3 ist ein endogener Inhibitor der hepatischen Lipase und der Lipoproteinlipase, hemmt die Verstoffwechselung der VLDL und führt so zu einer erhöhten TG-Konzentration.

Prinzipiell liegen der diabetischen Dyslipidämie und der Dyslipidämie beim Metabolischen Syndrom qualitativ also ähnliche Mechanismen zugrunde. Die meisten Patienten in der HCS-Studie hatten eine pathologische Glukosetoleranz bzw. einen Diabetes mellitus und/oder ein Metabolisches Syndrom. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit verdeutlichen, dass erhöhte Triglyzeride ein Indikator für

einen gestörten Metabolismus und eine Adipositas sind. Da die Nüchtern-Triglyzeridkonzentration von allen Parametern am stärksten mit dem Ausmaß des absoluten postprandialen TG-Anstiegs korreliert (Miller et al., 2011), lässt sich kritisch diskutieren, ob bei Patienten mit IGT/DM und dem Metabolischen Syndrom ein diagnostischer Gewinn durch einen Triglyzeridtoleranztest zu erwarten ist, weil ein Großteil der Triglyzeridpathologie in einer gestörten endogenen TG-Synthese und einer gestörten Clearance liegt. Auf Grund des starken statistischen Zusammenhangs des Triglyzeridstoffwechsels mit der pathologischen Glukosetoleranz und dem Metabolischen Syndrom ergibt sich die Hypothese, dass der Einsatz des oralen Triglyzeridtoleranztests insbesondere in der Subgruppe der KHK-Patienten ohne IGT/DM und ohne Metabolisches Syndrom KHK-Patienten mit einem erhöhten, TG-assoziierten kardiovaskulären Risiko identifizieren könnte. Die laufende Nachbefragung der Patienten hinsichtlich der kardiovaskulären Ereignisse wird diese Frage beantworten.

In dieser Arbeit wurde erstmals bei KHK-Patienten beobachtet, dass Patienten mit hohen Nüchtern-Triglyzeriden, Patienten mit einem erhöhten Taillenumfang, Diabetiker und Patienten mit Metabolischem Syndrom einen niedrigeren relativen Triglyzeridanstieg aufweisen. Dies passt zu aktuellen Überlegungen, dass das subkutane Fettgewebe eine Art protektives Depot darstellen könnte (Porter, Diabetes Care 2009). Man könnte diese Befunde also dadurch erklären, dass der postprandiale TG-Anstieg bei Patienten mit viel Fettgewebe „abgepuffert“ wird und so ein niedriger relativer TG-Anstieg resultiert. Damit könnte die inverse Korrelation des relativen Triglyzeridwertes zu den verschiedenen metabolischen und traditionellen Risikofaktoren erklärt werden. Damit ergibt sich die Frage, ob Patienten ohne Adipositas mit einem hohen relativen TG-Anstieg nach dem OTT ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Endpunkte haben, d.h. ob die TG-Werte nur ein Indikator für einen pathologischen Metabolismus sind, oder ob sie ein unabhängiger Risikoprädiktor sind.

Neben den bereits genannten Lipoproteinen, Apolipoproteinen und Enzymen gibt es viele weitere den Lipidstoffwechsel beeinflussende Faktoren, die in zukünftigen Untersuchungen an den Serumproben der HCS-Studie teilweise gemessen werden sollen. Hier sind z.B. Adipozykine zu nennen. Diese werden im Fettgewebe

gebildet. Das Adipokin Adiponektin beispielsweise wird von Adipozyten als Antwort auf Gewichtsreduktion ausgeschüttet. Übergewichtige haben demnach einen erniedrigten Adiponektinspiegel, was zu einer verminderten Insulineinwirkung auf die Fettzellen führt. Experimentelle Studien haben gezeigt, dass Adiponektin gegen verschiedene mit Adipositas assoziierte metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen schützt, so dass Adiponektin möglicherweise ein protektives Adipokin darstellt (Ouchi & Walsh, 2012). Auch andere Adipokine sind Gegenstand der Forschung, hier ist insbesondere Leptin zu nennen. Leptin wird hauptsächlich von Adipozyten abgegeben und spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation des Fettstoffwechsels, da es im Gehirn verschiedene appetitzügelnde Rezeptoren aktiviert und so das Auftreten von Hungergefühlen hemmt. Adipöse Personen haben zumeist erhöhte Leptinkonzentrationen, es liegt eine Leptinresistenz vor. Ähnlich wie Insulin ist Leptin ein Glukagonantagonist und senkt den Blutzuckerspiegel (Wang et al., 2010). Jackson et al. haben kürzlich herausgefunden, dass Leptin auch die postprandiale Triacylglycerolaufnahme reguliert (Jackson KG, Atherosclerosis 2012).

Ein weiterer Faktor, der den TG-Stoffwechsel beeinflussen könnte, ist PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9), ein natürlicher LDL-Rezeptor Antagonist, der mittels ELISA in der Blutbahn nachgewiesen werden kann. Er wird vor allem von Hepatozyten und im Magen-Darm-Trakt sezerniert, assoziiert mit LDL-Rezeptoren, welche nach der Bindung von LDL-Partikeln in die Leberzelle endozytiert werden, dort ihr LDL abgeben und dann wieder recycelt werden. Die Hemmung von PCSK9 erhöht die LDL-Rezeptor Dichte auf Leberzellen und senkt so LDL-Cholesterinspiegel. Daher werden PCSK9-Inhibitoren derzeit als neuer Mechanismus der LDL-Senkung erforscht. Neue Studien lassen ferner vermuten, dass PCSK9 LDL-unabhängig den TG-Stoffwechsel beeinflusst. Der wesentliche Befund ist, dass eine PCSK9-gain-of-function-Mutation in Patienten mit einer familiären Hypercholesterinämie mit einer Hypertriglyzeridämie verbunden ist. Die Überexpression dieser Mutation im Mausmodell führt zu einer gesteigerten TG-Sekretion (Soutar et al., 2011). Über die Regulation von PCSK9 bei KHK-Patienten unter einer Statintherapie ist noch nichts bekannt und die Seren der HCS-Studienpopulation bieten sich auf Grund der detaillierten metabolischen und klinischen Charakterisierung der Patienten für eine solche Messung an.

