

Diplomarbeit

**Charakteristisches Lipid und Adipokinprofil in jungen
Erwachsenen mit positiver familiärer Myokardinfarkt-
Anamnese**

eingereicht von

Philipp Kofler

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.Dr.med.univ. Harald Mangge

Dr. Ingeborg Stelzer

Mag. Sieglinde Zelzer

Graz, 30.03.2015

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 30.03.2015

Philipp Kofler eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei Univ.-Prof. Dr.med.univ. Harald Mangge bedanken. Er hat mir das Thema vorgeschlagen, die Daten der STYJOBS/EDECTA Studie zur Verfügung gestellt und mich darüber hinaus immer gut beraten und unterstützt.

Des Weiteren möchte ich mich bei Dr.med.univ Ingeborg Stelzer und Mag. Sieglinde Zelzer bedanken. Sie haben mich sehr gut betreut und mir sehr geduldig und freundlich geholfen die vielen kleinen und großen Hindernisse bei der Erstellung dieser Diplomarbeit zu umschiffen.

Auch meinen Eltern Ursula und Martin möchte ich ein großes Dankeschön aussprechen. Ohne ihre Motivation und Unterstützung hätte ich es wohl nicht allzu weit in meiner akademischen Laufbahn gebracht.

Ein abschließender Dank gilt auch meinen Geschwistern Sophia und Tobias sowie allen Freunden und Bekannten die mich durch meine aufregende Studentenzzeit begleitet haben.

Zusammenfassung

Charakteristisches Lipid-Adipokinprofil bei übergewichtigen Jugendlichen mit einem familiären kardiovaskulären Ereignis.

Philipp Kofler, Ingeborg Stelzer, Sieglinde Zelzer, Eva Reininghaus, Mangge H.

Clinical Institute for Medical and Chemical Laboratory Diagnosis, Austria

(harald.mangge@medunigraz.at)

Zielsetzung

Arteriosklerose ist eine Gefäßerkrankung mit hoher Prävalenz und kann zu fatalen klinischen Endpunkten wie Myokardinfarkt und zerebralen Insult führen.

Um eine solche Entwicklung frühzeitig zu erkennen, haben wir nach möglichen Abweichungen von Biomarkern in Studienteilnehmer/innen mit kardiovaskulären Ereignissen in der Familienanamnese (FA) gesucht.

Material und Methoden

Die Auswertung erfolgte von der prospektiven “STYJOBS/EDECTA” (STYrian Juvenile Obesity Study/Early DEteCTion of Atherosclerosis; ClinicalTrials.gov Identifier NCT00482924) Studie. Dabei wurden metabolische/kardiovaskuläre Parameter in übergewichtigen Jugendlichen und Erwachsenen bestimmt.

Wir haben 15 Biomarker untersucht, die mit kardiovaskulären Ereignissen assoziiert sind. In der ersten Auswertungsreihe wurden die TeilnehmerInnen in die Gruppen normalgewichtig ($BMI \leq 25$), übergewichtig ($BMI 25-30$) und adipös ($BMI \geq 30$) aufgeteilt. In der zweiten Auswertungsreihe wurden die TeilnehmerInnen in die Gruppen normalgewichtig ($BMI \leq 25$) und übergewichtig/adipös ($BMI > 25$) aufgeteilt. In beiden Untersuchungen wurden die Teilnehmer nach Geschlecht getrennt. Es wurde nach signifikanten Unterschieden ($p < 0,05$) zwischen

TeilnehmerInnen mit einer positiven Familienanamnese von Myokardinfarkt (MI), Myokardinfarkt vor dem 55. Lebensjahr (MI<55) oder zerebralen Insult (ZI) und einer Kontrollgruppe mit einer negativen kardiovaskulären Familienanamnese gesucht. Abhängig von der Normalverteilung der Gruppen wurden alle Untersuchungen mit dem T-Test oder dem Mann-Whitney-U Test durchgeführt.

Resultate

Männliche übergewichtige Teilnehmer: In den Gruppen mit einer positiven FA von MI, MI<55 und ZI waren Triglyceride signifikant höher und HDL Cholesterin signifikant niedriger als die Werte der Kontrollgruppe. Leptin war signifikant höher bei positiver FA von MI<55 und ZI.

Männliche normalgewichtige Teilnehmer: Signifikant höhere Werte von Triglyceriden und Leptin konnten in den Gruppen mit positiver FA von ZI beobachtet werden.

Weibliche übergewichtige Teilnehmerinnen: In den Gruppen mit positiver FA von MI und MI<55 konnten signifikant erniedrigte HDL Cholesterin Werte festgestellt werden.

Weibliche normalgewichtige Teilnehmerinnen zeigten bei keinem Biomarker signifikante Unterschiede.

Konklusion

Diese Daten unterstreichen die Bedeutung von erniedrigten HDL Cholesterin Werten als ein generationsübergreifender kardiovaskulärer Risikofaktor. Auch Leptin und Triglyceride sind in diesem Zusammenhang erwähnenswert. Alle anderen Marker zeigten in dieser Analyse keine Signifikanz.

Abstract

Decreased HDL-cholesterol in still healthy overweight/obese offsprings indicates parental myocardial infarction and stroke whereas leptin is increased only in male offsprings with positive family anamnesis

Philipp Kofler, Ingeborg Stelzer, Sieglinde Zelzer, Eva Reininghaus, Mangge H.

Clinical Institute for Medical and Chemical Laboratory Diagnosis, Austria

(harald.mangge@medunigraz.at)

Objective:

Atherosclerosis causes fatal clinical endpoints such as myocardial infarction and stroke. To prevent this, we must improve the understanding of cardiovascular risk factors and early upcoming pathophysiologic mechanisms which can induce clinical useful biomarkers.

Herein we investigated a possible connection between positive family history of cardiovascular events and associated biomarker patterns of offspring.

Material and Methods:

Study participants are from the prospective, observational study STYJOBS/EDECTA (STYrian Juvenile Obesity Study/Early DEteCTION of Atherosclerosis; ClinicalTrials.gov Identifier NCT00482924) investigating metabolic/cardiovascular parameters in obese young and adults free of chronic health conditions.

We analyzed 15 biomarkers with a possible relation to cardiovascular events in male normal weight, male overweight/obese, female normal weight and female overweight/obese STYJOBS/EDECTA participants. Differences ($p < 0.05$) between participants with a positive family history of myocardial infarction (MI) > 55 years, myocardial infarction < 55 years, and stroke were compared to a control group with

negative family history of both cardiovascular events. Depending on the distribution of the data, all investigations were performed by using the T-Test or the Mann-Whitney U Test.

Results:

Male ow/ob participants: In the groups with parental MI, MI<55y and stroke, triglycerides were significantly higher, and HDL-Cholesterol significantly lower compared to the control group without cardiovascular events. Leptin was found significantly higher in MI<55 and in the stroke group.

Male normal weight participants: Significantly higher levels of triglycerides and leptin were seen only in the stroke group.

Female ow/ob participants had significantly lower levels of HDL-Cholesterol in the MI and MI<55 group.

Female normal weight persons showed no significant differences of any biomarker.

Conclusion: These data underline the importance of decreased HDL cholesterol as an "overall generation" cardiovascular risk factor. All other markers (i.e. CRP, IL-6, LDL, oxLDL, TG, HOMA etc.) failed in this context. Leptin may be of additional interest.

Inhaltsverzeichnis

<i>Eidesstattliche Erklärung</i>	I
Vorwort	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Danksagungen	II
Zusammenfassung.....	III
Abstract	V
1. Einleitung.....	1
1.1 Adipositas weltweit	1
1.2 Adipositas bei Kindern und Jugendlichen	3
1.3 Metabolisches Syndrom.....	4
1.4 Gesunde und Ungesunde Adipositas Phänotypen	4
1.5 Das Fettgewebe, ein endokrines Organ	6
1.6 Biomarker	6
1.6.1 Adiponektin	7
1.6.2 Leptin.....	7
1.6.3 Resistin	9
1.6.4 Cholesterin	9
1.6.5 Low density lipoprotein Cholesterin (LDL-C).....	10
1.6.6 High density lipoprotein Cholesterin (HDL-C)	11
1.6.7 Triglyceride.....	15
1.6.8 Interleukin 6 (IL-6)	16
1.6.9 CRP	17
1.6.10 AST/GOT, ALT/GPT und De Ritis Ratio.....	17
1.6.11 γ Glutamyl Transpeptidase (GGT)	18
1.6.12 Glukose und Insulin	18
1.7 Arteriosklerose	19
1.7.1 Adipositas eine chronische systemische Inflammation	20
1.7.1 Pathophysiologie der Arteriosklerose.....	21
1.7.3 Arteriosklerose der Koronararterien und Myokardinfarkt	23
1.7.4 Arteriosklerose der Hirnarterien und apoplektischer Insult	23
2. Material und Methoden.....	25
3. Resultate	27
3.1 Erste Auswertungsreihe	27
3.2 Zweite Auswertungsreihe	33

3.3 Auswertung	37
3.3.1 Leptin (ng/ml).....	37
3.3.2 Triglyceride (mg/dl).....	37
3.3.3 HDL-Cholesterin (mg/dl).....	38
4. Diskussion.....	39
4.1 HDL Cholesterin.....	39
4.2 Triglyceride	40
4.3 Leptin.....	40
4.4 Vergleich mit anderen Studien.....	41
4.5 Interpretation.....	43
4.6 Konsequenzen	46
4.7 Ausblick	46
5. Conclusio	46
6. Abbildungsverzeichnis.....	48
7. Tabellenverzeichnis.....	49
8. Literaturverzeichnis.....	50

1. Einleitung

1.1 Adipositas weltweit

Laut WHO versteht man unter Übergewicht und Fettleibigkeit eine abnormale oder exzessive Vermehrung von Fettgewebe im Körper welche die Gesundheit beeinträchtigen kann. [1]

Um die Zuteilung von Patienten zu den verschiedenen Gruppen zu objektivieren, benutzt man den „Body Mass Index“ (BMI).

Ein BMI unter 18,5 wird als untergewichtig definiert.

Ein BMI zwischen 18,5 und 24,99 wird als normalgewichtig definiert.

Ein BMI zwischen 25 und 29,99 wird als übergewichtig definiert.

Ein BMI über 30 wird als adipös (fettleibig) definiert.

Der BMI setzt das Gewicht des Körpers in Beziehung zur Körpergröße. Er sollte allerdings nur als grober Maßstab angesehen werden, da er weder Geschlecht, Statur noch Körperzusammensetzung berücksichtigt. [2]

Verursacht wird das Übergewicht meist durch ein Ungleichgewicht zwischen Energieaufnahme und Energieverbrauch.

Die erhöhte Kalorienzufuhr wird durch den vermehrten Verzehr von hochkalorischen Speisen und Softdrinks verursacht.

Dazu gesellt sich ein kaloriensparender, bewegungsarmer Lebensstil, der durch die zunehmende Urbanisierung und die zunehmenden sitzenden Tätigkeiten des Menschen zustande kommt. [1]

Früher galt Übergewicht als ein Zeichen von Wohlstand, Gesundheit und galt als Schönheitsideal. Diese Ansichten änderten sich grundlegend in der Mitte des 20. Jahrhunderts. [3]

Mittlerweile sind von Adipositas vor allem schlecht situierte, schlecht ausgebildete, einkommensschwache Personen aus den unteren sozialen Schichten betroffen. Zusätzlich weisen die Betroffenen meist ein gering ausgeprägtes Gesundheitsbewusstsein auf. [4]

Die WHO schätzt, dass weltweit 1,4 Milliarden Personen, älter als 20 Jahre, übergewichtig sind.

Von diesen Personen weisen 200 Millionen Männer und 300 Millionen Frauen einen BMI größer 30 auf. Es kann also angenommen werden, dass 10% der

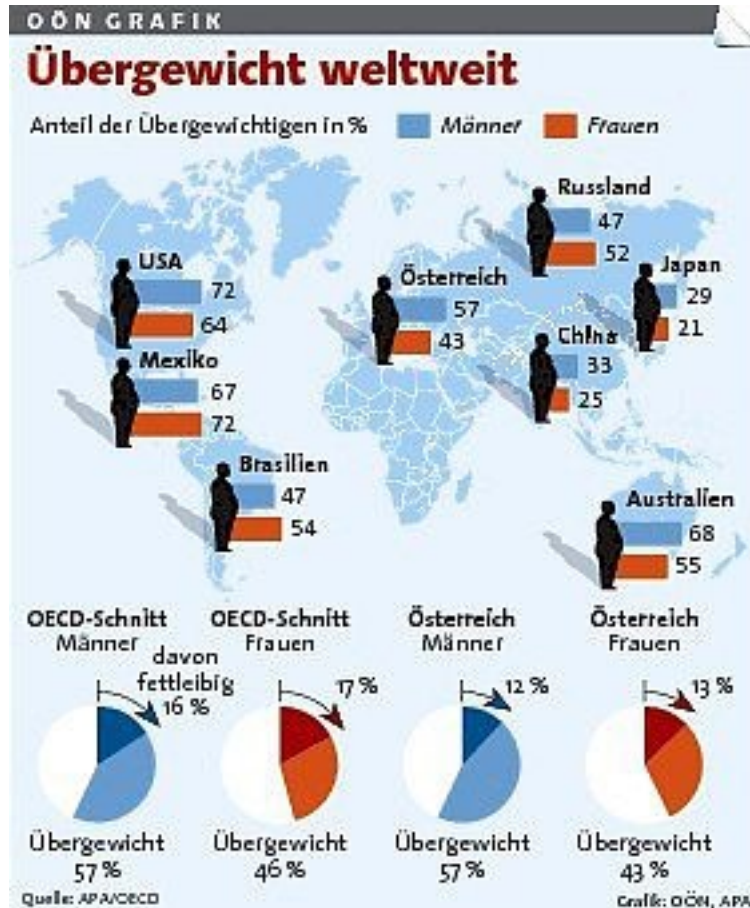


Abb. 1 Übergewicht weltweit (Quelle: ÖÖN vom 24.09.2010)

Todesfälle pro Jahr verantwortlich ist. [1]

weltweiten Bevölkerung adipös sind. [1]

Adipositas birgt enorme Gesundheitsrisiken. Es ist einer der führenden Risikofaktoren für die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen, Hypertonie, Gallenblasenerkrankungen, Schlafapnoe, Diabetes mellitus Typ II, muskuloskelettale Erkrankungen und einigen Krebsarten. [5]

Es wird davon ausgegangen, dass Adipositas für 3,4 Millionen

1.2 Adipositas bei Kindern und Jugendlichen

Laut WHO gelten Kinder deren BMI die 90. Perzentile überschreitet als übergewichtig. Bei einem BMI über der 97. Perzentile werden sie als adipös bezeichnet. [6]

2012 waren weltweit mehr als 40 Millionen Kinder unter fünf Jahren übergewichtig oder adipös. Davon leben 30 Millionen dieser Kinder in Schwellenländern und rund 10 Millionen in Industrienationen. [1]

In Deutschland sind etwa 1,9 Millionen Kinder und Jugendliche (3-17 Jahre) übergewichtig. Von diesen gelten 800.000 als adipös.

Dies ergibt eine Übergewichtsprävalenz von 15%, die sich im Vergleich zu den Bezugsdaten aus den Jahren 1985 bis 1999 verdoppelt hat. Noch schlechter



Abb. 2 Übergewichtige Schulkinder (Quelle: 123RF.com #11409646)

schaut es bei der Entwicklung von Adipositas aus, so haben sich bei Jugendlichen zwischen 14 und 17 Jahren die Zahlen verdreifacht. [4, 6]

Die Entwicklung von Adipositas bei Kindern und Jugendlichen ist einerseits aus der kalorienreichen Ernährung und körperlichen Inaktivität verschuldet,

andererseits hängt sie sehr stark vom Vorbild und sozialen Status der Eltern ab. So haben Kinder mit Eltern aus einer niedrigen sozialen Schicht, mit niedrigem

Gehalt und niedrigem Bildungsniveau eine viel höhere Wahrscheinlichkeit selbst übergewichtig bzw. adipös zu werden als Kinder mit Eltern aus sozial höheren Schichten. Ein weiterer Risikofaktor als Kind ein Übergewicht zu entwickeln ist es wenn die Eltern selbst übergewichtig sind. [4]

Adipositas in jungen Jahren wird mit einem erhöhtem Risiko für Adipositas im Erwachsenenalter, erhöhten Gesundheitsrisiken und frühzeitigen Todesfällen vergesellschaftet. Darüber hinaus sind übergewichtige Kinder und Jugendliche oft von Atemschwierigkeiten, Hypertonie, einem höheren Risiko für Frakturen, Diabetes Mellitus Typ II, psychologischen Störungen betroffen. Des Weiteren können bei ihnen frühzeitig Parameterveränderungen für kardiovaskuläre Erkrankungen festgestellt werden. [4]

1.3 Metabolisches Syndrom

Unter diesem Begriff versteht man eine Kombination von Befunden welche die entscheidenden Risikofaktoren von kardiovaskulären Erkrankungen bilden.

Laut NCEP ATP III Definition handelt es sich um ein metabolisches Syndrom wenn mindestens drei der folgenden fünf Kriterien erfüllt sind:

Taillenumfang ≥ 102 cm bei Männern und ≥ 88 cm bei Frauen

Triglyceride ≥ 150 mg/dl

HDL Cholesterin < 40 mg/dl bei Männern und < 50 mg/dl bei Frauen

Blutdruck ≥ 130 mmHg systolisch oder ≥ 85 mmHg diastolisch

Nüchtern Glukose > 100 mg/dl oder bekannter Typ II Diabetes [7]

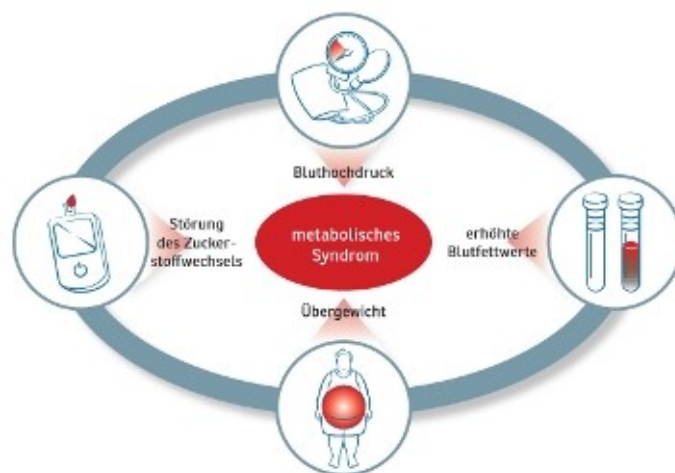


Abb. 3 Metabolisches Syndrom (Quelle: Abnehmen und die Gesundheit entscheidend verbessern; <http://www.medproficoach.de/news/tag/almased/arco>)

1.4 Gesunde und Ungesunde Adipositas Phänotypen

Adipositas geht mit einer starken Gefährdung und Einschränkung der individuellen Gesundheit und Lebenserwartung einher. Übergewichtige/adipöse Menschen haben ein erhöhtes Risiko für eine Vielzahl an Krankheiten. Insbesondere steigt das Risiko für kardiovaskuläre und maligne Erkrankungen, die führend in den Mortalitätsstatistiken der westlichen Industrienationen sind. [1, 5]

Allerdings hat man kürzlich herausgefunden, dass nicht alle übergewichtigen/adipösen Personen das gleiche Risiko haben an einem kardiovaskulären Ereignis oder an malignen Tumoren zu erkranken. [8]

Als entscheidender Einflussfaktor hat sich hierbei das metabolische Syndrom herauskristallisiert.

