Zentrum für Experimentelle Medizin

des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

Institut für Biochemie und Molekularbiologie II:

Molekulare Zellbiologie

Direktorin Prof. Dr. Dr. h. c. U. Beisiegel

Differentialdiagnose von Hyperlipoproteinämien

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Anna-Barbara Nolde

aus der Freien und Hansestadt Hamburg

Hamburg, 2003

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 3.11.2003

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

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

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

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

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1
1.1 Hyperlipoproteinämie – ein Überblick 1
1.2 Lipoproteine 2
1.2.1 Allgemeines 2
1.2.2 Einteilung der Lipoproteine 2
1.3 Lipoproteinstoffwechsel 3
1.3.1 Exogener Weg 4
1.3.2 Endogener Weg 5
1.3.3 Remnantstoffwechsel 6
1.3.4 HDL-Metabolismus und Reverser Cholesterintransport 7
1.3.5 Rolle des Apolipoprotein E im Fettstoffwechsel 8
1.4 Fettstoffwechselstörungen und Arterioskleroserisiko 9
1.4.1 Fettstoffwechselstörung und Risiko einer Atheroskleroseentwicklung 9
1.4.2 Hypercholesterinämie 13
1.4.3 Hypertriglyceridämie 15
1.4.4 Gemischte Hyperlipoproteinämie 17
1.5 Glucosestoffwechsel 19
1.5.1 Wechselbeziehungen zwischen Fett- und Glucosestoffwechsel 19
1.5.2 Diabetes Mellitus 19
1.6 Ziel der Arbeit 21

2 Patienten, Material und Methoden 22
2.1 Patienten 22
2.1.1 Patientenkollektiv 22
2.1.2 Fettstoffwechselambulanz 22
2.1.3 Ablauf 22
2.2 Materialien 24
2.2.1 Cholesterinbestimmung 24
2.2.2 Triglyceridbestimmung 25
2.2.3 Lipoprotein a 25
2.2.4 Apolipoproteinbestimmung 26
2.2.5 Lipoproteinlipase 26

2.2.6 Laborparameterbestimmung ... 27
2.3 Methoden ... 27
2.3.1 Oraler Glucosetoleranztest (OGTT) ... 27
2.3.2 Dichtegradientenultrazentrifugation ... 28
2.4 Statistische Auswertung ... 28

3. Ergebnisse ... 29
3.1 Patientencharakterisierung ... 29
3.2 Entwicklung der Lipide während der Diätphase ... 31
3.2.1 Änderungen in der Diagnose durch Diät und Absetzen der lipidsenkenden Medikation ... 31
3.2.2 Entwicklung der Lipide bei den verschiedenen Kollektiven allein durch Diät ... 32
3.2.3 Beeinflussung erhöhter Lipidparameter allein durch Diät ... 35
3.3 OGTT ... 41
3.3.1 Vergleich der Meßmethoden ... 41
3.3.2 OGTT-Ergebnisse bei verschiedenen Diagnosegruppen ... 41
3.3.3 Prävalenz einer Zuckerstoffwechselstörung in den Kollektiven ... 43
3.4 Dichtegradienten ... 44
3.4.1 Beispiele ... 44
3.4.2 Korrelation zur Berechnung nach Friedewald ... 49
3.4.3 Lipidverteilung ... 50
3.5 Apoproteine ... 53
3.6 Risikofaktoren für die Entwicklung atherosklerotischer Erkrankungen ... 55
3.6.1 ApoE-Genotyp und LPL-Polymorphismen ... 55
3.6.2 Lp(a) ... 57
3.6.3 HDL-Cholesterin ... 58
3.6.4 Weitere Risikofaktoren ... 59
3.7 Anamnese (vor eingehender Diagnostik) ... 60
3.8 Familienanamnese ... 63

4 Diskussion ... 67
4.1 Diät ... 67
4.2 Diagnostik ... 70
4.2.1 OGTT ... 70
4.2.2 Dichtegradienten ... 71

4.2.3 Apoproteine 73
4.2.4 Genetische Polymorphismen 74
4.2.5 Lipoprotein a 76
4.2.6 HDL-Cholesterin 77
4.2.7 Weitere Risikofaktoren 77
4.3 Eigen- und Familienanamnese 78
4.3.1 Eigenanamnese 78
4.3.2 Familienanamnese 79

5 Zusammenfassung 81

6 Anhang 82

7 Abkürzungen 83

8 Literaturverzeichnis 85

9 Danksagung 98

10 Lebenslauf 99

11 Erklärung 100

1 Einleitung

1.1 Hyperlipoproteinämie – ein Überblick

Hyperlipoproteinämien sind Fettstoffwechselerkrankungen mit erhöhter Konzentration von Lipoproteinen im Serum oder Verschiebung des normalen Lipoproteinmusters.

In den westlichen Industrieländern haben mehr als 50% der Bevölkerung in der Altersgruppe über 40 Jahren Cholesterinwerte >200 mg/dl. Außerdem sind ernährungs- und lebensstilbedingte Hypertriglyceridämien häufig. Aufgrund der Bedeutung des Lipidstoffwechsels für die Atherogenese sind die meisten der anerkannten Risikofaktoren im Bereich der Lipidologie angesiedelt [Kannel 1985].

Es existiert inzwischen eine große Menge von Daten, die zeigen, dass ein hoher Plasmacholesterinspiegel, besonders eine Erhöhung des low-density-lipoprotein-Cholesterins (LDL-C), einen unabhängigen Risikofaktor für die frühzeitige Entwicklung einer Koronaren Herzerkrankung (KHK), peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) und cerebrovaskulären Insuffizienz (CVI) darstellt. Überdies haben zahlreiche Studien gezeigt, dass eine Senkung des LDL-C bei Primär- und Sekundärprävention einen günstigen Effekt auf die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität und sogar auf die Gesamtsterblichkeit hat [Scandinavian Simvastatin Survival Study Group 1994, Shepherd et al. 1995, Sacks et al. 1996]. In epidemiologischen Studien wurde die postprandiale Hyperlipidämie als ein weiterer Risikofaktor für die Atheroskleroseentstehung postuliert [Zilversmit 1979, Brunzell et al. 1989, Austin 1991]. Neben den reinen Lipidwerten existieren aber noch weitere Faktoren, die mit diesen interagieren und den Krankheitsprozess entscheidend beeinflussen.

Atherosklerotisch bedingte kardiovaskuläre Erkrankungen sind in den Industriestaaten die führende Todesursache und bedingen maßgeblich Morbidität und Berufsunfähigkeit [Greiser et al. 1989]. Damit stellen sie einen riesigen Kostenfaktor für kardiologische, medizinische und soziale Einrichtungen in den westlichen Ländern dar.

Aus diesen Gründen ist es so entscheidend, Fettstoffwechselstörungen früh zu erkennen, richtig zu bewerten und das persönliche Risiko jedes Patienten herauszuarbeiten, um eine adäquate Therapie anwenden zu können.

1.2 Lipoproteine

1.2.1 Allgemeines

Cholesterin dient im Körper hauptsächlich als Baustein von Zellmembranen und als Vorstufe von Gallensäuren und Steroidhormonen.

Triglyceride (TG) werden vor allem für die Energiegewinnung und -speicherung verwendet.

Da Lipide wasserunlöslich sind, ist ihr Transport im Blut nur durch Bindung an spezifische Transportproteine oder durch Bildung mizellärer Strukturen mit Proteinen als Lösungsvermittler möglich. Es entstehen die sogenannten Lipoproteine, die aus einem Kern von stärker hydrophoben Lipiden (Cholesterinester und TG) und einer Hülle von amphiphilen Lipiden (freies Cholesterin, Phospholipide), sowie einem variablen Teil von Proteinen, den Apoproteinen, bestehen. Die Apoproteine dienen dabei nicht nur der Stabilisierung der Transportform, sondern spielen auch im Stoffwechsel der Lipoproteine eine entscheidende Rolle. Sie aktivieren und inhibieren sie Enzyme oder wirken als Liganden von Rezeptoren der Leber und in peripherem Gewebe für die Aufnahme der Lipoproteine.

1.2.2 Einteilung der Lipoproteine

Lipoproteine unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Größe und Dichte, da sie unterschiedlich große Anteile an Lipiden und Apoproteinen enthalten. Die Dichte steigt mit zunehmendem Protein- und abnehmendem Lipidanteil. Aufgrund ihrer chemischen und physikalischen Eigenschaften lassen sich die Lipoproteine durch verschiedene Methoden einteilen.

Hinsichtlich ihrer Dichte in der Ultrazentrifugation in:

- Chylomikronen
- Very-low-density-Lipoproteine (VLDL)
- Intermediate-density-Lipoproteine (IDL)
- Low-density-Lipoproteine (LDL)
- High-density-Lipoproteine (HDL)

Hinsichtlich ihrer Ladung und damit elektrischer Mobilität in der Elektrophorese in:

- β-Lipoproteine
- Prä-β-Lipoproteine

- α-Lipoproteine

Hinsichtlich ihres Apoproteinanteils z.B. in:

- Lp-A-I-Partikel
- Lp-A-I:A-II-Partikel
- Lp-B:C-III-Partikel
- Lp-B:E-Partikel und viele mehr

Die am weitesten verbreitete Einteilung beruht auf der Fraktionierung mittels Ultrazentrifugation und wird auch in dieser Arbeit Verwendung finden. Tabelle 1.1 gibt einen Überblick über die physikochemischen Eigenschaften der einzelnen Lipoproteine.

Tabelle 1.1: Lipoproteinklassen [modifiziert nach Schwand 1995]

Lipoprotein	Dichte (kg/l)	Größe (nm)	Haupt-Apo-protein	Elek-tropho-rese	Zusammensetzung (in % der Lipoproteinmasse)				
					Prot.	PL	FC	CE	TG
Chylom.	<1,000	$<10^4$	AI+IV B48,CI-III	Keine	2	5	1	2	90
VLDL	<1,005	50	B100 CI-III,E	Prä-β	10	16	7	13	54
IDL	<1,019	30	B100 E	Prä-β/β	17	20	9	34	20
LDL	<1,063	21	B100	β	23	21	11	41	4
HDL	>1,063	9	AI+AIV	α	35-56	23-34	3-10	13-20	1-5

Legende: Prot.=Protein; PL=Phospholipide; FC=Freies Cholesterin ; CE=Cholesterinester; TG=Triglyceride

1.3 Lipoproteinstoffwechsel

Lipoproteine entstehen entweder aus mit der Nahrung zugeführten Lipiden (*Exogener Weg*) oder aus Lipiden, die vorwiegend in der Leber synthetisiert werden (*Endogener Weg*). Während der Verstoffwechselung der Lipoproteine entstehen sogenannte Remnants, die im *Remnantstoffwechsel* weiter verarbeitet werden. Da die Leber das einzige Organ ist, über

das Cholesterin aus dem Körper entfernt werden kann (abgesehen von der Abschilferung der Haut, was aber quantitativ keine bedeutende Rolle spielt), muss überschüssiges Cholesterin im *Reversen Cholesterintransport* aus den peripheren Geweben zur Leber zurücktransportiert werden, um über die Galle ausgeschieden zu werden.

1.3.1 Exogener Weg

Mit der Nahrung zugeführtes Cholesterin wird unabhängig von der Fettsäuren-Resorption über einen Steroltransporter aufgenommen [Dawson et al. 1999]. Bis zu einer Cholesterinaufnahme von 400-500 mg/Tag lässt eine Steigerung der Zufuhr auch den Cholesterinspiegel ansteigen, während größere Mengen keinen deutlichen zusätzlichen Effekt zeigen. Das bedeutet, dass mit steigendem Angebot die relative Resorption sinkt und diätetische Maßnahmen erst bei drastischer Einschränkung der Zufuhr Erfolg versprechen [Schwandt 1995].

Exogene TG werden im Darm in Monoglyceride und freie Fettsäuren gespalten und in micellärer Form unter Vermittlung von Gallensäuren in die Dünndarmmucosa aufgenommen. Dort werden sie je nach Länge sofort reverestert (C=12 oder mehr) oder direkt an das Blut abgegeben und an Albumin gebunden zur Leber transportiert. In den intestinalen Zellen verbinden sich die reveresterten TG mit ApoB 48 und einigen weiteren Apolipoproteinen, sowie einem Anteil an ebenfalls reverestertem Cholesterin zu Chylomikronen. Diese gelangen im Ductus Thoracicus unter Umgehung der Leber direkt zu den peripheren Geweben.

Chylomikronen sind die größten, TG-reichsten Lipoproteine und enthalten als charakteristisches Protein ApoB-48, das eine verkürzte Form des hepatischen ApoB-100 darstellt und nur in der Dünndarmmucosa synthetisiert wird. Weitere Strukturproteine sind ApoAI, das die LCAT aktiviert, und ApoAIV. Nach ihrem Übertritt in das Blut nehmen die Chylomikronen C-Apoproteine und Apoprotein E von HDL auf. Die C-Apoproteine dienen als Effektoren der LPL: ApoCII aktiviert die LPL [Breckenridge et al. 1978, Garfinkel et al. 1987], ApoCIII hemmt die vorzeitige Aufnahme der Lipoproteine in die Leber [Windler et al. 1985]. ApoE ist für die Bindung der Remnants an hepatische Rezeptoren von Bedeutung [Kowal et al. 1989, Kowal et al 1990] (siehe 1.3.3). Außerdem erfolgt durch das Cholesterinester-Transferprotein (CETP) ein Austausch von TG gegen Cholesterinester mit HDL [Kunitake et al. 1992]. Durch die endothelständige Lipoproteinlipase mit ApoCII als Cofaktor erfolgt die hydrolytische Spaltung der TG. Die entstehenden freien Fettsäuren

werden von den umliegenden Geweben für die Energiegewinnung und -speicherung aufgenommen oder an Albumin gebunden zur Leber transportiert. Die LPL scheint sich bei diesem Vorgang von ihrer endothelialen Bindung zu lösen und bleibt, zumindest zum Teil, an die Chylomikronen gebunden [Zambon et al. 1996]. Im Rahmen dieser Hydrolyse werden sogenannte *surface remnants* freigesetzt - das sind diskoidale Strukturen, die Phospholipide, Apo AI und Apo C enthalten und als *HDL-Präkursoren* in den reversen Cholesterintransport (siehe 1.3.4) eingehen. Das Produkt dieser Umbauvorgänge sind die Chylomikronenremnants, die wie unter 1.3.3 beschrieben weiterverstoffwechselt werden.

1.3.2 Endogener Weg

Im Hungerzustand erfolgt die Versorgung der peripheren Gewebe mit Cholesterin und TG durch die Leber. Aus freien Fettsäuren und Kohlenhydraten werden TG synthetisiert; dabei ist der Spiegel an freien Fettsäuren maßgeblich an der Regulation der Synthese beteiligt [Byrne et al. 1992]. Cholesterin stammt aus exogener Zufuhr oder wird ebenfalls neu gebildet. Zusammen werden sie in Form der VLDL sezerniert. Die prozentuale Lipidzusammensetzung ist dabei abhängig vom TG- und Cholesterinangebot. Auch Hormone wie Insulin oder Östrogene oder Alkoholzufuhr greifen in diese Regulation ein.

VLDL gehören wie die Chylomikronen zu den TG-reichen Lipoproteinen, enthalten aber mehr Cholesterin und Phospholipide. Als Strukturprotein dient ApoB100. Zusätzlich enthalten sie ApoE und kleine Mengen an ApoC. In der Blutbahn erfolgt ein Austausch von Apoproteinen und Lipiden mit HDL durch CETP und das Phospholipid-Transferprotein (PLTP): So nehmen die VLDL ApoE und C auf und verlieren Phospholipide im Austausch gegen freies Cholesterin. Vor allem im Fettgewebe und in der Muskulatur erfolgt die hydrolytische Spaltung der TG durch die LPL, analog zum Stoffwechsel der Chylomikronen (siehe 1.3.1). Dabei verlieren die VLDL ApoC und zum Teil auch freies Cholesterin an HDL, das nun mittels Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT) verestert und dann durch das Cholesterinester-Transferprotein (CETP) wieder auf ApoB-haltige Lipoproteine übertragen werden kann [Kunitake et al. 1992]. Auf diese Weise entstehen aus den großen, TG-reichen $VLDL_1$ sukzessive kleinere, TG-ärmere, cholesterinreichere Lipoproteine - zunächst die $VLDL_2$ und schließlich die sogenannten VLDL-Remnants.

Für diese Lipoproteine gibt es im folgenden zwei alternative Stoffwechselwege: Entweder werden sie direkt über Lipoproteinrezeptoren in die Zellen aufgenommen (siehe 1.3.3) oder

sie werden weiter zu IDL und später LDL verstoffwechselt. An diesem Prozess sind ApoE und die Hepatische Triglyceridlipase (HTGL) beteiligt [Griffin et al. 1994].

IDL sind sehr cholesterinreiche, kurzlebige Lipoproteine, die aufgrund ihres relativ hohen ApoE-Gehaltes schnell via LDL-Rezeptor und CM-Remnant-Rezeptor von der Leber aufgenommen werden. Physiologischerweise ist ihre Konzentration also sehr gering.

LDL sind die cholesterinreichsten Lipoproteine. Sie enthalten als Proteinkomponente schließlich nur noch ApoB 100, das auch als Ligand am LDL-Rezeptor dient. Beim Stoffwechselgesunden werden etwa zwei Drittel der LDL über den LDL-Rezeptor in die Leber und extrahepatische Gewebe aufgenommen, der Rest über andere Wege verstoffwechselt. LDL binden über ApoB 100 als Ligand an den LDL-Rezeptor und werden inkorporiert. Nach Assoziation mit Lysosomen erfolgt ihr Abbau, wobei die enthaltenen Cholesterinester durch die lysosomale saure Lipase zu freiem Cholesterin hydrolysiert werden. Dieses unveresterte Cholesterin spielt nun eine Schlüsselrolle in der Regulation des zellulären Cholesterinspiegels: Es supprimiert die Transkription der mRNA für LDL-Rezeptoren und Enzyme der Cholesterinbiosynthese, insbesondere die HMG-Co-A-Reduktase, und aktiviert schließlich die Acyl-CoA-Cholesterin-Acyltransferase (ACAT), die für die Reveresterung und damit Speicherung des Cholesterins verantwortlich ist; damit ist eine intrazelluläre Cholesterinhomöostase gewährleistet [Brown et al. 1986]. Die Expression des LDL-Rezeptors ist außerdem noch von einer Reihe weiterer Faktoren abhängig, z.B. Schilddrüsenhormonen, Östrogenen und Insulin [Streicher et al. 1998].

Das verbleibende letzte Drittel der LDL wird unabhängig vom LDL-Rezeptor über den sogenannten *scavenger pathway* aufgenommen. *Scavenger*-Rezeptoren kommen vor allem auf Makrophagen und Zellen des RHS vor. Sie erkennen spezifisch veränderte, z.B. oxidierte LDL und nehmen diese auf; dabei unterliegt die Expression dieser Rezeptoren aber keiner Regulation durch den zellulären Cholesteringehalt, so dass die *scavenger cells* ungehindert Cholesterin akkumulieren und zu *Schaumzellen* transformiert werden, die in der Entstehung der Atherosklerose eine entscheidende Rolle spielen [Brown et al. 1983].

1.3.3 Remnantstoffwechsel

Chylomikronenremnants (CR) enthalten neben dem Strukturprotein ApoB-48 auch einen Teil an ApoE, das für die Aufnahme der Partikel in die Leber von entscheidender Bedeutung zu sein scheint. Obwohl ApoE an den LDL-Rezeptor bindet, scheint dieser Weg

keine Rolle zu spielen, da Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie und damit defektem LDL-Rezeptor keinen gestörten CR-Katabolismus aufweisen. Vielmehr wird inzwischen angenommen, dass das LDL-*receptor related protein* (LRP) die CR-Aufnahme vermittelt [Beisiegel et al. 1989, 1991, Herz et al. 1990, Kowal et al. 1989]. Für den zugrundeliegenden Mechanismus gibt es folgende Modellvorstellung: Durch die an den Partikeln befindliche LPL oder die zellgebundene HTGL werden die CR an die Proteoglykane der Zelloberfläche im Disse-Raum gebunden und damit der Zirkulation entzogen und akkumuliert [Ji et al. 1995]. Das LRP bindet LPL, HTGL oder ApoE als Liganden und vermittelt die Endozytose in die Leber [Beisiegel 1996, Krapp et al. 1996].

VLDL verlieren zunehmend C-Apoproteine, wodurch ApoE demaskiert wird und für die LDL- und VLDL-Rezeptorbindung zur Verfügung steht. Auf jeder Stufe der Delipidierungskaskade des endogenen Stoffwechselweges können so $VLDL_{1+2}$, VLDL-Remnants und IDL aus der Zirkulation entfernt und je nach Rezeptorausstattung direkt in die Leber und andere Gewebe aufgenommen werden.

Im Rahmen der Umwandlung zu IDL verändert auch das ApoB-100 seine Konformation und bindet zunehmend besser an den LDL-Rezeptor. LDL schließlich enthalten nur noch ApoB-100. Da die Bindungsfähigkeit von ApoB-100 schlechter ist als die von ApoE, ist ihre Verweildauer im Blut höher als die der IDL.

1.3.4 HDL-Metabolismus und Reverser Cholesterintransport

Die Leber ist praktisch als einziges Organ in der Lage, Cholesterin aus dem Körper zu entfernen: Über HDL wird überschüssiges Cholesterin aus peripherem Gewebe aufgenommen, zur Leber transportiert und über die Galle direkt oder in Form von Gallensäuren ausgeschieden.

HDL sind hepatischen oder intestinalen Ursprungs oder werden aus dem Stoffwechsel TG-reicher Lipoproteine in Form von *surface remnants* (siehe 1.3.1) freigesetzt. Als Proteinkomponente enthalten sie ApoAI und je nach Ursprung ApoAII oder ApoAIV und ApoE. Über einen immer noch nicht ganz aufgeklärten Mechanismus sind diese diskoidalen Vorläufer-HDL in der Lage, freies Cholesterin aus peripheren Zellen, anderen Lipoproteinen und auch Makrophagen aufzunehmen. Dieses Cholesterin wird mittels LCAT sofort verestert, wodurch ein Konzentrationsgradient aufrecherhalten wird und die HDL zunehmend sphärische Form erlangen (HDL_3). LCAT-vermittelt reichern diese HDL_3 immer mehr Cholesterinester und ApoE an und werden so zu größeren, weniger dichten

HDL_2. Diese cholesterinesterbeladenen Lipoproteine können direkt zur Leber gelangen, um Cholesterin über den scavenger-Rezeptor-B1 (SR-B1) [Rigotti et al. 1997] und über den ApoE-Rezeptor [Mahley 1988] auszuschleusen. Ein großer Anteil der Cholesterinester wird aber CETP-vermittelt auf ApoB-haltige Lipoproteine rückübertragen und gelangt so via LDL-Rezeptor zurück zur Leber [Tall 1995]. Postprandial ermöglicht CETP auch einen Austausch von Cholesterinestern gegen TG mit Chylomikronen-Remnants. Dadurch werden aus den HDL_2 nach Hydrolyse der frisch aufgenommenen TG durch die HTGL wieder kleinere, dichtere HDL_3.

Wegen der immensen Bedeutung der Lipidakkumulation in Makrophagen für die Pathogenese der Arteriosklerose wird dem reversen Cholesterintransport und damit den HDL ein antiatherogener Effekt zugeschrieben [von Eckardstein 1996].

1.3.5 Rolle des Apolipoprotein E im Fettstoffwechsel

ApoE ist Bestandteil der TG-reichen Lipoproteine und Remnants, aber auch in HDL enthalten. Funktionell spielt ApoE als Rezeptorligand eine ganz entscheidende Rolle im Remnantstoffwechsel und Reversem Cholesterintransport (siehe 1.3.3 und 1.3.4): Chylomikronenremnants binden über ApoE an LRP; VLDL, VLDL-Remnants und IDL an VLDL- und LDL-Rezeptor. Daneben ist ApoE an der Mobilisierung von freiem Cholesterin aus nichthepatischen Zellen, vor allem Makrophagen beteiligt und dient als Ligand für die Aufnahme von HDL in die Leber. Beim Menschen kommen am ApoE-Genort drei verschiedene Allele vor (ε3 als Wildtyp, ε2 und ε4 als Varianten), die sechs verschiedene Phänotypen bedingen (E2/2, E2/3, E2/4, E3/3, E3/4 und E4/4). Die drei ApoE-Allele beeinflussen die Konzentration von Serumlipiden signifikant: ApoE2 bindet schlechter an Lipoproteinrezeptoren als ApoE3 [Schneider et al. 1981]. Dadurch ist zum einen der Katabolismus der ApoE-haltigen Lipoproteine gestört, und es kommt zum Anstieg der TG. Zum anderen ist der Umsatz von IDL zu LDL vermindert und deshalb LDL erniedrigt. Dieser Effekt wird noch durch die daraus resultierende Hochregulierung des LDL-Rezeptors verstärkt. ApoE4 wird dagegen in vivo schneller katabolisiert als ApoE3 und geht mit erhöhtem Cholesterinspiegel einher [Utermann et al. 1984, Davignon et al. 1988, Dallongeville et al. 1992]. Derzeit wird davon ausgegangen, dass 4-8% der Varianz des Plasmacholesterins durch den ApoE-Polymorphismus erklärt werden können [Schwand 1995].

1.4 Fettstoffwechselstörungen und Arterioskleroserisiko

Fettstoffwechselstörungen sind definiert als Erhöhung der Konzentration von Cholesterin und/oder TG im Nüchternserum. Die Festlegung der oberen Normgrenzen orientiert sich dabei weniger an statistischen Größen, z.B. der 90%-Perzentile der Normalbevölkerung, als an den Ergebnissen epidemiologischer Untersuchungen über das Risiko einer frühzeitigen Arteriosklerose.

Die Einteilung der Hyperlipoproteinämien folgt verschiedenen Prinzipien. Die klassische Typisierung nach Frederickson [Frederickson et al. 1995] auf Basis der erhöhten Lipoproteinkonzentration in der Elektrophorese ist aufwendig und für die Praxis ungeeignet. Das Basisprogramm der Diagnostik besteht daher in der Erfassung von Gesamtcholesterin und TG, wodurch sich eine Einteilung in Hypercholesterinämie (HC), Hypertriglyceridämie (HT) oder Gemischte Hyperlipoproteinämie (Gem-HLP) vornehmen lässt. Zur Erfassung von Chylomikronen kann ein Kühlschranktest ergänzt werden. Im Anschluss daran können weitere diagnostische Methoden zur genaueren Differenzierung der Ursache und zur Erfassung des Risikopotentials für die frühzeitige Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen angewandt werden. Von zentraler Bedeutung ist die Differenzierung von primärer und sekundärer Hyperlipidämie, da letztere häufig kausal behandelbar sind.

1.4.1 Fettstoffwechselstörung und Risiko einer Atheroskleroseentwicklung

1.4.1.1 Cholesterin und Atherosklerose

Prospektive Kohortenstudien haben das Gesamtcholesterin klar als wichtigsten Risikofaktor der KHK identifiziert. So zeigen z.B. die inzwischen über 50 Jahre laufende Framingham-Studie und der Multiple risk factor intervention trial (MRFIT), dass das KHK-Risiko mit steigendem Gesamtcholesterin zunimmt [Stamler et al. 1986, Kannel 1983]. Mit Veröffentlichung der Ergebnisse der Interventionsstudien *Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)* [Scandinavian Simvastatin Survival Study Group 1994], *West of Scotland Coronary Primary Prevention Study (WOSCOPS)* [Shepherd et al. 1995], *Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease Study (LIPID)* [Lipid Study Group 1995] und *Cholesterol and Recurrent Event (CARE)* [Sacks et al. 1996] konnte klargestellt werden, dass eine Cholesterinsenkung mit Statinen nicht nur zu einer Reduktion des Risikos für den primären Endpunkt, sondern auch zu einer Senkung der Gesamtsterblichkeit führt.

Die derzeitige Theorie über die Entwicklung der Atherosklerose bei HC geht davon aus, dass LDL in hoher Konzentration zu einer Akkumulation im subendothelialen Raum führen und hier modifiziert, z.B. oxidiert werden. Endothelzellen produzieren Wachstumsfaktoren, wodurch zum einen Makrophagen zur Aufnahme von LDL über Scavenger-Rezeptoren und so zur Schaumzellbildung stimuliert werden, zum anderen führen sie zur Einwanderung glatter Muskelzellen in den subendothelialen Raum und dort zur Sezernierung extrazellulärer Matrix. Gleichzeitig werden durch Adhäsionsfaktoren T-Lymphozyten akkumuliert und stimuliert und es kommt zu einer Entzündungsreaktion. Im Rahmen dieses Prozesses werden Thrombozyten aktiviert; diese aggregieren und bilden wandständige Thromben. Bei Einriss der fibrösen Kappe solch eines Atheroms entleert sich der Detritus ins Lumen, und es kommt sekundär zur Thrombusbildung und damit zum Gefäßverschluss [Schwand 1995].

Aufgrund des in Kohortenstudien quantifizierten Risikos für KHK, dass sich in Interventionsstudien sogar rückläufig zeigte ,und aufgrund der biologischen Plausibilität für einen kausalen Wirkungsmechanismus ist HC klar als Klasse-I-Risikofaktor einzustufen.

1.4.1.2 Triglyceride und Atherosklerose

Ob das Risiko der frühzeitigen Entwicklung einer Atherosklerose bei HT erhöht ist, wird kontrovers diskutiert. In Univarianzanalysen zeigt sich eine deutliche Assoziation von TG und KHK [Castelli 1986, Assmann et al. 1992], aber wenn bei Multivarianzanalysen Übergewicht, HDL-Erniedrigung, Diabetes und andere Faktoren berücksichtigt werden, verliert die HT oft ihren Status als unabhängiger Risikofaktor [Austin 1991]. Allerdings sind solche Analysen wegen der engen Verzahnung der genannten Faktoren umstritten. In der Kopenhagen Male Study zeigte sich aber eine signifikante Korrelation zwischen HT und KHK-Risiko, selbst nach Stratifizierung aufgrund von HDL und nach Berücksichtigung anderer Risikofaktoren im Rahmen einer Multivarianzanalyse [Jeppesen et al. 1998].

Weiterhin erfolgt die TG-Messung in der Regel 12h postprandial; aber gerade die postprandiale Lipämie aufgrund eines gestörten Remnantkatabolismus scheint mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einherzugehen [Patsch et al. 1992, Havel 1994, Weintraub et al. 1996, Karpe 1999]. Zudem gibt es verschiedene strukturell unterschiedliche Varianten von TG-reichen Lipoproteinen und Remnants, die mit einem sehr unterschiedlichen Risiko behaftet sind.

HT ist besonders oft vergesellschaftet mit niedrigem HDL und dem Auftreten von *small dense* LDL, die heute als sehr atherogen angesehen werden [Austin 1994]: Über CETP nehmen die LDL TG im Austausch gegen Cholesterinester von TG-reichen Lipoproteinen auf. Die anschließende Hydrolyse dieser TG durch HTGL führt zur Entstehung der *small dense* LDL. Diese überwinden leichter das Endothel und akkumulieren im subendothelialen Raum [Bjornheden et al 1996], wo sie besser an extrazelluläre Matrix binden [Anber et al. 1996]. Deshalb und aufgrund ihrer schlechteren Rezeptorbindung verweilen sie länger im Organismus und sind damit oxidationsanfälliger als größere LDL [DeGraaf et al. 1991]. Man findet eine Assoziation zwischen Risiko und angiographisch gemessenem Schweregrad der KHK und der Menge an sdLDL [Coresh et al. 1993, Superko 1998], Hodis et al. 1998. Diese Lipidtrias aus HT, sdLDL und niedrigem HDL findet sich besonders häufig bei der Familiär Kombinierten Hyperlipidämie (siehe 1.4.4), beim TypII-Diabetes (siehe 1.5.2) und beim Metabolischen Syndrom.

1.4.1.3 Remnants und Atherosklerose

Gem-HLP beruht häufig auf Akkumulation von Remnants, die beim Gesunden wegen ihrer Schnelllebigkeit im Plasma kaum in Erscheinung treten. Remnants sind Abbauprodukte TG-reicher Lipoproteine und enthalten als solche auch einen größeren Cholesterinanteil. Deshalb machen sie sich im Lipidprofil meist als Gem-HLP bemerkbar.