Zusammengefasst gibt es eine Reihe von Faktoren, die in zukünftigen Studien an den Seren der HCS-Patienten gemessen werden könnten und die weiteren Einblick in die Regulation des Lipidstoffwechsels bei KHK-Patienten liefern werden.

Limitationen der HCS-Studie

Zu den limitierenden Faktoren der HCS-Studie zählt die Heterogenität des Patientenkollektivs. Dies betrifft zum Beispiel die Variabilität bezüglich früherer kardiovaskulärer Ereignisse. McGovern et al. zeigten 2001, dass sowohl bei Männern als auch bei Frauen die 3-Jahres Mortalität nach einem akuten Myokardinfarkt um das Doppelte höher ist, als bei einem Erstereignis. Die relative Mortalitätsreduktion war innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 10 Jahren (Durchführung der Studie zwischen 1985 und 1995) deutlich geringer ausgeprägt als bei einem Erstinfarkt (McGovern et al. 2001). Die Verteilung von Männern und Frauen zeigte eine Unterrepräsentation von weiblichen Probanden. Diese Imbalance zeigt sich auch in fast allen anderen Studien an KHK-Patienten. In der HCS-Studie ergaben sich bezüglich der absoluten und relativen Triglyzeridwerte keine Unterschiede in Bezug auf das Geschlecht.

Bei den teilnehmenden Patienten wurde die Medikation am Tag der Entlassung dokumentiert und es gab eine Heterogenität bezüglich der Medikation. Unter der Therapie gab es zwischen den Probanden Unterschiede in Dosis, Art, Einnahmerhythmus und es können keine Angaben über die Therapiecompliance gemacht werden. Die Lipidsenker, die fast alle Probanden leitliniengerecht verordnet bekamen, haben möglicherweise einen Einfluss auf den Triglyzeridstoffwechsel, dies betrifft sowohl die Nüchtern- als auch nicht nüchtern gemessene Triglyzeride. Für die meisten Lipidsenker, inkl. Statine, ist der Einfluss auf den postprandialen TG-Stoffwechsel niemals standardisiert untersucht worden.

Die Patienten erhielten am Vortag im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung Heparin, welches die Lipoproteinlipase aktiviert (Korn ED, 1955) und man könnte argumentieren, dass dies Einfluss auf die Verstoffwechslung der TG hat. Da alle Probanden Heparin erhalten haben, Heparin eine kurze pharmakologische Halbwertszeit hat (im Durchschnitt 1,5 Stunden) und die Testung 18-24 Stunden nach der Koronarangiographie durchgeführt wurde, kann dieser Faktor wahrscheinlich vernachlässigt werden.

Ebenfalls zeigten sich auf Grund der metabolischen Begleiterkrankungen Differenzen im Triglyzeridstoffwechsel. Bei den teilnehmenden Patienten, insbesondere bei denen mit Diabetes mellitus waren nach Beendigung des Tests nach 5 Stunden die Nüchternwerte noch nicht wieder erreicht. Um diese Nüchternwerte wieder zu erreichen hätte der Test länger durchgeführt werden müssen. Da allerdings die Patienten während des OTT und OGT nüchtern sein müssen, wäre ein längeres Testprotokoll von 8-12 Stunden klinisch in einer Studie dieser Größe nicht durchführbar gewesen. Bisher gibt es ferner keine genauen Kenntnisse bezüglich der gastrointestinalen Triglyzeridaufnahme bei KHK-Patienten mit Diabetes mellitus. Im Rahmen einer eventuell vorherrschenden diabetischen Gastroparese kann es zu autonomer Nervenschädigung im Gastrointestinalbereich kommen und damit zu verminderter Peristaltik mit nachfolgend veränderter Aufnahme und somit auch Verstoffwechslung von Nahrung und Medikamenten. Dementsprechend könnte auch eine autonome diabetische Neuropathie zu einer Veränderung des Triglyzeridstoffwechsels führen. Eine genauere Untersuchung der TG-Resorption bei den HCS-Patienten hätte mit Hilfe verschiedener Methoden wie zum Beispiel durch weitere Auftrennung der Lipidsubfraktionen durch Ultrazentrifugation, durch die Verwendung von ApoB48-Antiseren oder eines lipophilen Vitamin A-Markers erfolgen können (Su et al., 2009). Die genannten Methoden sind aufwändig und nicht standardisiert, sie hätten den Rahmen der HCS-Studie gesprengt.

Die Triglyzeridwerte werden unter anderem auch genetisch reguliert (Kapitel 2). Es ist beispielsweise in der Studie von Sarwar et al. (Lancet 2010) gezeigt worden, dass ein Polymorphismus des ApoA5-Gens mit höheren Serumtriglyzeriden (aber nicht HDL- und LDL-Cholesterin) und einer höheren KHK-Inzidenz einhergeht. Allerdings erfolgte im Rahmen der HCS-Studie keine genetische Testung. In wieweit die postprandialen Triglyzeride genetisch reguliert werden, ist bislang nicht bekannt. Schlussendlich wurden in der HCS-Studie nur kaukasische Patienten untersucht und die meisten Patienten kamen aus dem Saarland oder Rheinland-Pfalz. Es ist möglich, dass der OTT bzw. das sequentielle Testprotokoll bei anderen ethnischen Gruppen andere Messwerte liefert.

