

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Adipositas und Herz: Neue Risikofaktoren und Surrogatendpunkte

Festa A, Stanger O, Wascher TC
*Journal für Kardiologie - Austrian
Journal of Cardiology* 2003; 10
(10), 409-417

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Adipositas und Herz: Neue Risikofaktoren und Surrogatendpunkte

A. Festa¹, O. Stanger², T. C. Wascher³

Kurzfassung: Adipositas ist mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert. Dieser Zusammenhang ist teilweise unabhängig, zum Teil aber auch über eine erhöhte Prävalenz klassischer und nichtklassischer Risikofaktoren mediert. Dieser Artikel faßt drei Vorträge zusammen, die anlässlich der dritten Jahrestagung der Österreichischen Adipositasgesellschaft im Rahmen einer Sitzung über neue Risikofaktoren und Surrogatendpunkte gehalten wurden. Dabei werden

die Themen Homocystein, C-reaktives Protein, endotheliale Dysfunktion sowie die Intima-Media-Dicke der Karotis näher beleuchtet.

Abstract: Obesity and Heart: New Risk Factors and Surrogate Endpoints. Obesity is associated with increased cardiovascular risk mediated in part independently and in part by an increased prevalence of

traditional and non-traditional risk factors. This article summarizes three presentations, held on the occasion of the 3rd annual meeting of the Austrian Obesity Society in a session dealing with new cardiovascular risk factors and surrogate endpoints. It covers homocysteine and C-reactive protein as well as vascular endothelial dysfunction and carotid artery intima-media-thickness. **J Kardiol 2003; 10: 409–17.**

■ C-reaktives Protein (CRP)

Ungeachtet beeindruckender Fortschritte in der Behandlung und Prävention des Typ-2-Diabetes und dessen Komplikationen stellen kardiovaskuläre Erkrankungen ein ungelöstes Problem bei Patienten mit manifestem Diabetes, aber auch metabolischem Syndrom dar. Die chronische „subklinische“ Entzündung („low grade inflammation“) wurde jüngst nicht nur mit kardiovaskulären Erkrankungen, sondern auch mit der Entstehung des Diabetes in Zusammenhang gebracht. Die folgende Übersicht befaßt sich mit der in Abbildung 1 dargestellten Trias von Atherosklerose–Diabetes/Insulinresistenz–Entzündung und mündet in der Frage nach dem Stellenwert der Bestimmung des CRP-Spiegels zur individuellen Risikostratifizierung.

C-reaktives Protein als „Vorzeige-Protein“ der chronischen, subklinischen Entzündung

Neben der überzeugenden Datenlage, basierend auf einer Vielzahl epidemiologischer und klinischer Studien (Übersicht in [1]), bietet CRP noch einige Vorteile, die für praktische Belange von Bedeutung sind: (a) die Serumspiegel reflektieren mit großer Treffsicherheit die tatsächliche Syntheserate; (b) es gibt keine namhafte diurnale Variabilität, d. h., die Bestimmung kann auch nüchtern erfolgen; (c) es gibt kommerziell verfügbare, hochempfindliche, standardisierte Untersuchungen, die den „oberen Normbereich“ akkurat erfassen. Dieser – aus herkömmlicher klinischer Sicht – „obere Normbereich“, der in dem hier diskutierten Zusammenhang von Bedeutung ist, bewegt sich für CRP um 0,1–0,3 mg/dl (entsprechend 1–3 mg/l).

Der Zusammenhang zwischen Entzündung und Atherosklerose

Bereits vor mehr als 25 Jahren wurde das pathophysiologische Konzept Atherosklerose–Entzündung erstmals diskutiert; heute ist unumstritten, daß sowohl in der Initialphase

atherosklerotischer Läsionen (endotheliale Dysfunktion) als auch in deren Progression (Schaumzellen, lipidreiche Plaque) und schließlich am klinischen Ereignis (instabile Plaque und Plaqueruptur) Entzündungsphänomene wesentlich beteiligt sind [2]. Diese Phänomene umfassen neben der Aktivierung klassischer Entzündungszellen vor allem die Freisetzung einer ganzen Reihe proinflammatorischer Proteine [1]. Eine erhöhte Konzentration zirkulierender Entzündungsproteine ist demnach als „Epiphänomen“ der Atherosklerose in Populationen mit kardiovaskulären Erkrankungen und auch bei Diabetes mehrfach nachgewiesen worden [3]. Andererseits gibt es aber auch Hinweise, wonach CRP nicht nur als „innocent bystander“ oder Epiphänomen im Rahmen der Atherosklerose vermehrt exprimiert wird, sondern vielmehr auch in den stadienhaft verlaufenden Prozeß aktiv involviert ist. Experimentell konnte gezeigt werden, daß CRP (a) an Lipoproteine bindet und deren Aggregation fördert, (b) die Expression von Gewebethromboplastin stimuliert, (c) das Komplementsystem aktiviert, (d) von Monozyten exprimiert wird und deren Aktivierung fördert, (e) die Expression von Adhäsionsmolekülen induziert und schließlich auch (f) den NO-Stoffwechsel beeinflusst [4].

Der Zusammenhang zwischen Entzündung und Insulinresistenz/Typ-2-Diabetes – Querschnittsuntersuchungen

Der Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und chronischer, subklinischer Entzündung wurde erstmals von Pickup und Crook [5] sowie Yudkin [6] zur Diskussion gestellt und konnte in der Folge in zahlreichen Populationen bestätigt werden.

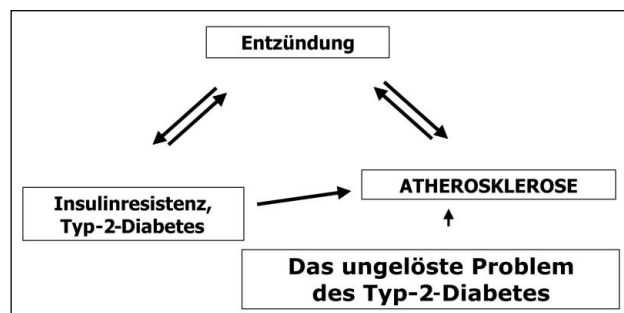


Abbildung 1: Interaktionen zwischen Insulinresistenz, Entzündung und prämurater Atherosklerose

Von ¹Eli Lilly Area Medical Center Vienna, der ²Abteilung für Herzchirurgie, Landeskliniken Salzburg und der ³Medizinischen Universitätsklinik Graz
Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas C. Wascher, Ambulanz für Diabetes und Stoffwechselerkrankungen, Medizinische Universitätsklinik, Auenbruggerplatz 15, A-8036 Graz; E-Mail: thomas.wascher@uni-graz.at

Im Rahmen der „Insulin Resistance Atherosclerosis Study“ (IRAS) hatten wir Gelegenheit, diesen Zusammenhang im Querschnitt und auch prospektiv zu untersuchen. Die IRAS ist eine multizentrische, epidemiologische Studie mit dem Ziel, Zusammenhänge zwischen Insulinresistenz, kardiovaskulären Risikofaktoren und kardiovaskulären Erkrankungen bei Personen mit normaler oder gestörter Glukosetoleranz oder manifestem Typ-2-Diabetes zu untersuchen. Insgesamt wurden 1625 Personen zu 2 verschiedenen Zeitpunkten (1992–1994 und 1998–1999) untersucht und dabei auch einem intravenösen Glukosetoleranztest, als Methode zur direkten Bestimmung der Insulinresistenz, unterzogen. Querschnittsanalysen bei nichtdiabetischen Personen ($n = 1008$) zeigten nicht nur eine enge Korrelation zwischen der solcherart gemessenen Insulinresistenz (r -Wert: CRP vs. $S_I = -0,37$, $p < 0,0001$), sondern auch einen nahezu linearen Zusammenhang zwischen der CRP-Konzentration im Serum und der Anzahl an Teilkomponenten des Insulinresistenzsyndroms (definiert als Dyslipidämie, abdominelle Adipositas, Insulinresistenz und Hypertonie) [4]. In weiteren Analysen aus der IRAS konnten wir den Zusammenhang von Entzündungsmarkern mit Mikroalbuminurie [7], mit Körperfett und Körperfettverteilung [8] sowie mit Blutzuckerspiegeln 2 Stunden nach Zuckerbelastung (im OGTT) [9] zeigen.