Chylomikronen sind aufgrund ihrer Größe kaum in der Lage, die endotheliale Barriere der Intima zu durchbrechen, wohl aber die viel kleineren Remnants [Nordestgaard et al 1988]. Cholesterinreiche VLDL und Remnant-Partikel können mit zellulären Strukturen der Gefäßwand interagieren und zu einer Cholesterinablagerung führen. Bei Patienten mit KHK konnte man die angiographisch festgestellte Progression der Erkrankung und klinische Ereignisse mit kleinen VLDL und IDL in Verbindung bringen, was auf die Atherogenität von Lipolyseprodukten TG-reicher Lipoproteine hindeutet [Mack et al. 1996, Hodis et al. 1997]. Postprandiale Remnants tragen zur Schaumzellentstehung bei und sind in arteriosklerotischen Plaques nachweisbar [Proctor et al. 1998]. Allein die Tatsache, dass Patienten mit gestörtem Remnantkatabolismus bei einer Familiären Dysbetalipoproteinämie frühzeitig Arteriosklerose entwickeln, spricht für die ausgesprochene Atherogenität dieser Lipoproteine.

Zusätzlich ist eine Gem-HLP, besonders im Rahmen einer FCHL, häufig mit dem Auftreten von besonders atherogenen *small dense* LDL (siehe1.4.3) verbunden.

Da Remnants im normalen Lipidprofil nicht extra erfasst werden, sollte vor allem bei Vorliegen einer Gem-HLP auch eine Dichtegradientenultrazentrifugation zum Nachweis dieser besonders atherogenen Lipoproteine durchgeführt werden.

1.4.1.4 Weitere Risikofaktoren

Lipoprotein(a) gilt überwiegend als unabhängiger genetischer Risikofaktor für KHK [Danesh et al. 2000]. Lp(a) ist ein LDL-ähnliches Lipoprotein, das ein spezielles Apoprotein, Apo(a), kovalent an ApoB-100 gebunden enthält. Bei Kaukasiern zeigt Lp(a) eine schiefe Verteilung, wobei der Großteil der Bevölkerung niedrige Werte aufweist. Auffällig ist die ausgeprägte Homologie zu Plasminogen. Eine Senkung der fibrinolytischen Aktivität durch kompetitive Hemmung am Plasminogenrezeptor ist also als pathogenetischer Mechanismus der Risikosteigerung möglich [Miles et al. 1989]. Außerdem wurde Lp(a) in arteriosklerotischen Plaques nachgewiesen [Rath et al. 1989] und Grainger et al. stellten fest, dass Lp(a) in vitro über eine Aktivierung von TGF-β das Wachstum von glatten Muskelzellen stimuliert [Grainger et al. 1993]. Therapeutisch ist Lp(a) kaum zu beeinflussen.

Zahlreiche epidemiologische und klinische Studien zeigen eine negative Korrelation zwischen der Konzentration von HDL und dem KHK-Risiko [Miller et al. 1975, Assmann et al. 1992, Jeppesen et al 2001]. Erklärt wird dies mit der Rolle der HDL im Reversen Cholesterintransport (siehe 1.3.4), aber auch mit der Fähigkeit der HDL, biologisch aktive und zytotoxische Lipidperoxidationsprodukte zu inaktivieren sowie ihren antiinflammatorischen, antikoagulanten bzw. profibrinolytischen Eigenschaften.

Durch die Assoziation mit erhöhten Cholesterinspiegeln gilt ApoE4 als ein Risikofaktor für HC und damit auch für KHH. ApoE2 begünstigt wegen des gestörten Katabolismus TG-reicher Lipoproteine das Auftreten der atherogenen Remnants und kann deshalb einen Risikofaktor darstellen (siehe auch 1.3.5).

Neben den Lipiden gibt es noch eine Reihe weiterer Risikofaktoren für die frühzeitige Entwicklung einer Atherosklerose: Hypertonie scheint das Risiko über mechanische Beschädigung des Endothels zu erhöhen. Nikotinabusus führt zur endothelialen Dysfunktion. Zur Rolle des Diabetes Mellitus Typ I und II siehe 1.5.2. Weiterhin spielen Adipositas, körperliche Inaktivität, psychosoziale Faktoren, Fibrinogen und Homocystein eine Rolle. Alkoholkonsum wird unterschiedlich bewertet. Unbeeinflussbare Risikofaktoren sind außerdem Alter, Geschlecht, positive Familienanamnese und genetische

Veränderungen. Tabelle 1.2 gibt einen Überblick über Regressionskoeffizienten einiger Risikofaktoren anhand von Daten aus der Framinghamstudie.

Tabelle 1.2: Regressionskoeffizienten spezifischer kardiovaskulärer Risikofaktoren für Männer und Frauen im Alter zwischen 45 und 74 Jahren, Beobachtungszeitraum 20 Jahre. Framingham-Studie [Kannel 1983]

Risikofaktor	**KHK**		**CVI**		**pAVK**	
	M	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Nikotinabusus	0,168	0,023*	0,190*	0,042*	0,372	0,217*
Cholesterin	0,255	0,314	0,154*	0,104*	0,271	0,244
Hypertonie	0,338	0,483	0,682	0,717	0,362	0,529
Gewicht	0,206	0,223	0,130*	0,359	0,192	0,193*
Diabetes	0,117	0,201	0,244	---	0,316	0,358

*Legende: M=Männer, F=Frauen; ---=ungenügende Daten, *=nicht statistisch signifikant (p<0,05)*

1.4.2 Hypercholesterinämie

1.4.2.1 Primäre Hypercholesterinämie

Familiäre Hypercholesterinämie (FH): Diese häufige, autosomal dominant vererbte Stoffwechselstörung findet sich heterozygot etwa 1:500, homozygot tritt sie etwa $1:10^6$ auf, wobei die meisten Patienten Compoundheterozygote sind. Goldstein und Brown charakterisierten den zugrundeliegenden Defekt als eine Mutation des LDL-Rezeptor-Gens [Brown et al. 1986]. Inzwischen sind über 500 Genmutationen bekannt, die nach Goldstein und Brown in fünf Gruppen unterteilt werden: Nullallelmutationen, transportdefiziente Rezeptoren, bindungsdefiziente Rezeptoren, internalisierungsdefiziente Rezeptoren und Recycling-defiziente Rezeptoren. Folglich kommt es zu einem stark erhöhten Cholesterin-, besonders LDL-C-Spiegel: Abhängig vom ApoE-Genotyp liegt dieser bei heterozygoten meist zwischen 300 und 400 mg/dl, bei homozygoten von 500 bis über 1000 mg/dl. TG und VLDL sind meist normal, HDL oft niedrig und Lp(a) oft erhöht [Seed et al. 1990]. Aufgrund der gestörten LDL-Clearance wird vermehrt der Scavenger Pathway (siehe 1.3.2) beschritten, und es kommt in gesteigertem Maße zu Lipidablagerungen. Klinisch zeigt sich das in Xanthombildung (besonders Xanthelasmen, Haut- und Sehnenxanthome), Arcus Lipoides und frühzeitiger Entwicklung einer Atherosklerose abhängig von Cholesterinspiegel, Alter und weiteren Risikofaktoren wie Rauchen, Hypertonus usw. Homozygote Patienten entwickeln meist schon im Kindesalter Angina Pectoris und erleiden oft schon vor dem 10. Lebensjahr ihren ersten Herzinfarkt. Heterozygote entwickeln früh

KHK mit Angina Pectoris und Herzinfarkt. Dabei erkranken Männer häufiger und früher (60-71%, Durchschnittsalter zwischen 40 und 50 Jahren) als Frauen (25%, Durchschnittsalter um 60 Jahre) [Beaumont et al. 1976]. Die Labordiagnostik umfasst neben der Lipidanalytik z.B. die aufwendige funktionelle LDL-Rezeptordiagnostik, Molekulargenetik, Familienuntersuchung und Kopplumgsanalysen. An Klinischer Diagnostik kommen noch Doppler- und Duplexsonographie, Echokardiographie und Koronarangiographie hinzu. Therapeutisch kommt neben einer fett- und cholesterinarmen Ernährung bei Hetrerozygoten vor allem die medikamentöse Behandlung mit HMG-CoA-Reduktasehemmern und/oder Gallensäureaustauscherharzen, eventuell in Kombination mit Fibraten, Nicotinsäure oder β-Sitosterin und in Zukunft vielleicht Ezetimib in Frage. Zusätzlich steht für Homozygote und besonders schwere Fälle die LDL-Apherese zur Verfügung, z.B. die Heparininduzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (HELP), bei der neben LDL auch Fibrinogen und Lp(a) eliminiert werden.

Familiärer ApoB-100-Defekt: Bei diesem autosomal-dominant vererbten Apolipoprotein-B-Gen-Defekt kommt es zu einer Punktmutation in der Bindungsregion des Apolipoprotein B-100 für den LDL-Rezeptor. Infolgedessen ist die Bindungsfähigkeit an den LDL-Rezeptor um 70-80% vermindert [Innerarity et al. 1990], und es resultiert eine Hypercholesterinämie mit LDL-C-Werten von 250-550 mg/dl. Die Prävalenz liegt etwa bei 1:750. Klinisch und therapeutisch unterscheidet sich diese Form der HC nicht von der FH. Die zugrundeliegende Punktmutation lässt sich mittels PCR feststellen.

Polygenetische Hypercholesterinämie: Die Cholesterinkonzentration im Plasma wird durch eine Vielzahl von Genen und äußeren Faktoren bestimmt Wenn bei einem Individuum verschiedene Veränderungen von polymorphen Genloci (wie z.B. ApoE, Lp(a)) vorliegen, die alle einzeln den Cholesterinspiegel mäßig erhöhen, so kann daraus insgesamt eine ausgeprägte HC resultieren, besonders wenn noch äußere Einflüsse wie cholesterinreiche Ernährung, Medikamente oder nachlassende Östrogenstimulation des LDL-Rezeptors bei Frauen nach der Menopause hinzukommen. Betroffen sind immer nur einzelne und nicht die ganze Familie. Die Polygenetische HC ist die häufigste Form der HC mit einer Prävalenz von 1-5% und manifestiert sich mit Cholesterinwerten zwischen 200 und 300 mg/dl. Therapeutisch steht vor allem die Änderung des Lebensstils im Vordergrund.

1.4.2.2 Sekundäre Hypercholesterinämie

Bei einer reinen HC kommen differentialdiagnostisch als sekundäre Formen Hypothyreose, Nephrotisches Syndrom, Cholestase (LpX) und Anorexie in Frage.

1.4.3 Hypertriglyceridämie

1.4.3.1 Primäre Hypertriglyceridämie

Monogene Familiäre Hypertriglyceridämie (FHTG): Die FHTG ist eine autosomal-dominant vererbte Krankheit mit vollständiger Penetranz. Sie tritt etwa mit der Häufigkeit 1:500 auf. Der Patient zeigt eine mäßige HT, das Cholesterin ist meist normal, HDL oft deutlich erniedrigt. In der Familie finden sich regelmäßig Betroffene in allen Generationen. Dabei ist es prädiktiv von entscheidender Bedeutung, ob in der Familie frühzeitige Fälle von KHK auftraten oder nicht. Der erhöhte TG-Spiegel ist Ausdruck einer gesteigerten hepatischen Synthese und verbunden mit einer vermehrten VLDL-Sekretion. Da ApoB nicht vermehrt gebildet werden, sind diese VLDL sehr groß und TG-reich [Kissebah et al. 1981]. Durch Austausch von TG entstehen auch TG-reiche LDL und HDL. Die Gallensäuresynthese ist ebenfalls gesteigert, und es wird postuliert, dass der FHTG primär ein Gallensäuretransportdefekt zugrunde liegen könnte, der eine gesteigerte TG- und Gallensäuresynthese mit sich führt [Angelin et al. 1987]. Klinisch können die TG massiv erhöht sein oder sogar ein Chylomikronämiesyndrom imponieren, besonders bei zusätzlichen Faktoren wie schlecht eingestelltem Diabetes oder Einnahme von lipidsteigernden Medikamenten. Therapeutisch kommen vor allem Fibrate in Frage.

Chylomikronämie und Chylomikronämiesyndrom: Chylomikronämie ist definiert als das Auftreten von Chylomikronen im Nüchternplasma und entspricht einer Typ I-Hyperlipoproteinämie nach Frederickson [Frederickson et al. 1965]. Bei einem Chylomikronämiesyndrom treten ab TG von 500 bis 1000 mg/dl klinische Zeichen wie Eruptive Xanthome, Lipämia Retinalis und Pankreatitiden auf. Als Folge der massiven Anreicherung von Chylomikronen im Blut kommt es zu TG-Ablagerungen im retikuloendothelialen System mit Hepatosplenomegalie. Aufgrund der erhöhten Viskosität des Plasmas kann es auch zu Mikrozirkulationsstörungen, mit klinischen Folgen wie Dyspnoe oder neuropsychiatrischen Störungen wie Parästhesien in den Extremitäten kommen. Genetische Formen, die zu Chylomikronämie führen, sind der Familiäre Lipoproteinlipasemangel und der Familiäre Apolipoprotein-C-II-Mangel.

Lipoproteinlipasemangel ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte Krankheit, die in homozygoter Form etwa $1:10^6$ auftritt. Einige phänotypisch homozygote Patienten sind eigentlich Compounder, also doppelt heterozygot; es existiert nämlich eine große genetische Vielfalt von Defekten. Die Betroffenen fallen schon im Kindesalter durch Entwicklungsstörungen, rezidivierende Attacken abdomineller Schmerzen und Entwicklung

eruptiver Xanthome auf. Heterozygote zeigen eine etwa 50%ige LPL-Aktivität im Postheparinplasma. Bei ihnen tritt in der Regel erst nach Fettbelastung eine HT auf [Miesenbock et al. 1993]. Klinisch bedeutsam ist auch, dass diese Patienten zur Entwicklung einer Gem-HLP neigen, wenn noch zusätzliche Faktoren wie Adipositas, IGT oder lipidsteigernde Medikamente dazukommen.

Wenn die fehlende LPL-Aktivität im Postheparinplasma durch Gabe von Apolipoprotein CII ausgeglichen werden kann, so liegt ein Apolipoprotein-C-II-Mangel vor. Auch diese Krankheit wird autosomal-rezessiv vererbt. Klinisch manifestiert sie sich in der Regel milder als der Lipoproteinlipasemangel und wird oft erst im Erwachsenenalter erkannt.

Diagnostisch fällt schon bei der Blutentnahme das stark lipämische Serum auf, das ab einem TG-Gehalt von etwa 4000 mg/dl wie Milch aussieht und sogar den Fettgehalt von Sahne erreichen kann. Zur Differenzierung von anderen TG-reichen Lipoproteinen (Remnants, VLDL,IDL) eignet sich der Kühlschranktest, wobei sich die Chylomikronen aufgrund ihrer geringen Dichte als weiße Schicht oben absetzen. Im Postheparinplasma lassen sich die LPL-Aktivität und –masse mit und ohne Zugabe von ApoCII messen, und mit molekularbiologischen Methoden lassen sich Strukturdefekte der LPL aufdecken. Therapeutisch steht die Diät ganz im Vordergrund: Der Fettgehalt sollte maximal 15% der Gesamtenergiezufuhr decken. Mittelkettige (MCT-)Fette, die direkt über die Pfortader ohne Chylomikronenbildung in die Leber gelangen, sind sehr wirksam. Es besteht absolutes Alkoholverbot, da Alkohol die Lipase hemmt. Fettlösliche Vitamine sollten regelmäßig substituiert werden. Zusätzlich kommt eine medikamentöse Unterstützung mit Fibraten oder Nikotinsäure in Frage.

1.4.3.2 Sekundäre Hypertriglyceridämie

TG-Erhöhung ist oft zurückzuführen auf Übergewicht, fehlende sportliche Bewegung, übermäßige Alkoholzufuhr, Hormontherapie (incl. orale Kotrazeptiva), und Krankheiten wie schlecht eingestellten Diabetes Mellitus, chronisches Nierenversagen, Pankreatitis und Glykogenspeicherkrankheiten.

Chylomikronämie entsteht besonders nach opulenten Mahlzeiten, Alkoholexzess, Plasmozytom und bei entgleistem Typ I-Diabestes.

1.4.4 Gemischte Hyperlipoproteinämie

1.4.4.1 Primäre Gemischte Hyperlipoproteinämie

Familiäre Dysbetalipoproteinämie: Diese Fettstoffwechselstörung zeichnet sich im Dichtegradienten durch eine Akkumulation von cholesterinreichen VLDL-Remnants, Chylomikronenremnants und IDL bei auffallend geringem LDL aus [Chait et al. 1977]. Das macht sich meistens als etwa gleich ausgeprägter Anstieg von Cholesterin und TG bemerkbar. Die Lipidelektrophorese zeigt typischerweise ein *breites β-Band*, da die erhöhten Lipoproteine zwischen β- und prä-β-Lipoprotein wandern [Patsch et al. 1977]. Die Familiäre Dysbetalipoproteinämie entspricht der Typ III-Hyperlipoproteinämie nach Frederickson. Zugrunde liegt meist eine Homologie für ApoE2. ApoE2 bindet schlechter an seine Rezeptoren [Schneider et al. 1981], und so kommt es zu einer Akkumulation ApoE-haltiger Lipoproteine. Die LDL-Produktion ist vermindert, weil auch der Umsatz von VLDL-Remnants zu LDL durch ApoE unterstützt wird. Dadurch wiederum kommt es aus Gründen der intrazellulären Cholesterinhomöostase zu einer Hochregulierung von DL-Rezeptoren mit nachfolgend weiterer LDL-Reduktion im Plasma. Homologie für ApoE2 findet sich bei etwa 1% der Bevölkerung und führt zunächst zu normolipämischer Dysbetalipoproteinämie. Erst bei Vorliegen weiterer manifestationsfördender Erkrankungen, die auch per se eine Hyperlipoproteinämie auslösen können, kann sich die Typ III-Hyperlipoproteinämie entwickeln. Solche Faktoren sind z.B. diabetische Stoffwechsellage, Schilddrüsen-unterfunktion, Alkoholkonsum, Adipositas und vor allen Dingen Gene für andere Formen von Hyperlipoproteinämien [Feussner et al. 1997, Brummer et al. 1998]. Dadurch erklärt sich auch, dass in der Familie eines Betroffenen auffallend häufig Patienten mit anderen Hyperlipoproteinämien auftreten. Die Familiäre Dysbetalipoproteinämie ist also eine multifaktorielle Erkrankung, die trotz 1% ApoE2-Homozygoter nur mit einer Häufigkeit von 1:2000 bis 1:3000 auftritt. Klinisch dominieren tuberöse und tuberoeruptive, sowie die pathognomomischen Handlinienxanthome (*Xanthomata striata palmaris*). Abhängig von Alter, Geschlecht und Vorliegen weiterer Risikofaktoren entwickeln die Betroffenen frühzeitig arteriosklerotische Folgeerkrankungen, v.a. pAVK und KHK. Diagnostisch steht neben ApoE-Genetik, Elektrophorese oder Ultrazentrifugation die Suche nach weiteren auslösenden Faktoren im Vordergrund: Dazu sollte eine ausführliche Familienanamnese erhoben, ein oraler Glucosetoleranztest und eventuell ein Lipasetest durchgeführt werden. In der Regel sprechen die Patienten sehr gut auf Diät an. Gewichtsnormalisierung und Einschränkung

des Alkoholkonsums sind die entscheidenden Maßnahmen. Medikamentös können vor allem Fibrate und/oder Nikotinsäure, sowie eventuell Statine eingesetzt werden.

Familiäre Kombinierte Hyperlipidämie (FCHL): Diese autosomal-dominant vererbte Krankheit tritt bei etwa 1-2% der Bevölkerung auf und zeigt eine Penetranz von gut 30%, verstärkt und auffallend häufig kombiniert mit zusätzlichen Faktoren wie Adipositas, Hypertonus und Insulinresistenz [de Graaf et al. 1998]. Sie manifestiert sich als HC, HT oder Gem-HLP, wobei sich der Phänotyp auch intraindividuell ändern kann. Pathophysioligisch liegt dieser Fettstoffwechselstörung eine gesteigerte ApoB-Synthese, verbunden mit erhöhter VLDL-Sekretion, zugrunde. Dabei übersteigt aber die ApoB-Synthesesteigerung proportional die der Triglyceride, so dass im Unterschied zur FHTG kleine, TG-arme, sog. s*mall dense* VLDL (sdVLDL) resultieren [Hokanson et al 1993]. Über diesen Weg entstehen auch vermehrt IDL und LDL. Eine weitere Rolle scheint eine gesteigerte Hepatische-Lipase (HL)-Aktivität zu spielen, wodurch es einerseits zur Bildung kleiner, TG-armer *small dense* LDL (sdLDL) und andererseits zur Senkung von HDL, v.a. HDL_2 kommt [Zambon et al. 1993]. In Verbindung mit abdomineller Adipositas steht wohl ein erhöhter Spiegel von freien Fettsäuren in der Portalvene im Vordergrund. Dadurch kommt es zu hepatischer Insulinresistenz mit vermehrter TG-Synthese und gesteigerter ApoB-Synthese mit VLDL-Erhöhung, sowie HL-Aktivitätssteigerung [Meijssen et al. 2000]. Da die Diagnose durch intraindividuelle Phänotypveränderung und verschiedene Lipoproteinmuster bei den betroffenen Familienmitgliedern schwierig ist, steht die ausführliche Familienanamnese in Bezug auf Hyperlipoproteinämien und KHK ganz im Vordergrund. Bei vorherrschender HC liegen die Spiegel bei 250-350 mg/dl, bei vorherrschender HT bei 200-400 mg/dl, wobei im Unterschied zur FHTG das LDL auch meist über 150 mg/dl liegt. HDL ist oft erniedrigt und ApoB als ganz entscheidender Marker erhöht. Mittels aufwendigerer Labortechnik (Dichtegradientenultrazentrifugation) kann man auch die veränderte Größe und Dichte der Lipoproteine darstellen [Hokanson et al. 1997]. Therapeutisch stehen Diät und körperliche Bewegung im Vordergrund. Medikamentös werden bei vorherrschender HC oder schweren Remnants Statine eingesetzt, bei vorherrschender HT oder leichten Remnants eher Fibrate oder Nikotinsäure. Dadurch werden nicht nur die erhöhten Lipidwerte gesenkt, sondern es kommt auch zu einer Verschiebung des Lipoproteinmusters hin zu weniger dichten, weniger großen und damit weniger atherogenen Lipoproteinen.

1.4.4.2 Sekundäre Gemischte Hyperlipoproteinämie

Eine Gem-HLP ist häufig auf sekundäre Formen bei Insulinresistenz (oft im Rahmen eines Metabolischen Syndroms), Hypothyreose, Glukokortikoideinnahme oder Morbus Cushing und Nephrotischem Syndrom zurückzuführen.

1.5 Glucosestoffwechsel

1.5.1 Wechselbeziehungen zwischen Fett- und Glucosestoffwechsel

Insulin bildet ein Bindeglied zwischen Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel: Zum einen supprimiert es die Freisetzung freier Fettsäuren aus dem Fettgewebe [Swislocki et al. 1987] und bewirkt dadurch eine verminderte TG-Synthese und VLDL-Sekretion [Byrne et al. 1992], zum anderen steigert es die Aktivität von LPL und ApoC-III [Ong et al. 1988] und unterstützt so den Katabolismus TG-reicher Lipoproteine.

Außerdem scheinen erhöhte VLDL-Spiegel direkt die Expression des Insulinrezeptors zu hemmen [Steiner et al 1982].

1.5.2 Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus ist eine Sammelbezeichnung für eine heterogene Gruppe von Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels, die zu einer Hyperglykämie im Nüchternzustand und postprandial führen. Man unterscheidet den selteneren Typ I Diabetes, der auf einem immunbedingten absoluten Insulindefizit beruht, vom Typ II Diabetes, der primär mit Insulinresistenz einhergeht und meist erst im Verlauf der Krankheit insulinpflichtig wird. Die letztgenannte Form entwickelt sich meist auf dem Boden eines *Metabolischen Syndroms,* das durch Zusammentreffen von essentieller Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, stammbetonter Adipositas und Hyperurikämie mit einer Glukosetoleranzstörung bzw. Typ II Diabetes charakterisiert ist. Im folgenden werde ich mich auf die Beschreibung des Typ II-Diabetes beschränken.

In der westlichen Welt liegt die Prävalenz manifester Diabetiker bereits bei 5% [Herold 1998]. Die häufigste Todesursache bei Diabetikern ist heutzutage auf kardiovaskuläre Komplikationen zurückzuführen, besonders die KHK spielt hier eine entscheidende Rolle.

Nach den Empfehlungen der American Diabetes Association (ADA) wird ein Diabetes nach folgenden Kriterien diagnostiziert [The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus 1997]:

- Klassische Symptome und Gelegenheitsplasmaglucose ≥ 200 mg/dl oder
- Nüchternplasmaglucose ≥ 126 mg/dl oder
- 2h-Plasmaglucose bei OGTT ≥ 200 mg/dl

Über 15% der Bevölkerung weisen darüber eine gestörte Glucosetoleranz (Impaired glucose tolerance, IGT) auf; diese wird diagnostiziert bei

- Nüchternplasmaglucose ≥ 110 mg/dl und < 126 mg/dl oder
- 2h-Plasmaglucose bei OGTT ≥ 140 mg/dl und <200 mg/dl

1-5% davon entwickeln pro Jahr einen Typ II Diabetes; das macht eine kumulative Inzidenz bis zu 40%. Auch IGT-Patienten stellen hinsichtlich Arteriosklerose eine Hochrisikogruppe dar [Jarrett et al. 1982].

Aufgrund der Insulinresistenz und der häufig gleichzeitig vorliegenden Adipositas kommt es beim Diabetiker zu einem Anstieg des Blutzuckers und der freien Fettsäuren. Daraus resultiert eine gesteigerte TG-Synthese und VLDL-Sekretion. Gleichzeitig ist aber der Abbau TG-reicher Lipoproteine wegen der fehlenden insulinvermittelten Aktivitätssteigerung der LPL vermindert [Howard et al. 1983, Adeli et al. 2001]. Diese akkumulierenden VLDL sind auch in ihrer Zusammensetzung verändert: Es überwiegen TG-reiche $VLDL_1$, die nun vermehrt über den scavenger pathway katabolisiert werden [Packard et al. 1984]. Auch die LDL sind TG-reich und z.T. glykolisiert, was zu einer schlechteren Rezeptorbindungsfähigkeit führt [Steinbrecher et al 1984, Hiramatsu et al 1985]. Außerdem sind *Small dense* LDL ein integraler Bestandteil des Insulin-Resistenzsyndroms. HDL sind wegen einer gesteigerten CETP-Aktivität und vermehrtem ApoAI-Abbau ebenfalls TG-reich und arm an ApoAI. Diese Veränderungen sind auch schon bei Patienten mit IGT festzustellen [Haffner 2002].

Durch die enge Verzahnung von Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel kommt es bei Diabetes Mellitus also häufig zur sekundären Dyslipoproteinämie im Sinne einer HT oder wegen des Cholesterinanteils der VLDL zu einer Gem-HLP. Aber auch eine primäre HT ist häufig vergesellschaftet mit IGT und mildem Diabetes, der sich nach Therapie bessert oder normalisiert [Howard 1999].

Das enorme Risiko zur Entwicklung einer Arteriosklerose bei Diabetikern beruht auf einer Vielzahl pathogenetischer Mechanismen. Das ungünstige Lipidprofil spielt dabei sicherlich eine ganz entscheidende Rolle.

1.6 Ziel der Arbeit

Durch Atherosklerose bedingte kardiovaskuläre Erkrankungen sind in den Industriestaaten die führende Todesursache. Aufgrund der Bedeutung des Lipidstoffwechsels für die Atherogenese sind die Dyslipoproteinämien anerkannte Risikofaktoren. Deshalb ist es notwendig, gefährdete Patienten frühzeitig als solche zu erkennen und bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko für Atherosklerose aufweisen, eine optimale Diagnostik durchzuführen. Denn nur eine Diagnose, die das gesamte Risikoprofil des Patienten mit einbezieht, kann auch Grundlage für eine adäquate Therapie sein. Aufgrund der Vielzahl und sich immer noch rasch vermehrenden diagnostischen Möglichkeiten, ist es erforderlich zu wissen, welche Untersuchungen bei welchen Patienten notwendig und sinnvoll sind und auf welche man eventuell verzichten kann. Dabei geht es um die Analytik, die zur Diagnosestellung führt oder zu therapeutischen Entscheidungen beiträgt, und um pathophysiologisch oder genetisch relevante Analysen, die zur Risikoabschätzung beitragen, aber ohne direkten Einfluss auf die Behandlung des Patienten bleiben. Fehlerhafte Therapieentscheidungen aufgrund unzureichender Diagnostik führen nicht nur zum Nachteil des Patienten, sondern auch zu hohen Folgekosten für den einzelnen und für das gesamte Gesundheitssystem.

Die hier vorliegende Untersuchung hat zum Ziel, am Beispiel der Patienten, die in einem Zeitraum von drei Monaten in die Lipidambulanz am Universitätskrankenhaus Eppendorf in Hamburg kamen, zu zeigen, wie eine optimale Diagnostik durchgeführt werden sollte und welche Besonderheiten bei bestimmten Patienten mit bestimmtem Lipidprofil zu bedenken sind.

Dazu wird im ersten Teil der Arbeit untersucht, welchen Stellenwert eine initiale Diätphase für die Diagnosestellung hat und welche Erfolge man sich bei Patienten mit unterschiedlichen Formen von Hyperlipoproteinämie davon erhoffen kann.

Im zweiten Teil werden die Ergebnisse labordiagnostischer Methoden bei verschiedenen Hyperlipoproteinämien untersucht und verglichen, um zu zeigen, welche Methoden bei welcher Krankheit zusätzliche Informationen über das Risikoprofil oder die Ursache der Erkrankung bringen.

Im dritten Teil soll die Bedeutung der Eigen- und Familienanamnese in der Diagnostik der Fettstoffwechselstörungen untersucht werden.

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Patienten

2.1.1 Patientenkollektiv

Die in dieser Studie untersuchten Patienten entstammen der Medizinischen Poliklinik des Universitätskrankenhauses Eppendorf in Hamburg. Es wurden alle diejenigen Patienten in die Studie einbezogen, die im Zeitraum zwischen dem 01.11.2000 und dem 19.01.2001 erstmalig in der Lipidambulanz vorstellig wurden, sowie diejenigen, die nach einer etwa sechswöchigen initialen Diätphase zur Wiedervorstellung kamen.

2.1.2 Fettstoffwechselambulanz

Auf die Fettstoffwechselambulanz des Universitätskrankenhauses Eppendorf in Hamburg kommen Patienten auf Überweisung von niedergelassenen Ärzten zur Einstellung oder speziellen Diagnostik einer Dyslipoproteinämie. Die Fettstoffwechselambulanz ist die einzige Spezialambulanz dieser Art im gesamten norddeutschen Raum.

An die Lipidambulanz angeschlossen ist eines von fünf MED PED Zentren in Deutschland. MED PED ist ein von der Weltgesundheitsorganisation WHO unterstütztes internationales Projekt, das sich zum Ziel gesetzt hat, von Familiärer Hypercholesterinämie (FH) betroffene Familien ausfindig zu machen und die Angehörigen eines FH-Patienten über ihr Risiko zu informieren.

2.1.3 Ablauf

Jeder Patient, der sich neu auf der Lipidambulanz vorstellt, erfährt eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung. Es wird Blut für eine Reihe laborchemischer Parameter abgenommen und ein EKG geschrieben. Zuletzt erhält der Patient eine individuelle Diätberatung.

