

Technische Universität München
Lehrstuhl für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin

**Prävalenz von Komplikationen und Folgeerkrankungen bei
schwerer Hypertriglyceridämie / Chylomikronämie
(HITRIG-II Studie)**

Andreas M. Hörger

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. M. Halle
2. apl. Prof. Dr. V. H. Schusdziarra

Die Dissertation wurde am 03.09.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 30.01.2013 angenommen.

Meinen Großeltern.

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	5
2. Metabolismus der Triglyceride	6
2.1. Triglyceride und Lipoproteine	6
2.2. Apolipoproteine.....	6
2.3. Enzyme des Triglyceridstoffwechsels.....	7
2.4. Metabolismus der Chylomikronen (exogener Weg).....	7
2.5. Metabolismus der Very Low Density Lipoproteine (endogener Weg).....	8
3. Hyperlipoproteinämien	9
3.1. Einteilung der Hyperlipoproteinämien nach Fredrickson	9
3.2. Hereditäre Hyperlipoproteinämien.....	9
3.3. Hypertriglyceridämie und schwere Hypertriglyceridämie	9
3.3.1. Hyperlipoproteinämie Typ I – Chylomikronämie.....	11
3.3.2. Hyperlipoproteinämie Typ V – familiäre Hypertriglyceridämie	12
3.3.3. Hyperlipoproteinämie Typ III – familiäre Dysbetalipoproteinämie.....	12
3.3.4. Therapie der Hypertriglyceridämie und der schweren Hypertriglyceridämie	13
3.3.4.1. Identifikation und Behebung sekundärer Ursachen	13
3.3.4.2. Therapeutische Ziele	13
3.3.4.3. Basismaßnahmen.....	14
3.3.4.4. Omega-3-Fettsäuren – EPA und DHA.....	14
3.3.4.5. Fibrate	15
3.3.4.6. Nikotinsäure	16
3.3.4.7. Apherese.....	16
3.3.5. Hypertriglyceridämie und das metabolische Syndrom.....	22
4. Material und Methoden	20
4.1. Einschlusskriterien und Rekrutierung der Daten.....	20
4.2. Aufbau des Fragebogens	21
5. Ergebnisse	25
5.1. Beschreibung des Patientenkollektivs	25
5.1.1. Verteilung der weiblichen und männlichen Patienten	25
5.1.2. Alter.....	25
5.1.3. Body-Mass-Index	25
5.1.4. Wohnort.....	26
5.1.5. Nikotinkonsum.....	26
5.1.6. Alkoholkonsum	27
5.1.7. Lebensstiländerungen	27
5.1.8. Dauer der Hyperlipidämie.....	27
5.1.9. Art der Hypertriglyceridämie.....	28
5.1.10. Familiäre Prädisposition	28
5.1.11. Laborprofile	28
5.1.12. Lipidprofil U1: Zeitpunkt des höchsten gemessenen Triglyceridwertes ohne Therapie.....	29
5.1.13. Lipidprofil U2: Zeitpunkt des höchsten gemessenen Triglyceridwertes unter Therapie.....	29
5.1.14. Lipidprofil U3: Zeitpunkt des niedrigsten gemessenen Triglyceridwertes ohne Therapie.....	30
5.1.15. Lipidprofil U4: die letzten / aktuellsten Laborwerte	30
5.1.16. Triglyceridwerte im Verlauf (U1-U4)	31
5.1.17. Blutglucosespiegel zum Zeitpunkt U4	33
5.1.18. Kreatinin und Harnstoff zum Zeitpunkt U4.....	33
5.1.19. Harnsäure zum Zeitpunkt U4	34
5.1.20. GOT, GPT, GGT, AP und Bilirubin zum Zeitpunkt U4	35
5.1.21. Lipase, Elastase 1 im Stuhl, Quick-Wert, Hämatokrit und CRP zum Zeitpunkt U4	36
5.2. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Begleiterkrankungen	36
5.2.1. Arterielle Hypertonie.....	37
5.2.2. Diabetes mellitus.....	37
5.2.3. Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	37
5.2.4. Koronarangiographisch gesicherte koronare Herzerkrankung (KHK), Angina pectoris und Myokardinfarkt	38
5.2.5. Cerebrale Durchblutungsstörung	38
5.3. Nicht-kardiovaskuläre Begleiterkrankungen	39
5.3.1. Akute und chronische Pankreatitis	39
5.3.2. Cholezystolithiasis und Cholezystektomie.....	39
5.3.3. Hyperurikämie, Gichtsymptomatik und Urolithiasis	39
5.3.4. Andere Erkrankungen und Symptome	40
5.4. Therapie	40
5.4.1. Therapie zum Zeitpunkt U1	40
5.4.2. Therapie zum Zeitpunkt U2.....	40
5.4.3. Therapie zum Zeitpunkt U3.....	41
5.4.4. Therapie zum Zeitpunkt U4.....	41
5.4.5. Therapie im Verlauf U1-U4.....	42
6. Ergebnisse ausgewählter Subgruppen des Kollektivs	44

6.1.	BMI-Gruppen	44
6.1.1.	Aktuellste Laborwerte (U4).....	44
6.1.2.	Kardiovaskuläre Ereignisse.....	45
6.1.3.	Akute und chronische Pankreatitis	45
6.1.4.	Cholezystolithiasis und Cholezystektomie.....	46
6.1.5.	Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperurikämie.....	46
6.2.	TGmax-Gruppen.....	46
6.2.1.	Aktuellste Laborwerte (U4).....	46
6.2.2.	Kardiovaskuläre Ereignisse.....	46
6.2.3.	Akute und chronische Pankreatitis	47
6.2.4.	Cholezystolithiasis und Cholezystektomie.....	47
6.2.5.	Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperurikämie.....	48
6.3.	Altersgruppen	48
6.3.1.	Aktuellste Laborwerte (U4).....	48
6.3.2.	Kardiovaskuläre Ereignisse.....	48
6.3.3.	Akute und chronische Pankreatitis	49
6.3.4.	Cholezystolithiasis und Cholezystektomie.....	49
6.3.5.	Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperurikämie.....	49
7.	Diskussion.....	50
7.1.	Schwere Hypertriglyceridämie und kardiovaskuläre Ereignisse	50
7.2.	Schwere Hypertriglyceridämie und akute Pankreatitis.....	54
7.3.	Zusammenfassung der Ergebnisse	57
	ALPHABETISCHES VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN	58
	LITERATURVERZEICHNIS	59
	ANHANG.....	69
	DATENERHEBUNGSBOGEN	87
	DANKSAGUNG	100

1. Einleitung

Erhöhte Serumtriglyceridspiegel und damit in Verbindung stehende Risiken und Folgeerkrankungen waren und sind Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Arbeiten. Insbesondere im Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen gewinnt diese Art der Fettstoffwechselstörung zunehmend an Bedeutung. Dies lässt sich zum einen durch die Aufnahme der Hypertriglyceridämie in die NCEP-ATP-III – Leitlinien (Executive Summary Of The Third, 2001) feststellen. Andererseits werden in zahlreichen aktuellen Studien erhöhte Serumtriglyceridspiegel mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko in Verbindung gebracht (Austin, 2000; Sarwar, 2007).

Die schwere Hypertriglyceridämie ist eine seltene Fettstoffwechselstörung, die bislang nicht klar definiert ist (Ferns, 2008). Vor allem zu Patienten mit extrem hohen Triglyceridspiegeln sind in der Literatur nur wenige Daten zur Prävalenz von Komplikationen und Begleiterkrankungen vorhanden. Darüberhinaus ist es ein bekanntes Phänomen, dass die Prävalenz des metabolischen Syndroms und damit auch die Anzahl an Patienten mit Hypertriglyceridämie beziehungsweise schwerer Hypertriglyceridämie zunimmt (Hanefeld, 2007; Nambi, 2002).

Neben dem in der wissenschaftlichen Literatur ambivalent diskutierten atherosklerotischen Potential der Hypertriglyceridämie sind als Folge erhöhter Plasmatriglyceride weitere Komplikationen beschrieben. Dabei ist vor allem das Auftreten einer akuten Pankreatitis ein bekanntes Problem, welches unter Umständen einen lebensbedrohlichen Verlauf annehmen kann (Athyros, 2002; Balachandra, 2006; Buch, 1980; Cameron, 1973; Farmer, 1973; Miller, 2000; Yadav, 2003).

Darüberhinaus sind Störungen der Mikrozirkulation mit daraus resultierender Dyspnoe und neuropsychiatrischen Störungen beschrieben (Talbot, 1963; Chait, 1992). Hauenschild et al. haben 1998 im Rahmen der HITRIG (Highly Increased Triglycerides) – Studie in einer retrospektiven Analyse ein Kollektiv von 306 Patienten mit schwerer Hypertriglyceridämie hinsichtlich Begleiterkrankungen und Therapie untersucht (Hauenschild, 1998).

In der vorliegenden Arbeit, der die HITRIG-II Studie zugrunde liegt, soll ebenfalls die Prävalenz von Komplikationen und Folgeerkrankungen der schweren Hypertriglyceridämie und Chylomikronämie näher beleuchtet werden. Dazu wurde im Vergleich zur HITRIG-Studie ein wesentlich größeres Patientenkollektiv (889 Fälle) im Rahmen einer retrospektiven Datenerhebung untersucht. Es handelt sich dabei um Patienten mit mindestens ein Mal dokumentiertem Serumtriglyceridspiegel größer 1000 mg/dl. Neben kardiovaskulären wurde der Fokus auch auf zahlreiche nicht-kardiovaskuläre Begleiterkrankungen gelegt. Die Rekrutierung der Daten erfolgte bundesweit retrospektiv anhand von Patientenakten in Lipidzentren, Kliniken und Hausarztpraxen.

2. Metabolismus der Triglyceride

2.1. Triglyceride und Lipoproteine

Im Serum kommen unterschiedliche Lipide vor, dazu zählen Triglyceride (TG), freies und verestertes Cholesterin, Phospholipide sowie freie Fettsäuren. Ein Triglyceridmolekül besteht aus einem Glycerin-Grundgerüst, welches mit drei Fettsäuren verestert ist und dient dem Organismus vor allem als Energiequelle für Muskelzellen. Cholesterin wird benötigt, um Membranen und Hormone aufzubauen. Lipide per se sind hydrophob, weshalb sie im Plasma an sogenannte Apolipoproteine gebunden werden. Dadurch entstehen Mizellen, wasserlösliche Lipid-Protein-Komplexe, die Lipoproteine (LP). LP können als Mikroemulsionen angesehen werden, welche im Zentrum aus apolaren TG und Cholesterinestern bestehen und umgeben sind von einer Hülle, die sich aus Phospholipiden, freiem Cholesterin, Fettsäuren und Apolipoproteinen zusammensetzt. (Giannini, 2005). Die physikochemischen Eigenschaften der LP unterscheiden sich, je nach Gewichtung der genannten Bestandteile, wodurch eine Aufteilung in verschiedene Gruppen möglich wird.

Für die Einteilung der LP gibt es unterschiedliche Methoden. Die Einteilung nach ihrer Dichte erfolgt durch Ultrazentrifugation. Bereits 1954 haben Gofman et al. auf diesem Gebiet erste Arbeiten durchgeführt (Gofman, 1954) und die LP in folgende Hauptklassen unterteilt:

- I. Chylomikronen (CM)
- II. Very Low Density Lipoproteine (VLDL)
- III. Intermediate Density Lipoproteine (IDL)
- IV. Low Density Lipoproteine (LDL)
- V. High Density Lipoproteine (HDL).

Darüberhinaus lassen sich die LP durch das Verfahren der Lipoproteinelektrophorese auftrennen. Dadurch erhält man drei Hauptklassen: α -, prä- β und β -Lipoproteine. Von besonderer klinischer Bedeutung ist die LP-Elektrophorese bei der Diagnostik der sogenannten „Broad- β -Disease“, welche weiter unten näher beschrieben ist. Die verschiedenen Lipoproteinklassen haben zwar eine jeweils charakteristische Zusammensetzung, doch darf man diese nicht als starr fixiert ansehen. Es gibt vielmehr einen ständigen Austausch von Oberflächenkomponenten zwischen den verschiedenen Lipoproteinen. Dieser erfolgt durch ungerichtete Diffusion oder durch gerichteten Transport mit Hilfe von Transportproteinen.

2.2. Apolipoproteine

Apolipoproteine dienen der Stabilisierung von Lipidemulsionen und damit dem Transport von Lipiden. Des Weiteren spielen sie eine wichtige Rolle im Lipidmetabolismus, unter anderem als Kofaktoren für Enzyme. Von Alaupovic wurde 1972 eine Nomenklatur zur Einteilung der Apolipoproteine vorgeschlagen, welche bis heute Verwendung findet (Alaupovic, 1972). Es lassen sich derzeit

dreizehn unterschiedliche Apolipoproteine differenzieren, welche wiederum in Klassen eingeteilt werden. Apolipoprotein A (ApoA) kommt vor allem in den HDL vor. Apolipoprotein B100 (ApoB100) findet man hauptsächlich in den LDL, Apolipoprotein B48 (ApoB48) sind charakteristisch für die Chylomikronen. Triglyceridreiche LP wie Chylomikronen, VLDL und IDL weisen einen hohen Anteil an Apolipoprotein C (ApoC) auf. Von besonderer Bedeutung sind hier die Subklassen Apolipoprotein C-II und C-III (ApoCII und ApoCIII), welche die Lipoproteinlipase (LPL), ein wichtiges Enzym im Lipidstoffwechsel, aktivieren (ApoCII) bzw. inhibieren (ApoCIII). Von diagnostischer Relevanz ist das Apolipoprotein E (ApoE), da sich der genetische Polymorphismus auf den Abbau der TG-reichen LP, die Konzentration der LDL und das kardiovaskuläre Risiko auswirkt (Mahley, 2000).

2.3. Enzyme des Triglyceridstoffwechsels

Bedeutende Enzyme des Triglyceridmetabolismus sind die Postheparinlipasen (PHL), zu denen vor allem die Lipoproteinlipase (LPL) und die hepatische Triglyceridlipase (HTGL) zählen. Durch intravenöse Injektion von Heparin können PHL freigesetzt werden. Die LPL, auch Gewebslipase genannt, hydrolysiert in Gegenwart von ApoCII vor allem Triglyceride aus Chylomikronen, wohingegen ApoCIII die Aktivität des Enzyms hemmt. Man findet die LPL auf Kapillarendothelien im Fettgewebe, im Herzen, in der Lunge und in der Skelettmuskulatur. Während Heparin die LPL vom Kapillarendothel löst, können Insulin und Glukokortikoide deren Transkription steigern. Die HTGL hydrolysiert vornehmlich TG aus IDL, LDL und HDL. Im Gegensatz zur LPL benötigt sie dazu keinen Kofaktor (Schwandt, 2001).

2.4. Metabolismus der Chylomikronen (exogener Weg)

Mit etwa 140 Gramm pro Tag stellen TG den größten Anteil der mit der Nahrung aufgenommenen Lipide dar. Die Hydrolyse der exogenen Nahrungstriglyceride erfolgt zunächst durch die pharyngeale Lipase (Hamosh, 1975), welche vor allem langkettige Fettsäuren von den Triglyceriden abspaltet und somit deren Löslichkeit verbessert. Anschließend spaltet die Magenlipase kurz- und mittelkettige Fettsäuren ab. Im proximalen Dünndarm werden die Fette mit Gallensäuren emulgiert. An diese amphiphilen Partikel kann sich nun die Pankreaslipase anlagern, die der weiteren Hydrolyse der Triglyceride dient. Es entstehen dadurch vor allem 2-Monoglyceride, da die Pankreaslipase die Esterbindung an zweiter Position nicht spalten kann. Schließlich entstehen gemischte Mizellen, welche neben den TG-Abbauprodukten noch Gallensäuren, Cholesterin und Phospholipide enthalten. Im Jejunum erfolgt die Resorption der Lipide, wobei der Mechanismus noch nicht ganz geklärt ist. Man nimmt an, dass nicht die Mizellen selbst, sondern deren Lipidbestandteile unabhängig voneinander von den Mukosazellen resorbiert werden. Das Resorptionsmaximum nach der Nahrungsaufnahme ist für TG nach drei und für Cholesterin nach sechs Stunden erreicht. In den Enterozyten werden die Monoglyceride in wenigen Sekunden zu Triglyceriden reverestert (Schwandt, 2001). Für den Transport der Nahrungslipide im Blut werden in den Mukosazellen Chylomikronen (CM) synthetisiert. Hydrophobe Lipide wie Cholesterinester und Triglyceride werden dabei in eine Hülle von amphiphilen Molekülen gepackt, zu denen Phospholipide, freies Cholesterin und verschiedene Apolipoproteine

zählen. Von besonderer Bedeutung scheint hier das Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP) zu sein (Gordon, 1997). Der Apolipoproteinanteil der CM setzt sich neben dem charakteristischen ApoB48 aus ApoA1 und ApoAIV zusammen. CM beinhalten primär langkettige Fettsäuren mit mehr als zwölf Kohlenstoffatomen. Die kurz- und mittelkettigen Fettsäuren werden unverestert an das Blut abgegeben und gelangen an Albumin gebunden zu den Zielorganen. Dieser Weg der Fettsäureaufnahme spielt eine wichtige Rolle bei der Behandlung von Defekten der Fettresorption und des Chylomikronenstoffwechsels.

Die CM gelangen über die Lymphe und den Ductus thoracicus unter Umgehung der Leber in den Blutkreislauf. Sie erscheinen nach einer Mahlzeit nach etwa einer Stunde im Blut (Nestel, 1964). Hier nehmen die CM ApoCII von den zirkulierenden HDL auf und können so die endotheliale LPL im Fett- und Muskelgewebe stimulieren, was schließlich zur Spaltung der TG aus dem Kern der CM führt. Im weiteren Verlauf geben die CM Phospholipide, ApoA1 und ApoAIV, sogenannte „surface-remnants“, an HDL ab und nehmen im Gegenzug ApoE von den HDL auf. Die so entstandenen Partikel, welche reich an Cholesterinestern und ApoE sind, bezeichnet man als CM-Remnants (CMR). Sie werden durch den CMR-Rezeptor der Leber aufgenommen und rasch abgebaut. Hier ist der ApoE-Gehalt der CMR von großer Bedeutung – so ist bei Patienten mit komplettem ApoE-Mangel der Abbau der CMR gestört (Ishibashi, 1996; Kowal, 1989; Kowal, 1990).

2.5. Metabolismus der Very Low Density Lipoproteine (endogener Weg)

Im Hungerzustand ist der Organismus fähig, TG in Form von VLDL selbst herzustellen. Die Synthese der VLDL, deren Apolipoproteinanteil hauptsächlich aus ApoB100 besteht, erfolgt in der Leber. Hinsichtlich ihrer physikochemischen Eigenschaften wie Dichte und Partikelgröße sind sie heterogen. Aufgrund variabler Flotationsraten in der Ultrazentrifuge unterscheidet man große VLDL1 von kleinen VLDL2 (Packard, 1997). Werden viele TG von der Leber produziert, so entstehen VLDL1. Stehen nur wenige TG zur Verfügung, so entstehen VLDL2. Die Subfraktionen unterscheiden sich in der Beladung mit Lipiden. Kohlenhydratzufuhr, ein großes Angebot an gesättigten oder einfach ungesättigten Fettsäuren, Östrogene und Alkohol stimulieren Synthese und Freisetzung von TG und damit von VLDL1. Im Gegensatz dazu hemmt Insulin die VLDL1-Produktion. Erhöhte Plasmakonzentrationen an VLDL2 finden sich bei moderater Hypercholesterinämie, wohingegen sich erhöhte VLDL1-Konzentrationen bei moderater Hypertriglyceridämie manifestieren (Schwandt, 2001). HDL übertragen den naszierenden VLDL in der Zirkulation ApoC und ApoE. Darüberhinaus geben VLDL Phospholipide an HDL ab und erhalten im Gegenzug freies Cholesterin.

Anschließend kommt es zur Hydrolyse der TG durch die LPL. Dabei wird ApoC wieder auf die HDL zurücktransferiert. Als Produkt entstehen kleine LP, sogenannte VLDL-Remnants, die reich an Cholesterinestern und ApoE sind. Die VLDL-Remnants können zwei Stoffwechselwege einschlagen. Ein Teil wird über den LDL-Rezeptor in die Leber aufgenommen und dort abgebaut, die übrigen VLDL werden über IDL in LDL umgewandelt.

3. Hyperlipoproteinämien

Unter einer Hyperlipoproteinämie versteht man eine Fettstoffwechselstörung, die mit der Erhöhung eines oder mehrerer Lipoproteine im Plasma einhergeht. Grundsätzlich unterscheidet man primäre von sekundären Hyperlipoproteinämien. Primären Hyperlipoproteinämien liegen genetische Ursachen zugrunde. Sie beruhen auf hereditären Defekten von Enzymen, Transportproteinen oder Rezeptoren. Sekundäre Hyperlipoproteinämien sind erworben und treten unter anderem als Folge von Adipositas, Fehlernährung, exzessivem Alkoholkonsum, nephrotischem Syndrom, chronischem Nierenversagen, Hypothyreose oder unter Einnahme von Medikamenten wie zum Beispiel β -Blocker, Diuretika, Glukokortikoide und oralen Kontrazeptiva (Stone, 1994) auf.

3.1. Einteilung der Hyperlipoproteinämien nach Fredrickson

Die von Fredrickson im Jahr 1965 vorgenommene Einteilung der Hyperlipoproteinämien hat ihren Ursprung in der Lipidelektrophorese und orientiert sich am Phänotyp (Fredrickson, 1965). Tabelle A26 im Anhang gibt einen Überblick.

3.2. Hereditäre Hyperlipoproteinämien

Die Einteilung der hereditären, primären Hyperlipoproteinämien erfolgte 1973 durch Goldstein et al. anhand einer genetischen Analyse von Verwandten eines Postinfarkt-Patientenkollektivs (Goldstein, 1973). Von den 176 Teilnehmern wiesen 149 eine Hyperlipidämie auf. Durch Analyse der Lipidprofile konnten fünf eigenständige Fettstoffwechselstörungen herausgearbeitet werden, darunter drei mit einer genetischen Ursache:

- I. Familiäre Hypercholesterinämie
- II. Familiäre Hypertriglyceridämie
- III. Familiäre, kombinierte Hyperlipidämie.

Bei den anderen beiden Fettstoffwechselstörungen handelte es sich um eine sporadische Form der Hypertriglyceridämie und eine polygene Hypercholesterinämie. Interessant ist, dass in der Einteilung von Goldstein et al. die familiäre, kombinierte Hyperlipidämie erstmals als eigenständige Fettstoffwechselstörung Beachtung fand.

3.3. Hypertriglyceridämie und schwere Hypertriglyceridämie

Unter einer Hypertriglyceridämie ist ein erhöhter Plasmaspiegel von triglyceridreichen Lipoproteinen zu verstehen. Dabei kommt es im Serum zu einer Akkumulation von VLDL oder Chylomikronen. Alternativ können auch beide Lipoproteinklassen erhöht sein. Die Prävalenz erhöhter Plasmatriglyceridspiegel wird in der Literatur unterschiedlich angegeben, was nicht zuletzt uneinheitlichen Definitionen geschuldet ist (Ferns, 2008). Orientiert man sich an einem Grenzwert von

150 mg/dl, so wird von Ford et al. bei über 20-jährigen eine Prävalenz von etwa 30% mit Anstieg auf 43% in der Altersklasse über 50 Jahre beschrieben (Ford, 2002). Während die NCEP-ATP-III-Leitlinien ab Werten > 200mg/dl (2,3 mmol/l) Handlungsbedarf in Form von Änderungen des Lebensstils sehen (Executive Summary Of The Third, 2001), spricht sich die American Diabetic Association für einen Grenzwert von 150 mg/dl aus (Keech, 2005).

Orientiert man sich an der Einteilung der NCEP-ATP-III-Leitlinien, so finden sich folgende Abstufungen: normale (< 150 mg/dl), gefolgt von grenzwertigen (150-199 mg/dl), hohen (200-499 mg/dl) und sehr hohen (> oder = 500 mg/dl) Serumtriglyceridspiegeln.

Die schwere Hypertriglyceridämie (SHTG) ist eine relativ seltene Fettstoffwechselstörung. Bezüglich der Prävalenz in der Bevölkerung finden sich in der Literatur kaum bzw. nur wenige Angaben. Dazu fehlt auch für die SHTG eine einheitliche Definition (Capell, 2005). Während einige Autoren einen Serumtriglyceridspiegel > 1000 mg/dl als Grundlage für weitere Untersuchungen zur SHTG nehmen, ist in einer von Christian et al. im Rahmen des National Health and Nutrition Examination Survey durchgeführten Studie an 5 680 U.S.-amerikanischen Erwachsenen die SHTG mit einem Wertebereich zwischen 500 und 2000 mg/dl definiert. Insgesamt wiesen 1,7% der Teilnehmer eine SHTG auf (Christian, 2011). In der Prevalence Study des Lipid Research Clinic – Programms konnte anhand eines Gesamtkollektivs von 39 090 weißen, nordamerikanischen Erwachsenen 1,8 Prozent mit Triglyceridwerten größer 2000 mg/dl identifiziert werden (Heiss, 1980). Eine Arbeit von Valdivielso et al., welcher Daten der spanischen ICARIA-Studie zugrunde liegen, konnte in einem Kollektiv von 594 701 Arbeitern bezüglich der SHTG eine Prävalenz von 1:3000 („cut-off“-Wert: TG > 1000 mg/dl) ermitteln (Valdivielso, 2009).

Pathophysiologisch können sowohl eine vermehrte Produktion TG-reicher Lipoproteine als auch eine verminderte Clearance derselben zu einem kritischen Anstieg des Serumtriglyceridspiegels führen. Häufig findet sich als Ursache der SHTG eine Chylomikronämie (Typ-I-HLP), ein erhöhter VLDL-Spiegel (Typ-IV-HLP) oder eine Erhöhung sowohl der CM und der VLDL. Es gibt primäre und sekundäre Ursachen für eine vermehrte Synthese TG-reicher VLDL. Zu den primären zählen die familiäre Hypertriglyceridämie sowie die familiäre kombinierte Hyperlipidämie – zu den sekundären vor allem Erkrankungen wie Diabetes mellitus, das nephrotische Syndrom, Hypothyreoidismus, Diätexzess und die Einnahme diverser Medikamente.

Darüberhinaus gibt es zahlreiche Ursachen für eine verminderte Clearance triglyceridreicher Lipoproteine. Dazu zählen unter anderem eine angeborene Insuffizienz der LPL und ein Defekt des ApoCII.

Giannini et al. geben einen Anhaltspunkt dafür, welche Serumtriglyceridspiegel mit Syntheseanstieg, Clearanceproblem oder beiden Faktoren in Verbindung zu bringen sind. Demnach sind Triglyceridwerte bis 500mg/dl zumeist im Rahmen einer sekundär verursachten, gesteigerten VLDL-Synthese bedingt – wobei auch ein mildes Clearanceproblem ursächlich beteiligt sein kann. Während

Triglyceridspiegel zwischen 500 und 1500 mg/dl in der Regel eine duale Ursache, das heißt vermehrte Synthese und verminderte Clearance haben, sind extrem hohe Serumtriglyceridspiegel (größer 2000 mg/dl) ein Indikator für ein chylomikronenreiches Serum (Giannini, 2005).

Orientiert man sich an der Einteilung von Fredrickson, so zählen zu den schweren Hypertriglyceridämien die Hyperlipoproteinämie (HLP) Typ I und V, welche beide Werte größer 1000 mg/dl aufweisen können. Darüberhinaus lässt sich auch die Dysbetalipoproteinämie (HLP Typ III), bei der Werte größer 800 mg/dl auftreten können, dazu zählen.

Der SHTG liegt – wie bereits oben beschrieben – in der Regel ein genetischer Defekt zugrunde. Sekundäre Faktoren können zu einer Exazerbation dieser genetisch bedingten Fettstoffwechselstörung und folglich zu einer schweren Entgleisung der Plasmalipidspiegel mit TG-Werten > 1000 mg/dl führen (Capell, 2005). Zu diesen sogenannten sekundären Faktoren gehören: Adipositas, metabolisches Syndrom, mangelnde körperliche Aktivität, Alkoholkonsum, Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus, Schwangerschaft, Autoimmunerkrankungen, eine medikamentöse Therapie zum Beispiel mit Steroiden, Östrogen, Tamoxifen, Thiaziden und einigen Psychopharmaka (Yuan, 2007). Brunzell et al. untersuchten 1992 ein Kollektiv von insgesamt 123 Patienten mit TG-Werten > 2000 mg/dl und konnten herausfinden, dass ursächlich sekundäre Faktoren an dem Exzess der Serumtriglyceridspiegel beteiligt waren (Chait, 1992).

3.3.1. Hyperlipoproteinämie Typ I – Chylomikronämie

Bürger et al. berichteten 1932 erstmals von einem Patienten mit einer familiären Chylomikronämie (Bürger, 1932). Im Jahr 1965 führte Fredrickson seine Klassifikation der Hyperlipoproteinämien (HLP) ein und bezeichnete die Chylomikronämie als HLP Typ I (Fredrickson, 1965). Die Chylomikronämie ist gekennzeichnet durch die Präsenz von Chylomikronen im Nüchternplasma, also nach zwölfstündiger Nahrungskarenz. Brunzell et al. konnten zeigen, dass Chylomikronen fast immer ab Triglyceridwerten größer 1000 mg/dl im Plasma zu finden sind (Brunzell, 1982). Ursächlich liegt der Chylomikronämie eine LPL- bzw. ApoCII-Defizienz zugrunde, die beide autosomal-rezessiv vererbt werden. Die Plasmatriglyceridwerte der betroffenen Patienten liegen in der Regel deutlich über 1000 mg/dl und können – wie in der HITRIG-II Studie beobachtet werden konnte – Werte größer 15 000 mg/dl erreichen. Man spricht von einem Chylomikronämie-Syndrom, sobald typische klinische Manifestationen wie Oberbauchbeschwerden, akute Pankreatitis, eruptive Xanthome und eine Hepatosplenomegalie hinzukommen (Klör, 1990; Reina, 1992). Es ist bekannt, dass erhöhte Chylomikronenkonzentrationen als gefürchtete Komplikation eine akute Pankreatitis auslösen können (Lindberg, 2009; Ewald, 2009). Darüberhinaus sind Mikrozirkulationsstörungen als Folge beschrieben. Bereits 1963 berichteten Talbott et al. in diesem Zusammenhang über eine Beeinträchtigung des Sauerstofftransports mit Dyspnoesymptomatik bei betroffenen Patienten (Talbott, 1963). Chait et al. bringen neuropsychiatrische Störungen wie Depressionen, Gedächtnisverlust, Kopfschmerzen und lipämische Neuropathie mit der SHTG in Verbindung (Chait, 1992).

3.3.2. Hyperlipoproteinämie Typ V – familiäre Hypertriglyceridämie

Die familiäre Hypertriglyceridämie (FHTG) ist eine Fettstoffwechselstörung, die einem autosomal-dominanten Erbgang folgt. Bei der FHTG liegen erhöhte Serumtriglyceridspiegel bei normalen Cholesterinwerten vor. Das HDL-Cholesterin kann dabei reduziert sein (Brunzell, 1983). Die erhöhten Triglyceridspiegel resultieren aus einer vermehrten Freisetzung triglyceridreicher VLDL aus der Leber. Die Anzahl der VLDL ist dabei normal (Chait, 1980; Kissebah, 1981). Neben den triglyceridreichen VLDL finden sich auch triglyceridreiche LDL und HDL, in denen das Cholesterin durch TG ersetzt ist. Des Weiteren findet man bei Patienten mit FHTG eine erhöhte hepatische Gallensäuresynthese (Angelin, 1987; Duane, 1995).

3.3.3. Hyperlipoproteinämie Typ III – familiäre Dysbetalipoproteinämie

Bereits in den 1950er Jahren wurde die familiäre Dysbetalipoproteinämie von McGinley et al. als Xanthoma tuberosum beschrieben (McGinley, 1952). Wie man an der Namensgebung erkennen kann, sind für die Hyperlipoproteinämie Typ III (HLP III) tuberöse Xanthome und Xanthomata striata palmaris pathognomonisch, obgleich diese nicht immer vorhanden sein müssen. In der Lipoproteinelektrophorese konnte Fredrickson erstmals vor etwa fünfzig Jahren eine breite, sogenannte „ β -Bande“ nachweisen, weshalb sich der Begriff „Broad- β -Disease“ bzw. Dysbetalipoproteinämie etablierte (Fredrickson, 1965). Das Lipoproteinprofil der HLP III setzt sich aus cholesterinreichen VLDL und IDL sowie verminderten LDL zusammen. Der Erkrankung liegt eine sogenannte ApoE2 Homozygotie zugrunde, anders ausgedrückt ist das Apolipoprotein E2 nicht vorhanden, was von Utermann et al. 1977 nachgewiesen werden konnte (Utermann, 1977). Durch die ApoE2-Mutation können Remnant-Partikel nicht mehr in die Leber aufgenommen werden – die Bindung zwischen ApoE2 und dem Rezeptor an der Leber ist gestört. Dies führt zunächst zur normolipämischen Dysbetalipoproteinämie mit niedrigem LDL-Cholesterin, hohem VLDL-Cholesterin und grenzwertig erhöhten Serumtriglyceridspiegeln. Sind zusätzlich die unter 3.3.4.1. genannten sekundären Faktoren vorhanden, kann sich das Vollbild einer HLP III entwickeln (Feussner, 1997). Diese ist gekennzeichnet durch Akkumulation cholesterinreicher Chylomikronen-Remnants und hepatischer VLDL-Remnants sowie insgesamt erhöhten Cholesterin- und Triglyceridspiegeln im Plasma. Das Vorliegen erhöhter Plasmacholesterin- und Triglyceridwerte sowie die oben genannten pathognomonischen Veränderungen – in Verbindung mit dem Nachweis kardiovaskulärer Erkrankungen – sollte die Aufmerksamkeit in Richtung „Broad- β -Disease“ lenken (Feussner, 1993; Bari, 2008; Schaefer, 2009). Die Atherogenität dieser Form der Fettstoffwechselstörung konnte in Studien gezeigt werden (Kolovou, 2007).

