

Aus dem Bereich
Innere Medizin III - Klinische und Experimentelle Medizin der
Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes,
Homburg/Saar
(Prof. Dr. med. Ulrich Laufs)

**Risikoprädiktion durch Nüchtern- und postprandiale
Triglyzeridkonzentrationen bei Patienten mit
stabiler koronarer Herzerkrankung:
Die Homburg *Cream & Sugar* Studie**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2016

vorgelegt von
Anja Filmer
geboren am 30.08.1981
in Uslar

INHALTSVERZEICHNIS

| | | |
|------------|--|--------------|
| 1a | DEUTSCHE ZUSAMMENFASSUNG | 1 |
| 1b | ENGLISH SUMMARY | 2 |
| <hr/> | | |
| 2 | EINLEITUNG | 3-17 |
| <hr/> | | |
| 2.1 | ENDOTHELIALE DYSFUNKTION, ATHEROSKLEROSE UND KHK | 3-5 |
| 2.1.1 | Endotheliale Dysfunktion und Atherosklerose | 3-5 |
| 2.1.2 | Die koronare Herzkrankheit (KHK) | 5 |
| 2.2 | KARDIOVASKULÄRE RISIKOFAKTOREN | 5-10 |
| 2.2.1 | Alter, Geschlecht und Vererbung | 5-6 |
| 2.2.2 | Nikotinkonsum | 6-7 |
| 2.2.3 | Körperliche Aktivität | 7 |
| 2.2.4 | Metabolisches Syndrom | 7-10 |
| 2.3 | LIPIDE UND KARDIOVASKULÄRES RISIKO | 10-15 |
| 2.3.1 | Der physiologische Lipidmetabolismus | 10-11 |
| 2.3.2 | Kausale Beziehung des Cholesterins zu Atherosklerose und KHK | 11-13 |
| 2.3.3 | Hypertriglyzeridämie | 13 |
| 2.3.4 | Bedeutung der Nüchtern-Triglyzeride | 13 |
| 2.3.5 | Bedeutung der Nicht-Nüchtern-Triglyzeride | 14-15 |
| 2.4 | MEDIKAMENTÖSE THERAPIE MIT STATINEN | 15-16 |
| 2.5 | FRAGESTELLUNG UND ZIEL DER ARBEIT | 17 |
| <hr/> | | |
| 3 | MATERIAL UND METHODEN | 18-34 |
| <hr/> | | |
| 3.1 | STUDIENDESIGN | 18-24 |
| 3.1.1 | Allgemeines | 18 |
| 3.1.2 | Studienkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien | 18-19 |
| 3.1.3 | Testablauf | 19-21 |
| 3.1.4 | Testgetränke | 21-22 |
| 3.1.4.1 | oraler Triglyzeridtoleranztest (OTT) | |
| 3.1.4.2 | oraler Glukosetoleranztest (OGT) | |
| 3.1.5 | Behandlung der Blutproben und Laboranalysen | 22-24 |
| 3.2 | ANAMNESEERHEBUNG | 24-26 |
| 3.3 | KORONARANGIOGRAPHIE UND LÄVOKARDIOGRAPHIE | 26-27 |
| 3.4 | MESSUNGEN AM PATIENTENBETT | 27-28 |
| 3.4.1 | Puls und Blutdruck | 27 |
| 3.4.2 | Body Mass Index & Waist-to-Hip-Ratio | 27-28 |
| 3.5 | TELEFONISCHE NACHBEFRAGUNG & ERFASSUNG DER ENDPUNKTE | 28-31 |
| 3.6 | STATISTISCHE ANALYSEN | 31-34 |
| <hr/> | | |
| 4 | ERGEBNISSE | 35-39 |
| <hr/> | | |
| 4.1 | CHARAKTERISIERUNG DES METABOLISCHEN TESTPROTOKOLLS | 35-36 |
| 4.2 | BASISCHARAKTERISTIKA UND TRIGLYZERIDE IN DER HCS-KOHORTE | 36 |
| 4.3 | ASSOZIATION DER TRIGLYZERIDE MIT DEM EREIGNISFREIEN ÜBERLEBEN | 37 |

| | | |
|------------|---|--------------|
| 4.4 | TRIGLYZERIDE SIND EIN UNABHÄNGIGER RISIKOPRÄDIKTOR | 37-39 |
| 5 | DISKUSSION DER ERGEBNISSE | 40-45 |
| 5.1 | KLINISCHE BEDEUTUNG DER HOMBURG CREAM & SUGAR-STUDIE | 40 |
| 5.2 | BEDEUTUNG DER TRIGLYZERIDE ALS KARDIOVASKULÄRER RISIKOPRÄDIKTOR | 40-42 |
| 5.3 | BEEINFLUSSUNG DER WERTIGKEIT EINER RISIKOPRÄDIKTION DURCH STATINTHERAPIE | 42-43 |
| 5.4 | LIMITATIONEN DER HCS-STUDIE | 43-44 |
| 5.5 | AUSBLICK | 45 |
| 6 | LITERATURVERZEICHNIS | 46-53 |
| 7 | TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS | 54 |
| 8 | ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | 54-56 |
| 9 | PUBLIKATIONEN | 57-58 |
| 10 | DANKSAGUNG | 59 |
| 11 | ANHANG | |

Patientenaufklärung Homburg Cream & Sugar Studie

1a DEUTSCHE ZUSAMMENFASSUNG

Das Ziel der Homburg Cream & Sugar (HCS) Studie war es, die Rolle der Nüchtern-Triglyzeridkonzentrationen und der postprandialen Serum-Triglyzeride (TG) als ein Risikomarker bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit (KHK) zu untersuchen.

Es wurde ein sequentieller oraler Triglyzerid- und Glukose-Toleranztest etabliert und charakterisiert, um standardisierte Messungen der postprandialen TG-Kinetik und des Glukosemetabolismus bei 514 Patienten mit angiographisch nachgewiesener, stabiler koronarer Herzerkrankung zu ermöglichen. 95% von ihnen wurden mit einem Statin behandelt und der Median des LDL-Cholesterins betrug 100mg/dl.

Die Dauer der Nachbeobachtung betrug 48 Monate. Der kombinierte primäre kardiovaskuläre Endpunkt bestand aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung auf Grund akutem Koronarsyndroms, verbunden mit ungeplanter Koronarangiographie und / oder Koronarintervention bzw. Bypassoperation. Das Follow-Up war zu 100% komplett. Sowohl Nüchtern-TG als auch postprandiale TG (area-under-the-curve, AUC) waren mit dem Auftreten klinischer Endpunkte assoziiert. Nach kompletter Adjustierung für klinische und metabolische Einflussvariablen betrug das Risiko (Hazard Ratio, HR) für Patienten in der oberen vs. Patienten im unteren Terzil der Nüchtern-TG (>150 vs. <106mg/dl) 1,79 (95%-Konfidenzintervall 1,31-2,45, p=0,0001) und für die AUC der postprandialen TG 1,78 (95%-KI 1,29-2,45, p=0,0003). Die höchste Anzahl kardiovaskulärer Todesfälle und Myokardinfarkte zeigte sich im obersten Terzil der Nüchtern-TG (HR 1,79; 95%-KI 1,04-3,09, p=0,03).

Verglichen mit den Nüchtern-Triglyzeriden waren die Parameter des postprandialen TG Anstiegs keine besseren Risikoprädiktoren. Die Risikovorhersage durch die TG war unabhängig von traditionellen Risikofaktoren, der Medikation, dem Glukose-Metabolismus sowie dem LDL- und HDL-Cholesterin. Gesamt-Cholesterin-, LDL- und HDL-Cholesterin-Konzentrationen korrelierten bei den Statin-behandelten Patienten in HCS nicht mit dem Auftreten von Endpunkten.

Zusammenfassend zeigte die HCS-Studie, dass Nüchtern-Triglyzeride >150mg/dl bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung unter leitliniengerechter Medikation unabhängige Risikoprädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse sind. Die standardisierte Messung postprandialer Triglyzeridkonzentrationen führt im Vergleich zu den Nüchtern-Triglyzeridwerten nicht zu einer verbesserten Risikoprädiktion.

1b ENGLISH SUMMARY

The aim of the prospective Homburg Cream & Sugar study was to analyze the role of fasting and postprandial serum triglycerides (TG) as risk modifiers in patients with coronary artery disease (CAD). A sequential oral triglyceride and glucose tolerance test was developed to obtain standardized measurements of postprandial TG kinetics and glucose in 514 consecutive patients with stable CAD confirmed by angiography (95% were treated with a statin and the median of LDL-cholesterin was 100mg/dl).

Fasting and postprandial TG predicted the primary outcome measure of cardiovascular death and hospitalizations after 48 months follow-up (fasting TG >150 vs. <106mg/dl: Hazard ratio (HR) 1.79, 95%-confidence interval (CI) 1.31-2.45, p=0.0001; area under the curve >1120 vs. <750mg/dl/5hr: HR 1.78, 95%-CI 1.29-2.45, p=0.0003). Parameters of the postprandial TG increase did not improve risk prediction compared to fasting TG. The number of cardiovascular deaths and myocardial infarctions was higher in the upper tertile of fasting TG (HR 1.79, 95%-CI 1.04-3.09, p=0.03). Risk prediction by TG was independent of traditional risk factors, medication, glucose metabolism, LDL- and HDL-cholesterol. Total cholesterol, LDL- and HDL-cholesterol concentrations were not associated with the primary outcome in patients under statin-therapy.

In conclusion, fasting serum triglycerides >150mg/dl independently predict cardiovascular events in patients with coronary artery disease on guideline-recommended medication. Assessment of postprandial TG does not improve risk prediction compared to fasting TG in these patients.

2 EINLEITUNG

2.1 *Endotheliale Dysfunktion, Atherosklerose und Koronare Herzkrankheit*

2.1.1 Endotheliale Dysfunktion und Atherosklerose

Die Atherosklerose und ihre Folgeerkrankungen führen nicht nur zu einer teils gravierenden Einschränkung der Lebensqualität, sondern stellen auch trotz leichten Rückgangs der Sterblichkeitsraten weiterhin die Haupttodesursache in den westlichen Industrienationen dar. In einigen Ländern werden durch sie doppelt so viele Todesfälle bedingt wie durch Krebserkrankungen (NICHOLS et al. 2014). Insgesamt verstarben 2012 in Deutschland mehr als 349.000 Menschen an Herz-Kreislauf-Erkrankungen, was ca. 40% aller Todesfälle entspricht (GBE-Bund 2012). Bei knapp 72.000 Menschen war die chronisch ischämische Herzkrankheit und bei über 52.000 Menschen ein akuter Myokardinfarkt die Todesursache (STATISTISCHES BUNDESAMT DEUTSCHLAND 2012).

Als Erkrankung der Gefäßwände definiert, zeichnet sich die Atherosklerose morphologisch durch eine durch Plaques bedingte Verdickung und Verhärtung von Gefäßintima und -media aus. Diese ist auf die zunehmende Fibrosierung und die Ablagerung von Lipiden in den betroffenen Arealen zurückzuführen (ROSS 1993, FAUCI et al. 1998, LUSIS 2000).

Ätiologisch betrachtet liegt eine multifaktorielle Genese vor, zu deren Manifestation diverse Risikofaktoren beitragen. Dabei sind unbeeinflussbare Risikofaktoren - wie Alter, männliches Geschlecht und genetische Disposition - den beeinflussbaren Risikofaktoren gegenüberzustellen. Zu Letzteren zählen u.a. Rauchen, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und erhöhtes LDL-Cholesterin (PEARSON et al. 2002; SMITHIES & MAEDA 1995; LIBBY 1999).

Abb. 2.1 stellt den pathogenetischen Ablauf der Atherosklerose dar. Initiiert wird dieser nach dem Response-to-injury-Modell durch eine singuläre oder wiederholte Verletzung der Intima, die mechanischer, bakterieller, viraler, autoimmunologischer oder biophysikalischer Natur sein kann (ROSS 1993). Aus ihr resultiert eine endotheliale Dysfunktion, welche eine Kette von zellulären Interaktionen triggert und mit einer Reduktion der endothelabhängigen Vasorelaxation einhergeht (CAI & HARISSON 2000). In Folge der endothelialen Dysfunktion kommt es zur vaskulären Inflammation. Oxidierte, in die Intima eingedrungene Lipidpartikel werden durch immigrierte Monozyten über LDL-Rezeptoren und Scavenger-Rezeptoren aufgenommen und führen zur Bildung von Schaumzellen. Zeitgleich findet eine Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen aus der mehrschichtigen Media in die Intima statt,

wo diese vermehrt extrazelluläre Matrix produzieren. Aufgrund veränderter Adhäsionseigenschaften lagern sich Thrombozyten und Leukozyten am Endothel an und T-Lymphozyten werden aktiviert (HEROLD 2008). In der Folge entstehen „fatty streak lesions“ (ROSS 1999). Im weiteren Verlauf bilden sich herdförmige, das Gefäßlumen einengende Plaques, die - bedeckt durch eine fibrotische Kappe - einen lipidreichen Kern aus nekrotischen Schaumzellen enthalten (LUSIS 2000). Mit zunehmender Instabilität eines Plaques steigt die Wahrscheinlichkeit einer Ruptur, infolgedessen thrombogene Oberflächen freigelegt und das Lumen akut verschlossen werden kann. Kommt es zur Okklusion, entsteht eine Organischämie mit der Folge eines Organinfarkts (ROSS 1999). Dieser komplexe, aktive Prozess kann bei entsprechendem Risikoprofil bereits in der Kindheit oder im Jugendalter beginnen und dauert in der Regel mehrere Jahrzehnte (HONG 2010; KÖNIG 2003).

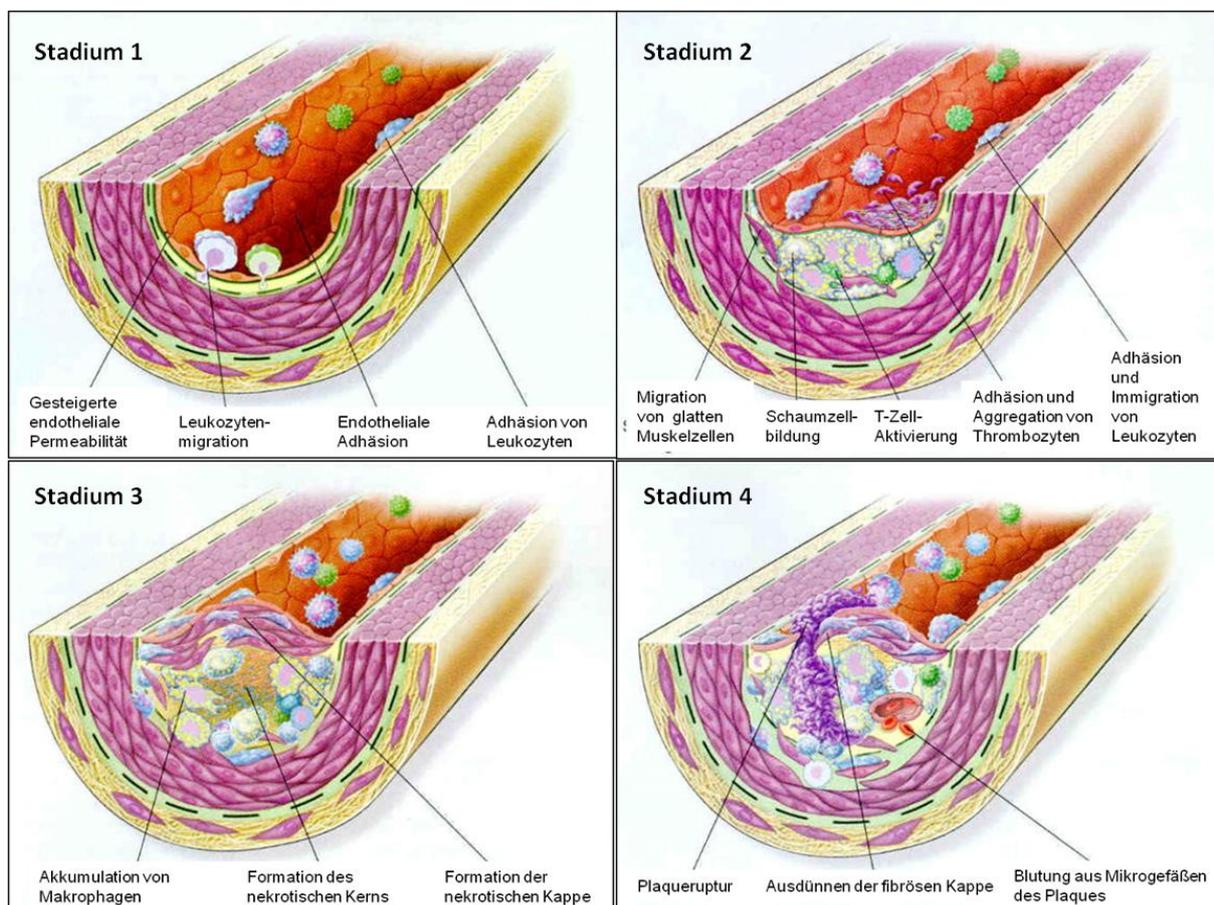


Abb. 2.1 Pathogenese der Atherosklerose (nach ROSS 1999)

Aufgrund des systemischen Charakters der Erkrankung liegt häufig der Befall mehrerer arterieller Stromgebiete vor, insbesondere der koronaren, zerebralen, viszeralen und peripheren Arterien (HORNPOSTEL et a. 1992). Bevorzugte Lokalisationen der Plaques sind

Aufzweigungen des Gefäßbaumes (GLASGOV et al. 1988). Als häufigste Todesursache der Welt nimmt die KHK einen besonderen Stellenwert ein und gilt außerdem als der zuverlässigste Indikator für eine systemische Atherosklerose (GROSS et al. 1996, ISSELBACHER et al. 1995).

2.1.2 Die koronare Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit ist die Manifestation der Artherosklerose an den Koronararterien (GROSS et al. 1996). Die Koronargefäße können isoliert oder diffus betroffen sein; die Progredienz ist interindividuell verschieden. Bedingt durch flusslimitierende Koronarstenosen oder flussunterbrechende Okklusionen kommt es zu einem chronischen oder akuten Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf (Koronarinsuffizienz). Schweregrad und Dauer der hierdurch hervorgerufenen Ischämie sind entscheidend dafür, ob eine asymptomatische oder symptomatische KHK vorliegt. Klinische Manifestationsformen sind stabile oder instabile Angina Pectoris, Myokardinfarkt, ischämisch bedingte Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen bis hin zum plötzlichen Herztod (STOBBE et al. 1996). Insbesondere bei älteren Patienten oder Diabetikern kann die myokardiale Ischämie jedoch klinisch stumm bleiben (DAVIES 2001).

Der Übergang einer Ischämie in eine Okklusion und damit in einen Myokardinfarkt ist keinesfalls zwingend an einen hohen Stenosegrad gebunden, denn 68% der Myokardinfarkte treten bei Stenosen <50% auf, weitere 18% bei Stenosen zwischen 50 und 70%. Da eine Belastungsischämie erst ab ca. 70%iger Stenose auftritt, ist der Myokardinfarkt häufig die erste Manifestationsform der Atherosklerose (RICHTER 2008).