In der Erstanamnese wird erfasst, welche Fettstoffwechselstörung anamnestisch vorliegt, und wie sie in der Vergangenheit behandelt wurde. Im Rahmen der Eigenanamnese wird besonders nach bestehenden Krankheiten wie Koronarer Herzkrankheit (KHK), peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK), arterieller Verschlusskrankheit der Hirnarterien

und ischämischem Hirninfarkt (CVI), Hypertonus, Diabetes Mellitus, Gastrointestinalen- sowie Schilddrüsen- und Nierenerkrankungen gefragt. Daneben werden Ess- und Trinkgewohnheiten, Tabakkonsum und sportliche Tätigkeiten erfasst. Bei der Medikamentenanamnese wird besonders auf die Medikamente Wert gelegt, die den Fettstoffwechsel beeinflussen, wie hormonelle Antikonzeptiva, Glukokortikoide, ß-Blocker, Diuretika, Schilddrüsenhormone und andere endokrinologisch wirksame Medikamente. In der Familienanamnese sind besonders das Vorkommen von Fettstoffwechselstörungen, Koronarer Herzkrankheit (KHK), arterieller Verschlusskrankheit und ischämischem Hirninfarkt, Alzheimerscher Erkrankung sowie Adipositas und Diabetes Mellitus entscheidend.

Weiterhin erfolgt eine körperliche Untersuchung unter besonderer Beachtung fettstoffwechselstörungsbedingter Symptome wie Arcus Lipoides, Xanthomen und Xanthelasmen. Aus Körpergröße und Gewicht wird der Body-Mass-Index bestimmt.

Routinemäßig werden an Lipidparametern Gesamtcholesterin, TG, HDL-, LDL- und VLDL-Cholesterin und Lipoprotein a, sowie Apoprotein A-1 und B bestimmt. An molekularbiologischer Analytik erfolgt die ApoE-Genotypisierung und Bestimmung der LPL-Polymorphismen. Dazu kommen – zum Ausschluss einer sekundären Genese der Hyperlipoproteinämie durch z.B. Leber-, Nieren- und Schilddrüsenerkrankungen, Diabetes Mellitus oder Pankreatitis – die Bestimmungen von Transaminasen, Albumin, Bilirubin, Gerinnung, Alkalischer Phosphatase, Retentionsparametern, Elektrolyten, Urinstatus, Blutbild, TSH, Glucose, Amylase und Lipase. Zur Überprüfung von Nebenwirkungen der Lipidsenker wird insbesondere die Kreatinphosphokinase kontrolliert.

Eventuelle zusätzliche Untersuchungen und Bestimmungen, wie z.B. C-Peptid und HBA_{1c} bei Diabetikern, werden im Einzelfall vom Arzt angeordnet.

Sofern es sich nicht um einen Hochrisikopatienten handelt, werden dann vorerst alle lipidsenkenden Medikamente vom Arzt abgesetzt und der Patient in eine etwa sechswöchige Diätphase entlassen. Dazu erhält er eine individuelle, ausführliche Diätberatung durch die Diätassistentinnen des Universitätskrankenhauses.

Nach dieser Diätphase erfolgt eine neuerliche Blutabnahme, wobei routinemäßig wiederum Gesamtcholesterin, TG, HDL-, LDL- und VLDL-Cholesterin bestimmt werden. Eine Dichtegradientenultrazentrifugation fand in im Rahmen dieser Studie ebenfalls bei jedem Patienten statt. Vor dieser neuerlichen Blutabname wird außerdem für jeden einzelnen

Patienten individuell eine Reihe von notwendigen Zusatzuntersuchungen bestimmt. So wird z.B. bei Patienten mit einem Nüchternblutzucker über 90 mg/dl ein oraler Glucosetoleranztest (OGTT) angeordnet, bei Verdacht auf Lipoproteinlipase- oder ApoCII-Defizienz ein Lipasetest.

In Abhängigkeit von den Lipidwerten nach Diät (im Regelfall also ohne lipidsenkende Medikamente) kann dann eine vorliegende Fettstoffwechselstörung diagnostiziert und die bestmögliche Behandlung eingeleitet werden.

Bei Patienten, bei denen der Verdacht auf eine Familiäre Hypercholesterinämie (FH) besteht, wird auch eine Familienuntersuchung im Rahmen des MED PED-Programms (siehe 2.1.2) durchgeführt.

2.2 Materialien

2.2.1 Cholesterinbestimmung

2.2.1.1 Gesamtcholesterin

Die quantitative Cholesterinbestimmung wurde mit einem enzymatischen Farbtest (CHOD-PAP) der Firma Roche Diagnostics GmbH/Mannheim durchgeführt: Dazu wurden 10µl Probenmaterial mit 1000µl Reagenz vermischt und bei Raumtemperatur mindestens 10 Minuten inkubiert. Nach spätestens einer Stunde wurde dann die Extinktion bei 546nm mit dem Photometer 6118 der Firma Eppendorf gemessen. Zur Qualitätskontrolle wurden Leerwert und Standards (Precinorm®L und Precipath®L von Boehringer Mannheim) mitgemessen.

Diese Methode beruht auf einer Trinderreaktion: Cholesterinester werden durch eine Esterase gespalten und das Cholesterin zu Δ^4-Cholestenon umgesetzt, wobei auch Wasserstoffperoxid entsteht, das mit 4-Aminophenazon und Phenol unter katalytischer Wirkung der Peroxidase einen roten Farbstoff bildet, dessen Farbintensität direkt proportional der Cholesterinkonzentration ist [Siedel et al. 1983].

2.2.1.2 HDL-Cholesterin

Die HDL-Cholesterinbestimmung erfolgte mit der CHOD-PAP-Methode: Nach Fällung der Apo-B-haltigen Lipoproteine (LDL, VLDL, Lp(a)) durch Zugabe von Wolframsäure und Magnesiumionen mit einem HDL-Cholesterin Fällungsreagenz (Firma Roche Diagnostics GmbH/Mannheim) [Burstein et al. 1990] und anschließender Zentrifugation, erfolgte die

Gesamtcholesterinbestimmung im Überstand wie unter 2.2.1.1 beschrieben im Klinischen Stoffwechsellabor des Universitätskrankenhauses Eppendorf (UKE).

2.2.1.3 LDL-Cholesterin

Die LDL-Cholesterinkonzentration wurde mit Hilfe der Friedewaldformel aus Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceriden berechnet, sofern der Triglyceridspiegel nicht über 400 mg/dl lag [Friedewald et al. 1972].

$$Cholesterin_{LDL} = Cholesterin_{Gesamt} - Cholesterin_{HDL} - 1/5\ Triglyceride$$

2.2.1.4 VLDL-Cholesterin

Die VLDL-Cholesterinkonzentration wurde mit Hilfe der Friedewaldformel aus der Triglyceridkonzentration berechnet, sofern diese nicht über 400 mg/dl lag [Friedewald et al. 1972].

$$Cholesterin_{VLDL} = 1/5\ Triglyceride$$

2.2.2 Triglyceridbestimmung

Die quantitative Messung der TG-Konzentration erfolgte mit Hilfe eines enzymatischen Farbtests der Firma Roche Diagnostics GmbH/Mannheim (GPO-PAP): Dazu wurden 10µl Probenmaterial mit 1000µl Reagenz vermischt und bei Raumtemperatur mindestens 10 Minuten inkubiert. Nach spätestens einer Stunde wurde dann die Extinktion bei 546nm mit dem Photometer 6118 der Firma Eppendorf gemessen. Zur Qualitätskontrolle wurden Leerwert und Standards (Precinorm®L und Precipath®L von Boehringer) mitgemessen.

Bei diesem Test werden die TG durch eine Lipase in Freie Fettsäuren und Glycerin gespalten. Das Glycerin wird in einer mehrstufigen Reaktion zu Dihydroxyacetonphosphat umgesetzt, wobei auch Wasserstoffperoxid entsteht, das in einer Indikatorreaktion unter der katalytischen Wirkung von Peroxidase zu Wasser reduziert wird, wobei gleichzeitig ein Chromogen zum Farbstoff oxidiert wird, dessen Extinktion der TG-Konzentration proportional ist [Nagele et al. 1984]. Da bei dieser Methode Linearität nur bis etwa 1000mg/dl besteht, wurden lipämische Seren vorverdünnt.

2.2.3 Lipoprotein a

Die Bestimmung der Lipoprotein a-Konzentration erfolgte routinemäßig im Klinischen Stoffwechsellabor des Universitätskrankenhauses Eppendorf (UKE) mittels kinetischer Nephelometrie mit dem Array 360 System (Beckman Instruments).

2.2.4 Apolipoproteinbestimmung

2.2.4.1 ApoAI und ApoB

Die Bestimmung der Apolipoprotein AI- und B-Konzentration erfolgte routinemäßig im Klinischen Stoffwechsellabor des Universitätskrankenhauses Eppendorf (UKE) nephelometrisch mit dem Beckman Array 360 System (Beckman Instruments) [Sternberg 1977].

2.2.4.2 ApoC

Die qualitative Bestimmung des Apolipoprotein C erfolgte zusammen mit der ApoE-Phänotypisierung im Rahmen der isoelektrischen Fokussierung mit anschließendem Immunblotting (siehe 2.2.4.4).

2.2.4.3 ApoE-Genotyp

Die Apolipoprotein E-Genotypisierung erfolgte mittels PCR-Amplifikation und anschließender elektrophoretischer Auftrennung nach der Methode von Hixson [Hixson et al. 1990] im Biochemischen Stoffwechsellabor des Universitätskrankenhauses Eppendorf (UKE).

2.2.4.4 ApoE-Phänotyp

Die Apolipoprotein E-Phänotypisierung erfolgte mittels isoelektrischer Fokussierung und anschließender Immunfärbung nach Blotten mit polyklonalen Anti-E Antikörpern im Biochemischen Stoffwechsellabor des Universitätskrankenhauses Eppendorf (UKE) [Warnick et al. 1979].

2.2.5 Lipoproteinlipase

2.2.5.1 LPL-Polymorphismen

Das LPL-Gen der Patienten wurde auf das Vorhandensein häufiger Varianten untersucht. Dazu wurde Exon 1-9 des Gens mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert [Monsalve et al. 1990]. Die asn291ser-Variante (N291S) wurde nach Zhang [Zhang et al. 1995] detektiert, die asp9asn-Variante (D9N) nach Mailly [Mailly et al. 1995], die-93T→G Substitution (TG93) nach Monsalve [Monsalve et al. 1990] und die ser447ter-Variante (S447X) nach Hata [Hata et al. 1990]. Die Methoden wurden im Klinischen Stoffwechsellabor des UKE durchgeführt.

2.2.5.2 Lipasetest

Zur Lipoproteinlipaseaktivitätsbestimmung wurden dem nüchternen Patienten zunächst 10 ml EDTA-Blut entnommen und dann 70 I.E. Heparin (Liquemin N2000, RocheAG) pro kg Körpergewicht i.v. gespritzt, um die LPL aus ihrer Endothelbindung an Heparansulfat freizusetzen. Nach 10 Minuten Inkubationszeit wurden noch einmal 10 ml EDTA-Blut abgenommen. Prä- und Postheparinblut wurden sofort auf Eis gelegt, das Serum kalt bei 2500 RPM 10 Minuten abzentrifugiert und dann bei –20°C bzw. –80°C bis zur Weiterverarbeitung eingefroren.

2.2.5.3 LPL-Aktivität

Die lipolytische Aktivität der LPL wurde in einem Aktivitätsassay nach der Methode von Nilsson-Ehle [Nilsson-Ehle et al. 1977] im Biochemischen Stoffwechsellabor des Universitätskrankenhauses Eppendorf (UKE) bestimmt.

2.2.6 Laborparameterbestimmung

Fibrinogen, Harnsäure und Blutglucose wurden im Zentrallabor des Universitätskrankenhauses Eppendorf bestimmt.

2.3 Methoden

2.3.1 Oraler Glucosetoleranztest (OGTT)

Wenn die Patienten einen Nüchternglucosewert über 90mg/dl aufwiesen, wurde beim folgenden visit, also meistens direkt nach der sechswöchigen Diätphase ein OGTT durchgeführt. Dazu wurden die Patienten gebeten, sich in den zwei vorangehenden Tagen wie üblich zu ernähren, ohne Einschränkung der Kohlenhydrate und auch die körperliche Aktivität normal weiterzuführen. Sie erschienen dann morgens nüchtern, nach 10- bis 12-stündiger Nahrungskarenz auf der Ambulanz. Hier wurde ihnen zuerst Kapillarblut aus dem Ohr in flourierte Microvetten entnommen (Microvette®CB 300, Sarstedt/Nümbrecht), anschließend wurden sie mit einem Mono-/Oligosaccharid -Gemisch, entsprechend 75g Glucose, enthalten im Dextro® O.G-T.-Trunk der Firma Hoffmann-La Roche AG/Grenzach-Whylen, belastet. 60 und 120 min danach erfolgten die weiteren Blutabnahmen aus dem Ohr. Die Blutglucose wurde in allen Portionen wie unter 2.2.6 bestimmt. Neben der Bestimmung im Zentrallabor wurde die Glucose parallel auch mittels des Glucometer Elite®2000 (Bayer/München) und Glucometer Elite Sensor (Bayer/Leverkusen) direkt gemessen.

2.3.2 Dichtegradientenultrazentrifugation

Die Auftrennung der Plasmalipoproteine wurde mit Hilfe der Ultrazentrifugation durchgeführt. Dabei wandern die Lipoproteine aus dem Plasma in die für sie entsprechende Dichtelösung. Dazu wurde durch Unterschichtung von 2ml Aqua dest., 3ml KBr-Lösung der Dichte 1,019g/ml, 3ml KBr-Lösung der Dichte 1,063g/ml und 3,5ml Plasma aus EDTA-Blut, das zuvor mit KBr auf die Dichte 1,21g/ml eingestellt wurde, in Zentrifugenröhrchen (Firma Beckmann) ein Gradient geschaffen. Anschließend wurden die Tubes 20 h bei 4°C und 38000 RPM in einer Beckmann L7-55 Ultrazentrifuge mit einem Beckmann SW41-Rotor zentrifugiert.

Die Fraktionierung erfolgte manuell mit einem Beckmann-Fraktionierer unter optischer Kontrolle in 23-26 Fraktionen zu je 500µl. Befand sich am Ende der Fraktionierung noch ein Bodensatz im Tube, so wurde dieser mit 500µl NaCl aufgelöst und als weitere Fraktion unter Beachtung der Verdünnung verwertet.

In allen Fraktionen wurde der Triglycerid- und Gesamtcholesteringehalt bestimmt wie unter 2.2.1.1 bzw. 2.2.2 beschrieben.

Mittels graphischer Darstellung konnten nun die einzelnen Fraktionen unter optischer Einschätzung den Lipoproteinklassen zugeordnet und dann die prozentuale Verteilung des Cholesterins bzw. der Triglyceride auf die einzelnen Lipoproteinklassen bestimmt werden. Dazu wurde ein Mittelwert der Konzentrationen aller jeweils zu einer Lipoproteinklasse zugehörigen Fraktionen gebildet und auf den Gesamtgehalt bezogen.

2.4 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten werden als Mittelwert und Standardabweichung angezeigt, sofern nicht anders vermerkt. Paarige Stichproben wurden mit dem Student's T-Test auf statistische Signifikanz geprüft, dichotome Variablen mit dem χ^2-Test. Da wegen der geringen Fallzahl nicht für alle Parameter von einer Gaußverteilung ausgegangen werden konnte, wurden Unterschiede bei stetigen Merkmalen mit dem Whitney-Mann-U-Test überprüft. Irrtumswahrscheinlichkeiten <0,05 wurden als statistisch signifikant, <0,01 als sehr signifikant und <0,001 als hochsignifikant gewertet.

Alle statistischen Berechnungen sowie Grafiken wurden computergestützt mit dem Statistikprogramm Statistica der Firma Statsoft Inc. erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakterisierung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden im Zeitraum vom 01.11.2000 bis zum 19.01.2001 76 Patienten der Lipidambulanz des Universitätskrankenhauses Eppendorf in Hamburg untersucht. 52 davon stellten sich das erste mal auf der Ambulanz vor, 24 hatten bereits eine etwa sechswöchige Diätphase hinter sich und kamen nun also zur Wiedervorstellung. Sieben Patienten kamen in dieser Zeit überhaupt nur ein einziges mal, zwei davon hatten schon beim Hausarzt eine Diät gemacht und erhielten eine telefonische Befundbesprechung, einer wurde aufgrund eines schlecht eingestellten Diabetes Mellitus gleich weiter auf die Diabetes-Ambulanz verwiesen, die übrigen vier erschienen trotz eines Termins nicht mehr.

Die vorläufige Zuordnung der Patienten in die einzelnen Diagnosegruppen wurde wie folgt unternommen:

Hypercholesterinämie:	*LDL-Chol. > 150 mg/dl, TG <= 200 mg/dl*
Gemischte Hyperlipoproteinämie:	*Ges.-Chol. > 200 mg/dl, TG > 200 mg/dl*
Hypertriglyceridämie:	*Ges.-Chol <= 200 mg/dl, TG > 200 mg/dl*

Mit dieser Einteilung ließen sich die Patienten hinsichtlich ihrer anthropometrischen Daten und Nüchtern-Lipidparameter wie in Tabelle 3.1 angegeben charakterisieren:

Die meisten Patienten kamen mit einer HC (41%) oder Gem-HLP (38%), nur 6 zeigten eine reine HT (8%) und 10 hatten bei Aufnahme normale Lipidwerte (13%). Unterschiede in der Geschlechterverteilung gab es hauptsächlich bei der HT (5 Männer und nur eine Frau). Vom Alter her waren alle Gruppen sehr heterogen; die Ältesten fanden sich in der Gruppe der Gem-HLP, gefolgt von der HT und den Normolipämischen. Unterschiede in Größe und Gewicht spiegeln sich im BMI wider, dessen Mittelwert in allen Gruppen etwa ähnlich ist (25,7-26,5 kg/m^2). Das bedeutet, das im Durchschnitt Patienten aller Gruppen eine Adipositas Grad 1 haben. Unterschiede bei den Lipidparametern beruhen auf der Zuteilung in die Diagnosegruppen: Die TG waren erwartungsgemäß bei Patienten mit HT am höchsten, allerdings mit einer enormen Streuung von 213 bis 1807 mg/dl. In Durchschnitt fast ebenso hohe TG hatten Patienten mit Gem-HLP (559,7±490,6 mg/dl im Vergleich zu

563±617,9 mg/dl). Das Gesamtcholesterin war erwartungsgemäß bei Patienten mit HC am höchsten, gefolgt von der Gem-HLP. Dabei zeigten Patienten mit HC die höchsten LDL-C-Werte mit 212±64 mg/dl, aber auch die höchsten HDL-C-Werte mit 59±12 mg/dl. Die niedrigsten LDL-C-Werte fand man in der Gruppe der HT mit 98±6 mg/dl; diese Patienten hatten aber auch die niedrigsten HDL-C-Werte (mit 31±11 mg/dl deutlich erniedrigt). Patienten mit Gem-HLP hatten die zweithöchsten LDL-C-Werte und die zweitniedrigsten HDL-C-Werte. Das VLDL-C verhält sich aufgrund der Berechnung durch die Friedewaldformel wie die TG.

Tabelle 3.1: Patientencharakterisierung bei Aufnahme

	Normolip.			Hyperchol.			Hypertrigl.			Gem.-HLP		
Valide N (w/m)	10		6/4	31		16/15	6		1/5	29		13/16
Alter (Jahre)	45,8	±	16,4	43,8	±	13,3	46,8	±	17,6	49,7	±	12,2
Größe (cm)	166,7	±	8,3	172,4	±	9,7	175,6	±	10,2	167,9	±	8,6
Gewicht (kg)	75,9	±	12,3	76,7	±	16,7	81,0	±	20,8	77,5	±	11,2
BMI (kg/m^2)	26,5	±	3,4	25,7	±	4,9	25,9	±	5,1	26,4	±	2,9
Triglyceride (mg/dl)	122,1	±	29,6	123,5	±	42,5	563,7	±	617,9	559,7	±	490,6
Cholesterin (mg/dl)	194,8	±	29,6	295,3	±	60,5	173,5	±	38,1	282,9	±	58,4
LDL-Chol. (mg/dl)	120,7	±	29,6	211,9	±	63,9	98,3	±	6,3	174,6	±	44,4
HDL-Chol. (mg/dl)	49,6	±	12,8	58,6	±	12,3	30,5	±	10,6	45,7	±	11,1
VLDL-Chol (mg/dl)	24,5	±	5,8	24,7	±	8,6	53,5	±	11,3	51,8	±	8,8

Legende: Alle Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung

Bis auf zwei Hochrisikopatienten wurde bei allen Patienten die lipidsenkende Medikation abgesetzt und eine individuelle etwa sechswöchige Diät auferlegt. 27 Patienten hatten zuvor weder lipidsenkende Medikamente eingenommen, noch eine spezielle Diät durchgeführt; 20 hatten zwar noch keine Medikamente eingenommen, aber bereits zu Hause nach Diät gelebt. 15 wurden von ihrer Medikation abgesetzt und auf reine Diät umgestellt, davon 7 Patienten mit Gem-HLP, 3 mit HC und je 2 mit HT bzw. normalen Lipidwerten. Bei 5 Patienten ist der genaue Status zum Zeitpunkt des zweiten Besuches nicht mehr eruierbar.

Eine definitive Diagnose erfolgte erst bei Wiedervorstellung nach Diätphase, also zu einem Zeitpunkt, an dem der Patient keine lipidsenkenden Medikamente einnahm und auf eine auf ihn individuell ausgerichtete Diät eingestellt war. Zu diesem Zeitpunkt befand sich der

Patient also gewissermaßen in seinem „Grundzustand“, in dem alle Umweltfaktoren, die die Lipide beeinflussen könnten, so weit wie möglich ausgeschaltet waren. Tabelle 3.2 gibt die Charakterisierung dieser definitiven Diagnosegruppen wieder:

Wieder hatten 41% eine HC, 39% eine Gem-HLP. Aber nur 2 Patienten eine HT, 12 hatten normale Lipidwerte. Bei den Normolipämischen überwogen mit 8 zu 4 weibliche Patienten, bei der Gem-HLP mit 19 zu 8 deutlich die männlichen. Die Patienten mit HT waren beide männlich. Bei der HC war das Verhältnis bei einem leichten Frauenüberhang (17 zu 11) einigermaßen ausgeglichen. Die höchsten TG zeigten wiederum erwartungsgemäß Patienten mit HT, gefolgt von Gem-HLP; HC und Normolipämische weisen normale TG auf. Patienten mit HC hatten die höchsten Gesamtcholesterin-, LDL-C- und HDL-C-Werte. Invers dazu verhielten sich Patienten mit HT, die in allen drei Klassen die niedrigsten Werte aufwiesen. Das HDL-C lag bei diesen letztgenannten mit 27±18 mg/dl deutlich unter dem Grenzwert von 40 mg/dl. Patienten mit Gem-HLP wiesen ein grenzwertig erniedrigtes HDL-C mit rund 40±7 mg/dl auf. Das VLDL-C verhält sich wiederum wie die TG.

Tabelle 3.2: Lipide nach Diät, als Basis der Diagnose

	Normolip.			**Hyperchol.**			**Hypertrigl.**			**Gem.-HLP**		
Valide N (w/m)	12		8/4	28		17/11	2		0/2	27		8/19
Triglyceride (mg/dl)	132,3	±	42,5	130,0	±	45,5	561,0	±	458,2	444,5	±	178,5
Cholesterin (mg/dl)	191,3	±	28,2	294,2	±	66,5	146,5	±	55,9	280,1	±	57,9
LDL-Chol. (mg/dl)	118,0	±	27,5	218,9	±	64,7	99,0	±	0,0	174,2	±	44,5
HDL-Chol. (mg/dl)	46,8	±	12,6	52,1	±	14,9	27,0	±	18,4	39,7	±	7,0
VLDL-Chol (mg/dl)	27,2	±	9,0	25,7	±	9,1	47,0	±	0,0	60,8	±	12,5

Legende: Alle Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung

3.2 Entwicklung der Lipide während der Diätphase

3.2.1 Änderungen in der Diagnose durch Diät und Absetzen der lipidsenkenden Medikation

In Tabelle 3.3 ist noch einmal zusammenfassend dargestellt, wie die Patienten bei Aufnahme eingestuft wurden und welche Diagnose schließlich nach Diät und ohne lipidsenkende Medikamente gestellt wurde. Nur die 69 Patienten, die nach Diät zur Wiedervorstellung kamen, sind einbezogen. Es zeigt sich, dass vorher nur 71% richtig zugeordnet wurden. Von den Patienten, die mit HC kamen, stellten sich immerhin zwei

(8%) als „lipidgesund“ dar, bei vieren kam allerdings eine Erhöhung der TG dazu, 77% behielten ihre Diagnose. Von denen mit HT konnten auch zwei (33%) nach Diät als normolipämisch entlassen werden, einer hatte eine HC, zwei eine Gem-HLP und nur einer tatsächlich rein erhöhte TG. Von den Patienten, die mit Gem-HLP vom Hausarzt kamen, hatten 6 (21%) nach Diät eine reine HC, einer wurde sogar normolipämisch. Nur 75% hatten tatsächlich eine Gem-HLP,

Tabelle 3.3: Diagnosezuteilung vor und nach Diät

Vor Diät \ Nach Diät	Normolip.	Hyperchol.	Hypertrigl.	Gem.-HLP
Normolip.	**7**	1	1	0
Hyperchol.	2	**20**	0	4
Hypertrigl.	2	1	**1**	2
Gem.-HLP	1	6	0	**21**

3.2.2 Entwicklung der Lipide bei den verschiedenen Kollektiven allein durch Diät

In Tabelle 3.4 bis Tabelle 3.7 ist die Entwicklung der Lipide in der Diätphase in den unterschiedlichen Diagnosegruppen dargestellt. Dabei wurden wieder nur diejenigen 47 Patienten miteinbezogen, die vorher keine lipidsenkenden Medikamente eingenommen hatten, bei denen also der reine Diäteffekt betrachtet werden kann:

Tabelle 3.4: Lipidsenkung allein durch Diät bei normolipämischen Patienten

	Chol	LDL	TG	HDL	Gewicht
Valide n	6	6	6	6	3
Vor Diät	208,5 ± 14,7	132,0 ± 22,5	161,5 ± 92,6	44,2 ± 7,3	80,2 ± 14,9
Nachher	198,3 ± 16,2	130,7 ± 16,2	130,2 ± 44,1	41,5 ± 5,5	78,0 ± 9,8
Diff.abs.	-10,2 ± 10,1	-1,3 ± 20,1	-31,3 ± 64,4	-2,7 ± 3,4	-2,1 ± 5,3
Diff.(%)	-4,8 ± 5,1	-1,1 ± 19,4	-11,0 ± 31,4	-5,3 ± 7,4	-1,9 ± 5,9
p-Wert	0,058	0,877	0,287	0,116	0,560

Legende: Alle Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung. Bei Testung auf statistisch signifikante Unterschiede mit dem Student's T-Test für paarige Stichproben ergaben sich keine Signifikanzen.

Bei den Patienten, die sich nach Diät als normolipämisch herausstellten, zeigte sich eine deutliche Senkung des Gesamtcholesterins um durchschnittlich 4,8%. Dabei sank das Cholesterin bei 5 Patienten ab und stieg nur bei einem noch weiter an. 3 Patienten hatten vorher sogar ein Cholesterin >200mg/dl und stellten sich erst nach Diät mit normalen

Werten dar. Der LDL-Anteil sank um 1,1% ab, wobei er bei 4 von 6 Patienten sank, bei zweien aber noch anstieg. Ein Patient hatte vor Diät sogar ein LDL-C >150mg/dl und wäre also als Hypercholesterinämiker eingestuft worden. Die TG zeigten mit durchschnittlich 11% Senkung den größten Effekt. Bei 2 von 6 Patienten stiegen die TG allerdings, bei 4 sanken sie um so deutlicher. Einer hatte vor Diät TG >200mg/dl und wäre so (bei ebenfalls erhöhtem Gesamtcholesterin) als Gem-HLP eingestuft. Das HDL-C sank ebenfalls bei 4 Patienten ab und stieg nur bei zweien an. Insgesamt sank es um durchschnittlich 5,3%. Das Gewicht ist nur von 3 Patienten vor und nach Diät bekannt, bei einem sank es, bei einem stieg es und bei einem blieb es gleich.

Tabelle 3.5: Lipidsenkung allein durch Diät bei HC-Patienten

	Chol	**LDL**	**TG**	**HDL**	**Gewicht**
Valide n	23	23	23	23	12
Vor Diät	308,4 ± 62,0	223,5 ± 66,2	136,3 ± 62,9	57,7 ± 13,0	72,8 ± 13,9
Nachher	288,8 ± 58,6	211,8 ± 57,6	125,7 ± 45,2	51,8 ± 14,4	72,2 ± 14,4
Diff.abs.	-19,6 ± 35,9	-11,7 ± 32,3	-10,6 ± 42,2	-5,8 ± 8,7	-0,6 ± 1,6
Diff.(%)	-5,8 ± 10,7	-3,9 ± 13,2	-0,8 ± 31,7	-9,9 ± 14,4	-1,0 ± 2,0
p-Wert	**0,016***	0,096	0,241	**0,004****	0,198

*Legende: Alle Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung. Statistisch signifikante Unterschiede wurden mit dem Student´s T-Test für paarige Stichproben geprüft (*p<0,05, **p<0,01).*

Bei Patienten mit HC sank das Gesamtcholesterin statistisch signifikant um durchschnittlich 5,8% ab. Dabei sank es bei 14 und stieg bei 9 Patienten noch an; bei keinem von diesen war es aber vor Diät noch normal gewesen. Das LDL-C verhielt sich gleichsinnig und sank bei den selben 14 Patienten ab, während es bei den übrigen 9 noch anstieg. Insgesamt sank es in diesem Kollektiv um durchschnittlich 3,9% ab. Die TG fielen nur um durchschnittlich 0,8% ab, wobei 10 Patienten einen Anstieg und 13 einen Abfall zeigten; 4 hatten vor Diät sogar TG >200mg/dl und wären also ohne Diät der Gruppe der Patienten mit Gem-HLP zugeteilt worden. Das HDL-C fiel mit durchschnittlich 9,9% enorm ab (statistisch sehr signifikant). Nur bei 6 von 23 Patienten konnte ein Anstieg verzeichnet werden, bei drei Patienten sank es sogar unter 40 mg/dl. Das Gewicht ist nur von 12 Patienten vor und nach Diät bekannt, bei 7 sank es ab, bei 4 stieg es an und bei einem blieb es gleich. Im Durchschnitt sank es um 1%.

Tabelle 3.6: Lipidsenkung allein durch Diät bei HT-Patienten

	Chol	LDL	TG	HDL	Gewicht
Valide n	2	1	2	2	1
Vor Diät	142,5 ± 64,3	118,0 ± 0	989,0 ± 1156,8	23,0 ± 18,4	96,4 ± 0
Nachher	146,5 ± 55,9	99,0 ± 0	561,0 ± 458,2	27,0 ± 18,4	94,8 ± 0
Diff.abs.	+4,0 ± 8,5	-19,0 ± --	-428 ± 698,6	+4,0 ± 0,0	-1,6 ± --
Diff.(%)	+4,6 ± 8,0	-16,1 ± --	-6,2 ± 63,4	+25,6 ± 20,4	-1,7 ± --
p-Wert	0,626	--	0,545	--	--

Legende: Alle Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung. Bei Testung auf statistisch signifikante Unterschiede mit dem Student´s T-Test für paarige Stichproben ergaben sich keine Signifikanzen.

In dem Zeitraum der Studie wurde nur zwei Patienten eine reine HT diagnostiziert. Einer von ihnen hatte bei Aufnahme noch normale Lipidwerte gezeigt. Das Cholesterin stieg bei einem Patienten von 97 auf 107 mg/dl, beim anderen fiel es von 188 auf 186 mg/dl. Das LDL-C war aufgrund zu hoher TG nur bei einem Patienten zu bestimmen und sank bei ihm um 19%. Beide Patienten zeigten einen Anstieg des HDL-C um 4 mg/dl, was bei den enorm niedrigen Werten bei Aufnahme aber einem prozentualen Anteil von 25,6% entspricht. Das Gewicht blieb annähernd konstant.