3.3.4. Therapie der Hypertriglyceridämie und der schweren Hypertriglyceridämie

3.3.4.1. Identifikation und Behebung sekundärer Ursachen

Es ist bekannt, dass zahlreiche Faktoren zur Exacerbation einer Hypertriglyceridämie führen können, zumeist auf Boden einer genetisch bedingten Fettstoffwechselstörung. Diese Faktoren sind im Einzelnen: Adipositas, mangelnde körperliche Aktivität, Rauchen, Alkoholkonsum, kohlenhydratreiche Ernährung, Erkrankungen wie zum Beispiel Diabetes mellitus Typ II, Hypothyreose, chronische Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom und Medikamente wie zum Beispiel Kortikosteroide, Östrogene, β -Blocker und Proteaseinhibitoren (Executive Summary Of The Third, 2001; Stone, 1994). Demzufolge sind bei Vorliegen einer HTG oder SHTG zunächst Nachforschungen anzustellen, ob ein derartiger Faktor vorliegt und beseitigt werden kann.

3.3.4.2. Therapeutische Ziele

Die Therapie sollte sich, wie oben erwähnt, nach der zugrunde liegenden Ursache richten, darüberhinaus ist der Schweregrad der Hypertriglyceridämie zu berücksichtigen. Eine praxisorientierte Übersicht, welches Therapieregime wann anzuwenden ist, geben die NCEP-ATP-III-Leitlinien (Executive Summary Of The Third, 2001). Demnach sollte bei allen Hypertriglyceridämikern zunächst das Erreichen des Ziel-LDL-Wertes angestrebt werden. Darauf folgend sollte der „Non-HDL“-Cholesterinwert (NHDLC = Gesamtcholesterin minus HDL-Cholesterin) optimal einzustellen, welcher 30 mg/dl über dem LDL-Cholesterin-Zielwert liegen sollte. Die Erfassung des NHDLC erlaubt eine Bewertung der antihyperlipidämischen Therapie im Verlauf (Aguilar-Salinas, 2002). Patienten mit grenzwertigem Triglyceridspiegel („borderline triglycerides“; TG 150-199 mg/dl) sollten als Basismaßnahmen eine Gewichtsreduktion durchführen sowie auf regelmäßige sportliche Betätigung achten. Bei hohen Triglyceridspiegeln („high triglycerides“; TG 200-499 mg/dl) sollte zunächst der LDL-Zielwert erreicht und in Folge der NHDLC-Spiegel optimiert werden. In Fällen einer schweren Hypertriglyceridämie („very high triglycerides“; TG > 500mg/dl) ist nach NCEP-ATP-III-Leitlinien das wichtigste Ziel die Vermeidung einer akuten Pankreatitis. Demnach sollte im Rahmen einer schweren HTG neben den oben genannten Basismaßnahmen eine fettarme Diät (Fettanteil an der täglichen Kalorienzufuhr < 15%) strikt eingehalten werden. Sofern ein erhöhtes Risiko für eine akute Pankreatitis besteht ist additiv eine triglyceridsenkende Medikation inklusive Fischölkapseln indiziert (Ferns, 2008). Einen Überblick über die Therapieempfehlungen der NCEP-ATP-III Leitlinien gibt Tabelle 3.3.4.2.

	primäres Ziel	sekundäres Ziel
Triglyceridspiegel 150-199 mg/dl („borderline“)	- Basismaßnahmen - LDL-Cholesterin-Zielwert	
Triglyceridspiegel 200-499 mg/dl („high“)	- Basismaßnahmen - LDL-Cholesterin Zielwert	- NHDLC Zielwert
Triglyceridspiegel > 500mg/dl („very high“)	- medikamentöse Senkung der Serumtriglyceridspiegel bei Gefahr einer akuten Pankreatitis - Basismaßnahmen - fettarme Diät (<15% d. tgl. Kalorienzufuhr)	- NHDLC Zielwert - LDL-Cholesterin Zielwert

Tab. 3.3.4.2. Therapeutisches Vorgehen bei Hypertriglyceridämie, in Anlehnung an NCEP-ATP-III-Leitlinien (Executive Summary Of The Third, 2001)

3.3.4.3. Basismaßnahmen

Veränderungen des Lebensstils spielen eine zentrale Rolle in der Therapie der Hypertriglyceridämie und sind bei allen Formen dieser Fettstoffwechselstörung als sogenannte Basismaßnahmen zu empfehlen (Executive Summary Of The Third, 2001). Dazu gehören neben Gewichtsreduktion und Alkoholkarenz auch eine vermehrte körperliche Aktivität. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass sich regelmäßiges körperliches Training positiv auf den Lipoproteinmetabolismus auswirkt (Berg, 1994; Halle, 1999). In einer Arbeit von Berg et al. konnte bei Personen mit guter körperlicher Fitness eine Erhöhung des HDL-Cholesterinspiegels sowie ein Absinken des VLDL-Cholesterins und der Triglyceridspiegel nachgewiesen werden (Berg, 1995). Was die Durchführung diätetischer Maßnahmen betrifft, so scheint der einfache Ersatz der zugeführten Lipide durch Kohlenhydrate wenig zielführend. Entsprechend einer dadurch bedingten de-novo Triglyceridsynthese ist ein weiterer Anstieg der TG im Serum zu erwarten (Hellerstein, 2002; Hudgins, 2000). Des Weiteren ist auf die Art der zugeführten Fettsäuren zu achten. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren, welche beispielsweise in Fischöl enthalten sind, haben einen lipidsenkenden und kardioprotektiven Effekt (Bays, 2008). Auch der mediterranen Diät werden positive Effekte auf das Herz-Kreislaufsystem bescheinigt (Trichopoulou, 2007), sie hat allerdings keinen bedeutenden Einfluss hinsichtlich einer Senkung der Serumtriglyceridspiegel (Ricós, 2007). Lichtenstein et al. konnten 1994 zeigen, dass allein eine durch diätetische Maßnahmen erreichte Gewichtsreduktion zu einer Senkung der Plasmalipide führt (Schwandt, 2001).

3.3.4.4. Omega-3-Fettsäuren – EPA und DHA

Bereits in den 1970er Jahren wurde von Dyerberg et al. der Zusammenhang zwischen der Zufuhr mehrfach ungesättigter Fettsäuren und reduzierten Plasmalipidspiegeln in einer Eskimopopulation in

Grönland beschrieben (Dyerberg, 1975). Den triglyceridsenkenden und kardioprotektiven Effekt von Omega-3-Fettsäuren konnten zahlreiche Arbeitsgruppen bestätigen (Bays, 2008; Sadovsky, 2008). Sadovsky et al. geben eine Senkung des Triglyceridspiegels um bis zu 45% bei bekannter schwerer Hypertriglyceridämie und täglicher Einnahme von vier Mal täglich 1g Omega-3-Fettsäurekapseln (entsprechend 465 mg Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA)) an (Sadovsky, 2009).

Omega-3-Fettsäuren (O3FS) sind mehrfach ungesättigte Fettsäuren. In der Nomenklatur der Fettsäuren wird zunächst die Anzahl der Kohlenstoffatome, dann die Anzahl der Doppelbindungen und zuletzt die Position der ersten Doppelbindung, gezählt vom Omega- bzw. Methylende, angegeben. Wichtige O3FS sind neben der Alpha-Linolensäure (ALA, 18:3n-3) die Eicosapentaensäure (EPA, 20:5n-3) und Docosahexaensäure (DHA, 22:6n-3). O3FS sind essentiell, das heißt sie können vom menschlichen Organismus mangels Enzymausstattung nicht synthetisiert werden (Bézar, 1994). Harris beschreibt in seiner Übersichtsarbeit zum Wirkmechanismus der O3FS, dass EPA und DHA sowohl die hepatische VLDL-Triglyceridsynthese als auch deren Sekretion reduzieren. Zudem konnte auch eine Senkung des Triglyceridanteils in Chylomikronen und VLDL festgestellt werden (Harris, 2008). Die genauen zugrunde liegenden molekularen Mechanismen sind aktuell noch nicht vollständig geklärt. Eine verminderte Triglyceridsynthese scheint durch Modulation von Transkriptionsfaktoren, die den hepatischen Lipidmetabolismus affizieren, zu erfolgen. Eine gesteigerte Clearance des Triglyceridanteils in Chylomikronen und VLDL wird laut Khan et al. durch eine gesteigerte Lipoproteinlipase (LPL) – Genexpression im Fettgewebe und gesteigerte Plasma-LPL-Aktivität ermöglicht (Khan, 2002). Neben dem triglyceridsenkenden Effekt der O3FS ist auch ein kardioprotektiver Effekt beschrieben, wie in der GISSI-Prevenzione-Study gezeigt werden konnte (Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated, 1999). Schließlich sind in der Literatur auch antiarrhythmische, plaquestabilisierende, plättchenaggregationshemmende und blutdrucksenkende Effekte der O3FS aufgeführt (Calder, 2004).

3.3.4.5. Fibrate

Eine weitere bedeutende Medikamentengruppe zur Therapie der Hypertriglyceridämie ist die der Fibrate. Neben einer Senkung des Serumtriglyceridspiegels um 28-60% kann dadurch eine Anhebung des HDL-Cholesterinspiegels um 10-29% erreicht werden, wohingegen der Einfluss auf das Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin im Vergleich zu Statinen eher gering ist (Schwandt, 2001; McKeage, 2011). Es existieren verschiedene Wirkstoffe auf dem Markt, dazu zählen unter anderem Clofibrat, Bezafibrat, Fenofibrat und Gemfibrozil. Allen gemeinsam ist eine Aktivierung des „Peroxisome Proliferator-Activated Receptor“ (PPAR) α . Die Gruppe der PPAR sind Rezeptoren im Zellkern, die vor allem in Leberzellen nachgewiesen werden können (Braissant, 1996). Die PPAR α -Aktivierung führt via Induktion der Gentranskription zu einer vermehrten hepatischen Aufnahme und Veresterung von Fettsäuren, einer mitochondrialen Fettsäureoxidation, LPL- und Apolipoprotein-Stimulation und Inhibition der ApoCIII Expression, woraus letztlich eine Absenkung triglyceridreicher

Lipoproteine ermöglicht wird. Der HDL-steigernde Effekt ist auf eine vermehrte Expression von ApoAI und ApoAII zurückzuführen (Fruchart, 2006).

Einen Überblick der Entwicklung der Fibrattherapie in den letzten 40 Jahren beschreiben Backes et al. in ihrer Arbeit „Fibrates: what have we learned in the past 40 years?“ (Backes, 2007). Demnach konnte Clofibrat in den 1970er Jahren kein kardioprotektiver Effekt bei erhöhter Mortalität und unerwünschten Nebenwirkungen zugesprochen werden. Unter Gemfibrozil konnte in den 1990er Jahren im Rahmen der „Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial“ (VA-HIT) eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse herausgearbeitet werden, welche im wesentlichen auf einen Anstieg des HDL-Cholesterin-Spiegels zurückgeführt wurde (Robins, 2001). In der aktuelleren FIELD-Studie wurden 9 795 Patienten mit Diabetes mellitus Typ II hinsichtlich einer Fenofibrattherapie untersucht. Dabei konnte in der Fenofibratgruppe im Vergleich zu Placebo keine relevante kardiovaskuläre Risikoreduktion gezeigt werden. Dazu bleibt in der Studie die wichtige Frage offen, welche Bedeutung Fenofibrat bei Typ II Diabetikern mit schwerer Hypertriglyceridämie hat. Die in der Studie einbezogenen Patienten hatten TG-Spiegel zwischen 87 und 437 mg/dl (Keech, 2005).

3.3.4.6. Nikotinsäure

Als dritte Gruppe von Medikamenten zur Therapie der Hypertriglyceridämie soll an dieser Stelle die Nikotinsäure und Nikotinsäurederivate vorgestellt werden. Nikotinsäure, auch Niacin genannt, wirkt am Niacinrezeptor. Von Soga et al. wurden zwei Niacinrezeptoren identifiziert (Soga, 2003): HM74 und HM74A. Der dadurch vermittelte Haupteffekt besteht in der Hemmung der Lipolyse im Fettgewebe mit in Folge verminderter hepatischer VLDL-Synthese und Sekretion. Niacin kann im Rahmen einer Hypercholesterinämie das Gesamtcholesterin um 25% und das LDL-Cholesterin um etwa 30% senken. Ein Anstieg des HDL-Cholesterinwertes zwischen 10% und 40% sowie eine Senkung des Serumtriglyceridspiegels um bis zu 40% durch Nikotinsäure sind beschrieben (Schwandt, 2001). In der „Coronary Drug Project“ – Studie von Canner et al. wurde der Langzeiteffekt von Niacin untersucht, dabei konnte eine Reduktion nicht tödlicher kardialer Ereignisse herausgearbeitet werden (Canner, 1986). In der Stockholm Prevention Study wurde einem Postinfarkt Kollektiv Clofibrat und Nikotinsäure verabreicht, woraufhin die Gesamtsterblichkeit und die Sterblichkeit an ischämischer Herzkrankheit sank (Carlson, 1988).

3.3.4.7. Apherese

Wie weiter oben beschrieben, besteht die Therapie der Hypertriglyceridämie neben Lebensstiländerungen in der Beseitigung sekundärer Ursachen. Darüberhinaus gibt es die Möglichkeit einer medikamentösen Therapie mit den oben genannten lipidsenkenden Medikamenten. In schweren, therapierefraktären Fällen sowie bei Patienten mit hohem Pankreatitisrisiko (Serumtriglyceridspiegel > 1000 mg/dl) ist der Einsatz einer Plasmapherese zu diskutieren (Giannini, 2005). Die erste Apheresetherapie bei einem Patienten mit schwerer Hypertriglyceridämie wurde 1978 von Betteridge et al. durchgeführt (Betteridge, 1978). Aktuell existieren mehrere Studien mit kleinen

Patientenzahlen, die den Nutzen der Apherese vor allem zur Therapie einer hypertriglyceridämieinduzierten Pankreatitis beschreiben (Kyriakidis, 2005; Yeh, 2003). Eine rasche Absenkung extrem hoher Plasmatriglyceridspiegel innerhalb weniger Stunden ist dadurch möglich (Chait, 1992).

3.3.5. Hypertriglyceridämie und das metabolische Syndrom

Einzelne Aspekte des metabolischen Syndroms sind bereits seit der Antike bekannt. Ein Zusammenhang zwischen Adipositas und Hyperlipidämie wurde erstmals vom niederländischen Chirurgen Nicolaes Tulp im 17. Jahrhundert beschrieben. Der Begriff Syndrom wurde diesbezüglich von dem Schweden Kylin in den 1920er Jahren zum ersten Mal erwähnt (Hanefeld, 2007). Reaven prägte in den 1980er Jahren den Begriff „Syndrom X“, mit dem das erhöhte kardiovaskuläre Risiko einer Kombination aus verschiedenen Faktoren wie arterieller Hypertonie, Hypertriglyceridämie, niedrigem HDL-Cholesterinspiegel und Hyperinsulinämie auf Boden einer Insulinresistenz verdeutlicht werden sollte. Von Hanefeld et al. wurde ebenfalls in den 1980er Jahren ein umfassendes Konzept erarbeitet, welches das metabolische Syndrom als „das gemeinsame Vorkommen von Fettsucht, Hyper- und Dyslipoproteinämie, „Maturity-onset“-Diabetes (Typ II), Gicht und Hypertonie, verbunden mit erhöhter Inzidenz von arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen, Fettleber und Cholelithiasis, das bei Überernährung und Bewegungsmangel auf dem Boden einer genetischen Disposition auftritt“ beschreibt (Hanefeld, 2007). Dabei wurde zusätzlich der Einfluss soziokultureller Faktoren betont, welche im Zusammenspiel mit den oben genannten Faktoren einem „circulus vitiosus“ entsprechen.

In Ländern, in denen die Bevölkerung auf ein umfassendes Nahrungsmittelangebot zurückgreifen kann und im Rahmen des technischen Fortschritts weniger körperlich aktiv ist, sind die oben genannten Bedingungen in zunehmendem Maße zu finden. Hanefeld beschreibt in seiner Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2007 eine Prävalenz des metabolischen Syndroms unter Westeuropäern zwischen 20% und 40% (Hanefeld, 2007). Betrachtet man die „Diabetes in Germany“ (DIG)-Studie aus dem Jahr 2009, so wird der prozentuale Anteil entlang Patienten mit Typ-II-Diabetes mit beachtlichen 74,5% angegeben.

McGarry, Björntorp und Boden et al. konnten in ihren wissenschaftlichen Arbeiten darstellen, dass die viszerale Fettsucht eine Hauptrolle im Entstehungsmechanismus der Insulinresistenz spielt und in Folge ursächlich an den mit dem metabolischen Syndrom vergesellschafteten Erkrankungen beteiligt ist (McGarry, 1992; Björntorp, 1988; Boden, 1994). Eine dazu passende, allerdings unvollständige pathophysiologische Arbeitshypothese beschreibt McGarry in seinem 1992 veröffentlichten Beitrag „What If Minkowsky Had Been Ageusic?“ (McGarry, 1992). Demnach bedingt eine Hyperinsulinämie eine erhöhte VLDL-Produktion in der Leber mit in Folge ansteigender Lipidspeicherung in Fett- und Muskelgewebe, woraus eine Insulinresistenz resultiert. Weiter ansteigende Blutglukosespiegel fördern diesen „circulus vitiosus“. Nachdem auch Fettzellen refraktär für die Aufnahme von freien Fettsäuren werden, steigen die Plasmalipidspiegel. Schließlich folgt im Verlauf neben einer Aggravation der Insulinresistenz eine Dysfunktion der β -

Zellen des Pankreas. Obgleich seitens des Verfassers zahlreiche Fragen zu dem genannten Modell offen bleiben, wird hier die grundlegende Bedeutung einer Dyslipidämie in der Pathogenese des Typ-II-Diabetes in den Vordergrund stellt.

Seit 1999 wurden mehrere Definitionen für das metabolische Syndrom veröffentlicht. Die der World Health Organization (WHO) erschien im Jahr 1999, gefolgt vom „National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel III“ (Executive Summary Of The Third, 2001) sowie der American Heart Association (AHA) im Jahr 2005 (Grundy, 2005). Laut WHO-Definition müssen dazu eine Dyslipidämie, arterielle Hypertonie, Insulinresistenz sowie ein erhöhter BMI vorliegen, wohingegen im NCEP-ATP-III sowie in der Definition der AHA drei oder mehr der folgenden Kriterien gefordert werden: Hypertriglyceridämie, niedriges HDL-Cholesterin, arterielle Hypertonie, erhöhter Nüchtern-Plasmaglukosewert sowie zentrale Adipositas gemessen am Taillenumfang. Eine Übersicht der beiden aktuellsten Definitionen (AHA, NCEP-ATP-III) gibt Tab. A27 im Anhang. Es ist anzumerken, dass die angeführten Einteilungen nicht unumstritten sind. So äußert Reaven Unverständnis über die Entstehung der Leitlinien und deren arbiträre Einteilung. Auch fordert er aufgrund der besseren klinischen Reproduzierbarkeit die Beibehaltung des Body-Mass-Index als Adipositasmarker. Eine verlässliche, ubiquitär nach Standard durchführbare Messung des Taillenumfangs entsprechend der NHANES (National Health and Nutrition Survey)-Kriterien (Ford, 2003) zweifelt der Autor an (Reaven, 2005).

In der Literatur bestehen unterschiedliche Auffassungen zu der These, ob das metabolische Syndrom ein besserer Prädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen im Vergleich zu den in den Definitionen angeführten einzelnen Risikofaktoren ist (Malik, 2004; Kahn, 2005). Zwei aktuelle Reviews konnten zeigen, dass das metabolische Syndrom mit einem etwa zweifach erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht (Gami, 2007; Mottillo, 2010). Chew et al. betonen in dem Zusammenhang die Rolle nicht-traditioneller kardiovaskulärer Risikofaktoren, welche mit einer Insulinresistenz in Verbindung stehen. Dazu zählt Reaven erhöhte triglyceridreiche Lipoproteine, small-dense-LDL Partikel, postprandiale Akkumulation triglyceridreicher Proteine, endotheliale Dysfunktion, prokoagulatorische Faktoren und die subklinische Inflammation (Reaven, 2004).

Eine gemeinsame Stellungnahme der American Heart Association (AHA) und des National Heart, Lung and Blood Institute (NLBI) aus dem Jahr 2005 stellt die Bedeutung des metabolischen Syndroms vor allem in der frühzeitigen Identifikation von Patienten, die auf längere Sicht einem erhöhten kardiovaskulären Risiko ausgesetzt sind, heraus.

Zusammenfassend ist aus den bisher veröffentlichten Arbeiten zum metabolischen Syndrom ersichtlich, dass bei betroffenen Patienten ein primärpräventiver Handlungsbedarf besteht. Was die therapeutischen Optionen betrifft, so stehen Lebensstiländerungen im Vordergrund. Dazu zählen Gewichtsoptimierung, regelmäßige körperliche Aktivität, Nikotinkarenz und gesunde Ernährung. Zudem sollten kardiovaskuläre Risikofaktoren optimal eingestellt werden, das heißt – sofern

erforderlich – eine medikamentöse Senkung des Blutdruckes, der Serumtriglyceridspiegel, Anhebung des HDL-Cholesterinspiegels und Senkung der Blutglucosewerte.

4. Material und Methoden

4.1. Einschlusskriterien und Rekrutierung der Daten

Die Daten wurden retrospektiv anhand von Patientenakten erhoben und manuell in einen Fragebogen eingetragen. Einschlusskriterium war neben vollständig vorhandenen demographischen Daten und einem Mindestalter von achtzehn Jahren ein wenigstens einmalig dokumentierter Serumtriglyceridspiegel von über 1000 mg/dl. Zur Rekrutierung der Patientendaten wurde über die Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V. Kontakte zu den weiter unten angeführten deutschen Fettstoffwechselzentren und Kliniken hergestellt, welche im Anschluss aufgesucht wurden. Dort wurden Patientenakten sowohl in Papierform als auch in digitaler Form zur Durchsicht bereitgestellt. Die Daten wurden, nachdem nicht in jedem Fall ein Einverständnis der Patienten einzuholen war, anonymisiert und manuell in einen für die HITRIG-II Studie entwickelten Fragebogen (siehe Anhang) übertragen. Zusätzlich wurde durch Prof. Klör, Vorstandsmitglied der DGFF Lipid Liga e.V., ein Kontakt zu fünfzehn Hausarztpraxen in Baden Württemberg hergestellt. An diese Arztpraxen sowie eine Hausarztpraxis in Edling wurden Fragebögen versandt und jeweils ausgefüllt durch die ärztlichen Kollegen zurückgeschickt. Die Vollständigkeit der Angaben variierte teilweise deutlich, sodass von einigen Patienten lediglich Alter, Geschlecht und wenige Labordaten vorhanden waren – in anderen Fällen Daten zu fast allen Punkten im Fragebogen erhoben werden konnten. Nach Abschluss der Übertragung wurden die Daten in einem Microsoft Excel – Dokument erfasst und nach Aufnahme aller 889 Patienten in ein SPSS-Dokument konvertiert. Zum Einsatz kam die Software Excel 2003 der Firma Microsoft und die Statistiksoftware SPSS der Firma IBM in den Versionen 16.0 und 19.0.

Die von Herrn Matthias Krause begonnene Rekrutierung von Patienten für die HITRIG-II Studie wurde am 24.08.2006 durch Frau Katharina Gafinen und mich übernommen. Herr Krause konnte die Arbeit an der Studie aus persönlichen Gründen nicht weiter fortführen. Zu diesem Zeitpunkt waren 120 Patienten in einer Excel-Datei erfasst. 83 weitere neue Fälle sowie 319 bereits ausgefüllte Fragebögen waren vorhanden und wurden von uns ebenfalls in eine Excel-Datei übertragen, sodass die HITRIG-II-Studie im August 2006 insgesamt 522 Patienten umfasste. Die weitere Rekrutierung von Fällen erfolgte vom 20. September 2006 bis 25. April 2007 an den Unikliniken und Kliniken der Städte Frankfurt, Bad Oeynhausen, Köln, Berlin, Magdeburg und Bremen. Parallel dazu konnten durch die Mithilfe der oben genannten Hausärzte in Baden-Württemberg und einer Praxis für Allgemeinmedizin in Bayern weitere Patienten in die Studie aufgenommen werden.

In Frankfurt konnten in der nephrologischen Ambulanz des St.-Markus-Krankenhauses dank der freundlichen Unterstützung von Herrn Prof. Grützmacher vom 20. bis 21. September 2006 siebzehn Patienten mit schwerer Hypertriglyceridämie erfasst werden. Im Herz- und Diabetes-Zentrum Bad Oeynhausen fanden sich dank der Mithilfe von Herrn Dr. Mellwig 27 Patienten. Diese wurden im Zeitraum vom 22. bis 28. September 2006 rekrutiert. Vom 10.-13. Oktober desselben Jahres konnten im Stoffwechselzentrum der Charité in Berlin unter der Leitung von Frau Prof. Steinhagen-Thiessen

weitere 85 Patienten für unsere Studie gewonnen werden. In der Universitätsklinik Köln konnten in der Abteilung von Herrn Prof. Krone weitere 96 Patienten mit schwerer Hypertriglyceridämie rekrutiert werden. Dank des persönlichen Einsatzes von Herrn Dr. Faust konnten wir vom 9. bis 10. Oktober 2006 den Großteil der dort rekrutierten Patientendaten in unsere Fragebögen aufnehmen. Aufgrund organisatorischer Schwierigkeiten seitens des Archivs musste die Klinik ein zweites Mal besucht werden. Die hohe Patientenzahl rechtfertigte diesen erhöhten Aufwand. Die nächste Station war die spezielle Lipidambulanz der Universitätsklinik Magdeburg unter der Leitung von Herrn Prof. Luley. Hier konnten vom 4. bis 7. Dezember 2006 die Daten von insgesamt 233 Patienten erfasst werden. Prof. Krone aus Bremen stellte uns freundlicherweise die Daten von 27 Fällen mit schwerer Hypertriglyceridämie zur Verfügung. Die Rekrutierung erfolgte im März und im April 2007 durch die dortigen Mitarbeiter.

In der Zeit vom 18.01.2007 bis 26.01.2007 wurden darüberhinaus fünfzehn Hausarztpraxen in Baden-Württemberg telefonisch kontaktiert. Durch eine Studie war bekannt, dass in den Praxen insgesamt 24 Patienten mit Triglyceridwerten größer 1000 mg/dl in Behandlung sind. Von den fünfzehn Hausärzten erklärten sich dreizehn bereit, uns die jeweiligen Patientendaten für die HITRIG-II Studie zur Verfügung zu stellen. Daraufhin wurden Fragebögen an die teilnehmenden Allgemeinmediziner bzw. Internisten verschickt. Bis zum 25.04.2007 erreichten uns trotz intensiver telefonischer Nachfrage insgesamt zehn ausgefüllte Fragebögen aus sieben Hausarztpraxen. Aus Edling bei Wasserburg am Inn konnte in der Zeit vom 12. Februar bis 24. März 2007 in der Gemeinschaftspraxis Dres. Hörger und Krähe drei Patienten für die HITRIG-II Studie gewonnen werden.

4.2. Aufbau des Fragebogens

Der Originalfragebogen ist im Anhang dieser Arbeit abgedruckt. Um das Alter der Patienten zu erfassen, wurden das Geburtsdatum sowie das Datum der Erstvorstellung in der jeweiligen Klinik erfasst. Mit Hilfe dieser Daten konnte das Alter des Patienten zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt errechnet werden. Neben Angaben zum Geschlecht wurden Daten zum Wohnort sowie Geburtsort erfasst, um regionale Unterschiede herauszuarbeiten.

Um eine Aussage über Höhe und Verteilung des Body-Mass-Index machen zu können, wurden Gewicht und die Größe der Patienten dokumentiert und entsprechend der Formel *Gewicht* : $(\text{Körpergröße in m})^2$ der BMI aller Patienten berechnet. Neben dem aktuellen Gewicht wurde zusätzlich nach dem höchsten Gewicht in der Vergangenheit gefragt. Eine Verlaufsdokumentation des Gewichtes ließ sich allerdings retrospektiv nur in wenigen Fällen herausarbeiten.

Des Weiteren wurden Angaben zum Genussmittelkonsum und zur Lebensführung ermittelt. Dazu wurde der Genuss von Alkohol und Nikotin gezählt, wobei nach Dauer und Intensität des Konsums gefragt wurde. Das Ausmaß des Alkoholkonsums wurde wie folgt eingeteilt:

- 1.) gering (< 100g Alkohol, ca. 2 Liter Bier oder 1 Liter Wein pro Woche)
- 2.) mäßig (< 250g Alkohol, ca. 5 Liter Bier oder 2,5 Liter Wein pro Woche)
- 3.) stark (> 350g Alkohol, ca. 7 Liter Bier oder 3,5 Liter Wein pro Woche).

Im Rahmen der retrospektiven Datenerhebung konnten häufig keine genaue Angaben zur wöchentlich konsumierten Alkoholmenge erfasst werden. Der Tabakkonsum wurde in Jahren und Zigaretten pro Tag quantifiziert. Berücksichtigt wurden dabei auch Pfeifen- und Zigarrenraucher, welche zusammen mit den Zigarettenrauchern als Gruppe der Raucher zusammengefasst wurden. Auch Patienten mit Nikotinabusus in der Vergangenheit wurden in die Gruppe der Patienten mit Tabakkonsum aufgenommen. Die Quantität der täglich konsumierten Tabakwaren konnte nur in wenigen Fällen ermittelt werden.

In der Therapie der Hypertriglyceridämie stellen die sogenannten Lebensstiländerungen – wie weiter oben angegeben – eine wichtige Basismaßnahme dar. Daher wurde nach einer Änderung des Genussmittelkonsums („verringert“, „erhöht“, „nicht verändert“, „gewechselt“) in den letzten fünf Jahren sowie nach einer Ernährungsumstellung und deren Art („kohlenhydratarm“, „fettarm“, „andere Form“), Dauer und Erfolg (Gewichtsreduktion in kg) gefragt. Des Weiteren wurden Angaben zur Durchführung einer sportlichen Aktivität im Fragebogen erfasst, wozu auch regelmäßiges Spazierengehen zählte.

Im nächsten Abschnitt wurden Details zur bestehenden Hypertriglyceridämie erfragt. Dabei galt es zunächst das Datum der Erstdiagnose und die Art der bestehenden Fettstoffwechselstörung („isolierte Hypertriglyceridämie“, „kombinierte Hyperlipidämie“) herauszufinden. Soweit in den vorliegenden Patientenakten dokumentiert, ist die Einteilung der Hyperlipoproteinämie nach Fredrickson in den Fragebogen übernommen worden.

Die Genetik spielt bei den Dyslipoproteinämien eine wichtige Rolle, daher wurde in einem weiteren Unterpunkt nach dem Vorliegen sowie der Art (Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, kombinierte Hyperlipidämie) einer familiären Hyperlipidämie bei Blutsverwandten gefragt. In einem vereinfachten Stammbaum wurden dazu die betroffenen Familienmitglieder aufgeführt. Um die Bedeutung einer familiären Fettstoffwechselstörung hinsichtlich des Auftretens einer frühzeitigen Atherosklerose herauszuarbeiten, wurde nach dem Auftreten eines Herzinfarktes bei einem Elternteil vor dem 60. Lebensjahr gefragt.

Die bekanntermaßen hypertriglyceridämieassoziierte akute bzw. chronische Pankreatitis wurde mit Angaben zu Häufigkeit und Datum des Auftretens dokumentiert. Weiter wurden die Patientenakten bezüglich Gallenwegserkrankungen (Cholezystolithiasis, Cholezystektomie), Urolithiasis, Hyperurikämie und Gicht durchgesehen. Neben dem Tabakkonsum wurden weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie und Diabetes mellitus erfragt.

Um die Häufigkeit und Art kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit schwerer Hypertriglyceridämie genauer zu beschreiben, wurde neben der peripheren arteriellen

Verschchlusskrankheit (pAVK) auch die koronare Herzkrankheit sowie cerebrale Durchblutungsstörungen mit ihren jeweiligen klinischen Manifestationen erfasst. Bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankung (pAVK) wurde nach Dauer, Einteilung nach Fontaine-Ratschow (Stadium I, IIa, IIb, III, IV) und Notwendigkeit einer Amputation gefragt. Bezüglich des Vorliegens einer KHK wurde eine Sicherung mittels Koronarangiographie gefordert. Dazu wurden die Daten hinsichtlich Erstmanifestation und Häufigkeit sowie die Durchführung von Interventionen (Koronarangiographie, Ballondilatation, Stenting, Bypass-Operation) eruiert. Zuletzt wurde nach einer cerebralen Durchblutungsstörung mit folgender Stadieneinteilung gefragt: „asymptomatische Stenosen und Verschlüsse“ mit weiterer Unterteilung nach versorgendem Gefäß (linke / rechte Arteria carotis communis; linke / rechte Arteria carotis externa; linke / rechte Arteria carotis interna; linke / rechte Arteria vertebralis; andere hirnversorgende Gefäßabschnitte), „transitorisch ischämische Attacke (TIA)“, „prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit (PRIND)“, „progredienter Insult“, „kompletter Insult“.