Anhand dessen kann man übergewichtige/adipöse Personen in die Gruppen „metabolic healthy obesity“ (MHO) und „non metabolic healthy obesity“ (nonMHO) einteilen. [8]

Der Begriff MHO definiert sich durch die Abwesenheit von jeglicher metabolischen Störung in einer adipösen Person. Folglich erklärt sich der Term nonMHO im Vorhandensein von mindestens zwei positiven Kriterien des metabolischen Syndroms. [9]

Da dieser Gedanke von unterschiedlichen Adipositas Phänotypen noch relativ jung und relativ wenig erforscht ist, wurden kürzlich verschiedene Studien zu diesem Thema angestoßen. [8, 9]

Es wurde eine Population von Probanden mit dem gleichen Prozentsatz an Gesamtkörperfett aufgestellt. Man teilte sie danach in eine Gruppe mit und eine Gruppe ohne metabolisches Syndrom auf. Anschließend wurden sie auf Unterschiede hin untersucht. Dabei hat sich herausgestellt, dass sich die beiden Gruppen in vielen Punkten unterscheiden:

Im Vergleich zu der MHO Kontrollgruppe zeichnete sich die Gruppe der nonMHO durch eine höheren BMI, mehr viszerales Fett, eine erhöhte Dicke des nuchalen subkutanen Fettgewebes, einen höheren HOMA Index und eine größere IMT aus. Des Weiteren wies diese Gruppe höhere Spiegel an ultrasensitiven CRP, Harnsäure, ALT, GGT, AP und Malondialdehyd auf.

Keine Unterschiede ließen sich hingegen bei IL-6, LDL, oxLDL, Leptin, AST, Fibrinogen und endogenes Thrombinpotential feststellen. [8, 9]

Die Gruppe MHO zeichnete sich des Weiteren mit einer besseren peripheren Insulinsensitivität, geringerer Fortschritt der chronischen, systemsichen Fettgewebsentzündung und höheren Adiponektinspiegel aus. [9]

Als zuverlässigster Marker zu Unterscheidung zwischen MHO und nonMHO hat sich die Harnsäure herauskristallisiert. [8]

In der „Cremona Studie“, in der die Probanden nach ähnlichen Kriterien wie in den oben genannten „MHO vs. nonMHO“ Studien aufgeteilt wurden, konnte man

Ergebnisse erzielen, die auf eine erhöhte Gesamtmortalität (beruhend auf kardiovaskuläre Erkrankungen und Malignome) in der Gruppe „nonMHO“ hindeuten.

Des Weiteren deuten die Ergebnisse darauf hin, dass sich die Gesamtmortalität der Gruppe „MHO“ nicht von jener der normalgewichtigen Probanden unterscheidet. [10]

1.5 Das Fettgewebe, ein endokrines Organ

Lange Zeit wurde angenommen, dass das Fettgewebe lediglich zur Speicherung von Energie und zur Isolation gegen Wärmeverlust dient, sowie einen gewissen Schutz gegen mechanische Reize gewährt.

Mittlerweile ist es jedoch belegt, dass es auch ein aktives endo- und parakrines Organ ist, das Größte im menschlichen Körper.

Die von diesem Gewebe produzierten Substanzen bezeichnet man als Adipokine.

Über 100 verschiedene Adipokine wurden bereits nachgewiesen, welche auch Enzyme, Wachstumsfaktoren, Zytokine und Chemokine beinhalten und für eine Vielzahl an verschiedenen Aufgaben zuständig sind. [11, 12, 13, 14]

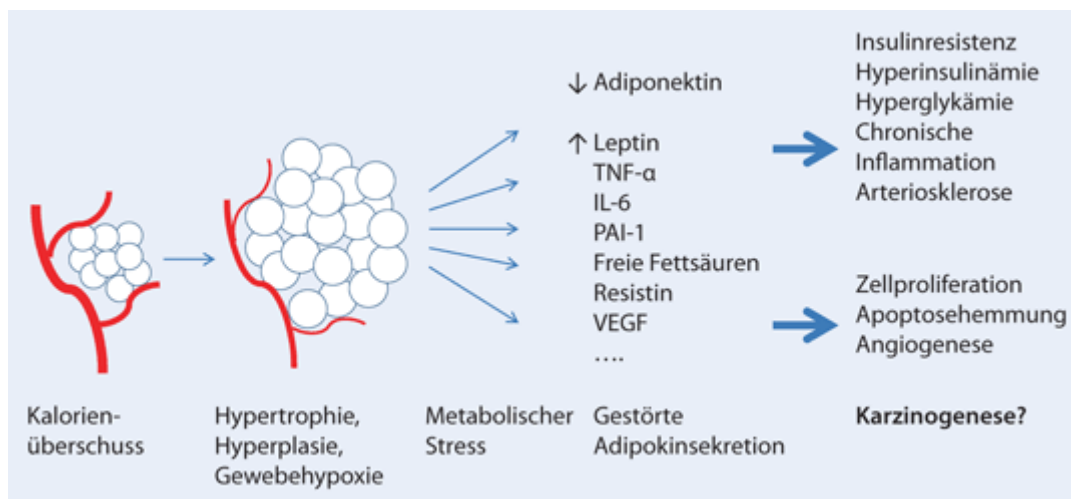


Abb. 4 Fettgewebe Adipokine (Quelle: Adipositas, metabolisches Syndrom und Krebsentstehung; J. de Heer; Diabetologe 2012)

1.6 Biomarker

Für die Studie wurden 15 Biomarker ausgewählt: Leptin, Adiponectin, ultrasensitive CRP, Interleukin-6, Resistin, AST/GOT, ALT/GPT, GGT, Glukose, Insulin, Triglyceride, Gesamt Cholesterin, HDL Cholesterin, LDL Cholesterin, De Ritis Quotient

1.6.1 Adiponektin

Adiponektin ist ein adipozytenspezifisches Protein, welches aus 248 Aminosäuren aufgebaut ist und 1995 erstmals beschrieben wurde.

Es steuert mit anderen Hormonen die Langzeitregulation der Körperfettmasse, steigert den Grundumsatz durch eine vermehrte Fettsäureoxidation und erhöht die Körpertemperatur. [15]

Die Adiponektinkonzentration im Blut beträgt 2-30 µg/ml². [16]

Die Plasmaspiegel korrelieren jedoch negativ mit Adipositas, Diabetes Mellitus II, endothelialer Dysfunktion, arteriosklerotischer Plauegröße, Dyslipidämie, Hypertension und kardiovaskulären Erkrankungen. [17]

Adiponektin ist antidiabetisch wirksam indem es die Insulinsensitivität erhöht, zu einer vermehrten Aufnahme von Glukose führt und zudem die β-Oxidation von Fettsäuren verstärkt. [16]

Des Weiteren besitzt es auch vasoprotektive und antiarteriosklerotische Eigenschaften. Es verkleinert die arteriosklerotische Plauegröße, verhindert die Einwanderung von Monozyten durch die verminderte die Expression des „vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), es hemmt die Freisetzung der Wachstumsfaktoren PDGF und HB-EGF in glatten Muskelzellen, zudem fördert es die Freisetzung des vasodilatatorischen Stickstoffmonoxid und bremst die Produktion von „reactive oxygen species“ (ROS). [18, 19]

1.6.2 Leptin

Leptin wird vor allem von Adipozyten sezerniert und spielt eine wichtige Rolle in der Energiehomöostase. Zielort ist dabei der Nucleus arcuatus im Hypothalamus. Leptin induziert das Sättigungsgefühl, vermindert die Nahrungsaufnahme, erhöht den Energieverbrauch, stimuliert die Thermogenese und besitzt zudem sympathomimetische Eigenschaften. [20]

Die Plasmakonzentration des Leptin korreliert unter physiologischen Umständen mit der Körperfettmasse.

Physiologische Referenzwerte sind ≤ 24 ng/ml bei Frauen und ≤ 10 ng/ml bei Männern.

Bei Leptinresistenz, einer verminderten Rezeptorsensitivität des Leptins, kommt es zu einer Hyperphagie und einem verminderten Energieverbrauch. Dies begünstigt die Entstehung von Adipositas. Gleichzeitig kommt es zu einem Anstieg der Leptinkonzentration. [21]

Bei dieser metabolischen Störung können die negativen Eigenschaften des Leptins zum Vorschein kommen:

Leptin-assoziierte Hypertonie

Da Leptin stimulierend auf den Sympathikus wirkt, kommt es bei erhöhten Leptinspiegeln zu einer Hypertension. Dies ist eine der Theorien mit der die Adipositas assoziierte Hypertension erklärt wird. [22]

Leptin als Immunregulator

T-Lymphozyten, Monozyten u Makrophagen besitzen Leptinrezeptoren und werden durch Leptin aktiviert. Leptin stimuliert zudem T-Zell Produktion. Es induziert die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen, Monozytenmigration in die Intima und die Bildung von Schaumzellen. Diese Vorgänge haben einen großen Einfluss auf die Entstehung der Arteriosklerose. [23]

Leptin und Insulin

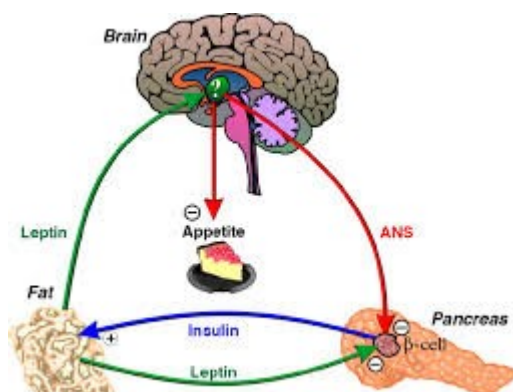


Abb. 5 Leptin (Quelle: The adipoinsular axis: effects of leptin on pancreatic β -cells; Timothy J. Kieffer, Joel F. Habener; American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism Published 1 January 2000 Vol. 278 no. 1)

Leptin interferiert mit anderen Mediatoren des Energiehaushalts. Es wird angenommen, dass eine Leptinresistenz eine Insulinresistenz verursachen kann. Leptin wirkt nämlich als insulinsensitivierendes Hormon wodurch eine Leptinresistenz zu Diabetes Mellitus II führen kann. Umgekehrt stimulieren Insulin

und Glukose die Produktion von Leptin in Adipozyten. [23]

Da diese negativen Eigenschaften die Entstehung von Risikofaktoren der Arteriosklerose zur Folge haben, sind erhöhte Leptinwerte ein Prädiktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. [21]

1.6.3 Resistin

Resistin wird vor allem von weißen Adipozyten, aber auch zahlreichen anderen Gewebearten synthetisiert. Die größte Konzentration findet man im gonadalen Fettgewebe.

Erhöhte Resistinspiegel findet man bei Adipositas; zusätzlich wird die Produktion ebenfalls durch Wachstumshormone, gonadale Hormone, Hyperglykämie, männliches Geschlecht, IL-6 und Liposaccharide getriggert.

Erhöhte Konzentrationen von Insulin, TNF α und Endothelin-1 hemmen die Synthese von Resistin.

Das Fettgewebshormon wirkt vor allem auf die Glukosehomöostase ein.

Es antagonisiert, wenn auch mit überschaubarem Erfolg, die Wirkung des Insulins und hemmt so die Insulin vermittelte Glukoseaufnahme durch Adipozyten. Bei Monozyten werden durch den Botenstoff die Glukoserezeptoren downreguliert, was ebenfalls zu einer verminderten Glukoseaufnahme führt.

In Versuchen mit Mäusen konnte man nachweisen, dass die Gabe von Resistin-Antikörpern die Insulinsensitivität steigert.

Ebenso sinkt der Resistinspiegel durch die Gabe von Thiazolidindione (Insulinsensitizer).

Resitin spielt also eine gewichtige Rolle in der multifaktoriellen Genese der Insulinresistenz. [24, 25]

1.6.4 Cholesterin

Cholesterin ist für den Körper lebenswichtig. Die Synthese von Cholesterin erfolgt in allen Körperzellen, entscheidend ist aber die Produktion in der Leber. Überschüssiges Cholesterin wird wiederum in der Leber zu Gallensäuren umgewandelt und über den Darm ausgeschieden. [26]

Normale Werte im Serum sollten < 200 mg/dl liegen. [27]

Im Körper erfüllt es wichtige Aufgaben. Es wird zum Aufbau von Zellmembranen und der Biosynthese von Steroidhormonen, herzwirksamen Glykosiden und Gallensäuren verwendet. [28, 26]

Die Rolle des Cholesterins in der Entstehung der Arteriosklerose ist noch nicht genau geklärt und deswegen umstritten. Es hat sich aber herauskristallisiert, dass für die Entstehung von Arteriosklerose das Cholesterin selbst nicht das Hauptproblem darstellt. Vielmehr wird diese pathologische Entwicklung von der Menge der Transportproteine LDL und HDL Cholesterin bestimmt. [26]

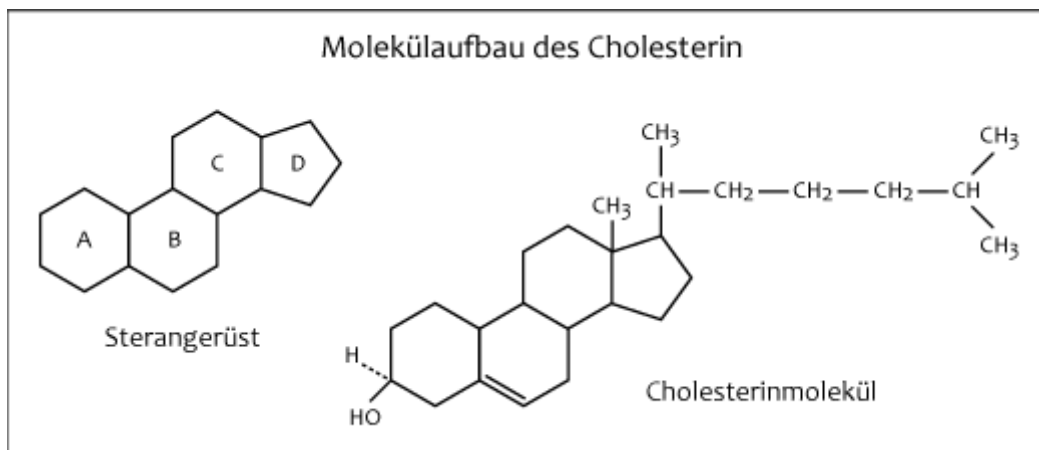


Abb. 6 Molekülaufbau des Cholesterin (Quelle: Cholesterin: Eine lebenswichtige Substanz; Peter Launhardt; März 2010)

1.6.5 Low density lipoprotein Cholesterin (LDL-C)

LDL Cholesterin gehört zur Familie der Lipoproteine. Da sich Lipide nicht im Blut lösen können, werden sie in hydrophile Lipoproteine verpackt. LDL-C fungiert dabei als Haupttransporter. Es nimmt Cholesterin und Triglyceride in der Leber auf und transportiert sie zu den peripheren Zellen an deren Rezeptoren LDL-C andocken und sie mit den nötigen Lipiden versorgen kann. [29, 30]

Eine optimale LDL Cholesterin Konzentration hängt vom kardiovaskulären Risiko der betroffenen Personen ab. Ohne weitere Risikofaktoren sind Werte <160 mg/dl empfohlen. Mit begleitenden Risikofaktoren sind Werte < 115 mg/dl anzustreben. Bei bereits manifester Arteriosklerose und koronarer Herzkrankheit sind Konzentrationen < 70 mg/dl optimal. [31]

Bei dysfunktionalem Endothel kann sich LDL Cholesterin in die Gefäßwände einlagern und eine Kettenreaktion auslösen die zu arteriosklerotischen Gefäßveränderungen führen kann.

Eine erhöhte Konzentration von LDL Cholesterin ist mit einem erhöhten Risiko von kardiovaskulären Ereignissen vergesellschaftet. [32, 30]

1.6.6 High density lipoprotein Cholesterin (HDL-C)

HDL Cholesterin gehört zur Familie der Lipoproteine. Deren Hauptaufgabe ist der Transport von Lipiden im Blut. Dabei bilden sie kugelförmige Gebilde, die aus einer äußeren hydrophilen Proteinschicht, die sogenannten Apolipoproteine, und einem inneren hydrophoben Kern, aus Cholesterin, Cholesterinester und Triglyceride bestehen.

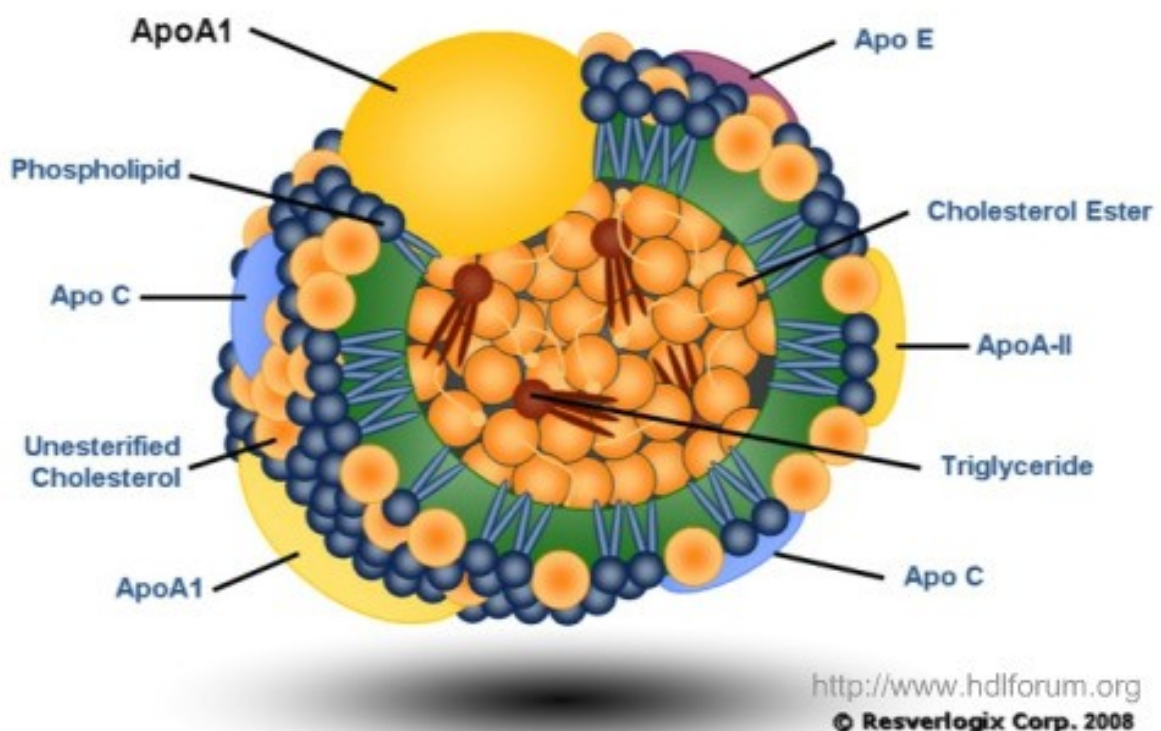


Abb. 7 HDL Cholesterin (Quelle: HDL Composition Project; UC Davis Food for Health institute)

Es gibt verschiedenen Arten von Lipoproteinen, denen unterschiedliche Aufgaben zufallen. Unterschieden werden sie anhand ihrer Dichte.