Tabelle 3.7: Lipidsenkumg allein durch Diät bei Patienten mit Gemischter HLP

	Chol	LDL	TG	HDL	Gewicht
Valide n	16	7	16	16	13
Vor Diät	279,8 ± 59,2	176,9 ± 48,6	533,3 ± 473,3	43,1 ± 8,3	82,4 ± 17,5
Nachher	287,3 ± 56,0	190,1 ± 54,6	450,9 ± 189,7	40,4 ± 7,8	82,7 ± 16,8
Diff.abs.	+7,4 ± 75,9	+13,3 ± 40,2	-82,4 ± 459,3	-2,8 ± 6,1	+0,4 ± 2,5
Diff.(%)	+6,7 ± 31,7	+11,6 ± 35,2	-20,3 ± 80,0	-5,4 ± 13,9	+0,5 ± 3,0
p-Wert	0,700	0,415	0,484	0,090	0,634

Legende: Alle Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung. Bei Testung auf statistisch signifikante Unterschiede mit dem Student´s T-Test für paarige Stichproben ergaben sich keine Signifikanzen.

Bei Patienten mit Gemischter HLP stieg das Gesamtcholesterin im Durchschnitt noch um 6,7% an. Dabei stieg es aber absolut nur bei 8 Patienten, während es bei 8 abfiel. Einer hatte vor Diät noch ein normales Cholesterin bei erhöhten TG gehabt und hätte also an einer reinen HT gelitten. Da bei Patienten mit TG >400 mg/dl das LDL-C nicht mit der Friedewaldformel berechnet werden kann, sind die LDL-Veränderungen in diesen Gruppen

nicht repräsentativ für die gesamte Gruppe. So war das LDL-C auch nur bei 7 Patienten berechenbar. Hier zeigten 4 einen Anstieg und 3 einen Abfall, mit einem durchschnittlichen Anstieg von 11,6%. Die TG fielen im Durchschnitt um 20,3% ab, wobei sie aber bei der Hälfte der Patienten sogar anstiegen. Das HDL-C fiel bei 11 von 16 Patienten noch ab, bei dreien sackte es sogar unter die 40mg/dl-Grenze, während es bei 5 Patienten anstieg. Insgesamt ergab sich in diesem Kollektiv eine Senkung um 5,4%. Das Gewicht stieg und sank bei jeweils 6 Patienten, bei einem blieb es konstant, so dass sich insgesamt kaum Änderungen ergaben.

3.2.3 Beeinflussung erhöhter Lipidparameter allein durch Diät

Es wurde untersucht, ob und inwieweit sich einzelne erhöhte Lipidparameter allein durch Diät günstig beeinflussen lassen und ob es Parameter gibt, die eine Unterscheidung zwischen den Patienten, die auf die Diät ansprechen und denen, die keinen günstigen Effekt zeigen, möglich machen. In diesem Abschnitt sind wiederum die 47 Patienten berücksichtigt, die vorher keine lipidsenkenden Medikamente eingenommen hatten, bei denen also der reine Diäteffekt betrachtet werden kann:

3.2.3.1 Triglyceride

Abbildung 3-1 zeigt das TG-Verhalten der 20 Patienten, die bei Aufnahme TG >200 mg/dl hatten (17 mit Gem-HLP und 3 mit HT). Im Schnitt sanken die TG hier von 563±519 auf 424±232 mg/dl. 14 Patienten (70%) konnten ihren Spiegel senken – von einem Mittelwert von 679±587 auf 380±230 mg/dl (mit p=0,020 signifikant im t-Test). 5 Patienten kamen sogar unter die 200 mg/dl-Grenze. Bei 6 Patienten stieg der Spiegel noch weiter an.

Abbildung 3-1: TG-Entwicklung bei Patienten, die bei Aufnahme >200 mg/dl hatten

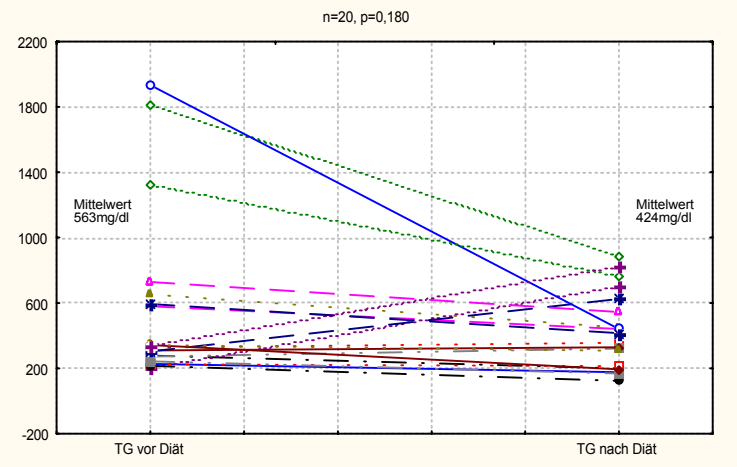
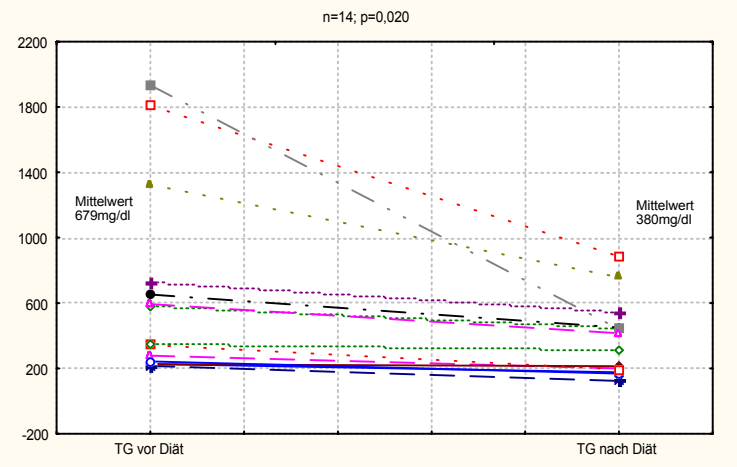


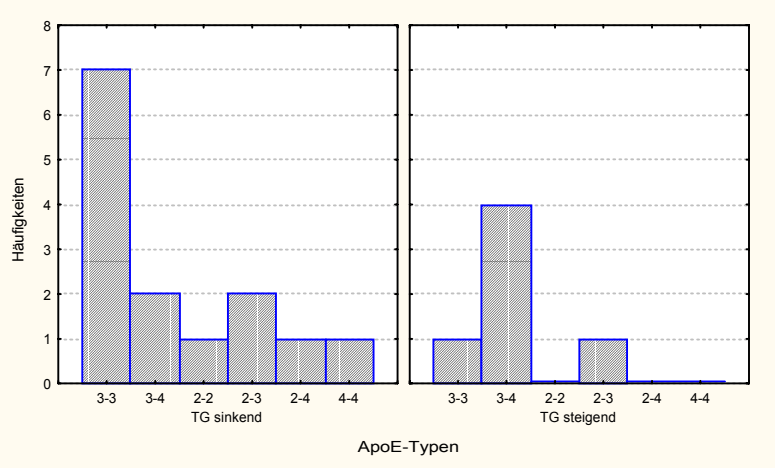
Abbildung 3-2 zeigt noch einmal selektiv die Patienten, bei denen die TG gesunken sind.

Abbildung 3-2: TG-Entwicklung bei Patienten, die bei Aufnahme >200 mg/dl hatten und bei denen die TG durch Diät gesunken sind



Beim Vergleich der Patienten, bei denen die TG gesunken sind, mit denen, bei denen sie noch weiter angestiegen sind, zeigten sich folgende Unterschiede (stetige Daten wurden mit dem Whitney-Mann-U-Test, nominale mit dem χ^2-Test auf Signifikanz geprüft; n=20 soweit nicht anders angegeben): Erstere sind signifikant jünger (der Mittelwert des Alters liegt dabei bei 44 J im Vergleich zu 58 J; p=0,023). Ihr Blutzucker ist niedriger (Mittelwert 94 mg/dl zu 103 mg/dl; nicht signifikant). Im OGTT zeigen sie signifikant häufiger ein IGT (n=14; p=0,038), aber seltener einen Diabetes (nicht signifikant). Sie haben häufiger ApoE 3/3 und signifikant seltener ApoE 3/4 (p=0,019). In Abbildung 3-3 ist die unterschiedliche ApoE-Verteilung in diesen Gruppen noch einmal grafisch dargestellt.

Abbildung 3-3: ApoE-Typen-Verteilung bei Patienten, die bei Aufnahme TG >200 mg/dl hatten und bei denen die TG durch Diät gesunken sind im Vergleich mit denen, bei denen die TG gestiegen sind



3.2.3.2 Gesamt- und LDL-Cholesterin

41 Patienten kamen mit einem Gesamtcholesterin >200 mg/dl. 32 davon hatten ein LDL-C >150 mg/dl (bei 6 Patienten konnte das LDL wegen TG >400 mg/dl und damit fehlender Anwendbarkeit der Friedewaldformel nicht berechnet werden, diese Patienten werden hier nicht berücksichtigt; 3 Patienten hatten zwar ein Gesamtcholesterin >200 mg/dl, aber LDL <150 mg/dl). Insgesamt sank in dieser Gruppe das Gesamtcholesterin von 307±66 auf 268±57 mg/dl und das LDL-C von 215±62 auf 206±58 mg/dl. Bei 25 Patienten (61%) sank das Gesamtcholesterin absolut (hochsignifikant mit p<0,001 im t-Test), von 307±66 auf 268±57 mg/dl. Bei keinem ging es unter die 200 mg/dl-Grenze. Bei 16 stieg es noch weiter an. Parallel verhielt sich auch das LDL: Bei 19 Patienten sank es (hochsignifikant mit p<0,001 im t-Test), von 223±69 auf 197±60 mg/dl. Drei dieser Patienten kamen durch die Diät sogar unter 150 mg/dl. Bei 11 stieg es weiter an (bei zweien war das LDL nach Diät aus den oben stehenden Gründen nicht zu berechnen). Bei Patienten, bei denen das Gesamtcholesterin sank (bzw. stieg), sank (bzw. stieg) auch das LDL-C.

In Abbildung 3-4 und Abbildung 3-5 ist die Veränderung des Gesamt- bzw. LDL-C grafisch dargestellt für die Patienten, die ihre Spiegel senken konnten.

Abbildung 3-4: Gesamtcholesterin-Entwicklung bei Patienten, die bei Aufnahme >200 mg/dl hatten und bei denen es durch Diät gesunken ist

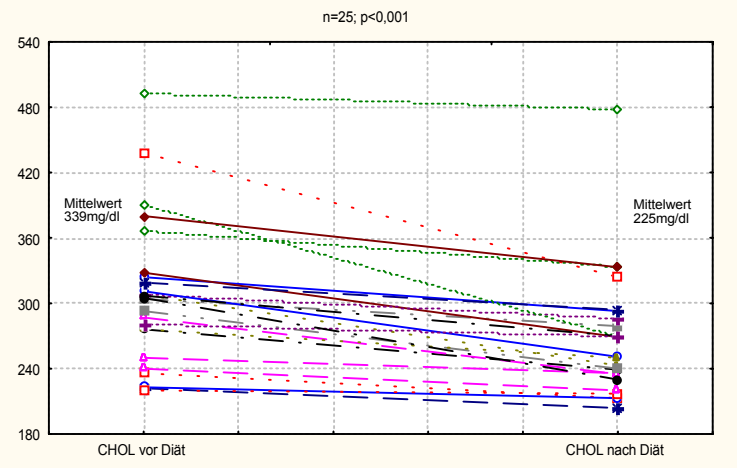
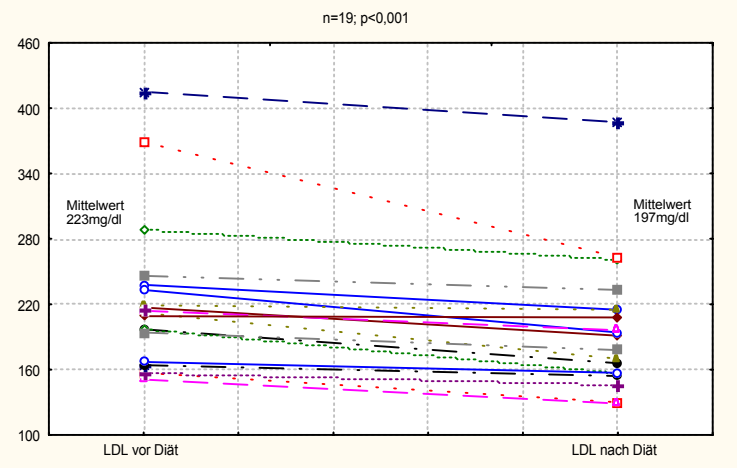


Abbildung 3-5: LDL-Cholesterin-Entwicklung bei Patienten, die bei Aufnahme >200 mg/dl hatten und bei denen es durch Diät gesunken ist



Beim Vergleich von Patienten, bei denen das Gesamtcholesterin gesunken ist, mit denen, bei denen es angestiegen ist, zeigten sich folgende Unterschiede (die Daten wurden mit dem χ^2-Test auf Signifikanz geprüft; n=41 soweit nicht anders angegeben): Erstere haben seltener ApoE 3/4 (nicht signifikant, p=0,097). In Abbildung 3-6 ist die unterschiedliche ApoE-Verteilung noch einmal grafisch dargestellt. Wie aus Abbildung 3-7 ersichtlich, zeigen sie auch signifikant seltener ein negatives Testergebnis beim OGTT (n=24; p=0,021) und signifikant häufiger eine IGT (n=24; p=0,026).

Abbildung 3-6: ApoE-Typ bei Patienten, die bei Aufnahme ein Cholesterin>200 mg/dl hatten und bei denen es durch Diät gesunken ist im Vergleich mit denen, bei denen es gestiegen ist

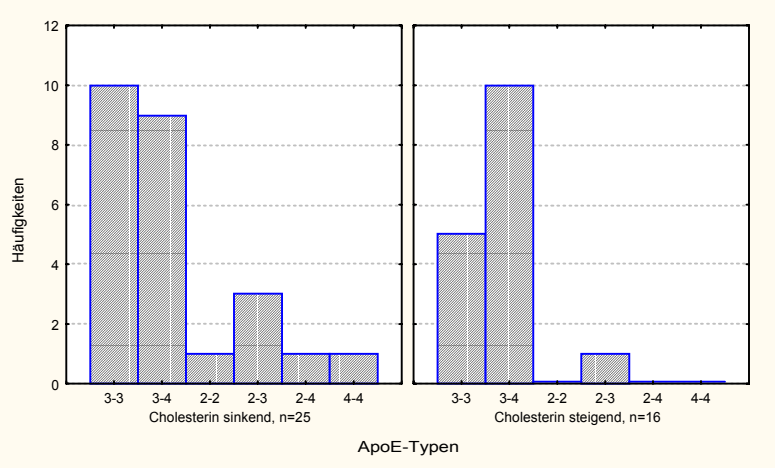
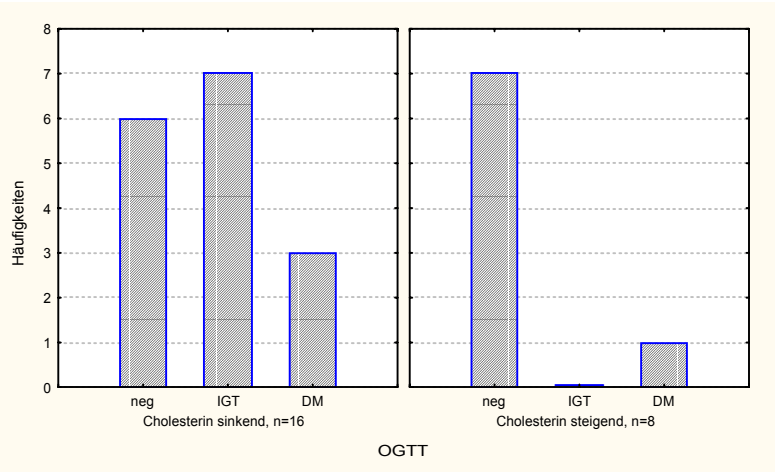


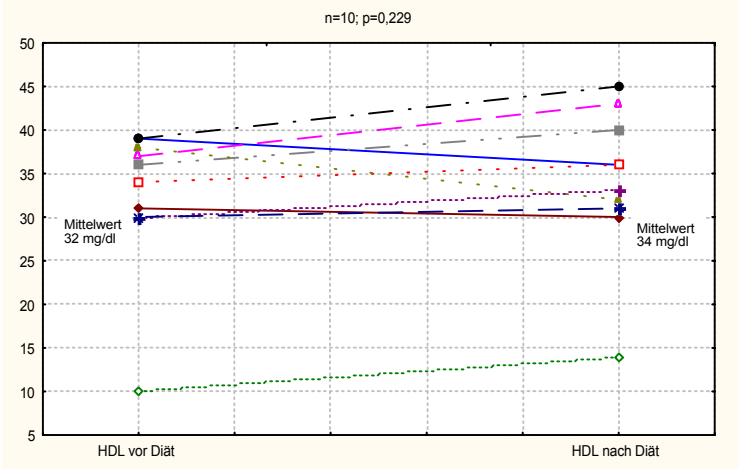
Abbildung 3-7:OGTT bei Patienten, die bei Aufnahme ein Cholesterin>200 mg/dl hatten und bei denen es durch Diät gesunken ist im Vergleich mit denen, bei denen es gestiegen ist



3.2.3.3 HDL-Cholesterin

10 Patienten kamen mit einem HDL-C <40 mg/dl. Durch Diät ließ sich dieser niedrige Spiegel von 32±9 auf 34±9 mg/dl steigern. Bei 7 von ihnen stieg es im Verlauf der Diät absolut an (signifikant mit p=0,002 im t-Test), von 31±10 auf 35±10 mg/dl. Drei Patienten erreichten sogar die 40 mg/dl-Grenze. Bei 3 sank es allerdings noch tiefer als vor Diät. Differenzierende Merkmale zwischen diesen Patientengruppen wurden nicht gefunden.

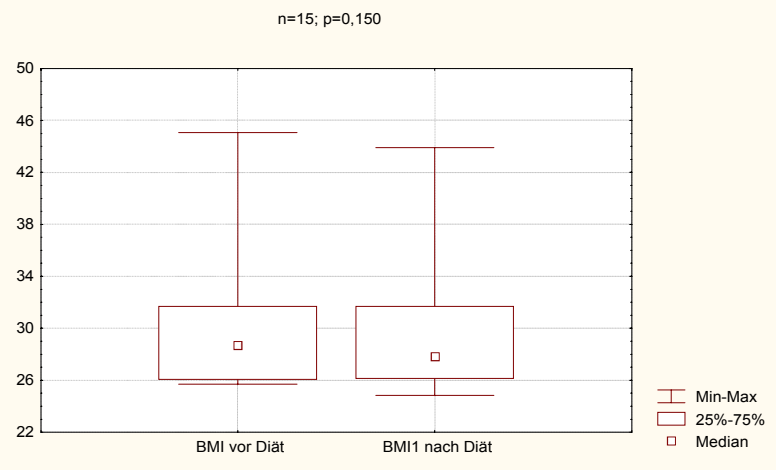
Abbildung 3-8: HDL-Entwicklung bei Patienten, die bei Aufnahme <40 mg/dl hatten



3.2.3.4 Gewicht

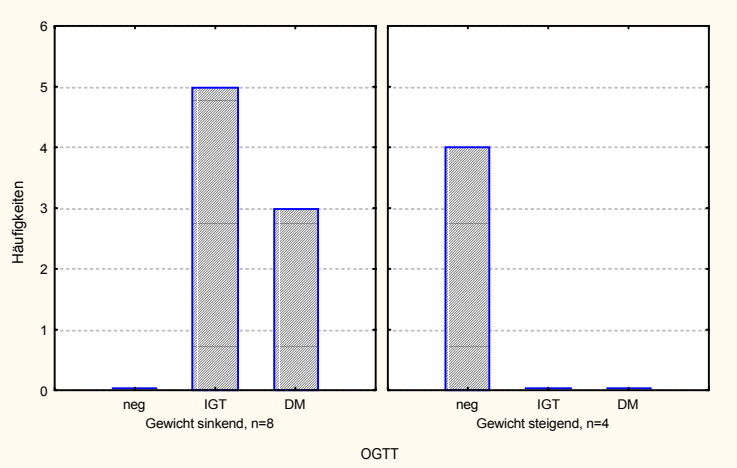
25 Patienten kamen mit einem BMI >25 kg/m^2. Da aber nur von 15 von ihnen auch das Gewicht nach Diät bekannt ist, gehen auch nur diese in diese Betrachtung mit ein. Bei 8 Patienten sank das Gewicht (signifikant mit p=0,010 im t-Test), nur einer schaffte es, unter 25 kg/m^2 zu kommen. Bei 5 stieg das Gewicht noch an, bei 2 blieb es konstant. Insgesamt hat sich beim BMI nicht viel verändert, wie Abbildung 3-9 grafisch veranschaulicht.

Abbildung 3-9: BMI-Entwicklung bei Patienten, die bei Aufnahme >25 kg/m^2 hatten



Bei allen 8 Patienten, bei denen das Gewicht gesunken ist, und bei 4 von denen, bei denen es gestiegen ist, wurde ein OGTT durchgeführt (siehe Abbildung 3-10). Auffällig ist, dass erstere im OGTT viel häufiger Zuckerstoffwechselstörungen zeigten: Sie hatten seltener ein negatives Testergebnis (p<0,001) und häufiger einen Diabetes (p=0,157) oder IGT (p=0,038).

Abbildung 3-10: OGTT bei Patienten, die bei Aufnahme einen BMI >25kg/m^2 hatten und bei denen er durch Diät gesunken ist im Vergleich mit denen, bei denen e gestiegen ist



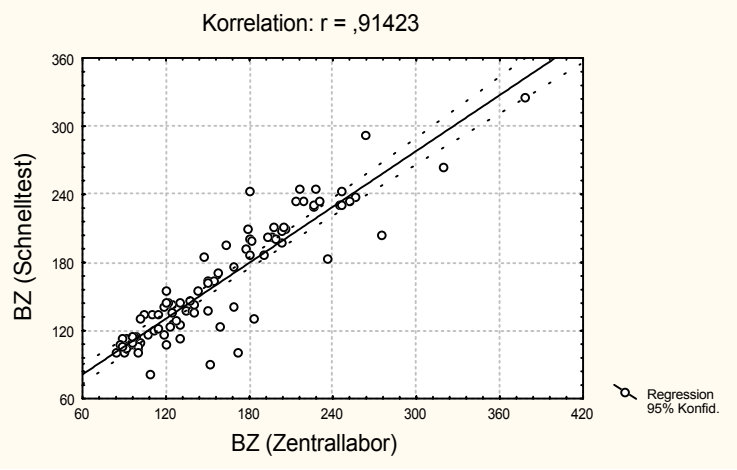
3.3 OGTT

Bei allen Patienten, die bei Aufnahme eine Nüchternglucose >90 mg/dl aufwiesen, wurde zum Ausschluss einer Zuckerstoffwechselstörung als Grund oder Verstärker der vorliegenden Fettstoffwechselstörung ein oraler Glucosetoleranztest (OGTT) durchgeführt. Insgesamt wurden 35 OGTT durchgeführt.

3.3.1 Vergleich der Meßmethoden

Im Rahmen des oralen Glucosetoleranztestes (OGTT) wurden die Glucosewerte jeweils einmal im Zentrallabor bestimmt und einmal mit Hilfe eines Schnelltestes gemessen. Dabei zeigte sich eine positive Korrelation der Daten mit einem Korrelationskoeffizienten von r=91,2 (siehe Abbildung 3-11). In diese Analyse wurden allerdings die drei von 95 Wertepaaren nicht einbezogen, bei denen die Differenz der Messungen über 75% lag (Labor: 81mg/dl und Stix: 20mg/dl, Labor: 40mg/dl und Stix: 110mg/dl, Labor: 59mg/dl und Stix: 106mg/dl). Bei diesen drei Paaren ist ein Messfehler bzw. ein Fehler in der Entnahmetechnik als sehr wahrscheinlich anzunehmen.

Abbildung 3-11: Korrelation der Glucosebestimmung im Labor und im Schnelltest



3.3.2 OGTT-Ergebnisse bei verschiedenen Diagnosegruppen

Aufgrund der Tatsache, dass Insulinresistenz als zusätzliche metabolische Dysfunktion besonders in den Triglyceridstoffwechsel eingreift, wurde untersucht, ob es Unterschiede in der Verteilung von Zuckerstoffwechselstörungen zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen gibt. Insgesamt wurde bei 35 Patienten ein OGTT durchgeführt, 5 davon hatten normale Lipidwerte, 13 eine HC, einer eine HT und 16 eine Gem-HLP.

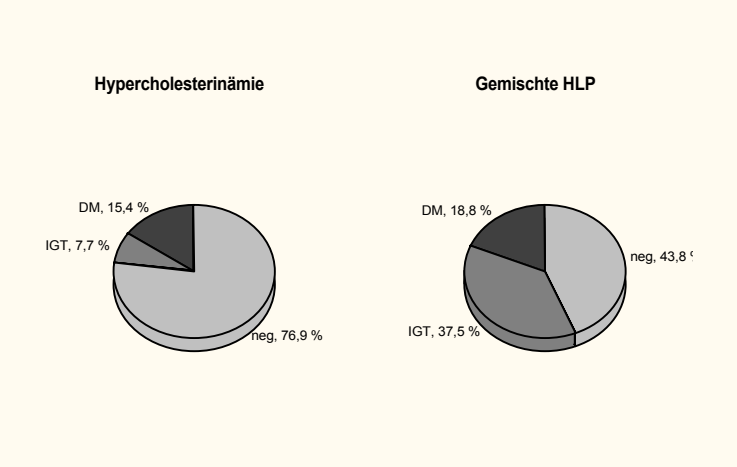
Die folgende Tabelle stellt die Ergebnisse des OGTT in den unterschiedlichen Kollektiven dar:

Tabelle 3.8: OGTT in den verschiedenen Kollektiven

	Normolip.		**Hyperchol.**		**Hypertrigl.**		**Gem.-HLP**	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Negativ	2	40,0	10	76,9	0	0,0	7	43,8
IGT	3	60,0	1	7,7	1	100,0	6	37,5
D.M.	0	0,0	2	15,4	0	0,0	3	18,8

Hier fällt auf, dass in der Gruppe der Normolipidämie und Gem-HLP der Anteil der Patienten mit pathologischem Testergebnis am größten ist, während bei den Hypercholesterinämikern die Gesunden überwiegen. So haben 60% der Patienten, die zwar auf der Ambulanz normale Lipidwerte aufwiesen, aber doch anamnestisch schon erhöhte Werte hatten, eine gestörte Glucosetoleranz. Das überschreitet bei weitem die Prävalenz von 15% in der normalen westlichen Bevölkerung. Auch in der Gruppe der Gem-HLP weisen fast 60% der Patienten ein pathologisches Testergebnis auf, fast 20% leiden sogar an Diabetes Mellitus. Bei den Hypercholesterinämikern überwiegen zwar mit 77% die Gesunden, aber auch hier haben immerhin 15% der Patienten einen Diabetes. Insgesamt fallen 75% der pathologischen Testergebnisse auf Personen mit HC bzw. Gem- HLP; die Daten dieser Gruppen sind in Abbildung 3-12 noch einmal grafisch gegeneinander dargestellt:

Abbildung 3-12: OGTT bei Hypercholesterinämie und Gemischter Hyperlipoproteinämie



Betrachtet man die Nüchternglucosewerte, die vor Durchführung des OGTT gemessen wurden, aufgeteilt nach Testergebnis, so kann man feststellen, dass eine höhergradige Zuckerstoffwechselstörung auch schon mit einer höheren Nüchternglucose einhergeht; besonders auffällig ist dies in der Gruppe der Patienten mit Gem-HLP (siehe dazu Tabelle 3.9).

Tabelle 3.9: Nüchternblutzuckerverteilung beim OGTT

	Alle		Hyperchol.		Gem.-HLP	
BZ bei OGTT: neg	n=19	98,5 ± 8,2	n=10	97,7 ± 8,2	n=7	101,3 ± 8,8
BZ bei OGTT: IGT	n=11	102,5 ± 10,8	n=1	117,0 ± 0,0	n=6	104,7 ± 11,3
BZ bei OGTT: DM	n=5	107,6 ± 8,5	n=2	102,0 ± 12,7	n=3	111,3 ± 3,2

Legende: Alle Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung

3.3.3 Prävalenz einer Zuckerstoffwechselstörung in den Kollektiven

Zuckerstoffwechselstörungen sind nicht nur mögliche Ursache einer Fettstoffwechselstörung, sondern zählen auch zu den Risikofaktoren für KHK. Tabelle 3.10 zeigt die Prävalenz dieser Störung in den verschiedenen Gruppen. Betrachtet man die Prävalenz von Diabetes und IGT in den Gruppen insgesamt (also die Ergebnisse des OGTT und die schon vor Test bekannten Diabetiker), so zeigt sich, dass Patienten mit Gem-HLP signifikant häufiger einen Diabetes aufwiesen als in der Normalbevölkerung üblich. Auch ein IGT fand sich hier häufiger. Patienten mit HC zeigten sich in Bezug auf den Zuckerstoffwechsel als eher unauffällig. Bei Normolipämischen fand sich mit 27% auffallend häufig ein IGT.

Tabelle 3.10: Zuckerstoffwechselstörungen in den Kollektiven

	Normolip.		Hyperchol.		Hypertrigl.		Gem.-HLP		Normal-bevölkerung
	n	%	n	%	n	%	n	%	%
keine	7	64	24	86	1	50	13	48*	80
IGT	3	27	1	3	1	50	6	22	5[a]
DM	1	9	3	11	0	0	8	30*	15[b]

a: Schwandt (1995)

b: Herold (1998)

**: statistisch signifikanter Unterschied zur Normalbevölkerung (χ^2-Test, $p<0,001$)*

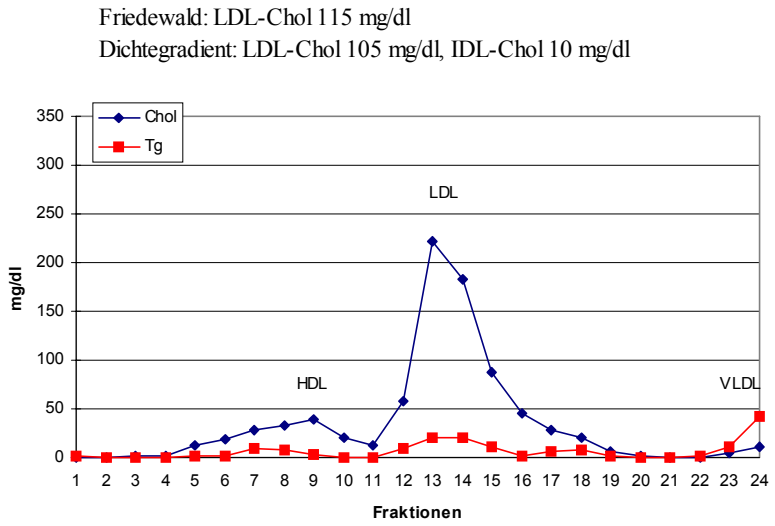
3.4 Dichtegradienten

Die Ultrazentrifugation, Fraktionierung und anschließende Bestimmung von Cholesterin und TG in den Fraktionen ermöglicht eine Quantifizierung der Lipoproteine. So wird eine Analyse der Verteilung von Cholesterin und TG in den einzelnen Lipoproteinklassen HDL, LDL, VLDL und – falls vorhanden – Chylomikronen, IDL und Lp(a) möglich.