Pathophysiologie von chronischer, subklinischer Entzündung und Insulinresistenz

Mechanismen, die dem Zusammenhang von Insulinresistenz und Entzündung zugrunde liegen, sind zwar im Detail noch nicht ganz geklärt, dennoch gibt es einige interessante theoretische Konzepte:

1. Denkbar wäre etwa, daß die vermehrte Insulinresistenz die physiologische Insulinwirkung auf die Synthese von Akutphase-Proteinen in der Leber antagonisiert oder zumindest nachhaltig abschwächt. Clamp-Studien an nichtdiabetischen Probanden haben gezeigt, daß Insulin die Albuminsynthese steigert, während die Fibrinogensynthese unterdrückt wird [10]. Resistenz gegenüber dieser Wirkung wäre demnach gleichbedeutend mit einer Proteinsyntheserate entsprechend einer verstärkten Akutphase-Reaktion (vermehrte Fibrinogen- und verminderte Albuminsynthese).
2. Einen zentralen Stellenwert scheint auch das Fettgewebe einzunehmen, dessen Potential in der Sekretion endo-, para- und autokrin aktiver Moleküle erst in jüngster Zeit volle Würdigung erlangt hat [11]. Ein Zusammenhang zwischen Adipositas und Entzündungsproteinen konnte nicht

nur in Querschnittsuntersuchungen gezeigt werden [8], sondern auch in Interventionsstudien, in denen im Beobachtungszeitraum parallel zur Gewichtsreduktion ein Abfall der Entzündungsproteine registriert werden konnte [12, 13].

3. Weiters wäre denkbar, daß bestimmte Stimuli, wie etwa Überernährung, bei genetisch oder metabolisch vorbelasteten Personen die vermehrte Expression proinflammatorischer Zytokine bewirken und damit eine Insulinresistenz induzieren.

Im Hinblick auf die Pathophysiologie registrierten wir mit besonderem Interesse rezente Berichte, die einen kausalen Zusammenhang zwischen Entzündungsphänomenen und inzidentem Diabetes zur Diskussion stellten [5]. Diese Hypothese erfuhr nun in einer Reihe von Populationen mehrfache Bestätigung.

Der Zusammenhang zwischen Entzündung und Insulinresistenz/Typ-2-Diabetes – prospektive Studien

Tabelle 1 gibt einen Überblick über einige der Studien, die den Zusammenhang zwischen erhöhten Konzentrationen inflammatorischer Proteine und der Diabetes-Entwicklung prospektiv untersucht haben [14–17].

In der IRAS untersuchten wir den Zusammenhang von CRP, Fibrinogen und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) und der Entwicklung eines Typ-2-Diabetes nach 5 Jahren bei 1047 nichtdiabetischen Personen [16]. Personen, die im Beobachtungszeitraum einen Diabetes entwickelten ($n = 144$), hatten höhere Ausgangswerte (Mittelwert $\pm$ SD) von Fibrinogen ($287,8 \pm 58,8$ mg/dl vs. $275,1 \pm 56,0$ mg/dl; $p = 0,013$) als auch (median, [interquartile range]) von CRP ($2,40$ mg/l [$1,29$; $5,87$] vs. $1,67$ mg/l [$0,75$; $3,41$]; $p = 0,0001$) und PAI-1 (24 ng/ml [15 ; $37,5$] vs. 16 ng/ml [9 ; 27]; $p = 0,0001$). Das Risiko, einen Diabetes zu entwickeln („odds ratio“), stieg signifikant mit steigenden Konzentrationen der untersuchten Entzündungsproteine. Multivariationsanalysen zeigten, daß diese Beziehung für CRP und Fibrinogen unter Berücksichtigung von Unterschieden in Insulinresistenz und Körpergewicht abgeschwächt waren, im Gegensatz zu PAI-1. Für PAI-1 blieb der Zusammenhang mit der Entwicklung des Diabetes signifikant unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Ethnizität, Studienzentrum, Rauchen, BMI, Insulinresistenz, körperliche Aktivität und Familienanamnese (Logistische Regressionsanalyse: OR (95 % CI) für 1 SD-Anstieg: $1,61$ ($1,20$ – $2,16$; $p = 0,002$).

Abbildung 2 zeigt die Inzidenz des Typ-2-Diabetes in Abhängigkeit von der Höhe der Entzündungsproteine (Quartilen).

Tabelle 1: Erhöhte Entzündungsparameter in Relation zur Inzidenz des Typ-2-Diabetes

Studie	Publikation	Diabetesfälle (n)	Follow-up (Jahre)	Entzündungsparameter	Haupterkennnisse
ARIC	Schmidt et al. [14]	1335	7	WBC, FIB, ALB	OR: 1,2–1,9 Vermittelt durch Körpergewicht
Women's Health Study	Pradhan et al. [15]	188	4	CRP, IL-6	RR (multivariat): 2,3 (IL-6), 4,2 (CRP)
IRAS	Festa et al. [16]	144	5	CRP, FIB, PAI-1	OR (multivariat): 1,61 (PAI-1), 1,2 (CRP)
Pima Indians	Vozarova et al. [17]	48	5	WBC, ALB	RR (multivariat): 3,7 (WBC)

CRP: klinische Bedeutung

Die gezeigten Untersuchungen lassen pathophysiologische Zusammenhänge klarer erscheinen, dennoch bleiben viele Fragen offen. Dazu gehört nicht

zuletzt die klinische Bedeutung von CRP zur Stratifizierung und zur Verlaufskontrolle des individuellen kardiovaskulären Risikos.

Es gibt eine Reihe therapeutischer Maßnahmen, die zirkulierende CRP-Spiegel potentiell beeinflussen (Tab. 2), i. e. senken, mit Ausnahme der Hormonersatztherapie (HRT), die zu einer Steigerung der CRP-Werte führt. Die entscheidende Frage lautet aber: Läßt sich parallel zur Abnahme der CRP-Spiegel auch das kardiovaskuläre Risiko verbessern? Dieser Frage wird nun in prospektiven, randomisierten Studien nachgegangen, wie etwa in der JUPITER-Studie. Sie soll im ersten Halbjahr 2003 beginnen und die Wirkung von 20 mg/Tag Rosuvastatin mit Placebo bei Personen mit niedrigen LDL-Spiegeln (< 130 mg/dl), aber hohen CRP-Werten vergleichen (AHA, Chicago, 2002).