Laut der American Heart Association sollte der Spiegel von HDL Cholesterin bei Frauen über 65 mg/dL und bei Männern über 55 mg/dL sein. Bei Werten darunter besteht ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Blutwerte von über 60 mg/dL wird ein gewisser protektiver Effekt zugeschrieben. [33]

HDL Cholesterin wird in den Leberzellen synthetisiert und besitzt diverse vaso- und kardioprotektive Eigenschaften:

- Rücktransport von Cholesterin aus dem peripheren Gewebe in die Leber
- Behebt die endotheliale Dysfunktion

- Stimuliert die Bildung von vasodilatativ und antithrombotisch wirksamen Prostazyklin
- Verhindert endotheliale Apoptose
- Hemmt die Thrombozytenaggregation
- Hemmt die Oxidierung von LDL Cholesterin [34, 35]

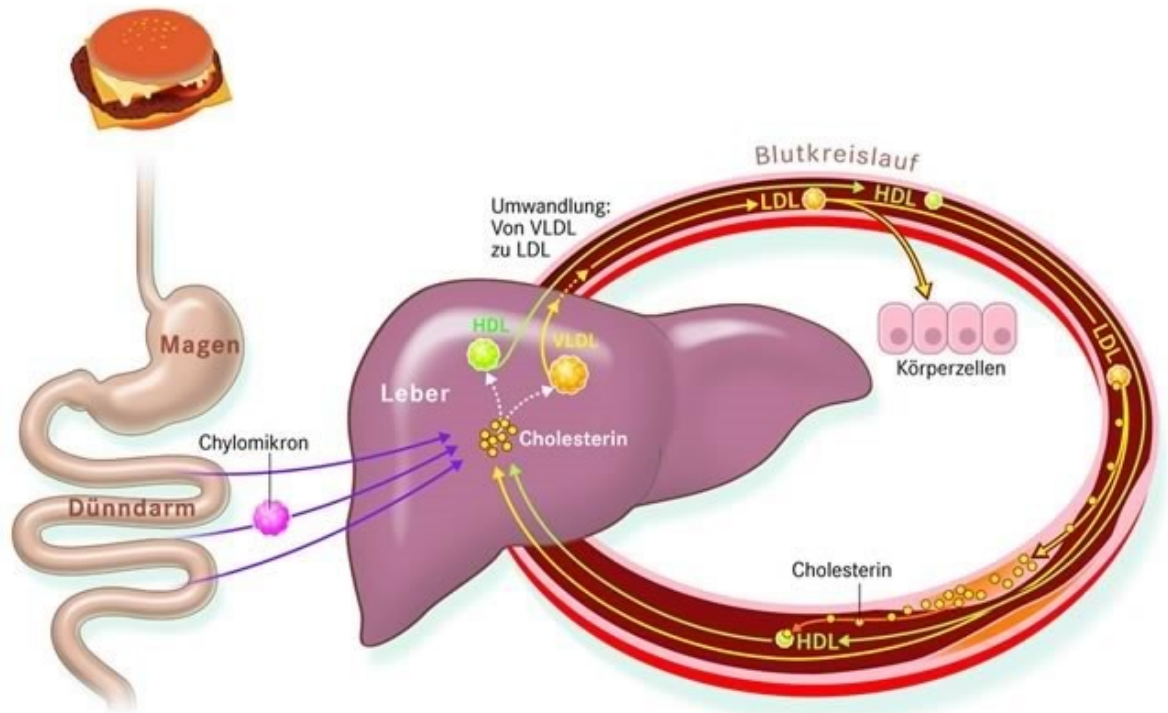


Abb. 8 HDL Cholesterin (Quelle: Cholesterin: Ein Baustein der Zellen, Gallensäuren und Hormone; Dr. Andreas Baum; Apotheken Umschau 2008)

Es gibt mehrere Studien in denen der Zusammenhang zwischen erniedrigtem HDL Cholesterin und dem erhöhten Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen veranschaulicht wird.

In der Framingham Studie konnte gezeigt werden, dass das Risiko an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken steil ansteigt sobald die HDL Cholesterin Werte unter 40 mg/dL fallen. [36]

In der „Quebec cardiovascular study“ konnte gezeigt werden, dass bei einem HDL Cholesterin Abfall von 10% das Risiko der koronaren Herzkrankheit um 13% steigt. [37]

Anderen Quellen zufolge nimmt das Risiko einer koronaren Herzkrankheit um 2% zu sobald der HDL Cholesterin Spiegel um 1% abfällt. [38]

Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass in den Vereinigten Staaten 58% der Patienten mit koronarer Herzkrankheit ein erniedrigtes HDL Cholesterin unter der 10. Perzentile aufweisen. [38]

Die Ursachen eines erniedrigten HDL Cholesterin Plasma Levels sind vielfältig. Sie reichen von sekundären Faktoren zu spezifischen genetischen Mutationen.

- Familiärer Apo A-I Mangel:

Es handelt sich um eine autosomal codominante Erbkrankheit. Durch eine Störung des Apolipoproteins A-I kommt es zu HDL Cholesterin Plasmaspiegeln $<10\text{mg/dL}$. Klinisch kann ein erhöhtes Risiko für frühzeitige Arteriosklerose, Xanthelasmen und Hornhauttrübungen beobachtet werden. [39, 38]

- Lecithin-Cholesterin-Acetyltransferase-Mangel

Es handelt sich um einen autosomal rezessiv vererbten Defekt. LCAT ist das Schlüsselenzym für die Bildung von Cholesterinester, es ist deswegen unverzichtbar für den Cholesterinstoffwechsel und -transport.

Es kommt zu einem HDL Cholesterin Mangel mit Plasmaspiegel $< 10\text{ mg/dL}$. Die Erkrankung kann mit Hornhauttrübungen, Anämie, Proteinurie und Niereninsuffizienz einhergehen.

Ein Subtyp ist die „fish eye disease“ welcher ein partieller Mangel von LCAT zugrunde liegt. Bei diesem Erbgang kommt es zu keiner manifesten Niereninsuffizienz. [40, 38]

In einer Studie konnte nachgewiesen werden, dass bei einem genetischen Defekt des LCAT Gen, betroffene Personen vermehrt von Arteriosklerose in der Arteria Carotis betroffen sind. Dies weist auf ein erhöhtes Risiko von kardiovaskulären und zerebrovaskulären Ereignissen hin. [41]

- Tangier Erkrankung

Es handelt sich um einen autosomal codominanten vererbten Defekt. Er führt zu einem extremen HDL Cholesterin Mangel mit Plasmaspiegeln $< 5\text{ mg/dL}$. Die Krankheit äußert sich mit orangefarbenen hyperplastischen Tonsillen, Splenomegalie, Neuropathien und einem erhöhtem Risiko für koronare Herzkrankheit. [42, 38]

- Diabetes Mellitus:

Erniedrigte HDL Cholesterin Plasmaspiegel sind speziell mit Diabetes Mellitus Typ II assoziiert. Als Ursache wird ein erhöhter Katabolismus des Apolipoproteins A-I vermutet. [43]

- Nikotinabusus

Der Konsum von Tabakprodukten wirkt sich auf den Lipid und Lipoprotein Metabolismus aus. Raucher weisen erhöhte Cholesterin, Triglyceride und LDL Cholesterin, sowie erniedrigte HDL Cholesterin Werte auf. Auch Passivrauchen wirkt sich negativ aus. Die Stärke dieses Effekts ist Dosisabhängig.

Rauchen greift in die Biosynthese und Reifung von HDL Cholesterin ein indem es die Aktivität von Lecithin Cholesterin Acetyltransferase hemmt. Es behindert das intravaskuläre Remodeling von HDL Molekülen indem es die hepatische Lipase Aktivität erhöht welche in einem indirekt proportionalen Verhältnis zu den HDL Cholesterin Plasmaspiegel steht. Auch die Funktion von HDL Cholesterin kann durch verschiedene, vom Rauchen beeinflusste Mechanismen gestört werden. [44]

- Übergewicht

Die HDL Cholesterin Konzentration steht in einem negativen Verhältnis zum Body Mass Index. Auch die Fettverteilung spielt eine Rolle. So korreliert die Größe des intraabdominellen Fettdepots ebenfalls negativ zur HDL Cholesterin Konzentration.

Der Mechanismus hinter dem HDL Cholesterin Mangel bei Übergewicht besteht in einer vermehrten Aufnahme von HDL2 in Adipozyten und einem vermehrten Katabolismus von Apolipoprotein A-I. [45]

- Weitere sekundäre Ursachen von HDL Cholesterin Mangel:

Bewegungsmangel, Hypertriglyceridämie, Medikamente(Probucol, Androgene, Progestine, hochdosierte Thiazid Diuretika, hochdosierte Beta Blocker), Low-Fat Diät, Malnutrition, Malabsorption, Leber- und Nierenerkrankungen im fortgeschrittenen Stadium. [38]

Eine Erhöhung des HDL Cholesterin Spiegels kann durch eine kausale Bekämpfung der Ursachen erreicht werden. So haben Bewegung, Gewichtsreduktion, Rauchstopp und eine gute Diabetes Einstellung einen signifikanten HDL Cholesterin Anstieg zur Folge.

Als weitere Option kann mit den Medikamenten Niacin, Gemfibrozil, Statin und Ezetimib der HDL Cholesterin Spiegel angehoben werden.

Auch Alkohol kann einige Subfraktionen des HDL Cholesterin erhöhen. [38]

1.6.7 Triglyceride

Triglyceride (TG) sind Moleküle die aus einem Glycerin und drei freien Fettsäuren bestehen. Im Körper sind sie vor allem als Energiespeicher von Bedeutung. Ein Gramm Triglyceride hat einen Energiewert von 9 kcal.

Primär werden sie mit der Nahrung aufgenommen, bei Bedarf können sie aber auch in den Leberzellen aus Glukose synthetisiert werden.

Den Transport im Blut übernimmt vornehmlich das VLDL.

Die Serum Triglyceridwerte sollten idealerweise unter 150 mg/dL liegen. Weisen Personen höhere Werte auf so spricht man von einer Hypertriglyceridämie. [46, 47]

Besonders häufig treten sekundär erhöhte Triglyceridkonzentrationen im Rahmen von Adipositas, Diabetes mellitus, Alkoholabusus, Nierenfunktionsstörungen und Morbus Cushing auf.

Es können auch hereditäre Defekte der Störung zugrunde liegen. Die autosomal dominante familiäre Hypertriglyceridämie ist mit einer Prävalenz von 1:500 sehr verbreitet. Die Ursache hierbei ist meist ein genetisch bedingter Mangel des Enzyms Lipoproteinlipase, des LDL Rezeptors oder des Apolipoproteins C. [48]

Hypertriglyceridämie ist mit proarteriosklerotischen Eigenschaften assoziiert. Es hat einen direkten Einfluss auf die Funktion der verschiedenen Lipoproteine: Aufgrund der hohen Konzentration werden in der Leber vermehrt VLDL synthetisiert, welche die Aktivität das Enzyms „Cholesteryl Ester Transfer Protein“ verstärken, was zu einer vermehrten TG Aufnahme in LDL und HDL Cholesterin führt. [47] Verschiedene Studien haben angedeutet, dass mit TG angereichertes LDL-C eine höhere Oxidationsbereitschaft [49, 47] und mit TG angereichertes HDL-C eine verminderte Cholesterinaufnahmekapazität aufweist. [50, 47]

Hypertriglyceridämie ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse vergesellschaftet. So konnte in einer amerikanischen Studie gezeigt werden, dass erhöhte Triglyceridspiegel mit einem 14% erhöhten Risiko für KHK bei Männern und einem 37% erhöhten Risiko bei Frauen einhergehen.

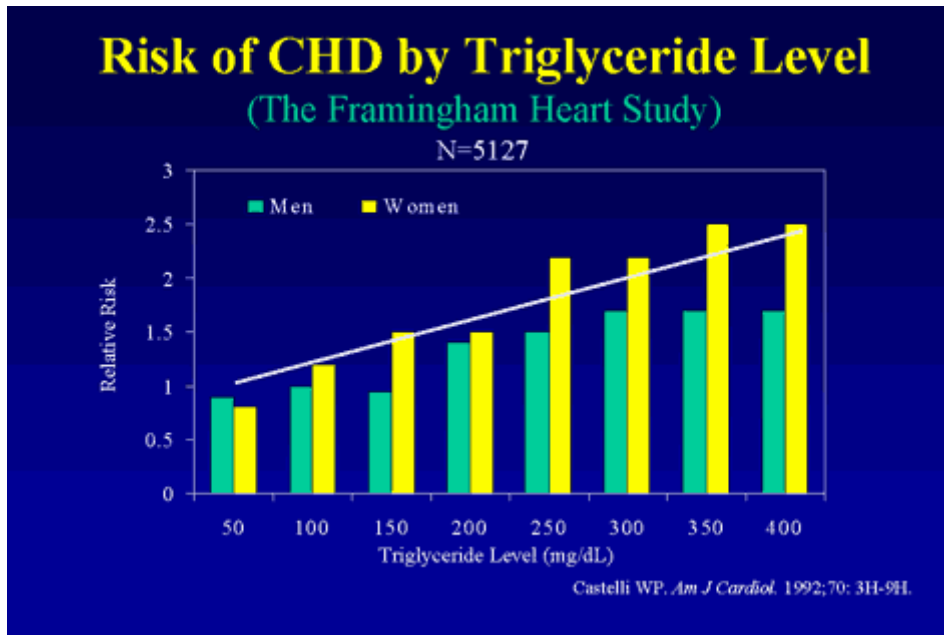


Abb. 9 Triglyceride (Quelle: Risk of CHD by Triglyceride Level; WP Castelli; J. Cardiol. 1992)

Die größte Aussagekraft für das Vorhandensein von arteriosklerotischen Veränderungen ist die Triglycerid/HDL-Cholesterin Ratio. Studien haben gezeigt, dass eine TG/HDL Ratio größer als 4 der stärkste unabhängige Prädiktor für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit ist. [51]

Es konnte auch nachgewiesen werden, dass das Ausmaß der kardiovaskulären Gefäßschädigungen neben anderen Lipidstörungen am stärksten mit der TG/HDL Ratio korrelierte. [52]

Ideal wäre eine TG/HDL Ratio <2, eine TG/HDL Ratio > 4 ist bereits mit einem signifikant erhöhten Risiko und eine TG/HDL Ratio > 6 ist mit einem sehr hohen Risiko für koronare Herzkrankheit vergesellschaftet. [52]

1.6.8 Interleukin 6(IL-6)

IL-6 ist ein proinflammatorisches Zytokin und wird von Endothelzellen, Monozyten, Fibroblasten, T-Lymphozyten und Adipozyten sezerniert. Es ist ein wichtiger Mediator der Körpertemperatur und der Akute-Phase-Reaktion. Seine wichtigste Funktion ist seine Fähigkeit die Differenzierung von B-Lymphozyten in Antikörper produzierende Plasmazellen anzustoßen. [53]

IL-6 fördert als proinflammatorischer Marker die Entstehung der Arteriosklerose.

Im arteriosklerotischen Plaque erhält es die Entzündungsreaktion aufrecht: Es verstärkt die endotheliale Dysfunktion, die Proliferation von glatten Muskelzellen sowie die Einwanderung und Aktivierung von Immunzellen. [54]

Eine weitere gravierende Eigenschaft des IL-6 in der Pathogenese der Arteriosklerose ist dessen Wirkung auf Thrombozyten und Faktoren der Gerinnungskaskade, die ein prokoagulatorisches Milieu fördern. [55]

Neben diesen proarteriosklerotischen Merkmalen weist IL-6 auch einige arterioprotektive Eigenschaften auf. So wurde in Studien mit Mäusen, die einen IL-6-Mangel aufwiesen, nicht ein Rückgang, sondern eine Verstärkung der Arteriosklerose festgestellt. [54]

1.6.9 CRP

In der Initialphase einer Entzündung werden in der Leber vermehrt Akute Phase Proteine gebildet. Zu diesen gehört unter anderem das C-reaktive Protein (CRP). Es kann als Opsonin an Bakterien binden und so deren Phagozytose vereinfachen. Daneben kann es die Komplementkaskade aktivieren. [56]

Im Serum sollten die CRP Werte < 5 mg/l liegen. [27]

Studien legen nahe dass erhöhte CRP Werte möglicherweise einen kausalen Faktor in Entwicklung von arteriosklerotischen Läsionen darstellen. Darüber hinaus gilt es mittlerweile als bewiesen, dass erhöhte CRP Werte mit einer schlechteren Prognose von kardiovaskulären Ereignissen einhergehen. [57]

1.6.10 AST/GOT, ALT/GPT und De Ritis Ratio

Die Aspartat-Aminotransferase katalysiert die Übertragung von Aspartat auf α -Ketoglutarat. Dadurch entstehen Oxalacetat und Glutamat. Aus diesem Grund wurde das Enzym früher Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) genannt. [58]

Normale Werte im Serum sind <38 U/l bei Männern und <32 U/l bei Frauen. [27]

Die Alanin-Aminotransferase oder Glutamat-Pyruvat-Transaminase(GPT) katalysiert die Reaktion von Alanin und α -Ketoglutarat zu Pyruvat und Glutamat. [58] Beide Enzyme kommen in verschiedenen Geweben vor. ALT ist besonders in Leberzellen in hohen Konzentrationen vorhanden. AST ist ebenfalls in Leberzellen aber auch in myokardialen Zellen in erhöhter Konzentration auffindbar. [59] Der Quotient aus AST und ALT, nach dem Erstbeschreiber Fernando De Ritis

benannt, kann hinweisgebend für die Bestimmung der Ätiologie einer Leberschädigung sein. [60]

In einer iranischen Studie konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte AST/ALT Ratio (De-Ritis-Quotient) bei Frauen einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer koronaren Arteriosklerose darstellt. [61]

1.6.11 γ Glutamyl Transpeptidase (GGT)

GGT ist ein Enzym und kommt vor allem in Leber- und Nierenzellen vor. Es ist der sensitivste Anzeiger für Leber- und Gallengangsstörungen. Die höchsten Werte findet man bei einer Stenose der Gallenwege. Zusammen mit der Alkalischen Phosphatase bilden diese Enzyme die klinischen Cholestaseparameter. [62, 63]

Eine Fähigkeit des GGT ist die Katalyse des Katabolismus des extrazellulären Antioxidans Glutathion. Der damit einhergehende Anstieg von reaktiven Sauerstoffradikalen und das Vorhandensein von GGT in arteriosklerotischen Plaques führte zu der Hypothese, dass GGT einen direkten Einfluss auf die Oxidierung von LDL Cholesterin Partikeln hat.

