

Aus der Medizinischen Klinik II
der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. H. Schunkert

In Zusammenarbeit mit der Curschmannklinik, Rehabilitationskrankenhaus für
Kardiologie, Angiologie und Diabetologie, Timmendorfer Strand
Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck
Ärztlicher Leiter: Prof. Dr. med. B. Schwaab

**Metabolismus des Sphingomyelins und Phospholipid-
Transferproteins nach Einnahme einer fettreichen
Mahlzeit bei insulinbehandelten Typ-2-Diabetikern,
Patienten mit Koronarer Herzerkrankung und
gesunden Kontrollpersonen**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

- Aus der Medizinischen Fakultät-

vorgelegt von
Kirsten Fingscheidt
aus Hamburg

Lübeck 2008

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Bernhard Schwaab

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ulrich Stierle

Tag der mündlichen Prüfung: 22.05.2009

zum Druck genehmigt, Lübeck, den 22.05.2009

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach

- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Inhalt

	Seite
1 Einleitung.....	1
1.1 Atherosklerose.....	1
1.2 Lipoproteinmetabolismus.....	4
1.2.1 Struktur und Aufbau der Lipoproteine.....	4
1.2.2 Komponenten der Lipoproteine.....	5
1.2.2.1 Cholesterin.....	5
1.2.2.2 Triglyzeride.....	5
1.2.2.3 Freie Fettsäuren (FFS).....	5
1.2.2.4 Phospholipide.....	5
1.2.3 Enzyme des Lipidstoffwechsels.....	6
1.2.4 Pathogenetischer Zusammenhang zwischen Lipoproteinmetabolismus und Atherosklerose.....	7
1.3 Phospholipid-Transferprotein und seine Rolle in der Atherogenese.....	8
1.3.1 Anti-atherosklerotische Wirkung des PLTP.....	9
1.3.2 Pro-atherosklerotische Wirkung des PLTP.....	9
1.4 Sphingomyelin und seine Rolle in der Atherogenese.....	11
1.5 Diabetes mellitus.....	13
1.5.1 Assoziation von Diabetes mellitus Typ 2 und Atherosklerose.....	13
1.6 Ziel der Arbeit und Problemstellung.....	15
2 Material und Methoden.....	16
2.1 Probandenkollektiv.....	16
2.2 Durchführung.....	18
2.3 Labormethoden.....	19
2.4 Statistische Methoden.....	21
3 Ergebnisse.....	22
3.1.1 Vergleich der Basisvariablen.....	22
3.1.2 Kardiovaskuläre Ereignisse.....	23
3.1.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	24
3.1.4 Medikamente.....	25

3.2	Vergleich der Fettstoffwechselfparameter und des C-reaktiven Proteins	26
3.2.1	Phospholipid-Transferprotein (PLTP)	27
3.2.2	Sphingomyelin (Sphm)	29
3.2.3	Triglyzeride (TG)	31
3.2.4	Gesamt-Cholesterin (Ch)	33
3.2.5	HDL-Cholesterin	35
3.2.6	LDL-Cholesterin	37
3.2.7	C-reaktives Protein (CRP)	39
3.3	Korrelation von PLTP mit unabhängigen Variablen	41
3.3.1	Alle Gruppen vor der Einnahme der Testmahlzeit (t= 0)	41
3.3.2	Einzelne Gruppen vor der Einnahme der Testmahlzeit (t= 0)	42
3.3.3	Alle Gruppen vier Stunden nach Einnahme der Testmahlzeit (t= 4)	45
3.3.4	Einzelne Gruppen zum Zeitpunkt vier Stunden postprandial (t= 4)	46
3.3.5	Alle Gruppen acht Stunden nach der Einnahme der Testmahlzeit (t= 8) ..	49
3.3.6	Einzelne Gruppen zum Zeitpunkt acht Stunden postprandial (t= 8)	50
3.4	Korrelation von Sphingomyelin mit unabhängigen Variablen	53
3.4.1	Alle Gruppen vor der Einnahme der Testmahlzeit (t= 0)	53
3.4.2	Einzelne Gruppen vor der Einnahme der Testmahlzeit (t= 0)	54
3.4.3	Alle Gruppen vier Stunden nach der Einnahme der Testmahlzeit (t= 4) ...	57
3.4.4	Einzelne Gruppen zum Zeitpunkt vier Stunden postprandial (t= 4)	58
3.4.5	Alle Gruppen acht Stunden nach der Einnahme der Testmahlzeit (t= 8) ..	61
3.4.6	Einzelne Gruppen zum Zeitpunkt acht Stunden postprandial (t= 8)	62
4	Diskussion.....	65
4.1	Aktivität von Phospholipid-Transferprotein im postprandialen Stoffwechsel und seine Rolle in der Atherosklerose	65
4.2	Korrelationen der übrigen Laborparameter.....	68
4.3	Sphingomyelin im postprandialen Lipoproteinmetabolismus.....	70
5	Zusammenfassung.....	73
6	Abkürzungen.....	75
7	Literatur.....	76
8	Danksagung.....	87

1 Einleitung

1.1 Atherosklerose

Die Atherosklerose ist nach Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine „variable Kombination von Veränderungen der Intima, bestehend aus einer herdförmigen Ansammlung von Fettsubstanzen, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Umbauvorgängen der Arterienmedia“ (1). Nach jahrzehntelangem, asymptomatischem Fortschreiten dieser atherosklerotischen Veränderungen, können jedoch plötzlich schwerwiegende klinische Ereignisse mit Organschäden auftreten. Im Jahre 2007 sind in der Bundesrepublik Deutschland 43,4% der Todesfälle den Herz-Kreislaufkrankungen zugeordnet worden. Dies stellt vor den konsumierenden Erkrankungen unverändert die häufigste Todesursache dar (2).

Seit langem sind die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, positive Familienanamnese für Herz-Kreislaufkrankungen, Dyslipoproteinämie, Nikotinabusus sowie Bewegungsmangel und Stress welche mit der Entstehung und Progression atherosklerotischer Erkrankungen assoziiert sind, bekannt. In der INTERHEART-Study wurde belegt, dass über 90% der akuten Myokardinfarkte durch diese klassischen Risikofaktoren zu erklären sind (3, 4).

Die Bedeutung des Cholesterins als wichtiger Risikofaktor ist seit der Publikation der Framingham-Studie vor 40 Jahren bekannt (5). Die Inflammation des Endothels ist als zentraler pathogenetischer Faktor der Atherosklerose erst in den letzten Jahren in den Mittelpunkt des Interesses gerückt (6, 7). Histopathologisch und experimentell nachgewiesen, finden sich in atherosklerotischen Läsionen Veränderungen, welche zusammenfassend als Entzündungsreaktion beschrieben werden (8).

Die erste pathophysiologisch erkennbare Manifestation der Atherosklerose äußert sich in einer verminderten endothelialen Produktion von Stickoxid (NO). Die beginnende endotheliale Dysfunktion entsteht auf dem Boden einer Endothelschädigung. Sie kann durch hämodynamische Veränderungen (9), oxidiertes oder enzymatisch verändertes Low-density lipoprotein (LDL) (10), vasoaktive Amine, Immunkomplexe (11) und weitere Faktoren ausgelöst werden. Die endotheliale Dysfunktion ist mit einem Ungleichgewicht von Proliferation und Anti-Proliferation, Pro- und Anti-Thrombogenität des Endothels, sowie Gefäßwandkontraktion und -relaxation verbunden (12) und korreliert mit einem erhöhten Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (13).

Die Anlagerung und Einwanderung von Leukozyten an bzw. in die Intima sind weitere, entscheidende, frühe Schritte zur Bildung einer atherosklerotischen Läsion. Vaskuläre Adhäsionsmoleküle binden vornehmlich in der frühen Phase der Atherogenese Lymphozyten und Monozyten fest an das Endothel und begünstigen die Einwanderung dieser Zellen in den subendothelialen Raum (14, 15). Die Rekrutierung der inflammatorischen Zellen in den subintimalen Raum findet in Anwesenheit von Lipiden statt, so dass eine subintimale Lipidakkumulation die Einwanderung inflammatorischer Zellen begünstigt (16).

Der Einwanderungsprozess der Leukozyten in den subendothelialen Raum wird über verschiedene Chemokine und Zytokine reguliert (17). Sind Monozyten/Makrophagen in der Intima lokalisiert, können sie Cholesterin, insbesondere in Form von oxidiertem LDL (ox-LDL), aufnehmen. Sie verändern sich zu Schaumzellen. Moleküle an der Zelloberfläche der Makrophagen, so genannte „scavenger receptors“, sind für die Bindung der modifizierten Lipoproteine verantwortlich (18). Schaumzellen bilden das histopathologische Korrelat der frühen atherosklerotischen Läsion, der so genannten Fettstreifenläsion, welche man schon in der Kindheit und Jugend in der Aorta Verstorbener nachweisen kann. Die Präsenz von Entzündungszellen und Schaumzellen innerhalb der Intima ist reversibel und führt in der Regel nicht zur Manifestation einer atherosklerotischen Erkrankung.

Die atherosklerotische Plaque besteht aus einer Deckplatte, welche fibröses Bindegewebe und glatte Muskelzellen beinhaltet. Die glatten Muskelzellen der fibrösen Deckplatte produzieren Wachstumshormone, die ihre Proliferationsrate erhöhen. Weiterhin produzieren sie Matrixproteine wie Kollagen und Elastin. So trägt die Deckplatte, die den thrombogenen, lipid- und zellreichen Kern der Plaque vom Blutstrom trennt, zur Stabilität der atherosklerotischen Läsion bei (19). Das Gleichgewicht bestimmter pathophysiologischer Abläufe determiniert die Entwicklung der Plaque.

Die Mehrzahl der arteriellen Gefäßverschlüsse resultiert aus einer Ruptur der fibrösen Deckplatte atherosklerotischer Plaques. Insbesondere Plaques mit einem großem Lipidpool und einer dünnen Deckplatte sind rupturgefährdet. An der Stelle der Ruptur, in der Regel der so genannten "Plaqueschulter", finden sich gehäuft Makrophagen und T-Lymphozyten (20). Zytokine selbst können Apoptose von glatten Muskelzellen und anderen Zellen induzieren und somit zu einer weiteren Destabilisierung der Läsion führen (21).

Destabilisiert sich die Deckplatte, entsteht eine rupturgefährdete, vulnerable Plaque. Tritt im Falle einer Plaqueruptur der thrombogene Plaqueinhalt mit dem Blutstrom in Kontakt, kann sich ein Thrombus bilden, welcher das Gefäßlumen partiell oder vollständig

verschließt (22) und zur Manifestation schwerwiegender Krankheitsbilder wie akutem Koronarsyndrom oder cerebrovaskulärem Insult führt.

Die wesentliche Bedeutung der fokalen Entzündungsreaktion für die Atherogenese und die akute Plaqueruptur ist histopathologisch (23) und experimentell (8) gesichert. Seit einigen Jahren lassen sich diese Ergebnisse auf die epidemiologische Ebene übertragen, und die Bedeutung der Inflammationsreaktion ist als wesentlicher prognostischer Faktor mehr und mehr in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses gerückt.

Obwohl die Atherosklerose ein in der Intima der Blutgefäße gelegenes, fokales Geschehen darstellt, konnten Serummarker der systemischen Entzündungsreaktion mit Auftreten und Prognose der koronaren Herzerkrankung in Verbindung gebracht werden. Schon seit über 20 Jahren ist eine Erhöhung von Markern der Akuten Phase-Reaktion wie Fibrinogen bekannt (24). Das C-reaktive Protein (CRP) ist jedoch erst in den letzten Jahren in den Blickpunkt des Interesses gerückt. Eine Erhöhung des CRP konnte im Rahmen des akuten Myokardinfarktes (25) bzw. der instabilen Angina pectoris (26) demonstriert werden. Andere, am Anfang der Inflammationskaskade stehende Zytokine - wie Tumor Nekrose Faktor- α (TNF- α) oder Interleukin-6 (IL-6) - scheinen pathogenetisch eine wesentlichere Rolle zu spielen und nicht nur Marker der Inflammation wie CRP oder Fibrinogen zu sein (27, 28).

Die Ursache erhöhter Serumkonzentrationen zirkulierender Zytokine wird kontrovers diskutiert. Sie könnten einerseits durch die atheromatösen Veränderungen selbst entstehen oder eine inflammatorische Aktivität innerhalb der Plaques anzeigen. Andererseits ist auch eine nichtvaskuläre Herkunft der Zytokine vorstellbar. Die Erhöhung der Zytokine kann einen pro-inflammatorischen Zustand widerspiegeln und im Rahmen einer chronischen Infektion Teil des atherosklerotischen Prozesses sein. Unabhängig von anderen Faktoren erzeugt die vaskuläre oder nichtvaskuläre Entzündungsreaktion eine lokale bzw. systemische Zytokinantwort pro-inflammatorischer Moleküle wie IL-1 β , TNF- α oder IL-6, welche ihrerseits zu einer gesteigerten hepatischen Produktion der Akutphase-Proteine CRP oder Fibrinogen führen kann (29).

Zusammenfassend ist die Entzündungsreaktion im Krankheitsbild der Atherosklerose ein entscheidender pathophysiologischer Mechanismus, der sowohl für die Entstehung des Krankheitsprozesses als auch für dessen Progression maßgeblich ist.

1.2 Lipoproteinmetabolismus

1.2.1 Struktur und Aufbau der Lipoproteine

Die beim Menschen nachweisbaren Lipide sind eine heterogene Gruppe hydrophober Moleküle. Man unterscheidet die freien Fettsäuren (FFS), die vor allem an Albumin gekoppelt transportiert werden, von den restlichen Serumlipiden, die als Lipoproteinkomplexe zirkulieren. Lipoproteine sind komplexe Makromoleküle, die aus einem Kern aus hydrophoben Lipiden (Triglyzeride, Cholesterin-Ester) und einer einschichtigen Hülle aus amphophilen Lipiden (Phospholipide, freies Cholesterin) bestehen. In der Hülle sind verschiedene Apolipoproteine verankert, die für die hydrophilen Eigenschaften und für die Stoffwechselregulation der Lipoproteine durch Bindung an Rezeptoren und Enzyme essentiell sind (30, 31, 32).

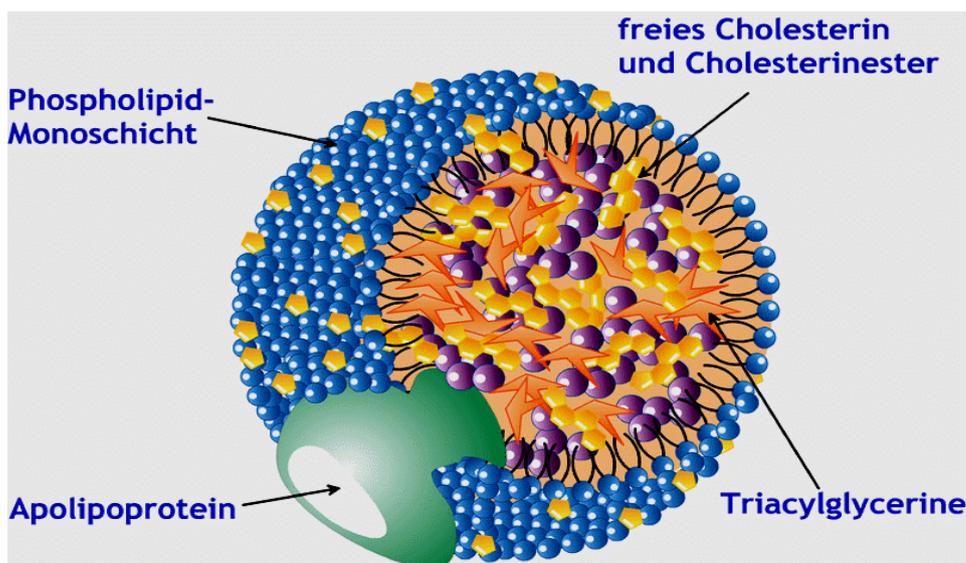


Abbildung 1: Aufbau eines LDL, Durchmesser 18-25 nm

Lipoproteine werden aufgrund ihrer Dichte und ihrer Eigenschaft, im elektrischen Feld zu wandern, in 5 Hauptklassen unterteilt, welche sich wesentlich in ihrer Molekülgröße, sowie ihrer Apolipoprotein- und Lipidzusammensetzung unterscheiden: High density lipoprotein (HDL), Low density lipoprotein (LDL), Intermediate density lipoprotein (IDL), Very low density lipoprotein (VLDL) und Chylomikronen.

1.2.2 Komponenten der Lipoproteine

1.2.2.1 Cholesterin

Cholesterin ist ein essentieller Bestandteil von Zellmembranen und Myelinscheiden. Es ist Ausgangspunkt der Synthese von Steroidhormonen (Gonaden, Nebennierenrinde) und Gallensäuren (Leber) und wird mit der Nahrung aufgenommen. Cholesterin wird in einer Tagesmenge von etwa 1,2 g hauptsächlich in der Leber (70%) und im Dünndarm (30%) gebildet und im peripheren Blut vor allem in LDL-Partikeln transportiert (30, 31, 32).

1.2.2.2 Triglyzeride

Triglyzeride werden auch als Neutralfette bezeichnet. Sie stellen den wichtigsten Energiespeicher dar. Ihre Metabolisierung erfolgt durch die hormonsensitive Triglyzerid-Lipase, welche Triglyzeride in freie Fettsäuren aufspaltet. Exogen zugeführte Triglyzeride werden durch die Pankreaslipase in β -Monoglyzeride und freie Fettsäuren aufgespalten und resorbiert; in der Dünndarmepithelzelle werden dann erneut Triglyzeride synthetisiert, welche durch Chylomikronen über den Ductus thoracicus in die Blutbahn weitertransportiert werden. Endogene Triglyzeride aus der Leber und dem Fettgewebe werden in VLDL- und IDL-Partikeln transportiert (30, 31, 32).

1.2.2.3 Freie Fettsäuren (FFS)

FFS sind rasch verfügbare Energieträger, die insbesondere für den Metabolismus der Muskulatur essentiell sind. Ihr Transport erfolgt - an Albumin gebunden - über die Blutbahn (30, 31).

1.2.2.4 Phospholipide

Die Phospholipide sind Bausteine von Zellmembranen. Sie sind in Signalkaskaden involviert und stellen eine heterogene Gruppe von Lipiden dar. Einer ihrer wichtigsten Vertreter ist das Sphingomyelin (30, 31, 32), das im Abschnitt 1.4 noch ausführlicher dargestellt wird.

1.2.3 Enzyme des Lipidstoffwechsels

Der Lipidstoffwechsel kann in 3 Phasen gegliedert werden, welche in engem Zusammenhang stehen: Den exogenen Transportweg der intestinal resorbierten Lipide über Chylomikronen, den endogenen Transportweg der hepatischen Lipide durch VLDL und LDL und schließlich den so genannten reversen Cholesterintransport von nicht-hepatischen Geweben zur Leber via HDL (34, 35, 36).

Wesentliche, in den Lipoproteinmetabolismus involvierte Enzyme sind die Pankreas-Lipase, Lipoproteinlipase, Hepatische Lipase, Acyl-Cholesteryl-Acyl-Transferase, die Lecithin-Cholesteryl-Acyl-Transferase (LCAT) und die β -Hydroxy- β -Methyl-Glutaryl-CoA-Reduktase.

Die β -Hydroxy- β -Methyl-Glutaryl-Coenzym A-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase) ist das Schlüsselenzym der endogenen Cholesterinsynthese. Durch die effiziente Therapie atherosklerotischer Erkrankungen mit spezifischen Inhibitoren dieses Enzyms, den so genannten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren oder Statinen, ist der Stoffwechselweg der HMG-CoA-Reduktase in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses gerückt.

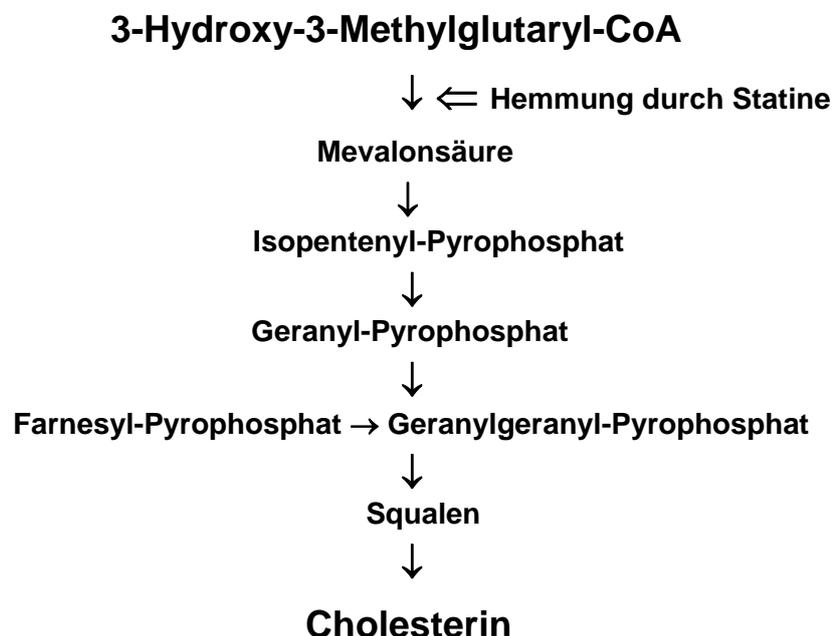


Abbildung 2: Hemmmechanismus bei der Cholesterinbiosynthese durch Statine

Das im Plasma nachweisbare Cholesterylester-Transferprotein (CETP) überträgt Cholesterinester von HDL-Partikeln auf VLDL-Partikel und Chylomikronen im Austausch mit Triglyzeriden. Seine Rolle in der Pathogenese der Atherosklerose ist in den letzten Jahren ausführlich untersucht worden und hat zur Entwicklung spezifischer CETP-Inhibitoren geführt (z.B. Torcetrapib). CETP-Inhibitoren steigern das HDL-Cholesterin (HDL-C). Dieser Effekt wurde aktuell hinsichtlich seines therapeutischen Nutzens im Rahmen klinischer Studien bei Patienten mit atherosklerotischen Erkrankungen geprüft (30, 31, 32, 33).

Eine aktuelle Studie mit dem CETP-Inhibitor Torcetrapib, musste jedoch vorzeitig abgebrochen werden, da in dem Behandlungsarm signifikant mehr Probanden gestorben waren. Als eine der potentiellen Ursachen der erhöhten Mortalität unter Torcetrapib war eine Blutdruckerhöhung durch diese Substanz diskutiert worden (34).

Auf das Phospholipid-Transferprotein (PLTP) wird im Abschnitt 1.3 näher eingegangen.