Zuletzt wurden die Krankenakten nach der Diagnose einer Venenthrombose durchgesehen und dabei das Datum der Erstmanifestation sowie Angaben zur Rezidivhäufigkeit dokumentiert.

Neben den häufig mit einer Hypertriglyceridämie in Verbindung gebrachten gastroenterologischen Erkrankungen (Pankreatitis, Gallenwegserkrankungen) und Herz-Kreislaufenerkrankungen wurden weitere Erkrankungen und Symptome erfragt. Dazu zählten „Hörsturz“ und „plötzlich eingetretene Hörminderung“ mit Angaben zur Häufigkeit und Erstmanifestation, „schwere depressive Episode“ mit Angaben zur Erstmanifestation, „Polyneuropathie“, „Dyspnoe“, „Retinopathie“, „Oberbauchschmerzen“ und „kolikartige Oberbauchschmerzen“ mit Angaben zur Häufigkeit und Erstmanifestation, „belastungsabhängige Muskelschmerzen der Beinmuskulatur“, „psychiatrische Symptome“ wie „Antriebslosigkeit“ und „Freudlosigkeit“, „Schwindel“ und „Sehstörungen“.

Der nächste Abschnitt des Datenerhebungsbogens befasste sich mit Angaben zu den Laborwerten. Dabei wurden – sofern möglich – vier Laborprofile (U1 bis U4) erstellt:

- U1: Lipidprofil zum Zeitpunkt des höchsten gemessenen Triglyceridwertes *ohne* Therapie (sofern keine lipidsenkende Therapie bei den am weitesten in der Vergangenheit liegenden Lipidwerten bestand, wurde hier der höchste Serumtriglyceridspiegel als „Ausgangswert“ dokumentiert)
- U2: Lipidprofil zum Zeitpunkt des höchsten gemessenen Triglyceridwertes *unter* Therapie
- U3: Lipidprofil zum Zeitpunkt des niedrigsten gemessenen Triglyceridwertes *ohne* Therapie
- U4: die letzten / aktuellsten Laborwerte.

Ein genau definierter zeitlicher Abstand zwischen den einzelnen Lipidprofilen existierte nicht. Die Zeitintervalle ergaben sich vielmehr zufällig anhand der jeweils in den Akten dokumentierten stationären Aufenthalte oder ambulanten Vorstellungen der Patienten. Im jeweiligen Lipidprofil (U1-U4) wurde das Datum der laborchemischen Untersuchung (Tag/Monat/Jahr) sowie Gesamtcholesterin, Serumtriglyceride, HDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin erfasst. Je nach Ort der Rekrutierung fanden sich Angaben zu den Lipidwerten in den Einheiten „mmol/l“ bzw. „mg/dl“. Vor allem in Magdeburg fanden sich die Angaben fast ausschliesslich in der SI-Einheit „mmol/l“, welche für die weiteren Berechnungen wie unten angegeben in die Einheit „mg/dl“ umgerechnet wurden. Sofern vorhanden wurde zusätzlich in U1-U4 der Phänotyp in der Lipoproteinelektrophorese nach Fredrickson (Typ I bis V) sowie Einzelheiten zur Chylomikronämiediagnostik („Kühlschranktest“, „Lipoproteinelektrophorese“, „sonstige“) erfasst. In das Laborprofil U4 wurden neben den bereits in U1-U3 dokumentierten Lipidparametern (Gesamtcholesterin-, Triglycerid-, HDL- und LDL-Cholesterinspiegel) folgende Werte übertragen: Blutglucose, HbA1c, Homocystein, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, GOT, GPT, GGT, AP, Bilirubin, Cholinesterase, Alpha-Amylase, Lipase, Elastase 1 im Stuhl, CRP, Quick, Hämatokrit. Oftmals konnte – bedingt durch die retrospektive Datenanalyse – im Einzelfall nicht auf umfassende Labordaten zurückgegriffen werden. Häufig standen nur ein bis zwei Lipidprofile zur Übernahme in den Fragebogen zur Verfügung.

Im letzten Abschnitt des Fragebogens wurden unter dem Oberbegriff „Therapie“ die medikamentösen Maßnahmen näher beleuchtet. Im Einzelnen wurde nach der Gabe von Lipidsenkern (Fibrate, Ionenaustauscher, Nikotinsäure, Probuco, Fischöl, CSE-Hemmer, Ezetimib), Allopurinol und Antidiabetika (orale Antidiabetika, Insulin) und der jeweiligen Dosierung gefragt. Die Medikation wurde für jedes Lipidprofil (U1-U4) gesondert erfasst, um Veränderungen der lipidsenkenden Therapie im Verlauf zu beurteilen. Neben der medikamentösen Therapie wurde am Ende des Fragebogens nach aktuell bestehenden, nicht-medikamentösen Behandlungsformen wie der LDL-Apherese, dem Plasmaaustausch und einer bestehenden Psychotherapie gefragt.

5. Ergebnisse

5.1. Beschreibung des Patientenkollektivs

5.1.1. Verteilung der weiblichen und männlichen Patienten

Es konnten insgesamt 889 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, davon waren 687 (77,3%) männlich und 202 (22,7%) weiblich. Dies entspricht in etwa der Verteilung anderer Patientenkollektive mit schwerer Hypertriglyceridämie (Sandhu, 2011).

5.1.2. Alter

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 50 Jahre, die Männer waren im Mittel etwas jünger (49 Jahre) als die Frauen (52 Jahre). Der älteste Patient war männlich mit 89 Jahren, der jüngste Patient bzw. die jüngste Patientin 18 Jahre alt entsprechend der Einschlusskriterien. Wie im Abbildung 5.1.2. ersichtlich ist das Alter normalverteilt.

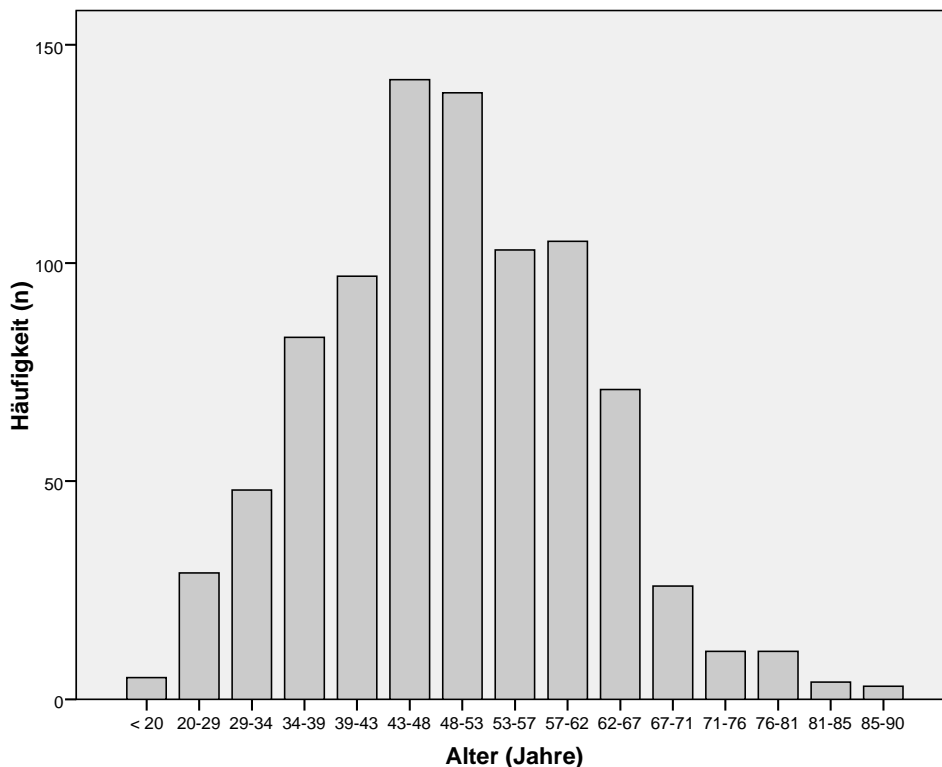


Abbildung 5.1.2.: Altersverteilung Gesamtkollektiv (n=889)

5.1.3. Body-Mass-Index

In 91,8% aller Fälle (n=816) konnte anhand der rekrutierten Daten der BMI berechnet werden. Im Mittel lag dieser bei 29 kg/m². Laut Definition der Deutschen Gesellschaft für Adipositas aus dem Jahr

2007 (Deutsche Adipositas-Gesellschaft, 2007) entspricht dies einer Präadipositas. Eine Adipositas Grad I lag in 23,6% der Fälle vor, gefolgt von einer Adipositas Grad II (6% der Fälle) und Adipositas Grad III (1,6% der Fälle). Der niedrigste BMI mit 15 kg/m^2 sowie der höchste BMI mit 51 kg/m^2 wurde bei männlichen Patienten festgestellt. Die Verteilung der BMI-Werte im Gesamtkollektiv zeigt – wie in Abbildung 5.1.3. ersichtlich – annähernd eine Normalverteilung. Der BMI-Mittelwert im HITRIG-II-Kollektiv ist vergleichbar mit dem anderer Studien. So wurde in der ICARIA-Studie von Valdivielso et al. entlang eines Arbeiterkollektivs mit insgesamt 594 701 Patienten ein BMI von $28,3 \text{ kg/m}^2$ in der Gruppe der schweren Hypertriglyceridämiker (TG-Werte größer $11,28 \text{ mmol/l} = 987 \text{ mg/dl}$) errechnet (Valdivielso, 2009).

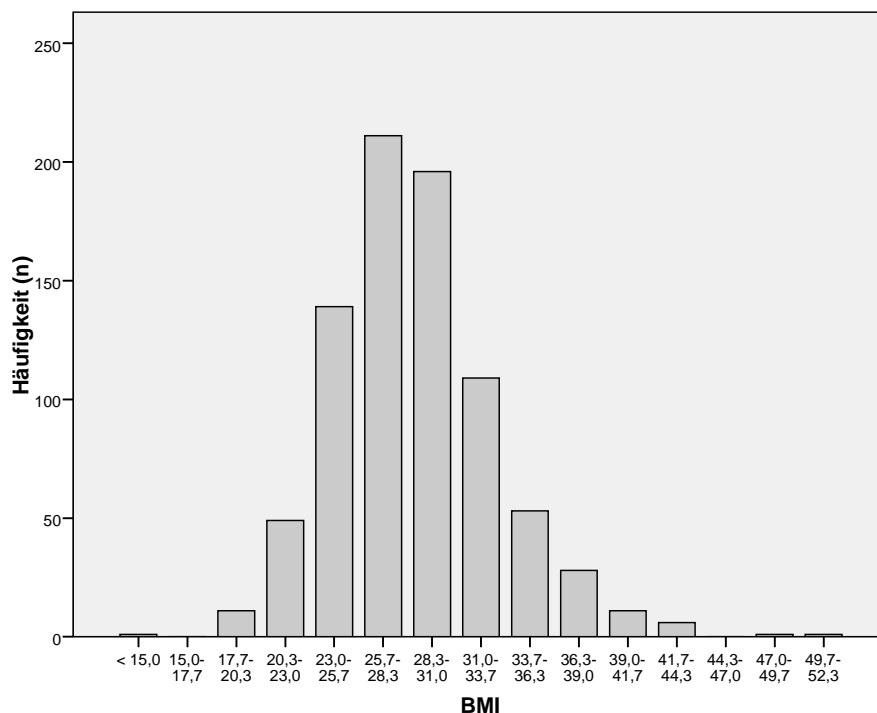


Abbildung 5.1.3.: Verteilung des Body-Mass-Index [kg/m²] entlang des Gesamtkollektivs (n=889)

5.1.4. Wohnort

Zur Bestimmung der geographischen Verteilung des Patientenkollektivs wurde der Wohnort via Postleitzahl erfragt. In 632 Fällen konnte eine Angabe zum Wohnort gefunden werden, entsprechend 71% des Gesamtkollektivs. Einen Überblick über die Verteilung gibt Tab. A28 im Anhang.

5.1.5. Nikotinkonsum

Bezüglich der Genussmittelanamnese konnte in den meisten Patientenakten eine Angabe gefunden werden. Da die Alkohol- bzw. Nikotinanamnese eines Patienten aus unserer Sicht der standardmäßigen internistischen Aufnahmeuntersuchung zuzuordnen ist, wurde eine fehlende Angabe mit „Nein“ gewertet. Was den Nikotinkonsum betrifft, so konnte in 44,9% des Gesamtkollektivs

eine positive Raucheranamnese festgestellt werden. Insgesamt gaben 29,7% der Frauen und 49,3% der Männer an zu rauchen. Die Dauer des Nikotinkonsums in Jahren konnte nur in 26 Fällen erhoben werden. Sie lag im Mittel bei 21 Jahren. Die Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten wurde von 326 Patienten angegeben und lag im Mittel bei 21 Zigaretten.

5.1.6. Alkoholkonsum

Daten zum Alkoholkonsum wurden entsprechend dem Punkt 5.2.1. bewertet, das heißt eine fehlende Angabe wurde als „Nein“ im Fragebogen erfasst. Regelmäßiger Alkoholkonsum konnte in 60,2% (n=535) der Fälle festgestellt werden. Es tranken 69,1% (n=462) der Männer regelmäßig Alkohol wohingegen nur 29,7% (n=60) der Frauen mit positiver Alkoholanamnese auffielen. Einen Überblick über die weitere Aufteilung des Alkoholkonsums in die Gruppen „moderat“, „mäßig“ und „viel“ gibt Tabelle 5.1.6. Die Unterteilung gelang in 97,6% aller Patienten. Sowohl auf der männlichen als auch auf der weiblichen Seite konnte vor allem ein moderater Alkoholkonsum (weniger als 100g Alkohol pro Woche) beobachtet werden, gefolgt von mäßigem und starkem Alkoholkonsum.

	moderat < 100g Alkohol (ca. 2 Liter Bier; 1 Liter Wein) pro Woche	mäßig < 250g Alkohol (ca. 5 Liter Bier; 2,5 Liter Wein) pro Woche	viel > 350g Alkohol (ca. 7 Liter Bier; 3,5 Liter Wein) pro Woche	gesamt
männlich	n=196 (196/462= 42,4%)	n=148 (148/462= 32,0%)	n=118 (118/462= 25,5%)	n=462 (462/462=100%)
weiblich	n=42 (42/60= 71,2%)	n=11 (11/60= 18,6%)	n=7 (7/60= 11,9%)	n=60 (60/60=100%)
gesamt	n=238	n=159	n=125	n=522

Tabelle 5.1.6. Angaben zum Alkoholkonsum

5.1.7. Lebensstiländerungen

Angaben zu Veränderungen des Genussmittelkonsums in den letzten fünf Jahren fanden sich nur in zehn Fällen, weshalb darauf mangels statistischer Aussagekraft nicht näher eingegangen werden soll. Angaben zur Durchführung einer Diät fanden sich in 39,9% (n=355) der Fälle. Davon hatten 57% (n=203) eine Diät durchgeführt. Die Art der Ernährungsumstellung war vor allem fettarm (n=102), gefolgt von kohlenhydratarm (n=59) und anderen Diätformen (n=5). Angaben zur sportlichen Betätigung fanden sich bei 315 Patienten (35%) des Gesamtkollektivs. Demnach waren 32% sportlich aktiv, 68% gingen keiner regelmäßigen sportlichen Aktivität nach.

5.1.8. Dauer der Hyperlipidämie

Um die Dauer der Hyperlipidämie zu ermitteln wurde die Differenz des Datums der aktuellsten Untersuchung mit dem Datum der Erstdiagnose der Erkrankung gebildet. Diese Berechnung war in

insgesamt 487 Fällen (54,8% des Gesamtkollektivs) möglich. Im Mittel war die Hyperlipidämie bereits seit 6,5 Jahren bekannt.

5.1.9. Art der Hypertriglyceridämie

Anhand der Dokumentation in den Patientenakten erfolgte die Unterteilung der Hyperlipidämie in „Hypertriglyceridämie“, „Hypercholesterinämie“ und „kombinierte Hyperlipidämie“. In 383 der insgesamt 889 durchgesehenen Patientenakten konnten dazu Daten ermittelt werden, entsprechend 43% des Gesamtkollektivs. Darunter fanden sich drei Patienten mit der Angabe „Hypercholesterinämie“ (0,8% von n=383), 196 Patienten mit „Hypertriglyceridämie“ (51,2% von n=383) sowie 184 mit „kombinierter Hyperlipidämie“ (48% von n=383). Neben der oben genannten Einteilung wurde nach der Fredrickson-Klassifikation gefragt. Dazu ließ sich in 201 Fällen eine Angabe finden, entsprechend 22,6% des Gesamtkollektivs. Am häufigsten lag dabei die Hyperlipidämie Typ V (n=92), gefolgt von Typ IV (n=73), Typ III (n=22), Typ II (n=17) und Typ I (n=1) vor. In einzelnen Fällen wurden vermutlich im Rahmen differentialdiagnostischer Überlegungen Mehrfachnennungen dokumentiert.

5.1.10. Familiäre Prädisposition

Zur familiären Vorbelastung konnte in insgesamt 619 Fällen (69,6% der Fälle) eine Angabe gefunden werden. Bei jedem dritten Patienten war eine Hyperlipidämie bei Blutsverwandten bekannt. Eine Unterteilung in Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie und kombinierte Hyperlipidämie war nur in 55 Fällen möglich. Führend waren dabei mit einem Anteil von je 38% (n=21) die Hypertriglyceridämie und die kombinierte Hyperlipidämie. Anhand eines Familienstammbaumes sollte näher auf den Verwandtschaftsgrad der betroffenen Familienmitglieder eingegangen werden. Dabei wurde neben der Generation des Patienten (Schwester, Bruder) auch die Elterngeneration und die der Großeltern väter- und mütterlicherseits miteinbezogen. Zusätzlich wurde auch die Folgegeneration (Tochter, Sohn) des Patienten mitberücksichtigt. Eine Angabe zu den betroffenen Familienmitgliedern konnte in 74 der 889 Fälle (8,3%) gefunden werden, dabei waren Mehrfachnennungen pro Patient möglich. Eine familiäre Fettstoffwechselstörung wurde vor allem beim Vater (n=41), gefolgt von Mutter (n=32), Großmutter (n=5), Großvater (n=4), Tochter (n=4), Sohn (n=4) und Bruder (n=1) angegeben.

Im Rahmen der Familienanamnese wurde eruiert, ob ein Elternteil vor dem 60. Lebensjahr einen Herzinfarkt erlitten hatte. Unter den insgesamt 466 Nennungen kam es bei n=74 (15,6%) zu einem Myokardinfarkt bei einem Elternteil, bevor dieser das 60. Lebensjahr erreicht hatte.

5.1.11. Laborprofile

Diese Kategorie wurde – wie bereits oben beschrieben – in vier Subklassen (U1-U4) unterteilt. Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass die Lipidwerte ausschließlich in der Einheit mg/dl angegeben sind. Vor

allen die rekrutierten Labordaten aus Magdeburg lagen größtenteils in der SI-Einheit mmol/l vor und wurden mit dem Faktor 87,719 aus der SI-Einheit mmol/l in die Einheit mg/dl umgerechnet.

5.1.12. Lipidprofil U1: Zeitpunkt des höchsten gemessenen Triglyceridwertes ohne Therapie

Angaben zum Gesamtcholesterinwert fanden sich in 414 Fällen, Angaben zu Triglyceridwerten in 473 Fällen. Der höchste gemessene Triglyceridwert ohne Therapie wurde mit 15 920 mg/dl bei einer Patientin festgestellt. Nur knapp darunter mit einem Wert von 15 500 mg/dl lag der höchste Wert eines männlichen Patienten. Der höchste Gesamtcholesterinwert wurde mit 1 693 mg/dl ebenfalls bei einer Patientin festgestellt, gefolgt von einem Wert in Höhe von 1 550 mg/dl bei einem männlichen Patienten. Angaben zum Gesamtcholesterin fanden sich in 414 der 889 Fälle (46,6%).

		Geschlecht		
		weiblich	männlich	gesamt
Gesamt- cholesterin [mg/dl]	Mittelwert	528	467	482
	Maximum	1693	1550	1693
	Minimum	164	162	162
	Standardabweichung	298	234	252
	Gültige N	97	317	414
	Gültige N als Zeilen %	23,4%	76,6%	100,0%
Triglyceride [mg/dl]	Mittelwert	3220	2658	2793
	Maximum	15920	15500	15920
	Minimum	1000	1000	1000
	Standardabweichung	3050	1983	2295
	Gültige N	114	359	473
	Gültige N als Zeilen %	24,1%	75,9%	100,0%

Tab. 5.1.12. Lipidprofil zum Zeitpunkt U1

5.1.13. Lipidprofil U2: Zeitpunkt des höchsten gemessenen Triglyceridwertes unter Therapie

Zum Lipidprofil U2 fanden sich in 446 Fällen Angaben zum Gesamtcholesterin und in 468 Fällen Angaben zu den Triglyceridwerten. Der höchste Triglyceridwert unter Therapie wurde bei einem männlichen Patienten dokumentiert und lag bei 12 348 mg/dl. Im Mittel fanden sich unter Therapie bei männlichen Patienten mit 1800 mg/dl etwas niedrigere Triglyceridwerte als bei den Frauen (2012 mg/dl).

		Geschlecht		
		weiblich	männlich	gesamt
Gesamt- cholesterin [mg/dl]	Mittelwert	407	366	376
	Maximum	2216	1176	2216
	Minimum	154	112	112
	Standardabweichung	268	170	197
	Gültige N	102	344	446
	Gültige N als Zeilen %	22,9%	77,1%	100,0%
Triglyceride [mg/dl]	Mittelwert	2012	1800	1848
	Maximum	12348	11800	12348
	Minimum	121	56	56
	Standardabweichung	1899	1549	1636
	Gültige N	106	362	468
	Gültige N als Zeilen %	22,6%	77,4%	100,0%

Tab. 5.1.13. Lipidprofil zum Zeitpunkt U2

5.1.14. Lipidprofil U3: Zeitpunkt des niedrigsten gemessenen Triglyceridwertes ohne Therapie

Die Gesamtcholesterin- und Triglyceridwerte des Lipidprofils U3 sind in Tab. 5.1.14. dargestellt.

		Geschlecht		
		weiblich	männlich	gesamt
Gesamt- cholesterin [mg/dl]	Mittelwert	354	300	316
	Maximum	973	1200	1200
	Minimum	145	98	98
	Standardabweichung	195	155	169
	Gültige N	58	136	194
	Gültige N als Zeilen %	29,9%	70,1%	100,0%
Triglyceride [mg/dl]	Mittelwert	1236	1033	1094
	Maximum	8181	9570	9570
	Minimum	30	58	30
	Standardabweichung	1482	1326	1374
	Gültige N	58	137	195
	Gültige N als Zeilen %	29,7%	70,3%	100,0%

Tab. 5.1.14. Lipidprofil zum Zeitpunkt U3

5.1.15. Lipidprofil U4: die letzten / aktuellsten Laborwerte

Für das Laborprofil U4 wurden die jeweils aktuellsten Werte, die in den Patientenakten gefunden werden konnten, in den Datensatz der HITRIG-II Studie aufgenommen. Neben dem aus U1 bis U3 bekannten Lipidprofil (Gesamtcholesterin, Triglyceride, HDL- und LDL-Cholesterin) wurden auch die

unter 4.2. genannten Laborwerte miteinbezogen. Von den 889 Fällen des Gesamtkollektivs war es möglich, bei 872 Patienten ein Laborprofil U4 zu erfassen. Die Quantität der im Einzelnen dokumentierten Werte variierte stark.

Der Gesamtcholesterinwert lag im Mittel bei 323 mg/dl (max. 1518 mg/dl; min. 91 mg/dl), die Serumtriglyceridspiegel lagen im Mittel bei 1196 mg/dl (Gesamtkollektiv) bzw. 1238 mg/dl (Frauen) und 1184 mg/dl (Männer). 443 Patienten wiesen Triglyceridwerte > 1000 mg/dl auf, entsprechend einem Anteil von 50% der in U4 erfassten Patienten.

		Geschlecht		
		weiblich	männlich	gesamt
Gesamt-cholesterin [mg/dl]	Mittelwert	344	317	323
	Maximum	1518	1250	1518
	Minimum	91	108	91
	Standardabweichung	193	157	166
	Gültige N	196	671	867
	Gültige N als Zeilen %	22,6%	77,4%	100,0%
Triglyceride [mg/dl]	Mittelwert	1238	1184	1196
	Maximum	8192	11350	11350
	Minimum	92	57	57
	Standardabweichung	1123	1170	1159
	Gültige N	202	685	887
	Gültige N als Zeilen %	22,8%	77,2%	100,0%

Tab. 5.1.15. Lipidprofil zum Zeitpunkt U4

5.1.16. Triglyceridwerte im Verlauf (U1-U4)

Im folgenden Abschnitt werden die Triglyceridwerte im Verlauf näher dargestellt. Wie in Tab. 5.1.16. a + b und Abbildung 5.1.16. ersichtlich sind die mittleren Serumtriglyceridspiegel des Gesamtkollektivs von der Messung des höchsten Wertes ohne Therapie bis zum aktuellsten Untersuchungszeitpunkt (Laborprofil U4) rückläufig (2793 mg/dl auf 1196 mg/dl). Auch die maximalen Triglyceridwerte sind von 15920 mg/dl (U1) auf 11350 mg/dl (U4) gesunken. Dennoch weisen mittlere Serumtriglyceridspiegel größer 1000 mg/dl im aktuellsten Laborprofil U4 darauf hin, dass die lipidsenkende Therapie nicht in allen Fällen eine ausreichende Normalisierung der TG-Werte zur Folge hatte. Darüberhinaus ist ersichtlich, dass weibliche Patienten in allen Lipidprofilen einen durchschnittlich höheren Serumtriglyceridspiegel aufweisen als die männlichen.

	Mittelwert [mg/dl]	Maximum [mg/dl]	Minimum [mg/dl]
Triglyceride U1			
männlich	2658	15500	1000
weiblich	3220	15920	1000
gesamt	2793	15920	1000
Triglyceride U2			
männlich	1800	11800	56
weiblich	2012	12348	121
gesamt	1848	12348	56

Tab. 5.1.16.a. Serumtriglyceridspiegel [mg/dl] im Verlauf: U1 und U2

	Mittelwert [mg/dl]	Maximum [mg/dl]	Minimum [mg/dl]
Triglyceride U3			
männlich	1033	9570	58
weiblich	1236	8181	30
gesamt	1094	9570	30
Triglyceride U4			
männlich	1184	11350	57
weiblich	1238	8192	92
gesamt	1196	11350	57

Tab. 5.1.16.b. Serumtriglyceridspiegel [mg/dl] im Verlauf: U3 und U4

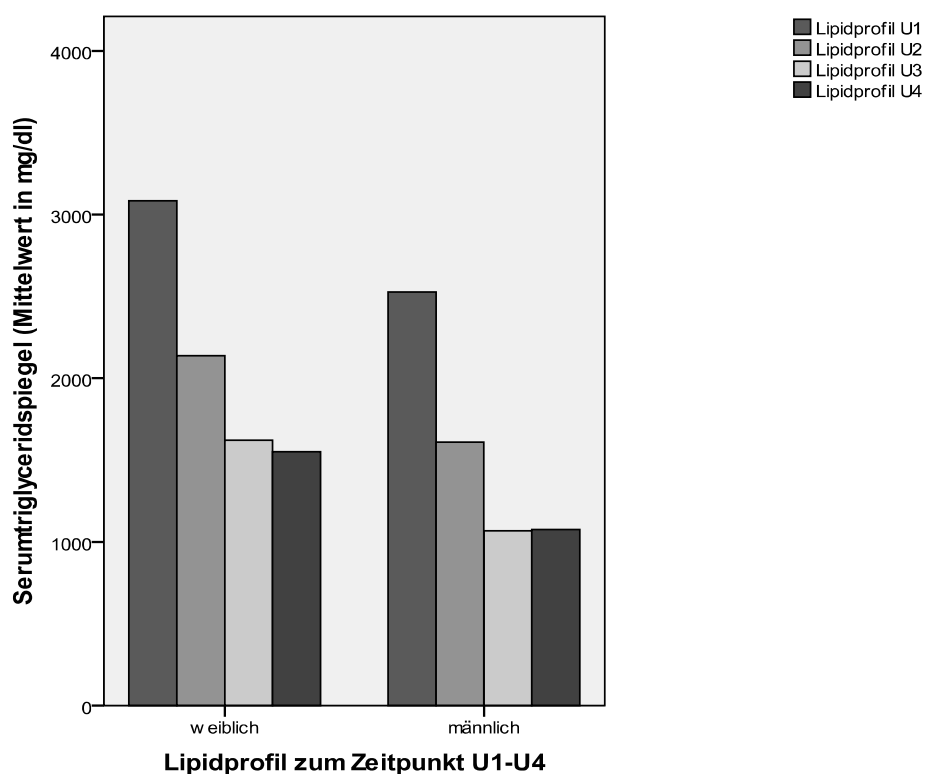


Abbildung 5.1.16. Grafische Darstellung der mittleren Serumtriglyceridspiegel [mg/dl] im Verlauf: U1-U4

5.1.17. Blutglucosespiegel zum Zeitpunkt U4

Der Blutglucosespiegel konnte in 71,3% (n=634) des Gesamtkollektivs ermittelt werden. Werte, die in der SI-Einheit mmol/l vorlagen, wurden mit dem Faktor 18,0182 multipliziert, sodass für die weiteren Berechnungen alle Blutglucosewerte in der Einheit mg/dl vorlagen. Der Mittelwert lag bei 140 mg/dl, der Maximalwert bei 885 mg/dl und der niedrigste Wert bei 31 mg/dl. Neben dem Blutglucosespiegel wurde – sofern angegeben – auch der HbA1c-Wert in Prozent erfasst. Angaben dazu waren in 31,6% der Fälle (n=281) zu finden. Der Mittelwert, bezogen auf das Gesamtkollektiv, lag bei 6,9%, wobei dieser bei den Männern mit 7,0% etwas höher lag als bei den Frauen mit 6,7%. Laut aktuellen Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2011) gehört ein HbA1c-Wert grösser 6,5% zu den Einschlusskriterien eines Diabetes mellitus. Orientiert man sich an den 281 Fällen mit dokumentiertem HbA1c-Wert, so ist in 45,6% der Fälle ein HbA1c-Wert > 6,5% und damit eine manifeste diabetische Stoffwechsellage zu objektivieren. In den aus den Patientenakten extrahierten Angaben zum Vorliegen eines Diabetes mellitus konnte ein vergleichbarer Anteil an Diabetikern in Höhe von 40,4% (siehe Punkt 5.5.2.) berechnet werden.

		Geschlecht		
		weiblich	männlich	gesamt
Blutglucose- spiegel [mg/dl]	Mittelwert	139	140	140
	Maximum	592	885	885
	Minimum	54	31	31
	Standardabweichung	72	83	81
	Gültige N	150	484	634
	Gültige N als Zeilen %	23,7%	76,3%	100,0%

Tab. 5.1.17a. Übersicht der Blutglucosewerte zum Zeitpunkt U4.

		Geschlecht		
		weiblich	männlich	gesamt
HbA1c [%]	Mittelwert	6,7	7,0	6,9
	Maximum	14,1	15,7	15,7
	Minimum	4,7	4,5	4,5
	Standardabweichung	1,8	2,0	1,9
	Gültige N	64	217	281
	Gültige N als Zeilen %	22,8%	77,2%	100,0%

Tab. 5.1.17b. Übersicht der HbA1c-Werte [in %] zum Zeitpunkt U4.

5.1.18. Kreatinin und Harnstoff zum Zeitpunkt U4

Neben den oben angeführten Werten wurden die jeweils aktuellen Kreatinin- und Harnstoffspiegel im Serum erfasst, wie in Tab. 5.1.18. ersichtlich. Bezüglich der Normwerte erfolgte eine Orientierung an der Referenzbereichsliste von Herold und Mitarbeitern (Herold, 2012). Der Kreatininwert konnte in 454 Fällen (51% des Gesamtkollektivs) erfasst werden, der Harnstoffwert in 208 Fällen (23,3% der Fälle).

Der Kreatininspiegel lag im Mittel bei 1,09 mg/dl (Maximum: 13,4 mg/dl; Minimum: 0,3 mg/dl) und damit im oberen Normbereich. Männer hatten eine geringfügig schlechtere Nierenfunktion als Frauen (Mittelwert 1,11 mg/dl vs. 1,04 mg/dl).

		Geschlecht		
		weiblich	männlich	gesamt
Kreatinin [mg/dl] Norm: bis 1,1 (m) bzw. bis 0,9 (w) mg/dl.	Mittelwert	1,04	1,11	1,09
	Standardabweichung	1,19	0,84	0,93
	Minimum	0,40	0,26	0,26
	Median	0,80	0,99	0,95
	Maximum	11,77	13,44	13,44
	Gültige N	101	353	454
	Gültige N als Zeilen %	22,2%	77,8%	100,0%
	Harnstoff [mg/dl] Norm: 12-50 mg/dl.	Mittelwert	47	41
Standardabweichung	30	30	30	
Minimum	12	12	12	
Median	36	33	33	
Maximum	158	208	208	
Gültige N	70	219	289	
Gültige N als Zeilen %	24,2%	75,8%	100,0%	

Tab. 5.1.18. Kreatinin und Harnstoff zum Zeitpunkt U4.

