

Aus dem Institut für Molekulare Zellbiologie
des Zentrums für Experimentelle Medizin
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Direktorin Prof. Dr. rer. physiol. Dr. h.c. Ulrike Beisiegel

**Einfluss einer lipidsenkenden Therapie
auf Plasmahomocystein, Vitamin B12,
Folsäure und weitere Blutparameter**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von

Liliana Daukaewa

Hamburg, 2008

Angenommen vom Fachbereich Medizin

der Universität Hamburg am: 12.03.2009

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs

Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Dr. U. Beisiegel

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. F.U. Beil

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof. Dr. F. Rinninger

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
1. Einleitung.....	4
2. Theoretische Grundlagen.....	5
2.1. Atherosklerose - ein Überblick.....	5
2.1.1. Risikofaktoren für Atherosklerose.....	7
2.2. Homocystein als neuer Risikofaktor.....	12
2.2.1. Metabolismus des Homocysteins.....	13
2.2.2. Bestimmung des Plasmahomocysteins	14
2.2.3. Ursachen der Hyperhomocysteinämie.....	15
2.2.4. Pathophysiologie bei Hyperhomocysteinämie.....	18
2.3. Apoproteine	21
2.4. Therapie von Fettstoffwechselstörungen.....	25
2.4.1. HMG-CoA-Reduktasehemmer	27
2.4.2. Wirkmechanismus von HMG-CoA-Reduktasehemmer	28
2.4.3. Nebenwirkungen und Kontraindikationen.....	31
2.4.4. Atorvastatin.....	32
2.4.5. Simvastatin.....	33
2.5. Clofibrinsäurederivate (Fibrate)	34
2.5.1. Therapieindikationen, Nebenwirkungen und Kontraindikationen.....	36
2.5.2. Fenofibrat.....	37
3. Zielsetzung der Arbeit	38
4. Patienten, Material und Methoden.....	39
4.1. Patienten.....	39
4.2. Material und Methoden.....	40
4.2.1. Cholesterinbestimmung.....	41
4.2.2. HDL-Cholesterin	41
4.2.3. Triglyzeride.....	41
4.2.4. VLDL-Cholesterin	42
4.2.5. LDL-Cholesterin	42
4.2.6. Homocysteinbestimmung	42

4.2.7.	Statistische Methodik.....	43
5.	Ergebnisse.....	44
5.1.	Beschreibung der Stichprobe.....	44
5.2.	Untersuchungen vor Behandlungsbeginn.....	49
5.2.1.	Zum Zusammenhang von Geschlecht, Nikotinkonsum, BMI, Hypertonus, Apo E-Genotyp, Kreatininwert, dem Bestehen einer koronaren Herzkrankheit sowie dem Cholesterin in Plasma mit dem Homocystein in Plasma zum Erhebungszeitpunkt vor der Behandlung.....	49
5.2.2.	Vergleich der Patientengruppen zum Erhebungszeitpunkt vor der Behandlung.....	49
5.3.	Vergleich der Veränderungswerte (Messwertdifferenzen t2 - t1) der Patientengruppen.....	50
5.4.	Zum Einfluss von Nikotinkonsum, Hypertonus, Apo E 3/3, Kreatinin- und Fibrinogenausgangswert auf die Veränderungswerte (Messwertdifferenzen t2-t1) der Patientengruppen.....	55
5.4.1.	Zum Einfluss von Nikotinkonsum auf die Veränderungswerte (Messwertdifferenzen t2-t1) der Patientengruppen.....	55
5.4.2.	Zum Einfluss des Bestehens eines Hypertonus auf die Veränderungswerte (Messwertdifferenzen t2-t1) der Patientengruppen.....	56
5.4.3.	Zum Einfluss des Genotyps Apo E 3/3 auf die Veränderungswerte (Messwertdifferenzen t2-t1) der Patientengruppen.....	56
5.4.4.	Zum Einfluss des Fibrinogenausgangswerts auf die Veränderungswerte (Messwertdifferenzen t2-t1) der Patientengruppen.....	57
5.4.5.	Zum Einfluss des Kreatininausgangswerts auf die Veränderungswerte (Messwertdifferenzen t2-t1) der Patientengruppen.....	57
6.	Diskussion.....	58
6.1.	Zum Zusammenhang von Homocystein mit anamnestischen und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren.....	58
6.2.	Unterschiede der Behandlung mit Statinen bzw. Fibraten.....	62
6.3.	Zum Einfluss diverser Patientenmerkmale auf die Behandlung mit Statinen bzw. Fibraten.....	64
6.4.	Limitationen.....	64

6.5. Ausblick	65
7. Zusammenfassung der Arbeit	66
8. Literaturverzeichnis	68
9. Abkürzungen	114
10. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	117
11. Lebenslauf	118
12. Danksagung	119
13. Erklärung	120

1. Einleitung

Atherosklerose und ihre Folgen, vor allem koronare Herzkrankheit, gehören zu den häufigsten Todesursachen in den westlichen Industrieländern (Lusis 2000, Thom et al. 2006). Ein effektives Therapiemanagement eines an der KHK-leidenden Patienten setzt Kenntnisse der Risikofaktoren voraus.

Zurzeit sind mehrere Risikofaktoren, die bei der Pathogenese der Arteriosklerose eine große Rolle spielen, bekannt. Man kann sie unterteilen in die klassischen (Hypercholesterinämie, Hypertonie, Übergewicht, Rauchen usw.) und in neue, wie z.B. das erst in jüngster Zeit entdeckte Homocystein. Man weiß mittlerweile, dass mehrere Ursachen einer Hyperhomocysteinämie zugrunde liegen können, unter anderem auch Einnahme von bestimmten Medikamenten.

Die Entwicklung der Atherosklerose und ihrer Komplikationen kann durch medikamentöse Therapie beeinflusst werden. Verschiedene Substanzklassen werden je nach Indikation eingesetzt, darunter auch HMG-CoA-Reduktasehemmer und Clofibrinsäurederivate.

In der letzten Zeit wurden mehrere Publikationen veröffentlicht, deren Autoren aufgrund ihrer Untersuchungen zeigen konnten, dass Medikamente aus der Fibratgruppe zu einer Homocysteinplasmaerhöhung führen. Da Homocystein selbst als unabhängiger Risikofaktor gilt, stellt sich dann die Frage einer Effektivität und Nützlichkeit solcher lipidsenkenden Therapie. Eine andere Überlegung in diesem Zusammenhang wäre, ob man durch eine kostengünstige einerseits und effektive Begleittherapie andererseits den unerwünschten Effekt von Fibraten verhindern könnte. Anhand der Daten verschiedener Untersuchungen kann mit einer Substitutionstherapie von Folsäure, Vitamin B6 und B12 eine deutliche Reduktion von Homocystein im Plasma erreicht werden.

In unserer Studie wurden 28 Patienten mit Fettstoffwechselstörungen untersucht. Das Ziel der Arbeit war die Wirksamkeit der Statintherapie (Atorvastatin und Simvastatin) mit Fibrattherapie (Fenofibrat) zu vergleichen und eine mögliche Homocysteinerhöhung festzustellen bzw. auszuschließen.

2. Theoretische Grundlagen

2.1. Atherosklerose - ein Überblick

Atherosklerose wird gemäß WHO als eine variable Kombination von Veränderungen der Intima, bestehend aus einer herdförmigen Ansammlung von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia definiert (Böcker et al. 2004).

Die Pathogenese der Atherosklerose ist sehr komplex. Trotz zahlreicher vorliegenden epidemiologischen, morphologischen und biochemischen Daten ist die Entstehung der Atherosklerose bis heute nicht eindeutig geklärt und in ihren Einzelheiten immer noch umstritten. Sie wird heute als ein Prozess verstanden, der durch eine Vielzahl auslösender Mechanismen in Gang gesetzt wird. Folgende 5 Hauptkomponente haben eine bedeutende Rolle in der Pathogenese der Atherosklerose :

- das Endothel
- die Lipoproteine des Plasmas
- die Monozyten/Makrophagen
- die glatten Muskelzellen (SMC) der Arterienwand
- die Thrombozyten

Die anfängliche Phase der Atherogenese ist durch eine endotheliale Dysfunktion charakterisiert (Landmesser et al. 2004). Eine Reihe unterschiedlicher Risikofaktoren wie z.B. Rauchen, Übergewicht, körperliche Inaktivität, Hyperlipoproteinämie und Diabetes mellitus sowie andere bislang noch nicht identifizierte Faktoren führen zu einer Schädigung des Endothels. Die Permeabilität des Endothels für Lipoproteine und andere zirkulierende Stoffe im Plasma nimmt hierdurch zu. Es entsteht zunächst eine Initiailläsion, bei der noch kein Gewebeschaden makroskopisch zu sehen ist. Dabei sammeln sich Lipoproteine in der Intima und Lipide in Makrophagen. Dafür ist eine hohe Konzentration von Apo B-haltigen Lipoproteinen, insbesondere von cholesterinreichen LDL verantwortlich (Brown & Goldstein, 1986). Durch aktiven endothelialen Transport dringen LDL dann in die Intima ein, wo sie in extrazellulärer

Matrix gebunden bleiben. Durch freie Sauerstoffradikale und andere Zellstoffwechselprodukte werden LDL modifiziert und erwerben damit inflammatorische und immunogene Eigenschaften (Navab et al. 1996). Solche oxidierte und modifizierte LDL spielen eine zentrale Rolle bei Entstehung von Atherosklerose. Die zahlreichen Daten aus experimentellen und klinischen Studien geben Hinweise darauf (Penn & Chisolm 1994, Navab et al. 1996, Steinberg 1997, Heinecke 1998).

Sauerstoffradikale, die Makrophagen freisetzen, begünstigen nicht nur Oxidation von LDL, sondern auch einen vermehrten NO-Abbau. Stickstoffmonoxid wirkt Gefäßdilatierend und weist antiinflammatorische Eigenschaften auf (de Caterina et al. 1995). Man nimmt an, dass oxidativ modifizierte LDL, insbesondere ein Bestandteil von ihnen - Lysophosphatidylcholin, auch die Synthese von NO (Harrison 1997) und bereits freigesetzte NO binden und inaktivieren. Oxidierte LDL setzen verschiedene Prozesse in Gang, die an Atheroskleroseentstehung beteiligt sind. Sie tragen zur Adhäsion von Monozyten an das Endothel bei (Frostedgard et al. 1991), indem sie in Endothelzellen ein cAMP-Anstieg induzieren und dadurch eine vermehrte Expression von Adhäsionsmolekülen (E-Selektin, VCAM-1, ICAM-1) bewirken (Navab et al. 1996). Diese spezifischen Oberflächenproteine der Endothelzellen binden sich an Rezeptoren der Leukozyten und entfernen diese hierdurch aktiv aus dem Blutstrom. Sie aktivieren Endothelzellen und Gefäßwandmakrophagen. Diese sezernieren Stoffe, z.B. das Chemokin Monocyte-Chemoattractant-Protein-1 (MCP-1), die chemotaktisch auf Monozyten wirken.

Nach der Einwanderung der Monozyten in den subintimalen Raum kommt es zu deren Differenzierung und Umwandlung zu ortständigen Makrophagen (Joris et al. 1983, Faggitto et al. 1984). Unter der Einwirkung oxidiertes LDL produzieren Endothelzellen vermehrt M-CSF (Monocyte colony stimulating factor), der diesen Prozess beschleunigt. Nach unkontrollierter Lipidbeladung über Scavenger-Rezeptoren (Suzuki et al. 1997, Krieger & Herz 1994, Geng et al. 1994) entstehen aus Makrophagen große Schaumzellen, die letztendlich zugrunde gehen. Im Rahmen dieses Vorganges setzen die lipidbeladenen Makrophagen und die eingewanderten T-Lymphozyten eine Vielzahl proinflammatorischer Zytokine und Chemokine wie Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α), Interleukine (IL), Wachstumsfaktoren und andere Mediatoren frei. Diese

„inflammatorische“ Umgebung stimuliert Einwanderung glatter Muskelzellen. Sie wandern aus der Media und Adventitia in die entstehende intimale Läsion und proliferieren dort weiter (Libby 2002).

In der Intima ändert die glatte Muskelzelle ihren Phänotyp und produziert hier extrazelluläre Matrix. Dies führt zur weiteren Größenzunahme der Plaque. So entsteht ein „uncomplicated atheroma“. Endothelzellen und glatte Muskelzellen halten zusammen mit den Makrophagen und den aktivierten T-Lymphozyten den Plaqueentstehungs-Prozess in Gang (Young et al. 2002). Sie sind auch in der Lage verschiedene Zellmediatoren zu produzieren.

Im weiteren Verlauf unter der fortgesetzten Proliferation der glatten Muskelzellen und Stimulation von Wachstumsfaktoren wächst die Läsion und schreitet weiter fort. Apoptotisch werdende Zellen bilden einen nekrotischen Kern in der Läsion, der mit einer fibrinösen Kappe von dem Blutstrom getrennt wird (Ross 1999). Wenn so eine stabile Plaque instabil wird, reißt sie unter dem Einfluss von Scherkräften auf und führt durch Thrombenbildung zu einem partiellen oder kompletten Gefäßverschluss. Dies passiert unter der Einwirkung von Zytokinen, die als Mediatoren der Atherosklerose fungieren. Sie wirken nicht nur pro-atherogen sondern auch anti-atherogen (Libby et al. 1995). Die aktivierten T-Lymphozyten in Atheroma sezernieren im Rahmen einer parakrinen Reaktion Interferon- γ (IFN- γ). Das IFN- γ inhibiert die Proliferation der glatten Muskelzellen (Warner et al. 1989, Hansson et al. 1989), Kollagen-Synthese durch glatte Muskelzellen (Libby 1995) und induziert die Produktion von Matrix-Metalloproteinasen in Makrophagen. Dieser Prozess führt zur Ausdünnung der Kappe, die beim Aufreißen die Aktivierung des Hämostasesystems durch die hochgradig thrombogene Substanz des Lipidkerns induziert. Die Gerinnungskaskade wird durch einen hohen Gehalt an Gewebefaktor („tissue factor“-TF), der von Makrophagen exprimiert wird, aktiviert (Wilcox et al. 1989).

2.1.1. Risikofaktoren für Atherosklerose

In den Todesstatistiken nehmen die Herz-Kreislauf-Erkrankungen führende Position aller Gesundheitsstörungen ein. Die Mehrzahl davon ist die Folge atherosklerotischer

Veränderungen. In den letzten Jahrzehnten konnten eine Reihe von Risikofaktoren identifiziert werden, die ursächlich an der Entstehung der Atherosklerose beteiligt sind.

Als klassische Risikofaktoren erster Ordnung sind für die Bundesrepublik allgemein anerkannt (Herold 2003):

1. Fettstoffwechselstörungen
2. Arterieller Hypertonus
3. Nikotinkonsum
4. Diabetes mellitus
5. Metabolisches Syndrom

Zu den Risikofaktoren zweiter Ordnung gehören:

1. Übergewicht
2. Bewegungsmangel
3. Hyperfibrinogenämie
4. Hyperhomocysteinämie
5. Erhöhung von Lipoprotein(a)
6. Antiphospholipid-Antikörper
7. psychosoziale Faktoren: negativer Stress, Typ-A-Verhalten nach Friedmann u. Rosenmann

Zu den nicht beeinflussbaren Risikofaktoren zählen:

1. Männliches Geschlecht
2. Alter
3. Familiäre Disposition

Große epidemiologische Studien wie Framingham Study, Multiple Risk Factor Intervention Trial und Seven Countries Study haben eine enge Beziehung zwischen koronarer Herzerkrankung und den Cholesterinkonzentrationen im Serum aufgedeckt. Besondere Bedeutung kommt LDL-Cholesterin zu. Low-Density-Lipoproteine (LDL) sind bis auf wenige Ausnahmefälle fast immer in das Atherosklerosegeschehen verwickelt. Mehrere klinische Studien wie Scandinavian Simvastatin Survival Study

(4S) (Pedersen et al. 1998), West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) (Shepherd et al. 1995), Cholesterol and Recurrent Events (CARE) (Sacks et al. 1998, Sacks et al. 1996) und Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) (LIPID Study Group 1998) konnten bestätigen, dass die Senkung des LDL-Cholesterins eine Senkung des KHK-Risiko bewirkt. Die atherogene Wirkung der LDL wird durch eine genetisch bedingte familiäre KHK-Belastung sowie andere Risikofaktoren wie z.B. Lipoprotein (a), hohe Plasmafibrinogenspiegel, Bluthochdruck, Tabakrauchen und eine diabetische Stoffwechsellage verstärkt.

Eine große Bedeutung neben dem LDL-Spiegel hat der HDL-Wert. Im Gegenteil zu LDL vermitteln erhöhte HDL-Plasmakonzentrationen einen anti-atherogenen Effekt. Die vier großen prospektiven Untersuchungen, die Framingham Study (FHS), Lipid R Prevalence Mortality Follow-up Study (LRCF), Coronary Primary Prevention Study (CPPT) sowie Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) haben festgestellt, dass die Erhöhung des HDL-Cholesterin um 1 mg/dl bei Männern zu einer 2%igen, bei Frauen jedoch zu einer 3%igen Reduktion des KHK führte (FHS, CPPT und MRFIT). In der LRCF Studie konnte man bei einem Anstieg des HDL-Cholesterins um 1-mg/dl eine Abnahme der kardiovaskulären Mortalitätsrate um 3,7 % bei Männern und 4,7 % bei Frauen registrieren (Gordon et al. 1989).

Zu den weiteren Risikofaktoren aus der Gruppe Lipide gehören Hypertriglyzeridämie und erhöhter Lp(a)-Serumspiegel (Murai et al. 1986, Dahlen et al. 1986).

Arterielle Hypertonie ist ein gesicherter Risikofaktor für beide Geschlechter, wobei dem systolischen Blutdruck mehr Bedeutung zukommt als dem diastolischen (Kannel 2000). Allerdings entwickeln Frauen mit Hypertonie seltener eine KHK als Männer (Stangl et al. 2002).

Neben dem hohen Blutdruck gehört Nikotinabusus zu den atherogenen Risikofaktoren erster Ordnung. Eine Reihe von Untersuchungen konnten zeigen, dass das Rauchen die Häufigkeit der Entstehung einer KHK beeinflusst (Doll & Peto 1981, Fielding 1985). Selbst bei Passivrauchen ist das Risiko an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken erhöht. Dies wurde durch zahlreiche epidemiologische (Garland et al. 1985, Svendsen et al. 1987, Hole et al. 1989, Sandler et al. 1989) und experimentelle (Glantz & Parmley

1996) Studien bewiesen. Bei chronischem Rauchen kommt es zur gestörten Endothelfunktion. Sie ist im Wesentlichen durch den im Rahmen des Zigarettenkonsums erhöhten oxidativen Stress bedingt. Ein möglicher Pathomechanismus hierfür ist eine frühzeitige Inaktivierung endothelial gebildeten Stickstoffmonoxids durch freie Sauerstoffradikale. Darüber hinaus führen Änderungen des sympathisch/parasymphatischen Gleichgewichts zu einer Erhöhung der Herzfrequenz und damit auch des kardialen Sauerstoffbedarfs. Als ein weiterer möglicher Grund wird der bei Rauchern um durchschnittlich 6% niedrigeren HDL-Cholesterinspiegel vermutet.

Übergewicht und körperliche Inaktivität (Dorn et al. 1999) sind mit cerebro- und kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert. Verschiedene Studien belegen eine positive Korrelation zwischen BMI (body mass index) und KHK (Willett et al. 1995, Dorn et al. 1997). Zusätzlich zum Übergewicht scheint die Fettverteilungsmuster von Bedeutung zu sein. So ist vor allem eine abdominelle Verteilung des Körperfettes bei Frauen mit erhöhtem koronarvaskulärem Mortalitätsrisiko assoziiert (Folsom et al. 2000).

Metabolisches Syndrom, welches eine Kombination von Hyperinsulinämie mit Insulinresistenz und anderen Risikofaktoren wie Übergewicht, Hypertonie, Hypertriglyzeridämie und niedrigen HDL-Plasmakonzentration darstellt, gehört auch zu den wichtigen Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (Rutter et al. 2004, Scuteri et al. 2005).

Der Diabetes mellitus ist ein bedeutsamer Risikofaktor, welcher zur Entstehung koronarer Herzveränderungen beiträgt. Die diabetische Mikro- und Makroangiopathie führt zu einer frühen stenosierenden Koronararteriosklerose, so dass 55% aller Diabetiker an einem Myokardinfarkt sterben (Herold 2003). Im Zusammenhang mit einer diabetischen Polyneuropathie treten häufig stumme, d.h. vom Patienten nicht wahrgenommene, Myokardinfarkte auf. Diabetikerinnen haben ein 8-fach erhöhtes koronares Risiko im Vergleich zu Nichtkranken, während es bei Männern lediglich bis auf 3-fache erhöht ist (Laakso et al. 1995). Diese geschlechtsspezifische Unterschiede beobachtet man sowohl beim Diabetiker Typ I als auch Typ II (Laing et al. 1999).

In zahlreichen Studien konnte man einen Zusammenhang zwischen erhöhten Gerinnungsfaktoren wie Fibrinogen, Faktor VII und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) und Entwicklung kardiovaskulärer Ereignisse feststellen. Die Framingham Studie deckte auf, dass Fibrinogen ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor ist (Kannel et al. 1987). Eine Metaanalyse von sieben prospektiven Studien zeigte, dass Plasmafibrinogen mit Werten über 300-350 mg/dl als ein bedeutsamer und von anderen Variablen unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines Myokardinfarktes darstellt (Ernst & Resch 1993). Es gibt Hinweise, dass hoher Plasmaspiegel von PAI-1 mit akuten koronaren Ereignissen und mit einer KHK assoziiert ist (Hamsten et al. 1987). Besonders bei Frauen scheint es relevant zu sein. So zeigte sich, dass die Frauen mit signifikanten Stenosen der Koronararterien höhere PAI-1-Werte haben als betroffene männliche Probanden (Ossei-Gerning et al. 1998).

Als ein wahrscheinlicher Risikofaktor steht CRP-Erhöhung zur Diskussion. Immer mehr Studien geben Hinweise darauf, dass das CRP in das Atherosklerose-Geschehen eingebunden ist. Besonders postmenopausale Frauen mit erhöhtem CRP haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (Ridker et al. 1998). Die Frage, ob es als Begleitparameter im Rahmen der Entzündungsreaktion erhöht ist oder als ein selbständiger Risikofaktor zu bewerten ist, bleibt noch offen.

Schon lange hat man vermutet, dass psychosoziale Faktoren für die Entstehung und Verlauf der KHK bedeutend sein können. Personen mit hoher Stressreaktivität weisen höhere Konzentrationen von Serumlipiden auf als Personen mit niedriger Stressreaktivität (Jorgensen et al. 1988). Die Framingham Studie zeigte eine Beziehung zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und Typ A-Verhalten nach Rosemann und Chesney (Ehrgeiz, Aggression, Ungeduld, Feindseligkeit) (Haynes et al. 1980). Anhand anderer Daten sieht man eine Assoziation zwischen Depressionen und kardiovaskulärem Risiko (Bankier & Littman 2002).

Jede Kombination von Risikofaktoren scheint das Risiko einer atherosklerotischen Gefäß-Erkrankung zu potenzieren (Schmidt et al. 1995). Die Atherosklerose ist eine multifaktorielle Krankheit. Deswegen ist es zunächst eine Gesamtbeurteilung des vorliegenden Risikoprofils erforderlich, damit man das absolute Gesamtrisiko richtig

abschätzen und ein Therapiekonzept erarbeiten kann, was nicht nur Herabsetzung der Lipidwerte bewirkt, sondern auch zur ganzheitlichen Risikoreduktion führt.

2.2. Homocystein als neuer Risikofaktor

Neben der schon bekannten und ausführlich beschriebenen und untersuchten Risikofaktoren rückte in den letzten Jahren Homocystein in den Mittelpunkt zahlreicher Untersuchungen. McCully war einer der ersten, der im Jahr 1969 aufgrund seiner Beobachtungen bei Patienten mit deutlich erhöhten Homocystein-Plasma-Konzentrationen ein frühzeitiges Einsetzen des atherosklerotischen Prozesses feststellte (McCully 1969) und einen kausalen Zusammenhang zwischen erhöhten Homocystein-Plasma-Konzentrationen und vaskulären Komplikationen vermutete und weiter propagierte (McCully & Wilson 1975). Inzwischen ist diese Hypothese durch eine Vielzahl von retrospektiven (Brattstrom et al. 1992, Verhoef et al. 1997) und prospektiven (Stampfer et al. 1992, Perry et al. 1995, Nygard et al. 1997, Ridker et al. 1999) Untersuchungen unterstützt worden.

In der Framingham Heart Study zeigten Patienten nach Berücksichtigung anderer signifikanter Risikofaktoren (Alter, Rauchen, Hypertonus, LDL- und HDL-Cholesterinwerte) bei Homocysteinkonzentrationen über 14,4 $\mu\text{mol/l}$ doppelt so häufig eine Stenose zumindest einer Koronararterie als solche mit Homocysteinwerten unter 9,1 $\mu\text{mol/l}$ (Kannel et al. 1971). Nach den Daten der Physician's Health Study haben Männer mit einer Homocystein-Konzentration oberhalb der 95. Perzentile (15,8 $\mu\text{mol/l}$) ein relatives Risiko von 3,1 an einem Herzinfarkt zu erkranken (Stampfer et al. 1992). In der Tromso Studie beobachteten die Untersucher eine signifikante Differenz der Nüchtern-Homocystein-Werte zwischen den koronaren Herzpatienten und gesunden Personen (Arnesen et al. 1995). Es wurde von weiteren zahlreichen Studien ziemlich einheitlich bewiesen, dass die Hyperhomocysteinämie ein Risikofaktor nicht nur für koronare (Boushey et al. 1995), sondern auch für cerebrovaskuläre (Selhub et al. 1995) und peripher-arterielle Gefäßerkrankungen (Molgaard et al. 1992) darstellt. Dabei wird die Hyperhomocysteinämie als ein eigenständiger und von anderen Risikofaktoren unabhängiger Parameter für arteriosklerotische Gefäßerkrankungen angesehen (Perry et al. 1995, Kang et al. 1992).

Verschiedene weitere Untersuchungen haben auch eine Verbindung zwischen Hyperhomocysteinämie und anderen Erkrankungen aufgedeckt. Es wurde eine Korrelation zwischen erhöhten Homocystein-Plasmawerten und Tiefvenenthrombose gefunden (den Heijer et al. 1996). Darüber hinaus wird die Rolle einer Hyperhomocysteinämie beim Auftreten von Nervalohrdefekten (Eskes 1998, van der Put et al. 2001) und bestimmten Schwangerschaftskomplikationen wie z.B vorzeitige Plazentaablösung (Eskes 2001) und Präeklampsie (Vollset et al. 2000, Rosenquist et al. 2001) diskutiert.

Obwohl Hyperhomocysteinämie als ein starker unabhängiger Risikofaktor gesehen wird (Perry et al. 1995) und allgemein akzeptiert ist, gibt es Untersuchungen, die keine signifikant positive Korrelation zwischen Erhöhung des Plasmaspiegels von Homocystein und erhöhtem Risiko für vorzeitige Atherosklerose und koronare Herzerkrankung gefunden haben (Alfthan et al. 1994, Valentine et al. 1996, Evans et al. 1997). Da einige Autoren anhand ihrer Untersuchungen auf positive Korrelation zwischen der Konzentration des Homocysteins und des Fibrinogens (von Eckardstein et al. 1994) oder des C-reaktiven Proteins (Evans et al. 1997) hinweisen, stellt sich die Frage, ob Hyperhomocysteinämie per se für den Anstieg des Risikos an thrombotischen und atherosklerotischen Gefäßerkrankungen zu erkranken, verantwortlich ist, oder ob Homocystein nur eine indirekte Rolle spielt und erst in Anwesenheit von den anderen atherosklerotisch protektiv wirkenden Faktoren, seine volle Wirkung ausübt.

2.2.1. Metabolismus des Homocysteins

Die schwefelhaltige Aminosäure Homocystein kommt in der Nahrung nicht vor, sie wird erst im Organismus durch Demethylierung von Aminosäure Methionin gebildet (Dudman et al. 1996). HC ist für die Proteinsynthese nicht notwendig und ist potenziell zytotoxisch. Über zwei unterschiedliche Abbauege, den Transsulfurierungs- und den Remethylierungsweg, werden physiologischerweise niedrige intrazelluläre Homocystein-Konzentrationen aufrechterhalten (Selhub et al. 1992). Im Transsulfurierungsweg entsteht es bei der Umsetzung von Methionin zu Cystein. Dabei kondensiert HC mit Serin unter Katalyse des Enzyms Cystathionin- β -Synthase zu Cystathionin. Cystathionin wird durch die Cystathionase zu Cystein hydralisiert oder in

Glutathion eingebaut. Beide Enzyme, Cystathionin- β -Synthase und auch die Cystathionase, sind Vitamin B6-abhängig. Die Remethylierung führt letztlich zu Methionin und benötigt 5,10-Methylen-tetrahydrofolatreduktase und Methioninsynthase. Die letzte braucht Folsäure als Kosubstrat und Vitamin B12 als Kofaktor.