1.2.4 Pathogenetischer Zusammenhang zwischen Lipoproteinmetabolismus und Atherosklerose

Die Rolle der Lipoproteine im Krankheitsbild der Atherosklerose ist vielfältig und in einer großen Anzahl von Publikationen in den letzten Jahrzehnten umfangreich dargestellt worden. In allen Stadien der Krankheitsentwicklung spielen Lipoproteine eine entscheidende Rolle. LDL, bzw. der Anteil des via LDL-Partikel im Blut transportierten Cholesterins (LDL-C) ist das pro-atherosklerotische Lipoprotein, das in den letzten Jahren in epidemiologischen Studien im Mittelpunkt des Interesses stand, und HDL ist ein wichtiger anti-atherosklerotischer Faktor, dem immer mehr Bedeutung zukommt (35, 36). Die Zusammenfassung aller Aspekte des Lipoproteinmetabolismus im Krankheitsbild der Atherosklerose überschreitet jedoch den Rahmen dieser Dissertation. Im Folgenden sollen die wesentlichen, mit Phospholipid-Transferprotein und Sphingomyelin assoziierten Aspekte vorgestellt werden.

1.3 Phospholipid-Transferprotein und seine Rolle in der Atherogenese

Das Phospholipid-Transferprotein (PLTP) ist ein 80-kDa schweres Glykoprotein, das in vielen Organen wie zum Beispiel in Lunge, Leber, Fettgewebe, Muskeln und Gehirn exprimiert und sezerniert wird (Abb.3). Das Gen für dieses Protein liegt auf Chromosom 20q12-q13.1. PLTP hat mehrere Schlüsselfunktionen im Lipoproteinmetabolismus. Es gibt zwei unterschiedliche Formen des PLTP im Plasma, eine aktive und eine inaktive Form. Die inaktive Fraktion beinhaltet ungefähr 70% des gesamten PLTP und hat eine etwa dreimal größere Molekülmasse als die aktive Form. Die aktive Form fördert den Austausch von Phospholipiden zwischen HDL und anderen Lipoproteinen während der intravaskulären Lipolyse (37, 38, 39). Die Rolle des PLTP im Krankheitsbild der Atherosklerose wird kontrovers diskutiert.

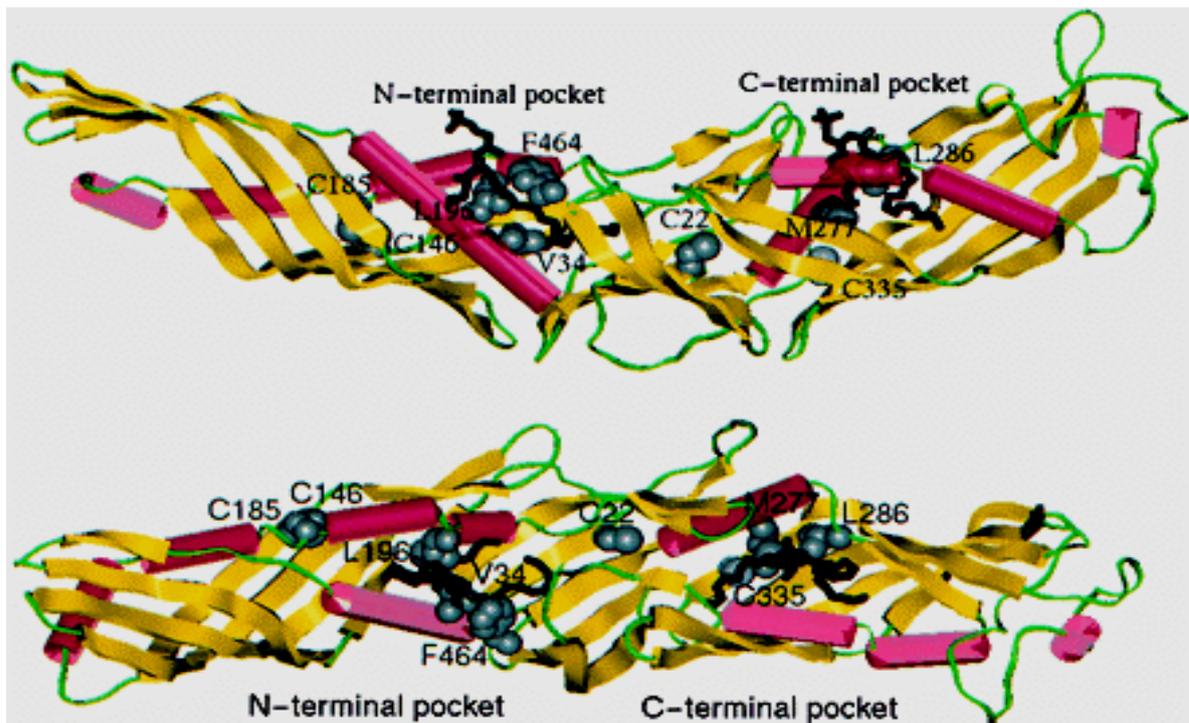


Abbildung 3: Tertiärstruktur des PLTP (40)

1.3.1 Anti-atherosklerotische Wirkungen des PLTP

Das Phospholipid-Transferprotein greift in den Stoffwechsel der Lipoproteinoberflächen ein, indem es in erster Linie den Transfer von Phospholipiden bewirkt. PLTP hilft beim Abbau triglyzeridreicher Lipoproteine und trägt zur Bildung von HDL-Partikeln bei. Es erzeugt aus kleinen HDL-Partikeln größere fusionierte HDL-Partikel (41, 42). Dabei wird lipidarmes Apolipoprotein A-I (ApoA-I) freigesetzt, um Cholesterin aus peripheren Makrophagen zu übernehmen (43, 44). In LDL-defizienten Mäusen ist PLTP aus Makrophagen ein Gegenspieler zu PLTP im Plasma und lässt atherosklerotische Plaques verzögert entstehen (45). Bei Mäusen, die nicht in der Lage sind PLTP zu exprimieren, bestand eine enge Korrelation zwischen der niedrigen Aktivität des PLTP und - im Vergleich zu gesunden Mäusen - stark reduziertem HDL-C. Auch beim Menschen besteht eine Verbindung zwischen der Höhe des PLTP und dem Metabolismus von HDL-C (46, 47). Transgene Mäuse mit hoher Produktion von PLTP wiesen geringere Konzentrationen von HDL-C auf, trotzdem konnte durch die Überexpression des PLTP eine Akkumulation von Cholesterin in den Makrophagen dieser Mäuse verhindert werden. PLTP kann folglich eine zelluläre Überladung mit Cholesterin verhindern, indem es prä-beta-HDL als peripheren Cholesterinakzeptor und Vermittler im reversen Cholesterintransport zur Leber generiert (48). Diese genannten Beobachtungen führten zu der Annahme, dass PLTP über die enge Verknüpfung mit dem Stoffwechsel des HDL die Entwicklung einer Atherosklerose hemmt.

1.3.2 Pro-atherosklerotische Wirkungen des PLTP

Andererseits bewirkt PLTP im Leberparenchym eine Ausschüttung von Apolipoprotein-B (ApoB), einem Apolipoprotein, welches bei familiärer Hyperlipoproteinämie vermehrt vorkommt. Mäuse, die kein PLTP bilden, litten durch die geringere Produktion von ApoB deutlich weniger unter Atherosklerose (49). Eine geringe Aktivität von PLTP wurde per se als Grundlage für einen anti-inflammatorischen Stoffwechsel beschrieben (50). *In vitro* bauten HDL-Partikel von PLTP-knock-out-Mäusen (PLTP⁰-Mäusen) signifikant mehr oxidierte Phospholipide aus LDL ab als das HDL der Kontrollen. In der menschlichen Gefäßwand konnte HDL aus PLTP⁰-Mäusen deutlich besser die Aktivierung der Chemotaxis von Monozyten verhindern, die Cholesterylveresterung war im Vergleich zu den Kontrollen um das Vierfache beschleunigt (51).

Wie eine 2003 veröffentlichte *in vitro* Studie an menschlichen Koronargefäßen zeigte, wurde vermehrt PLTP sowohl intra- als auch extrazellulär in menschlichen glatten Muskelzellen, Schaumzellen und Makrophagen atherosklerotischer Läsionen nachgewiesen. Vermutlich erhöhen mit Cholesterin angereicherte Zellen die Expression von PLTP (52). PLTP war in nicht atherosklerotisch veränderten Koronararterien extrazellulär hingegen nur minimal nachweisbar.

Die Aktivität von PLTP ist bei Patienten mit Typ 2 Diabetes erhöht, bei adipösen Patienten mit Diabetes mellitus ist die Aktivität höher als bei normalgewichtigen Patienten mit Diabetes mellitus (47, 53). Atorvastatin senkt die Aktivität von PLTP bei Typ 2 Diabetikern. PLTP korreliert hier eng mit der Intima-Media Dicke der Arteria Carotis Communis (54), welche wiederum ein verlässlicher Parameter der subklinischen Atherosklerose darstellt. Die Plasmaaktivität von PLTP bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist ein entscheidender Faktor der verstärkten Atheroskleroseneigung in dieser Patientengruppe. *In vitro* Studien zeigten, dass Apolipoprotein E für die Stabilisierung von aktivem PLTP mitverantwortlich ist, während die inaktive Form des PLTP eher an das Apolipoprotein A-I geknüpft ist. ApoA-I und Apolipoprotein E regulieren die Konzentration von PLTP bei Typ 2 Diabetikern (55, 56, 57). Simvastatin veränderte hingegen die Aktivität von PLTP bei Patienten mit niedrigem HDL-C und KHK nicht (58).

In einer Studie an Frauen ohne Diabetes mellitus, zeigte sich, dass die Konzentration von PLTP im Plasma während einer vierwöchigen Diät deutlich abnahm (59). Die Aktivität von PLTP im Plasma von Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus ist sowohl bei Hyperglykämie als auch bei Hyperinsulinämie unabhängig voneinander erniedrigt (60). Bei hämodialysierten Patienten hingegen konnte eine erhöhte Aktivität von PLTP - jedoch ohne Einfluss auf die Mortalität - nachgewiesen werden (61).

1.4 Sphingomyelin und seine Rolle in der Atherogenese

Sphingomyelin (Sphm) ist ein Molekül aus der Gruppe der Phospholipide. Der langkettige, aliphatische Rest des Sphingosins bildet mit dem Fettsäurerest den unpolaren Schwanz, das Phosphorylcholin ist der polare Kopf.

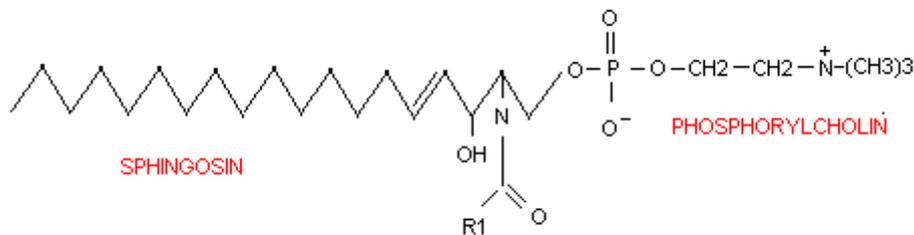


Abbildung 4: Strukturformel von Sphingomyelin

Sphingomyelin wird mit Hilfe der Sphingomyelinsynthase durch Koppelung eines Phosphocholins an Ceramid synthetisiert. Sphingomyelin ist nach Phosphatidylcholin das zweithäufigste Phospholipid im menschlichen Plasma. Plasmaphospholipide bestehen bis zu 18% aus Sphingomyelin (62). Phospholipide spielen in der Vermittlung zwischen unpolaren Lipiden und polaren Koagulationspartnern eine große Rolle (63). Es ist eines der zentralen Signalmoleküle in der Regulation des Zellwachstums und der Zelldifferenzierung (64, 65, 66). Die Phospholipide von Plasmamembranen und Membranen zellulärer Organellen bestehen zu 5-20% aus Sphingomyelin (67). Sphingomyelin erniedrigt die Viskosität von Zellmembranen und erhöht die Permeabilität für Elektrolyte. Seine Rolle im Zellmembranstoffwechsel ist gut bekannt, während seine Bedeutung im Lipoproteinmetabolismus bisher weniger Aufmerksamkeit erhalten hat (68, 69, 70).

Sphingomyelin kommt im Serum in allen vier Lipoproteinklassen vor (71). Seit über 40 Jahren ist bekannt, dass Sphingomyelin in menschlichen Atheromen akkumuliert (72). Das im Subendothel angereicherte Sphm wird durch extrazelluläre Sphingomyelinase aus Makrophagen und Endothelzellen hydrolysiert und fördert die subendotheliale Ausfällung von Lipoproteinen in der Gefäßwand und hemmt dabei die Cholesterinveresterung bis zu 90%. Ob wiederum eine LDL-Aggregation stattfindet, hängt von dem Mengenverhältnis von LDL-C zu Sphingomyelinase, der Aggregatgröße des LDL-C und dem pH-Wert ab

(70, 73, 74, 75). Sphingomyelinase in der Arterienwand erhöht die Aufnahme und den Abbau von LDL-C durch Makrophagen (69). Bei Mäusen, die kein Apolipoprotein E bilden können und unter verstärkter Atherosklerose leiden, ist Sphm im Plasma und Endothel deutlich erhöht (68). Eine Erniedrigung der Plasmasphingomyelinspiegel in diesen Mäusen hemmt die Entstehung der Atherosklerose durch eine gehemmte Aktivität von Serin-Palmitoyl-Transferase (76). Noch 1991 wurde angenommen, dass der Sphingomyelinstoffwechsel und der Cholesterinstoffwechsel in direktem Zusammenhang stehen (77). Hingegen konnte 1993 von Chen et al. gezeigt werden, dass die Synthese von Sphm und Cholesterin unabhängig voneinander reguliert wird (78). Inzwischen ist bekannt, dass Sphm an der Pathogenese der Atherosklerose beteiligt ist und bei Plasmakonzentrationen von mindestens 60 mg/dl das Risiko für die Entstehung einer subklinischen Atherosklerose begünstigt wird (79, 80, 81). Im Plasma von Patienten mit familiärer Hyperlipoproteinämie ist die Konzentration für Sphm erhöht (65). Die Proliferation von glatten Muskelzellen, induziert durch oxidiertes LDL, hängt eng mit dem Sphingomyelinzyklus zusammen (82). Sphingomyelin ist in LDL-Partikeln aus arteriosklerotischen Läsionen höher konzentriert als in LDL im Plasma (83).

Bei Patienten, die in Folge ihrer KHK verstarben, lagen die Werte für LDL-C deutlich höher als bei Verstorbenen ohne KHK (84). In einer Veröffentlichung von Schlitt et al. 2006 bestätigte sich die Annahme, dass Patienten mit Erstereignis einer instabilen Angina Pectoris erhöhte Werte für Sphingomyelin aufwiesen. Sphingomyelin stellt einen Risikomarker für die Entstehung der Atherosklerose dar (85, 86). Neue therapeutische Behandlungsstrategien, in Form von pharmakologischer Modifikation des Sphingomyelinstoffwechselweges, könnten das Risiko an Atherosklerose zu erkranken mindern (87).

1.5 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) bezeichnet eine durch chronische Hyperglykämie charakterisierte Stoffwechselstörung und bedeutet übersetzt „honigartiger Durchfluss“. Es liegt entweder eine gestörte Insulinausschüttung oder/und eine verminderte Insulinwirkung vor (88). Grundsätzlich gibt es den Typ 1 und den Typ 2 Diabetes mellitus. Der Typ 1 Diabetes mellitus ist durch eine Zerstörung der insulinproduzierenden B-Zellen in den Langerhansschen Inseln des Pankreas gekennzeichnet, tritt meist in jüngeren Lebensjahren auf und beginnt mit plötzlich einsetzenden Symptomen. Beim Diabetes Typ 2 sind die B-Zellen intakt, bei Erstdiagnose sind die Patienten deutlich älter als die Patienten mit Typ 1.

Diabetes mellitus Typ 2 ist die häufigste Stoffwechselkrankheit, etwa 8% aller deutschen Bundesbürger sind davon betroffen. Diabetes mellitus Typ 2 führt seltener als der Typ 1 Diabetes mellitus zu einer schweren Stoffwechselentgleisung und häufiger zu einer ausgeprägten Mikro- und Makroangiopathie. Neben einer genetischen Veranlagung erhöhen mangelnde körperliche Aktivität, höheres Lebensalter, falsche Ernährung, Übergewicht und insbesondere Stammfettsucht (viszerale Adipositas) das Risiko an DM Typ 2 zu erkranken (89). Zu Beginn der Erkrankung besteht die Therapie aus diätetischen Maßnahmen, vermehrter körperlicher Aktivität und medikamentöser Therapie in Form von oralen Antidiabetika, Statinen, ACE-Hemmern und Thrombozytenaggregationshemmern (90, 91). Je niedriger der HbA1c-Wert, der systolische und der diastolische Blutdruck eingestellt sind und je stärker das LDL-C gesenkt wird, desto günstiger ist der Krankheitsverlauf (92). Die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität kann bei angemessenem Einsatz von Statinen bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus gesenkt werden (93). Schreitet die Erkrankung fort, ist häufig eine Insulintherapie erforderlich. In unsere Studie wurden nur Probanden mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen.

1.5.1 Assoziation von Diabetes mellitus Typ 2 und Atherosklerose

Das Risiko einen Herzinfarkt zu erleiden ist für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auch ohne bisheriges Koronareignis genauso groß, wie für Patienten ohne Diabetes, die bereits einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte hatten (91). Diabetes mellitus Typ 2 muss demnach als Hochrisikokonstellation für arteriosklerotische Ereignisse betrachtet werden. Besteht zusätzlich zu dem Diabetes mellitus ein arterieller Hypertonus, dann vervierfacht sich nach den Daten der 4S-Studie das Risiko an einem Myokardinfarkt zu erkranken. Besteht als weiterer dritter Risikofaktor eine Hyperlipoproteinämie, ist das Risiko einen Myokardinfarkt zu erleiden zusätzlich um den Faktor 2,5 erhöht (94). Daher ist für die Verhinderung der makrovaskulären Folgeschäden für Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 die Senkung des Blutdrucks und des LDL-Cholesterins von überragender Bedeutung (95, 96).

Eine Hypertriglyzeridämie kommt bei Patienten mit Diabetes mellitus (DM) Typ 2 dreimal häufiger vor als in der Normalbevölkerung. Patienten mit DM Typ 2 weisen niedrigere HDL-C-Werte auf als Gesunde. Bei Diabetes mellitus kann man besonders kleine und dichte LDL-Partikel nachweisen, die besonders atherogen sind (97, 98). Makroangiopathische Komplikationen und insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen sind die Hauptursache für die hohe Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (94, 99, 100). Unter allen Patienten mit Myokardinfarkt befinden sich zwei Drittel mit Diabetes mellitus oder gestörter Glukosetoleranz (101). Die atherosklerotischen Gefäßveränderungen treten sowohl beim Typ 1 Diabetes als auch beim Typ 2 Diabetes in einem früheren Alter als bei Nichtdiabetikern auf, zeigen eine raschere Progredienz und führen zu fatalen Komplikationen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, Erblindung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, ischämischer Fußgangrän mit Amputation. Mindestens 50% aller Todesfälle bei Diabetikern sind der koronaren Herzkrankheit zuzuschreiben (102).

1.6 Ziel der Arbeit und Problemstellung

Atherosklerose und Diabetes mellitus Typ 2 sind Erkrankungen, die maßgeblich mit einem gestörten Lipoproteinmetabolismus assoziiert sind. Wenn die Bedeutung von Phospholipid-Transferprotein (PLTP) und Sphingomyelin (Sphm) in diesen komplexen Erkrankungen besser verstanden wären, könnte leichter abgeschätzt werden, inwieweit eine medikamentöse Beeinflussung der beiden Parameter sinnvoll wäre. Die vorliegende Arbeit untersuchte die Rolle des PLTP und des Sphingomyelins in der besonderen Situation des postprandialen Lipoproteinmetabolismus. Im Vordergrund standen folgende Fragestellungen:

1. Wie verhält sich die Aktivität von PLTP im zeitlichen Verlauf vor und nach einer fettreichen Mahlzeit bei Gesunden, bei Probanden mit einer Koronaren Herzerkrankung und bei insulinbehandelten Diabetikern?
2. Wie verhält sich die Plasmakonzentration von Sphingomyelin im zeitlichen Verlauf vor und nach einer fettreichen Mahlzeit bei Gesunden, bei Probanden mit einer Koronaren Herzerkrankung und bei insulinbehandelten Diabetikern?
3. Gibt es Unterschiede zwischen den Probandengruppen, die mit dem KHK-Risiko assoziiert werden können?

2 Material und Methoden

2.1 Probandenkollektiv

Im Zeitraum von April 2004 bis August 2005 nahmen 150 Probanden an der Studie teil. Alle Probanden kamen aus Schleswig-Holstein oder Hamburg. Studienort war die Curschmannklinik in Timmendorfer Strand. In die Studie wurden 50 kardial gesunde Probanden aus den umliegenden Allgemeinarztpraxen, 50 Probanden mit einer koronaren Herzerkrankung sowie 50 insulinbehandelte Typ 2 Diabetiker während ihres stationären Rehabilitationsaufenthaltes eingeschlossen. Alle Teilnehmer wurden über den Versuchsablauf informiert und gaben vor Beginn der Studie nach ausführlicher ärztlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis. Eine Genehmigung der Studie durch die zuständige Ethikkommission der Landesärztekammer lag vor. (III /EK 177/03)

Einschlusskriterien für die gesunden Probanden:

- Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 klinisch-anamnestisch nicht bekannt
- klinisch-anamnestisch kein Anhalt für Koronare Herzkrankheit
- keine Operation innerhalb von 6 Wochen vor dem Test

Einschlusskriterien für die Probanden mit Koronarer Herzkrankheit:

- Akutes Koronarsyndrom (STEMI, NSTEMI, instabile Angina Pectoris)
- stabile Angina Pectoris
- Perkutane Koronar Intervention (PCI) mit oder ohne Stentimplantation
- Aortokoronare Bypassoperation (ACB-OP)
- angiografischer Nachweis einer mindestens 50%-igen Koronararterienstenose
- Diabetes mellitus Typ1 oder Typ 2 klinisch-anamnestisch nicht bekannt
- vorangegangene Operation war erlaubt

Einschlusskriterien für die Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2:

- stabile Insulintherapie
- orale Antidiabetika waren erlaubt
- vorangegangene Operation war erlaubt
- begleitende kardiovaskuläre Erkrankung war erlaubt
- kein Diabetes mellitus Typ 1

Von allen Teilnehmern der Studie wurden folgende anamnestische Daten erhoben:

- Arterielle Hypertonie: Nach den aktuellen Richtlinien der WHO besteht ein arterieller Hypertonus, wenn der Blutdruck auf $\geq 140/90$ mmHg in Ruhe erhöht ist oder ein antihypertensives Medikament eingenommen wird.
- Dyslipoproteinämie: Alle Probanden, die mit einem lipidsenkendem Medikament aus der Gruppe der Statine oder Fibrate behandelt wurden oder eine erhöhte Serumcholesterinkonzentration von über 200 mg/dl, oder ein erhöhtes LDL-C über 130 mg/dl in der Anamnese aufwiesen.
- Diabetes mellitus Typ 1 oder 2
- Positive Familienanamnese war dann vorhanden, wenn bei einem Verwandten ersten Grades vor dem sechzigsten Lebensjahr eine KHK aufgetreten war.
- Rauchgewohnheiten: Alle Probanden, die länger als 4 Wochen nicht mehr rauchten, wurden als Nichtraucher eingestuft.
- Vorerkrankungen
- aktuelle Medikation
- bekannte Allergien

Ausschlusskriterien für alle Probanden:

- Serumkreatinin $> 2,5$ mg/dl
- Schwere Leberfunktionsstörung (GPT, GOT größer als das Dreifache der oberen Norm)
- Medikamenten-, Drogen- oder Alkoholabusus
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Fehlende Einwilligung oder mangelhafte Kooperationsbereitschaft

Der Ausprägungsgrad einer Adipositas wurde durch den Body Mass Index (Körpergewicht in Kilogramm dividiert durch das Quadrat der Körpergröße in Metern) dargestellt. Der Normbereich liegt zwischen 20 und 24,9 kg/m².