Verschiedene Studien haben bestätigt, dass GGT ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse ist. [64, 63]

1.6.12 Glukose und Insulin

Glukose ist ein aus sechs Kohlenstoffatomen (Hexose) aufgebautes Monosaccharid und gehört zur Familie der Kohlenhydrate. [65]

Es fungiert als wichtiger Energieträger und wird im Körper durch Glykolyse, Pyruvatdehydrogenase, Citratzyklus und Atmungskette, unter Gewinnung von 32 ATP Molekülen, zu Kohlenstoffdioxid und Wasser abgebaut.

Der physiologische Brennwert beträgt 3,75 kcal/g. [66]

Für die Homöostase der Glukosekonzentration im Blut sind maßgeblich die in der Pankreas produzierten Hormone Insulin und Glukagon verantwortlich. Insulin fördert die Glukoseaufnahme in die peripheren Zellen und senkt somit den Blutzuckerspiegel. Glukagon fungiert als direkter Gegenspieler des Insulins und kann bei Bedarf die Glukosekonzentration erhöhen. Neben Glukagon gibt es noch eine ganze Reihe weiterer Hormone die den Blutzuckerspiegel anheben können [67]

Die Glukosekonzentration im Blut sollte nüchtern < 100 mg/dl liegen. [31]

Eine chronische Erhöhung der Nüchtern Blutzuckerwerte über 126 mg/dl ist das Leitsymptom der Stoffwechselstörung Diabetes Mellitus.

Man unterscheidet zwei Typen:

Diabetes Mellitus Typ 1: Dabei greifen Autoantikörper die insulinproduzierenden Beta Zellen im Pankreas an. Im Verlauf dieser Erkrankung kommt es zu einem absolutem Insulinmangel (10% aller Diabetiker).

Diabetes Mellitus Typ 2: Dabei spielen verschiedene Störungen eine Rolle. Es kommt zu einer herabgesetzten Insulinwirkung (Insulinresistenz), zu einer gestörten bzw. verminderten Insulinsekretion und zu einer Apoptose der Beta Zellen (90% aller Diabetiker).

Chronische Hyperglykämie führt zu mannigfaltigen Komplikationen. Patienten leiden unter Mikro/Makroangiopathien, Diabetischen Nephropathien, Diabetischen Retinopathien, Diabetische Neuropathien oder dem Diabetisches Fußsyndrom.

Diabetiker haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Laut Statistik versterben 55% an einem Herzinfarkt. [68]

1.7 Arteriosklerose

Laut WHO versteht man unter der Arteriosklerose „eine Variable Kombination von Intima Veränderungen, bestehend aus einer herdförmigen Ansammlungen von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia“. [69]

Diese Verdickungen werden als fibröse Plaques bezeichnet.

Sie engen das Gefäßlumen ein, was zu einer Minderversorgung des peripheren Gewebes führen kann. Diese Konstrukte begünstigen Blutungen, die Bildung und Anlagerung von Thromben welche das Gefäßlumen vollständig verschließen können. Aufgrund der Instabilität solcher Thromben kann sich ein Teil davon ablösen und als Embolus weiteren Schaden anrichten.

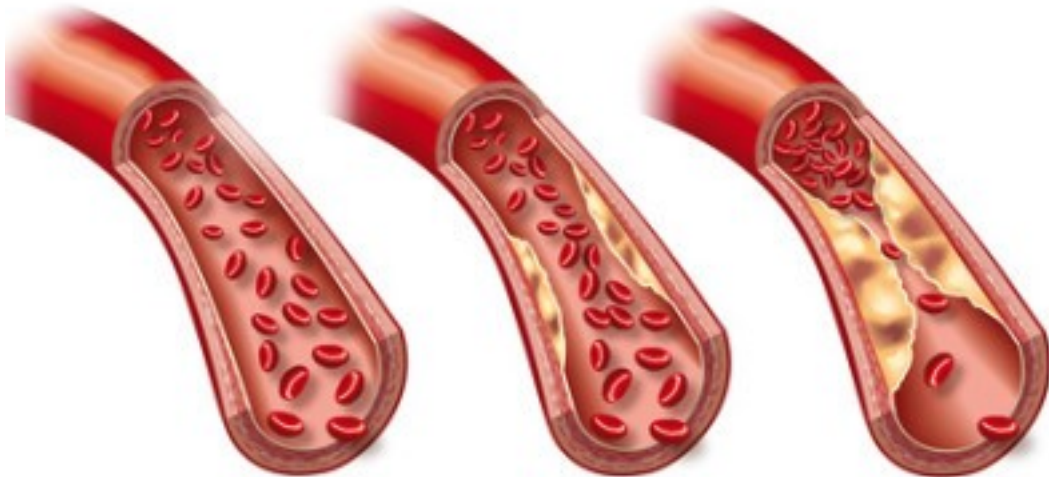


Abb. 10 Arteriosklerose (Quelle: Arteriosklerose; Jana Voigt; SunaCare 2014)

In Abhängigkeit vom Ort des Geschehens kann die Arteriosklerose verschiedene Krankheitsbilder hervorrufen. Nach Häufigkeiten geordnet findet man die fibrösen Plaques in der Aorta abdominalis (Aneurysma, Dissektion, Leriche Syndrom,), Arteriae coronaris (Angina Pectoris, Myokardinfarkt), Arteriae popliteae (pAVK), Aorta thoracalis descendens (Aneurysma, Dissektion), Arteriae carotis internae und Circulus arteriosus cerebri Willisii (TIA, zerebraler Insult, Aneurysma). [70]

Die klassischen Risikofaktoren der Arteriosklerose sind bereits seit geraumer Zeit bekannt. Es wurden fünf beeinflussbare Faktoren wie Hyperlipidämie, Hypertonie, Tabakabusus, Diabetes Mellitus und Hyperhomozysteinämie- sowie drei unbeeinflussbare Faktoren wie höheres Alter, männliches Geschlecht und eine genetische Belastung sowie einige untergeordnete Faktoren wie Bewegungsarmut und Stress identifiziert. [70] Als ein weiterer nicht unerheblicher Risikofaktor wird die chronische systemische Entzündung bei Adipositas angesehen. [71]

1.7.1 Adipositas eine chronische systemische Inflammation

Die Volkskrankheit Adipositas geht mit einer chronischen, systemischen Entzündung einher. Die Inflamationsparameter sind dabei jedoch nur leicht erhöht und man muß sie mittels hochsensitiver Tests (hs CRP) nachweisen.

Durch diese subakute Inflammation werden Entzündungszellen, vor allem Makrophagen, chemotaktisch angelockt. Sie akkumulieren sich im Fettgewebe

und verstärken die Entzündungsreaktion. Nach und nach werden sie zum größten Produzenten von entzündlichen Zytokinen und damit zum Hauptträger einer systemischen Entzündungsreaktion. [71, 72]

Das destruktive, entzündliche Milieu im Körper fördert die Produktion und Freisetzung von ROS, welche wiederum die Entzündung verstärken.

Unter physiologischen Bedingungen werden die negativen Effekte der ROS durch antioxidativ wirkende Enzyme abgemildert. Durch das von Adipositas begünstigte Entzündungsmilieu kippt das Gleichgewicht jedoch zu ihren Gunsten.

Es wird angenommen, dass durch diese Stoffwechsellage die Oxidation von LDL Molekülen begünstigt wird, welche eine Schlüsselrolle in der Entstehung und Progression von Arteriosklerose spielen. [73, 23]

1.7.1 Pathophysiologie der Arteriosklerose

Am Beginn der Arteriosklerose stehen Endothelverletzungen. Als wahrscheinlichste Ursache dafür gilt die Hypertonie. Die Reaktion auf diese Verletzung führt anschließend zur Entstehung der Arteriosklerose (Response to injury Hypothese).

An den Stellen mit dysfunktionalem Endothel wandern Entzündungszellen ein. Zugleich werden die im Blut zirkulierende LDL Teilchen in die Arterienwände eingelagert. Dort werden sie durch die O₂ Radikale oxidiert und modifiziert. Es folgt eine Entgleisung der normalen Endothelfunktion. Es werden vermehrt Chemokine gebildet sowie Adhäsionsfaktoren ausgeprägt. Aufgrund dieser Veränderungen werden zusätzliche Entzündungszellen in die Arterienwand gelockt. Makrophagen können mit ihrem Scavengerrezeptoren oxidierte LDL Moleküle bzw. deren oxidierte Phospholipidbestandteile erkennen und phagozytieren.

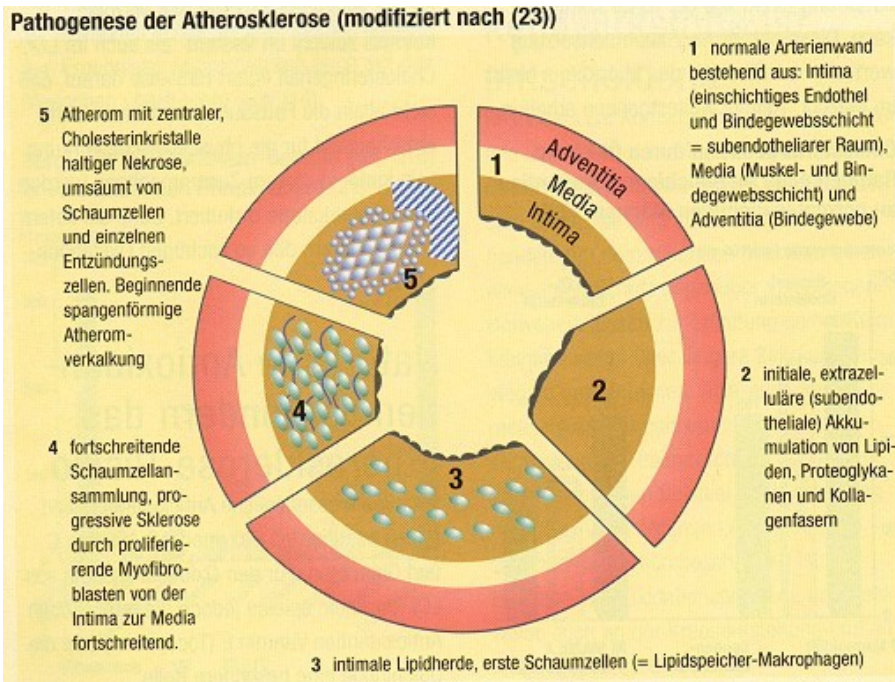


Abb. 11 Pathogenese der Atherosklerose (Quelle: Arteriosklerose; Universität Paderborn)

Diese, alsdann mit Lipiden vollgestopften Immunzellen, werden als Schaumzellen bezeichnet, welche wiederum als Hauptbestandteil der „fatty streaks“ angesehen werden. Die vermehrte Einwanderung von Immunzellen verstärkt die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen, O_2 -Radikalen und Lipidperoxidation.

Die dadurch vermehrt entstehenden oxidierten Phospholipide wirken ebenso proinflammatorisch und chemotaktisch. Sie stimulieren die Einwanderung von glatten Muskelzellen und Fibroblasten. Auch die Adhäsion und Einwanderung von Monozyten in die Intima wird so verstärkt. Diese setzen O_2 Radikale frei, welche Endothelzellen direkt schädigen können und das endothelial gebildete, vasodilatierende Stickstoffmonoxid inaktivieren können.

Die Endothelzellen werden immer schwerer beschädigt, es herrscht eine verminderte Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (NO) vor. Dies führt zusätzlich zur Einengung des Lumens auch einer gestörten Gefäßfunktion.

Beim Fortschreiten der Erkrankung bilden abgestorbene Schaumzellen den nekrotischen Kern des Atheroms. Glatte Muskelzellen wandern ein, deren Metalloproteasen Kollagen- und Elastinfäden zersetzen und die nekrotischen Schaumzellen mit einer fibrösen Kappe umhüllen.

Dieser fibröse Überzug zeichnet sich durch verminderte Stabilität aus. Er kann aufreißen, was eine Thrombenbildung zur Folge hat. [73, 32, 74]

1.7.3 Arteriosklerose der Koronararterien und Myokardinfarkt

Arteriosklerotische Veränderungen in den Herzkranzgefäßen können zu hochgradigen Stenose oder zu einem kompletten Verschuß einer Koronararterie führen. Infolge dessen wird die Versorgung des peripher von der Stenose gelegenen Gewebes verschlechtert, es kommt zu einer myokardialen Ischämie mit konsekutiver Myokardschädigung.

Laut WHO Definition handelt es sich um eine Myokardschädigung, „wenn bei instabiler Angina pectoris Biomarker einer Myokardschädigung nachweisbar sind.“

[75] Abhängig vom Ausmaß der Minderversorgung können sich verschiedene Krankheitsbilder daraus entwickeln. Nach aufsteigender Schwere geordnet versteht man darunter die instabile Angina pectoris, den akuten Myokardinfarkt und den plötzlichen Herztod.

Diese drei Krankheitsbilder werden unter dem Begriff „Akutes Koronarsyndrom“ zusammengefasst. [76]

Das Versagen des Herzmuskels ist eine der führenden Todesursachen weltweit.

In Mitteleuropa und Nordamerika liegt die Inzidenz für einen Herzinfarkt bei 400/100.000, die Lebenszeitprävalenz für Männer 30%, für Frauen 15%. [75]

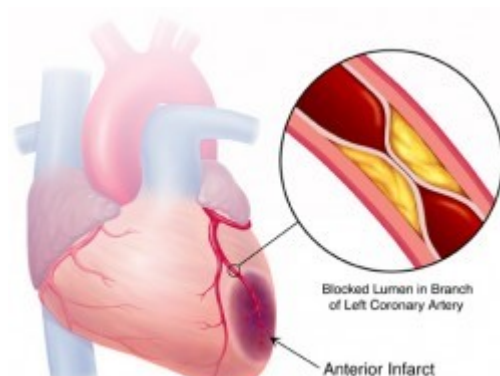


Abb. 12 Myokardinfarkt (Quelle: Undetected Myocardial Infarction is more Common Among Older Adults, Research Says; DR KHEZAR HAYAT; MEDICAL, 5 SEP, 2012)

1.7.4 Arteriosklerose der Hirnarterien und apoplektischer Insult

Arteriosklerose kann ebenso in den Hirnarterien auftreten und diese konsekutiv stenosieren oder ganz verschließen. Es kann sowohl die externen zervikalen Arterien (am häufigsten kommt es zu einer Störung in der A. carotis interna) als auch die internen Hirnarterien betreffen (vor allem A. cerebri media).

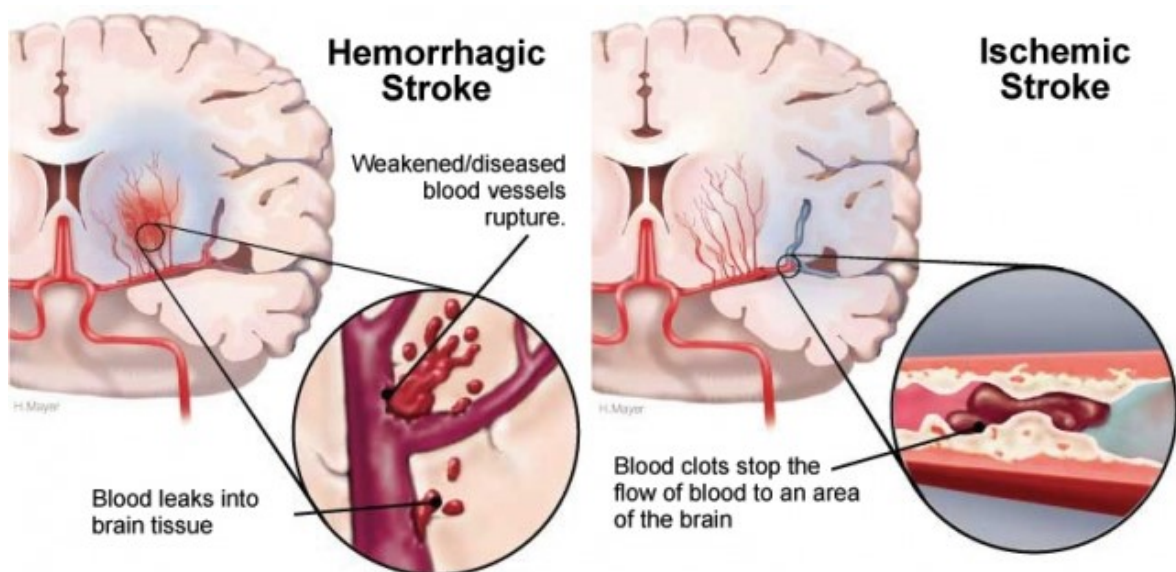
Arteriosklerose ist die Hauptursache der Transitorischen Ischämischen Attacke (TIA) und Schlaganfällen.

Apoplektische Insulte sind meist durch ein“ plötzlich einsetzendes, fokalneurologisches Defizit vaskulärer Ursache gekennzeichnet.“

Mittels klinischer Kriterien kann zwischen den zwei Subtypen des Infarkts unterschieden werden.

Der ischämische Schlaganfall (Häufigkeit 80%), vor allem durch Arteriosklerose oder Embolien ausgelöst. Patienten weisen meist arteriosklerotische Risikofaktoren auf.

Der hämorrhagische Schlaganfall (Häufigkeit 20%) wird durch spontane intrazerebrale oder subarachnoidale Blutungen ausgelöst. Risikofaktoren sind Hypertonie, eine Therapie mit Antikoagulantien und Aneurysmen.



© Heart and Stroke Foundation of Canada

Abb. 13 Schlaganfall (Quelle: Lowering the Risks of Stroke in Women and Men; Leslie Ritter et al; Sarver Heart Center)

Die altersunabhängige Inzidenz beträgt in Deutschland 180/100.000/Jahr. Mit zunehmendem Alter (65-74 Jahre) steigt sie allerdings auf 800/100.000/Jahr.

Die Lebenszeitprävalenz beträgt 15%, wobei die Zahlen nach dem 60. Lebensjahr steil ansteigen.

In Deutschland steht der Schlaganfall nach dem auf dem zweiten Platz der Todesursachen. [77, 78]

2. Material und Methoden

Die StudienteilnehmerInnen gehören zu der prospektiv, observativen STYJOBS/EDECTA (STYrian Juvenile Obesity Study/Early DEteCTion of Atherosclerosis) Studie.