5.1.19. Harnsäure zum Zeitpunkt U4

Angaben zum Harnsäurespiegel konnten in 629 der insgesamt 889 Fälle, entsprechend 70,7% aller Patienten, gefunden werden. Einen Überblick über die Harnsäurewerte zum Zeitpunkt U4 gibt Tabelle 5.1.19.

		Geschlecht		
		weiblich	männlich	gesamt
Harnsäure [mg/dl] Norm: bis 7,0 (m) und bis 6,0 (w) mg/dl.	Mittelwert	6,0	6,5	6,4
	Standardabweichung	2,0	1,8	1,8
	Minimum	1,8	,0	,0
	Median	5,9	6,4	6,3
	Maximum	11,5	13,8	13,8
	Gültige N	146	483	629
	Gültige N als Zeilen %	23,2%	76,8%	100,0%

Tab. 5.1.19. Harnsäure zum Zeitpunkt U4.

5.1.20. GOT, GPT, GGT, AP und Bilirubin zum Zeitpunkt U4

Die Parameter GOT, GPT, GGT und Bilirubin sind in Tab. 5.1.20a bis Tab. 5.1.20c zusammengefasst.

		Geschlecht		
		weiblich	männlich	gesamt
GOT [U/l] Norm: < 50 (m); < 35 (w) U/l	Mittelwert	25	36	33
	Standardabweichung	20	59	52
	Minimum	5	2	2
	Median	21	25	23
	Maximum	118	657	657
	Gültige N	161	546	707
	Gültige N als Zeilen %	22,8%	77,2%	100,0%
GPT [U/l] Norm: < 50 (m); < 35 (w) U/l	Mittelwert	28	38	36
	Standardabweichung	27	41	38
	Minimum	4	2	2
	Median	20	28	27
	Maximum	204	664	664
	Gültige N	168	573	664
	Gültige N als Zeilen %	22,7%	77,3%	100,0%

Tab. 5.1.20a. GOT und GPT zum Zeitpunkt U4.

		Geschlecht		
		weiblich	männlich	gesamt
GGT [U/l] Norm: <60 (m); < 40 (w)	Mittelwert	96	127	120
	Standardabweichung	224	424	388
	Minimum	1	7	1
	Median	32	49	46
	Maximum	1478	6660	6660
	Gültige N	166	563	729
	Gültige N als Zeilen %	22,8%	77,2%	100,0%
AP [U/l] Norm: 40-130 (m); 35-105 (w)	Mittelwert	92	103	100
	Standardabweichung	46	106	94
	Minimum	33	29	29
	Median	78	84	82
	Maximum	253	1277	1277
	Gültige N	64	186	250
	Gültige N als Zeilen %	25,6%	74,4%	100,0%

Tab. 5.1.20b. GGT und AP zum Zeitpunkt U4.

		Geschlecht		
		weiblich	männlich	gesamt
Bilirubin gesamt [mg/dl] Norm: bis 1,1 mg/dl	Mittelwert	1,09	1,14	1,12
	Standardabweichung	3,29	2,23	2,54
	Minimum	0,13	0,10	0,10
	Median	0,50	0,55	0,51
	Maximum	24,00	14,10	24,00
	Gültige N	57	159	216
	Gültige N als Zeilen %	26,4%	73,6%	100,0%

Tab. 5.1.20c. Bilirubin gesamt zum Zeitpunkt U4.

5.1.21. Lipase, Elastase 1 im Stuhl, Quick-Wert, Hämatokrit und CRP zum Zeitpunkt U4

Die Parameter Lipase, Elastase sowie Gerinnungswerte konnten nur selten erfasst werden und werden daher nicht weiter dargestellt. Angaben zu CRP und Hämatokrit zeigt Tab. 5.1.21.

		Geschlecht		
		weiblich	männlich	gesamt
CRP [mg/dl] Norm: < 0,5 mg/dl	Mittelwert	3,8	4,0	3,9
	Standardabweichung	5,3	6,4	6,1
	Minimum	0,0	0,1	0,0
	Median	2,2	1,3	1,6
	Maximum	32,1	45,4	45,4
	Gültige N	53	138	191
	Gültige N als Zeilen %	27,7%	72,3%	100,0%
HK in % Norm: 42-50 (m); 38-44 (w)	Mittelwert	39	43	42
	Standardabweichung	4	4	4
	Minimum	25	26	25
	Median	39	43	42
	Maximum	49	55	55
	Gültige N	95	319	414
	Gültige N als Zeilen %	22,9%	77,1%	100,0%

Tab. 5.1.21. CRP und Hämatokrit (HK) zum Zeitpunkt U4.

5.2. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Begleiterkrankungen

Unter 5.1. wurden bereits einige kardiovaskuläre Risikofaktoren (Nikotinkonsum, BMI, familiäre Disposition) dargestellt. Im folgenden Abschnitt soll auf die beiden Risikofaktoren Diabetes mellitus sowie arterielle Hypertonie und die kardiovaskulären Begleiterkrankungen des HITRIG-II Patientenkollektivs näher eingegangen werden.

5.2.1. Arterielle Hypertonie

Angaben zur arteriellen Hypertonie konnten zu fast allen Patienten gefunden werden. Wenige fehlende Angaben wurden mit „Nein“ gewertet, da die Abfrage dieses kardiovaskulären Risikofaktors zur routinemässigen internistischen Aufnahmeuntersuchung gezählt wurde. Entlang des Gesamtkollektivs konnte in 56% der Fälle (n=502) eine arterielle Hypertonie festgestellt werden. Die geschlechtliche Verteilung war wie folgt: mit einem Anteil von 55% (n=378) hatten die Männer weniger häufig eine arterielle Hypertonie als die Frauen mit 61,4% (n=124).

5.2.2. Diabetes mellitus

In einem Großteil des Patientenkollektivs ließen sich Daten zum Vorliegen eines Diabetes mellitus erfassen. Eine manifeste Blutzuckererkrankung lag in 359 Fällen vor, entsprechend 40,4% des Gesamtkollektivs. Dies entspricht den in der Literatur vorhandenen Häufigkeitsangaben. Sandhu et al. konnten herausfinden, dass in einem Kollektiv mit TG-Werten > 20 mmol/l (1750 mg/dl) 41% der Patienten die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ II haben. In der vorliegenden HITRIG-II Studie war unter den Männern die Stoffwechselerkrankung mit 38,3% (n=263) weniger häufig vertreten als bei den Frauen mit 47,5% (n=96). Eine weitere Unterteilung erfolgte in Typ I, Typ II und Typ III (pankreopriver Diabetes mellitus). Bei 62,5% (n=556) aller Patienten fand sich hierzu eine Angabe. Diese waren vorwiegend an einem Typ II Diabetes (n=319) erkrankt, gefolgt vom Diabetes mellitus Typ I (n=12) und Typ III (n=2). Das Datum der Erstdiagnose konnte in 163 Fällen ermittelt werden. Die Krankheitsdauer lag im Mittel bei 6,5 Jahren.

5.2.3. Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

Dieses Krankheitsbild wurde, wie im klinischen Gebrauch üblich, in die Stadien nach Fontaine-Ratschow („Typ I“: beschwerdefrei, „Typ IIa“: Claudicatio intermittens ab einer Gehstrecke > 200m, „Typ IIb“: Claudicatio intermittens ab einer Gehstrecke < 200m, „Typ III“: Ruheschmerzen und „Typ IV“: zusätzlich Ulkus, Nekrose oder Gangrän) unterteilt. Eine weitere Klassifizierung erfolgte nach der Lokalisation: Beckentyp links / rechts; Oberschenkeltyp rechts / links, Unterschenkeltyp rechts / links. Zusätzlich wurde ermittelt, ob im Rahmen der pAVK eine Amputation notwendig wurde. Bei insgesamt 84 Patienten, entsprechend 9,4% des Gesamtkollektivs, lag die Diagnose einer pAVK vor. Die aktuelle Krankheitsdauer lag im Mittel bei 3,3 Jahren. Angaben zur Klassifikation nach Fontaine-Ratschow fanden sich bei 35 Patienten, davon hatten fünfzehn eine pAVK IIb, elf eine pAVK IIa, sieben eine pAVK III und jeweils fünf Patienten eine pAVK im Stadium I bzw. IV. Zur Einteilung nach Becken-, Ober- und Unterschenkeltyp fand sich bei 35 Patienten eine Angabe, Mehrfachnennungen waren möglich. Der Oberschenkeltyp war führend (n=28), gefolgt vom Unterschenkeltyp (n=20) und Beckentyp (n=17). Die Notwendigkeit einer Amputation im Rahmen der pAVK war in zwei Fällen gegeben.

5.2.4. Koronarangiographisch gesicherte koronare Herzerkrankung (KHK), Angina pectoris und Myokardinfarkt

Gemessen am Gesamtkollektiv lag in 140 Fällen eine angiographisch gesicherte KHK vor, entsprechend einem Anteil von 15,7%. In der Gruppe der Frauen lag der Anteil mit 10,4% (n=21) deutlich unter dem der Männer mit 17,3% (n=119). Die Krankheitsdauer konnte nur in 35 Fällen ermittelt werden und lag im Mittel bei 3,9 Jahren. Pektanginöse Beschwerden konnten in 14,4% (n=128) aller Fälle gefunden werden. Männliche Patienten waren hier ebenfalls häufiger betroffen (15,1%) im Vergleich zu den weiblichen (11,9%). Ein durchgemachter Myokardinfarkt konnte bei 81 Patienten festgestellt werden, entsprechend 9,1% des Studienkollektivs. Die weibliche Gruppe erlitt mit 3,5% deutlich seltener einen Myokardinfarkt im Vergleich zur männlichen mit 10,8%. Bei 59 Patienten (6,6% aller Fälle) konnte eine Angabe über die Anzahl der durchgemachten Myokardinfarkte gefunden werden. Davon hatten 72,9% ein Mal, 20,3% zwei Mal und 6,8% größer gleich drei Mal einen Herzinfarkt. Eine Übersicht zum Krankheitsbild Myokardinfarkt und Angaben zur jeweils durchgeführten Intervention bzw. Bypassoperation sind in Tab. 5.2.4. dargestellt.

		weiblich		männlich		gesamt	
		Anzahl	Gültige N als Spalten %	Anzahl	Gültige N als Spalten %	Anzahl	Gültige N als Spalten %
Myokardinfarkt	nein	195	96,5%	613	89,2%	808	90,9%
	ja	7	3,5%	74	10,8%	81	9,1%
	gesamt	202	100,0%	687	100,0%	889	100,0%
Koronar-angiographie	nein	36	62,1%	135	58,7%	171	59,4%
	ja	22	37,9%	95	41,3%	117	40,6%
	gesamt	58	100,0%	230	100,0%	288	100,0%
Ballon-dilatation	nein	46	90,2%	158	76,7%	204	79,4%
	ja	5	9,8%	48	23,3%	53	20,6%
	gesamt	51	100,0%	206	100,0%	257	100,0%
Stenting	nein	47	92,2%	156	76,8%	203	79,9%
	ja	4	7,8%	47	23,2%	51	20,1%
	gesamt	51	100,0%	203	100,0%	254	100,0%
Bypass-operation	nein	74	92,5%	263	90,1%	337	90,6%
	ja	6	7,5%	29	9,9%	35	9,4%
	gesamt	80	100,0%	292	100,0%	372	100,0%

Tab. 5.2.4. Myokardinfarkt und durchgeführte Intervention / Bypassoperation.

5.2.5. Cerebrale Durchblutungsstörung

Bei insgesamt 57 Patienten (6,4% des Kollektivs) konnte laut Aktenlage die Diagnose einer cerebralen Minderperfusion festgestellt werden. Männer waren mit 6,1% (n=42) etwas weniger häufig betroffen als Frauen (7,4%; n=15). Zum Stadium der Erkrankung waren nur wenige Angaben in den Patientenakten zu finden, weshalb an dieser Stelle nicht näher darauf eingegangen wird.

		weiblich		männlich		gesamt	
		Anzahl	Gültige N als Spalten %	Anzahl	Gültige N als Spalten %	Anzahl	Gültige N als Spalten %
cerebrale Durchblutungs- störung	nein	187	92,6%	645	93,9%	832	93,6%
	ja	15	7,4%	42	6,1%	57	6,4%
	gesamt	202	100,0%	687	100,0%	889	100,0%

Tab. 5.2.5. Häufigkeit cerebraler Durchblutungsstörungen.

5.3. Nicht-kardiovaskuläre Begleiterkrankungen

5.3.1. Akute und chronische Pankreatitis

Unter den 889 in die Studie eingeschlossenen Patienten kam es retrospektiv in 149 Fällen (16,8%) zu einer akuten Pankreatitis. Frauen waren von der Erkrankung mit 25,2% (n=51) deutlich häufiger betroffen als Männer (n=98; 14,3%). Angaben über die Anzahl der bisher durchgemachten akuten Pankreatitiden konnten bei 146 Patienten gefunden werden. Im Mittel lag diese bei 1,8 Mal. In der Untergruppe dieser 146 Patienten trat die akute Pankreatitis ein Mal in 59%, zwei Mal in 22%, drei Mal in 10,3%, vier Mal in 2,4%, fünf und sieben Mal in 1,6% und jeweils sechs, acht und zehn Mal in 0,8% der Fälle auf. Eine chronische Pankreatitis lag in 47 Fällen (5,3% aller Patienten) bei ähnlicher Geschlechterverteilung (9,4% der Frauen und 4,1% der Männer) vor.

5.3.2. Cholezystolithiasis und Cholezystektomie

Eine Cholezystolithiasis war in den Krankenakten in 54 Fällen dokumentiert (6,1% aller Patienten). Die Dauer der Erkrankung lag im Mittel bei 6,4 Jahren. Männliche Patienten waren mit 5,1% seltener betroffen als die weiblichen mit 9,4%. Eine operative Entfernung der Gallenblase wurde bei 57 Patienten (6,4% der Fälle) notwendig – ebenfalls häufiger unter den Frauen im Vergleich zu den Männern.

5.3.3. Hyperurikämie, Gichtsymptomatik und Urolithiasis

Als weitere Stoffwechselerkrankung wurde das Vorliegen einer Hyperurikämie sowie einer etwaig vorhandenen Gichtsymptomatik abgefragt. Erhöhte Harnsäurewerte waren bei 320 Patienten anamnestisch bekannt, entsprechend 36% des Gesamtkollektivs. Frauen waren mit 29,2% (n=59) seltener betroffen als Männer (38,0%; n=261). Die Dauer lag im Mittel bei 6,3 Jahren. Eine manifeste Gichtsymptomatik fand sich in 67 der 320 Patienten mit Hyperurikämie, entsprechend einem Anteil von 20,9%. Schließlich wurde nach dem Vorliegen einer Urolithiasis gefragt. Hierzu konnte in insgesamt 16 Fällen eine positive Angabe gefunden werden.

5.3.4. Andere Erkrankungen und Symptome

Im Fragebogen zur HITRIG-II Studie wurden, neben den oben genannten kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Erkrankungen, auch weitere Symptome und Erkrankungen, welche mit der SHTG einhergehen, erfasst. Im Einzelnen sind dies: „Hörsturz“, „depressive Episode“, „Polyneuropathie“, „Dyspnoe“, „Retinopathie“, „Venenthrombose“, „Oberbauchschmerz“, „kolikartiger Bauchschmerz“, „bewegungsabhängige Muskelschmerzen der Beinmuskulatur“, „Antriebslosigkeit und Freudlosigkeit“, „Schwindel“, „Sehstörungen“ sowie „plötzlich eingetretene Hörminderung“. Die aufgeführten Erkrankungen und Symptome waren nur selten beziehungsweise gar nicht dokumentiert.

5.4. Therapie

5.4.1. Therapie zum Zeitpunkt U1

Angaben zur lipidsenkenden Therapie, welche nach Bestimmung des „höchsten gemessenen Triglyceridspiegels ohne Therapie“ (U1) angesetzt wurde, konnten in 577 Fällen (62,7% des Gesamtkollektivs) aus den Patientendaten herausgearbeitet werden. Davon erhielten 39,3% (n=227) mindestens einen Lipidsenker aus folgenden Gruppen: Fibrate, Ionenaustauscher, Nikotinsäure, Probucol, Fischölkapseln, Cholesterinsynthesehemmer und Ezetimib.

Mit 60,7% erhielten knapp 2/3 der Patienten zum Zeitpunkt U1 keine Medikation zur Senkung der Serumtriglyceridspiegel. Betrachtet man die verordneten Präparate, so wurde in n=135 Fällen (23,4%) ein Fibrat angesetzt, gefolgt von Cholesterinsynthesehemmern (CSE-Hemmer) mit n=91 (15,8%), Fischölkapseln mit n=44 (7,6%), Nikotinsäure mit n=33 (5,7%), Ionenaustauscher mit n=15 (2,6%), Ezetimib mit n=7 (1,2%) und zuletzt Probucol mit n=2 Fällen (0,3%). Angaben zur Therapie einer Hyperurikämie mittels Allopurinol konnte bei 319 Patienten gefunden werden, davon erhielten 38 eine Therapie. Eine antidiabetische Therapie wurde zum Zeitpunkt U1 insgesamt 60 Mal bei insgesamt 321 Nennungen angegeben. Damit erhielten nur 18,7% der hier erfassten Diabetiker eine blutzuckersenkende Medikation (36 Patienten orale Antidiabetika, 24 Patienten Insulintherapie). Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die zum Zeitpunkt U1 dokumentierten Patienten nur in 39,3% der Fälle eine adäquate lipidsenkende Therapie erhielten.

5.4.2. Therapie zum Zeitpunkt U2

Das Laborprofil U2 erfasste die Lipidwerte zum Zeitpunkt des „höchsten gemessenen Triglyceridwertes unter Therapie“. Angaben zur lipidsenkenden Therapie wurden dabei in 606 Fällen (68,2% aller Patienten) gefunden. Lipidsenkende Medikamente wurden in n=303 Fällen (50,0%) verordnet. Dabei waren – wie bereits zum Zeitpunkt U1 – Fibrate mit n=207 (68,3%) führend, gefolgt von CSE-Hemmern (15,7%), Fischölkapseln (12,7%), Nikotinsäure (8,1%), Ezetimib (3,3%), Ionenaustauschern (1,5%) und Probucol (0,5%). Angaben zur Einnahme von Allopurinol konnten bei 331 Patienten gefunden werden, davon bestand in 41 Fällen (12,4%) tatsächlich eine

harnsäuresenkende Therapie. Analog zu U1 wurden auch zum Zeitpunkt U2 Angaben zur antidiabetischen Therapie erfragt. Von 271 Nennungen waren lediglich 62 positiv, entsprechend einem Anteil von 22,9%. Zusammenfassend hatte sich der Anteil der Patienten, die eine lipidsenkende bzw. antidiabetische Behandlung zum Zeitpunkt U2 erfuhren, verglichen mit dem Lipidprofil U1, kaum verändert.

5.4.3. Therapie zum Zeitpunkt U3

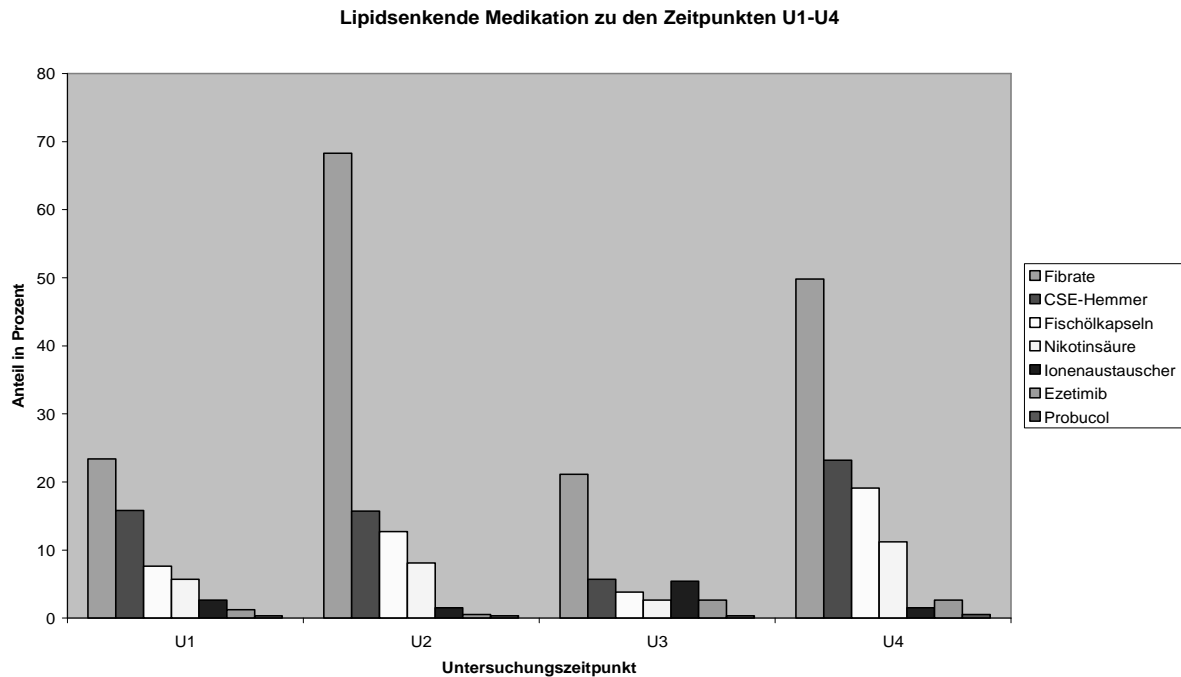
Das Lipidprofil U3 sollte die „niedrigsten gemessenen Triglyceridwerte ohne Therapie“ erfassen. Nachdem bei zahlreichen Patienten eine Dauertherapie mit Lipidsenkern bestand, wurde hier das Medikamentenprofil zum Zeitpunkt des niedrigsten dokumentierten Triglyceridwertes in die Studie aufgenommen. Eine lipidsenkende Therapie wurde dabei in 112 Fällen bei insgesamt 503 Nennungen, entsprechend einem Anteil von 22,3%, angegeben. Passend zur bestehenden Hypertriglyceridämie wurde auch hier hauptsächlich ein Fibrat verordnet (21,1%), gefolgt von einem CSE-Hemmer (5,7%), Ionenaustauschern (5,4%), Fischölkapseln (3,8%), Nikotinsäure (2,6%) und Ezetimib (ebenfalls 2,6%). Eine Therapie mit ProbucoL wurde nicht angegeben. Eine Hyperurikämie wurde bei insgesamt 261 Nennungen nur in 20 Fällen behandelt, entsprechend einem Anteil von 7,7%. Die im Rahmen der Untersuchung U3 erfassten Diabetiker (n=262) wurden nur in 38 Fällen blutzuckersenkend therapiert (orale Antidiabetika: n=27; Insulin: n=11). Sowohl der Anteil der Patienten, welche eine lipidsenkende Therapie, als auch der Anteil der Patienten, die eine antidiabetische Therapie erhielten, war zum Zeitpunkt U3 deutlich niedriger im Vergleich zu U1 und U2 – erwartungsgemäß im Rahmen der oben genannten Definition dieses Lipidprofils.

5.4.4. Therapie zum Zeitpunkt U4

Im Rahmen der Bestimmung der jeweils aktuellsten Lipid- und Laborparameter wurde ein weiteres Mal nach der bestehenden Medikation gefragt. Angaben dazu konnten bei einem Großteil des Patientenkollektivs (n=857, entsprechend 96,4%) gefunden werden. Davon erhielten zum Zeitpunkt U4 mit n=635 (74,1%) deutlich mehr Patienten eine lipidsenkende Therapie. 222 Patienten (25,9%) waren nicht medikamentös eingestellt. Was die eingesetzten Lipidsenker betrifft, so ist erneut die Gruppe der Fibrate mit n=427 (49,8%) an erster Stelle, an zweiter CSE-Hemmer (23,2%), an dritter Nikotinsäure (11,2%), an vierter Fischölkapseln (19,1%), an fünfter Ezetimib (2,6%), an sechster Ionenaustauscher (1,5%) und an siebter und letzter Stelle ProbucoL (0,5%). Analog zu U1 bis U3 wurde auch hier nach Vorliegen einer Allopurinoltherapie gefragt. Bei 679 Nennungen konnte in 109 Fällen (16%) retrospektiv eine Therapie objektiviert werden. Eine antidiabetische Therapie zum Zeitpunkt U4 bestand in n=208 Fällen (orale Antidiabetika in n=115; Insulintherapie in n=93) bei insgesamt 698 Nennungen, dies entspricht einem Anteil von 29,8%.

In der Zusammenschau der Ergebnisse war der Anteil der Patienten, welche im Rahmen ihrer schweren Hypertriglyceridämie mit einem Lipidsenker therapiert wurden, zum Zeitpunkt U4 (verglichen mit U1-U3) deutlich höher. Auch der Anteil der therapierten Diabetiker war im Vergleich um knapp

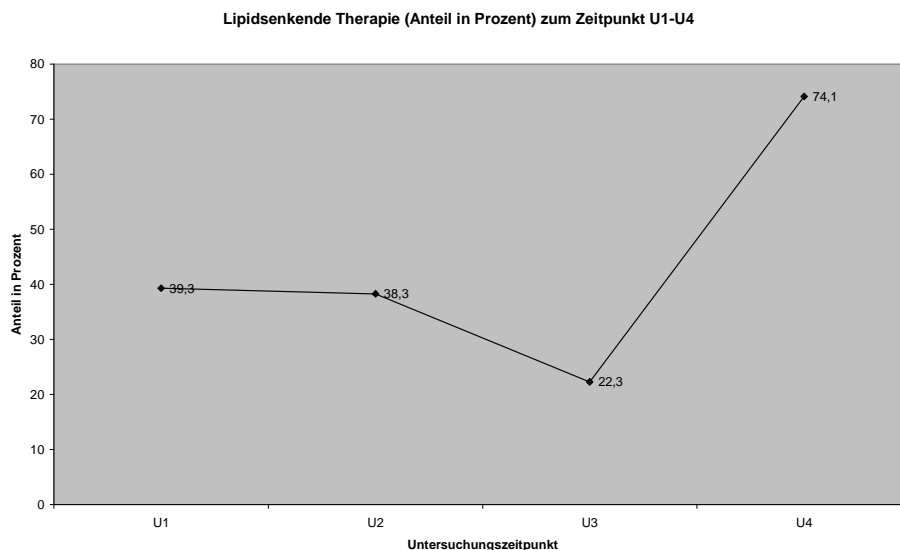
zehn Prozent angestiegen. Dennoch ist ein Anteil in Höhe von 25,9% an Patienten mit schwerer Hypertriglyceridämie ohne medikamentöse Therapie als nicht zufriedenstellend einzustufen.



Grafik 5.4.4. Lipidsenkende Medikation im Verlauf U1-U4

5.4.5. Therapie im Verlauf U1-U4

Wie in Grafik 5.4.4. ersichtlich, zeigen sich unter der aktuellsten Therapie, im Vergleich zu den Lipidprofilen ohne Therapie (U1 und U3), ein gesteigerter Anteil an Verordnungen von Fibraten, Statinen, Fischölkapseln und Nikotinsäure. Ionenaustauscher, Ezetimib und Probuco wurden nur selten eingesetzt, weshalb darauf an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden soll. Grafik 5.4.5. veranschaulicht die Häufigkeit der verordneten lipidsenkenden Therapie (U1-U4) in Prozent, gemessen an den jeweils zum Zeitpunkt U1 bis U4 rekrutierten Patienten.



Grafik 5.4.5. Lipidsenkende Therapie (Anteil in Prozent) zum Zeitpunkt U1-U4

Vor allem zum Zeitpunkt der Erhebung der aktuellsten Labordaten (U4) konnte ein deutlicher Anstieg der verordneten Lipidsenker festgestellt werden. Ein Anteil von mehr als 25% der Patienten erhielt selbst zu diesem Zeitpunkt keine adäquate Therapie. Ob dies mangels ärztlicher Verordnung, im Rahmen eines Complianceproblems oder einer Medikamentenunverträglichkeit bedingt ist, ließ sich aus den retrospektiven Daten nicht herausarbeiten. Dennoch ist hier eine Intensivierung der therapeutischen Maßnahmen – gerade bei Vorliegen einer schweren Hypertriglyceridämie – wünschenswert.

6. Ergebnisse ausgewählter Subgruppen des Kollektivs

Im letzten Kapitel wurde das Patientenkollektiv der HITRIG-II Studie als Ganzes beschrieben, insbesondere Laborwerte, Begleiterkrankungen sowie therapeutische Verfahren. Um im HITRIG-II Kollektiv weitere Informationen zur schweren Hypertriglyceridämie herauszuarbeiten, wurden die Patienten in folgende Subgruppen aufgeteilt (Tabellen siehe Anhang):

1.) BMI-Gruppen

BMI bis 25 kg/m²

BMI 25-30 kg/m²

BMI > 30 kg/m²

2.) TGmax-Gruppen

TGmax bis 1500 mg/dl

TGmax 1501-2500 mg/dl

TGmax 2501-5000 mg/dl

TGmax > 5000 mg/dl

3.) Altersgruppen

Patienten bis 45 Jahre

Patienten 45-55 Jahre

Patienten > 55 Jahre

6.1. BMI-Gruppen

6.1.1. Aktuellste Laborwerte (U4)

In Tab. A2 sind die aktuellsten Laborwerte (U4) der BMI-Gruppen aufgelistet. Die Serumtriglyceridspiegel steigen erwartungsgemäß mit zunehmendem BMI. Der Mittelwert der Gruppe BMI bis 25 kg/m² liegt bei 1039 mg/l, wohingegen der Mittelwert in der Gruppe BMI > 30 kg/m² bei 1331 mg/dl liegt. Ähnlich verhält es sich mit dem Gesamtcholesterinwert, wobei die Unterschiede weniger stark ausgeprägt sind. Der Zusammenhang erhöhter Plasmalipidwerte und Adipositas ist durch zahlreiche Studien gut belegt (Nambi, 2002; Aziz, 2003) und lässt sich auch im HITRIG-II Kollektiv darstellen. Ebenso ist bekannt, dass mit zunehmendem BMI auch die Wahrscheinlichkeit für eine diabetische Stoffwechsellage steigt. Der Blutglucosewert war in der Gruppe BMI > 30 kg/m² mit einem Mittelwert von 156 mg/dl erwartungsgemäß am höchsten.

Die Kreatinin- und Harnstoffspiegel im Serum zeigen keine nennenswerte Unterschiede im Vergleich der BMI-Gruppen. Was die Leberparameter betrifft, so sind die GPT als auch die GGT vor allem in der BMI Gruppe bis 25 kg/m² am höchsten, gefolgt von der BMI Gruppe > 30 kg/m² und der BMI Gruppe 25-30 kg/m². Eine mögliche Ursache für erhöhte Leberparameter ist in einer Fettlebererkrankung zu

sehen, deren Zusammenhang unter anderem mit der Hypertriglyceridämie, Adipositas sowie dem Typ-II-Diabetes beschrieben ist (Gasbarrini, 2005).

6.1.2. Kardiovaskuläre Ereignisse

Im Folgenden sollen sämtliche kardiovaskulären Ereignisse in Zusammenhang mit dem Body-Mass-Index dargestellt werden. Die Prävalenz von KHK und Myokardinfarkt steigt in allen drei BMI-Gruppen kontinuierlich an und erreicht in der Gruppe BMI > 30 kg/m² ihren Maximalwert (16,1% mit koronarangiographisch gesicherter KHK und 10,0% mit Myokardinfarkt; siehe Tab. A10). Hinsichtlich der pAVK und der cerebralen Durchblutungsstörung kann mit zunehmendem BMI für beide Krankheitsentitäten keine relevante Häufigkeitszunahme festgestellt werden. Während von einer pAVK vorwiegend Patienten mit BMI bis 25 kg/m² betroffen sind (11,5%), haben vor allem Patienten mit BMI 25-30 kg/m² eine cerebrale Durchblutungsstörung (7,1%; siehe Tab. A11). Die Prävalenz aller kardiovaskulären Erkrankungen steigt mit zunehmendem BMI und liegt in der Gruppe BMI > 30 kg/m² bei 26,4% (Tab. A12).

Die unter 6.1.1. angeführten Auswertungen zeigen, dass mit steigendem Body-Mass-Index ebenfalls steigende Serumtriglyceridspiegel zu erwarten sind. Auch sind mit zunehmendem BMI eine höhere Prävalenz von Myokardinfarkten, koronarangiographisch gesicherter KHK sowie aller kardiovaskulärer Erkrankungen zu erkennen (siehe Tab. A12). Die Ursache für diesen Prävalenzanstieg ist sicherlich nicht nur auf einen Faktor zurückzuführen, sondern vielmehr als multifaktorielles Ereignis anzusehen. Neben den mittleren Serumtriglyceridspiegeln nehmen auch die Häufigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren wie zum Beispiel Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie mit steigendem BMI – wie weiter unten ersichtlich – zu. Obgleich sich aus den hier genannten Erkenntnissen nicht ableiten lässt, dass hohe bzw. extrem hohe Serumtriglyceridspiegel als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse gelten, so ist klar zu erkennen, dass hohe Serumtriglyceridspiegel als kardiovaskulärer Marker durchaus hilfreich sein können. Patienten mit höherem BMI erfüllen jeweils häufiger die Kriterien des metabolischen Syndroms laut NCEP-ATP-III oder AHA (Executive Summary Of The Third, 2001; Grundy, 2005). Der Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Ereignissen und dem metabolischen Syndrom konnte in mehreren Studien dargestellt werden (Wilson, 2005; Malik, 2004). In Zusammenschau der oben genannten Ergebnisse sollten hohe Serumtriglyceridspiegel Anlass geben, primärpräventiv das kardiovaskuläre Risikoprofil der betroffenen Patienten zu erfassen und zu optimieren.