2.2 Durchführung

Nach einer nächtlichen Fastenperiode von mindestens 10 Stunden wurde von den Studienteilnehmern am Morgen eine fettreiche Mahlzeit über einen Zeitraum von etwa 20 bis 30 Minuten eingenommen. Allen Teilnehmern wurde die Testmahlzeit zur gleichen Uhrzeit am Morgen gereicht. Diese Mahlzeit bestand aus 105 g Fett (52 g gesättigte Fette, 300 mg Cholesterin), 48 g Kohlenhydrate und 32 g Protein. Das Frühstück setzte sich zusammen aus 30 g Hühnerei, 60 g Croissant, 35 g Brie (mit 70% Fett i.Tr.), 30 g Zervelatwurst, 30 g Krabben, 20 g Mayonnaise (mit 80% Fett), 45 g Margarine (mit 30-50% pflanzlicher Linolsäure), 30 g Roggenmischbrot und 150 g Kuhmilch (mit 3,5% Fett). Der Kohlenhydratanteil entsprach 4 Broteinheiten. Die Gesamtkalorien betragen 1265 kcal. (103). Die Zusammensetzung der Testmahlzeit wurde aus einer früher publizierten Studie über Sphingomyelin im postprandialen Fettstoffwechsel übernommen (104). Unmittelbar vor Einnahme dieser Mahlzeit, sowie in Abständen von 4 und 8 Stunden nach der Mahlzeit wurden venöse Blutentnahmen durchgeführt. Pro Blutentnahme wurden zwei Serum- und zwei Citrat- sowie ein Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)-Röhrchen entnommen. Bis zur letzten Blutentnahme durften die Studienteilnehmer ausschließlich Wasser oder andere kalorienfreie Flüssigkeiten wie zum Beispiel Tee, Kaffee ohne Milch und ohne Zucker zu sich nehmen. Den Probanden wurde die Studienteilnahme mit 50 Euro vergütet. Nach der letzten Blutentnahme durften die Teilnehmer wieder essen. Wenn ein Proband über Beschwerden klagte, wurden Blutdruck, Puls, Blutzucker gemessen sowie ein EKG in Ruhe geschrieben.

Zur Prävention unerwünschter Hypo- oder Hyperglykämien wurden bei den Teilnehmern mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus Typ 2 folgende zusätzliche Sicherheitsmaßnahmen durchgeführt:

- Messung des kapillären Nüchternblutzuckers vor Einnahme der Mahlzeit und zweistündliche Kontrolle nach Einnahme der Testmahlzeit bis zum Studienende.
- Individuelle Anpassung der Insulindosis für den Untersuchungstag auf die zum Frühstück verabreichten vier Broteinheiten mit anschließender Nüchternheit.
- Bei Blutzuckerwerten über 250 mg/dl, wurden zusätzlich 4 Einheiten eines schnellwirksamen Humaninsulins subkutan injiziert.
- Bei Blutzuckerwerten kleiner als 80 mg/dl wurde eine Kohlenhydrateinheit (KE) Traubenzucker oral verabreicht.

2.3 Labormethoden

Nach der venösen Entnahme wurden die Blutproben sofort bei 4000 Upm für 10 Minuten zentrifugiert und in beschriftete Eppendorfhütchen abgehebert. Bis zur Analyse waren die Proben in der Curschmannklinik bei -25°C , nach dem Transport in das Labor der Johannes Gutenberg-Universität Mainz bei -80°C kontinuierlich tiefgefroren. Der Transport erfolgte auf Trockeneis. Die Laboratoriumsanalyse der Proben bzgl. der Routineparameter erfolgten im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Direktor: Prof. Dr. med. K. Lackner). Die verwendeten Methoden stellen Routineverfahren dar.

Im Einzelnen wurde die Konzentration des CRP im Plasma mittels partikelverstärkender Immunturbidimetrie analysiert. Nach Agglutination des CRP mit monoklonalen Anti-CRP-Antikörpern beschichteten Latexpartikeln lässt sich der Niederschlag turbidimetrisch bei 552 nm bestimmen (Firma Roche Diagnostics, Deutschland).

Die Bestimmung der Triglyzeride erfolgt mit Hilfe eines in vitro Diagnostikum zur quantitativen Bestimmung der Triglyzeridkonzentration in humanen Plasma- und Serumproben. Bei diesem Test handelt es sich um eine enzymatische, kalorimetrische Methode (GPO/PAP). Die Triglyzeride werden zunächst mit Glycerinphosphatoxidase (GPO) enzymatisch in Glycerin und freie Fettsäuren gespalten. Nach weiterer Phosphorylierung und Oxidation des Glycerins wird dieses mit Hilfe von 4-Aminophenazon (PAP) angefärbt. Die Extinktionszunahme ist direkt proportional zur Triglyzeridkonzentration in der Probe (Firma Roche Diagnostics, Deutschland).

Das in vitro Testverfahren für das Gesamt-Cholesterin beruhte auf einem enzymatischen Farbtest. Im Serum und im Plasma müssen zunächst die Cholesterinester mit Hilfe von Cholesterinesterase in freies Cholesterin umgewandelt und dieses mit Cholesterinoxidase unter O_2 -Verbrauch in Cholestenon und Wasserstoffperoxid überführt werden, welches einen roten Farbstoff mit Phenol und 4-Aminoantipyrin bildet und proportional zur Cholesterinkonzentration gemessen wird (37). (Das LDL wurde mit Hilfe der Friedewaldformel aus dem Gesamt-Cholesterin, den Triglyzeriden und dem HDL-Cholesterin (HDL-C) berechnet.

$$\text{LDL-C (mg/dl)} = \text{Cholesterin (mg/dl)} - \text{HDL-C (mg/dl)} - (\text{Triglyzeride (mg/dl)} : 5)$$

Es ist zu bemerken, dass bei Triglyzeridkonzentrationen $> 400 \text{ mg/dl}$ ($> 4,5 \text{ mmol/l}$), die postprandial vorliegen können, also insbesondere in unserer Studie, die Friedewaldformel

falsch niedrige Werte für LDL-C berechnen kann (Abschnitte Ergebnisse Kap. 3.2.6, S. 37).

Zur Bestimmung des HDL-Cholesterins erfolgt zuerst eine Adsorption von synthetischen Polyanionen an der Oberfläche von Lipoproteinen. Bis auf das HDL werden LDL, VLDL und Chylomikronen in eine detergenzresistente Form umgewandelt. Es kommt durch die kombinierte Wirkung von Polyanionen und Detergenz zur Lösung des Cholesterins von HDL nicht aber von LDL, VLDL und Chylomikronen. Das gelöste Cholesterin kann nun mit der Cholesterinesterase und Cholesterinoxidase in oxidiertes Cholesterin und H₂O₂ umgewandelt werden. Schließlich ergibt die Reaktion mit einem Reagenz einen roten Farbstoff, dessen Intensität proportional zur HDL-Cholesterinkonzentration ist (Firma Roche Diagnostics, Deutschland).

Die Bestimmung von Sphingomyelin und Phospholipid-Transferprotein erfolgte im SUNY Downstate Medical Center Brooklyn der State University of New York, (Direktor: Prof. Xian-Cheng Jiang aus dem Institut für Anatomie und Zellbiologie der State University of New York). Die PLTP-Aktivität wurde mit einem kommerziell verfügbaren Kit bestimmt (Cardiovascular Target, Inc, NY, USA), die Analyse erfolgte für den Untersucher verblindet bzgl. Patienten und Kontrollen. Der Kit besteht im Wesentlichen aus Donor- und Akzeptor-Partikeln. Die Zugabe von 3 µl Plasma resultiert in einem PLTP-vermittelten Transfer von fluoreszierenden Phospholipiden. Dieser Transfer wurde als Anstieg der Fluoreszenz-Intensität gemessen. Der Interassay-Koeffizient der PLTP-Aktivitäts-Variation beträgt $3,3 \pm 0,5\%$. Der lineare Bereich der PLTP-Aktivität erstreckt sich von 1 bis 7 µl Plasma. Die Testergebnisse wurden durch dreimaliges Einfrieren und erneutes Auftauen nicht beeinflusst. Zur Validierung des Tests wurde er mit einer anderen, klassischen Methode der PLTP-Aktivitätsbestimmung verglichen (37). Die Methoden zeigten einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,9$ ($n = 30$, $p = 0,01$).

Die enzymatische Meßmethode von Sphm Spiegeln im Plasma erfolgte nach einer bekannten Meßmethode (66) in insgesamt vier Schritten. Zunächst wird Sphm durch bakterielle Sphingomyelinase zu Phosphorylcholin und N-Acetylsphingosin hydrolysiert. Anschließend wird durch die Zugabe von alkalischer Phosphatase Phosphorylcholin in Cholin umgewandelt. Das dadurch gewonnene Cholin wird durch Cholinoxidase zu Hydrogenperoxid katalysiert. Als letzter Schritt wird Hydrogenperoxid mit Phenol und 4-Aminoantipyrin zusammen gegeben. Unter der katalytischen Wirkung von Peroxidase wird ein rotes Chinonpigment mit einer optimalen Lichtabsorption bei 505 nm erzeugt. Der Messbereich in diesem Assay erstreckt sich von 10 bis 120 µg/dl. Der Variationskoeffizient zwischen den Assays lag bei $2,8 \pm 0,3\%$.

2.4 Statistische Methoden

Biochemische und andere Variablen wurden zwischen gesunder Kontrollgruppe, Probanden mit KHK und insulinbehandelten Diabetikern verglichen. Um kontinuierliche Variablen zu vergleichen, verwendeten wir den ANOVA-Test. Zum statistischen Vergleich zwischen Patienten und Kontrollen wurde der Chi-Quadrat-Test für kategoriale Daten angewendet. Triglyzeride, HDL-Cholesterin und CRP waren schief verteilt und wurden nach Logarithmierung für die Analysen verwendet. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson diente zur Untersuchung des Zusammenhangs der Konzentration von Sphm und Aktivität von PLTP mit anderen Laborparametern.

Einteilung der Korrelation:

0,1 - < 0,3 (schwache Korrelation)

0,3 - 0,5 (moderate Korrelation)

$r > 0,5$ (starke Korrelation)

Da keine Adjustierung für das multiple Testen durchgeführt wurde, sind alle genannten p-Werte deskriptiv zu bewerten, ein p-Wert $< 0,05$ wurde als lokal signifikant bezeichnet. Zur Analyse wurde SPSS in der Version 11.5 verwendet.

3 Ergebnisse

3.1.1 Vergleich der Basisvariablen

	Kontrolle n= 50	KHK n= 50	DM Typ 2 n= 50
Alter (Jahre) Mini-/Maximum	36-76	36-80	40-84
Alter (Jahre) Mittelwert \pm (SD)	53 \pm 11	56 \pm 9	64 \pm 9
Anzahl der Männer n (%)	41 (82)	42 (84)	39 (78)
BMI (kg/m ²) Mini-/Maximum	19,7-42,0	20,3-39,2	20,7-43,2
BMI (kg/m ²) Mittelwert \pm SD	26,6 \pm 4,6	26,8 \pm 3,6	28,2 \pm 5,0

Tabelle 1: Vergleich der 3 Teilnehmergruppen bezüglich Alter, Geschlecht und BMI.
SD= Standardabweichung

Der statistische Vergleich zeigte keine signifikanten Unterschiede der Gruppen bezüglich Alter, Geschlecht und BMI.

3.1.2 Kardiovaskuläre Ereignisse

	Kontrolle n= 50	KHK n= 50	DM Typ 2 n= 50
akutes Koronarsyndrom n (%)	0	42 (84)	20 (40)
stabile KHK n (%)	0	8 (16)	13 (26)
PCI n (%)	0	37 (74)	11 (22)
ACB-OP n (%)	0	14 (28)	22 (44)
Apoplex, Carotisstenose n (%)	0	3 (6)	7 (14)
alle kardiovaskulären Erkrankungen n (%)	0	50 (100)	33 (66)

Tabelle 2: Vergleich der 3 Teilnehmergruppen bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse in der Anamnese. ACB-OP: Aorto-Coronare-Bypass-OP, PCI= Percutane Coronar Intervention.

Die Probanden mit Diabetes mellitus erlitten weniger Myokardinfarkte 20 (40%) als die KHK-Probanden 42 (84%). In der DM-Gruppe unterzogen sich 11 Probanden (22%) einer PCI, in der KHK-Gruppe waren es 37 (74%). Eine ACB-Operation wiesen 22 der Diabetiker (44%) und 14 der KHK-Patienten (28%) auf.

3.1.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

	Kontrolle n= 50	KHK n= 50	DM Typ 2 n= 50
Arterielle Hypertonie n (%)	10 (20)	49 (98)	45 (90)
Dyslipoproteinämie n (%)	5 (10)	50 (100)	36 (72)
Familienanamnese für KHK n (%)	3 (6)	21 (42)	9 (18)
Raucher n (%)	17 (34)	1 (2)	5 (10)

Tabelle 3: Vergleich der 3 Teilnehmergruppen bezüglich arterieller Hypertonie, Dyslipoproteinämie, kardiovaskulärer Vorerkrankungen und Familienanamnese.

Die Risikofaktoren Arterielle Hypertonie und Dyslipoproteinämie waren bei der Probandengruppe KHK und DM signifikant häufiger als bei den Gesunden ($p < 0,001$).

Aufgrund der geltenden Leitlinien nahmen 48 Probanden (96%) mit KHK im Rahmen der Sekundärprävention ein Statin. Die Unterschiede zwischen den 3 Gruppen bezüglich der Familienanamnese waren signifikant ($p < 0,001$).

Der geringe Anteil an Rauchern in der KHK-Gruppe (2%) lag an der Tatsache, dass seit dem Koronarereignis viele Probanden nicht mehr rauchten. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen wurde die Verteilung der Raucher nicht statistisch gerechnet.

3.1.4 Medikamente

	Kontrolle n= 50	KHK n= 50	DM Typ 2 n= 50
Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) n (%) (Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel)	0	13 (26)	21 (44)
Acetylsalicylsäure und Clopidogrel n (%)	0	33 (66)	10 (20)
Orale Antikoagulation (OAK) n (%)	0	6 (12)	8 (16)
TAH und OAK n (%)	0	50 (100)	39 (78)
Statin n (%)	2 (4)	48 (96)	33 (66)
Betablocker n (%)	5 (10)	49 (98)	34 (68)
ACE-Hemmer n (%)	4 (8)	28 (56)	31 (62)
Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) n (%)	1 (2)	8 (16)	7 (14)
Diuretika n (%)	5 (10)	10 (20)	21 (42)
Calciumantagonist n (%)	1(2)	3 (6)	6 (12)

Tabelle 4: Vergleich der 3 Teilnehmergruppen bezüglich der Medikation.

Wegen eines arteriellen Hypertonus oder eines Tremors wurden 5 Probanden der Kontrollgruppe (10%) mit einem Betablocker behandelt.

Alle Probanden mit KHK nahmen ein Mittel zur Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulation ein. Clopidogrel wurde alleine nur verabreicht, wenn eine Unverträglichkeit gegen Acetylsalicylsäure bestand. Von den 37 Probanden (74%) in der KHK-Gruppe mit PCI nahmen 29 (58%) eine Kombination aus Acetylsalicylsäure und

Clopidogrel. Aus der KHK-Gruppe nahmen 5 Probanden wegen anderer Erkrankungen (z.B. Aortenklappenersatz) Phenprocoumon. Bei den verbleibenden 3 Probanden mit KHK wurde nur Acetylsalicylsäure eingenommen, da die PCI bereits mehr als 4 Wochen zurücklag. Wegen der Einleitung einer oralen Antikoagulation während der Rehabilitation nahmen 2 Probanden aus der KHK-Gruppe sowohl Phenprocoumon als auch ihre bisherige Medikation mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel ein. Von den Probanden mit KHK hatten 2 (4%) kein Statin in der Medikation, einer wegen Unverträglichkeit und der andere weil er das Medikament ablehnte.

Von den Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 (n= 50) erhielten 11 Patienten (22%) keine Thrombozytenaggregationshemmstoffe. Diese 11 Probanden (22%) kamen aus dem ambulanten Bereich und hatten keine KHK. Alle Probanden mit DM und KHK (n= 33; 66%) erhielten eine medikamentöse Therapie mit Phenprocoumon oder Thrombozytenaggregationshemmstoffen. Patienten mit einer PCI (n= 11; 22%) wurden mit der Kombination aus Acetylsalicylsäure und Clopidogrel behandelt, lediglich 2 dieser 11 Patienten nahmen zusätzlich Phenprocoumon.

3.2 Vergleich der Fettstoffwechselfparameter und des C-reaktiven Proteins

Bestimmt wurden Parameter des Lipoproteinstoffwechsels: Phospholipid-Transferprotein (PLTP), Sphingomyelin (Sphm), Triglyzeride, Gesamt-Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und C-reaktives Protein. Bei der Bestimmung der einzelnen Laborparameter wurden teilweise nicht n= 50 pro Gruppe erreicht. Folgende Ursachen kamen hierfür infrage: Zu wenig Probenmaterial, Wiederholungsmessung durch Verunreinigung im Labor, defekte Eppendorfhütchen. Im Folgenden wird die exakte Anzahl der analysierten Proben genannt.

3.2.1 Phospholipid-Transferprotein (PLTP)

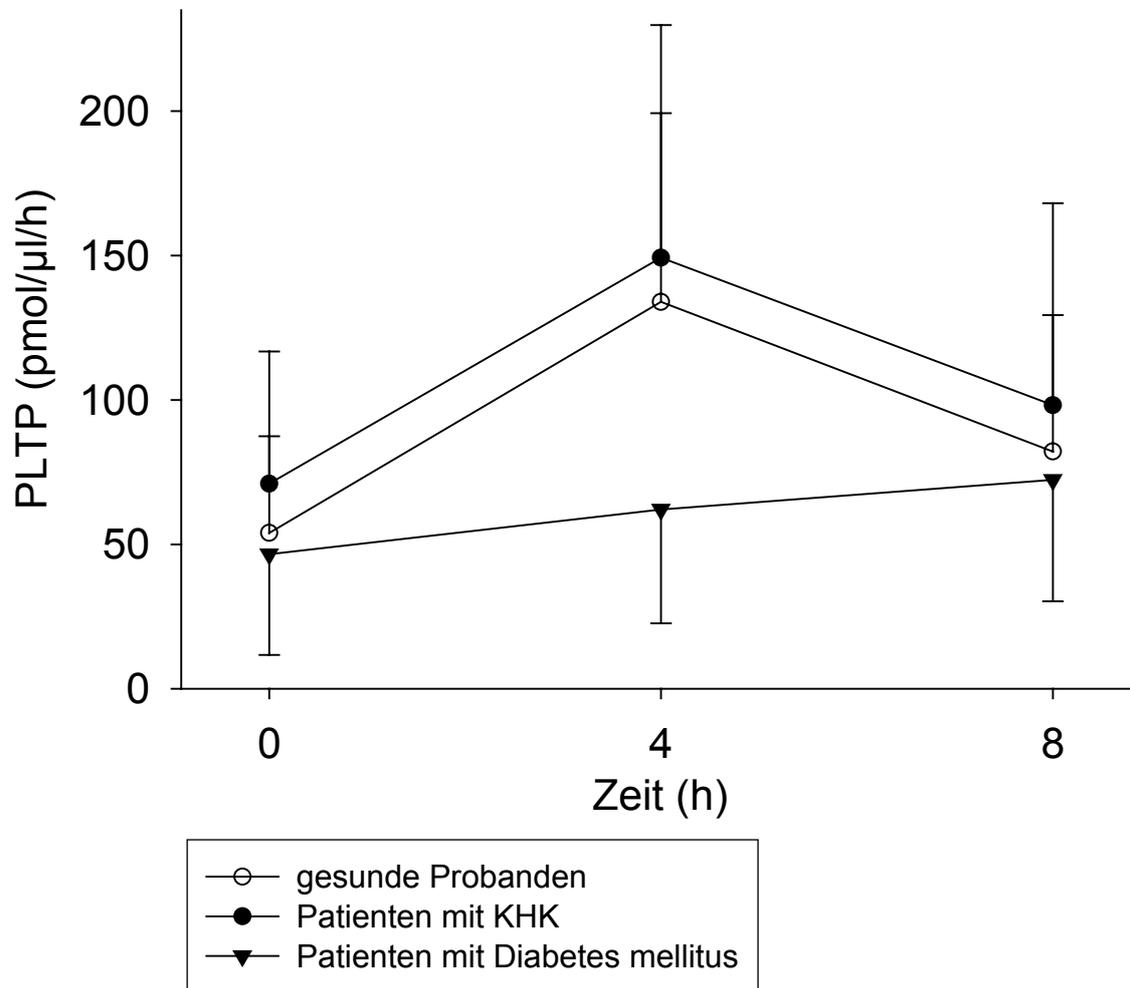


Abbildung 5: Aktivität von PLTP im Plasma vor und im Zeitverlauf von 4 und 8 Stunden nach Einnahme der Testmahlzeit in den 3 Teilnehmergruppen. Angegeben sind Mittelwerte \pm SD. Die Signifikanzen werden auf Seite 28 angegeben.