Ausblick und klinische Bedeutung der HCS-Studie

Die HCS-Studie hat gezeigt, dass in KHK-Patienten neben den Nüchterntriglyzeriden auch die postprandialen Triglyzeridkonzentrationen metabolische Risikomarker darstellen. Es zeigte sich in der vorliegenden Arbeit eine deutliche Assoziation sowohl der Nüchtern-TG als auch der Parameter des absoluten postprandialen TG-Anstiegs mit klinischen, traditionellen und metabolischen Risikofaktoren. Bei Patienten mit einem ausgeprägten kardiovaskulären Risikoprofil wurden nüchtern und postprandial höhere Triglyzeride nachgewiesen. Bei der Mehrzahl der Patienten fanden sich metabolische Komorbiditäten wie ein Diabetes mellitus oder ein Metabolisches Syndrom. Erhöhte Nüchtern- und postprandiale Triglyzeride korrelierten mit dem Vorliegen einer gestörten Glukosetoleranz und dem Metabolischen Syndrom bzw. seinen Teilkriterien wie der Adipositas. Der relative Triglyzeridanstieg nach dem oralen TG-Toleranztest wurde erstmals als ein Parameter identifiziert, der mit deutlich weniger traditionellen und metabolischen Risikofaktoren korreliert und der invers mit Markern der Adipositas assoziiert ist, und zwar unabhängig von der Glukosetoleranz, d.h. mit zunehmendem Leibesumfang werden geringere postprandiale TG-Werte gemessen. Dies ist hypothesengenerierend und mechanistisch gesehen eine wichtige Grundlage für weitere Studien.

Die weitere Nachbefragung der HCS-Studienpatienten zu definierten Zeitpunkten wird die Frage beantworten, ob der relative Triglyzeridanstieg nach dem OTT einen unabhängigen Risikomarker für das Auftreten zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse darstellen könnte. Es lässt sich aus den Ergebnissen dieser Arbeit ferner ableiten, dass der Einsatz des oralen Triglyzeridtoleranztests insbesondere in der Subgruppe der KHK-Patienten ohne IGT/DM und ohne Metabolisches Syndrom (also ca. 20% der KHK-Patienten in der HCS-Kohorte) Patienten mit einem erhöhten, TG-assoziierten kardiovaskulären Risiko identifizieren könnte.

Die vorliegende Arbeit beinhaltet neue wissenschaftliche Erkenntnisse zur Regulation des Triglyzeridmetabolismus in Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Wenn die aus den Ergebnissen abgeleiteten Hypothesen zutreffen, könnte die Kombination aus dem OTT und dem OGT eine wichtige Bedeutung bei der Risikostratifikation von KHK-Patienten gewinnen. Die Daten der HCS-Studie bilden

die Grundlage für die Durchführung prospektiver randomisierter Studien mit der Fragestellung, ob eine spezifische, triglyzerid-senkende Therapie in den durch die klinische Charakterisierung und den OTT / OGT identifizierten Risikopatienten zu einer Prognoseverbesserung bzgl. des ereignisfreien Überlebens führt, denn dieser Beweis konnte – im Gegensatz zu der LDL-Senkung mit Hilfe von Statinen – für die TG bislang nicht erbracht werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 2000;894:i-xii, 1-253.
2. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
3. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
4. Association AD. Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care* 2012;35 Suppl 1:S4-S10.
5. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991;83:356-62.
6. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998;19 Suppl A:A2-11.
7. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998;81:7B-12B.
8. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
9. 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;298:309-16.
10. Beigneux AP, Davies BS, Gin P, et al. Glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1 plays a critical role in the lipolytic processing of chylomicrons. *Cell Metab* 2007;5:279-91.
11. 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;86:19L-22L.

12. Brunzell JD. Clinical practice. Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2007;357:1009-17.
13. Böttcher M, Falk E. Pathology of the coronary arteries in smokers and non-smokers. *J Cardiovasc Risk* 1999;6:299-302.
14. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med* 1984;76:4-12.
15. Chamberlain JC, Galton DJ. Genetic susceptibility to atherosclerosis. *Br Med Bull* 1990;46:917-40.
16. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994;17:961-9.
17. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. 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;32:1345-61.
18. Cohn JS. Postprandial lipemia and remnant lipoproteins. *Clin Lab Med* 2006;26:773-86.
19. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. *Am J Epidemiol* 1990;132:501-13.
20. Custodis F, Laufs U. [Hypertriglyceridemia: prognostic impact and treatment options]. *Dtsch Med Wochenschr* 2011;136:1533-42.
21. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* 1992;15:318-68.
22. Després JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 2001;322:716-20.
23. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993-2000.
24. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-22.
25. Döring H: Die Blutdruckwerte in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Körperbau. *Lebensvers. Med.* 1958: 10,14-24.

26. Duarte R, Castela S, dos Reis RP, et al. Risk factors and clinical angiographical characteristics of myocardial infarction in women. *Rev Port Cardiol* 2002;21:1145-52.
27. Dzau VJ. Atherosclerosis and hypertension: mechanisms and interrelationships. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15 Suppl 5:S59-64.
28. Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, et al. Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989;321:337-43.
29. Committee ESoH-ESoCG. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
30. Evans A, Tolonen H, Hense HW, et al. Trends in coronary risk factors in the WHO MONICA project. *Int J Epidemiol* 2001;30 Suppl 1:S35-40.
31. Falk E. [Plaque vulnerability and disruption]. *Rev Clin Esp* 1996;196:6-12.
32. FitzGerald GA, Oates JA, Nowak J. Cigarette smoking and hemostatic function. *Am Heart J* 1988;115:267-71.
33. Fontbonne A, Eschwège E, Cambien F, et al. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989;32:300-4.
34. Foucan L, Bangou-Brédent J, Ekouévi DK, Deloumeaux J, Roset JE, Kangambega P. Hypertension and combinations of cardiovascular risk factors. An epidemiologic case-control study in an adult population in Guadeloupe (FWI). *Eur J Epidemiol* 2001;17:1089-95.
35. Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA* 2008;300:2142-52.
36. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
37. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992;326:242-50.

38. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 1992;326:310-8.
39. Fuster V, Gotto AM, Libby P, Loscalzo J, McGill HC. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 1. Pathogenesis of coronary disease: the biologic role of risk factors. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:964-76.
40. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000;106:453-8.
41. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371-5.
42. Goldberg IJ, Eckel RH, McPherson R. Triglycerides and heart disease: still a hypothesis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:1716-25.
43. Goldberg IJ, Hu Y, Noh HL, et al. Decreased lipoprotein clearance is responsible for increased cholesterol in LDL receptor knockout mice with streptozotocin-induced diabetes. *Diabetes* 2008;57:1674-82.
44. 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;62:707-14.
45. Grimaldi A, Heurtier A. [Epidemiology of cardio-vascular complications of diabetes]. *Diabetes Metab* 1999;25 Suppl 3:12-20.
46. Gross R., Schölmerich P., Gerok W.: *Die Innere Medizin*. Hrsg. von R. Gross, P. Schölmerich, W. Gerok. 9., neubearbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Schattauer, 1996: 13-19, 28, 205-229, 323-324, 367-368.
47. Grundy SM. Atherosclerosis imaging and the future of lipid management. *Circulation* 2004;110:3509-11.
48. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:399-404.
49. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
50. Haffner SJ, Cassells H. Hyperglycemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Med* 2003;115 Suppl 8A:6S-11S.

51. Haffner SM, D'Agostino R, Mykkänen L, et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 1999;22:562-8.
52. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992;41:715-22.
53. Hornbostel H., Kaufmann W., Siegenthaler W. et al.: *Innere Medizin in Praxis und Klinik*. Hrsg. von H. Hornbostel, W. Kaufmann, W. Siegenthaler. 4. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1992: 1.394, 1.50, 2.2, 2.7-2.9, 16.4.
54. Houston MC. New insights and approaches to reduce end-organ damage in the treatment of hypertension: subsets of hypertension approach. *Am Heart J* 1992;123:1337-67.
55. Hulley SB, Rosenman RH, Bawol RD, Brand RJ. Epidemiology as a guide to clinical decisions. The association between triglyceride and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1980;302:1383-9.
56. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.
57. Isselbacher K. J., Schmailzl K. J. G.: *Harrisons Innere Medizin*. Hrsg. Von Kurt J. G. Schmailzl. Deutsche Ausgabe der 13. Auflage. Berlin, Wien u.a.: Blackwell Wissenschafts-Verlag, 1995: Band 1, 528-536.
58. Jackson KG, Poppitt SD, Minihane AM. Postprandial lipemia and cardiovascular disease risk: Interrelationships between dietary, physiological and genetic determinants. *Atherosclerosis* 2012;220:22-33.
59. Jackson KG, Walden CM, Murray P, et al. A sequential two meal challenge reveals abnormalities in postprandial TAG but not glucose in men with increasing numbers of metabolic syndrome components. *Atherosclerosis* 2012;220:237-43.
60. Jahnke K, Daweke H, Liebermeister H et al: Hormonal and metabolic aspects of obesity in humans. *Proc. 6th Congress IDF, Excerpta Medica, Amsterdam* 1969: 533-539.
61. Janka HU. Metabolisches Syndrom und Typ-II-Diabetes. In: Hanefeld M, Leonhardt W, (Hrsg) *Das Metabolische Syndrom*. Jena, Stuttgart: G.Fischer, 1996: 62-69.

62. Karsch KR. Atherosclerosis--where are we heading? *Herz* 1992;17:309-19.
63. KORN ED. Clearing factor, a heparin-activated lipoprotein lipase. II. Substrate specificity and activation of coconut oil. *J Biol Chem* 1955;215:15-26.
64. 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;212:9-15.
65. 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;118:2047-56.
66. Langsted A, Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Jensen GB, Nordestgaard BG. Nonfasting cholesterol and triglycerides and association with risk of myocardial infarction and total mortality: the Copenhagen City Heart Study with 31 years of follow-up. *J Intern Med* 2011;270:65-75.
67. Lebovitz HE, Banerji MA. Point: visceral adiposity is causally related to insulin resistance. *Diabetes Care* 2005;28:2322-5.
68. Liao JK. Endothelium and acute coronary syndromes. *Clin Chem* 1998;44:1799-808.
69. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med* 2000;247:349-58.
70. Lindman AS, Veierød MB, Tverdal A, Pedersen JI, Selmer R. Nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular death in men and women from the Norwegian Counties Study. *Eur J Epidemiol* 2010;25:789-98.
71. Lopez-Miranda J, Williams C, Lairon D. Dietary, physiological, genetic and pathological influences on postprandial lipid metabolism. *Br J Nutr* 2007;98:458-73.
72. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000;407:233-41.
73. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 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* 2007;28:1462-536.
74. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.

75. McGovern PG, Jacobs DR, Shahar E, et al. Trends in acute coronary heart disease mortality, morbidity, and medical care from 1985 through 1997: the Minnesota heart survey. *Circulation* 2001;104:19-24.
76. Mentz A, Yusuf S, Islam S, et al. Metabolic syndrome and risk of acute myocardial infarction a case-control study of 26,903 subjects from 52 countries. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2390-8.
77. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:2292-333.
78. Miserez AR, Braun JR. [Application of genetic principles to the causal assessment of atherosclerosis]. *Ther Umsch* 1995;52:835-43.
79. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. *Circulation* 2008;118:993-1001.
80. Moreton JR. Chylomicronemia, fat tolerance, and atherosclerosis. *J Lab Clin Med.* 1950;35:373-384.
81. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Ea, 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;106:3143-421.
82. 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;298:299-308.
83. Ogston D, Bennett NB, Ogston CM. The influence of cigarette smoking on the plasma fibrinogen concentration. *Atherosclerosis* 1970;11:349-52.
84. Ouchi N, Walsh K. Cardiovascular and metabolic regulation by the adiponectin/C1q/tumor necrosis factor-related protein family of proteins. *Circulation* 2012;125:3066-8.
85. Parving HH, Hommel E. Prognosis in diabetic nephropathy. *BMJ* 1989;299:230-3.
86. Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, O'Donnell CJ, Fox CS. Abdominal subcutaneous adipose tissue: a protective fat depot? *Diabetes Care* 2009;32:1068-75.