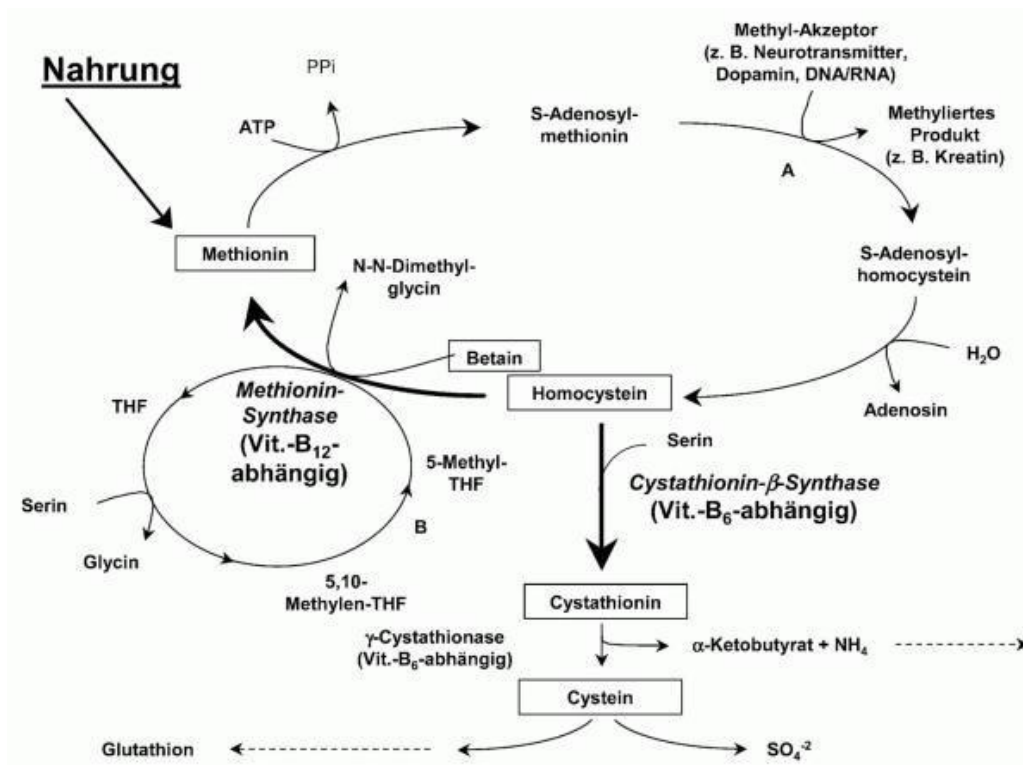


Abbildung 2.1. Stoffwechsel von Homocystein (THF = Tetrahydrofolat, A = Methyltransferase, B = 5,10-Methylen-THF-Reduktase), übernommen aus Stanger et al. 2003.

2.2.2. Bestimmung des Plasmahomocysteins

Homocystein ist zellgangig und liegt im Plasma in verschiedenen biochemischen Formen vor. Bei gesunden Personen macht davon den größten Anteil, ca. 80%, eine proteingebundene (u.a. als gemischtes Disulfid an Albumin gebunden) Form aus (Refsum et al. 1985). Nur 1 bis 2% liegt in Thiolform vor (Ueland 1995). Freie Formen, zu denen reduziertes Homocystein, Disulfid-Homocystein und Homocystin gehören, zirkulieren im Plasma in kleineren Mengen. Zwischen den einzelnen Formen stellt sich

über einen großen Konzentrationsbereich relativ rasch ein Gleichgewicht ein (Mansoor et al. 1995).

Gesamt-Homocystein ist die Summe aller Homocystein-Formen im Plasma oder Serum (Ueland et al. 1993). Die Normalwerte liegen zwischen 5-15 $\mu\text{mol/l}$ (Malinow et al. 1999), wobei bei Frauen vor der Menopause Homocystein-Plasmakonzentrationen im Vergleich zu Männern etwas niedriger sind (Jacobsen et al. 1994).

Kang und Mitarbeiter (Kang et al. 1992) haben Hyperhomocysteinämie in eine moderate (16-30 $\mu\text{mol/l}$), intermediäre (31-100 $\mu\text{mol/l}$) und in eine schwere (über 100 $\mu\text{mol/l}$) eingeteilt. Moderate Homocysteinämie wird oft bei Personen ohne bekannte Homocysteinstoffwechseldefekte und bei Personen mit prematurer Atherosklerose beobachtet, intermediäre Werte findet man im Blut von Patienten mit Cobalamin oder Folate Mangel, während schwere Hyperhomocysteinämie sich gewöhnlich bei Patienten mit angeborenen Fehlern von Homocystein-Metabolism z.B. Homocystinuria nachweisen lässt.

2.2.3. Ursachen der Hyperhomocysteinämie

Zurzeit sind verschiedene Ursachen bekannt, die für Entstehung Hyperhomocysteinämie verantwortlich sind. Man kann sie in genetische und nicht genetische einteilen. Die schwersten Fälle von Hyperhomocysteinämia kommen hauptsächlich bei genetischen Defekten vor. Das sind Gene, die Cystathionin- β -Synthase (Kraus 1994) und MTHFR kodieren (Goyette et al. 1994).

Ein autosomal-rezessiv vererbter Cystathionin- β -Synthase-Defekt führt zur klassischen Homocysteinurie mit Anstieg des Plasmaspiegels von weit über 100% (Finkelstein 1974). Die Erkrankung ist relativ selten, 1:200 000 Geburten (Malinow et al. 1999). Die homozygote Form kommt mit einer Prävalenz von 1:40.000 bis 1:33.200 vor (Dettmers 1992, Malinow 1994). Homozygot betroffene Erkrankte zeigen klinisch Störung der geistigen Entwicklung, Okulopathie mit Linsensubluxation, Osteoporose, Marfan-Symptomatik, rezidivierende venöse Thromboembolien, Lungenembolien und schwere frühzeitige Atherosklerose (Mudd et al. 1985). Heterozygote können unterschiedlich

ausgeprägte Hyperhomocysteinämie aufweisen (Boers et al. 1985) oder auch asymptomatisch bleiben.

Im Jahr 1988 berichtete Kang et al. (Kang et al. 1988) von einer thermolabilen Variante der MTHFR und konnte erhöhte Homocystein-Werte bei den Personen mit dieser Enzym-Variante nachweisen. Bei 5% von den Koronargesunden und 17% von Patienten mit KHK konnte sie gefunden werden (Kang et al. 1991). Später wurde die Punktmutation bp 677 GCC (Alanin) GTC (Valin) in dem auf Chromosom 1 lokalisiertem Gen der 5,10-Methylentetrahydrofolat-Reduktase (sog. thermolabile MTHFR) isoliert (Goyette et al. 1994, Frosst et al. 1995). Dieses Polymorphismus wurde bei etwa 5-16% (homozygot, 677TT) bzw. 32 bis 40% (heterozygot, C677T) der europäischen, kaukasischen Bevölkerung festgestellt (Frosst et al. 1995, Rozen 2000, Rady et al. 2002). In anderen Bevölkerungen (Asien, Afrika) kommt diese Mutation kaum vor. Bei dieser genetischen Variante ist die Enzymaktivität um ca. 40 bis 50%ig vermindert (Frosst et al. 1995), was zu einer Homocysteinspiegel-Erhöhung um etwa 20 bis 25% führt (Brattström et al. 1998). Patienten mit der homozygoten Form haben signifikant erhöhte Homocystein-Spiegel als Patienten mit der heterozygoten Form. Das Ausmaß der Steigerung des Homocystein-Spiegels ist dabei stark abhängig von der Folsäure-Konzentration im Blut (Guttormsen et al. 1996, Jacques et al. 1996).

Weitere Mutationen mit möglicher Bedeutung im Homocysteinmetabolismus - Methionin-Synthase (Leclerc et al. 1996), Methionin-Synthase-Reduktase (Wilson et al. 1999) - sind sehr selten und ihre klinische Relevanz ist bislang kaum erforscht.

Auch bei Gendefekten, die den Stoffwechsel von Cobalamin beeinflussen, kann es zu erhöhten Homocystein-Werten kommen (Linnell et al. 1995).

Die erworbenen Ursachen der Hyperhomocysteinämie kommen öfter als obengenannte genetische vor. Es sind überwiegend ernährungsbedingte Mangelzustände für Vitamin B6, B12 und Folsäure. Fast 2/3 aller moderaten Hyperhomocysteinämien können darauf zurückgeführt werden (Selhub et al. 1993).

Inzwischen wurden in zahlreichen Studien erhöhte Serum- oder Plasmakonzentrationen von totalem freien oder proteingebundenen HC bei Patienten mit chronischer

Niereninsuffizienz nachgewiesen (Smolin et al. 1987, Chauveau et al. 1993, Stabler et al. 1993, Kim et al. 1994, Arnadottir et al. 1996). Obwohl die Höhe des HCs in enger Beziehung zum Serumkreatinin (Lussier-Cacan et al. 1996, Bates et al. 1997) und Ausmaß der glomerulären Filtrationsrate steht (Arnadottir et al. 1998, Wollensen et al. 1999), ist dies eher eine unzureichende Erklärung. Da einige Untersuchungen zeigten, dass die renale Homocystein-Ausscheidung gering ist (Guttormsen et al. 1994, Ducloux et al. 1998) und ca. 3,5 bis 10 µmol/d beträgt (Stabler et al. 1987) und somit nur ca. 0,1% der im ganzen Körper produzierten Homocystein-Menge ausmacht (Refsum et al. 1990), nimmt man an, dass die indirekte Beeinflussung der Metabolisierung des Homocysteins eher die Ursache ist und nicht, wie früher angenommen, eine verminderte Homocystein-Ausscheidung im Urin (Brattstrom et al. 1994).

Zigarettenrauchen (Vermaak et al. 1990, Panayiotidis et al. 2004), starker Koffein- (Nygard et al. 1998, Stolzenberg-Solomon et al. 1999) oder Alkoholkonsum (van der Gaag et al. 2000) und ein inaktiver Lebensstil (Refsum et al. 1998) stehen im engen Zusammenhang mit Hyperhomocysteinämie.

Andere Erkrankungen, die zu einer Hyperhomocysteinämie führen können, sind schwere Fälle von Psoriasis (Vanizor Kural et al. 2003) und Karzinome (Almadori et al. 2005). In Untersuchungen mit Zellkulturen konnte man einen Anstieg von HC bei rapidem Tumorwachstum beobachten, sodass man diskutiert, ob man HC als Tumormarker für Beurteilung der Tumoraktivität einsetzen kann (Sun et al. 2002). Ebenso steigt HC bei Hypothyreose (Corona et al. 1997, Nedrebo et al. 1998, Hussein et al. 1999), chronischen entzündlichen Darmerkrankungen (Cattaneo et al. 1998) und nach Organtransplantationen an (Gupta et al. 1998). Auch bei Leberzirrhose (Ventura et al. 2005), Diabetes mellitus (Stehouwer et al. 1999) und systemischem Lupus erythematosus kommt es zum Anstieg des HCs (Petri et al. 1996). Die dabei zugrundeliegenden Pathomechanismen sind bisher noch nicht ganz geklärt.

Durch Medikation von bestimmten Pharmaka kann der Homocystein-Stoffwechsel auch beeinflusst werden. Methotrexat (Refsum et al. 1989), Carbamazepin und Phenytoin (Young & Ghadirian 1989) können durch Interaktion mit dem Folsäurezyklus zum Homocysteinanstieg führen. Colestipol und Cholestyramin als Hemmstoffe der Folsäureresorbtion vermindern die Folsäurebestände, was zu einer Reduktion vom

Cosubstrat für die Methioninsynthese und somit zu einem Anstieg des HCs im Plasma führt (Desouza et al. 2002). Theophyllin (Ubbink et al. 1996) bewirkt einen Vitamin-B6-Mangel, Lachgas - Mangel an Vitamin B12 (Badner et al. 2001) und können somit Homocysteinkonzentration beeinflussen. Cyclosporin kann Nierenfunktion beeinträchtigen und wurde mit Hyperhomocysteinämie in Zusammenhang gebracht (Arnadottir et al. 1996).

Eine europäische multizentrische Studie zeigte, dass erhöhter Plasmahomocysteinspiegel mit einem ähnlich hohen Risiko assoziiert wie Hypercholesterinämie, Nikotinkonsum oder Hypertonie (Graham et al. 1997). In einer Metaanalyse zeigten Boushey und seine Arbeitsgruppe (Boushey et al. 1995), dass der Anstieg des Homocystein-Wertes um 5 µmol/l erhöht relatives Erkrankungsrisiko für die KHK wie Cholesterinanstieg um 0,5 mmol/l (20 mg/dl). Aufgrund dieser Ergebnisse kann man der Hyperhomocysteinämie eine ähnliche Bedeutung zusprechen wie der Hypercholesterinämie. Die Senkung des Homocystein-Spiegels durch eine Substitutionstherapie mit Folsäure, Vitamin B6 und Vitamin B12 (Selhub et al. 1993) wäre somit von großem präventivem Nutzen.

2.2.4. Pathophysiologie bei Hyperhomocysteinämie

Hyperhomocysteinämie wird mit einer Vielzahl pathophysiologischer Veränderungen in Verbindung gebracht. Zur Debatte stehen folgende Interaktionsmöglichkeiten: oxidativer Stress mit Endotheldysfunktion, Förderung der oxidativen Modifikation von Lipiden und Lipoproteinen (Blom et al. 1992, Welch & Loscalzo 1998, Halvorsen et al. 1996, Heydrick et al. 2004), Anstieg von Triglyzeriden im Plasma (Frauscher et al. 1995), vermehrte Produktion und Sekretion des Cholesterins und Apo B-100 in Leberzellen (OK, Lynn et al. 1998). Auch den Verschiebungen im Gleichgewicht von pro- und antikoagulatorischen Mechanismen, Veränderungen der Thrombozytenfunktion mit gesteigerter Thrombozytenadhäsion und Aggregation wird eine proatherogene Wirkung von HC zugeschrieben.

Die Studienergebnisse sind aber widersprüchlich. Alleine kann keiner von diesen Faktoren definitiv für die Entwicklung und Fortschreiten von atherosklerotischen Veränderungen bei mäßiger Homocysteinämie verantwortlich sein.

Wirkung auf Endothelzellen und oxidativer Stress

Ein bedeutsamer Mechanismus, der in der Atherogenese eine Hauptrolle spielt und der klinisch manifesten Atherosklerose vorausgeht, ist endotheliale Dysfunktion (Benzuly et al. 1994). Anhand experimenteller Daten wird als eine mögliche Ursache für die Homocystein-induzierte Gefäßschädigung das Auslösen einer endothelialen Dysfunktion angesehen. Zurzeit sind genauere Endotheldysfunktion auslösende Mechanismen nur teilweise bekannt. Die Ergebnisse von In-vitro- und In-vivo-Versuchen sprechen dafür, dass es sich eher um ein Zusammenspiel verschiedener Faktoren handelt und nicht um einen einzelnen Vorgang.

Endotheliale Dysfunktion kann als Folge einer verminderten NO-Bioverfügbarkeit sein. Stickstoffmonoxid wird von intakten Endothelzellen gebildet und ist ein starker Vasodilatator. Darüber hinaus wirkt es antiproliferativ, und hemmt der Thrombo- und Monozytenadhäsion am Endothel. Bei Hyperhomocysteinämie wird HC verstärkt oxidiert, was zu vermehrter Bildung und Akkumulation von zytotoxischen Sauerstoffverbindungen, wie Hydrogenperoxid und anderen reaktiven oxidativen Metaboliten wie z.B. Peroxynitrit führt (Loscalzo 1996). Daraus resultiert eine gesteigerte Inaktivierung von NO und eine verminderte Gefäßdilatation. Auf Grund ihrer Beobachtungen an Menschen konnten einige Autoren eine Assoziation zwischen erhöhten Homocysteinspiegeln und einer gestörten endothelabhängigen Vasodilatation dokumentieren (Kanani et al. 1999). Durch verminderte NO-Synthese kommt es zur Abnahme der NO-Bioverfügbarkeit. ADMA (assymmetrisches Dimethylarginin) ist ein endogener NO-Synthase-Inhibitor. Durch verschiedene Arbeitsgruppen konnte eine erhöhte ADMA-Konzentration bei Hyperhomocysteinämie gefunden werden (Böger et al. 2000).

Zu den weiteren schädlichen oxidativen Mechanismen, gehören auch eine verminderte Aktivität und Expression der Glutathionperoxidase, welche schon in vitro und in vivo nachgewiesen wurde (Upchurch et al. 1997, Woo et al. 1997, Weiss et al. 2001). Dieses

Schlüsselenzym katalysiert intrazellulär Reduktion von Wasserstoffperoxid und Lipidperoxiden zu Alkoholen und wirkt somit gegen Peroxidnitrit-vermittelte Oxidation (Sies et al. 1997) und verhindert eine oxidative Inaktivierung des NO (Freedman et al. 1996, Upchurch et al. 1997). Mehrere Studien zeigen, dass es durch einen oxidativen Stress zu einer Störung endothelialer Schutzmechanismen kommen kann (Loscalzo 1996, McCully 1996).

In vitro-Untersuchungen mit kultivierten Endothelzellen beobachtete man ihre Ablösung durch von Homocystein-ausgelöste coeruleoplasminkatalysierte Oxidation (Starkebaum et al. 1986). In vivo beim Menschen kann der gleiche Effekt nach Methioninbelastung nachgewiesen werden (Hladovec et al. 1997). Es wurde auch berichtet, dass freie Thiolgruppen von HC eine direkte Endothelschädigung hervorrufen (McCully et al. 1975, McCully et al. 1970). Direkte toxische Wirkung des HCs auf die Endothelzellen führt zur gesteigerten prothrombotischen Aktivität des Gefäßendothels. Bei der Autooxidation von Homocystein bilden sich viele freie Radikale. Sie begünstigen eine vermehrte Oxidation von LDL zu ox-LDL. Oxidativ modifizierte LDL schädigen das Endothel, werden vermehrt von den Makrophagen phagozytiert und wandeln sich dann in die Schaumzellen um.

Im Rahmen der Hyperhomocysteinämie kommt es zu einer, durch Homocystein-induzierte Expression des Cyclin A-Gens. Dies fördert Wachstum glatter Muskelzellen in der Gefäßwand (Tsai et al. 1994). Interessant ist, dass HC auf glatte Muskelzellen mitogen wirkt und auf Endothelzellen zytotoxisch (Chen et al. 2000). Vermehrte Synthese von Kollagenfasern (Tyagi 1998, Majors et al. 1997), vermehrte T-Lymphozytenadhäsion an die Gefäßwand (Koga et al. 2002) gehören zu den weiteren möglichen Atherosklerose begünstigten pathophysiologischen Mechanismen. Veränderte Expression anderer Gene im Gefäßendothel bei Homocysteinämie kann der Atherogenese ebenso beitragen (Kokame et al. 1996). Die vermehrte Expression von MCP-1, VCAM-1, and E-Selectin führt zur vermehrten Monozytenadhäsion an die Gefäßwand (Wang et al. 2002). Peroxisome proliferator-activator Rezeptor (PPAR) ist ein Proantioxidant (Mujumdar et al. 2002). Von einigen Arbeitsgruppen wurde eine negative Korrelation zwischen den hohen Spiegeln von HC und Expression von PPAR demonstriert (Brude et al. 1999).

Wirkungen auf Gerinnungs- und Fibrinolyse-System

Erhöhte Homocysteinspiegel können ungünstig Blutgerinnung und Plättchenfunktion beeinflussen. In vitro-Untersuchungen mit kultivierten Endothelzellen zeigte sich eine reduzierte Aktivierung von Protein C (klinisch ein wichtiger Antikoagulant) (Lentz & Sadler 1991) und Thrombomodulin (Hayashi et al. 1992). Thrombomodulin ist ein Cofaktor der Thrombin-katalysierten Protein-C-Aktivierung. In anderen Studien konnten Forscher eine verminderte Bindung von Antithrombin-III (Nishinaga et al. 1993), eine gesteigerte Aktivität von Faktor V (Rodgers & Kane 1986) und Tissue-Faktor (Fryer et al. 1993), Erhöhung der Thromboxan A₂-Produktion feststellen. (Durand et al. 1997).

Zu den weiteren Wirkungen, die bei der Homocysteinämie prokoagulatorisches Milieu induzieren, gehören Hemmung der Tissue-Plasminogen-Activator-Bindung an den Endothelzell-Rezeptor (Hajjar 1993), eine gestörte Sekretion des von Willebrand-Faktors (Lentz & Sadler 1993), vermehrte Bindung von atherogenem Lp(a) an Fibrin (Harpel et al. 1992).

Es muss auch beachtet werden, dass in den meisten Zellkulturversuchen mit unphysiologischen Homocysteinmengen gearbeitet wurde, welche weit über in vivo-Werten liegen und natürlich zu nicht adäquat vergleichbaren Resultaten führen können. Deshalb bleibt die Bedeutung einer mäßigen Hyperhomocysteinämie für Entwicklung frühzeitiger Atherosklerose fraglich.

2.3. Apoproteine

Apoproteine dienen als strukturelles Gerüst der Lipoproteine, die zusammen mit Phospholipiden eine hydrophile Oberfläche bilden und apolare Lipide in einer wasserlöslichen Form halten. Darüber hinaus fungieren sie als Enzyme, Enzymaktivatoren, Liganden für Rezeptoren sowie als Lipidtransferfaktoren und spielen eine wichtige Rolle im Metabolismus der Lipoproteine. Jede Lipoproteinklasse hat ihre charakteristische Apolipoproteinzusammensetzung.

Apoprotein A

Aus der Apoprotein A- Familie sind 4 Proteine bekannt: Apo A-I, A-II, A-IV und A-V. Apo A macht mit 90% den Hauptanteil des Proteinbestandteils der HDL aus. Davon wiederum sind über 60% Apo A-I und ungefähr 30% Apo A-II (Cheung & Albers 1977).

Das Apo A-I wird im Dünndarm sowie in der Leber synthetisiert und fungiert als Aktivator der Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (Fielding et al. 1972), welche ein Schlüsselenzym beim Rücktransport des Cholesterins aus den peripheren Geweben in die Leber ist. Epidemiologische Untersuchungen zeigten eine strenge inverse Korrelation zwischen den HDL, Apo A-I und dem Risiko für KHK (Gordon & Rifkin 1989). Neue Untersuchungen demonstrierten, dass Apo A-I eine hohe Aussagekraft bezüglich der Risikoeinschätzung für kardiovaskuläre Erkrankungen besitzt (Walldius et al. 2001). Besonders aussagekräftig scheint das Verhältnis von Apo B zu Apo A, der sogenannte Apo B/Apo A-I Quotient (Gotto et al. 2000).

Verschiedene Ursachen können Apo A-I Anstieg verursachen. Ferner unter der Therapie mit Fibraten und CSE-Hemmern ließen sich signifikante Erhöhungen beobachten (Schaefer et al. 1999). Erhöhter Homocysteinspiegel führt dagegen zu einer Reduktion der Apo A-I Expression (Mikael et al. 2006).

Die Rolle und Funktion von Apo A-II im HDL-Metabolismus ist nicht ganz verstanden worden. Das in der Leber synthetisierte Apo A-II dient nicht nur als Strukturelement, sondern wirkt stimulierend auf die hepatische Lipase- und LCAT-Aktivität (Chen & Albers 1986, Mowri et al. 1992). In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass bei Überexpression von Apo A-II vermehrt Atherosklerose auftritt (Warden et al. 1993).

Apo A-IV wird bei Menschen fast ausschließlich im Dünndarm produziert. Es wird überwiegend in Chylomikronen und HDL gefunden, auch zum Teil in VLDL und liegt im Plasma auch ohne Bindung an Lipoproteine vor (Green et al. 1980). Das Apo A-IV ist an mehreren Schritten des reversen Cholesterintransports beteiligt. Bei Patienten mit KHK konnte man in mehreren Studien ein reduzierter Apo A-IV-Spiegel beobachten (Kronenberg et al. 2000, Ezeh et al. 2003).

Apolipoprotein A-V ist ein neues Mitglied der Apo A-Familie. Das Protein wurde erst 2001 entdeckt (van der Vliet et al. 2001). Genaue Funktion des Apo A-V ist noch nicht ganz erforscht. Apo A-V scheint eine wichtige Rolle bei der Regulation des Triglyzeridstoffwechsels zu spielen. Einige Studien stellten eine positive Korrelation zwischen Apo A-V und Triglyzeridspiegel fest (Dallinga et al. 2006). Es gibt Untersuchungen, die zeigen, dass Apo A-V die TG-Hydrolyse durch proteoglykangebundene LPL beschleunigen kann (Merkel et al. 2005).

Apoprotein B

Das Apoprotein-B ist ein großes Protein mit einem Molekulargewicht von 500 kDa, welches in den Leberparenchymzellen synthetisiert wird und im Plasma in zwei Formen vorliegt: Apo B-100 und B-48 (Young 1990). Apo B-48 wird in der Dünndarmmukosa synthetisiert und von den Enterozyten mit den Chylomikronen in die Blutbahn abgegeben. Das Apo B-48 dient dem Transport von exogenen Lipiden.

Das Apo B-100 ist Bestandteil von VLDL, IDL, LDL und Lp(a). Das Apo B-100 stellt einen Liganden des LDL-Rezeptors dar und ist für die Aufnahme von LDL in die Zelle verantwortlich. LDL-Cholesterin wird über die Interaktion zwischen dem Liganden Apo B-100 und dem membranständigen LDL-Rezeptor in die Leberzelle wie auch in periphere Gewebe aufgenommen. Bei Vorliegen der Apo B-100-Genmutationen kommt es zu Strukturdefekten im Bereich der LDL-Rezeptorbindungsstelle des Apo B-100 mit einer stark reduzierten Bindungsfähigkeit, was letztendlich zu einem erhöhten Cholesterinspiegel führt. Es sind drei Mutationen bekannt. Die häufigste, autosomal-dominant vererbte Mutation ist eine Substitution von Guanin gegen Adenin an der Position 10708 im Exon 26 des Apo B-Gens (Vrablik et al. 2001). Klinisch äußert sich die Apo B-100 Mutation bereits im frühen Erwachsenenalter durch Hypercholesterinämie und frühzeitiges Auftreten einer Koronarsklerose (Innerarity et al. 1990).

Daneben finden sich im Plasma noch zwei weitere Formen des Apoproteins B: Apo B-26 und Apo B-74. Man nimmt an, dass sie Bruchstücke des Apo B-100 sind (Cardin et al. 1984).

Apoprotein C

Das Apo C wird hauptsächlich in der Leber synthetisiert und lässt sich in drei Gruppen unterteilen: Apo C-I, C-II und C-III. Mit Ausnahme von LDL und Lp(a) enthalten alle Lipoproteine Apo C (Berman et al. 1978).

Apo C-I ist ein Aktivator der LCAT und hemmt die Bindung von Lipoproteinen an den LDL-Rezeptor (Kowal et al. 1990).

Apo C-II ist ein essentieller Kofaktor für die Aktivierung der Lipoproteinlipase (Olivecrona & Beisiegel 1997), welche für die Hydrolyse von Triglyzeriden und triglyzeridreichen Lipoproteinen wie VLDL und Chylomikronen verantwortlich ist. Mutationen im Apo C-II-Gen äußern sich klinisch in einer schweren Hypertriglyzeridämie und verzögerten Plasmaclearance für VLDL und Chylomikronen, trotz normaler Lipaseaktivität (Breckenridge et al. 1978).

Das Apo C-III wird überwiegend in der Leber und zum kleinen Teil im Darm synthetisiert. Das Apo C-III findet man in VLDL, Chylomikronen und HDL (Waterworth et al. 2003). Die genaue Funktion des Apo C-III ist noch nicht ganz bekannt. Das Apo C-III scheint in der Regulation des Katabolismus der triglyzeridreichen Lipoprotein eine große Rolle zu spielen (Jong et al. 1999). Durch einige Arbeitsgruppen konnte gezeigt werden, dass es die LPL inhibiert (Wang et al. 1985) und LCAT aktiviert (Jonas et al. 1984), wodurch es zum Abbau der Remnant-Lipoproteine kommt.

Apoprotein D

Das Apo D ist ein Glukoprotein, welches zum größten Teil mit HDL und weniger mit VLDL in menschlichem Plasma assoziiert vorliegt (Curry et al. 1977). Ungefähr 83% von Apo D sind in HDL vorhanden und mehr als 50% davon sind mit Apo A-II verbunden (Blanco-Vaca et al. 1992).

Die physiologische Rolle vom Apo D ist nicht ganz klar. Zusammen mit LCAT ist das Apo D in den frühen Schritten vom Cholesterintransport von peripherem Gewebe zur Leber beteiligt (Francone et al. 1989). Eine signifikante Reduktion von Apo D in HDL korreliert mit einem vermehrten Herzinfarktaufreten (James et al. 1986).

Apoprotein E

Das Apo E ist ein Bestandteil verschiedener Lipoproteine. Das Apo E wie das Apo B-100 ist ein Ligand auf den LDL-Partikeln für die LDL-Rezeptoren der Leberzellen. Durch spezifische Interaktionen mit dem LDL-Rezeptor ist das Protein am Abbau der Remnants in der Leber beteiligt (Zhang et al. 1992).

Vom Apo E-Gen gibt es drei häufiger vorkommende Allele: E2, E3, und E4. Durch codominante Vererbung existieren drei homozygote Phänotypen (E 2/2, E 3/3, E 4/4) und drei heterozygote Phänotypen (E 2/3, E 2/4, E 3/4) (Zannis et al. 1982). In der kaukasischen Bevölkerung tragen ungefähr 95% wenigstens ein E3, 27% ein E4 und 16% ein E2 Allel (Houlston et al. 1989). Der am häufigsten vorkommende Phänotyp E 3/3 gilt als Normalvariante und liegt bei ca. 54% der kaukasischen Bevölkerung. Der Phänotyp E 2/2 ist mit dem Auftreten von Hyperlipoproteinämien, insbesondere mit dem Typ III-Hyperlipoproteinämie, assoziiert (Breslow et al. 1982).

2.4. Therapie von Fettstoffwechselstörungen

Die Atherosklerose ist ein schleichender, langsam progredienter Prozess, der sich über Jahrzehnte entwickelt, in initialen Stadien unbemerkbar bleibt und dann offensichtlich wird, wenn atherosklerotische Gefäßveränderungen zu Minderdurchblutung oder sogar zu irreversiblen Schäden wichtiger Organen und Systemen führen.

Die klinisch bedeutendste und am häufigsten letale Manifestation der Atherosklerose betrifft das arterielle Gefäßsystem des Herzens. Die koronare Herzkrankheit ist die häufigste Manifestation der Atherosklerose bei Männern. Zu den Risikofaktoren erster Ordnung für KHK gehören Fettstoffwechselstörungen. Nach Analyse von mehreren großen Studien wurde ein enger Zusammenhang zwischen der Höhe des Plasma-Cholesterinspiegel und dem Risiko einer KHK, unabhängig vom Ausmaß der anderen Risikofaktoren – wie Hypertonie, Zigarettenrauchen, Alter, familiäre Disposition und Diabetes mellitus, belegt (Frick et al. 1987, The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease 1984).