	0 Stunden	4 Stunden	8 Stunden
Kontrolle	54,0 pmol/ μ l/h (n= 50)	134,0 pmol/ μ l/h (n= 48)	82,1 pmol/ μ l/h (n= 50)
KHK	71,0 pmol/ μ l/h (n= 47)	149,3 pmol/ μ l/h (n= 49)	98,2 pmol/ μ l/h (n= 48)
DM Typ 2	46,6 pmol/ μ l/h (n= 50)	62,1 pmol/ μ l/h (n= 49)	72,3 pmol/ μ l/h (n= 49)

Tabelle 5: Mittelwerte der Aktivität von PLTP und Anzahl der Messwerte in den verschiedenen Gruppen

	0 - 4 Stunden	4 - 8 Stunden	0 - 8 Stunden
Kontrolle	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,006
KHK	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,053
DM Typ 2	p = 0,052	p = 0,198	p = 0,001

Tabelle 6: Signifikanzen der Aktivität von PLTP innerhalb einer Gruppe

	Kontrolle t= 0	Kontrolle t= 4	Kontrolle t= 8
KHK	p = 0,032	p = 0,245	p = 0,149
DM Typ 2	p = 0,339	p < 0,001	p = 0,376
	KHK t= 0	KHK t= 4	KHK t= 8
DM Typ 2	p = 0,002	p < 0,001	p = 0,022

Tabelle 7: Signifikanzen der Aktivität von PLTP zwischen den Gruppen

3.2.2 Sphingomyelin (Sphm)

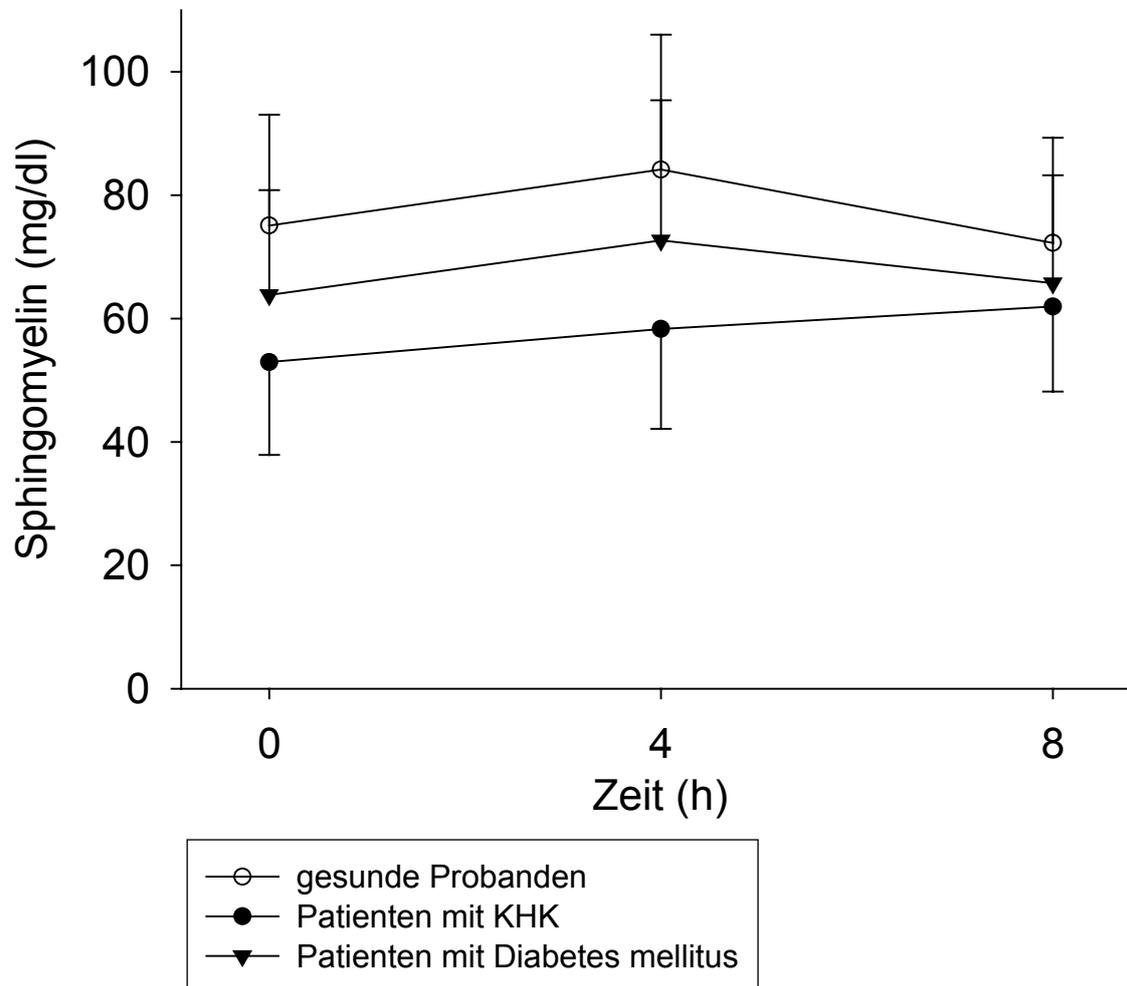


Abbildung 6: Konzentration von Sphingomyelin im Plasma vor und im Zeitverlauf von 4 und 8 Stunden nach Einnahme der Testmahlzeit in den 3 Teilnehmergruppen. Angegeben sind Mittelwerte \pm SD. Die Signifikanzen werden auf Seite 30 angegeben.

	0 Stunden	4 Stunden	8 Stunden
Kontrolle	75,1 mg/dl (n= 50)	84,2 mg/dl (n= 49)	72,3 mg/dl (n= 50)
KHK	52,9 mg/dl (n= 50)	58,3 mg/dl (n= 49)	61,9 mg/dl (n= 48)
DM Typ 2	63,8 mg/dl (n= 50)	72,6 mg/dl (n= 49)	65,7 mg/dl (n= 50)

Tabelle 8: Mittelwerte der Aktivität von Sphm und Anzahl der Messwerte in den verschiedenen Gruppen

	0 - 4 Stunden	4 - 8 Stunden	0 - 8 Stunden
Kontrolle	p= 0,020	p= 0,002	p= 0,461
KHK	p= 0,081	p= 0,240	p= 0,004
DM Typ 2	p= 0,025	p= 0,079	p= 0,620

Tabelle 9: Signifikanzen der Plasmakonzentration von Sphm innerhalb einer Gruppe

	Kontrolle t= 0	Kontrolle t= 4	Kontrolle t= 8
KHK	p< 0,001	p< 0,001	p= 0,002
DM Typ 2	p= 0,001	p= 0,007	p= 0,490
	KHK t= 0	KHK t= 4	KHK t= 8
DM Typ 2	p= 0,002	p= 0,001	p= 0,250

Tabelle 10: Signifikanzen der Plasmakonzentration von Sphm zwischen den Gruppen

3.2.3 Triglyzeride (TG)

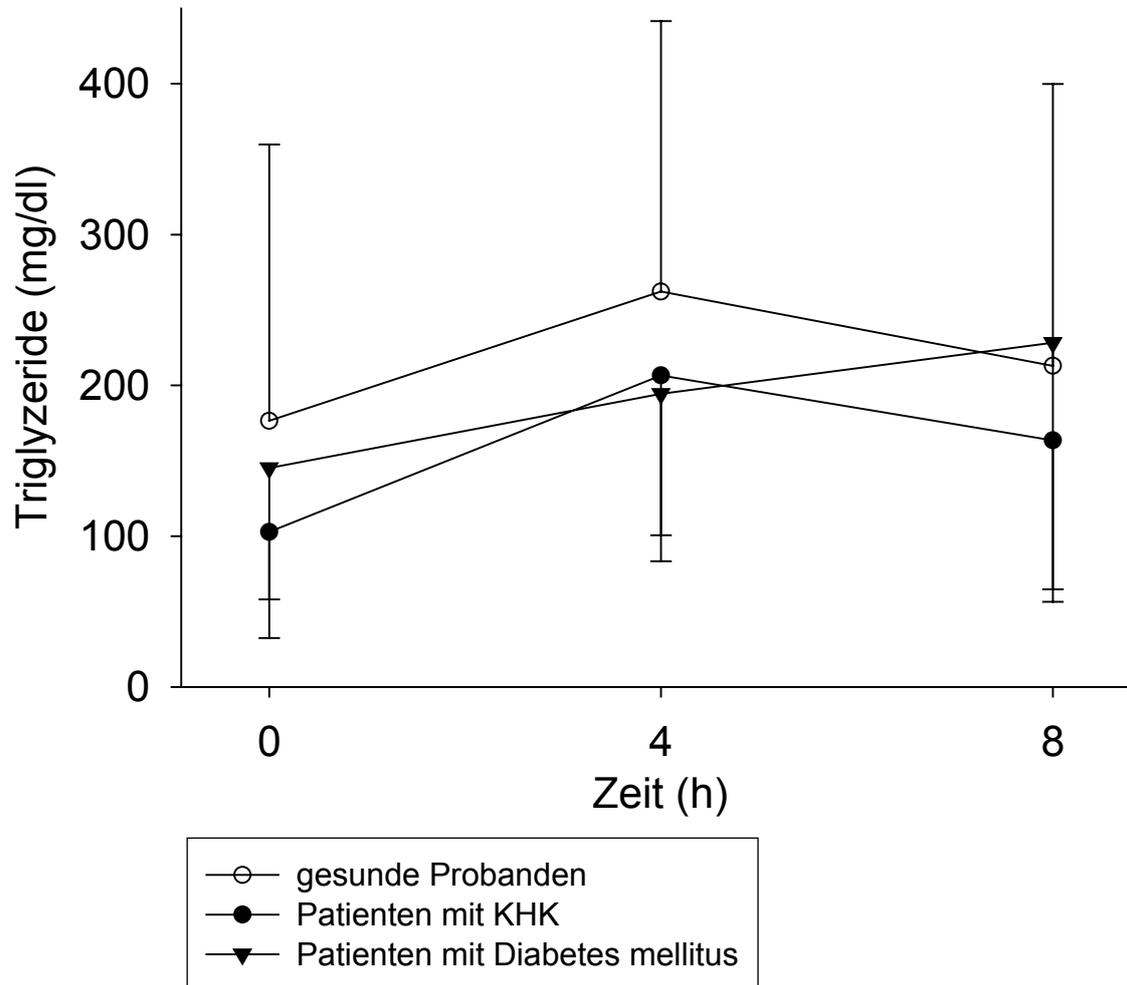


Abbildung 7: Konzentration von Triglyzeriden im Plasma vor und im Zeitverlauf von 4 und 8 Stunden nach Einnahme der Testmahlzeit in den 3 Teilnehmergruppen. Angegeben sind Mittelwerte \pm SD. Die Signifikanzen werden auf Seite 32 angegeben.

	0 Stunden	4 Stunden	8 Stunden
Kontrollen	176,5 mg/dl (n= 50)	262,3 mg/dl (n= 49)	213,0 mg/dl (n= 50)
KHK	102,8 mg/dl (n= 50)	206,6 mg/dl (n= 48)	163,5 mg/d (n= 48)
DM Typ 2	145,2 mg/dl (n= 50)	194,4 mg/dl (n= 49)	228,3 mg/dl (n= 50)

Tabelle 11: Mittelwerte der Plasmakonzentration von TG und Anzahl der Messwerte in den verschiedenen Gruppen

	0 - 4 Stunden	4 - 8 Stunden	0 - 8 Stunden
Kontrollen	p= 0,023	p= 0,187	p= 0,325
KHK	p< 0,001	p= 0,022	p= 0,001
DM Typ 2	p= 0,052	p= 0,002	p= 0,002

Tabelle 12: Signifikanzen der Plasmakonzentration von TG innerhalb einer Gruppe

	Kontrollen t= 0	Kontrollen t= 4	Kontrollen t= 8
KHK	p= 0,005	p= 0,178	p= 0,211
DM Typ 2	p= 0,601	p= 0,020	p= 0,474
	KHK t= 0	KHK t= 4	KHK t= 8
DM Typ 2	p= 0,022	p= 0,326	p= 0,050

Tabelle 13: Signifikanzen der Plasmakonzentration von TG zwischen den Gruppen

3.2.4 Gesamt-Cholesterin (Ch)

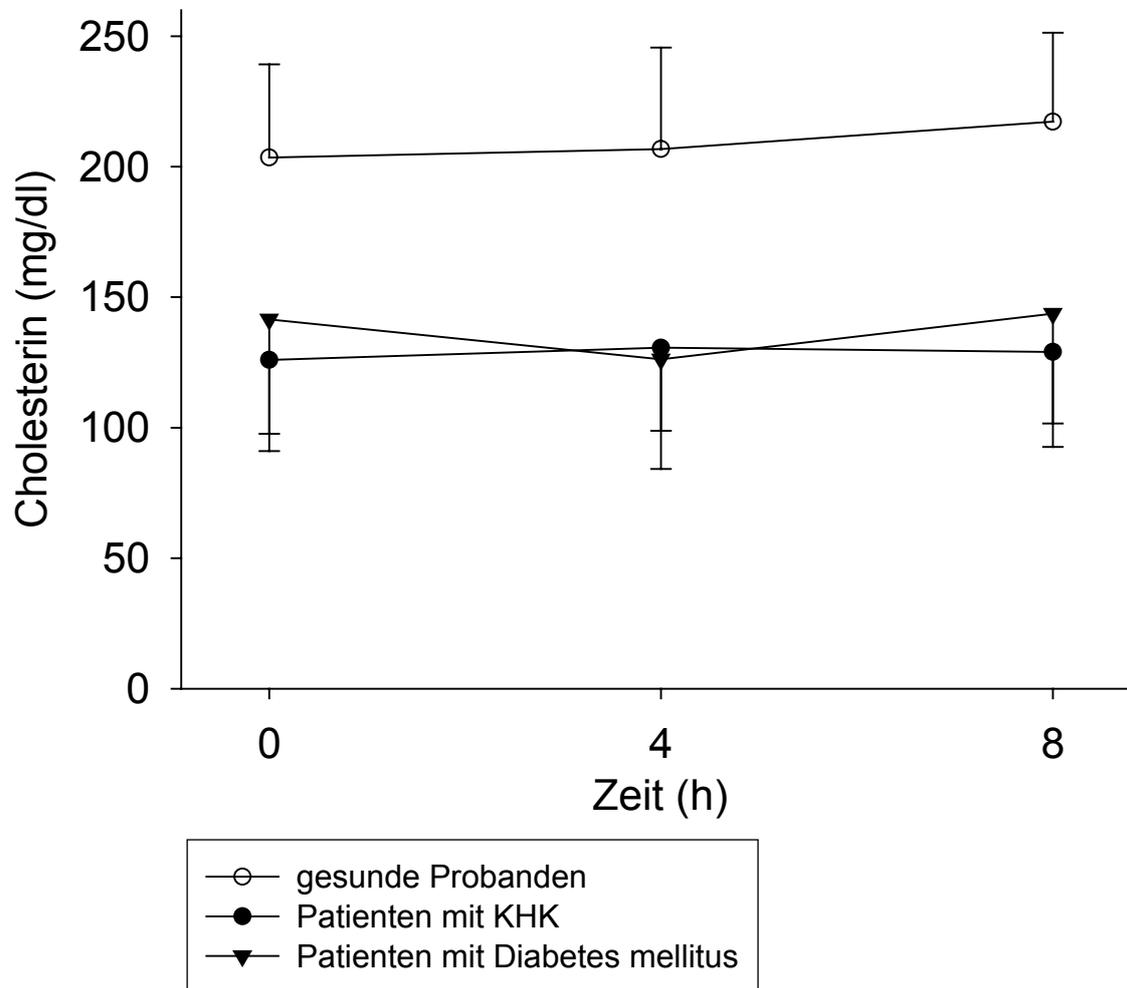


Abbildung 8: Konzentration des Gesamt-Cholesterins im Plasma vor und im Zeitverlauf von 4 und 8 Stunden nach Einnahme der Testmahlzeit in den 3 Teilnehmergruppen. Angegeben sind Mittelwerte \pm SD. Die Signifikanzen werden auf Seite 34 angegeben.

	0 Stunden	4 Stunden	8 Stunden
Kontrollen	203,5 mg/dl (n= 50)	206,7 mg/dl (n= 49)	217,3 mg/dl (n= 50)
KHK	126,0 mg/dl (n= 50)	130,7 mg/dl (n= 48)	129,0 mg/d (n= 48)
DM Typ 2	141,5 mg/dl (n= 50)	126,2 mg/dl (n= 49)	143,7 mg/dl (n= 50)

Tabelle 14: Mittelwerte der Plasmakonzentration von Cholesterin und Anzahl der Messwerte in den verschiedenen Gruppen

	0 - 4 Stunden	4 - 8 Stunden	0 - 8 Stunden
Kontrollen	p= 0,661	p= 0,154	p= 0,062
KHK	p= 0,434	p= 0,612	p= 0,785
DM Typ 2	p= 0,118	p= 0,074	p= 0,821

Tabelle 15: Signifikanzen der Plasmakonzentration von Cholesterin innerhalb einer Gruppe

	Kontrollen t= 0	Kontrollen t= 4	Kontrollen t= 8
KHK	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001
DM Typ 2	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001
	KHK t= 0	KHK t= 4	KHK t= 8
DM Typ 2	p= 0,052	p= 0,563	p= 0,067

Tabelle 16: Signifikanzen der Plasmakonzentration von Cholesterin zwischen den Gruppen

3.2.5 HDL-Cholesterin

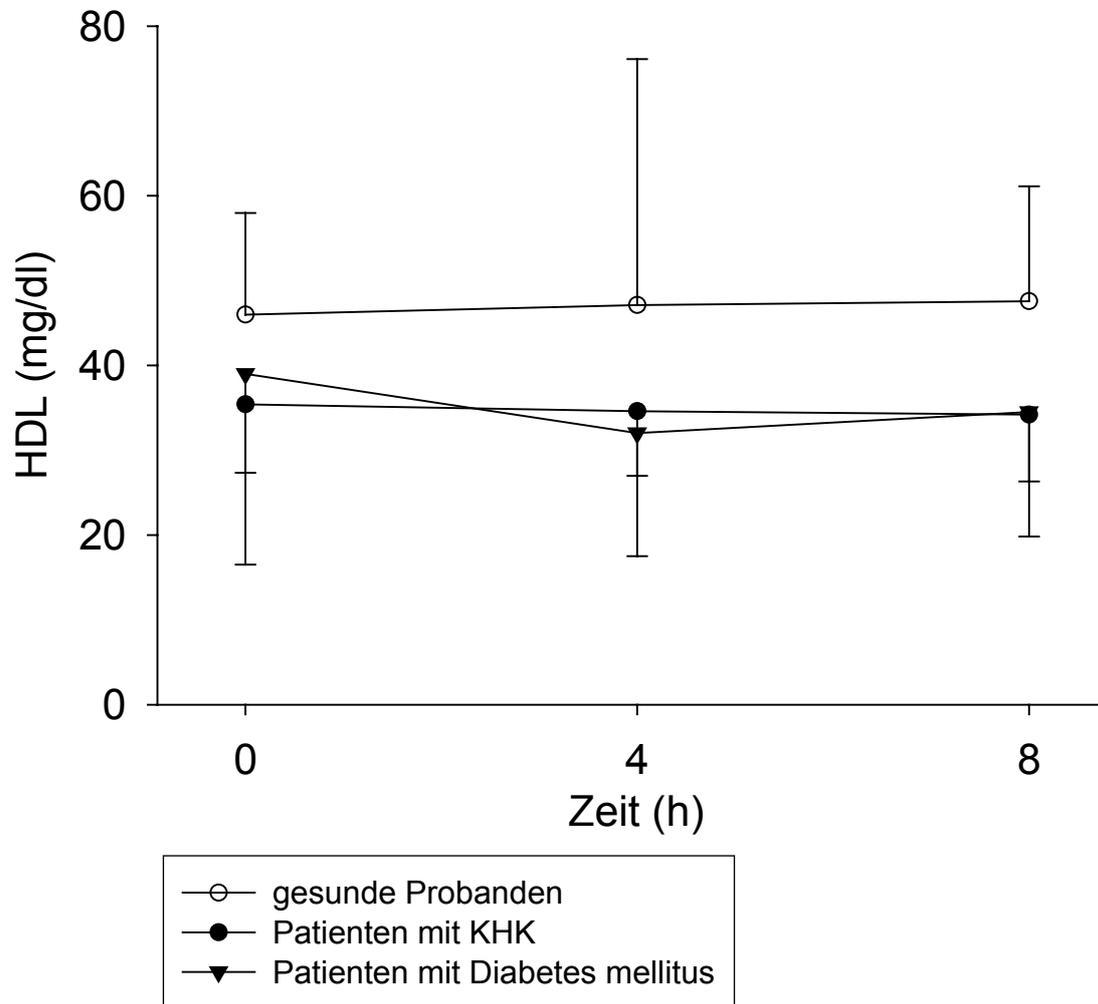


Abbildung 9: Konzentration des HDL-C im Plasma vor und im Zeitverlauf von 4 und 8 Stunden nach Einnahme der Testmahlzeit in den 3 Teilnehmergruppen. Angegeben sind Mittelwerte \pm SD. Die Signifikanzen werden auf Seite 36 angegeben.