3.4.1 Beispiele

In Abbildung 3-13 bis Abbildung 3-17 sind zunächst exemplarisch Dichtegradienten von Patienten aus allen Kollektiven dargestellt:

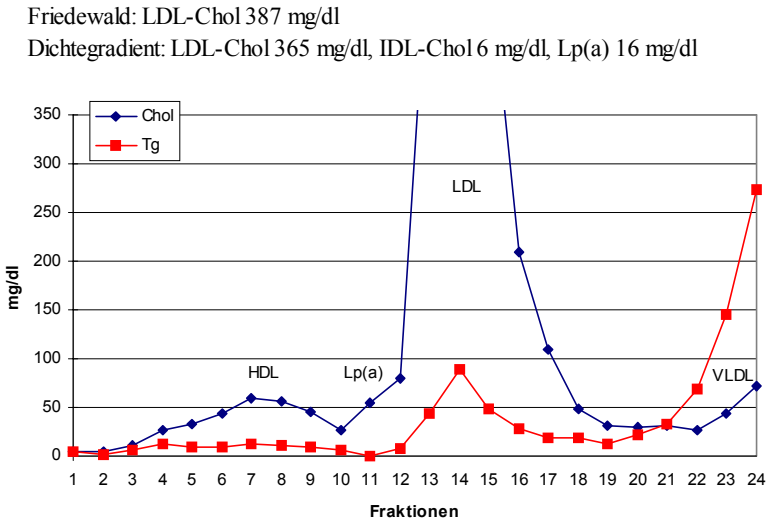
Abbildung 3-13: Dichtegradient eines normolipämischen Patienten



Die Abbildung 3-13 zeigt den typischen Gradienten eines normolipämischen Patienten mit ApoE3/3-Genotyp. Man kann drei Dichtebereiche erkennen, in denen Lipoproteine flotieren: Die HDL mit einer Dichte von 1,063-1,21 g/ml (Fraktion 4-10), die LDL mit einer Dichte von 1,019-1,063 g/ml (Fraktion 11-15) und die VLDL mit einer Dichte von 0,94-1,006 g/ml (Fraktion 22-24). Im Nüchternplasma finden sich normalerweise keine Chylomikronen (Dichte <0,94 g/ml) und IDL (Dichte 1,006-1,019 g/ml) nur in sehr geringer Konzentration oder gar nicht. In diesem Gradienten kann man Fraktion 16-19 zur IDL-Fraktion rechnen. Quantitativ und qualitativ entspricht dieser Gradient dem, was man bei einem gesunden, normolipämischen Menschen erwarten würde: Das HDL scheint etwas niedriger als wünschenswert zu sein, Lp(a) ist nicht nachweisbar, und es findet sich keine

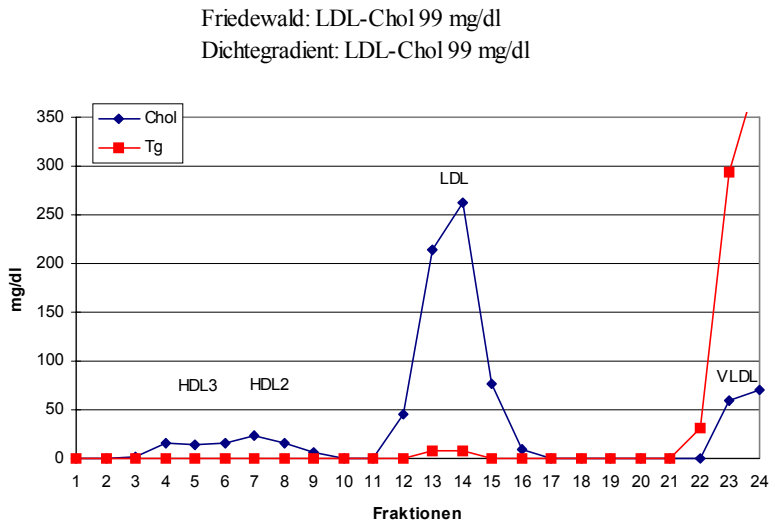
pathologische Verteilung oder Erhöhung des LDL-Cholesterins. VLDL und IDL treten in den für Nüchternplasma typisch geringen Konzentrationen auf.

Abbildung 3-14: Dichtegradient eines Patienten mit Hypercholesterinämie



In Abbildung 3-14 ist der Gradient eines Patienten mit reiner Hypercholesterinämie dargestellt: Aus Gründen der besseren Vergleichbarkeit ist der Maßstab der anderen Gradienten beibehalten worden, obwohl die LDL-Fraktion hier weit über die Bildgrenze reicht. Und eben diese enorme LDL-Vermehrung ist auch das typische für den Gradienten eines HC-Patienten. Fast das gesamte Cholesterin wird in dieser Fraktion transportiert, während der IDL-Anteil sehr gering ist. Daneben fällt die leichte Erhöhung eines Lipoproteins im Dichtebereich zwischen LDL und HDL auf (Fraktion 11+12). Dabei handelt es sich offenbar um Lp(a).

Abbildung 3-15: Dichtegradient eines Patienten mit Hypertriglyceridämie



In Abbildung 3-15 ist der Gradient eines Patienten mit reiner Hypertriglyceridämie dargestellt: Man erkennt vor allem die massive Erhöhung der Triglyceride in den Fraktionen 22-24, also dem VLDL-Bereich. Das HDL-Cholesterin ist auffallend niedrig. Daneben erkennt man die Zweigipfligkeit dieser Fraktion mit einem Überwiegen der leichteren, weniger dichten HDL_2 aufgrund der Triglyceridanreicherung auch in diesen Lipoproteinen. Das LDL-Cholesterin ist auffallend niedrig und Lp(a) findet sich nicht.

In Abbildung 3-16 und Abbildung 3-17 sind Gradienten von Patienten mit Gem-HLP dargestellt.

Abbildung 3-16: Dichtegradient eines Patienten mit manifester Dysbetalipoproteinämie

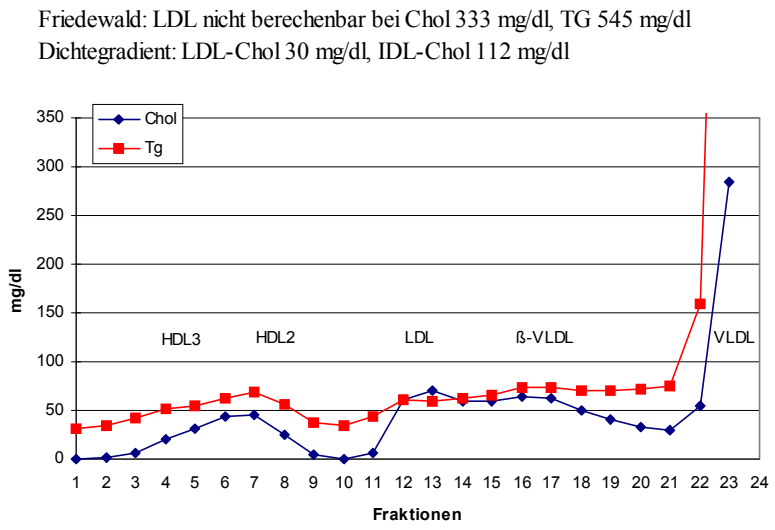


Abbildung 3-16 zeigt den Gradienten eines Patienten mit manifester Dysbetalipoproteinämie: Man erkennt, dass die LDL-Fraktion deutlich erniedrigt ist, dafür sind in den Fraktionen 15-19 die für die Typ-III HLP typischen β-VLDL vorhanden, die einen Großteil des Cholesterins transportieren. Auch die VLDL-Fraktion ist erhöht. Wie bei dem HT-Gradienten überwiegen wegen erhöhter TG auch hier HDL_2. In dem Gesamtbild spiegelt sich also die dekompensierte Bindungsfunktion des ApoE2/2 wider.

Abbildung 3-17: Dichtegradient eines Patienten mit Gemischter HLP

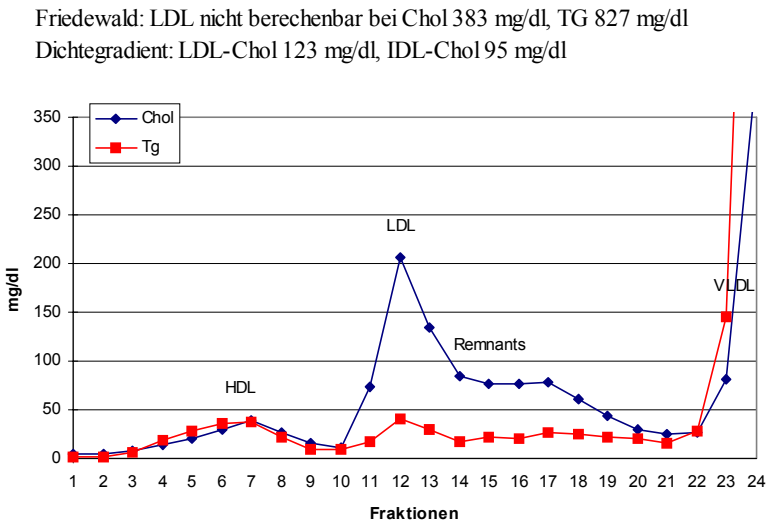
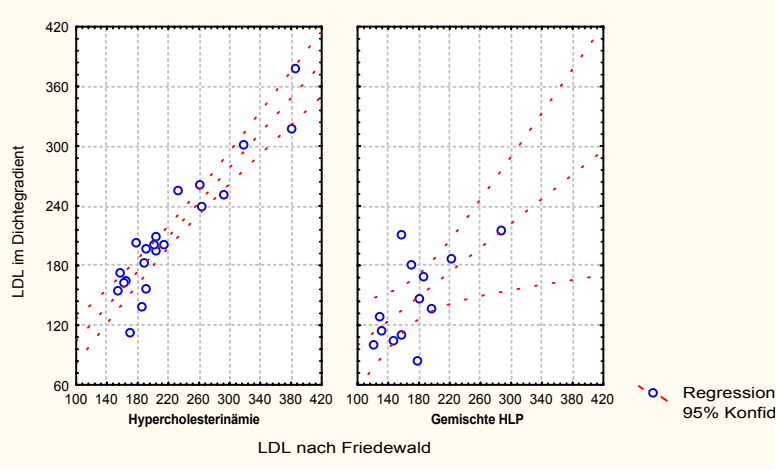


Abbildung 3-17 zeigt einen anderen Patienten mit Gem-HLP mit einem ApoE2/3. Auffällig ist hier vor allem die Vermehrung der eher schweren Remnants in den Fraktionen 14-18. LDL ist zwar nicht erhöht, aber im Gegensatz zu dem oben gezeigten E2/2-Gradienten vorhanden. Das HDL ist auffallend niedrig und VLDL erhöht.

3.4.2 Korrelation zur Berechnung nach Friedewald

Wegen analytischer Schwierigkeiten bei der direkten Messung von LDL-C, und wegen des hohen Aufwandes einer Dichtegradientenzentrifugation, wird das LDL meistens nach der Friedewaldformel berechnet. Diese Formel beruht auf der Annahme, dass das Cholesterin/TG-Verhältnis von VLDL konstant ist, und dass alle TG auch aus VLDL stammen. Abbildung 3-18 zeigt nun, wie die Berechnungen des LDL-C mit der Friedewaldformel mit der Messung im Dichtegradienten korrelieren, und zwar aufgeteilt nach unterschiedlicher Diagnosegruppe (Normolipämische und HT-Patienten wurden wegen der geringen Anzahl von Dichtegradienten nicht berücksichtigt). Dabei ist aber zu beachten, dass von den Patienten mit Gem-HLP nur 13 Patienten in diese Korrelation eingingen, weil wegen der fehlenden Anwendbarkeit der Friedewaldformel bei TG >400mg/dl bei den übrigen gar keine Werte für LDL berechnet werden konnten. Man kann erkennen, dass bei Patienten mit HC Berechnung und Direktmessung sehr gut korrelieren (r=0,94; n=21), während sie bei Patienten mit Gem-HLP (n=13) doch sehr unterschiedlich ausfallen (r=0,63; n=13).

Abbildung 3-18: Korrelation des LDL bei Bestimmung nach Friedewald und Bestimmung im Dichtegradienten



3.4.3 Lipidverteilung

Tabelle 3.11: Lipidverteilung im Dichtegradienten

		Normolip.	Hyperchol.	Hypertrigl.	Gem.-HLP
Valide n		8	22	2	27
Cholesterin	HDL	16,50 ± 3,72	15,16 ± 4,70	9,65 ± 2,76	14,21 ± 5,10
	Lp(a)	1,81 ± 2,53	1,86 ± 3,36	0,55 ± 0,78	0,67 ± 1,64
(jeweils als % vom Gesamt-Cholesterin)	LDL	62,75 ± 15,45	69,20 ± 10,12	76,70 ± 0,14	46,69 ± 14,80
	IDL	7,53 ± 7,26	7,26 ± 5,57	0,00 ± 0,00	18,94 ± 8,61
	VLDL	11,39 ± 8,02	6,49 ± 3,38	13,10 ± 2,12	19,81 ± 9,62
Triglyceride	HDL	11,21 ± 4,80	14,82 ± 9,91	3,15 ± 4,45	12,27 ± 7,01
	LDL	16,96 ± 11,69	29,82 ± 14,10	10,35 ± 10,96	13,25 ± 6,11
(jeweils als % von Gesamt-TG)	IDL	5,53 ± 3,95	11,56 ± 7,02	1,10 ± 1,56	12,62 ± 7,04
	VLDL	66,48 ± 18,55	42,63 ± 19,06	85,35 ± 16,90	62,02 ± 16,01

Legende: Alle Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung

Tabelle 3.11 gibt die Cholesterin- und TG-Verteilung in die einzelnen Lipoproteinklassen bei den verschiedenen Patientenkollektiven wieder, Abbildung 3-19 und Abbildung 3-20 verdeutlichen die Verhältnisse noch einmal grafisch:

Bei den normolipämischen Patienten sind gut 60% des Gesamtcholesterins in der LDL-Fraktion enthalten; der HDL-Anteil ist mit 16,5% der höchste im Vergleich zu den anderen Patientengruppen. Der IDL-Anteil ist mit 7,5% vergleichbar mit dem bei HC-Patienten und signifikant geringer als bei denen mit Gem-HLP (p=0,002).

Patienten mit HC zeigen eine ähnliche Cholesterinverteilung, wobei allerdings das Gesamtcholesterin natürlich viel höher liegt, und so alle Lipoproteine absolut mehr transportieren. Bei ihnen wird mit fast 70% des Gesamtcholesterins signifikant mehr Cholesterin in der LDL-Fraktion transportiert als bei Patienten mit Gem-HLP (p<0,001). Der IDL- und VLDL-Anteil ist signifikant geringer als bei Patienten mit Gem-HLP (p jeweils <0,001).

Die beiden Patienten mit HT haben im Vergleich zu anderen den geringsten Anteil des Cholesterins im HDL. Bei ihnen ist fast alles Cholesterin (77%) in den LDL enthalten. IDL finden sich bei ihnen nicht, während in den VLDL bei ihnen mit 13% relativ viel Cholesterin transportiert wird.

Bei den Patienten mit Gem-HLP fällt vor allem auf, dass bei ihnen mit 47% sehr wenig Cholesterin in den LDL transportiert wird, signifikant weniger als bei Patienten mit normalen Lipidwerten (p=0,012) und HC (p<0,001). Zudem ist die Streuung verhältnismäßig groß. Dagegen transportieren die IDL und VLDL 19% bzw. 20% des Cholesterins und enthalten damit signifikant mehr Cholesterin als dies bei anderen Patientengruppen der Fall ist (p<0,001).

Die Verteilung der TG gestaltet sich folgendermaßen: Bei den normolipämischen Patienten werden zwei Drittel der Gesamttriglyceride in den VLDL transportiert, 17% in den LDL, 11% in den HDL und lediglich 5,5% in IDL.

Bei Patienten mit HC ist der Anteil der TG, die in den VLDL enthalten ist, mit 43% signifikant geringer (p=0,005), der in den LDL mit 30% und in den IDL mit 12% signifikant höher (p jeweils=0,029).

Bei Patienten mit HT werden fast alle TG (85%) in den VLDL transportiert, während der Anteil in den anderen Lipoproteinklassen enorm gering ist.

Patienten mit Gem-HLP zeigen ähnliche Verhältnisse wie normolipämische Patienten, nur dass bei ihnen der Anteil der TG, der in den IDL enthalten ist, mit fast 13% signifikant größer ist (p=0,011). Im Vergleich zu HC-Patienten transportieren sie signifikant weniger TG in den LDL und mehr in den IDL (p jeweils <0,001).

Abbildung 3-19: Cholesterinverteilung im Dichtegradienten

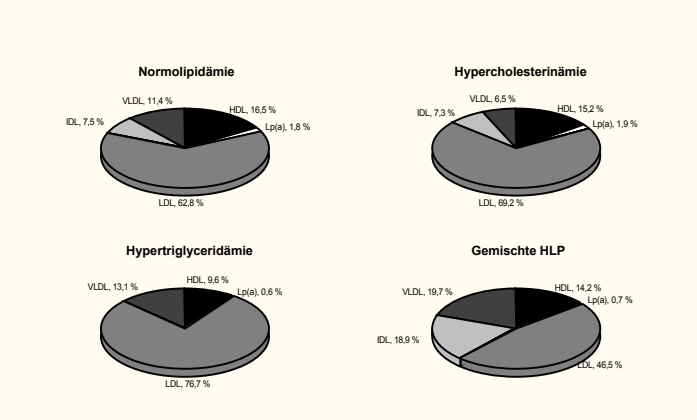
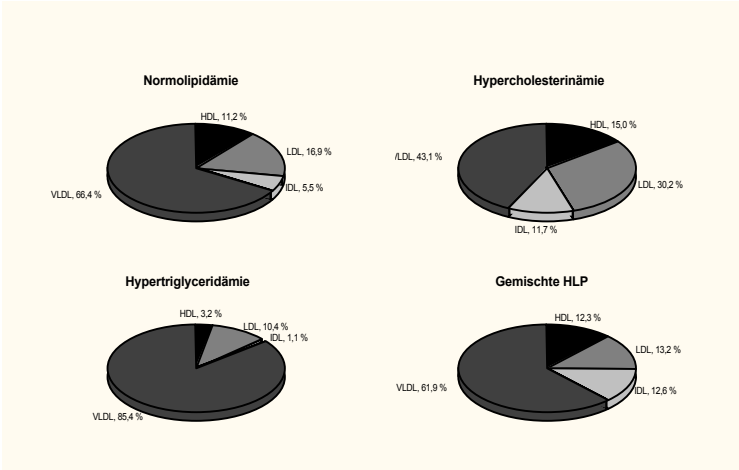
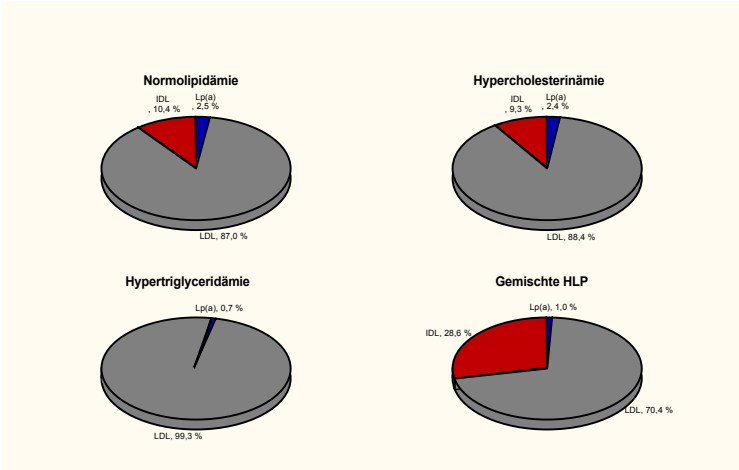


Abbildung 3-20: Triglyceridverteilung im Dichtegradienten



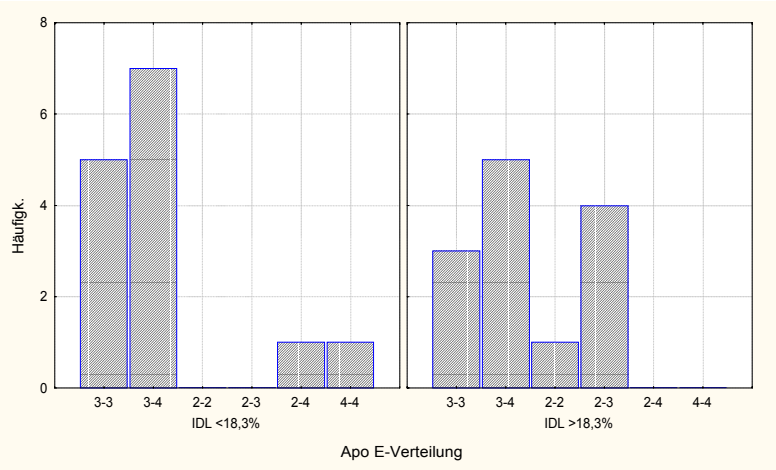
Die Friedewaldformel differenziert die ApoB-haltigen Lipoproteine nicht weiter, bei ihr sind LDL, IDL und Lp(a) als eine Klasse zusammengefasst. In Abbildung 3-21 ist grafisch dargestellt, wie sich der Cholesterinanteil, der mit der Friedewaldformel ausgerechnet und als LDL-C bezeichnet wird, bei der Bestimmung im Dichtegradienten in verschiedene Lipoproteine aufteilt: Der Lp(a)-Anteil ist dabei relativ konstant gering mit 0,7-2,7%. Der IDL-Anteil aber ist je nach Diagnosegruppe verschieden: Bei Patienten mit HT findet sich kein IDL, und – abgesehen von dem Lp(a)-Anteil – alles Cholesterin, das nach Friedewald LDL ist, tritt auch im Dichtegradienten in den LDL-Fraktionen auf. Bei normolipämischen und HC-Patienten sind rund 10% des sogenannten „LDL-C“ eigentlich IDL-C. Bei Patienten mit Gem-HLP macht der Anteil des IDL am Friedewald-LDL sogar fast 30% aus. Dieser Anteil wird mit der Friedewaldformel gar nicht getrennt erfasst. Zudem ist die Standardabweichung des IDL-Anteils am LDL-C bei Patienten mit Gem-HLP mit 15,6% gegenüber 7,7% bei Patienten mit HC viel größer und macht eine Abschätzung des IDL-Anteils im Einzelfall unmöglich.

Abbildung 3-21: Aufteilung des Cholesterinanteils, der mit der Friedewaldformel als LDL berechnet wird in LDL, IDL und Lp(a) mit Hilfe des Dichtegradienten



Es wurden dann die Patienten mit Gem-HLP aufgeteilt in solche mit besonders hohem IDL und solche mit eher niedrigem IDL. Als Grenze diente dabei der Median von 18,2% des Gesamtcholesterin. 14 Patienten hatten niedrigere, 13 höhere Anteile. Bei der Untersuchung, ob es Parameter gibt, die mit dieser Einteilung korrelieren, zeigte sich eine unterschiedliche ApoE-Verteilung in den Gruppen. Diese ist in Abbildung 3-22 dargestellt. Patienten mit hohem IDL-Anteil haben seltener ApoE 3/3 und 3/4, aber signifikant häufiger ApoE 2/3. Das ε2-Allel tritt bei ihnen insgesamt häufiger auf.

Abbildung 3-22: ApoE-Verteilung bei Patienten mit Gem-HLP und hohem bzw. niedrigem IDL-Anteil



3.5 Apoproteine

Tabelle 3.12 zeigt die Verteilung der Apoproteine und des LDL/ApoB-Quotienten. Der LDL/ApoB-Quotient gibt Auskunft über das Aussehen der LDL: Ein hoher Wert spricht für das Überwiegen cholesterinreicher LDL. Diese sind weniger atherogen als die *small dense*

LDL. Die atherogensten LDL finden sich in dieser Studie also bei dem Patienten mit HT, allerdings ist ein einzelner Patient nicht repräsentativ. Auch die Patienten mit Gem-HLP haben eher sdLDL, während bei denen mit HC die großen leichten überwiegen.

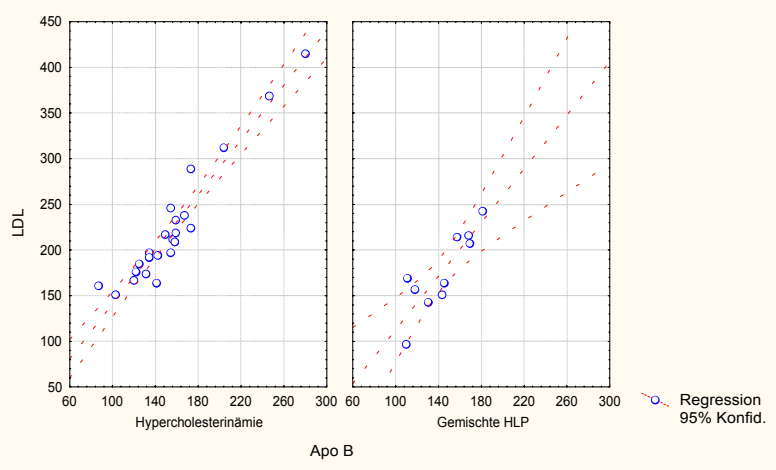
ApoB verhält sich ähnlich wie LDL-C, ApoA wie HDL-C. In Abbildung 3-23 ist die Korrelation von ApoB und LDL-C für HC und Gem-HLP getrennt dargestellt. Man erkennt, dass diese Parameter bei der HC besser korrelieren (r=0,95; n=28) als bei der Gem-HLP (r=0,90; n=17). In die Betrachtung gingen dabei wieder nur die Patienten ein, für die LDL mit der Friedewaldformel auch zu berechnen ist. Wie schon bei der Darstellung der Ergebnisse der Dichtegradienten spricht auch diese schlechtere Korrelation dafür, dass das Cholesterin, das in der Friedewaldformel der LDL-Fraktion zugerechnet wird, in Wirklichkeit zu unterschiedlichen Lipoproteinklassen gehört.

Tabelle 3.12: Apoproteine

	Normolip.	Hyperchol.	Hypertrigl.	Gem.-HLP
Valide n (n für LDL)	12 (12)	28 (28)	2 (1)	27 (17)
ApoB	100,8 ± 19,9	147,6 ± 43,1	76,5 ± 50,2	128,1 ± 29,0
ApoAI	130,4 ± 24,6	145,2 ± 29,3	83,0 ± 50,9	136,1 ± 18,9
LDL-0/ApoB	1,26 ± 0,26	1,42 ± 0,20	1,05 ± --	1,23 ± 0,19

Legende: Alle Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung

Abbildung 3-23: Korrelation von ApoB und LDL-Cholesterin



3.6 Risikofaktoren für die Entwicklung atherosklerotischer Erkrankungen

3.6.1 ApoE-Genotyp und LPL-Polymorphismen

3.6.1.1 Vergleich der Meßmethoden

Im Rahmen dieser Studie wurde neben der Genotypisierung vom Apoprotein E mittels PCR bei 36 Patienten auch der Phänotyp mit Hilfe der Isoelektrischen Fokussierung bestimmt. Dabei ergaben sich folgende Übereinstimmungen: Bei 31 Patienten (86% der Untersuchungen) war das Ergebnis identisch, bei 4 Patienten (11%) zeigte sich in der Phänotypisierung eine zusätzliche Bande bei aber gleichem ApoE-Typ, und bei einem Patienten ergaben sich unterschiedliche Ergebnisse, wobei ein genotypischer E2-3-Typ phänotypisch als E3-3 bestimmt wurde.

3.6.1.2 Allelfrequenzen

Die ApoE und LPL-Gene wurden auf häufige Polymorphismen untersucht, die Ergebnisse sind in Tabelle 3.13 dargestellt und mit Daten aus der Normalbevölkerung verglichen. In Abbildung 3-24 ist die Verteilung der ApoE-Typen in den unterschiedlichen Diagnosegruppen grafisch dargestellt. In den Gruppen der normolipämischen- und HC-Patienten fanden sich niedrigere Frequenzen des ApoE-Allels ε-2 und höhere ε-4-Frequenzen als in der Normalbevölkerung. Patienten mit Gem-HLP zeigten höhere Apo ε-2-Frequenzen als die Normalbevölkerung und die Apo ε-4-Frequenz war hier sogar fast doppelt so hoch (statistisch sehr signifikant).

Die N291S-Variante der LPL fand sich signifikant häufiger bei Patienten mit Gem-HLP als in der Normalbevölkerung. Seltener wiesen diese Patienten dafür die S447X-Variante auf. Patienten mit HC zeigten diese Variante viel häufiger als Gemischte Patienten, aber immer noch signifikant seltener als die Normalbevölkerung. Die D9N- und TG93-Varianten zeigten sich insgesamt nur drei bzw. viermal, immer bei normolipämischen oder HC-Patienten. Die Fallzahlen sind aber zu gering, um darüber sinnvolle statistische Aussagen zu machen.

Tabelle 3.13: Allelfrequenzen von ApoE und häufigen LPL-Polymorphismen

	Normolip.	Hyperchol.	Hypertrigl.	Gem-HLP	Normal-bevölkerung
ApoE(in%)					
ε - 3	75,0	73,2	100,0	59,2*	77,3[a]
ε - 2	4,2	3,6	0,0	13,0	7,7[a]
ε - 4	20,8	23,2	0,0	27,8*	15[a]
LPL (in%)					
N291S	4,2	0,0	0,0	5,6*-ns	1,5-3,0[b]
S447X	8,3	17,9ns-*	0,0	1,9*	19-30[c]
D9N	8,3	1,8	0,0	0,0	
TG93	8,3	3,6	0,0	0,0	

**: statistisch signifikanter Unterschied zur Normalbevölkerung (χ^2-Test, $p<0,05$)*

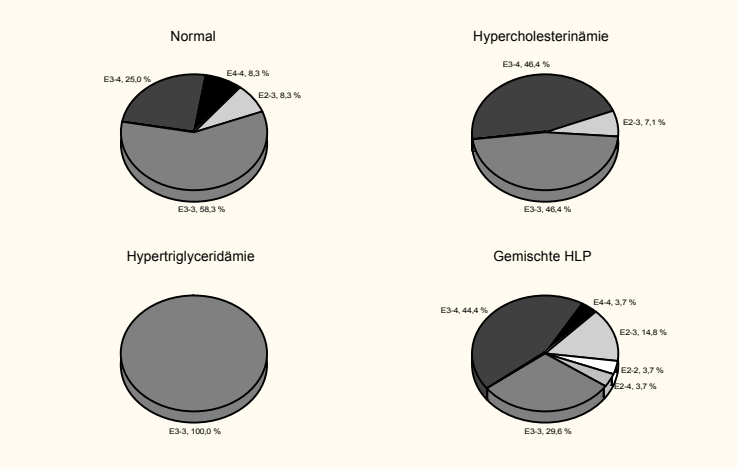
ns: nicht signifikant

a: Davignon et al. 1988

b: Fisher et al. 1995

c : Stocks et al. 1992

Abbildung 3-24 Verteilung der ApoE-Typen in den verschiedenen Diagnosegruppen



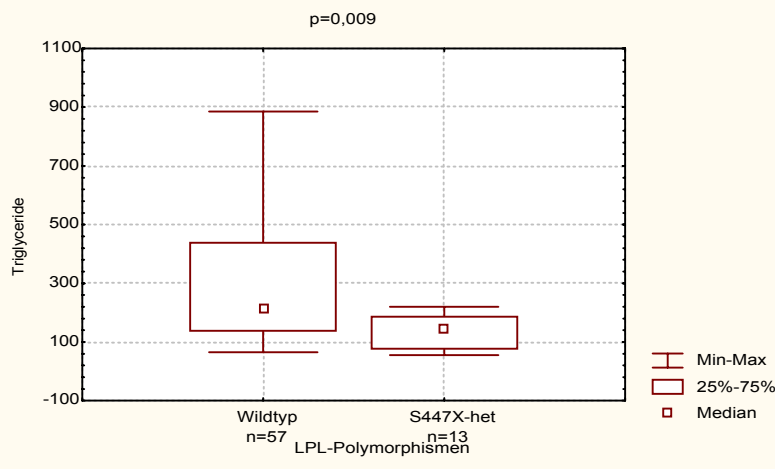
3.6.1.3 ApoE und Lipide

Bei der Untersuchung der Lipidparameter bei unterschiedlichen ApoE-Typen lassen sich in dieser Untersuchung aufgrund der geringen Fallzahl eigentlich nur Aussagen über E3-4 und E2-3 im Vergleich zu E3-3 machen. Dabei zeigte sich, dass diese abnormen Typen mit erhöhten TG einhergehen. Patienten mit dem zusätzlichen ε2-Allel hatten niedrigere, die mit dem ε4-Allel höhere Cholesterinspiegel. Ebenso verhielt es sich mit HDL-C. Alle diese Daten zeigten aber keine signifikanten Unterschiede (Tabelle siehe Anhang).

3.6.1.4 LPL-Polymorphismen und Lipide

Die Untersuchung der Lipidparameter bei unterschiedlichen LPL-Polymorphismen zeigte, dass Patienten mit der N291S-Variante deutlich höhere TG und Patienten mit der S447X-Variante signifikant niedrigere TG aufwiesen als die Wildtyp-Patienten (p=0,007, siehe Abbildung 3-25, 293±215 gegenüber 132±59 mg/dl). Die S447X-Variante ging auch mit erhöhtem Gesamt- und HDL-Cholesterin einher. Die Varianten TG93 und D9N traten jeweils nur bei ein oder zwei Patienten pro Kollektiv auf und wurden hier deshalb nicht berücksichtigt (Tabelle siehe Anhang).