Die Daten von 629 weiblichen und 656 männlichen Studienteilnehmern wurden mithilfe des Statistikprogramms SPSS analysiert.

Studienteilnehmer waren im Schnitt $22,8 \pm 13$, die Studienteilnehmerinnen $19,7 \pm 11$ Jahre alt.

Tab. 1: Übersicht Alter

	Geschlecht			
	weiblich		männlich	
	Alter(SD)	Anzahl	Alter(SD)	Anzahl
	22,79(± 13)	629	19,77(± 11)	656

Die StudienteilnehmerInnen wurden in die BMI Gruppen Normalgewichtig ($BMI \leq 25$), Präadipös ($BMI 25-30$) und Adipös ($BMI \geq 30$) aufgeteilt. Zwischen untergewichtigen und normalgewichtigen Personen wurden nicht unterschieden.

Tab. 2: Übersicht BMI

BMI Klassen					
Weiblich			Männlich		
Normalgewichtig	Übergewichtig	Adipös	Normalgewichtig	Übergewichtig	Adipös
Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl
329	149	142	391	130	128

In einem zweiten, ein wenig abgewandelten Versuchsaufbau wurde nur mehr nach Geschlecht und Normalgewicht ($BMI \leq 25$) versus Übergewicht/Adipös ($BMI > 25$) unterschieden.

Tab. 3: Übersicht BMI nach zweitem Auswertungsschema

	weiblich		männlich	
	BMI<25	BMI>25	BMI<25	BMI>25
Anzahl	329	291	391	258

Diese Gruppen, aufgeteilt nach Geschlecht und BMI, wurden mit Hilfe des Kolmogorow-Smirnow-Tests auf eine Normalverteilung hin untersucht.

Anschließend wurde jede einzelne dieser Gruppen anhand des Vorhandenseins eines Myokardinfarkt in der FA, Myokardinfarkt<55 in der FA oder zerebraler Insult in der FA in die Verum- (mit positiver FA) und Kontrollgruppe (negative FA) unterteilt.

Tab. 4: Kardiovaskuläre Ereignisse Frauen

Weibliche Studienteilnehmerinnen					
family history myocardial infarction below 55 years		family history stroke		family history myocardial infarction	
no	yes	no	yes	no	yes
Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl
437	58	314	193	349	159

Tab. 5: Kardiovaskuläre Ereignisse Männer

Männliche Studienteilnehmer					
family history myocardial infarction below 55 years		family history stroke		family history myocardial infarction	
no	yes	no	yes	no	yes
Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl
325	56	270	130	268	133

Abschließend wurden die Mittelwerte von 15 ausgewählten Biomarkern je nach Normalverteilung der Gruppe, mit dem T-Test oder Mann-Whitney-Test auf signifikante Unterschiede hin untersucht.

3. Resultate

3.1 Erste Auswertungsreihe

Die erste SPSS Analyse erfolgte anhand einer Aufschlüsselung der Studienteilnehmer in drei BMI-Klassen ($BMI \leq 25$, $BMI 25-30$, $BMI \geq 30$) und Geschlecht.

Tab. 1: Myokardinfarkt in der Familienanamnese Frauen

	Mittelwert(SD) Normalgewichtig NO n=136	Mittelwert(SD) Normalgewichtig YES n=59	Mittelwert(SD) Übergewichtig NO n=88	Mittelwert(SD) Übergewichtig YES n=49	Mittelwert(SD) Adipös NO n=95	Mittelwert(SD) Adipös YES n=43
leptin (ng/ml) LiHepPlasma	14,22(8,70)	12,34(9,49)	33,07(13)	35,39(10,95)	45,00(10)	46,70(14,84)
adiponectin (μ g/ml) serum	13,03(5,69)	12,40(5,96)	10,88(5,22)	11,26(4,41)	9,73(5)	10,37(4,13)
ultra-sensitive-CRP (mg/L) serum	2,33(4,16)	1,42(1,96)	3,74(4,72)*	2,03(2,04)*	6,50(8)	5,02(6,15)
interleukin-6 (pg/ml) LiHepPlasma	2,41(1,98)	1,99(1,04)	3,00(1,88)	3,13(1,64)	4,32(2,59)	4,34(3,79)
resistin (ng/ml) LiHepPlasma	4,73(1,81)	4,53(1,76)	4,84(1,87)	4,38(1,09)	5,65(2,80)	5,55(2,37)
AST / GOT (U/l) LiHepPlasma	25(7)	25(6)	26(8)	26(7)	27(10)	27(9)
ALT / GPT (U/l) LiHepPlasma	18(7)	19(7)	24(18)	21(11)	28(21)	27(15)
GGT (U/l) NH4 LiHepPlasma	16(9)	16(5)	19(13)	18(11)	23(12)	23(13)
glucose (mg/dl) LiHepPlasma x0.0555 mmol/L	84(9)	84(14)	87(9)*	91(11)*	91(13)	90(16)
insulin (uE/ml) LiHepPlasma x6.945 pmol/L	10,97(14,51)	11,31(11,93)	14,58(11)*	25,88(26,38)*	25,46(33,45)	21,86(21,97)
triglyceride (mg/dl) serum x0.0114 mmol/L	90(45)	83(48)	105(46)	119(66)	122(60)	161(118)
cholesterol (mg/dl) serum x0.0259 mmol/L	182(39)	181(34)	181(39)	173(36)	178(38)	176(42)
HDL-Cholesterol (mg/dl) serum x0.0259 mmol/L	65(19)	67(23)	55(20)*	46(14)*	48(16)	44(14)
LDL-cholesterol (mg/dl) serum x0.0259 mmol/L	103(31)	104(32)	112(29)	110(30)	109(28)	104(32)
DeRitis Quotient	1,79(2,44)	1,53(0,73)	1,39(0,81)	1,48(0,96)	1,26(1)	1,16(0,44)

Tab. 2: Myokardinfarkt < 55 in der Familienanamnese Frauen

	Mittelwert (SD) Normalgewichtige g NO n=171	Mittelwert (SD) Normalgewichtige g YES n=20	Mittelwert (SD) Übergewichtig NO n=111	Mittelwert (SD) Übergewichtig YES n=20	Mittelwert (SD) Adipös NO n=118	Mittelwert (SD) Adipös YES n=17
leptin (ng/ml) LiHepPlasma	13,75(9,24)	12,22(6,74)	33,54(12,62)	36,93(11,41)	45,16(9,99)	46,61(20,50)
adiponectin (µg/ml) serum	12,64(5,40)	13,65(6,95)	10,97(4,81)	10,96(4,55)	10,08(5,50)	8,94(3,19)
ultra-sensitive-CRP (mg/L) serum	2,08(3,76)	1,96(2,98)	3,30(4,36)	2,69(2,39)	6,07(8,35)	5,98(5,25)
interleukin-6 (pg/ml) LiHepPlasma	2,22(1,45)	1,87(0,77)	3,09(1,85)	3,21(1,62)	4,28(2,99)	4,31(2,68)
resistin (ng/ml) LiHepPlasma	4,74(1,78)	4,38(2,01)	4,81(1,74)	4,32(1,12)	5,67(2,8)	5,46(1,70)
AST / GOT (U/l) LiHepPlasma	25(6)	25(8)	25(7)	28(8)	27(9)	28(12)
ALT / GPT (U/l) LiHepPlasma	18(7)	21(7)	24(16)	21(14)	27(19)	29(19)
GGT (U/l) NH4 LiHepPlasma	16(8)	16(4)	19(13)	17(9)	23(12)	22(17)
glucose (mg/dl) LiHepPlasma x0.0555 mmol/L	84(11)	84(12)	89(10)	89(11)	91(14)	88(14)
insulin (uE/ml) LiHepPlasma x6.945 pmol/L	11,29(14,18)	8,62(8,70)	16,98(17,66)	22,92(23,41)	24,99(32,46)	18,56(9,18)
triglyceride (mg/dl) serum x0.0114 mmol/L	88(46)	82(47)	107(53)	116(64)	127(68)	199(145)
cholesterol (mg/dl) serum x0.0259 mmol/L	181(37)	187(40)	180(40)	171(28)	179(38)	177(44)
HDL-Cholesterol (mg/dl) serum x0.0259 mmol/L	66(21)	64(16)	54(19)*	43(11)*	48(16)	44(11)
LDL-cholesterol (mg/dl) serum x0.0259 mmol/L	102(31)	110(38)	111(30)	113(30)	109(28)	97(35)
DeRitis Quotient	1,61(0,86)	1,29(0,40)	1,33(0,71)*	1,74(1,34)*	1,24(0,92)	1,10(0,36)

Tab. 3: Zerebraler Insult in der Familienanamnese Frauen

	Mittelwert(SD) Normalgewichtig NO n=118	Mittelwert(SD) Normalgewichtig YES n=77	Mittelwert(SD) Übergewichtig NO n=86	Mittelwert(SD) Übergewichtig YES n=52	Mittelwert(SD) Adipös NO n=83	Mittelwert(SD) Adipös YES n=53
leptin (ng/ml) LiHepPlasma	14,50(9,19)	12,39(8,51)	33,88(12,48)	34,07(12,33)	44,67(11,37)	46,95(12,19)
adiponectin (µg/ml) serum	13,01(5,56)	12,58(6,09)	11,18(5,07)	10,74(4,76)	10,13(5,46)	9,63(4,91)
ultra-sensitive-CRP (mg/L) serum	1,81(1,73)	2,43(5,39)	3,19(4,28)	2,99(3,65)	6,76(9,59)	4,95(4,26)
interleukin-6 (pg/ml) LiHepPlasma	2,19(1,79)	2,43(1,67)	3,06(1,79)	3,01(1,82)	4,41(3,44)	4,04(1,94)
resistin (ng/ml) LiHepPlasma	4,50(1,67)	4,94(1,96)	4,61(1,55)	4,80(1,82)	5,45(2,26)	5,91(3,26)
AST / GOT (U/l) LiHepPlasma	26(7)*	24(5)*	26(8)	26(7)	28(11)	27(8)
ALT / GPT (U/l) LiHepPlasma	18(8)	17(6)	23(17)	23(13)	28(19)	27(18)
GGT (U/l) NH4 LiHepPlasma	17(8)	15(8)	19(13)	16(10)	23(14)	22(11)
glucose (mg/dl) LiHepPlasma x0.0555 mmol/L	83(10)	85(12)	88(9)	90(11)	91(14)	90(15)
insulin (uE/ml) LiHepPlasma x6.945 pmol/L	10,36(13,9)	12,23(13,50)	16,97(15,53)	21,36(23,28)	22,70(24,29)	26,68(38,86)
triglyceride (mg/dl) serum x0.0114 mmol/L	87(43)	89(51)	113(62)	105(39)	136(86)	135(82)
cholesterol (mg/dl) serum x0.0259 mmol/L	185(40)	177(32)	177(38)	179(38)	182(42)	172(32)
HDL-Cholesterol (mg/dl) serum x0.0259 mmol/L	68(22)*	62(17)*	51(18)	54(20)	48(17)	47(12)
LDL-cholesterol (mg/dl) serum x0.0259 mmol/L	103(34)	102(27)	109(27)	115(33)	111(32)	102(24)
DeRitis Quotient	1,86(2,61)	1,49(0,61)	1,43(0,93)	1,41(0,74)	1,20(0,6)	1,25(1,18)

Tab. 4: Myokardinfarkt in der Familienanamnese Männer

	Mittelwert(SD) Normalgewichtig NO n=87	Mittelwert(SD) Normalgewichtig YES n=51	Mittelwert(SD) Übergewichtig NO n=76	Mittelwert(SD) Übergewichtig YES n=28	Mittelwert(SD) Adipös NO n=75	Mittelwert(SD) Adipös YES n=42
leptin (ng/ml) LiHepPlasma	6,63(9,27)	7,82(8,36)	17,24(14,01)	21,53(14,68)	30,77(16,29)	30,81(14,99)
adiponectin (µg/ml) serum	9,93(4,07)*	11,69(4,95)*	9,07(5,16)	9,91(6,66)	8,67(3,86)	8,02(3,67)
ultra-sensitive-CRP (mg/L) serum	1,62(4,22)	2,04(3,85)	2,47(3,72)	2,23(1,34)	3,91(3,31)	4,52(4,69)
interleukin-6 (pg/ml) LiHepPlasma	2,63(1,98)	2,83(2,36)	3,28(3,71)	3,72(4,47)	3,23(2,10)	4,05(2,10)
resistin (ng/ml) LiHepPlasma	3,85(1,27)	4,04(2,04)	4,15(1,85)	4,10(1,29)	4,80(1,89)	5,07(2,70)
AST / GOT (U/l) LiHepPlasma	30(7)	31(10)	30(8)	29(8)	35(14)	35(12)
ALT / GPT (U/l) LiHepPlasma	21(10)	21(13)	32(19)	32(19)	48(30)	41(22)
GGT (U/l) NH4 LiHepPlasma	20(17)	19(14)	29(21)	24(13)	44(51)	38(37)
glucose (mg/dl) LiHepPlasma x0.0555 mmol/L	87(11)	90(11)	90(12)	93(9)	94(17)	90(11)
insulin (uE/ml) LiHepPlasma x6.945 pmol/L	8,51(6,62)	8,13(5,72)	15,18(18,74)	13,26(9,95)	24,06(36,34)	25,56(19,44)
triglyceride (mg/dl) serum x0.0114 mmol/L	88(56)	94(60)	112(58)	140(78)	142(128)*	163(85)*
cholesterol (mg/dl) serum x0.0259 mmol/L	164(39)	172(30)	178(38)	183(49)	188(76)	182(49)
HDL-Cholesterol (mg/dl) serum x0.0259 mmol/L	54(14)	51(13)	50(16)*	44(12)*	43(10)	40(8)
LDL-cholesterol (mg/dl) serum x0.0259 mmol/L	105(32)	106(27)	110(32)	122(41)	122(55)	111(31)
DeRitis Quotient	2,09(3,08)	1,79(1,07)	1,12(0,61)	1,06(0,43)	,94(0,69)	,97(0,40)

Tab. 5: Myokardinfarkt < 55 in der Familienanamnese Männer

	Mittelwert(SD) Normalgewichtig NO n=116	Mittelwert(SD) Normalgewichtig YES n=17	Mittelwert(SD) Übergewichtig NO n=16	Mittelwert(SD) Übergewichtig YES n=91	Mittelwert(SD) Adipös NO n=83	Mittelwert(SD) Adipös YES n=10
leptin (ng/ml) LiHepPlasma	6,74(8,95)	10,52(9,29)	17,03(14,28)	22,41(13,12)	29,44(15,99)	35,14(15,04)
adiponectin (µg/ml) serum	10,38(4,17)	12,49(6,10)	8,75(4,85)	11,03(8,13)	8,45(3,79)	8,21(4,03)
ultra-sensitive-CRP (mg/L) serum	1,76(4,27)	2,05(3,32)	2,50(3,56)	2,08(1,24)	4,09(3,30)	4,87(6,23)
interleukin-6 (pg/ml) LiHepPlasma	2,79(2,25)	2,14(1,01)	3,50(4,20)	2,54(1,11)	3,44(2,27)	3,98(1,38)
resistin (ng/ml) LiHepPlasma	3,86(1,25)	4,36(3,31)	4,18(1,82)	4,05(1,29)	4,85(1,84)	5,56(3,65)
AST / GOT (U/l) LiHepPlasma	30(6)	32(16)	30(8)	29(9)	35(13)	33(9)
ALT / GPT (U/l) LiHepPlasma	21(10)	24(21)	33(18)	29(22)	47(28)	39(23)
GGT (U/l) NH4 LiHepPlasma	19(15)	24(24)*	30(20)	18(6)	43(49)*	38(44)
glucose (mg/dl) LiHepPlasma x0.0555 mmol/L	88(10)	89(12)	91(12)	89(8)	92(16)	92(11)
insulin (uE/ml) LiHepPlasma x6.945 pmol/L	8,34(6,35)	8,68(6,89)	15,08(18,39)	13,66(10,17*)	22,34(31,88)	29,79(23,22)*
triglyceride (mg/dl) serum x0.0114 mmol/L	91(58)	93(62)	116(61)	141(82)	144(117)	170(86)
cholesterol (mg/dl) serum x0.0259 mmol/L	166(38)	175(24)	181(42)	175(35)	188(73)	188(49)
HDL-Cholesterol (mg/dl) serum x0.0259 mmol/L	54(14)	47(14)	49(16)*	43(11)	43(10)	40(8)
LDL-cholesterol (mg/dl) serum x0.0259 mmol/L	105(30)	109(29)	112(35)	118(34)	120(52)	119(40)
DeRitis Quotient	2,00(2,72)	1,77(0,97)	1,06(0,59)	1,20(0,44)	,91(0,61)	,96(0,25)

Tab. 6: Zerebraler Insult in der Familienanamnese Männer

	Mittelwert(SD) Normalgewichtig NO n=94	Mittelwert(SD) Normalgewichtig YES n=44	Mittelwert(SD) Übergewichtig NO n=75	Mittelwert(SD) Übergewichtig YES n=29	Mittelwert(SD) Adipös NO n=69	Mittelwert(SD) Adipös YES n=47
leptin (ng/ml) LiHepPlasma	5,38(7,29)**	11,11(11,07)**	17,28(14,36)	21,43(13,77)	29,60(15,29)	31,80(16,00)
adiponectin (µg/ml) serum	10,32(4,55)	11,22(4,32)	9,25(5,15)	9,42(6,69)	8,77(4,12)	7,94(3,28)
ultra-sensitive-CRP (mg/L) serum	2,07(4,85)	1,16(1,28)	2,60(3,74)	1,91(1,24)	4,05(3,45)	3,74(2,80)
interleukin-6 (pg/ml) LiHepPlasma	2,87(2,37)	2,30(1,30)	3,63(4,32)	2,55(1,33)	3,38(2,22)	3,72(1,97)
resistin (ng/ml) LiHepPlasma	3,87(1,25)	4,04(2,19)	4,10(1,79)	4,21(1,50)	4,83(1,98)	4,94(2,53)
AST / GOT (U/l) LiHepPlasma	29(6)	32(11)	30(7)	31(11)	36(15)	33(10)
ALT / GPT (U/l) LiHepPlasma	22(10)	20(15)	32(14)	34(28)	49(29)	40(24)
GGT (U/l) NH4 LiHepPlasma	20(16)	20(16)	28(19)	25(18)	41(41)	43(54)
glucose (mg/dl) LiHepPlasma x0.0555 mmol/L	88(10)	89(12)	91(12)	91(10)	95(18)	89(10)
insulin (uE/ml) LiHepPlasma x6.945 pmol/L	8,15(5,73)	8,89(7,55)	13,82(16,89)	16,97(17,06)	24,93(35,89)	24,27(23,31)
triglyceride (mg/dl) serum x0.0114 mmol/L	81(46)*	110(73)*	113(62)	137(71)	133(78)	173(151)
cholesterol (mg/dl) serum x0.0259 mmol/L	163(35)	174(38)	182(41)	172(40)	176(37)	200(95)
HDL-Cholesterol (mg/dl) serum x0.0259 mmol/L	55(14)*	49(13)*	51(16)**	42(11)**	42(10)	43(10)
LDL-cholesterol (mg/dl) serum x0.0259 mmol/L	105(28)	107(33)	115(35)	109(33)	113(28)	126(69)
DeRitis Quotient	1,73(1,93)*	2,51(3,42)*	1,09(0,60)	1,14(0,45)	,91(0,48)	1,00(0,75)

3.2 Zweite Auswertungsreihe

Die zweite SPSS Analyse erfolgte anhand einer Aufschlüsselung in zwei BMI-Klassen (BMI≤25, BMI>25) und Geschlecht.