	0 Stunden	4 Stunden	8 Stunden
Kontrollen	46,0 mg/dl (n= 49)	47,1 mg/dl (n= 48)	47,6 mg/dl (n= 49)
KHK	35,4 mg/dl (n= 50)	34,6 mg/dl (n= 48)	34,2 mg/dl (n= 48)
DM Typ 2	39,0 mg/dl (n= 50)	32,0 mg/dl (n= 49)	34,5 mg/dl (n= 50)

Tabelle 17: Mittelwerte der Plasmakonzentration von HDL-C und Anzahl der Messwerte in den verschiedenen Gruppen

	0 - 4 Stunden	4 - 8 Stunden	0 - 8 Stunden
Kontrollen	p= 0,781	p= 0,908	p= 0,692
KHK	p= 0,612	p= 0,798	p= 0,444
DM Typ 2	p= 0,053	p= 0,486	p= 0,211

Tabelle 18: Signifikanzen der Plasmakonzentration von HDL-C innerhalb einer Gruppe

	Kontrollen t= 0	Kontrollen t= 4	Kontrollen t= 8
KHK	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001
DM Typ 2	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001
	KHK t= 0	KHK t= 4	KHK t= 8
DM Typ 2	p= 0,677	p= 0,057	p= 0,615

Tabelle 19: Signifikanzen der Plasmakonzentration von HDL-C zwischen den Gruppen

3.2.6 LDL-Cholesterin

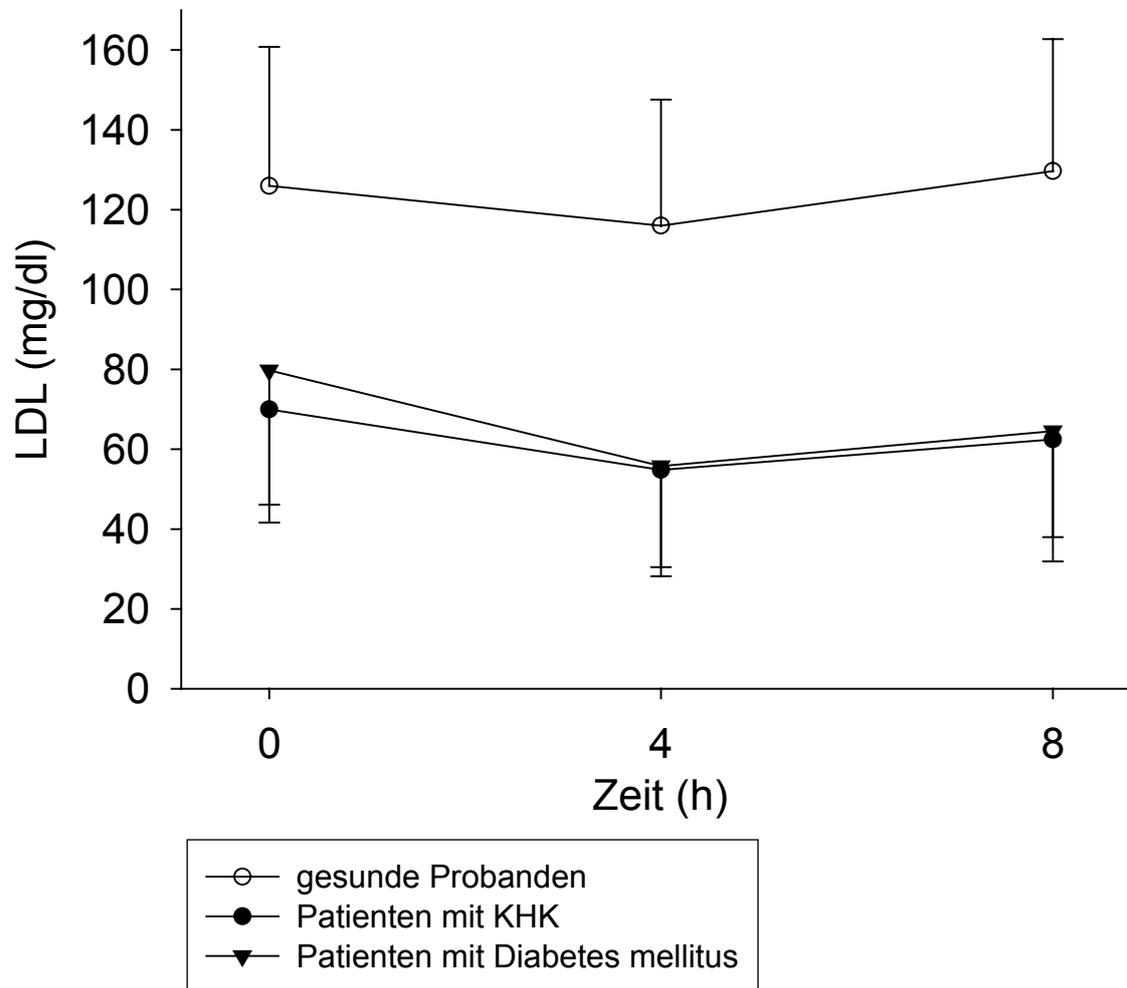


Abbildung 10: Konzentration des LDL-C im Plasma vor und im Zeitverlauf von 4 und 8 Stunden nach Einnahme der Testmahlzeit in den 3 Teilnehmergruppen. Angegeben sind Mittelwerte \pm SD. Die Signifikanzen werden auf Seite 38 angegeben.

	0 Stunden	4 Stunden	8 Stunden
Kontrollen	126,0 mg/dl (n= 49)	116,0 mg/dl (n= 43)	129,7 mg/dl (n= 46)
KHK	70,0 mg/dl (n= 50)	54,8 mg/dl (n= 44)	62,4 mg/dl (n= 47)
DM Typ 2	79,8 mg/dl (n= 50)	55,7 mg/dl (n= 44)	64,5 mg/dl (n= 40)

Tabelle 20: Mittelwerte der Plasmakonzentration von LDL-C und Anzahl der Messwerte in den verschiedenen Gruppen

Da die LDL-C-Werte aus der Friedewaldformel errechnet wurden und die Triglyzeride postprandial deutlich anstiegen (Abb. 17; S. 31), wurde für TG-Werte > 400 mg/dl keine LDL-Konzentration berechnet.

	0 - 4 Stunden	4 - 8 Stunden	0 - 8 Stunden
Kontrollen	p= 0,145	p= 0,046	p= 0,586
KHK	p= 0,003	p= 0,129	p= 0,131
DM Typ 2	p< 0,001	p= 0,194	p= 0,024

Tabelle 21: Signifikanzen der Plasmakonzentration von LDL-C innerhalb einer Gruppe

	Kontrollen t= 0	Kontrollen t= 4	Kontrollen t= 8
KHK	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001
DM Typ 2	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001
	DM Typ 2 t= 0	KHK t= 4	KHK t= 8
KHK	p= 0,141	p= 0,870	p= 0,737

Tabelle 22: Signifikanzen der Plasmakonzentration von LDL-C zwischen den Gruppen

3.2.7 C-reaktives Protein (CRP)

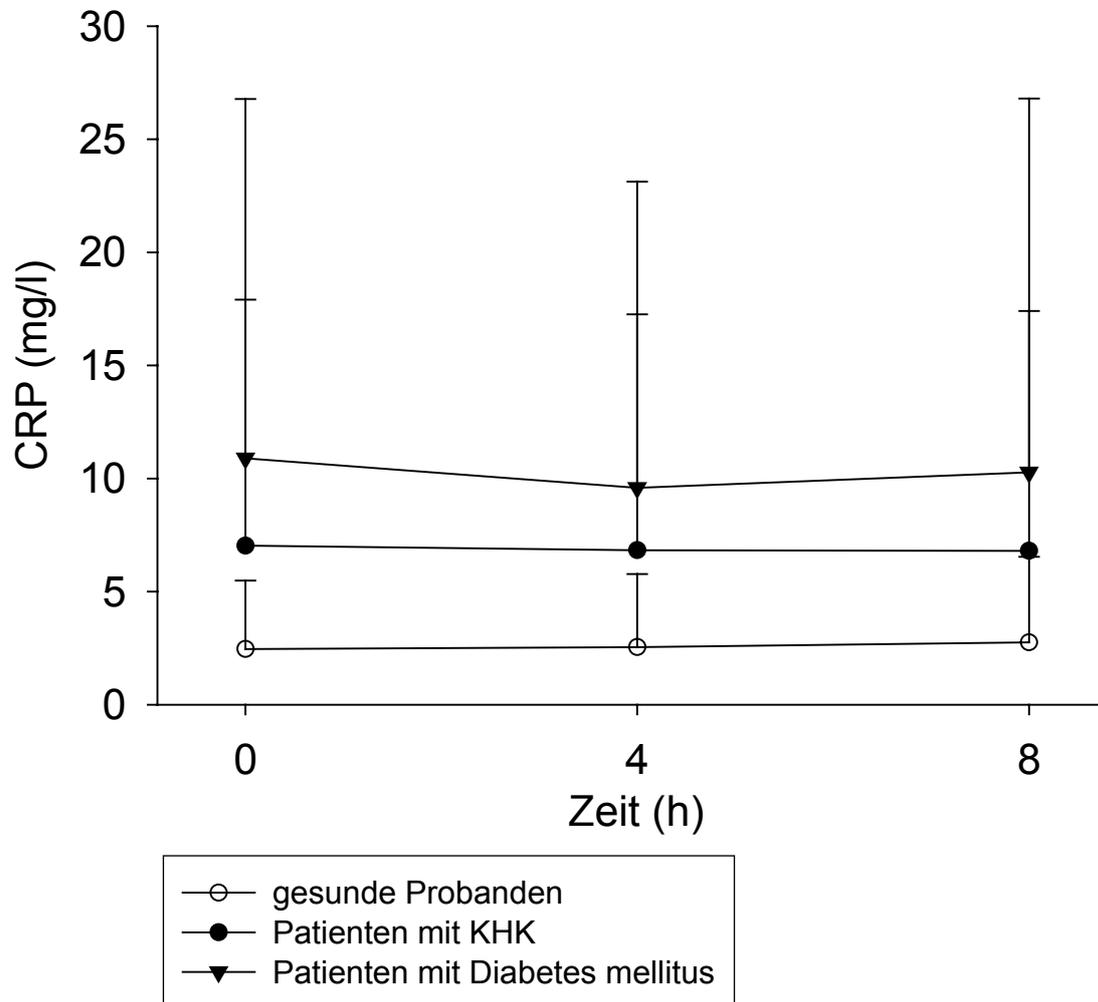


Abbildung 11: Konzentration des CRP im Plasma vor und im Zeitverlauf von 4 und 8 Stunden nach Einnahme der Testmahlzeit in den 3 Teilnehmergruppen. Angegeben sind Mittelwerte \pm SD. Die Signifikanzen werden auf Seite 40 angegeben.

	0 Stunden	4 Stunden	8 Stunden
Kontrollen	2,5 mg/dl (n= 50)	2,5 mg/dl (n= 49)	2,7 mg/dl (n= 49)
KHK	7,0 mg/dl (n= 50)	6,8 mg/dl (n= 48)	6,8 mg/dl (n= 48)
DM Typ 2	10,8 mg/dl (n= 50)	9,6 mg/dl (n= 49)	10,3 mg/dl (n= 50)

Tabelle 23: Mittelwerte der Plasmakonzentration von CRP und Anzahl der Messwerte in den verschiedenen Gruppen

	0 - 4 Stunden	4 - 8 Stunden	0 - 8 Stunden
Kontrollen	p= 0,902	p= 0,992	p= 0,667
KHK	p= 0,923	p= 0,992	p= 0,914
DM Typ 2	p= 0,676	p= 0,760	p= 0,842

Tabelle 24: Signifikanzen der Plasmakonzentration von CRP innerhalb einer Gruppe

	Kontrollen t= 0	Kontrollen t= 4	Kontrollen t= 8
KHK	p= 0,001	p= 0,003	p= 0,010
DM Typ 2	p< 0,001	p< 0,001	p< 0,001
	KHK t= 0	KHK t= 4	KHK t= 8
DM Typ 2	p= 0,076	p= 0,170	p= 0,080

Tabelle 25: Signifikanzen der Plasmakonzentration von CRP zwischen den Gruppen

3.3 Korrelation von PLTP mit unabhängigen Variablen

3.3.1 Alle Gruppen vor der Einnahme der Testmahlzeit (t= 0)

PLTP t= 0	Anzahl der Messwerte (n)	Korrelationskoeffizient nach Pearson (r)	statistische Signifikanz (p)
Alter	147	0,039	0,638
BMI	147	-0,044	0,594
Sphingomyelin	147	-0,008	0,926
Cholesterin	147	-0,026	0,752
HDL-C	146	-0,048	0,563
LDL-C	146	0,082	0,323
Triglyzeride	146	-0,060	0,472
CRP	147	0,040	0,627

Tabelle 26: Korrelation zwischen der mittleren Aktivität von PLTP und den Laborparametern des Lipoproteinstoffwechsels, CRP, dem Alter und dem BMI der Probanden bezogen auf alle 3 Gruppen vor der Einnahme der Testmahlzeit (t= 0).

In der Gesamtpopulation besteht zum Zeitpunkt t= 0 kein Zusammenhang zwischen PLTP und den in der Tabelle aufgeführten Laborparametern. Es besteht ebenfalls keine Korrelation zwischen PLTP und dem Alter oder BMI der Probanden.

3.3.2 Einzelne Gruppen vor der Einnahme der Testmahlzeit (t= 0)

Kontrollgruppe

PLTP t= 0	Anzahl der Messwerte (n)	Korrelationskoeffizient nach Pearson (r)	statistische Signifikanz (p)
Alter	50	0,115	0,426
BMI	50	-0,070	0,631
Sphingomyelin	50	0,059	0,682
Cholesterin	50	0,152	0,291
HDL-C	49	-0,277	0,054
LDL-C	49	0,174	0,231
Triglyzeride	49	0,207	0,154
CRP	50	0,068	0,639

Tabelle 27: Korrelation zwischen der mittleren Aktivität von PLTP und den Laborparametern des Lipoproteinstoffwechsels, CRP, dem Alter und dem BMI bezogen auf die Kontrollgruppe zum Zeitpunkt (t= 0).

In der Kontrollgruppe bestand zum Zeitpunkt t= 0 keine Korrelation zwischen der Aktivität von PLTP sowie den übrigen Laborparametern und dem Alter oder BMI. Ein Trend konnte zwischen PLTP und HDL-C verzeichnet werden (r= -0,277, p= 0,054).

KHK-Gruppe

PLTP t= 0	Anzahl der Messwerte (n)	Korrelationskoeffizient nach Pearson (r)	statistische Signifikanz (p)
Alter	47	0,139	0,353
BMI	47	-0,130	0,382
Sphingomyelin	47	0,199	0,179
Cholesterin	47	0,121	0,418
HDL-C	47	0,070	0,640
LDL-C	47	0,217	0,142
Triglyzeride	47	-0,173	0,244
CRP	47	0,108	0,469

Tabelle 28: Korrelation zwischen der mittleren Aktivität von PLTP und den Laborparametern des Lipoproteinstoffwechsels, CRP, dem Alter und dem BMI bezogen auf die KHK-Gruppe zum Zeitpunkt (t= 0).

In der Probandengruppe mit KHK bestand zum Zeitpunkt t= 0 keine Korrelation zwischen der Aktivität von PLTP und den übrigen Laborparametern sowie den Basisvariablen Alter und BMI.

Diabetes mellitus-Gruppe

PLTP t= 0	Anzahl der Messwerte (n)	Korrelationskoeffizient nach Pearson (r)	statistische Signifikanz (p)
Alter	50	0,098	0,498
BMI	50	0,133	0,357
Sphingomyelin	50	-0,080	0,956
Cholesterin	50	-0,059	0,682
HDL-C	50	0,054	0,709
LDL-C	50	0,164	0,254
Triglyzeride	50	-0,085	0,556
CRP	50	0,018	0,900

Tabelle 29: Korrelation zwischen der mittleren Aktivität von PLTP und den Laborparametern des Lipoproteinstoffwechsels, CRP, dem Alter und dem BMI bezogen auf die DM-Gruppe zum Zeitpunkt (t= 0).

In der Gruppe der Patienten mit Diabetes mellitus bestand zum Zeitpunkt t= 0 keine Korrelation zwischen der Aktivität von PLTP und den übrigen Laborparametern sowie den Basisvariablen Alter und BMI.

3.3.3 Alle Gruppen vier Stunden nach Einnahme der Testmahlzeit (t= 4)

PLTP t= 4	Anzahl der Messwerte (n)	Korrelationskoeffizient nach Pearson (r)	statistische Signifikanz (p)
Sphingomyelin	146	-0,126	0,129
Cholesterin	145	0,157	0,059
HDL-C	144	0,170	0,042
LDL-C	131	0,157	0,060
Triglyzeride	144	0,100	0,234
CRP	145	-0,044	0,597

Tabelle 30: Korrelation zwischen der mittleren Aktivität von PLTP und den Laborparametern des Lipoproteinstoffwechsels sowie CRP bezogen auf alle 3 Gruppen zum Zeitpunkt vier Stunden nach Aufnahme der Testmahlzeit (t= 4).

In der Gesamtpopulation bestand zum Zeitpunkt t= 4 Stunden eine schwache Korrelation zwischen der mittleren Aktivität von PLTP und HDL-C ($r= 0,170$, $p= 0,042$). Ein Trend zeichnete sich zwischen PLTP und Cholesterin ($r= 0,157$, $p= 0,059$) und zwischen PLTP und LDL-C ($r= 0,157$, $p= 0,060$) ab. Von 14 Probanden mit TG-Konzentrationen > 400 mg/dl wurde zu diesem Zeitpunkt kein LDL errechnet (5 Kontrollprobanden, 4 KHK- und 4 DM-Probanden).

3.3.4 Einzelne Gruppen zum Zeitpunkt vier Stunden postprandial (t= 4)

Kontrollgruppe

PLTP t= 4	Anzahl der Messwerte (n)	Korrelationskoeffizient nach Pearson (r)	statistische Signifikanz (p)
Sphingomyelin	48	-0,015	0,918
Cholesterin	48	0,036	0,809
HDL-C	47	-0,076	0,610
LDL-C	43	-0,011	0,940
Triglyzeride	47	0,189	0,202
CRP	48	0,012	0,933

Tabelle 31: Korrelation zwischen der mittleren Aktivität von PLTP und den Laborparametern des Lipoproteinstoffwechsels sowie CRP bezogen auf die Kontrollgruppe zum Zeitpunkt vier Stunden nach Einnahme der Testmahlzeit (t= 4).

In der Kontrollgruppe bestand zum Zeitpunkt t= 4 Stunden keine Korrelation zwischen der Aktivität von PLTP und den übrigen Laborparametern.

KHK-Gruppe

PLTP t= 4	Anzahl der Messwerte (n)	Korrelationskoeffizient nach Pearson (r)	statistische Signifikanz (p)
Sphingomyelin	49	-0,211	0,145
Cholesterin	48	-0,014	0,926
HDL-C	48	0,092	0,533
LDL-C	44	0,064	0,666
Triglyzeride	48	-0,131	0,376
CRP	48	0,172	0,242

Tabelle 32: Korrelation zwischen der mittleren Aktivität von PLTP und den Laborparametern des Lipoproteinstoffwechsels sowie CRP bezogen auf die KHK-Gruppe zum Zeitpunkt vier Stunden nach Einnahme der Testmahlzeit (t= 4).

In der KHK-Gruppe bestand zum Zeitpunkt t= 4 Stunden keine Korrelation zwischen der Aktivität von PLTP und den übrigen Laborparametern.

Diabetes mellitus-Gruppe

PLTP t= 4	Anzahl der Messwerte (n)	Korrelationskoeffizient nach Pearson (r)	statistische Signifikanz (p)
Sphingomyelin	49	-0,089	0,542
Cholesterin	49	0,064	0,660
HDL-C	49	0,128	0,381
LDL-C	44	0,085	0,563
Triglyzeride	49	0,071	0,628
CRP	49	0,009	0,951

Tabelle 33: Korrelation zwischen der mittleren Aktivität von PLTP und den Laborparametern des Lipoproteinstoffwechsels sowie CRP bezogen auf die DM-Gruppe zum Zeitpunkt vier Stunden nach Einnahme der Testmahlzeit (t= 4).

In der Gruppe der Probanden mit Diabetes mellitus bestand zum Zeitpunkt t= 4 Stunden keine Korrelation zwischen der Aktivität von PLTP und den übrigen Laborparametern.

3.3.5 Alle Gruppen acht Stunden nach der Einnahme der Testmahlzeit (t= 8)

PLTP t= 8	Anzahl der Messwerte (n)	Korrelationskoeffizient nach Pearson (r)	statistische Signifikanz (p)
Sphingomyelin	147	-0,118	0,153
Cholesterin	147	-0,092	0,267
HDL-C	146	-0,059	0,483
LDL-C	133	0,012	0,886
Triglyzeride	146	-0,077	0,353
CRP	146	0,031	0,707

Tabelle 34: Korrelation zwischen der mittleren Aktivität von PLTP und den Laborparametern des Lipoproteinstoffwechsels sowie CRP bezogen auf die Gesamtpopulation zum Zeitpunkt acht Stunden nach Einnahme der Testmahlzeit (t= 8).

In der Gesamtgruppe aller Teilnehmer bestand zum Zeitpunkt t= 8 Stunden keine Korrelation zwischen der Aktivität von PLTP und den übrigen Laborparametern. Von 14 Probanden mit TG-Konzentrationen > 400 mg/dl wurde zu diesem Zeitpunkt kein LDL errechnet (3 Kontrollprobanden, 1 KHK- und 10 DM-Probanden).

3.3.6 Einzelne Gruppen zum Zeitpunkt acht Stunden postprandial (t= 8)

Kontrollgruppe

PLTP t= 8	Anzahl der Messwerte (n)	Korrelationskoeffizient nach Pearson (r)	statistische Signifikanz (p)
Sphingomyelin	50	0,075	0,606
Cholesterin	50	0,001	0,998
HDL-C	49	-0,266	0,064
LDL-C	46	0,106	0,468
Triglyzeride	49	0,190	0,192
CRP	49	0,194	0,182

Tabelle 35: Korrelation zwischen der mittleren Aktivität von PLTP und den Laborparametern des Lipoproteinstoffwechsels sowie CRP bezogen auf die Kontrollgruppe zum Zeitpunkt acht Stunden nach Einnahme der Testmahlzeit (t= 8).

In der Kontrollgruppe bestand zum Zeitpunkt t= 8 Stunden keine Korrelation zwischen der Aktivität von PLTP und den übrigen Laborparametern. Ein Trend zeigte sich zwischen der Aktivität von PLTP und HDL-C ($r = -0,266$, $p = 0,064$).

KHK-Gruppe

PLTP t= 8	Anzahl der Messwerte (n)	Korrelationskoeffizient nach Pearson (r)	statistische Signifikanz (p)
Sphingomyelin	48	-0,250	0,087
Cholesterin	48	-0,004	0,981
HDL-C	48	0,163	0,270
LDL-C	47	0,082	0,577
Triglyzeride	48	-0,134	0,365
CRP	48	-0,028	0,849

Tabelle 36: Korrelation zwischen der mittleren Aktivität von PLTP und den Laborparametern des Lipoproteinstoffwechsels sowie CRP bezogen auf die KHK-Gruppe zum Zeitpunkt acht Stunden nach Einnahme der Testmahlzeit (t= 8).

In der KHK-Gruppe bestand zum Zeitpunkt t= 8 Stunden keine Korrelation zwischen der Aktivität von PLTP und den übrigen Laborparametern.

Diabetes mellitus-Gruppe

PLTP t= 8	Anzahl der Messwerte (n)	Korrelationskoeffizient nach Pearson (r)	statistische Signifikanz (p)
Sphingomyelin	49	-0,119	0,416
Cholesterin	49	-0,234	0,106
HDL-C	49	-0,147	0,314
LDL-C	39	-0,089	0,543
Triglyzeride	49	-0,169	0,245
CRP	49	0,099	0,499

Tabelle 37: Korrelation zwischen der mittleren Aktivität von PLTP und den Laborparametern des Lipoproteinstoffwechsels sowie CRP bezogen auf die DM-Gruppe zum Zeitpunkt acht Stunden nach Einnahme der Testmahlzeit (t= 8).

In der Diabetes mellitus-Gruppe bestand zum Zeitpunkt t= 8 Stunden keine Korrelation zwischen der Aktivität von PLTP und den übrigen Laborparametern.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es keine belastbare Korrelation zwischen PLTP und den gemessenen Laborwerten des Lipidstoffwechsels, dem CRP sowie dem Alter und dem BMI der Probanden gibt. Dies gilt für die gesamte Population der Studie sowie für die einzelnen Kollektive mit KHK, DM und für die gesunden Kontrollprobanden.

3.4 Korrelation von Sphingomyelin mit unabhängigen Variablen

3.4.1 Alle Gruppen vor der Einnahme der Testmahlzeit (t= 0)

Sphm t= 0	Anzahl der Messwerte (n)	Korrelationskoeffizient nach Pearson (r)	statistische Signifikanz (p)
Alter	150	0,060	0,463
BMI	150	0,048	0,560
PLTP	147	-0,008	0,926
Cholesterin	150	0,741	< 0,001
HDL-C	149	0,170	0,39
LDL-C	149	0,734	< 0,001
Triglyzeride	149	0,348	< 0,001
CRP	150	-0,037	0,652

Tabelle 38: Korrelation zwischen der mittleren Konzentration von Sphm und den Laborparametern des Lipoproteinstoffwechsels, CRP, dem Alter und dem BMI in den 3 Gruppen vor der Einnahme der Testmahlzeit (t= 0).