Abbildung 3-25: Triglyceride bei Patienten mit LPL-Wildtyp gegenüber Patienten, die heterozygot für die S447X-Variante sind



3.6.2 Lp(a)

Lp(a)-Erhöhung gilt als unabhängiger Risikofaktor für die vorzeitige Entwicklung einer KHK. Ein erhöhtes Lp(a) findet sich – mit Ausnahme der HT – in allen Gruppen relativ häufig. Normolipämische Patienten wiesen diesen Risikofaktor zu 42% auf. Dabei ist aber zu bedenken, dass diese Patienten – obwohl normolipämisch – nicht als Normalkollektiv gelten können, da sie ja vom Hausarzt wegen erhöhter Lipide oder aus anderen Gründen wie z.B. einem Zustand nach Herzinfarkt ohne auffindbaren Grund überwiesen wurden. Patienten mit HC hatten zu 39% und Patienten mit Gem-HLP immerhin noch zu 30% ein erhöhtes Lp(a). Auch absolut gesehen lag das Lp(a) bei HC-Patienten mit einem Median von 20,5 gegenüber 4,0 mg/dl bei Gem-HLP statistisch signifikant höher (p=0,040 im Whitney-Mann-U-Test).

Tabelle 3.14: Lp(a)-Erhöhung in den Kollektiven

	Normolip.		Hyperchol.		Hypertrigl.		Gem.-HLP	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Lp(a) > 25 mg/dl	5	41,7	11	39,3	0	0	8	29,6

3.6.3 HDL-Cholesterin

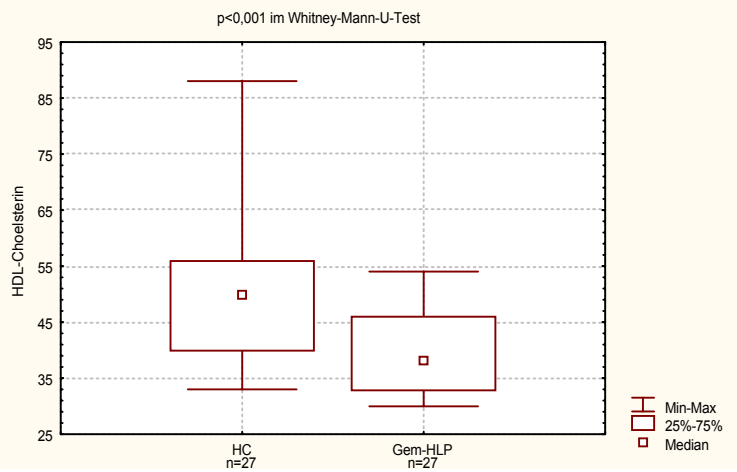
HDL gilt als negativer Risikofaktor für atherosklerotische Erkrankungen. Bei dieser Untersuchung fand sich ein niedriges HDL (<40 mg/dl) besonders bei Patienten mit erhöhten TG, also bei solchen mit HT oder Gem-HLP. Dabei zeigen Patienten mit Gem-HLP signifikant häufiger eine HDL-Erniedrigung als solche mit HC (p=0,002 im χ^2-Test, Tabelle 3.15), und auch die Mittelwerte sind hochsignifikant unterschiedlich (p<0,001 im Whitney-Mann-U-Test; siehe Abbildung 3-26).

Tabelle 3.15: Risikofaktor„ Niedriges HDL“ in den Kollektiven

	Normolip.		Hyperchol.		Hypertrigl.		Gem.-HLP	
	n	%	n	%	n	%	n	%
HDL-Chol. <40 mg/dl	3	25,0	4	14,8	1	50	15	55,6
HDL-Chol	46,8 ± 12,6		52,1 ± 14,9		27,0 ± 18,4		39,7 ± 7,0	

Legende: HDL-Cholesterin als Mittelwert ± Standardabweichung

Abbildung 3-26: HDL-Choelsterin bei Patienten mit HC und Gem-HLP



3.6.4 Weitere Risikofaktoren

3.6.4.1 Body-Mass-Index (BMI)

Übergewicht begünstigt die Entwicklung von KHK. Bei den Patienten in dieser Studie zeigten besonders die normolipämischen und Gemischten Patienten deutliches Übergewicht mit einem Median des BMI >25 kg/m^2. Wirklich schlanke Patienten gab es in diesen Gruppen überhaupt nicht, wie Abbildung 3-27 veranschaulicht. Die Patienten mit der schwersten Adipositas finden sich eindeutig in der Gruppe der Gem-HLP. Abbildung 3-28 zeigt die Verteilung der Patienten mit Adipositas °1 (>25 kg/m^2), °2 (>30 kg/m^2) und °3 (>40 kg/m^2) bei den verschiedenen Kollektiven. Dabei wird ersichtlich, dass bei HC die meisten Gesunden zu finden sind und bei der Gem-HLP die meisten mit höhergradiger Adipositas.

Abbildung 3-27: BMI bei verschiedenen Diagnosegruppen

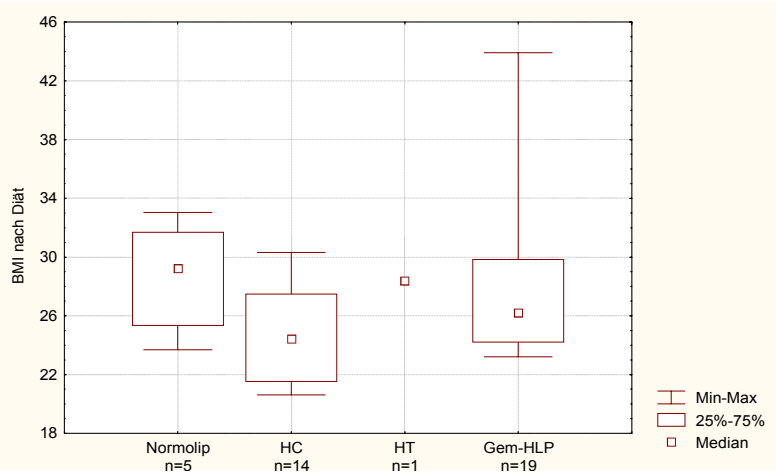
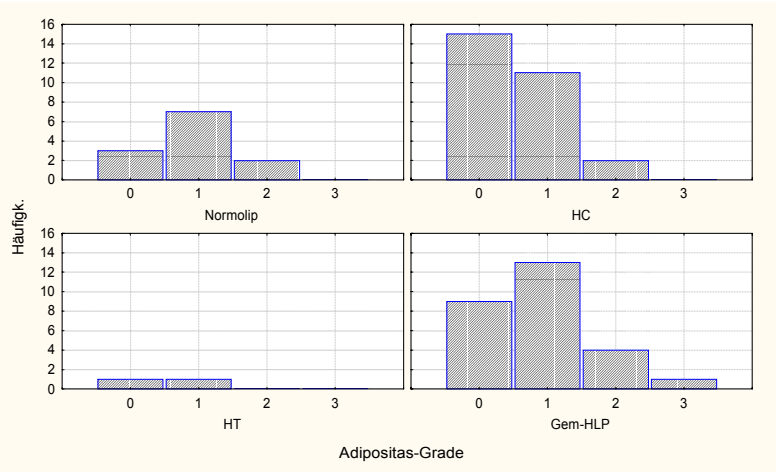


Abbildung 3-28: Patienten mit Adipositas bei verschiedenen Diagnosegruppen



3.6.4.2 Fibrinogen, Harnsäure (siehe Tabelle 3.16)

Fibrinogen gilt als weiterer Risikofaktor für die frühzeitige Entwicklung einer Atherosklerose, Werte ab 350 mg/dl gelten dabei als erhöht. Die höchsten Werte fanden sich bei normolipämischen Patienten (42% mit erhöhtem Fibrinogen), gefolgt von HC (32%) und Gem-HLP (22%). Signifikante Unterschiede traten aber nicht auf.

Harnsäure ist erhöht bei primärer Gicht und sekundärer Urikämie. Besonders im Rahmen eines Metabolischen Syndroms tritt eine Hyperurikämie gehäuft auf. Die höchsten Werte in dieser Studie zeigten die beiden HT-Patienten und Patienten mit Gem-HLP, wohingegen die anderen beiden Gruppen eher niedrigere Werte aufwiesen. 6 Patienten mit Gem-HLP und nur einer mit HC wiesen sogar Spiegel über dem Grenzwert von 7,3 mg/dl auf (statistisch signifikant im χ^2-Test mit p=0,038).

Tabelle 3.16: Fibrinogen und Harnsäure

	Normolip.	**Hyperchol.**	**Hypertrigl.**	**Gem.-HLP**
Valide N	12	28	2	27
Fibrinogen (mg/dl)	333,9 ± 62,4	322,0 ± 77,3	247,5 ± 123,7	311,1 ± 56,5
Harnsäure (mg/dl)	5,4 ± 1,0	5,1 ± 1,4	6,3 ± 0,4	6,2 ± 1,7

Legende: Alle Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung

3.7 Anamnese (vor eingehender Diagnostik)

In Tabelle 3.17 ist die Anamnese der Patienten nach Diagnosegruppe aufgeteilt wiedergegeben. Auffällig ist hier vor allem, dass die normolipämischen Patienten den prozentual größten Anteil von Patienten mit KHK, AVK und CVI stellen. Das erklärt auch, warum die Patienten überhaupt auf die Lipidambulanz gekommen sind, obwohl die Lipide normal oder vor Diät nur leicht erhöht waren. Daneben zeigen die Daten den auffallend großen Anteil von Hypertonikern bei der Gem-HLP im Vergleich zur HC (statistisch signifikant mit p=0,013 im χ^2-Test). Auch Diabetiker sind in dieser Gruppe viel häufiger vertreten als in den anderen. Gastrointestinale- und Lebererkrankungen traten bei allen Kollektiven etwa gleich häufig auf, meistens handelte es sich dabei um eine Fettleber. Schilddrüsenerkrankungen fanden sich bei zwei Patienten, die aber medikamentös eingestellt waren, so dass die Patienten phänotypisch euthyreot erschienen. Bei guter Einstellung einer Schilddrüsenfehlfunktion ist nicht mit Auswirkungen auf den Fettstoffwechsel zu rechnen.

Tabelle 3.17: Anamnese der Vorerkrankungen bei Erstvorstellung

	Normolip.		Hyperchol.		Hypertrigl.		Gem.-HLP	
	n	%	n	%	n	%	n	%
KHK	2	25	1	4	0	0	1	4
AVK	1	9	1	4	0	0	1	4
CVI	1	9	1	4	0	0	1	4
HT	5	46	4	18	0	0	11	55
DM (bei Aufnahme schon bekannt)	1	10	2	7	0	0	6	23
Gastroint.- und Leber-Erkrankungen	2	18	5	21	1	50	6	23
Schilddr. Erkr.	0	0	1	4	0	0	1	4

Es wurde dann untersucht, ob es Parameter gibt, die mit dem Vorhandensein der einzelnen Krankheiten korrelieren:

5 Patienten hatten bereits eine manifeste KHK (64 hatten keine, bei 7 konnte noch keine Aussage dazu gemacht werden). 2 hatten dabei normale Lipidwerte, einer eine HC und einer eine Gem-HLP. Der fehlende kam nach Diät nicht wieder und konnte demnach keiner Diagnosegruppe zugeordnet werden. Bei den Patienten, die bereits an KHK litten, fiel auf, dass sie signifikant älter sind als Nicht-KHK-Patienten (58±5 gegenüber 46±14 J., siehe dazu Abbildung 3-29). Zudem wiesen 4 von den 5 eine positive Familienanamnese für KHK auf (im Vergleich zu 28 von 64, nicht signifikant). Alle hatten gleichzeitig einen Hypertonus (statistisch signifikant im χ^2-Test mit p=0,002), drei zusätzlich einen Diabetes und zwei eine AVK (jeweils statistisch signifikant im χ^2-Test mit p=0,020 bzw. p<0,001 gegenüber den Nicht-KHK-Patienten). Weiterhin war das Lp(a) bei den Betroffenen signifikant höher (Median von 61 gegenüber 22 mg/dl, siehe dazu Abbildung 3-30). Einer der 5 Betroffenen war heterozygot für die D9N-Variante der LPL. Auch dieses Ergebnis war signifikant im Vergleich zu den 63 Nicht-Betroffenen, von denen nur einer diese Variation aufwies (p=0,018 im χ^2-Test).

Abbildung 3-29: Altersunterschiede bei KHK- und Nicht-KHK-Patienten

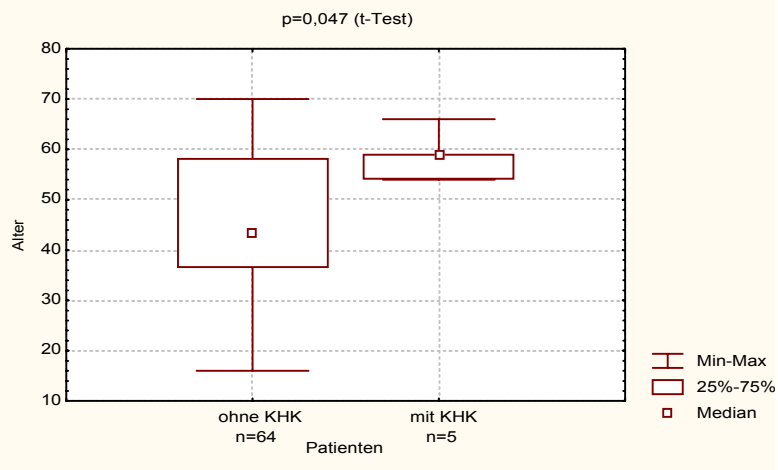
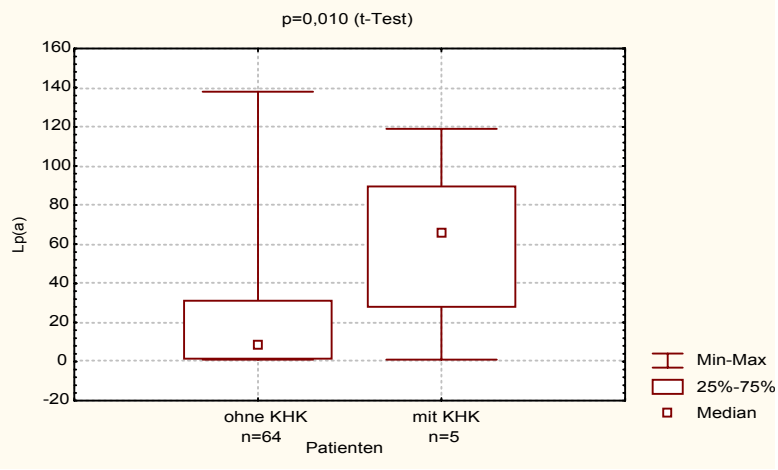
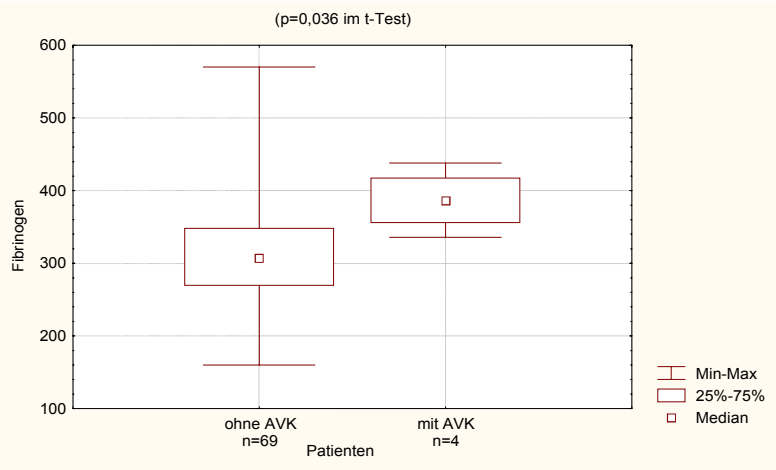


Abbildung 3-30: Lp(a) bei KHK- und Nicht-KHK-Patienten



4 Patienten hatten bereits eine AVK. Im Vergleich zu Nicht-Betroffenen litten sie häufiger auch an anderen Erkrankungen; so hatten 3 davon einen Diabetes (p=0,003), 3 einen Hypertonus (nicht signifikant), 3 eine CVI (p<0,001) und 2 eine KHK (p<0,001). Alle diese Daten wurden mit dem χ^2-Test auf Signifikanz geprüft. Auch fand sich bei allen Betroffenen ein erhöhtes Fibrinogen, das mit 387±42 gegenüber 314±67 mg/dl signifikant höher lag als bei Nicht-AVK-Patienten (p=0,022 im Whitney-Mann-U-Test, siehe Abbildung 3-31).

Abbildung 3-31: Fibrinogen AVK- und Nicht-AVK-Patienten



4 Patienten kamen mit manifester CVI. Bei ihnen fiel auf, dass sie alle eine positive Familienanamnese für KHK hatten (p=0,029 im χ^2-Test). Auch sie litten meistens an weiteren Erkrankungen, wie sich aus den vorigen Abschnitten ergibt.

Bei 20 Patienten war bei Aufnahme ein Hypertonus bekannt, 34 hatten einen normalen Blutdruck; für den Rest der Patienten gibt es dazu keine Angaben. Die Hypertoniker waren signifikant älter (54±10 gegenüber 43±15 J.; p=0,005 im Whitney-Mann-U-Test) und hatten einen höheren BMI (27,4±3,7 gegen 24,9±3,3 mg/dl; p=0,012). Zudem lagen ihre Nüchtern-BZ-Werte weit über denen der Nicht-Hypertoniker (120±51 gegen 92±20 mg/dl; p<0,001), allerdings fanden sich in diesem Kollektiv auch signifikant mehr Diabetiker (8 gegenüber 2; p=0,002 im χ^2-Test), wodurch diese Auffälligkeit relativiert wird.

Die 13 Diabetiker in dieser Studie unterschieden sich nur hinsichtlich des Typs der Fettstoffwechselstörung von den Nicht-Diabetikern. So fanden sich unter den Diabetikern signifikant mehr Patienten mit Gem-HLP als im Vergleichskollektiv (8 von 12 bei den Diabetikern gegenüber 18 von 55 bei den anderen; p=0,029 im χ^2-Test).

3.8 Familienanamnese

Die Erhebung der Familienanamnese ist von entscheidender Bedeutung zur Abschätzung des Gesamtrisikoprofils, denn viele Fettstoffwechselstörungen sind genetisch bedingt oder haben genetische Komponenten. Zudem gilt eine positive Familienanamnese für KHK als eigenständiger Risikofaktor für die vorzeitige Entwicklung einer Atherosklerose. Außerdem kann man auf diese Weise frühzeitig Familien entdecken, deren Mitglieder besonders

gefährdet sind und kann auf diese Weise schon früh mit einer eingehenden Diagnostik und eventuell Therapie beginnen.

Die normolipämischen Patienten zeigen häufig eine positive Familienanamnese für alle beschriebenen Krankheiten. Hierbei ist wieder zu beachten, dass diese Patienten nicht etwa ein Normalkollektiv repräsentieren, sondern eben wegen einer bereits manifesten atherosklerotischen Erkrankung ohne erkennbaren Grund oder wegen eines besonderen Risikoprofils zur Abklärung auf die Lipidambulanz gekommen sind. Bei den HC-Patienten sind in fast 70% der Fälle auch andere Familienmitglieder von einer HLP betroffen (signifikant gegenüber Gem-HLP mit p=0,044 im χ^2-Test). Über die Hälfte weist Fälle von KHK in der Familie auf. CVI und Diabetes treten in diesen Familien eher seltener auf. Bei Patienten mit Gem-HLP findet sich in 48% der Fälle Diabetes in der Familie (statistisch signifikant häufiger als bei HC-Patienten p<0,001). Aber auch KHK, HLP und CVI treten nicht eben selten in diesen Familien auf.

Tabelle 3.18: Familienanamnese bei unterschiedlichen Fettstoffwechselstörungen

	Normolip.		**Hyperchol.**		**Hypertrigl.**		**Gem.-HLP**	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Fam-KHK pos.	6	50	15	54	0	0	12	44
Fam-CVI pos.	6	50	5	18	0	0	8	30
Fam-DM pos.	5	42	2	7	0	0	13	48
Fam-HLP pos.	6	50	19	68	1	50	11	41

Untersucht man andererseits Patienten, in deren Familie atherosklerotische Erkrankungen bereits aufgetreten sind, auf korrelierende Parameter, so lässt sich aufgrund der Daten dieser Studie folgendes sagen:

Patienten mit einer positiven Familienanamnese für KHK haben signifikant häufiger eine Lp(a)-Erhöhung >25 mg/dl und sind häufiger heterozygot für die S447X-Variante der LPL als andere (p=0,034 bzw. p=0,007 im χ^2-Test, siehe Abbildung 3-32 und Abbildung 3-33).

Abbildung 3-32: Lp(a)-Erhöhung bei Patienten mit und ohne positiver Familienanamnese für KHK

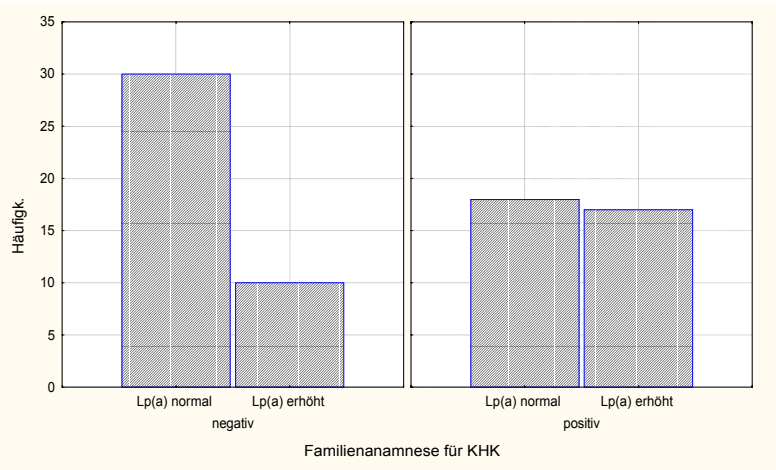
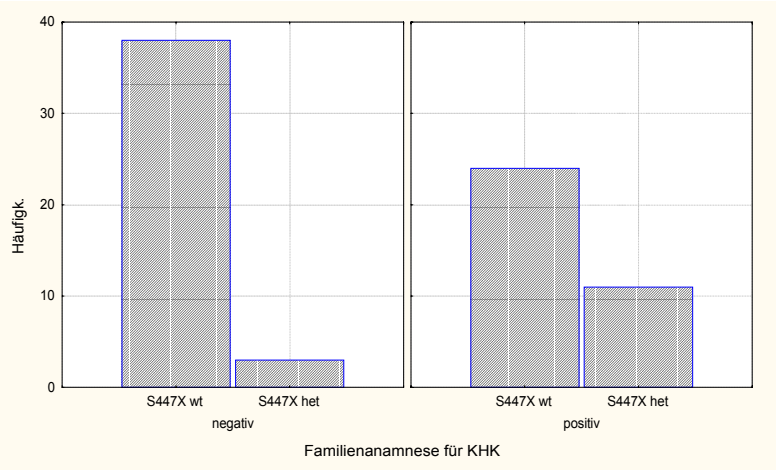
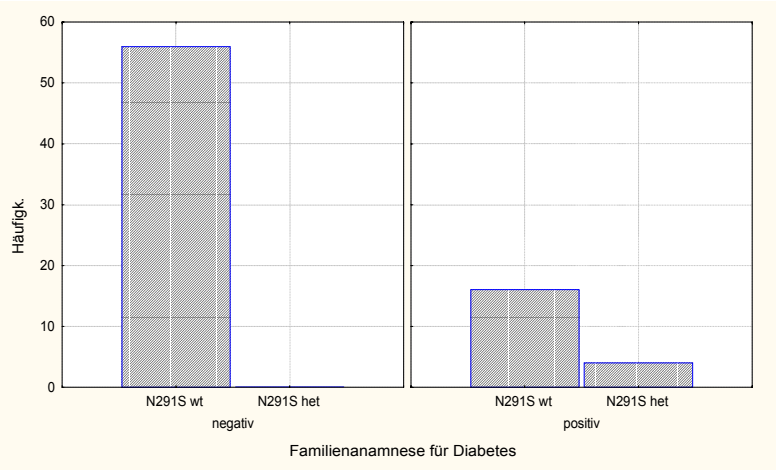


Abbildung 3-33: Vorliegen von heterozygoterS447X-Variante der LPL bei Patienten mit und ohne positiver Familienanamnese für KHK



Patienten mit einer positiven Familienanamnese für Diabetes sind signifikant häufiger heterozygot für die N291S-Variante der LPL als andere ($p<0{,}001$ im χ^2-Test, siehe Abbildung 3-34).

Abbildung 3-34: Vorliegen von heterozygoterN291S-Variante der LPL bei Patienten mit und ohne positiver Familienanamnese für Diabetes



4 Diskussion

Da die Mehrzahl der relevanten Fettstoffwechselstörungen im Beginn klinisch symptomlos verläuft, beruht die Diagnostik von Hyperlipoproteinämien weitgehend auf Laboruntersuchungen. Aufgrund der Vielzahl der sich immer noch rasch vermehrenden diagnostischen Möglichkeiten, ist es erforderlich zu wissen, welche Untersuchungen bei welchem Patienten notwendig sind. Dabei geht es um die Analytik, die zur Diagnosestellung führt oder zu therapeutischen Entscheidungen beiträgt, und um pathophysiologisch oder genetisch relevante Analysen, die zur Risikoabschätzung beitragen aber ohne direkten Einfluss auf die Behandlung des Patienten bleiben. Dabei sollte auch bedacht werden, dass fehlerhafte Therapieentscheidungen aufgrund unzureichender Diagnostik nicht nur zum Schaden des Patienten sind, sondern eventuell auch zu enormen Folgekosten für den einzelnen und das Gesundheitssystem führen können.

Die hier vorliegende Untersuchung hatte zum Ziel, Aussagen darüber zu treffen, welche diagnostischen Methoden bei welchen Patienten sinnvoll und notwendig sind und welche eventuell keine so große Rolle spielen. Dazu wurden im einem Zeitraum von gut elf Wochen alle 76 Patienten der Lipidambulanz am Universitätskrankenhaus Eppendorf in Hamburg, die zum ersten mal oder zur Wiedervorstellung nach Diät kamen, rekrutiert. Bei ihnen wurde nun eine äußerst umfangreiche Diagnostik betrieben und die Daten nach Einteilung der Patienten in die verschiedenen Formen der Hyperlipoproteinämien verglichen. Da allerdings nicht alle Daten bei allen Patienten erhoben wurden, schwanken die Fallzahlen bei unterschiedlichen Parametern.

4.1 Diät

Für die richtige Diagnose und Einteilung einer Fettstoffwechselstörung ist es unerlässlich, dass der Patient zu diesem Zeitpunkt keine lipidsenkenden Medikamente einnimmt und vorher diätetisch eingestellt wurde. Nur so ist es möglich, die genetischen von den Umwelteinflüssen zu differenzieren, um die zugrundeliegende Störung richtig einschätzen zu können. So zeigte sich auch in dieser Studie, dass nur 71% der Patienten nach Diät die gleiche Zuteilung zu einem Fettstoffwechseltyp bekamen wie vorher. Bei 29% hingegen

war durch eine Umstellung der Ernährung und Lebensweise nach Diät eine andere Diagnose zu stellen. Immerhin 5 von 60 Patienten erreichten sogar ein normales Lipidprofil. 6 von 28 Patienten mit Gem-HLP konnten ihren Triglyceridspiegel auf normale Werte senken und stellten sich also als HC-Patienten dar. Von denen, die mit HT kamen, konnten zwar zwei normale Werte erreichen, aber bei dreien stieg das Cholesterin. Insgesamt hat sich gezeigt, dass eine Diagnose bei einem Patienten, der keine Diät hält und eventuell schon Lipidsenker nimmt, nur sehr vage gestellt werden kann. Man kann dann keinerlei Aussagen über die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen und genetischen Veränderungen machen, weil Umwelteinflüsse die ursächliche Erkrankung verschleiern.

Die Diät hat aber nicht nur den Zweck, eine richtige Diagnose möglich zu machen, sondern natürlich auch die Lipide und damit das Risiko der frühzeitigen Entwicklung atherosklerotischer Erkrankungen zu senken.

Die günstigen Effekte der Diät auf das Lipidprofil zeigten sich deutlich bei der Betrachtung von einzelnen primär erhöhten Lipidparametern:

Die Rolle der TG als Risikofaktor für KHK wird zwar wegen der engen Verzahnung mit anderen Faktoren kontrovers diskutiert [Austin 1991], aber Jeppesen et al. konnten 1998 auch in einer Multivarianzanalyse eine Korrelation zwischen TG und KHK zeigen. Zudem gelten postprandial erhöhte TG als atherogen [Patsch et al. 1992, Karpe 1999]. In dieser Studie konnten von 20 Patienten, die bei Aufnahme mit erhöhten TG (>200 mg/dl) kamen, 14 (70%) den Spiegel senken. 5 erreichten sogar normale Lipidwerte. Das spiegelt den enormen Einfluss der Ernährung auf den TG-Spiegel wieder und macht deutlich, dass es möglich ist, durch eine Umstellung der Lebensgewohnheit das eigene Risikoprofil zu verbessern – auch ohne Medikamente. Patienten, die in Bezug auf die TG gut auf Diät ansprachen, waren jünger und hatten häufiger ein normales ApoE. Diese Ergebnisse lassen auf eine vorwiegend lebensstilbedingte Dyslipoproteinämie schließen. Zambon et al. fanden keine Abhängigkeit des Diäteffektes vom ApoE-Typ [Zambon et al. 1995]. Diese Diskrepanz ist vermutlich durch unterschiedliche Kollektive, die Diät und die niedrige Fallzahl in dieser Studie begründet. Insgesamt zeigten diese Patienten einen niedrigeren Nüchtern-BZ als die Patienten, die mit ihrem TG-Spiegel noch weiter anstiegen. Ähnlich wie schon von anderen Arbeitsgruppen gezeigt, sprachen auch in dieser Studie Patienten mit IGT gut auf die Diät an [Bourn et al. 1994]. Dadurch wird deutlich, dass gerade die Patienten mit leichteren Zuckerstoffwechselstörungen ihre TG diätetisch gut beeinflussen können (zur pathophysiologischen Rolle des IGT dabei siehe 4.2.1).

In zahlreichen Interventionsstudien konnten Gesamt- und LDL-C als Risikofaktoren für Atherosklerose identifiziert werden. In dieser Untersuchung konnten 25 von 41 (61%) Patienten mit erhöhtem Gesamtcholesterin und 19 von 30 (63%) mit erhöhtem LDL-C ihren Spiegel senken. Drei Patienten erreichten sogar normale LDL-C-Werte. Damit wird die Rolle der Diät als primäres therapeutisches Mittel ganz besonders deutlich, denn bei niedrigeren Ausgangswerten kann man Medikamente einsparen oder sogar ganz darauf verzichten und so die medikamentöse Belastung des Patienten senken. Auch diese Patienten wiesen signifikant häufiger ein IGT auf und belegen wiederum die gute Beeinflussbarkeit erhöhter Lipide bei Zuckerstoffwechselstörungen [Bourn et al. 1994]. ApoE 3/4 fand sich – wie schon bei den TG – seltener in dem Kollektiv derer, die ihr Cholesterin senken konnten. In der Literatur existieren dazu widersprüchliche und entgegengesetzte Daten: Einige Autoren fanden keinen Einfluss des ApoE-Typs auf die Cholesterinsenkung durch Diät [Zambon et al. 1995, Honda et al. 1997], andere fanden eine stärkere Cholesterinsenkung durch Diät bei Patienten mit dem ε4-Allel [Manttari et al. 1991]. Auch diese Diskrepanz ist vermutlich durch unterschiedliche Zusammensetzung des Patientenkollektivs und die geringe Fallzahl dieser Untersuchung bedingt.