6.1.3. Akute und chronische Pankreatitis

Eine akute bzw. chronische Pankreatitis tritt vor allem in der BMI-Gruppe bis 25 kg/m² am häufigsten auf (23,6% bzw. 7,6%), am seltensten in der Gruppe > 30 kg/m² (siehe Tab. A13). Von Hong et al. wurde eine Metaanalyse bezüglich des Risikos und der Prognose einer akuten Pankreatitis hinsichtlich des BMI durchgeführt. Dabei konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem BMI größer 30 kg/m² einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer akuten Pankreatitis ausgesetzt sind (Hong,

2011). Dies kann in der HITRIG-II-Studienpopulation – möglicherweise geschuldet durch niedrigere Fallzahlen in den einzelnen Subgruppen – nicht bestätigt werden.

6.1.4. Cholezystolithiasis und Cholezystektomie

Je höher der BMI-Wert, desto seltener wurde eine Cholezystolithiasis diagnostiziert bzw. eine Cholezystektomie notwendig (siehe Tab. A14). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Adipositas und der Inzidenz symptomatischer Gallenwegserkrankungen ist beschrieben (Tsai, 2004). Dieses Ergebnis kann nicht bestätigt werden.

6.1.5. Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperurikämie

Wie zu erwarten steigt die Prävalenz an Hypertonikern und Diabetikern mit zunehmendem BMI. In der Gruppe BMI > 30 kg/m² hatten 65,7% einen Diabetes mellitus, 53,6% eine arterielle Hypertonie und 37,9% eine Hyperurikämie (siehe Tab. A15). Der Zusammenhang zwischen Hypertriglyceridämie, arterieller Hypertonie sowie diabetischer Stoffwechsellage war und ist Gegenstand zahlreicher Studien (Björntorp, 1988; Nambi, 2002). Daher überrascht es nicht, dass dieser Zusammenhang in der HITRIG-II Studie bestätigt werden kann.

6.2. TGmax-Gruppen

6.2.1. Aktuellste Laborwerte (U4)

In Tab. A3 ist ein Vergleich der Laborwerte (U4) hinsichtlich der unterschiedlichen TGmax-Gruppen dargestellt. Wie zu erwarten, haben die Patienten mit den höchsten TGmax-Werten (Gruppe > 5000 mg/dl) auch den höchsten Serumtriglyceridmittelwert (2301 mg/dl). Analog dazu verhält es sich mit dem Gesamtcholesterinspiegel. In der Gruppe der höchsten TGmax-Werte liegt dieser im Mittel bei 458 mg/dl. Der Kreatinin- und Harnstoffwert ist in den beiden unteren TGmax-Gruppen tendentiell etwas höher. Betrachtet man die Leberparameter, so ist der Mittelwert der GOT in der höchsten Gruppe mit 46 U/l höher als in der niedrigsten mit 32 U/l. Im GPT-Wert unterscheiden sich die einzelnen Gruppen nicht wesentlich, wohingegen der GGT-Wert vor allem in der Gruppe mit TGmax-Spiegeln von 2502-5000 mg/dl deutlich erhöht ist (154 U/l). Wie bereits unter 6.1.1. beschrieben scheint eine mögliche Ursache dafür das Vorliegen einer Fettlebererkrankung zu sein, deren Auftreten unter anderem im Zusammenhang mit einer Hypertriglyceridämie beschrieben ist (Gasbarrini, 2005).

6.2.2. Kardiovaskuläre Ereignisse

Ein Anstieg koronarer Herzerkrankungen lässt sich mit zunehmenden TGmax-Spiegeln nicht feststellen, tendentiell fällt die Prävalenz mit ansteigenden maximalen Serumtriglyceridspiegeln. Deutlicher ist dies bei der Diagnose Myokardinfarkt zu sehen. Während die Patienten mit Werten bis 1500 mg/dl in 11,1% der Fälle einen Myokardinfarkt erlitten, waren in der Gruppe TGmax > 5000

mg/dl nur 7,6% davon betroffen (siehe Tab. A16). Ähnlich verhält es sich mit den Diagnosen pAVK und cerebrale Durchblutungsstörung. Hier lässt sich vor allem in der Gruppe mit den höchsten TGmax-Werten eine rückläufige Anzahl an betroffenen Patienten feststellen (siehe Tab. A17). Betrachtet man die Gesamtheit aller kardiovaskulären Erkrankungen, so ist zu erkennen, dass mit zunehmenden TGmax-Spiegeln in den einzelnen Gruppen jeweils ein geringerer Anteil an Patienten von einer kardiovaskulären Erkrankung betroffen ist (siehe Tab. A18). Diese Erkenntnis trägt in gewisser Weise der Pathophysiologie der schweren Hypertriglyceridämie Rechnung: wie von Schonfeld et al. im Jahr 1990 beschreiben, wird die Hyperlipoproteinämie Typ I bzw. V nach Fredrickson wegen der Größe der dabei kumulierenden Lipoproteine nicht mit einem deutlich erhöhten kardiovaskulären Risiko in Verbindung gebracht, obgleich Einzelfälle mit dem Auftreten einer frühzeitigen Atherosklerose beschrieben sind (Benlian, 1996). Darüberhinaus ist bekannt, dass im Rahmen mäßig erhöhter Serumtriglyceridspiegel häufiger kleine, sogenannte „small dense“ – Lipoproteine im Plasma auftreten, denen eine erhöhte Atherogenität bescheinigt wird. In Zusammenschau der vorliegenden Ergebnisse lässt sich feststellen, dass vor allem Patienten mit niedrigeren TGmax-Spiegeln tendentiell einem erhöhten kardiovaskulären Risiko ausgesetzt sind.

6.2.3. Akute und chronische Pankreatitis

Wie Tab. A19 eindeutig zu entnehmen ist, steigt sowohl der Anteil an Patienten mit akuter Pankreatitis als auch der mit chronischer Pankreatitis, je höher der TGmax-Wert liegt. In der Gruppe bis 1500 mg/dl sind 6,6% der Teilnehmer von einer akuten Pankreatitis betroffen, wohingegen sich dieser Anteil in der Gruppe TGmax > 5000 mg/dl mit 35,9% fast verfünffacht. Von Sandhu et al. konnten in einer im Jahr 2009 veröffentlichten Studie zeigen, dass in einem Kollektiv (n=95) mit einem mittleren Serumtriglyceridspiegel von mehr als 38,1 mmol/l (3330 mg/dl) insgesamt 15,8% der Patienten eine akute Pankreatitis in ihrer Krankengeschichte aufweisen. Bereits bei TG-Spiegeln > 2500 mg/dl liegt die Prävalenz der akuten Pankreatitis in der HITRIG-II Studie bei > 25% und damit deutlich höher. In der Gruppe der höchsten TGmax-Werte (> 5000 mg/dl) konnte von Hauenschild entlang Patienten mit einer schweren Hypertriglyceridämie (n=306) ein Anteil von mehr als 50% mit akuter Pankreatitis herausgefunden werden (Hauenschild, 1998). Möglicherweise bedingt durch die höhere Fallzahl (n=889) konnte in den zur HITRIG-II Studie durchgeführten Berechnungen ein mit 35,9% niedrigerer Prozentsatz objektiviert werden.

6.2.4. Cholezystolithiasis und Cholezystektomie

Mit steigendem TGmax-Wert scheint – wie in Tab. A20 ersichtlich – tendentiell häufiger die Diagnose einer Cholezystolithiasis gestellt bzw. die Notwendigkeit zur Cholezystektomie zu bestehen. Es ist bekannt, dass Störungen im Lipidmetabolismus die Entstehung von Gallensteinen fördern können (Chen, 1994). Thijs et al. untersuchten im Rahmen einer 1990 veröffentlichten Fall-Kontrollstudie (250 Fälle, 526 Kontrollen) die Bedeutung von Serumlipiden im Zusammenhang mit dem Auftreten von Gallensteinleiden. Dabei wurde das höchste Risiko für die Entwicklung von Gallensteinen bei Patienten mit niedrigem HDL- und hohen Serumtriglyceridspiegeln gefunden. Kurtul et al. konnten in

einer 2002 veröffentlichten Studie ebenfalls herausarbeiten, dass Serumtriglyceridspiegel bei Patienten mit Cholezystolithiasis – im Vergleich zu einer Kontrollgruppe – signifikant erhöht waren (Kurtul, 2002). Als möglicher Pathomechanismus wird unter anderem eine TG-induzierte Herabsetzung der Gallenblasenmotilität sowie eine geringeres Ansprechen auf Cholezystokinin diskutiert (Jonkers, 2003). Die hinsichtlich Gallenwegserkrankungen herausgearbeiteten Ergebnisse der HITRIG-II Studie stimmen demnach tendenziell mit den genannten wissenschaftlichen Ergebnissen überein.

6.2.5. Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperurikämie

Bezüglich einer arteriellen Hypertonie und Hyperurikämie lässt sich kein eindeutiger Zusammenhang mit den TG_{max}-Werten herstellen, wohingegen die Prävalenz des Diabetes mellitus korrespondierend zu den Serumtriglyceridspiegeln ansteigt (bis 57,6% in der Gruppe TG_{max} > 5000 mg/dl; siehe Tab. A21). Dies entspricht annähernd den Daten von Hauenschild (Hauenschild, 1998) und unterstreicht die Bedeutung der Hypertriglyceridämie als Marker für das Vorliegen eines kardiovaskulären Risikoprofils.

6.3. Altersgruppen

6.3.1. Aktuellste Laborwerte (U4)

Betrachtet man die aktuellsten Laborwerte (U4) in den verschiedenen Altersgruppen (Tab. A1), so sind die Serumtriglyceridspiegel mit zunehmendem Alter rückläufig. Die höchsten Werte konnten in der Gruppe bis 45 Jahre mit 1336 mg/dl (Mittelwert) objektiviert werden. Ebenso verhält es sich mit dem Gesamtcholesterinwert, welcher in der Gruppe bis 45 Jahre mit 347 mg/dl (Mittelwert) sein Maximum erreicht. Diese Ergebnisse sind vereinbar mit der Tatsache, dass mit höherem Alter auch ein höherer Anteil der Patienten eine lipidsenkende Therapie erhielt. Hinsichtlich des Kreatininwertes konnte mit zunehmendem Alter erwartungsgemäß ein leichtgradiger Anstieg festgestellt werden. Dies ist unter anderem mit dem Anstieg der Prävalenz für Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie und der damit einhergehenden Nephropathie zu erklären. Was die Parameter GOT, GPT und GGT betrifft, so konnte bei den über 55-jährigen Patienten niedrigere Werte (29, 30 und 86 U/l) im Vergleich zu den 45-55-jährigen bzw. unter 45-jährigen (41, 40, 154 U/l bzw. 31, 37, 122 U/l) festgestellt werden.

6.3.2. Kardiovaskuläre Ereignisse

Mit höherem Alter nimmt die Prävalenz sowohl an koronarangiographisch gesicherter KHK als auch an Myokardinfarkten deutlich zu (siehe Tab. A4). Ähnlich verhält es sich mit den Diagnosen pAVK und cerebrale Durchblutungsstörung. In der Gruppe > 55 Jahre hatten bereits 18,1% eine pAVK und 11,3% eine cerebrale Durchblutungsstörung (siehe Tab. A5). Tabelle A6 zeigt eine klare Korrelation zwischen Alter und Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen. Patienten bis 45 Jahre waren in 10,9%

davon betroffen, wohingegen in der Gruppe mit > 55 Jahren annähernd die Hälfte aller Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis in ihrer Krankengeschichte zu verzeichnen hatte.

6.3.3. Akute und chronische Pankreatitis

Während die Prävalenz der akuten Pankreatitis mit zunehmendem Alter abnimmt, scheint die der chronischen Pankreatitis mit etwa 5% in allen Gruppen gleich zu bleiben (siehe Tab. A7). Wie bereits weiter oben beschrieben, konnte mit höherem Alter auch ein höherer prozentualer Anteil an Patienten mit lipidsenkender Therapie eruiert werden. Eine daraus resultierende bessere Einstellung der schweren Hypertriglyceridämie könnte hinsichtlich der Reduktion akuter Pankreatitiden eine mögliche Erklärung sein.

6.3.4. Cholezystolithiasis und Cholezystektomie

Tab. A8 ist eine steigende Häufigkeit sowohl der Cholezystolithiasis als auch der Cholezystektomie mit zunehmendem Alter zu entnehmen. Eine Zunahme von Gallensteinleiden mit höherem Alter ist ein bekanntes Phänomen, welches sich auch im vorliegenden Kollektiv von Patienten mit schwerer Hypertriglyceridämie bestätigen lässt.

6.3.5. Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperurikämie

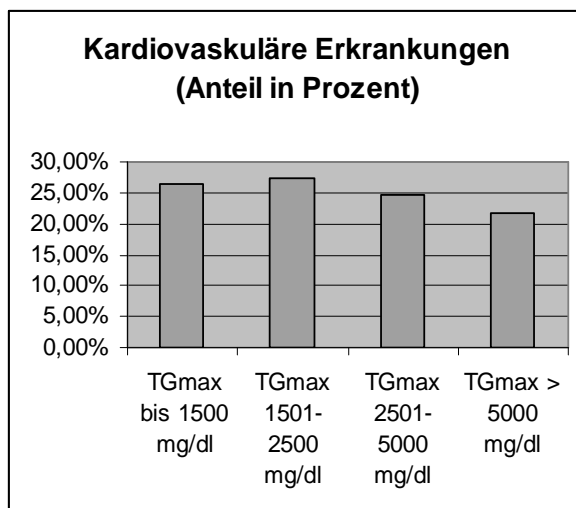
Alle hier genannten Begleiterkrankungen steigen prozentual mit zunehmendem Alter im HITRIG-II Kollektiv. Besonders eindrucksvoll ist dies hinsichtlich der arteriellen Hypertonie und des Diabetes mellitus zu erkennen. Beide Begleiterkrankungen verdoppeln sich annähernd, was die Prävalenz der jüngsten versus der ältesten Gruppe betrifft. Von Meisinger et al. wurde in einer 2006 veröffentlichten Arbeit, welcher Daten der MONICA, KORA und SHIP-Studie zugrunde lagen, eine Prävalenz der arteriellen Hypertonie von 10-35% in der Altersgruppe zwischen 30 und 59 Jahren sowie eine Prävalenz von mehr als 65% in der Gruppe der über 60-jährigen angegeben (Löwel, 2006). Die Auswertungen des HITRIG-II Kollektivs ergeben deutlich höhere Werte hinsichtlich der arteriellen Hypertonie. Betrachtet man die Daten KORA-Studiendaten zur Diabetesprävalenz, welche im Jahr 2005 von Meisinger et al. veröffentlicht wurden, so ist in der höchsten Altersgruppe (65-74 Jahre) eine Prävalenz um 11% für beide Geschlechter beschrieben. Diese Häufigkeiten werden von dem HITRIG-II Studienkollektiv deutlich übertroffen. So sind in der Gruppe zwischen 45 und 55 Jahren 40,3% und in der Gruppe > 55 Jahre bereits mehr als 55% an Diabetes mellitus erkrankt. Diese Tatsache unterstreicht erneut die Koexistenz der schweren Hypertriglyceridämie mit etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren und sollte sowohl behandelnde Ärzte als auch Hypertriglyceridämiker selbst zur Optimierung kardiovaskulärer Risikofaktoren sensibilisieren.

7. Diskussion

In der HITRIG-II Studie konnte ein Kollektiv von insgesamt 889 Patienten mit schwerer Hypertriglyceridämie mittels einer retrospektiven Datenerhebung bezüglich der Prävalenz von Komplikationen und Folgeerkrankungen analysiert werden. Einschlusskriterien waren ein mindestens einmalig gemessener Serumtriglyceridwert > 1000 mg/dl, vollständige demographische Daten und ein Alter von mindestens 18 Jahren. Der Anteil an betroffenen Männern war mit 77,3% deutlich höher als der der Frauen mit 22,7%. Dies entspricht in etwa den Daten, welche bezüglich der SHTG in der Literatur zu finden sind. Demnach sind in der PROCAM-Studie (Assmann, 1992) die Männer im Vergleich zu den Frauen fast fünf Mal häufiger von einer Hypertriglyceridämie betroffen. Der Fokus der vorliegenden Arbeit liegt auf der Beschreibung einer möglichen Korrelation der SHTG mit kardiovaskulären Ereignissen und Pankreatitiden. Das Risiko erhöhter Serumtriglyceridspiegel hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen ist in der Literatur noch nicht abschließend bewertet. Es herrscht weitgehend Einigkeit darüber, dass die schwere Hypertriglyceridämie häufig mit schweren Pankreatitiden einhergeht (Buch, 1980; Ewald, 2009).

7.1. Schwere Hypertriglyceridämie und kardiovaskuläre Ereignisse

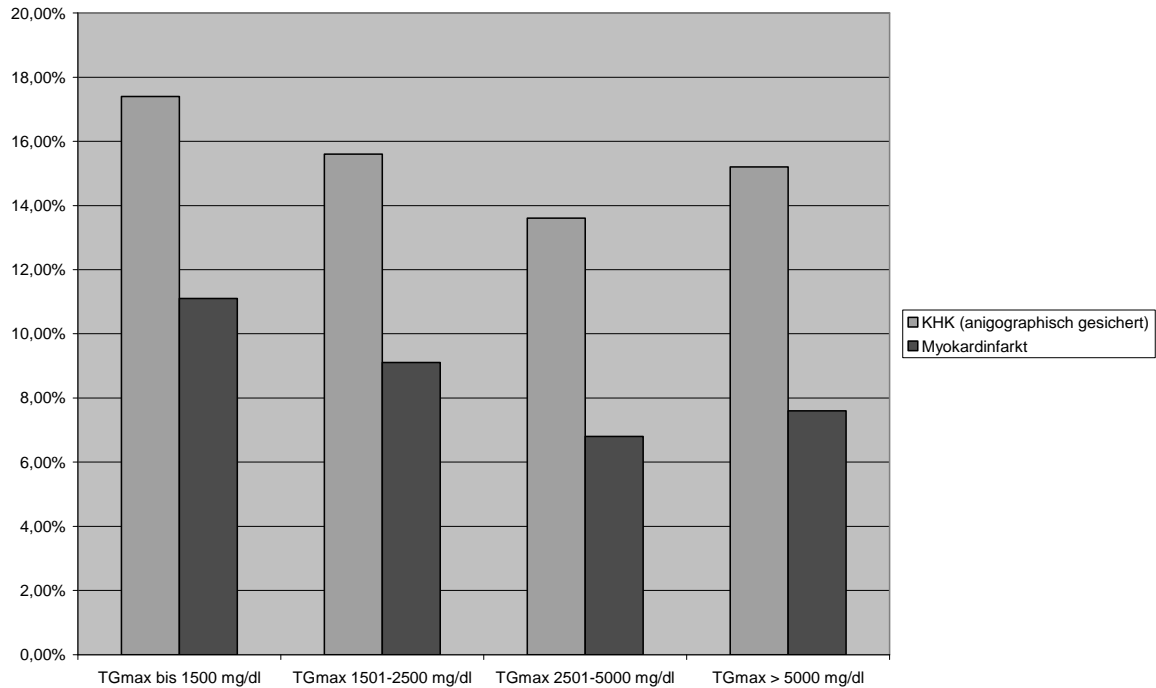
In den oben genannten Auswertungen der TGmax-Gruppen konnte gezeigt werden, dass die Häufigkeit kardiovaskulärer Erkrankungen mit zunehmenden TGmax-Werten tendentiell leicht rückläufig ist (Tab. A18). Während in der Gruppe bis 1500 mg/dl 26,3% der Patienten betroffen sind, sinkt der Anteil in der Gruppe TGmax > 5000 mg/dl auf 21,7%. Eine Übersicht dazu gibt Grafik 7.1.a.



Grafik 7.1.a. Kardiovaskuläre Erkrankungen in den TGmax-Gruppen

Weiter konnte herausgearbeitet werden, dass eine angiographisch gesicherte koronare Herzerkrankung am häufigsten in der Gruppe mit den niedrigsten TGmax-Werten (bis 1500 mg/dl) auftritt. Wie Tab. A16 zeigt, nimmt auch hier die Prävalenz mit zunehmenden TGmax-Werten tendentiell eher ab. Die Daten weisen darauf hin, dass Patienten mit einer moderaten schweren

Hypertriglyceridämie (Triglyceridwerte bis 1500 mg/dl) einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen ausgesetzt sind als Patienten mit einer ausgeprägteren Form der schweren Hypertriglyceridämie.



Grafik 7.1.b. KHK und Myokardinfarkt in den TGmax-Gruppen

Ähnlich verhält es sich mit der Diagnose Myokardinfarkt. Auch hier sind am häufigsten Patienten mit TGmax-Werten bis 1500 mg/dl betroffen. Eine Übersicht gibt Grafik 7.1.b.

In der Copenhagen Male Study (Jeppesen, 1998) wurde von Jeppesen et al. ein 2 906 Patienten umfassendes Kollektiv hinsichtlich der Bedeutung erhöhter Triglyceridwerte als Risikofaktor für eine ischämische Herzerkrankung untersucht. Dafür wurden die Serumtriglyceridspiegel in Tertilen aufgeteilt. Es konnte herausgearbeitet werden dass, unabhängig von anderen bekannten Risikofaktoren (Alter, BMI, Alkohol, Rauchen, arterielle Hypertonie, NIDDM, LDL- und HDL-Cholesterin), erhöhte Triglyceridspiegel mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer ischämischen Herzerkrankung einhergehen. Die kumulative Inzidenz während der 8-jährigen Follow-Up-Phase betrug für die ischämische Herzerkrankung 4,6%, 7,7% und 11,5% für die niedrigste, mittlere und höchste Tertile. In der höchsten Tertile fanden sich dabei TG-Werte von 1,6 mmol/l (140 mg/dl) bis 22,4 mmol/l (1959 mg/dl), sodass im Rahmen dieser Studie auch Patienten mit einer schweren Hypertriglyceridämie (Executive Summary Of The Third, 2001) berücksichtigt wurden. Die Daten der HITRIG-II Studie geben diesen Trend nicht wieder. Wie in Grafik 7.1.b. ersichtlich, nehmen sowohl die Fälle mit angiographisch gesicherter KHK als auch die Fälle mit der Diagnose Myokardinfarkt mit steigenden TGmax-Werten tendentiell leicht ab. Dabei ist anzumerken, dass in der Gruppe TGmax > 5000 mg/dl die Prävalenz der beiden Erkrankungen erneut leichtgradig ansteigt. Dies könnte zum einen durch die niedrigere Fallzahl (TGmax > 5000 mg/dl lag nur in n=92 Fällen bzw. 10,3% aller Patienten vor), andererseits durch das Studiendesign einer retrospektiven Datenerhebung

bedingt sein. Darüberhinaus wurden in der Copenhagen Male Study Patienten mit Triglyceridwerten bis maximal 1959 mg/dl untersucht, wohingegen einzelne Patienten des HITRIG-II-Studienkollektivs mit Serumtriglyceridspiegeln von mehr als 15 000 mg/dl belastet waren.

Die Atherogenität erhöhter TG-Spiegel konnte darüberhinaus in anderen Arbeiten, welche auf Grundlage der PROCAM-Studie veröffentlicht wurden, gezeigt werden. 1992 wurde von Assmann et al. in einem Kollektiv von 4 576 männlichen Patienten im Alter von 40 bis 65 Jahren ein Anstieg an koronaren Herzkrankheiten mit zunehmenden TG-Werten beschrieben. Die mittleren TG-Werte in der Gruppe mit Myokardinfarkt lagen bei 132 mg/dl, in der ohne Myokardinfarkt bei 154 mg/dl – somit handelte es sich in dem untersuchten Kollektiv vor allem um Patienten mit moderat erhöhten TG-Spiegeln und weniger um Patienten mit schwerer Hypertriglyceridämie (Assmann, 1992). In einer weiteren Veröffentlichung der PROCAM-Studie konnte ebenfalls eine zunehmende Inzidenz koronarer Ereignisse mit steigenden TG-Werten beobachtet werden. So wurden in der Gruppe mit TG-Werten < 200 mg/dl 44, in der Gruppe mit Werten zwischen 200-399 mg/dl 93, und in der Gruppe mit Werten zwischen 400-799 mg/dl 132 koronare Ereignisse pro 1000 Studienteilnehmern innerhalb der 8-jährigen Follow-Up-Zeit registriert. In der Gruppe mit den höchsten TG-Werten (> 800 mg/dl) fiel dieser Wert auf 81 Ereignisse (Assmann, 1996). Diese Ergebnisse stimmen tendentiell mit den Resultaten aus der vorliegenden HITRIG-II-Studie überein. Mit zunehmenden TGmax-Werten konnte eine rückläufige Prävalenz kardiovaskulärer Ereignisse festgestellt werden.

Eine von Hokanson et al. durchgeführte Metaanalyse von 17 prospektiven Studien mit insgesamt 46 413 Männern und 10 864 Frauen zeigte, dass erhöhte Triglyceride für Männer ein etwa 30% erhöhtes Risiko und für Frauen einen 75%igen Risikoanstieg bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen darstellen (Hokanson, 1996). Salwar et al. fanden in einer aktuellen Metaanalyse von 29 prospektiven Studien westlicher Nationen ebenfalls heraus, dass erhöhte Triglyceridwerte, unabhängig von den klassischen Risikofaktoren, mit einer erhöhten Rate an Herz-Kreislaufkrankungen einhergehen (Sarwar, 2007).

Hohe Serumtriglyceridspiegel werden in der Literatur als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor diskutiert oder zumindest als „kardiovaskulärer Marker“ angesehen (Aberg, 1985; Assmann, 1992; Austin, 2000; Jeppesen, 1998; Patel, 2004; Sarwar, 2007; Austin, 1999; Goldberg, 2009; Ferns, 2008). So findet sich ein triglyceridreiches Lipidprofil häufig im Rahmen eines metabolischen Syndroms und ist hier von den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Adipositas und niedrigem HDL-Spiegel begleitet (Grundey, 1997).

Der zugrunde liegende pathophysiologische Mechanismus, aufgrund dessen erhöhte TG-Spiegel zur Entstehung einer Atherosklerose beitragen, ist noch nicht vollständig geklärt. Es ist bekannt, dass unterschiedliche Arten an triglyceridreichen Lipoproteinen mit jeweils unterschiedlichem atherogenem Potential existieren. Triglyceride erscheinen im Serum vor allem in Form von VLDL im Fastenzustand sowie in Form von Chylomikronen im postprandialen Zustand. Eine Beteiligung der Very-Low-Density-

Lipoproteine an der Entstehung atherosklerotischer Prozesse wird angenommen, wohingegen die Rolle der Chylomikronen in diesem Zusammenhang noch nicht geklärt ist (Karpe, 1999).

Im Zentrum des oben genannten Pathomechanismus stehen dabei sogenannte „Remnant-Lipoproteine“ (RMLP), deren Atherogenität unter anderem von Havel und Grundy beschrieben ist (Grundy, 1998; Havel, 1990). RMLP entstehen durch Aktivität der Lipoproteinlipase (LPL) an großen, triglyceridreichen Lipoproteinen wie den VLDL. Es handelt sich dabei um kleine, cholesterinreiche Partikel, welche im Vergleich zu den Low-Density-Lipoproteinen pro Einheit mehr Cholesterin beinhalten (Packard, 2004). Schließlich werden mit der Präsenz von VLDL auch prothrombotische und prokoagulatorische Prozesse in Verbindung gebracht (Hamsten, 1990). Darüberhinaus haben erhöhte Serumtriglyceridspiegel Einfluss auf den HDL- und LDL-Metabolismus. Während TG von VLDL in HDL und LDL transferiert werden, gelangen Cholesterinester von LDL und HDL in VLDL. Die dadurch entstehenden, triglyceridreichen LDL können von der Lipoproteinlipase hydrolysiert werden und wandeln sich in hochatherogene, so genannte „small-dense“-LDL um (Packard, 1997; Packard, 2004). Auf ähnliche Weise werden auch die triglyceridreichen HDL-Partikel hydrolysiert und dadurch schneller abgebaut – in Folge stehen weniger HDL zur Verfügung, welche Cholesterin aus peripherem Gewebe und aus der Blutbahn zurück zur Leber transportieren.

Zusammenfassend entsteht der sogenannte „atherogene Lipoproteinphänotyp“, bestehend aus erhöhten Serumtriglyceridspiegeln, „small-dense“-LDL und niedrigem HDL (Grundy, 1998). Die oben genannte Heterogenität der Lipoproteine und deren dynamischer Umbau ist demnach von großer Bedeutung, um die mit der Hypertriglyceridämie einhergehende Atherogenität zu verstehen.

Es existieren zwar heutzutage laborchemische Möglichkeiten, die oben genannten Remnants im Serum zu quantifizieren, doch scheint dies im klinischen Alltag wenig praktikabel. Stattdessen hat sich der sogenannte „Non-HDL“-Cholesterinwert (NHDLC) als sinnvoller und praktikabler Marker für das Vorliegen eines atherogenen Lipoproteinprofils in der Literatur Anerkennung verschafft (Aguilar-Salinas, 2002). Die Verwendung des NHDLC zur Risikobewertung wird vor allem für moderat erhöhte TG-Spiegel (200-500 mg/dl) als sinnvoll erachtet, wohingegen dessen Anwendung für sehr hohe Serumtriglyceridwerte (> 500mg/dl) nicht empfohlen wird, da sich hier ein Teil des Cholesterins in großen, weniger atherogenen VLDL und Chylomikronen befindet (Packard, 2004).

Betrachtet man die schwere Hypertriglyceridämie, so wird Hyperlipidämikern mit dem Phänotyp I bzw. V nach Fredrickson aufgrund der Größe der dabei kumulierenden Lipoproteine kein wesentlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko nachgesagt (Schonfeld, 1990). Obgleich die Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen bei Vorliegen einer schweren Hypertriglyceridämie mit Werten > 1000 mg/dl abzunehmen scheint, was auch in der HITRIG-II-Studie auffiel, ist in einzelnen Fällen ein vorzeitiges Auftreten atherosklerotischer Veränderungen unter Chylomikronämiepatienten beschrieben. Demnach sind bei Patienten mit schwerer Hypertriglyceridämie atherogene Veränderungen im Zusammenspiel der einzelnen Lipoproteine möglich (Benlian, 1996).

Zusammenfassend können hohe Serumtriglyceridspiegel als „Atherosklerosemarker“ angesehen werden, da diese Art der Fettstoffwechselstörung mit einer erhöhten Konzentration an atherogenen Lipoproteinen, dem „atherogenen Lipoproteinphänotyp“ und dem metabolischen Syndrom inklusive der darin enthaltenen kardiovaskulären Risikofaktoren einhergeht (Grundy, 1998). Betrachtet man die Leitlinien des National Cholesterol Education Program (NCEP-ATP-III), so wird der Atherogenität dieses Lipoproteinprofils durch Vorgaben zur Bestimmung des NHDLC Rechnung getragen (Executive Summary Of The Third, 2001; Ferns, 2008). Für die schwere Hypertriglyceridämie liegen bislang wenige Daten zu kardiovaskulären Ereignissen vor. In der HITRIG-II Studie konnten bei Vorliegen exzessiv erhöhter TG-Werte tendentiell eher rückläufige kardiovaskuläre Ereignisse festgestellt werden. Als Ursache für einen leichtgradigen Anstieg derselben in der Gruppe TG_{max} > 5000 mg/dl ist eine erhöhte Plasmaviskosität, welche im Rahmen exzessiver Serumtriglyceridspiegel gut beschrieben ist, vorstellbar (Sepowitz, 1981; Robertson, 1983). Erhöhte Viskosität mit daraus resultierender Hypoxämie im betroffenen Gewebe könnte eine mögliche Erklärung für diesen Effekt sein. 2003 konnten Mellwig et al. mittels Apherese eine Besserung der myokardialen Perfusion in Patienten mit dokumentierter KHK und Hypercholesterinämie zeigen (Mellwig, 2003). Vergleichbare Studien zur schweren Hypertriglyceridämie existieren nicht, doch ist auch hier eine Besserung der rheologischen Eigenschaften des Plasmas aus pathophysiologischer Sicht denkbar.

7.2. Schwere Hypertriglyceridämie und akute Pankreatitis

Die schwere Hypertriglyceridämie ist für das Auftreten von bis zu 10% aller Pankreatitiden als ursächlich anzusehen. Neben der Chylomikronämie (HLP Typ I) können auch die Hyperlipoproteinämien Typ III und Typ V derart hohe Triglyceridspiegel hervorrufen, sodass die Gefahr einer akuten, hypertriglyceridämieinduzierten Pankreatitis besteht (Ewald, 2009).

Sandhu et al. veröffentlichten 2011 eine Studie, die unter anderem zum Ziel hatte, einen „cutoff“-Wert für diejenigen Serumtriglyceridspiegel festzulegen, ab dem konkret die Gefahr einer akuten Pankreatitis besteht (Sandhu, 2011). Dazu wurden zwischen den Jahren 1986 und 2007 Patienten mit schwerer Hypertriglyceridämie (Serumtriglyceridspiegel > 20 mmol/l = 1750 mg/dl) untersucht. Die Autoren fanden heraus, dass Patienten mit TG-Werten zwischen 10-20 mmol/l (875-1750 mg/dl) allenfalls vereinzelt von einer hypertriglyceridämieinduzierten akuten Pankreatitis betroffen sind, wohingegen bei Patienten mit TG-Werten > 1750 mg/dl die Häufigkeit dieser Erkrankung mit 15,8% angegeben wurde. Auf Basis dieser Daten wurde zum Vergleich im HITRIG-II Kollektiv eine Gruppe mit TG_{max}-Werten bis 1750 mg/dl und eine Gruppe mit TG_{max}-Werten > 1750 mg/dl gebildet. Dabei zeigt sich in der ersten Gruppe (n=415) ein Anteil von 7,5% an Patienten mit akuter Pankreatitis, in letzterer (n=474) ein Anteil von 24,9%. Die Aussage, dass unter TG-Werten von 1750 mg/dl praktisch keine Pankreatitiden auftreten, kann demnach nicht unterstützt werden, obgleich die Erkrankungsprävalenz unterhalb dieser Grenze deutlich abnimmt.