In der Gesamtpopulation korrelierte Sphm zum Zeitpunkt 0 stark mit Cholesterin ($r= 0,741$, $p< 0,001$) und mit LDL-C ($r= 0,734$, $p< 0,001$), sowie moderat mit den Triglyzeriden ($r= 0,348$, $p< 0,001$).

3.4.2 Einzelne Gruppen vor der Einnahme der Testmahlzeit (t= 0)

Kontrollgruppe

Sphm t= 0	Anzahl der Messwerte (n)	Korrelationskoeffizient nach Pearson (r)	statistische Signifikanz (p)
Alter	50	0,273	0,055
BMI	50	0,134	0,352
PLTP	50	0,059	0,682
Cholesterin	50	0,600	< 0,001
HDL-C	49	-0,115	0,431
LDL-C	49	0,672	< 0,001
Triglyzeride	49	0,121	0,407
CRP	50	0,071	0,626

Tabelle 39: Korrelation zwischen der mittleren Konzentration von Sphm und den Parametern des Lipoproteinstoffwechsels, CRP, dem Alter und dem BMI in der Kontrollgruppe vor der Einnahme der Testmahlzeit (t= 0).

In der Kontrollgruppe bestand zum Zeitpunkt t= 0 eine starke Korrelation zwischen Sphm und LDL-C (r= 0,672, p< 0,001) und Cholesterin (r= 0,600, p< 0,001).

KHK-Gruppe

Sphm t= 0	Anzahl der Messwerte (n)	Korrelationskoeffizient nach Pearson (r)	statistische Signifikanz (p)
Alter	50	0,255	0,074
BMI	50	0,041	0,779
PLTP	47	0,199	0,179
Cholesterin	50	0,647	< 0,001
HDL-C	50	0,022	0,877
LDL-C	50	0,685	< 0,001
Triglyzeride	50	0,293	0,039
CRP	50	0,187	0,192

Tabelle 40: Korrelation zwischen der mittleren Konzentration von Sphm und den Laborparametern des Lipoproteinstoffwechsels, CRP, dem Alter und dem BMI in der Gruppe der Probanden mit KHK vor der Einnahme der Testmahlzeit (t= 0).

In der KHK-Gruppe bestand zum Zeitpunkt 0 eine schwache Korrelation zwischen Sphm und TG ($r= 0,293$, $p= 0,039$). Sphm korrelierte zu diesem Zeitpunkt stark mit Cholesterin ($r= 0,647$, $p< 0,001$) und mit LDL-C ($r= 0,685$, $p< 0,001$).

Diabetes mellitus-Gruppe

Sphm t= 0	Anzahl der Messwerte (n)	Korrelationskoeffizient nach Pearson (r)	statistische Signifikanz (p)
Alter	50	-0,123	0,396
BMI	50	0,210	0,887
PLTP	50	-0,008	0,956
Cholesterin	50	0,767	< 0,001
HDL-C	50	0,106	0,463
LDL-C	50	0,636	< 0,001
Triglyzeride	50	0,456	0,001
CRP	50	0,065	0,654

Tabelle 41: Korrelation zwischen der mittleren Konzentration von Sphm und den Parametern des Lipoproteinstoffwechsels, CRP, dem Alter und dem BMI in der Gruppe der Probanden mit Diabetes mellitus vor Einnahme der Testmahlzeit (t= 0).

In der Gruppe der Probanden mit Diabetes mellitus bestand eine starke Korrelation vor der Testmahlzeit sowohl zwischen Sphm und Cholesterin ($r= 0,767$, $p< 0,001$) als auch zwischen Sphm und LDL-C ($r= 0,636$, $p< 0,001$). Zwischen Sphm und TG ($r= 0,456$, $p= 0,001$) bestand eine moderate Korrelation.

3.4.3 Alle Gruppen vier Stunden nach der Einnahme der Testmahlzeit (t= 4)

Sphm t= 4	Anzahl der Messwerte (n)	Korrelationskoeffizient nach Pearson (r)	statistische Signifikanz (p)
PLTP	146	-0,126	0,129
Cholesterin	146	0,576	< 0,001
HDL-C	145	0,107	0,199
LDL-C	131	0,649	< 0,001
Triglyzeride	145	0,312	< 0,001
CRP	146	-0,015	0,859

Tabelle 42: Korrelation zwischen der mittleren Konzentration von Sphm und den Laborparametern des Lipoproteinstoffwechsels sowie CRP bezogen auf alle 3 Gruppen zum Zeitpunkt vier Stunden nach Einnahme der Testmahlzeit (t= 4).

In der Gesamtgruppe bestand zum Zeitpunkt 4 Stunden eine moderate Korrelation zwischen Sphm und TG ($r= 0,312$, $p< 0,001$). Eine starke Korrelation wurde zwischen Sphm und LDL-C ($r= 0,649$, $p< 0,001$) gefolgt von Sphm und Cholesterin ($r= 0,576$, $p< 0,001$) errechnet. Von 14 Probanden mit TG-Konzentrationen > 400 mg/dl wurde zu diesem Zeitpunkt kein LDL errechnet (5 Kontrollprobanden, 4 KHK- und 5 DM-Probanden).

3.4.4 Einzelne Gruppen zum Zeitpunkt vier Stunden postprandial (t= 4)

Kontrollgruppe

Sphm t= 4	Anzahl der Messwerte (n)	Korrelationskoeffizient nach Pearson (r)	statistische Signifikanz (p)
PLTP	48	-0,015	0,918
Cholesterin	49	0,345	0,015
HDL-C	48	-0,233	0,111
LDL-C	43	0,548	< 0,001
Triglyzeride	48	0,345	0,016
CRP	49	0,123	0,400

Tabelle 43: Korrelation zwischen der mittleren Konzentration von Sphm und den Laborparametern des Lipoproteinstoffwechsels sowie CRP in der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt vier Stunden nach Einnahme der Testmahlzeit (t= 4).

In der Kontrollgruppe bestand zum Zeitpunkt 4 Stunden zwischen Sphm und LDL-C ($r= 0,548$, $p< 0,001$) eine starke Korrelation. Sowohl zwischen Sphm und den TG ($r= 0,345$, $p= 0,016$) als auch zwischen Sphm und Cholesterin ($r= 0,345$, $p= 0,015$) ließ sich eine moderate Korrelation errechnen.

KHK-Gruppe

Sphm t= 4	Anzahl der Messwerte (n)	Korrelationskoeffizient nach Pearson (r)	statistische Signifikanz (p)
PLTP	49	-0,211	0,145
Cholesterin	48	0,589	< 0,001
HDL-C	48	0,093	0,531
LDL-C	44	0,582	< 0,001
Triglyzeride	48	0,165	0,262
CRP	48	0,285	0,050

Tabelle 44: Korrelation zwischen der mittleren Konzentration von Sphm und den Laborparametern des Lipoproteinstoffwechsels sowie CRP in der Gruppe der Probanden mit KHK zum Zeitpunkt vier Stunden nach Einnahme der Testmahlzeit (t= 4).

In der KHK-Gruppe bestand zum Zeitpunkt 4 Stunden eine starke Korrelation sowohl zwischen Sphm und Cholesterin ($r= 0,589$, $p< 0,001$) als auch zwischen Sphm und LDL-C ($r= 0,582$, $p< 0,001$).

Diabetes mellitus-Gruppe

Sphm t= 4	Anzahl der Messwerte (n)	Korrelationskoeffizient nach Pearson (r)	statistische Signifikanz (p)
PLTP	49	-0,089	0,542
Cholesterin	49	0,593	< 0,001
HDL-C	49	0,130	0,374
LDL-C	44	0,646	< 0,001
Triglyzeride	49	0,350	0,014
CRP	49	-0,019	0,898

Tabelle 45: Korrelation zwischen der mittleren Konzentration von Sphm und den Laborparametern des Lipoproteinstoffwechsels und CRP in der Gruppe der Probanden mit Diabetes mellitus zum Zeitpunkt vier Stunden nach Einnahme der Testmahlzeit (t= 4).

In der Diabetes mellitus-Gruppe korrelierte Sphm stark sowohl mit LDL-C ($r= 0,646$, $p< 0,001$) als auch mit Cholesterin ($r= 0,593$, $p< 0,001$). Eine moderate Korrelation lag zwischen Sphm und den TG ($r= 0,350$, $p= 0,014$) vor.

3.4.5 Alle Gruppen acht Stunden nach der Einnahme der Testmahlzeit (t= 8)

Sphm t= 8	Anzahl der Messwerte (n)	Korrelationskoeffizient nach Pearson (r)	statistische Signifikanz (p)
PLTP	147	-0,118	0,153
Cholesterin	148	0,587	< 0,001
HDL-C	147	0,128	0,122
LDL-C	133	0,609	< 0,001
Triglyzeride	147	0,327	< 0,001
CRP	147	0,048	0,561

Tabelle 46: Korrelation zwischen der mittleren Konzentration von Sphm und den Laborparametern des Lipoproteinstoffwechsels sowie CRP bezogen auf alle 3 Gruppen zum Zeitpunkt acht Stunden nach Einnahme der Testmahlzeit (t= 8).

Im Gesamtkollektiv bestand zum Zeitpunkt 8 Stunden unverändert zu allen vorangegangenen Zeitpunkten eine starke Korrelation sowohl zwischen Sphm und Cholesterin ($r= 0,587$, $p< 0,001$) als auch zwischen Sphm und LDL-C ($r= 0,609$, $p< 0,001$). Die TG korrelierten moderat mit Sphm ($r= 0,327$, $p< 0,001$). Von 14 Probanden mit TG-Konzentrationen > 400 mg/dl wurde zu diesem Zeitpunkt kein LDL errechnet (3 Kontrollprobanden, 1 KHK- und 10 DM-Probanden).

3.4.6 Einzelne Gruppen zum Zeitpunkt acht Stunden postprandial (t= 8)

Kontrollgruppe

Sphm t= 8	Anzahl der Messwerte (n)	Korrelationskoeffizient nach Pearson (r)	statistische Signifikanz (p)
PLTP	50	0,075	0,606
Cholesterin	50	0,563	< 0,001
HDL-C	49	-0,379	0,007
LDL-C	46	0,622	< 0,001
Triglyzeride	49	0,438	0,002
CRP	49	0,193	0,183

Tabelle 47: Korrelation zwischen der mittleren Konzentration von Sphm und den Laborparametern des Lipoproteinstoffwechsels sowie CRP in der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt acht Stunden nach Einnahme der Testmahlzeit (t= 8).

In der Kontrollgruppe bestand zum Zeitpunkt 8 Stunden sowohl zwischen Sphm und Cholesterin ($r= 0,563$, $p< 0,001$) als auch zwischen Sphm und LDL-C ($r= 0,622$, $p<0,001$) eine starke Korrelation. Sphm korrelierte moderat mit den TG ($r= 0,438$, $p= 0,002$). Ein moderater negativer Korrelationskoeffizient wurde zwischen Sphm und HDL-C ($r= -0,379$, $p= 0,007$) gemessen.

KHK-Gruppe

Sphm t= 8	Anzahl der Messwerte (n)	Korrelationskoeffizient nach Pearson (r)	statistische Signifikanz (p)
PLTP	48	-0,250	0,087
Cholesterin	48	0,540	< 0,001
HDL-C	48	-0,074	0,619
LDL-C	47	0,586	< 0,001
Triglyzeride	48	0,133	0,369
CRP	48	0,300	0,038

Tabelle 48: Korrelation zwischen der mittleren Konzentration von Sphm und den Laborparametern des Lipoproteinstoffwechsels sowie CRP in der Gruppe der Probanden mit KHK zum Zeitpunkt acht Stunden nach Einnahme der Testmahlzeit (t= 8).

In der KHK-Gruppe bestand zum Zeitpunkt 8 Stunden eine moderate Korrelation zwischen Sphm und CRP ($r= 0,300$, $p= 0,038$). Unverändert stark korrelierte sowohl Sphm mit Cholesterin ($r= 0,540$, $p< 0,001$) als auch mit LDL-C ($r= 0,586$, $p< 0,001$).

Diabetes mellitus-Gruppe

Sphm t= 8	Anzahl der Messwerte (n)	Korrelationskoeffizient nach Pearson (r)	statistische Signifikanz (p)
PLTP	49	-0,119	0,416
Cholesterin	50	0,673	< 0,001
HDL-C	50	0,337	0,017
LDL-C	40	0,657	< 0,001
Triglyzeride	50	0,349	0,013
CRP	50	-0,022	0,882

Tabelle 49: Korrelation zwischen der mittleren Konzentration von Sphm und den Laborparametern des Lipoproteinstoffwechsels sowie CRP in der Gruppe der Patienten mit Diabetes mellitus acht Stunden nach Einnahme der Testmahlzeit (t= 8).

In der Gruppe der Probanden mit Diabetes mellitus bestand zum Zeitpunkt 8 Stunden eine starke Korrelation sowohl zwischen Sphm und Cholesterin ($r = 0,673$, $p < 0,001$), als auch Sphm und LDL-C ($r = 0,657$, $p < 0,001$). Moderat korrelierten sowohl Sphm mit den TG ($r = 0,349$, $p = 0,013$) als auch - im Gegensatz zur KHK- und Kontrollgruppe - Sphm und HDL-C ($r = 0,337$, $p = 0,017$).

4 Diskussion

4.1 Aktivität von Phospholipid-Transferprotein im postprandialen Stoffwechsel und seine Rolle in der Atherosklerose

In der vorliegenden Arbeit wurde zum ersten Mal der postprandiale Verlauf der Aktivität des Phospholipid-Transferproteins über acht Stunden bei Gesunden, Probanden mit koronarer Herzerkrankung und bei insulinbehandelten Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht. Nüchtern hatten die Probanden mit DM die niedrigste mittlere Aktivität für PLTP, die höchste besaßen die Probanden mit KHK, dazwischen lagen die Werte der Gesunden (Abb. 5, S. 27, Tab. 5, S. 28). Die Gruppe der KHK-Probanden unterschied sich zu jedem Messzeitpunkt signifikant von denen mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus (Tab. 7, S. 28). Im zeitlichen Verlauf über acht Stunden lag die Aktivität von PLTP in der Gruppe der Probanden mit KHK nüchtern signifikant und im weiteren Verlauf tendenziell höher als in der gesunden Kontrollgruppe.

Da in dieser Untersuchung die Aktivität von PLTP zwischen Gesunden und an KHK Erkrankten nüchtern signifikant unterschiedlich war, scheint der Nüchternwert nach diesen Ergebnissen als Prädiktor eines erhöhten atherosklerotischen Risikos herangezogen werden zu können. Für die an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankten Probanden zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu den Gesunden, so dass für diese Erkrankung die PLTP-Aktivität nüchtern nicht als Risikomarker geeignet zu sein scheint.

Entscheidender ist möglicherweise die postprandiale Entwicklung der PLTP-Aktivität in den Untergruppen. Während sich die mittlere Aktivität von PLTP nach 4 Stunden bei den Probanden mit KHK parallel zu den Gesunden fast verdreifacht hatte, stieg sie bei den Probanden mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus Typ 2 nur zögerlich an (Abb. 5, S. 27, Tab. 5, S. 28). Dieser postprandiale Anstieg der Aktivität von PLTP bei den KHK-Probanden und den Gesunden könnte Ausdruck eines im Vergleich zu den Diabetikern beschleunigten Lipoproteinmetabolismus sein, indem die Aktivität von PLTP an den erhöhten Bedarf angepasst wird. Dies scheint nicht für insulinbehandelte Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu gelten. Bekannt ist, dass PLTP eine Schlüsselfunktion im Metabolismus von postprandial im Blut vorzufindenden, pro-atherosklerotischen Chylomikronen besitzt, indem es deren Zusammensetzung modifiziert und dadurch den Metabolismus beeinflusst. Demzufolge könnte ein Aspekt des erhöhten atherosklerotischen Risikos bei Diabetikern der gestörte PLTP/Chylomikronen-

Metabolismus sein, so dass atherogene Lipoproteine sich länger in der Blutbahn befinden und ihre pro-atherosklerotische Wirkung entfalten können (105, 106).

Aus den zuvor publizierten Studien liegen nur Ergebnisse zu Patienten vor, die in der Auswahl der Kollektive nicht zwischen dem alleinigen Vorliegen einer KHK und DM mit KHK unterschieden. In einer Vorstudie in der nur nüchtern Blutproben bestimmt wurden, war die Aktivität von PLTP bei Patienten mit KHK (25,5 pmol/μl/h, n= 1102) gegenüber gesunden Kontrollpersonen (22,4 pmol/μl/h, n= 444) signifikant erhöht ($p < 0,001$) (107). Diese Signifikanz bestätigte sich in den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Die mittlere Aktivität von PLTP lag nüchtern bei KHK höher (71,0 pmol/μl/h, n= 47) als die mittlere Aktivität der gesunden Kontrollen (54,0 pmol/μl/h, n= 50, $p = 0,032$) (Tab. 5, S. 28).

Die mittlere Aktivität von PLTP sank nach 8 Stunden bei den KHK-Probanden und den Gesunden fast ebenso schnell, wie sie zunächst angestiegen war und wich weiterhin signifikant von der PLTP-Aktivität der Diabetiker ab. Hingegen setzte sich der träge Anstieg der mittleren Aktivität von PLTP bei den Diabetikern auch nach 8 Stunden fort.

Eine Erklärung für die unerwartet niedrige Aktivität von PLTP nüchtern in der Gruppe der Probanden mit DM könnte in der hohen Rate (66%) an eingenommenen Statinen liegen. In einer Studie zeigte sich, dass Atorvastatin die Aktivität von PLTP bei Patienten mit Diabetes mellitus senkte (55). Unklar ist, warum die Probanden mit KHK (96% Statineinnahme) nüchtern höhere Werte der Aktivität von PLTP als die Gesunden aufwiesen. Möglicherweise können Statine bei koronarer Herzerkrankung ohne Diabetes mellitus die Aktivität von PLTP wenig beeinflussen. Dies erscheint auf Grund zweier Arbeiten plausibel: Zum einen konnte in einer kleinen Studie an Patienten mit KHK kein Einfluss von Simvastatin auf die Aktivität von PLTP mit niedrigem HDL-C nachgewiesen werden (58), zum anderen zeigte sich in einer grossen Fall-Kontroll-Studie an 1102 akut an KHK Erkrankten versus 444 gesunden Kontrollen keine Assoziation der Statineinnahme mit der PLTP-Aktivität. In der gleichen Studie wies die mit Statinen behandelte Gruppe mit nachgewiesener KHK in dem Viertel mit der höchsten PLTP-Aktivität die höchste kardiovaskuläre Mortalität auf ($p = 0,019$) (107, 108).

Es ist gezeigt worden, dass die Molekülmasse von PLTP beim nicht insulinbehandeltem Diabetes mellitus Typ 2 im Plasma im Vergleich zum Plasma von Gesunden erhöht ist (109). Dies ist kein Widerspruch zu den vorliegenden Ergebnissen, da die inaktive Form des PLTP eine dreimal so große Molekülmasse wie die aktive hat und die inaktive Molekülmasse 70% des gesamten PLTP im Plasma ausmacht. Bedeutend für die Wirkung im Lipoproteinmetabolismus ist jedoch die Aktivität des PLTP, die sich nur auf einen geringen Anteil der Masse auswirkt. In der vorliegenden Arbeit wurde nur die Aktivität von PLTP und nicht die Molekülmasse bestimmt.

Seit 2001 ist bekannt, dass die vollständige Abwesenheit von PLTP in genetisch veränderten Mäusen zu einer verminderten Ausprägung von Atherosklerose im Biopsat der Aorta dieser Mäuse führt (49, 110). Folglich könnte eine medikamentöse Senkung der PLTP-Aktivität therapeutisch von Nutzen sein. Auf der anderen Seite können Ergebnisse aus tierexperimentellen Ansätzen nicht unbedingt auf den Menschen übertragen werden.

Die Rolle des PLTP insbesondere in der Fragestellung hinsichtlich eines „Risikomarkers“ für atherosklerotische Erkrankungen ist widersprüchlich. Während für die koronare Herzerkrankung nüchtern eine hohe PLTP-Aktivität mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer koronaren Atherosklerose assoziiert werden konnte (107), konnte für die periphere Atherosklerose Gegenteiliges gezeigt werden (111).

Eventuell ist die Bestimmung der Nüchtern-Plasmawerte der PLTP-Aktivität nicht geeignet das Risiko einer Atherosklerose vollständig widerzuspiegeln, aussagekräftiger wäre unter Umständen die Messung der PLTP-Aktivität in der Intima oder postprandial. Obwohl erst kürzlich nachgewiesen wurde, dass die Aktivität von PLTP im Plasma mit der Konzentration von HDL-C bei hämodialysierten Patienten korrelierte und erhöht bei diesen Patienten nachweisbar war, hatte die erhöhte Aktivität von PLTP keinen Einfluss auf die Mortalität (112).

Erstaunlich war in der vorliegenden Arbeit, dass sich die Gruppe der Probanden mit DM so deutlich im Verlauf der PLTP-Aktivität von der Gruppe mit KHK unterschied, obwohl 66% der Diabetiker ebenfalls unter einer KHK litten. Dies lässt vermuten, dass der Lipoproteinmetabolismus der beiden Gruppen sich grundsätzlich voneinander unterscheidet. Die bis dato vorliegenden humanen Studien zur Rolle des PLTP in atherosklerotischen Krankheitsbildern waren mit kleinen Gruppen durchgeführt und widersprachen sich zum Teil in ihren Ergebnissen (Kap. 1.3.1, S. 9 und 1.3.2, S. 9) (47, 58, 109, 113, 114, 115, 116).

Der in der vorliegenden Studie aufgezeigte, protrahierte Anstieg der PLTP Aktivität bis 8 Stunden nach der Mahlzeit bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 hat in der Pathogenese der KHK als pro-atherogener Faktor möglicherweise eine größere Bedeutung als die initial auffällig niedrige PLTP-Aktivität, die nüchtern bei diesen Probanden gemessen wurde. Die kontrovers diskutierten Ergebnisse resultieren jedoch auch aus den unterschiedlichen Messmethoden in den anderen Studien. In einigen Studien wurde die PLTP-Masse im Serum gemessen, in anderen die viel aussagekräftigere Aktivität von PLTP als Parameter eingesetzt (Kap. 1.3, S. 8) (117), so wie auch in der vorliegenden Studie.

Andere humane Studien zeigten, dass PLTP in Atheromen nachweisbar ist, dass diese in den Plaques vorliegende Form des PLTP den Lipoproteinmetabolismus auch in der

atherosklerotischen Plaque beeinflusst, und dass PLTP von Plaque-Makrophagen und -Schaumzellen gebildet wird, Mechanismen, die die pro-atherogene Rolle des PLTP bei Menschen unterstreichen (52, 118).