87. Ridker PM. Fasting versus nonfasting triglycerides and the prediction of cardiovascular risk: do we need to revisit the oral triglyceride tolerance test? *Clin Chem* 2008;54:11-3.
88. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-9.
89. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
90. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.
91. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450-8.
92. Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;375:1634-9.
93. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1817-22.
94. Schunkert H, König IR, Kathiresan S, et al. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 2011;43:333-8.
95. Silbernagl/Lang: Taschenatlas der Pathophysiologie, Thieme, Stuttgart 1998, ISBN 3-13-102191-8.
96. Smithies O, Maeda N. Gene targeting approaches to complex genetic diseases: atherosclerosis and essential hypertension. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:5266-72.
97. Soutar AK. Unexpected roles for PCSK9 in lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2011;22:192-6.
98. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994;89:2462-78.

99. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997;272:20963-6.
100. Su JW, Nzekwu MM, Cabezas MC, Redgrave T, Proctor SD. Methods to assess impaired post-prandial metabolism and the impact for early detection of cardiovascular disease risk. *Eur J Clin Invest* 2009;39:741-54.
101. Taskinen MR, Adiels M, Westerbacka J, et al. Dual metabolic defects are required to produce hypertriglyceridemia in obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:2144-50.
102. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976;37:7-11.
103. Tejada C, Strong JP, Montenegro MR, Restrepo C, Solberg LA. Distribution of coronary and aortic atherosclerosis by geographic location, race, and sex. *Lab Invest* 1968;18:509-26.
104. Thompson D, Edelsberg J, Colditz GA, Bird AP, Oster G. Lifetime health and economic consequences of obesity. *Arch Intern Med* 1999;159:2177-83.
105. Trevisan M, Liu J, Bahsas FB, Menotti A. Syndrome X and mortality: a population-based study. Risk Factor and Life Expectancy Research Group. *Am J Epidemiol* 1998;148:958-66.
106. Vittinghoff E, Shlipak MG, Varosy PD, et al. Risk factors and secondary prevention in women with heart disease: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2003;138:81-9.
107. Wang MY, Chen L, Clark GO, et al. Leptin therapy in insulin-deficient type I diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:4813-9.
108. Wei JY. Age and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1992;327:1735-9.
109. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999;159:1104-9.
110. Wirth A. [46-year-old patient with metabolic syndrome: lifestyle changed--patient cured]. *MMW Fortschr Med* 2010;152:40-1.
111. Yki-Järvinen H. Pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1994;343:91-5.
112. Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979;60:473-85.

7. Lebenslauf

Name: Stephanie Groenewold

Anschrift: Gerichtsplatz 4
66424 Homburg

Geburtstag: 14.10.1976

Geburtsort: Leer

Familienstand: verheiratet

Schulbildung: 1983-1987: Katholische Grundschule Langholt
1987-1994: Mariengymnasium Papenburg
1994-1996: Staatliches Gymnasium Papenburg
Juli 1996: Abitur am staatlichen Gymnasium Papenburg

Berufsausbildung: 1996-1999: Krankenpflegeausbildung in der Krankenpflegeschule des Klinikum Oldenburg
September 1999: Krankenpflegeexamen am Klinikum Oldenburg

Berufslaufbahn: 1999-2004: Krankenschwester am Klinikum Oldenburg:
1999-2000: Allgemein- und Visceralchirurgie
2001-2004: Internistische Intensivstation

Studium: 2003-2004: Berufsbegleitendes Studium der

Pflegepädagogik an der Katholischen
Fachhochschule Norddeutschland

2004- 2011: Studium der Humanmedizin an
der Universität des Saarlandes

September 2006: Erster Abschnitt der
Ärztlichen Prüfung an der Universität des
Saarlandes

Oktober 2006- August 2007: ERASMUS
Auslandsstudium Italien; Università di Napoli
Federico II

Famulaturen:

13.02.-13.03.2008: Klinik für Anästhesie,
Intensivmedizin und Schmerztherapie;
Universitätsklinikum des Saarlandes

20.07.-21.08.2008: Klinik für Innere Medizin
III, Kardiologie; Universitätsklinikum des
Saarlandes

16.02.-15.03.2009: Innere Notaufnahme;
Universitätsklinikum des Saarlandes

01.09.-30.09.2009: Klinik für Kardiologie und
Angiologie; Klinikum Leer

Praktisches Jahr:

02.2010- 06.2010: Klinik für Urologie und
Kinderurologie; Universitätsklinikum des
Saarlandes

06.2010- 10.2010: Klinik für Innere Medizin;
Universitätsklinikum des Saarlandes

10.2010- 01.2011: Klinik für Thorax- und
Herz-Gefäßchirurgie, Prof. Dr. H.-J. Schäfers
und Klinik für Allgemein- und
Viszeralchirurgie, Prof. Dr. Schilling

Universitätsklinikum des Saarlandes

Sonstige Tätigkeiten

05.2006 – 07.2006: Studentische Hilfskraft im Bereich medizinische Biochemie und Molekularbiologie

10.2008 – 01.2009: Studentische Hilfskraft im Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene

09.2009: Studentische Hilfskraft im Bereich Medizinische Biochemie und Molekularbiologie

10.2009-01.2010: Studentische Hilfskraft im Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene

Berufstätigkeit

Seit August 2011: Assistenzärztin in der Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie; Universitätsklinikum des Saarlandes

8. Publikationen

Auf dem Boden der vorliegenden Arbeit sind folgende Abstractpublikationen erschienen:

1. Werner C, Filmer A, Groenewold S, Fritsch M, Böhm M, Laufs U (2008) Validation of a Novel Combined Oral Triglyceride Tolerance Test / Glucose Tolerance Test. American Heart Association Scientific Sessions 2008: 5527
2. Werner C, Fritsch M, Groenewold S, Filmer A, Böhm M, Laufs U (2009) Einfluss von Glukosetoleranz und metabolischem Syndrom auf die post-prandiale Triglyzerid-Toleranz bei 300 Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Clin Res Cardiol 98-Suppl 1, April 2009: P761
3. Werner C, Fritsch M, Groenewold S, Filmer A, Böhm M, Laufs U (2009) Entwicklung und Charakterisierung eines sequentiellen metabolischen Provokationstests zur simultanen Bestimmung von Glukose- und Triglyzeridtoleranz. Clin Res Cardiol 98-Suppl 1, April 2009: P763
4. Werner CM, Filmer A, Fritsch M, Groenewold S, Boehm M, Laufs U. Characterization and validation of a combined oral triglyceride and glucose tolerance test in patients with coronary artery disease. European Heart Journal (2009) 30 (Abstract Supplement), 372.
5. Werner C, Fritsch M, Groenewold S, Filmer A, Böhm M, Laufs U. Abstract 1082: Characterization of a Sequential Protocol for the Simultaneous Determination of Oral Triglyceride and Glucose Tolerance in 400 Patients With Coronary Artery Disease. Circulation 2009; 120:S442-S443
6. Werner C, Groenewold S, Fritsch M, Filmer A, Kronenberg N, Marcu C, Böhm M, Laufs U (2010) Bestimmung der post-prandialen Triglyzerid- und Glukosetoleranz mit Hilfe eines sequentiellen metabolischen Provokationstests bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit. Clin Res Cardiol 99, Suppl 1: P169
7. Werner C, Filmer A, Groenewold S, Fritsch M, Böhm M, Laufs U (2010) Simultaneous Determination of Triglyceride and Glucose Tolerance by a Novel Sequential Test Protocol in 511 Patients With Coronary Artery Disease. 78th European Atherosclerosis Society Congress, Poster 3.85.

8. Werner C, Groenewold S, Filmer A, Fritsch M, Böhm M, Lauf U. Parameters of absolute and relative triglyceride metabolism following a novel sequential triglyceride and glucose tolerance test in patients with coronary artery disease. *EHJ* 31 (Suppl), 805.
9. Werner C, Filmer A, Fritsch M, Groenewold S, Böhm M, Laufs U (2010) Metabolic Syndrome and Diabetes Mellitus Determine the Absolute and Relative Triglyceride Metabolism Following a Sequential Triglyceride and Glucose Tolerance Test in 514 Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation* 122:A19044.
10. Werner C, Groenewold S, Filmer A, Fritsch M, Böhm M, Laufs U (2011) Postprandiale Triglyzeridkinetik bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, metabolischem Syndrom und Diabetes mellitus. *Cin Res Cardiol* 100, Suppl 1, P456.
11. Laufs U, Werner C, Böhm M (2011) Prospective evaluation of post-prandial triglycerides and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. ESC congress 2011 (407) Hotline Session 1 – Cardiovascular Risk and Complications.
12. Werner C, Groenewold S, Fritsch M, Filmer A, Böhm M, Laufs U (2011) Elevated Post-Prandial Triglyceride Concentrations Are Associated with an Unfavorable Cardiometabolic Risk Factor Profile in Patients with COronary Artery Disease. *Circulation* 2011;124:16791.
13. Werner C, Groenewold S, Filmer A, Fritsch M, Gräber S, Böhm M, Laufs U (2012) postprandialer Triglyzeridstoffwechsel, Glukosetoleranz und kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. *Cin Res Cardiol* 101, Suppl 1:V1136.
14. Werner C, Fritsch M, Groenewold S, Filmer A, Gräber S, Böhm M, Laufs U (2012) Der postprandiale Triglyzeridanstieg ist ein unabhängiger Risikoprädiktoer bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und normaler Glukosetoleranz. 118. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Young Investigator Award Competition.
15. Werner C, Groenewold S, Fritsch M, Filmer A, Gräber S, Böhm M, Laufs U. Fasting and postprandial triglycerides are independent cardiovascular risk markers in non-obese coronary artery disease patients with normal glucose tolerance. ESC Hauptkongress 2012 (akzeptiert als moderated poster)

9. Danksagung

Zunächst bedanke ich mich bei Herrn Professor Dr. Böhm für die Möglichkeit, diese klinische Arbeit in der Klinik für Innere Medizin III - Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar durchführen zu können.

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Ulrich Laufs sehr für die Bereitstellung des interessanten Themas und für die Betreuung während der Fertigstellung dieser Arbeit.

An Herrn Dr. Christian Werner geht ein besonderer Dank für die Motivation, Hilfe und vor allem Geduld beim Zusammentragen der klinischen Daten, die Hilfestellung bei der Auswertung und der Korrektur der Arbeit.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. med. Stefan Gräber für die Unterstützung bei der statistischen Analyse.

Ich bedanke mich herzlich bei allen Patienten der Klinik für Innere Medizin III, die sich bereit erklärt haben, an der Studie teilzunehmen.

Vielen Dank auch an alle Mitarbeiter der Stationen der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikum des Saarlandes und die Mitarbeiter des Labors für die tatkräftige Unterstützung.

Für das gute Teamwork bedanke ich mich bei meinen Mitdoktoranden Anja Filmer und Marco Fritsch.

Danke sage ich auch meinen Freunden und Kollegen, die mich immer unterstützt und motiviert haben und damit ebenfalls einen sehr wichtigen Beitrag zum Gelingen meiner Doktorarbeit geleistet haben.

Meinen Eltern bin ich zu großem Dank verpflichtet. Ohne ihre Hilfe wäre mir die Möglichkeit des Studiums und die Durchführung dieser Dissertation verwehrt geblieben.