Besonders erfreulich war die Entwicklung des HDL-C bei Patienten, die mit besonders niedrigen Werten kamen (<40 mg/dl): 7 von 10 dieser Patienten konnten ihren Spiegel signifikant steigern, drei schafften es sogar, normale Werte zu erreichen. Im Mittel stieg bei diesen 7 der Spiegel von 31±10 auf 35±10 mg/dl. Dieser Effekt ist aufgrund der Eigenschaft von HDL als negativem Risikofaktor für KHK [Assmann et al. 1992, Jeppesen et al. 2001] als besonders günstig zu werten.

Beim BMI hat sich durch Diät leider wenig verändert. Nur bei 15 der Patienten mit einem BMI >25 kg/m^2 ist das Gewicht nach Diät bekannt, und nur 8 von ihnen konnten es senken. Auffallend war dabei, dass sie alle eine Zuckerstoffwechselstörung aufwiesen. Bei 4 der 7 Patienten, die ihr Gewicht nicht senken konnten, wurde ein OGTT durchgeführt und sie wiesen allesamt ein negatives Testergebnis auf. Das zeigt wiederum, dass Patienten mit Zuckerstoffwechselstörungen durch Änderung der Lebensweise günstige Effekte erzielen können [Bourn et al. 1994].

4.2 Diagnostik

4.2.1 OGTT

Zum Ausschluss einer Zuckerstoffwechselstörungen als häufige Ursache oder Folge einer Hyperlipoproteinämie wurde bei allen Patienten mit einem Nüchtern-BZ >90 mg/dl ein OGTT durchgeführt. Der Vergleich der Standardmethode mit einem Schnelltestprinzip ergab zwar insgesamt eine Korrelation der BZ-Werte von 91%, aber 12 von 32 (37,5%) hätten aufgrund der Ergebnisse des Schnelltestes eine andere Einstufung der Zuckerstoffwechselstörung erhalten, 4 eine günstigere, 8 eine weniger günstige. Dieser hohe Prozentsatz an anderen Ergebnissen macht deutlich, dass das Schnelltestverfahren zur Diagnosestellung nicht geeignet ist.

Es war dann untersucht worden, ob es Unterschiede in der Verteilung der Ergebnisse zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen gibt, um Aussagen darüber zu treffen, bei welchen Patienten ein OGTT sinnvoll ist. Insgesamt zeigte sich, dass höhere Ausgangs-BZ-Werte auch mit höhergradigen Fettstoffwechselstörungen assoziiert sind. Patienten mit Gem-HLP zeigten in 56% der Fälle ein pathologisches Testergebnis, davon zwei Drittel ein IGT und ein Drittel DM. Die Prävalenz des DM in diesem Kollektiv lag sogar bei 30%, die des IGT bei 22%. Damit zeigten die gemischten Patienten signifikant häufiger Zuckerstoffwechselstörungen als in der Normalbevölkerung üblich. Ähnliches wurde auch schon von anderen Autoren beschrieben [Winocour et al. 1989]. Zudem ist das gemeinsame Auftreten von Hyperinsulinämie und Gem-HLP im Rahmen eines Metabolischen Syndroms typisch [Reaven 1993]. Es ist also keine Frage, dass bei diesen Patienten unbedingt ein OGTT zur Diagnostik durchgeführt werden muss, um Zuckerstoffwechselstörungen, die sich hinter einem abnormen Lipidprofil verstecken können, rechtzeitig aufzudecken [Harris et al. 2000]. Es wäre hier auch in Betracht zu ziehen, schon bei niedrigeren Ausgangszuckerwerten einen Test durchzuführen, um die Sensitivität zu erhöhen. Auch Patienten mit HC zeigten zu 15% einen DM und zu 8% ein IGT im OGTT, die Prävalenz im Gesamtkollektiv lag mit 11% und 3% niedriger. Aufgrund dieser Daten und wegen der enormen Morbidität und Mortalität von DM wird auch für dieses Kollektiv ein OGTT empfohlen. Der eine Patient mit HT zeigte ein IGT. Dieses Bild ist zwar typisch für solche Patienten, ist aber als Einzelfall überhaupt nicht repräsentativ. Die Patienten, die normale Lipidwerte aufwiesen, hatten zu 60% ein IGT. Sie sind aber nicht etwa als Normalkollektiv zu werten, da sie z.B. wegen anamnestisch erhöhter Lipide oder einer bereits manifesten atherosklerotischen Erkrankung ohne erkennbare Ursache vom Hausarzt überwiesen

worden waren. Hier kann eher im Nachhinein der hohe Prozentsatz an IGT einen Teil der Erkrankungen in diesem Kollektiv erklären.

Erklärt werden die Lipidveränderungen bei Zuckerstoffwechselstörungen folgendermaßen: Bei IGT handelt es sich gewissermaßen um eine Vorstufe des DM [Fujimoto 2000]. IGT und beginnender DM Typ II gehen mit Insulinresistenz und intrazellulärem Insulindefizit trotz relativer Hyperinsulinämie einher. DM führt im weiteren Verlauf zum absoluten Versagen der Insulinsekretion. Dadurch ist die LPL-Aktivität vermindert und die Insulin-vermittelte Supprimierung der Freisetzung freier Fettsäuren herabgesetzt. Folglich ist die Clearance TG-reicher Lipoproteine gestört und es kommt meist zu dem typischen Muster einer Gem-HLP, weil diese Lipoproteine neben den TG auch Cholesterin enthalten. Auch in dieser Studie hatte ein Großteil der Patienten mit pathologischem Testergebnis eine Gem-HLP. Ähnliche Ergebnisse finden sich auch in der Literatur [Oki 1995, Watanabe et al. 1999].

4.2.2 Dichtegradienten

LDL-C ist für die Differentialdiagnose der Hyperlipidämien und Risikoabschätzung sowie Therapieentscheidung des Patienten von entscheidender Bedeutung. Aufgrund der analytischen Schwierigkeiten bei der direkten Bestimmung des LDL-C wird es routinemäßig mit Hilfe der Friedewaldformel [Friedewald et al. 1972] berechnet. Dabei geht man davon aus, dass das Cholesterin/TG-Verhältnis von VLDL konstant bei 0.2 liegt, und dass alle TG auch aus VLDL stammen, so dass LDL-C errechnet werden kann als

$$Chol_{LDL} = Chol_{Gesamt} - Chol_{HDL} - 0{,}2 \cdot TG.$$

Da sich das Cholesterin/TG-Verhältnis bei zunehmenden TG ändert, ist diese Berechnung nur bei TG <400 mg/dl erlaubt. Die Anwendbarkeit der LDL-Bestimmung zur Risikoabschätzung für KHK auf Basis der Friedewaldformel wird in der Literatur kontrovers diskutiert: Einige Autoren raten sehr zur Vorsicht [Lippi et al. 1986, Marniemi et al. 1995], andere halten sie für adäquat bei der Patientenklassifikation [Warnick et al. 1990].

Eine aufwendigere, aber genauere Methode zur Bestimmung von LDL ist die Dichtegradientenultrazentrifugation. Hierbei ist nicht nur eine direkte Quantifizierung der LDL möglich, sondern es stellen sich auch Remnants und Lp(a) gesondert dar. Diese Lipoproteine werden mit der Berechnung durch die Friedewaldformel nicht differenziert, ihr Auftreten verfälscht also die Berechnung [Li et al. 1994]. Erhöhte IDL- und Lp(a)-Spiegel sind außerdem mit KHK assoziiert [Steiner et al. 1987, Krauss et al. 1987]. In

dieser Arbeit wurde nun untersucht, bei welchen Patienten die Quantifizierung der Lipoproteine mittels Dichtegradient einfach nur die Ergebnisse der Friedewaldberechnung widerspiegelt und bei welchen sie zusätzliche Informationen über das Risikoprofil liefert.

Bei Patienten mit HC sieht man – wie im Beispielgradienten – einen schmalen Peak in der LDL-Fraktion. Darin spiegelt sich die LDL-Erhöhung z.B. bei defektem LDL-Rezeptor im Rahmen einer FH oder verminderter Bindungsfähigkeit von LDL an den Rezeptor bei Familiärem ApoB-100-Defekt wider. Der IDL-Anteil ist mit 7% des Gesamtcholesterinanteils gering, der Lp(a)-Anteil mit fast 2% der größte im Vergleich zu den anderen Kollektiven. Bei diesen Patienten korrelieren die LDL-C-Bestimmungen der beiden Methoden mit einem Korrelationskoeffizienten von r=0,94 gut. Zusammenfassend kann man sagen, dass bei HC der Dichtegradient keine entscheidenden zusätzlichen Informationen im Vergleich zur Berechnung nach Friedewald liefert.

Ähnlich ist es bei Patienten mit HT: Bei dem Beispielgradienten ergaben beide Methoden die gleichen Ergebnisse. Somit wäre der aufwendige und teure Dichtegradient überflüssig. Allerdings lässt die geringe Fallzahl von Gradienten mit HT in dieser Studie keine wirkliche Aussage zu. Zudem muss man bedenken, dass bei einem TG-Spiegel von >400 mg/dl die Friedewaldformel keine Berechnung des LDL-C zulässt, und dann der Gradient eine gute Möglichkeit ist, LDL zu messen und somit das Risikoprofil des Patienten einzuschätzen.

Ganz anders sind die Ergebnisse bei Patienten mit Gem-HLP: Der Patient mit der Typ III-HLP hat ein Gesamtcholesterin von 333 mg/dl und TG von 545 mg/dl – Das LDL-C ist also mit der Friedewaldformel nicht berechenbar. Man könnte nun aufgrund des hohen Gesamtcholesterins auch einen hohen LDL-Anteil erwarten; im Gradienten zeigt sich aber, dass der Patient praktisch gar kein LDL aufweist und stattdessen die breite β-Bande. Damit bietet der Gradient qualitativ und quantitativ ein ganz anderes Ergebnis, als man aufgrund der Lipidwerte erwarten könnte. Dieser Form der Fettstoffwechselstörung liegt ein ApoE 2/2-Typ zugrunde. Die Bedeutung des Apo ε2 für die Pathogenese dieser HLP ist vielfach diskutiert worden, wobei ein Zusammenspiel mehrerer Faktoren auf molekularer Ebene wahrscheinlich ist. Durch eine verminderte Bindungsfähigkeit des Apo ε2 an hepatische Rezeptoren kommt es zur Akkumulation von Remnants [Gregg et al. 1981]. Zudem haben die β-VLDL eine geringere Affinität zu LPL als normale VLDL, werden also verzögert hydrolysiert [Chait et al. 1978], und es kommt zu einer Inhibition der Konversion zu LDL. Als Auslöser der Krankheit könnte bei diesem Patienten eine vorhandene prädiabetische Stoffwechsellage in Frage kommen.

Anhand des anderen Beispielgradienten erkennt man das typische Auftreten von IDL bei Gem-HLP. Auch bei diesem Patienten war eine Berechnung des LDL-C mit der Friedewaldformel nicht möglich. Der LDL-Anteil ist aber eben nicht so groß, wie man aufgrund des hohen Gesamtcholesterins meinen könnte. Stattdessen weist der Patient eine enorme Remnantakkumulation auf. Im Gesamtkollektiv der Gemischten Patienten ist der IDL-Anteil mit fast 20% des Gesamtcholesterins viel größer als in den anderen Gruppen, dafür ist der LDL-Anteil relativ gering. Die großen Standardabweichungen dieser Daten machen das vielfältige Muster von Lipoproteinverteilungen dieser Patienten deutlich. Auch korreliert die LDL-C-Bestimmung der beiden Methoden mit einem Korrelationskoeffizienten von r=0,63 schlecht, worin sich vermutlich wiederum die Unterschiedlichkeit der Lipoproteinverteilung widerspiegelt, die mit der Friedewald-formel als LDL-C zusammengefasst werden. Die pathogenetischen Ursachen für die Remnantakkumulation sind vielfältig; z.B. kann die LPL-Aktivität bei Mutationen im LPL-Gen vermindert sein und so die Hydrolyse der TG-reichen Lipoproteine verzögert ablaufen, oder es liegt eine FCHL mit vermehrter ApoB-Synthese vor.

Daneben fand sich in dieser Studie eine unterschiedliche ApoE-Verteilung zwischen Gemischten Patienten mit eher viel und solchen mit eher wenig IDL. Die, die einen besonders hohen IDL-Anteil hatten, weisen signifikant häufiger ApoE2/3 auf, was gewissermaßen einem heterozygoten Typ III-Patienten entspricht. Nun gelten diese IDL als besonders atherogen [Krauss et al. 1987, Steiner et al. 1987] und sind medikamentös relativ gut zu beeinflussen, wobei das Vorliegen eher leichter Remnants anders behandelt wird als das Vorherrschen von schweren Remnants. Insofern kann man sagen, dass bei Patienten mit Gem-HLP ein Dichtegradient zusätzliche Informationen liefert über die zugrundeliegende Ätiologie (ApoE2/2), das Risikoprofil und eventuelle Therapiemöglichkeiten

4.2.3 Apoproteine

Bei Vorliegen von sehr kleinen, dichten LDL wird die LDL-Menge leicht unterschätzt, weil nicht die Partikelzahl, sondern die transportierte Cholesterinmenge gemessen wird. Die ApoB-Bestimmung bietet hier den Vorteil, dass die Partikelzahl gemessen wird, da ein LDL-Lipoprotein immer genau ein ApoB-Molekül enthält. Das Verhältnis von Cholesterin und ApoB in den LDL spielt für die Atherogenität dieser Lipoproteine eine Rolle. Bei einem hohen LDL/ApoB-Quotienten überwiegen eher weniger dichte, große LDL, bei einem niedrigen die sogenannten *small dense LDL* [Griffin et al. 2000]. Diese gelten als besonders atherogen [Austin 1994]. Sie akkumulieren leichter in Gefäßen [Bjornheden et al.

1996], binden schlechter an hepatische Rezeptoren und besser an extrazelluläre Matrix [Anber et al. 1996] und verweilen so länger im Organismus. Dadurch sind sie oxidationsanfälliger als größere LDL [DeGraaf et al. 1997]. In diesem Patientenkollektiv zeigten vor allem Patienten mit hohen TG ein Überwiegen der sdLDL. Das erklärt sich daraus, dass die LDL CETP-vermittelt TG im Austausch gegen Cholesterinester aus TG-reichen Lipoproteinen übernehmen und diese TG anschließend hydrolysiert werden, so dass kleinere, dichtere LDL resultieren. Insofern ist es sinnvoll, bei Gemischten Patienten ApoB zu bestimmen, um das Auftreten der besonders atherogenen sdLDL erkennen zu können. Bei HC-Patienten scheinen diese veränderten Lipoproteine nicht aufzutreten. Auch korrelieren ApoB und LDL-C bei HC-Patienten mit r=0,95 sehr gut. Bei diesen Patienten wäre eine ApoB-Bestimmung also diagnostisch und prognostisch nicht so entscheidend. Die schlechtere Korrelation von ApoB und LDL-C bei Gem-HLP verdeutlicht noch einmal, dass hier die ApoB-haltigen Lipoproteine in ganz unterschiedlichen Dichtebereichen zu finden sind. Vor allem das vermehrte Auftreten von IDL spiegelt sich hier wider.

4.2.4 Genetische Polymorphismen

4.2.4.1 Apoprotein E

Apo ε4 gilt in homo- und hetreozygoter Form als Risikofaktor für die frühzeitige Entwicklung von KHK, ε2 in heterozygoter Form als protektiv [Davignon et al. 1988]. ε2 soll dabei mit erniedrigtem Cholesterin und erhöhten TG einhergehen (die pathogenetischen Ursachen dafür sind unter 4.2.2 diskutiert worden), ε4 mit erhöhtem Cholesterin, erhöhten TG und niedrigem HDL-C [Dallongeville et al. 1992]. Die Bestimmung des ApoE-Typen bei der Diagnostik kann also einerseits für die Einschätzung des Risikoprofils des Patienten von Bedeutung sein und andererseits auch zur Klärung der Ätiologie einer vorliegenden Fettstoffwechselstörung beitragen.

Beim Vergleich der Methoden zur ApoE-Bestimmung ergaben Genotypisierung und Phänotypisierung sehr ähnliche Ergebnisse. Bei der Phänotypisierung mittels Isoelektrischer Fokussierung traten in 11% zusätzliche Banden auf. In einem Fall wurde ein E2/3-Typ phänotypisch als E3/3 verkannt. Das könnte an Mutationen in anderen Bereichen des Genes liegen, die zwar keine der untersuchten Varianten bewirken, aber dennoch zu Ladungsänderungen und damit anderem isoelektrischen Punkt führen. Daneben kommen technische Probleme bei der Entfernung der Zuckerreste vom Protein in Frage, wodurch es ebenfalls zu Ladungsänderung kommen kann. Lahoz et al. sind der Meinung, dass ein

Großteil der Phänotyp-Genotyp-Diskrepanzen auf Messfehlern und technischen Schwierigkeiten beruht und nicht auf wirklichen Unterschieden [Lahoz et al. 1996]. Die Genotypisierung ist sicherlich genauer und sicherer, aber die Phänotypisierung ist nach den hier vorliegenden Daten ausreichend.

Die Ergebnisse der Lipidverteilung bei unterschiedlichen ApoE-Typen konnten die Daten von anderen Autoren bestätigen, dass ε2 mit niedrigerem Cholesterin und höheren TG einhergeht, während Patienten mit dem zusätzlichen ε4 höhere Cholesterin- und TG-Spiegel aufweisen [Dallongeville et al. 1992]. Dementsprechend zeigten sich auch Unterschiede in der ApoE-Verteilung zwischen den Diagnosegruppen: HC-Patienten haben seltener ε2 und häufiger ε4, während Gemischte Patienten häufiger ε2 und signifikant häufiger ε4 aufweisen als die Normalbevölkerung. Ein Teil der Erkrankungen oder des Schweregrades der Fettstoffwechselstörung lässt sich also vermutlich auf den ApoE-Typ zurückführen. In letzter Zeit haben sich einige Autoren mit der Frage beschäftigt, ob es Unterschiede in der Therapieeffektivität bei verschiedenen ApoE-Typen gibt. Die Ergebnisse sind dabei noch sehr uneinheitlich: Pedro-Botet et al. sahen ApoE als Prädiktor für die LDL- und TG-Senkung durch Atorvastatin bei Männern [Pedro-Botet et al. 2001], De Knijff et al. fanden keine Relation von ApoE-Polymorphismen und Ansprechen auf Simvastatin, außer dass E3/3-Frauen besser als E3/3-Männer ansprachen [De Knijff et al. 1990]. Ballantyne et al. fanden, dass Patienten mit ε4 zwar ihr LDL mit Fluvastatin besser senken konnten, dass es aber keine Unterschiede bei der KHK-Progression gab [Ballantyne et al. 2000]. Die Studien sind allesamt nicht miteinander vergleichbar, da die Fragestellung, Medikation und Patientenkollektive gänzlich unterschiedlich sind. Aber es deutet sich doch an, dass die E-Typisierung in Zukunft neben der Risikoprofileinschätzung und Typ-III-Diagnostik auch für die Therapieentscheidung eine Rolle spielen könnte.

4.2.4.2 Lipoproteinlipase-Polymorphismen

Die LPL ist ein Schlüsselenzym im Katabolismus TG-reicher Lipoproteine: sie vermittelt die Hydrolyse von TG und die Bindung von Lipoproteinen an Rezeptoren [Beisiegel et al. 1991]. Genetisch bedingte LPL-Defekte können den Lipidmetabolismus beeinflussen. Homozygote Träger entwickeln die seltene Familiäre Chylomikronämie, heterozygote haben häufig eine veränderte LPL-Aktivität und sind damit prädisponiert zu TG-Veränderungen: Der N291S-Variante wird ein TG-steigernder Effekt wegen erniedrigter LPL-Aktivität nachgesagt, die S447X-Variante soll dagegen mit niedrigeren TG

einhergehen [Fisher et al. 1997]. Diese Ergebnisse ließen sich in dieser Studie im Prinzip bestätigen, signifikante Unterschiede fanden sich allerdings nicht.

Bei der vorliegenden Untersuchung fanden sich bei den beiden HT-Patienten keine Polymorphismen der untersuchten Allele. Ihre Krankheit muss also auf andere Ursachen zurückzuführen sein. Die geringe Fallzahl lässt allerdings keinerlei Verallgemeinerung zu. Bei den Patienten mit Gem-HLP fand sich häufiger die N291S- und signifikant seltener die S447X-Variante als in der Normalbevölkerung. Damit lässt sich zumindest bei einem Teil der Erkrankten die TG-Erhöhung partiell auf diese Polymorphismen zurückführen. Interessanterweise wiesen auch HC-Patienten seltener die S447X-Variante auf als die Normalbevölkerung, aber doch statistisch signifikant häufiger als Gemischte Patienten. Die D9N- und TG93-Varianten traten in dem untersuchten Patientenkollektiv insgesamt nur drei bzw. viermal auf. Keiner der Patienten hatte erhöhte TG. Aufgrund der geringen Fallzahl ist aber keine Interpretation dieser Ergebnisse möglich. Zusammenfassend kann man sagen, dass die Untersuchung auf häufige LPL-Polymorphismen zur Klärung der Ursachen einer vorliegenden TG-Erhöhung beitragen kann.

Die Bestimmung der LPL-Aktivität mit dem Lipasetest ist zur Sicherung der Diagnose der seltenen LPL-Defizienz erforderlich. Dabei sollte die Aktivität mit und ohne Zugabe des Cofaktors ApoC II durchgeführt werden, um auch eine Defizienz dieses Faktors auszuschließen. In dieser Studie wurde ein Lipasetest bei zwei Patienten durchgeführt, die TG >1000 mg/dl hatten. Bei ihnen stellte sich eine deutlich verminderte, aber noch nachweisbare Aktivität heraus.

4.2.5 Lipoprotein a

Lp(a)-Erhöhung gilt als unabhängiger Risikofaktor für die vorzeitige Entwicklung atherosklerotischer Erkrankungen [Danesh et al. 2000]. Dabei gelten Werte über 25 mg/dl als erhöht. In dieser Untersuchung fand sich eine Lp(a)-Erhöhung bei den Patienten, die normale Lipidwerte aufwiesen in 42%. Dies kann die hohe Rate an manifesten atherosklerotischen Erkrankungen in diesem Kollektiv zum Teil erklären. Aber auch bei Patienten mit HC und Gem-HLP zeigten 39% bzw 30% erhöhte Werte. Die hohe Frequenz dieses Risikofaktors in allen Kollektiven macht deutlich, dass die Lp(a)-Bestimmung ganz entscheidend zur Risikoabschätzung beiträgt und damit auch die therapeutischen Ziele beeinflusst. Da die Lp(a)-Konzentration hauptsächlich genetisch bedingt ist [Boerwinkle et

al. 1992], intraindividuell kaum schwankt und therapeutisch schwer zu beeinflussen ist, reicht eine einmalige Bestimmung aus.

4.2.6 HDL-Cholesterin

Zahlreiche epidemiologische und klinische Studien zeigen eine negative Korrelation zwischen der Konzentration von HDL und dem KHK-Risiko [Assmann et al. 1992, Jeppesen et al 2001]. Erklärt wird dies hauptsächlich mit der Rolle der HDL im Reversen Cholesterintransport. HDL gilt deshalb als negativer Risikofaktor für KHK. Im Rahmen dieser Studie fand sich eine HDL-Erniedrigung <40 mg/dl besonders häufig bei Patienten mit TG-Erhöhung; so zeigte einer von zwei Patienten mit HT dieses Muster und 56% der Gemischten Patienten. Bei der HC fand sich diese Erniedrigung in 15% der Fälle und bei den Patienten mit normalen Lipiden in 25%. Damit fand sich dieser Risikofaktor signifikant häufiger bei Patienten mit Gem-HLP als bei HC. Auch der Mittelwert war mit 40±10 gegenüber 52±15 bei den Gemischten signifikant niedriger. Darin spiegelt sich die Beeinflussung der HDL-Konzentration durch den TG-Metabolismus wider. Zur Risikoabschätzung und Therapieentscheidung sollte HDL-C bei allen Patienten gemessen werden.

4.2.7 Weitere Risikofaktoren

4.2.7.1 BMI

Adipositas ist insbesondere in den westlichen Industrieländern ein großes Problem. Sie tritt gehäuft mit anderen Risikofaktoren (Hypertonus, Dyslipoproteinämie, Insulinresistenz) im Rahmen eines Metabolischen Syndroms auf. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass die meisten adipösen Patienten in der Gruppe der Gem-HLP zu finden sind, während HC-Patienten eher einen normalen BMI aufweisen. Diese Ergebnisse deuten wiederum auf die häufige Assoziation von Gem-HLP mit dem Metabolischen Syndrom hin.

4.2.7.2 Fibrinogen

Erhöhtes Fibrinogen gilt überwiegend als eigener Risikofaktor für KHK [Ernst et al. 1993]. Ein Großteil der Patienten im Gesamtkollektiv wies einen Spiegel >350 mg/dl auf, besonders Patienten mit HC. Signifikante Unterschiede zu anderen Diagnosegruppen gab es aber keine. Dementsprechend gibt es keine Fettstoffwechselstörung, bei der man eher als bei anderen diese Untersuchung durchführen sollte. Erhöhtes Fibrinogen tritt in allen Gruppen auf und sollte für ein genaues Risikoprofil bei allen bestimmt werden.

4.2.7.3 Harnsäure

Harnsäure ist oft erhöht im Rahmen einer primären oder sekundären Urikämie bei Metabolischem Syndrom. In dieser Studie waren es wiederum die Patienten mit Gem-HLP, die die höchsten Werte aufwiesen, was auf eine Assoziation dieser Fettstoffwechselstörung mit dem Metabolischen Syndrom hindeutet.

4.3 Eigen- und Familienanamnese

4.3.1 Eigenanamnese

Eine ausführliche Anamnese ist notwendig, um Erkrankungen festzustellen, die Ursache einer sekundären Dyslipoproteinämie sein können, und um bereits manifeste atherosklerotische Folgeerkrankungen einer Dylipoproteinämie in die Therapieentscheidung miteinzubeziehen. In dieser Untersuchung fanden sich atherosklerotische Erkrankungen wie KHK, AVK und CVI am häufigsten bei den Patienten, die normale Lipidwerte aufwiesen. Diese Patienten repräsentieren aber nicht ein Normalkollektiv, sondern sind eben wegen solcher Erkrankungen zur speziellen Diagnostik anderer Risikofaktoren auf die Lipidambulanz überwiesen worden. Bei Gemischten- und HC-Patienten fanden sich diese Erkrankungen gleich häufig bei jeweils einem Patienten. Statistische Aussagen sind wegen der geringen Fallzahl nicht möglich. Mögliche Ursachen einer sekundären Fettstoffwechselstörung wie Schilddrüsenerkrankung, Lebererkrankungen oder Diabetes Mellitus fanden sich relativ häufig bei Patienten mit Gem-HLP, traten aber auch in den anderen Kollektiven auf. Ein manifester Hypertonus spielt vor allem für die Risikoeinschätzung eines Patienten eine Rolle. Diese Erkrankung war besonders häufig bei Patienten mit Gem-HLP. Auch diese Häufung spricht wiederum für die hohe Frequenz von Patienten mit Metabolischem Syndrom bei diesem Kollektiv. Insgesamt kann man sagen, dass besonders bei Gemischten Patienten immer an das Vorliegen eines Metabolischen Syndroms gedacht werden und nach entsprechenden Zweiterkrankungen gefahndet werden sollte.

Um für atherosklerotische Erkrankungen besonders gefährdete Patienten zu erkennen, wurde dann die Korrelation einzelner solcher Erkrankungen mit anderen Parametern untersucht.

Dabei stellte sich heraus, dass Patienten mit bereits manifester KHK signifikant älter sind als Nicht-KHK-Patienten. Daneben findet sich bei ihnen signifikant häufig Hypertonus und

Diabetes, sowie eine positive Familienanamnese für KHK und erhöhtes Lp(a) als weitere Risikofaktoren. Sie weisen als weitere atherosklerotische Erkrankung signifikant häufiger eine AVK auf. Daneben war das Vorliegen der heterozygoten D9N-Variante der LPL signifikant häufiger. Allerdings war in diesem Fall nur ein einziger Patient betroffen, so dass man dieses Ergebnis nur mit Vorbehalt werten darf. Insgesamt bieten sie alle das typische Risikoprofil, wie es schon in der Framinghamstudie beschrieben wurde [Kannel 1983].

Patienten mit AVK litten häufig gleichzeitig an KHK und CVI und boten damit das Vollbild einer ausgeprägten Atherosklerose. Signifikant häufig litten sie auch an Diabetes. Ähnliche Ergebnisse finden sich auch in der Literatur. Shaper et al. sehen den Grund in einem beeinträchtigten vaskulären Remodelling und verminderter Kollateralenbildung aufgrund der metabolischen Abnormalitäten bei Diabetes [Shaper et al. 2000]. Daneben war das Fibrinogen bei AVK-Patienten signifikant höher als bei Nicht-AVK-Patienten. In der Literatur wird häufig eine Fibrinogenerhöhung auf Rauchen zurückgeführt [Athukorala et al. 1991], aber Fowkes fand auch eine Korrelation von AVK und Fibrinogen, die nicht nur auf Rauchen zurückzuführen ist [Fowkes 1995]. In dieser Studie konnte kein Zusammenhang zwischen Fibrinogenerhöhung und Rauchen nachgewiesen werden, allerdings sind die Fallzahlen sehr gering.

Patienten mit CVI hatten alle eine positive Familienanamnese für KHK. Auch das ist ein Hinweis darauf, dass Risikofaktoren für KHK andere atherosklerotische Erkrankungen begünstigen können.

Die Hypertoniker in dieser Studie waren signifikant älter und hatten einen höheren BMI als Nicht-Hypertoniker. Zudem lagen ihre Nüchtern-BZ-Werte höher; sie zeigten allerdings auch häufiger einen Diabetes, was dieses Ergebnis relativiert. Diese Konstellation deutet auf das häufige Vorliegen eines Metabolischen Syndroms bei Hypertonus hin.

4.3.2 Familienanamnese

Viele Fettstoffwechselstörungen sind genetisch bedingt oder haben genetische Komponenten. Insofern erlaubt die Familienanamnese häufig schon Aussagen über die Ursache einer Fettstoffwechselstörung oder atherosklerotischen Erkrankung. Außerdem kann man auf diese Weise frühzeitig Familien entdecken, deren Mitglieder besonders gefährdet sind und so schon früh mit einer eingehenden Diagnostik und eventuell Therapie beginnen. Beeinflussen lässt sich dieser Risikofaktor natürlich nicht.

In dieser Studie waren bei HC-Patienten in fast 70% der Fälle auch andere Familienmitglieder von HLP betroffen und über 50% haben Fälle von KHK in der Familie. Dieses Ergebnis deutet auf den enormen genetischen Einfluss bei dieser Erkrankung hin und macht deutlich, wie wichtig es ist, bei Vorliegen einer HC auch andere Familienmitglieder zu untersuchen. Nur so kann man frühzeitig gefährdete Patienten erkennen und behandeln. In diesem Rahmen sei noch einmal die FH erwähnt, die sich phänotypisch durch HC bemerkbar macht und mit einem extrem hohen KHK-Risiko einhergeht. Patienten mit Verdacht auf FH sollten an ein MED PED-Zentrum überwiesen werden.

Patienten mit Gem-HLP zeigten neben KHK, CVI und HLP besonders häufig Fälle von Diabetes in der Familie. Fast 50% der Betroffenen hatten Familienmitglieder mit Diabetes. Dieser Zusammenhang deutet auf die enge Verzahnung dieser beiden Erkrankungen hin und erinnert noch einmal daran, bei Betroffenen besonders sorgfältig nach Zuckerstoffwechselstörungen zu suchen. Denn es ist gut möglich, dass sich hinter der Gem-HLP bei einem Patienten mit positiver Familienanamnese für Diabetes ebenfalls eine beginnende Zuckerstoffwechselstörung verbirgt.

Bei der Untersuchung, welche auffälligen Parameter sich bei betroffenen Familien zeigen, stellte sich folgendes heraus:

Patienten mit einer positiven Familienanamnese für KHK hatten signifikant häufiger ein erhöhtes Lp(a). Das ist als Hinweis auf die Atherogenität und Erblichkeit dieses Risikofaktors zu werten. Boerwinkle et al. stellten fest, dass die Lp(a)-Konzentration hauptsächlich genetisch bedingt ist [Boerwinkle et al. 1992]. Zusätzlich waren diese Patienten signifikant häufiger heterozygot für die S447X-Variante der LPL. In der Literatur finden sich relativ wenige Studien, die den Zusammenhang zwischen der S447X-Variante und KHK untersuchen: van Bockxmeer et al. konnten keinen finden [van Bocksmeer et al. 2001]. Zu diesem Thema sind noch weitere Untersuchungen erforderlich. Bei Patienten mit positiver Familienanamnese für KHK sollte aber auf alle Fälle Lp(a) als typischer genetischer Risikofaktor bestimmt werden.

Patienten mit Diabetes in der Familienanamnese zeigten sich signifikant häufiger heterozygot für die N291S-Variante der LPL. Das könnte wiederum erklären, warum diese Patienten besonders häufig eine Gem-HLP aufweisen, denn die N291S-Variante geht vermehrt mit erhöhten TG einher.

5 Zusammenfassung

In dieser Studie wurde anhand von 76 Patienten der Lipidambulanz untersucht, welchen Stellenwert eine Diät vor Diagnosestellung hat, welche diagnostischen Möglichkeiten bei welchen Patienten zusätzliche Informationen bringen und welche Bedeutung Eigen- und Familienanamnese in der Risikoabschätzung haben.

Durch eine initiale Diät änderte sich der Phänotyp der Fettstoffwechselstörung bei fast 30% der Patienten, 7% erreichten normale Lipidwerte. Ein Großteil konnte sein Lipidprofil erheblich verbessern. TG und Cholesterin sanken signifikant häufiger bei Patienten mit IGT und normalem ApoE. Diese Ergebnisse unterstreichen den Stellenwert der initialen Diätphase.

Zusammenfassend reichen bei Patienten mit reiner HC wenige diagnostische Marker: Ein OGTT sollte bei BZ >90 mg/dl durchgeführt werden. Die ApoE-Typisierung ist zur Klärung der Ursache und zur Risikoabschätzung sinnvoll. Lp(a) ist als unabhängiger Risikofaktor, besonders bei positiver Familienaanamnese, unbedingt zu bestimmen. Dichtegradient, Suche nach LPL-Polymorphismen und ApoB-Bestimmung bringen keine wesentlichen zusätzlichen Informationen.

Bei Gemischten Patienten ist eine aufwendigere Diagnostik sinnvoll: Ein OGTT sollte schon bei niedrigerem BZ durchgeführt werden. Weitere Studien zu dieser Fragestellung wären wünschenswert. Ein Dichtegradient ist unbedingt zu empfehlen, um den IDL-Anteil am Gesamtcholesterin zu ermitteln und um Typ III-Patienten zu differenzieren. Auch die ApoB-Bestimmung kann hier zur Einschätzung der Atherogenität der LDL empfohlen werden. ApoE- und LPL-Typisierung können wesentlich zur Ursachensuche beitragen.

Bei HT-Patienten ist die untersuchte Fallzahl zu gering für sinnvolle Aussagen.

Ein Ausschluss sekundärer Fettstoffwechselstörungen und eine Anamnese in Bezug auf bereits manifeste atherosklerotische Erkrankungen und Begleiterkrankungen sollte erfolgen.

Die Familienanamnese ist bei HC-Patienten oft positiv für KHK. Deshalb sollten Familienmitglieder Betroffener ihren Lipidstoffwechsel unbedingt untersuchen lassen. Zusätzlich ist bei diesen Patienten eine Lp(a)-Bestimmung sinnvoll, da dieser Parameter hauptsächlich genetisch determiniert ist.

Bei Gemischten Patienten findet sich häufig Diabetes in der Familie. Bei diesen Patienten und ihren Angehörigen ist deshalb besondere Aufmerksamkeit auf Fett- und Glucosestoffwechselstörungen zu legen.

6 Anhang

Tabelle 6.1: ApoE-Typen und Lipide

	TG (mg/dl)			Chol (mg/dl)			HDL-C. (mg/dl)		
E 3-3 (n=30)	233	±	193	264	±	89	45	±	15
E 3-4 (n=28)	262	±	213	270	±	49	48	±	13
E 2-2 (n=1)	545	±	--	333	±	--	52	±	--
E 2-3 (n=7)	335	±	248	258	±	79	43	±	8
E 2-4 (n=1)	440	±	--	269	±	--	32	±	--
E 4-4 (n=2)	323	±	181	231	±	78	33	±	4

Alle Daten wurden mit dem Whitney-Mann-U-Test auf Signifikanz im Vergleich zu E3/3 geprüft (p immer >0,05)

Tabelle 6.2: LPL-Polymorohismen und Lipide

	TG (mg/dl)			Chol (mg/dl)			HDL-C. (mg/dl)		
Wildtyp (n=49)	299	±	217	259	±	68	44	±	11
N291S (n=4)	384	±	255	262	±	58	37	±	7
S447X (n=12)	**134**	**±**	**61***	305	±	84	50	±	18

**: statistisch signifikant gegen Wildtyp (getestet mit χ^2-Test, $p<0,05$)*

7 Abkürzungen

LDL	Low-density-lipoprotein
HDL	High-density-lipoprotein
VLDL	Very-low-density-lipoprotein
IDL	Intermediate-density-lipoprotein
KHK	Koronare Herzkrankheit
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
CVI	Cerebrovaskuläre Insuffizienz
Lp(a)	Lipoprotein a
TG	Triglyceride
LPL	Lipoproteinlipase
CM	Chylomikronen
CETP	Cholesterinestertransferprotein
LCAT	Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase
Apo	Apoprotein
PLTP	Phospholipidtransferprotein
HTGL	Hepatische Triglyceridlipase
HMG-CoA	β-Hydroxy-β-Methylglutaryl-Coenzym-A
Acyl-CoA	Acyl-CoenzymA
mRNA	Messenger RNA
ACAT	Acyl-CoA-Cholesterin-Acyltransferase
SR-B1	Scavenger-receptor-B1
LRP	LDL-receptor related protein
RHS	Retikulphistiozytäres System

HLP	Hyperlipoproteinämie
HC	Hypercholesterinämie
HT	Hypertriglyceridämie
Gem-HLP	Gemischte Hyperlipoproteinämie
sdLDL	small dense LDL
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
Lp(X)	Lipoprotein X
FHTG	Familäre Hypertriglyceridämie
FCHL	Familiäre Kombinierte Hyperlipidämie
MCT	middle-chain-triglycerides
OGTT	Oraler Glucosetoleranztest
MED PED	make early diagnosis, prevent early death
PCR	Polymerasekettenreaktion
BMI	body-mass-index
IGT	impaired glucose tolerance
DM	Diabetes Mellitus
BZ	Blutzucker

8 Literaturverzeichnis

Adeli K, Taghibiglou C, Van Iderstine SC, Lewis GF (2001) Mechanism of hepatic very low-density lipoprotein overproduction in insulin resistance Trends Cardiovasc Med 11:170-176

Anber V, Griffin BA, McConnel M, Packard CJ, Shepherd J (1996) Influence of plasma lipid and LDL-subfraction profile on the interaction between low density lipoprotein with human arterial wall proteoglycans. Atherosclerosis 124:261-271

Angelin B, Hershon KS, Brunzell JD (1987) Bile acid metabolism in hereditary forms of hypertriglyceridemia: evidence for an increased synthesis rate in monogenic familial hypertriglyceridemia. Proc Natl Acad Sci USA 84:5434-5438

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

Athukorala TM, Ranjini LP (1991) Lipid patterns and fibrinogen levels of smokers and non-smokers. Ceylon Med J 36:98-101

Austin MA (1991) Plasma triglyceride and coronary heart disease. Arterioscler Thromb 11:2-14

Austin MA (1994) Small, dense low-density lipoprotein and risk factor for coronary heart disease. Int J Clin Lab Res 24:187-192

Ballantyne CM, Herd JA, Stein EA, Ferlic LL, Dunn JK, Gotto AM, Marian AJ (2000) Apolipoprotein E genotype and response of plasma lipids and regression of coronary atherosclerosis to lipid-lowering drug therapy. Am Coll Cardiol 36:1572-1578

Beaumont V, Jacotot B, Beaumont JL (1976) Ischemic heart disease in men and women with familial hypercholesterolemia and xanthomatosis. A comparative study of genetic and environmental factors in 274 heterozygotes. Atherosclerosis 24:441-50

Beisiegel U (1996) New aspects on the role of plasma lipases in lipoprotein catabolism and atherosclerosis. Atherosclerosis 124:1-8

Beisiegel U, Weber W, Bengtsson-Olvecrona G (1991) Lipoprotein lipase enhances binding of chylomikrons to low density lipoprotein receptor-related protein. Proc Natl Acad Sci 88:8342-8346

Beisiegel U, Weber W, Ihrke G, Herz J, Stanley KK (1989) The LDL-receptor-related protein, LRP, is an Apolipoprotein E-binding protein. Nature 341:162-164

Bjornheden T, Babyi A, Bondjers G, Wiklund O (1996) Accumulation of lipoprotein fractions in the arterial wall, determined in an in vitro perfusion system. Atherosclerosis 123:43-56

Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J et al. (1992) Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentration. J Clin Invest 90:52-60

Bourn DM (1994) Impaired glucose tolerance and NIDDM: does a lifestyle intervention program have an effect? Diabetes Care 17:1311-1319

Breckenridge WC, Little JA, Steiner G, Chow A, Prabst M (1978) Hypertriglyceridemia associated with deficiency of Apolipoprotein C-II. N Engl J Med 298:1265-1268

Brown MS, Goldstein JL (1983) Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. Ann Rev. Biochem 52:223-261

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

Brummer D, Evans D, Berg D, Greten H, Beisiegel U, Mann WA (1998) Expression of type III hyperlipoproteinemia in patients homozygous for apolipoprotein E-2 is modulated by lipoprotein lipase and postprandial Hyperinsulinemia. J Mol Med 76:355-364

Brunzell JD, Austin MA (1989) Plasma triglyceride levels and coronary heart disease. N Engl J Med 320:1273-1274

Burstein M, Scholnick HF, Morfin R (1990) Rapid methods for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions. J Lipid Res 11:585-589

Byrne CD, Wang TW, Hales CN (1992) Control of Hep G2-cell triacylglycerol and Apolipoprotein B synthesis and secretion by polyunsaturated non-esterified fatty acids and insulin. Biochem J 288:101-107

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

Chait A, Brunzell JD, Albers JJ, Hazzard WR (1977) Type-III hyperlipoproteinemia ("remnant removal disease"). Insight into the pathogenetic mechanism. Lancet 1:1176-1178

Chait A, Hazzard WR, Albers JJ, Kushwaha RP, Brunzell JD (1978) Impaired very low density lipoprotein and triglyceride removal in broad beta disease. Comparison with endogenous hypertriglyceridemia. Metab Clin Exp 27:1055-1066

Coresh J, Kwiterovich PO, Smith HH, Bachorik PS (1993) Association of plasma triglyceride concentration and LDL particle diameter, density, and chemical composition with premature coronary artery disease in men and women. J Lipid Res 34:1687-1697

Dallongeville J, Lussier-Cacan S, Davignon J (1992) Modulation of plasma Triglyceride levels by apoE phenotype: a meta-analysis. J Lipid Res 33:447-454

Danesh J, Collins R, Peto R (2000) Lipoprotein (a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. Circulation 102:1082-1085

Dawson PA, Rudel LL (1999) Intestinal cholesterol absorption. Current Opin Lipidol 10:315-320

Davignon J, Gregg RE, Sing CF (1988) Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. Arteriosclerosis 8:1-21

De Graaf J, Hak-Lemmers H, Hectors M, Demacker P et al. (1991) Enhanced susceptibility to in vitro oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects. Arterioscler Thromb 11:298-306

De Graaf J, Strahlenhoef AT (1998) Defects of lipoprotein metabolism in familial combined hyperlipoproteinemia. Curr Opin Lipidol 9:189-196

De Knijff P, Stalenhoef AF, Mol MJ, Gevers Leuven JA, Smit J et al. (1990) Influence of apo E polymorphism on the response to simvastatin treatment in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 83:89-97.

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

Feussner G, Piesch S, Dobmeyer J, Fischer C (1997) Genetics of type III hyperlipidemia. Genet Epidemiol 14:283-297

Fisher RM, Mailly F, Peacock RE, Hamsten A, Speed M, Yudkin JS, Beisiegel U, Feussner G, Miller G, Humphries SE, Talmud PJ (1995) Interaction of lipoprotein lipase asparagine 291 serine mutation with body mass index determines elevated plasma triacylglycerol concentrations: a study in hyperlipidemic subjects, myocardial infarction survivors, and healthy adults. J Lipid Res 36:2104-2112

Fisher RM, Humphries SE, Talmud PJ (1997) Common variation in the lipoprotein lipase gene: effects on plasma lipids and risk of athersclerosis. Atherosclerosis 135:149-159

Fowkes FG (1995) Fibrinogen and peripheral artery disease. Eur Heart J 16:36-40

Frederickson DS, Lees RS (1965) A system for phenotyping hyperlipoproteinemias. Circulation 31:321-327

Friedewald WT, Levy RI, Frederickson DS (1972) Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 18:499-502

Fujimoto WY (2000) The importance of insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Am J Med 17:9S-14S

Garfinkel AS, Schotz M (1987) Lipoprotein-Lipase. In: Gotto AM (ed.): Plasma lipoproteins. 1st ed. P. 335-337. Elsevier, Amsterdam 1987

Grainger DJ, Kirschenlohr HL, Metcalfe JC, Weissberg PL, Wade DP, Lawn RM (1993) Proliferation of smooth muscle cells promoted by lipoprotein(a). Science 260:1655-1658

Gregg RE, Zech LA, Schaefer EJ, Brewer HB Jr (1981) Type III hyperlipoproteinemia: defective metabolism of an defective apoprotein E. Science 211:584-586

Greiser E, Joeckel KH, Giersiepen K, Machewski-Schneider U, Zachcial M (1989) Cardiovascular disease risk factors, CHD morbidity and mortality in the Federal Republic of Germany. Int J Epidemiol 18:118-124

Griffin BA, Packard CJ (1994) Metabolism of VLDL and LDL subclasses. Curr Opin Lipidol 5:200-206

Griffin BA, Furlonger N, Iversen A (2000) Plasma apolipoprotein (b) to LDL cholesterol as a marker of small, dense LDL. Ann Clin Biochem 37(Pt4):537-539

Haffner SM (2002) Lipoprotein disorders associated with type 2 diabetes mellitus and insulin resistance. Am J Cardiol 90(8A):55i-61i

Hata A, Robertson M, Emi M, Lalouel JM (1990) Direct detection and automated sequencing of individual alleles after electrophoretic strand separation: identification of a common nonsense mutation in exon 9 of the human lipoprotein lipase gene. Nucleic Acid Res 18:5407-5410

Harris MI, Eastman RC (2000) Early detection of undiagnosed diabetes mellitus: a US perspective. Diabetes Metab Res Rev 16:228-229

Havel RJ (1994) Postprandial hyperlipidemia and remnant lipoproteins. Curr Opin Lipidol 5:102-109

Herold G (1998) Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Gerd Herold (Hrsg), Köln

Herz J, Kowal RC, Ho YK, Brown MS, Goldstein JL (1990) Low density lipoprotein receptor-related protein mediates endocytosis of monoclonal antibodies in cultured cells and rabbit liver. J Biol Chem 265:21355-21362

Hiramatsu K, Bierman EL, Chait A (1985) Metabolism of low-density lipoprotein from patients with diabetic hypertriglyceridemia by cultured human skin fibroblasts. Diabetes 34:8-14

Hixson JE, Vernier DT (1990) Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. J Lipid Res 31:545-548

Hodis HN, Mack WJ, Dunn M, Liu C, Selzer RH, Krauss RM (1997) Intermediate-density lipoproteins and progression of carotic wall intima-media thickness. Circulation 95:2022-2026

Hodis HN, Mack WJ (1998) Triglyceride-rich lipoproteins and progression of atherosclerosis. Eur Heart J 19: Suppl A:40-44

Hokanson JE, Austin MA, Brunzell JD (1997) Measurement and clinical significance of low density lipoprotein subclasses. In: Handbook of lipoprotein testing. Rifai N, Warnick GR (eds). Washington DC: Am Assoc Clin Chem Press: 267-282

Hokanson JE, Austin MA, Zambon A, Brunzell JD (1993) Plasma Triglyceride and LDL heterogeneity in familial combined hyperlipidemia. Arterioscler Thromb 13:427-34

Howard BV, Reitman JS, Vasquez B, Zech C (1983) Very-low-density lipoprotein triglyceride metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Relationship to plasma insulin and free fatty acids. Diabetes 32:271-276

Howard BV (1999) Insulin resistance and lipoprotein metabolism. Am J Cardiol 84(1A):28J-32J

Honda K, Murase T (1997) Effects of apolipoprotein E phenotype on serum cholesterol level and cholesterol response to diet in patients with hypercholesterolemia. Endocr J 44:425-429

Innerarity TL, Mahley RW, Weisgraber KH, et al. (1990) Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. J Lipid Res 31:1337-1349

Jarrett RJ, McCartney P, Keen H (1982) The Bedford Survey: ten year mortality rates in newly diagnosed diabetics, borderline diabetics and normoglycemic controls and risk indices for coronary heart disease in borderline diabetics. Diabetologia 22:79-84

Jeppesen J, Hein HO, Suadicani, Gyntelberg F (1998) Triglycerid concentration in ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen male study. Circulation 97:1029-1036

Jeppesen J, Hein HO, Suadicani, Gyntelberg F (2001) Low triglycerides – high high-density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic heart disease. Arch Intern Med 161:361-366

Ji ZS, Sanan DA, Mahley RW (1995) Intravenous heparinase inhibits remnant lipoprotein clearance from the plasma and uptake by the liver: in vivo role of heparan sulfate proteoglycans. J Lipid Res 36:583-592

Kannel WB (1983) An overview of the risk factors for cardiovascular disease. In: Prevention of coronary heart disease – Practical management on the risk factors. WB Saunders Company, Philadelphia 1983

Kannel WB (1985) Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. Am Heart J 110:1100-1107

Karpe F (1999) Postprandial lipoprotein metabolism and atherosclerosis. J Intern Med 246:341-355

Kissebah AH, Alfarsi S, Adams PW (1981) Integrated regulation of very low density lipoprotein and Apolipoprotein-B kinetics in man: normolipemic subjects with familial hypertriglyceridemia and familial combined hyperlipidemia. Metabolism 30:856-868

Kowal RC, Herz J, Goldstein JL, Esser V, Brown MS (1989) Low density lipoprotein receptor-related protein mediates uptake of cholesteryl esters derived from Apoprotein E-enriched lipoproteins. Proc Natl Acad Sci 86:5810-5814

Kowal RC, Herz J, Weisgraber KH, Mahley RW, Brown MS, Goldstein JL (1990) Opposing effect of apolipoproteins E and C on lipoprotein binding to low density lipoprotein receptor-related protein. J Biol Chem 265:10771-10779

Krapp A, Ahle S, Kersting S, Hua Y, Kneser K, Nielsen M, Gliemann J, Beisiegel U (1996) Hepatic lipase mediates the uptake of chylomikrons and beta-VLDL into cells via the LDL receptor-related protein (LRP). J Lipid Res 37:926-936

Krauss RM, Lindgren FT, Williams PT et al. (1987) Intermediate-density lipoproteins and progression of coronary artery desease in hypercholesterolaemic men. Lancet 11:62-65

Kunitake S, Mendel CM, Hennesy LK (1992) Interconversion between Apolipoprotein A-I containing lipoproteins of pre-beta and alpha electrophoretic mobilities. J Lipid Res 33:1807-1816

Lahoz C, Osgood D, Wilson PW, Schaefer EJ, Ordovas JM (1996) Frequency of phenotype-genotype discrepancies at the apolipoprotein E locus in a large population study. Clin Chem 42:1817-1823

Li KM, Wilcken DEL, Dudman NPB (1994) Effect of serum lipoprotein(a) on estimation of low-density lipoprotein cholesterol by the Friedewald formula. Clin Chem 40:571-573

Lipid Study Group (1995) Design features and baseline characteristics of the LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) study: a randomised trial in patients with previous acute myocardial infarction and/or unstable angina pectoris. Am J Cardiol 76:474-479

Lippi U, Graziani MS, Manzato F, Schinella M (1986) The Friedewald formula: Statistical acrobatics? Clin Chem 32:909-910

Mack WJ, Krauss RM, Hodis HN (1996) Lipoprotein subclasses in the Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). Treatment effects and relation to coronary angiographic progression. Arterioscler Thromb Vasc Biol 16:697-704

Mahley RW (1988) Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. Science 240:622-630

Mailly F, Tugrul Y, Reymer PWA, Bruin T, et al. (1995) A common variant in the gene for lipoprotein lipase (Asp9→Asn): functional implications and prevalence in normal and hyperlipidemic subjects. Arterioscler Thromb Vasc Biol 15:468-478

Manttari M, Koskinen P, Ehnholm C, Huttunen JK, Manninen V (1991) Apolipoprotein E polymorphism influences serum cholesterol response to dietary intervention. Metabolism 40:217-221

Marniemi J, Maki J, Maatela J, Jarvisalo J, Impivaara O (1995) Poor applicability of the Friedewald formula in the assessment of serum LDL cholesterol for clinical purposes. Clin Biochem 28:285-289

Meijssen S, Cabezas MC, Twickler TB, Jansen H, Erkelens DW (2000) In vivo evidence of defective postprandial and postabsorptive free fatty acid metabolism in familial combined heperlipoproteinemia. J Lipid Res 41:1096-1102

Miesenbock G, Holzl B, Foger B, Brandstatter E, Paulweber B, Sandhofer F, Patsch JR (1993) Heterozygous lipoprotein lipase deficiency due to a missense mutation as the cause of impaired Triglyceride tolerance with multiple lipoprotein abnormalities. J Clin Invest 91:448-455

Miles LA, Fless GM, Levin EG, Scanu AM, Plow EF (1989) A potential basis for the thrombotic risks associated with lipoprotein(a). Nature 339:301-303

Miller G, Miller NE (1975) Plasma high density lipoprotein concentrations and development of ischemic heart disease. Lancet 1:16-19

Monsalve MV, Henderson HE, Roederer G, Julien P, et al. (1990) A missense mutation at codon 188 of the human lipoprotein lipase gene is a frequent cause of lipoprotein lipase deficiency in persons of different ancestries. J Clin Invest 86:728-734

Nagele U, Hagele EO, Sauer G, Wiedemann P, Lehmann E, Wahlefeld AW, Gruber W (1984) Reagent for the enzymatic determination of serum total triglycerides with improved lipolytic efficiency. J Clin Chem Biochem 22:165-174

Nilsson-Ehle P, Ekman R (1977) Rapid, simple and specific assays for lipoprotein lipase and hepatic lipase. Artery 3:194

Nordestgaard BG, Zilversmit DB (1988) Large lipoproteins are excluded from the arterial wall in diabetic cholesterol-fed rabbits. J Lipid Res 29:1491-1500

Oki JC (1995) Dyslipidemia in patients with diabetes mellitus: classification and risks and benefits of therapy. Pharmacotherapy 15:317-337

Ong JM, Kirchgessner TG, Schotz MC, Kern PA (1988) Insulin increases the synthetic rate and messenger RNA level of lipoprotein lipase in isolated rat adipocytes. J Biol Chem 263:12933-12938

Packard CJ, Munro A, Lorimer AR (1984) Metabolism of Apolipoprotein B in large Triglyceride-rich very low density lipoproteins of normal and hypertriglyceridemic subjects. J Clin Invest 74:2178-2192

Patsch JR, Jackson RL, Gotto RM Jr. (1977) Evaluation of the classical methods for the diagnosis of type III hyperlipoproteinemia. Klin Wochenschr 55:1025-1030

Patsch JR, Miesenbock G, Hopferwieser T, et al. (1992) Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. Arterioscler Thromb 12:1336-1345

Pedro-Botet J, Schaefer EJ, Bakker-Arkema RG, Black DM, Stein EM, Corella D, Ordovas JM (2001) Apolipoprotein E genotyoe affects plasma lipid response to atorvastatin in a gender specific manner. Atherosclerosis 158:183-193

Proctor SD, Mamo JC (1998) Retention of flourorescent-labeled chylomikron remnants within the intima of the arterial wall – evidence that plaque cholesterol may be derives from postprandial lipoproteins. Eur J Clin Invest 6:497-503

Rath M, Niendorf A, Reblin T, Dietel M, Krebber HJ, Beisiegel U (1989) Detection and quantification of lipoprotein(a) in the arterial wall of 107 coronary bypass patients. Arteriosclerosis 9:579-592

Reaven GM (1993) Role of insulin resistance in human disease (syndrome x): an expanded definition. Annu Rev Med 44:121-131

Rigotti A, Trigatti B, Babitt J, Penman M, Xu S, Krieger M (1997) Scavenger receptor BI--a cell surface receptor for high density lipoprotein. Curr Opin Lipidol 8:181-188

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 patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Event Trial investigators. N Engl J Med 335:1001-1009

Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (1994) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 334:1383-1389

Schneider WJ, Kovanen PT, Brown MS, Goldstein JL, Utermann G, Weber W, Havel RJ, Kotite L, Innerarity TL, Mahley RW (1981) Familial dysbetalipoproteinemia. Abnormal binding of mutant Apoprotein E to low density lipoprotein receptors in human fibroblasts and membranes from liver and adrenal of rats, rabbits, and cows. J Clin Invest 68:1075-1085

Schwandt P (1995) Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Schattauer

Seed M, Hoppichler F, Reaveley D, McCarthy S, Thompson GR, Boerwinkle E, Utermann G (1990) Relation of serum lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein (a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. N Engl J Med 322:1494-1499

Shaper NC, Nabuurs-Franssen MH, Huijberts MS (2000) Peripheral vascular disease and type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res 16:S11-S15

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. N Engl J Med 333:1301-1307

Siedel J, Hagele EO, Ziegenhorn J, Wahlefeld AW (1983) Reagent for the enzymatic determination of serum total cholesterol with improved lipolytic efficiency. Clin Chem 29:1075-1080

Stamler J, Wentworth D, Neaton JD, for the MRFIT Research Group (1986) Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? JAMA 256:2823-2828

Steinbrecher UP, Witztum JL (1984) Glucosylation of low-density lipoproteins to an extend comparable to that seen in diabetes slows their catabolism. Diabetes 33:130-134

Steiner G, Vranic M (1982) Hyperinsulinemia and hypertriglyceridemia, a vicious cycle with atherogenic potential. Int J Obes 6 Supp1:117-124

Steiner G, Schwartz L, Shumak S, Poapst M (1987) The association of increased levels of intermediate-density lipoproteins with smoking and with coronary artery desease. Circulation 1:124-130

Sternberg JC (1977) A rate nephelometer for measuring specific proteins by immunoprecipitin reactions. Clin Chem 23:1456

Streicher R, Kotza J, Müller-Wieland D, Krone W (1998) Regulation of the LDL receptor gene expression by hormones. Z Ernährungswiss 37 Suppl 1:85-87

Superko HR (1998) Did grandma give you heart disease? The new battle against artery disease. Am J Cardiol 82(9A):34Q-46Q

Swislocki AL, Chen YD, Golay A, Chang MO, Reaven GM (1987) Insulin suppression of plasma-free fatty acid concentration in normal individuals and patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. Diabetologia 30:622-626

Stocks J, Thorn JA, Galton DJ (1992) Lipoprotein lipase genotypes for a common premature termination codon mutation detected by PCR-mediated site-directed mutagenesis and restriction digestion. J Lipid Res 33:853-857

Tall A (1995) Plasma lipid transfer proteins. Annu Rev Biochem 64:235-257

The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus (1997) Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 20:1183-1197

Utermann G, Kindermann I, Kaffarnik H, Steinmetz A (1984) Apolipoprotein E phenotypes and hyperlipidemia. Hum Genet 65:232-236

Van Bockxmeer FM, Liu Q, Mamotte C, Burke V, Taylor R (2001) Lipoprotein lipase D9N, N291S and S447X polymorphism: their influence on premature coronary heart disease and plasma lipids. Atherosclerosis 157:123-129

von Eckardstein A (1996) Cholesterol efflux from macrophages and other cells. Curr Opin Lipidol 7:308-319

Warnick GR, Mayfield C, Albers JJ, Hazzard WR (1979) Gel isoelectric focussing method for specific diagnosis of familial hyperlipidemia type III. Clin Chem 25:279-284

Warnick GR, Knopp RH, Fitzpatrick V, Branson L (1990) Estimatimg low-density lipoprotein cholesterol by the Friedewald equation is adequate for classifying patients on the basis of Nationally recommended cutpoints. Clin Chem 36:15-19

Watanabe N, Taniguchi T, Taketoh H et al. (1999) Elevated remnant-like particles in impaired glucose tolerance and type 2 diabetic patients. Diabetes Care 22:152-156

Weintraub MS, Grosskopf I, Rassin T, et al. (1996) Clearance of chylomikron remnants in normolipidemic patients with coronary artery disease: case control study over three years. BMJ 312:936-939

Windler E, Havel RJ (1985) Inhibitory effects of C apolipoproteins from rats and humans on the uptake of triglycerid-rich lipoproteins and their remnants by perfused rat liver. J Lipid Res 26:556-565

Winocour PH, Durrington PN, Ishola M, Millier VF, Anderson DC (1989) The prevalence of hyperlipidemia and related clinical features in insulin-dependent diabetes mellitus. Q J Med 70:265-276

Zambon A, Austin MA, Brown BG, Hokanson JE, Brunzell JD (1993) Effect of hepatic lipase on LDL in normal men and those with coronary artery disease. Arterioscler Thromb 13:147-153

Zambon D, Ros E, Casals E, Sanllehy C, Bertomeu A, Campero I (1995) Effect of apolipoprotein E polymorphism on the serum lipid response to a hypolipidemic diet rich in monounsaturated acids in patients with hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia. Am J Clin Nutr 61:141-148

Zambon A, Schmidt I, Beisiegel U, Brunzell JD (1996) Dimeric lipoprotein lipase is bound to triglyceride-rich plasma lipoproteins. J Lipid Res 37:2394-2404

Zhang H, Reymer PWA, Liu MS, Forsythe IJ, et al. (1995) Patients with apoE3 deficiency (E2/2, E3/2, and E4/2) who manifest with hyperlipidemia have increased frequency of an asn 291→ser mutation in the human LPL gene. Arterioscler Thromb Vasc Biol 15:1695-1703

Zilversmit DB (1979) Atherosclerosis: a postprandial phenomenon. Circulation 60:473

9 Danksagung

Ich danke ganz besonders Frau Prof. Dr. Ulrike Beisiegel für die Überlassung des Themas und die Betreuung bei der Arbeit.

Ferner danke ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Klinischen Stoffwechsellabors von Frau Prof. Beisiegel für ihre jederzeit geduldige und hilfsbereite Unterstützung und die außerordentlich freundliche Atmosphäre im Labor. Ganz besonders gilt mein Dank Sylvia Plön, Helga Reschke und Nicolette Donarski.

Weiter danke ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Fettstoffwechselambulanz von Prof. Ulrich Beil für ihre freundliche Kooperation im klinischen Teil der Arbeit.

Ebenfalls gilt mein Dank meinen Eltern Elisabeth und Siegmar Nolde für ihre langjährige Unterstützung in allen Bereichen.

10 Lebenslauf

Angaben zur Person

Name	Anna-Barbara Nolde
Adresse	Heckscherstraße 2
Geboren am	17. November 1976 in Hamburg
Familienstand	ledig

Schulausbildung

1983−1987	Grundschule, Hamburg
1987−1996	Gymnasium Johanneum, Hamburg
1996	Abschluß: Abitur

Studium

1996−1999	Studium der Humanmedizin, Universität Hamburg
1999−2000	Studium der Humanmedizin, Universität Wien, Österreich
2000−2002	Studium der Humanmedizin, Universität Hamburg

Examina

August 1998	Physikum
August 1999	Erstes Staatsexamen
März 2002	Zweites Staatsexamen
Mai 2003	Drittes Staatsexamen

Anna-Barbara Nolde

Hamburg, 02. Juni 2003

11 Erklärung

Ich versichere hiermit ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommene Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und das Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Anna-Barbara Nolde

Hamburg, 02. Juni 2003