Tab. 7: Filter männlich, BMI>25

	Myokardinfarkt in der FA		Myokardinfarkt<55 in der FA		Zerebraler Insult in der FA	
	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja
	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)
leptin (ng/ml) LiHepPlasma	23,96(16,58)	27,02(15,45)	23,54(16,38)+	28,78(15,33)	23,12(15,99)+	27,85(15,92)
adiponectin (µg/ml) serum	8,88(4,56)	8,79(5,14)	8,59(4,33)	9,58(6,42)	9,03(4,68)	8,51(4,90)
ultra-sensitive-CRP (mg/L) serum	3,19(3,58)+	3,60(3,88)	3,34(3,51)	3,56(4,76)	3,30(3,66)	3,04(2,49)
interleukin-6 (pg/ml) LiHepPlasma	3,26(3,01)+	3,93(3,17)	3,47(3,32)+	3,41(1,45)	3,51(3,49)	3,35(1,86)
resistin (ng/ml) LiHepPlasma	4,47(1,89)	4,69(2,28)	4,53(1,86)	4,82(2,84)	4,45(1,91)	4,67(2,22)
AST / GOT (U/l) LiHepPlasma	33(11)	33(11)	33(11)	31(9)	33(12)	32(10)
ALT / GPT (U/l) LiHepPlasma	40(26)	38(21)	41(25)+	34(23)	40(24)	38(26)
GGT (U/l) NH4 LiHepPlasma	36(40)	32(30)	37(39)	28(33)	34(32)	37(45)
glucose (mg/dl) LiHepPlasma x0.0555 mmol/L	92(15)	92(10)	92(14)	90(10)	93(15)	90(10)
insulin (uE/ml) LiHepPlasma x6.945 pmol/L	19,46(28,85)	20,83(17,43)	18,82(26,40)	22,20(19,79)	19,04(27,96)	21,50(21,32)
triglyceride (mg/dl) serum x0.0114 mmol/L	127(100)++	153(82)	131(95)+	156(84)	123(70)++	159(128)
cholesterol (mg/dl) serum x0.0259 mmol/L	183(60)	182(49)	184(60)	182(42)	179(39)	190(80)
HDL-Cholesterol (mg/dl) serum x0.0259 mmol/L	47(14)***	42(10)	46(13)**	41(9)	47(14) **	43(10)
LDL-cholesterol (mg/dl) serum x0.0259 mmol/L	116(45)	116(35)	116(45)	119(36)	114(32)	120(58)
DeRitis Quotient	1,03(0,66)	1,01(0,41)	,98(0,60)	1,07(0,37)	1,00(0,55)	1,05(0,66)

Tab. 8: Filter männlich BMI≤25

	Myokardinfarkt in der FA		Myokardinfarkt<55 in der FA		Zerebraler Insult in der FA	
	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja
	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)
leptin (ng/ml) LiHepPlasma	6,66(10,45)	7,16(8,15)	6,67(9,85)	9,19(9,19)	5,31(8,73)+++	10,98(10,90)
adiponectin (µg/ml) serum	10,79(5,30)	11,66(4,81)	11,04(5,08)	11,94(5,56)	10,99(5,16)	11,41(5,09)
ultra-sensitive-CRP (mg/L) serum	1,31(3,69)	1,78(3,54)	1,47(3,80)	1,72(3,02)	1,69(4,27)	,98(1,21)
interleukin-6 (pg/ml) LiHepPlasma	2,52(1,83)	2,70(2,21)	2,68(2,10)	2,07(0,93)	2,75(2,75)	2,20(1,19)
resistin (ng/ml) LiHepPlasma	3,76(1,20)	3,87(1,90)	3,75(1,20)	4,18(2,95)	3,72(1,20)	3,98(2,00)
AST / GOT (U/l) LiHepPlasma	29(7)	31(9)	30(6)	31(15)	30(7)	31(10)
ALT / GPT (U/l) LiHepPlasma	19(10)	20(13)	19(10)	22(19)	20(10)	19(14)
GGT (U/l) NH4 LiHepPlasma	18(15)	18(13)	17(13)	22(21)	18(14)	18(14)
glucose (mg/dl) LiHepPlasma x0.0555 mmol/L	87(14)	89(11)	87(12)	89(12)	88(13)	87(14)
insulin (uE/ml) LiHepPlasma x6.945 pmol/L	8,22(6,81)	7,47(5,39)	7,86(6,38)	7,88(6,36)	7,86(6,10)	8,19(6,97)
triglyceride (mg/dl) serum x0.0114 mmol/L	85(54)	91(58)	87(55)	88(58)	81(47)+	102(69)
cholesterol (mg/dl) serum x0.0259 mmol/L	162(36)+	171(28)	165(35)	174(22)	163(32)	171(36)
HDL-Cholesterol (mg/dl) serum x0.0259 mmol/L	52(15)	51(13)	53(14)	48(14)	53(15)	49(12)
LDL-cholesterol (mg/dl) serum x0.0259 mmol/L	103(30)	107(26)	104(29)	107(26)	105(27)	104(31)
DeRitis Quotient	2,31(2,83)	2,00(1,19)	2,22(2,55)	1,84(0,94)	1,98(1,86)	2,71(3,24)

Tab. 9: Filter weiblich, BMI>25

	Myokardinfarkt in der FA		Myokardinfarkt<55 in der FA		Zerebraler Insult in der FA	
	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja
	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)
leptin (ng/ml) LiHepPlasma	39,35(12,96)	40,84(14,09)	39,68(12,69)	41,36(16,68)	39,24(13,08)	40,79(13,80)
adiponectin (µg/ml) serum	10,27(5,45)	10,84(4,28)	10,50(5,19)	10,03(4,06)	10,65(5,28)	10,18(4,84)
ultra-sensitive-CRP (mg/L) serum	5,19(7,15)++	3,43(4,68)	4,75(6,87)	4,15(4,20)	4,99(7,62)	3,97(4,07)
interleukin-6 (pg/ml) LiHepPlasma	3,70(2,37)	3,75(2,98)	3,72(2,58)	3,85(2,32)	3,76(2,84)	3,56(1,95)
resistin (ng/ml) LiHepPlasma	5,26(2,43)	4,95(1,91)	5,26(2,39)	4,86(1,51)	5,03(1,98)	5,37(2,71)
AST / GOT (U/l) LiHepPlasma	27(9)	26(8)	26(9)	28(10)	27(9)	26(8)
ALT / GPT (U/l) LiHepPlasma	26(19)	23(13)	26(18)	25(17)	25(18)	25(16)
GGT (U/l) NH4 LiHepPlasma	21(13)	20(12)	21(13)	19(13)	21(14)	19(11)
glucose (mg/dl) LiHepPlasma x0.0555 mmol/L	89(12)	91(14)	90(12)	89(12)	89(12)	90(13)
insulin (uE/ml) LiHepPlasma x6.945 pmol/L	20,31(26,00)	23,96(24,32)	21,19(26,74)	20,93(18,22)	19,84(20,52)	24,08(32,14)
triglyceride (mg/dl) serum x0.0114 mmol/L	114(54)	138(97)	117(62)	155(116)	124(76)	120(66)
cholesterol (mg/dl) serum x0.0259 mmol/L	180(38)	173(38)	179(39)	174(35)	179(40)	176(35)
HDL-Cholesterol (mg/dl) serum x0.0259 mmol/L	52(18)++	45(14)	51(18)+	44(11)	49(17)	50(17)
LDL-cholesterol (mg/dl) serum x0.0259 mmol/L	110(29)	106(30)	110(29)	106(33)	109(29)	109(30)
DeRitis Quotient	1,32(0,92)	1,33(0,78)	1,28(0,83)	1,45(1,06)	1,32(0,80)	1,33(0,99)

Tab. 10: Filter weiblich, BMI≤25

	Myokardinfarkt in der FA		Myokardinfarkt<55 in der FA		Zerebraler Insult in der FA	
	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja
	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)
leptin (ng/ml) LiHepPlasma	12,52(8,99)	11,42(9,48)	12,13(9,37)	12,22(6,74)	12,58(9,53)	11,61(8,44)
adiponectin (µg/ml) serum	13,54(6,19)	12,72(6,14)	13,17(5,96)	13,90(6,83)	13,50(6,27)	13,00(6,04)
ultra-sensitive-CRP (mg/L) serum	2,02(3,84)	1,40(1,97)	1,84(3,48)	1,88(2,92)	1,58(1,65)	2,26(5,09)
interleukin-6 (pg/ml) LiHepPlasma	2,37(1,91)	2,03(1,08)	2,22(1,46)	1,85(0,75)	2,18(1,74)	2,43(1,65)
resistin (ng/ml) LiHepPlasma	4,63(1,74)	4,44(1,90)	4,64(1,75)	4,17(2,16)	4,39(1,62)	4,90(2,00)
AST / GOT (U/l) LiHepPlasma	26(15)	26(6)	26(14)	26(8)	28(16)++	24(6)
ALT / GPT (U/l) LiHepPlasma	20(22)	19(8)	20(20)	21(7)	21(23)	18(7)
GGT (U/l) NH4 LiHepPlasma	18(25)	16(6)	18(22)	16(4)	19(26)	16(8)
glucose (mg/dl) LiHepPlasma x0.0555 mmol/L	84(9)	85(14)	84(11)	84(12)	84(10)	84(12)
insulin (uE/ml) LiHepPlasma x6.945 pmol/L	10,25(13,83)	11,15(11,76)	10,61(13,60)	8,88(8,51)	9,94(10)	11,51(13,01)
triglyceride (mg/dl) serum x0.0114 mmol/L	88(44)	82(47)	86(45)	81(46)	87(42)	85(49)
cholesterol (mg/dl) serum x0.0259 mmol/L	181(38)	179(36)	180(37)	188(39)	183(40)	177(32)
HDL-Cholesterol (mg/dl) serum x0.0259 mmol/L	64(20)	67(22)	66(21)	63(16)	67(22)	63(18)
LDL-cholesterol (mg/dl) serum x0.0259 mmol/L	103(30)	103(33)	102(30)	112(38)	103(34)	103(27)
DeRitis Quotient	1,80(2,31)	1,54(0,71)	1,64(0,99)	1,34(0,46)	1,86(2,44)	1,48(0,62)

3.3 Auswertung

Von allen untersuchten Parametern konnten nur bei Leptin, Triglyceride und HDL Cholesterin bei verschiedenen Gruppenszusammensetzungen signifikante Unterschiede zwischen Test- und Kontrollgruppe festgestellt werden.

3.3.1 Leptin (ng/ml)

In folgenden Berechnungen ergaben sich signifikante Unterschiede der Leptin Konzentration zwischen den beiden Gruppen:

Zerebraler Insult in der FA:	Nein	Ja
Männlich, $18,5 < \text{BMI} \leq 25$	5,38($\pm 7,29$)**	11,11($\pm 11,07$)**
Männlich, $\text{BMI} \leq 25$	5,28($\pm 8,73$) ^{xxx}	10,98($\pm 10,90$) ^{xxx}
Männlich, $\text{BMI} > 25$	23,1($\pm 15,99$) ^x	27,85($\pm 15,92$) ^x
Myokardinfarkt < 55 in der FA:	Nein	Ja
Männlich, $\text{BMI} > 25$	23,5($\pm 16,3$) ^x	28,78($\pm 15,3$) ^x

3.3.2 Triglyceride (mg/dl)

In folgenden Berechnungen ergaben sich signifikante Unterschiede der Triglycerid Konzentration zwischen den beiden Gruppen:

Zerebraler Insult in der FA	Nein	Ja
Männlich, $18,5 < \text{BMI} \leq 25$	81(± 46) ^x	110(± 73) ^x
Männlich, $\text{BMI} > 25$	122(70) ^{xx}	159(± 128) ^{xx}
Männlich, $\text{BMI} \leq 25$	82(± 47) ^x	102(± 69) ^x
Myokardinfarkt in der FA:	Nein	Ja
Männlich, $\text{BMI} \geq 30$	142(± 128) [*]	163(± 85) [*]
Männlich, $\text{BMI} > 25$	126(± 100) ^{xx}	153(± 82) ^{xx}
Myokardinfarkt < 55 in der FA:	Nein	Ja
Männlich, $\text{BMI} > 25$	130(± 95) ^x	156(± 84) ^x

3.3.3 HDL-Cholesterin (mg/dl)

In folgenden Berechnungen ergaben sich signifikante Unterschiede der HDL-Cholesterin Konzentration zwischen den beiden Gruppen:

Zerebraler Insult in der FA	Nein	Ja
Männlich, BMI \leq 25	55(\pm 14)*	49(\pm 13)*
Männlich, BMI25-30	51(\pm 16)**	42(\pm 11)**
Männlich, BMI $>$ 25	47(\pm 14)**	43(\pm 10)**
Weiblich, BMI \leq 25	68(\pm 22)*	62(\pm 17)*
Myokardinfarkt in der FA	Nein	Ja
Männlich, BMI25-30	50(\pm 16)*	44(\pm 12)*
Männlich, BMI $>$ 25	47(\pm 14)***	42(\pm 10)***
Weiblich, BMI25-30	55(\pm 20)*	46(\pm 14)*
Weiblich, BMI $>$ 25	51(\pm 18) ^{xx}	45(\pm 14) ^{xx}
Myokardinfarkt $<$ 55 in der FA	Nein	Ja
Männlich, BMI25-30	49(\pm 16)*	43(\pm 11)*
Männlich, BMI $>$ 25	46(\pm 13)**	41(\pm 9)**
Weiblich, BMI25-30	54(\pm 19)*	43(\pm 11)*
Weiblich, BMI $>$ 25	51(\pm 18) ^x	44(\pm 11) ^x

4. Diskussion

Das Ziel der Studie war ein typisches Biomarkerprofil zu finden mit dem man ungesunde adipöse Phänotypen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko von gesunden Phänotypen unterscheiden kann.

Von 15 untersuchten Biomarkern in Personen, mit einem kardiovaskulären Ereignis in der Familienanamnese, wiesen nur HDL Cholesterin, Triglyceride und Leptin signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe auf.

Diese signifikanten Unterschiede traten besonders stark in der Gruppe der übergewichtigen (BMI 25-30) und übergewichtigen/adipösen (BMI>25) Studienteilnehmer hervor.

Die Ausnahme hierbei bildeten Studienteilnehmer mit einem zerebralen Insult in der FA. Diese hatten auch in der normalgewichtigen (BMI≤25) Testgruppen signifikant abweichende HDL Cholesterin, Triglycerid und Leptin Konzentrationen.

4.1 HDL Cholesterin

Signifikant erniedrigte HDL Cholesterin Plasmaspiegel konnten bei männlichen und weiblichen übergewichtigen/adipösen (BMI>25) und übergewichtigen (BMI 25-30) StudienteilnehmerInnen mit Myokardinfarkt oder Myokardinfarkt<55 in der FA festgestellt werden.

Bei der Betrachtung der Personen mit zerebralen Insult in der FA, konnte gezeigt werden, dass erniedrigte HDL Cholesterin Plasmaspiegel bei normalgewichtigen (BMI≤25) weiblichen und männlichen StudienteilnehmerInnen, sowie bei männlichen, übergewichtigen Personen ohne (BMI 25-30) und mit (BMI>25) Adipositas auftreten.

Verhältnis zum Referenzbereich

Referenzwerte: Frauen > 65 mg/dl; Männer >55 mg/dl

Der HDL Cholesterin Plasmaspiegel der männlichen und weiblichen übergewichtigen (BMI>25) und übergewichtigen (BMI 25-30) StudienteilnehmerInnen liegen allesamt unterhalb der empfohlenen Grenzwerte.

Die HDL Cholesterin Werte von normalgewichtigen Personen mit zerebralen Insult in der FA lagen in der Testgruppe unter den empfohlenen Grenzwerten, in der Kontrollgruppe lagen sie hingegen im Normalbereich.

4.2 Triglyceride

Signifikant erhöhte Triglyceridkonzentrationen finden sich bei übergewichtigen männlichen Probanden mit positiver Familienanamnese von Myokardinfarkt, Myokardinfarkt<55 und zerebralen Insult.

Auch hier haben normalgewichtige Studienteilnehmer nur mit zerebralem Insult in der FA signifikant höhere Triglyceridwerte als die Vergleichsgruppe

Bei weiblichen Studienteilnehmern konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Test und Kontrollgruppe festgestellt werden.

Verhältnis zum Referenzbereich:

Die Triglyceridwerte der männlichen übergewichtigen (BMI>25) und übergewichtigen (BMI 25-30) Studienteilnehmer lagen in der Testgruppe über den empfohlenen Grenzwerten, in der Kontrollgruppe lagen sie im Normbereich.

Die Triglyceridwerte bei weiblichen übergewichtigen (BMI>25) lagen in Test und Kontrollgruppe über dem empfohlenen Grenzwert, die weiblichen übergewichtigen (BMI 25-30) Studienteilnehmerinnen lagen in Test und Kontrollgruppe im Normbereich.

4.3 Leptin

Signifikant erhöhte Leptinkonzentrationen finden sich bei männlichen normalgewichtigen ($p<0,001$) und übergewichtigen/adipösen ($p<0,05$) Studienteilnehmern mit einem zerebralen Insult in der FA.

Auch bei einem Myokardinfarkt<55 in der FA haben männliche übergewichtige/adipöse Studienteilnehmer signifikant erhöhte Leptin Werte ($p<0,05$).

Bei den weiblichen Studienteilnehmerinnen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden

Verhältnis zum Referenzbereich:

Die Leptinkonzentrationen der männlichen normalgewichtigen Studienteilnehmer lagen in der Testgruppe über dem empfohlenen Grenzwert, in der Kontrollgruppe lagen sie im empfohlenen Normbereich.

Bei den übergewichtigen (BMI 25-30) übergewichtigen/adipösen (BMI>25) männlichen Studienteilnehmer lagen Test und Kontrollgruppe über den empfohlenen Grenzwerten.

Bei den weiblichen normalgewichtigen Studienteilnehmerinnen lagen Test und Kontrollgruppe im empfohlenen Referenzbereich.