Zu guter Letzt danke ich von ganzem Herzen meinem Ehemann Florian, der immer ein offenes Ohr für mich hatte, mich unterstützt hat, mich zu Auszeiten überredet hat und auch in angespannten und gestressten Situationen stets für mich da war.

10. Anhang

Einverständniserklärung

Patientenaufklärung bezüglich der Teilnahme am Forschungsvorhaben

**„Bedeutung postprandialer Triglyzeriderhöhung für das kardiovaskuläre
Risiko: Die Homburg Cream & Sugar Study“**

Sehr geehrte(r) Studienteilnehmer(in),

Wir bedanken uns sehr herzlich für Ihr Interesse an einer wichtigen Studie über Stoffwechselstörungen und das damit zusammenhängende Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen, die von der Klinik für Innere Medizin III – Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin durchgeführt wird.

Hintergrund: Erhöhte Blutfettwerte stellen einen wichtigen Risikofaktor für die Arteriosklerose und damit für Herz-Kreislaufkrankungen wie Herzinfarkt, Herzinsuffizienz und Schlaganfall dar. Diese Erkrankungen machen zusammen über 50% der Todesursachen in Westeuropa aus. Während die Bedeutung von Cholesterin und seiner Unterformen LDL- und HDL-Cholesterin schon genau erforscht ist, ist der Stellenwert der Triglyzeride, unseres wichtigsten Nahrungsfetts, noch umstritten. Es mehren sich die Hinweise darauf, dass vor allem der Triglyzeridanstieg nach einer fettreichen Mahlzeit gefährlich für Herz und Gefäße sein könnte. Unsere *Studienhypothese* lautet daher, dass bei Patienten mit einem starken Anstieg der Triglyzeride nach fettreicher Ernährung innerhalb eines Jahres vergleichsweise mehr kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkte und Schlaganfälle auftreten. Die Anwendung dieses „Triglyzeridtoleranz-Tests“ zur Identifizierung besonders gefährdeter Patientengruppen könnte die Grundlage für eine bessere Erkennung und Therapie der post-prandialen Hypertriglyzeridämie (d.h. ein starker Anstieg der Triglyzeride nach dem Essen) als neuen

Risikofaktor bilden. Ihre Teilnahme ist also auch für viele andere Patienten mit der koronaren Herzerkrankung sehr wichtig.

Wir wollen die Bedeutung des Triglyzeridanstiegs nach der Nahrungsaufnahme erforschen. Wichtig ist dabei ebenfalls die Frage, ob bei den Studienteilnehmern eine pathologische Glukosetoleranz (Vorstufe zur Zuckererkrankung) vorliegt, da bei Patienten mit dem so genannten Metabolischen Syndrom zusätzliche Krankheitsprozesse Herz und Gefäße schädigen können. Die Identifikation eines Metabolischen Syndroms ist im Sinne einer umfassenden Therapie der Herz-Kreislaufkrankung für Sie daher von großer Bedeutung.

Allgemeines und Ausschlusskriterien: Sie befinden sich zurzeit auf Grund Ihrer Herzerkrankung in Behandlung der Klinik für Innere Medizin III am Universitätsklinikums des Saarlandes. Die Studienbetreuer haben Sie als passenden Teilnehmer für unsere Triglyzeridstudie ausgewählt, stellen Ihnen die Studie detailliert vor und beantworten gerne damit zusammenhängende Fragen. Bitte informieren Sie die Studienbetreuer, wenn bei Ihnen eines der folgenden Ausschlusskriterien zutrifft:

- Sind schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen bekannt?
- Leiden Sie unter einer chronischen Bauchspeicheldrüsenentzündung?
- Bestehen bei Ihnen Durchfälle oder eine schwere Darmerkrankung?
- Besteht eine Unverträglichkeit für Milch und Milchprodukte?
- Leiden Sie unter Schluckstörungen?
- Besteht eine bösartige Erkrankung?
- Liegen psychiatrische Erkrankungen vor?

Wenn Sie an der Studie teilnehmen können, keine weiteren Fragen mehr haben und Sie die Einwilligung- bzw. Datenschutzerklärung unterschrieben haben, kann die Studie beginnen.

Ablauf: Bei Ihnen wird am nächsten Morgen ein kombinierter Glukose- und Triglyzeridtoleranztest durchgeführt. Sie bekommen nüchtern ein Testgetränk von ca. 250ml zu trinken. Im Anschluss bleiben Sie bitte nüchtern für weitere 5 Stunden bis auf Wasser und ungesüßten

Tee. Es erfolgen vier Blutentnahmen (je ca. 10ml) zum Zeitpunkt 0, 3, 4 und 5 Stunden, eine Anamnese und eine klinische Untersuchung. Bei einem Teil der Patienten möchten wir ein Ernährungsprotokoll, eine Blutflussmessung mittels Dopplerultraschall am Unterarm und eine Körperfettbestimmung durchführen. Sollten Sie dafür in Frage kommen, werden die Studienbetreuer Sie hierüber gesondert aufklären und Ihre Zustimmung dazu einholen.

Nach einem Jahr erfolgt eine kurze TELEFONISCHE NACHBEFRAGUNG, weshalb wir Ihre Telefonnummer benötigen. Sollte sich Ihre Telefonnummer innerhalb dieses Jahres ändern, teilen Sie uns die neue Nummer bitte mit.

Ansprechpartner: Klinik für Innere Medizin III - **Christian Werner**, Assistenzarzt, 06841/162-3436 und **Prof. Dr. med. Ulrich Laufs**, Oberarzt, erreichbar über die Pforte der Universitätsklinik Tel. 06841/162-3000 oder in seinem Büro, Tel. 06841/162-1331.