2.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Es wurde vielfach belegt, dass das kardiovaskuläre Risiko durch Kumulation mehrerer Risikofaktoren überadditiv ansteigt (ANDERSON et al. 1991, FOUCAN et al. 2001). Allerdings sind Risikofaktoren kein Beweis für das Vorliegen einer KHK und das Nichtvorhandensein von „klassischen“ Risikofaktoren darf nicht zum Ausschluss einer KHK führen (GROSS et al. 1996).

2.2.1 Alter, Geschlecht und Vererbung

Entsprechend der Präventionsmöglichkeiten gelten Alter, Geschlecht und genetische Faktoren als unbeeinflussbare Risikofaktoren für Atherosklerose und KHK. Mit steigendem Alter nimmt die Häufigkeit der koronaren Herzkrankheit stark zu, wobei bis

zum höheren Alter mehr Männer als Frauen an ihr versterben (STATISTISCHES BUNDESAMT 2003). Das mittlere Alter für das Erstereignis eines Herzinfarktes liegt bei Männern neun Jahre tiefer als bei Frauen (YUSUF 2004). Im Erkrankungsfall der Frauen ist ihre Prognose jedoch schlechter als die der Männer (DUARTE 2002). Die Lebenszeitprävalenz in Deutschland wird für Männer mit 30% und für Frauen mit 15% angegeben (HEROLD et al. 2008). Unumstritten ist der Einfluss genetischer Polymorphismen auf das kardiovaskuläre Risiko, die in ihrer großen Vielfalt seit längerem Gegenstand intensiver Forschung sind (SCHUNKERT et al. 2011).

Weitere Risikofaktoren sind z.B. Hyperhomocysteinämie, Hyperfibrinogenämie, ein erhöhter Lipoprotein (a)-Spiegel sowie chronisch erhöhte Entzündungsparameter wie CRP (HAVERKATE et al. 1997, KÖNIG et al. 1999, RIDKER et al. 1997). Bei Patienten mit hohen CRP-Werten konnte eine Senkung des Myokardinfarktrisikos durch anti-inflammatorische Therapie mit Aspirin erreicht werden (RIDKER et al. 1997). Allerdings wird die Bedeutung von CRP als unabhängiger Risikofaktor der KHK in Frage gestellt (LAWLER et al. 2005). Zunehmende Aufmerksamkeit wird auf veränderte Gerinnungsfaktoren (Fibrinogen, Faktor VIII), Anti-Cardiolin-Antikörper (aCL-AK) und den Plasminogenaktivator-Inhibitor (PAL-1) gerichtet, die allerdings ebenfalls nicht Gegenstand dieser Dissertation sind.

2.2.2 Nikotinkonsum

Regelmäßiger Nikotinkonsum, sei er aktiv oder passiv, geht mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einher (DWYER 1997). Mit zunehmender Dauer des Rauchens und der Anzahl konsumierter Zigaretten steigt die Mortalität, wobei altersunabhängig besonders Frauen gefährdet sind (PRESCOTT et al. 1998). Insgesamt liegt bei Rauchern ein 2-3 fach erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt vor (ZEIHER et al. 1993). Inwieweit sich eine Risikoreduktion bei Nikotinkarenz ergibt, ist sehr umstritten. Nach Isselbacher et al. (1995) ist nach einem Jahr, nach Gross et al. (1996) nach 2-3 Jahren, nach Stobbe et al. (1996) erst nach 5 Jahren und nach Classen et al. (1994) sogar nie wieder das Risikoniveau von Nichtrauchern erreicht.

Nicht nur dass Nikotin direkt thrombogen und mutagen auf Endothelzellen und Gefäße wirkt, es führt darüber hinaus auch über eine sympathische Aktivierung und der damit verbundenen Ausschüttung von Katecholaminen zur Herzfrequenzsteigerung und zum

Bluthochdruck (BENOWITZ 1997). Ferner verschlechtert Nikotinkonsum die Glukosetoleranz und Insulinsensitivität und führt zum Anstieg des Cholesterin- und Triglyzeridspiegels (FRATI 1996).

2.2.3 Körperliche Aktivität

Regelmäßige körperliche Aktivität baut nicht nur Adipositas ab und verringert das Diabetes-Risiko, sondern senkt ebenfalls den Blutdruck, steigert den HDL-Spiegel und reduziert LDL- und Gesamtcholesterin. In der Nurses` Health Study zeigte sich abhängig vom Ausmaß körperlicher Bewegung eine bis zu 34%ige Reduktion der Manifestation kardiovaskulärer Erkrankungen. In der Interheart-Studie schnitten aktive gegenüber inaktiven Probanden ebenfalls besser ab und hatten ein um 14% reduziertes Myokardinfarkttrisiko (SCHWANDT 2006). Regelmäßige Bewegung stellt eine wichtige Maßnahme in der Primär- und Sekundärprävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen dar (PERK 2012).

2.2.4 Metabolisches Syndrom

Mit wachsender Inzidenz, vor allem in den Industrienationen, zeichnet sich das metabolische Syndrom durch das gleichzeitige Vorliegen mehrerer kardiovaskulärer Risikofaktoren aus. Welche Symptome in welcher Gewichtung jedoch ein metabolisches Syndrom ausmachen, wird von den Fachgesellschaften unterschiedlich definiert (WHO-KLASSIFIKATION 1999, NCEP-ATP-III, **Tab. 2.1**).

| | |
|---|---|
| Bauchumfang (abdominelle Fettverteilung) | > 102 cm bei Männern bzw. > 88 cm bei Frauen |
| Serum-Triglyzeride | ≥ 150 mg/dl |
| HDL-Cholesterin | < 40 mg/dl bei Männern bzw. < 50 mg/dl bei Frauen |
| Bluthochdruck | ≥ 130/85 mmHg oder medikamentöse Behandlung einer arteriellen Hypertonie |
| Nüchtern-Blutzucker | ≥ 110 mg/dl oder medikamentöse Behandlung eines Diabetes mellitus |

Tab. 2.1 Diagnosekriterien des metabolischen Syndroms nach der NCEP-ATP-III Klassifikation

Das Vorliegen von mindestens 3 der 5 Kriterien rechtfertigt die Diagnose eines metabolischen Syndroms und identifiziert Patienten mit hohem Risiko für KHK und Typ 2 Diabetes. Liegen mehr als drei Kriterien vor, erhöht sich das Risiko mit jedem zusätzlichen Kriterium (HU 2004). Allerdings ist nicht nur die Summation der Risikofaktoren maßgeblich, sondern auch deren Interaktion, wie im Folgenden offensichtlich wird.

Menschen mit metabolischem Syndrom haben ein dreifach erhöhtes Risiko, einen Myokardinfarkt oder Apoplex zu erleiden und haben ein doppelt so hohes Mortalitätsrisiko. Außerdem steigt bei ihnen das Risiko, an einem Typ 2 Diabetes zu erkranken, um das Fünffache an (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION 2009). Im europäischen Raum lag die Prävalenz des metabolischen Syndroms 2005 Schätzungen zur Folge bei etwa 24% (NEUHAUSER et al. 2005).

Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für ein metabolisches Syndrom einhergehen, sind u.a. höheres Alter, genetische Veranlagung, Nikotinabusus, körperliche Inaktivität, ein höherer BMI sowie eine gesteigerte Kohlenhydratzufuhr (PARK 2003). Insbesondere letztere Kriterien finden sich häufiger bei Personen mit niedrigem sozioökonomischen Status und geringem Einkommen. Für Frauen stellt die postmenopausale Zeit eine zusätzliche Gefährdung dar (PARK 2003).

Das Volumen des intraabdominellen, viszeralen Fettgewebes korreliert mit dem Taillenumfang. Viszerales Fettgewebe ist stoffwechselaktiver als subkutanes Fettgewebe, darüber hinaus sensitiver gegenüber der Lipolyse, aber insulinresistenter. Vorwiegend ist es bei Männern anzutreffen und bei Hyperalimentation nehmen Männer abdominell stärker zu als Frauen (ERLINGSSON et al. 2009). Während zwischen zunehmendem Taillenumfang und Myokardinfarktrisiko eine positive Korrelation besteht, lässt sich bei abnehmendem Hüftumfang und Myokardinfarkt eine negative Korrelation nur erahnen (YUSUF et al. 2004).

Ein weiterer zentraler Aspekt des metabolischen Syndroms ist die gestörte Glukosetoleranz einhergehend mit einem erhöhten Nüchtern-Blutzucker. Aufgrund von Adipositas, Bewegungsmangel und genetischen Determinanten entwickelt sich eine Insulinresistenz mit zunehmendem Insulinbedarf des Körpers. Im Laufe der Jahre erschöpft sich die Kapazität der β -Zellen des Pankreas und die Intoleranz geht in einen Diabetes mellitus Typ 2 über (HEROLD et al. 2008).

Studien zeigen, dass zwei von drei Patienten mit symptomatischer KHK eine gestörte Glukosetoleranz aufweisen (CONAWAY et al. 2005). Fatalerweise offenbart sich diese oft erst in einer postprandialen Glukose-Bestimmung oder einem OGT und nicht im Nüchtern-Screening (LEITER et al. 2005). Prospektive Beobachtungsstudien bestätigten, dass der postprandiale Glukosewert als der bessere KHK-Prädiktor einzuschätzen ist (TOMINAGA et al. 1999). Typ 2 und Typ 1 Diabetes sind mit einem erhöhtem kardiovaskulären Risiko assoziiert (NATIONAL HEALTH INSTITUTE 2002). Beide Diabetiker-Typen haben ein zweifach höheres Risiko an Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu versterben als Nicht-Diabetiker (HAFFNER 1998). Ein Anstieg des HbA1c-Wertes von 5% auf 6% geht mit einer Verdoppelung der kardiovaskulären Mortalität einher – selbst wenn in diesem HbA1c-Rahmen die Nüchtern-Blutzucker relativ normal sind. Bei HbA1c-Werten < 7,3% liegt die HbA1c-Variabilität durch postprandiale Glukose-Schwankungen bei 70% (MONNIER et al. 2006). Aus diesem Grund ist der HbA1c-Wert zwar zur Verlaufskontrolle, jedoch nicht als Prädiktor einer KHK geeignet (CERIELLO et al. 2004). Aus Praktikabilitätsgründen wird zum Screening eines Diabetes mellitus aktuell die HbA1c-Stimmung empfohlen.

Selbst bei gut eingestelltem, nicht insulinpflichtigem, Diabetes mellitus sind Veränderungen im Lipidprofil nachweisbar. Die VLDL-Synthese in der Leber ist durch vermehrt anfallende freie Fettsäuren gesteigert, zusätzlich ist der VLDL-Abbau durch verminderte Lipoproteinlipase-Aktivität verringert. Des Weiteren zeigen sich eine Hypertriglyzeridämie und ein vermindertes HDL-Cholesterin. Die LDL-Cholesterin Konzentration bleibt nahezu unverändert, jedoch entstehen eher kleine dichte LDL-Partikel, die ein hohes atherogenes Potential aufweisen (SIEGENTHALER 2001).

Ein schon lange bekannter und dennoch häufig unzureichend kontrollierter Risikofaktor ist die chronische arterielle Hypertonie. Bei einer Prävalenz von 55% in Deutschland, welche doppelt so hoch ist wie die in Kanada und den USA, liegt der Behandlungsgrad nur bei 26%, der Kontrollgrad sogar nur bei 8% (PRUGGER 2006). 95% der Hypertonien sind primärer Ätiologie (SINCLAIR et al. 1987), wobei die multifaktorielle Genese v. a. durch Umwelt- und Verhaltensfaktoren sowie individuelle genetische Veranlagungen beeinflusst wird (MANGER et al. 1986). Unabhängig von der Ätiologie gehen primäre wie sekundäre Hypertonien mit einem erhöhtem Risiko für vaskuläre Erkrankungen zahlreicher Organsysteme u. a. der Nieren, Augen und der Peripherie einher, wobei die kardiovaskulären Endorganschäden

aufgrund ihrer Häufigkeit hervorzuheben ist. Die FRAMINGHAM-Studie zeigte, dass hypertensive Männer / Frauen gegenüber normotensiven Männern / Frauen ein 8-fach bzw. 7,7-fach erhöhtes Risiko haben einen Apoplex zu erleiden, ein 6,6-fach bzw. 4,6-fach erhöhtes Risiko für Herzinsuffizienz und ein 2,4-fach bzw. 3,4-fach erhöhtes Risiko für KHK (KANNEL et al. 1975).

2.3 Lipide und kardiovaskuläres Risiko

2.3.1 Der physiologische Lipidmetabolismus

Abb. 2.2 zeigt eine vereinfachte Darstellung des Fettstoffwechsels. Exogen über die Nahrung zugeführtes Cholesterin und Triglyzeride werden im Dünndarm gespalten und über die Enterozyten aufgenommen, wieder in mit Apolipoprotein B-48 versehenen Chylomikronen verpackt und gelangen auf dem Lymphweg über den Ductus thoracicus ins Blut. Dabei liegt das Resorptionsmaximum für Triglyzeride bei drei Stunden, für Cholesterin erst bei 6 Stunden postprandial (RICHTER 2008).

Den venösen Blutkreislauf erreicht, erhalten sie vom HDL-C zusätzlich Apolipoprotein C-II, welches die Lipoproteinlipase (LPL) aktiviert, sowie Apolipoprotein E. Da die LPL überwiegend an Gefäßendothelien in Fett- und Muskelgewebe exprimiert wird, findet dort auch die Hauptresorption der durch den Abbau von Triglyzeriden produzierten freien Fettsäuren und Monoacylglyceride statt. Entstandene cholesterinreiche Chylomikronen-Remnants werden ApoE-vermittelt in die Leber aufgenommen. Endogen von der Leber synthetisierte, triglyzeridreiche VLDL-Partikel werden versehen mit Apolipoprotein B-100, E und C I, II, III in den Blutkreislauf abgegeben. Unter Lipase-Aktivität verkleinern sich die VLDL zu IDL und weiter zu LDL. Die LDL können in nahezu allen Körpergeweben, insbesondere jedoch über die Leber, über das einzige Apolipoprotein, welches sie noch besitzen, Apolipoprotein B-100 vermittelt über den LDL-Rezeptor aufgenommen werden. Die Anzahl der LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche ist abhängig vom entsprechenden Cholesterinbedarf der Zellen und Kofaktoren des LDL-Rezeptor-Turnovers. Die LDL-Konzentration im Blut ist nicht nur vom Ausmaß der VLDL- und IDL-Produktion abhängig, sondern auch von der Anzahl funktionsfähiger LDL-Rezeptoren an den Zellmembranen, die in ihrer Anzahl und Funktion im Rahmen genetischer Veränderungen stark eingeschränkt sein können (RICHTER 2008).

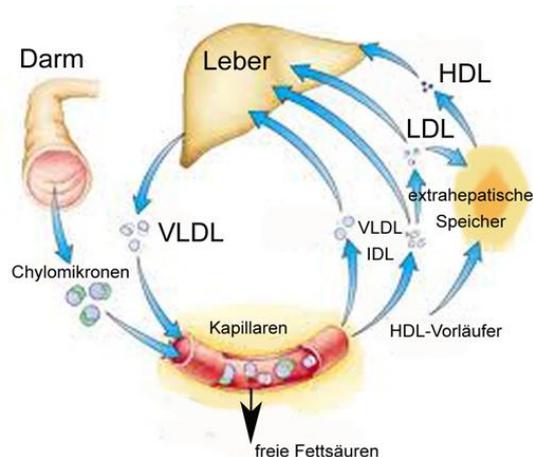


Abb. 2.2 Der physiologische Lipidstoffwechsel (modifiziert nach Nelson, Cox / Lehninger: The Principles of Biochemistry. Freeman Publishing 4th ed. 2004). Abkürzungen: HDL-C; High-density Lipoprotein Cholesterin; IDL, Intermediate-density Lipoprotein Cholesterin; LDL, Low-density Lipoprotein Cholesterin; VLDL, Very low-density Lipoprotein Cholesterin.

2.3.2 Kausale Beziehung des Cholesterins zu Atherosklerose und KHK

Bedingt durch die geschilderten Zusammenhänge zwischen den Lipoproteinen ist die atherogene Potenz wahrscheinlich nicht in einem alleinigen Lipoproteinpartikel zu suchen, sondern die Veränderungen im gesamten Lipidstoffwechsel sind von Relevanz.

Als atherogen gelten unter den Lipoproteinen kleine, dichte (small dense) LDL, triglyceridarme VLDL sowie IDL und Chylomikronen-Remnants in Abhängigkeit von ihrer Konzentration (RICHTER 2008). Das LDL-Cholesterin wird durch die große Evidenz klinischer und experimenteller Studien als „kausaler Faktor der Atherosklerose“ angesehen [ZITAT] (WERNER 2015). Als unabhängiger Risikofaktor wirkt sich die Höhe des Cholesterins graduell auf das Infarktrisiko aus. Ein um 20mg/dl höheres Gesamtcholesterin steigert das KHK-Risiko allein um das 1,17-fache (STAMLER et al. 1986). Castelli fand 1984 heraus, dass eine Senkung des Cholesterinspiegels um 1% mit einem Abfall der KHK-Inzidenz um 2-3% einhergeht. Dieser lineare Zusammenhang konnte von Law et al. in einer Metaanalyse belegt werden: Eine 10%ige Serum-Cholesterin-Reduktion geht in den einbezogenen Interventionsstudien mit einer 10%igen Senkung der KHK-Mortalität und einer 18%igen Senkung koronarer Ereignisse einher (1994). Bei Fortsetzung der medikamentösen Therapie über mehr als fünf Jahre sank das Risiko für koronare Ereignisse um insgesamt 25% (LAW et al. 1994). Allerdings zeigten Law et al. gleichzeitig, dass mit einer 10%igen Senkung des Cholesterinwertes um das 40. Lebensjahr eine Risikoreduktion der KHK von 50% zu erzielen ist, während eine gleich starke Senkung um das 70. Lebensjahr nur eine 20%ige Risikoreduktion mit sich bringt (1994/99). Demnach haben früh begonnene Therapien einen größeren Effekt als später begonnene.

Bei jeder Hypercholesterinämie ist eine Differenzierung der Lipidfraktionen vorzunehmen, da Erhöhungen von VLDL, LDL und/oder HDL ursächlich sein können, die unterschiedlich therapiert werden. Die höchste Atherogenität geht vom LDL-Cholesterin aus, welches 60-70% des Gesamtcholesterins darstellt. Aufgrund der Senkung der kardiovaskulären Morbidität ist die Reduzierung des LDL-Wertes nach wie vor primäres Ziel der cholesterinsenkenden Therapie (NCEP-ATP III 2002). Studien zeigen, dass für den Körper bereits LDL-Werte zwischen 25-60mg/dl ausreichend sind (BROWN et al. 1986). Die Tatsache, dass Neugeborene nur ein LDL-C von 30mg/dl aufweisen und Menschen mit extrem niedrigen LDL-Spiegel, z.B. aufgrund familiärer Betahypolipoproteinämie, langlebig sind, bestärken ebenso diese Annahme, wie das verfrühte Auftreten von KHK bei genetisch bedingter Hypercholesterinämie und Abwesenheit weiterer Risikofaktoren (BROWN et al. 1986, GLUECK et al. 1976). Im Allgemeinen gilt: Je höher der LDL-Spiegel, desto höher das Risiko (STAMLER et al. 1986). Ein Plateauwert, bei dem das kardiovaskuläre Risiko nicht weiter steigt, gibt es hingegen früherer Annahmen nicht (STAMLER et al. 1986, LAW et al. 1994/99). Nahezu verschont von der Entwicklung einer KHK sind Bevölkerungsgruppen, in denen sehr niedrige LDL- bzw. Gesamt-Cholesterinspiegel lebenslang konstant vorhanden sind (LAW et al. 1994/99). Am effektivsten gesenkt werden, können erhöhte LDL-Werte mittels medikamentöser Therapie. So ergab eine Senkung des LDL-Wertes um 1% in Statin-Studien eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos um 1% (BAIGENT et al. 2005).