Das Gesamtcholesterin ist aber nur ein Parameter aus der Gruppe der Serumlipide. Man teilt sie je nach Dichte in verschiedenen Klassen ein. In der klinischen Routinediagnostik sollte man zur Beurteilung der bestehenden Fettstoffwechselstörung LDL-Cholesterin, Plasmatriglyzeride und HDL-Cholesterin bestimmen lassen. Mehrere Berichte zeigten, dass Höhen von verschiedenen Lipoprotein-Unterklassen nützliche Informationen über das KHK-Risiko liefern können und dies unabhängig von anderen koronaren Risikofaktoren (Rosenson et al. 2002). LDL-Werte können als Predikatoren für KHK dienen (Lamarche et al. 1997). Niedrige HDL-Werte hängen mit Risiko für KHK zusammen (Gordon et al. 1989). Auch Hypertriglyzeridämien können zu arteriosklerotischen Ablagerungen und koronarer Herzerkrankung führen (Castelli 1986, Brunzell & Austin 1989, Jeppesen et al. 1998). Besonders bei niedrigen HDL-Cholesterinwerten wird speziell Triglyzeriden ein erhöhtes atherogenes Potenzial zugeschrieben (Castelli 1986, Schwandt 1990, Jeppesen et al. 1997). Der atherogene Effekt der Triglyzeride scheint bei Frauen im Vergleich zu Männern stärker zu sein. Eine Metaanalyse von 17 prospektiven Studien ergab, dass hohe TG-Spiegel mit einem 30%igen Anstieg des kardiovaskulären Risikos bei Männern und einen 75%igen Anstieg bei Frauen assoziiert sind (Hokanson & Austin 1996).

Die meisten Patienten haben eine kombinierte Fettstoffwechselstörung aus Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie. In epidemiologischen Studien wurde gezeigt, dass Individuen mit Triglyzeridwerten >200 mg/dl, HDL-Cholesterinwerten <39 mg/dl bei Männern, HDL-Cholesterinwerten <43 mg/dl bei Frauen und einem Cholesterin/HDL-Cholesterin-Quotienten >5 eine besonders hohe KHK-Risikogruppe darstellt (Assmann et al. 1992).

Je nach Typ der Dyslipoproteinämie erarbeitet man auch die Behandlungsstrategie und Therapieziele. Der therapeutische Ansatz setzt sich aus verschiedenen Interventionsformen zusammen. Die Grundlage einer lipidsenkenden Therapie der betroffenen Personen besteht in einer Ernährungsumstellung. Diese besteht in einer verminderten Zufuhr von cholesterinsteigernden, vor allem gesättigten Fetten, und Cholesterin sowie einem vermehrten Verzehr von Früchten und Gemüse (Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention, 1998). Anhand von

experimentellen Daten (Hegsted 1986) und Ergebnissen vergleichenden epidemiologischen Studien in verschiedenen Ländern (Fraser 1988) konnte gezeigt werden, dass durch Ernährungsgewohnheiten, insbesondere durch die Aufnahme von gesättigten Fettsäuren und Cholesterin, der Gesamt- und LDL-Cholesterin beeinflussbar sind. Die diätetische Therapie einer erhöhten Cholesterin- bzw. Triglyzeridkonzentration ist eine Langzeitbehandlung und erfordert eine aktive Mitarbeit der Patienten. Sie ist besonders schwer durchzuführen, wenn keine Krankheitseinsicht vorhanden ist (Mans 1995).

Fast alle neueren Studien mit Lipidsenkern wurden von einer Ernährungsumstellung begleitet. Wenn eine KHK vorliegt, ist eine medikamentöse Behandlung, zusammen mit diätischen Maßnahmen und adäquater körperlicher Aktivität, für die Mehrzahl der Patienten notwendig.

Zur medikamentösen Therapie stehen verschiedene antilipidämische Medikamente zur Verfügung: Anionenaustauscherharze, Nikotinsäure und Nikotinsäurederivate sowie Cholesterinsyntheseenzymhemmer (HMG-CoA-Reduktasehemmer = Statine) und Clofibrinsäurederivate (Fibrate). Im Folgenden werden die beiden letzten Gruppen besprochen, da sie in dieser Studie eingesetzt wurden.

2.4.1. HMG-CoA-Reduktasehemmer

Die ersten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren wurden aus einem *Penicillium*- (Mevastatin) (Endo et al. 1976) und einem *Aspergillus*-Pilz (Lovastatin) isoliert. Die Modifikation der Seitenkette von Lovastatin führte zu Simvastatin. Mittlerweile sind auch drei vollsynthetische Enzyminhibitoren - Fluvastatin, Atorvastatin und Cerivastatin verfügbar.

Die HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren hemmen in der Zelle die Konversion von Hydroxi-Methyl-Glutaryl-Coenzym-A-Reduktase zur Mevalonsäure. Durch diese Enzymhemmung kommt es zu einer Abschaltung der endogenen Cholesterin-Synthese in den Zellen (Nagata et al. 1990), insbesondere in der Leber. Dies führt zu einer vermehrten Expression von LDL-Rezeptoren an der Leberzelloberfläche (Bilheimer et al. 1983) und verstärkter LDL-Cholesterin-Aufnahme aus der Blutbahn in die Leber.

Der Netto-Effekt ist eine verstärkte LDL-Clearance im Plasma und eine Absenkung der LDL-Cholesterol-Konzentration um 30-40%.

Die wichtigsten Vertreter der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer sind: Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Cerivastatin. In unserer Studie haben wir Patienten mit Atorvastatin (Sortis) und Simvastatin (Zocor) therapiert.

Alle Statine senken den Cholesterinspiegel durch reversible und kompetitive Hemmung der HMG-CoA-Reduktase. Dabei scheint zwischen den synthetischen Statinen (Atorvastatin, Fluvastatin) und den natürlichen Statinen (Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin) kein Unterschied zu bestehen. Deutliche Differenzen zeigen sich jedoch beim Ausmaß der LDL-Cholesterinsenkung, der angewandten Dosierung, der Pharmakokinetik, dem Interaktionspotenzial und den Kosten. All diese Punkte beeinflussen im Einzelfall die Therapiewahl.

2.4.2. Wirkmechanismus von HMG-CoA-Reduktasehemmer

Mittlerweile ist es bekannt, dass Statine verschiedene Effekte auf die pathogenetischen Prozesse der Atherosklerose ausüben. Auf Grund seiner Beobachtungen hat Vaughan geschlossen, dass Statine mehr als eine Cholesterinsenkung bewirken (Vaughan et al. 1997).

Ruptur eines atheromatösen Plaques ist die Ursache eines akuten koronar Syndroms, einschließlich Angina pectoris-Anfalls und Myokardinfarkts (Fuster et al. 1992, Fuster et al. 1992, Libby 1995). Man nimmt an, dass Statine einige Mechanismen in Gang setzen, die zur Stabilisierung der Plaques beitragen (Libby 1995, Libby & Aikawa 1998).

Beeinflussung des Gefäßtonus

Unter physiologischen Umständen wirkt Acetylcholin auf normale Gefäße vasodilatatorisch. Ludmer et al. haben (Ludmer et al. 1986) zum ersten Mal darüber berichtet, dass die Infusion von Acetylcholin eine Konstriktion der Koronararterien verursachen kann. Acetylcholin hat einen Effekt sowohl auf die glatten Muskelzellen als auch auf das Endothel. Wenn das Endothel intakt ist, dominiert der vasodilatatorische

Effekt des Acetylcholins. Bei Patienten mit Hypercholesterinämie ist diese Reaktion aufgrund gestörter Endothelfunktion aufgehoben (Drexler et al. 1991). Durch Lipidsenkung mit HMG-CoA-Reduktasehemmern kann sie wiederhergestellt werden. Anderson et al. konnten eine verbesserte endothelabhängige Gefäßrelaxation auf Acetylcholin bei Lovastatin-Therapie nachweisen (Anderson et al. 1995).

O'Driscoll et al. (O'Driscoll et al. 1997) stellten nach Lipidsenkung mit Simvastatin eine Verbesserung des Blutflusses schon innerhalb von vier Wochen fest. Darüber hinaus konnten Veränderungen des Gefäßtonus nach Cholesterinsenkung auch an der Arteria brachialis gezeigt werden (Vogel et al. 1996). Die Häufigkeit der Angina pectoris und die Dauer der Anfälle konnten nach Gabe von Lipidsenker vermindert werden (van Boven et al. 1996, Andrews et al. 1997).

Beeinflussung des Entzündungsprozesses

C-reaktives Protein ist ein empfindlicher Marker für eine systemische Entzündung. Verschiedene Arbeitsgruppen konnten demonstrieren, dass es zu seinem Anstieg bei Angina pectoris Anfall und akutem Myokardinfarkt kommt (Liuzzo et al. 1994, Thompson et al. 1995, Haverkate et al. 1997). C-reaktives Protein korrelierte auch positiv mit dem Auftreten von atherosklerotischen Komplikationen bei primär gesunden Männern (Ridker et al. 1998). Unter Pravastatintherapie wurden die erhöhten Werte statistisch signifikant gesenkt (Ridker et al. 1999).

Die Oberfläche eines intakten Endothels dient nicht nur der Gefäßtonus-Regulation, sondern hat auch antiinflammatorische und antithrombotische Eigenschaften (Celermajer 1997, Lacoste et al. 1995). Unter Hypercholesterinämie verändert sich endotheliale Funktion und es werden verschiedene Adhäsionsmoleküle von den Endothelzellen gebildet (Fuster et al. 1998). Diese Adhäsionsmoleküle erkennen und interagieren mit Oberflächenstrukturen an den Entzündungszellen und werden dadurch aufgehalten. Sie sammeln sich an und können dann durch die Endothelschicht in die Gefäßwand einwandern und somit zu einer Destabilisierung des atherosklerotischen Plaque führen. Ridker et al. (Ridker et al. 1998) fanden positive Korrelation zwischen der Konzentration von ICAM-1 und Auftreten von Myokardinfarkt bei primär gesunden

Männern. Unter Simvastatintherapie kam es zur Reduktion dieser Adhäsionsmoleküle (Sbarouni et al. 2000).

Beeinflussung der Proliferation der glatten Muskelzellen

In in-vitro Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Statine, nämlich Fluvastatin, Simvastatin, Lovastatin, Cerivastatin, das Wachstum glatter Muskelzellen, die einen wichtigen Bestandteil des Plaques darstellen, hemmen (Bellosta et al. 1998). Anhand der Ergebnisse von anderen Autoren sind antiproliferative Eigenschaften von HMG-CoA-Reduktasehemmern unterschiedlich ausgeprägt (Negre-Aminou et al. 1997).

Beeinflussung des Gerinnungsprozesses

Bezüglich der Wirkung auf rheologische Eigenschaften des Blutes gibt es mit Statinen unterschiedliche Ergebnisse. Koenig et al. (Koenig et al. 1992) beobachteten unter Lovastatin eine signifikant verringerte Vollblut- und Plasmaviskosität, während Beigel et al. (Beigel et al. 1991) einen Anstieg des Fibrinogens und eine Verbesserung der Erythrozytenfiltrierbarkeit, jedoch kein Einfluss auf die Vollblut- und Plasmaviskosität feststellen konnten. Unter Simvastatin (Schorr et al. 1989) und Pravastatin (Rosenson & Tangney 1998) kommt es zu einer Reduktion der Thrombozytenaggregation.

Pleiotrope Statineffekte

Neben diesen antiatherosklerotischen Effekten besitzen Statine ein weiteres Wirkungsspektrum. Sie scheinen in die Prozesse einzugreifen, die nicht im direkten Zusammenhang mit Fettstoffwechsel stehen. In zwei großen klinischen Studien wurde bestätigt, dass ältere Patienten, die Statine einnahmen, auch weniger osteoporosebedingte Knochenfrakturen erlitten haben (Cummings & Bauer 2000, Meier et al. 2000, Wang et al. 2000). Die Knochendichtezunahme kann möglicherweise auf Osteoblastenaktivierung zurückgeführt werden.

Seit einiger Zeit gibt es Hinweise, dass Patienten, die nach einer Herztransplantation mit Statinen behandelt werden, einen besseren Verlauf zeigen als nicht therapierte Personen (Kobashigawa et al. 1995). Simvastatin reduzierte die Häufigkeit des Graft-Vessel-Disease bei Patienten nach Herztransplantation innerhalb von 4 Jahren von 42,3% auf

16,6% (Wenke et al. 1997). Eine Forschergruppe aus dem Genfer Universitätsspital zeigte, dass Statine auch eine immunmodulierende Wirkung haben. Im funktionellen Test mit gemischter Lymphozytenkultur führte die Vorbehandlung mit Statinen zu einer Reduktion des Endothelzellen- oder Makrophagen-induzierten Wachstums allogener T-Lymphozyten, die in der Abstoßung von fremdem Gewebe eine wichtige Rolle spielen (Kwak et al. 2000).

Über eine vorbeugende Wirkung einer Statin-Therapie bei der Altersdemenz haben zwei amerikanische und eine kanadische Gruppe berichtet (Jick et al. 2000, Wolozin et al. 2000, Rockwood et al. 2002). Ein möglicher Wirkungsmechanismus liegt allerdings noch im Dunkeln. Zwar wird seit längerem ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten Cholesterinspiegel und dem Risiko einer Demenz vermutet, aber letztendlich nicht etabliert (Austen et al. 2002). Die günstige Wirkung der Statine war in zwei von diesen Untersuchungen nicht an eine mögliche Beeinflussung der Blutfette geknüpft.

2.4.3. Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Die Monotherapie mit Statinen geht nur mit wenigen Nebenwirkungen einher, die nach Absetzen der Therapie reversibel sind. Nebenwirkungen treten je nach Untersuchung mit einer Häufigkeit von bis zu 10% auf, führen aber nur in 1–5% zum Abbruch der Therapie (Otto et al. 1998).

Am häufigsten sind unspezifische Beschwerden wie Kopfschmerzen, Diarrhöen, Obstipation, Meteorismus, abdominelle Schmerzen, Nausea, epigastrisches Völlegefühl sowie ein flüchtiges Exanthem.

In den ersten 6 Wochen treten häufig leichte und vorübergehende Transaminasenanstiege auf (vorwiegend GPT). Sollten die GOT und GPT nicht das Dreifache des oberen Normbereiches überschreiten, kann die Therapie unter regelmäßiger Kontrolle der Leberenzyme fortgesetzt werden. In ganz seltenen Fällen kann es zu einer fokalen Hepatitis kommen, wobei das Auftreten dosisabhängig ist (Bradford et al. 1991). Die Verträglichkeit von Atorvastatin ist dabei mit jener von Simvastatin vergleichbar (Marz et al. 1999). Es wurden bereits Fälle einer Leberfibrose

unter Statintherapie beschrieben (Punthakee et al. 2001), ein kausaler Zusammenhang bleibt aber fraglich.

Unter der Behandlung mit HMG-CoA-Reduktasehemmern beobachtet man sehr häufig einen CK-Anstieg, der in der Mehrzahl der Fälle ohne klinische Symptomatik einhergeht und beim Fortführen der Therapie entweder sich normalisiert oder geringfügig bestehen bleibt. Allerdings sollte man die Therapie bei einem Anstieg der CK auf mehr als das Zehnfache der oberen Norm absetzen. Eine symptomatische Myopathie (Muskelschmerzen oder -schwäche mit Anstieg der CK auf mehr als das Zehnfache) tritt dosisabhängig in 0,1–0,2% der Behandlungen auf und sollte Anlass zur Beendigung der Therapie geben. Potenziell gefährlich sind Rhabdomyolysen, die allerdings sehr selten sind. Sie können ein akutes Nierenversagen zur Folge haben. Das Risiko hierfür ist bei bestehender Hypothyreose, Nieren- oder Leberinsuffizienz (Bottorf 1999) erhöht, auch wenn gleichzeitig mit Fibraten oder Nikotinsäure sowie mit Cyclosporin (Gumprecht et al. 2003, Wong et al. 2004), Erythromycin (Ayanian et al. 1988), Clarithromycin (Trieu et al. 2004, Kahri et al. 2004) oder Itraconazol (Lees et al. 1995) behandelt wird.

Da die meisten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren durch die Isoenzyme des Cytochrom-P450-Systems der Leber metabolisiert werden (über CYP 3A4), können andere Medikamente, die über den gleichen Weg verstoffwechselt werden, zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen der Statine führen und unerwünschte Nebenwirkungen auslösen (Farmer et al. 2000).

Aufgrund der obengenannten Nebenwirkungen sind Statine bei akuten und chronischen Lebererkrankungen, Cholestase, Myopathie, bei Kindern, während Schwangerschaft und Stillperiode kontraindiziert.

2.4.4. Atorvastatin

Atorvastatin ist eine lipophile Substanz, die in der Leber zum größten Teil über CYP 3A4 verstoffwechselt wird. Dabei entstehen verschiedene β -Oxydationsprodukte und ortho- und parahydroxylierte Derivate. Die letzten sind für 70% der Hemmung der HMG-CoA-Reduktase verantwortlich.

Durch Nahrungsaufnahme wird die Resorptionsgeschwindigkeit verlangsamt, wobei die absorbierten Mengen unbeeinflusst bleiben (Radulovic et al. 1995). Morgendliche und abendliche Einnahmen haben ähnlich auf die Serumlipoproteine gewirkt (Cilla et al. 1996).

Es besteht ein Unterschied in pharmakokinetischen und dynamischen Eigenschaften des Atorvastatins in Abhängigkeit vom Lebensalter und vom Geschlecht. Bei Älteren (66-92jährigen) beobachtet man die maximale Plasmakonzentration um 42,5% höher als bei Jüngeren (19-35jährigen) und bei Frauen um 17,65% höher als bei Männern (Gibson et al. 1996).

Im Vergleich zu dem Simvastatin verbleibt Atorvastatin länger im Plasma und somit hemmt er die HMG-CoA-Reduktase länger als die andere Statine (Lennernas & Fager, 1997). Darauf kann auch die größere Wirkung auf die Cholesterinspiegel zurückgeführt werden.

2.4.5. Simvastatin

Das lipophile Simvastatin wird als nicht wirksames Lakton eingenommen. Seine Umwandlung zu aktiven Metaboliten erfolgt in der Leber. Die Hauptmetaboliten sind die β -Hydroxysäure, die die HMG-CoA-Reduktase am stärksten hemmt (100%), 6' β -Hydroxy-Simvastatin, das schwächer wirksam ist (45%) wie auch 3'' β -Hydroxysäure (22%). In HepG2-Zellen hatte Simvastatin, im Gegensatz zu Atorvastatin keinen Effekt auf die Apo B-Sekretion (Benoist et al. 1996).

Simvastatin und seine Metabolite sind im Plasma zu 98% gebunden. Sie werden überwiegend (60%) biliär ausgeschieden, nur ein kleiner Anteil (13%) renal. Nach oraler Gabe werden die maximalen Plasmakonzentrationen nach 1,3-2,4 Stunden beobachtet.

Die Absorption bleibt wie bei Atorvastatin bei Einnahme zu einer Mahlzeit nicht beeinflusst. Im Gegensatz dazu scheint der Zeitpunkt der Gabe eine Rolle zu spielen: bei abendlicher Verabreichung sank das Gesamtcholesterin um bis zu 50% mehr als bei morgendlicher (Saito et al. 1991).

2.5. Clofibrinsäurederivate (Fibrate)

Clofibrinsäurederivate greifen an verschiedenen Stellen in den Lipoproteinstoffwechsel ein. Die Reduktion erhöhter Triglyzeride wird im Wesentlichen durch zwei Mechanismen erreicht. Zum einen setzen sie die VLDL-Synthese und Sekretion herab, indem sie die Freisetzung freier Fettsäuren aus dem Fettgewebe verringern (Barrett 1966, Carlson et al. 1972) und ihren Zustrom zur Leber vermindern. Zum anderen wird durch Stimulation der Lipoproteinlipase die Verwertung von VLDL und ihre Umwandlung in IDL und LDL deutlich gesteigert (Heller & Harvengt 1983). Die Erhöhung des HDL, die 15-20% ausmacht, wird hauptsächlich über eine direkte Steigerung der Apo-I-Synthese erreicht.

In Abhängigkeit von dem Typ der zugrundeliegenden Fettstoffwechselstörung üben Fibrate auf die LDL-Konzentration im Blut verschiedene Wirkungen aus. Bei der erhöhten LDL-Plasmakonzentration bewirken sie eine Reduktion von LDL, Apolipoprotein B, bei Hypertriglyzeridämie dagegen einen Anstieg (Schwandt et al. 2001).

Auf zellulärer Ebene ist die Wirkung von Fibraten zum Teil aufgeklärt. Dabei spielen Peroxisomen-Proliferatoraktivierten Rezeptoren (PPAR) – eine Klasse nukleärer Transkriptionsfaktoren – eine bedeutende Rolle (Isseemann et al. 1990). Sie gehören zur Familie der Steroidrezeptoren und nehmen an der Regulation des Fettstoffwechsels und Glukosehomöostase teil. Darüber hinaus beeinflussen sie Zellproliferation und Zelldifferenzierung, Entzündungsreaktionen und die Apoptose (Chinetti et al. 2000). Über PPAR-Rezeptoren werden mehrere Stoffwechselwege der Lipoproteine in der Leberzelle beeinflusst. Nachdem Fibrate zunächst einen heterodimeren Komplex mit dem Retinoid-X-Rezeptor (RXR) gebildet haben (Mangelsdorf & Evans 1995), erkennen sie in der Promotorregion der Zielgene PPAR-response Elemente (PPAREs) und binden sich an sie (Tugwood et al. 1992, Schoonjans et al. 1996). Falls dadurch der Promotor aktiviert wird, kommt es zu einer gesteigerten Gentranskription, andernfalls wird die Transkription vermindert.

Bisher konnten drei verschiedenen PPAR-Subtypen nachgewiesen werden: PPAR- α , PPAR- β (NUC-1 oder PPAR- δ) und PPAR- γ (Dreyer et al. 1992). Sie sind

unterschiedlich im Gewebe verteilt und sind durch ihre eigenen Gene kodiert (Auboef et al. 1997).

PPAR- β sind überall vorhanden. Ihre Funktion im Lipidmetabolismus ist unklar. Möglicherweise sind sie auch in der Regulation der Adipogenese beteiligt (Matsusue et al. 2004).

PPAR- γ befinden sich hauptsächlich im Fettgewebe und im Intestitium (Tontonoz et al. 1994, Mansen et al. 1996). PPAR- γ entfalten ihre Wirkung bei der Regulation der Adipogenese und kontrollieren in Adipozyten die Expression der Lipoproteinlipasegene (Schoonjans et al. 1996).

PPAR- α spielen eine wichtige Rolle für die Wirkung der Fibrate. Sie sind in Leberzellen, Herzmuskelzellen, in Nierenzellen, in Endothelzellen (Inoue et al. 1998, Delerive et al. 1999, Marx et al. 1999) und glatten Muskelzellen der Arterienwand (Staels et al. 1998) sowie in Enterozyten (Braissant et al. 1996) gefunden worden. Da regulieren sie zentrale Prozesse im Lipidmetabolismus (Peters et al. 1997, Aoyama et al. 1998).

Fibrate stellen synthetische Liganden des PPARs- α dar (Forman et al. 1997). PPAR- α stimuliert den β -oxidativen Abbau von Fettsäuren. Fibrate binden sich an die PPAR- α und aktivieren die Transkription mehrerer Gene, die Apolipoprotein A-I (Berthou et al. 1996, Vu-Dac N et al. 1994) und A-II (Vu-Dac et al. 1995), Lipoproteinlipase (Schoonjans et al. 1996), das fettsäuretransportierende Protein (FATP) (Martin et al. 1997), Acetyl-CoA-Synthase (Schoonjans et al. 1995, Martin et al. 1997) und CYP 33A4 mit Steigerung der β -Oxidation kodieren. Das Gen für Apolipoprotein C-III wird dagegen in seiner Expression vermindert (Hertz et al. 1995, Lefebvre et al. 1997).

Außer ihren lipidsenkenden Effekten können Fibrate zusätzlich auch rheologische Bluteigenschaften günstig beeinflussen. Schon im Jahr 1968 konnten Chakabarti und Kollegen einen etwa 20%igen Abfall der Fibrinogenplasmakonzentration bei Patienten unter Clofibrattherapie feststellen (Chakrabarti et al. 1968). Das wurde inzwischen von verschiedenen anderen Autoren nachgewiesen (Dormandy et al. 1974, Zimmermann et al. 1978, Cederblad et al. 1976, Almer et al. 1986, Leschke et al. 1989).

Als Mechanismus der Fibrinogensenkung kommen verschiedene Prozesse in Betracht. Da die Konzentration freier Fettsäuren vermutlich die Fibrinogensynthese in der Leber reguliert (Pickart 1981) sehen einige Autoren es als Folge einer Cholesterin- und Triglyzeridwertesenkung. Während andere Autoren es einer vermehrten Fibrinolyse und Fibrinogenolyse zuschreiben, die man unter Fibrat-Therapie feststellte (Almer et al. 1986, Chakrabarti 1968, Weisweiler et al. 1986). Ob die nach Aktivierung der PPAR- α beobachtete verminderte Expression des Fibrinogen-Gens (Kockx et al. 1999) auch dazu beiträgt, ist unklar.

Darüber hinaus normalisieren Fibrate indirekt die Hyperreaktivität der Thrombozyten bei Patienten mit Atherosklerose, senken Plasmakonzentration von CRP, IL-6, TNF- α und INF- γ (Madej et al. 1998).

2.5.1. Therapieindikationen, Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Fibrate sind vor allem bei Lipidstoffwechselstörungen indiziert, die mit erhöhten Triglyzeriden einhergehen. Bei isolierter Hypertriglyzeridämie gelten sie als Mittel der Wahl. Anhand mehrerer Studien kann Fenofibrat den Triglyzeridspiegel von 30 bis 60% und Cholesterinspiegel von 20 bis 25% bei Patienten mit Hyperlipidämie Typ IIb und IV reduzieren (Blane 1987). Bei gemischten Hyperlipidämien, die mit einem drastisch erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergehen, ist die Möglichkeit einer Kombination mit einem Statin von großer praktischer Bedeutung.

Die Empfehlung für den Einsatz von Fibraten bei bestimmten Arten von Dyslipidämien wird durch die Subgruppenanalyse der Helsinki Heart Studie unterstützt. Diese ergab, dass die beste präventive Wirksamkeit bei ca. 10% von dem Studienkollektiv erreicht werden konnte, deren LDL/HDL-Quotient über 5 und Triglyzeridspiegel bei 2,3 mmol/l lag (Manninen et al. 1992).

Am häufigsten treten während der Therapie mit Fibraten milde gastrointestinale Nebenwirkungen, wie Durchfälle, Magenschmerzen und Erbrechen, auf (Blane 1987).

Erhöhung der Leberenzyme sowie Cholezystolithiasis sind weitere beschriebene unerwünschte Effekte (von Bergmann & Leiss 1984). Unter der Fenofibrattherapie wurden auch Fälle von akuter Hepatitis beschrieben (Lelouch et al. 1992).

Einige Untersuchungen zeigten, dass es nach einer Fibratbehandlung zum Kreatinin- und Harnstoffanstieg kommt (Broeders et al. 2000). Man nimmt an, dass durch metabolische Prozesse bei einer vermehrten muskulären Schädigung unter der Fibrattherapie zu einer vermehrten Kreatininproduktion kommt (Hottelart et al. 2002).

Zu den gefürchteten Komplikationen einer Fibrattherapie gehören Myopathien, im Extremfall mit Entwicklung einer schweren Rhabdomyolyse. Das Risiko erhöht sich bei einer gleichzeitigen Statineinnahme (Graham 2004), ist allerdings anhand einiger Autoren insgesamt mit Inzidenz von 12% niedrig (Shek & Ferrill 2001).

Aus den obengenannten Gründen sind Fibrate bei Myopathien, Lebererkrankungen, Cholezystolithiasis, schweren Nierenfunktionseinschränkungen sowie bei Schwangerschaft und Stillen kontraindiziert.

2.5.2. Fenofibrat

Nach oraler Applikation wird Fenofibrat schnell und fast vollständig resorbiert und zu seiner aktiven Form - Fenofibrinsäure hydralisiert. Fenofibrinsäure ist im Plasma zu 99% an Proteine, vorwiegend Albumin, gebunden. Die Ausscheidung erfolgt zu ca. 59-65% mit dem Urin und ca. 25% mit Fäces. Die Elimination ist bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sowie im hohen Lebensalter verlangsamt.

Madej et al. (Madej et al. 1998) konnten zeigen das Fenofibrat die Plasmakonzentration von TNF- α und IFN- γ bei Patienten mit Hyperlipoproteinämie IIb reduziert. Fenofibrat reguliert die Entzündungsreaktionsdauer, indem er die Freisetzung von IL-6 in glatten Gefäßmuskelzellen verhindert und die Expression der Adhäsionsmoleküle und Leukozytenadhäsion in Endothelzellen blockiert (Marx et al. 1999).

Möglicher Wirkmechanismus, wodurch Fenofibrat einen protektiven Effekt auf Endothelzellen ausübt, kann eine unter Fibrat-Therapie beobachtete Reduktion von ADMA (endogener NO-Synthase-Inhibitor) eine Rolle spielen (Yang et al. 2005).

3. Zielsetzung der Arbeit

Nach den ersten klinischen Beobachtungen vor ca. 40 Jahren, in denen eine Assoziation zwischen erhöhten Homocysteinspiegeln im Blut und Gefäßerkrankungen nachgewiesen wurde, gehört die Hyperhomocysteinämie mittlerweile zu den unabhängigen und etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren. Kardiovaskuläre Erkrankungen als Folge atherosklerotischer Gefäßveränderungen stehen an der ersten Stelle als Todesursache in der westlichen Welt.