Bei den übergewichtigen (BMI 25-30) übergewichtigen/adipösen (BMI>25) Studienteilnehmerinnen über den empfohlenen Grenzwerten

4.4 Vergleich mit anderen Studien

Unsere Ergebnisse bezüglich erhöhten Triglyceriden, Leptin und erniedrigten HDL Cholesterin decken sich mit verschiedenen anderen Publikationen.

In einer amerikanischen Studie aus dem Jahre 1998 wurde festgestellt, dass Kinder und Jugendliche mit einer positiven kardiovaskulären FA erhöhte Triglyceridwerte aufweisen. [79]

In einer norwegischen Studie wurde nachgewiesen, dass Nachkommen von Patienten mit Myokardinfarkt erhöhte Triglyceride und erniedrigtes HDL Cholesterin aufweisen. Diese Studie der Universität von Tromso führte dies auf eine verminderte Aktivität der Lipoproteinlipase zurück. [80]

In einer weiteren Studie von „Gaeta et al“ wurden die Lipoproteine von gesunden Jugendlichen mit frühzeitigem Myokardinfarkt in der FA untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass die Testgruppe signifikant höhere LDL Cholesterin Werte und erniedrigte HDL Cholesterin Werte aufwies. [81]

Wenn man nun diese Ergebnisse mit den normalgewichtigen männlichen und weiblichen Studienteilnehmern mit Myokardinfarkt<55 von unserer Studie vergleicht konnten leicht erhöhte LDL und leicht erniedrigte HDL Cholesterinspiegel festgestellt werden, allerdings mit fehlender Signifikanz. Bei den übergewichtigen männlichen ($p<0,011$) und weiblichen ($p<0,025$) Studienteilnehmern mit Myokardinfarkt<55 konnten hingegen signifikant erniedrigte HDL Cholesterin Konzentrationen nachgewiesen werden.

In der „CARDIA study“ wurde ebenfalls bei Personen mit Myokardinfarkt in der FA erhöhtes Gesamtcholesterin und erniedrigtes HDL Cholesterin festgestellt. [82]

Die niedrigen HDL Cholesterinwerte decken sich mit unseren Studienergebnissen, die erhöhten Gesamtcholesterinergebnisse zeigen das Gegenteil.

In der „EARS Study“ wurden ebenfalls die Plasmalipide von Personen mit koronarer Herzkrankheit vor dem 55. Lebensjahr in der FA untersucht. Dabei wurde festgestellt dass sich Männer bei LDL Cholesterin, Gesamtcholesterin und Triglycerid Werten und Frauen sich bei den LDL Cholesterin Spiegeln signifikant von den Kontrollgruppen unterscheiden. Signifikante Unterschiede des HDL Cholesterins konnten in keiner Gruppe nachgewiesen werden. [83]

In unserer Studie konnten bei übergewichtigen/adipösen männlichen Teilnehmern mit positiver FA für kardiovaskuläre Ereignisse signifikant erhöhte Triglyceridwerte nachgewiesen werden. LDL und HDL Cholesterin verhalten sich unterschiedlich in den beiden Studien.

Leptin besitzt neben vasoprotektiven auch proarteriosklerotische Eigenschaften. [84]

In mehreren Studien konnte auch eine Verknüpfung von Leptin, kardiovaskulären Ereignissen und zerebralen Insult hergestellt werden. [84]

In einer griechischen Studie konnte bestätigt werden, dass Personen mit kardiovaskulären Ereignissen in der FA signifikant höhere Leptin und signifikant erniedrigte HDL Cholesterinwerte aufweisen als jene der Kontrollgruppe. [85]

Zusammenfassend kann man sagen, dass einige Studien den Zusammenhang von erhöhten Triglycerid, Leptin und erniedrigten HDL Cholesterin Werten bei familiärer kardiovaskulärer Prädisposition bestätigen. Unterschiede, speziell bei frühzeitigem Myokardinfarkt, ergaben sich bei positiver FA durch erhöhte LDL Cholesterin und Gesamtcholesterin Konzentrationen. Diese Ergebnisse konnten auch wir in unserer Studie bestätigen allerdings waren die Unterschiede nicht signifikant.

Der Grund dafür könnte sein, dass die Teilnehmer unserer Studie in normalgewichtigen, übergewichtigen und adipösen und in einem zweiten Ansatz in normalgewichtigen und übergewichtigen Test und Kontrollgruppen aufgeteilt wurden. Dadurch wurde die Probandenzahl pro Gruppe stark verkleinert. In allen anderen gefundenen vergleichbaren Studien erfolgte diese Aufteilung nicht.

Ein weiterer Unterschied zu den anderen Studien war das Alter der Probanden. Unsere Studie enthielt Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene. Die

Studienteilnehmer waren im Schnitt $22,8 \pm 13$, die Studienteilnehmerinnen $19,7 \pm 11$ Jahre alt.

4.5 Interpretation

Es lässt sich die Aussage tätigen, dass sich eine familiäre kardiovaskuläre Vorbelastung in Kombination mit Übergewicht bereits in jungen Jahren sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Studienteilnehmern signifikant negativ auf die HDL Cholesterinwerte und bei männlichen Studienteilnehmern zusätzlich auf die Triglycerid- und Leptinkonzentration auswirkt.

Im Spezialfall des zerebralen Insults konnte in der Familienanamnese gezeigt werden dass hier auch normalgewichtige, männliche Studienteilnehmer signifikante Abweichungen der drei Parameter aufweisen.

Aufgrund zahlreicher Studien, die ein erniedrigtes HDL Cholesterin, Triglyceride und Leptin als Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse bestätigt haben [36, 37, 86, 84] , kann man behaupten, dass diese Personen ein erhöhtes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis haben.

Dies zeigt auf, wie früh sich familiäre Vorbelastungen manifestieren können und wie wichtig eine Familienanamnese ist.

Ein Myokardinfarkt oder einen zerebralen Insult in der Familienanamnese ist nämlich ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse. Das Risiko steigt wenn Verwandte ein kardiovaskuläres Ereignis unter 55 Jahren erleiden oder wenn mehrere Verwandte betroffen sind. [87]

Eine iranische Studie konnte zudem zeigen, dass Personen mit positiver FA bei Erstmanifestation der koronaren Herzkrankheit signifikant jünger sind als Personen einer Kontrollgruppe ohne positive FA. [88]

HDL Cholesterin und Triglyceride könnten als wichtiger Frühmarker hinweisgebend für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse sein.

Laut der „Quebec cardiovascular study“ kann dieses erhöhte Risiko folgendermaßen beziffert werden: Für 10% weniger HDL Cholesterin ergibt sich ein um 13% erhöhtes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis. [37]

Nimmt man diese Ergebnisse und rechnet sie auf unsere Studie um ergeben sich, bezogen auf den HDL Cholesterin Spiegel, folgende Risikoprofile

Normalgewichtige Männer (BMI \leq 25) mit positiver kardiovaskulärer FA

14,1% erhöhtes Risiko für zerebralen Insult

Übergewichtige Männer (BMI 25-30) mit positiver kardiovaskulärer FA

15,6% erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt

15,9% erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt $<$ 55

Übergewichtige/adipöse Männer (BMI $>$ 25) mit positiver kardiovaskulärer FA

13,8% erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt

14,1% erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt $<$ 55

11,0% erhöhtes Risiko für zerebralen Insult

Normalgewichtige Frauen (BMI \leq 25) mit positiver kardiovaskulärer FA

11,4% erhöhtes Risiko für zerebralen Insult

Übergewichtige Frauen (BMI 25-30) mit positiver kardiovaskulärer FA

21,2% erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt

26,4 erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt $<$ 55

Übergewichtige/adipöse Frauen (BMI $>$ 25) mit positiver kardiovaskulärer FA

15,2% erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt

17,8% erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt $<$ 55

Bei der Betrachtung dieser Profile fällt auf, dass weibliche Studienteilnehmerinnen höhere Risikowerte aufweisen als männliche Studienteilnehmer.

Dies würde zu den Erkenntnissen einer dänischen Studie passen, in der beschrieben wurde, dass Lipidstörungen signifikanter zu mütterlichen Myokardinfarkt verlinkt sind. Ein Hinweis darauf, dass kardiovaskuläre Ereignisse bei Frauen eher auf eine familiäre Prädisposition hinweisen könnten. [89]

Ein weiterer Betrachtungsansatz zur Evaluierung der Risikoprofile ist die Triglycerid/HDL Cholesterin Ratio

Studien haben gezeigt, dass eine Triglycerid/HDL Cholesterin Ratio größer als 4 der stärkste unabhängige Prädiktor für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit ist. [51]

Es konnte auch nachgewiesen werden, dass das Ausmaß der kardiovaskulären Gefäßschädigungen neben anderen Lipidstörungen am stärksten mit der Triglycerid/HDL Cholesterin Ratio korrelierte. [52]

Ideal wäre eine TG/HDL Ratio $<$ 2, eine TG/HDL Ratio $>$ 4 ist bereits mit einem signifikant erhöhten Risiko für koronare Herzkrankheit vergesellschaftet. [52]

In unserer Studie weisen die übergewichtigen Probanden ebenfalls eine hohe Triglycerid/HDL Cholesterin Ratio auf.

Tab. 16: Triglycerid/HDL-Ratio bei übergewichtigen/adipösen, männlichen Studienteilnehmern (BMI>25)

	Myokardinfarkt <55 in der FA		Zerebraler Insult in der FA		Myokardinfarkt in der FA	
	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja
	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert
TGHDLRatio	3,21	4,03	3,02	4,03	3,12	3,89

Die Probe auf Signifikanz (Mann-Whitney-Test) ergab:

Myokardinfarkt $p < 0,003$

Myokardinfarkt $p < 0,053$

Zerebraler Insult $p < 0,002$

Tab. 17: Triglycerid/HDL-Ratio bei übergewichtigen/adipösen, weiblichen Studienteilnehmerinnen (BMI>25)

	Myokardinfarkt <55 in der FA		Zerebraler Insult in der FA		Myokardinfarkt in der FA	
	nein	ja	nein	ja	nein	ja
	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert
TGHDLRatio	2,73	3,80	2,96	2,77	2,58	3,48

Die Probe auf Signifikanz (Mann-Whitney-Test) ergab:

Myokardinfarkt $p < 0,018$

Myokardinfarkt $p < 0,072$

Zerebraler Insult $p < 0,690$

Männer haben eine TG/HDL Ratio die bereits knapp im Bereich des erhöhten kardiovaskulären Risikos liegt. Auch sind bei den männlichen Studienteilnehmern die Unterschiede zwischen Test und Kontrollgruppe signifikant.

Frauen haben eine niedrigere TG/HDL Ratio die sich dem Risikobereich nur annähert, der einzige signifikante Unterschied zwischen Test und Kontrollgruppe konnte bei Myokardinfarkt in der FA festgestellt werden.

4.6 Konsequenzen

Als Konsequenz daraus muß man Personen die in diese Risikogruppe fallen aktiv frühzeitig aufklären, sie auf ihr erhöhtes Risiko hinweisen und sie bei der Umsetzung eines gesunden Lebensstils unterstützen.

Zudem sollten solche Personen engheriger kontrolliert werden.

Dies ist besonders wichtig, da in der „CARDIA study“ belegt wurde, dass betroffene Personen nicht zu einem selbstinduzierten verbesserten Risikoverhalten tendieren. [90]

4.7 Ausblick

Es wäre sehr interessant eine Verlaufsstudie, bezüglich des Auftretens von kardiovaskulären Ereignissen, über diese Studienteilnehmer durchzuführen um das Risiko in den verschiedenen Gruppen objektiv zu quantifizieren. Damit könnte man die Hypothese, dass HDL Cholesterin, Triglyceride und Leptin bereits bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen Frühmarker für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse sein können bestätigen.

5. Conclusio

Eine familiäre kardiovaskuläre Vorbelastung in Kombination mit Übergewicht wirkt sich bereits in jungen Jahren sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Studienteilnehmern signifikant negativ auf die HDL Cholesterinwerte und bei männlichen Studienteilnehmern zusätzlich auf die Triglycerid und Leptinkonzentrationen aus.

Im Spezialfall des zerebralen Insults in der Familienanamnese konnte gezeigt werden dass hier auch normalgewichtige, männliche Studienteilnehmer signifikante Abweichungen der drei Parameter aufweisen.

Die stärkste Aussagekraft liegt dabei beim HDL Cholesterin, da es bei männlichen und weiblichen, normalgewichtigen (nur bei zerebralem Insult in der FA), übergewichtigen und übergewichtigen/adipösen StudienteilnehmerInnen und auch

bei allen drei kardiovaskulären Ereignissen (Myokardinfarkt, Myokardinfarkt<55 und zerebraler Insult) signifikant von den Kontrollgruppen abweicht.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Übergewicht weltweit (Quelle: OÖN vom 24.09.2010).....	2
Abbildung 2 Übergewichtige Schulkinder (Quelle: 123RF.com #11409646)	3
Abbildung 3 Metabolisches Syndrom (Quelle: Abnehmen und die Gesundheit entscheidend verbessern von CoachMarco)	4
Abbildung 4 Fettgewebe Adipokine (Quelle: Adipositas, metabolisches Syndrom und Krebsentstehung; Autor J. de Heer; Journal Diabetologie 2012)	6
Abbildung 5 Leptin (Quelle: The adipoinular axis: effects of leptin on pancreatic β -cells; Timothy J. Kieffer , Joel F. Habener; American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism Published 1 January 2000 Vol. 278 no. 1)	8
Abbildung 6 Molekülaufbau des Cholesterin (Quelle: Cholesterin: Eine lebenswichtige Substanz; Peter Launhardt; März 2010)	10
Abbildung 7 HDL Cholesterin (Quelle: HDL Composition Project; UC Davis Food for Health institute)	11
Abbildung 8 HDL Cholesterin (Quelle: Cholesterin: Ein Baustein der Zellen, Gallensäuren und Hormone; Dr. Andreas Baum; Apotheken Umschau 2008)	12
Abbildung 9 Triglyceride (Quelle: Risk of CHD by Triglyceride Level; WP Castelli; J. Cardiol. 1992)	16
Abbildung 10 Arteriosklerose (Quelle: Arteriosklerose; Jana Voigt; SunaCare 2014)	20
Abbildung 11 Pathogenese der Atherosklerose (Quelle: Arteriosklerose; Universität Paderborn)	22
Abbildung 12 Myokardinfarkt (Quelle: Undetected Myocardial Infarction is more Common Among Older Adults, Research Says; DR KHEZAR HAYAT; MEDICAL, 5 SEP, 2012)	23
Abbildung 13 Schlaganfall (Quelle: Lowering the Risks of Stroke in Women and Men; Leslie Ritter et al; Sarver Heart Center)	24

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Alter	17
Tabelle 2 BMI.....	17
Tabelle 3 BMI.....	17
Tabelle 4 kardiovaskuläre Ereignisse Frauen	18
Tabelle 5 kardiovaskuläre Ereignisse Männer.....	18
Tabelle 6 Myokardinfarkt in der Familienanamnese Frauen	19
Tabelle 7 Myokardinfarkt < 55 in der Familienanamnese Frauen	20
Tabelle 8 Zerebraler Insult in der Familienanamnese Frauen	21
Tabelle 9 Myokardinfarkt in der Familienanamnese Männer.....	22
Tabelle 10 Myokardinfarkt < 55 in der Familienanamnese Männer.....	23
Tabelle 11 Zerebraler Insult in der Familienanamnese Männer	24
Tabelle 12 Filter männlich, BMI>25	25
Tabelle 13 Filter männlich BMI≤25	26
Tabelle 14 Filter weiblich, BMI>25	27
Tabelle 15 Filter weiblich, BMI≤25	28
Tabelle 16 TG/HDL Ratio Männer	37
Tabelle 17 TG/HDL Ratio Frauen	37

8. Literaturverzeichnis

- [1] WHO, „Obesity and Overweight,“ World Health Organization, Mai 2014. [Online]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. [Zugriff am 3 Juni 2014].
- [2] WHO, „BMI Classification,“ World Health Organization, 2006. [Online]. Available: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html. [Zugriff am 3 Juni 2014].
- [3] R. GOEBEL und M. SCHULZ, „Definition von Übergewicht und Adipositas,“ *Pharmazie in unserer Zeit, Volume 35, Issue 6*, 2006.
- [4] B. Fröschl, S. Haas und C. Wirl, „Prävention von Adipositas bei Kindern und Jugendlichen,“ *GMS Health Technology Assessment*, pp. 16-17, 2009.
- [5] T. Rathmanner, B. Meidlinger, C. Baritsch, K. Lawrence, T. Dorner und M. Kunze, „Erster österreichischer Adipositasreport,“ *Journal für Ernährungsmedizin Nr. 1*, pp. 102-103, August 2006.
- [6] B.-M. Kurth und A. S. Rosario, „Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland,“ *Robert Koch Institut Berlin, 50*, pp. 736-743, 2007.
- [7] H. Greten, T. Greten und F. Rinninger, „Adipositas,“ in *Innere Medizin*, Thieme, 2010, p. 664.
- [8] H. Mangge, S. Zelzer, P. Puerstner, W. J. Schnedl, G. Reeves, T. T. Postolache und D. Weghuber, „Uric Acid Best Predicts Metabolically Unhealthy Obesity With Increased Cardiovascular Risk in Youth and Adults,“ *Obesity Volume 21, Issue 1*, 2013.
- [9] D. Weghuber, S. Zelzer, I. Stelzer, K. Paulmichl, D. Kammerhofer, W. Schnedl, D. Molnar und H. Mangge, „High Risk vs. “Metabolically Healthy” Phenotype in Juvenile Obesity – Neck Subcutaneous Adipose Tissue and Serum Uric Acid are Clinically Relevant,“ *Exp Clin Endocrinol Diabetes; 121(07)*, pp. 384-390, 2013.
- [10] G. Calori, G. Lattuada, L. Piemonti, M. Garancini, F. Ragogna, M. Villa, S. Mannino, P. Crosignani, E. Bosi, L. Luzi, G. Ruotolo und G. Perseghin, „Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: the Cremona Study,“ *Diabetes Care vol. 34 no. 1*, pp. 210-215, 2011.
- [11] R. Gaillard, „Adipozyten: endokrine Hochleistungsfabriken,“ *Cardiovascular Medicine*, 2007.
- [12] M. Owecki, „Fat tissue and adiponectin: new players in critical care?,“ *CRITICAL CARE*, 2009.
- [13] T. Stulnig, „Endokrines Organ Fettgewebe,“ *Journal für Ernährungsmedizin*, 2012.
- [14] F. W. Eugen Verspohl, „Größtes endokrines Organ des Körpers,“ *Pharmazeutische Zeitung*

online, 2006.