HDL-C macht 20-30% des Gesamtcholesterins aus. Seine physiologische Beziehung zum KHK-Erkrankungsrisiko ist invers, d.h. höhere HDL-C-Werte gehen mit einem geringeren KHK-Risiko einher. Aus Daten der Framingham-Studie geht hervor, dass Personen mit einem HDL-C > 60mg/dl ein um 60% niedrigeres kardiovaskuläres und koronares Risiko haben als jene mit einem HDL-C < 40mg/dl (CASTELLI 1986). Steigt das HDL-C um 10% an, verringert sich das kardiovaskuläre Risiko um 50% (KANNEL 1987). Diese negative Korrelation des HDL-C zur KHK wurde von anderen Risikofaktoren als unabhängig angesehen (GORDON et al. 1977). Dies wird in aktuellen Studien jedoch in Frage gestellt.

Frauen weisen generell einen durchschnittlich 15% höheren HDL-C-Wert auf als Männer (NÜSSEL et al. 1984). Auf die HDL-C-Konzentration wirken sich neben Alter, Geschlecht und ethnologischer Herkunft (GORDON et al. 1977, TYROLER 1984) v.a. die Ernährung und Vitamin C-Aufnahme (BLUM & LEVY 1987), der BMI (EBSTEIN et al. 1987), Bewegungsmangel (BERG et al. 1995), Nikotingenuss (GARRISON et al 1978), Alkoholkonsum (SCHWANDT et al. 1972) sowie der

Hormonstatus (KULLER 2003) aus. Eine HDL-Steigerung kann durch körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme, vitamin- und ballaststoffreiche Ernährung erreicht werden (GERACE et al. 1991, LEVY et al. 1997).

2.3.3 Hypertriglyzeridämie

Dass extrem hohe Triglyzeridwerte i.d.R. > 1000mg/dl zu einer akuten Pankreatitis und Werte > 2000mg/dl typischerweise zu einem Chylomikronämie-Syndrom führen können, ist erwiesen. Die Bedeutung erhöhter Triglyzeridwerte für das kardiovaskuläre Risiko ist noch nicht vollständig geklärt. Insbesondere die Frage, ob die erhöhten Triglyzeride per se ein unabhängiger Risikofaktor sind – und wenn ja, ob nüchtern oder nicht-nüchtern gemessene Werte entscheidend sind – oder ob die mit erhöhten Triglyzeriden einhergehenden Erkrankungen, die ebenfalls Risikofaktoren der KHK sind, zu einem erhöhten Risiko führen, ist unklar.

2.3.4 Bedeutung der Nüchtern-Triglyzeride

Die historische Bestimmung der Triglyzeride im Nüchtern-Blut basiert auf zwei Punkten. Zum Einen zeigen die Nüchtern-Konzentrationen eine weitaus geringere Varianz und ermöglichen damit eine bessere Einstufung ihrer kardiovaskulären Relevanz als postprandial gemessene Spiegel, zum anderen erfolgte früher die Berechnung des LDL-C mit Hilfe der Friedewaldformel, die allerdings bei Triglyzeridwerten > 400mg/dl ihre Gültigkeit verliert. Trotz heute verfügbarer Assays zur direkten LDL-C-Bestimmung erfolgt aus Kostengründen meist noch immer der Einsatz der Friedewald-Formel mit der Notwendigkeit zur Bestimmung der Nüchtern-Werte.

In Bezug auf diesen Messzeitpunkt bleibt zu bedenken, dass die im Nüchtern-Zustand erhobenen Triglyzeridwerte dem tiefsten Wert des Tages entsprechen und keine Remnant-Lipoproteine miteinschließen, die erst postprandial gebildet werden und deren atherogenes Potential bereits mehrfach belegt worden ist. Ferner geben sie keinen Hinweis auf postprandiale Verläufe (RICHTER 2008). Die Assoziation der Nüchtern-Triglyzeride mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko wurde initial in univariaten Analysen aufgezeigt (RIDKER 2008). Später durchgeführte multivariate Analysen großer Kollektive in der Primärprävention, welche weitere Lipidparameter wie das HDL-C einschlossen, konnten diese These jedoch nicht unterstützen [ZITAT] (DI ANGELANTONIO et al. 2009).

2.3.5 Bedeutung der Nicht-Nüchtern-Triglyzeride

Den größten Teil des Tages befindet sich unser Körper in einem postprandialen Zustand. Das liegt daran, dass die metabolisch-bedingten postprandialen Lipidveränderungen bis zu 10 Stunden anhalten können und die überwiegende Anzahl der Menschen mindestens drei Mahlzeiten am Tag einnimmt (MOHANLAL & HOLMAN 2004). Ein verzögerter TG-Metabolismus, sei er genetisch oder durch erworbene Erkrankungen bedingt, bzw. die Prädisposition zur Produktion von atherogenen Remnant-Partikeln oder kleinen dichten LDL-C und HDL-C-Partikeln, führt zum oxidativen Stress und zur vaskulären Inflammation (JAMES 2007).

Eberly et al. und Miller et al. stellten 2003 eine hohe Korrelation zwischen Nüchtern- und Nicht-Nüchtern-Triglyzeriden fest. Ein Nüchtern-Spiegel von $< 90\text{mg/dl}$ ist laut ihnen ein verlässlicher Prädiktor für eine kontrollierte postprandiale Triglyzerid-Antwort. Die Physicians` Health Study (PHS) und die Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) zeigten eine Assoziation erhöhter postprandialer Triglyzeride als Risikofaktor für ein erhöhtes Myokardinfarktrisiko. Dieses steigt um 40% pro 100mg/dl Triglyzeridanstieg (GAZIANO 1997). Makroskopisch untermauert werden diese Ergebnisse durch die Assoziation postprandialer TG-Konzentrationen mit der Atherosklerose der Karotiden (TENO et al. 2000).

Retrospektive Datenanalysen der Women`s Health Study und der Copenhagen City Heart Studie zeigten, dass die höchste Assoziation der Triglyzeridwerte mit kardiovaskulären Ereignissen bei vier Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme liegt (BANSAL et al. 2007, NORDESGAARD 2007). Das höchste Risiko hatten Personen, die einen nicht-nüchternen TG-Wert $\geq 5\text{mmol/L}$ aufwiesen (RIDKER 2008). Triglyzeridreiche postprandiale Lipoproteine in Verbindung mit einer individuellen Prädisposition zur Produktion von cholesterolreichen Remnants sowie kleinen, dichten LDLs und HDLs und einem verzögertem Metabolismus führen zu einer intensivierten und verlängerten Exposition der Gefäßwände mit atherogenen Partikeln. Die Expositionsdauer und -stärke spiegeln sich in der Höhe der postprandialen Werte wieder, was deren größere Prädiktivität für das kardiovaskuläre Risiko gegenüber Nüchtern-Werten zu unterstreichen vermag (BANSAL et al. 2007, NORDESGAARD 2007). Bestätigt wird diese Beobachtung durch eine Norwegische Studie mit weiblichen Probanden, welche belegt, dass Nicht-Nüchtern-Triglyzeride von $> 3,5\text{mmol/L}$ gegenüber Spiegeln von

< 1,5mmol/L mit einem 5-fach erhöhtem KHK-Risiko und einem 2-fach erhöhten allgemeinem Mortalitätsrisiko einhergehen (STENSFOLD 1993). Bei Frauen scheint dabei eine höhere prädiktive Wertigkeit der nicht nüchternen TG in Bezug auf KHK und MI vorzuliegen als bei Männern. Das lässt sich aus Subgruppenanalysen der Copenhagen City Heart Studie schließen (NORDESTGAARD 2007). Als ein Charakteristikum der Insulinresistenz treten erhöhte Nüchtern-Triglyzeride und eine postprandiale Hyperlipidämie auch bei Diabestes mellitus und abdominaler Fettleibigkeit auf (SHARRETT et al. 2001). Des Weiteren erreichen ca. 60% der Diabetiker den maximalen Triglyzeridwert erst 6-8 Stunden postprandial, während Personen ohne Diabetes mellitus diesen meist nach 4 Stunden erreicht haben (MOHANLAL & HOLMAN 2004).

Intraindividuelle Schwankungen der prä- und postprandialen Triglyzeride sind kurz- wie langfristig neben der Ernährung auch auf körperliche Betätigung und die Zufuhr von Nikotin oder Alkohol zurückzuführen (GILL et al. 2001, KARPE 1997). Auch Alter, BMI und ethnische Herkunft sowie ein fallender Östrogenspiegel bei Frauen im Klimakterium scheinen langfristig Einfluss zu nehmen (MOHANLAL & HOLMAN 2004).

2.4 Medikamentöse Therapie mit Statinen

Statine reduzieren das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung und sind somit bei allen Patienten mit stabiler KHK indiziert (STONE et al. 2013). 2002 konnten Jackevicius et al. jedoch in einer US-amerikanischen Kohortenstudie darlegen, dass insbesondere ältere Patienten, welche Statine im Rahmen der Primär- oder Sekundärprävention verschrieben bekommen hatten, diese nicht oder nur kurzfristig regelmäßig einnahmen. Dies ist insbesondere deshalb bedeutsam, da erst nach einer 1-2-jährigen Therapietreue der maximale Benefit der Statine bezüglich der Morbiditäts- und Mortalitätssenkung bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen erreicht ist. Nur 40% der Patienten mit akutem Koronarsyndrom, 36% der Patienten mit chronischer KHK und sogar nur 25% der Patienten aus der Primärprävention nahmen die verschriebenen Lipidsenker regelmäßig über 2 Jahre ein, wodurch die Bedeutung einer guten Aufklärung der Patienten nochmals unterstrichen wird.

Unbestritten zählen Statine zur leitlinienkonformen Therapie und Kliniker müssen insbesondere das kardiovaskuläre Risiko bei Patienten einschätzen können, die bereits eine Statin-Therapie erhalten. Es ist von Bedeutung, dass sich das Lipid-assoziierte Risiko

zwischen mit Statinen behandelten und nicht behandelten Gruppen unterscheidet. In der Treating to New Targets (TNT) Kohorte war Apolipoprotein B (ApoB) in der mit Statinen therapierten Gruppe kein prädiktiver Marker mehr (MORA et al. 2012). Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse von Statin-Studien zeigte, dass die Assoziationen der Konzentrationen von LDL-C, ApoB und Nicht-HDL-C (welches TG beinhaltet) zu kardiovaskulären Ereignissen in den Patienten mit Statin-Therapie bestehen bleibt. Die Stärke dieser Assoziation war jedoch für Nicht-HDL-C größer als für LDL-C und ApoB (BOECKHOLDT et al. 2012).

Diese Aspekte unterstreichen die Bedeutung und potentielle klinische Relevanz des Zusammenhangs der Serum-TG zur Risikoprädiktion bei mit Statinen behandelten Patienten mit stabiler KHK (JACKSON et al. 2011, CHAPMAN et al. 2011, M. MILLER et al. 2011, BOREN et al. 2014, S. MORA et al. 2012, GITT et al. 2010, RIDKER et al. 2008).

2.5 FRAGESTELLUNG UND ZIEL DER ARBEIT

Motiviert durch die einleitend erwähnten Studien zur Bedeutung nicht-nüchtern gemessener Triglyzeride für das kardiovaskuläre Risiko wurde die prospektive Homburg Cream & Sugar (HCS) Studie durchgeführt. Um die Beurteilung postprandialer Triglyzeride simultan mit der Messung des Glukosemetabolismus zu ermöglichen, wurde im Rahmen einer Pilotstudie ein standardisiertes, kombiniertes Testprotokoll entworfen. Dieser orale Triglyzerid- und Glukosetoleranztest (OTT / OGT) wurde konsekutiv bei 514 Patienten mit koronarangiographisch gesicherter, klinische stabiler KHK eingesetzt.

Der Einschluss der Patienten und die Testdurchführung erfolgten gemeinsam mit zwei weiteren medizinischen Doktoranden der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. med. U. Laufs in der Klinik für Innere Medizin III - Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes. Dies waren Frau Dr. med. S. Groenewold und Herr Dr. med. M. Fritsch.

Hauptziel der HCS Studie war es festzustellen, ob Parameter des postprandialen Triglyzerid-Stoffwechsels im Vergleich zu den Nüchtern-Werten eine verbesserte kardiovaskuläre Risikoprädiktion ermöglichen.

In der vorliegenden Promotionsarbeit sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- 1.) Sind die Nüchtern-Triglyzeridkonzentrationen prädiktiv für das ereignisfreie Überleben bei Patienten mit stabiler KHK?
- 2.) Korreliert die postprandiale Triglyzeridkinetik mit dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen?
- 3.) Falls sich eine Assoziation der TG mit Ereignissen zeigt, sind Triglyzeride ein unabhängiger Risikomarker oder ist die Assoziation abhängig von den Komponenten des metabolischen Syndroms?

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Studiendesign

3.1.1 Allgemeines

Die Homburg Cream & Sugar (HCS) Studie ist eine monozentrische, klinische, prospektive Beobachtungsstudie bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit (KHK) mit dem primären Ziel, die prognostische Bedeutung des postprandialen Triglyzeridstoffwechsels im Vergleich zu den Nüchtern-Werten für das kardiovaskuläre Risiko bei diesen Patienten zu erforschen. Ein weiteres Hauptziel ist, die Korrelation verschiedener Parameter des Triglyzeridstoffwechsels mit den zur Entstehung und Progredienz der koronaren Herzerkrankung führenden kardiovaskulären Risikofaktoren zu analysieren.

Im Rahmen der HCS-Studie wurden begleitend zur Messung der Triglyzerid- und Glukosetoleranz bei allen Patienten Anamnese, Risikofaktoren und kardiovaskuläre Medikation erfasst sowie im Rahmen der klinischen Untersuchung Körpergröße, Körpergewicht, Taillen- und Hüftumfang, Blutdruck und Puls manuell bestimmt.

Die gesamte Studienpopulation wurde über einen Zeitraum von 48 Monaten prospektiv telefonisch nachbefragt. Dabei wurden Änderungen der Medikation, das Neuauftreten eines Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Symptome sowie kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Krankenhausbehandlung wegen instabiler Angina pectoris, Koronarrevaskularisation, Myokardinfarkt oder kardiovaskulär bedingter Tod) über einen standardisierten Fragebogen telefonisch erfasst.

Die HCS-Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes genehmigt (AZ: 170/07) und hat die internationale Studienkennziffer NCT00628524 (clinicaltrials.gov). Ferner erfolgte die Studie gemäß Richtlinien der Deklaration von Helsinki (Revidierte Fassung von 2008). Die Erfassung und Auswertung der patientenbezogenen Daten erfolgte unter Berücksichtigung des Datenschutzgesetzes. Eine schriftliche Einwilligungserklärung aller Probanden nach ausführlicher ärztlicher Aufklärung wurde als generelle Voraussetzung für die Teilnahme eingeholt.

3.1.2 Studienkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien

In die HCS-Studie wurden von Februar 2008 bis Juli 2009 514 Probanden mit symptomatischer KHK eingeschlossen, darunter 426 Männer im Alter von 36-87 Jahren und 88 Frauen im Alter von 43-85 Jahren. Alle Teilnehmer befanden sich bei Studieneinschluss

aufgrund einer Koronarangiographie in stationärer Behandlung in der Inneren Medizin III des Universitätsklinikums des Saarlandes (UKS) in Homburg / Saar und stammten daher überwiegend aus dem Saarland oder der Rheinland-Pfalz. Die Rekrutierung erfolgte noch am selben Tag der Koronarangiographie.

Einschlusskriterien für alle Probanden waren eine koronarangiographisch nachgewiesene, klinisch stabile koronare Herzerkrankung (KHK) sowie deren Einwilligung (vgl. **Abb. 3.1**).

Ausschlusskriterien waren ein akuter (d.h. weniger als 4 Wochen zurückliegender) Myokardinfarkt, eine geplante oder in den letzten sechs Wochen durchgeführte Herz-Operation sowie das Vorliegen einer schweren Herzinsuffizienz NYHA-Klasse IV mit einer Ejektionsfraktion von unter 35% oder eine aktuelle kardiale Dekompensation. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten mit endokrinen Krankheitsbildern wie einer manifesten Hyperthyreose und Patienten mit einer Nahrungsfettintoleranz, einer anamnestischen schweren Unverträglichkeit für Milchprodukte, schweren Leber- und Nierenfunktionstörungen (gemessen an deutlich erhöhten Transaminasen bzw. der Kreatininkonzentration im Serum), malignen Grunderkrankungen oder chronischem Alkoholabusus.

3.1.3 Testdurchführung

Die Testdurchführung erfolgte anhand eines Testprotokolls, welches in **Abb. 3.2** illustriert ist.

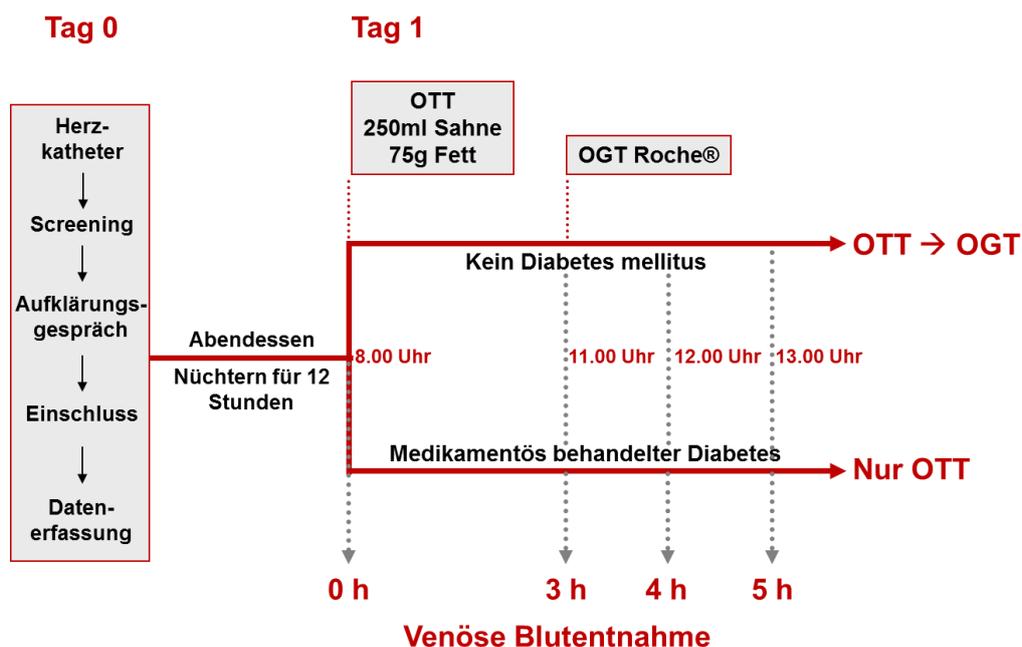


Abb. 3.2 Ablauf des metabolischen Testprotokolls in der HCS-Studie
OTT = Oraler Triglyzeridtoleranztest; OGT = Oraler Glukosetoleranztest.