Zur Prävention und Therapie der Atherosklerose werden mehrere Maßnahmen eingesetzt, darunter auch Therapie mit HMG-CoA-Reduktasehemmer und Clofibrinsäurederivaten.

Die Beobachtungen von verschiedenen Arbeitsgruppen zeigten, dass eine Hyperhomocysteinämie als Nebenwirkung durch die Einnahme von einigen Arzneimitteln entstehen kann. Unter anderem kann auch eine lipidsenkende Therapie mit Fenofibrat einen Anstieg der Plasmahomocysteinkonzentration bewirken. Aus diesem Grunde erscheint die Klärung der möglichen Zusammenhänge zwischen Hyperhomocysteinämie und Fibrattherapie sinnvoll, um neue therapeutische Strategien ableiten zu können.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, bei Patienten mit Fettstoffwechselstörungen vor und unter einer lipidsenkenden Therapie mit Statinen und Fibraten, mittels simultanen Messungen die Plasmakonzentrationen von Lipiden und Homocystein sowie die Serumkonzentrationen von Folsäure und Vitamin B12 zu bestimmen und Unterschiede sowie Korrelationen zwischen den Konzentrationen dieser Parameter und der obengenannten Medikation festzustellen.

Des Weiteren sollen Faktoren gesucht werden, die eventuelle Vorhersage der erhöhten Homocystein-Plasmakonzentrationen ermöglichen.

4. Patienten, Material und Methoden

4.1. Patienten

In dieser Arbeit wurden von allen Patienten, die sich im Zeitraum von August 2001 bis Februar 2002 in der Fettstoffwechselambulanz der medizinischen Klinik und Poliklinik des UKE vorgestellt haben, 28 Patienten mit Dyslipoproteinämien in die Analyse eingeschlossen.

Die Patienten wurden in die Ambulanz von niedergelassenen Ärzten überwiesen. Bei dem Patientengut handelt es sich um Patienten mit schwer einstellbaren Fettstoffwechselstörungen, bei denen man bisher keine zufriedenstellenden Werte der Blutfette erreichen konnte oder bei denen ein Verdacht auf eine familiäre Hypercholesterinämie bzw. andere hereditäre Hyperlipidämie besteht.

Bei der Erstvorstellung wurden außer ausführlicher Anamnese, eine körperliche Untersuchung und spezielle laborchemische Untersuchungen zum Ausschluss einer sekundären Genese der Hyperlipoproteinämie durch Leber-, Nieren- oder Schilddrüsenerkrankungen durchgeführt.

Im Rahmen der Eigenanamnese wurde erfasst, wie lange die vorliegende Fettstoffwechselstörung bekannt ist, und welche weiteren Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Übergewicht vorliegen.

Des Weiteren wurde speziell nach kardio- und cerebrovaskulären Erkrankungen in der Vorgeschichte und nach Rauch- und Trinkgewohnheiten gefragt. Beim anamnestischen Vorliegen einer KHK, wurde nach der Schwere der Beschwerden, bereits stattgefundenen Myokardinfarkte und invasiv-kardiologischer und kardiochirurgischer Eingriffe gefragt.

Es wurden weitere Risikofaktoren für die Entstehung einer Atherosklerose erörtert und eine Medikamentenanamnese erhoben. Diese bezog sich insbesondere auf Medikamente, die den Fettstoffwechsel beeinflussen, wie z.B. hormonelle

Antikontrazeptiva, Glukokortikoide, β -Blocker, Diuretika, Schilddrüsenhormone und andere endokrinologisch wirksame Substanzen.

Im Rahmen der Familienanamnese ging es um die Frage, ob Verwandte ersten oder zweiten Grades frühzeitig mindestens einen Herzinfarkt oder Schlaganfall erlitten haben bzw. deutlich erhöhte Blutfettwerte aufwiesen.

Bei der körperlichen Untersuchung achtete man auf typische klinische Erscheinungen von Dyslipoproteinämien wie Xanthome, Xanthelasmen und auf einen Arcus lipoides.

Zur Berechnung des Body-Mass-Index (BMI) ermittelte man noch Körpergröße und Gewicht und verwendete die Formel:

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht}(kg)}{\text{Körpergröße}(m^2)}$$

Alle Patienten bekamen dann eine ausführliche Diät- und Lebensstilberatung mit Ausarbeitung einer individuellen Diät. 4 Wochen lang sollten die Patienten diese einhalten und dann ihre Blutwerte untersuchen lassen. Während dieser Zeit sollten auch keine lipidsenkende Medikamente eingenommen werden, da man medikamentös unbeeinflusste Blutwerte als Ausgangswert haben möchte. So wurde der 1.Wert erhoben. Die Patienten erhielten je nach Lipidmuster entweder Statine (Simvastatin, Atorvastatin) oder Fibrate (Fenofibrat). Nach 6-wöchiger Einnahme wurde der 2.Wert dokumentiert. Bei 4 Patienten wurde dabei keine wesentliche Besserung gesehen, deshalb bekamen sie weitere 6 Wochen ein anderes Medikament bzw. Simvastatin, wonach der 3.Wert festgestellt wurde.

4.2. Material und Methoden

Das Plasma wurde aus dem EDTA-Blut der Patienten durch Abzentrifugieren der korpuskulären Blutbestandteile gewonnen und bei -20°C aufbewahrt. Im Rahmen der Blutentnahmen wurden folgende Parameter bestimmt:

- Konzentration des Homocysteins
- Konzentration der Triglyzeride

- Konzentration des Gesamtcholesterins
- Konzentration des LDL
- Konzentration des HDL

Die Bestimmung von Vitamin B12, Folsäure und weiteren labor-chemischen Parametern erfolgte im Zentrallabor des UKE.

4.2.1. Cholesterinbestimmung

Zur Bestimmung der Gesamtcholesterinkonzentration in den Blutproben wurde die „Cholesterin-CHOD-PAP-Methode“ der Firma Boehringer-Mannheim verwendet. Mittels eines Eppendorf-Diluters wurden 10µl Plasma mit einer Cholesterin-Reagenzlösung in einer Küvette gemischt und 10 min. bei Raumtemperatur inkubiert. Die Cholesterinester der Probe wurden dabei über Cholesterin-Esterasen, Cholesterin-Oxidase und Peroxidase zu 4-(p-Benzochininmonoimino)-Phenazon umgewandelt. Danach erfolgte die photometrische Bestimmung bei einer Wellenlänge von 546 nm gegen Reagenzienleerwert in einem Eppendorf-Photometer. Die Multiplikation des Wertes mit 853 ergab die Cholesterinkonzentration in mg/dl.

4.2.2. HDL-Cholesterin

Die Bestimmung des HDL-Cholesterins wurde mit einem Testkit der Firma Boehringer (Mannheim) durchgeführt.

Nach dem Apoprotein B-haltige Lipoproteine (LDL, Chylomikronen, VLDL) mittels Phosphorwolframsäure und Magnesiumionen ausgefällt und abzentrifugiert wurden, konnte im Überstand mit oben beschriebener Methode die Cholesterinkonzentration bestimmt werden, die der HDL-Konzentration entspricht.

4.2.3. Triglyzeride

Die Triglyzeridkonzentration wurde nach der Methode von Wahlefield mit einem enzymatischem Farbttest der Firma Boehringer (Mannheim) bestimmt.

Die Triglyzeride werden von einer Esterase zu Glycerin und Fettsäuren gespalten. Das entstandene Glycerin wird durch Glycerinphosphatase, Glycerinphosphatoxidase und einer Peroxidase weiter umgesetzt. Dabei entsteht unter anderem Wasserperoxyd, das analog der Cholesterinbestimmung der Berechnung der Triglyzeridkonzentration dient.

4.2.4. VLDL-Cholesterin

Die Konzentration des VLDL-Cholesterins wurde durch die Division der Triglyzeridkonzentration durch Fünf errechnet.

4.2.5. LDL-Cholesterin

Die Konzentration des LDL-Cholesterins wurde nach der Friedwald-Formel berechnet:

$$\text{LDL-Cholesterin} = \text{Gesamtcholesterin} - \text{HDL-Cholesterin} - \text{Triglyzeride}/5.$$

4.2.6. Homocysteinbestimmung

Die Bestimmung der Antikörper gegen Homocystein erfolgte mit einem Enzymimmunassay der Firma Axis–Shield ASA (Norwegen).

Die bei - 20° Celsius tiefgekühlten Proben wurden aufgetaut und mit einem Vortex durchmischt. Es wurden jeweils 50 µl einer Kontrolllösung (low, middle, high) in die ersten (1,2,3) Probenkammern des FPIA-Karussells pipettiert. In die übrigen Probenkammern wurden jeweils 50 µl von aufgetauter Probe blasenfrei pipettiert. Danach setzte man das Karussell in das IMX-Gerät ein. Nach Durchmischung der FPIA-Reagenzien, werden diese in den Heizblock des IMX-Gerätes eingesetzt und die Messung gestartet.

Folgende Reaktionen laufen dann im IMX-Gerät durch. Zunächst wird mit Hilfe einer Reduktions-Reaktion freies Homocystein nach Zugabe von Dithiothreitol (DDT) gewonnen. Dann wandelt das in der Probe entstandene freie Homocystein enzymatisch durch SAH-Hydrolase zu S-Adenosyl-L-Homocystein (SAH) um. Dabei katalysierte überschüssiges Adenosin das Umsetzen von Homocystein in SAH.

Das SAH aus der Probe konkurrierte mit dem an der Mikrotiterplatte gebundenen SAH um die Bindung an den zugegebenen monoklonalen Maus-anti-SAH-Antikörper. Nach der Entfernung des überschüssigen Antikörpers wird ein Kaninchen-anti-Maus-Antikörper zugegeben, der mit einer Meeretich-Peroxidase markiert ist. Nach Substratzugabe wird die Peroxidaseaktivität spektro-photometrisch mit einem Photometer MRX der Firma Dynatech Laboratories bestimmt. Die Homocysteinkonzentration in der Probe ist umgekehrt proportional zur gemessenen Absorbtion.

4.2.7. Statistische Methodik

Die Daten wurden auf dem Windows-Computer mit Hilfe der Tabellenkalkulation Microsoft Excel eingegeben und in das Statistikprogrammpaket SPSS in der Version 10.0 übernommen, mit dem sämtliche statistische Auswertungen durchgeführt wurden. Die eingesetzten Chiquadrattests und t-Tests folgen der SPSS-Routine.

Auf die mit dem Subprogramm General Linear Model gerechneten multivariaten Varianz- und Kovarianzanalysen wird in der Einleitung der entsprechenden Ergebniskapitel eingegangen. Aufgrund der Fragestellungen und des explorativen Charakters der Untersuchung werden Fehlerwahrscheinlichkeiten grundsätzlich zweiseitig berichtet und es wird auf eine Bonferroni-Korrektur wegen multipler Testung verzichtet.

5. Ergebnisse

5.1. Beschreibung der Stichprobe

Die untersuchte Patientengruppe besteht aus 7 Frauen und 21 Männern. Damit sind auch statistisch signifikant mehr Männer untersucht worden (Chiquadrat = 7.00, $p = 0.008$). Im mittleren Alter unterscheiden sich die Frauen (47 ± 20) von den Männern (47 ± 10) nicht ($t = 7.04$, $dF = 6.95$, $p = 1.000$). Obwohl die Frauen (BMI vor Behandlung: 26.08 ± 4.28 ; BMI nach Behandlung: 26.66 ± 3.54) im Mittel während der Behandlung leicht zugenommen zu haben scheinen und die Männer (BMI vor Behandlung: 28.27 ± 4.17 ; BMI nach Behandlung: 27.36 ± 3.15) leicht abgenommen, finden sich jedoch weder im BMI vor noch nach der Behandlung signifikante Geschlechtsunterschiede Männer (BMI vor Behandlung: $t = -1.20$, $dF = 26$, $p = 0.241$; BMI nach Behandlung: $t = -0.490$, $dF = 26$, $p = 0.630$).

Während 9 Männer mit Statinen und 12 mit Fibraten therapiert wurden, wurden 6 der 7 Frauen mit Statinen behandelt.

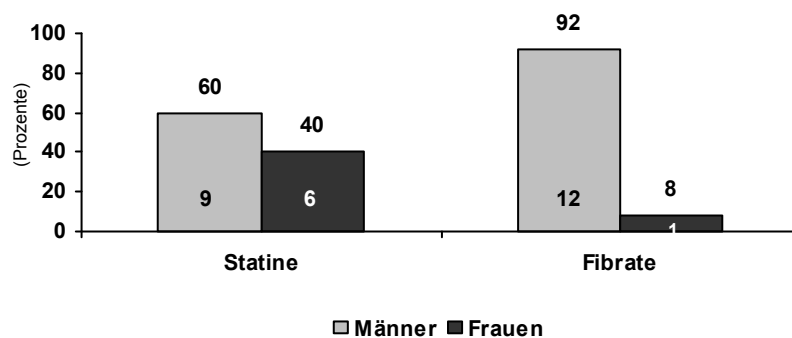


Abbildung 5.1. Verteilung der Geschlechter auf die Behandlungsgruppen (Angaben in gerundeten Prozenten)

Abbildung 5.1 zeigt, dass die beiden Behandlungsgruppen bezüglich des Geschlechts ungleichmäßig zusammengesetzt sind. Der Chiquadrattest wird entsprechend signifikant (Chiquadrat = 3.88, $p = 0.049$; Fisher's exakter Test: $p = 0.084$), so dass von Ungleichverteilung ausgegangen werden muss. Je ein Mann und eine Frau erhielten

Simvastatin (Zocor 10 mg), 3 Frauen und 7 Männer Simvastatin (Zocor 20 mg) und 2 Frauen und ein Mann Atorvastatin (Sortis 20 mg). Die 15 mit Statinen behandelten Patientinnen und Patienten (45 ± 15) unterscheiden sich von den 13 mit Fibraten (Fenofibrat) behandelten (50 ± 8) im mittleren Alter nicht signifikant ($t = -1.03$, $dF = 21.38$, $p = 0.315$).

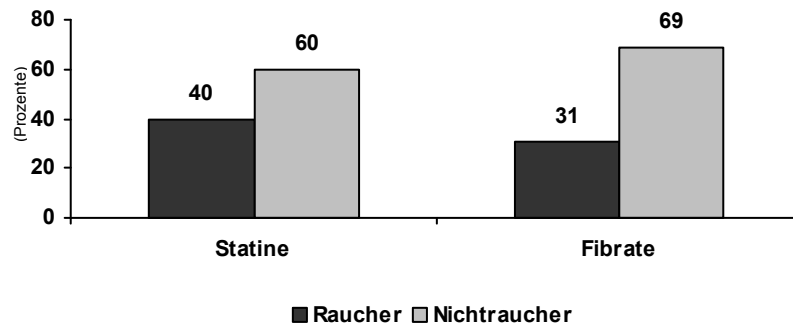


Abbildung 5.2. Verteilung des Nikotinkonsums auf die Behandlungsgruppen (Angaben in gerundeten Prozenten)

Abbildung 5.2 zeigt, dass die beiden Behandlungsgruppen bezüglich des Nikotinkonsums gleichmäßig zusammengesetzt sind. Der Chiquadratstest wird nicht signifikant (Chiquadrat = 2.39, $p = 0.122$; Fisher's exakter Test: $p = 0.151$), so dass auch bezüglich des Merkmals Nikotinkonsum von Gleichverteilung ausgegangen werden kann.

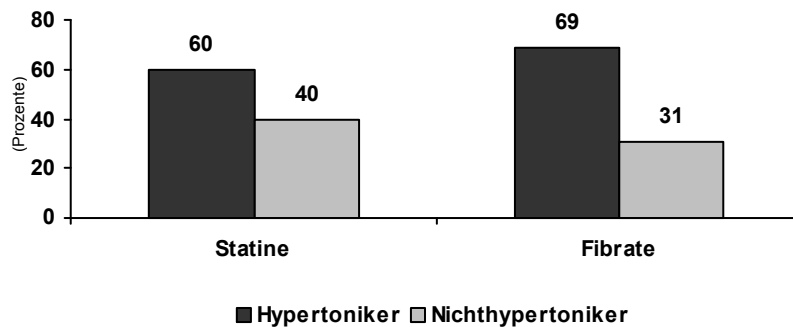


Abbildung 5.3. Verteilung des Hypertonus auf die Behandlungsgruppen (Angaben in gerundeten Prozenten)

Auch bezüglich des Merkmals Hypertonus kann von Gleichverteilung ausgegangen werden; der Chi-Quadrat-Test wird wiederum nicht signifikant (Chi-Quadrat = 2.58, $p=0.611$; Fisher's exakter Test: $p=0.705$). Abbildung 5.3 gleicht sehr Abbildung 5.2, es besteht in der Stichprobe jedoch kein Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und Hypertonus (Chi-Quadrat = 1.15, $p=0.283$; Fisher's exakter Test: $p=0.433$). Wie zu erwarten, besteht eine familiäre Vorbelastung: von den Personen mit Hypertonus in der Familie hatten rund 64% einen Hypertonus, von den Patienten ohne familiäre Vorbelastung nur rund 18% (Chi-Quadrat = 6.15, $p=0.013$; Fisher's exakter Test: $p=0.020$).

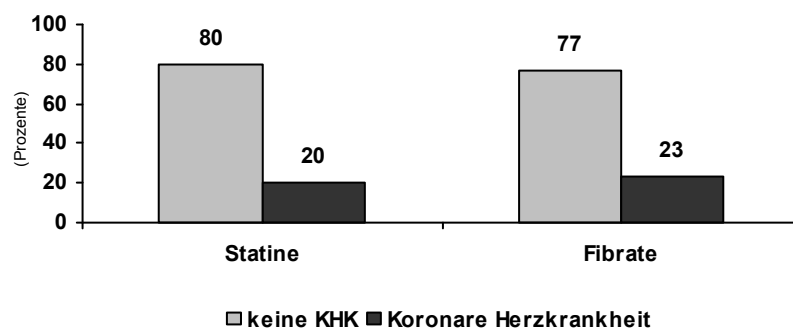


Abbildung 5.4. Verteilung der Prävalenz einer Koronaren Herzkrankheit auf die Behandlungsgruppen (Angaben in gerundeten Prozenten)

Abbildung 5.4 zeigt eine gleichmäßige Zusammensetzung bezüglich des Merkmals Koronare Herzkrankheit, die auch durch den Signifikanztest bestätigt wird (Chiquadrat = 0.04, $p= 0.843$; Fisher's exakter Test: $p= 1.000$). Zwischen Koronaren Herzerkrankungen in der Familie und innerhalb der Patientengruppe besteht kein Zusammenhang (Chiquadrat = 1.64, $p= 0.201$; Fisher's exakter Test: $p= 0.355$).

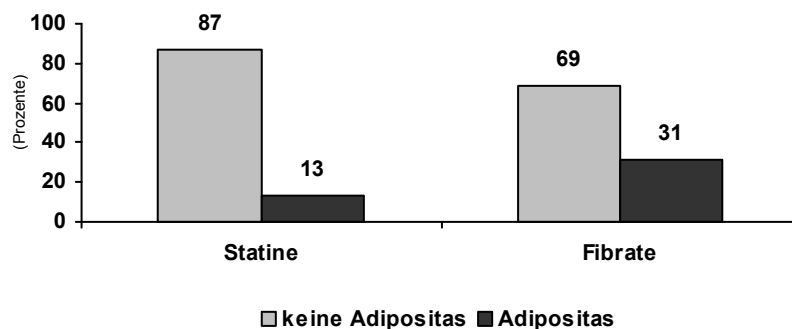


Abbildung 5.5. Verteilung der Prävalenz einer Adipositas auf die Behandlungsgruppen (Angaben in gerundeten Prozenten)

Obwohl Abbildung 5.5 eine unterschiedliche Zusammensetzung der beiden Patientengruppen bezüglich des Merkmals Adipositas zu zeigen scheint, wird dies jedoch nicht durch den Signifikanztest unterstützt (Chiquadrat = 1.26, $p= 0.262$; Fisher's exakter Test: $p= 0.372$), so dass von einer Gleichverteilung auszugehen ist. Ein Zusammenhang mit Adipositas in der Familie besteht nicht (Chiquadrat = 1.77, $p= 0.184$; Fisher's exakter Test: $p= 0.354$).

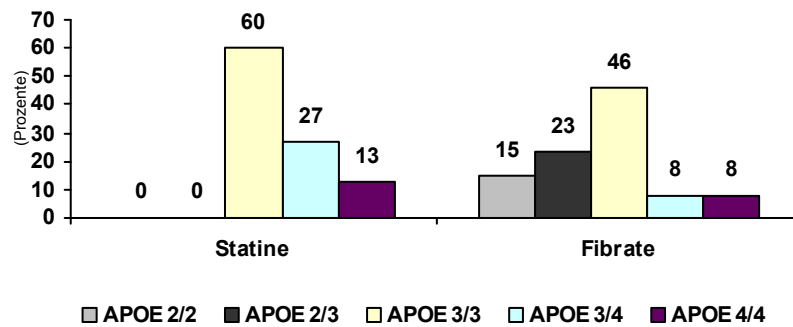


Abbildung 5.6. Verteilung der Ergebnisse der Apo E-Genotypisierung auf die Behandlungsgruppen (Angaben in gerundeten Prozenten)

Wie die Abbildung 5.6 zeigt, ist der Apo E-Genotyp 3/3 in beiden Patientengruppen am häufigsten vertreten. Der Chiquadrattest ergibt keine signifikanten Befunde (Chiquadrat = 7.63, $p=0.106$).

Sämtliche Patienten beider Gruppen hatten die Diagnose einer zerebrovaskulären Insuffizienz sowie mit Ausnahme eines Patienten der Fibrate-Gruppe die Diagnose einer arteriovaskulären Erkrankung.

Diabetes mellitus wurde bei keinem Patienten diagnostiziert. Lebererkrankungen (ein Fibrate-Patient), Nierenerkrankungen (ein Statine-Patient) bzw. Schilddrüsenerkrankungen (je ein Patient aus beiden Gruppen) wurden in der Stichprobe jeweils in so geringfügiger Anzahl festgestellt, dass ein statistischer Vergleich nicht sinnvoll ist. Zwei Statine- und ein Fibrate-Patient erhielten eine hormonelle Substitutionstherapie.

5.2. Untersuchungen vor Behandlungsbeginn

5.2.1. Zum Zusammenhang von Geschlecht, Nikotinkonsum, BMI, Hypertonus, Apo E-Genotyp, Kreatininwert, dem Bestehen einer koronaren Herzkrankheit sowie dem Cholesterin in Plasma mit dem Homocystein in Plasma zum Erhebungszeitpunkt vor der Behandlung

Männer ($10.17 \pm 3.72 \mu\text{mol/l}$) weisen im Vergleich zu Frauen ($6.93 \pm 1.85 \mu\text{mol/l}$) signifikant höhere Werte des Homocysteins in Plasma ($t = -2.20$, $dF = 26$, $p = 0.037$) auf.

Raucher ($9.93 \pm 3.68 \mu\text{mol/l}$) und Nichtraucher ($8.70 \pm 3.56 \mu\text{mol/l}$) unterscheiden sich dagegen im Mittelwert des Homocysteins in Plasma nicht ($t = -0.89$, $dF = 26$, $p = 0.382$).

Patienten mit der Genotypisierung Apo E 3/3 ($8.62 \pm 3.79 \mu\text{mol/l}$) und mit anderem Genotyp ($10.21 \pm 3.33 \mu\text{mol/l}$) unterscheiden sich im Mittelwert des Homocysteins in Plasma nicht ($t = -1.16$, $dF = 26$, $p = 0.255$).

Ebenso unterscheiden sich Patienten mit Hypertonus ($9.95 \pm 4.02 \mu\text{mol/l}$) und ohne ($9.03 \pm 3.44 \mu\text{mol/l}$) im Homocystein nicht ($t = -0.64$, $dF = 26$, $p = 0.530$), sowie Patienten mit koronarer Herzerkrankung ($9.05 \pm 4.69 \mu\text{mol/l}$) und ohne ($9.44 \pm 3.39 \mu\text{mol/l}$) koronare Herzerkrankung ($t = 0.24$, $dF = 26$, $p = 0.815$).

Das Homocystein in Plasma korreliert mit dem BMI ($r = 0.14$, $p = 0.473$) und dem Cholesterin- ($r = -0.02$, $p = 0.941$) bzw. Fibrinogenwert ($r = 0.07$, $p = 0.724$) deutlich nicht signifikant, dagegen signifikant mit dem Kreatininwert ($r = 0.43$, $p = 0.022$) und dem Harnsäurewert ($r = 0.48$, $p = 0.010$).

5.2.2. Vergleich der Patientengruppen zum Erhebungszeitpunkt vor der Behandlung

Die Fibrate-Gruppe (29.70 ± 4.29) weist zum Erhebungszeitpunkt vor der Behandlung im Vergleich zur Statine-Gruppe (26.01 ± 4.29) einen signifikant höheren Body-Mass-Index (kg/m^2) auf ($t = -2.52$, $dF = 26$, $p = 0.018$).

Tabelle 5.1. Vergleich der Untersuchungsmerkmale der beiden Patientengruppen zum Erhebungszeitpunkt vor der Behandlung (t1)

	Normwerte	Fibrate (n = 13)	Statine (n = 15)	t-Test		
		MW ± SD	MW ± SD	t	df	p(t)
BMI (kg/m ²)	18.5-24.9	29.70 ± 4.29	26.01 ± 4.29	-2.52	26	0.018*
Cholesterin (mg/dl)	150-240	284.46 ± 59.31	295.67 ± 48.75	0.55	26	0.588
Triglyzeride (mg/dl)	70-180	661.31 ± 582.81	246.00 ± 231.05	-2.41	15.25	0.029*
HDL (mg/dl)	35-55	39.77 ± 6.87	55.07 ± 22.16	2.54	17.03	0.021*
LDL (mg/dl)	0-150	162.17 ± 43.27	198.92 ± 37.19	1.91	17	0.074
VLDL (mg/dl)	14-36	70.00 ± 14.16	32.31 ± 13.18	-5.33	16	0.000*
Homocystein (µmol/l)	5-15	10.11 ± 3.50	8.71 ± 3.70	-1.02	26	0.316
Vitamin B12 (ng/l)	193-982	352.08 ± 83.60	371.00 ± 161.21	0.38	26	0.707
Folsäure (µg/l)	3-17	6.49 ± 3.45	6.93 ± 3.45	0.34	26	0.739
Kreatinin (mg/dl)	0.6-1.3	0.87 ± 0.17	0.96 ± 0.34	0.87	26	0.391
Fibrinogen (mg/dl)	180-350	294.00 ± 68.34	313.73 ± 68.34	0.60	26	0.554
Harnsäure (mg/dl)	3.5-7.3	7.05 ± 0.78	6.13 ± 1.44	-2.034	26	0.052

Anmerkungen: Die Messungen der LDL- und VLDL-Werte weisen 9 bzw. 10 fehlende Werte auf, da die Umrechnungsformel bei Triglyzeridwerten > 400 mg/dl nicht anwendbar ist. * p < 0,05, ** p < 0,001

Ähnlich wie der oben berichtete Unterschied im BMI weist die Fibrate-Gruppe vor Behandlungsbeginn signifikant höhere Triglyzerid- und VLDL-Werte aber signifikant niedrigere HDL-Werte im Vergleich zur Statine-Gruppe auf (vgl. Tabelle 5.1).

5.3. Vergleich der Veränderungswerte (Messwertdifferenzen t2 - t1) der Patientengruppen

Um die Veränderungen der Messwerte zu analysieren, stehen zwei methodische Möglichkeiten zur Verfügung (Varianzanalysen für Messwiederholungen/ Reduktion

des Messwiederholungsfaktors, indem Veränderungswerte durch Differenz der Messungen gebildet und varianzanalytisch weiter untersucht werden). Beide methodischen Wege benötigen als Rechenvoraussetzung die Normalverteiltheit der Merkmale.

Die Prüfung der Normalverteilungsvoraussetzung mittels Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests ergab, dass alle Differenzwerte als normalverteilt angenommen werden können, während einzig der Triglyzeridwert zum zweiten Messzeitpunkt (KS-Z=1.47, $p=0.026$) als abweichend verteilt angenommen werden muss (Ergebnisse werden nicht detailliert berichtet).

Daher wird eine Reduktion des Messwiederholungsfaktors durch Bildung von Differenzwerten (Zeitpunkt 2 – Zeitpunkt 1) vorgenommen. Die Differenzwerte werden zunächst in t-Tests für unabhängige Stichproben untersucht. In sich daran anschließenden multivariaten Varianzanalysen wird dann auf die Einbeziehung der LDL- und VLDL-Werte verzichtet werden müssen, da dort ca. 30% fehlende Werte vorliegen. Diese fehlenden Werte sind technisch bedingt (vgl. Anmerkung zu Tabelle 2a/2b). Eine Einbeziehung würde zu einer inakzeptablen Stichprobenreduktion führen.