Zusammenfassung CRP

Die Trias Entzündung–Atherosklerose–Insulinresistenz bietet ein faszinierendes pathophysiologisches Grundkonzept kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit metabolischem Syndrom bzw. manifestem Typ-2-Diabetes. Es gibt eine Reihe von therapeutischen Maßnahmen, die CRP-Spiegel potentiell beeinflussen. Derzeit sind kontrollierte Studien in Planung, die zeigen sollen, daß die Senkung erhöhter CRP-Spiegel das kardiovaskuläre Risiko reduziert. Sollten diese Studien tatsächlich das erwartete Ergebnis erbringen und somit den Nachweis liefern, daß die Senkung erhöhter CRP-Spiegel klinisch nutzbringend ist, wird die individuelle Bestimmung zirkulierender CRP-Konzentrationen endgültig und nachhaltig in die klinische Praxis Einzug halten.

■ Homocystein

Eine erhöhte Konzentration der schwefelhaltigen Aminosäure Homocystein (Hyperhomocysteinämie, HHcy) gilt als unabhängiger Risikofaktor für Atherosklerose und venöse Thrombosen [18]. Die assoziierte Risikoerhöhung („odds ratio“) etwa für koronare Herzkrankheit (KHK) beträgt 1,7 pro $5 \mu\text{mol/l}$ Homocystein, entsprechend einer Cholesterinerhöhung um 20 mg/dl [19]. Prospektiv ist HHcy in Dosisabhängigkeit mit erhöhter Mortalität assoziiert [20], Homocysteinsenkungen sind von einer Regression der Atherosklerose (Art. carotis) [21] und einer geringeren Wiedererschließungsrate nach PTCA innerhalb der ersten 6 Monate begleitet [22]. Im ersten Jahr der Nahrungsmittelanreicherung

mit Folsäure (USA) wurden 21.943 weniger Todesfälle durch Myokardinfarkt registriert [23], entsprechend den Vorausberechnungen für das präventive Potential dieser Maßnahme [19]. Homocysteinmessungen sollten Teil der Erfassung des kardiovaskulären Risikoprofils sein, für Interventionen nach dem „Screen and treat“-Prinzip gilt die Aufmerksamkeit zunächst der Identifikation von Hochrisikogruppen. Die unabhängige Risikoerhöhung durch HHcy entspricht etwa derjenigen durch Rauchen und Hyperlipidämie, es bestehen aber offenbar synergistische Interaktionen, denn für Raucher und Hypertoniker wurde ein multiplikativer Effekt bei gleichzeitiger HHcy beobachtet [24]. Bei diesen Populationen sind besonders häufig Fettstoffwechselstörungen vorhanden, jedoch finden epidemiologische Untersuchungen kaum Assoziationen zwischen HHcy und Lipiden im Serum. Entweder ergänzen sie sich tatsächlich lediglich additiv und haben keinerlei metabolische Gemeinsamkeiten, oder es können doch auch Wechselwirkungen auf molekularer Basis stattfinden, die sich in Querschnittsstudien der Meßbarkeit durch Plasmaproben weitgehend entziehen. Es sollen nun einige der gegenwärtig bekannten interaktiven Mechanismen mit klinischer Relevanz für die Atherosklerose angesprochen werden.

Die Korrelationen von Cholesterin, HDL und LDL mit Homocystein sind in Querschnittsstudien schwach [25, 26], einige Studien fanden im Plasma gar keinen Zusammenhang [27, 28]. Das Gesamtrisiko für Atherosklerose bei HHcy und Hypercholesterinämie ist scheinbar lediglich additiv, also ohne wesentliche Interaktion [24]. Ein stärkere Assoziation wird jedoch bei Frauen und bei Hypothyreose gefunden. Bei Patienten mit Myokardinfarkt ist Homocystein negativ mit HDL und positiv mit LDL korreliert. Möglicherweise stellt das aber lediglich eine selektionsbegünstigende Konstellation im Risikoprofil dar. Auch akute Entzündungsreaktionen könnten diese Assoziation erklären, denn eine solche ist mit Veränderungen des Lipidmetabolismus (erhöhte Triglyzeride und vermindertes HDL) verbunden [29].

Alle Lipidfraktionen (LDL, HDL, VLDL und LPDS) enthalten Homocystein, d. h., Lipoproteine sind am Transport und bei der Verwertung von Homocystein beteiligt. In den Lipoproteinen von Männern mit Hypercholesterinämie finden sich in allen Fraktionen 2,2- bis 7,2mal höhere Homocysteinkonzentrationen [30], die größte Differenz zu Kontrollen findet sich dabei im LDL.

Seit der Beschreibung der angeborenen Homocystinurie (mit extremen Plasmakonzentrationen) gilt eine Fettleber (Steatosis hepatis) als typisches Merkmal dieses Krankheitsbildes, aber grundsätzlich nicht die typische Lipideinlagerung

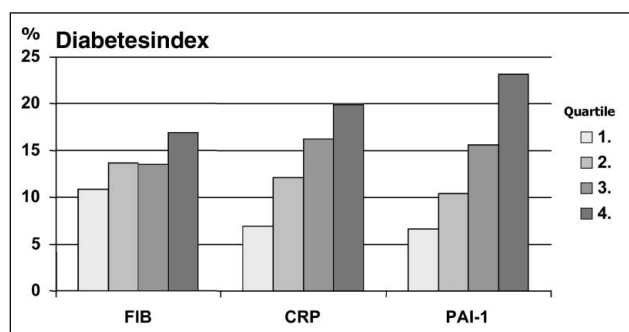


Abbildung 2: Inzidenz von Typ-2-Diabetes in Quartilen entzündlicher Proteine. Adaptiert nach Festa et al. [16]

Tabelle 2: Interventionen, die den CRP-Spiegel potentiell beeinflussen

- Metabolische Kontrolle
- Gewichtsreduktion
- Medikamente
 - ASS/Clopidogrel
 - Statine
 - HRT
 - PPAR-Agonisten
 - Abciximab
 - ACE-Hemmer
 - Antibiotika

mit Cholesterinkristallen, wie bei der typischen adulten Atherosklerose. Bei Mäusen mit diätisch induzierter Hyperhomocysteinämie sind die Konzentrationen von Cholesterin und Triglyceriden in der Leber viel höher als im Plasma. In Leberzellen, Endothelzellen (EC) und glatten Gefäßmuskelzellen (vascular smooth muscle cells, VSMC) stimuliert Homocystein die Lipidbiosynthese über Aktivierung des „sterol regulatory element binding proteins“ (SREBP) [31], die Fettaufnahme in die Zelle nimmt zu (Abb. 3).

Sterol Regulatory Element Binding Proteins (SREBPs)

SREBPs sind als membrangebundene Transkriptionsfaktoren Schlüsselregulatoren der Cholesterinbiosynthese und aktivieren wichtige Enzyme für die zelluläre Aufnahme von Lipiden [32]. Nach der proteolytischen Spaltung translozieren SREBPs in den Zellkern, binden und aktivieren dort Promotoren von SREBP-regulierten Genen, welche beispielsweise für LDL-Rezeptoren, 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Koenzym A-Synthase und -Reduktase kodieren. Daher führt SREBP-Genaktivierung zu vermehrter LDL-Rezeptor-vermittelter Cholesterinbiosynthese und -aufnahme in die Zelle [33]. Homocystein aktiviert, auch durch Streß im endoplasmatischen Retikulum (ER), Transkriptionsfaktoren wie NF- κ B [34] und verstärkt die Expression von SREBP-1 in EC [35]. Sichtbarmachung des Cholesterins mit Filipin zeigt in homocystein behandelten HUVECs überall im Zytoplasma befindliche freie Cholesterintröpfchen, während normalerweise das meiste Cholesterin an der Plasmamembran und perinukleär zu finden ist, am wenigsten dagegen am ER. In homocystein exponierten Zellen läßt sich also eine Dysregulation der Genexpression für lipidsyntheseregulierende Enzyme nachweisen. Störungen der Cholesterinbiosynthesen führen zu intrazellulärer Akkumulierung von Fetten und erklären die Fettleber bei Homocystinurie.