Insgesamt könnte die Geschwindigkeit des postprandialen Absinkens der Aktivität von PLTP ein Marker für den Ausprägungsgrad einer Fettstoffwechselstörung sein, der Peak nach 4 Stunden wäre hierbei nicht geeignet, sondern es müssten eventuell längere Zeiträume nach Nahrungsaufnahme als Messzeitpunkt gewählt werden. Da der postprandiale Wert in der vorliegenden Studie nach 8 Stunden bei Probanden mit DM weiter angestiegen war, wäre potentiell wesentlich später der nüchtern Ausgangswert erreicht worden. Diabetes mellitus ist somit auch als eine Erkrankung mit verzögertem postprandialem PLTP-Stoffwechsel anzusehen. Dies könnte hypothetisch mit einem erhöhten atherosklerotischen Risiko bei diesen Patienten assoziiert sein.

4.2 Korrelationen der übrigen Laborparameter

In unserer Studie ließ sich nur in der Gruppe der gesunden Probanden zum Zeitpunkt nüchtern ($r = -0,277$, $p = 0,054$) und nach 8 Stunden ($r = -0,266$, $p = 0,064$) zwischen der Aktivität von PLTP und dem HDL-C tendenziell eine Assoziation darstellen. Dieser negative Trend könnte einen erhöhten Umsatz des HDL-Cholesterins durch Anwesenheit von PLTP aufzeigen. Dies war ebenfalls in transgenen Mausmodellen im Sinne einer erhöhten anti-atherogenen Potenz von HDL-C nachgewiesen worden (119, 120). Außer diesem beschriebenen Trend, gab es keine Korrelationen zwischen der Aktivität von PLTP und den übrigen gemessenen Laborparametern.

Wie in der Studie von Schlitt et al. aus dem Jahre 2003 (107) waren die Plasmakonzentrationen für Gesamtcholesterin und HDL-C im postprandialen Verlauf unverändert. Da LDL-C im Rahmen der Routinediagnostik mittels der Friedewald-Formel errechnet wurde und somit von der Triglyzeridkonzentration abhängig war, war dessen Verlauf postprandial nicht sinnvoll zu interpretieren.

Als weiterer, potentiell in das Krankheitsbild der Atherosklerose involvierter Mechanismus war eine Assoziation des PLTP zu den postprandial erhöhten, triglyzeridreichen Lipoproteinen in Mausmodellen gezeigt worden (49). In der vorliegenden Arbeit kam es zu einem signifikanten Anstieg der TG nach Einnahme der fettreichen Mahlzeit nach 4 Stunden bei den Gesunden ($p = 0,023$), bei den KHK-Probanden ($p < 0,001$) und bei den Diabetikern ($p < 0,001$) (Abb. 7, S. 31; Tab. 12, S. 32). Nach 8 Stunden sanken die TG

leicht signifikant bei den KHK-Probanden ($p= 0,022$). In der Gruppe der Diabetiker stiegen die TG nach 8 Stunden weiterhin signifikant an ($p= 0,002$). Eine verzögerte Triglyzeridclearance wurde auch schon früher bei Patienten mit Diabetes mellitus und Insulinresistenz beschrieben (121). Ebenso wie bei der Aktivität von PLTP kam es nur in der Gruppe der insulinbehandelten Diabetiker postprandial nach 8 Stunden zu einem weiteren Anstieg der Triglyzeride, während diese in den anderen Gruppen zur gleichen Zeit bereits wieder abfielen. Dies unterstreicht die zuvor diskutierte, potentielle Assoziation des PLTP mit den (triglyzeridreichen) Chylomikronen bei Diabetes mellitus.

Die Bedeutung der Triglyzeride in der Atherosklerose wird zunehmend als postprandiales Phänomen verstanden. In einer erst kürzlich veröffentlichten über 26 Jahre laufenden Studie an 13.981 Probanden wurde gezeigt, dass die postprandial und weniger die nüchtern gemessenen Werte für TG mit einem erhöhten Risiko an einem Myokardinfarkt oder an einer KHK zu erkranken oder zu versterben assoziiert waren. Je höher die postprandialen Konzentrationen für TG lagen, desto höher war die kumulative Inzidenz für diese Erkrankungen. Als postprandial galt hierbei ein Abstand zur letzten Mahlzeit von 1-7 Stunden (122). Bezüglich der Nüchternmessung der Triglyzeride im Hinblick auf die Entwicklung oder den Progress einer atherosklerotischen Erkrankung sind die Daten jedoch widersprüchlich (123). Die Vorteile der postprandialen Messung der TG liegen auch darin, dass sie Patienten mit einem hohen Risiko demaskiert, die in den nüchtern gemessenen Konzentrationen für TG noch normale Werte zeigen. Bisher werden die Blutentnahmen standardisiert in der ambulanten und stationären Diagnostik immer im Nüchternzustand durchgeführt. Diese Gewohnheit verdeckt nach diesen neuen Erkenntnissen einen Teil der am stärksten gefährdeten Patienten. Aussagekräftiger bezüglich der Abschätzung des atherosklerotischen Risikoprofils an Hand der Triglyzerid- (oder PLTP-) Bestimmung wäre demnach eine postprandiale Blutentnahme etwa 4 Stunden nach Einnahme einer Mahlzeit (122). In der vorliegenden Arbeit stieg die PLTP-Aktivität in der Gruppe mit Diabetes mellitus noch bis 8 Stunden nach der Mahlzeit an, was sogar einen noch späteren Entnahmezeitpunkt bei dieser Patientengruppe nahelegt.

Im Gegensatz zu allen bis dahin durchgeführten Studien, unterschied sich in unserer Studie die Gruppe mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus deutlich sowohl nüchtern als auch im zeitlichen Verlauf von den beiden übrigen Gruppen bezüglich der Aktivität von PLTP und der Konzentration der Triglyzeride und somit der Clearance der triglyzeridreichen Lipoproteine. Möglicherweise könnte man das kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 am genauesten mit einer postprandialen TG- (PLTP-) Bestimmung erfassen.

4.3 Sphingomyelin im postprandialen Lipoproteinmetabolismus

In der vorliegenden Arbeit wurde zum ersten Mal der postprandiale Verlauf der Konzentration von Sphingomyelin im Plasma über acht Stunden von Gesunden, von Probanden mit KHK und von Probanden mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus untersucht. Die Ausgangswerte für Sphm unterschieden sich in den Probandengruppen signifikant voneinander, wobei die gesunden Kontrollpersonen die höchsten (75,1 mg/dl) und die Probanden mit KHK die niedrigsten Ausgangswerte (52,9 mg/dl) hatten (Abb. 6, S. 29; Tab. 8, S. 30). In den im Jahre 2000 von Jiang et al. (66) und 2006 von Schlitt et al. (85) veröffentlichten Studien war die mittlere Konzentration für Sphingomyelin bei KHK-Patienten nüchtern jeweils signifikant höher als bei den Gesunden (Jiang et al.: 51,8 mg/dl (KHK) versus 44,9 mg/dl (Gesunde), Schlitt et al.: 60 mg/dl (KHK) versus 49 mg/dl (Gesunde)). Dieser Widerspruch zur vorliegenden Arbeit soll im Folgenden diskutiert werden. Die Kontrollgruppen der oben genannten Studien und der vorliegenden Studie hatten vergleichbare Ein- und Ausschlusskriterien (66, 85). Bezüglich der KHK-Gruppen bestanden jedoch Unterschiede. Während in den beiden historischen Studien vor einer Herzkatheteruntersuchung bei einem akutem Koronarsyndrom oder stabiler Angina pectoris Blut zur Bestimmung von PLTP und Sphm abgenommen wurde, die Patienten somit zu diesem Zeitpunkt noch keiner operativen oder interventionellen Therapie unterzogen waren, waren in der vorliegenden Arbeit die Probanden der KHK-Gruppe zu 28% kürzlich am Herzen operiert (ACB-OP), hatten zu 84% einen frischen Myokardinfarkt erlitten, oder hatten sich zu 74% in den letzten 6 Wochen einer koronaren Intervention unterzogen. Weiterhin waren alle Patienten dieser Arbeit nicht in einem akuten Krankheitsstadium, sondern in einer stabilen Situation in der Rehabilitationsklinik. Dies mag hypothetisch die Unterschiede erklären. Eine weitere Ursache könnte darin bestehen, dass die bereits eingeleitete medikamentöse Therapie mit Statinen der koronaren Herzkrankheit die Konzentration von Sphingomyelin erniedrigte. Da Sphingomyelin als Risikofaktor für Atherosklerose bekannt ist, könnte durch eine Senkung dieses Markers das Risiko für eine Progression der KHK in der vorliegenden Arbeit bei den betroffenen Probanden reduziert worden sein.

Die Gruppe der Probanden mit Diabetes mellitus hatte nüchtern (63,8 mg/dl, n= 50) signifikant höhere Konzentrationen von Sphingomyelin als die Probanden mit KHK (52,9 mg/dl, n= 50, p= 0,002). Die höchsten Werte wiesen die Kontrollen (75,1 mg/dl) auf, die signifikant über den Messwerten der Probanden mit DM (p= 0,001) und KHK (p< 0,001) lagen (Abb. 6, S. 29; Tab. 8 und 10, S. 30). Nach 4 Stunden stiegen die mittleren Werte für Sphm sowohl beim DM (72,6 mg/dl, n= 49, p= 0,025) als auch bei den

gesunden Kontrollen (84,2 mg/dl, n= 49, p= 0,020) signifikant an. In der Gruppe mit KHK bestand der Anstieg (58,3 mg/dl, n= 49, p= 0,081) nur tendenziell. Aus einer vorangegangenen Studie mit der gleichen Zusammensetzung der Testmahlzeit wie in der vorliegenden Studie, konnte ein signifikanter Anstieg der Plasmakonzentration von Sphm nach 3 Stunden bei gesunden Probanden verzeichnet werden (104). In der vorliegenden Arbeit unterschieden sich die bisher nicht als eigene Gruppe untersuchten Probanden mit DM signifikant von allen anderen Gruppen. Bekanntermaßen liegt beim DM eine tiefgreifende Störung des Lipoproteinmetabolismus vor als bei Patienten ohne DM (97, 98).

Erstaunlich war jedoch, dass die Gesunden die höchsten Werte für Sphingomyelin aufwiesen. Eine mögliche Erklärung liegt an der signifikanten starken Korrelation zwischen den Sphm-Werten und den LDL-Konzentrationen in allen Gruppen zu allen Zeitpunkten und der signifikant erhöhten LDL-C-Werte in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$) (Abb. 10, S. 37; Tab. 20 bis 22, S. 38). Die signifikant niedrigeren LDL-C Konzentrationen in der Gruppe mit DM und der Gruppe mit KHK schienen hierbei mit der hohen Rate eingenommener Statine (KHK: 96%, DM: 66%) assoziiert zu sein (Tab. 4, S. 25; Tab. 20 und 21, S. 38).

In der vorliegenden Studie gab es bei den KHK-Probanden einen signifikanten Anstieg der mittleren Konzentration für Sphingomyelin ($p = 0,004$) über den Zeitraum von 8 Stunden. Ganz anders entwickelte sich die mittlere Plasmakonzentration für Sphm in der Kontrollgruppe. Nach 4 Stunden stieg sie signifikant an ($p = 0,020$), um dann nach 8 Stunden wieder signifikant abzusinken ($p = 0,002$). In der Gruppe der Diabetiker nahm der Wert nach 4 Stunden zunächst signifikant zu ($p = 0,025$) und blieb bis nach 8 Stunden auf hohem Niveau unverändert bestehen ($p = 0,079$) (Abb. 6, S. 29; Tab. 9 und 10, S. 30).

Obwohl in früheren Studien (85, 104) nur eine schwache Korrelation zwischen Sphingomyelin und Cholesterin nachgewiesen werden konnte, war in dieser Studie eine starke Korrelation in allen 3 Gruppen zu fast allen Zeitpunkten nachweisbar. Bei den gesunden Kontrollen korrelierte Sphm nüchtern ($r = 0,600$) und nach 8 Stunden ($r = 0,563$) stark mit Cholesterin, in der KHK-Gruppe nüchtern ($r = 0,647$), nach 4 Stunden ($r = 0,589$) und nach 8 Stunden ($r = 0,540$). In der Gruppe mit DM war die starke Korrelation nüchtern ($r = 0,767$), nach 4 Stunden ($r = 0,593$) und nach 8 Stunden ($r = 0,673$) messbar ($p < 0,001$) (Kap. 3.4, S. 53 - 64). In einer Arbeit aus 2005 wurde berichtet, dass Sphingomyelin die Absorption von Cholesterin im Dünndarm hemmt. Ein Einfluss auf die körpereigene Cholesterinbiosynthese wurde nicht beschrieben und widerspricht der bei uns gemessenen Korrelation folglich nicht (124).

Im Gegensatz zur KHK- und Kontrollgruppe besteht in der DM-Gruppe nach 8 Stunden eine moderate Korrelation zwischen Sphm und HDL-C ($r = 0,337$, $p = 0,017$). Bei den Gesunden zeigte sich hingegen ein Trend hinsichtlich einer negativen Assoziation zwischen Sphingomyelin und HDL-C nach 8 Stunden ($r = -0,379$, $p = 0,070$), was auf einen komplett anderen Lipoproteinmetabolismus in den Untergruppen hinweist.

In den bisherigen Veröffentlichungen (85) war die Korrelation zwischen Sphm und den TG nüchtern bei den an KHK erkrankten Probanden ($n = 1102$, $r = 0,320$, $p < 0,001$) stärker ausgeprägt als bei den Gesunden ($n = 444$, $r = 0,010$, $p < 0,001$). In der vorliegenden Studie gab es zum Zeitpunkt $t = 0$ nur in der Diabetes-Gruppe eine moderate Korrelation zwischen Sphm und den TG ($r = 0,456$, $p = 0,001$). Zum Zeitpunkt $t = 4$ korrelierten Sphm und TG ebenfalls moderat in der DM-Gruppe ($r = 0,350$, $p = 0,014$) und in der Kontrollgruppe ($r = 0,345$, $p = 0,016$). Zum Zeitpunkt $t = 8$ ließ sich eine moderate Korrelation zwischen Sphm und den TG erneut in der DM ($r = 0,349$, $p = 0,013$) und in der Kontrollgruppe ($r = 0,438$, $p = 0,002$) nachweisen. Es kann angenommen werden, dass die in der vorliegenden Studie eingenommenen Statine die Korrelation zwischen Sphm und den TG vor allem der Probanden mit KHK beeinflussten (Statineinnahme 96%). Denn Statine verändern den Lipoproteinstoffwechsel und senken mäßig die Konzentration von TG im Plasma (125). Letztendlich ist jedoch nicht zu klären, wodurch die Widersprüche hinsichtlich der vorliegenden Ergebnisse zum Sphm im Vergleich zu den bereits publizierten Studien verursacht sind.

5 Zusammenfassung

Im Gegensatz zu der bisher überwiegend publizierten Literatur stand im Mittelpunkt dieser Arbeit der postprandiale Lipoproteinmetabolismus, der zwischen Probanden mit koronarer Herzkrankheit, Probanden mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus und Gesunden über acht Stunden nach Einnahme einer fettreichen Mahlzeit verglichen wurde. Besonderes Augenmerk wurde bei den 150 Probanden auf die Konzentration von Sphingomyelin im Plasma und auf die Aktivität von PLTP im Plasma vor Einnahme sowie vier und acht Stunden nach der Einnahme einer Mahlzeit gelegt.

Die in Kapitel 1.6 formulierten Fragen lassen sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit folgendermaßen beantworten:

1. Wie verhält sich die Aktivität von PLTP im zeitlichen Verlauf vor und nach einer fettreichen Mahlzeit bei Gesunden, bei Probanden mit einer Koronaren Herzkrankung und bei insulinbehandelten Diabetikern?

Bezüglich der Aktivität des PLTP zeigte insbesondere die Gruppe der Probanden mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus einen überraschenden Verlauf: Patienten mit einem insulinbehandeltem Diabetes mellitus hatten die niedrigsten PLTP-Aktivitäten zum Zeitpunkt nüchtern $t=0$ (im Vergleich zu den gesunden Kontrollen nicht signifikant, im Vergleich zu denen mit Koronarer Herzkrankung signifikant unterschiedlich), während KHK-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen signifikant höhere Nüchtern-Werte hatten. Im postprandialen Verlauf stieg bei den Probanden mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus die Aktivität des PLTP träge aber kontinuierlich bis zum letzten Messwert nach acht Stunden an, während die Aktivität des PLTP der gesunden Probanden parallel zu denen der Probanden mit KHK verlief: Nach einem Peak zum Messzeitpunkt vier Stunden sanken die Werte nach acht Stunden nahezu auf die Ausgangswerte zurück.

2. Wie verhält sich die Plasmakonzentration von Sphingomyelin im zeitlichen Verlauf vor und nach einer fettreichen Mahlzeit bei Gesunden, bei Probanden mit einer Koronaren Herzkrankung und bei insulinbehandelten Diabetikern?

Die Plasmakonzentration für Sphingomyelin unterschied sich signifikant zwischen gesunden Probanden und Probanden mit KHK sowie mit DM. Nüchtern wiesen die Gesunden die höchsten Werte auf, gefolgt von Patienten mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus und denen mit Koronarer Herzkrankung. Im Gegensatz zu den Ergebnissen zum PLTP waren die höchsten Sphingomyelinwerte nach vier Stunden sowohl bei Gesunden als auch bei Diabetikern zu dokumentieren, wobei

in beiden Gruppen diese Werte nach acht Stunden wieder abfielen. Wohingegen es bei den Patienten mit Koronarer Herzerkrankung zu einem langsamen und kontinuierlichen Anstieg der Konzentration von Sphingomyelin über den Beobachtungszeitraum von acht Stunden kam.

3. Gibt es Unterschiede zwischen den Probandengruppen, die mit dem KHK-Risiko assoziiert werden können?

Unter der Annahme einer pro-atherosklerotischen Potenz des PLTP kann aus den vorliegenden Daten abgeleitet werden, dass ein verzögerter, postprandialer PLTP-Metabolismus ein Aspekt des erhöhten atherosklerotischen Risikos bei Patienten mit Diabetes mellitus zu sein scheint. Auch für das Phospholipid Sphingomyelin wurde ein ähnlich verzögerter postprandialer Metabolismus bei den Patienten mit Koronarer Herzerkrankung gefunden, was ebenfalls auf ein erhöhtes atherosklerotisches Risiko hinweisen könnte. Wobei die unterschiedlichen Ergebnisse für die einzelnen Probandengruppen mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nicht weiter zu klären sind.

6 Abkürzungen

ApoA-I	Apolipoprotein A-I
ApoB	Apolipoprotein-B
ACB	Aortokoronare Bypassoperation
Ch	Gesamt-Cholesterin
CRP	C-reaktives Protein
BMI	Body Mass Index
DM	Diabetes mellitus Typ 2
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
FFS	Freie Fettsäuren
HDL	High density lipoprotein
HDL-C	HDL-Cholesterin
HMG-CoA-Reduktase	β -Hydroxy- β -Methyl-Glutaryl-Coenzym A-Reduktase
IDL	Intermediate density lipoprotein
IL-6	Interleukin-6
KHK	Koronare Herzkrankheit
LCAT	Lecithin-Cholesteryl-Acyl-Transferase
LDL	Low density lipoprotein
LDL-C	LDL-Cholesterin
n	absolute Anzahl
PCI	Percutane Coronar Intervention
PLTP	Phospholipid-Transferprotein
PLTP0-Mäuse	PLTP-knock-out-Mäuse
SD	Standardabweichung
Sphm	Sphingomyelin
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TG	Triglyzeride
TNF- α	Tumor Nekrose Faktor- α
VLDL	Very low density lipoprotein
WHO	World Health Organisation

7 Literatur

1. <http://www.thieme.de/GefäÙe/Wandverdickung/S.16>. Abgefragt im Mai 2008.
2. Statistisches Bundesamt Pressestelle, 65180 Wiesbaden, Deutschland, (<http://www.destatis.de/Todesursachen>). Abgefragt im September 2008.
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P Jr, Razak F, Sharma AM, Anand SS; INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27000 participants from 52 countries: a case control study. *Lancet*. 2005;366(9497):1640-9.
5. Kannel WB, Dawber TR, Friedmann GD, Glennon WE, McNamara PM. Risk factors in coronary heart disease. An evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease: The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1964;61:888-99.
6. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-25.
7. Frohlich J, Lear SA. Old and new risk factors for atherosclerosis and development of treatment recommendations. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2002;29(9):838-42.
8. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J*. 1999;138:419-20.
9. Tardy Y, Resnick N, Nagel T, Gimbrone MA Jr, Dewey CF Jr. Shear stress gradients remodel endothelial monolayers in vitro via a cell proliferation-migration-loss cycle. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:3102-6.
10. Witztum JL, Berliner JA. Oxidized phospholipids and isoprostanes in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 1998;9:441-8.
11. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 1998;338:1042-50.
12. Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993;22:1-14.
13. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000;101:1899-906.

14. Cybulsky MI, Gimbrone MA. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science*. 1991;251:788-91.
15. Poston RN, Johnson-Tidey RR. Localized adhesion of monocytes to human atherosclerotic plaques demonstrated in vitro: implications for atherogenesis. *Am J Pathol*. 1996;149:73-80.
16. Li H, Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr, Libby P. An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine-regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endothelium. *Arterioscler Thromb*. 1993;13:197-204.
17. Gu L, Okada Y, Clinton SK, Gerard C, Sukhova GK, Libby P, Rollins BJ. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell*. 1998;2:275-81.
18. Sakaguchi H, Takeya M, Suzuki H, Hakamata H, Kodama T, Horiuchi S, Gordon S, van der Laan LJ, Kraal G, Ishibashi S, Kitamura N, Takahashi K. Role of macrophage scavenger receptors in diet-induced atherosclerosis in mice. *Lab Invest*. 1998;78:423-34.
19. Weissberg PL. Atherogenesis: current understanding of the causes of atheroma. *Heart*. 2000;83:247-52.
20. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*. 1994;89:36-44.
21. Geng YJ, Wu Q, Muszynski M, Hansson GK, Libby P. Apoptosis of vascular smooth muscle cells induced by in vitro stimulation with interferon-gamma, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-1 beta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:19-27.
22. Fuster V. Present concepts of coronary atherosclerosis-thrombosis, therapeutic implications and perspectives. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1997;90 Spec No 6:41-7.
23. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation*. 1994;90:775-8.
24. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1477-82.
25. de Beer FC, Hind CR, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *Br Heart J*. 1982;47:239-43.

26. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in „active“ coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1990;65:168-72.
27. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, Altamura S, Caligiuri G, Monaco C, Rebuffi AG, Ciliberto G, Maseri A. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation.* 1996;94:874-7.
28. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation.* 2000;101:2149-53.
29. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Hafner G, Meyer J. The role of inflammation and infection in acute coronary syndrome. *Herz* 2001;26:9-18.
30. Aus dem Endokrinologie-Modul, Kapitel Lipid- und Lipoproteinstoffwechsel, Universitätsspital Zürich, Autoren: Spinas GA, Lüthi N (<http://www.megru.unizh.ch/j3/module/endokrinologie>). Abgefragt im Mai 2007.
31. Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC. *Biochemie und Pathobiochemie.* 8. Aufl., Springer Medizin Verlag Heidelberg. 2007:32-44.
32. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Wilson JD, Isselbacher KJ, Martin JB in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th Edition, 1998, McGraw-Hill Medical Publishing Division. 2138-9.
33. Stein O, Stein Y. Lipid transfer proteins (LTP) and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2005;178:217-30.
34. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B; ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med.* 2007 22;357(21):2109-22.
35. Tall AR. Plasma high density lipoproteins, metabolism, and relationship to atherosclerosis. *J Clin Invest.* 1990;86:379-84.
36. Rye KA, Clay MA, Barter PJ.. Remodelling of high density lipoproteins by plasma factors. *Atherosclerosis.* 1999;145:227-38.
37. Tall AR, Krumholz S, Olivecrona T, Deckelbaum RJ. Plasma phospholipid transfer protein enhances transfer and exchange of phospholipids between very low density lipoproteins and high density lipoproteins during lipolysis. *J Lipid Res.* 1985;26:842-51.
38. Tollefson JH, Ravnik S, Albers JJ. Isolation and characterization of a phospholipid transfer protein (LTP-II) from human plasma. *J Lipid Res.* 1988;29:1593-602.

39. Tomoichiro O, Takeshi K, Mayumi I, Tohru E. Distribution of phospholipid transfer protein in human plasma: presence of two forms of phospholipid transfer protein, one catalytically active and the other inactive. *J Lipid Res.* 2000;41:1651-7.
40. Huuskonen J, Wohlfahrt G, Jauhainen M, Ehnholm C, Teleman O, Olkkonen VM. *J Lipid Res.* Structure and phospholipid transfer activity of human PLTP: analysis by molecular modeling and site-directed mutagenesis. 1999;40(6):1123-30.
41. Tu AY, Nishida HI, Nishida T. High density lipoprotein conversion mediated by human plasma phospholipid transfer protein. *J Biol Chem.* 1993; 268:23098-105.
42. Ooi EM, Watts GF, Ji J, Rye KA, Johnson AG, Chan DC, Barrett PH. Plasma phospholipid transfer protein activity, a determinant of HDL kinetics in vivo. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 2006;65(6):752-9.
43. Lusa S, Jauhainen M, Metso J, Somerharju P, Ehnholm C. The mechanism of human plasma phospholipid transfer protein-induced enlargement of high-density lipoprotein particles: evidence of particle fusion. *Biochem J.* 1996;313:275-82.
44. Jauhainen M, Ehnholm C. Determination of human plasma phospholipid transfer protein mass and activity. *Methods.* 2005;36(2):97-101.
45. Vikstedt R, Ye D, Metso J, Hildebrand RB, Van Berkel TJ, Ehnholm C, Jauhainen M, Van Eck M. Macrophage phospholipid transfer protein contributes significantly to total plasma phospholipid transfer activity and its deficiency leads to diminished atherosclerotic lesion development. *Arterioscl Thromb Biol.* 2007;27(3):578-86.
46. Jiang XC, Bruce C, Mar J, Lin M, Ji Y, Francone OL, Tall AR. Targeted mutation of plasma phospholipid transfer protein gene markedly reduces high-density lipoprotein levels. *J Clin Invest.* 1999;103(6):907-14.
47. Murdoch SJ, Carr MC, Hokanson JE, Brunzell JD, Albers JJ. PLTP activity in premenopausal women: relationship with lipoprotein lipase, HDL, LDL, body fat, and insulin resistance. *J Lipid Res.* 2000;41:237-44.
48. van Haperen R, van Tol A, Vermeulen P, Jauhainen M, van Gent T, van den Berg P, Ehnholm S, Grosveld F, van der Kamp A, de Crom R. Human plasma phospholipid transfer protein increases the antiatherogenic potential of high density lipoproteins in transgenic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(4):1082-8.
49. Jiang XC, Qin S, Qiao C, Kawano K, Lin M, Skold A, Xiao X, Tall AR. Apolipoprotein B secretion and atherosclerosis are decreased in mice with phospholipid-transfer protein deficiency. *Nat Med.* 2001;7:847-52.

50. Schlitt A, Liu J, Yan D, Mondragon-Escorpizo M, Norin AJ, Jiang XC. Anti-inflammatory effects of phospholipid transfer protein (PLTP) deficiency in mice. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1733(2-3):187-91.
51. Yan D, Navab M, Bruce C, Fogelman AM, Jiang XC. PLTP deficiency improves the anti-inflammatory properties of HDL and reduces the ability of LDL to induce monocyte chemotactic activity. *J Lip Res*. 2004;45:1852-8.
52. O'Brien KD, Vuletic S, McDonald TO, Wolfbauer G, Lewis K, Tu AY, Marcovina S, Wight TN, Chait A, Albers JJ. Cell-associated and extracellular phospholipid transfer protein in human coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2003;108:270-4.
53. Hanefeld M, Temelkova-Kurktschiev T. The postprandial state and the risk of atherosclerosis. *Diabet Med*. 1997;14(3):6-11.
54. de Vries R, Dallinga-Thie GM, Smit AJ, Wolffenbuttel BH, van Tol A, Dullaart RP. Elevated plasma phospholipid transfer protein activity is a determinant of carotid intima-media thickness in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006;49:398-404.
55. Dallinga-Thie GM, van Tol A, Hattori H, Rensen PC, Sijbrands EJ. Plasma phospholipid transfer protein activity is decreased in type 2 diabetes during treatment with atorvastatin: a role for apolipoprotein E? *Diabetes*. 2006;55:1491-6.
56. Tan KC, Shiu SW, Wong Y, Wong WK, Tam S. Plasma apolipoprotein E concentration is an important determinant of phospholipid transfer protein activity in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006;22:307-12.
57. Tan KC, Shiu SW, Wong Y, Tam S. Plasma phospholipid transfer protein activity and subclinical inflammation in type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2005;178:365-70.
58. Cheung MC, Wolfbauer G, Kennedy H, Brown BG, Albers JJ. Plasma phospholipid transfer protein activity in patients with low HDL and cardiovascular disease treated with simvastatin and niacin. *Biochim Biophys Acta*. 2001;1537:117-24.
59. Tzozas T, Dumont L, Triantos A, Karamouzis M, Constantinidis T, Lagrost L. Early decreases in plasma lipid transfer proteins during weight reduction. *Obesity*. (Silver Spring) 2006;14:1038-45.
60. Oomen PH, van Tol A, Hattori H, Smit AJ, Scheek LM, Dullaart RP. Human plasma phospholipid transfer protein activity is decreased by acute hyperglycaemia: studies without and with hyperinsulinaemia in type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2005;22(6):768-74.

61. Schlitt A, Heine GH, Jiang XC, Messow M, Blankenberg S, Rupprecht HJ, Ulrich C, Buerke M, Werdan K, Lackner KJ, Kohler H, Girndt M. Phospholipid transferprotein in hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2007;27(2):138-43.
62. Philips GB, Dodge JT. Composition of phospholipids and of phospholipid fatty acids of human plasma. *J Lipid Res.* 1967;8:676-81.
63. Kunz F, Pechlaner C, Erhart R, Fend F, Muhlberger V. HDL and plasma phospholipids in coronary artery disease. *Arteriosclerosis Thromb.* 1994;14:1146-50.
64. Hakomori S. Glycosphingolipids in cellular interaction, differentiation, and oncogenesis. *Annu Rev Biochem.* 1981;50:733-64.
65. Noel C, Marcel YL, Daringnon J: Plasma phospholipids in the different types of primary hyperlipoproteinemia. *J Lab Clin Med.* 1972;79:611-2.
66. Jiang XC, Paultre F, Pearson TA, Reed RG, Francis CK, Lin M, Berglund L, Tall AR. Plasma sphingomyelin level as a risk factor for coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(12):2614-8.
67. Li H, Junk P, Huwiler A, Burkhardt C, Wallerath T, Pfeilschifter J, Forstermann U. Dual effect of ceramide on human endothelial cells: induction of oxidativstress and transcriptional upregulation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation.* 2002;106(17):2250-6.
68. Jeong T, Schissel SL, Tabas I, et al.. Increased sphingomyelin content of plasma lipoproteins in apolipoprotein E knockout mice reflects combined production and catabolic defects and enhances reactivity with mammalian sphingomyelinase. *J Clin Invest.* 1998;101(4):905-12.
69. Xu XX and Tabas I. Sphingomyelinase enhances low density lipoprotein uptake and ability to induce cholesteryl ester accumulation in macrophages. *J Biol Chem.* 1991;266(36):24849-58.
70. Subbaiah PV and Liu M. Role of sphingomyelin in the regulation of cholesterol esterification in the plasma lipoproteins. *J Biol Chem.* 1993;268(27):20156-63.
71. Skipski VP. Lipid composition of human serum lipoproteins. *Biochem J.* 1967;104:340-52.
72. Smith EB. Intimal and medial lipids in human aorta. *Lancet.* 1960;1:799-803.
73. Marathe S, Kuriakose G., Williams KJ, Tabas I. Sphingomyelinase, an enzyme implicated in atherogenesis, is present in atherosclerotic lesions and binds to specific components of the subendothelial extracellular matrix. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(11):2648-58.

74. Guarino AJ, Lee SP, Tulenko TN, Wrenn SP. Aggregation kinetics of low density lipoproteins upon exposure to sphingomyelinase. *J Colloid Interface Sci.* 2004;279(1):109-16.
75. Guarino AJ, Tulenko TN, Wrenn SP. Sphingomyelinase-to-LDL molar ratio determines low density lipoprotein aggregation size: biological significance. *Chem Phys Lipids.* 2006;142(1-2):33-42.
76. Glaros EN, Kim WS, Wu BJ, Suarna C, Quinn CM, Rye KA, Stocker R, Jessup W, Garner B. Inhibition of atherosclerosis by the serine palmitoyl transferase inhibitor myriocin is associated with reduced plasma glycosphingolipid concentration. *Biochem Pharmacol.* 2007;73(9):1340-6.
77. Kolesnick RN. Sphingomyelin and derivatives as cellular signals. *Prog Lipid Res.* 1991;30:1-38.
78. Chen H, Born E, Mathur SN, Field FJ. Cholesterol and sphingomyelin syntheses are regulated independently in cultured human intestinal cells, CaCo-2: role of membrane cholesterol and sphingomyelin content. *J Lipid R.* 1993;34:2159-67.
79. Merrill AH Jr, Jones DD. An update of the enzymology and regulation of sphingomyelin metabolism. *Biochim Biophys Acta.* 1990;1044(1):1-12.
80. Svennerholm E, Ställberg-Stenhagen S, Svennerholm L. Fatty acid composition of sphingomyelins in blood, spleen, placenta, liver, lung and kidney. *Biochim Biophys Acta.* 1966;125:60-9.
81. Nelson JC, Jiang XC, Tabas I, Tall A, Shea S. Plasma sphingomyelin and subclinical atherosclerosis: findings from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol.* 2006;163(10):903-12.
82. Auge N, Andrieu N, Negre-Salvayre A, Thiers JC, Levade T, Salvayre R. The Sphingomyelin-ceramide signaling pathway is involved in oxidized low density lipoprotein-induced cell proliferation. *J Biol Chem.* 1996;271(32):19251-5.
83. Schissel SL, Jiang X, Tweedie-Hardman J, et al.. Secretory sphingomyelinase, a product of the acid sphingomyelinase gene, can hydrolyze atherogenic lipoproteins at neutral pH. Implications for atherosclerotic lesions development. *J Biol Chem.* 1998;273(5):27383-46.
84. Takeichi S, Yukawa N, Nakajima Y. Association of plasma triglyceride-rich lipoprotein remnants with coronary atherosclerosis in cases of sudden cardiac death. *Atherosclerosis.* 1999;142(2):309-15.

85. Schlitt A, Blankenberg S, Yan D, von Gizycki H, Buerke M, Werdan K, Bickel C, Lackner KJ, Meyer J, Rupprecht HJ, Jiang XC. Further evaluation of plasma sphingomyelin levels as a risk factor for coronary artery disease. *Nutr Metab. (Lond)* 2006;3:5
86. Chatterjee S, Kolmakova A, Miller M. The role of the phospholipid sphingomyelin in heart disease. *Curr Opin Investig Drugs*. 2006;7(3):219-28.
87. Kim WS, Chalfant CE, Garner B. Fine tuning therapeutic targeting of the sphingolipid biosynthetic pathway to treat atherosclerosis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2006;4(2):151-4.
88. Guillausseau PJ, Laloi-Michelin M. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Rev Med Interne*. 2003;24(11):730-7.
89. Beck-Nielsen H, Vaag A, Poulsen P, Gaster M. Metabolic and genetic influence on glucose metabolism in type 2 diabetic subjects-experiences from relatives and twin studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003;17(3):445-67.
90. Standl E. Metformin: drug of choice for the prevention of type 2 diabetes and cardiovascular complications in high-risk subjects. *Diabetes Metab*. 2003;29:6S121-2.
91. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:2005-16.
92. Hovens MM, Tamsma JT, Beishuizen ED, Huisman MV. Pharmacological strategies to reduce cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus: an update. *Drugs*. 2005;65(4):433-45.
93. Krentz AJ. Lipoprotein abnormalities and their consequences for patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2003;5(1):19-27.
94. Assmann G, Cullen P, Schulte H: The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J*. 1998;19 Suppl A:A2-11.
95. No authors listed. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-65.
96. No authors listed. 1998. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
97. Austin MA. Small, dense low-density lipoprotein as a risk factor for coronary heart disease. *Int J Clin Lab Res*. 1994;24(4):187-92.

98. Temelkova-Kurktschiev T, Hanefeld M, Leonhardt W. Small dense low-density lipoprotein (LDL) in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). Impact of hypertriglyceridemia. *Ann N Y Acad Sci.* 1997;827:279-86.
99. Assmann G, Benecke H, Neiss A, Cullen P, Schulte H, Bestehorn K. Gap between guidelines and practice: attainment of treatment targets in patients with primary hypercholesterinaemia starting statin therapy. Results of the 4E-Registry (Efficacy Calculation and Measurement of Cardiovascular and Cerebrovascular Events including Physicians' Experience and Evaluation). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13:776-83.
100. Schulte H, Assmann G. Results of the "Munster Prospective Cardiovascular" study. *Soz Praventivmed.* 1988;33(1):32-6.
101. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall study. *Lancet.* 1980 28;1(8183):1373-6.
102. Calles-Escandon J, Cipolla M, Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocr Rev.* 2001;22(1):36-52.
103. Die große GU Nährwert-Kalorien-Tabelle 2002/2003. Gräfe & Unzer, 2002 ISBN 3-7742-3231-8.
104. Schlitt A, Hojjati MR, von Gizycki H, Lackner KJ, Blankenberg S, Schwaab B, Meyer J, Rupprecht HJ, Jiang XC. Serum sphingomyelin levels are related to the clearance of postprandial remnant-like particles. *J Lipid Res.* 2005;46:196-200.
105. Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation.* 1979;60(3):473-85.
106. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP, Cokkinos DV. Clinical relevance of postprandial lipaemia. *Curr Med Chem.* 2005;12(17):1931-45.
107. Schlitt A, Bickel C, Thumma P, Blankenberg S, Rupprecht HJ, Meyer J, Jiang XC. High plasma phospholipid transfer protein levels as a risk factor for coronary artery disease. *Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1857-62.
108. Schlitt A, Blankenberg S, Bickel C, Lackner KJ, Heine GH, Buerke M, Werdan K, Maegdefessel L, Raaz U, Rupprecht HJ, Munzel T, Jiang XC. Phospholipid transfer protein activity is a risk factor for subsequent cardiovascular events in coronary artery disease patients under statin therapy: The atherogene study. *J Lipid Res.* 2008;[Epub ahead of print].

109. Desrumaux C, Athias A, Bessede G, Verges B, Farnier M, Persegol L, Gambert P, Lagrost L. Mass concentration of plasma phospholipid transfer protein in normolipidemic, type IIa hyperlipidemic, type IIb hyperlipidemic, and non-insulin-dependent diabetic subjects as measured by a specific ELISA. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:266-75.
110. Yang XP, Yan D, Qiao C, Liu RJ, Chen JG, Li J, Schneider M, Lagrost L, Xiao X, Jiang XC. Increased atherosclerotic lesions in apoE mice with plasma phospholipid transfer protein overexpression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23:1601-7.
111. Schgoer W, Mueller T, Jauhiainen M, Wehinger A, Gander R, Tancevski I, Salzmann K, Eller P, Ritsch A, Haltmayer M, Ehnholm C, Patsch JR, Foeger B. Low phospholipid transfer protein (PLTP) is a risk factor for peripheral atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2008;196:219-26.
112. Schlitt A, Heine GH, Jiang XC, Messow M, Blankenberg S, Rupprecht HJ, Ulrich C, Buerke M, Werdan K, Lackner KJ, Köhler H, Girndt M. Phospholipid transfer protein in hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2007;27(2):138-43.
113. Dullaart RP, de Vries R, Dallinga-Thie GM, Sluiter WJ, van Tol A. Phospholipid transfer protein activity is determined by type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome, and is positively associated with serum transaminases. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(3):375-81.
114. Lie J, de Crom R, van Gent T, van Haperen R, Scheek L, Sadeghi-Niaraki F, and van Tol A. Elevation of plasma phospholipid transfer protein increases the risk of atherosclerosis despite lower apolipoprotein B-containing lipoproteins. *J Lipid Res.* 2004;45(5):805-11.
115. Riemens SC, van Tol A, Sluiter WJ. Plasma phospholipid transfer protein activity is related to insulin resistance: impaired acute lowering by insulin in obese type II diabetic patients. *Diabetologia.* 1998;41:929-34.
116. Huuskonen J, Ekstrom M, Tahvanainen E, Vainio A, Metso J, Pussinen P, Ehnholm C, Olkkonen VM, Jauhiainen M. Quantification of human plasma phospholipid transfer protein (PLTP): relationship between PLTP mass and phospholipid transfer activity. *Atherosclerosis.* 2000;151:451-61.
117. Oka T, Kujiraoka T, Ito M, Egashira T, Takahashi S, Nanjee MN, Miller NE, Metso J, Olkkonen VM, Ehnholm C, Jauhiainen M, Hattori H. Distribution of phospholipid transfer protein in human plasma: presence of two forms of phospholipid transfer protein, one catalytically active and the other inactive. *J Lipid Res.* 2000;41:1651-7.

118. Desrumaux CM, Mak PA, Boisvert WA, Masson D, Stupack D, Jauhiainen M, Ehnholm C, and Curtiss LK. Phospholipid transfer protein is present in human atherosclerotic lesions and is expressed by macrophages and foam cells. *J Lipid Res.* 2003;44(8):1453-61.
119. van Haperen R, van Tol A, Vermeulen P, Jauhiainen M, van Gent T, van den Berg P, Ehnholm S, Grosveld F, van der Kamp A, de Crom R. Human plasma phospholipid transfer protein increases the antiatherogenic potential of high density lipoproteins in transgenic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1082-8.
120. Moerland M, Angheliescu N, Samyn H, van Haperen R, van Gent T, Strouboulis J, van Tol A, Grosveld F, de Crom R. Inducible expression of phospholipid transfer protein (PLTP) in transgenic mice: acute effects of PLTP on lipoprotein metabolism. *Transgenic Res.* 2007;16(4):503-13.
121. Hopkins PN, Hunt SC, Wu LL, Williams GH, Williams RR. Hypertension, dyslipidemia, and insulin resistance: links in a chain or spokes on a wheel? *Curr Opin Lipidol.* 1996;7(4):241-53.
122. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and woman. *JAMA.* 2007;298:299-308.
123. Jeppesen. Triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol, and risk of ischemic heart disease: a view from the copenhagen male study. *J Metab Syndr Relat Disord.* 2003;1(1):33-53.
124. Garmy N, Taieb N, Yahi N, Fantani J. Interaction of cholesterol with sphingosine: physiochemical characterization and impact on intestinal absorption. *J Lipid Res.* 2005;46:36-45.
125. Edwards JE, Moore RA. Statins in hypercholesterolaemia: a dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomised, double blind trials. *BMC Fam Pract.* 2003;4:18

8 Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Bernhard Schwaab, danke ich für die Vergabe des Dissertationsthemas, für die Möglichkeit die Arbeit in der Curschmannklinik durchführen zu können, für die große Geduld und Zusprache bei der Suche nach geeigneten Probanden für die Studie sowie die Hilfe bei der Formulierung der Promotionsarbeit.

Herrn PD. Dr. med. Axel Schlitt danke ich für die ermunternde Begleitung und nachhaltige Unterstützung bei der schriftlichen Verfassung meiner Dissertation.

Ich danke Prof. Xian-Cheng Jiang aus dem Institut für Anatomie und Zellbiologie der State University of New York, sowie Prof. Dr. Karl J. Lackner (Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz) für die Analyse der Blutproben.

Frau Köhler, leitende MTA der Curschmannklinik danke ich für ihre herzliche Hilfsbereitschaft bei der praktischen Arbeit und Frau Winter, Ernährungsberaterin der Curschmannklinik, für die Zusammenstellung der Testmahlzeit und die Berechnung der Nährwerte.

Gedankt sei dem Küchenpersonal der Curschmannklinik für die regelmäßige Hilfe bei der Zusammenstellung einer standardisierten Probandenmahlzeit.

Ein großer Dank gilt meinem Mann, Dr. med. Ulrich Fingscheidt, der mir geduldig zur Seite stand.

Lebenslauf

Am 4.11.1968 wurde ich, Kirsten Fingscheidt, geb. Haack in Hamburg geboren. Nach dem Abitur 1988 begann ich das Medizinstudium in Lübeck, wo ich nach einer Erziehungspause das Physikum 1992, das erste Staatsexamen 1993 und das zweite Staatsexamen 1996 ablegte. Meine beiden Kinder wurden 1990 und 1996 geboren, 1996 heiratete ich meinen Mann Dr. Ulrich Fingscheidt. Nach der Ärztlichen Prüfung im Juni 1998, arbeitete ich bis Juni 2000 als Ärztin im Praktikum im St. Elisabeth-Krankenhaus in Eutin. Am 1. Juli 2000 wurde mir die Approbation als Ärztin erteilt. Von September 2000 bis Juni 2001 befand ich mich in der Weiterbildung in der chirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Lübeck. Anschließend arbeitete ich bis Januar 2004 in einer fachinternistischen und in einer allgemeinärztlichen Praxis in Timmendorfer Strand. Im Januar 2004 wurde mir die Anerkennung als Fachärztin für Allgemeinmedizin ausgesprochen. Im Sommer 2004 begann ich den praktischen Teil meiner Promotion in der Curschmannklinik in Timmendorfer Strand. Seit Oktober 2005 praktiziere ich in einer eigenen Allgemeinarztpraxis in Timmendorfer Strand.