Tabelle 5.2.a. Vergleich der Veränderungswerte vor und nach der Therapie mit Statinen bzw. Fibraten

	Statine (n = 15)		Fibrate (n = 13)	
	vor der Behandlung M ± SD	nach der Behandlung M ± SD	vor der Behandlung M ± SD	nach der Behandlung M ± SD
BMI (kg/m ²)	26.01 ± 3.46	26.21 ± 3.12	29.70 ± 4.29	29.12 ± 3.89
Cholesterin (mg/dl)	295.67 ± 48.75	230.00 ± 53.48	284.46 ± 59.31	248.77 ± 39.71
Triglyzeride (mg/dl)	246.00 ± 231.05	184.40 ± 150.42	661.31 ± 582.81	440.46 ± 560.23
HDL (mg/dl)	55.07 ± 22.16	55.13 ± 20.50	39.77 ± 6.87	42.46 ± 13.33
LDL (mg/dl)	198.92 ± 37.19	145.57 ± 43.18	162.17 ± 43.27	150.60 ± 34.29
VLDL (mg/dl)	32.31 ± 13.18	31.00 ± 20.67	70.00 ± 14.16	45.22 ± 16.623
Homocystein** (µmol/l)	8.71 ± 3.70	7.99 ± 3.64	10.11 ± 3.50	13.24 ± 4.83
Vitamin B12* (ng/l)	371.00 ± 161.21	446.07 ± 246.45	352.08 ± 83.60	333.39 ± 75.04
Folsäure (µg/l)	9.93 ± 3.45	7.18 ± 2.94	6.49 ± 3.45	5.84 ± 2.98

Anmerkungen: Die Messungen der LDL- und VLDL-Werte weisen 9 bzw. 10 fehlende Werte auf, da die Umrechnungsformel bei Triglyzeridwerten > 400 mg/dl nicht anwendbar ist. T-Test der vor/nach-Differenzwerte: * p < 0.05, ** p < 0.001

Tabelle 5.2.b. Vergleich der Veränderungswerte (Messwertdifferenzen t2-t1) der Patientengruppen

	Statine	Fibrate	t-Test		
	MW ± SD	MW ± SD	t	df	p(t)
BMI (kg/m ²)	0.20 ± 1.43	-0.58 ± 0.87	1.71	26	0.099
Cholesterin (mg/dl)	-65.67 ± 52.90	-35.69 ± 61.36	-1.39	26	0.177
Triglyzeride (mg/dl)	-61.60 ± 123.90	-220.85 ± 273.88	1.93	16.20	0.071
HDL (mg/dl)	0.07 ± 5.55	2.69 ± 10.77	-0.83	26	0.416
LDL (mg/dl)	-53.62 ± 44.93	-11.00 ± 46.61	-1.90	17	0.074
VLDL (mg/dl)	-4.39 ± 12.33	-22.00 ± 27.18	1.40	4.65	0.226
Homocystein (µmol/l)	-0.72 ± 2.79	3.13 ± 4.10	-2.94	26	0.007**
Vitamin B12 (ng/l)	75.07 ± 124.78	-18.69 ± 59.89	2.47	26	0.020*
Folsäure (µg/l)	0.25 ± 1.86	-0.65 ± 1.66	1.34	26	0.191

Anmerkungen: Die Messungen der LDL- und VLDL-Werte weisen 9 bzw. 10 fehlende Werte auf, da die Umrechnungsformel bei Triglyzeridwerten > 400 mg/dl nicht anwendbar ist. * p < 0,05, ** p < 0,001

Um die Veränderungen graphisch zu veranschaulichen, werden alle Merkmale, die in den t-Tests mindestens eine Tendenz zur Signifikanz (p < 0.10) zeigten, in Form von Abbildungen der Mittelwertsveränderungen präsentiert.

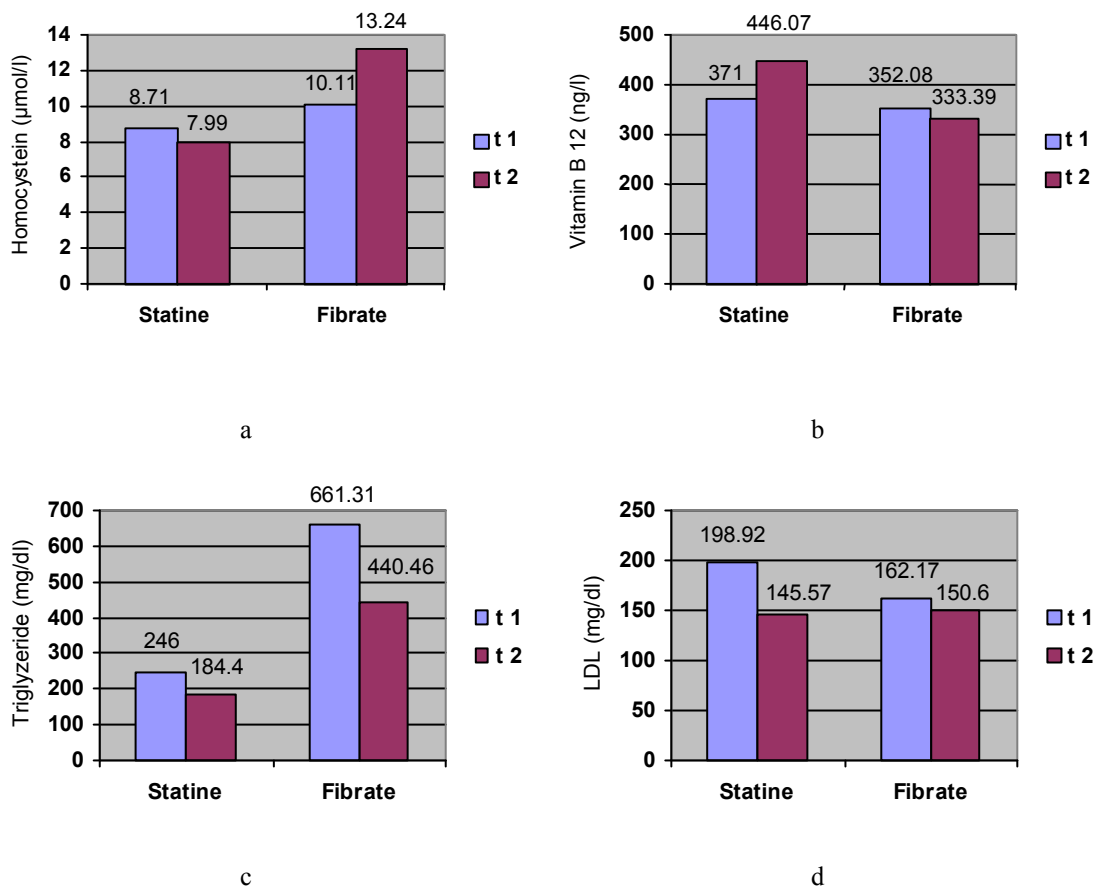


Abbildung 5.7 a-d. Vergleich der Mittelwerte der Behandlungsgruppen vor der Behandlung (t1) und nach der Behandlung (t2) mit Statinen bzw. Fibraten des Homocysteins (a) sowie des Vitamins B12 (b), Triglyzeride (c), des LDL (d) im Serum/Plasma.

Signifikante Unterschiede der beiden Patientengruppen zeigen sich bezüglich des Homocysteins sowie Vitamins B12 (vgl. Abbildung 5.7, a und b). Während für die Fibrate-Gruppe im Mittel ein Homocysteinanstieg und Vitamin-B12-Abfall festzustellen ist, ist das Gegenteil für die Statine-Gruppe zu konstatieren.

Im Folgenden werden die Merkmale, die mindestens tendenziell signifikante Unterschiede in den t-Tests zeigten, in eine multivariate Varianzanalyse einbezogen. Die LDL- und VLDL-Werte werden aus den o.a. Gründen ausgeschlossen, da ihre Einbeziehung zu einer inakzeptablen Stichprobenreduktion führen würde.

Eine multivariate Varianzanalyse mit dem Faktor Patientengruppen und den abhängigen Variablen Veränderungswerte von BMI, Triglyzeride, Homocystein und Vitamin B12 wurde gerechnet und ist signifikant (Pillais-Spur-Wert: 0.49, $F = 5.42$, $p = 0.003$).

Im multivariaten Modell zeigen sich signifikante Effekte bezüglich der Veränderungswerte der Triglyzeride ($F = 4.12$, $p=0.053$, partielles $\eta^2 = 0.14$), Homocystein ($F = 8.63$, $p=0.007$, partielles $\eta^2 = 0.25$) und Vitamin B12 ($F = 6.09$, $p=0.020$, partielles $\eta^2 = 0.19$), wobei die Homocysteinveränderung mit 25% Varianzerklärung die größte Effektstärke aufweist. Die BMI-Veränderung ist nicht signifikant ($F = 2.92$, $p=0.099$, partielles $\eta^2 = 0.10$).

In einer Anschlussrechnung werden Merkmale als Kovariaten berücksichtigt, in denen sich die Patientengruppen zum ersten Untersuchungszeitpunkt unterschieden haben, um den Einfluss unterschiedlicher Ausgangsbedingungen kontrollieren zu können: BMI, HDL, Triglyzeride.

Der multivariate Gruppeneffekt bleibt signifikant (Pillais-Spur-Wert: 0.42, $F = 3.57$, $p=0.024$). Die Kovariaten HDL (t1, Pillais-Spur-Wert: 0.55, $F = 6.12$, $p=0.002$) und Triglyzeride (t1, Pillais-Spur-Wert: 0.51, $F = 5.11$, $p=0.005$) sind signifikant, sowie (knapp) der BMI-Wert (t1, Pillais-Spur-Wert: 0.36, $F = 2.87$, $p=0.050$).

Im wiederum multivariaten Modell zeigen sich nur noch signifikante Effekte bezüglich der Veränderungswerte des Homocysteins ($F = 11.53$, $p=0.002$, partielles $\eta^2 = 0.33$), wobei die Effektstärke größer als ohne Berücksichtigung der Kovariaten ist. Triglyzeride ($F = 2.05$, $p=0.166$, partielles $\eta^2 = 0.08$), Vitamin B12 ($F = 4.06$, $p=0.056$, partielles $\eta^2 = 0.15$) sowie BMI-Veränderung ($F = 0.12$, $p=0.731$, partielles $\eta^2 = 0.01$) sind jeweils nicht signifikant.

5.4. Zum Einfluss von Nikotinkonsum, Hypertonus, Apo E 3/3, Kreatinin- und Fibrinogenausgangswert auf die Veränderungswerte (Messwertdifferenzen t2-t1) der Patientengruppen

5.4.1. Zum Einfluss von Nikotinkonsum auf die Veränderungswerte (Messwertdifferenzen t2-t1) der Patientengruppen

Eine multivariate Varianzanalyse mit den beiden Faktoren Patientengruppen sowie Nikotinkonsum und den abhängigen Variablen Veränderungswerte von BMI,

Triglyzeride, Homocystein und Vitamin B12 wurde gerechnet (vgl. Kapitel 5.3). Während der Gruppenfaktor (Pillais-Spur-Wert: 0.44, $F = 4.19$, $p = 0.012$) signifikant ist, ist der Faktor Nikotinkonsum deutlich nicht signifikant (Pillais-Spur-Wert: 0.05, $F = 0.27$, $p = 0.893$) und auch die Wechselwirkung Gruppe X Nikotinkonsum nicht signifikant (Pillais-Spur-Wert: 0.03, $F = 0.17$, $p = 0.949$). Auf eine Kovarianzanalyse in Anlehnung an Kapitel 5.3 kann daher verzichtet werden.

5.4.2. Zum Einfluss des Bestehens eines Hypertonus auf die Veränderungswerte (Messwertdifferenzen t_2-t_1) der Patientengruppen

Eine multivariate Varianzanalyse mit den beiden Faktoren Patientengruppen sowie dem Bestehen bzw. Nichtbestehen eines Hypertonus zum ersten Untersuchungszeitpunkt und den abhängigen Variablen Veränderungswerte von BMI, Triglyzeride, Homocystein und Vitamin B12 wurde gerechnet (vgl. Kapitel 5.3). Während der Gruppenfaktor (Pillais-Spur-Wert: 0.52, $F = 5.65$, $p = 0.003$) signifikant ist, ist der Faktor Hypertonus deutlich nicht signifikant (Pillais-Spur-Wert: 0.21, $F = 1.42$, $p = 0.263$) und auch die Wechselwirkung Gruppe X Hypertonus nicht signifikant (Pillais-Spur-Wert: 0.20, $F = 1.33$, $p = 0.291$). Auf eine Kovarianzanalyse in Anlehnung an Kapitel 5.3 kann daher auch hier verzichtet werden.

5.4.3. Zum Einfluss des Genotyps Apo E 3/3 auf die Veränderungswerte (Messwertdifferenzen t_2-t_1) der Patientengruppen

Eine multivariate Varianzanalyse mit den beiden Faktoren Patientengruppen sowie dem Vorliegen oder Nichtvorliegen des Genotyps Apo E 3/3 und den abhängigen Variablen Veränderungswerte von BMI, Triglyzeride, Homocystein und Vitamin B12 wurde gerechnet (vgl. Kapitel 5.3). Während der Gruppenfaktor (Pillais-Spur-Wert: 0.50, $F = 5.33$, $p = 0.004$) signifikant ist, ist der Faktor ApoE 3/3 deutlich nicht signifikant (Pillais-Spur-Wert: 0.20, $F = 1.30$, $p = 0.301$) und auch die Wechselwirkung Gruppe X Apo E 3/3 nicht signifikant (Pillais-Spur-Wert: 0.23, $F = 1.61$, $p = 0.210$). Auf eine Kovarianzanalyse in Anlehnung an Kapitel 5.3 kann daher auch hier verzichtet werden.

5.4.4. Zum Einfluss des Fibrinogenausgangswerts auf die Veränderungswerte (Messwertdifferenzen t2-t1) der Patientengruppen

Eine multivariate Varianzanalyse mit den beiden Faktoren Patientengruppen sowie dem mediangeteilten Fibrinogenwert zu Untersuchungszeitpunkt 1 und den abhängigen Variablen Veränderungswerte von BMI, Triglyzerdie, Homocystein und Vitamin B12 wurde gerechnet (vgl. Kapitel 5.3). Während der Gruppenfaktor (Pillais-Spur-Wert: 0.55, $F = 6.28$, $p = 0.002$) signifikant ist, ist der Fibrinogenwert deutlich nicht signifikant (Pillais-Spur-Wert: 0.22, $F = 1.49$, $p = 0.240$) und auch die Wechselwirkung Gruppe X Fibrinogenwert nicht signifikant (Pillais-Spur-Wert: 0.05, $F = 0.29$, $p = 0.884$). Auf eine Kovarianzanalyse in Anlehnung an Kapitel 5.3 kann daher auch hier verzichtet werden.

5.4.5. Zum Einfluss des Kreatininausgangswerts auf die Veränderungswerte (Messwertdifferenzen t2-t1) der Patientengruppen

Eine multivariate Varianzanalyse mit den beiden Faktoren Patientengruppen sowie dem mediangeteilten Kreatininwert zu Untersuchungszeitpunkt 1 und den abhängigen Variablen Veränderungswerte von BMI, Triglyzeride, Homocystein und Vitamin B12 wurde gerechnet (vgl. Kapitel 5.3). Während der Gruppenfaktor (Pillais-Spur-Wert: 0.51, $F = 5.46$, $p = 0.004$) signifikant ist, ist der Kreatininwert deutlich nicht signifikant (Pillais-Spur-Wert: 0.23, $F = 1.53$, $p = 0.230$), allerdings die Wechselwirkung Gruppe X Kreatininwert signifikant (Pillais-Spur-Wert: 0.39, $F = 3.32$, $p = 0.030$). Auf eine Kovarianzanalyse in Anlehnung an Kapitel 5.3 kann dennoch auch hier verzichtet werden.

6. Diskussion

6.1. Zum Zusammenhang von Homocystein mit anamnestischen und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren

Ende der sechziger Jahre entdeckte McCully bei der Autopsie an Homocysteinurie verstorbenen Kindern Gefäßläsionen und vermutete einen Zusammenhang zwischen erhöhten Homocysteinkonzentrationen und einem verfrühten Auftreten von Atherosklerose. Seit Anfang der Neunziger Jahre ist Homocystein als unabhängiger Risikofaktor für Atherosklerose bekannt. Obwohl bis heute mehrere verschiedene Hypothesen existieren, ist noch nicht abschließend geklärt, welche genauen Mechanismen zu Endothelläsionen führen. Die laborchemische Bestimmung der Homocysteinkonzentrationen im Blut hat das Ziel, Hyperhomocysteinämien zu erkennen, um das Risiko für eine Erkrankung besser einzuschätzen und möglichst frühzeitig die Atheroskleroseentwicklung positiv zu beeinflussen.

Der enge Zusammenhang zwischen Vitaminhaushalt und Homocystein ist schon länger bekannt. Eine optimale Versorgung des Organismus mit Vitamin B6, B12 und Folsäure ist Voraussetzung für einen regelrecht funktionierenden Homocysteinstoffwechsel.

Nachfolgend werden im Ergebnisteil der vorliegenden Arbeit beschriebene Resultate kritisch betrachtet und vor dem Hintergrund der vorliegenden Literatur diskutiert.

Bei den in dieser Studie untersuchten Probanden lagen die gefundenen Homocystein-Plasmaspiegel vor Behandlungsbeginn im Mittel bei $9.36 \mu\text{mol/l} \pm 3.61$ (nach der Behandlung sogar bei $10.43 \mu\text{mol/l} \pm 4.93$). Diese Werte liegen zwar unterhalb der oberen Norm des Zentrallabors des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf von $15 \mu\text{mol/l}$, fallen jedoch in den Bereich von 9 bis $14.9 \mu\text{mol/l}$, in dem nach der Studie von Nygard und Mitarbeitern (Nygard et al. 1997) die Mortalität bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung bereits um den Faktor 1.9 erhöht war. Jedes $\mu\text{mol/l}$ Homocysteinanstieg ist nach Bots et al. (Bots et al. 1999) mit einer Risikoerhöhung für kardiovaskuläre Erkrankungen von 6-7% assoziiert. Für die Stichprobe der vorliegenden Promotionsstudie ist zusätzlich anzumerken, dass die Patienten zum

Erhebungszeitpunkt (t1) vor der Behandlung eine vierwöchige, angeleitete aber selbstkontrollierte Diät einzuhalten hatten, so dass der gemessene Homocysteinwert auch dadurch bereits gesenkt worden sein dürfte.

In Übereinstimmung mit anderen Studien (Selhub et al. 1993, Jacobsen et al. 1994, Nygard et al. 1995, Salardi et al. 2000) weisen die männlichen Patienten der vorliegenden Untersuchung signifikant höhere Homocysteinwerte im Vergleich zu den Frauen auf. Als Ursache wird der Einfluss von Sexualhormonen auf den Homocysteinwert angenommen (Wouters et al. 1995, Chiantera et al. 2003). Keinen Zusammenhang zwischen Homocystein und Geschlecht fanden Hickling und seine Arbeitsgruppe (Hickling et al. 2005).

Nikotinkonsum und Homocystein gilt als positiv korreliert (Vermaak et al. 1990, Nygard et al. 1995, Panayiotidis et al. 2004), wobei auch abweichende Befunde publiziert worden sind (vgl. Murphy-Chutoriam 1985, Genest et al. 1991). Stein und Kollegen (Stein et al. 2002) fanden bei Rauchern eine Homocysteinreduktion von etwa 12% nach Erreichen von Nikotinabstinenz. Die vorliegende Untersuchung kann einen Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und Homocysteinwert nicht bestätigen, da der scheinbar leicht erhöhte Mittelwert der Raucher sich statistisch nicht von dem der Nichtraucher unterscheidet. Eine mögliche Ursache mag in der Erhebung des Nikotinkonsums zu suchen sein. Es bleibt unklar, inwieweit den Selbstauskünften der Patienten über ihren Nikotinkonsum vertraut werden kann.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Body Mass Index und dem Homocysteinspiegel kann durch diese Studie nicht bestätigt werden. Dies ist in Übereinstimmung mit Studien von de Luis (de Luis et al. 2005) und Sandhu (Sandhu et al. 2004), allerdings im Gegensatz zu einer bevölkerungsrepräsentativen Studie (National Health and Nutrition Examination Survey), in der der Body Mass Index einer der signifikanten Prädiktoren der Homocysteinkonzentration in Plasma war (Ganji et al. 2003). Eine weitere mögliche Ursache kann die kleine Gesamtpatientenzahl der vorliegenden Studie sein.

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Patienten mit Apolipoprotein E-Genotyp 3/3, des in Deutschland (Schwandt et al. 2001, S.62) und in der Stichprobe dieser

Untersuchung am häufigsten vertretenen Genotyps, mit Patienten bezüglich des Homocysteins im Serum verglichen, die andere Apo E-Genotypen aufwiesen. Es wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden. Obwohl der Apo E-Genotyp 3/3 im Vergleich zum Rest der Stichprobe etwas niedrigere und der Apo E-Genotyp 3/4 etwas höhere Homocysteinwerte aufzuweisen schienen, war der Unterschied statistisch nicht signifikant. Allerdings ist diese Untersuchung durch die zu geringen Größen der Teilstichproben (Apo E3/4: n=5) limitiert. Untersuchungen zu Homocystein und Apo E-Genotyp werden im Zusammenhang mit der Alzheimer-Forschung publiziert (vgl. z.B. Mizrahi et al. 2003, Religa et al. 2003), die Ergebnisse sind jedoch zurzeit noch nicht schlüssig.

Die vorliegende Untersuchung fand keinen statistischen Zusammenhang zwischen Homocystein und Cholesterin (ähnlich z.B.: Olszewski et al. 1991, Kang et al. 1992, Dalery et al. 1995; im Gegensatz zu: Clarke et al. 1991, Nygard et al. 1995). Die bisher gefundenen signifikanten positiven Zusammenhänge müssen allerdings insgesamt als eher schwach bezeichnet werden und können stichprobenbedingt sein.

Obwohl der Mechanismus bisher nicht vollständig aufgeklärt werden konnte, gilt ein Zusammenhang zwischen dem Homocysteinspiegel und dem Bestehen eines Hypertonus als gut gesichert (Nygard et al. 1995, Kahleova et al. 2002, Van Guldener et al. 2003). Es konnte sogar gezeigt werden, dass eine Homocystein senkende Therapie zu geringeren Werten des systolischen und diastolischen Blutdrucks führen kann (Mangoni et al. 2002, van Dijk et al. 2001). In der vorliegenden Untersuchung unterscheiden sich Hypertoniker von Nichthypertonikern deutlich nicht signifikant. Als Ursache sind vereinzelte suboptimale Blutdruckmessungen vorstellbar, die sich aufgrund der geringen Stichprobengröße deutlicher als in den berichteten größeren Studien ausgewirkt haben mögen.

Die Patientinnen und Patienten der vorliegenden Untersuchung mit bzw. ohne Diagnose einer koronaren Herzerkrankung unterscheiden sich im Homocystein in Plasma deutlich nicht signifikant, so dass ein Zusammenhang von koronarer Herzerkrankung mit dem Homocysteinspiegel nicht bestätigt werden kann. Hyperhomocysteinämie gilt allerdings auf der Basis größerer Studien als ein Risikofaktor für koronare Herzerkrankungen (Boushey et al. 1995, Shai et al. 2004). Der abweichende Befund mag dadurch erklärt

werden, dass für nur für sechs Patienten (fünf Männer, eine Frau) in der vorliegenden Untersuchung die Diagnose einer koronaren Herzerkrankung bestand. Voutilainen und Mitarbeiter (Voutilainen et al. 2004) konnten in einer prospektiven Studie an einer männlichen Stichprobe anhand eines Cox-Regressions-Modells keinen Zusammenhang zwischen dem Homocysteinspiegel und koronaren Herzerkrankungen feststellen.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Homocystein und Fibrinogen kann in der vorliegenden Studie in Übereinstimmung mit von Eckardstein (Eckardstein et al. 1994) und de Luis (de Luis et al. 2005) nicht bestätigt werden.

Harnsäure und Homocystein korrelieren dagegen deutlich und signifikant in der vorliegenden Untersuchung. Da Harnsäure bei einer Korrelation von 0.48 nur etwa 23% der Varianz der Homocysteinkonzentration erklärt (denn der Determinationskoeffizient einer linearen Regression beträgt nur 0.227), erscheinen Hoffnungen darauf (vgl. Paul 2001), die bisher aufwendige Homocysteinbestimmung durch die labortechnisch einfachere Harnsäuremessung ersetzbar zu machen, zumindest auf der Basis der vorliegenden Untersuchung nicht sehr erfolgsversprechend. In vorangegangenen Studien haben verschiedene Autoren eine signifikante Korrelation zwischen Homocystein- und Harnsäurekonzentrationen bei Patienten mit Atherosklerose festgestellt (vgl. Evers et al. 1997, Coull et al. 1990). Motti et al. (Motti et al. 1998) konnten bei Personen mit C677T MTHFR-Mutation zeigen, dass der Anstieg von Homocystein mit dem Harnsäureanstieg parallel verläuft. Verflechtungen im Metabolismus von Homocystein und Harnsäure sind vorstellbar, wenn auch der genaue Mechanismus bisher unklar ist.

Ebenso wie Harnsäure zeigte auch der Kreatininwert eine signifikante Korrelation in ähnlicher Höhe mit dem Homocysteinspiegel (vgl. Schwandt et al. 2001, S. 711). In einer bevölkerungsrepräsentativen Studie aus den USA war das Kreatinin im Serum einer der signifikanten Prädiktoren für die Homocysteinkonzentration (Ganji et al. 2003).

6.2. Unterschiede der Behandlung mit Statinen bzw. Fibraten

Die Veränderungen bezüglich diverser Parameter wurden hinsichtlich der Therapie mit Fibraten bzw. Statinen verglichen.

Signifikante Unterschiede der Veränderung der beiden Patientengruppen zeigten sich bezüglich des Homocysteins sowie Vitamins B12: innerhalb der Fibrate-Gruppe fand ein Homocysteinanstieg und Vitamin-B12-Abfall statt, in der Statine-Gruppe ein Vitamin-B12-Anstieg und eine Homocysteinspiegelsenkung.

Einige Autoren vermuten, dass es unter Fibrattherapie durch Aktivierung von PPAR- α zu einer Down-Regulation des renalen COX-2 Enzymsystems und dadurch zu verminderter Synthese von vasodilatativ wirkenden Prostaglandinen kommt und demzufolge zu verminderter glomerulärer Filtrationsrate (Westphal et al. 2001). Hyperhomocysteinämie ist häufige Folge von Niereninsuffizienz (Schwandt, Richter & Parhofer 2001, S.711). In einigen Studien blieb allerdings die glomeruläre Filtrationsrate trotz des Kreatininanstiegs unter Fibrattherapie stabil (Hottelart et al. 1999).

Es wird daher angenommen, dass auch ein durch PPAR- α -Aktivierung induzierter, erhöhter metabolischer Umsatz in Muskeln über eine vermehrte Kreatinin-Synthese zu einer höheren Produktion von Homocystein führen könnte (Melenovsky et al. 2003). Der Zusammenhang mit dem Kreatininwert lässt sich im Rahmen der vorliegenden Studie nicht verifizieren, da keine Daten zur Verlaufsmessung des Kreatininwertes vorliegen.

Der unter Fibrattherapie beobachtete Vitamin B12-Abfall mag durch eine Interaktion der Fibrate mit dem Metabolismus von Vitaminen erklärbar sein, die als regulierend für die Homocysteinkonzentration bekannt sind (Dierkes et al. 2001). Milionis et al. (Milionis et al 2003) konnten allerdings in ihrer Studie keine Veränderung der Vitamin B12-Konzentration feststellen (vgl. auch Dierkes et al. 1999).

In der vorliegenden Untersuchung wurde ein schwacher Abfall der Homocysteinkonzentration unter der Therapie mit Statinen gefunden. Dies ist in Einklang mit den bisherigen Studien, die schwache, nicht substanziiell senkende Effekte

der Statine-Behandlung auf den Homocysteinspiegel berichtet haben (MacMahon et al. 2000, Malik et al. 2001, Haak et al. 2001, Ridker et al. 2002,) bzw. keine Effekte (Giral et al. 2001, de Lorgeril et al. 1999).

Fibrate stellen Medikamente der ersten Wahl bei Hypertriglyzeridämien, da man weiß, dass, sowohl der gesteigerter Katabolismus der triglyzeridreichen Partikeln als auch reduzierte Sekretion von VLDL dem hypotriglyzeridämischen Effekt von Fibraten zugrunde liegt (Balfour et al. 1990, Fruchart et al. 1998). In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich tendenziell ($p < 0.10$) eine bessere Senkung der Triglyzeride unter Fibrat- als unter Stanintherapie. Dies ist in Übereinstimmung mit Untersuchungen von u.a. Bairaktari et al. (1999), Malik et al. (2001) und Westphal et al. (2003), wobei die Effekte der vorliegenden Studie möglicherweise aufgrund der geringeren Stichprobengröße nicht signifikant wurden.

Die tendenziell größere Senkung des LDL-Cholesterins der Statintherapie im Vergleich zur Fibrattherapie entspricht ebenso dem Stand der Forschung (Empen et al. 2003, Westphal et al. 2003).

Durch Aktivierung der PPAR α unter der Fibrattherapie kommt es zur Induktion der Apo A-I und Apo A-II und dadurch zum Anstieg des HDL-Spiegels im Blut (Fruchart et al. 1998, Staels et al. 1998). Unterschiede der Erhöhung des HDL-Cholesterins zwischen den beiden Therapieformen, von denen vereinzelt berichtet wird (vgl. Bilz et al. 2004, Saklamaz et al. 2005) können durch diese Untersuchung nicht bestätigt werden.

Insgesamt ist festzustellen, dass in Übereinstimmung mit der bisherigen Forschung die Fibrattherapie eine leichte Überlegenheit der Triglyzeridsenkung und die Statintherapie der LDL-Cholesterin-Senkung zeigt, so dass beide Therapieformen je nach Indikation Vorteile aufweisen. Die problematische Homocysteinerhöhung unter Fibrattherapie, die in der vorliegenden Untersuchung bestätigt wurde, sollte allerdings, wie von verschiedenen Autoren vorgeschlagen, durch Vitaminsubstitution ausgeglichen werden. Dierkes et al. (2001) konnten in ihrer Studie die Wirksamkeit der Vitaminsupplementierung auf die fibratinduzierte Hyperhomocysteinämie zeigen.

6.3. Zum Einfluss diverser Patientenmerkmale auf die Behandlung mit Statinen bzw. Fibraten

In anschließenden multivariaten Varianzanalysen wurde explorativ untersucht, ob die Faktoren Nikotinkonsum, Hypertonus, Apo E 3/3, Kreatinin- und Fibrinogenausgangswert Effekte auf die durch die unterschiedlichen Behandlungsformen bewirkten Veränderungen aufweisen.