HDL

Die Protektion durch HDL wird möglicherweise durch HHcy (teilweise) aufgehoben [36], denn Homocystein bleibt auch bei hohen HDL-Konzentrationen als Risikofaktor bestehen

[37] und weist eigentlich auf einen weitgehend unabhängigen Wirkmechanismus am Gefäß hin. Die antioxidative Wirkung von HDL wird durch den Gehalt an Antioxidanzien, der Eigenwirkung von A-I und der Präsenz von Paraoxonasen (PON) erklärt [38, 39]. PON-1 ist ein Protein mit 354 Aminosäuren und findet sich im Serum fast ausschließlich in der HDL-Fraktion [38]. Während das Produkt von PON-2 noch unklar ist, wurde das PON-3-Genprodukt kürzlich beim Kaninchen als Laktonase identifiziert [40]. Eine PON-3-Expression ist auch bereits beim Menschen gefunden worden [41]. PON-3 kann LDL vor Oxidation schützen und bereits oxidiertes LDL (teilweise) inaktivieren. Wahrscheinlich ist sie identisch mit der Homocystein-Thiolaktonase, die extrem reaktives und zytotoxisches Homocystein-Thiolakton neutralisiert [42]. Tatsächlich wird die Menge der Homocystein-Thiolaktonbildung und die Homocysteinylierung (von Proteinen) neben Homocystein und Folsäure auch von HDL determiniert [43]. Eine niedrige HDL-Konzentration würde daher eine geringere Aktivität dieser spezifischen (Ca^{2+} -abhängigen) Thiolaktonase bedeuten, eine reduzierte Hydrolyse von Homocystein-Thiolakton zu Homocystein und damit einen geringeren Schutz vor Schädigung intrazellulärer Strukturen [44, 45]. Zudem reagiert Homocystein-Thiolakton mit LDL zu einem immunogenen Produkt, welches im Tierversuch eine Antikörperbildung induziert [46]. So könnte Homocystein über sein zyklisches Thioester das LDL modifizieren, eine Immunantwort auslösen und sich so auch an der Inflamationsreaktion beteiligen.

LDL

In einer prospektiven Untersuchung an 5569 Teilnehmern hatten Probanden mit späteren koronaren Akutereignissen signifikant höhere Homocystein- und LDL-Werte, hatten somit das höchste Risiko [47] und profitierten am meisten von einer Statintherapie. Unter normalen Umständen wird zirkulierendes LDL von HDL-assoziierten antioxidativen Enzymen (PON) vor sauerstoffradikalinduzierter Oxidation geschützt. PON-verarmtes HDL kann LDL nicht mehr vor Oxidation schützen [48], dafür aber Folat [49]. Ob diese Wirkung durch Homocysteinsenkung oder antioxidative Eigenkapazität von Folsäure verursacht wird, ist derzeit noch unklar, möglicherweise trifft beides zu.

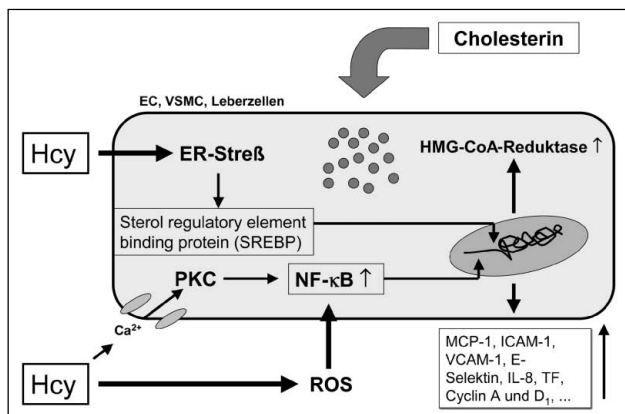


Abbildung 3: Wirkung von Homocystein auf die Lipidbiosynthese (Hcy = Homocystein, ROS = radical oxygen species, ER = endoplasmatisches Retikulum, PKC = Proteinkinase C, MCP-1 = monocyte chemoattractant protein, ICAM-1 = intercellular adhesion molecule, IL-8 = Interleukin 8, TF = tissue factor)

Lipoprotein(a) [Lp(a)]

Homocystein und Lp(a) sind unabhängig voneinander mit einem höheren Risiko für KHK und Myokardinfarkt verbunden, erhöhte Werte werden bei ca. 40 % resp. 30 % der Patienten gefunden. Bereits physiologische Homocysteinkonzentrationen verstärken die Bindung von Lp(a) an (durch Plasmin verändertes) Fibrin [50]. Zudem besteht eine starke synergistische (multiplikative) Risikoerhöhung für Atherosklerose, wenn sowohl Homocystein als auch Lp(a) erhöht sind (besonders bei Frauen), was epidemiologisch mehrfach gefunden wurde [51, 52].

Lp(a) besteht vorwiegend aus einem LDL-Partikel, dessen Apo B-100 mit Apo(a) über eine Disulfidbrücke verbunden ist [53]. Höhere Apo(a)-Konzentrationen sind mit Kreatinin-erhöhung und Niereninsuffizienz korreliert [54, 55] und auch für KHK-Patienten charakteristisch [56].

Weil Homocystein als Thiol Veränderungen an Disulfidbrücken vornehmen kann („Austauschreaktion“), könnten Homocysteinerhöhungen eine Dissoziation des atherogenen Apo(a) von Lp(a) bewirken [57, 58].

Da nach Nierentransplantation (trotz normaler Nierenfunktion) bei Homocysteinkonzentrationen $> 22 \mu\text{mol/l}$ das freie Apo(a) signifikant erhöht ist, könnte es sich dabei um die Schwellenkonzentration zur Lösung der Disulfidbrücke handeln [55]. Wahrscheinlich sind Homocystein, Lp(a) und Fibrinogen miteinander auf metabolischer und/oder struktureller Ebene verbunden, denn das kombinierte Vorkommen erklärt das exzessive kardiovaskuläre Risiko bei Dialysepatienten [59]. Bei Niereninsuffizienz senkt die Intervention mit Folsäure und den Vitaminen B₆ und B₁₂ gleichzeitig alle 3 Parameter [60]. Um dieser Frage nachzugehen, wurde in einer klinischen Studie an 47 Patienten mit erhöhtem Lp(a) ($> 30 \text{ mg/dl}$) der orale Methionin-Belastungstest (oMBT) durchgeführt [61]. Im Nüchternblut korrelierte Homocystein weder mit freiem Apo(a) noch mit Lp(a), auch wurde nicht der (erwartete) Anstieg von freiem Apo(a) nach der Belastung beobachtet. Allerdings wurde die Homocysteinkonzentration nach Belastung signifikant und unabhängig von Lp(a) determiniert. Auch wenn möglicherweise eine chronische (nicht nur transiente) Homocysteinerhöhung tatsächlich zu der hypothetischen Abspaltung von Apo(a) hätte führen können, so ist es doch wahrscheinlicher, daß sich bereits eine beginnende Einschränkung der Nierenfunktion in metabolischen Störungen des Homocystein- und Lp(a)-Metabolismus ausdrückt, besonders deutlich nach einem Provokationsmanöver.

Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR)

Während Statine die HMG-CoA-Reduktase kompetitiv hemmen, aktivieren Fenofibrate durch nichtkovalente Bindung PPAR α und dadurch auch (indirekt) am Lipoproteinstoffwechsel involvierte Gene [62]. Für Statine ist kein Erhöhungseffekt auf Homocystein beobachtet worden [63]. Fibrate führen aber zu einer deutlichen Homocysteinerhöhung [64]. Es wurde spekuliert, daß dieser Effekt durch die Aktivierung von PPAR α und Genregulierung anderer Stoffwechselvorgänge (Methyltransferase-Aktivität?, Methylgruppenumsatz?) verursacht sein könnte [62, 65]. PPAR α stimuliert die β -Oxidation von Fettsäuren, während PPAR γ die Fetteinlagerung und die Differenzierung von Adipozyten fördert. Zusätzlich beeinflussen sie die Gentranskription und Apoptose in einer DNA-bindungsunabhängigen Weise durch Interferenz mit NF- κ B [66]. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren aktivieren ebenfalls PPAR α und gelten auch deshalb als vorteilhaft („Mittelmeerdiet“ bzw. mediterrane Diät). Homocystein inaktiviert PPAR α und γ in EC und PPAR γ in VSMC [67]. Dadurch verstärkt Homocystein das konstriktive Remodelling am Gefäß mit Konsequenzen für die Geometrie und den Lumendurchmesser. In VSMC wurde bereits ein redoxsensitiver Rezeptor für Homocystein identifiziert [68], der für die extrazelluläre Matrixregulation von Bedeutung ist und die Kollagenexpression reguliert. Sowohl NF- κ B als auch PPAR sind als nukleäre Transkriptionsfaktoren an der Regulation des Redoxstatus einer Zelle beteiligt.

Agonisten von PPAR regulieren daher besonders auch den oxidativen Streß durch Stimulation von Superoxid-Dismutase

und -Katalase [69, 70], während Homocystein als Inaktivator der PPAR auch diese antioxidativen Enzyme hemmt und die inflammatorische Gefäßwandreaktion begünstigt. Tatsächlich korreliert Homocystein negativ mit der PPAR-Expression [71], und an Monozyten von männlichen Rauchern fanden sich negative Korrelationen von Homocystein mit von Willebrand-Faktor, mRNA-Spiegel für PPAR δ sowie auch von Folat mit P-Selektin [71]. Diese Befunde sind spezifisch für Homocystein und konnten mit anderen Thiolen nicht imitiert werden.

Zusammenfassung Homocystein

Interaktionen von Homocystein mit Mechanismen des Lipidstoffwechsels finden vorwiegend intrazellulär auf Transkriptionsniveau statt und sind durch Messungen im Plasma kaum zu erfassen. Homocystein verursacht Zelldysfunktionen durch oxidativen Streß (ER), Aktivierung von Transkriptionsfaktoren wie NF- κ B und SREBP sowie Veränderungen der Proteinbiosynthese bzw. von deren Transport und Freisetzung. Beispielsweise kann eine vermehrte Expression von HMG-CoA-Reduktase die intrazelluläre Cholesterinaufnahme stimulieren. Homocystein fördert die Oxidation von LDL, welche wiederum von HDL bzw. in der HDL-Fraktion befindlichen Paraoxonasen unterdrückt wird. PON-3 ist möglicherweise identisch mit Homocystein-Thiolaktomase, einem wichtigen Enzym zum Abbau des (zytotoxischen) zyklischen Thioesters von Homocystein. Fibrate erhöhen Homocystein, wahrscheinlich durch Stimulation von PPAR α . Homocystein wiederum, als Hemmer von PPARs, unterdrückt antioxidative Enzymsysteme und begünstigt ein inflammatorisches Milieu am Gefäß.

■ Gefäßfunktion und Morphologie

Klinische Endpunktstudien im kardiovaskulären Bereich sind an große Patientenkollektive und lange Laufdauern gebunden. Um wichtige Informationen deutlich früher zu erhalten, aber auch, um in Zukunft mögliche Therapie-Responder frühzeitig zu identifizieren, gewinnen die Messung der Gefäßfunktion und die morphologische Untersuchung oberflächlicher (und damit leicht zugänglicher) Gefäße zunehmend an Bedeutung.

Endotheliale Dysfunktion

Im klassischen Sinne wird unter endothelialer Dysfunktion (ED) eine verminderte vasodilatorische Kapazität auf Basis einer reduzierten Produktion bzw. Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (Nitric oxide, NO) verstanden [72]. NO spielt eine zentrale Rolle bei der physiologischen Regulation des Gefäßtonus und damit des Blutflusses und -druckes. Die kontinuierliche basale NO-Sekretion durch das Gefäßendothel hält die Gefäße in einem dilatierten Zustand und reduziert damit den peripheren Widerstand. NO wird in Endothelzellen von der sogenannten endothelialen NO-Synthase aus der Aminosäure L-Arginin gebildet [73, 74] (Abb. 4). Die gestörte endothel-(NO-)abhängige Vasodilatation wird als Indikator für eine generelle funktionelle Schädigung des Endothels gesehen [75]. Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus oder

Rauchen gehen mit einer ED einher [72, 76, 77]. Das Ausmaß dieser ED ist abhängig von Zahl und Schwere dieser kardiovaskulären Risikofaktoren [78]. Kennzeichen einer ED im eigentlichen Sinne ist, daß sie durch eine Therapie der oben angeführten Risikofaktoren reversibel ist [79, 80]. Damit wird angenommen, daß die ED ein sehr frühes Stadium der Atherosklerose darstellt, welches der klinischen Manifestation von Gefäßkrankheiten um Jahre vorausgeht.

Messung der endothelialen (Dys-)Funktion

An den Koronargefäßen selbst kann die Endothelfunktion zur Zeit nur im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung exakt gemessen werden. Da, wie oben erwähnt, die ED ein generalisiertes Phänomen darstellt, kann die Messung auch an peripheren Gefäßen, z. B. am Arm oder Bein, erfolgen. Dort kann die ED sowohl in den Widerstandsgefäßen als auch in den großen Transportgefäßen diagnostiziert werden. In den Widerstandsgefäßen kommt dabei ein ähnlich invasives Prinzip zum Einsatz wie in den Koronarien. Nach lokaler intraarterieller Infusion von Agonisten wird die Perfusionsänderung in der nachgeschalteten Strombahn mittels Venenverschußplethysmographie (seltener auch Thermodilutionstechniken) gemessen. Diese Methode ist zwar kaum „untersucherabhängig“, sie ist jedoch durch die Invasivität nicht für größere Untersuchungen geeignet.

Nichtinvasiv hingegen ist die Messung an den Transportgefäßen. Dabei wird die Änderung des Gefäßdurchmessers durch den Stimulus der reaktiven Hyperämie (flußmedierte Dilatation) sowie von sublingualem Nitro mittels hochauflösendem Ultraschall gemessen (Abb. 5). Die flußmedierte Dilatation ist ausschließlich von der lokalen NO-Bildung abhängig [81]. Damit bietet diese Methode eine valide Überprüfung der Endothelfunktion und ist auch für größere Kollektive und Follow-up-Untersuchungen gut geeignet. Von Nachteil ist jedoch, daß diese Form der Ultraschalluntersuchung einen geübten Untersucher voraussetzt und eine Untersucherabhängigkeit eigentlich nur durch verblindete Auswertungen vermieden werden kann.