- [15] R. Klinke, H. Pape, S. Silbernagel und A. Kurtz, „Langzeitregulation der Energiebilanz,“ in *Physiologie*, Thieme, 2010, pp. 494-496.
- [16] G. Almer, K. Wernig, M. Saba-Lepek, S. Haj-Yahya, J. Rattenberger, J. Wagner, K. Gradauer, D. Frascione, G. Pabst, G. Leitinger, H. Mangge, A. Zimmer und R. Prassl, „Adiponectin-coated nanoparticles for enhanced imaging of atherosclerotic plaques,“ *International Journal of Nanomedicine*, 2011.
- [17] H. Mangge, G. Almer, S. Haj-Yahya, S. Pilz, R. Gasser, R. Möller und R. Horejsi, „Preatherosclerosis and adiponectin subfractions in obese adolescents,“ *Obesity; Volume 16, Issue 12*, 2012.
- [18] H. Motoshima, X. Wu, K. Mahadev und B. Goldstein, „Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelial cells treated with oxidized LDL,“ *Biochemical and Biophysical Research Communications; Volume 315, Issue 2*, p. 264–271, 2004.
- [19] G. Almer, M. Saba-Lepek, S. Haj-Yahya, E. Rohde, D. Strunk, E. Fröhlich, R. Prassl und H. Mangge, „Globular domain of adiponectin: promising target molecule for detection of atherosclerotic lesions,“ *Biologics: Targets and Therapy*, pp. 95-105, 2011.
- [20] K. Rahmouni und D. A. Morgan, „Sympathetic Nervous System Hypothalamic Arcuate Nucleus Mediates the Sympathetic and Arterial Pressure Responses to Leptin,“ *Hypertension*, pp. 647-652, 2007.
- [21] S. Sader, M. Nian und P. Liu, „Leptin A Novel Link Between Obesity, Diabetes, Cardiovascular Risk, and Ventricular Hypertrophy,“ *Circulation*, pp. 644-646, 2003.
- [22] J. V. d. Voorde, B. Pauwels, C. Boydens und K. Decaluwé, „Adipocytokines in relation to cardiovascular disease,“ *Metabolism; Volume 62, Issue 11*, p. 1513–1521, 2013.
- [23] S. S. Martin, A. Qasim und M. P. Reilly, „A Possible Interface of Inflammation and Metabolism in Obesity-Related Cardiovascular Disease,“ *Journal of the American College of Cardiology; Volume 52*, 2008.
- [24] E. Adeghate, „An update on the biology and physiology of resistin,“ *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS, Volume 61, Issue 19-20*, pp. 2485-2496, 2004.
- [25] C. M. Steppan und M. A. Lazar, „Resistin and obesity-associated insulin resistance,“ *Trends in Endocrinology and Metabolism, Volume 13, Issue 1*, p. 18–23, 2002.
- [26] F. Horn, „Cholesterin,“ in *Biochemie des Menschen*, 2009, pp. 150-156.
- [27] G. Herold und et al, „Biologische Größen,“ in *Innere Medizin*, 2014, pp. 965-971.

- [28] P. Heinrich, M. Müller und L. Graeve, „Stoffwechsel von Cholesterin,“ in *Biochemie und Pathobiochemie*, 2014, p. 292.
- [29] F. Horn, „Lipoproteinstoffwechsel,“ in *Biochemie des Menschen*, 2009, pp. 156-161.
- [30] G. Tomkin und D. Owens, „LDL as a Cause of Atherosclerosis,“ *The Open Atherosclerosis & Thrombosis Journal*, 2012, 5, 13-21 .
- [31] G. Herold und et al, „Biologische Größen,“ in *Innere Medizin*, 2014, pp. 965-971.
- [32] S. Silbernagel und F. Lang, „Arteriosklerose,“ in *Taschenatlas Pathophysiologie*, 2009, pp. 252-255.
- [33] L. o. Cholesterol, „American Heart Association,“ 2010. [Online]. Available: http://www.heart.org/HEARTORG/GettingHealthy/FatsAndOils/Fats101/Levels-of-Cholesterol_UCM_305051_Article.jsp. [Zugriff am 28 01 2015].
- [34] L. Spieker und et al, „High-Density Lipoprotein Restores Endothelial Function in Hypercholesterolemic Men,“ *Circulation*, Nr. 105, pp. 1399-1402, 2002.
- [35] P. Toth, „High-Density Lipoprotein and Cardiovascular Risk,“ *Circulation*, 2004.
- [36] T. Dawber und et al, „Framingham study,“ 1948. [Online]. Available: <https://www.framinghamheartstudy.org/about-fhs/history.php>. [Zugriff am 28 01 2015].
- [37] J.-P. Després und et al, „HDL-cholesterol as a marker of coronary heart disease risk: the Québec cardiovascular study,“ *Atherosclerosis*, Bd. 153, Nr. 2, pp. 263-272, 2000.
- [38] V. Singh und et al, „Low HDL Cholesterol (Hypoalphalipoproteinemia),“ *Medscape*, 2013.
- [39] H.-G. Klein, „Apolipoprotein A-I-Defizienz,“ *Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik(MVZ)*.
- [40] H.-G. Klein, „Lecithin-Cholesterin Acyltransferase- (LCAT-) Defizienz,“ *Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik(MVZ)*.
- [41] R. Duivenvoorden und et al, „Carriers of lecithin cholesterol acyltransferase gene mutations have accelerated atherogenesis as assessed by carotid 3.0-T magnetic resonance imaging,“ *J Am Coll Cardiol*. 2011 Dec 6;58(24):2481-7. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.092..
- [42] H.-G. Klein, „Tangier Erkrankung,“ *Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik(MVZ)*.
- [43] A. Golay und et al, „High Density Lipoprotein (HDL) Metabolism in Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus: Measurement of HDL Turnover Using Tritiated HDL,“ *the journal of clinical endocrinology and metabolism*, Bd. 63, Nr. 2, 2013.

- [44] Z. S. P. Z. He BM, „Effects of cigarette smoking on HDL quantity and function: Implications for atherosclerosis.,“ *Journal of Cellular Biochemistry*, 2013.
- [45] S. Rashid und J. Genest, „Effect of obesity on high-density lipoprotein metabolism,“ *PubMed*, 2007.
- [46] B. Morris und et al, „Lipid Profile (Triglycerides),“ *Medscape*, 11 Februar 2014.
- [47] M. Miller und et al, „Triglycerides and Cardiovascular Disease,“ *Circulation*.2011; 123: 2292-2333.
- [48] M. Farr und et al, „Herz und Diabeteszentrum NRW,“ [Online]. Available: <http://www.hdz-nrw.de/forschung-lehre/forschung-an-instituten/kardiogenetik/untersuchungen/familiaere-hypertriglyceridaemie/>. [Zugriff am 06 Februar 2015].
- [49] A. Chait und et al, „Susceptibility of small, dense, low-density lipoproteins to oxidative modification in subjects with the atherogenic lipoprotein phenotype, pattern B.,“ *Am J Med*. 1993 Apr;94(4):350-6..
- [50] D. Greene und et al, „Elevated triglyceride content diminishes the capacity of high density lipoprotein to deliver cholesteryl esters via the scavenger receptor class B type I,“ *J Biol Chem*. 2001 Feb 16;276(7):4804-11. Epub 2000 Nov 6..
- [51] P. da Luz und et al, „Comparison of serum lipid values in patients with coronary artery disease,“ *J Cardiol*. 2005 Dec 15; 96(12):1640-3.
- [52] P. da Luz und et al, „High Ratio of Triglycerides to HDL-Cholesterol Predicts Extensive Coronary Disease,“ *Clinics*. 2008 Aug; 63(4): 427–432.
- [53] J. Cruse und R. Lewis, „Interleukin-6 (IL-6),“ in *Atlas of Immunology*, 2009, pp. 357-358.
- [54] H. Schuett, M. Luchtefeld, C. Grothusen, K. Grote und B. Schieffer, „How much is too much? Interleukin-6 and its signalling in atherosclerosis,“ *Thrombosis and Haemostasis*, pp. 215-222, 2009.
- [55] M. Gökhan und e. al., „Ambient particulate matter accelerates coagulation via an IL-6–dependent pathway,“ *JCI the journal of clinical investigation*, 2007.
- [56] F. Horn, „Akute Phase Proteine,“ in *Biochemie des Menschen*, 2012, p. 522.
- [57] M. P. d. Elaine Paffen, „C-reactive protein in atherosclerosis: A causal factor,“ *Cardiovascular Research* 2006.03.004 30-39.
- [58] F. Horn, „Transaminierung,“ in *Biochemie des Menschen*, 2009, p. 180.
- [59] X.-J. Huang und et al, „Aspartate Aminotransferase (AST/GOT) and Alanine

Aminotransferase (ALT/GPT) Detection Techniques," *Sensors* 2006, 6, 756-782.

- [60] M. Botros und K. A. Sikaris, „The De Ritis Ratio: The Test of Time," *Clin Biochem Rev.* 2013 Nov; 34(3): 117–130..
- [61] P. Adibi und et al, „Prediction of coronary atherosclerotic disease with liver transaminase level," *Liver Int.* 2007 Sep;27(7):895-900..
- [62] F. Horn, „Leberfunktionsprüfungen," in *Biochemie des Menschen*, 2009, pp. 560-562.
- [63] J. Whitfield, „Gamma glutamyl transferase.," *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2001 Aug;38(4):263-355.
- [64] A. Paolicchi und et al, „Human Atherosclerotic Plaques Contain Gamma-Glutamyl Transpeptidase Enzyme Activity," *Circulation.*2004; 109: 1440.
- [65] F. Horn, „Monosaccharide," in *Biochemie des Menschen*, 2009, pp. 19-24.
- [66] F. Horn, „Die Atmungskette," in *Biochemie des Menschen*, 2009, pp. 218-234.
- [67] H. Pape und et al, „Der Inselapparat des Pankreas: Insulin und Glucagon," in *Physiologie*, 2014, pp. 626-633.
- [68] G. Herold und et al, „Diabetes Mellitus," in *Innere Medizin*, 2014, pp. 719-733.
- [69] W.H.O., „Classification of atherosclerotic lesions : report of a study group [meeting held in Washington, D.C. from 7 to 11 October 1957]," World Health Organization, Genf, 1958.
- [70] S. Silbernagel und F. Lang, „Arteriosklerose," in *Taschenatlas der Pathophysiologie*, Würzburg und Tübingen, Georg Thieme Verlag KG, 2005, pp. 236-239.
- [71] B. Gustafson, „Adipose Tissue, Inflammation and Atherosclerosis" *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2010;17:332-341.
- [72] V. Vachharajani und N. Granger, „Adipose tissue: A motor for the inflammation associated with obesity," *IUBMB Life*, 9 März 2009.
- [73] D. Hajjar und A. Gotto, „Biological relevance of inflammation and oxidative stress in the pathogenesis of arterial diseases," *Am.J.Pathol.*, 182, 5, *American Society for Investigative Pathology. Published by Elsevier Inc, United States*, pp. 1474-1481, 2013.
- [74] H. Denk und et al, „Atherosklerose," in *Pathologie*, 2009, pp. 498-510.
- [75] G. Herold, „Herzinfarkt," in *Innere Medizin*, 2010, pp. 239-240.
- [76] G. Herold, „Akutes Koronarsyndrom," in *Innere Medizin*, 2010, p. 238.
- [77] G. Herold, „Arterielle Verschlusskrankheit(AVK) der Hirnarterien und Schlaganfall," in *Innere*

Medizin, 2010, pp. 770-775.

- [78] H. Denk und et al, „Fokale zerebrale Ischämie,“ in *Pathologie*, 2009, pp. 260-264.
- [79] S. Kardia und et al, „Correlates of family history of coronary artery disease in children,“ *J Clin Epidemiol*. 1998 Jun;51(6):473-86.
- [80] S. Lekhal und et al, „Decreased lipoprotein lipase activity and increased postprandial concentrations of triglyceride-rich lipoproteins in offspring of elderly survivors of myocardial infarction,“ *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008 Dec;18(10):700-6. doi: 10.1016/j.numecd.2007.10.001. Epub 2008 Jan 14..
- [81] G. Gaeta und et al, „Lipoprotein(a) levels are increased in healthy young subjects with parental history of premature myocardial infarction,“ *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases; Volume 18, Issue 7, September 2008, Pages 492–496*.
- [82] G. Burke und et al, „Relation of risk factor levels in young adulthood to parental history of disease. The CARDIA study,“ *Circulation*. 1991 Sep;84(3):1176-87.
- [83] D. O'Reilly und et al, „The Distribution of Fasting Plasma Lipid Concentrations in the Offspring of Men with Premature Coronary Heart Disease in Europe. The EARS Study,“ *Int. J. Epidemiol*. (1994) 23 (3): 472-481..
- [84] K. K. Koh und et al, „Leptin and Cardiovascular Disease,“ *Circulation*.2008; 117: 3238-3249.
- [85] T. K. Makris und et al, „Markers of risk in young offspring with paternal history of myocardial infarction,“ *International Journal of Cardiology Volume 89, Issues 2–3, June 2003, Pages 287–293*.
- [86] M. Bots und et al, „Total and HDL cholesterol and risk of stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe,“ *Epidemiol Community Health*, Bd. 56, pp. 19-24, 2002.
- [87] M. Roncaglioni und et al, „Role of Family History in Patients With Myocardial Infarction An Italian Case-Control Study,“ *Circulation*. 1992;85:2065-2072.
- [88] K. Hoseini und et al, „Family history of cardiovascular disease as a risk factor for coronary artery disease in adult offspring,“ *Monaldi Arch Chest Dis*. 2008 Jun;70(2):84-7..
- [89] M. Hippe und et al, „Cardiovascular risk factor profile in subjects with familial predisposition to myocardial infarction in Denmark,“ *Epidemiol Community Health* 1997 Jun; 51(3): 266–271.
- [90] K. Kip und et al, „Absence of risk factor change in young adults after family heart attack or stroke: the CARDIA Study,“ *Am J Prev Med*. 2002 May;22(4):258-66..

- [91] T. Stulnig, „Fettgewebe: Ursprung oder Ziel der systemischen Entzündungsreaktion?“, *SpringerMedizin*, 2008.
- [92] T. Stulnig, „Adipositas und die Entzündung des Fettgewebes“, *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*, pp. 17-21, 2009.
- [93] H. Maier, „Untersuchungen zu Struktur und Funktion des Relb-Proteins, einer Untereinheit des Transkriptionsfaktors NFkB“, 2004. [Online]. Available: http://vts.uni-ulm.de/docs/2004/4842/vts_4842.pdf. [Zugriff am 16.05.2014].
- [94] S. Weisberg, „Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue“, *The Journal of Clinical Investigation*, 2003.
- [95] Y. Chen und T. Tan, „The c-Jun N-terminal kinase pathway and apoptotic signaling (review)“, *International journal of Oncology*, pp. 651-713, 1 April 2000.
- [96] P. Rösen und C. Bellin, „Diabetes und oxidativer Stress“, *Blickpunkt der Mann*, pp. 23-30, 2004.
- [97] C. Blouin, E. Pagé, G. Soucy und D. Richard, „Hypoxic gene activation by lipopolysaccharide in macrophages: implication of hypoxia-inducible factor 1 α “, *Journal of the american society of hematology*, 2 Oktober 2003.
- [98] C. Lumeng und A. Saltiel, „Inflammatory links between obesity and metabolic disease“, *The Journal of Clinical Investigation*, 1 Juni 2011.
- [99] C. Dickel, „Der Einfluss von Gewebsmakrophagen auf“, *Hochschulschriftenserver der HAW Hamburg*, 13 November 2012.
- [100] T. GUZIK, P. MARVAR, M. CZESNIKIEWICZ-GUZIK und R. KORBUT, „PERIVASCULAR ADIPOSE TISSUE AS A MESSENGER OF THE BRAIN-VESSEL AXIS: ROLE IN VASCULAR INFLAMMATION AND DYSFUNCTION“, *JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY* 58, 4, 591610, 2007.
- [101] J. Swifka, J. Weiss, K. Addicks, B. Knebel, F. Susanto, J. Eckel und P. Rösen, „Epikardiales Fett als Ursache der kardialen Dysfunktion im Diabetes? Das Meerschweinchenherz als experimentelles Modell“, in *Diabetologie und Stoffwechsel*, Thieme, 2007.
- [102] M. Marwan, „Prädiktoren für Koronarkalk-Progression: Epikardiales Fettvolumen gegenüber Body Mass Index, Erkenntnisse aus einer Follow-up-Studie“, *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.*, 2 September 2013.
- [103] H. Lee, J. Després und K. Koh, „Perivascular adipose tissue in the pathogenesis of cardiovascular disease“, *Atherosclerosis* 230, pp. 177-184, 2013.
- [104] M. Öhman und e. al., „Visceral Adipose Tissue Inflammation Accelerates Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice“, *Circulation-Journal of the American Heart Association*,

117, pp. 798-805, 2008.

- [105] B. Conlon, J. Beasley, K. Aebersold, S. Jhangiani und J. Wylie-Rosett, „Nutritional Management of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD),“ *Nutrients; Volume 5, Issue 10*, 2013.
- [106] M. Gaggini, M. Morelli, E. Buzzigoli, R. DeFronzo, E. Bugianesi und A. Gastaldelli, „Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Its Connection with Insulin Resistance, Dyslipidemia, Atherosclerosis and Coronary Heart Disease,“ *Nutrients; Volume 5, Issue 5*, 2013.
- [107] V. Misra, M. Khashab und N. Chalasani, „Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk,“ *Europe Pubmed Central, Current Gastroenterology Reports 11(1)*, pp. 50-55, 2009.
- [108] M. Mahaney und et al, „Plasma HDL Cholesterol, Triglycerides, and Adiposity,“ *Circulation*, Bd. 92, pp. 3240-3248, 1995.
- [109] Y. Soyama und et al, „High-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke in Japanese men and women: the Oyabe Study,“ *Stroke*, Bd. 34, Nr. 4, pp. 863-868, 2003.
- [110] S. Wannamethee und et al, „HDL-Cholesterol, Total Cholesterol, and the Risk of Stroke in Middle-Aged British Men,“ *Stroke*, Bd. 31, pp. 1882-1888, 2000.
- [111] G. de Backer und et al, „Epidemiological aspects of high density lipoprotein cholesterol,“ *Atherosclerosis*, Bd. 137, pp. 1-6, 1998.
- [112] H. Ginsberg, „Nonpharmacologic management of low levels of high-density lipoprotein cholesterol,“ *Cardiology*, Bd. 86, pp. 41-45, 2000.
- [113] D. Weissglas-Volkov und P. Pajukanta, „Genetic causes of high and low serum HDL-cholesterol,“ *Lipid Research*, Bd. 51, pp. 2032-2057, 2010.
- [114] B. Głowińska und et al, „Selected new atherosclerosis risk factors and markers of fibrinolysis in children and adolescents with obesity, hypertension and diabetes,“ *Przegl Lek.* 2003;60(1):12-7..
- [115] J. Liu und et al, „Leptinemia and its Association with Stroke and Coronary Heart Disease in the Jackson Heart Study,“ *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Jan; 72(1): 32–37..
- [116] I. Ku und et al, „Association of low leptin with cardiovascular events and mortality in patients with stable coronary artery disease: The Heart and Soul Study,“ *Atherosclerosis*. 2011 Aug; 217(2): 503–508.