Während der Therapieeffekt auch unter Hinzunahme des jeweiligen zusätzlichen Faktors stets signifikant blieb, konnte jedoch keiner der zusätzlichen Faktoren einen signifikanten Einfluss zeigen. Allerdings ist hier anzumerken, dass unter Berücksichtigung der statistischen Power des Verfahrens und der Stichprobengröße nur große Effekte signifikant hätten werden können. Eine Untersuchung an einer größeren Stichprobe würde erlauben, auch kleinere und mittlere Effekte zu überprüfen.

6.4. Limitationen

Als wichtigste Limitation der vorliegenden Untersuchung ist die Stichprobengröße zu benennen. Bei Betrachtung der Power der eingesetzten statistischen Verfahren ist zumindest für einen großen Teil der Auswertungen festzustellen, dass nur große Effekte signifikant werden konnten. Angesichts dieser Einschränkung ist die Vielzahl der signifikanten Befunde bemerkenswert.

Eine weitere Limitation ist der deutlich höhere Anteil an Männern an der Patientengruppe. Aufgrund des Patientenangebots hätte jedoch eine in Bezug auf das Geschlecht gleich verteilte Stichprobe einen erheblich größeren Zeitaufwand gebraucht, der organisationsbedingt nicht zu leisten war. Bedauerlich ist, dass mit einer Ausnahme alle Frauen mit Statinen behandelt worden sind, so dass vorstellbare Geschlechts- und Behandlungseffekte nur unzureichend voneinander getrennt werden können.

Die mit Statinen behandelte Gruppe wurde mit unterschiedlichen Medikamenten behandelt (2 Patienten Zocor 10 mg, 10 Patienten Zocor 20 mg, 3 Patienten Sortis 20 mg). Eine einheitliche Medikation wäre hinsichtlich der Aussagekraft der Untersuchung sicherlich günstiger gewesen.

Die Patienten hatten nach Anweisung zum Untersuchungstermin nüchtern zu erscheinen. Es bleibt allerdings unklar, inwieweit dieser Anweisung Folge geleistet worden ist, da eine Überprüfung im Vertrauen auf die Selbstauskünfte der Patienten nicht stattfand. Ebenso wurde keine Validierung der Selbstauskünfte der Patienten hinsichtlich Alkohol- und Drogenkonsum mit Blutuntersuchungen oder Urinscreenings vorgenommen. Eine exaktere Anamnese hinsichtlich des Alkoholkonsums wäre insbesondere deshalb wünschenswert gewesen, da ein Zusammenhang zwischen kontinuierlichen und chronischem Alkoholkonsum und Hyperhomocysteinämie durch die Arbeitsgruppe um S. Bleich nachgewiesen werden konnte (vgl. das Review von Bleich et al. 2004).

6.5. Ausblick

In weitgehender Übereinstimmung mit dem Forschungsstand konnte die vorliegende Untersuchung die Überlegenheit der Triglyzeridsenkung der Fibrattherapie und ebenso tendenzielle Überlegenheit der Statintherapie bei der LDL-Cholesterin-Senkung zeigen. Als problematischer allerdings ist die Homocysteinerhöhung unter Fibrattherapie zu bewerten, die jedoch durch Vitaminsubstitution hätte ausgeglichen werden können (vgl. Dierkes et al. 2001). Die Mechanismen der Homocysteinerhöhung unter Fibrattherapie sowie ihre klinischen Konsequenzen bedürfen weiterer Aufklärung.

7. Zusammenfassung der Arbeit

Lipidsenkende Therapien mit Fibraten und Statinen dienen der Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen, die zu den häufigsten Mortalitätsursachen in westlichen Industrieländern gehören. Nach neueren Untersuchungen erhöht die Behandlung mit Fibraten den Homocysteinspiegel. Hyperhomocysteinämie gilt seinerseits als Risikofaktor für atherosklerotische Gefäßveränderungen. Das Ziel der vorliegenden Studie war, die Unterschiede der Behandlung mit Fibraten einerseits und Statinen andererseits hinsichtlich ihrer Effekte auf Lipidparameter sowie auf die Homocystein-, Folsäure- und Vitamin B12-Spiegel bzw. weitere Blutparameter zu untersuchen. Zusätzlich wurde der Versuch unternommen, mögliche Prädiktoren einer Homocysteinerhöhung festzustellen.

28 Patientinnen und Patienten (7 Frauen, 21 Männer) wurden in zwei Behandlungsgruppen aufgeteilt: 13 Personen erhielten eine Therapie mit Fibraten, 15 mit Statinen. Zunächst wurde eine ausführliche Anamnese erhoben sowie eine Apo E-Genotypisierung durchgeführt. Jeweils vor Behandlungsbeginn und nach der vierwöchigen Behandlung wurden diverse Blutparameter erhoben.

Im Vergleich der Behandlungsgruppen zeigte sich tendenziell eine höhere Triglyceridsenkung der Fibrattherapie sowie eine höhere LDL-Senkung der Therapie mit Statinen. Im Unterschied zur Statinebehandlung führte die Fibrattherapie zu einer Erhöhung des Homocysteinspiegels sowie zu einer Senkung des Vitamins B12. Die Untersuchung möglicher Prädiktoren erhöhter Homocysteinwerte ergab hinsichtlich der Zusammenhänge mit dem Nikotinkonsum, dem Apo E-Genotyp, dem Bestehen eines Hypertonus oder einer kardiovaskulären Erkrankung, dem Cholesterin- bzw. Fibrinogenwert sowie dem BMI vor Behandlungsbeginn keine signifikanten Befunde. Männer wiesen im Vergleich zu Frauen höhere Homocysteinwerte auf. Homocystein korrelierte signifikant positiv mit dem Kreatinin- und Harnsäurewert. In multivariaten Varianz- und Kovarianzanalysen konnte kein signifikanter Effekt der Faktoren Nikotinkonsum, Hypertonus, Apo E 3/3, Kreatinin- und Fibrinogenausgangswert auf die Behandlung festgestellt werden.

Die Untersuchungsbefunde sind weitgehend im Einklang mit dem Forschungsstand. Bei fibratinduzierter Homocysteinerhöhung wird eine zusätzliche vitaminsubstituierende Behandlung empfohlen.

8. Literaturverzeichnis

Alfthan G, Pekkanen J, Jauhiainen M, Pitkaniemi J, Karvonen M, Tuomilehto J, Salonen JT, Ehnholm C (1994) Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis*. 106(1):9-19.

Almadori G, Bussu F, Galli J, Cadoni G, Zappacosta B, Persichilli S, Minucci A, Giardina B, Maurizi M (2005) Serum levels of folate, homocysteine, and vitamin B12 in head and neck squamous cell carcinoma and in laryngeal leukoplakia. *Cancer*. 103(2):284-292.

Almer LO, Kjellstrom T (1986) The fibrinolytic system and coagulation during bezafibrate treatment of hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis*. 61(1):81-85.

Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P (1995) The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med*. 332(8):488-493.

Andrews TC, Raby K, Barry J, Naimi CL, Allred E, Ganz P, Selwyn AP (1997) Effect of cholesterol reduction on myocardial ischemia in patients with coronary disease. *Circulation*. 95(2):324-328.

Aoyama T, Peters JM, Iritani N, Nakajima T, Furihata K, Hashimoto T, Gonzalez FJ (1998) Altered constitutive expression of fatty acid-metabolizing enzymes in mice lacking the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha). *J Biol Chem*. 273(10):5678-5684.

Arnadottir M, Hultberg B, Nilsson-Ehle P, Thysell H (1996) The effect of reduced glomerular filtration rate on plasma total homocysteine concentration. *Scand J Clin Lab Invest*. 56(1):41-46.

Arnadottir M, Hultberg B, Vladov V, Nilsson-Ehle P, Thysell H (1996) Hyperhomocysteinemia in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation*. 61(3):509-512.

Arnadóttir M, Hultberg B, Wahlberg J, Fellström B, Dimeny E (1998) Serum total homocysteine concentration before and after renal transplantation. *Kidney Int.* 54(4):1380-4.

Arnesen E, Refsum H, Bonna KH, Ueland PM, Forde OH, Nordrehaug JE (1995) Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol.* 24(4):704-709.

Assmann G, Schulte H (1992) Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Munster study. *Am J Cardiol.* 70(7):733-737.

Auboeuf D, Rieusset J, Fajas L, Vallier P, Frering V, Riou JP, Staels B, Auwerx J, Laville M, Vidal H (1997) Tissue distribution and quantification of the expression of mRNAs of peroxisome proliferator-activated receptors and liver X receptor-alpha in humans: no alteration in adipose tissue of obese and NIDDM patients. *Diabetes.* 46(8):1319-1327.

Austen B, Christodoulou G, Terry JE (2002) Relation between cholesterol levels, statins and Alzheimer's disease in the human population. *J Nutr Health Aging.* 6(6):377-82.

Ayanian JZ, Fuchs CS, Stone RM (1988) Lovastatin and rhabdomyolysis. *Ann Intern Med.* 109(8):682-683.

Badner NH, Freeman D, Spence JD (2001) Preoperative oral B vitamins prevent nitrous oxide-induced postoperative plasma homocysteine increases. *Anesth Analg.* 93(6):1507-1510.

Bairaktari ET, Tzallas CS, Tsimihodimos VK, Liberopoulos EN, Miltiados GA, Elisaf MS (1999) Comparison of the efficacy of atorvastatin and micronized fenofibrate in the treatment of mixed hyperlipidemia. *J Cardiovasc Risk.* 6(2):113-116.

Balfour JA, McTavish D, Heel RC (1990) Fenofibrate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in dyslipidaemia. *Drugs.* 40(2):260-290.

Bankier B, Littman AB (2002) Psychiatric disorders and coronary heart disease in women a still neglected topic: review of the literature from 1971 to 2000. *Psychother Psychosom.* 71(3):133-140.

Barrett AM (1966) The effect of chlorophenoxyisobutyric acid on the release of free fatty acids from isolated adipose tissue in vitro. *Br J Pharmacol.* 26(2):363-371.

Bates CJ, Mansoor MA, van der Pols J, Prentice A, Cole TJ, Finch S (1997) Plasma total homocysteine in a representative sample of 972 British men and women aged 65 and over. *Eur J Clin Nutr.* 51(10):691-697.

Beigel Y, Fuchs J, Snir M, Lurie Y, Green P, Djaldetti M (1991) Lovastatin therapy in heterozygous familial hypercholesterolaemic patients: effect on blood rheology and fibrinogen levels. *J Intern Med.* 230(1):23-27.

Bellosta S, Bernini F, Ferri N, Quarato P, Canavesi M, Arnaboldi L, Fumagalli R, Paoletti R, Corsini A (1998) Direct vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Atherosclerosis.* 137 Suppl:S101-109.

Benoist F, Grand-Perret T (1996) ApoB-100 secretion by HepG2 cells is regulated by the rate of triglyceride biosynthesis but not by intracellular lipid pools. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 16(10):1229-1235.

Benzuly KH, Padgett RC, Kaul S, Piegors DJ, Armstrong ML, Heistad DD (1994) Functional improvement precedes structural regression of atherosclerosis. *Circulation.* (4):1810-8. Erratum in: *Circulation* 1994 Sep;90(3):1585.

von Bergmann K, Leiss O (1984) Effect of short-term treatment with bezafibrate and fenofibrate on biliary lipid metabolism in patients with hyperlipoproteinaemia. *Eur J Clin Invest.* 14(2):150-154.

Berman M, Hall M 3rd, Levy RI, Eisenberg S, Bilheimer DW, Phair RD, Goebel RH.(1978) Metabolism of apoB and apoC lipoproteins in man: kinetic studies in normal and hyperlipoproteinemic subjects. *J Lipid Res.* 19(1):38-56.

Berthou L, Duverger N, Emmanuel F, Langouet S, Auwerx J, Guillouzo A, Fruchart JC, Rubin E, Deneffe P, Staels B, Branellec D (1996) Opposite regulation of human versus mouse apolipoprotein A-I by fibrates in human apolipoprotein A-I transgenic mice. *J Clin Invest.* 97(11):2408-2416.

Bilheimer DW, Grundy SM, Brown MS, Goldstein JL (1983) Mevinolin and colestipol stimulate receptor-mediated clearance of low density lipoprotein from plasma in familial hypercholesterolemia heterozygotes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 80(13):4124-4128.

Bilz S, Wagner S, Schmitz M, Bedynek A, Keller U, Demant T (2004) Effects of atorvastatin versus fenofibrate on apoB-100 and apoA-I kinetics in mixed hyperlipidemia. *J Lipid Res.* 45(1):174-185.

Blanco-Vaca F, Via DP, Yang CY, Massey JB, Pownall HJ (1992) Characterization of disulfide-linked heterodimers containing apolipoprotein D in human plasma lipoproteins. *J Lipid Res.* 33(12):1785-96.

Blane GF (1987) Comparative toxicity and safety profile of fenofibrate and other fibric acid derivatives. *Am J Med.* 83(5B):26-36.

Bleich S, Degner D, Sperling W, Bonsch D, Thurauf N, Kornhuber J (2004) Homocysteine as a neurotoxin in chronic alcoholism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 28(3):453-464.

Blom HJ, Engelen DP, Boers GH, Stadhouders AM, Sengers RC, de Abreu R, TePoele-Pothoff MT, Trijbels JM (1992) Lipid peroxidation in homocysteinaemia. *J Inherit Metab Dis.* 15(3):419-422.

Boers GH, Smals AG, Trijbels FJ, Fowler B, Bakkeren JA, Schoonderwaldt HC, Kleijer WJ, Kloppenborg PW (1985) Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. *N Engl J Med.* 313(12):709-715.

Böcker W, Denk H, Heitz PU (2004) *Pathologie*; Urban & Fischer Verlag: S. 484.

Boger RH, Sydow K, Borlak J, Thum T, Lenzen H, Schubert B, Tsikas D, Bode-Boger SM (2000) LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells: involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases. *Circ Res.* 87(2):99-105.

Bots ML, Launer LJ, Lindemans J, Hoes AW, Hofman A, Witteman JC, Koudstaal PJ, Grobbee DE (1999) Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med.* 159(1):38-44.

Bottorf MB (1999) Distinct drug-interaction profiles for statins. *Am J Health Syst Pharm.* 56(10):1019-1020.

Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG (1995) A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA.* 274(13):1049-1057.

van Boven AJ, Jukema JW, Zwinderman AH, Crijns HJ, Lie KI, Brusckhe AV (1996) Reduction of transient myocardial ischemia with pravastatin in addition to the conventional treatment in patients with angina pectoris. REGRESS Study Group. *Circulation.* 94(7):1503-1505.

Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, Dujovne C, Downton M, Franklin FA, Gould AL, Hesney M, Higgins J, Hurley DP, et al. (1991) Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results. I. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med.* 151(1):43-49.

Braissant O, Foufelle F, Scotto C, Dauca M, Wahli W (1996) Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat. *Endocrinology.* 137(1):354-366.

Brattstrom L, Lindgren A, Israelsson B, Malinow MR, Norrving B, Upson B, Hamfelt A (1992) Hyperhomocysteinaemia in stroke: prevalence, cause, and relationships to type of stroke and stroke risk factors. *Eur J Clin Invest.* 22(3):214-221.

Brattstrom L, Lindgren A, Israelsson B, Andersson A, Hultberg B (1994) Homocysteine and cysteine: determinants of plasma levels in middle-aged and elderly subjects. *J Intern Med.* 236(6):633-641.

Brattstrom L, Wilcken DE, Ohrvik J, Brudin L (1998) Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: the result of a meta-analysis. *Circulation.* 98(23):2520-2526.

Breckenridge WC, Little JA, Steiner G, Chow A, Poapst M (1978) Hypertriglyceridemia associated with deficiency of apolipoprotein C-II. *N Engl J Med.* 298(23):1265-73.

Breslow JL, Zannis VI, SanGiacomo TR, Third JL, Tracy T, Glueck CJ (1982) Studies of familial type III hyperlipoproteinemia using as a genetic marker the apoE phenotype E2/2. *J Lipid Res.* 23(8):1224-35.

Broeders N, Knoop C, Antoine M, Tielemans C, Abramowicz D (2000) Fibrate-induced increase in blood urea and creatinine: is gemfibrozil the only innocuous agent? *Nephrol Dial Transplant.* 15(12):1993-9.

Brown MS, Goldstein JL (1986) A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science.* 232(4746):34-47.

Brude IR, Finstad HS, Seljeflot I, Drevon CA, Solvoll K, Sandstad B, Hjermann I, Arnesen H, Nenseter MS (1999) Plasma homocysteine concentration related to diet, endothelial function and mononuclear cell gene expression among male hyperlipidaemic smokers. *Eur J Clin Invest.* 29(2):100-108.

Brunzell JD, Austin MA (1989) Plasma triglyceride levels and coronary disease. *N Engl J Med.* 320(19):1273-1275.

Cardin AD, Witt KR, Chao J, Margolius HS, Donaldson VH, Jackson RL (1984) Degradation of apolipoprotein B-100 of human plasma low density lipoproteins by tissue and plasma kallikreins. *J Biol Chem.* 259(13):8522-8.

Carlson LA, Walldius G, Butcher RW (1972) Effect of chlorophenoxyisobutyric acid (CPIB) on fat-mobilizing lipolysis and cyclic AMP levels in rat epididymal fat. *Atherosclerosis*. 16(3):349-357.

Castelli WP (1986) The triglyceride issue: a view from Framingham. *Am Heart J*. 112(2):432-437.

de Caterina R, Libby P, Peng HB, Thannickal VJ, Rajavashisth TB, Gimbrone MA Jr, Shin WS, Liao JK (1995) Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest*. 96(1):60-68.

Cattaneo M, Vecchi M, Zighetti ML, Saibeni S, Martinelli I, Omodei P, Mannucci PM, de Franchis R (1998) High prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with inflammatory bowel disease: a pathogenic link with thromboembolic complications? *Thromb Haemost*. 80(4):542-545.

Cederblad G, Korsan-Bengtzen K (1976) Effect of clofibrate on plasma proteins including components of the hemostatic mechanism. *Clin Chim Acta*. 66(1):9-17.

Celermajer DS (1997) Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol*. 30(2):325-333.

Chakrabarti R, Fearnley GR, Evans JF (1968) Effects of clofibrate on fibrinolysis, platelet stickiness, plasma-fibrinogen, and serum-cholesterol. *Lancet*. 2(7576):1007-1009.

Chauveau P, Chadefaux B, Coude M, Aupetit J, Hannedouche T, Kamoun P, Jungers P (1993) Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int Suppl*. 41:S72-77.

Chen CH, Albers JJ (1986) Stimulation of lecithin:cholesterol acyltransferase activity by apolipoprotein A-II in the presence of apolipoprotein A-I. *Eur J Biochem*. 155(3):589-94.

Chen C, Halkos ME, Surowiec SM, Conklin BS, Lin PH, Lumsden AB (2000) Effects of homocysteine on smooth muscle cell proliferation in both cell culture and artery perfusion culture models. *J Surg Res.* 88(1):26-33.

Cheung MC, Albers J (1977) The measurement of apolipoprotein A-I and A-II levels in men and women by immunoassay. *J Clin Invest.* 60(1):43-50.

Chiantera V, Sarti CD, Fornaro F, Farzati A, De Franciscis P, Sepe E, Borrelli AL, Colacurci N (2003) Long-term effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on plasma homocysteine levels. *Menopause*10(4):286-291.

Chinetti G, Fruchart JC, Staels B (2000) Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): nuclear receptors at the crossroads between lipid metabolism and inflammation. *Inflamm Res* 49(10):497-505.

Cilla DD Jr, Gibson DM, Whitfield LR, Sedman AJ (1996) Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of atorvastatin after administration to normocholesterolemic subjects in the morning and evening. *J Clin Pharmacol.* 36(7):604-609.

Cilla DD Jr, Whitfield LR, Gibson DM, Sedman AJ, Posvar EL (1996) Multiple-dose pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of atorvastatin, an inhibitor of HMG-CoA reductase, in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 60(6):687-695.

Corona G, Toffoli G, Fabris M, Viel A, Zarrelli A, Donada C, Boiocchi M (1997) Homocysteine accumulation in human ovarian carcinoma ascitic/cystic fluids possibly caused by metabolic alteration of the methionine cycle in ovarian carcinoma cells. *Eur J Cancer.* 33(8):1284-1290.

Coull BM, Malinow MR, Beamer N, Sexton G, Nordt F, de Garmo P (1990) Elevated plasma homocyst(e)ine concentration as a possible independent risk factor for stroke. *Stroke.* 21(4):572-576.

Cummings SR, Bauer DC (2000) Do statins prevent both cardiovascular disease and fracture? *JAMA.* 283(24):3255-3257.

Curry MD, McConathy WJ, Alaupovic P (1977) Quantitative determination of human apolipoprotein D by electroimmunoassay and radial immunodiffusion. *Biochim Biophys Acta.* 491(1):232-41.

Dahlen GH, Guyton JR, Attar M, Farmer JA, Kautz JA, Gotto AM (1986) Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation.* 74(4):758-765.

Dalery K, Lussier-Cacan S, Selhub J, Davignon J, Latour Y, Genest J (1995) Homocysteine and coronary artery disease in French Canadian subjects: relation with vitamins B12, B6, pyridoxal phosphate, and folate. *Am J Cardiol* 75(16):1107-1111.

Dallinga-Thie GM, van Tol A, Hattori H, van Vark-van der Zee LC, Jansen H, Sijbrands EJ; DALI study group (2006) Plasma apolipoprotein A5 and triglycerides in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 49(7):1505-11.

Delerive P, Martin-Nizard F, Chinetti G, Trottein F, Fruchart JC, Najib J, Duriez P, Staels B (1999) Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit thrombin-induced endothelin-1 production in human vascular endothelial cells by inhibiting the activator protein-1 signaling pathway. *Circ Res.* 85(5):394-402.

Desouza C, Keebler M, McNamara DB, Fonseca V (2002) Drugs affecting homocysteine metabolism: impact on cardiovascular risk. *Drugs.* 62(4):605-616.

Dettmers C, Schwarting A, Rao ML, Liappis N, Hartmann A (1992) Homozygous and heterozygous homocystinuria. The risk factors of juvenile arteriosclerosis? *Dtsch Med Wochenschr.* 117(12):473-479.

Dierkes J, Westphal S, Kunstmann S, Banditt P, Lossner A, Luley C (2001) Vitamin supplementation can markedly reduce the homocysteine elevation induced by fenofibrate. *Atherosclerosis.* 158(1):161-164.

Dierkes J, Westphal S, Luley C (1999) Serum homocysteine increases after therapy with fenofibrate or bezafibrate. *Lancet.* 354(9174):219-220.

van Dijk RA, Rauwerda JA, Steyn M, Twisk JW, Stehouwer CD (2001) Long-term homocysteine-lowering treatment with folic acid plus pyridoxine is associated with decreased blood pressure but not with improved brachial artery endothelium-dependent vasodilation or carotid artery stiffness: a 2-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 21(12):2072-2079.

Doll R, Peto R (1981) The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst.* 66(6):1191-1308.

Dormandy JA, Gutteridge JM, Hoare E, Dormandy TL (1974) Effect of clofibrate on blood viscosity in intermittent claudication. *Br Med J.* 4(5939):259-262.

Dorn JP, Cerny FJ, Epstein LH, Naughton J, Vena JE, Winkelstein W Jr, Schisterman E, Trevisan M (1999) Work and leisure time physical activity and mortality in men and women from a general population sample. *Ann Epidemiol.* 9(6):366-373.

Dorn JM, Schisterman EF, Winkelstein W Jr, Trevisan M (1997) Body mass index and mortality in a general population sample of men and women. The Buffalo Health Study. *Am J Epidemiol.* 146(11):919-931.

Drexler H, Zeiher AM, Meinzer K, Just H (1991) Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L-arginine. *Lancet.* 338(8782-8783):1546-1550.

Dreyer C, Krey G, Keller H, Givel F, Helftenbein G, Wahli W (1992) Control of the peroxisomal beta-oxidation pathway by a novel family of nuclear hormone receptors. *Cell.* 68(5):879-887.

Ducloux D, Ruedin C, Gibey R, Vautrin P, Bresson-Vautrin C, Rebibou JM, Chalopin JM (1998) Prevalence, determinants, and clinical significance of hyperhomocysteinaemia in renal-transplant recipients. *Nephrol dial Transplant.* 13(11):2890-3.

Dudman NP, Guo XW, Gordon RB, Dawson PA, Wilcken DE (1996) Human homocysteine catabolism: three major pathways and their relevance to development of arterial occlusive disease. *J Nutr.* 126(4 Suppl):1295S-300S.

Durand P, Lussier-Cacan S, Blache D (1997) Acute methionine load-induced hyperhomocysteinemia enhances platelet aggregation, thromboxane biosynthesis, and macrophage-derived tissue factor activity in rats. *FASEB J.* 11(13):1157-1168.

von Eckardstein A, Malinow MR, Upson B, Heinrich J, Schulte H, Schonfeld R, Kohler E, Assmann (1994) Effects of age, lipoproteins, and hemostatic parameters on the role of homocyst(e)inemia as a cardiovascular risk factor in men. *Arterioscler Thromb.* 14(3):460-464.

Empen K, Frost RJ, Geiss HC, Otto C, Parhofer KG (2003) Differential effects of fenofibrate versus atorvastatin on the concentrations of E-selectin and vascular cellular adhesion molecule-1 in patients with type 2 diabetes mellitus and mixed hyperlipoproteinemia: a randomized cross-over trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2(1):17.

Endo A, M. Kuroda M, and Tsujita Y (1976) ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinium*. *J. Antibiot.* (Tokyo). 29: 1346–1348.

Endo A., Kuroda M, and Tanzawa K (1976) Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML-236A and ML-236B fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity. *FEBS Lett.* 72: 323–326.

Ernst E, Resch KL (1993) Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med.* 118(12):956-963.

Eskes TK (1998) Neural tube defects, vitamins and homocysteine. *Eur J Pediatr.* 157 Suppl 2:S139-141.

Eskes TK (2001) Clotting disorders and placental abruption: homocysteine-a new risk factor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 95(2):206-212.

Evans RW, Shaten BJ, Hempel JD, Cutler JA, Kuller LH (1997) Homocyst(e)ine and risk of cardiovascular disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 17(10):1947-1953.

Evers S, Koch HG, Grotemeyer KH, Lange B, Deufel T, Ringelstein EB (1997) Features, symptoms, and neurophysiological findings in stroke associated with hyperhomocysteinemia. *Arch Neurol.* 54(10):1276-1282.

Ezeh B, Haiman M, Alber HF, Kunz B, Paulweber B, Lingenhel A, Kraft HG, Weidinger F, Pachinger O, Dieplinger H, Kronenberg F (2003) Plasma distribution of apoA-IV in patients with coronary artery disease and healthy controls. *J Lipid Res.* 44(8):1523-9.

Faggiotto A, Ross R, Harker L (1984) Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate. I. Changes that lead to fatty streak formation. *Arteriosclerosis.* 4(4):323-40.

Farmer JA, Torre-Amione G (2000) Comparative tolerability of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Drug Saf.* 23(3):197-213.

Fielding JE (1985) Smoking: health effects and control (2). *N Engl J Med.* 313(9):555-561.

Fielding CJ, Shore VG, Fielding PE (1972) A protein cofactor of lecithin:cholesterol acyltransferase. *Biochem Biophys Res Commun.* 46(4):1493-8.

Finkelstein JD (1974) Methionine metabolism in mammals: the biochemical basis for homocystinuria. *Metabolism.* 23(4):387-398.

Folsom AR, Kushi LH, Anderson KE, Mink PJ, Olson JE, Hong CP, Sellers TA, Lazovich D, Prineas RJ (2000) Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med.* 160(14):2117-2128.

Forman BM, Chen J, Evans RM (1997) Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors alpha and delta. *Proc Natl Acad Sci USA*. 94(9):4312-7.

Francone OL, Gurakar A, Fielding C (1989) Distribution and functions of lecithin:cholesterol acyltransferase and cholesteryl ester transfer protein in plasma lipoproteins. Evidence for a functional unit containing these activities together with apolipoproteins A-I and D that catalyzes the esterification and transfer of cell-derived cholesterol. *J Biol Chem*. 264(12):7066-72.

Fraser GE (1988) Determinants of ischemic heart disease in Seventh-day Adventists: a review. *Am J Clin Nutr*. 48(3 Suppl):833-836.

Frauscher G, Karnaukhova E, Muehl A, Hoeger H, Lubec B (1995) Oral administration of homocysteine leads to increased plasma triglycerides and homocysteic acid-additional mechanisms in homocysteine induced endothelial damage? *Life Sci*. 57(8):813-817.

Freedman JE, Loscalzo J, Benoit SE, Valeri CR, Barnard MR, Michelson AD (1996) Decreased platelet inhibition by nitric oxide in two brothers with a history of arterial thrombosis. *J Clin Invest*97(4):979-987.

Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V et al. (1987) Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 317(20):1237-1245.

Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJ, den Heijer M, Kluijtmans LA, van den Heuvel LP, et al (1995) A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*. 10(1):111-113.

Frostegard J, Haegerstrand A, Gidlund M, Nilsson J (1991) Biologically modified LDL increases the adhesive properties of endothelial cells. *Atherosclerosis*. 90(2-3):119-126.

Fruchart JC, Brewer HB Jr, Leitersdorf E (1998) Consensus for the use of fibrates in the treatment of dyslipoproteinemia and coronary heart disease. Fibrate Consensus Group. *Am J Cardiol*. 81(7):912-917.

Fryer RH, Wilson BD, Gubler DB, Fitzgerald LA, Rodgers GM (1993) Homocysteine, a risk factor for premature vascular disease and thrombosis, induces tissue factor activity in endothelial cells. *Arterioscler Thromb*. 13(9):1327-1333.

Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH (1992) The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med*. 326(4):242-250.

Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH (1992) The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med*. 326(5):310-318.

Fuster V, Poon M, Willerson JT (1998) Learning from the transgenic mouse: endothelium, adhesive molecules, and neointimal formation. *Circulation*. 97(1):16-18.

van der Gaag MS, Ubbink JB, Sillanaukee P, Nikkari S, Hendriks HF (2000) Effect of consumption of red wine, spirits, and beer on serum homocysteine. *Lancet*. 355(9214):1522.

Ganji V, Kafai MR (2003) Third National Health and Nutrition Examination Survey. Demographic, health, lifestyle, and blood vitamin determinants of serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr*. 77(4):826-833.

Garland C, Barrett-Connor E, Suarez L, Criqui MH, Wingard DL (1985) Effects of passive smoking on ischemic heart disease mortality of nonsmokers. A prospective study. *Am J Epidemiol*. 121(5):645-650.

Genest JJ Jr, McNamara JR, Upson B, Salem DN, Ordovas JM, Schaefer EJ, Malinow MR (1991) Prevalence of familial hyperhomocyst(e)inemia in men with premature coronary artery disease. *Arterioscler Thromb.* 11(5):1129-1136.

Geng Y, Kodama T, Hansson GK (1994) Differential expression of scavenger receptor isoforms during monocyte-macrophage differentiation and foam cell formation. *Arterioscler Thromb.* 14:798-8.

Gibson DM, Bron NJ, Richens A, Hounslow NJ, Sedman AJ, Whitfield LR (1996) Effect of age and gender on pharmacokinetics of atorvastatin in humans. *J Clin Pharmacol.* 36(3):242-246.

Giral P, Bruckert E, Jacob N, Chapman MJ, Foglietti MJ, Turpin G (2001) Homocysteine and lipid lowering agents. A comparison between atorvastatin and fenofibrate in patients with mixed hyperlipidemia. *Atherosclerosis.* 154(2):421-427.

Glantz SA, Parmley WW (1996) Passive and active smoking. A problem for adults. *Circulation.* 94(4):596-598.

Goffin E, Jamar F, Desager JP, Devuyst O (1999) Implication of fibrate therapy for homocysteine. *Lancet.* 354(9185):1209.

Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, Jacobs DR Jr, Bangdiwala S, Tyroler HA (1989) High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation.* 79(1):8-15.

Gordon DJ, Rifkin BM (1989) High-density lipoprotein--the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med.* 321(19):1311-6.

Gotto AM Jr, Whitney E, Stein EA, Shapiro DR, Clearfield M, Weis S, Jou JY, Langendörfer A, Beere PA, Watson DJ, Downs JR, de Cani JS.(2000) Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation.* 101(5):477-84.

Gouédard C, Koum-Besson N, Barouki R, Morel Y (2003) Opposite regulation of the human paraoxonase-1 gene PON-1 by fenofibrate and statins. *Mol Pharmacol.* 63(4):945-56.

Goyette P, Sumner JS, Milos R, Duncan AM, Rosenblatt DS, Matthews RG, Rozen R (1994) Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nat Genet.* 7(2):195-200.

Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, Palma-Reis RJ, Boers GH, Sheahan RG, Israelsson B, Uiterwaal CS, Meleady R, McMaster D, Verhoef P, Witteman J, Rubba P, Bellet H, Wautrecht JC, de Valk HW, Sales Luis AC, Parrot-Rouland FM, Tan KS, Higgins I, Garcon D, Andria G, et al (1997) Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA.* 277(22):1775-1781.

Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, Gurwitz JH, Chan KA, Goodman MJ, Platt R (2004) Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA.* 292(21):2585-90. Epub 2004 Nov 22.

Green PH, Glickman RM, Riley JW, Quinet E (1980) Human apolipoprotein A-IV. Intestinal origin and distribution in plasma. *J Clin Invest.* 65(4):911-9.

van Guldener C, Nanayakkara PW, Stehouwer CD (2003) Homocysteine and blood pressure. *Curr Hypertens Rep.* 5(1):26-31.

Gumprecht J, Zychma M, Grzeszczak W, Kuzniewicz R, Burak W, Zywiec J, Karasek D, Otulski I, Mosur M (2003) Simvastatin-induced rhabdomyolysis in a CsA-treated renal transplant recipient. *Med Sci Monit.* 9(9):CS89-91.

Gupta A, Moustapha A, Jacobsen DW, Goormastic M, Tuzcu EM, Hobbs R, Young J, James K, McCarthy P, van Lente F, Green R, Robinson K (1998) High homocysteine, low folate, and low vitamin B6 concentrations: prevalent risk factors for vascular disease in heart transplant recipients. *Transplantation.* 65(4):544-550.

Guttormsen AB, Schneede J, Fiskerstrand T, Ueland PM, Refsum HM (1994) Plasma concentrations of homocysteine and other aminothiols are related to food intake in healthy human subjects. *J Nutr.* 124(10):1934-1941.

Guttormsen AB, Ueland PM, Nesthus I, Nygard O, Schneede J, Vollset SE, Refsum H (1996) Determinants and vitamin responsiveness of intermediate hyperhomocysteinemia (≥ 40 micromol/liter). The Hordaland Homocysteine Study. *J Clin Invest.* 98(9):2174-2183.

Haak E, Abletshauer C, Weber S, Goedicke C, Martin N, Hermanns N, Lackner K, Kusterer K, Usadel KH, Haak T (2001) Fluvastatin therapy improves microcirculation in patients with hyperlipidaemia. *Atherosclerosis.* 155(2):395-401.

Hajjar KA (1993) Homocysteine-induced modulation of tissue plasminogen activator binding to its endothelial cell membrane receptor. *J Clin Invest.* 91(6):2873-2879.

Halvorsen B, Brude I, Drevon CA, Nysom J, Ose L, Christiansen EN, Nenseter MS (1996) Effect of homocysteine on copper ion-catalyzed, azo compound-initiated, and mononuclear cell-mediated oxidative modification of low density lipoprotein. *J Lipid Res.* 37(7):1591-1600.

Hamsten A, de Faire U, Walldius G, Dahlen G, Szamosi A, Landou C, Blomback M, Wiman B (1987) Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet.* 2(8549):3-9.

Hansson GK, Hellstrand M, Rymo L, Rubbia L, Gabbiani G (1989) Interferon gamma inhibits both proliferation and expression of differentiation-specific alpha-smooth muscle actin in arterial smooth muscle cells. *J Exp Med.* 170(5):1595-608.

Harpel PC, Chang VT, Borth W (1992) Homocysteine and other sulfhydryl compounds enhance the binding of lipoprotein(a) to fibrin: a potential biochemical link between thrombosis, atherogenesis, and sulfhydryl compound metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 89(21):10193-10197.

Harrison DG (1997) Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest.* 100(9):2153-2157.

Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB (1997) Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet.* 349(9050):462-466.

Hayashi T, Honda G, Suzuki K (1992) An atherogenic stimulus homocysteine inhibits cofactor activity of thrombomodulin and enhances thrombomodulin expression in human umbilical vein endothelial cells. *Blood.* 79(11):2930-2936.

Haynes SG, Feinleib M, Kannel WB (1980) The relationship of psychosocial factors to coronary heart disease in the Framingham Study. III. Eight-year incidence of coronary heart disease. *Am J Epidemiol.* 111(1):37-58.

Hegsted DM (1986) Serum-cholesterol response to dietary cholesterol: a re-evaluation. *Am J Clin Nutr.* 44(2):299-305.

den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GM, Briet E, Reitsma PH, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR (1996) Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 334(12):759-762.

Heinecke JW (1998) Oxidants and antioxidants in the pathogenesis of atherosclerosis: implications for the oxidized low density lipoprotein hypothesis. *Atherosclerosis.* 141(1):1-15.

Heller F, Harvengt C (1983) Effects of clofibrate, bezafibrate, fenofibrate and probucol on plasma lipolytic enzymes in normolipemic subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 25(1):57-63.

Herold G et al. (2003) Koronare Herzerkrankung. In: *Innere Medizin.* S 195-204.

Hertz R, Bishara-Shieban J, Bar-Tana J (1995) Mode of action of peroxisome proliferators as hypolipidemic drugs. Suppression of apolipoprotein C-III. *J Biol Chem.* 270(22):13470-13475.

Heydrick SJ, Weiss N, Thomas SR, Cap AP, Pimentel DR, Loscalzo J, Keaney JF Jr (2004) L-Homocysteine and L-homocystine stereospecifically induce endothelial nitric oxide synthase-dependent lipid peroxidation in endothelial cells. *Free Radic Biol Med.* 36(5):632-640.

Hickling S, Hung J, Knuiman M, Jamrozik K, McQuillan B, Beilby J, Thompson P (2005) Impact of voluntary folate fortification on plasma homocysteine and serum folate in Australia from 1995 to 2001: a population based cohort study. *J Epidemiol Community Health.* 59(5):371-376.

Hladovec J, Sommerova Z, Pisarikova A (1997) Homocysteinemia and endothelial damage after methionine load. *Thromb Res.* 88(4):361-364.

Hokanson JE, Austin MA (1996) Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk.* 3(2):213-219.

Hole DJ, Gillis CR, Chopra C, Hawthorne VM (1989) Passive smoking and cardiorespiratory health in a general population in the west of Scotland. *BMJ.* 299(6696):423-427.

Hottelart C, el Esper N, Achard JM, Pruna A, Fournier A (1999) Fenofibrate increases blood creatinine, but does not change the glomerular filtration rate in patients with mild renal insufficiency *Nephrologie.* 20(1):41-44.

Hottelart C, El Esper N, Rose F, Achard JM, Fournier A (2002) Fenofibrate increases creatininemia by increasing metabolic production of creatinine. *Nephron.* 92(3):536-41.

Houlston RS, Snowden C, Green F, Alberti KG, Humphries SE (1989) Apolipoprotein (apo) E genotypes by polymerase chain reaction and allele-specific oligonucleotide probes: no detectable linkage disequilibrium between apo E and apo CII. *Hum Genet.* 83(4):364-8.

Hussein WI, Green R, Jacobsen DW, Faiman C (1999) Normalization of hyperhomocysteinemia with L-thyroxine in hypothyroidism. *Ann Intern Med.* 131(5):348-351.

Innerarity TL, Mahley RW, Weisgraber KH, Bersot TP, Krauss RM, Vega GL, Grundy SM, Friedl W, Davignon J, McCarthy BJ (1990) Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. *J Lipid Res.* 31(8):1337-49.

Inoue I, Shino K, Noji S, Awata T, Katayama S (1998) Expression of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR alpha) in primary cultures of human vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 246(2):370-374.

Issemann I, Green S (1990) Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature.* 347(6294):645-650.

Jacobsen DW, Gatautis VJ, Green R, Robinson K, Savon SR, Secic M, Ji J, Otto JM, Taylor LM J (1994) Rapid HPLC determination of total homocysteine and other thiols in serum and plasma: sex differences and correlation with cobalamin and folate concentrations in healthy subjects. *Clin Chem.* 40(6):873-881.

Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, Ellison RC, Eckfeldt JH, Rosenberg IH, Selhub J, Rozen R (1996) Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation.* 93(1):7-9.

James RW, Martin B, Pometta D, Grab B, Suenram A (1986) Apoprotein D in a healthy, male population and in male myocardial infarction patients and their male, first-degree relatives. *Atherosclerosis.* 60(1):49-53.

Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F (1997) Relation of high TG-low HDL cholesterol and LDL cholesterol to the incidence of ischemic heart disease. An 8-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 17(6):1114-1120.

Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F (1998) Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation*. 97(11):1029-36.

Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA (2000) Statins and the risk of dementia. *Lancet*. 356(9242):1627-1631.

Jonas A, Sweeny SA, Herbert PN (1984) Discoidal complexes of A and C apolipoproteins with lipids and their reactions with lecithin: cholesterol acyltransferase. *J Biol Chem*. 259(10):6369-75.

Jong MC, Hofker MH, Havekes LM (1999) Role of ApoCs in lipoprotein metabolism: functional differences between ApoC1, ApoC2, and ApoC3. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 19(3):472-84.

Jorgensen RS, Nash JK, Lasser NL, Hymowitz N, Langer AW (1988) Heart rate acceleration and its relationship to total serum cholesterol, triglycerides, and blood pressure reactivity in men with mild hypertension. *Psychophysiology*. 25(1):39-44.

Joris I, Zand T, Nunnari JJ, Krolkowski FJ, Majno G (1983) Studies on the pathogenesis of atherosclerosis. I. Adhesion and emigration of mononuclear cells in the aorta of hypercholesterolemic rats. *Am J Pathol*. 113(3):341-58.

Kahleova R, Palyzova D, Zvara K, Zvarova J, Hrach K, Novakova I, Hyanek J, Bendlova B, Kozich V (2002) Essential hypertension in adolescents: association with insulin resistance and with metabolism of homocysteine and vitamins. *Am J Hypertens*. 15(10 Pt 1):857-864.

Kahri AJ, Valkonen MM, Vuoristo MK, Pentikainen PJ.(2004) Rhabdomyolysis associated with concomitant use of simvastatin and clarithromycin. *Ann Pharmacother*. (4):719. Epub 2004 Feb 13.

Kanani PM, Sinkey CA, Browning RL, Allaman M, Knapp HR, Haynes WG (1999) Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocyst(e)inemia in humans. *Circulation*. 100(11):1161-1168.

Kang SS, Wong PW, Malinow MR (1992) Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr.* 12:279-298.

Kang SS, Wong PW, Susmano A, Sora J, Norusis M, Ruggie N (1991) Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease. *Am J Hum Genet.* 48(3):536-545.

Kang SS, Zhou J, Wong PW, Kowalisyn J, Strokosch G (1988) Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet.* 43(4):414-421.

Kannel WB (2000) Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens.* 13(1 Pt 2):3S-10S.

Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM (1971) Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med.* 74(1):1-12.

Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB (1987) Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA.* 258(9):1183-1186.

Kim SS, Hirose S, Tamura H, Nagasawa R, Tokushima H, Mitarai T, Isoda K (1994) Hyperhomocysteinemia as a possible role for atherosclerosis in CAPD patients. *Adv Perit Dial.* 10:282-285.

Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, Chia D, Terasaki PI, Sabad A, Cogert GA, et al (1995) Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med.* 333(10):621-627.

Kockx M, Gervois PP, Poulain P, Derudas B, Peters JM, Gonzalez FJ, Princen HM, Kooistra T, Staels B (1999) Fibrates suppress fibrinogen gene expression in rodents via activation of the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha. *Blood.* 93(9):2991-2998.

Koenig W, Hehr R, Ditschuneit HH, Kuhn K, Ernst E, Rosenthal J, Hombach V (1992) Lovastatin alters blood rheology in primary hyperlipoproteinemia: dependence on lipoprotein(a)? *J Clin Pharmacol.* 32(6):539-545.

Koga T, Claycombe K, Meydani M (2002) Homocysteine increases monocyte and T-cell adhesion to human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis.* 161(2):365-374.

Kokame K, Kato H, Miyata T (1996) Homocysteine-responsive genes in vascular endothelial cells identified by differential display analysis. GRP78/BiP and novel genes. *J Biol Chem.* 271(47):29659-29665.

Kowal RC, Herz J, Weisgraber KH, Mahley RW, Brown MS, Goldstein JL (1990) Opposing effects of apolipoproteins E and C on lipoprotein binding to low density lipoprotein receptor-related protein. *J Biol Chem.* 265(18):10771-9.

Kraus JP (1994) Komrower Lecture. Molecular basis of phenotype expression in homocystinuria. *J Inher Metab Dis.* 17(4):383-390.

Krieger M, Herz J (1994) Structures and functions of multiligand lipoprotein receptors: macrophage scavenger receptors and LDL receptor-related protein (LRP). *Annu Rev Biochem.* 63:601-637.

Kronenberg F, Stühlinger M, Trenkwalder E, Geethanjali FS, Pachinger O, von Eckardstein A, Dieplinger H (2000) Low apolipoprotein A-IV plasma concentrations in men with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 36(3):751-7.

Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F (2000) Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med.* 6(12):1399-1402.

Laakso M, Ronnema T, Lehto S, Puukka P, Kallio V, Pyorala K (1995) Does NIDDM increase the risk for coronary heart disease similarly in both low- and high-risk populations? *Diabetologia.* 38(4):487-493.

Lacoste L, Lam JY, Hung J, Letchacovski G, Solymoss CB, Waters D (1995) Hyperlipidemia and coronary disease. Correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction. *Circulation.* 92(11):3172-3177.

Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Botha JL, Burden AC, Waugh NR, Smith AW, Hill RD, Bingley PJ, Patterson CC, Qiao Z, Keen H (1999) The British Diabetic Association Cohort Study, II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet Med.* 16(6):466-471.

Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, Despres JP (1997) Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation.* 95(1):69-75.

Landmesser U, Hornig B, Drexler H (2004) Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation.* 109(21 Suppl 1):II27-33.

Leclerc D, Campeau E, Goyette P, Adjalla CE, Christensen B, Ross M, Eydoux P, Rosenblatt DS, Rozen R, Gravel RA (1996) Human methionine synthase: cDNA cloning and identification of mutations in patients of the cblG complementation group of folate/cobalamin disorders. *Hum Mol Genet.* 5(12):1867-1874.

Lees RS, Lees AM (1995) Rhabdomyolysis from the coadministration of lovastatin and the antifungal agent itraconazole. *N Engl J Med.* 333(10):664-665.

Lefebvre AM, Peinado-Onsurbe J, Leitersdorf I, Briggs MR, Paterniti JR, Fruchart JC, Fievet C, Auwerx J, Staels B (1997) Regulation of lipoprotein metabolism by thiazolidinediones occurs through a distinct but complementary mechanism relative to fibrates. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 17(9):1756-1764.

Legendre C, Caussé E, Chaput E, Salvayre R, Pineau T, Edgar AD (2002) Fenofibrate induces a selective increase of protein-bound homocysteine in rodents: a PPARalpha-mediated effect. *Biochem Biophys Res Commun.* 295(5):1052-6.

Lelouch S, Pelletier G, Sinico M, Ducreux M, Etienne JP (1992) Fenofibrate-induced acute hepatitis with pseudo-cholangitis. *Gastroenterol Clin Biol.* 16(6-7):597-599.

Lennernas H, Fager G (1997) Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors. Similarities and differences. *Clin Pharmacokinet.* 32(5):403-425.

Lentz SR, Sadler JE (1991) Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. *J Clin Invest.* 88(6):1906-1914.

Lentz SR, Sadler JE (1993) Homocysteine inhibits von Willebrand factor processing and secretion by preventing transport from the endoplasmic reticulum. *Blood.* 81(3):683-689.

Leschke M, Hoffken H, Schmidtsdorff A, Blanke H, Egbring R, Joseph K, Strauer BE (1989) Effect of fenofibrate on fibrinogen concentration and blood viscosity. Consequences for myocardial microcirculation in coronary heart disease? *Dtsch Med Wochenschr.* 114(24):939-944.

Libby P (1995) Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation.* 91(11):2844-2850.

Libby P (2002) Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 420(6917):868-874.

Libby P, Aikawa M (1998) New insights into plaque stabilisation by lipid lowering. *Drugs.* 56 Suppl 1:9-13; discussion 33.

Libby P, Sukhova G, Lee RT (1995) Galis Cytokines regulate vascular functions related to stability of the atherosclerotic plaque. *J Cardiovasc Pharmacol.* 25 Suppl 2:S9-12.

Linnell JC, Bhatt HR (1995) Inherited errors of cobalamin metabolism and their management. *Baillieres Clin Haematol.* 8(3):567-601.

Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A (1994) The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med.* 331(7):417-424.

Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) study Group (1998) Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med.* 339(19):1349-57.

de Lorgeril M, Salen P, Paillard F, Lacan P, Richard G (1999) Lipid-lowering drugs and homocysteine. *Lancet.* 353(9148):209-210.

Loscalzo J (1996) The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest.* 98(1):5-7.

Luc G, Jacob N, Bouly M, Fruchart JC, Staels B, Giral P (2004) Fenofibrate increases homocystinemia through a PPARalpha-mediated mechanism. *J Cardiovasc Pharmacol.* 43(3):452-3.

Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P (1986) Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 315(17):1046-1051.

de Luis DA, Fernandez N, Arranz ML, Aller R, Izaola O, Romero E (2005) Total homocysteine levels relation with chronic complications of diabetes, body composition, and other cardiovascular risk factors in a population of patients with diabetes mellitus type 2. *J Diabetes Complications.* 19(1):42-46.

Lussier-Cacan S, Xhignesse M, Piolot A, Selhub J, Davignon J, Genest J Jr (1996) Plasma total homocysteine in healthy subjects: sex-specific relation with biological traits. *Am J Clin Nutr.* 64(4):587-593.

Lusis AJ (2000) Atherosclerosis. *Nature.* 407(6801):233-41.

MacMahon M, Kirkpatrick C, Cummings CE, Clayton A, Robinson PJ, Tomiak RH, Liu M, Kush D, Tobert J.(2000) A pilot study with simvastatin and folic acid/vitamin B12 in preparation for the Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH). *Nutr Metab Cardiovasc Dis.*(4):195-203. Erratum in: *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001 Aug;11(4):III.

Madej A, Okopien B, Kowalski J, Zielinski M, Wysocki J, Szygula B, Kalina Z, Herman ZS (1998) Effects of fenofibrate on plasma cytokine concentrations in patients with atherosclerosis and hyperlipoproteinemia IIb. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 36(6):345-349.

Majors A, Ehrhart LA, Pezacka EH (1997) Homocysteine as a risk factor for vascular disease. Enhanced collagen production and accumulation by smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 17(10):2074-2081.

Malik J, Melenovsky V, Wichterle D, Haas T, Simek J, Ceska R, Hradec J (2001) Both fenofibrate and atorvastatin improve vascular reactivity in combined hyperlipidaemia (fenofibrate versus atorvastatin trial--FAT). *Cardiovasc Res.* 52(2):290-298.

Malinow MR (1994) Homocyst(e)ine and arterial occlusive diseases. *J Intern Med.* 236(6):603-617.

Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM (1999) Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation.* 99(1):178-182.

Mangelsdorf DJ, Evans RM (1995) The RXR heterodimers and orphan receptors. *Cell.* 83(6):841-850.

Mangoni AA, Sherwood RA, Swift CG, Jackson SH (2002) Folic acid enhances endothelial function and reduces blood pressure in smokers: a randomized controlled trial. *J Intern Med.* 252(6):497-503.

Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Mänttari M, Heinonen OP, Frick MH (1992) Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation.* 85(1):37-45.

Mans, J (1995) Gesund essen – ein Programm für die Praxis. *Deutsches Ärzteblatt,* 92, 1339.

Mansen A, Guardiola-Diaz H, Rafter J, Branting C, Gustafsson JA (1996) Expression of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in the mouse colonic mucosa. *Biochem Biophys Res Commun.* 222(3):844-851.

Mansoor MA, Bergmark C, Svardal AM, Lonning PE, Ueland PM (1995) Redox status and protein binding of plasma homocysteine and other aminothiols in patients with early-onset peripheral vascular disease. *Homocysteine and peripheral vascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 15(2):232-240.

Martin G, Schoonjans K, Lefebvre AM, Staels B, Auwerx J (1997) Coordinate regulation of the expression of the fatty acid transport protein and acyl-CoA synthetase genes by PPARalpha and PPARgamma activators. *J Biol Chem.* 272(45):28210-28217.

Marx N, Sukhova GK, Collins T, Libby P, Plutzky J (1999) PPARalpha activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. *Circulation.* 99(24):3125-3131.

Marz W, Wollschlager H, Klein G, Neiss A, Wehling M (1999) Safety of low-density lipoprotein cholesterol reduction with atorvastatin versus simvastatin in a coronary heart disease population (the target tangible trial). *Am J Cardiol.* 84(1):7-13.

Matsusue K, Peters JM, Gonzalez FJ (2004) PPARbeta/delta potentiates PPARgamma-stimulated adipocyte differentiation. *FASEB J* (12):1477-9. Epub 2004 Jul 9.

McCully KS (1969) Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol.* 56(1):111-128.

McCully KS (1996) Homocysteine and vascular disease. *Nat Med.* 2(4):386-389.

McCully KS, Ragsdale BD (1970) Production of arteriosclerosis by homocysteinemia. *Am J Pathol.* 61(1):1-11.

McCully KS, Wilson RB (1975) Homocysteine theory of arteriosclerosis. *Atherosclerosis.* 22(2):215-227.

Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, Schlegel B, Jick H (2000) HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA*. 283(24):3205-3210.

Melenovsky V, Stulc T, Kozich V, Grauova B, Krijt J, Wichterle D, Haas T, Malik J, Hradec J, Ceska (2003) Effect of folic acid on fenofibrate-induced elevation of homocysteine and cysteine. *Am Heart J*. 146(1):110.

Merkel M, Loeffler B, Kluger M, Fabig N, Geppert G, Pennacchio LA, Laatsch A, Heeren J (2005) Apolipoprotein AV accelerates plasma hydrolysis of triglyceride-rich lipoproteins by interaction with proteoglycan-bound lipoprotein lipase. *J Biol Chem*. 280(22):21553-60.

Mikael LG, Genest J Jr, Rozen R (2006) Elevated homocysteine reduces apolipoprotein A-I expression in hyperhomocysteinemic mice and in males with coronary artery disease. *Circ Res*. 98(4):564-71.

Mizrahi EH, Jacobsen DW, Debanne SM, Traore F, Lerner AJ, Friedland RP, Petot GJ (2003) Plasma total homocysteine levels, dietary vitamin B6 and folate intake in AD and healthy aging. *J Nutr Health Aging*. 7(3):160-165.

Molgaard J, Malinow MR, Lassvik C, Holm AC, Upson B, Olsson AG (1992) Hyperhomocyst(e)inaemia: an independent risk factor for intermittent claudication. *J Intern Med*. 231(3):273-279.

Motti C, Gnasso A, Bernardini S, Massoud R, Pastore A, Rampa P, Federici G, Cortese C (1998) Common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Correlation with homocysteine and other risk factors for vascular disease. *Atherosclerosis*. 139(2):377-383.

Mowri HO, Patsch W, Smith LC, Gotto AM Jr, Patsch JR (1992) Different reactivities of high density lipoprotein2 subfractions with hepatic lipase. *J Lipid Res*. 33(9):1269-79.

Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, Andria G, Boers GH, Bromberg IL, Cerone R et al. (1985) The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet*. 37(1):1-31.

Mujumdar VS, Aru GM, Tyagi SC (2001) Induction of oxidative stress by homocyst(e)ine impairs endothelial function. *J Cell Biochem.* 82(3):491-500.

Mujumdar VS, Tummalapalli CM, Aru GM Tyagi SC (2002) Mechanism of constrictive vascular remodeling by homocysteine: role of PPAR. *Am J Physiol Cell Physiol.* 282(5):C1009-15.

Murai A, Miyahara T, Fujimoto N, Matsuda M, Kameyama M (1986) Lp(a) lipoprotein as a risk factor for coronary heart disease and cerebral infarction. *Atherosclerosis.* 59(2):199-204.

Murphy-Chutorian DR, Wexman MP, Grieco AJ, Heininger JA, Glassman E, Gaull GE, Ng SK, Feit F, Wexman K, Fox AC (1985) Methionine intolerance: a possible risk factor for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 6(4):725-30. Erratum in: *J Am Coll Cardiol* 1986 Feb;7(2):450.

Nagata Y, Hidaka Y, Ishida F, Kamei T (1990) Effects of simvastatin (MK-733) on branched pathway of mevalonate. *Jpn J Pharmacol.* 54(3):315-324.

Navab M, Berliner JA, Watson AD, Hama SY, Territo MC, Lusis AJ, Shih DM, Van Lenten BJ, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Fogelman AM (1996) The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 16(7):831-842.

Nedrebo BG, Ericsson UB, Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Aakvaag A, Aanderud S, Lien EA (1998) Plasma total homocysteine levels in hyperthyroid and hypothyroid patients. *Metabolism.* 47(1):89-93.

Negre-Aminou P, van Vliet AK, van Erck M, van Thiel GC, van Leeuwen RE, Cohen LH (1997) Inhibition of proliferation of human smooth muscle cells by various HMG-CoA reductase inhibitors; comparison with other human cell types. *Biochim Biophys Acta.* 1345(3):259-268.

Nishinaga M, Ozawa T, Shimada K (1993) Homocysteine, a thrombogenic agent, suppresses anticoagulant heparan sulfate expression in cultured porcine aortic endothelial cells. *J Clin Invest.* 92(3):1381-1386.

Nygaard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE (1997) Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 337(4):230-236.

Nygaard O, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE (1998) Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr.* 67(2):263-270.

Nygaard O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE, Ueland M, Kvale G (1995) Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA.* 274(19):1526-1533.

O'Driscoll G, Green D, Taylor RR (1997) Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation.* 95(5):1126-1131.

OK, Lynn EG, Chung YH, Siow YL, Man RY, Choy PC (1998) Homocysteine stimulates the production and secretion of cholesterol in hepatic cells. *Biochim Biophys Acta.* 1393(2-3):317-324.

Olivecrona G, Beisiegel U (1997) Lipid binding of apolipoprotein CII is required for stimulation of lipoprotein lipase activity against apolipoprotein CII-deficient chylomicrons. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 17(8):1545-9).

Olszewski AJ, McCully KS (1991) Homocysteine content of lipoproteins in hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 88(1):61-68.

Ossei-Gerning N, Wilson IJ, Grant PJ (1998) Sex differences in coagulation and fibrinolysis in subjects with coronary artery disease. *Thromb Haemost.* 79(4):736-740.

Otto C, Schwandt P (1998) Are there differences in various statins? *Internist (Berl).* 39(9):987-993.

Panayiotidis MI, Stabler SP, Allen RH, Ahmad A, White CW (2004) Cigarette smoke extract increases S-adenosylmethionine and cystathionine in human lung epithelial-like (A549) cells. *Chem Biol Interact.* 147(1):87-97.

Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Kjekshus J, Wedel H, Berg K, Wilhelmsen L, Haghfelt T, Thorgeirsson G, Pyorala K, Miettinen T, Christophersen B, Tobert JA, Musliner TA, Cook TJ (1998) Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) *Circulation*. 97(15):1453-60.

Penn MS, Chisolm GM (1994) Oxidized lipoproteins, altered cell function and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 108 Suppl:S21-29.

Perry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG (1995) Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet*. 346(8987):1395-1398.

Peters JM, Hennuyer N, Staels B, Fruchart JC, Fievet C, Gonzalez FJ, Auwerx J (1997) Alterations in lipoprotein metabolism in peroxisome proliferator-activated receptor alpha-deficient mice. *J Biol Chem*. 272(43):27307-27312.