Eine gänzlich neue Methode zur Messung der Endothelfunktion könnte in Zukunft auch die photoplethysmographische Analyse der Pulscurve am Finger vor und nach Stimulation (z. B. mit dem Beta-Agonisten Salbutamol) darstellen. Damit stünde möglicherweise erstmals eine breit anwendbare, preiswerte und nicht untersucherabhängige Methode zur Messung der ED zur Verfügung.

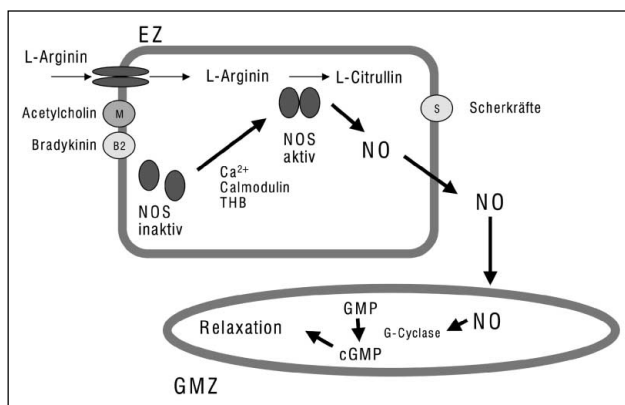


Abbildung 4: Darstellung der NO-Biosynthese und Wirkung in der Gefäßwand (EZ = Endothelzelle, GMZ = glatte Muskelzelle)

Klinische Relevanz der endothelialen Dysfunktion

Aus den oben angeführten Punkten folgt die Frage, ob die Messung der vasodilatatorischen Endothelfunktion nicht eine integrative Aussage über das vaskuläre Risiko zuläßt und damit in bestimmten Populationen eine sinnvolle Ergänzung zur Bestimmung der klassischen Risikofaktoren darstellt.

Bei Personen in der Primärprävention der koronaren Herzkrankheit fehlen prospektive Daten zum Stellenwert der ED hinsichtlich harter kardialer Endpunkte sowohl auf Populationsbasis als auch bei speziellen Risikogruppen, wie etwa den Typ-2-Diabetikern.

Bei Patienten mit manifester koronarer Herzkrankheit konnte hingegen mehrfach gezeigt werden [82–84], daß eine ED einen Risikofaktor für zukünftige kardiale Ereignisse darstellt. Eine weitere mögliche Bedeutung liegt in dem Zusammenhang zwischen Veränderung von Risikofaktoren und Verbesserung der Endothelfunktion. So ist z. B. bekannt, daß Statine das LDL-Cholesterin senken und das kardiovaskuläre Risiko um ca. 30 % reduzieren. Ebenso ist bekannt, daß Hypercholesterinämie mit einer ED einhergeht und daß Statine die Endothelfunktion verbessern [85]. Vollkommen unbekannt ist jedoch, ob es einen Zusammenhang zwischen der Verbesserung der Endothelfunktion, dem Ausmaß der LDL-Reduktion und/oder der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse gibt. Einen starken Hinweis darauf, daß die Reversibilität der ED einen prognostisch guten Parameter darstellt, lieferte eine Untersuchung an hypertensiven Frauen, in der festgestellt werden konnte, daß jene Personen, deren ED sich durch die antihypertensive Therapie gebessert hatte, auch tatsächlich ein geringeres kardiovaskuläres Risiko aufwiesen [86].

Intima-Media-Dicke

Anders als die funktionelle Messung der endothelabhängigen Vasodilatation stellt die Messung der Intima-Media-Dicke (IMT) einen morphologischen Parameter zur Quantifizierung des vaskulären Risikos dar. Die Untersuchung erfolgt, so wie für die Messung der Endothelfunktion, mittels hochauflösendem

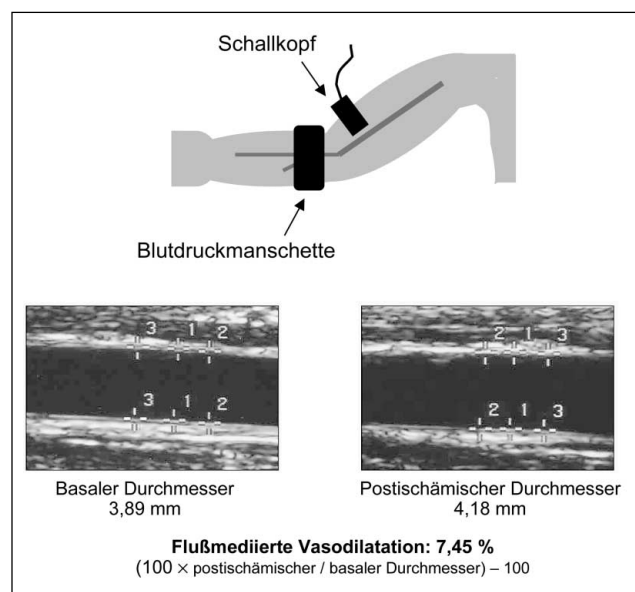


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Messung der flußmedierten Vasodilatation an der Arteria brachialis mittels hochauflösendem Ultraschall

dem Ultraschall. Gemessen wird dabei üblicherweise an den Karotiden. Anders als für die Messung der ED existieren jedoch kaum standardisierte Protokolle, und die vorhandenen klinischen Studien müssen daher nicht immer exakt vergleichbar sein. Die Komplexität der Messungen beginnt bei der Messung einer Wand (üblicherweise der schallkopffernen) in einer Carotis communis und endet bei der Messung beider Wände (schallkopfnah und -fern) auf beiden Seiten in Carotis communis und interna, wie etwa im ACAPS-Protokoll durchgeführt [87]. Zusätzlich kann noch eine Quantifizierung von Plaques mit Hilfe eines Score-Systems [88] oder mittels dreidimensionaler CT-Rekonstruktion stattfinden [87, 89, 90]. Ähnlich wie für die ED gilt, daß die IMT positiv mit kardiovaskulären Risikofaktoren korreliert [91] und prädiktiv für das Auftreten makrovaskulärer Komplikationen ist [92–94]. Aggressives Management der vorhandenen Risikofaktoren ist nicht nur in der Lage, die Progression der IMT zu hemmen [95, 96], sondern manchmal sogar eine Regression zu induzie-

ren [97]. Anders als für die Reversibilität der ED existieren jedoch noch keine prospektiven Daten, die zeigen würden, daß jene Patienten, bei denen eine Regression der IMT erreicht wird, jene mit dem geringsten vaskulären Risiko sind.

Zusammenfassung Gefäßfunktion und Morphologie

Zusammenfassend ist absehbar, daß in den nächsten Jahren die Messung der endothelialen vasodilatatorischen (Dys-) Funktion Bestandteil einer exakten Evaluation des kardiovaskulären Risikos werden wird. Nicht geklärt ist, inwieweit eine selektive Verbesserung der Endothelfunktion einen Einfluß auf das prospektive kardiale Risiko haben kann. Es besteht jedoch ebenfalls dringender Bedarf an Studien, die den prädiktiven Stellenwert von IMT und ED gegeneinander und in Kombination untersuchen.