Patientenaufklärung bezüglich der Teilnahme an Ultraschalluntersuchungen und Durchführung eines Ernährungsprotokolls im Rahmen des Forschungsvorhabens „Bedeutung postprandialer Triglyzeriderhöhung für das kardiovaskuläre Risiko: Die Homburg Cream & Sugar Study“

Sehr geehrte(r) Studienteilnehmer(in),

Die ärztlichen Betreuer der oben genannten Studie möchten bei Ihnen eine Unterarmblutflussmessung, eine Bioimpedanzanalyse und ein Ernährungsprotokoll durchführen. Hierzu erhalten Sie diese gesonderte Aufklärung.

Die **Unterarmblutflussmessung** stellt einen einfachen Funktionstest Ihrer Arterien dar. Dabei wird die Durchblutung des rechten Unterarms mittels Ultraschall gemessen. Dazu wird an Ihrem rechten Arm eine Blutdruckmanschette angelegt. Nach der ersten Messung des Durchmessers der Ellenbogenarterie wird die Blutzufuhr des Unterarms durch Aufpumpen der Manschette (wie beim Blutdruckmessen) für 5 Minuten unterbrochen. Dies kann sich durch ein leichtes Ziehen und Kribbeln in Unterarm und Hand bemerkbar machen. Nach dem Öffnen des Ventils wird die Messung wiederholt. Bei einem zweiten Test wird nach 10 Minuten der Durchmesser der Ellenbogenarterie nach Gabe von 1 Hub Nitroglycerin gemessen. Da Nitroglycerin zu einem Blutdruckabfall führen kann, erfolgt die Untersuchung im Liegen, und nach dem Ultraschall erfolgen noch Blutdruckmessungen über ca. 10 Minuten. Die gesamte Untersuchung dauert ca. 30 Minuten und ist für Sie ungefährlich. Bitte informieren Sie aber den Studienbetreuer, wenn Sie eine der folgenden Fragen mit „Ja“ beantworten können:

- Die Wechselwirkung von Nitroglycerin und Phosphodiesterase-Hemmern kann in Einzelfällen zum Tode führen. **Haben Sie in den letzten Tagen ein solches Medikament (Viagra®, Cialis® oder Levitra®) eingenommen?**
- Besteht bei Ihnen eine Unverträglichkeit für Nitro-Präparate **bzw. haben Sie Probleme mit zu niedrigem Blutdruck (Hypotonie)?**
- Neigen Sie zu Gefäßverkrampfungen der Hände (z.B. Raynaud-Syndrom)?

Das **Ernährungsprotokoll** wird über 3 Tage geführt, und das Ausfüllen dauert pro Tag ca. 30 Minuten. Die Studienbetreuer erklären Ihnen die Durchführung, und die erste Seite des Protokolls dient als zusätzliche Anleitung. Bitte senden Sie uns das Protokoll nach dem Ausfüllen mit Hilfe des frankierten Rückumschlags möglichst bald zu.

Die **Bioimpedanzanalyse** verwendet dieselbe technische Grundlage wie eine Körperfettwaage. Die Messung erlaubt eine Aussage über die Zusammensetzung Ihres Körpers wie z.B. Körperfettanteil und den Muskelanteil. Verschiedene Gewebe wie Haut, Muskulatur und Fettgewebe haben unterschiedliche elektrische Eigenschaften. Mit Einmalelektroden wird an 4 Referenzpunkten der elektrische Widerstand (Bioimpedanz) gemessen. Diese Messung ist schmerzfrei, risikolos und dauert ca. 5 Minuten.

Einwilligungserklärung und Datenschutzerklärung bezüglich der Teilnahme am Forschungsvorhaben „Bedeutung postprandialer Triglyzeriderhöhung für das kardiovaskuläre Risiko: Die Homburg Cream & Sugar Study“

Einwilligungserklärung

Über die oben beschriebene Studie bin ich ausreichend informiert worden und habe den Inhalt und den Ablauf der Untersuchungen verstanden. Mir wurde die Möglichkeit zu Rückfragen gegeben. Zum jetzigen Zeitpunkt bestehen keine weiteren Fragen.

Ich wurde ausführlich über die Zusammensetzung und Verträglichkeit des Testgetränks und die Risiken der venösen Blutentnahme aufgeklärt und bin mir darüber im Klaren, dass es in seltenen Fällen zu Komplikationen kommen kann und dass dieses Risiko durch eine mehrstündige Überwachung nach dem Test so minimal wie möglich gehalten wird. Ich bin auch darüber informiert worden, dass mir die Ergebnisse der Studie auf Wunsch nach der Studie mitgeteilt werden. Ich bin mit der Teilnahme an der oben genannten Studie einverstanden und bin informiert worden, dass ich das Einverständnis jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen kann, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Ich wurde über die Teilnahme an zusätzlichen Untersuchungen aufgeklärt ja nein

Diesen Untersuchungen (E.protokoll / BIA / Ultraschall) stimme ich zu nicht zu

Datenschutzerklärung

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, auch medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung meiner Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt meine freiwillig abgegebene Einverständniserklärung zum Datenschutz voraus.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten, in Papierform und auf elektronischen Datenträgern in der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg aufgezeichnet werden.

2. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Personen, die die Studie durchführen, und Überwachungsbehörden in meine bei den Prüfern vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nehmen, soweit dies für die Durchführung und die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich die Prüfer von der ärztlichen Schweigepflicht.

3. Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten ist unwiderruflich. Sollte ich meine Teilnahme an der Studie zurückziehen, dürfen die bis dahin gesammelten Daten, ohne Namensnennung weiterhin im Rahmen der klinischen Prüfung verwendet werden. Alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten (insbesondere Gesundheitsdaten) gespeichert haben, haben aber zu prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten müssen unverzüglich gelöscht werden.

4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens 10 Jahre aufbewahrt werden, wie es die Vorschriften für klinische Studien bestimmen. Danach werden personenbezogene Daten gelöscht.

Ort: Datum: Name:

Ort: Datum: Name:

(Unterschrift Studienteilnehmer)

(Unterschrift Studienarzt)