Petri M, Roubenoff R, Dallal GE, Nadeau MR, Selhub J, Rosenberg IH (1996) Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 348(9035):1120-1124.

Pickart L (1981) Fat metabolism, the fibrinogen/fibrinolytic system and blood flow: new potentials for the pharmacological treatment of coronary heart disease. *Pharmacology*. 23(5):271-80.

Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention (1998). *Eur Heart J*. 19(10):1434-503.

Punthakee Z, Scully LJ, Guindi MM, Ooi TC (2001) Liver fibrosis attributed to lipid lowering medications: two cases. *J Intern Med*. 250(3):249-54.

van der Put NM, van Straaten HW, Trijbels FJ, Blom HJ (2001) Folate, homocysteine and neural tube defects: an overview. *Exp Biol Med (Maywood)*. 226(4):243-270.

Radulovic LL, Cilla DD, Posvar EL, Sedman AJ, Whitfield LR (1995) Effect of food on the bioavailability of atorvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor. *J Clin Pharmacol.* 35(10):990-994.

Rady PL, Szucs S, Grady J, Hudnall SD, Kellner LH, Nitowsky H, Tyring SK, Matalon RK (2002) Genetic polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and methionine synthase reductase (MTRR) in ethnic populations in Texas; a report of a novel MTHFR polymorphic site, G1793A. *Am J Med Genet.* 107(2):162-168.

Refsum H, Helland S, Ueland PM (1985) Radioenzymic determination of homocysteine in plasma and urine. *Clin. Chem.* 31(4):624-8.

Refsum H, Helland S, Ueland PM (1989) Fasting plasma homocysteine as a sensitive parameter of antifolate effect: a study of psoriasis patients receiving low-dose methotrexate treatment. *Clin Pharmacol Ther.* 46(5):510-520.

Refsum H, Ueland PM (1990) Clinical significance of pharmacological modulation of homocysteine metabolism. *Trends Pharmacol Sci.* 11(10):411-416.

Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE (1998) Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med.* 49:31-62.

Religa D, Styczynska M, Peplonska B, Gabryelewicz T, Pfeffer A, Chodakowska M, Luczywek E, Wasiak B, Stepień K, Golebiowski M, Winblad B, Barcikowska M (2003) Homocysteine, apolipoprotein E and methylenetetrahydrofolate reductase in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 16(2):64-70.

Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH (1998) Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation.* 98(8):731-733.

Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH (1998) C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation.* 97(20):2007-2011.

Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J (1998) Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet*. 351(9096):88-92.

Ridker PM, Manson JE, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH (1999) Homocysteine and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *JAMA*. 281(19):1817-1821.

Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E (1999) Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 100(3):230-235.

Ridker PM, Shih J, Cook TJ, Clearfield M, Downs JR, Pradhan AD, Weis SE, Gotto AM Jr (2002) Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS) Investigators. Plasma homocysteine concentration, statin therapy, and the risk of first acute coronary events. *Circulation*. 105(15):1776-1779.

Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB, MacKnight C, Merry H, Verreault R, Wolfson C, McDowell I (2002) Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol*. 59(2):223-227.

Rodgers GM, Kane WH (1986) Activation of endogenous factor V by a homocysteine-induced vascular endothelial cell activator. *J Clin Invest*. 77(6):1909-1916.

Rosenquist TH, Finnell RH (2001) Genes, folate and homocysteine in embryonic development. *Proc Nutr Soc*. 60(1):53-61.

Rosenson RS, Otvos JD, Freedman DS (2002) Relations of lipoprotein subclass levels and low-density lipoprotein size to progression of coronary artery disease in the Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries (PLAC-I) trial. *Am J Cardiol*. 90(2):89-94.

Rosenson RS, Tangney CC (1998) Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA*. 279(20):1643-1650.

Ross R (1999) Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 340(2):115-126.

Rozen R (2000) Genetic modulation of homocysteinemia. *Semin Thromb Hemost.* 26(3):255-261.

Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW (2004) C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation.* 7;110(4):380-5. Epub 2004 Jul 19.

Sacks FM, Moye LA, Davis BR, Cole TG, Rouleau JL, Nash DT, Pfeffer MA, Braunwald E (1998) Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events trial. *Circulation.* 97(15):1446-52.

Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E (1996) The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med.* 335(14):1001-9.

Saito Y, Yoshida S, Nakaya N, Hata Y, Goto Y (1991) Comparison between morning and evening doses of simvastatin in hyperlipidemic subjects. A double-blind comparative study. *Arterioscler Thromb.* 11(4):816-826.

Saklamaz A, Comlekci A, Temiz A, Caliskan S, Ceylan C, Alacacioglu A, Yesil S (2005) The beneficial effects of lipid-lowering drugs beyond lipid-lowering effects: a comparative study with pravastatin, atorvastatin, and fenofibrate in patients with type IIa and type IIb hyperlipidemia. *Metabolism.* 54(5):677-681.

Salardi S, Cacciari E, Sassi S, Grossi G, Mainetti B, Dalla Casa C, Pirazzoli P, Cicognani A, Gualandi S (2000) Homocysteinemia, serum folate and vitamin B12 in very young patients with diabetes mellitus type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 13(9):1621-1627.

Sandhu JS, Singh I, Aggarwal SP, Narang AP, Sandhu P (2004) Plasma homocysteine and insulin in diabetic nephropathy: relationship to body mass index. *Ren Fail.* 26(6):689-693.

Sandler DP, Comstock GW, Helsing KJ, Shore DL (1989) Deaths from all causes in non-smokers who lived with smokers. *Am J Public Health.* 79(2):163-167.

Sbarouni E, Kroupis C, Kyriakides ZS, Koniavitou K, Kremastinos DT (2000) Cell adhesion molecules in relation to simvastatin and hormone replacement therapy in coronary artery disease. *Eur Heart J.* 21(12):975-980.

Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, O'Leary DH, Wolf PA, Schaefer EJ, Rosenberg IH (1995) Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med.* 332(5):286-291.

Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH (1993) Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA.* 270(22):2693-2698.

Selhub J, Miller JW (1992) The pathogenesis of homocysteinemia: interruption of the coordinate regulation by S-adenosylmethionine of the remethylation and transsulfuration of homocysteine. *Am J Clin Nutr.* 55(1):131-138.

Schaefer JR, Schweer H, Ikewaki K, Stracke H, Seyberth HJ, Kaffarnik H, Maisch B, Steinmetz A (1999) Metabolic basis of high density lipoproteins and apolipoprotein A-I increase by HMG-CoA reductase inhibition in healthy subjects and a patient with coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 144(1):177-84.

Schmidt T, Adler R, Langosch W, Rassek M, umgearbeitet von Adler R und Schmidt T (1995). *Aterielle Verschlußkrankheiten: Koronare Herzkrankheit, Apoplexie und Claudicatio intermittens Psychosomatische Medizin* (S. 651–696). München: Urban & Schwarzenberg, 4. Auflage.

Schoonjans K, Peinado-Onsurbe J, Lefebvre AM, Heyman RA, Briggs M, Deeb S, Staels B, Auwerx J (1996) PPARalpha and PPARgamma activators direct a distinct

tissue-specific transcriptional response via a PPRE in the lipoprotein lipase gene. *EMBO J.* 15(19):5336-5348.

Schoonjans K, Staels B, Auwerx J (1996) Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *J Lipid Res.* 37(5):907-925.

Schoonjans K, Staels B, Auwerx J (1996) The peroxisome proliferator activated receptors (PPARS) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. *Biochim Biophys Acta.* 1302(2):93-109.

Schoonjans K, Watanabe M, Suzuki H, Mahfoudi A, Krey G, Wahli W, Grimaldi P, Staels B, Yamamoto T, Auwerx J (1995) Induction of the acyl-coenzyme A synthetase gene by fibrates and fatty acids is mediated by a peroxisome proliferator response element in the C promoter. *J Biol Chem.* 270(33):19269-19276.

Schorr K, Lobel P, Steinhagen-Thiessen E (1989) Simvastatin reduces platelet thromboxane formation and restores normal platelet sensitivity against prostacyclin in type IIa hypercholesterolemia. *Eicosanoids.* 2(1):39-45.

Schwandt P, Richter WO, Parhofer KG. *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen.* Zweite Auflage. Schattauer. Stuttgart-NewYork, 2001, pp 492-495.

Schwandt P (1990) Triglyceride-rich lipoproteins as risk factors for atherosclerosis. *Klin Wochenschr.* 68 Suppl 22:54-58.

Scuteri A, Najjar SS, Morrell CH, Lakatta EG (2005) The metabolic syndrome in older individuals: prevalence and prediction of cardiovascular events: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes Care.* 28(4):882-7.

Shai I, Stampfer MJ, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Cannuscio C, Selhub J, Curhan G, Rimm EB (2004) Homocysteine as a risk factor for coronary heart diseases and its association with inflammatory biomarkers, lipids and dietary factors. *Atherosclerosis.* 177(2):375-381.

Shek A, Ferrill MJ (2001) Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother.* 35(7-8):908-17.

Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ (1995) Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 333(20):1301-7.

Sies H, Sharov VS, Klotz LO, Briviba K (1997) Glutathione peroxidase protects against peroxynitrite-mediated oxidations. A new function for selenoproteins as peroxynitrite reductase. *J Biol Chem.* 272(44):27812-27817.

Smolin LA, Laidlaw SA, Kopple JD (1987) Altered plasma free and protein-bound sulfur amino acid levels in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Clin Nutr.* 45(4):737-743.

Stabler SP, Lindenbaum J, Savage DG, Allen RH (1993) Elevation of serum cystathionine levels in patients with cobalamin and folate deficiency. *Blood.* 81(12):3404-3413.

Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, Allen RH (1987) Quantitation of total homocysteine, total cysteine, and methionine in normal serum and urine using capillary gas chromatography-mass spectrometry. *Anal Biochem.* 162(1):185-96.

Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC (1998) Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation.* 98(19):2088-2093.

Staels B, Koenig W, Habib A, Merval R, Lebret M, Torra IP, Delerive P, Fadel A, Chinetti G, Fruchart JC, Najib J, Maclouf J, Tedgui A (1998) Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPARalpha but not by PPARgamma activators. *Nature.* 393(6687):790-793.

Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, Tishler PV, Hennekens CH (1992) A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA*268(7):877-881.

Stanger O, Hermann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, Weger M (2003) Konsensuspapier der D.A.CH.-Liga Homocystein über den rationellen klinischen Umgang mit Homocystein, Folsäure und B-vitaminen bei kardiovaskulären und thrombotischen Erkrankungen – Richtlinien und Empfehlungen. *J Kardiol.* 10(5):190-199.

Stangl V, Baumann G, Stangl K (2002) Coronary atherogenic risk factors in women. *Eur Heart J.* 23(22):1738-1752.

Starkebaum G, Harlan JM (1986) Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J Clin Invest.* 77(4):1370-1376.

Stehouwer CD, Gall MA, Hougaard P, Jakobs C, Parving HH (1999) Plasma homocysteine concentration predicts mortality in non-insulin-dependent diabetic patients with and without albuminuria. *Kidney Int.* 55(1):308-314.

Stein JH, Bushara M, Bushara K, McBride PE, Jorenby DE, Fiore MC (2002) Smoking cessation, but not smoking reduction, reduces plasma homocysteine levels. *Clin Cardiol.* 25(1):23-26.

Steinberg D (1997) Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem.* 272(34):20963-20966.

Stolzenberg-Solomon RZ, Miller ER 3rd, Maguire MG, Selhub J, Appel LJ. (1999) Association of dietary protein intake and coffee consumption with serum homocysteine concentrations in an older population. *Am J Clin Nutr.* 69(3):467-475.

Sun CF, Haven TR, Wu TL, Tsao KC, Wu JT (2002) Serum total homocysteine increases with the rapid proliferation rate of tumor cells and decline upon cell death: a potential new tumor marker. *Clin Chim Acta.* 321(1-2):55-62.

Suzuki H, Kurihara Y, Takeya M, Kamada N, Kataoka M, Jishage K, Ueda O, Sakaguchi H, Higashi T, Suzuki T, Takashima Y, Kawabe Y, Cynshi O, Wada Y, Honda M, Kurihara H, Aburatani H, Doi T, Matsumoto A, Azuma S, Noda T, Toyoda Y, Itakura H, Yazaki Y, Kodama T, et al. (1997) A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection. *Nature.* 386(6622):292-6.

Svendsen KH, Kuller LH, Martin MJ, Ockene JK (1987) Effects of passive smoking in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol.* 126(5):783-795.

The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease (1984). *JAMA.* 251(3):351-64.

Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, Zheng ZJ, Flegal K, O'Donnell C, Kittner S, Lloyd-Jones D, Goff DC Jr, Hong Y, Adams R, Friday G, Furie K, Gorelick P, Kissela B, Marler J, Meigs J, Roger V, Sidney S, Sorlie P, Steinberger J, Wasserthiel-Smoller S, Wilson M, Wolf P (2006) American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 113(6):e85-151.

Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC (1995) Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med.* 332(10):635-641.

Tontonoz P, Hu E, Graves RA, Budavari AI, Spiegelman BM (1994) mPPAR gamma 2: tissue-specific regulator of an adipocyte enhancer. *Genes Dev.* 8(10):1224-1234.

Trieu J, Emmett L, Perera C, Thanakrishnan K, Van Der Wall H (2004) Rhabdomyolysis resulting from interaction of simvastatin and clarithromycin demonstrated by Tc-99m MDP scintigraphy. *Clin Nucl Med.* 29(12):803-804.

Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, Hsieh CM, Haber E, Schlegel R, Lee ME (1994) Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 91(14):6369-6373.

Tsai JC, Wang H, Perrella MA, Yoshizumi M, Sibinga NE, Tan LC, Haber E, Chang TH, Schlegel R, Lee ME (1996) Induction of cyclin A gene expression by homocysteine in vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest.* 97(1):146-53.

Tugwood JD, Issemann I, Anderson RG, Bundell KR, McPheat WL, Green S (1992) The mouse peroxisome proliferator activated receptor recognizes a response element in the 5' flanking sequence of the rat acyl CoA oxidase gene. *EMBO J.* 11(2):433-439.

Tyagi SC (1998) Homocysteine redox receptor and regulation of extracellular matrix components in vascular cells. *Am J Physiol.* 274(2 Pt 1):C396-405.

Ubbink JB, van der Merwe A, Delport R, Allen RH, Stabler SP, Riezler R, Vermaak WJ (1996) The effect of a subnormal vitamin B-6 status on homocysteine metabolism. *J Clin Invest.* 98(1):177-184.

Ueland PM (1995) Homocysteine species as components of plasma redox thiol status. *Clin Chem.* 41(3):340-342.

Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH (1993) Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin Chem.* 39(9):1764-1779.

Upchurch GR Jr, Welch GN, Fabian AJ, Freedman JE, Johnson JL, Keaney JF Jr, Loscalzo J (1997) Homocyst(e)ine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J Biol Chem.* 272(27):17012-17017.

Valentine RJ, Kaplan HS, Green R, Jacobsen DW, Myers SI, Clagett GP (1996) Lipoprotein (a), homocysteine, and hypercoagulable states in young men with premature peripheral atherosclerosis: a prospective, controlled analysis. *J Vasc Surg.* 23(1):53-61, discussion 61-63.

Vanizor Kural B, Orem A, Cimsit G, Uydu HA, Yandi YE, Alver A (2003) Plasma homocysteine and its relationships with atherothrombotic markers in psoriatic patients. *Clin Chim Acta.* 332(1-2):23-30.

Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM (1997) Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet.* 1996 Oct 19;348(9034):1079-82. Erratum in: *Lancet.* 349(9046):214.

Ventura P, Rosa MC, Abbati G, Marchini S, Grandone E, Vergura P, Tremosini S, Zeneroli ML (2005) Hyperhomocysteinaemia in chronic liver diseases: role of disease stage, vitamin status and methylenetetrahydrofolate reductase genetics. *Liver Int.* 25(1):49-56.

Verhoef P, Kok FJ, Kruyssen DA, Schouten EG, Witteman JC, Grobbee DE, Ueland PM, Refsum H (1997) Plasma total homocysteine, B vitamins, and risk of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 17(5):989-995.

Vermaak WJ, Ubbink JB, Barnard HC, Potgieter GM, van Jaarsveld H, Groenewald AJ (1990) Vitamin B-6 nutrition status and cigarette smoking. *Am J Clin Nutr.* 51(6):1058-1061.

van der Vliet HN, Sammels MG, Leegwater AC, Levels JH, Reitsma PH, Boers W, Chamuleau RA (2001) Apolipoprotein A-V: a novel apolipoprotein associated with an early phase of liver regeneration. *J Biol Chem.* 276(48):44512-20.

Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD (1996) Changes in flow-mediated brachial artery vasoactivity with lowering of desirable cholesterol levels in healthy middle-aged men. *Am J Cardiol.* 77(1):37-40.

Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, Emblem BM, Tverdal A, Gjessing HK, Monsen AL, Ueland PM (2000) Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. *Am J Clin Nutr.* 71(4):962-968.

Voutilainen S, Virtanen JK, Rissanen TH, Alfthan G, Laukkanen J, Nyysönen K, Mursu J, Valkonen VP, Tuomainen TP, Kaplan GA, Salonen JT (2004) Serum folate and homocysteine and the incidence of acute coronary events: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Clin Nutr.* 80(2):317-323.

Vrablík M, Ceska R, Horínek A (2001) Major apolipoprotein B-100 mutations in lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Physiol Res.* 50(4):337-43.

Vu-Dac N, Schoonjans K, Kosykh V, Dallongeville J, Fruchart JC, Staels B, Auwerx J (1995) Fibrates increase human apolipoprotein A-II expression through

activation of the peroxisome proliferator-activated receptor. *J Clin Invest.* 96(2):741-750.

Vu-Dac N, Schoonjans K, Laine B, Fruchart JC, Auwerx J, Staels B (1994) Negative regulation of the human apolipoprotein A-I promoter by fibrates can be attenuated by the interaction of the peroxisome proliferator-activated receptor with its response element. *J Biol Chem.* 269(49):31012-31018.

Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E (2001) High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet.* 358(9298):2026-33.

Wang CS, McConathy WJ, Kloer HU, Alaupovic P (1985) Modulation of lipoprotein lipase activity by apolipoproteins. Effect of apolipoprotein C-III. *J Clin Invest.* 75(2):384-90.

Wang PS, Solomon DH, Mogun H, Avorn J (2000) HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA.* 283(24):3211-3216.

Wang G, Woo CW, Sung FL, Siow YL, O K (2002) Increased monocyte adhesion to aortic endothelium in rats with hyperhomocysteinemia: role of chemokine and adhesion molecules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 22(11):1777-1783.

Warden CH, Hedrick CC, Qiao JH, Castellani LW, Lusis AJ (1993) Atherosclerosis in transgenic mice overexpressing apolipoprotein A-II. *Science.* 261(5120):469-72.

Warner SJ, Friedman GB, Libby P (1989) Immune interferon inhibits proliferation and induces 2'-5'-oligoadenylate synthetase gene expression in human vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest.* 83(4):1174-82.

Waterworth DM, Talmud PJ, Luan J, Flavell DM, Byrne CD, Humphries SE, Wareham NJ (2003) Variants in the APOC3 promoter insulin responsive element modulate insulin secretion and lipids in middle-aged men. *Biochim Biophys Acta.* 1637(3):200-6.

Weiss N, Zhang YY, Heydrick S, Bierl C, Loscalzo J (2001) Overexpression of cellular glutathione peroxidase rescues homocyst(e)ine-induced endothelial dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 98(22):12503-8. Epub 2001 Oct 16.

Weisweiler P, Merk W, Jacob B, Schwandt P (1986) Fenofibrate and colestipol: effects on serum and lipoprotein lipids and apolipoproteins in familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Pharmacol.*30(2):191-194.

Welch GN, Loscalzo J (1998) Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med.* 338(15):1042-1050.

Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Steinbeck G, Seidel D, Reichart B (1997) *Circulation.* 96(5):1398-402.

Westphal S, Dierkes J, Luley C.(2001) Effects of fenofibrate and gemfibrozil on plasma homocysteine. *Lancet.* 358(9275):39-40.

Westphal S, Wiens L, Guttler K, Dierkes J, Luley C (2003) Chylomicron remnants of various sizes are lowered more effectively by fenofibrate than by atorvastatin in patients with combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis.* 171(2):369-377.

Wilcox JN, Smith KM, Schwartz SM, Gordon D (1989) Localization of tissue factor in the normal vessel wall and in the atherosclerotic plaque. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 86(8):2839-2843.

Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH (1995) Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. *JAMA.* 273(6):461-465.

Wilson A, Platt R, Wu Q, Leclerc D, Christensen B, Yang H, Gravel RA, Rozen R (1999) A common variant in methionine synthase reductase combined with low cobalamin (vitamin B12) increases risk for spina bifida. *Mol Genet Metab.* 67(4):317-323.

Wollesen F, Brattstrom L, Refsum H, Ueland PM, Berglund L, Berne C (1999) Plasma total homocysteine and cysteine in relation to glomerular filtration rate in diabetes mellitus. *Kidney Int.* 55(3):1028-1035.

Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, Celesia GG, Siegel G (2000) Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol.* 57(10):1439-1443.

Wong WM, Wai-Hung Shek T, Chan KH, Chau E, Lai KC (2004) Rhabdomyolysis triggered by cytomegalovirus infection in a heart transplant patient on concomitant cyclosporine and atorvastatin therapy. *J Gastroenterol Hepatol.* 19(8):952-953.

Woo KS, Chook P, Lolin YI, Cheung AS, Chan LT, Sun YY, Sanderson JE, Metreweli C, Celermajer DS (1997) Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation.* 96(8):2542-2544.

Wouters MG, Moorrees MT, van der Mooren MJ, Blom HJ, Boers GH, Schellekens LA, Thomas CM, Eskes TK (1995) Plasma homocysteine and menopausal status. *Eur J Clin Invest.* 25(11):801-805.

Yang TL, Chen MF, Luo BL, Xie QY, Jiang JL, Li YJ (2005) Fenofibrate decreases asymmetric dimethylarginine level in cultured endothelial cells by inhibiting NF-kappaB activity. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 371(5):401-7.

Young SG (1990) Recent progress in understanding apolipoprotein B. *Circulation.* 82(5):1574-9.

Young SN, Ghadirian AM (1989) Folic acid and psychopathology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 13(6):841-863.

Young JL, Libby P, Schonbeck U (2002) Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb Haemost.* 88(4):554-567.

Zannis VI, Breslow JL, Utermann G, Mahley RW, Weisgraber KH, Havel RJ, Goldstein JL, Brown MS, Schonfeld G, Hazzard WR, Blum C (1982) Proposed

nomenclature of apoE isoproteins, apoE genotypes, and phenotypes. *J Lipid Res.* 23(6):911-4.

Zhang SH, Reddick RL, Piedrahita JA, Maeda N (1992) Spontaneous hypercholesterolemia and arterial lesions in mice lacking apolipoprotein E. *Science.* 258(5081):468-71.

Zimmermann R, Ehlers W, Walter E, Hoffrichter A, Lang PD, Andrassy K, Schlierf G (1978) The effect of bezafibrate on the fibrinolytic enzyme system and the drug interaction with racemic phenprocoumon. *Atherosclerosis.* 29(4):477-485.

9. Abkürzungen

ADMA	assymmetrisches Dimethylarginin
Apo B	Apolipoprotein B
Apo I	Apolipoprotein I
BMI	body mass index
BZ	Blutzucker
bzw	beziehungsweise
C	Celsius
CAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CARE	Cholesterol and Recurrent Events
CK	Kreatinkinase
COX-2	Cyclooxygenase 2
CPPT	Coronary Primary Prevention Study
CRP	C reaktives Protein
CYP	Cytochrom P-450-Enzym
CYP3A4	Cytochrom P-450-3A4
d	Tag
d.h.	das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKG	Elektrokardiogramm
Et al. (u.a.)	Et alii (und andere)
FATP	Fettsäuretransporter Proteine
FHS	Framingham Study
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyrovat-Transaminase
HC	Homocystein
HDL	High-Density-Lipoproteine

HMG -CoA-Reduktase	3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-CoA Reduktase
ICAM	Intercellular adhesion molecule
IDL	Intermediary Density Lipoproteine
IL	Interleukine
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
l	Liter
LDL	Low-Density Lipoproteine
LIPID	Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease
Lp (a)	Lipoprotein a
LRCF	Lipid R Prevalence Mortality Follow-up Study
m	Meter
MCP	Monocyte-Chemoattractant-Protein
M-CSF	Monocyte colony stimulating factor
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
min	Minute
Mio	Millionen
ml	Milliliter
mm	Millimeter
µm	Mikrometer
mol	Mol
MRFIT	Multiple Risk Factor Intervention Trial
MTHFR	5,10-Methylentetrahydrofolat
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
nmol	Nanomol

NO	Stickstoffmonoxid
Ox LDL	Oxidierte Low VLDL- Very Low-Density Lipoproteine
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1
PPAR	Peroxisome proliferator-aktivator Rezeptor
PPAREs	Peroxisome proliferator-aktivator Rezeptor response Elemente
RXR	Retinoid-X-Rezeptor
SMC	Smooth Muscle Cells
Sog.	sogenannte
TF	Tissue factor
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor-alpha
TG	Triglyzeride
u.a.	unter anderem
VCAM	Vascular cell adhesion. molecule
VLDL	Very Low-Density Lipoproteine
WHO	World Health Organisation
WOSCOPS	West of Scotland Coronary Prevention Study
ZNS	Zentrales Nervensystem
z.B.	Zum Beispiel
4S	Scandinavian Simvastatin Survival Study

10. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 2.1. Stoffwechsel von Homocystein (THF = Tetrahydrofolat, A = Methyltransferase, B = 5,10-Methylen-THF-Reduktase), übernommen aus Stanger et al. 2003.....	14
Abbildung 5.1. Verteilung der Geschlechter auf die Behandlungsgruppen (Angaben in gerundeten Prozenten)	44
Abbildung 5.2. Verteilung des Nikotinkonsums auf die Behandlungsgruppen (Angaben in gerundeten Prozenten)	45
Abbildung 5.3. Verteilung des Hypertonus auf die Behandlungsgruppen (Angaben in gerundeten Prozenten)	46
Abbildung 5.4. Verteilung der Prävalenz einer Koronaren Herzkrankheit auf die Behandlungsgruppen (Angaben in gerundeten Prozenten).....	46
Abbildung 5.5. Verteilung der Prävalenz einer Adipositas auf die Behandlungsgruppen (Angaben in gerundeten Prozenten).....	47
Abbildung 5.6. Verteilung der Ergebnisse der Apo E-Genotypisierung auf die Behandlungsgruppen (Angaben in gerundeten Prozenten).....	48
Abbildung 5.7 a-d. Vergleich der Mittelwerte der Behandlungsgruppen vor der Behandlung (t1) und nach der Behandlung (t2) mit Statinen bzw. Fibraten des Homocysteins (a) sowie des Vitamins B12 (b), Triglyzeride(c), des LDL (d) im Serum/Plasma.	54
Tabelle 5.1. Vergleich der Untersuchungsmerkmale der beiden Patientengruppen zum Erhebungszeitpunkt vor der Behandlung (t1)	50
Tabelle 5.2.a. Vergleich der Veränderungswerte vor und nach der Therapie mit Statinen bzw. Fibraten	52
Tabelle 5.2.b. Vergleich der Veränderungswerte (Messwertdifferenzen t2-t1) der Patientengruppen	53

11. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name Daukaewa Liliana
geboren am am 22.08.1974 in Bischkek, Kirgisien
Familienstand verheiratet, ein Kind (11 Jahre alt)

Werdegang in Kirgisien:

09.1981-09.1991 Allgemeinbildende Schule in Bischkek
Abschluss mit Auszeichnung (Goldmedaille)
09.1991-07.1996 Vorklinisches und klinisches Studium an der Medizinischen
Staatsakademie in Bischkek

Werdegang in Deutschland:

09.1996-02.1997 5-monatiger Sprachkurs Dittchenbühne e.V., Elmshorn
12.1997-05.1998 6-monatiger Integrationssprachkurs für Akademiker beim
Bildungszentrum Interkulturelle Bildung Hamburg e.V. als
Stipendiatin der Otto Benecke Stiftung e.V

Studium:

10.1998- 11.2003 Studium der Humanmedizin an der Freien Universität
Hamburg

Berufstätigkeit

Seit 05.2004- Assistenzärztin, Medizinische Klinik II, Abteilung für
Onkologie, Hämatologie und Pneumologie, Zentrum für
Innere Medizin Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Rotationen:

09/2004-05/2005 Assistenzärztin in der Abteilung für
Knochenmarktransplantation
05/2007-12/2007 Assistenzärztin in der medizinischen Notaufnahme UKE
01/2008-06/2008 Assistenzärztin auf der Kardiointensivstation
Seit 07/2008 Assistenzärztin auf der Gastroenterologie

12. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Frau Professor Dr. Ulrike Beisiegel für die Überlassung des Themas und für die Möglichkeit bedanken, in ihrer Arbeitsgruppe mitzuarbeiten.

Ich danke Prof. Dr.med. Ulrich Beil, dem Leiter der Lipidambulanz am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, für die Kooperation bei der Rekrutierung der Patientinnen und Patienten.

Ferner danke ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Fettstoffwechsellabors von Frau Professor Dr. Ulrike Beisiegel für ihre außerordentliche kollegiale, hilfsbereite und stets geduldige Unterstützung für meine Arbeit. Gleiches gilt für die Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern im Lipidlabor von Professor Dr. Ulrich Beil.

Herrn Dr. K. Petersen (Mitarbeiter des Deutschen Zentrums für Suchtfragen des Kindes- und Jugendalters) danke ich herzlich für seine statistische Beratung bei der Auswertung dieser Arbeit.

Zum Schluss möchte ich meiner Familie danken für ihre Geduld und verständnisvolle Unterstützung.

Datum

Unterschrift

13. Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebene Hilfsmittel angefertigt habe.

Ich versichere, dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde.

.....

Datum

.....

Unterschrift