Lloret et al. untersuchten zwischen den Jahren 2000 und 2005 insgesamt 129 Hypertriglyceridämiker (119 mit HLP Typ IV und 10 mit HLP Typ V) hinsichtlich der Prävalenz und den prädiktiven Faktoren

einer hypertriglyceridämieinduzierten akuten Pankreatitis (Lloret Linares, 2008). 26 Patienten (20,2%) entwickelten eine akute Pankreatitis, der maximale Serumtriglyceridspiegel lag mit 44,7 mmol/l (3911 mg/dl) höher als in der Gruppe ohne akute Pankreatitis (24,5 mmol/l = 2143 mg/dl). Zudem korrelierten die TG-Werte mit der Erkrankungshäufigkeit. Dies entspricht annähernd den Daten der HITRIG-II Studie, in der in der Gruppe mit HTGP ein TGmax-Mittelwert von 3714 mg/dl und in der Gruppe ohne HTGP ein Wert von 2359 mg/dl herausgearbeitet werden konnte.

Das klinische Erscheinungsbild einer hypertriglyceridämieinduzierten Pankreatitis (HTGP) gilt als vergleichbar mit dem von Pankreatitiden anderer Ätiologie. Ein ausgeprägterer Schweregrad bzw. eine höhere Komplikationsrate werden von Ewald et al. beschrieben (Ewald, 2009). Lloret et al. fanden heraus, dass von einer HTGP betroffene Patienten zumeist eine schwere, intensivpflichtige Form der akuten Pankreatitis erleiden (Lloret Linares, 2008).

Der pathophysiologische Weg der HTGP ist noch nicht vollständig geklärt. Von Havel et al. wurde eine gängige Theorie beschrieben, wonach triglyceridreiche Lipoproteine durch die Pankreaslipase hydrolysiert werden und die daraus resultierenden freien Fettsäuren einen entzündlichen Prozess im Pankreas in Gang setzen (Havel, 1969; Saharia, 1977). Eine weitere Theorie basiert auf einer durch Chylomikronen hervorgerufenen Hyperviskosität des Plasmas. Eine daraus resultierende Ischämie des Pankreas führt zu einem azidotischen Milieu, welches in Folge zum Vollbild der akuten Pankreatitis führt (Saharia, 1977; Kimura, 1996). Auch gab es genetische Untersuchungen zur Ursache der HTGP. Im Jahr 2008 wurden von Chang et al. insgesamt 126 taiwanische Hypertriglyceridämiker einer genetischen Analyse unterzogen. Dabei wurden verschiedene Gene, welche ursächlich an der Zerstörung von azinären oder duktaalen Pankreaszellen beteiligt sind, untersucht. Von den 126 Patienten waren 10,3% Träger einer Mutation des CTFR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene). Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass der hypertriglyceridämieinduzierten Pankreatitis unterschiedliche pathophysiologische Prozesse zugrunde liegen, die noch nicht vollständig verstanden sind. Zusätzlich sind genetische Polymorphismen an der Entstehung der HTGP beteiligt (Chang, 2008).

Im HITRIG-II Patientenkollektiv konnte eine deutliche Zunahme der Prävalenz sowohl für akute als auch für chronische Pankreatitiden herausgearbeitet werden. Bei TGmax-Werten zwischen 1501-2500 mg/dl konnte mit 16,0% ein mit der Studie von Sandhu et al. (Sandhu, 2011) vergleichbarer Anteil an Hypertriglyceridämikern mit akuter Pankreatitis gefunden werden. Die Erkrankungsprävalenz stieg in der Gruppe TGmax > 5000 mg/dl mit 35,9% auf mehr als das Doppelte. Diese Abstufung konnte in bisherigen Arbeiten zur hypertriglyceridämieinduzierten akuten Pankreatitis nicht gefunden werden. Von Hauenschild konnte in der HITRIG-Studie in einem deutlich kleineren Patientenkollektiv in vergleichbaren Gruppen eine Prävalenz von 9%, 18%, 26% und 53% gefunden werden. Die Erkrankungsprävalenz ist demnach in der HITRIG-II Studie in der Gruppe TGmax > 5000 mg/dl mit 35,9% niedriger. Dennoch ist mit zunehmenden Serumtriglyceridspiegeln ein klar erkennbarer Anstieg der Prävalenz zu sehen. Obgleich dieser Trend die Ergebnisse der bisher zur HTGP veröffentlichten Studien grundsätzlich widerspiegelt, ist anzumerken, dass bis dato noch kein vergleichbar großes

Kollektiv an Patienten mit SHTG hinsichtlich des Auftretens einer akuten bzw. chronischen Pankreatitis untersucht wurde und damit erstmals verlässlichere Angaben zur Erkrankungsprävalenz gemacht werden können.

In Tab. A25 sind anthropometrische Daten sowie ausgewählte Begleiterkrankungen und Laborwerte zu den Patienten mit und ohne akute Pankreatitis des HITRIG-II Kollektivs dargestellt. In der vorliegenden Arbeit waren unter den Patienten mit einer HTGP vor allem Männer (65,8%) betroffen. Der Altersdurchschnitt bei HTGP liegt im Mittel bei 47 Jahren. Das jüngere Alter sowie der höhere Anteil an Männern entspricht den dazu vorhandenen Daten in der Literatur (Chang, 2008).

Ein deutlich abweichendes Ergebnis ergab sich hinsichtlich des Alkoholkonsums. In der HITRIG-II Studie konsumierten Patienten der HTGP-Gruppe weniger Alkohol (61,9%) im Vergleich zu der Gruppe ohne HTGP (51,0%). Dennoch ist das Ausmaß des Alkoholkonsums – wie in Tab. A22 ersichtlich – sehr wohl maßgebend für die Häufigkeit des Auftretens einer akuten Pankreatitis bei Hypertriglyceridämikern, am häufigsten trat eine HTGP in der Gruppe mit exzessivem Alkoholkonsum auf.

Therapeutisch ist in der Akutphase eine möglichst schnelle Senkung des Serumtriglyceridspiegels anzustreben. Die häufigsten Therapieverfahren sind neben einer Insulin- (aktiviert die LPL) oder Heparin-gabe (stimuliert die Freisetzung endothelialer LPL in die Blutbahn) eine Apherese oder eine lipidsenkende medikamentöse Therapie (Ewald, 2009). Neben den genannten Verfahren und der medikamentösen Therapie sind dabei die oben genannten Basismaßnahmen von Bedeutung (Lindberg, 2009). Wie weiter oben angeführt, konnte in der HITRIG-II-Studie gezeigt werden, dass die Bemühungen um eine adäquate lipidsenkende Therapie einer Intensivierung bedürfen.

Die schwere Hypertriglyceridämie und Alkoholkonsum sind zwei gut untersuchte Ursachen für die Entstehung einer akuten Pankreatitis (DiMagno, 2007). Um den Einfluss dieser beiden Größen und dem BMI auf die Häufigkeit von Pankreatitiden darzustellen wurden – wie in Tab. A24 ersichtlich – drei Gruppen TG1, TG2 und TG3 gebildet (hohe, mittlere und niedrige Werte hinsichtlich TG_{max}, BMI sowie geringer, mäßiger und starker Alkoholkonsum). In der Gruppe TG3 (TG_{max} > 5000 mg/dl; BMI > 30 kg/m² und starker Alkoholkonsum) wiesen mit 16,3% deutlich mehr Patienten eine akute Pankreatitis auf im Vergleich zur Gruppe TG1 (TG_{max} < 2500 mg/dl; BMI < 25 kg/m² und geringer Alkoholkonsum). Daraus lässt sich ableiten, dass vor allem eine Senkung der Serumtriglyceridspiegel und eine Reduktion des Alkoholkonsums sich als protektiv hinsichtlich des Auftretens einer akuten Pankreatitis auswirken. Der weiter oben beschriebene „protektive Effekt“ erhöhter BMI-Werte hinsichtlich des Auftretens einer akuten Pankreatitis hebt sich durch Anwesenheit der beiden Risikofaktoren Alkohol und HTG offensichtlich mehr als auf.

7.3. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die schwere Hypertriglyceridämie ist eine seltene Fettstoffwechselstörung, die vor allem die Gefahr einer akuten Pankreatitis birgt. Dies konnte in dem dieser Arbeit zugrunde liegenden Kollektiv von 889 Patienten bestätigt werden. Neben dem Geschlecht haben vor allem die Höhe der TG-Werte und das Ausmaß des Alkoholkonsums einen deutlichen Einfluss auf die Prävalenz der HTGP. Ein eindeutiger „cutoff“-Wert konnte nicht gefunden werden. Das bedeutet, dass ab Werten > 1000 mg/dl prinzipiell mit einer HTGP zu rechnen ist und nicht erst, wie in anderen Studien beschrieben, ab Werten > 1750 mg/dl (Sandhu, 2011).

Kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere KHK und Myokardinfarkt, sind im Zusammenhang mit erhöhten Serumtriglyceridspiegeln Gegenstand der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion. Betrachtet man die pathophysiologischen Vorgänge – insbesondere die der Lipoproteine – so ist eine direkte atherogene Wirkung erhöhter Serumtriglyceridspiegel denkbar. Zudem ist die Hypertriglyceridämie häufig mit einem metabolischen Syndrom vergesellschaftet und kann daher als „Marker“ für das Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren dienen. Was die schwere Hypertriglyceridämie betrifft, so wird in der Literatur nicht von einem ursächlichen Zusammenhang mit kardiovaskulären Ereignissen ausgegangen. Im HITRIG-II Kollektiv konnte vor allem im Bereich moderat erhöhter TGmax-Werte tendentiell ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko herausgearbeitet werden. Ebenso konnte in der Gruppe der höchsten TGmax-Werte (> 5000 mg/dl) ein leichtgradiger Anstieg kardiovaskulärer Ereignisse festgestellt werden. Ursächlich könnten Änderungen der rheologischen Eigenschaften des Plasmas sein.

Abschließend lässt sich feststellen, dass sowohl moderat erhöhte Triglyceridspiegel als auch extrem hohe TG-Werte mit zahlreichen Erkrankungen und Symptomen vergesellschaftet sind. Bei der mäßiggradigen bis moderaten Hypertriglyceridämie scheint das kardiovaskuläre Risiko im Vordergrund zu stehen, wohingegen im Rahmen einer exzessiven Hypertriglyceridämie vor allem das Risiko der Entstehung einer akuten Pankreatitis gegeben ist. Unabhängig von der Höhe der TG-Spiegel besteht gemäß den NCEP-ATP-III-Leitlinien ab TG-Werten > 200 mg/dl therapeutischer Handlungsbedarf. Das Ziel einer suffizienten Therapie der schweren HTG ist nicht bei allen betroffenen Patienten erreicht, was in dem dieser Arbeit zugrunde liegenden Kollektiv klar dargestellt werden konnte.

Neben der medikamentösen Therapie, welche sicherlich und vor allem im Rahmen der schweren Hypertriglyceridämie ihren festen Platz haben sollte, sind oben genannte Basismaßnahmen von großer Bedeutung. Nicht zuletzt die Zunahme an Patienten mit der „kardiovaskulären Risikokonstellation“ eines metabolischen Syndroms, auch als „truly deadly quartet“ (Nambi, 2002) bezeichnet und in der Regel mit einer Hypertriglyceridämie vergesellschaftet, verlangt nach umfassenden primärpräventiven Massnahmen, um letztlich die Gesundheit des Einzelnen zu fördern und Kosten für die Gesellschaft und das Gesundheitswesen zu minimieren.

Alphabetisches Verzeichnis der Abkürzungen

AHA	American Heart Association
ALA	Alpha-Linolensäure
AP	Alkalische Phosphatase
Apo	Apolipoprotein
CM	Chylomikronen
CRP	C-Reaktives Protein
CSE	Cholesterin Synthese Enzym
DGFF	Deutsche Gesellschaft für Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen
DHA	Docosahexaensäure
EPA	Eicosapentaensäure
FHTG	Familiäre Hypertriglyceridämie
GOT	Glutamat Oxalacetat Transaminase
GPT	Glutamat Pyruvat Transaminase
GGT	Gamma Glutamyl Transferase
HDL	High Density Lipoproteine
HITRIG	Highly Increased Triglycerides
HLP	Hyperlipoproteinämie
HTG	Hypertriglyceridämie
HTGL	hepatische Triglyceridlipase
IDL	Intermediate Density Lipoproteine
KHK	Koronare Herzerkrankung
KORA	KORA (kooperative Gesundheitsförderung in der Region Augsburg) – Studie
LDL	Low Density Lipoproteine
LP	Lipoproteine
LPL	Lipoproteinlipase
MONICA	MONICA (Monitoring Cardiovascular Disease) – Studie
MTP	Microsomal Triglyceride Transfer Protein
NCEP-ATP-III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
NHBLI	National Health, Lung and Blood Institute
NHDL	Non-HDL-Cholesterol
NIDDM	Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus
O3FS	Omega-3-Fettsäuren
pAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PHL	Postheparinlipase
PPAR α	Peroxisome Proliferator Activated Receptor α
PRIND	Prolongiertes Reversibles Ischämisches Neurologisches Defizit
RMLP	Remnant Lipoproteine
SHIP	SHIP (Study Of Health in Pomerania) – Studie
SHTG	Schwere Hypertriglyceridämie
SI	Système International d'Unités
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TG	Triglyceride
TGmax	der höchste dokumentierte Serumtriglyceridspiegel
VA-HIT	VA-HIT (Veterans Affairs High Density Lipoprotein Intervention Trial) – Studie
VLDL	Very Low Density Lipoproteine

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Aberg, H., Lithell, H., Selinus, I., Hedstrand, H. Serum triglycerides are a risk factor for myocardial infarction but not for angina pectoris. Results from a 10-year follow-up of Uppsala primary preventive study. *Atherosclerosis*. 1 (1985) 89–97.
- 2 Aguilar-Salinas, C. A., Delgado, A., Gómez-Pérez, F. J. The advantages of using non-HDL-C in the diagnosis and treatment of dyslipidemia. *Arch. Intern. Med.* 1 (2002) 109-10.
- 3 Ahlberg, J., Angelin, B., Einarsson, K., Hellström, K., Leijd, B. Prevalence of gallbladder disease in hyperlipoproteinemia. *Dig. Dis. Sci.* 6 (1979) 459–464.
- 4 Ahlberg, J., Angelin, B., Einarsson, K., Hellström, K., Leijd, B. Biliary lipid composition in normo- and hyperlipoproteinemia. *Gastroenterology*. 1 (1980) 90–94.
- 5 Alaupovic, P., Lee, D. M., McConathy, W. J. Studies on the composition and structure of plasma lipoproteins. Distribution of lipoprotein families in major density classes of normal human plasma lipoproteins. *Biochim. Biophys. Acta.* 4 (1972) 689–707.
- 6 Anderson, F., Mbatha, S. Z., Thomson, S. R. The early management of pancreatitis associated with hypertriglyceridaemia. *S. Afr. J. Surg.* 2 (2011) 82–84.
- 7 Angelin, B., Hershon, K. S., Brunzell, J. D. Bile acid metabolism in hereditary forms of hypertriglyceridemia: evidence for an increased synthesis rate in monogenic familial hypertriglyceridemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 15 (1987) 5434–5438.
- 8 Assmann, G., Schulte, H. Role of triglycerides in coronary artery disease: lessons from the Prospective Cardiovascular Münster Study. *Am. J. Cardiol.* 19 (1992) 10H-13H.
- 9 Assmann, G., Schulte, H. The importance of triglycerides: results from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Eur. J. Epidemiol* 8 Suppl. 1 (1992) 99–103.
- 10 Assmann, G., Schulte, H., Eckardstein, A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am. J. Cardiol.* 14 (1996) 1179–1184.
- 11 Athyros, V. G., Giouleme, O. I., Nikolaidis, N. L., Vasiliadis, T. V., Bouloukos, V. I., Kontopoulos, A. G., Eugenidis, N. P. Long-term follow-up of patients with acute hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 4 (2002) 472–475.
- 12 Austin, M. A. Epidemiology of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* 9B (1999) 13F-16F.
- 13 Austin, M. A., McKnight, B., Edwards, K. L., Bradley, C. M., McNeely, M. J., Psaty, B. M., Brunzell, J. D., Motulsky, A. G. Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: A 20-year prospective study. *Circulation.* 24 (2000) 2777–2782.
- 14 Aziz, J., Siddiqui, N. A., Siddiqui, I. A., Omair, A. Relation of body mass index with lipid profile and blood pressure in young healthy students at Ziauddin Medical University. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.* 4 (2003) 57–59.
- 15 Backes, J. M., Gibson, C. A., Ruisinger, J. F., Moriarty, P. M. Fibrates: what have we learned in the past 40 years? *Pharmacotherapy.* 3 (2007) 412–424.
- 16 Balachandra, S., Virlos, I. T., King, N. K. K., Siriwardana, H. P. P., France, M. W., Siriwardana, A. K. Hyperlipidaemia and outcome in acute pancreatitis. *Int. J. Clin. Pract.* 2 (2006) 156–159.
- 17 Bari, A. U., Hashim, R., Rahman, S. B., Hussain, M. Familial dysbetalipoproteinemia: a potentially fatal disorder. *J Coll Physicians Surg Pak.* 8 (2008) 506–508.
- 18 Bays, H. Rationale for prescription omega-3-acid ethyl ester therapy for hypertriglyceridemia: a primer for clinicians. *Drugs Today.* 3 (2008) 205–246.
- 19 Bell, G. D., Lewis, B., Petrie, A., Dowling, R. H. Serum lipids in cholelithiasis: effect of chenodeoxycholic acid therapy. *Br. Med. J.* 5879 (1973) 520–523.
- 20 Benatar, J. R., Stewart, R. A. Is it time to stop treating dyslipidaemia with fibrates? *N. Z. Med. J.* 1261 (2007) U2706.
- 21 Benlian, P., Gennes, J. L. de, Foubert, L., Zhang, H., Gagné, S. E., Hayden, M. Premature atherosclerosis in patients with familial chylomicronemia caused by mutations in the lipoprotein lipase gene. *N. Engl. J. Med.* 12 (1996) 848–854.

- 22 Berg, A., Frey, I., Baumstark, M. W., Halle, M., Keul, J. Physical activity and lipoprotein lipid disorders. *Sports Med.* 1 (1994) 6–21.
- 23 Berg, A., Halle, M., Keul, J. Bedeutung von Körperkomposition und Fitness in der kardialen Prävention und Kurortmedizin. *Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin.* 5 (1995) 181–188.
- 24 Bessebinders, K., Wielders, J., van de Wiel, A. Severe hypertriglyceridemia influenced by alcohol (SHIBA). *Alcohol.* 46 (2011) 2113–116.
- 25 Betteridge, D. J., Bakowski, M., Taylor, K. G., Reckless, J. P., Silva, S. R. de, Galton, D. J. Treatment of severe diabetic hypertriglyceridaemia by plasma exchange. *Lancet.* 8078 (1978) 1368.
- 26 Bézard, J., Blond, J. P., Bernard, A., Clouet, P. The metabolism and availability of essential fatty acids in animal and human tissues. *Reprod. Nutr. Dev.* 6 (1994) 539–568.
- 27 Björntorp, P. Abdominal obesity and the development of noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab. Rev.* 6 (1988) 615–622.
- 28 Boden, G., Chen, X., Ruiz, J., White, J. V., Rossetti, L. Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *J. Clin. Invest.* 6 (1994) 2438–2446.
- 29 Braissant, O., Foufelle, F., Scotto, C., Dauça, M., Wahli, W. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat. *Endocrinology.* 1 (1996) 354–366.
- 30 Brunzell, J. D., Albers, J. J., Chait, A., Grundy, S. M., Groszek, E., McDonald, G. B. Plasma lipoproteins in familial combined hyperlipidemia and monogenic familial hypertriglyceridemia. *J. Lipid Res.* 2 (1983) 147–155.
- 31 Brunzell, J. D., Bierman, E. L. Chylomicronemia syndrome. Interaction of genetic and acquired hypertriglyceridemia. *Med. Clin. North Am.* 2 (1982) 455–468.
- 32 Buch, A., Buch, J., Carlsen, A., Schmidt, A. Hyperlipidemia and pancreatitis. *World J. Surg.* 3 (1980) 307–314.
- 33 Bürger, M., Grütz, O. Über hepatosplenomegale Lipidose mit xanthomatösen Veränderungen in Haut und Schleimhaut. *Arch. Dermatol. Syph.* 166 (1932) 542–547.
- 34 Calder, P. C. n-3 Fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored. *Clin. Sci.* 1 (2004) 1–11.
- 35 Cameron, J. L., Capuzzi, D. M., Zuidema, G. D., Margolis, S. Acute pancreatitis with hyperlipemia: the incidence of lipid abnormalities in acute pancreatitis. *Ann. Surg.* 4 (1973) 483–489.
- 36 Canner, P. L., Berge, K. G., Wenger, N. K., Stamler, J., Friedman, L., Prineas, R. J., Friedewald, W. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J. Am. Coll. Cardiol.* 6 (1986) 1245–1255.
- 37 Capell, W. H., Eckel, R. H. Severe hypertriglyceridemia with a history of treatment failure. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 1 (2005) 53-8.
- 38 Capell, W. H., Eckel, R. H. Treatment of hypertriglyceridemia. *Curr. Diab. Rep.* 3 (2006) 230–240.
- 39 Carlson, L. A., Rosenhamer, G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med. Scand.* 5 (1988) 405–418.
- 40 Chait, A., Albers, J. J., Brunzell, J. D. Very low density lipoprotein overproduction in genetic forms of hypertriglyceridaemia. *Eur. J. Clin. Invest.* 1 (1980) 17–22.
- 41 Chait, A., Brunzell, J. D. Chylomicronemia syndrome. *Adv. Intern. Med.* 37 (1992) 249–273.
- 42 Chait, A., Robertson, H. T., Brunzell, J. D. Chylomicronemia syndrome in diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 4 (1981) 343–348.

- 43 Chang, Y.-T., Chang, M.-C., Su, T.-C., Liang, P.-C., Su, Y.-N., Kuo, C.-H., Wei, S.-C., Wong, J.-M. Association of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mutation/variant/haplotype and tumor necrosis factor (TNF) promoter polymorphism in hyperlipidemic pancreatitis. *Clin. Chem.* 1 (2008) 131–138.
- 44 Chen, N., Fu, L., Xiao, L. Changes in serum lipoprotein cholesterol in rabbit model of calcium bilirubinate cholangiolithiasis. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 3 (1994) 301–304.
- 45 Christian, J. B., Bourgeois, N., Snipes, R., Lowe, K. A. Prevalence of severe (500 to 2,000 mg/dl) hypertriglyceridemia in United States adults. *Am. J. Cardiol.* 6 (2011) 891–897.
- 46 Christian, J. B., Juneja, M. X., Meadowcroft, A. M., Borden, S., Lowe, K. A. Prevalence, Characteristics, and Risk Factors of Elevated Triglyceride Levels in US Children. *Clinical pediatrics.* 50 (2011) 1103-1109.
- 47 Davidson, M. H. Mechanisms for the hypotriglyceridemic effect of marine omega-3 fatty acids. *Am. J. Cardiol.* 4A (2006) 27i-33i.
- 48 Deutsche Adipositas-Gesellschaft, Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (2007). Leitlinie Adipositas 2007 (<http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/Adipositas-Leitlinie-2007.pdf>) Stand: 08.06.2012.
- 49 Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet.* 9177 (1999) 447–455.
- 50 DiMagno, M., DiMagno, E. New advances in acute pancreatitis. *Current Opinion in Lipidology.* 5 (2007) 494–501.
- 51 Duane, W. C. Abnormal bile acid absorption in familial hypertriglyceridemia. *J. Lipid Res.* 1 (1995) 96–107.
- 52 Dyerberg, J., Bang, H. O., Hjorne, N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am. J. Clin. Nutr.* 9 (1975) 958–966.
- 53 Dyerberg, J., Schmidt, E. B. n-3 fatty acids and cardiovascular disease--observations generated by studies in Greenland Eskimos. *Wien. Klin. Wochenschr.* 8 (1989) 277–282.
- 54 Einarsson, K., Hellström, K., Kallner, M. Gallbladder disease in hyperlipoproteinaemia. *Lancet.* 7905 (1975) 484–487.
- 55 Erlich, Y., Chang, K., Gordon, A., Ronen, R., Navon, O., Rooks, M., Hannon, G. J. DNA Sudoku--harnessing high-throughput sequencing for multiplexed specimen analysis. *Genome Res.* 7 (2009) 1243–1253.
- 56 Evans, A., Tolonen, H., Hense, H. W., Ferrario, M., Sans, S., Kuulasmaa, K. Trends in coronary risk factors in the WHO MONICA project. *Int. J. Epidemiol.* 30 Suppl. 1 (2001) S35-40.
- 57 Ewald, N., Hardt, P. D., Kloer, H.-U. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr. Opin. Lipidol.* 6 (2009) 497–504.
- 58 Ewald, N., Kloer, H.-U. Severe hypertriglyceridemia: an indication for apheresis? *Atheroscler. Suppl.* 5 (2009) 49–52.
- 59 Executive Summary Of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 19 (2001) 2486–2497.
- 60 Farmer, R. G., Winkelman, E. I., Brown, H. B., Lewis, L. A. Hyperlipoproteinemia and pancreatitis. *Am. J. Med.* 2 (1973) 161–165.
- 61 Ferns, G., Ketj, V., Griffin, B. Investigation and management of hypertriglyceridaemia. *J. Clin. Pathol.* 11 (2008) 1174–1183.
- 62 Feussner, G., Piesch, S., Dobmeyer, J., Fischer, C. Genetics of type III hyperlipoproteinemia. *Genet. Epidemiol.* 3 (1997) 283–297.
- 63 Feussner, G., Wagner, A., Kohl, B., Ziegler, R. Clinical features of type III hyperlipoproteinemia: analysis of 64 patients. *Clin Investig.* 5 (1993) 362–366.

- 64 Ford, E. S., Giles, W. H., Dietz, W. H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 3 (2002) 356–359.
- 65 Ford, E. S., Mokdad, A. H., Giles, W. H. Trends in waist circumference among U.S. adults. *Obes. Res.* 10 (2003) 1223–1231.
- 66 Fredrickson, D. S., Lees, R. S. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation*. 31 (1965) 321–327.
- 67 Fruchart, J.-C., Duriez, P. Mode of action of fibrates in the regulation of triglyceride and HDL-cholesterol metabolism. *Drugs Today*. 1 (2006) 39–64.
- 68 Gami, A. S., Witt, B. J., Howard, D. E., Erwin, P. J., Gami, L. A., Somers, V. K., Montori, V. M. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 4 (2007) 403–414.
- 69 Gasbarrini, G., Vero, V., Miele, L., Forgione, A., Hernandez, A. P., Greco, A. V., Gasbarrini, A., Grieco, A. Nonalcoholic fatty liver disease: defining a common problem. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 5 (2005) 253–259.
- 70 Giannini, G., Valbonesi, M., Morelli, F., Carlier, P., Luigi, M. C. de, Dejana, A. M., Ruzzenenti, M. R. Hypertriglyceridemia: apheretic treatment. *Int. J. Artif. Organs*. 10 (2005) 1018–1024.
- 71 Ginsberg, H. N. Hypertriglyceridemia: new insights and new approaches to pharmacologic therapy. *Am. J. Cardiol.* 10 (2001) 1174-80; A4.
- 72 Gofman, J.W., Lalla, O., Glazier, F., Freeman, N.K., Lindgren, F.T., Nichols, A.V. The serum lipoprotein transport system in health, metabolic disorders, atherosclerosis and coronary heart disease. *Plasma*. 2 (1954) 413–428.
- 73 Goldberg, I. J. Hypertriglyceridemia: impact and treatment. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1 (2009) 137–149.
- 74 Goldstein, J. L., Schrott, H. G., Hazzard, W. R., Bierman, E. L., Motulsky, A. G. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J. Clin. Invest.* 7 (1973) 1544–1568.
- 75 Gordon, D. A. Recent advances in elucidating the role of the microsomal triglyceride transfer protein in apolipoprotein B lipoprotein assembly. *Curr. Opin. Lipidol.* 3 (1997) 131–137.
- 76 Grover, S. A. Role of WHO-MONICA Project in unravelling of the cardiovascular puzzle. *Lancet*. 9205 (2000) 668–669.
- 77 Grundy, S. M. Small LDL, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Circulation*. 1 (1997) 1–4.
- 78 Grundy, S. M. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am. J. Cardiol.* 4A (1998) 18B-25B.
- 79 Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Daniels, S. R., Donato, K. A., Eckel, R. H., Franklin, B. A., Gordon, D. J., Krauss, R. M., Savage, P. J., Smith, S. C., Spertus, J. A., Costa, F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 17 (2005) 2735–2752.
- 80 Halle, M., Berg, A., Baumstark, M. W., Keul, J. Association of physical fitness with LDL and HDL subfractions in young healthy men. *Int. J. Sports Med.* 7 (1999) 464–469.
- 81 Hamosh, M., Klaeveman, H. L., Wolf, R. O., Scow, R. O. Pharyngeal lipase and digestion of dietary triglyceride in man. *J. Clin. Invest.* 5 (1975) 908–913.
- 82 Hamsten, A. Hypertriglyceridaemia, triglyceride-rich lipoproteins and coronary heart disease. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* 4 (1990) 895–922.
- 83 Hanefeld, M., Schaper, F., Ceriello, A. Geschichte und Definition(en) des metabolischen Syndroms. *Internist (Berl)*. 2 (2007) 117–125.
- 84 Harris, W. S. Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: a critical review. *J. Lipid Res.* 6 (1989) 785–807.

- 85 Harris, W. S., Miller, M., Tighe, A. P., Davidson, M. H., Schaefer, E. J. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: clinical and mechanistic perspectives. *Atherosclerosis*. 1 (2008) 12–24.
- 86 Hauenschild, A. „Epidemiologie und Therapie der schweren Hypertriglyceridämie“, Fachverlag Köhler, Giessen, 1999.
- 87 Havel, R. J. Pathogenesis, differentiation and management of hypertriglyceridemia. *Adv Intern Med*. 15 (1969) 117–154.
- 88 Havel, R. J. Role of triglyceride-rich lipoproteins in progression of atherosclerosis. *Circulation*. 2 (1990) 694–696.
- 89 Heiss, G., Tamir, I., Davis, C. E., Tyroler, H. A., Rifkand, B. M., Schonfeld, G., Jacobs, D., Frantz, I. D. Lipoprotein-cholesterol distributions in selected North American populations: the lipid research clinics program prevalence study. *Circulation*. 2 (1980) 302–315.
- 90 Hellerstein, M. K. Carbohydrate-induced hypertriglyceridemia: modifying factors and implications for cardiovascular risk. *Curr. Opin. Lipidol*. 1 (2002) 33–40.
- 91 Hense, H. W. Zehn Jahre MONICA-Studie Augsburg. Was tat sich bei den Risikofaktoren? *Fortschr. Med*. 17 (1997) 59–60.
- 92 Herold, G. *Innere Medizin*. Verlag Gerd Herold, Köln, 2012.
- 93 Hokanson, J. E., Austin, M. A. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J. Cardiovasc. Risk*. 2 (1996) 213–219.
- 94 Hong, S., Qiwen, B., Ying, J., an Wei, Chaoyang, T. Body mass index and the risk and prognosis of acute pancreatitis: a meta-analysis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 12 (2011) 1136–1143.
- 95 Hudgins, L. C., Hellerstein, M. K., Seidman, C. E., Neese, R. A., Tremaroli, J. D., Hirsch, J. Relationship between carbohydrate-induced hypertriglyceridemia and fatty acid synthesis in lean and obese subjects. *J. Lipid. Res*. 4 (2000) 595–604.
- 96 Ishibashi, S., Perrey, S., Chen, Z., Osuga, J. I., Shimada, M., Ohashi, K., Harada, K., Yazaki, Y., Yamada, N. Role of the low density lipoprotein (LDL) receptor pathway in the metabolism of chylomicron remnants. A quantitative study in knockout mice lacking the LDL receptor, apolipoprotein E, or both. *J. Biol. Chem*. 37 (1996) 22422–22427.
- 97 Jeppesen, J., Hein, H. O., Suadicani, P., Gyntelberg, F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation*. 11 (1998) 1029–1036.
- 98 Johnson, M., Semenkovich, C. F. Common sense treatment for common lipid disorders. *Mo. Med*. 2 (2011) 107–112.
- 99 Jonkers, I. J. A. M., Smelt, A. H. M., Ledeboer, M., Hollum, M. E., Biemond, I., Kuipers, F., Stellaard, F., Boverhof, R., Meinders, A. E., Lamers, C. H. B. W., Masclee, A. A. M. Gall bladder dysmotility: a risk factor for gall stone formation in hypertriglyceridaemia and reversal on triglyceride lowering therapy by bezafibrate and fish oil. *Gut*. 1 (2003) 109–115.
- 100 Kahn, R., Buse, J., Ferrannini, E., Stern, M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 9 (2005) 2289–2304.
- 101 Karpe, F. Postprandial lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *J. Intern. Med*. 4 (1999) 341–355.
- 102 Keating, G. M. Fenofibrate: a review of its lipid-modifying effects in dyslipidemia and its vascular effects in type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. 4 (2011) 227–247.
- 103 Keech, A., Simes, R. J., Barter, P., Best, J., Scott, R., Taskinen, M. R., Forder, P., Pillai, A., Davis, T., Glasziou, P., Drury, P., Kesäniemi, Y. A., Sullivan, D., Hunt, D., Colman, P., d'Emden, M., Whiting, M., Ehnholm, C., Laakso, M. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 9500 (2005) 1849–1861.

- 104 Keil, U. Das weltweite WHO-MONICA-Projekt: Ergebnisse und Ausblick. *Gesundheitswesen* 67 Suppl. 1 (2005) 38-45.
- 105 Khan, S., Minihane, A.-M., Talmud, P. J., Wright, J. W., Murphy, M. C., Williams, C. M., Griffin, B. A. Dietary long-chain n-3 PUFAs increase LPL gene expression in adipose tissue of subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype. *J. Lipid Res.* 6 (2002) 979–985.
- 106 Kimura, W., Mössner, J. Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats. *Int. J. Pancreatol.* 3 (1996) 177–184.
- 107 Kissebah, A. H., Alfarsi, S., Adams, P. W. Integrated regulation of very low density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein-B kinetics in man: normolipemic subjects, familial hypertriglyceridemia and familial combined hyperlipidemia. *Metab. Clin. Exp.* 9 (1981) 856–868.
- 108 Klör, H. U. Das Chylomikronämie-Syndrom-Pathophysiologie, Klinik und Therapie. *Klin. Wochenschr* 68 Suppl. XXII (1990) 68–75.
- 109 Kolovou, G. D., Anagnostopoulou, K. K. Apolipoprotein E polymorphism, age and coronary heart disease. *Ageing Res. Rev.* 2 (2007) 94–108.
- 110 Kowal, R. C., Herz, J., Goldstein, J. L., Esser, V., Brown, M. S. Low density lipoprotein receptor-related protein mediates uptake of cholesteryl esters derived from apoprotein E-enriched lipoproteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 15 (1989) 5810–5814.
- 111 Kowal, R. C., Herz, J., Weisgraber, K. H., Mahley, R. W., Brown, M. S., Goldstein, J. L. Opposing effects of apolipoproteins E and C on lipoprotein binding to low density lipoprotein receptor-related protein. *J. Biol. Chem.* 18 (1990) 10771–10779.
- 112 Kurtul, N., Pençe, S., Kocoglu, H., Aksoy, H., Capan, Y. Serum lipid and lipoproteins in gallstone patients. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2 (2002) 79–81.
- 113 Kyriakidis, A. V., Karydakis, P., Neofytou, N., Pyrgioti, M., Vasilakakis, D., Digenis, P., Antsaklis, G. Plasmapheresis in the management of acute severe hyperlipidemic pancreatitis: report of 5 cases. *Pancreatology.* 2-3 (2005) 201–204.
- 114 Lee, J. H., Choi, J. H., Namkung, W., Hanrahan, J. W., Chang, J., Song, S. Y., Park, S. W., Kim, D. S., Yoon, J.-H., Suh, Y., Jang, I.-J., Nam, J. H., Kim, S. J., Cho, M.-O., Lee, J.-E., Kim, K. H., Lee, M. G. A haplotype-based molecular analysis of CFTR mutations associated with respiratory and pancreatic diseases. *Hum. Mol. Genet.* 18 (2003) 2321–2332.
- 115 Li, C., Ford, E. S., McBride, P. E., Kwiterovich, P. O., McCrindle, B. W., Gidding, S. S. Non-high-density lipoprotein cholesterol concentration is associated with the metabolic syndrome among US youth aged 12-19 years. *J. Pediatr.* 2 (2011) 201–207.
- 116 Lindberg, D. A. Acute pancreatitis and hypertriglyceridemia. *Gastroenterol. Nurs.* 32 (2009) 75-82.
- 117 Lloret Linares, C., Pelletier, A. L., Czernichow, S., Vergnaud, A. C., Bonnefont-Rousselot, D., Levy, P., Ruzsniowski, P., Bruckert, E. Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. *Pancreas.* 1 (2008) 13-2.
- 118 Loo, M. A., Jensen, T. J., Cui, L., Hou, Y., Chang, X. B., Riordan, J. R. Perturbation of Hsp90 interaction with nascent CFTR prevents its maturation and accelerates its degradation by the proteasome. *EMBO J.* 23 (1998) 6879–6887.
- 119 Löwel, H., Meisinger, C., Heier, M., Hymer, H., Alte, D., Völzke, H. Epidemiologie der arteriellen Hypertonie in Deutschland. Ausgewählte Ergebnisse bevölkerungsrepräsentativer Querschnittstudien. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 46 (2006) 2586–2591.
- 120 Lukacs, G. L., Segal, G., Kartner, N., Grinstein, S., Zhang, F. Constitutive internalization of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator occurs via clathrin-dependent endocytosis and is regulated by protein phosphorylation. *Biochem. J.* 328 (1997) 353–361.
- 121 Luley, C., Klör, H. U. „Lexikon Lipoproteine und Atherosklerose“, Knoll Verlag, Ludwigshafen, 1993.
- 122 Mahley, R. W., Rall, S. C. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 1 (2000) 507–537.

- 123 Malik, S., Wong, N. D., Franklin, S. S., Kamath, T. V., L'Italien, G. J., Pio, J. R., Williams, G. R. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation*. 10 (2004) 1245–1250.
- 124 Marchioli, R., Barzi, F., Bomba, E., Chieffo, C., Di Gregorio, D., Di Mascio, R., Franzosi, M. G., Geraci, E., Levantesi, G., Maggioni, A. P., Mantini, L., Marfisi, R. M., Mastrogiuseppe, G., Mininni, N., Nicolosi, G. L., Santini, M., Schweiger, C., Tavazzi, L., Tognoni, G., Tucci, C., Valagussa, F. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation*. 16 (2002) 1897–1903.
- 125 McClure, D. L., Valuck, R. J., Glanz, M., Murphy, J. R., Hokanson, J. E. Statin and statin-fibrate use was significantly associated with increased myositis risk in a managed care population. *J. Clin. Epidemiol.* 8 (2007) 812–818.
- 126 McGarry, J. D. What if Minkowski had been ageusic? An alternative angle on diabetes. *Science*. 5083 (1992) 766–770.
- 127 McGinley, J., Jones, H., Gofman, J. Lipoproteins and xanthomatous diseases. *J. Invest. Dermatol.* 1 (1952) 71–82.
- 128 McKeage, K., Keating, G. M. Fenofibrate: a review of its use in dyslipidaemia. *Drugs*. 14 (2011) 1917–1946.
- 129 Meisinger, C., Döring, A., Heier, M., Thorand, B., Löwel, H. Type 2 diabetes mellitus in Augsburg--an epidemiological overview. *Gesundheitswesen*. 67 Suppl. 1 (2005) 103-9.
- 130 Mellwig, K.-P., Baller, D., Schmidt, H. K., V Buuren, F., Wielepp, J. P., Burchert, W., Horstkotte, D. Myokardiale Perfusion unter H.E.L.P.-Apherese. Objektivierung durch PET. *Z. Kardiol. Suppl.* 3 (2003) III30-7.
- 131 Mikhail, N., Trivedi, K., Page, C., Wali, S., Cope, D. Treatment of severe hypertriglyceridemia in nondiabetic patients with insulin. *Am. J. Emerg. Med.* 3 (2005) 415–417.
- 132 Miller, J. P. Serum triglycerides, the liver and the pancreas. *Curr. Opin. Lipidol.* 4 (2000) 377–382.
- 133 Mottillo, S., Filion, K. B., Genest, J., Joseph, L., Pilote, L., Poirier, P., Rinfret, S., Schiffrin, E. L., Eisenberg, M. J. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 14 (2010) 1113–1132.
- 134 Nambi, V., Hoogwerf, B. J., Sprecher, D. L. A truly deadly quartet: obesity, hypertension, hypertriglyceridemia, and hyperinsulinemia. *Cleve. Clin. J. Med.* 12 (2002) 985–989.
- 135 Nestel, P.J. Relationship between plasma triglycerides and removal of chylomicrons. *J. Clin. Invest.* 43 (1964) 943–949.
- 136 Ott, P., Benke, I., Stelzer, J., Köhler, C., Hanefeld, M. "Diabetes in Germany" (DIG)-Studie. Prospektive 4-Jahres-Studie zur Therapiequalität bei Typ-2-Diabetes in der Praxis. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 7 (2009) 291–297.
- 137 Pacchioni, M., Nicoletti, C., Caminiti, M., Calori, G., Curci, V., Camisasca, R., Pontiroli, A. E. Association of obesity and type II diabetes mellitus as a risk factor for gallstones. *Dig. Dis. Sci.* 10 (2000) 2002–2006.
- 138 Packard, C. J., Shepherd, J. Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 12 (1997) 3542–3556.
- 139 Packard, C. J., Saito, Y. Non-HDL cholesterol as a measure of atherosclerotic risk. *J. Atheroscler. Thromb.* 1 (2004) 6–14.
- 140 Patel, A., Barzi, F., Jamrozik, K., Lam, T. H., Ueshima, H., Whitlock, G., Woodward, M. Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Circulation*. 17 (2004) 2678–2686.
- 141 Rathmann, W., Haastert, B., Icks, A., Löwel, H., Meisinger, C., Holle, R., Giani, G. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia*. 2 (2003) 182–189.

- 142 Reaven, G. M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 12 (1988) 1595–1607.
- 143 Reaven, G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2 (2004) 283–303.
- 144 Reaven, G. M. The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin. Chem.* 6 (2005) 931–938.
- 145 Reina, M., Brunzell, J. D., Deeb, S. S. Molecular basis of familial chylomicronemia: mutations in the lipoprotein lipase and apolipoprotein C-II genes. *J. Lipid. Res.* 12 (1992) 1823–1832.
- 146 Ricós, C., Iglesias, N., García-Lario, J.-V., Simón, M., Cava, F., Hernández, A., Perich, C., Minchinela, J., Alvarez, V., Doménech, M.-V., Jiménez, C.-V., Biosca, C., Tena, R. Within-subject biological variation in disease: collated data and clinical consequences. *Ann. Clin. Biochem. Pt 4* (2007) 343–352.
- 147 Robertson, H. T. Decreased PaO₂ in patients with hypertriglyceridemia. *Respiration*. 5 (1983) 396.
- 148 Robertson, H. T., Chait, A., Hlastala, M. P., Brunzell, J. D. Red cell oxygen affinity in severe hypertriglyceridemia. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 3 (1978) 437–440.
- 149 Robins, S. J., Collins, D., Wittes, J. T., Papademetriou, V., Deedwania, P. C., Schaefer, E. J., McNamara, J. R., Kashyap, M. L., Hershman, J. M., Wexler, L. F., Rubins, H. B. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA*. 12 (2001) 1585–1591.
- 150 Sadovsky, R., Collins, N., Tighe, A. P., Safeer, R. S., Morris, C. M., Brunton, S. A. Dispelling the myths about omega-3 fatty acids. *Postgrad Med.* 2 (2008) 92–100.
- 151 Sadovsky, R., Kris-Etherton, P. Prescription omega-3-acid ethyl esters for the treatment of very high triglycerides. *Postgrad. Med.* 4 (2009) 145–153.
- 152 Saharia, P., Margolis, S., Zuidema, G. D., Cameron, J. L. Acute pancreatitis with hyperlipemia: studies with an isolated perfused canine pancreas. *Surgery*. 1 (1977) 60–67.
- 153 Sandhu, S., Al-Sarraf, A., Taraboanta, C., Frohlich, J., Francis, G. A. Incidence of pancreatitis, secondary causes, and treatment of patients referred to a specialty lipid clinic with severe hypertriglyceridemia: a retrospective cohort study. *Lipids Health Dis.* 10 (2011) 157.
- 154 Sarwar, N., Danesh, J., Eiriksdottir, G., Sigurdsson, G., Wareham, N., Bingham, S., Boekholdt, S. M., Khaw, K.-T., Gudnason, V. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 4 (2007) 450–458.
- 155 Schaefer, J. R. Unraveling hyperlipidemia type III (dysbetalipoproteinemia), slowly. *Eur. J. Hum. Genet.* 5 (2009) 541–542.
- 156 Schonfeld, G. Inherited disorders of lipid transport. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2 (1990) 229–257.
- 157 Schwandt, P., Richter, W. O., Parhofer, K. G. „Handbuch der Fettstoffwechselstörungen“ Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 2001.
- 158 Scragg, R. K., Calvert, G. D., Oliver, J. R. Plasma lipids and insulin in gall stone disease: a case-control study. *Br. Med. J. (Clin Res Ed)*. 6444 (1984) 521–525.
- 159 Sepowitz, A. H., Chien, S., Smith, F. R. Effects of lipoproteins on plasma viscosity. *Atherosclerosis*. 1-2 (1981) 89–95.
- 160 Singh, V., Zaidi, S. A., Singh, V. S. Lipids in biliary lithogenesis. *J. Pak. Med. Assoc.* 10 (1997) 253–255.
- 161 Soga, T., Kamohara, M., Takasaki, J., Matsumoto, S.-I., Saito, T., Ohishi, T., Hiyama, H., Matsuo, A., Matsushime, H., Furuichi, K. Molecular identification of nicotinic acid receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1 (2003) 364–369.
- 162 Steinberg, D., Witztum, J. L. Lipoproteins and atherogenesis. Current concepts. *JAMA*. 23 (1990) 3047–3052.

- 163 Steinberg, W., Tenner, S. Acute pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 17 (1994) 1198–1210.
- 164 Stern, M. P. Do non-insulin-dependent diabetes mellitus and cardiovascular disease share common antecedents? *Ann. Intern. Med.* 1 Pt 2 (1996) 110–116.
- 165 Stone, N. J. Secondary causes of hyperlipidemia. *Med. Clin. North Am.* 1 (1994) 117–141.
- 166 Talbott, G.D., Frayser, R. Hyperlipidemia: a cause of decreased oxygen saturation. *Nature.* 200 (1963) 684.
- 167 Thijs, C. T., Groen, A. K., Hovens, M., Mok, K. S. Risk of gallstone disease is associated with serum level of alpha-1-acid glycoprotein. *Epidemiology.* 6 (1999) 764–766.
- 168 Thijs, C., Knipschild, P., Brombacher, P. Serum lipids and gallstones: a case-control study. *Gastroenterology.* 3 (1990) 843–849.
- 169 Tremblay, K., Méthot, J., Brisson, D., Gaudet, D. Etiology and risk of lactescent plasma and severe hypertriglyceridemia. *J. Clin. Lipidol.* 5 (2011) 37–44.
- 170 Trichopoulou, A., Bamia, C., Norat, T., Overvad, K., Schmidt, E. B., Tjønneland, A., Halkjaer, J., Clavel-Chapelon, F., Vercaembre, M.-N., Boutron-Ruault, M.-C., Linseisen, J., Rohrmann, S., Boeing, H., Weikert, C., Benetou, V., Psaltopoulou, T., Orfanos, P., Boffetta, P., Masala, G., Pala, V., Panico, S., Tumino, R., Sacerdote, C., Bueno-de-Mesquita, H. B., Ocke, M. C., Peeters, P. H., van der Schouw, Y. T., González, C., Sanchez, M. J., Chirlaque, M. D., Moreno, C., Larrañaga, N., van Guelpen, B., Jansson, J.-H., Bingham, S., Khaw, K.-T., Spencer, E. A., Key, T., Riboli, E., Trichopoulos, D. Modified Mediterranean diet and survival after myocardial infarction: the EPIC-Elderly study. *Eur. J. Epidemiol.* 12 (2007) 871–881.
- 171 Tsai, C.-J., Leitzmann, M. F., Willett, W. C., Giovannucci, E. L. Prospective study of abdominal adiposity and gallstone disease in US men. *Am. J. Clin. Nutr.* 1 (2004) 38–44.
- 172 Usman, M., Peter, R. Fibrate therapy: safety considerations. *Curr. Opin. Lipidol.* 6 (2007) 702–704.
- 173 Utermann, G., Hees, M., Steinmetz, A. Polymorphism of apolipoprotein E and occurrence of dysbetalipoproteinaemia in man. *Nature.* 5629 (1977) 604–607.
- 174 Valdivielso, P., Sánchez-Chaparro, M. A., Calvo-Bonacho, E., Cabrera-Sierra, M., Sainz-Gutiérrez, J. C., Fernández-Labandera, C., Fernández-Meseguer, A., Quevedo-Aguado, L., Moraga, M. R., Gálvez-Moraleda, A., González-Quintela, A., Roman-García, J. Association of moderate and severe hypertriglyceridemia with obesity, diabetes mellitus and vascular disease in the Spanish working population: results of the ICARIA study. *Atherosclerosis.* 2 (2009) 573–578.
- 175 Wilson, P. W. F., D'Agostino, R. B., Parise, H., Sullivan, L., Meigs, J. B. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 20 (2005) 3066–3072.
- 176 Yadav, D., Pitchumoni, C. S. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 1 (2003) 54–62.
- 177 Yeh, J.-H., Chen, J.-H., Chiu, H.-C. Plasmapheresis for hyperlipidemic pancreatitis. *J. Clin. Apher.* 4 (2003) 181–185.
- 178 Yuan, G., Al-Shali, K. Z., Hegele, R. A. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ.* 8 (2007) 1113–1120.

ANHANG

Tab. A1: ALTERSGRUPPEN: ÜBERSICHT DER AKTUELLEN LABORWERTE

		TG	CHOL	BZ	KREA	HARNS	GOT	GPT	GGT	
ALTER	Patienten bis 45 Jahre	Mittelwert	1336	347	125	0,9	6,4	31	37	122
		Standardabweichung	1314	187	69	0,38	1,6	32	30	233
		Gültige N	321	319	218	151	232	257	269	261
		Gültige N als Spalten %	36,7%	37,2%	34,8%	33,4%	37,2%	36,7%	36,6%	36,2%
	Patienten 45-55 Jahre	Mittelwert	1135	316	137	1,0	6,4	41	40	154
		Standardabweichung	1135	161	81	0,47	1,8	79	54	620
		Gültige N	272	269	201	143	199	219	231	230
		Gültige N als Spalten %	31,1%	31,4%	32,1%	31,6%	31,9%	31,3%	31,5%	31,9%
	Patienten > 55 Jahre	Mittelwert	1101	303	157	1,3	6,4	29	30	86
		Standardabweichung	985	142	89	1,44	2,1	36	26	172
		Gültige N	282	270	208	158	192	224	234	230
		Gültige N als Spalten %	32,2%	31,5%	33,2%	35,0%	30,8%	32,0%	31,9%	31,9%

TG = Serumtriglyceridspiegel [mg/dl]; CHOL = Gesamtcholesterinspiegel [mg/dl]; BZ = Blutglucosespiegel [mg/dl]; KREA = Serumkreatinin [mg/dl]; HARNS = Harnsäure [mg/dl]; GOT, GPT und GGT [U/l].

Tab. A2: BMI-GRUPPEN: ÜBERSICHT DER AKTUELLEN LABORWERTE

		TG	CHOL	BZ	KREA	HARNS	GOT	GPT	GGT
BMI bis 25 kg/m²	Mittelwert	1039	305	132	1,11	6,3	42	33	237
	Standardabweichung	931	153	75	0,60	2,0	79	36	747
	Gültige N	157	154	119	72	117	126	132	133
	Gültige N als Spalten %	19,3%	19,1%	20,4%	17,6%	20,1%	19,4%	19,4%	19,8%
BMI 26-30 kg/m²	Mittelwert	1134	320	125	1,10	6,3	28	35	78
	Standardabweichung	1153	173	67	0,95	1,7	31	43	116
	Gültige N	378	376	267	193	269	306	322	319
	Gültige N als Spalten %	46,4%	46,6%	45,9%	47,2%	46,2%	47,0%	47,2%	47,4%
BMI > 30 kg/m²	Mittelwert	1331	332	156	1,08	6,5	36	39	95
	Standardabweichung	1311	162	80	1,12	1,9	58	33	188
	Gültige N	279	277	196	144	196	219	228	221
	Gültige N als Spalten %	34,3%	34,3%	33,7%	35,2%	33,7%	33,6%	33,4%	32,8%

TG = Serumtriglyceridspiegel [mg/dl]; CHOL = Gesamtcholesterinspiegel [mg/dl]; BZ = Blutglucosespiegel [mg/dl]; KREA = Serumkreatinin [mg/dl]; HARNS = Harnsäure [mg/dl]; GOT, GPT und GGT [U/l].

Tab. A3: TGmax-GRUPPEN: ÜBERSICHT DER AKTUELLEN LABORWERTE

		TG	CHOL	BZ	KREA	HARNS	GOT	GPT	GGT
TGmax bis 1500 mg/dl	Mittelwert	781	274	134	1,1	6,6	32	37	116
	Standardabweichung	423	87	70	0,63	1,9	55	51	358
	Gültige N	316	301	227	159	227	245	257	256
	Gültige N als Spalten %	35,6%	34,7%	35,8%	35,0%	36,1%	34,7%	34,7%	35,1%
TGmax 1501-2500 mg/dl	Mittelwert	1054	294	139	1,2	6,3	30	36	95
	Standardabweichung	685	99	78	1,45	1,8	31	32	313
	Gültige N	274	269	197	142	185	223	236	224
	Gültige N als Spalten %	30,9%	31,0%	31,1%	31,3%	29,4%	31,5%	31,8%	30,7%
TGmax 2500-5000 mg/dl	Mittelwert	1534	373	143	0,9	6,2	35	36	154
	Standardabweichung	1249	199	95	0,31	1,6	42	29	544
	Gültige N	206	206	146	107	153	169	176	175
	Gültige N als Spalten %	23,2%	23,8%	23,0%	23,6%	24,3%	23,9%	23,8%	24,0%
TGmax > 5000 mg/dl	Mittelwert	2301	458	155	0,9	6,3	49	33	129
	Standardabweichung	2337	292	86	0,59	2,1	100	24	202
	Gültige N	91	91	64	46	64	70	72	74
	Gültige N als Spalten %	10,3%	10,5%	10,1%	10,1%	10,2%	9,9%	9,7%	10,2%

TG = Serumtriglyceridspiegel [mg/dl]; CHOL = Gesamtcholesterinspiegel [mg/dl]; BZ = Blutglucosespiegel [mg/dl]; KREA = Serumkreatinin [mg/dl]; HARNS = Harnsäure [mg/dl]; GOT, GPT und GGT [U/l].

Tab. A4: ALTERSGRUPPEN: ÜBERSICHT KHK UND MYOKARDINFARKT

			KHK (angiographisch gesichert)			Myokardinfarkt		
			nein	ja	gesamt	nein	ja	gesamt
ALTER	Patienten bis 45 Jahre	Anzahl	305	17	322	307	15	322
		Gültige N als Zeilen %	94,7%	5,3%	100,0%	95,3%	4,7%	100,0%
	Patienten 45-55 Jahre	Anzahl	232	41	273	249	24	273
		Gültige N als Zeilen %	85,0%	15,0%	100,0%	91,2%	8,8%	100,0%
	Patienten > 55 Jahre	Anzahl	202	80	282	242	40	282
		Gültige N als Zeilen %	71,6%	28,4%	100,0%	85,8%	14,2%	100,0%

Tab. A5: ALTERSGRUPPEN: ÜBERSICHT pAVK UND CEREBRALE DURCHBLUTUNGSSTÖRUNG

			pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit)			cerebrale Durchblutungsstörung		
			nein	ja	gesamt	nein	ja	gesamt
ALTER	Patienten bis 45 Jahre	Anzahl	313	9	322	312	10	322
		Gültige N als Zeilen %	97,2%	2,8%	100,0%	96,9%	3,1%	100,0%
	Patienten 45-55 Jahre	Anzahl	251	22	273	259	14	273
		Gültige N als Zeilen %	91,9%	8,1%	100,0%	94,9%	5,1%	100,0%
	Patienten > 55 Jahre	Anzahl	231	51	282	250	32	282
		Gültige N als Zeilen %	81,9%	18,1%	100,0%	88,7%	11,3%	100,0%

**Tab. A6: ALTERSGRUPPEN: KARDIOVASKULÄRE ERKRANKUNG
(angiographisch gesicherte KHK oder Myokardinfarkt oder pAVK
oder cerebrale Durchblutungsstörung)**

			kardiovaskuläre Erkrankung		
			nein	ja	gesamt
ALTER	Patienten bis 45 Jahre	Anzahl	287	35	322
		Gültige N als Zeilen %	89,1%	10,9%	100,0%
	Patienten 45-55 Jahre	Anzahl	209	64	273
		Gültige N als Zeilen %	76,6%	23,4%	100,0%
	Patienten > 55 Jahre	Anzahl	153	129	282
		Gültige N als Zeilen %	54,3%	45,7%	100,0%

Tab. A7: ALTERSGRUPPEN: ÜBERSICHT AKUTE UND CHRONISCHE PANKREATITIS

			akute Pankreatitis			chronische Pankreatitis		
			nein	ja	gesamt	nein	ja	gesamt
ALTER	Patienten bis 45 Jahre	Anzahl	253	69	322	305	17	322
		Gültige N als Zeilen %	78,6%	21,4%	100,0%	94,7%	5,3%	100,0%
	Patienten 45-55 Jahre	Anzahl	232	41	273	259	14	273
		Gültige N als Zeilen %	85,0%	15,0%	100,0%	94,9%	5,1%	100,0%
	Patienten > 55 Jahre	Anzahl	243	39	282	266	16	282
		Gültige N als Zeilen %	86,2%	13,8%	100,0%	94,3%	5,7%	100,0%

Tab. A8: ALTERSGRUPPEN: ÜBERSICHT CHOLEZYSTOLITHIASIS UND CHOLEZYSTEKTOMIE

			Cholezystolithiasis			Cholezystektomie		
			nein	ja	gesamt	nein	ja	gesamt
ALTER	Patienten bis 45 Jahre	Anzahl	313	9	322	308	14	322
		Gültige N als Zeilen %	97,2%	2,8%	100,0%	95,7%	4,3%	100,0%
	Patienten 45-55 Jahre	Anzahl	262	11	273	257	16	273
		Gültige N als Zeilen %	96,0%	4,0%	100,0%	94,1%	5,9%	100,0%
	Patienten > 55 Jahre	Anzahl	248	34	282	255	27	282
		Gültige N als Zeilen %	87,9%	12,1%	100,0%	90,4%	9,6%	100,0%

Tab. A9: ALTERSGRUPPEN: ÜBERSICHT ARTERIELLE HYPERTONIE; DIABETES MELLITUS; HYPERURIKÄMIE

			Arterielle Hypertonie			Diabetes mellitus			Hyperurikämie		
			nein	ja	gesamt	nein	ja	gesamt	nein	ja	gesamt
ALTER	Patienten bis 45 Jahre	Anzahl	189	133	322	233	89	322	209	113	322
		Gültige N als Zeilen %	58,7%	41,3%	100,0%	72,4%	27,6%	100,0%	64,9%	35,1%	100,0%
	Patienten 45-55 Jahre	Anzahl	112	161	273	163	110	273	167	106	273
		Gültige N als Zeilen %	41,0%	59,0%	100,0%	59,7%	40,3%	100,0%	61,2%	38,8%	100,0%
	Patienten > 55 Jahre	Anzahl	80	202	282	125	157	282	188	94	282
		Gültige N als Zeilen %	28,4%	71,6%	100,0%	44,3%	55,7%	100,0%	66,7%	33,3%	100,0%

Tab. A10: BMI-GRUPPEN: ÜBERSICHT KHK UND MYOKARDINFARKT

			KHK (angiographisch gesichert)			Myokardinfarkt		
			nein	ja	gesamt	nein	ja	gesamt
BMI bis 25		Anzahl	135	22	157	147	10	157
		Gültige N als Zeilen %	86,0%	14,0%	100,0%	93,6%	6,4%	100,0%
BMI 26-30		Anzahl	322	57	379	344	35	379
		Gültige N als Zeilen %	85,0%	15,0%	100,0%	90,8%	9,2%	100,0%
BMI > 30		Anzahl	235	45	280	252	28	280
		Gültige N als Zeilen %	83,9%	16,1%	100,0%	90,0%	10,0%	100,0%

Tab. A11: BMI-GRUPPEN: ÜBERSICHT pAVK UND CEREBRALE DURCHBLUTUNGSSTÖRUNG

			pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit)			cerebrale Durchblutungsstörung		
			nein	Ja	gesamt	nein	ja	gesamt
BMI bis 25		Anzahl	139	18	157	149	8	157
		Gültige N als Zeilen %	88,5%	11,5%	100,0%	94,9%	5,1%	100,0%
BMI 26-30		Anzahl	349	30	379	352	27	379
		Gültige N als Zeilen %	92,1%	7,9%	100,0%	92,9%	7,1%	100,0%
BMI > 30		Anzahl	254	26	280	266	14	280
		Gültige N als Zeilen %	90,7%	9,3%	100,0%	95,0%	5,0%	100,0%

**Tab. A12: BMI-GRUPPEN: KARDIOVASKULÄRE ERKRANKUNG
(angiographisch gesicherte KHK oder Myokardinfarkt oder
pAVK oder cerebrale Durchblutungsstörung)**

		kardiovaskuläre Erkrankung		
		nein	ja	gesamt
BMI bis 25	Anzahl	120	37	157
	Gültige N als Zeilen %	76,4%	23,6%	100,0%
BMI 26-30	Anzahl	288	91	379
	Gültige N als Zeilen %	76,0%	24,0%	100,0%
BMI > 30	Anzahl	206	74	280
	Gültige N als Zeilen %	73,6%	26,4%	100,0%

Tab. A13: BMI-GRUPPEN: ÜBERSICHT AKUTE UND CHRONISCHE PANKREATITIS

		akute Pankreatitis			chronische Pankreatitis		
		nein	ja	gesamt	nein	ja	gesamt
BMI bis 25	Anzahl	120	37	157	145	12	157
	Gültige N als Zeilen %	76,4%	23,6%	100,0%	92,4%	7,6%	100,0%
BMI 26-30	Anzahl	316	63	379	364	15	379
	Gültige N als Zeilen %	83,4%	16,6%	100,0%	96,0%	4,0%	100,0%
BMI > 30	Anzahl	246	34	280	265	15	280
	Gültige N als Zeilen %	87,9%	12,1%	100,0%	94,6%	5,4%	100,0%

Tab. A14: BMI-GRUPPEN: ÜBERSICHT CHOLEZYSTOLITHIASIS UND CHOLEZYSTEKTOMIE

		Cholezystolithiasis			Cholezystektomie		
		nein	ja	gesamt	nein	ja	gesamt
BMI bis 25	Anzahl	144	13	157	144	13	157
	Gültige N als Zeilen %	91,7%	8,3%	100,0%	91,7%	8,3%	100,0%
BMI 26-30	Anzahl	350	29	379	356	23	379
	Gültige N als Zeilen %	92,3%	7,7%	100,0%	93,9%	6,1%	100,0%
BMI > 30	Anzahl	270	10	280	265	15	280
	Gültige N als Zeilen %	96,4%	3,6%	100,0%	94,6%	5,4%	100,0%

Tab. A15: BMI-GRUPPEN: ÜBERSICHT ARTERIELLE HYPERTONIE; DIABETES MELLITUS; HYPERURIKÄMIE

			Arterielle Hypertonie			Diabetes mellitus			Hyperurikämie		
			nein	ja	gesamt	nein	ja	gesamt	nein	ja	gesamt
BMI bis 25	Anzahl		87	70	157	109	48	157	104	53	157
	Gültige N als Zeilen %		55,4%	44,6%	100,0%	69,4%	30,6%	100,0%	66,2%	33,8%	100,0%
BMI 26-30	Anzahl		167	212	379	247	132	379	235	144	379
	Gültige N als Zeilen %		44,1%	55,9%	100,0%	65,2%	34,8%	100,0%	62,0%	38,0%	100,0%
BMI > 30	Anzahl		96	184	280	130	150	280	174	106	280
	Gültige N als Zeilen %		34,3%	65,7%	100,0%	46,4%	53,6%	100,0%	62,1%	37,9%	100,0%

Tab. A16: TGmax-GRUPPEN: ÜBERSICHT KHK UND MYOKARDINFARKT

			KHK (angiographisch gesichert)			Myokardinfarkt		
			nein	ja	gesamt	nein	ja	gesamt
TGmax bis 1500 mg/dl	Anzahl		261	55	316	281	35	316
	Gültige N als Zeilen %		82,6%	17,4%	100,0%	88,9%	11,1%	100,0%
TGmax 1501-2500 mg/dl	Anzahl		232	43	275	250	25	275
	Gültige N als Zeilen %		84,4%	15,6%	100,0%	90,9%	9,1%	100,0%
TGmax 2501-5000 mg/dl	Anzahl		178	28	206	192	14	206
	Gültige N als Zeilen %		86,4%	13,6%	100,0%	93,2%	6,8%	100,0%
TGmax > 5000 mg/dl	Anzahl		78	14	92	85	7	92
	Gültige N als Zeilen %		84,8%	15,2%	100,0%	92,4%	7,6%	100,0%

Tab. A17: TGmax-GRUPPEN: ÜBERSICHT pAVK UND CEREBRALE DURCHBLUTUNGSSTÖRUNG

			pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit)			Cerebrale Durchblutungsstörung		
			nein	ja	gesamt	nein	ja	gesamt
TGmax bis 1500 mg/dl	Anzahl		290	26	316	299	17	316
	Gültige N als Zeilen %		91,8%	8,2%	100,0%	94,6%	5,4%	100,0%
TGmax 1501-2500 mg/dl	Anzahl		242	33	275	257	18	275
	Gültige N als Zeilen %		88,0%	12,0%	100,0%	93,5%	6,5%	100,0%
TGmax 2501-5000 mg/dl	Anzahl		187	19	206	187	19	206
	Gültige N als Zeilen %		90,8%	9,2%	100,0%	90,8%	9,2%	100,0%
TGmax > 5000 mg/dl	Anzahl		86	6	92	89	3	92
	Gültige N als Zeilen %		93,5%	6,5%	100,0%	96,7%	3,3%	100,0%

Tab. A18: TGmax-GRUPPEN: KARDIOVASKULÄRE ERKRANKUNG (angiographisch gesicherte KHK oder Myokardinfarkt oder pAVK oder cerebrale Durchblutungsstörung)

		kardiovaskuläre Erkrankung		
		nein	ja	gesamt
TGmax bis 1500 mg/dl	Anzahl	233	83	316
	Gültige N als Zeilen %	73,7%	26,3%	100,0%
TGmax 1501-2500 mg/dl	Anzahl	199	76	275
	Gültige N als Zeilen %	72,4%	27,6%	100,0%
TGmax 2501-5000 mg/dl	Anzahl	155	51	206
	Gültige N als Zeilen %	75,2%	24,8%	100,0%
TGmax > 5000 mg/dl	Anzahl	72	20	92
	Gültige N als Zeilen %	78,3%	21,7%	100,0%

Tab. A19: TGmax-GRUPPEN: ÜBERSICHT AKUTE UND CHRONISCHE PANKREATITIS

		akute Pankreatitis			chronische Pankreatitis		
		nein	ja	gesamt	nein	ja	gesamt
TGmax bis 1500 mg/dl	Anzahl	295	21	316	310	6	316
	Gültige N als Zeilen %	93,4%	6,6%	100,0%	98,1%	1,9%	100,0%
TGmax 1501-2500 mg/dl	Anzahl	231	44	275	267	8	275
	Gültige N als Zeilen %	84,0%	16,0%	100,0%	97,1%	2,9%	100,0%
TGmax 2501-5000 mg/dl	Anzahl	155	51	206	185	21	206
	Gültige N als Zeilen %	75,2%	24,8%	100,0%	89,8%	10,2%	100,0%
TGmax > 5000 mg/dl	Anzahl	59	33	92	80	12	92
	Gültige N als Zeilen %	64,1%	35,9%	100,0%	87,0%	13,0%	100,0%

Tab. A20: TGmax-GRUPPEN: ÜBERSICHT CHOLEZYSTOLITHIASIS UND CHOLEZYSTEKTOMIE

		Cholezystolithiasis			Cholezystektomie		
		nein	ja	gesamt	nein	ja	gesamt
TGmax bis 1500 mg/dl	Anzahl	301	15	316	301	15	316
	Gültige N als Zeilen %	95,3%	4,7%	100,0%	95,3%	4,7%	100,0%
TGmax 1501-2500 mg/dl	Anzahl	255	20	275	257	18	275
	Gültige N als Zeilen %	92,7%	7,3%	100,0%	93,5%	6,5%	100,0%
TGmax 2501-5000 mg/dl	Anzahl	196	10	206	194	12	206
	Gültige N als Zeilen %	95,1%	4,9%	100,0%	94,2%	5,8%	100,0%
TGmax > 5000 mg/dl	Anzahl	83	9	92	80	12	92
	Gültige N als Zeilen %	90,2%	9,8%	100,0%	87,0%	13,0%	100,0%

Tab. A21: TGmax-GRUPPEN: ÜBERSICHT ARTERIELLE HYPERTONIE; DIABETES MELLITUS; HYPERURIKÄMIE

			Arterielle Hypertonie			Diabetes mellitus			Hyperurikämie		
			nein	ja	gesamt	nein	ja	gesamt	nein	ja	gesamt
TGmax bis 1500 mg/dl	Anzahl		137	179	316	195	121	316	202	114	316
	Gültige N als Zeilen %		43,4%	56,6%	100,0%	61,7%	38,3%	100,0%	63,9%	36,1%	100,0%
TGmax 1501-2500 mg/dl	Anzahl		117	158	275	175	100	275	187	88	275
	Gültige N als Zeilen %		42,5%	57,5%	100,0%	63,6%	36,4%	100,0%	68,0%	32,0%	100,0%
TGmax 2501-5000 mg/dl	Anzahl		91	115	206	121	85	206	123	83	206
	Gültige N als Zeilen %		44,2%	55,8%	100,0%	58,7%	41,3%	100,0%	59,7%	40,3%	100,0%
TGmax > 5000 mg/dl	Anzahl		42	50	92	39	53	92	60	32	92
	Gültige N als Zeilen %		45,7%	54,3%	100,0%	42,4%	57,6%	100,0%	65,2%	34,8%	100,0%

Tab. A22: AKUTE PANKREATITIS: ABHÄNGIGKEIT VOM ALKOHOLKONSUM

			akute Pankreatitis			chronische Pankreatitis		
			nein	ja	gesamt	nein	ja	gesamt
Alkoholkonsum	Anzahl		458	76	534	510	24	534
	Gültige N als Zeilen %		85,8%	14,2%	100,0%	95,5%	4,5%	100,0%
geringer Alkoholkonsum	Anzahl		208	30	238	229	9	238
	Gültige N als Zeilen %		87,4%	12,6%	100,0%	96,2%	3,8%	100,0%
mässiggradiger Alkoholkonsum	Anzahl		138	21	159	154	5	159
	Gültige N als Zeilen %		86,8%	13,2%	100,0%	96,9%	3,1%	100,0%
starker Alkoholkonsum	Anzahl		102	23	125	117	8	125
	Gültige N als Zeilen %		81,6%	18,4%	100,0%	93,6%	6,4%	100,0%

Tab. A23: ÜBERSICHT TGmax-WERTE DER PATIENTEN MIT BZW. OHNE ALKOHOLKONSUM

		Alkoholkonsum		
		nein	ja	gesamt
TGmax [mg/dl]	Mittelwert	2655	2541	2587
	Median	1840	1797	1830
	Standardabweichung	2131	1988	2046
	Maximum	15678	15920	15920
	Minimum	339	1000	339

Tab. A24: AKUTE PANKREATITIS: VERGLEICH DER GRUPPEN TG1, TG2 UND TG3

			akute Pankreatitis		
			nein	ja	gesamt
TG1		Anzahl	19	1	20
		Gültige N als Zeilen %	95,0%	5,0%	100,0%
TG2		Anzahl	15	2	17
		Gültige N als Zeilen %	88,2%	11,8%	100,0%
TG3		Anzahl	5	1	6
		Gültige N als Zeilen %	83,3%	16,7%	100,0%

TG1: TGmax < 2500 mg/dl, BMI < 25 kg/m², Alkoholkonsum gering
 TG2: TGmax 2501-5000 mg/dl, BMI 26-30 kg/m², Alkoholkonsum mäßig
 TG3: TGmax > 5000 mg/dl, BMI > 30 kg/m², Alkoholkonsum stark

Tab. A25: AKUTE PANKREATITIS: ANTHROPOMETRISCHE DATEN; KARDIOVASKULÄRE RISIKOFAKTOREN; AKTUELLE LABORWERTE

		akute Pankreatitis							
		nein				ja			
		Mittelwert	Standard- abweichung	n	Gültige N als Zeilen %	Mittelwert	Standard- abweichung	n	Gültige N als Zeilen %
Alter		51	12			47	12		
Geschlecht	weiblich			151	74,8%			51	25,2%
	Männlich			589	85,7%			98	14,3%
Nikotinkonsum	Nein			404	82,4%			86	17,6%
	Ja			336	84,2%			63	15,8%
Alkoholkonsum	Nein			282	79,4%			73	20,6%
	Ja			458	85,8%			76	14,2%
Diabetes mellitus	Nein			446	84,2%			84	15,8%
	Ja			294	81,9%			65	18,1%
Arterielle Hypertonie	Nein			307	79,3%			80	20,7%
	Ja			433	86,3%			69	13,7%
Blutzucker [mg/dl] (U4)		139	80			141	82		
HBA1c [%] (U4)		6,8	1,9			7,4	2,0		
GOT [U/l] (U4)		34	55			29	35		
GPT [U/l] (U4)		37	40			28	25		
CHOL [U/l] (U4)		318	153			350	218		
Triglyceridspiegel [mg/dl] (U4)		1141	1082			1474	1459		
TGmax (U1-U4)		2359	1758			3714	2855		
BMI [kg/m²]		28,9	4,5			27,7	4,3		

Tab. A26: EINTEILUNG DER HYPERLIPOPROTEINÄMIEN NACH FREDRICKSON (Luley, 1993)

Phänotyp nach Fredrickson	Ursachen	Folgen	Serum-Lipide	Beginn	Atherosklerose-Risiko	Klinik
I	Defekt oder Fehlen der Lipoproteinlipase oder des Apo-CII	Akkumulation von Chylomikronen	Chylomikronen +++ Triglyceride > 1000 mg/dl	< 10. Lebensjahr	-	Eruptive Xanthome, abdominelle Schmerzen, Pankreatitiden
Ila	LDL-Rezeptordefekt oder polygen	Akkumulation von LDL	LDL-Cholesterin > 155 mg/dl	3.-4. Lebensjahrzehnt	++	Xanthelasmen, Sehnenxanthome, Arcus lipoides, KHK
Ilb	wie Typ Ila + Typ IV	Akkumulation von LDL und gesteigerte VLDL-Produktion	LDL-Cholesterin > 155 mg/dl und Triglyceride > 200 mg/dl	3.-4. Lebensjahrzehnt	++	wie Typ Ila, evtl. Fettleber
III	Apo-E2/E2 Homozygotie plus sekundäre Hyperlipoproteinämie	Akkumulation von Remnant-Lipoproteinen	Triglyceride > 350 mg/dl und Cholesterin > 350 mg/dl	3.-4. Lebensjahrzehnt	+++	palmar Xanthome, KHK
IV	oft sekundär (Diabetes mellitus, Alkohol etc.)	erhöhte VLDL-Produktion	Triglyceride > 200 mg/dl und HDL-Cholesterin < 40 mg/dl		+, falls HDL-C niedrig	evtl. Fettleber
V	wie Typ IV plus Lipolysehemmung	wie Typ IV plus Akkumulation von Chylomikronen	Chylomikronen +++ und Triglyceride > 1000 mg/dl und HDL-Cholesterin < 40 mg/dl	Vor 10. Lebensjahr	?	Eruptive Xanthome, abdominelle Schmerzen, Pankreatitiden

Tab. A27: ÜBERSICHT DER DEFINITIONEN DES METABOLISCHEN SYNDROMS
(Grundy, 2005; Executive Summary Of The Third, 2002)

	American Heart Association (2005)	NCEP ATP III (2002)
	mindestens drei der folgenden Kriterien:	mindestens drei der folgenden Kriterien:
Taillenumfang	> 102cm (Männer) > 88cm (Frauen)	> 102cm (Männer) > 88cm (Frauen)
Serumtriglyceridspiegel	> 150 mg/dl (1.7 mmol/l) <i>oder</i> medikamentöse Behandlung erhöhter Triglyceridspiegel	> 150 mg/dl
Serum-HDLC-Spiegel	< 40 mg/dl (Männer) < 50 mg/dl (Frauen) <i>oder</i> medikamentöse Behandlung niedriger HDL-C-Spiegel	< 40mg/dl (Männer) < 50 mg/dl (Frauen)
Blutdruckwerte	>= 130 mmHg (systolisch) <i>oder</i> >= 85mmHg (diastolisch) <i>oder</i> bestehende antihypertensive Therapie	>= 130mmHg (systolisch) <i>oder</i> >= 85mmHg (diastolisch)
Nüchternglucosespiegel	>= 100mg/dl <i>oder</i> medikamentöse Behandlung erhöhter Blutglucosewerte	>= 110 mg/dl

Tab. A28: HERKUNFT DER PATIENTEN NACH POSTLEITZAHLEN

Postleitzahl	n	Anteil am Gesamtkollektiv in Prozent	Anteil gültige n in Prozent
10000-19999	22	2,5	3,5
20000-29999	90	10,1	14,2
30000-39999	89	10,0	14,1
40000-49999	196	22,0	31,0
50000-59999	18	2,0	2,8
60000-69999	92	10,3	14,6
70000-79999	18	2,0	2,8
80000-89999	16	1,8	2,5
90000-99999	91	10,2	14,4
Gesamt	632	71,1	100,0

DATENERHEBUNGSBOGEN

HITRIG – II Studie
Prävalenz von Komplikationen und Folgeerkrankungen
bei schwerer Hypertriglyceridämie / Chylomikronämie

M. Krause, Dr. H. Kantner, Prof. Dr. H. U. Klör
DGFF (Lipid-Liga) e. V.
Waldklausenweg 20
81377 München
Tel.: 089 / 719 10 01
e-mail:
matthias.krause@lipid-liga.de

I. DEMOGRAPHISCHE DATEN :

Diese Spalte bitte nicht ausfüllen

- | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------|
| 1. Untersuchungsdatum (Tag / Monat / Jahr): | ____ , ____ , ____ | UDAT..... |
| 2. Patienteninitialen (Vorname / Nachname): | ____ , ____ | PATI..... |
| 3. Geburtsdatum (Tag / Monat / Jahr): | ____ , ____ , ____ | GEBDAT..... |
| 4. Geschlecht : | männlich weiblich | GESCHL (m=1 ; w=2) |
| 5. Wohnort (Länderkennzeichen ; Postleitzahl): | ____ - ____ , ____ , ____ , ____ , ____ | LAKE
POLE |
| 6. Aufgewachsen in (Geburtsort / Ort der Familienherkunft, falls abweichend von Punkt 5.) | ____ - ____ , ____ , ____ , ____ , ____ | ULAKE.....
UPOLE..... |

II. ANAMNESE UND BEFUNDE :

- | | | |
|-------------------------------------------|----------|-------------|
| 1. Gewicht : | _____ kg | GEWI |
| 2. Höchstes Gewicht in der Vergangenheit: | _____ kg | HGEWI |
| 3. Größe : | _____ cm | GROE |

Angaben zur Lebensart (Lifestyle) :

Alkohol :	ja nein	ALK
wenn ja , seit wann (Monat / Jahr):	_____ / _____	ALKWAN.....

gering (< 100 g Alkohol (ca. 2 l Bier; 1 l Wein) pro Woche)	ALKJA1
mäßig (< 250 g Alkohol (ca. 5 l Bier; 2,5 l Wein) pro Woche)	ALKJA2
stark (> 350 g Alkohol (ca. 7 l Bier; 3,5 l Wein) pro Woche)	ALKJA3

Nikotin :	ja nein	NIK
wenn ja , seit wann (Monat / Jahr):	_____ / _____	NIKWAN.....
Anzahl der Zigaretten pro Tag :	_____ Stück	NIKJA1
Anzahl der Pfeifen pro Tag :	_____ Stück	NIKJA2
Anzahl der Zigarren pro Tag :	_____ Stück	NIKJA3

Aufgegeben am (Monat / Jahr):	_____ / _____	AUFGEG.....
---------------------------------	---------------	-------------

Hat sich der Genussmittelkonsum in den letzten 5 Jahren

verringert
erhöht
nicht verändert
gewechselt

GENUS (0 , v=1 , e=2)

GENUSW

Wurde eine **Ernährungsumstellung** begonnen :

ja nein

DIÄT

wenn ja , welcher Art : Kohlenhydratarm
 Fettarm
 andere Form

KHARM.....

FETTARM.....

DIÄTAND.....

Dabei wurde bisher, seit (Monat / Jahr des Diätbeginns)

DIÄTSEIT.....

_____ / _____ das Gewicht um _____ kg reduziert .

DIÄTERFOL.....

Besteht derzeit eine **sportliche Aktivität** :

ja nein

SPORT

1. **Hyperlipidämie** bekannt seit (Monat / Jahr) : _____ / _____

HYPJAHRE.....

welcher Art : Hypertriglyceridämie HYPJ

 kombinierte Hyperlipidämie (0,C=1,TG=2,KHL=3).....

Klassifikation nach **Frederickson** :

Typ I , familiärer Lipoproteinlipasemangel
Typ II b , familiäre kombinierte HLP
Typ III , familiäre Typ-III-HLP (Apo E2/2 Defekt)
Typ IV , familiäre Hypertriglyceridämie (VLDL)
TYP V , familiäres Typ-V-Syndrom (Chylomikronen)

HYPTYPI

HYPTYPII

HYPTYPIII

HYPTYPIV

HYPTYPV

2. **Familiäre Hyperlipidämie** (bei Blutsverwandten) bekannt :

ja nein

FAMHYP (0 , j=1 , n=2)

wenn ja , welche Art der Hyperlipidämie bei Blutsverwandten:

Hypercholesterinämie Hypertriglyceridämie
 kombinierte Hyperlipidämie

FAMHYPJA

(O , C=1 , TG=2 , KHL=3)

Bitte kreuzen sie die betroffenen Personen an : unbekannt

FAMHYPWERUN.....

Grossvater Grossmutter (väterlicherseits)

μ Grossvater Grossmutter (mütterlicherseits)
 μ

Vater μ Mutter

FAMSTAMM

Patient Anzahl der ebenfalls erkrankten Brüder _____

FAMSTBR

 Anzahl der ebenfalls erkrankten Schwestern _____

FAMSTSC

3. Hatte ein Elternteil vor dem Erreichen des 60. Lebensjahres einen

FAMMI

5. **chronische Pankreatitis** : ja nein CPANK
6. **Cholezystolithiasis** : ja nein CHOLELI.....
wenn ja , seit wann (Monat / Jahr) : ____ / ____ CHOLELIJA.....
7. **Cholezystektomie** : ja nein CHOLE
- wenn ja , wann (Monat / Jahr) : ____ / ____ CHOLEJA
8. **Hypertonie** : ja nein HYPTON
- wenn ja , seit wann (Monat / Jahr) : ____ / ____ HYPTONJA
- Grenzwerthypertonie (120-139 oder 80-85 mmHg) HYPTONJA1
- Hypertonie (> 140 oder > 85-90 mmHg) HYPTONJA2
9. **Hyperurikämie** : ja nein HYPURI
- wenn ja , seit wann (Monat / Jahr) : ____ / ____ HYPURIIA
- Gichtsymptomatik** : ja nein GICHT.....
- Urolithiasis** (Harnsäurestein) : ja nein STEIN.....
10. **manifeste Diabetes** : ja nein DIAB
- wenn ja , seit wann (Monat / Jahr) : ____ / ____ DIABJA
- Typ I Typ II DIABJATYP(0,I=1,II=2).....
11. **periphere arterielle Verschlusskrankung** :
ja nein ARTVER
- wenn ja , seit wann (Monat / Jahr) : ____ / ____ ARTVERJA
- derzeitiges Stadium nach **Fontaine - Ratschow** :
I beschwerdefrei PAVKI.....
II a Claudicatio intermittens ab einer Gehstrecke > 200 m PAVKIIA.....
II b Claudicatio intermittens bei einer Gehstrecke < 200 m PAVKIIB.....
III Ruheschmerzen PAVKIII.....
IV zusätzlich Ulkus / Nekrose / Gangrän PAVKIV.....
- Lokalisation : Beckentyp links LOKBLI
- Beckentyp rechts LOKBRE
- Oberschenkeltyp links LOKOLI
- Oberschenkeltyp rechts LOKORE
- Unterschenkeltyp links LOKULI
- Unterschenkeltyp rechts LOKURE

Aufgrund der **PAVK** wurde eine **Amputation** notwendig:

- ja nein AMPU.....
- wenn ja , eines : Zehenendglieders AMPUJAZ.....
- gesamten Zehen AMPUJAGZ.....
- Fuss AMPUJAF.....
- Unterschenkel AMPUJAU.....
- Bein AMPUJAB.....

12. **Angina pectoris** : ja nein
wenn ja , seit wann (Monat / Jahr) : _____ / _____

ANGPEC
ANGPECJA

13. **angiographisch gesicherte KHK** :
ja nein
wenn ja , seit wann (Monat / Jahr) : _____ / _____

KHK
KHKJA

14. Myokardinfarkt :	ja	nein	MYO	
wenn ja , wie oft :	1x	2x	3x oder öfter	MYOJA (1, 2, 3,)
Wann zum ersten mal (Monat / Jahr) :	_____ / _____		MYOWAN	
Koronarangiographie :	ja	nein	KOANG.....	
Ballondilatation :	ja	nein	BALLON.....	
Stent :	ja	nein	STENT.....	
Bypass Operation :	ja	nein	BYOP	
wenn ja , wann (Monat / Jahr) :	_____ / _____		BYOPJA	
15. Hörsturz :	ja	nein	HOESTU	
wenn ja , wie oft :	_____ mal		HOESTOFT	
erstmalig (Monat / Jahr) :	_____ / _____		HOESTWAN	
16. Schwere depressive Episode :	ja	nein	DEPR	
wenn ja , wann erstmalig (Monat / Jahr) :	_____ / _____		DEPRWAN	
17. Polyneuropathie :	ja	nein	POLYN.....	
18. Dyspnoe :	ja	nein	DYSPN.....	
19. Retinopathie :	ja	nein	RETIN.....	
20. Cerebrale Durchblutungsstörung :				
ja	nein		CEREB.....	
wenn ja , welches Stadium:				
I asymptomatische Stenosen und Verschlüsse			ASYMSTE.....	
der linken	der rechten	Arteria carotis communis,	ASYMACC	
der linken	der rechten	Arteria carotis externa,	ASYMACE	
der linken	der rechten	Arteria carotis interna,	ASYMACI	
der linken	der rechten	Arteria vertebralis,	ASYMAV	
andere hirnversorgende Gefässabschnitte			ASYMAN	
II transitorisch- ischämische Attacke (TIA)			TIA.....	
prolongiertes reversibles ischämisches Defizit (PRIND)			PRIND.....	
III progredienter Insult			PROINS.....	
IV kompletter Insult			INSULT.....	
21. Venenthrombose :	ja	nein	VENEN.....	
wenn ja , wie oft :	_____ mal		VENENOFT.....	
erstmalig (Monat / Jahr) :	_____ / _____		VENENWANN.....	

Traten neben diesen Erkrankungen weitere Beschwerden auf, die nicht als Krankheit diagnostiziert wurden:

- **Oberbauchschmerzen** : ja nein
wenn ja , wie oft : _____ mal
erstmalig (Monat / Jahr) : _____ / _____
GUEOB
GUEOBOFT.....
GUEOBWAN

- **kolikartige Oberbauchschmerzen** : ja nein
wenn ja , wie oft : _____ mal
erstmalig (Monat / Jahr) : _____ / _____
KOOP
KOOPOFT
KOOPWAN

- **belastungsabhängige Muskelschmerzen (der Beinmuskulatur)** :
 ja nein
wenn ja , erstmalig (Monat / Jahr) : _____ / _____
MUB
MUBWAN

- **Antriebslosigkeit und Freudlosigkeit :**

ja nein
wenn ja , seit wann (Monat / Jahr) : _____ / _____

ANFR
ANFRWAN

- **Schwindel :** ja nein
wenn ja , wie oft pro Jahr : _____ mal pro Jahr
seit wann (Monat / Jahr) : _____ / _____

SCHW
SCHWOFT
SCHWWAN

- **Sehstörungen :** ja nein
wenn ja , seit wann (Monat / Jahr) : _____ / _____

SEHS.....
SEHSWAN

- **Plötzlich eingetretene Hörminderung :**

ja nein
wenn ja , wie oft : _____ mal
erstmalig (Monat / Jahr) : _____ / _____

HÖRM
HÖRMOFT
HÖRMWAN

III. LABORWERTE :

1) Das Lipidprofil zum Zeitpunkt des **höchsten** gemessenen Triglyceridwertes **ohne Therapie :**

Am (Tag / Monat / Jahr) : _____ , _____ , _____
Gesamtcholesterin : _____ mg / dl _____ mmol / l
Triglyceride : _____ mg / dl _____ mmol / l
HDL - Cholesterin : _____ mg / dl _____ mmol / l
LDL – Cholesterin : _____ mg / dl _____ mmol / l

U1
CHOL1.....
TG1
HDL1
LDL1

Lipoproteinelektrophorese Phänotyp :

Typ I ; Typ II b ; Typ III ; Typ IV ; Typ V ;

LIPOTYP1

Chylomikronämie nachgewiesen durch :

Kühlschranktest Lipoproteinelektrophorese sonstige

CHYLONA1

2) Das Lipidprofil zum Zeitpunkt des **höchsten** gemessenen Triglyceridwertes **unter Therapie :**

Am (Tag / Monat / Jahr) : _____ , _____ , _____
Gesamtcholesterin : _____ mg / dl _____ mmol / l
Triglyceride : _____ mg / dl _____ mmol / l
HDL - Cholesterin : _____ mg / dl _____ mmol / l
LDL – Cholesterin : _____ mg / dl _____ mmol / l

U2
CHOL2.....
TG2
HDL2
LDL2

Lipoproteinelektrophorese Phänotyp :

Typ I ; Typ II b ; Typ III ; Typ IV ; Typ V ;

LIPOTYP2

Chylomikronämie nachgewiesen durch :

Kühlschranktest Lipoproteinelektrophorese sonstige

CHYLONA2

3) Das Lipidprofil zum Zeitpunkt des **niedrigsten** gemessenen Triglyceridwertes **ohne Therapie** :

Am (Tag / Monat / Jahr) : ____ , ____ , _____ U3

Gesamtcholesterin : _____ mg / dl _____ mmol / l CHOL3.....

Triglyceride : _____ mg / dl _____ mmol / l TG3

HDL - Cholesterin : _____ mg / dl _____ mmol / l HDL3

LDL - Cholesterin : _____ mg / dl _____ mmol / l LDL3

Lipoproteinelektrophorese Phänotyp :

Typ I ; Typ II b ; Typ III ; Typ IV ; Typ V ; LIPOTYP3

Chylomikronämie nachgewiesen durch :

Kühlschranktest Lipoproteinelektrophorese sonstige CHYLONA3

4) Die **letzten / aktuellen Werte** :

Am (Tag / Monat / Jahr) : _____ , _____ , _____	UAK
Gesamtcholesterin : _____ mg / dl _____ mmol / l	CHOLAK
Triglyceride : _____ mg / dl _____ mmol / l	TGAK
HDL - Cholesterin : _____ mg / dl _____ mmol / l	HDLAK
LDL - Cholesterin : _____ mg / dl _____ mmol / l	LDLAK
Blutzucker : _____ mg / dl _____ mmol / l	BLZUAK
Hb A 1c : _____ %	HBA1C
Homocystein : _____ µ mol / l	HOMO
Creatinin : _____ mg / dl _____ mmol / l	CREA
Harnstoff : _____ mg / dl _____ mmol / l	HARNST
Harnsäure : _____ mg / dl _____ mmol / l	HARNSAK
GOT : _____ mg / dl _____ mmol / l	GOTAK
GPT : _____ mg / dl _____ mmol / l	GPTAK
GGT : _____ mg / dl _____ mmol / l	GGTAK
AP : _____ U / l	AP
Bilirubin : _____ mg / dl _____ mmol / l	BILI
Cholinesterase : _____ U / l	CHOLINEST
a - Amylase : _____ U / l	AMYLA
Lipase : _____ U / l	LIPASE
Elastase 1 im Stuhl : _____ U / l	STHULE
CRP : _____ mg / dl _____ mmol / l	CRP
Quick : _____ %	QUICK
Hämatokrit : _____	HK

Lipoproteinelektrophorese Phänotyp :

Typ I ; Typ II b ; Typ III ; Typ IV ; Typ V ; LIPOTYP4

Chylomikronämie nachgewiesen durch :

Kühlschranktest Lipoproteinelektrophorese sonstige CHYLONA4

IV. THERAPIE :

a) Nach den Laborwerten **1**) wurde verordnet :

Lipidsenker : keine LIPID1U1 (0, 1)

Wirkstoffgruppe : Wirkstoff : Dosis :

Fibrate ; _____ mg	LIPID1WE1
Ionenaustauscher ; _____ g	LIPID2WE1
Nikotinsäure ; _____ mg	LIPID3WE1
Probucol ; _____ mg	LIPID4WE1
Fischöl ; _____ g	LIPID5WE1
CSE - Hemmer ; _____ mg	LIPID6WE1
Ezetimib ; _____ mg	LIPID7WE1

Allopurinol : ja nein ALLOU1 (1, 2)

Antidiabetika : keine orale Antidiabetika ANTIDIABU1 (0,1,2)

Insulin

b) Nach den Laborwerten **2**) wurde verordnet :
wie unter Punkt **1**)

Lipidsenker : keine LIPID1U2 (0, 1)
Wirkstoffgruppe : Wirkstoff : Dosis :

Fibrate ; _____ mg LIPID1WE2
Ionenaustauscher ; _____ g LIPID2WE2
Nikotinsäure ; _____ mg LIPID3WE2
Probucol ; _____ mg LIPID4WE2
Fischöl ; _____ g LIPID5WE2
CSE - Hemmer ; _____ mg LIPID6WE2
Ezetimib ; _____ mg LIPID7WE2

Allopurinol : ja nein ALLOU2 (1, 2)
Antidiabetika : keine orale Antidiabetika ANTIDIABU2 (0,1,2)
Insulin

c) Nach den Laborwerten **3**) wurde verordnet :
wie unter Punkt **2**)

Lipidsenker : keine LIPID1U3 (0, 1)
Wirkstoffgruppe : Wirkstoff : Dosis :

Fibrate ; _____ mg LIPID1WE3
Ionenaustauscher ; _____ g LIPID2WE3
Nikotinsäure ; _____ mg LIPID3WE3
Probucol ; _____ mg LIPID4WE3
Fischöl ; _____ g LIPID5WE3
CSE - Hemmer ; _____ mg LIPID6WE3
Ezetimib ; _____ mg LIPID7WE3

Allopurinol : ja nein ALLOU3 (1, 2)
Antidiabetika : keine orale Antidiabetika ANTIDIABU3 (0,1,2)
Insulin

d) Nach den Laborwerten **4**) wurde verordnet :
wie unter Punkt **3**)

Lipidsenker : keine LIPID1U4 (0, 1)
Wirkstoffgruppe : Wirkstoff : Dosis :

Fibrate ; _____ mg LIPID1WE4
Ionenaustauscher ; _____ g LIPID2WE4
Nikotinsäure ; _____ mg LIPID3WE4
Probucol ; _____ mg LIPID4WE4
Fischöl ; _____ g LIPID5WE4
CSE - Hemmer ; _____ mg LIPID6WE4
Ezetimib ; _____ mg LIPID7WE4

Allopurinol : ja nein ALLOU4 (1, 2)
Antidiabetika : keine orale Antidiabetika ANTIDIABU4 (0,1,2)
Insulin

Bestehen derzeit sonstige, **nicht** - medikamentöse Behandlungsformen :

ja	nein	BEHA
wenn ja , welche :	LDL-Apherese	APHA
	Plasmaaustausch	PLASMA.....
	Psychotherapie	PSYCHO.....
	Andere	ANDE

DANKSAGUNG

Mein Dank gilt der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V., insbesondere den Vorstandsmitgliedern und Frau Dr. rer. nat. Heike Kantner, durch die der Kontakt zu den an der HITRIG-II Studie teilnehmenden Kliniken, Fettstoffwechselzentren und Hausarztpraxen hergestellt werden konnte. Darüberhinaus möchte ich mich bei Herrn Prof. H.-U. Klör bedanken, der den oftmals mühsamen Weg der Datenrekrutierung und die ersten Auswertungen wissenschaftlich begleitete. An dieser Stelle möchte ich mich auch bei allen an der HITRIG-II Studie teilnehmenden Kliniken, Fettstoffwechselzentren und Hausarztpraxen für deren Unterstützung bedanken.

Meiner Kollegin, Frau Katharina Gafinen, bin ich ebenfalls sehr dankbar. Ohne ihre Mithilfe wäre der enorme Aufwand der deutschlandweiten Datenerfassung nicht möglich gewesen.

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Martin Halle, Direktor des Instituts für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin der Technischen Universität München. Trotz des langen Zeitraums bis zur Fertigstellung der vorliegenden Arbeit stand mir Herr Prof. Halle jederzeit mit medizinischem und wissenschaftlichem Rat zur Seite. Durch seine richtungsweisenden Anregungen konnte die Dissertation in der heute vorliegenden Fassung entstehen.

Meiner Ehefrau, Susanne Hörger, möchte ich für Ihre großartige Unterstützung auf meinem Weg zur Fertigstellung der Doktorarbeit danken. Ohne die zahlreichen gemeinsamen Gespräche, in denen die „Höhen und Tiefen“ der einzelnen Arbeitsschritte besprochen werden konnten, sowie ihrer Nachsicht betreffend den hohen Zeitaufwand, wäre die Arbeit in der heutigen Form sicherlich niemals fertiggestellt worden.

Meinen Eltern, Knut und Ute Hörger, bin ich für die Unterstützung, welche sie mir auf meinem bisherigen privaten und beruflichen Lebensweg haben zukommen lassen, sehr dankbar.

Zuletzt ist es mir persönlich ein großes Anliegen, diese Dissertation meinen Großeltern, Franz und Rauthgundis Hörger sowie Dr. Hans und Inge Richter, zu widmen.