Literatur

- Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001; 89: 763–71.
- Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–26.
- Tracy RP. Inflammation in cardiovascular disease: cart, horse, or both? *Circulation* 1998; 97: 2000–2.
- Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. *Circulation* 2000; 102: 42–7.
- Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997; 40: 1286–92.
- Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Copeck SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972–8.
- Festa A, D'Agostino R, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Inflammation and microalbuminuria in non-diabetic and type-2 diabetic subjects. *Kidney Int* 2000; 58: 1703–10.
- Festa A, D'Agostino R, Williams K, Karter AJ, Mayer-Davis EJ, Tracy RP, Haffner SM. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. *Int J Obesity* 2001; 25: 1407–15.
- Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM. C-reactive protein is more strongly related to post-glucose load glucose than to fasting glucose in non-diabetic subjects. *Diabet Med* 2002; 19: 939–43.
- De Feo P, Volpi E, Lucidi P, Cruciani G, Reboldi G, Siepi D, Mannarino E, Santeusano F, Brunetti P, Bolli GB. Physiological increments in plasma insulin concentrations have selective and different effects on synthesis of hepatic proteins in normal humans. *Diabetes* 1993; 42: 995–1002.
- Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Copeck SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obesity* 1998; 22: 1145–58.
- Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Pohlman ET. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation* 2002; 105: 564–9.
- Kopp HP, Kopp CW, Krzyzanowska K, Kriwanek S, Minar E, Roka R, Scherthaner G. Impact of massive weight loss induced by gastric banding on subclinical inflammation in morbidly obese patients. *Diabetologia* 2002; 45 (Suppl 2): A106.
- Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, Lindberg G, Savage PJ, Offenbacher S, Azambuja MI, Tracy RP, Heiss G, for the ARIC Investigators. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet* 1999; 353: 1649–52.
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *J Am Med Assoc* 2001; 286: 327–34.
- Festa A, D'Agostino R, Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2002; 51: 1131–7.
- Vojarova B, Weyer C, Lindsay RS, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 455–61.
- Stanger O, Weger M, Renner W, Konetschny R. Vascular dysfunction in hyperhomocyst(e)linemia. Implications for atherothrombotic disease. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 725–33.
- Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *J Am Med Assoc* 1995; 274: 1049–57.
- Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollestad SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230–6.
- Peterson JC, Spence JD. Vitamins and progression of atherosclerosis in hyperhomocyst(e)linemia. *Lancet* 1998; 351: 263.
- Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammar Y, Lange H, Eberli FR. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001; 345: 1593–600.
- www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr47/nvsr47_25.pdf
- Graham IM, Daly LE, Refsum H, Robinson K, Brattstrom L, Ueland PM. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *J Am Med Assoc* 1997; 277: 1775–81.
- Arnesen E, Refsum H, Bonan KH, Ueland PM, Forde OH, Nordrehaug JE. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 704–9.