Am Vortag des Triglyzeridtoleranztests erfolgte nach der Koronarangiographie und damit Sicherung oder Bestätigung der Diagnose einer KHK die ausführliche Aufklärung des Patienten über die geplante Studie und den Testablauf sowie die Einholung des schriftlichen Einverständnisses. Um 18 Uhr des Vortages erhielten alle Patienten ein übliches kaltes Krankenhausabendessen, ab 20 Uhr waren sie bis auf Wasser und ungesüßten Tee nüchtern. Am Morgen des Testtages wurde nach einer 12-stündigen Nüchternperiode der orale Triglyzeridtoleranztest (OTT) durchgeführt. Bei Patienten ohne behandelten Diabetes erfolgte eine Kombination mit einem standardisierten oralen Glukosetoleranztest (OGT) zur Eruiierung der Glukosetoleranz. In Pilotstudien zur geplanten Untersuchung hatte sich gezeigt, dass es bei gleichzeitiger Gabe des OTT und des OGT zu einer relevanten Beeinflussung des Tests im Sinne einer Reduktion des maximalen postprandialen TG-Anstiegs kommt. Dies ist einem Insulin-indizierten Abfall der intestinalen ApoB48-enthaltenen Lipoproteine und Aktivierung der Lipoproteinlipase zuzuschreiben (PAVLIC et al. 2010), so dass im Rahmen der HCS-Studie das im Folgenden beschriebene sequentielle Testverfahren zum Einsatz kam.

Nach Entnahme der Nüchtern-Blutwerte („Baseline-Parameter“) aus einer peripheren Armvene und der anschließenden, beaufsichtigten Ingestion des Testgetränkes für den OTT innerhalb von 5-10 Minuten folgten zu den Stunden 3, 4 und 5 weitere Blutentnahmen zur Bestimmung des postprandialen Glukose- und Insulinspiegels sowie der TG-Konzentrationen. Bei der Nüchtern-Blutentnahme wurden zusätzlich die Bestimmung von GOT, GPT, Kreatinin, CRP, TSH, Blutbild und HbA1c durchgeführt, sofern diese Daten nicht bereits vom Aufnahmetag vorlagen. Die Kontrolle dieser Werte diente dazu, Blutbildstörungen oder Infekte, Leber-, Nieren- und Schilddrüsenfunktionsstörungen auszuschließen. Die Patienten, bei denen ein sequentielles Testprotokoll durchgeführt wurde, erhielten direkt nach der 3h-Blutentnahme zusätzlich den OGT. Wenn bei den Patienten ein Diabetes nur anamnestisch bekannt war bzw. eine gestörte Glukose-Toleranz mit Nüchtern-Blutzuckerwerten von 110 bis 125mg/dl vorlagen und die Glukose-Toleranz mittels OGT geprüft werden sollte, erfolgten zusätzliche manuelle Blutzuckerbestimmungen, um relevante Hyperglykämien auszuschließen.

Während des 5-stündigen Testverlaufes durften nur Wasser und ungesüßter Tee getrunken werden. Das Ausmaß der körperlichen Aktivität sollte dem alltäglichen Maß ohne

übermäßige Mobilisation entsprechen. Mit dem Ende des Tests um die Mittagszeit wurden die Verhaltensregeln und die Nahrungskarenz aufgehoben.

3.1.4 Testgetränke

3.1.4.1 Oraler Triglyzeridtoleranztest (OTT)

Bei der Auswahl eines geeigneten Testgetränkes für den OTT war ein hoher Fettgehalt Grundvoraussetzung. Neben einer guten Verträglichkeit und leichten Verfügbarkeit zählte auch ein geringer Kostenfaktor zu den Hauptanforderungen. In der Literatur wird für die Fettbelastung häufig Schlagsahne verwendet. Nach verschiedenen Voruntersuchungen erschien die Landliebe Schlagsahne für die Studie am geeignetsten (Geschmack & Haltbarkeit).

Die Landliebe Schlagsahne enthält folgende durchschnittliche Kalorien und Nährwerte (www.landliebe.de/produkte/schlagsahne_195.html):

| Durchschnittliche Nährwerte | pro 100 g bzw. 100 ml |
|-------------------------------|-----------------------|
| Brennwerte | 1276 kJ / 310 kcal |
| FETT | 32,0 g |
| - davon gesättigte Fettsäuren | 21,0 g |
| Kohlenhydrate | 3,1 g |
| - davon Zucker | 3,1 g |
| Eiweiß | 2,3 g |
| Ballaststoffe | 0,0 g |
| Natrium | 0,04 g |

Tab. 3.1 Nährwerte der Landliebe Schlagsahne

Der Fettsäuregehalt der Milch ist abhängig von der Fütterung der Milchkuh, die durch jahreszeitliche Gegebenheiten bestimmt wird und dadurch in geringen Grenzen variabel ist. Geringe Schwankungen des Fettgehaltes zwischen 31,9g und 32,5g pro 100g wurden für die Testergebnisse des OTT als unerheblich angesehen. Das Gleiche galt für die geringen Schwankungen der Eiweißzusammensetzung in Abhängigkeit von der Laktationsperiode der Milchkuh. Die angegebenen Kohlenhydrate stammen aus der in der Milch vorkommenden Laktose. Der Zusatz des Stabilisators Carrageen, welcher ein Aufräumen der Sahne

vermeiden soll, hat keinen Einfluss auf den Nährstoffgehalt der Sahne. Carrageen ist die einzige künstlich zugesetzte Substanz (FRIESLANDCOMPANY, GERMANY 02/2010).

Jeder Patient erhielt eine identische Menge von 250ml (entsprechend 75g Fett) ungezuckerter, ungeschlagener, gekühlter Sahne als Testgetränk.

3.1.4.2 Oraler Glukosetoleranztest (OTT)

Zur Durchführung des oralen OTT wurde der standardisierte *ACCU-CHEK Dextro® O.G-T.* (Fa. Roche) verwendet (FACHINFORMATION 12/04). Die in den 300ml „Glukosesirup“ enthaltenen Mono- und Oligosaccharide werden im Körper durch enzymatische Spaltung in 75g wasserfreie Glukose umgewandelt (entspricht 300kcal) und dann verstoffwechselt. Die Glukosekonzentration wurde im venösen Blutplasma analysiert. Die Beurteilung der Glukosetoleranz der Patienten erfolgte nach den Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) für nicht schwangere Personen (FACHINFORMATION DEXRO® 12/04):

| | |
|--|--|
| Normale Glukosetoleranz | 2-h-Wert < 140mg/dl (7,8mmol/l) |
| „Gestörte Glukosetoleranz“ (Impaired Glucose Tolerance / IGT) | 2-h-Wert < 200mg/dl (11,1 mmol/l), aber ≥ 140mg/dl (7,8 mmol/l) |
| Diabetes mellitus / DM | 2-h-Wert ≥ 200mg/dl (11,1 mmol/l) |

Tab. 3.2 Grenzwerte der Glukosetoleranz

3.1.5 Behandlung der Blutproben und Laboranalysen

Nach der Probenentnahme wurden die Blutröhrchen per Rohrpost in die Abteilung für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des UKS (Zentrallabor) zur Analytik versandt. Eine bei jeder Blutentnahme zusätzlich abgenommene Serummonovette wurde zum Anlegen einer Biobank direkt kühl gelagert und im Anschluss an den Test bei 2500 Umdrehungen/min 10min lang zentrifugiert (Heraeus Labofuge 400R). Anschließend wurde das Serum in Eppendorfgefäße überführt und im kardiologischen Forschungslabor für spätere Analysen bei -20°C tiefgefroren.

Im Zentrallabor kamen folgende Analysemethoden zum Einsatz:

| <u>Parameter</u> | <u>Methode</u> |
|-------------------|--|
| Glukose | Hexokinase |
| Cholesterin | CHOD-PAP |
| HDL-Cholesterin | Enzymatischer Test HDL-C plus 3. Generation |
| Triglyceride | GPO-PAP |
| CRP | Turbidimetrie |
| GOT & GPT | UV-Kinetiktest nach Myrik |
| Kreatinin | Jaffe'-Methode |
| Insulin | Chemilumineszenz |
| TSH | Chemilumineszenz |
| Kleines Blutbild | Messung |
| HbA _{1c} | HPLC |

Tab. 3.3 Laborchemische Analysemethoden

Anhand der gemessenen Werte wurden zusätzlich der HOMA-Index und die LDL-Cholesterinkonzentration errechnet. Der HOMA-Index ist ein Parameter zur Einschätzung der Insulinsensibilität. Dabei sind Werte > 2,5 hinweisend auf eine gestörte Glukosetoleranz. Die Berechnung erfolgte nach MATTHEWS et al. (1985):

$$\text{HOMA-Index} = \text{Nüchtern-Insulin } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Nüchtern-Blutzucker } (\text{mg/dl}) / 405$$

Die Kalkulation des LDL-Cholesterins erfolgte anhand der Friedewaldformel (1972) durch Einsatz der Nüchtern-Konzentrationen von Gesamt- und HDL-Cholesterin sowie Triglyzeriden:

$$\text{LDL-Wert } (\text{mg/dl}) = \text{GC } (\text{mg/dl}) - \text{HDL } (\text{mg/dl}) - \text{TG } (\text{mg/dl}) / 5$$

Da bei Nüchtern-TG-Konzentrationen von $> 400\text{mg/dl}$ die Friedewaldformel nicht mehr zuverlässig ist, wurde bei Probanden mit höheren Nüchtern-TG-Konzentrationen eine direkte LDL-C-Bestimmung mittels Ultrazentrifugation im Zentrallabor durchgeführt.

3.2 Anamneseerhebung

Anhand eines für die HCS-Studie erstellten elektronischen Anamnesebogens fand die PC-gestützte Erhebung von Basisdaten, die Erfassung der Krankengeschichte und der kardiovaskulären Risikofaktoren sowie der aktuellen Medikation am Patientenbett statt. Dies erfolgte immer unter gleichzeitiger Einbeziehung von Patient und der vorliegenden Krankenakte. Bei Unklarheiten wurde in Einzelfällen der betreuende Hausarzt oder Kardiologe kontaktiert.

Die Dokumentation der Daten erfolgte mit der Software Microsoft Excel 2003. Am Patientenbett wurden jeweils zwei Blätter des Dokuments ausgefüllt.

Die erste Seite enthielt folgende Informationen: Probandennummer, Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht und Datum der Studienteilnahme sowie der Name des Kardiologen und des Hausarztes. Mit Hilfe von Formeln wurden anhand des Testdatums direkt die Termine für die telefonischen Nachbefragungen errechnet. Um diese zu ermöglichen, wurden Adresse und Telefonnummer ebenfalls festgehalten. Ferner wurde dokumentiert, ob nur ein OTT oder ein sequentieller Test durchgeführt wurde. Um möglichst zügig auf die Befunde der Klinik zugreifen zu können, wurden zusätzlich Patientenfallnummer und die Befundnummer der Koronarangiographie gespeichert. Schließlich gab es ein Freitextfeld für besondere Anmerkungen, z.B. ob ein Patient Nebenwirkungen des Testgetränks hatte.

Auf dem zweiten Blatt wurde zunächst die mit dem Patienten durchgeführte Anamnese dokumentiert. Zuerst wurden kardiovaskuläre Vorerkrankungen des Patienten erfragt. Dabei bezog sich die Anamnese auf die Verhältnisse vor dem aktuellen Krankenhausaufenthalt. Erfasst wurden:

- Zurückliegender Myokardinfarkt (MI) und Zeitpunkt seines Auftretens
(bei mehreren Herzinfarkten Zeitpunkt des letzten)
- Zustand nach perkutaner Koronarintervention (PCI)
- Zustand nach aortokoronarer Bypass-Operation (ACB-Operation)
- Zustand nach Apoplex / transitorisch-ischämischer Attacke (TIA)

- Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

Im Anschluss wurden die kardiovaskulären Risikofaktoren erfragt:

- positive Familienanamnese (→ kardiovaskuläre Erkrankung wie KHK, MI, Apoplex bei Verwandten 1. Grades (männlich < 55 Jahre bzw. weiblich < 65 Jahre) (FIHN et al. 2012, MONTALESCOT et al. 2013))
- Raucher/ Ex-Raucher (Abstinenz seit mindestens einem Jahr) / Nie-Raucher
- Diabetes mellitus nach NCEP-ATP III 2002
 - Nüchtern-Glukose $\geq 126\text{mg/dl}$
 - Antidiabetische Therapie (Insulin, orale Antidiabetika, Diät)

In der Datenauswertung der HCS-Studie wurde ein Diabetes mellitus Typ II angenommen, wenn bereits ein Diabetes mellitus vorbekannt war und behandelt wurde oder entsprechend der Leitlinien der American Diabetes Association der Nüchtern-Glukose-Wert $\geq 126\text{mg/dl}$, der HbA1c-Wert $> 6,5\%$ oder der 2 Stunden-Glukose-Wert nach oGTT $\geq 200\text{mg/dl}$ lag.

- Systemische arterielle Hypertonie nach NCEP-ATP III 2002
 - RR $\geq 140\text{mmHg}$ systolisch bzw. $\geq 90\text{mmHg}$ diastolisch
 - Patienten unter antihypertensiver medikamentöser Therapie
- Hyperlipidämie nach NCEP-ATP III 2002
 - Hypercholesterinämie $\geq 200\text{mg/dl}$
 - Hypertriglyzeridämie $\geq 150\text{mg/dl}$
 - LDL-Cholesterin $\geq 130\text{mg/dl}$
 - Patienten unter lipidsenkender medikamentöser Therapie

Des Weiteren wurde die medikamentöse Therapie der Patienten erfasst. Ausschlaggebend war in diesem Fall die Medikation bei Entlassung. Dokumentiert wurde die Einnahme folgender Medikamentengruppen:

- Thrombozytenaggregationshemmer (Acetylsalicylsäure, Clopidogrel u.a.)
- β -Blocker (inkl. Differenzierung nach Kardioselektivität)
- ACE-Hemmer oder AT₁-Rezeptor-Blocker
- Diuretika (inklusive Vermerk, ob es sich um Thiaziddiuretika handelte)

- Statine oder andere Lipidsenker
- Hormonpräparate (inkl. Schilddrüsenhormonsubstitution)

Ferner wurden die Patienten gefragt, an wie vielen Tagen der Woche sie frisches Obst und Gemüse essen, ob sie mehr oder weniger als 3x pro Woche Alkohol trinken und ob pflanzliche Nahrungsergänzungsmittel wie Sterole eingenommen werden.

3.3 Koronarangiographie und Lävokardiographie

Folgende Daten wurden dem Herzkatheterbefund der Studienpatienten entnommen:

- linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)
- KHK-Grad
- durchgeführte Interventionen und deren Art
- geplante Re-Koronarangiographie im Verlauf

Die Auswertung der Koronarangiogramme erfolgte mittels quantitativer Angiographie im Herzkatheterlabor durch die Untersucher. Eine signifikante koronare Herzerkrankung wurde dabei definiert als eine $\geq 50\%$ ige Stenose in einer der drei großen Koronararterien oder in einem größeren Seitenast. Der Schweregrad der Erkrankung wurde nach der Anzahl der befallenen Arterien als koronare 1-Gefäß-, 2-Gefäß- oder 3-Gefäß-Erkrankung erfasst. Eine zusätzliche Hauptstambeteiligung im Sinne einer mindestens 50%igen Stenose wurde als KHK-4 dokumentiert. Sichtbare diffuse Plaquebildungen ohne hämodynamisch relevante Stenosen galten als KHK-0. Ferner wurden die durchgeführten Koronarinterventionen differenziert in Ballondilatation (perkutane transluminale Koronarangioplastie / PTCA), eine mit der PTCA kombinierte Stentimplantation (inkl. Unterscheidung Bare Metal Stent / BMS und Drug-Eluting Stent / DES) oder die Behandlung mit einem Medikamenten-beschichteten Ballon (DEB).

Bei den meisten Patienten ging der Koronarangiographie eine Ventrikulographie voraus.

Die lävokardiographisch bestimmte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) wurde - mit der Kennzeichnung 'postextrasystolisch gemessen' ja / nein - in den HCS-Datensatz übernommen. Ursächlich für eine nicht durchgeführte Ventrikulographie waren meist Einschränkungen zur Kontrastmittelgabe (z.B. Niereninsuffizienz) oder eine erst kürzlich durchgeführte Lävokardiographie.

In diesen Fällen wurde die LVEF aus der Voruntersuchung aufgenommen. Bei Patienten ohne Lävokardiographie wurde die linksventrikuläre Funktion aus einer echokardiographischen Voruntersuchung errechnet, sofern diese nicht länger als 6 Monate zurück lag. Zum Einsatz kam hier die Formel nach TEICHHOLZ et al. (1976):

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

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

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

3.4 Messungen am Patientenbett

3.4.1 Puls und Blutdruck

Die Bestimmung des Pulses erfolgte in Ruhe an der Arteria radialis über 15 Sekunden. Bei Vorliegen von Herzrhythmusstörungen wurde die Auszählung auf einen Zeitraum von 60 Sekunden erweitert.

Die Messung des arteriellen Blutdrucks erfolgte nach mindestens fünfminütiger Ruhepause am sitzenden Patienten manuell nach der Methode von Riva Rocci (RR) unter Zugrundelegung der aktuellen ESC- und ESH-Leitlinien (MANCIA et al. 2007).

Entsprechend der NCEP-ATP III-Klassifikation galt ein RR ≥ 140 mmHg systolisch bzw. ≥ 90 mmHg diastolisch als Bluthochdruck.

3.4.2 Body-Mass-Index (BMI) & Waist-to-Hip-Ratio (WHR)

Der BMI ist ein Maß für das relative Körpergewicht. Für seine Berechnung wurden Größe und Gewicht aller Patienten mittels einer geeichten Messlatte bzw. Waage manuell bestimmt. Beim Messen und Wiegen der Körpergröße bzw. des Körpergewichts wurden Kleidung und Schuhwerk mitberücksichtigt. Der Body-Mass-Index wird wie folgt berechnet:

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

| | |
|----------------------------|-----------------------------|
| Untergewicht | < 18,5 |
| Normalgewicht | 18,5 – 24,9 |
| Übergewicht | ≥ 25 |
| ○ Präadipositas | 25 – 29,9 |
| ○ Adipositas Grad I | 30 – 34,9 |

| | |
|------------------------------|------------------|
| ○ Adipositas Grad II | 35 – 39,9 |
| ○ Adipositas Grad III | ≥ 40 |

Tab. 3.4 Adipositas-Klassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI (nach WHO 2000)

Die Waist-to-Hip-Ratio (WHR) spiegelt die Körperfettverteilung, insbesondere die Masse an abdominell vorliegendem viszeralem Fettgewebe, besser wieder als der BMI und wurde daher ebenfalls erfasst. Sie errechnet sich aus folgender Formel:

$$\text{Waist to Hip-Ratio} = \text{Taillenumfang (cm)} / \text{Hüftumfang (cm)}$$

| | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Abdominelle Adipositas nach WHR <ul style="list-style-type: none"> • Frauen • Männer | <ul style="list-style-type: none"> ≥ 0,85 ≥ 1,0 |
| <ul style="list-style-type: none"> • Abdominelle Adipositas <ul style="list-style-type: none"> • Frauen • Männer | <ul style="list-style-type: none"> > 102 cm > 88 cm |

Tab. 3.5 Klassifikation der abdominellen Fettleibigkeit anhand der WHR und des Taillenumfangs (nach ALBERTI et al. 2009)

Der Taillenumfang wurde in Expiration an der schmalsten Körperstelle in Höhe des Bauchnabels, der Hüftumfang an der breitesten Körperstelle in Höhe des Trochanter major gemessen. Beide Umfangsmessungen erfolgten mit einem flexiblen Maßband an der aufrecht stehenden, im entsprechenden Bereich unbedeckten Person.

3.5 Telefonische Nachbefragung und Erfassung der Endpunkte

Die Patienten der HCS-Studie wurden nach 12, 24 und 48 Monaten telefonisch durch zwei - gegenüber den metabolischen Testergebnissen verblindeten - Studienassistentinnen des kardiologischen Forschungslabors standardisiert nachbefragt. Der Fragenkatalog enthielt hierbei neben dem Datum des Follow-Up und der Aktualisierung der Kontaktinformationen sowie der Information zu den behandelnden Ärzten weitere studienrelevante Parameter, die erfasst und in die Datenbank eingepflegt wurden (**Tab. 3.6**).

| | |
|---|---|
| Symptome | <ul style="list-style-type: none"> • Belastungsdyspnoe (NYHA-Stadium) • Angina Pectoris (CCS-Stadium) • Nykturie (> 1x / Nacht) oder Beinödeme • Gehstrecke (m) • Moderate körperliche Aktivität > 5x pro Woche • Körperlich anstrengende Tätigkeit > 4h pro Woche • Gewichtsveränderung in den letzten 6 Monaten • Häufige Blutdruckentgleisungen |
| Änderungen der medikamentösen Therapie | <ul style="list-style-type: none"> • Beendigung einer Statin-Therapie • Änderung/ Beginn einer antidiabetischen Therapie |
| Kardiovaskuläre Ereignisse und Krankenhausaufenthalte | <ul style="list-style-type: none"> • Krankenseinweisung <ul style="list-style-type: none"> ○ allgemein ○ kardiovaskulär ○ Re-Koronarangiographie mit oder ohne Intervention inklusive deren Art <ul style="list-style-type: none"> ➤ De novo- oder Re-Stenose ➤ Myokardinfarkt ➤ Komplikationen ➤ ACB-OP ➤ TIA/ PRIND/ Apoplex |
| Tod und dessen Ursache | <ul style="list-style-type: none"> • Extrakardial • Kardiovaskulär <ul style="list-style-type: none"> ○ Tödlicher MI ○ Plötzlicher Herztod ○ Andere kardiovaskuläre Ursache |

Tab. 3.6 Erhobene Parameter in der telefonischen Nachbefragung

Die Angina Pectoris (AP) wurde nach der CCS-Klassifikation eingeteilt (HEROLD et al. 2008):

0: stumme Ischämie

I: Keine AP bei normaler körperlicher Belastung, AP bei schwerer körperlicher Anstrengung

- II: Geringe Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP
- III: Erhebliche Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP
- IV: AP bei geringster körperlicher Belastung oder Ruheschmerzen

Die Belastungsdyspnoe wurde nach der NYHA-Klassifikation eingeteilt (HEROLD et al. 2008):

- Stadium I: Keine Beschwerden
- Stadium II: Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung
- Stadium III: Beschwerden bei bereits leichten körperlichen Belastungen
- Stadium IV: Beschwerden in Ruhe

Die präventive körperliche Aktivität in der telefonischen Nachbefragung wurde entsprechend der Interheart-Studie in zwei Stufen eingeteilt (YUSUF 2004):

- Stufe I: regelmäßige moderate körperliche Aktivität (z.B. schnelles Spaziergehen, Walking, Radfahren, Gartenarbeit) an den meisten Tagen der Woche
- Stufe II: Intensive körperliche Aktivität ≥ 4 Stunden / Woche
(z.B. Sport, Laufen, Schwimmen)

Es wurde erhoben, ob der Patient seit dem stationären Aufenthalt oder der letzten Nachbefragung hospitalisiert wurde. Dabei wurde differenziert zwischen kardiovaskulär bedingten und anderweitigen Krankenhausaufnahmen. Bei den kardiovaskulär bedingten Krankenhausaufnahmen wurde der genaue Grund der Aufnahme erhoben und ob eine Re-Koronarangiographie durchgeführt worden ist - inklusive Ort und Datum. Bei allen kardiovaskulären Krankenhausaufnahmen oder in Zweifelsfällen wurden medizinische Unterlagen (v.a. Arztbriefe, Herzkatheterbefunde) gesichtet, um zu entscheiden, ob ein kardiovaskuläres Ereignis aufgetreten war oder nicht. Bei allen geplanten und ungeplanten Koronarangiographien wurde vermerkt, ob es sich um eine Re-Stenose oder De-novo-Stenose handelte und ob eine Intervention durchgeführt werden musste. Ferner wurde erhoben, ob eine instabile Angina Pectoris oder ein Myokardinfarkt vorlag, eine Bypassoperation durchgeführt werden musste, ob eine kardiale Dekompensation, schwere Rhythmusstörungen mit Notwendigkeit einer Reanimation oder Schrittmacherimplantation, ein Schlaganfall oder ähnliche Symptome aufgetreten waren. Auch alle extrakardialen vaskulären Ereignisse, z.B. Verschlüsse und Interventionen an den Beinarterien,

Nierenarterien, Mesenterialarterien, gehirnversorgenden Arterien, Lungenembolien etc. wurden dokumentiert und in jedem Fall mit medizinischen Befunden verifiziert.

Die kardiovaskulären Ereignisse wurden nach aktueller Praxis eingeteilt. Als instabile Angina Pectoris galt jede neu aufgetretene, verschlechterte oder Ruhe-Angina. Ein akuter Myokardinfarkt wurde diagnostiziert, wenn instabile Angina Pectoris, Troponin-Erhöhung und / oder infarkttypische EKG-Veränderungen vorlagen. Ein akutes Koronarsyndrom wurde definiert als instabile Angina Pectoris und / oder Myokardinfarkt. Ein major adverse cardiovascular event (MACE) wurde definiert als ungeplante Koronarrevaskularisation (PTCA oder Bypass-OP), Myokardinfarkt und / oder kardiovaskulärer Tod. Im Fall, dass Patienten verstorben waren, wurde fremdanamnestic oder mit Hilfe der behandelnden Ärzte und in Einzelfällen unter Einsatz des Standesamts erhoben, wann und woran der Patient verstorben war. Wenn eine kardiovaskuläre Todesursache gesichert worden war oder am wahrscheinlichsten vorlag, wurde zwischen plötzlichem Herztod, tödlichem Myokardinfarkt und sonstigen kardiovaskulären Todesursachen differenziert.

Der primäre kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt war die Kombination aus kardiovaskulär bedingtem Tod und kardiovaskulär bedingter Hospitalisation wegen akutem Koronarsyndrom (Definition vgl. THYGESEN et al. 2007, ANDERSON et al. 2013), ungeplanter, symptominduzierter Koronarangiographie und -revaskularisation inkl. Bypass-Operation.

3.6 *Statistische Analysen*

Die Stichprobenberechnungen basierten auf der in unserer Abteilung durchgeführten EPCAD-Studie (WERNER et al. 2005), der Women`s Health Study und der Copenhagen City Heart Study.

In der EPCAD-Studie erlitten 214 von 507 KHK Patienten innerhalb einer 12-monatigen Nachbefragungszeit einen primären kardiovaskulären Endpunkt. Die Women`s Health Studie zeigte, dass das Risiko, ein zukünftiges kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, im Mittel 1,48-fach höher und im obersten Terzil der Nicht-Nüchtern-TG im Vergleich zu den niedrigeren Terzilen 2,54-fach höher war. Würden diese Risikodaten zur Einschätzung von Ereignisraten in der HCS-Studie basierend auf den Resultaten der EPCAD-Studie eingesetzt werden, so würde bei einer Gesamtmenge von 516 Patienten mit 95%iger Power eine Differenz von 13% zwischen den Ereignisraten unter den TG-Terzilen mit einem α -Fehler von 1% aufgedeckt

werden. Diese Berechnung der statistischen Aussagekraft wurde eher als konservativ eingeschätzt. Erstens dürfte im Vergleich zu Studien der Primärprävention wie die Women`s Health Study (BANSAL et al. 2007) und die Copenhagen City Heart Study (NORDESTGAARD et al. 2007) aus pathophysiologischer Perspektive die Assoziation zwischen postprandialen TG-Konzentrationen und kardiovaskulärem Risiko bei KHK-Patienten stärker sein (da diese mehr Ereignisse erleiden als Patienten in der Primärprävention); zweitens dürfte die prädiktive Potenz der postprandialen TG-Konzentrationen nach einem standardisierten TG-Toleranztest größer sein als die bislang in Studien der Primärprävention erhobenen Nicht-Nüchtern-TG-Konzentrationen. Letztere Annahme ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass die Nicht-Nüchtern-TG-Konzentrationen nach einer Nahrungsaufnahme undefinierter Größe und Zusammensetzung ermittelt worden sind.

Die post-hoc durchgeführten Power-Analysen, für die ein α -Fehler von 5% angenommen wurde, konnten belegen, dass die Aussagekraft der HCS-Studie zur Aufdeckung signifikanter Unterschiede zwischen den Nüchtern-TG-Terzilen bei 96,7% und für AUC-Terzile bei 94,7% lag. Statistisch ausgewertet wurden die Nüchtern-TG-Konzentration (in mg/dl), der TG-Wert nach 3, 4 und 5 Stunden (in mg/dl), das absolute postprandiale TG-Maximum (in mg/dl), der absolute TG-Anstieg (in mg/dl) und der relative TG-Anstieg ($\text{max.TG} / \text{Nüchtern-TG} \times 100$). Des Weiteren wurde die TG-Kurve mit Hilfe der Trapezmethode (GraphPad Prism Software 5.0) zur Berechnung der 5-Stunden-Area-under-the-curve (AUC, in mg/dl/5h) und – durch Subtraktion der Baseline – zur Berechnung der inkrementellen 5-Stunden-AUC (iAUC) ausgewertet. Die Patienten wurden mit Hilfe der im Rahmen des OTT bzw. sequentiellen Testverfahrens gemessenen TG-Konzentrationen in Terzilen eingeteilt, um Analysen bezüglich der Assoziation mit Baseline-Charakteristika zu ermöglichen.

Der Kolmogorov-Smirnov-Test zeigte, dass stetige Variablen wie die Baseline Charakteristika nicht normalverteilt waren. Um Baseline- und metabolische Charakteristika unter den Patienten zu vergleichen, wurden daher der Mann-Whitney-Test für Analysen zwischen zwei Gruppen und der Kruskal-Wallis-Test für Analysen zwischen mehr als zwei Gruppen herangezogen. Kategorische Variablen wurden mit Hilfe des Fischer`s exact Tests zwischen den TG-Terzilen verglichen. Veränderungen der TG-Konzentrationen über die Zeit in diversen Patienten-Subgruppen wurden unter Zuhilfenahme eines allgemeinen linearen

Regressionsmodells für Wiederholungsmessungen und Einsatz des Wilks Lambda-Tests für Gruppenvergleiche verglichen.

Für die Zeit bis zum ersten kardiovaskulären Ereignis in der Nachbefragung wurden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt. Der log-rank-Test wurde genutzt, um statistische Unterschiede zwischen den TG-Terzilen aufzudecken. Kumulative Ereigniszahlen stellen die Summe aller definierten Endpunkte in einem TG-Terzil oder einer Patientensubgruppe dar. Vergleiche von kumulativen Ereignisraten zwischen TG-Terzilen wurden mit Hilfe von Varianzanalysen (ANOVA) gezogen, bei denen der Bonferroni als post-hoc Test zum Einsatz kam.

Multivariable, proportionale Risiko Cox Regressionsanalysen für ereignisfreies Überleben wurden durchgeführt, um herauszufinden, welche Faktoren die Assoziation zwischen den Parametern der TG-Toleranz und den kardiovaskulären Ereignissen beeinflussen. Für diesen Zweck wurde das jeweilige TG-Terzil als kategoriale Variable definiert. Alle anderen Variablen, welche in die Auswertung mit eingeschlossen wurden, wurden nach klinischer Beurteilung ausgewählt und repräsentieren die Parameter mit vermutlichem Einfluss auf die Rate kardiovaskulärer Ereignisse bzw. die TG-Serumkonzentrationen. Die so generierten statistischen Modelle wurden nach dem Einschlussverfahren gebaut und nicht durch einen schrittweisen, P-Wert orientierten, Ansatz. Die Anpassungsgüte der Cox-Regressionsmodelle wurde standardmäßig mit Hilfe von Wald-Statistiken basierend auf der $-2\log$ -Wahrscheinlichkeitsfunktion überprüft. Als zweites Gütekriterium wurde unter Annahme eines linearen Risikozusammenhangs in jedem Modell eine Berechnung der partiellen Residuen von der Software durchgeführt. Alle Modelle hatten eine akzeptable Güte.

Unter Verwendung dieser Gütekriterien wurden drei statistische Modelle erstellt. Das erste Modell schloss die Triglyzeridparameter, Alter und Geschlecht ein. Das zweite Modell betrachtete zusätzlich traditionelle Risikofaktoren (positive Familienanamnese und aktiver Nikotinabusus sowie bekannter Bluthochdruck, Hyperlipidämie und Diabetes). Das dritte Modell schloss zudem die kardiovaskuläre Medikation (Statine, Thrombozytenaggregationshemmer, ACE-Hemmer, β -Blocker), regelmäßigen Alkoholkonsum, Ergebnisse der klinischen Messungen (WHR und Blutdruck) sowie

metabolische Testergebnisse (Nüchtern-Glukose und -Insulin, HDL-C, LDL-C, metabolisches Syndrom und Glukose-Toleranzstatus) mit ein.

Als Maß für das Risiko wurden die Hazard Ratio (HR) und 95%-Konfidenzintervalle (KI) zum Vergleich verschiedener TG-Terzile miteinander berechnet, wobei das niedrigste Terzil als Referenzkategorie (HR 1.0) galt. Post-hoc Subgruppen-Analysen wurden in derselben Weise durchgeführt und die statistische Power wurde für jede Analyse - wie oben beschrieben - geprüft. Die Ergebnisse sind als Forest Plots dargestellt.

Statistische Signifikanz wurde bei P-Werten < 0.05 angenommen. Sämtliche statistische Analysen wurden mit der SPSS Software Version 20.0 ausgeführt.

4 ERGEBNISSE

4.1 Charakterisierung des metabolischen Testprotokolls

Die Assoziation standardisiert gemessener postprandialer TG-Konzentrationen mit dem Ereignisrisiko ist bisher nie in einer klinischer Studien bei Patienten mit stabiler KHK untersucht worden. Bis heute gibt es keinen validierten Triglyzeridtoleranztest für diese Gruppe von Patienten. Metabolische Komorbiditäten wie Diabetes mellitus beeinflussen sowohl Triglyzerid- als auch Glukosetoleranz. Daher ist es von großer Bedeutung in dieser Patientengruppe sowohl TG als auch Glukosetoleranz zu untersuchen. Aus diesem Grund war das erste Ziel unserer Studie einen kombinierten oralen TG- und Glukose-Toleranztest (OTT/OGT) zu charakterisieren. Hierzu wurden Pilotstudien an jungen, gesunden Personen, älteren Patienten einer internistischen Praxis in Merzig ohne bekannte koronare Herzkrankheit und an Patienten mit KHK durchgeführt. Diese umfangreichen Testergebnisse wurden in der Promotionsarbeit von Herrn Dr. med. Manuel Fritsch detailliert beschrieben. Hier wird auf die Validierung des metabolischen Testprotokolls in KHK-Patienten eingegangen. Um Interaktionen zwischen den Testkomponenten (OTT und OGT) zu vermeiden, wurde ein sequentielles Testverfahren entwickelt, in welchem der OTT erst 3 Stunden nach dem OGT eingenommen wurde. Das Testprotokoll wurde bei KHK-Patienten durch intra-individuelle Vergleiche der individuellen Testkomponenten mit dem sequentiellen Testverfahren (OTT + OGT 3 Stunden später) an aufeinanderfolgenden Tagen in einem Cross-Over-Design validiert. Die Nüchtern-TG und der postprandiale TG-Anstieg waren vergleichbar nach dem OTT (Nüchtern-TG $162 \pm 19\text{mg/dl}$, 5-Stunden-Wert $253 \pm 13\text{mg/dl}$) und dem sequentiellen Test (Nüchtern-TG $157 \pm 20\text{mg/dl}$, 5-Stunden-Wert $264 \pm 11\text{mg/dl}$). Nur der sequentielle Test führte erwartungsgemäß zu einem Anstieg der Glukose- und Insulinkonzentration. Vergleiche des OGT mit dem sequentiellen Test haben gezeigt, dass der OGT keinen relevanten Effekt auf die Triglyzeride hat und dass beide, OGT und sequentielles Testverfahren, zu einem ähnlichen postprandialen Glukose- und Insulinanstieg führen (OGT: 5-Stunden-Glukose $192 \pm 15\text{mg/dl}$; 5-Stunden-Insulin $123 \pm 33\mu\text{IU/ml}$; sequentieller Test: 5-Stunden-Glukose $193 \pm 14\text{mg/dl}$; 5-Stunden-Insulin $105 \pm 16\mu\text{IU/ml}$).

Die zur Validierung durchgeführten Untersuchungen bei Patienten mit KHK demonstrierten, dass das sequentielle metabolische Testprotokoll mit einer standardisierten Fettbelastung von 75g Sahnefett, welche 3 Stunden vor dem Glukose-Toleranztest erfolgte, verlässlich die TG- und Glukose-Toleranz zur selben Zeit misst. Dieses neue sequentielle Protokoll wurde in

der HCS-Studie verwendet. Der zeitliche Ablauf des Protokolls wurde in **Abb. 3.2** (vgl. Seite 19) dargestellt. Bezüglich der Evaluierung des Testprotokolls im Detail darf ich auf die Promotionsarbeit meines Kollegen Herrn Marco Fritsch verweisen.

4.2 Basischarakteristika und Triglyzeride in der HCS-Kohorte

N=514 Patienten mit angiographisch gesicherter, klinisch stabiler KHK wurden in die Studie eingeschlossen. Die Nachbefragung nach 12, 24 und 48 Monaten konnte zu 100% abgeschlossen werden. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer lag bei 68 Jahren und 83% der Patienten waren männlich. 95% der HCS-Patienten wurden zum Zeitpunkt des metabolischen Tests mit einem Statin behandelt und wiesen darunter eine mittleren LDL-Cholesterinkonzentration von 100mg/dl auf (**Tab. 4.1**). Die metabolische Charakterisierung ergab, dass drei Viertel der Individuen eine gestörte Glukosetoleranz oder einen Diabetes mellitus hatten. Zudem wiesen mehr als die Hälfte von ihnen ein metabolisches Syndrom auf. Der Mittelwert der Nüchtern-TG lag bei 126mg/dl, der Mittelwert des postprandialen TG-Maximums bei 238mg/dl und der des relativen TG-Anstiegs bei 184%. Die Charakteristika der Patienten der unterschiedlichen TG-Terzilen sind in **Tab. 4.2** und **4.3** aufgeführt. Die Nüchtern-TG-Konzentrationen zeigten eine starke Assoziation mit der 5-Stunden-AUC des postprandialen TG-Anstiegs ($R=0,93$, $R^2=0,84$, $p<0,0001$). Verglichen mit dem niedrigsten Terzil der Nüchtern-TG ($< 106\text{mg/dl}$) waren die Patienten in dem höchsten Terzil (Nüchtern-TG $> 150\text{mg/dl}$) jünger und hatten einen höheren BMI. Es gab mehr Raucher unter ihnen. Ferner zeichneten sie sich durch einen höheren diastolischen Blutdruck und eine höhere Herzfrequenz sowie niedrigere HDL- und höhere LDL-Cholesterin-Werte aus. Zudem lag bei ihnen häufiger eine Glukose-Stoffwechselstörung vor und sie erfüllten öfter die Definitionskriterien des metabolischen Syndroms. Eine ähnliche Assoziation wurde beobachtet, wenn die Studienteilnehmer nach AUC-Terzilen stratifiziert wurden (**Tab. 4.3**). Es existierten keine Unterschiede hinsichtlich des angiographischen Schweregrades der koronaren Herzerkrankung (Anzahl der betroffenen Koronararterien), dem Canadian Cardiac Society Score sowie der Komplexität und Art einer etwaigen Koronarintervention (Anzahl der Ballondilatationen, dem Einsatz von Bare-metal-Stents, Drug-eluting-Ballons oder -Stents) bei Einschluss zwischen den Patienten der unterschiedlichen Terzilen.

4.3 Assoziation der Triglyzeride mit dem ereignisfreien Überleben

Der primäre kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt war die Kombination aus kardiovaskulär bedingtem Tod und kardiovaskulär bedingter Hospitalisation wegen akutem Koronarsyndrom, ungeplanter, symptominduzierter Koronarangiographie und -revaskularisation inkl. aortokoronarer Bypass-Chirurgie.

Innerhalb der Nachbefragungszeit von 48 Monaten wurden 218 primäre Endpunkte (jeweils Erstereignisse) dokumentiert. Davon mussten 150 Patienten wegen einer ungeplanten, Symptom-induzierten Koronarangiographie im Krankenhaus aufgenommen werden. 57 Patienten hatten ein akutes Koronarsyndrom (38 Patienten mit instabiler Angina Pectoris, 14 Patienten mit nicht-tödlichem, Nicht-ST-Hebungsinfarkt und 5 mit nicht-tödlichem ST-Hebungsinfarkt). 11 Patienten starben aus kardiovaskulärer Ursache als primäres kardiovaskuläres Ereignis – 4 von ihnen auf Grund eines tödlichen Myokardinfarkts. Wie aus den Kaplan-Meier-Kurven für das ereignisfreie Überleben (**Abb. 4.1**) zu entnehmen, waren die Nüchtern-TG-Terzile und die Terzile der postprandialen TG-Anstiegs (area under the curve, AUC) assoziiert mit dem Zeitpunkt des ersten Endpunkts innerhalb von 48 Monaten (Nüchtern-TG: log-rank $p=0,0001$, Hazard Ratio 1,79, 95%-KI 1,31-2,45; AUC: log-rank $p=0,0003$, Hazard Ratio 1,78, 95%-KI 1,29-2,45).

Bei Analyse der Kombination aus einem nicht-tödlichem Myokardinfarkt und eines kardiovaskulärem Todes (52 Ereignisse) zeigten die Analysen des ereignisfreien Überlebens, dass Patienten mit Nüchtern TG $>150\text{mg/dl}$ ein signifikant höheres Risiko für diesen Endpunkt hatten als Individuen mit TG $\leq 150\text{mg/dl}$ (log-rank $p=0,033$, Hazard Ratio 1,79, 95%-KI 1,04-3,09) (**Abb. 4.2**).

4.4 Triglyzeride sind ein unabhängiger Risikoprädiktor

Multivariable Analysen für das ereignisfreie Überleben wurden, wie in „Material und Methoden“ ausführlich beschrieben, durchgeführt, um festzustellen, welche Variablen die Risikoprädiktion durch die Triglyzeride beeinflussen. Wie in Kapitel 2.3.4 beschrieben, haben gepoolte Analysen von Studien der Primärprävention einen Zusammenhang der Nüchtern-TG mit der Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen gefunden, solange nur gering adjustierte Modelle verwendet wurden. Bei Adjustierung für andere Lipidrisikofaktoren wie HDL-C ging

der statistische Zusammenhang der TG mit dem Risiko verloren [ZITAT] (DI ANGELANTONIO et al. 2009).

Als Einflussvariablen in den statistischen Modellen wurden Parameter selektiert, welche das kardiovaskuläre Risiko und / oder die Serum-TG-Konzentrationen beeinflussen könnten. Das abschließende statistische Modell zur Assoziation der TG mit dem kombinierten primären Endpunkt wurde adjustiert für Alter, Geschlecht, positiver Familienanamnese, aktivem Nikotinkonsum, Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus, LDL-C, HDL-C, regelmäßigem Alkoholkonsum, Medikation und den im Rahmen der Studie gewonnenen Ergebnissen der metabolischen Klassifizierung (WHR, Nüchtern-Glukose und -Insulin).

In der Homburg Cream & Sugar Studie sagten sowohl die Nüchtern TG-Konzentrationen als auch die Fläche unter der Kurve des postprandialen TG-Anstiegs (AUC) unabhängig das Auftreten klinischer Ereignisse innerhalb der nächsten vier Jahre voraus (**Tab. 4.4**). Ein Vergleich des oberen (TG >150mg/dl) mit dem unteren Nüchtern-TG-Terzil (TG <106 mg/dl) als Referenzkategorie erreichte eine multivariat berechnete Hazard Ratio von 1,76 (95%-KI 1,18-2,63; p=0,005). Ein Vergleich des oberen Terzils der postprandialen TG (AUC >1120 mg/dl/5h) mit dem unteren Terzil (AUC <750mg/dl/5h) ergab fast deckungsgleiche Ergebnisse (HR 1,74; 95% KI 1,19-2,57; p=0,005). Der absolute postprandiale TG-Anstieg in mg/dl und der relative TG-Anstieg in % hingegen hatten in den stärker adjustierten Modellen keinen prädiktiven Charakter mehr.

Die multivariaten Analysen klinisch relevanter Subgruppen sind in **Abb. 4.3** in Form von Forest Plots dargestellt. Eine adäquate statistische Teststärke (> 90%, zweiseitiger Test, α -Fehler 5%) wurde bei Männern, Patienten > 65 Jahre, Ex- oder Nie-Rauchern, Patienten unter Statin-Therapie sowie Patienten ohne metabolisches Syndrom, mit normaler Glukosetoleranz, normalem Body-Mass-Index und Hüftumfang erreicht.

In sämtlichen Subgruppenanalysen mit ausreichender Teststärke wiesen Nüchtern- und postprandiale TG eine vergleichbare Vorhersagekraft für das ereignisfreie Überleben auf. Dasselbe galt für jüngere Patienten, aktive Raucher, Patienten mit gestörter Glukosetoleranz / Diabetes sowie Patienten mit metabolischem Syndrom, jedoch wurde hier die

statistische Signifikanz verfehlt. Interessanterweise sagten TG nicht das Risiko für Frauen voraus. Zu bedenken bleibt bei dieser Feststellung jedoch, dass die Anzahl weiblicher Studienteilnehmer in der HCS-Studie (17% der Kohorte) gering war. Dementsprechend ist es nicht möglich aufgrund dieser Beobachtung eine statistisch verlässliche Aussage zur Bedeutung der TG als kardiovaskulärer Risikomarker bei Frauen zu treffen.

Bei den im Rahmen der HCS-Studie untersuchten Patienten mit stabiler KHK und LDL-C-Konzentrationen im Zielbereich (Median 100mg/dl) waren Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin nicht prädiktiv hinsichtlich des kombinierten primären Endpunktes (**Tab. 4.4**). Dasselbe galt für Parameter des Glukose-Metabolismus (Nüchtern-Glukose, Nüchtern-Insulin, HOMA Index, HbA1c).

5 DISKUSSION

5.1 *Klinische Bedeutung der Homburg Cream & Sugar Studie*

Die Homburg Cream & Sugar (HCS) Studie ist die bislang größte Studie, die prospektiv ein standardisiertes metabolisches Testprotokoll bei KHK-Patienten untersucht. Das wichtigste Ergebnis der HCS-Studie ist, dass Patienten mit stabiler KHK unter leitliniengerechter medikamentöser Therapie mit Nüchtern-Triglyzeridkonzentrationen $> 150\text{mg/dl}$ ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in den nächsten 48 Monaten aufweisen.

Die Messung der postprandialen Triglyzeridkinetik über 5 Stunden erfolgte in der HCS-Studie mit Hilfe eines standardisierten oralen Triglyzeridtoleranztests mit 75g Fett pro Patient. Die Bedeutung der postprandialen TG-Kinetik ist nie zuvor prospektiv in Sekundärpräventionsstudien in Bezug zu kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten unter Behandlung untersucht worden. In der HCS-Studie erfolgte die Messung der postprandialen TG zusätzlich zu den Nüchtern-TG-Konzentrationen nach Fettbelastung. Die Glukosetoleranz wurde in allen Patienten ohne bereits behandelten Diabetes mellitus simultan zur Triglyzeridtoleranz untersucht, um die potentielle Bedeutung der Glukosetoleranz für den postprandialen TG-Stoffwechsel zu berücksichtigen.

In diesen sorgfältig durchgeführten metabolischen Messungen offenbarten sich im Gegensatz zur ursprünglichen Studienhypothese durch die Messung der postprandialen TG-Kinetik keine zusätzlichen klinisch relevanten Informationen über das ereignisfreie Überleben im Vergleich zu den Nüchtern-TG alleine.

Die HCS-Studie verdeutlicht daher, dass – im Gegensatz zu einem oralen Glukose-Toleranztest – der orale Fettbelastungstest zur Risikostratifizierung bei KHK-Patienten im klinischen Alltag keine zusätzliche Prädiktion zu den Nüchtern-Triglyceriden liefert.

5.2 *Bedeutung der Triglyzeride als kardiovaskulärer Risikoprädiktor*

Der kombinierte Endpunkt der HCS-Studie bestand aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung auf Grund akutem Koronarsyndrom, verbunden mit ungeplanter Koronarangiographie und / oder Koronarintervention bzw. Bypassoperation.

Patienten im oberen Terzil der Nüchtern-TG ($\geq 150\text{mg/dl}$) erlitten häufiger einen Endpunkt im vierjährigen Follow-Up als Patienten in den unteren beiden TG-Terzilen. Der hier

identifizierte Cut-Off-Wert der Nüchtern-TG von 150mg/dl kennzeichnet eine Grenze, unterhalb derer keine Assoziation zum kardiovaskulären Risiko mehr beobachtet werden konnte. Dieser Grenzwert stimmt interessanterweise mit dem in großen Studien der Primärprävention beschriebenen Grenzwert genau überein (CHAPMAN et al. 2011, MILLER et al. 2011, MILLER et al. 2008). Die Assoziation der Nüchtern-TG mit dem Risiko blieb auch in multivariaten Analysen robust. Somit ist die HCS-Studie die erste Studie, welche belegt, dass Nüchtern-TG \geq 150mg/dl einen unabhängigen kardiovaskulären Risikomarker bei Patienten mit stabiler KHK unter leitlinienkonformer medikamentöser Therapie darstellen.

Verschiedene Parameter der postprandialen TG-Kinetik, insbesondere die area-under-the-curve (AUC), waren in HCS mit kardiovaskulären Ereignissen assoziiert. Die untersuchten postprandialen TG-Parameter zeigten eine hohe Korrelation mit den Nüchtern-TG. Die AUC der postprandialen TG-Kinetik war ebenso wie die Nüchtern-TG ein unabhängiger Prädiktor für das ereignisfreie Überleben der Patienten in der HCS-Studie. Sie war – entgegen unserer Studienhypothese – jedoch kein besserer Risikoprädiktor im Vergleich zu den Nüchtern-TG. Dieses Ergebnis widerspricht nicht den mechanistischen Daten, welche das atherogene Potential postprandial erhöhter, TG-reicher Lipoproteine belegen (JACKSON et al. 2011, GOLDBERG et al. 2011, COHN 2006). Die HCS-Studie konnte aber keinen Beweis für eine von den Nüchtern-TG unabhängige Regulation der postprandialen TG erbringen. Alle durchgeführten Subgruppenanalysen mit adäquater statistischer Aussagekraft unterstreichen diese Erkenntnis.

Frühere epidemiologische Studien, die höhere Ereignisraten bei erhöhten, nicht nüchtern („non-fasting“) gemessenen TG beobachteten, haben zum einen keine intra-individuellen Vergleiche zwischen Nüchtern- und postprandialen TG durchgeführt und zum anderen kein definiertes Testprotokoll zur Quantifizierung der postprandialen TG-Kinetik verwendet (NORDESTGAARD et al. 2007, BANSAL et al. 2007). Die Teilnehmer dieser epidemiologischen Studien, welche zur Messung des Lipidprofils nicht nüchtern erschienen, repräsentieren möglicherweise eine Subgruppe von Individuen mit mangelnder Compliance bzw. einem ungesünderen Lebensstil. Darüber hinaus differieren die Charakteristika der HCS-Patientenkohorte mit KHK grundlegend von denen gesunder Individuen aus den Studien der Primärprävention. Der Großteil der HCS-Patienten wies eine gestörte Glukosetoleranz oder ein metabolisches Syndrom auf. Des Weiteren waren 95% der HCS-Patienten mit einem Statin behandelt. Daher sind die Ergebnisse der prospektiven HCS-Studie mit den

retrospektiven Analysen der epidemiologischen Studien nicht direkt vergleichbar. Die HCS-Studie zeigt, dass routinemäßige Messungen der postprandialen TG-Konzentrationen bei stabiler KHK zu keiner Verbesserung der prospektiven Risikoeinschätzung im Vergleich zu den Nüchtern-TG führen.

5.3 *Beeinflussung der Wertigkeit einer Risikoprädiktion durch Statin-Therapie*

Statine reduzieren das LDL-Cholesterin im Mittel um 20-50%. Des Weiteren senken sie die Plasmakonzentration von anderen ApoB-enhaltenden Partikeln wie VLDL in geringerem Ausmaß. Daher könnten Statine Einflüsse auf den postprandialen Lipoprotein-Stoffwechsel haben (KOLOVOU et al. 2011, TENTOLOURIS et al. 2009). Dies wurde bislang noch nicht bei großen Patientenkohorten unter Verwendung eines standardisierten Fett-Belastungstests analysiert. Das Ausmaß der Risikoprädiktion durch Nüchtern- und postprandiale TG könnte bei KHK-Patienten mit und ohne Statin-Behandlung unterschiedlich sein.

Dennoch ist die klinisch relevantere Frage die nach der Risikovorhersage für Patienten unter einer Statin-Therapie, da alle Patienten mit atherosklerotisch bedingten vaskulären Erkrankungen leitliniengerecht mit Statinen behandelt werden sollen (LAUFS et al. 2013).

Die Statin-Therapie bei den KHK-Patienten der HCS-Studie war sehr homogen, da 90% mit Simvastatin behandelt waren, der überwiegende Anteil von ihnen mit einer täglichen Dosis von 40 mg. Daher sollte die Art der Statin-Therapie für die Ergebnisse der HCS-Studie nicht ausschlaggebend sein. Unsere Ergebnisse unterstützen die in anderen Studien festgehaltene Beobachtung, dass in Statin-behandelten kardiovaskulären Patienten die Bedeutung des LDL-Cholesterins für das Ereignisrisiko abgeschwächt wird, während das residuale kardiovaskuläre Risiko zunehmend durch andere Risikofaktoren geprägt ist.

In diesem Zusammenhang ist eine Analyse der Treating to New Targets (TNT)-Kohorte von Bedeutung. Hier wurde von Mora et al. (2012) gezeigt, dass unter lipidsenkender Therapie der prädiktive Charakter der Serum-Lipidkonzentrationen – Apolipoprotein B und A-I eingeschlossen – vermindert ist, während die Bedeutung der Nicht-Lipid-Marker wie Alter, Geschlecht und aktiver Nikotinkonsum relativ zunimmt. Eine große Metaanalyse von Boeckholdt et al. (2012) offenbarte, dass bei mit Statinen behandelten Individuen die Non-HDL-C-Konzentration, welche vor allem die Triglyzeride beinhaltet, einen signifikant stärkeren prädiktiven Charakter hat als das LDL-Cholesterin. Diese Daten wurden durch die HCS-Kohorte der Patienten mit stabiler KHK und LDL-Werten im Zielbereich bestätigt, denn

Gesamtcholesterin, LDL-C und HDL-C waren für das Auftreten von Ereignissen in HCS nicht prädiktiv. Post-Hoc-Analysen anderer Studien, welche die Lipidsenkung unter Statin-Therapie untersuchten, unterstützen die Hypothese, dass Patientensubgruppen mit erhöhten Triglyzeriden von einer zusätzlichen Lipid-Senkung profitieren könnten (SACKS et al. 2010). Basierend auf den HCS-Ergebnissen wäre es jetzt angebracht zu testen, ob in Patienten mit KHK die Triglyzeride ein Interventionsziel darstellen, wenn der Nüchtern-TG-Wert $\geq 150\text{mg/dl}$ liegt. Gemeinsam mit Triglyzeriden könnten auch andere Lipidmediatoren zur Erhöhung des kardiovaskulären Restrisikos bei mit Statinen therapierten KHK-Patienten beitragen. So beobachteten wir kürzlich, dass die Serumkonzentration der Proprotein Convertase Subtilisin / Kexin Typ 9 (PCSK9), einem bedeutenden Regulator des LDL-Rezeptor-Metabolismus, mit Ereignissen in der HCS-Kohorte assoziiert war. Interessanterweise korrelierte die Triglyzeridkonzentration mit PCSK9 und beeinflusste die Risikoprädiktion durch PCSK9 (WERNER et al 2014). Dieser Befund unterstreicht, dass noch weitere Forschungen zum Lipidstoffwechsel bei KHK-Patienten, vor allem auch unter medikamentöser Behandlung, sinnvoll und nötig sind, um die metabolischen Regulationswege besser zu verstehen und diese Erkenntnisse für zukünftige Therapiestrategien zu nutzen.

5.4 Limitationen der HCS-Studie

Die HCS Studie hat Limitationen. HCS ist die bis heute größte prospektive Studie bei Patienten mit stabiler KHK, die ein standardisiertes metabolisches Testprotokoll zur simultanen Bestimmung der Triglyzerid- und Glukosetoleranz getestet hat. Mit einer höheren Probandenanzahl und einer längeren Nachbefragungszeit könnten kleinere Differenzen zwischen den einzelnen Gruppen besser aufgedeckt werden. Jedoch ist zu bedenken, dass aufgrund des im klinischen Alltag aufwändigen Testprotokolls eine weitere Vergrößerung der Probandenanzahl logistisch schwierig ist.

Als Limitation könnte auch der im Rahmen unseres Studienprotokolls nach Durchführung umfangreicher Pilotstudien auf 5 Stunden festgelegte Messzeitraum betrachtet werden, über welchen die postprandialen TG-Veränderungen erhoben wurden. Obwohl es in der Literatur und in unseren Pilotstudien keine Evidenz dafür gibt, dass ein Fettbelastungstest die Glukose- und Insulin-Konzentration während eines OGT beeinflusst, können wir nicht ausschließen, dass eine sequentielle Applikation des OGT 3 Stunden nach Verabreichung des

OTT die Glukose- und TG-Konzentrationen innerhalb der 5-stündigen Testperiode verändert (CERIELLO et al. 2002, GIBSON et al. 1974, WUESTEN et al. 2005). Patienten mit einem Diabetes mellitus weisen eine verzögerte TG-Clearance auf (LEWIS et al. 1991). Das in dieser Arbeit eingesetzte standardisierte 5-Stunden-Testprotokoll konnte das Maximum des postprandialen TG-Anstiegs bei 85% der KHK-Patienten detektieren. Bei 15% der Patienten – dies waren vor allem Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus – stiegen die TG auch nach Ende des Studienprotokolls noch weiter an. In dieser Subgruppe hätte eine längere Beobachtungszeit die postprandiale TG-Kinetik genauer erfassen können. Es ist daher nicht auszuschließen, dass eine längere Messung der postprandialen Parameter Resultate liefern würde, die bzgl. der Ereignisvorhersage den Nüchtern-TG überlegen wären. Für die Mehrheit der KHK Patienten zeigten die Daten, dass die initiale Studienhypothese nicht zutreffend war, da die Messung der postprandialen TG keine bessere Risikovorhersage lieferte. Es ist zu bedenken, dass die Bestimmung von Parametern des postprandialen TG-Stoffwechsels, welche nicht nur das Nüchtern sein über Nacht erfordern, sondern auch im Rahmen eines im klinischen Alltag umsetzbaren Zeitrahmens nicht messbar sind, keine klinische Relevanz hätten, da ein aufwendigeres, länger andauerndes Testprotokoll von den KHK-Patienten in der klinischen Routine nicht toleriert werden würde.

Ein Kritikpunkt an der HCS-Studie könnte sein, dass keine genetischen Bestimmungen erfolgt sind. Sowohl Nüchtern- und postprandiale TG werden durch genetische Polymorphismen beeinflusst, welche z.B. für die Gene bekannt sind, die Apolipoprotein E, A5 und CIII kodieren. Man weiß, dass bei Patienten mit Apolipoprotein-Phänotypen, die mit erhöhten TG assoziiert sind, weitere bedeutsame Faktoren wie Adipositas oder Diabetes mellitus zur klinischen Manifestation hoher TG erforderlich sind (NCEP-ATP III GUIDELINE 2002). Die HCS-Studie hatte eine hohe Teststärke (statistische Power) bezüglich der Aufdeckung eines Zusammenhangs zwischen TG und kardiovaskulären Ereignissen, weist jedoch eine unzureichende Power auf, was die Analyse der Rolle der Apolipoprotein-Isoformen betrifft. Der Grund hierfür ist die zu erwartende niedrige Häufigkeit dieser Allele (beispielsweise 1% für den ApoE2/2-Phänotyp) in der Kohorte. Wir können nicht ausschließen, dass genetische Untersuchungen – insbesondere in Kombination mit einer metabolischen Analyse – die Risikostratifikation weiter verbessern könnte (SARWAR et al. 2010). Letztlich wissen wir auch nicht, ob die Erkenntnisse auf andere ethnische Gruppen übertragen werden können, da in HCS ausschließlich kaukasische Europäer untersucht wurden.

5.5 Zusammenfassung und Ausblick

Das Forschungsgebiet der postprandialen Triglyzeride bleibt spannend. Die hier vorgestellten Ergebnisse der Homburg Cream & Sugar Studie bilden die Grundlage für zukünftige Studien, deren Grundlage das hier etablierte Testprotokoll darstellen könnte.

Zusammenfassend zeigt HCS erstmals, dass Nüchtern-TG $\geq 150\text{mg/dl}$ bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit unter Statin-Therapie einen unabhängigen Risikoprädiktor darstellen. Randomisierte, prospektive, klinische Studien müssten nun in einer größeren Patientenzahl testen, ob eine medikamentöse TG-Senkung in dieser Risikogruppe tatsächlich zu einer Verbesserung des ereignisfreien Überlebens führen kann. Darüber hinaus ermöglicht das für die HCS-Studie entwickelte, sequentielle metabolische Testprotokoll, den Einfluss medikamentöser Therapien auf die postprandiale TG-Kinetik genauer zu untersuchen, welcher für die derzeit verwendeten lipidsenkenden Medikamente weitgehend unbekannt ist. Auch für die Beurteilung neuer lipid-modifizierender Therapiestrategien, als Beispiel seien die derzeit in klinischer Erprobung befindlichen Anti-PCSK9-Antikörper genannt, könnte eine Berücksichtigung des postprandialen Aspekts neue Erkenntnisse liefern. Die Homburg Cream & Sugar-Studie hat gezeigt, dass im klinischen Alltag eine Erhebung der aufgeführten postprandialen TG-Parameter im Vergleich zu den Nüchtern-TG in der Kohorte von Patienten mit stabiler KHK nicht überlegen ist. Dies schließt jedoch nicht aus, dass eine detailliertere Charakterisierung der postprandialen Lipoprotein-zusammensetzung – die mit der Biobank der HCS-Patienten derzeit durchgeführt wird – sowohl die postprandialen metabolischen Regulationswege bei KHK-Patienten erstmals im Detail abbilden könnte als auch postprandiale Parameter identifizieren könnte, die im Gegensatz zu den Nüchtern-Werten KHK-Patienten mit erhöhtem Ereignisrisiko besser erfassen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr. et al. (2012) ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/ non-ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 61:e179-347
2. Anderson K, Kannel W, Odell P, Wilson P (1991) An updated coronary risk profile. *Circulation* 83: 357-363
3. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators (2005) Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366:1267-78. Epub 2005 Sep 27.
4. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM (2007) Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 298:309-16
5. Benowitz NL, Gourlay SG (1997) Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for nicotine replacement therapy. *J Am Coll Cardio* 29(7):1422-31
6. Berg A, Halle M, Baumstark MW, Frey I, Keul J (1995) Einfluß von körperlicher Aktivität und Sport auf die Regulation des Fettstoffwechsels. In: Schwandt P, Richter WO (eds) (1995) *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. Schattauer, Stuttgart, New York, pp 588-597
7. Blum CB, Levy RJ (1987) Dietary intervention in prevention of coronary heart disease. *Cardiology* 74:2-21
8. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, La Rosa JC, Nestel PJ et al. (2012) Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: A meta-analysis. *JAMA* 307:1302-9
9. Boren J, Matikainen N, Adiels M, Taskinen MR (2014) Postprandial hypertriglyceridemia as a coronary risk factor. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 431C:131-42
10. Brown MS, Goldstein JL (1986) A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 232:34-47
11. Cai H, Harrison DG (2000) Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 87:840-844
12. Castelli WP (1984) Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Med* 74:4-12
13. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB (1986) Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 256:2835-2838
14. Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, Monnier L, Moses A., Owens D., Tajima N., Tuomilehto J. (2004) Postprandial glucose regulation and diabetic complications. *Arch Intern Med* 164:2090-2095
15. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, Quagliaro L, Piconi L, Bais B et al. (2002) Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia

- and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: Effects of short- and long-term simvastatin treatment. *Circulation* 106:1211-8
16. Classen M., Diehl V., Kochsiek K. (eds) (1994) *Innere Medizin*. 3rd ed Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore: pp 1021-1025, 1084-1095, 1186-1187
 17. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health (1998) *Obes Res* 6 Suppl 2:pp51--209
 18. Chapman MG, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, et al. (2011) Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: Evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 32:1345-61
 19. Cohn JS (2006) Postprandial lipemia and remnant lipoproteins. *Clin Lab Med* 26:773-86
 20. Conaway DG, O'Keefe JH, Reid KJ, Spertus J (2005) Frequency of undiagnosed diabetes mellitus in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 96:363-365
 21. Davies SW (2001) Clinical presentation and diagnosis of coronary artery disease: Stable angina. *Br Med Bull* 59:17-27
 22. Duarte R, Candido A, Cardim N, Castela S, Correia J, Correia M, DosReis R, Longo S., Pereira A (2002) Risk factors and clinical angiographical characteristics of myocardial infarction in women. *21(10):1145-52*
 23. Dwyer J (1997) Exposure to environmental tobacco smoke and coronary risk. *Circulation* 96:1403-1414
 24. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J (2009) Major lipids, apolipoproteins and risk of vascular disease. *JAMA* 302:1993-2000
 25. Epstein FH, Pyörälä K (1987) Perspectives of the primary prevention of coronary heart disease. *Cardiology* 74:316-331
 26. Erlingsson S, Herard S, Dahlqvist LO, Lindström T, Länne T, Borga M, Nystrom FH (2009) Men develop more intraabdominal obesity and signs of the metabolic syndrome after hyperalimentation than women. Division of Internal Medicine, Linköping University, Linköping, Sweden. *58(7):995-1001*
 27. Fachinformation Dextro® O.G.-T. von Fa. Roche, Stand 12/04
 28. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds) (1998) *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. McGraw-Hill, New York
 29. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. (2012) ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J AM Coll Cardiol*.60:e44-e164.
 30. Ford ES, Giles WH, Dietz WH (2002) National Health and Nutrition Examination Survey III. *JAMA* 287:356-359

31. Foucan L, Bangou-Bredent J, Deloumeaux J et al.(2001) Hypertension and combinations of cardiovascular risk factors. An epidemiologic case-control study in an adult population in Guadeloupe. *Eur J Epidemiology* 17(12):1089-1095
32. Frati AC, Iniestra F, Ariza CR (1996) Acute effect of cigarette smoking on glucose tolerance and other cardiovascular risk factors. *Diabetes care* 19:112-118
33. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson (1972) Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin chem.* 18:449-502
34. Friesland Campina Germany GmbH (E-Mail-Kontakt 15.02.2010) Verena Maier, Praktikantin Food Law & Specification Germany, Friesland Campina Germany GmbH, Heilbronn, Germany ; Verena.Maier@frieslandcampina.com
35. Fuster V, Ross R, Topol EJ (1996) Atherosclerosis and coronary artery disease. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, New York
36. Garrison RI, Kannel WB, Feinleib M, Castelli WP (1978) Cigarette smoking and high density lipoprotein-cholesterol. The Framingham Offspring Study. *Atherosclerosis* 30:17
37. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE (1997) Fasting triglycerides, high-density lipoprotein and risk of myocardial infarction. *Circulation* 96:2520-2525
38. Gerace TA, Hollis J, Ockene JK, Svendsen K (1991) Smoking cessation and change in diastolic blood pressure, body weight, and plasma lipids. MRFIT Research Group. *Prev Med* 20:602-620
39. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) (März 2010) Sterbefälle (ab 1980). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität. Todesursachen laut "Europäischer Kurzliste",
40. Gibson T, Fuller JH, Grainger SL, Jarett RJ, Keen H (1974) Intralipid triglyceride and oral glucose tolerance. *Diabetologica* 10:97-100
41. Gill JM, Mees GP, Frayn KN, Hardman AE (2001) Moderate exercise, postprandial lipaemia and triacylglycerol clearance. *Eur J Clin Invest* 31:201–207
42. Gitt AK, Junger C, Smolka W, Bestehorn K (2010) Prevalence and overlap of different lipid abnormalities in statin-treated patients at high cardiovascular risk in clinical practice in Germany. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society* 99:723-33.
43. Glagov S, Zarins C, Giddens DP, Ku DN (1988) Hemodynamics and atherosclerosis. Insights and perspectives gained from studies of human arteries. *Arch Pathol Lab Med* 112:1018-1031
44. Glueck CJ, Gartside PF, Fallart RW, Sielski J, Steiner PM (1976) Longevity syndromes: familial hypobeta and familial hyperalpha lipoproteinemia. *J Lab Clin Med* 88:941-57
45. Goldberg IJ, Eckel RH, McPherson R (2011) Triglycerides and heart disease: still a hypothesis? *Arterioskler Thromb Vasc Biol.* 31:1716-25
46. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR (1977) High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 62:707-714
47. Gross R, Schölmerich P, Gerok W. (eds) (1996) *Die Innere Medizin.* 9nd ed. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York:13-19, 28, 205-229, 323-324, 367-368
48. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M (1998) Mortality from

- coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 339:229-234
49. Herold G et al.(ed) (2008) *Innere Medizin*, Köln, pp145, 217, 215, 658-865, 645-655
 50. Hong YN (2010) Atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Korean Circ J.* 40(1):1-9 Epub 2010 Jan 27. Department of Pediatrics, School of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea.
 51. Hornbostel H, Kaufmann W, Siegenthaler W. et al. (eds) (1992) *Innere Medizin in Praxis und Klinik*. 4th ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York: 1.394, 1.50, 2.2, 2.7-2.9, 16.4
 52. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K (2004) Prevalence of the Metabolic Syndrome and Its Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in Nondiabetic European Men and Women. 1067. www.archinternmed.com
 53. Koenig W, Hoffmeister A, Khuseyinova N, Imhof A (2003) Atherosklerose als inflammatorischer Prozess: C-reaktives Protein und koronares Risiko. *Dtsch Arztebl* 100(3):A-117/B-108/C-105
 54. International Diabetes Federation (2009) IDF Worldwide Definition of the Metabolic Syndrom. www.idf.org/metabolic_syndrome
 55. Isselbacher KJ, Schmailzl KJG. (1995) *Harrisons Innere Medizin*. Kurt J. G. Schmailzl (eds) 13th ed. Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin, Wien et al. Band 1: 528-536, 1124-1129, 1269, 1297-1326, 2851
 56. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV (2002) Adherence With Statin Therapy in Elderly Patients With and Without Acute Coronary Syndromes. *JAMA* 288(4):462-467
 57. Jackson KG, Poppitt SD, Minihane AM (2011) Postprandial lipemia and cardiovascular disease risk: Interrelationships between dietary, physiological and genetic determinants. *Atherosclerosis*.
 58. Kannel WB (1975) Role of blood pressure in cardiovascular disease: the Framingham Study. *Angiology* 26: 1-14
 59. Kannel WB (1987) Hypertension and other risk factors in coronary heart disease. *Am Heart J* 114:918-925
 60. Kannel WB, Wilson PW (1992) Efficacy of lipid profiles in prediction of coronary disease. *Am Heart J* 124:768-774
 61. Karpe F (1997) Effects of diet on postprandial lipaemia: A suggestion for methodological standardization. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* ;7:44-55
 62. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, et al. (2011) Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: An expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol.* 9:258-70
 63. Kuller L (2003) Hormone Replacement Therapy and Risk of Cardiovascular Disease: Implications of the Result of the Women's Health Initiative. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23(1):11-16
 64. Laufs U, Weintraub WS, Packard CJ (2013) Beyond statins: What to expect from add-on lipid regulation therapy? *Eur Heart J* 34:2660-5
 65. Law MR, Wald NJ, Thompson SG (1994) By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 308:367-72
 66. Law MR (1999) Lowering heart disease risk with cholesterol reduction: Evidence

- from observational studies and clinical trials. *Eur Heart J Suppl*:3-8
67. Leiter LA, Ceriello A, Davidson JA, Hanefeld M, Monnier L, Owens DR, Tajima N, Tuomilehto J International Prandial Glucose Regulation Study Group (2005) Postprandial glucose regulation: New data and new implications. *Clin Ther* 27(suppl.):42-56
 68. Levy RI, Feinleib M (1997) Risk factors for coronary artery disease and their management. In: Braunwald M (ed): *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*, 5th ed. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto et al. 1209-1230
 69. Lewis GF, O'Meara NM, Soltys PA, Blackman JD, Iverius PH, Pugh WL, et al. (1991) Fasting hypertriglyceridemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus is an important predictor of postprandial lipid and lipoprotein abnormalities. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 72:934-44
 70. Libby P (1999) Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med* 247:349-358
 71. Lusis AJ (2000) Atherosclerosis. *Nature* 407:233-241
 72. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al. (2007) Guidelines for the management of arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 28(12):1462-1536. Epub 2007 Jun 11.
 73. Manger WM, Page HI (1986) Zur Pathogenese und Pathophysiologie der essentiellen Hypertonie. In: Rosenthal J. (ed). *Arterielle Hypertonie*, 3rd ed, Springer Verlag, Berlin: 3-49
 74. Matthews DR, Hosker JP et al. (1985) Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412-419
 75. Meyer J, Breithardt G, Erbel R, Erdmann E, Gohlke H, Hanrath P, Sonntag F, Steinbeck G (2010) Leitlinie: Koronare Herzkrankheit/ Angina Pectoris, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
 76. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E (2008) Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 51:724-30
 77. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. (2011) Triglycerides and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 123:2292-333
 78. Miller M, Zhan M, Georgopoulos A (2003) Effect of desirable fasting triglycerides on the postprandial response to dietary fat. *J Investig Med* 51:50-55
 79. Mohonlal N, Holman RR (2006) A standardized triglyceride and carbohydrate challenge. *Diab. Care* 27:89-94
 80. Monnier L, Colette C. (2006) Contributions of fasting and postprandial glucose to hemoglobin A1c. *Endocr Pract* 12(suppl.):42-46
 81. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. (2013) ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 34:2949-3003
 82. Mora S, Wenger NK, Demicco DA, Breazna A, Boekholdt SM, Arsenault BJ, Deedwania P, Kastelein JJ, Waters DD (2012) Determinants of residual risk in secondary prevention patients treated with high- versus low-dose statin therapy:

- The Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation* 125:1979-1987
83. Mora S, Glynn RJ, Boekholdt SM, Nordestgaard BG, Kastelein JJ, Ridker PM (2012) On-Treatment Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol, Apolipoprotein B, Triglycerides and Lipid Ratios in Relation to Residual Vascular Risk After Treatment With Potent Statin Therapy: JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluation Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol* 59:1521-8
 84. National Cholesterol Education Program (2002) National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. NIH Publication No. 02-5215
 85. NCEP-ATP III (2002) National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of high Blood Cholesterol in A. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of high Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 106:3143-421
 86. Nelson DL, Cox M (2004) *Lehninger: The Principles of Biochemistry*. 4th ed, Freeman Publishing
 87. Neuhauser H, Ellert U (2005) Prävalenz des metabolischen Syndroms in Deutschland: Eine Sensitivitätsanalyse, Meeting abstract. Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (gmds) & Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie (dae)
 88. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M (2014) Cardiovascular disease in Europe 2014: Epidemiological update. *Eur Heart J* 35:2950-2959
 89. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A(2007) Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 298:299-308
 90. Park YW, Zhu S, Palaniapan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB (2003) The Metabolic Syndrome, Prevalence and Associated Risk Factor Findings in the US Population. From the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 163:427-436
 91. Pavlic M, Xiao C, Szeto L, Patterson BW, Lewis GF (2010) Insulin acutely inhibits intestinal lipoprotein secretion in humans in part by suppressing plasma free fatty acids. *Diabetes* 59:580-7
 92. Pearson et al (2002) AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update. *Circulation* 106:388-391
 93. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syväne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) (2012) European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 33:1635-1701
 94. Prescott E, Hein H, Hippe M, Schnohr P, Vestbo J (1998) Smoking and the risk of myocardial infarction in women and men: Longitudinal population study. *Br Med J* 316, 1043-1047

95. Prugger C, Heuschmann PU, Keil U (2006) Epidemiologie der Hypertonie in Deutschland und weltweit. *Herz* 31:287–93
96. Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J (2008) Basislehrbuch Innere Medizin, 3rd ed., München: 65
97. Richter WO (ed) (2008) Hypertriglyceridämie - Ein klinischer Leitfaden, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart: 10, 55, 92-93
98. Ridker PM (2008) Fasting versus Nonfasting triglycerides and the prediction of cardiovascular risk: Do we need to revisit the oral triglyceride tolerance test? *Clinical chemistry* 54:1:11-13
99. Ross R (1993) The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. *Nature* 362: 801-809 (vgl. Abb.1)
100. Ross R (1999) Atherosclerosis - An inflammatory disease. *NEJM* 340:115-126
101. Sacks FM, Carey VJ, Fruchard JC (2010) Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 363:692-4; author reply 4-5
102. Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boeckhold SM et al. (2010) Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: Collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 375:1634-9
103. Schwandt P, Richter WO (1992) Fettstoffwechselstörungen: Praktische Ratschläge zu Ernährungsumstellung und Pharmakotherapie. *Wiss Verl-Ges, Stuttgart*:5-23
104. Schunkert H, König IR, Kathiresan S, Reilly MP, Assimes TL, Holm H, Preuss M, Stewart AF, Barbalic et al. (2011) Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 43:333-338
105. Sharrett AR, Heiss G, Chambless LE, Boerwinkle E, Coady SA, Folsom AR, Patsch W (2001) Metabolic lifestyle determinants of postprandial lipemia differ from those of fasting triglycerides. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21:275-281
106. Siegenthaler W, Blum HE (eds) *Klinische Pathophysiologie*, 9th, Thieme Verlag, 158-159
107. Smithies O, Maeda N (1995) Gene targeting approaches to complex diseases: Atherosclerosis and essential hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:5266-5272
108. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD (1986) Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings on the 356222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *J Am Med Assoc* 256:2823-2828
109. Statistisches Bundesamt Deutschland (2010) *Gesundheit-Todesursachen in Deutschland 2008*. Wiesbaden, Fachserie 12, Reihe 4:8
110. Statistisches Bundesamt Deutschland. *Abbildung 1: Zeitliche Trends der Sterblichkeit an koronarer Herzkrankheit je 100.000 Einwohner nach Geschlecht in Deutschland 1990 und 2003 [Gesundheitsberichterstattung - Themenhefte]. Heft 33*
111. Stobbe H, Baumann G (1996) *Innere Medizin, Grundlagen und Klinik innerer Krankheiten*. 7th ed, Ullstein Mosby, Berlin, Wiesbaden: 256-269, 298-301, 557
112. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH et al. (2013) ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*
113. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R (1976) Problems in

- echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol* 37(1):7-11
114. Teno S, Uto Y, Nagashima H, Endoh Y, Iwamoto Y, Omori Y, Takizawa T (2000) Association of postprandial hypertriglyceridemia and carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 23:1401-1406
115. Tentolouris N, Eleftheriadou I, Katsilambros N (2009) The effects of medications used for the management of dyslipidemia on postprandial lipemia. *Current medicinal chemistry* 16:203-17
116. Thygesen K, Albert JS, White HD Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task force for the Redefinition of Myocardial Infarction, Jaffe AS, Apple FS et al. (2007) Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 116:2634-53
117. Tominaga M, Euguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekijawa A (1999) Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 22:920-924
118. Tyroler HA (1984) Cholesterol and cardiovascular disease – an overview of lipid research clinics epidemiology studies as background for the LRC-CPPT. *Am J Cardiol* 54:14c-19c
119. Werner C, Hoffmann MM, Winkler K, Böhm M, Laufs U (2014) Risk prediction with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK 9) in patients with stable coronary disease on statin treatment. *Vascular pharmacology*
120. Werner C, Laufs U (2015) Moving beyond the "LDL hypothesis". *Vasa* 44:333-340
121. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, Böhm M, Nickenig G (2005) Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 353:999-1007
122. WHO (2000) Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series 894, Genf
123. WHO (1985) Energy and protein requirements. Reports of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. WHO Technical report series 724: Tab.5, Geneva
- Wuesten O, Balz CH, Bretzel RG, Kloer HU, Hardt PD (2005) Effects of oral fat load on insulin output and glucose tolerance in healthy control subjects and obese patients without diabetes. *Diabetes Care* 28:360-51
124. Yusuf S et al (2004) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study). *Lancet* 364:937-952
125. Zeiher A, Drexler H, Just H, Saurbier B (1993) Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans: Effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension. *J Clin Invest* 92:652-662

7 TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abb. 2.1** Pathogenese der Atherosklerose
Abb. 2.2 Der physiologische Lipidstoffwechsel
Abb. 3.1 Studiendesign mit Ein- und Ausschlusskriterien
Abb. 3.2 Ablauf des metabolischen Testprotokolls in der HCS-Studie
Abb. 4.1 Kaplan-Meier-Analysen des ereignisfreien Überlebens, bezogen auf den kombinierten primären Endpunkt
Abb. 4.2 Assoziation der Nüchtern-TG mit kardiovaskulärem Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt
Abb. 4.3 Subgruppenanalysen der Assoziation von Nüchtern-TG und postprandialen TG mit kardiovaskulären Ereignissen
- Tab. 2.1** Diagnosekriterien des metabolischen Syndroms
Tab. 3.1 Nährwerte der Landliebe Schlagsahne
Tab. 3.2 Grenzwerte der Glukosetoleranz
Tab. 3.3 Laborchemische Analysemethoden
Tab. 3.4 Adipositätsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI
Tab. 3.5 Klassifikation der abdominellen Fettleibigkeit anhand der WHR und des Taillenumfangs
Tab. 3.6 Erhobene Parameter in der telefonischen Nachbefragung
Tab. 4.1 Basischarakteristika der Studienpopulation
Tab. 4.2 Verteilung der Charakteristika zwischen Terzilen der Nüchtern-TG
Tab. 4.3 Verteilung der Charakteristika in Terzilen der postprandialen TG (area under the curve, AUC)
Tab. 4.4 Multivariate Analysen der Assoziation von Triglyzerid- und Cholesterinparametern mit dem ereignisfreien Überleben

8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|--|--|
| Abb. | Abbildung |
| ACE-Hemmer | Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer |
| ALT | Alanin-Aminotransferase (= GPT) |
| AST | Aspartat-Aminotransferase (=GOT) |
| AT ₁ -Rezeptor-Antagonisten | Angiotensin-1-Rezeptor-Antagonisten |
| AUC | Area under the curve |
| Aufl. | Auflage |
| BMI | Body Mass Index |
| bzw. | beziehungsweise |
| CHOD-PAP | Cholesterol Oxidase Phenol 4-Aminoantipyrine Peroxidase |

| | |
|-------------------|---|
| CRP | C-reaktives Protein |
| EDTA | Ethylendiamintetraessigsäure |
| Fa. | Firma |
| G | Gramm |
| GC | Gesamtcholesterin |
| GFR | Glomeruläre Filtrationsrate |
| eGFR | estimated (geschätzte) GFR |
| h | Stunde |
| HbA _{1c} | Hämoglobin A _{1c} |
| HDL | High-Density Lipoprotein |
| HDL-C | High-Density Lipoprotein Cholesterin |
| HOMA-Index | Homeostasis Model Assessment-Index |
| IGT | impaired glucose tolerance (=PGT, pathologische Glukose- toleranz) |
| inkl. | inklusive |
| KHK | koronare Herzkrankheit |
| Kcal | Kilokalorien |
| kg | Kilogramm |
| kJ | Kilojoule |
| LDL | Low-Density Lipoprotein |
| LDL-C | Low-Density Lipoprotein Cholesterin |
| LVEF | Linksventrikuläre Ejektionsfraktion |
| LVEDD | Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser |
| LVEDV | Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen |
| LVESD | Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser |
| LVESV | Linksventrikuläres endsystolisches Volumen |
| Mg | Milligramm |
| mg/dl | Milligramm/Deziliter |
| MI | Myokardinfarkt |
| Min | Minute |
| ml | Milliliter |
| mmHg | Millimeter Quecksilbersäule |

| | |
|--------------|---|
| mmol/l | Millimol/Liter |
| n | Anzahl |
| NCEP ATP III | National Cholesterol Education Program; Adult Treatment Panel III |
| NYHA | New York Heart Association |
| o. | oder |
| OTT | oraler Triglyzeridtoleranztest |
| OGT | oraler Glukosetoleranztest |
| pAVK | periphere arterielle Verschlusskrankheit |
| PCI | perkutane Koronarintervention |
| PTCA | perkutane transluminale Koronarangioplastie |
| RR | Riva Rocci |
| s.o. | siehe oben |
| Tab. | Tabelle |
| TG | Triglyzeride |
| TIA | Transitorische ischämische Attacke |
| TSH | Thyroidea stimulierendes Hormon |
| u.a. | unter anderem |
| vgl. | vergleiche |
| vs. | versus |
| WHO | World Health Organisation |
| WHR | Waist to Hip Ratio |
| z.B. | zum Beispiel |
| μU | Mikrounits (10^{-6}) |

9 PUBLIKATIONEN

Originalveröffentlichungen

Werner C, **Filmer A**, Fritsch M, Groenewold S, Gräber S, Böhm M, Laufs U. Risk prediction with triglycerides in patients with stable coronary disease on statin treatment. Clin Res Cardiol. 2014;103(12):984-97.

Abstractveröffentlichungen

Werner C, **Filmer A**, Groenewold S, Fritsch M, Böhm M, Laufs U (2008) Validation of a Novel Combined Oral Triglyceride Tolerance Test / Glucose Tolerance Test. American Heart Association Scientific Sessions 2008: 5527

Werner C, Fritsch M, Groenewold S, **Filmer A**, Böhm M, Laufs U (2009) Einfluss von Glukosetoleranz und metabolischem Syndrom auf die post-prandiale Triglyzerid-Toleranz bei 300 Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Clin Res Cardiol 98-Suppl 1, April 2009: P761

Werner C, Fritsch M, Groenewold S, **Filmer A**, Böhm M, Laufs U (2009) Entwicklung und Charakterisierung eines sequentiellen metabolischen Provokationstests zur simultanen Bestimmung von Glukose- und Triglyzeridtoleranz. Clin Res Cardiol 98-Suppl 1, April 2009: P763

Werner CM, **Filmer A**, Fritsch M, Groenewold S, Boehm M, Laufs U. Characterization and validation of a combined oral triglyceride and glucose tolerance test in patients with coronary artery disease. European Heart Journal (2009) 30 (Abstract Supplement), 372.

Werner C, Fritsch M, Groenewold S, **Filmer A**, Böhm M, Laufs U. Abstract 1082: Characterization of a Sequential Protocol for the Simultaneous Determination of Oral Triglyceride and Glucose Tolerance in 400 Patients With Coronary Artery Disease. Circulation 2009;120:S442-S443

Werner C, Groenewold S, Fritsch M, **Filmer A**, Kronenberg N, Marcu C, Böhm M, Laufs U (2010) Bestimmung der post-prandialen Triglyzerid- und Glukosetoleranz mit Hilfe eines sequentiellen metabolischen Provokationstests bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit. Clin Res Cardiol 99, Suppl 1: P169

Werner C, **Filmer A**, Groenewold S, Fritsch M, Böhm M, Laufs U (2010) Simultaneous Determination of Triglyceride and Glucose Tolerance by a Novel Sequential Test Protocol in 511 Patients With Coronary Artery Disease. 78th European Atherosclerosis Society Congress, Poster 3.85.

Werner C, Groenewold S, **Filmer A**, Fritsch M, Böhm M, Laufs U (2010) Parameters of absolute and relative triglyceride metabolism following a novel sequential triglyceride and glucose tolerance test in patients with coronary artery disease. European Heart Journal 31

(Abstract Supplement), 805.

Werner C, **Filmer A**, Fritsch M, Groenewold S, Böhm M, Laufs U (2010) Metabolic Syndrome and Diabetes Mellitus Determine the Absolute and Relative Triglyceride Metabolism Following a Sequential Triglyceride and Glucose Tolerance Test in 514 Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation* 122:A19044.

Werner C, Groenewold S, **Filmer A**, Fritsch M, Böhm M, Laufs U (2011) Postprandiale Triglyzeridkinetik bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, metabolischem Syndrom und Diabetes mellitus. *Clin Res Cardiol* 100, Suppl 1, P456.

Werner C, Groenewold S, Fritsch M, **Filmer A**, Böhm M, Laufs U (2011) Elevated Post-Prandial Triglyceride Concentrations Are Associated with an Unfavorable Cardiometabolic Risk Factor Profile in Patients with Coronary Artery Disease. *Circulation* 2011;124:16791.

Werner C, Groenewold S, **A. Filmer**, M. Fritsch, S. Gräber, M. Böhm, U. Laufs (2012) postprandialer Triglyzeridstoffwechsel, Glukosetoleranz und kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. *Clin Res Cardiol* 101, Suppl 1:V1136.

Werner C, Fritsch M, Groenewold S, **Filmer A**, Gräber S, Böhm M, Laufs U (2012) Der postprandiale Triglyzeridanstieg ist ein unabhängiger Risikoprädiktor bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und normaler Glukosetoleranz. 118. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Young Investigator Award Competition.

Werner C, Groenewold S, Fritsch M, **Filmer A**, Graeber S, Boehm M, Laufs U (2012). Fasting and postprandial triglycerides are independent cardiovascular risk markers in non-obese coronary artery disease patients with normal glucose tolerance. *European Heart Journal* 33 (Suppl), P4657.

Werner C, Groenewold S, **Filmer A**, Fritsch M, Knoll A, Gräber S, Böhm M, Laufs U (2013) Der relative postprandiale Triglyzeridanstieg nach einem oralen Triglyzeridtoleranztest ist invers mit Markern der Adipositas korreliert und stellt einen neuen Risikoindikator in KHK-Patienten dar. *Clin Res Cardiol* 102, Suppl 1, V1216.

Werner C, **Filmer A**, Fritsch M, Groenewold S, Gräber S, Hoffmann MM, Winkler K, Böhm M, Laufs U (2013) Risk prediction with triglycerides and PCSK9 in patients with stable coronary disease on statin treatment. 43. Jahrestagung des Arbeitskreises "Klinischer Lipidstoffwechsel" Maikammer.

Werner C, **Filmer A**, Fritsch M, Groenewold S, Gräber S, Böhm M, Laufs U (2014) Risk prediction with triglycerides in patients with stable coronary disease on statin treatment. *Clin Res Cardiol* 103, Suppl 1, V1268.

Werner C, **Filmer A**, Fritsch M, Groenewold S, Gräber S, Böhm M, Laufs U (2014) Triglycerides are independent risk predictors in stable coronary artery disease. *European Heart Journal* 34 (Suppl), 1270.

10 DANKSAGUNG

Zahlreiche Menschen haben mich von Beginn an bei der Durchführung und Fertigstellung meiner Dissertation unterstützt. Ihnen allem möchte ich hiermit herzlich danken.

Großer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. U. Laufs für die Aufnahme ins Doktorandenteam der HCS-Studie, für die Überlassung des Themas meiner Dissertation sowie die gute Betreuung.

Außergewöhnlichen Dank möchte ich an dieser Stelle Dr. med. C. Werner, meinen Betreuer, aussprechen, der uns mit unglaublich großem Engagement und Motivation, wertvollen Tipps und großer Geduld stets zur Seite stand.

Meinen Mitdoktoranden, Dr. med. S. Groenewold und Dr. med. M. Fritsch, danke ich für die sehr gute Zusammenarbeit.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei allen, die uns im kardiologischen Forschungslabor zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite standen, den Studienassistentinnen, die mit großer Motivation die telefonische Nachbefragung durchgeführt haben, und auch den Statistikern des Klinikums für ihre Unterstützung.

Mein Dank richtet sich auch an die Ärzte und das Pflegepersonal der kardiologischen Stationen für die Geduld und Unterstützung im Zeitraum der Patientenrekrutierung sowie der Testabläufe auf Station.

Besondere Eindrücke und wertvolle Erfahrungen konnte ich in der Gemeinschaftspraxis von Dr. med. V. Rettig-Ewen in Merzig/ Schwemlingen sammeln, der es mir freundlicherweise ermöglichte im Rahmen meiner dortigen Famulatur auch ein Patientenkontrollkollektiv einzuschließen - großen Dank auch an seine Kollegen und das tolle Praxisteam für die Unterstützung.

Nicht zuletzt möchte ich den Teilnehmern der Pilotstudie und der großen Anzahl an Patienten danken, die sich zur Mitwirkung an der HCS-Studie bereit erklärt haben und ohne die eine Verwirklichung der Studie nicht möglich gewesen wäre.

Ganz besonders großer und herzlicher Dank gilt nicht zuletzt auch meiner Familie und meinen Freunden, die mich stets motiviert und bei der Erreichung meiner Ziele unterstützt haben – insbesondere meiner Mutter, deren Neugier gegenüber der Wissenschaft, persönliches Engagement und Liebe zu ihrem Beruf mich auf eine wundervolle Art geprägt, inspiriert und mir den Weg zu dieser Arbeit geebnet haben.

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

Sehr geehrte(r) Studienteilnehmer(in),

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

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

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

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

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

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

Ablauf: Bei Ihnen wird am nächsten Morgen ein kombinierter Glukose- und Triglyzerid-toleranztest durchgeführt. Sie bekommen nüchtern ein Testgetränk von ca. 250ml zu trinken. Im Anschluss bleiben Sie bitte nüchtern für weitere 5 Stunden bis auf Wasser und ungesüßten Tee. Es erfolgen vier Blutentnahmen (je ca. 10ml) zum Zeitpunkt 0, 3, 4 und 5 Stunden, eine Anamnese und eine klinische Untersuchung. Bei einem Teil der Patienten möchten wir ein Ernährungsprotokoll, eine Blutflussmessung mittels Dopplerultraschall am Unterarm und eine Körperfettbestimmung durchführen. Sollten Sie dafür in Frage kommen, werden die Studienbetreuer Sie hierüber gesondert aufklären und Ihre Zustimmung dazu einholen.

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

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