26. Molgaard J, Malinow MR, Lassvik C, Holm AC, Upson B, Olsson AG. Hyperhomocyst(e)linemia: an independent risk factor for IC. *J Intern Med* 1992; 231: 273–9.
27. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D. A prospective study of plasma homocyst(e)line and risk of myocardial infarction in US physicians. *J Am Med Assoc* 1992; 268: 877–81.
28. Genest J, McNamara JR, Salem DN, Wilson PWF, Schaefer EJ, Malinow MR. Plasma homocyst(e)line levels in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1114–9.
29. Cabana VG, Siegel JN, Sabesin SM. Effect of the acute phase response on the concentration and density distribution of plasma lipids and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1989; 30: 39–49.
30. Olszewski AJ, McCully KS. Homocysteine content of lipoproteins in hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1991; 88: 61–8.
31. Werstuck GH, Lentz SR, Dayal S, Hossain GS, Sood SK, Shi YY. Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress causes dysregulation of the cholesterol and triglyceride biosynthetic pathways. *J Clin Invest* 2001; 107: 1263–73.
32. Horton JD, Shimomura I. Sterol regulatory element-binding proteins: activators of cholesterol and fatty acid synthesis. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 143–50.
33. Wang X, Sato R, Brown MS, Hua X, Goldstein JL. SREBP-1, a membrane-bound transcription factor released by a sterol-regulated proteolysis. *Cell* 1994; 77: 53–62.
34. Pahl HL, Bauerle PA. The ER-overload response: activation of NF-kappa B. *Trends Biochem Sci* 1997; 22: 63–7.
35. Outinen PA, Sood SK, Pfeifer SI, Pamidi S, Podor TJ, Weitzi JL. Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress and growth arrest leads to specific changes in gene expression in human vascular endothelial cells. *Blood* 1999; 94: 959–67.
36. Superko HR. Elevated high-density lipoprotein cholesterol, not protective in the presence of homocysteinemia. *Am J Cardiol* 1997; 79: 705–6.
37. Cheng TO. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for coronary artery disease even in the presence of elevated high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 1997; 80: 683.
38. Durrington PN, Mackness MI. Paraonoxase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 473–80.
39. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraonoxase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoproteins. *FEBS Lett* 1991; 286: 152–4.
40. Draganov DI, Stetson PL, Watson CE, Billecke SS, La Du BN. Rabbit serum paraonoxase 3 (PON 3) is a high density lipoprotein-associated lactonase and protects low density lipoprotein against oxidation. *J Biol Chem* 2000; 275: 33435–42.
41. Reddy ST, Wadleigh DJ, Grijalva V, Ng C, Hama S, Gangopayay A. Human paraonoxase-3 is an HDL-associated enzyme with biological activities similar to paraonoxase-1 protein but is not regulated by oxidized lipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 542–7.
42. Jakubowski H. Calcium-dependent human serum homocysteine thiolactone hydrolase: a protective mechanism against protein N-homocysteinylolation. *J Biol Chem* 2000; 275: 3975–62.
43. Jakubowski H, Zhang L, Bardeguet A, Aviv A. Homocysteine thiolactone and protein homocysteinylolation in human endothelial cells: implications for atherosclerosis. *Circ Res* 2000; 87: 45–51.
44. Jakubowski H. Metabolism of homocysteine thiolactone in human cell cultures: possible mechanism for pathological consequences of elevated homocysteine levels. *J Biol Chem* 1997; 272: 1935–42.
45. Jakubowski H. Homocysteine thiolactone: metabolic origin and protein homocysteinylolation in humans. *J Nutr* 2000; 130: 377–81.
46. Ferguson E, Parathasarathy S, Joesh J, Kalyanaraman B. Generation and initial characterization of a novel polyclonal antibody directed against homocysteine thiolactone-modified low density lipoprotein. *J Lipid Res* 1998; 39: 925–33.
47. Ridker PM, Shih J, Cook TJ, Clearfield M, Downs JR, Pradhan A. Plasma homocysteine concentrations, statin therapy, and the risk of first acute coronary events. *Circulation* 2002; 105: 1776–9.
48. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA. Paraonoxase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 69–76.
49. Nakano E, Higgins JA, Powers HJ. Folate protects against oxidative modification of human LDL. *Br J Nutr* 2001; 86: 637–9.
50. Harpel PC, Chang VT, Borth W. Homocysteine and other sulfhydryl compounds enhance the binding of lipoprotein(a) to fibrin: a potential biochemical link between thrombosis, atherogenesis, and sulfhydryl compound metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 10193–7.
51. Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, James BC, Vincent GM, Williams RR. Lipoprotein(a) interactions with lipid and nonlipid risk factors in early familial coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2783–92.
52. Foody JM, Milberg JM, Robinson K, Pearce GL, Jacobsen DW, Sprecher DL. Homocysteine and lipoprotein(a) interact to increase CAD risk in young men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 493–9.
53. Fless GM, Rohli CA, Scanu AM. Heterogeneity of human plasma lipoprotein (a). Isolation and characterization of the lipoprotein subspecies and their apoproteins. *J Biol Chem* 1984; 259: 11470–8.
54. Trenkwalder E, Gruber A, König P, Dieplinger H, Kronenberg F. Increased plasma concentrations of LDL-unbound apo(a) in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 1997; 52: 1685–92.
55. Herrmann W, Quast S, Ellgass A, Wolter K, Kiessig ST, Molinari E. An increased serum level of free apo(a) in renal patients is more striking than that of Lp(a) and is influenced by homocysteine. *Nephron* 2000; 85: 41–9.
56. Kostner KM, Huber K, Stefanelli T, Rinner H, Maurer G. Urinary apo(a) discriminates coronary artery disease patients from controls. *Atherosclerosis* 1997; 129: 103–10.
57. Sommer A, Gorges R, Kostner GM, Paltauf F, Hermetter A. Sulfhydryl-selective fluorescence labeling of lipoprotein(a) reveals evidence for one single disulfide linkage between apolipoproteins (a) and B-100. *Biochemistry* 1991; 30: 11245–9.
58. Leerink CB, Van Ham AD, Heeres A, Duiff PF, Bouma BN, Van Rijn HJ. Sulfhydryl compounds influence immunoreactivity, structure and functional aspects of lipoprotein(a). *Thromb Res* 1994; 74: 219–32.
59. Bostom AG, Shemin D, Lapane KL, Nadeau MR, Wilson PW, Yoburn D, Bausserman L, Toffler G, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH. Hyperhomocysteinemia, hyperfibrinogenemia, and lipoprotein (a) excess in maintenance dialysis patients: an attached case-control study. *Atherosclerosis* 1996; 125: 91–101.
60. Naruszewicz M, Klinke M, Dziwanowski K, Staniewicz A, Bukowska H. Homocysteine, fibrinogen, and lipoprotein(a) levels are simultaneously reduced in patients with chronic renal failure treated with folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin. *Metabolism* 2001; 50: 131–4.
61. Herrmann W, Stanger O, Knapp JP, Semmelrock HP, Lemmerer M, Rigler B. Post-methionine-load hyperhomocysteinemia and increased lipoprotein(a) are associated with renal metabolic dysfunction: a hypothesis. *Metabolism* 2002; 51: 1235–40.
62. Fruchart JC, Duriez P, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor- α activators regulate genes governing lipoprotein metabolism, vascular inflammation and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 245–57.
63. De Lorgeril M, Salen O, Paillard F, Lacan P, Richard G. Lipid-lowering drugs and homocysteine. *Lancet* 1999; 353: 209.
64. Dierkes J, Westphal S, Luley S. Serum homocysteine increases after therapy with fenofibrate or bezafibrate. *Lancet* 1999; 354: 219–20.
65. Jonkers IJAM, De Man FHF, Onkenhout W, Van Der Laarse A, Smelt AHM. Implication of fibrin therapy on homocysteine. *Lancet* 1999; 354: 1208.
66. Chinetti G, Griglio S, Antonucci M, Torra IP, Delerive P, Majd Z, Fruchart JC, Chapman J, Najib J, Staels B. Activation of proliferator-activated receptors α and γ induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages. *J Biol Chem* 1998; 273: 25573–80.
67. Mujumdar VS, Tummalapalli CM, Aru GM, Tyagi SC. Mechanism of constrictive vascular remodeling by homocysteine: role of PPAR. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282: 1009–15.
68. Tyagi SC. Homocysteine redox receptor and regulation of extracellular matrix components in vascular cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 1998; 274: 396–405.
69. Inoue I, Goto SS, Matsunaga T, Nakajima T, Awara T, Hokari S, Komoda T, Katayama S. The ligand/activators for peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) and PPAR γ increase Cu²⁺, Zn²⁺-superoxide dismutase and decrease p22phox message expression in primary endothelial cells. *Metabolism* 2001; 50: 3–11.
70. Poynter ME, Daynes RA. Peroxisome proliferator-activated receptor α activation modulates cellular redox status, represses nuclear factor- κ B signalling, and reduces inflammatory cytokine production in aging. *J Biol Chem* 1998; 273: 32833–41.
71. Brude IR, Finstad HS, Seljelot I, Drevon CA, Solvoll K, Sandstad B, Hjermann I, Arnesen H, Nenseter MS. Plasma homocysteine concentration related to diet, endothelial function, and mononuclear cell gene expression among male hyperlipidaemic smokers. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 100–8.
72. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 325–33.
73. Li H, Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *J Pathol* 2000; 190: 244–54.
74. Pfeifer S, Mayer B, Hemmens B. Nitric oxide: chemical puzzles posed by a biological messenger. *Angew Chem Int Ed* 1999; 38: 1714–31.
75. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrangé D, Craeger MA. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995; 75: 71B–74B.
76. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972–8.
77. Zeiher A, Drexler H, Wollschläger H, Just H. Progressive endothelial dysfunction with different stages of early coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991; 83: 391–401.
78. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium dependent vasodilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1468–74.
79. Clarkson P, Adams MR, Powe AJ, Donald AE, McCredie R, Robinson J. Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilation in hypercholesterolemic young adults. *J Clin Invest* 1996; 97: 1989–94.
80. Drexler H, Zeiher AM, Meinzer K, Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L-arginine. *Lancet* 1991; 338: 1546–50.
81. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakali EH, Thuillez C. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995; 91: 1314–19.
82. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 948–54.
83. Schaefer J, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic Impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1899–906.
84. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, Wölfl G, Kostner K, Maurer G. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2000; 86: 207–10.
85. Hashimoto M, Akita H. Cerivastatin, a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function in elderly diabetic patients within 3 days. *Circulation* 2002; 105: 30–1.
86. Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 505–10.
87. The ACAPS study group. Rationale and design for the asymptomatic carotid artery plaque study (ACAPS). *Contr Clin Trials* 1992; 13: 293–314.
88. Schmoeller I, Renner W, Paulweber B, Malaimare L, Iglseder B, Schmid P. Lack of association of the Glu298Asp polymorphism of endothelial nitric oxide synthase with manifest coronary artery disease, carotid atherosclerosis and forearm vascular reactivity in two Austrian populations. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 197–8.
89. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. *Stroke* 1999; 30: 841–50.
90. Zureik M, Ducimetiere P, Touboul P, Courbon D, Bonithon-Kopp C, Berr C. Common carotid intima-media thickness predicts occurrence of carotid atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1622–9.
91. Heiss G, Sharet AR, Barnes R, Chambliss LE, Szklo M, Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 250–6.
92. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 1432–7.
93. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128: 262–9.
94. Yamasaki Y, Kodama M, Nishizawa H, Sakamoto K, Matsuhisa M, Kajimoto Y. Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects: predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease. *Diab Care* 2000; 23: 1310–5.
95. Koshiyama H, Tanaka S, Minamikawa J. Effect of calcium channel blocker amlodipine on the intimal-medial thickness of carotid arterial wall in type 2 diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 894–6.
96. Koshiyama H, Shimono D, Kuwamura N, Minamikawa J, Nakamura Y. Inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3452–6.
97. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577–81.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung