

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR
KLINISCHE CHEMIE UND LABORATORIUMSMEDIZIN
DIREKTOR PROF. DR. GERD SCHMITZ
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

EXPERIMENTELLE STUDIEN ZUR FRÜHZEITIGEN ERKENNUNG VON
METABOLISCHEN ERKRANKUNGEN DURCH ENTDECKUNG NEUER
BIOMARKER

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Manuela Ayala Jurado

2014

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR
KLINISCHE CHEMIE UND LABORATORIUMSMEDIZIN
DIREKTOR PROF. DR. GERD SCHMITZ
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

EXPERIMENTELLE STUDIEN ZUR FRÜHZEITIGEN ERKENNUNG VON
METABOLISCHEN ERKRANKUNGEN DURCH ENTDECKUNG NEUER
BIOMARKER

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Manuela Ayala Jurado

2014

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. G. Schmitz
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Marcus Fischer
Tag der mündlichen Prüfung:	05. Mai 2015

Abkürzungsverzeichnis:

ACOD	Acyl-CoA-Oxidase
ACS	Acyl-CoA Synthetase
ADP	Adenosindiphosphat
AHA/NHLBI	American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMP	Adenosinmonophosphat
ApoAI	Apolipoprotein AI
ApoAII	Apolipoprotein AII
ApoB48	Apolipoprotein B48
ApoB100	Apolipoprotein B100
ApoCII	Apolipoprotein CII
ApoCIII	Apolipoprotein CIII
ApoE	Apolipoprotein E
ATP	Adenosintriphosphat
ATP III	Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
BKP	Bromkresolpurpur
BMI	Body Mass Index
CA	Cholsäure
CDCA	Chenodesoxycholsäure
CE	Cholesterinesterase
CETP	Cholesterylestertransferprotein
CO	Cholesterinoxidase
CoA	Coenzym A
CRP	C-reaktives Protein
CYP7A1	Cytochrom P450 7A1
CYP27A1	Cytochrom P450 27A1
DCA	Deoxycholsäure
DEA-HCl/AAPN,	N-Diethylanilin-HCl/4-Aminoantipyrin
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EPIC	European Prospektive Investigation into Cancer and Nutrition
FCHL	familial combined hyperlipidaemia

FGF19	Fibroblasten-Wachstumsfaktor 19
FGF21	Fibroblasten-Wachstumsfaktor 21
FGFR4	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 4
FXR- α	Farnesoid X Rezeptor- α
γ GT	gamma-Glutamyl-Transferase
G-6-P	Glukose-6-Phosphat
GCA	Glycocholsäure
GCDCA	Glycochenodesoxycholsäure
GDCA	Glycodeoxycholsäure
GLCA	Glycolithocholsäure
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GUDCA	Glycoursodeoxycholsäure
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Glykohämoglobin
HDL	high-density-lipoprotein
HOMA-IR	homeostatic model assessment for insulin resistance
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
I-BABP	ileal bile acid binding protein
IDF	International Diabetes Federation
IDL	intermediate-density-lipoprotein
IL-6	Interleukin-6
KHK	koronare Herzkrankheit
LCA	Lithocholsäure
LCAT	Lecithincholesterin-Acyltransferase
LDL	low-density-lipoprotein
LPL	Lipoproteinlipase
MAS	macrophage-activation-syndrom
MEHA	3-Methyl-N-Ethyl-N-(β -Hydroxyethyl)-Anilin
NAD	Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid
NADH	reduziertes Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid
NAFLD	non-alcoholic fatty liver disease, Nichtalkoholische Fettleber
NASH	non-alcoholic steatohepatitis, Nichtalkoholische Fettleberhepatitis
NEFA	unveresterte Fettsäuren
NO	Stickstoffmonoxid

OGTT	oraler Glukosetoleranztest
OFTT	oraler Fetttoleranztest
PBC	primäre biliäre Zirrhose
PEG	Polyethylenglykol
PPAR γ 1a	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor γ 1a
sdLDL	small dense low-density-lipoprotein
SHP	short-heterodimer-partner-Protein
SLS	Sysmex Sodiumlaurylsulfat
TCA	Taurocholsäure
TCDCa	Taurochenodesoxycholsäure
TDCA	Taurodeoxycholsäure
TGR5	G-Protein gekoppelter Gallensäurerezeptor
TLCA	Taurolithocholsäure
TNF	Tumornekrosefaktor
TUDCA	Tauroursodeoxycholsäure
UDCA	Ursodeoxycholsäure
VEGF	vascular endothelial growth factor
VLDL	very-low-density-lipoprotein
WHO	World Health Organization
WHR	waist-to-hip-ratio

1. Einleitung.....	11
1.1. Ernährung	11
1.2. Adipositas und Metabolisches Syndrom	14
1.3. Steatosis hepatis.....	18
1.4. Leberstoffwechsel	20
1.4.1. Cholesterin	21
1.4.2. Gallensäuren	24
1.4.3. Apolipoproteine.....	30
1.4.4. Fetuin-A.....	33
1.5. Eisenstoffwechsel	34
1.5.1. Hepcidin	35
1.5.2. Ferritin	38
1.5.3. Hämoglobin	40
1.6. Wachstumsfaktoren	42
1.6.1. VEGF.....	43
1.6.2. FGF19	44
1.6.3. FGF21	46
1.7. Ziele der Studie und Arbeitshypothese	47
2. Materialien und Methoden	50
2.1. Studiendesign	50
2.1.1. Studienteilnehmer.....	50
2.1.2. Testablauf.....	53
2.2. Labormedizinische Verfahren	54
2.2.1. Standard klinisch-chemische Analytik aus Serum am Dimension Vista® System (Siemens)	54
2.2.2. Chemiluminometrische Bestimmung von Ferritin mittels ADVIA Centaur® Immunoassay System (Siemens).....	57
2.2.3. Massenspektrometrische Analyse der Gallensäuren mittels LC-MS/MS	57
2.2.4. ELISA (R & D Systems).....	58
2.2.5. Bestimmungen am XE-5000 Hämatologieautomat (Sysmex).....	58
2.2.6. Immunologische Messung von Lp(a) mittels COBAS® INTEGRA System (Roche).....	59
2.2.7. Messung von freien Fettsäuren mittels Wako NEFA-HR(2) ACS-ACOD-Methode	59

3. Ergebnisse.....	60
3.1. Unzureichende Rückbildung der konjugierten Gallensäuren in der Metabolischen-Syndrom-Gruppe	60
3.1.1. primäre Gallensäuren.....	60
3.1.2. sekundäre Gallensäuren	66
3.1.3. tertiäre Gallensäuren.....	71
3.2. niedrigere Konzentrationen in der Metabolischen-Syndrom-Gruppe bei CA und GUDCA.....	73
3.2.1. CA	73
3.2.2. GUDCA	74
3.3. höhere Konzentrationen in der Metabolischen-Syndrom-Gruppe bei TLCA und TDCA	75
3.3.1. TLCA.....	75
3.3.2. TDCA.....	77
3.4. höhere Konzentrationen in der Metabolischen-Syndrom-Gruppe bei ApoB48, ApoB100, ApoCII, ApoCIII und ApoE.....	78
3.4.1. ApoB48.....	78
3.4.2. ApoB100.....	80
3.4.3. ApoCII	82
3.4.4. ApoCIII	83
3.4.5. ApoE.....	84
3.5. ApoB100 und Triglyzeride im Bezug zur FCHL.....	85
3.6. hochsignifikanter Anstieg des Cholesterins.....	88
3.7. markanter Verlauf des Fetuin-A über die Zeit	89
3.8. höhere Hcpidin-Konzentrationen in der Metabolischen-Syndrom-Gruppe ...	92
3.9. erhöhte Ferritin-Konzentrationen in der Metabolischen-Syndrom-Gruppe	94
3.10. niedrigeres Gesamthämoglobin sowie höheres freies Hämoglobin in der Metabolischen-Syndrom-Gruppe	94
3.11. keine signifikanten Unterschiede bei VEGF	96
3.12. schnellerer Anstieg der FGF19-Konzentrationen in der Risiko- und Metabolischen-Syndrom-Gruppe	97
3.13. höhere FGF21-Konzentrationen in der Metabolischen-Syndrom-Gruppe....	99
4. Diskussion	102
4.1. konjugierte Gallensäuren	102

4.2. an Taurin gekoppelte sekundäre Gallensäuren	103
4.3. ApoB48 und ApoB100.....	105
4.4. ApoB100 und Triglyzeride im Zusammenhang mit der familiären kombinierten Hyperlipidämie	105
4.5. Gesamtcholesterin hat keinen Einfluss auf die Früherkennung von metabolischen Störungen	107
4.6. Fetuin-A	107
4.7. Hepcidin und Ferritin	108
4.8. Hämoglobin	108
4.9. FGF19 und FGF21	110
5. Zusammenfassung	111
6. Abbildungsverzeichnis	113
7. Tabellenverzeichnis	114
8. Literaturverzeichnis.....	115
9. Danksagung	120

1. Einleitung

1.1. Ernährung

Eine exzessive Nahrungszufuhr und eine falsche Nahrungszusammensetzung bedingen über Jahre hinweg eine Vielfalt an Krankheitsbildern wie Glukosestoffwechselstörungen, Dyslipidämie oder auch Mangelzustände von verschiedensten essentiellen Stoffen. Ursachen für ein Fehlverhalten im Hinblick auf eine ausgewogene Ernährung sind zum Beispiel die große Menge an Nahrungsangeboten, der Konsum von „Pausen-Snacks“, das Zufügen von Geschmacksverstärkern zu verschiedensten Lebensmitteln, zumeist berufsbedingte sitzende Tätigkeiten und der Mangel an sportlichen Aktivitäten. Der Lebensstil spielt also eine große Rolle. Auch gewisse Fragen wie „Warum bleiben einige Menschen schlank, obwohl sie nach Lust und Laune essen und andere wiederum nehmen sofort an Gewicht zu, sobald sie ihrem Hungergefühl nachgeben?“ werden in Studien und Laboruntersuchungen zu objektivieren versucht. Zwillingsstudien beispielsweise sind ein Weg, die erbliche Komponente im Bezug auf Adipositas zu erforschen. Studien an eineiigen Zwillingen¹, die getrennt voneinander in verschiedenen Familien aufgewachsen waren, zeigten, dass etwa zwei Drittel der Zwillingspaare ein ähnliches Körpergewicht hatten. Das deutet darauf hin, dass möglicherweise bis zu 70% der Adipositasentstehung genetisch mitbestimmt sein könnten.²

Aus ernährungsbedingtem Fehlverhalten können Langzeitfolgen wie Arteriosklerose, Hypertonie, Neuropathie, Metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus Typ 2 etc. entstehen. Zwischen Kalorienaufnahme und Verbrauch muss daher stets ein Gleichgewicht herrschen. Der tägliche Kalorienbedarf, also der Gesamtenergieumsatz, errechnet sich aus dem Grund- oder Ruheumsatz des Körpers, dem Energieumsatz aus physikalischer Aktivität und der für die Metabolisierung der zugeführten Energieträger notwendigen Energie.³

Der Grundumsatz ist diejenige Energiemenge, die der Körper bei Nüchternheit und völliger Ruhe bei einer Indifferenztemperatur von 28°C zur Aufrechterhaltung aller Funktionen benötigt. Je mehr körperliche Aktivität zu diesem Grundumsatz noch hinzukommt, desto höher ist der Gesamtkalorienbedarf. Der Energiebedarf aus

¹ {Deutsche Gesellschaft für Ernährung 1.2.2002}

² {Deutsche Gesellschaft für Ernährung 1.2.2002}

³ {G. Kreymann (AG-Leiter), M. Adolph, M. J. Müller 2007}

physikalischer Aktivität sowie auch der Ruheumsatz können anhand entsprechender Tabellen abgeschätzt werden und setzen sich aus Alter, Geschlecht, Gewicht und Aktivität zusammen.

Eine angemessene, dem Tagesbedarf angepasste Nahrungszusammensetzung sollte aus etwa 55-60% Kohlenhydraten, 25-30% Fetten, 10-15% Proteinen sowie einem kleinen Prozentsatz an Vitaminen, Spurenelementen, Mineralstoffen und einigen anderen essentiellen Substanzen bestehen. Allerdings ist dieses Verhältnis vor allem in der westlichen Welt oft zu Gunsten der Fette und teilweise auch zu Gunsten der Kohlenhydrate verschoben.⁴ Die richtige Ernährung ist der Grundbaustein für ein gesundes und fittes Leben. Leider kommen die Menschen immer weiter von diesem Gedanken ab und somit ist Überernährung im Büro-Zeitalter keine Rarität mehr. Im Allgemeinen kann man sagen, dass Adipositas durch eine längerfristig positive Energiebilanz entsteht, also der Energieverbrauch geringer ist als die Energiezufuhr. Dies kann sowohl durch eine erhöhte Fettaufnahme bedingt sein, was in der westlichen Welt der häufigere Grund für die Entstehung von Übergewicht ist, aber natürlich auch durch eine deutliche Übermenge an Kohlenhydraten.

Die fettbedingte Entstehung von Übergewicht kommt dadurch zustande, dass Fett einen sehr hohen Energiegehalt hat. Ein Gramm Fett liefert mehr als doppelt soviel Kalorien wie ein Gramm Kohlenhydrate und weist im Vergleich zu Kohlenhydraten eine ungünstigere Verstoffwechslung auf, weshalb der Körper es als Energiereserve bevorzugt.⁵ Bei einer empfohlenen Nahrungszusammensetzung von maximal 30% Fetten an Gesamtkalorien, die mit der Nahrung zugeführt werden, entspräche das, ausgehend von einer Energiezufuhr von 2200 Kalorien am Tag, etwa 70 - 80 Gramm Fett. Der Bundesbürger isst im Durchschnitt allerdings fast doppelt soviel, nämlich bis zu 120 Gramm.⁶ Bei Adipositas durch Kohlenhydrate ist der Pathomechanismus ein anderer: laut der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährung begünstigt eine hohe Kohlenhydratzufuhr einen Anstieg der Triglyzeridkonzentrationen und bei einer Kohlenhydratzufuhr zu Lasten der mehrfach ungesättigten Fettsäuren steigen die Konzentrationen von Gesamt- sowie low-density-lipoprotein-Cholesterin (LDL) im

⁴ {Klinke 2005, S. 473}

⁵ {Deutsche Gesellschaft für Ernährung 15.2.2003}

⁶ {Deutsche Gesellschaft für Ernährung 15.2.2003}

Plasma an und die high-density-lipoprotein-Konzentration (HDL) sinkt.⁷ Die Antwort des Organismus auf das erhöhte Kohlenhydratangebot ist eine Ausschüttung von Insulin, damit die Kohlenhydrate zügig in die Zellen aufgenommen werden können. Zum einen kann sich aus der Insulinausschüttung über einen längeren Zeitraum betrachtet eine Insulinresistenz ausbilden bzw. eine bereits bestehende Insulinresistenz weiter verschlimmern, zum anderen stimuliert Insulin die Fettsäuresynthese. Des Weiteren kommt es durch die prompte Glukoseaufnahme in die Zelle kurzfristig zu einer relativen Hypoglykämie, die ein Hungergefühl aufkommen lässt und eine erneute Nahrungsaufnahme bedingt. An dieser Stelle beginnt ein Circulus vitiosus aus ständig gesteigerter Insulinausschüttung, immer weiter ansteigenden Blutfettwerten und andauernd erhöhter Nahrungszufuhr.⁸

Immer mehr Menschen werden daher adipös und erkranken in der Folge dessen an Diabetes, leiden an atherosklerotischen Veränderungen, haben arteriellen Hypertonus oder erleiden einen Myokardinfarkt oder einen zerebralen Insult.

Betroffene eines Typ-2-Diabetes haben laut einer aktuellen Metaanalyse außerdem eine geringere Lebenserwartung, welche im Wesentlichen auf kardiovaskuläre Ereignisse und Karzinomerkrankungen zurückzuführen ist. Beides tritt bei Typ-2-Diabetikern im Gegensatz zu Nicht-Diabetikern häufiger auf, wobei der Diabetes vor allem mit hepatozellulärem -, Pankreas-, Gallenblasen-, Kolon-, Endometrium- und Mammakarzinom assoziiert ist. Das Krebsrisiko von Diabetespatienten ist teilweise massiv erhöht, wie zum Beispiel um 150 % für das hepatozelluläre Karzinom gegenüber Menschen ohne Diabetes.⁹

Es sind Erkrankungen, die zu einem riesigen Problem in der heutigen Gesellschaft geworden sind, weil sie rapide in ihrer Inzidenz ansteigen. Deshalb werden diese Erkrankungen auch zunehmend Mittelpunkt aktueller Forschungsprojekte. In Deutschland beispielsweise ist der Anteil adipöser Männer und Frauen im Alter von 25 bis 69 Jahren im Zeitraum von 1985 bis 2002 von 16,2 auf 22,5 Prozent beziehungsweise von 16,2 auf 23,3 Prozent angestiegen.¹⁰

⁷ {Deutsche Gesellschaft für Ernährung 2011}

⁸ {Dipl. oec. troph. Maren Krüger, Diabetes-Informationszentrum e.V.}

⁹ {Rathmann 20130510}

¹⁰ {Kuntz 20100730}

Eine ausgewogene Ernährung und ein gesundes Verhalten im Umgang mit Nahrungsmitteln sind unabdingbar, um komplexe Folgeerkrankungen wie zum Beispiel das metabolische Syndrom zu verhindern.

1.2. Adipositas und Metabolisches Syndrom

Der Begriff Adipositas ist ein immer gängiger werdender Ausdruck, der vor allem das 21. Jahrhundert deutlich prägt. Er bezeichnet eine übermäßige Zunahme des Fettanteils des Körpers durch erhöhte Energieaufnahme bei jedoch gleich bleibendem Energiebedarf. Als allgemein anerkannte Richtlinie für das Bestehen von Adipositas bei Erwachsenen gilt ein errechneter Body Mass Index (BMI) von ≥ 30 kg/m². Der BMI wird folgendermaßen berechnet: Kilogramm Körpergewicht geteilt durch die quadrierte Körpergröße in Metern (kg/(m)²).

Tabelle 1: Einteilung des BMI

	BMI (kg/(m) ²)
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Präadipositas	25,0 – 29,9
Adipositas	≥ 30

Quelle: eigene Darstellung, aus ¹¹

Laut dem Statistischen Bundesamt Deutschland war im Jahr 2009 mehr als jeder zweite Erwachsene in Deutschland übergewichtig, genauer gesagt 60% der Männer und 43% der Frauen, mit zunehmender Tendenz.¹² Ebenso sind auch Kinder und Jugendliche stark betroffen: die Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter ermittelte, dass durchschnittlich 15% der 3- bis 17jährigen Kinder und Jugendlichen in Deutschland übergewichtig und 6,3% bereits adipös sind. Im Vergleich zu Daten von 1985 bis 1999 hat sich die Zahl der Adipositas-Betroffenen in dieser Altersgruppe sogar verdoppelt. Einige von ihnen haben Folgeerkrankungen wie zum Beispiel Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus Typ 2,

¹¹ {WHO: BMI classification}

¹² {Karin Lange 2.6.2010}

orthopädische Komplikationen oder Hyperinsulinämie.¹³ Die Diagnose Metabolisches Syndrom liegt dann nicht mehr weit entfernt.

Aktuellste Zahlen der World Health Organization (WHO) besagen, dass im Jahr 2008 bereits 1,4 Milliarden der über 20jährigen Menschen auf der ganzen Welt übergewichtig waren und von diesen etwa 500 Millionen Menschen adipös.¹⁴ Bei einer Weltbevölkerung von derzeit 7,16 Milliarden Menschen sind dies Zahlen, die alle Alarmglocken erklingen lassen.

Somit gilt Adipositas als das am schnellsten wachsende Gesundheitsrisiko weltweit und es ist dringend notwendig die Mechanismen des Körpers noch weiter und tiefer zu erforschen, als bisher. Immer neue Moleküle, mögliche Biomarker, werden entdeckt, Agonisten in der Entstehung des metabolischen Syndroms zu sein, doch die volle Komplexität der Vorgänge zu verstehen liegt noch weit in der Zukunft.

Die im ersten Abschnitt erwähnten Zwillingsstudien beispielsweise sind ein Weg, die erbliche Komponente im Bezug auf Adipositas zu erforschen. Eine genetische Prädisposition scheint demnach wahrscheinlich, allerdings wird nicht die Fettleibigkeit vererbt, sondern lediglich eine Neigung bzw. Veranlagung dafür. Das heißt, dass Gene zwar sicherlich eine Rolle spielen, jedoch Essgewohnheiten und Lebensstil den Ausschlag dafür geben, letztendlich tatsächlich dick zu werden. Weitere Studien zeigten auch, dass physiologische Faktoren, die das Risiko erhöhen, dick zu werden, ein niedriger Grundumsatz oder ein niedriges Niveau an Spontan-Aktivität sein können.¹⁵

Eigentlich bestünde die Therapie in der Prävention, jedoch kommen viele Patienten zu einem fortgeschritteneren Zeitpunkt. Bei den meisten Patienten bestehen bereits mehrere Risikofaktoren für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms.

Das bereits weltweit bekannte Metabolische Syndrom wird immer häufiger und bedeutender, vor allem in der westlichen Gesellschaft. Bis dato definiert die WHO das Metabolische Syndrom als eine Kombination aus Diabetes mellitus Typ 2 zuzüglich zwei der folgenden Risikofaktoren: Hypertonie über 140/90 mmHg bzw. die Einnahme von Antihypertensiva, Dyslipidämie bei Plasmatriglyzeridwerten über 150 mg/dl und/oder HDL-Werten bei Männern unter 35 mg/dl und bei Frauen unter

¹³ {Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter}

¹⁴ {WHO Media Centre März 2013}

¹⁵ {Deutsche Gesellschaft für Ernährung 1.2.2002}

40mg/dl im Blutplasma sowie Adipositas bei einem BMI von über 30 kg/(m)².¹⁶ Von dieser Definition wurde in den letzten Jahren allerdings zunehmend Abstand genommen, da das Metabolische Syndrom als multifaktorielle Erkrankung nicht vom Vorhandensein eines Diabetes mellitus Typ 2 abhängt, sondern letzterer im Gegensatz dazu einen von etlichen Risikofaktoren darstellt. Sicherlich können Patienten mit Hypertonus und erhöhten Lipidwerten ebenso am Metabolischen Syndrom leiden, ohne an Diabetes mellitus erkrankt zu sein. Somit entwickelten sich weitere Definitionsansätze für das Metabolische Syndrom, wie der des National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III) oder des International Diabetes Federation (IDF). Ebenso weit verbreitet ist die Definition der American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI).¹⁷ ·¹⁸ Zur übersichtlicheren Darstellung der Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der Diagnose des Metabolischen Syndroms dieser vier Organisationen, habe ich im Folgenden eine Tabelle erstellt:

Tabelle 2: Kriterien für das Metabolische Syndrom

	WHO	ATP-III	IDF	AHA/NHLBI
Taillenumfang	BMI>30 u/o Taille/Hüft-Ratio >0,9m	>102cm	≥94cm	≥102cm
Triglyzeride	>150mg/dl bzw. Therapie gegen Hypertriglyzerid ämie	>150mg/dl bzw. Therapie gegen Hypertriglyzerid ämie	>150mg/dl bzw. Therapie gegen Hypertriglyzerid ämie	≥150mg/dl bzw. Therapie gegen Hypertriglyzerid ämie
Hypertonus	Syst. ≥140mmHg u/o diast. ≥90mmHg bzw. antihypertensive Therapie	Syst. ≥130mmHg u/o diast. ≥85mmHg bzw. antihypertensive Therapie	Syst. ≥130mmHg u/o diast. ≥85mmHg bzw. antihypertensive Therapie	Syst. ≥130mmHg u/o diast. ≥85mmHg bzw. antihypertensive Therapie

¹⁶ {Alberti, K G M M 2009}

¹⁷ {Alberti, K G M M 2009}

¹⁸ {Grundy 2004}

HDL	<35mg/dl	<40mg/dl	<40mg/dl	<40mg/dl
Nüchtern-Blutzucker	Diab. mell. Typ 2 bzw Nüchtern-BZ >110mg/dl	Diab. mell. Typ 2 bzw Nüchtern-BZ >110mg/dl	Diab. mell. Typ 2 bzw Nüchtern-BZ >100mg/dl	Diab. mell. Typ 2 bzw Nüchtern-BZ ≥100mg/dl
Definition	Diab. mell Typ 2 + ≥2 weitere	≥3 Risikofaktoren	≥3 Risikofaktoren	≥3 Risikofaktoren

Quelle: eigene Darstellung, aus ^{19,20}

Die Zahlenangaben gelten ausschließlich für Männer. Da unsere Datensätze allein von männlichen Probanden stammen, beschränkt sich die Tabelle darauf. Die Kriterien für Frauen können in der Originalquellendatei nachgelesen werden.

Immer noch wird die Definition des metabolischen Syndroms kontrovers diskutiert. Im Hinblick auf einige Studien besteht heutzutage eine Tendenz zur rassenspezifischen Festlegung der Einzelparameter, wie es beispielsweise bei der IDF der Fall ist. Die cm-Angaben zum Taillenumfang beschränken sich dabei auf europäische Männer. Bei Männern anderer Herkunft bestehen dann entsprechend angepasste cm-Angaben.

Ein weiterer Diskussionspunkt ist die Bedeutung des Body-Mass-Index (BMI). Heutzutage weiß man, dass intraabdominelles Fettgewebe weitaus schädlicher ist als subkutanes. Es gibt eine Einteilung des Fettgewebeverteilungsmusters in einen androiden Typ, der dem Namen zufolge häufiger bei Männern vorkommt, sowie einen gynoiden Typ, von dem häufiger Frauen betroffen sind. Beim androiden Typ verteilt sich ein Großteil des Fettgewebes zentral im abdominellen Bereich (bildhaft vergleichbar mit einem Apfel, daher oftmals als „Apfel-Typ“ bezeichnet), wohingegen beim gynoiden Typ das Fettgewebe hauptsächlich im Hüft- und Gesäßbereich (deshalb als „Birnen-Typ“ bezeichnet) vorkommt. Die Einteilung geschieht über eine so genannte waist-to-hip-ratio (WHR), das Taille-Hüfte-Verhältnis, welches genau wie auch der Taillenumfang bei unterschiedlicher ethnischer Herkunft verschiedene Grenzwerte haben kann. Der Taillenumfang wird an der schmalsten Stelle zwischen

¹⁹ {Alberti, K G M M 2009}

²⁰ {Grundy 2004}

dem Beckenkamm und der letzten Rippe, der Hüftumfang auf der Höhe des größten Umfangs in der Gesäßgegend abgemessen. Der Quotient aus dem Taillenumfang in cm und dem Hüftumfang in cm ergibt die WHR. Laut der WHO sind Frauen mit einem Wert größer 0,85 und Männer ab einem Wert größer 0,9 adipös.²¹ Die WHR scheint ein guter Vorhersageparameter für Adipositas-assoziierte Morbidität und Mortalität zu sein.²² Denn die abdominale (viszerale) Adipositas geht mit einem erhöhten Risiko für Typ-2-Diabetes sowie anderen Risikofaktoren des metabolischen Syndroms einher. Die dabei bestehende Insulinresistenz spielt eine grundlegende Rolle. Das Problem der Adipositas bei gleichzeitig bestehendem Diabetes mellitus wird heutzutage als *Diabesity* bezeichnet, eine Zusammenführung der englischen Begriffe *diabetes* (Diabetes) und *obesity* (Fettleibigkeit). Die pathophysiologischen Zusammenhänge müssen noch eingehender geklärt werden, aber fest steht, dass viszerale Fettdepots proinflammatorische Proteine freisetzen, die zu Komplikationen führen können und dass die Insulinresistenz auch Einfluss auf den Lipidstoffwechsel nimmt. Eine gesteigerte Lipolyse und ein gestörter Triglyzeridabbau führen zu Hypertriglyzeridämien und einer Senkung der HDL-Konzentrationen.²³ Der BMI lässt solche typischen Fettverteilungsmuster vollkommen außer Acht, so dass auch hiervon zunehmend Abstand genommen wird und häufiger der besagte Taillenumfang ausschlaggebend ist.

Ein weiteres unter vielen wichtigen Argumenten bezüglich der Diagnosestellung des metabolischen Syndroms ist das Krankheitsbild der nicht-alkoholbedingten Steatosis hepatis.

1.3. Steatosis hepatis

Es gibt bereits einige Forschungsgruppen, die vermuten, dass die Steatosis hepatis in der Entstehung des metabolischen Syndroms als Risikofaktor eine Rolle spielt oder gar Voraussetzung dafür sein könnte. Eine aktuelle Studie vom Juni 2013 beschreibt, wie schwierig es jedoch ist, eine non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) zu diagnostizieren. Die labordiagnostisch im Blutplasma einfach messbaren Transaminasen (z.B. GOT, GPT) oder die gamma-Glutamyl-Transferase (γ GT)

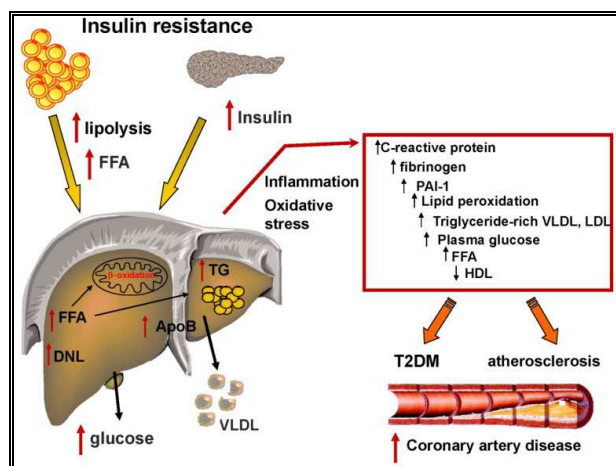
²¹ {Gandhi 06.2010}

²² {Abdominal obesity and its association 2014-06-13}

²³ {Hauner 2007}

können unspezifisch erhöht sein, der Leberstoffwechsel beeinträchtigt oder in der Sonographie kann ein erhöhter Fettanteil erkannt werden. Am sichersten ist dennoch die histopathologische Diagnose durch Biopsie, was aber, als ein invasives Verfahren, in der Realität kaum durchführbar ist. Möglicherweise könnte die Steatosis hepatis trotzdem bald in die Liste der Kriterien zur Diagnose des metabolischen Syndroms aufgenommen werden, da herausgefunden wurde, dass Personen mit NAFLD eine erhöhte Inzidenz für kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen und oftmals bereits an den Risikofaktoren für das metabolische Syndrom wie Diabetes mellitus oder Hypertonie leiden.²⁴ Die Prävalenz unter Typ-2-Diabetikern für NAFLD beträgt bis zu 70% und unter adipösen Personen bis zu 57%.²⁵

Abbildung 1: Pathomechanismus bei Steatosis hepatis



Quelle:²⁶

Insulinresistenz erhöht die Anzahl an freien Fettsäuren, die dann in der Leber akkumulieren und oxidativen Stress verursachen. Entzündungsmarker und Blutglucose steigen an während HDL sinkt. Das Risiko für Diabetes mellitus, Arteriosklerose und koronare Herzkrankheit ist somit erhöht.

Es wird bereits angenommen, eine Steatosis hepatis wäre die hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms. Auf molekularer Ebene besteht der Zusammenhang unter anderem auf oxidativem Stress, wodurch proinflammatorische Zytokine wie Fetuin-A, CRP oder Fibrinogen freigesetzt werden, die teils als Inhibitoren von Insulinrezeptoren fungieren oder eine Endotheldysfunktion hervorrufen können. Auch das Risiko für einen Myokardinfarkt oder einen zerebralen ischämischen Insult ist erhöht.²⁷

Neuere Erkenntnisse zur Entwicklung einer Steatosis hepatis zeigen, dass auch Fruktose mit veränderten Lipidzusammensetzungen im Plasma assoziiert ist und

²⁴ {Tarantino 2013}

²⁵ {Gaggini 2013}

²⁶ {Gaggini 2013}

²⁷ {Gaggini 2013}

metabolische Auswirkungen in Hepatozyten hat.²⁸ Fruktose ist mit Glukose und Galaktose eines der drei wichtigsten Monosaccharide, die über die Nahrung aufgenommen werden können. Bisher wurde zumeist angenommen, Fruktose hätte einen positiven Effekt, dadurch, dass es die Insulinsekretion nicht steigert. Jedoch gibt es andere Signalkaskaden, die diese Wirkung in den Hintergrund drängen. Ein Vergleich des Fruktose- mit dem Glukosemetabolismus zeigte, dass Fruktose beim Menschen schneller verbraucht wird und mehr davon in Glykogen der Leber umgewandelt wird als es bei der Glukose geschieht.²⁹ Außerdem konnte eine schnelle Fruktoseinfusion sowohl eine hepatische als auch eine extrahepatische Insulinresistenz auslösen.³⁰ Fruktose hat einen eigenen, von der Glukose unabhängigen Signalweg für seine Verstoffwechslung in den Hepatozyten und produziert unter anderem eine hepatische Stressreaktion. Man konnte zeigen, dass eine Ernährung mit Fetten und Fruktose häufiger Leberfibrose, Entzündung, Stress im endoplasmatischen Retikulum und Lipoapoptose auslöste als eine Ernährung alleine mit Fetten, welche beispielsweise lediglich eine Fettleber, jedoch keine Fibrose bewirkte. Letztere Erkenntnis zeigt die besondere Rolle der Fruktose in der pathologischen Umwandlung der Hepatozyten und einen weiteren Ansatzpunkt in der Erforschung der Entstehung einer Fettleber.

Die NAFLD scheint also zunehmend eine Rolle im Zusammenspiel der Faktoren des metabolischen Syndroms einzunehmen, weshalb Marker gefunden werden müssen, die die Diagnose einer Steatosis hepatis erleichtern. In dieser Arbeit liegt daher großes Augenmerk auf Parametern, die von der Leber synthetisiert, konjugiert oder anderweitig verstoffwechselt werden.

1.4. Leberstoffwechsel

Im Folgenden wird auf eine Reihe ausgewählter, aus dem Blut gut messbarer Biomarker, die den metabolischen Leberstoffwechsel abbilden können, genauer eingegangen:

²⁸ {Basaranoglu 2013}

²⁹ {Basaranoglu 2013}

³⁰ {Basaranoglu 2013}

1.4.1. Cholesterin

Das Cholesterin ist in unserem Organismus als Strukturbestandteil von Zellmembranen ein sehr wichtiger Stoff. Daneben ist es aber auch ein zentrales Vorläufermolekül für die Synthese aller Steroidhormone, insbesondere auch der Kortikoide. Meist sind es Cytochrom-P450-Oxygenasen, die die Kortikosteroidsynthese aus Cholesterin katalysieren.³¹ Die drei Kortikoidgruppen Mineralokortikoide, Glukokortikoide und Androgene erfüllen wichtige Aufgaben in verschiedensten Vorgängen des Organismus und stellen daher das Cholesterin in den Mittelpunkt fast aller Stoffwechselfvorgänge, des Säure-Base-Haushalts der Nieren und des männlichen sowie weiblichen Geschlechtshormonhaushalts. Auch für die Synthese der Gallensäuren dient Cholesterin als Vorläufermolekül und seine Ausscheidung findet hauptsächlich über die Galle statt.

Heute steht weltweit im Mittelpunkt vieler Forschungsgruppen die Frage, wie sich Cholesterinwerte auf unsere Gesundheit auswirken. Schon Anfang des 20. Jahrhunderts wies der deutsche Chemiker und Nobelpreisträger Adolf Windaus nach, dass Cholesterin ein wesentlicher Bestandteil von atherosklerotischen Plaques ist.³² Dabei darf man aber den Begriff „Cholesterin“ nicht zusammenfassend für alle cholesterinhaltigen Moleküle betrachten. Es gilt nämlich die verschiedenen Formen von Cholesterin in der Entstehung von Krankheiten zu unterscheiden.

Es gibt überaus viele Studien über die Korrelation zwischen LDL-Spiegeln im Blut und der Arteriosklerose bzw. dem Herzinfarktrisiko, jedoch sind die wenigsten direkt miteinander vergleichbar, weil sie sich jeweils stark im Studiendesign und im untersuchten Probandengut unterscheiden. Daher sind Meta-Analysen von großer Bedeutung. Briel et al. analysierten beispielsweise 108 randomisierte Studien von insgesamt 299310 Teilnehmern mit kardiovaskulären Risikofaktoren. Diese Meta-Analyse ergab, dass eine alleinige Erhöhung der HDL-Konzentrationen im Blut, ohne jedoch die Funktion des HDL zu beachten, weder eine Erniedrigung kardiovaskulärer Ereignisse bewirkte noch die Gesamtmortalität beeinflusste. Dagegen bestätigten die Ergebnisse andererseits, dass die alleinige Reduktion der LDL-Spiegel im Blut als ein weiterhin wichtiges und primäres Ziel in der Veränderung der Lipidkonzentrationen eine Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse darstellt.³³ Um die LDL-

³¹ {Klinke 2005}

³² {Gerabek 2005}

³³ {Briel 2009}

Cholesterinwerte zu senken, ist eine fettmodifizierte und cholesterinarme Diät oftmals Kernpunkt einer Therapie bei Hypercholesterinämie, da die Meinung besteht, der Cholesterinspiegel im Blut sei bei diesem Patientengut nicht so sehr von der Neusynthese, also einer Übersynthese in Zellen abhängig, sondern stärker von der mit der Nahrung aufgenommenen Menge, also von der Hyperabsorption.³⁴ Dass sich bei Patienten mit moderater Hypercholesterinämie die Cholesterinwerte unter Nahrungsumstellung tatsächlich verändern, zeigte eine Studie, die Probanden mehrere Wochen lang einer fettarmen Diät unterzog. Die Gesamtcholesterinwerte, das LDL-Cholesterin und aber natürlich auch das HDL-Cholesterin sanken signifikant ab. Die Plasmatriglyzeridwerte stiegen allerdings an.³⁵ Ob diese Diät aber auch bei gesunden Menschen Veränderungen der HDL- und LDL-Konzentrationen verursacht ist nicht gänzlich bewiesen.

Andererseits weiß man, dass die Cholesterinkonzentrationen in der Allgemeinbevölkerung jedoch überwiegend von der hepatozellulären Neusynthese abhängen, denn die Leber produziert anteilmäßig die höchsten Konzentrationen an HMG-CoA-Reduktase, dem geschwindigkeitsbestimmenden Enzym in der de-novo-Synthese des Cholesterins.³⁶ Als HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren sind daher die Statine überaus wirksam in der Reduktion der LDL-Cholesterinspiegel im Blut.

Im Zentrum steht also die Frage, ob und wie stark eine fettreduzierte oder fettmodifizierte Diät die Cholesterinkonzentrationen im Blut tatsächlich beeinflusst. In einigen Tierversuchen konnte eine Veränderung der hepatischen Cholesterinbiosynthese durch Diäten mit unterschiedlichem Cholesteringehalt erzielt werden; diese Tiermodelle sind allerdings nicht direkt auf den Menschen übertragbar.³⁷ Daher werden Studien, die zu ähnlichen Ergebnissen kommen wie die von Schaefer et al. (35), heutzutage zunehmend kritisiert. Immer öfter wird von Forschungsgruppen daraufhin gewiesen, dass derlei Ergebnisse nicht korrekt sind beziehungsweise nur auf kleine spezielle Gruppen von Menschen projizierbar sind. So zeigte eine der größten jemals durchgeführten Ernährungs-Interventionsstudien an über 48000 amerikanischen postmenopausalen Frauen, dass sich deren Risiko für koronare Herzkrankheit und Schlaganfall unter einer Diät, in der der absolute

³⁴ {Löffler-Petrides 2003}

³⁵ {Schaefer 1995}

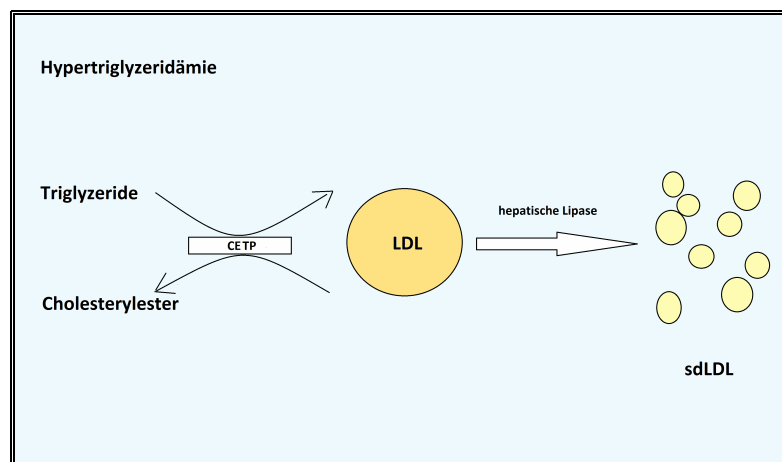
³⁶ {Torres-Gonzalez 2007}

³⁷ {Jones 1996}

Fettanteil gesenkt und der Gemüse-, Obst- und Getreideanteil erhöht war, während des Untersuchungszeitraums von 8,1 Jahren nicht signifikant erniedrigte.³⁸

Ganz neue Erkenntnisse über das LDL lassen vermuten, dass die genaue Zusammensetzung des Partikels entscheidend sein kann für die Genese von Arteriosklerose und Myokardinfarktrisiko. LDL ist eine heterogene Lipoproteinfraktion, mit diversen Subpopulationen, die sich sowohl in ihrer Dichte als auch in ihrer Größe unterscheiden. Eine koronare Herzkrankheit (KHK), ein atherosklerotisch veränderter Gefäßstatus sowie ein nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus und familiäre Hyperlipidämie bedingen nachweislich eine erhöhte Prävalenz für kleine, dichte LDL-Moleküle, so genannte sdLDL. Die Dichte der LDL kann unter anderem durch Sport und Diät verändert werden.³⁹ Denn bei Hypertriglyzeridämie werden die Triglyzeride vermehrt im Austausch gegen Cholesterylester auf LDL-Partikel übertragen. Dies geschieht über das Cholesterylestertransferprotein (CETP). Dann werden diese beladenen LDL-Partikel durch die hepatische Lipase rasch hydrolysiert, wodurch die kleinen dichten sdLDL-Partikel entstehen. Die Konzentration der hepatischen Lipase ist zum Beispiel bei Insulinresistenz erhöht.⁴⁰⁻⁴¹ (siehe Abbildung 2)

Abbildung 2: Entstehung der sdLDL



Quelle: eigene Darstellung

Eine andere Studie bestätigt diese Hypothese über die Bedeutung der Größe des LDL-Cholesterins. Man untersuchte wieder Fälle von KHK und fand heraus, dass diese signifikant kleinere LDL im Blut aufwiesen als die Kontrollgruppe. Dies lässt

³⁸ {Howard 2006}

³⁹ {Slyper 1994}

⁴⁰ {Häring 2011}

⁴¹ {Klop 04.2013}

darauf schließen, dass kleine, dichte LDL-Partikel eine bedeutendere Rolle bei der Entstehung der Arteriosklerose spielen als größere weniger dichte LDL-Moleküle.⁴²

Es gibt bereits eine unüberschaubare Anzahl an verschiedensten Studien, die herauszufinden versuchten, ob und wie Cholesterin unsere Gesundheit beeinträchtigt. Dennoch entdeckt man im riesigen Pool an Studien viele gegensätzliche Aussagen und Kontroversen.

1.4.2. Gallensäuren

Die von den Hepatozyten gebildete Galle mit ihrem großen Anteil an Gallensäuren ist unerlässlich für den Körper bei der Lipidresorption im Darmlumen und der Lipidverdauung im Blut. Die Basis für die Funktion der Gallensäuren ist deren Detergenzwirkung.

Die Galle besteht aus verschiedenen Gallensäuren, welche grundsätzlich in primäre, sekundäre und tertiäre Gallensäuren unterteilt werden. Jede von ihnen kann in der Leber an Glycin oder an Taurin gekoppelt werden und besteht dann als konjugierte Form.

Tabelle 3: Primäre, sekundäre und tertiäre Gallensäuren im Überblick

	unkonjugiert	an Glycin gekoppelt	an Taurin gekoppelt
Primär	Cholsäure (CA)	Glykocholsäure (GCA)	Taurocholsäure (TCA)
	Chenodeoxycholsäure (CDCA)	Glykochenodeoxycholsäure (GCDCA)	Taurochenodeoxycholsäure (TCDCA)
Sekundär	Deoxycholsäure (DCA)	Glykodeoxycholsäure (GDCA)	Taurodeoxycholsäure (TDCA)
	Lithocholsäure (LCA)	Glykolithocholsäure (GLCA)	Taurolithocholsäure (TLCA)
Tertiär	Ursodeoxycholsäure (UDCA)	Glykoursodeoxycholsäure (GUDCA)	Tauroursodeoxycholsäure (TUDCA)

Quelle: eigene Darstellung, aus ⁴³

Die primären werden direkt in den Hepatozyten aus Cholesterin synthetisiert. Nach der Abgabe ins Duodenum, der Mizellenbildung mit Cholesterin und Fetten und der anschließenden Lipidresorption in die Enterozyten, bleiben die Gallensalze im

⁴² {Gardner 1996}

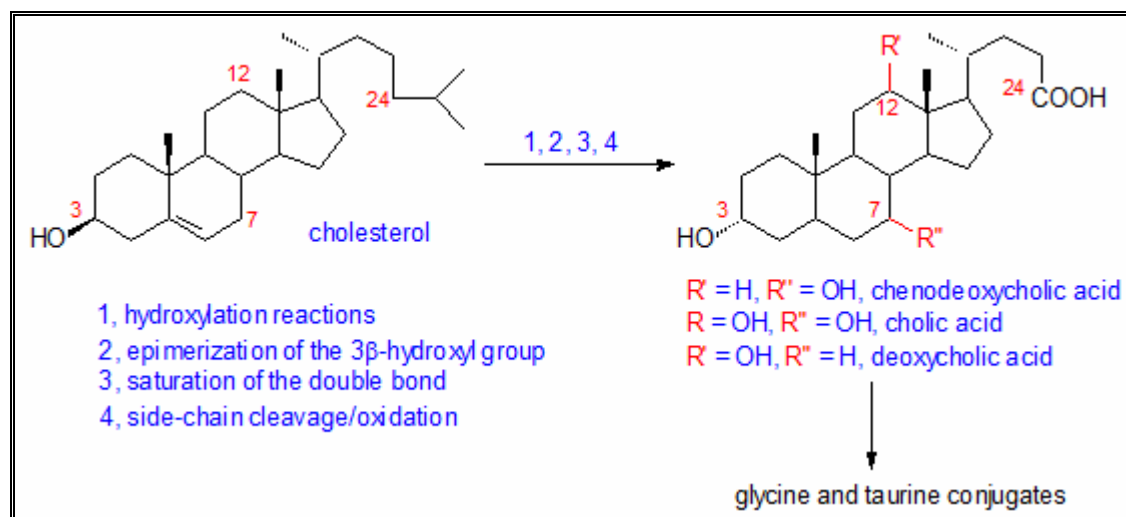
⁴³ {Klinke 2005}

Darmlumen zurück und werden passiv im gesamten Ileum und aktiv im terminalen Ileum mittels Na^+ -Gallensalz-Symporter zu über 90% reabsorbiert. Ein kleiner Rest wird, besonders im Kolon, von Bakterien dekonjugiert und dehydroxyliert und dann als sekundäre Gallensäuren bezeichnet. Die tertiären Gallensäuren sind Umwandlungsprodukte der sekundären Gallensäuren.

An der basolateralen Membran der Enterozyten gelangen dann alle Gallensalze über das Pfortaderblut an Albumin gebunden zur Leber zurück. Die Hepatozyten sind durch verschiedene Transporter in der Lage, die Gallensäuren wieder aufzunehmen und somit schließt sich der enterohepatische Kreislauf der Gallensäuren.⁴⁴

Entstehung der Gallensäuren aus Cholesterin:

Abbildung 3: Gallensäuresynthese



Quelle: ⁴⁵

Bei der genaueren Untersuchung der Funktion der Gallensäuren im Hinblick auf deren Rolle als Signalmoleküle haben Studien beträchtliche Auswirkungen und Zusammenhänge zum Metabolischen Syndrom gefunden. Dabei besteht die Möglichkeit, diese Erkenntnisse für die Herstellung von Medikamenten zur Vorbeugung von Diabetes mellitus Typ 2, Adipositas oder einer Steatosis hepatis zu entwickeln. Denn Gallensäuren, so zeigte man, nehmen nicht nur Einfluss auf die eigene Synthese und ihren enterohepatischen Kreislauf, sondern sind an der Regulierung der Triglyzerid-, Cholesterin-, Energie- und auch an der Glukosehomöostase beteiligt, als Schlüsselsubstanzen für die Entstehung eines

⁴⁴ {Klinke 2005}

⁴⁵ {Dr. William Walker Christie 2013}

Metabolischen Syndroms.⁴⁶⁻⁴⁷ Im Augenmerk stehen beispielsweise Enzyme, die an der Gallensäuresynthese beteiligt sind, wie CYP7A1 oder CYP27A1.⁴⁸ In Studien bemerkten Forscher einen Anstieg von Hypercholesterinämien bei Personen mit einer CYP7A1-Genmutation.⁴⁹ Gallensäuren sind natürliche Liganden für den Farnesoid X Rezeptor- α (FXR- α) und G-Protein-gekoppelte Rezeptoren wie TGR5. Die dadurch vermittelten modulatorischen Eigenschaften spielen eine Rolle bei immunologischen Prozessen, bei der Entstehung von Gallensteinen, bei Zellproliferation und Apoptose und vielen anderen, teils noch unerforschten Signalkaskaden.⁵⁰⁻⁵¹

CDCA und deren konjugierte Formen gehören zu den wichtigsten und stärksten Aktivatoren des nukleären Rezeptors FXR- α , der hauptsächlich in Leber, Darm, Nieren und Nebennierenrinde gebildet wird und dort die toxische Akkumulation von Gallensäuren hemmt. In der Leber fördert FXR- α die Konjugation von Gallensäuren in den Hepatozyten, wodurch die Zellen sie vermehrt in die Gallengänge abgeben und somit der Gallefluss erhöht wird. In einer französischen Studie hatten Mäuse, denen FXR- α durch genetische Inaktivierung fehlte (FXR-/-), erhöhte Serumspiegel an Triglyzeriden und HDL-Cholesterin. Eine Aktivierung des FXR- α durch Gallensäuren oder künstliche FXR-Agonisten dagegen senkte die Triglyzeridkonzentrationen.⁵²⁻⁵³ Untersuchungen am Menschen sind selten oder meist wenig repräsentativ. In vier Studien mit kleinen Probandengruppen verminderte eine Therapie mit CDCA die Plasmatriglyzeride, jedoch nicht die Konzentrationen des Gesamtcholesterins. Eine größere Studie an 916 Patienten beobachtete einen Anstieg des LDL-Cholesterins unter CDCA-Therapie.⁵⁴

Dass FXR- α ebenfalls im Glukosestoffwechsel eine besondere Stellung einnimmt, wird dadurch deutlich, dass Tiere mit Diabetes mellitus eine geringere FXR-Expression zeigen. Die oben im Text genannten FXR(-/-)-Mäuse wiesen eine

⁴⁶ {Lefebvre 2009}

⁴⁷ {Porez 2012}

⁴⁸ {Porez 2012}

⁴⁹ {Clive R. Pullinger 2002-07-01}

⁵⁰ {Lefebvre 2009}

⁵¹ {Stepanov 2013}

⁵² {Thomas 2008}

⁵³ {Lefebvre 2009}

⁵⁴ {Porez 2012}

beeinträchtigte Glukosetoleranz auf sowie eine geringere Insulinsensitivität, während wiederum eine FXR-Aktivierung in Mäusen mit Diabetes mellitus deren Hyperglykämie und Dyslipidämie verbesserte.⁵⁵ Im Darm bedingt der durch CDCA aktivierte FXR- α einen Anstieg des ilealen Gallensäure-bindenden Proteins I-BABP sowie unter anderem eine Erhöhung des Fibroblasten-Wachstumsfaktors FGF19 und des sog. short-heterodimer-partner-Proteins SHP. Das SHP bindet dann seinerseits an verschiedene andere Rezeptoren, was eine Hemmung des CYP7A1 zur Folge hat. Da CYP7A1, wie bereits erläutert, an der Gallensäuresynthese beteiligt ist, ist letztere somit durch negative Rückkoppelung herunterreguliert. Man kann erkennen, in welchem zentralen Brennpunkt die Gallensäuren stehen und welche Komplexität im Organismus herrscht.

Die meisten dieser Studien und Experimente wurden jedoch an Tieren, überwiegend an Mäusen, durchgeführt, weswegen derlei Tiermodell-Ergebnisse nicht vollkommen auf den Mensch übertragen werden dürfen. Die Untersuchungen geben lediglich Hinweise darauf, was beim menschlichen Organismus in der Zukunft noch erforscht werden muss. Die Zusammensetzung der Gallensäuren in Mäusen ist fundamental anders als die des Menschen und die enterohepatische Gallensäuren-Signalkaskade in Mäusen aktiviert die Transkription des FGF15, beim Menschen jedoch die des FGF19.⁵⁶

In direktem Zusammenhang mit dem Metabolischen Syndrom stehen die Gallensäuren insofern, dass unter anderem gezeigt wurde, dass ein durch FXR- α -Aktivierung hoher Gallefluss positiv mit Leber- und Serumkonzentrationen an LDL korreliert und negativ mit HDL-Konzentrationen und auch Einfluss auf den Triglyzeridmetabolismus hat. Ein erhöhter Gallefluss bedingt zum anderen eine erniedrigte VLDL-Produktion und reduziert Hypertriglyzeridämien.⁵⁷ Diese und weitere Erkenntnisse beispielsweise führten dazu, dass aktuell einige synthetische FXR-Agonisten wie der nichtsteroidale GW4064 an Mäusen und Ratten eingehender auf ihren Einfluss auf Lipid- und Glukosemetabolismus getestet werden.⁵⁸ GW4064 scheint in Mäusen vor Gallensteinbildung zu schützen, vermindert Triglyzerid- und Cholesterinwerte in Plasmen und verbessert in obesen Mausmodellversuchen die

⁵⁵ {Lefebvre 2009}

⁵⁶ {Porez 2012}

⁵⁷ {Thomas 2008}

⁵⁸ {Lefebvre 2009}

Insulinresistenz. Allerdings gibt es in anderen Studien für GW4064 auch einige gegensätzliche Ergebnisse und auch Einschränkungen in der Anwendung bzw. Wirkung wie zum Beispiel eine niedrige Bioverfügbarkeit oder die Toxizität des Stilbenteils des Moleküls.⁵⁹

Auch haben Gallensäuren, wie erwähnt, Einfluss auf den Energiehaushalt. Dies erfolgt FXR-unabhängig über den G-Protein-gekoppelten Rezeptor TGR5.⁶⁰ Die Signalkaskade, die durch Gallensäureaktivierung des TGR5 ausgelöst wird, hat regulatorische Eigenschaften auf eine Typ 2 Deiodinase, durch die daraufhin Schilddrüsenhormone in braunem Fettgewebe und in Muskeln aktiviert werden. Die Bildung von cAMP ist gesteigert genauso wie die Umwandlung des inaktiven Schilddrüsenhormons T4 in das aktive T3. Aktuell wird in der Pharmaindustrie an einem semisynthetischen TGR5-Agonisten, dem so genannten INT-777 gearbeitet.⁶¹ Die Erforschung des TGR5 ergibt ständig neue Hinweise auf bedeutende Einflüsse in Stoffwechselkreisläufe. Eine Aktivierung von TGR5 bedingt nachweislich antiatherosklerotische Effekte sowie eine Optimierung der Glukosetoleranz, wobei hier bisher wiederum allein vom Tiermodell ausgegangen werden muss. Beim Menschen ergab eine Veränderung des TGR5-Genes keinen Hinweis auf verfrühte diabetische Stoffwechsellagen.⁶²

Es gibt natürlich noch etliche andere synthetische TGR5- und FXR-Agonisten, die aktuell hinsichtlich neuer Therapieoptionen für verschiedenste Erkrankungen wie unter anderem die primäre biliäre Zirrhose (PBC), Diabetes mellitus Typ II oder Patienten mit NAFLD in Erprobung sind. Gerade im Bezug auf Patienten mit Diabetes mellitus Typ II gibt es eine sehr neue bedeutende Studie von Lien et al., die zeigt, dass es starke Interferenzen zwischen dem Fett- und dem Kohlehydratstoffwechsel gibt. Wie bereits unter Punkt 1.3. erwähnt, gerät beispielsweise die Fruktose zunehmend in den Vordergrund von Forschungsgruppen im Hinblick auf die Entstehung einer Fettleber, da unter anderem gezeigt werden konnte, dass Fruktose metabolische Auswirkungen in Hepatozyten hat⁶³. Die Hypothese von Lien et al. war, dass AMPK selbst und somit auch AMPK-Aktivatoren,

⁵⁹ {Porez 2012}

⁶⁰ {Lefebvre 2009}

⁶¹ {Porez 2012}

⁶² {Porez 2012}

⁶³ {Basaranoglu 2013}

wie beispielsweise das antidiabetische Medikament Metformin, eine Auswirkung auf die Transkriptionsrate des FXR haben und somit unter anderem den Gallensäurestoffwechsel beeinflussen.⁶⁴ Tatsächlich konnte die Forschungsgruppe zeigen, dass der AMPK-Komplex direkt an FXR bindet und es durch Phosphorylierung hemmt. Zudem ergaben die Untersuchungen mit dem AMPK-Aktivator Metformin, dass es die FXR-Transkriptionsaktivität AMPK-abhängig verringerte und im Tiermodell die Leberschädigung durch eine vorbestehende intrahepatische Cholestase weiter verschlimmerte.

Da Metformin den Gallefluss stört, steigen die Gallensäurekonzentrationen im Plasma an und deren Ausscheidung sinkt. Diese Nebenwirkungen kennt man bereits von Patienten, die Metformin therapeutisch einnehmen: es zeigten sich tendenziell erhöhte Plasma- γ GT-Spiegel⁶⁵, daher ist Metformin bei Leberinsuffizienz kontraindiziert.⁶⁶ Somit interferiert Metformin als AMPK-Aktivator also nicht nur mit dem Kohlenhydratstoffwechsel sondern über die FXR-Kaskade auch mit dem Gallensäure- und damit Fettstoffwechsel.

Derartige Ergebnisse zeigen, dass bei der Suche nach neuen Therapieansätzen, Medikamenten oder Biomarkern zur Früherkennung von Erkrankungen niemals ein Stoffwechselweg isoliert betrachtet werden darf, sondern stets die Zusammenschau aller Vorgänge und Signalkaskaden.

Auch andere Gallensäuren sind bereits Kernpunkte in Studien, wie beispielsweise die zytoprotektive GUDCA. In Ösophaguszellen eines so genannten Barrett's Ösophagus, welche in einem sauren Milieu und in physiologisch relevanten Gallensäurekonzentrationen gehalten wurden, was unter anderem zytotoxische Auswirkungen hat und die DNS schädigt, hemmte die GUDCA diese schädlichen Effekte.⁶⁷

Die Möglichkeiten zur Findung von Biomarkern des metabolischen Syndroms oder damit assoziierter Erkrankungen, die sich in den Stoffwechselwegen der Gallensäuren auftun, sind vielfältig und vielversprechend. Auch in dieser Arbeit wurden die Konzentrationen der einzelnen Gallensäuren gemessen, um mögliche

⁶⁴ {Lien 2014}

⁶⁵ {Lien 2014}

⁶⁶ {Rote Liste® Service GmbH 2014}

⁶⁷ {Goldman 2010}

Zusammenhänge zwischen deren Anstieg oder Abfall mit Parametern zu erkennen, die auf Erkrankungen hindeuten wie Adipositas oder Diabetes mellitus Typ 2.

Jedoch besitzen Gallensäuren auch noch ganz andere Auswirkungen auf den Organismus. In hoher Konzentration zum Beispiel wirken sie zytotoxisch und bedingen somit einige Lebererkrankungen und sind assoziiert mit dem Kolonkarzinom. Die Zytotoxizität ist auf oxidativen Stress und die Einwirkung auf die Signalkaskade der Apoptose zurückzuführen. Außergewöhnlich ist aber, dass die Gallensäuren sowohl oxidativen Schaden und mitochondriale Dysfunktion verursachen können, als auch direkt Rezeptoren aktivieren, die den Zelltod auslösen. Im starken Gegensatz dazu fiel bemerkenswerterweise auf, dass die hydrophile UDCA sowie auch die TUDCA, beides tertiäre Gallensäuren, eine potente Apoptose-inhibierende Wirkung besitzen und deshalb zytoprotektive Eigenschaften haben. Die UDCA wurde bisher in der Therapie von Cholesterin-Gallensteinen und bei primärer biliärer Zirrhose eingesetzt. Sie vermindert die Cholesterinsättigung der Galle durch Hemmung der Cholesterinresorption im Darm und Senkung der Cholesterinsekretion in die Galle.⁶⁸ Nun ist aber auch bekannt, dass UDCA den Zelltod von Hepatozyten verhindert und die Cholangiozyten gegen hydrophobe zytotoxische Gallensäuren wie die GCDCA oder die TCDCA schützt. Auch der mitochondrialen Dysfunktion wird durch TUDCA stabilisierend entgegengewirkt.⁶⁹

1.4.3. Apolipoproteine

Apolipoproteine sind Bestandteile von Lipoproteinen und dienen unter anderem als Membranstabilisatoren, dadurch, dass sie amphiphil sind. Jedes von ihnen hat bestimmte Funktionen oder Eigenschaften wie zum Beispiel die Aktivierung oder Inhibierung gewisser Lipasen oder Transferasen zur Verstoffwechslung von Fetten. Dadurch bekommen die Apolipoproteine eine große Bedeutung in Bezug auf Früherkennung von Fettstoffwechselstörungen, da sie leicht im Blut zu messen sind und sich Abweichungen ihrer Konzentrationen von der Norm direkt im Organismus widerspiegeln.

⁶⁸ {Fachinfo Service 2012}

⁶⁹ {Amaral 2009}

Tabelle 4: Vorkommen und Funktion der wichtigsten Apolipoproteine

Apolipoprotein	Lipoprotein	Molekülmasse [kDa]	Funktion
A I	HDL	28	Aktivator der LCAT
A II	HDL	17	Strukturelemente
A IV	HDL	46	Aktivator der LCAT und des CETP
B100	VLDL, LDL	549	Ligand des B-Rezeptors
B48	Chylomikronen	265	Strukturelement
C I	HDL, VLDL	7	Aktivator der LCAT
C II	HDL, VLDL	8,5	Aktivator der LPL
C III	HDL, VLDL	8,9	Unbekannt
D	HDL	21	Aktivator der LCAT, Strukturelement
E	HDL, VLDL, (LDL)	39	Ligand des E-Rezeptors

Quelle: ⁷⁰, S.618, sowie Ergänzung aus ⁷¹

Das Apolipoprotein B48 wird ausschließlich im Epithel des Dünndarms produziert. Es ist ein Strukturprotein der Chylomikronen und wird, anders als die meisten Lipoproteine, in den Chylomikronen-Remnants zur Leber transportiert, dort endozytiert und abgebaut. Seine Besonderheit ist, dass es nicht von einem Lipoprotein auf ein anderes übertragbar ist, wie es bei den meisten anderen Apolipoproteinen der Fall ist. Das ApoB48 ist bei Patienten mit dem metabolischen Syndrom erhöht, es korreliert stark positiv mit Triglyzeriden und mit HOMA-IR, einem Marker für Insulinresistenz.⁷²

Strukturell nahezu identisch zum ApoB48 ist das ApoB100, denn beide entstehen aus dem selben Gen, dem APOB, mit dem Unterschied, dass die intestinale mRNA gewebsspezifisch modifiziert wird und somit aus einem Transkript zwei verschiedene

⁷⁰ {Löffler-Petrides 2003}

⁷¹ {Orsó 2007}

⁷² {Kinoshita 2009}

Proteine hervorgehen: das leberspezifische ApoB100 und das darmspezifische ApoB48. Das ApoB48 besteht somit aus den 2152 aminoterminalen Aminosäuren von ApoB100.⁷³

Das ApoB100 ist Bestandteil von Chylomikronen, VLDL und Hauptbestandteil des low-density-lipoproteins (LDL) ist. Beim Umbau der Chylomikronen in der Leber zu triglyzeridreichen VLDL-Partikeln, wird ApoB100 benötigt. Selbst nach Abbau von Triglyzeriden aus den VLDL und Umwandlung in intermediate-density-lipoproteins (IDL) und dann in LDL bleibt das ApoB100 stets erhalten und wechselt ebenso wenig wie das ApoB48 zwischen verschiedenen Lipoproteinen hin und her.⁷⁴

Andere Apolipoproteine, wie ApoAI, ApoAII, ApoCII, ApoCIII oder ApoE wechseln jedoch zwischen Chylomikronen, VLDL, LDL, IDL oder HDL hin und her. In ihrer Gesamtheit werden sie alle zur Cholesterin- und Lipidverdauung benötigt und sind assoziiert mit Arteriosklerose und metabolischem Syndrom, weswegen sie in dieser Arbeit eingehender untersucht wurden.⁷⁵ Das ApoB100 spielt zum Beispiel eine wichtige Rolle bei der Diagnose der familiären kombinierten Hyperlipidämie (FCHL). Die FCHL ist eine polygenetisch bedingte Fettstoffwechselstörung, von der ca. 1-3% der Bevölkerung betroffen sind. Diese Erkrankung ist häufig mit Insulinresistenz, arterieller Hypertonie und metabolischem Syndrom kombiniert und mit einem erhöhten Risiko für eine vorzeitige KHK assoziiert, weswegen eine frühzeitige Diagnosestellung bei Betroffenen sehr wichtig ist. Diagnoseweisend ist ein charakteristisch veränderter Lipidstatus, bei dem vor allem eine Hypertriglyzeridämie besteht und das ApoB100 sowie sdLDL erhöht sind.⁷⁶ Folgende Auflistung zeigt die Charakteristika bei Personen mit FCHL im Nüchternzustand⁷⁷⁻⁷⁸:

- erhöhtes Cholesterin und/oder erhöhte Triglyzeride
- erhöhte triglyzeridreiche Lipoproteine, vor allem aber VLDL
- erhöhte IDL, vor allem solche, die weniger Triglyzeride und mehr Cholesterin enthalten als typische VLDL
- erhöhte sdLDL

⁷³ {Assmann 2006}

⁷⁴ {Löffler-Petrides 2003}

⁷⁵ {Löffler-Petrides 2003}

⁷⁶ {Xiao 2011}

⁷⁷ {Mata 2014}

⁷⁸ {Xiao 2011}

- ein erhöhtes ApoB100 und
- ein typischerweise nur leicht vermindertes HDL-Cholesterin

Die Pathogenese der FCHL hat unter anderem entwicklungsgeschichtliche Hintergründe. Das ApoB100 ist ein so genanntes „housekeeping“-Gen, was bedeutet, dass vom Organismus konstant hohe ApoB100-Level in den Hepatozyten aufrechterhalten werden, um bei Fettaufnahme sofort eine VLDL-Bildung zur Fettspeicherung zu ermöglichen.⁷⁹

1.4.4. Fetuin-A

Das zu den Fetuinen gehörende, in der Leber gebildete Fetuin-A ist ein Blutprotein, welches für den Transport von Molekülen und deren Verfügbarkeit im Blutkreislauf zuständig ist. Es reguliert den Kalziumhaushalt und fungiert als ein wichtiger Inhibitor von ektopischen Kalzifizierungen wie es beispielsweise bei der Arteriosklerose in den Gefäßwänden der Fall ist. Durch Studien fand man heraus, dass ein erniedrigter Fetuin-A-Spiegel bei Langzeitdialyse-Patienten positiv mit erhöhtem CRP, höherer kardiovaskulärer Mortalität, vaskulärer sowie valvulärer Verkalkung und Arteriosklerose assoziiert war.⁸⁰ Im Gegensatz dazu waren in einer anderen Studie bei Patienten mit metabolischem Syndrom und Insulinresistenz die Fetuin-A-Konzentrationen erhöht und man konnte außerdem belegen, dass Personen mit hohen Fetuin-A-Konzentrationen nahezu unabhängig von anderen Risikofaktoren wie Taillenumfang, BMI, Alkoholabusus, Diabetes mellitus oder Hypertonie, ein signifikant höheres Risiko für Myokardinfarkt und ischämischen Insult hatten als die Vergleichsgruppe mit niedrigeren Fetuin-A-Spiegeln.⁸¹ Auch die Ergebnisse der Potsdamer Langzeitstudie EPIC (European Prospektive Investigation into Cancer and Nutrition) sprechen dafür, dass es einen kausalen Zusammenhang zwischen Fetuin-A-Spiegeln im Blut und Myokardinfarktrisiko gibt. Hier wurden insgesamt 27.548 erwachsene Probanden aus Potsdam hinsichtlich ihrer Ernährung und ihres Lebensstils untersucht. Auch hier hatten die Probanden mit den höchsten Fetuin-A-Werten ein erhöhtes Myokardinfarktrisiko (3,26fach) und Apoplexrisiko (3,78fach).⁸²⁻⁸³ Eine ganz aktuelle Studie vom Januar 2014 greift diese Kontroverse bezüglich

⁷⁹ {Xiao 2011}

⁸⁰ {Ketteler 2003}

⁸¹ {Weikert 2008}

⁸²⁻⁸³ {Dr. Gisela Olias 15.09.09}

der Auswirkungen des Fetuin-A auf Arteriosklerose und andere vaskuläre Risiken auf. Demzufolge korreliert das Fetuin-A zwar mit Insulinresistenz, Adipositas und NAFLD, fungiert aber als protektiver Faktor in Bezug auf Arteriosklerose.⁸⁴

Da also das Fetuin-A nachweislich im Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom steht, aber noch nicht gänzlich geklärt ist, ob negativ oder positiv, wurde es auch in dieser Studie gemessen und auf eventuelle Gemeinsamkeiten hin mit Probanden mit metabolischem Syndrom untersucht. Möglicherweise könnte es eine gute Vorhersagekraft für kardiovaskuläre Erkrankungen haben, die aktuelle Datenlage lässt noch keine definitiven Aussagen darüber zu.

1.5. Eisenstoffwechsel

Eisen kommt im Körper in verschiedenen Formen und in verschiedenen Kompartimenten vor. Die Verteilung setzt sich wie folgt zusammen:

Tabelle 5: Eisenverteilung im Körper

Im Hämoglobin	66,1%
Als Speichereisen an Ferritin oder Hämosiderin gebunden	18,8%
Als Nicht-Hämenzym-Eisen	10%
Im Myoglobin	4,7%
Als Transporteisen im Plasma an Transferrin gebunden	0,2%
In eisenhaltigen Enzymen	0,2%

Quelle:⁸⁵

Ein Eisenbedarf von etwa 2-5 mg pro Tag kann normalerweise über die Nahrung ersetzt werden. Lediglich wenn viel Hämoglobin verloren geht, wie es bei Blutungen zum Beispiel durch Magen- oder Duodenalulzera der Fall sein kann, entsteht ein Eisenmangel. Allerdings kann dann die Eisenresorption im Darm durch die Mucosazellen von normalerweise etwa 10% auf bis zu 20% gesteigert werden.⁸⁶⁻⁸⁷ Ein gestörter Eisenstoffwechsel im Sinne einer Überladung oder eines Mangels geht

⁸³ {Dr. med. Karin Wilbrand 22.1.2009}

⁸⁴ {Vörös 2014}

⁸⁵ {Löffler-Petrides 2003}

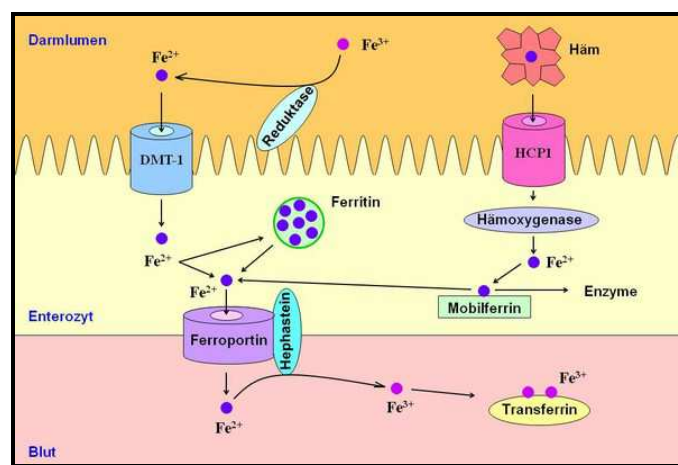
⁸⁶ {Herausgegeben von A. Domke, R. Groflklaus, B. Niemann, H. Przyrembel, K. Richter 2004}

⁸⁷ {John W. Adamson, Manfred Dietel, Joachim Dudenhausen, Norbert Suttrop 2003}

mit weiteren Erkrankungen einher, deren Zusammenhänge im Folgenden eingehender untersucht werden sollen.

Der Weg des Eisens aus der Nahrung in den Körper ist kompliziert und mit vielen Transportproteinen sowie Rezeptoren verbunden. In der Nahrung existiert es meist als dreiwertige Form, wird aber bereits im Magen in die besser resorbierbare zweiwertige Form umgewandelt. Für die Aufnahme in die Mucosazelle aus dem Darmlumen sind bestimmte Eisentransporter verantwortlich, die nachfolgend näher erläutert werden sollen.

Abbildung 4: Eisenresorption



Quelle: ⁸⁸

Intrazellulär wird das Eisen entweder als Depoteisen an Ferritinmoleküle gebunden oder aber mittels Mobilferrin zur basolateralen Membran gebracht, wo es dann über einen Metalltransporter in den Blutkreislauf abgegeben wird. Im Plasma ist das Eisen an das Transportprotein Transferrin gebunden. ⁸⁹ Es spielen jedoch noch viele weitere Moleküle eine Rolle im Eisenstoffwechsel, einige davon werden im Rahmen der Arbeit näher erläutert, weil sie Hinweise darauf geben, mit Stoffwechselstörungen wie beispielsweise dem Diabetes mellitus oder dem Metabolischen Syndrom als Ganzes assoziiert zu sein.

1.5.1. Hepcidin

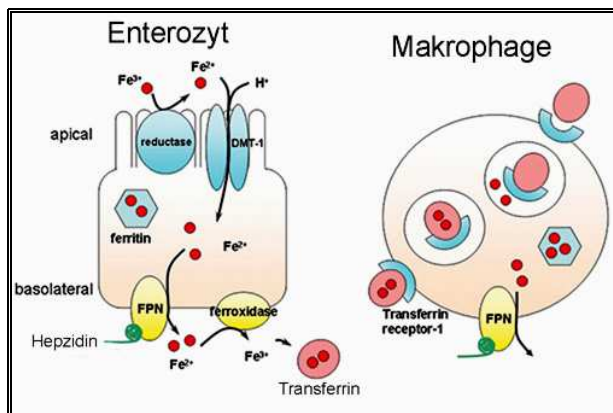
Hepcidin ist ein Peptid, das zum größten Teil in der Leber produziert wird. Es spielt im Eisenstoffwechsel eine zentrale Rolle. Durch Hepcidin und seine Bindung an den

⁸⁸ {Jan Hastka, Hermann Heimpel, Georgia Metzgeroth April 2011}

⁸⁹ {Löffler-Petrides 2003}

Eisenexporteur Ferroportin-1 kann weniger Eisen aus intrazellulären Eisenspeichern freigesetzt werden.⁹⁰⁻⁹¹

Abbildung 5: Die Rolle des Hepcidin



FPN: Ferroportin.

Hepcidin bindet an das membranständige Ferroportin-1, welches für den Export von Eisen von intra- nach extrazellulär zuständig ist und blockiert diesen Schritt. Damit wird die Eiseneinlagerung durch Hepcidin gefördert.

Quelle:⁹²

Da Eisen ein Bestandteil des sauerstofftransportierenden Hämoglobins der Erythrozyten, des Myoglobins und der Cytochrome, Katalasen und Peroxidasen ist, kommt ihm und damit auch dem Hepcidin eine außerordentliche Bedeutung zu. Die regulatorischen Eigenschaften des Hepcidins sind wichtig, da einerseits bei Eisenüberschuss Eisenionen im Blut freie Radikale bilden können, die toxisch wirken und eine chronische Überladung der Zellen zu Funktionsstörungen wie Hämosiderosen oder Hämochromatosen führen kann. Mögliche Folgen sind Leberzellschädigung, Kardiomyopathie, Arthritis oder Diabetes mellitus.⁹³⁻⁹⁴ Aufgrund der Tatsache, dass bei den meisten genetisch bedingten Erkrankungen mit pathologischer Eisenüberladung eine Mutation im sogenannten HFE-Gen vorliegt, untersuchte man die Funktionen und Signalkaskaden dieses Gens eingehender bezüglich der Mechanismen zur Regulierung der Hepcidinspiegel. Es zeigte sich, dass die HFE-Mutation bei der hereditären Hämochromatose eine Beeinträchtigung der hepatischen Hepcidintranskription verursacht.⁹⁵ Das HFE-Gen und dessen Produkt, ein atypisches MHC-Klasse I-Protein, unterliegen mehreren Signalkaskaden, unter anderen der Bmp/Smad-Signalkaskade. Diese scheint ein

⁹⁰ {Huang 2013}

⁹¹ {Vujić 2014}

⁹² {Judith Robens October 2010}

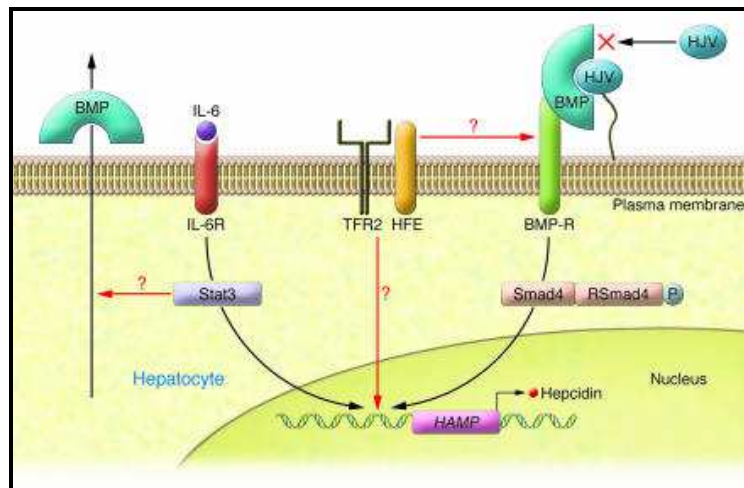
⁹³ {Ivana De Domenico 2007-07-02}

⁹⁴ {Viatte 2009}

⁹⁵ {Vujić 2014}

Weg zu sein, die Hepcidinkonzentration zu regulieren. Denn bei verminderter Aktivität des Bmp/Smad-Signalweges durch ein Defizit an HFE waren die Hepcidinspiegel erniedrigt und die Eisenspeicher pathologisch erhöht.⁹⁶

Abbildung 6: Die Regulation der Hepcidintranskription über den Bmp/Smad-Signalweg



Quelle: ⁹⁷, Figure 2

Was Vujčić et al. am Tiermodell ebenfalls zeigen konnten, war, dass Mäuse, die einen selektiven HFE-Mangel in intestinalen Zellen hatten, an keinerlei Eisenspeicherdisregulation litten, während die Mäuse mit einem selektiven HFE-Mangel in Hepatozyten erniedrigte Hepcidinlevel hatten und eine unkontrollierte Eisenaufnahme und Akkumulation in der Leber aufwiesen. Dies gab einen wichtigen Hinweis dafür, dass sich die Eisenregulation wohl isoliert in der Leber abspielt, obwohl bisher die Annahme bestand, Enterozyten hätten eine gewisse Barrierefunktion für die Eisenaufnahme und somit eine gewichtige Rolle in der Eisenhämostase.⁹⁸

Aber nicht nur bei der genetisch bedingten Hämochromatose sind die Eisenspeicher in der Leber pathologisch erhöht, sondern auch bei anderen Erkrankungen wie zum Beispiel der non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD, Nichtalkoholische Fettleber). Es ist bereits bekannt, dass bei etwa einem Drittel aller Patienten mit NAFLD die Eisenspeicher erhöht sind, was im Englischen als *hepatic iron overload* bezeichnet wird. Dieser Eisenüberschuss bedingt eine erhöhte Ferritinkonzentration sowie nach neuesten Erkenntnissen auch erhöhte Hepcidinspiegel. In einer Studie von 2012

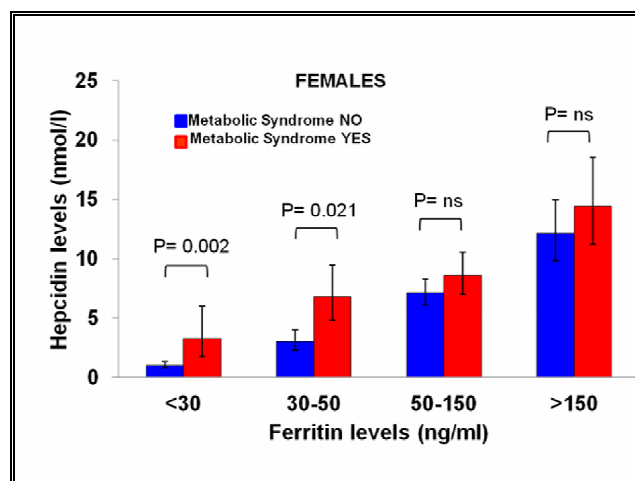
⁹⁶ {Vujčić 2014}

⁹⁷ {Ivana De Domenico 2007-07-02}

⁹⁸ {Vujčić 2014}

konnte erstmals bewiesen werden, dass eine chronische Hyperhepcidinämie ein neues besonderes Merkmal für das metabolische Syndrom darstellt. Die Konzentrationen an Hepsidin stiegen linear mit der Anzahl an Risikofaktoren für das metabolische Syndrom an. Dabei verhielten sich die Ferritinkonzentrationen immer genauso wie die Hepsidinkonzentrationen. Die stärkste Assoziation mit Hepsidin hatte nachweislich der Ferritinspiegel, was ein wichtiger Hinweis für weitere Untersuchungen sein könnte. Im Hinblick auf die Früherkennung des metabolischen Syndroms zum Beispiel wäre es daher denkbar, dass nur aus der Kombination der Konzentrationen von Ferritin und Hepsidin auf die Erkrankung geschlossen werden könnte.⁹⁹

Abbildung 7: Hepsidin- und Ferritinkonzentrationen mit und ohne metabolischem Syndrom



Quelle: ¹⁰⁰, Figure S4

1.5.2. Ferritin

Wie schon im Abschnitt 1.5.1 erwähnt, hatte man beobachtet, dass das Risiko, einen Diabetes mellitus zu entwickeln, auch bei Patienten mit erhöhten Ferritinspiegeln erhöht war und man begann, unter anderem die Zusammenhänge des Eisenstoffwechsels mit Glukosestoffwechselstörungen zu untersuchen. Somit wurde auch das Ferritin, als Speicherprotein des Eisens, zum Mittelpunkt einiger Studien.

In einer interessanten italienischen Arbeit konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Nichtalkoholischer Fettleberhepatitis (NASH) oftmals erhöhte Ferritinkonzentrationen und somit größere Eisenspeicher sowie eine höhere Anfälligkeit für Gefäßschäden

⁹⁹ {Martinelli 2012}

¹⁰⁰ {Martinelli 2012}

hatten. Man fand heraus, dass der durch Eisenüberschuss erhöhte Hepcidinspiegel und das dann in Makrophagen zurückgehaltene Eisen oxidativen Stress verursacht und die Umwandlung der Makrophagen zu Schaumzellen begünstigt. Da Schaumzellen einen großen Teil von atherosklerotisch veränderten Gefäßen ausmachen, gilt daher für Menschen, die an Nichtalkoholischer Fettleberhepatitis leiden, der Ferritinspiegel als unabhängiger Vorhersagewert für Gefäßschäden.¹⁰¹

Auch mit Diabetes mellitus Typ 2 scheinen hohe Eisenspeicher vergesellschaftet zu sein, da Patienten, die an Hämochromatose leiden, also meist erblich bedingte chronisch erhöhte Eisenkonzentrationen im Körper haben, weitgehend einen Diabetes mellitus entwickeln. Nun entsteht die Frage, ob gesunde Menschen mit zu hohem Eisengehalt, die aber nicht an Hämochromatose erkrankt sind, ebenso gehäuft Diabetes haben. In den USA wurde von knapp 33000 Frauen die Ferritinkonzentration und das Verhältnis zwischen Transferrinrezeptoren und Ferritin im Zusammenhang mit dem Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 gemessen. Unter Beachtung anderer bekannter Risikofaktoren für Diabetes wie Alkoholabusus, BMI usw., ergab die Studie eine signifikante Korrelation zwischen dem Risiko für Typ 2 Diabetes mellitus und hohen Eisenspeichern, festgemacht an einer erhöhten Ferritinkonzentration und einem erniedrigten Verhältnis von Transferrinrezeptoren zu Ferritin.¹⁰²

Die Arbeitsgruppe um Jung-Su Chang beschäftigte sich mit den Serumferritinspiegeln von 2654 Personen und dem möglichen Zusammenhang der Werte zum Metabolischen Syndrom. Die Ergebnisse zeigten eindeutig eine positive Korrelation zwischen hohen Serumferritinkonzentrationen und dem Metabolischen Syndrom, unabhängig von Faktoren wie Alter, BMI, Eisenstatus, Geschlecht, Lifestyle oder der Familienanamnese für chronische Erkrankungen. Ebenso positiv korrelierten die Ferritinspiegel mit dem Nüchtern-Blutzucker. Je höher der Serumferritinspiegel bei den Probanden war, desto höher war das Risiko, erhöhte Nüchtern-Blutglukosespiegel zu entwickeln. Auch andere Forschungsgruppen konnten den Zusammenhang beweisen: das Risiko, einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln erhöhte sich um 3,26 und das Risiko, am metabolischen Syndrom zu

¹⁰¹ {Valenti 2011}

¹⁰² {Jiang 2004}

erkranken um 2,8 bei Patienten mit Serumferritinwerten der höchsten Quartile im Gegensatz zu jenen mit Ferritinwerten der niedrigsten Quartile.¹⁰³

Zusätzlich ist Ferritin ein Akute-Phase-Protein, weswegen es auch bei immunologisch entzündlichen Prozessen eine Rolle spielt. Bei Autoimmunerkrankungen wie Rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematoses oder auch dem Antiphospholipidsyndrom sind die Ferritinspiegel erhöht. Bei Patienten, die an einer dieser Krankheiten litten, wurde zunehmend über ein so genanntes macrophage-activation-syndrome (MAS) berichtet, einer erworbenen Form von Hämophagozytose mit Hyperinflammation, welches charakteristischerweise enorm hohe Ferritinspiegel aufweist.¹⁰⁴

Dass entzündliche Prozesse bei atherosklerotischen Veränderungen mitwirken, ist bereits seit längerem bekannt. Man versucht nun gezielt, Marker zu entwickeln, die den Entzündungsherd an Gefäßwänden frühzeitig anzeigen. Eine US-amerikanische Studie konnte durch die Modifizierung eines Ferritin-Nanopartikels diesen als Marker für atherosklerotische Veränderungen und Gefäßschäden einsetzen. Da in atherosklerotischen Plaques, hauptsächlich in Makrophagen, erhöhte Ferritinspiegel messbar sind, konnte eben dieser Marker besagte Gefäßschäden in vivo anzeigen. Zudem stellte man fest, dass erhöhte Ferritinkonzentrationen in diesen Plaques assoziiert waren mit deren Ruptur und mit proinflammatorischen Zytokinen.¹⁰⁵

Somit haben wir uns auch in dieser Arbeit mit Hepcidin und Ferritin beschäftigt, da es in Zukunft als diagnostischer Marker für das metabolische Syndrom, chronische Erkrankungen wie Hämochromatosen, Diabetes, rheumatoide Arthritis oder Arteriosklerose dienen könnte.

1.5.3. Hämoglobin

Alte oder geschädigte Erythrozyten werden vor allem in der Milz und zu einem geringen Anteil durch Phagozytose in der Leber abgebaut. Die freiwerdenden Aminosäuren beim Globinabbau und das Eisen stehen dem Körper erneut zur Biosynthese zur Verfügung. Das Porphyringerüst des Häms wird zu Bilirubin abgebaut. Damit es über die Galle ausgeschieden werden kann, muss es von der

¹⁰³ {Chang 2013}

¹⁰⁴ {Rosário 2013}

¹⁰⁵ {Terashima 2011}

Leber zunächst konjugiert werden. Dafür wird sämtliches im Körper abzubauenendes Bilirubin an Albumin gebunden und über den Blutkreislauf zur Leber transportiert.¹⁰⁶

Warum nun das Hämoglobin und der Hämoglobinabbau hinsichtlich Leberstoffwechsel und Fettstoffwechsel im Allgemeinen eine so gewichtige Rolle einnehmen, belegen einige Studien. Die Forschungsgruppe um Wu S. konnte zeigen, dass Erythrozyten und Hämoglobin in großem Zusammenhang mit dem Metabolischen Syndrom stehen und dass beide Parameter sowie der Hämatokrit mit Adipositas, Hypertonie und Dyslipidämie assoziiert sind.¹⁰⁷ Weiterhin fanden Kowalczyk et al. heraus, dass die Funktion der Erythrozyten als Sauerstoffträger und deren Affinität zu Sauerstoffradikalen möglicherweise Risikofaktoren wie Atherosklerose, deren Pathomechanismen unter anderem über oxidativen Stress ablaufen, begünstigt.¹⁰⁸

Deshalb könnten Erythrozyten oder Hämoglobinwerte als Prädiktoren für ein erhöhtes Risiko für das Metabolische Syndrom fungieren. Aus diesem Grund und ferner aufgrund der trotz allem geringen Datenlage bezüglich dieser Zusammenhänge wurde in dieser Arbeit eine mögliche Korrelation zwischen Erythrozyten sowie Hämoglobin und anderer Risikofaktoren für das Metabolische Syndrom untersucht.

Eine andere Signalkaskade bietet das freie Hämoglobin. Freies Hämoglobin entsteht erst dann, wenn durch Mikro- oder Makrohämolyse frei gewordenes Hämoglobin die Bindungskapazitäten des plasmatischen Haptoglobins überschreitet. Die Ursachen für eine Hämolyse sind vielfältig, oftmals sind es angeborene Erkrankungen wie die Sichelzellanämie, aber auch Gefäßveränderungen können mechanisch eine Hämolyse auslösen. Beispielsweise kann eine Atherosklerose bei kardiovaskulären Erkrankungen eine Dysfunktion des Endothels verursachen oder aber auch inflammatorische Prozesse sowie oxidativer oder metabolischer Stress können eine Ursache dafür sein.¹⁰⁹ Dabei spielt das freie Hämoglobin eine entscheidende Rolle. Es reagiert mit dem starken Vasodilatator Stickstoffmonoxid (NO), wobei dieser verbraucht wird, und zwar etwa 1000fach schneller als es beim intraerythrozytären Hämoglobin der Fall ist. Der gesteigerte NO-Verbrauch verhindert eine adäquate

¹⁰⁶ {Löffler-Petrides 2003}

¹⁰⁷ {Wu 2013}

¹⁰⁸ {Kowalczyk 2012}

¹⁰⁹ {Vinci 2013}

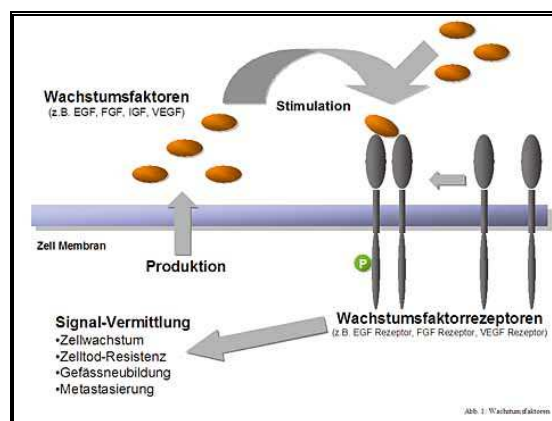
Vasodilatation und führt somit umgekehrt zu einer schweren Vasokonstriktion mit hypertensiven Auswirkungen.¹¹⁰

Einen engen Bezug zum Diabetes mellitus hat außerdem die Eryptose. Eryptose ist eine Form, defekte oder infizierte Erythrozyten abzubauen, noch bevor eine Hämolyse stattfindet.¹¹¹ Ohne, dass die Erythrozytenmembran rupturiert und dadurch intrazelluläre Bestandteile freigesetzt werden würden, wird durch Zellschrumpfung auf der Erythrozytenoberfläche Phosphatidylserin exponiert. Phagozyten erkennen solche eryptotischen Zellen, nehmen diese auf und bauen sie ab.¹¹² Es gibt einige Trigger für die Eryptose, wie beispielsweise die Niereninsuffizienz, Malaria oder Sichelzellanämie, aber auch Diabetes mellitus oder oxidativer Stress im Gewebe können eine gesteigerte Eryptose auslösen, weswegen sie bei der Erforschung des metabolischen Syndroms und der Diabetes eine wichtige Rolle spielt.¹¹³

1.6. Wachstumsfaktoren

Es gibt viele verschiedene Wachstumsfaktoren und immer wieder werden neue entdeckt. Sie nehmen eine grundlegende Funktion in der Zellproliferation und Zelldifferenzierung ein und bieten dabei Angriffspunkte für viele therapeutische Zwecke.

Abbildung 8: Wachstumsfaktoren



Quelle: ¹¹⁴

¹¹⁰ {Vinchi 2013}

¹¹¹ {Lang 2012}

¹¹² {Lang 2012}

¹¹³ {Lang 2012}

¹¹⁴ {Prof. Dr. Helmut Friess und Dr. Jörg Kleeff 2005}

1.6.1. VEGF

Der vascular endothelial growth factor (VEGF) ist ein sehr interessantes Molekül, weil es einerseits noch sehr wenig erforscht ist und andererseits aber große Hoffnung auf künftige bedeutende Erkenntnisse in Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom und dessen Früherkennung zulässt. VEGF ist einer der wichtigsten Faktoren und Regulatoren der Angiogenese, weswegen er bisher hauptsächlich im Hinblick auf therapeutische Maßnahmen von kardiovaskulären ischämischen sowie vaskulären Erkrankungen des Auges, wie bei der Makuladegeneration untersucht wurde. Auch in der Therapie von stark vaskularisierten Tumoren findet es Anwendung.¹¹⁵

Einen Hinweis, VEGF als ein Früherkennungsmerkmal in der Pathogenese von Atherosklerose und metabolischem Syndrom verwenden zu können, geben ein paar wenige Studien, die VEGF in der Regulation von Vasa-Vasorum-Neovaskularisation untersucht haben. Die Ursachen für eine Neovaskularisation in atherosklerotisch veränderten Gefäßen sind primär die lokale Hypoxie und Inflammation, die angiogene Faktoren wie VEGF oder FGF anlocken und aktivieren.¹¹⁶ Gössl et al. konnte am Tiermodell unter hypercholesterinämischen Bedingungen bereits eine koronare Vasa-Vasorum-Neovaskularisation feststellen, noch bevor histopathologisch eine Koronaratherosklerose diagnostiziert werden konnte. Außerdem war diese Neovaskularisation assoziiert mit einer Konzentrationserhöhung von angiogenen Zytokinen wie eben zum Beispiel dem VEGF.¹¹⁷ Daher könnten Risikofaktoren für das metabolische Syndrom bereits vor Ausbildung von klinischen Symptomen erkannt und behandelt werden. Möglicherweise trägt sogar die VEGF-regulierte Angiogenese der Vasa-Vasorum zur weiteren Gefäßwandverdickung und beschleunigtem Remodelling bei, was in einem Circulus vitiosus enden kann und deshalb ein frühstmögliches therapieren so wichtig macht.

Trotz allem ist die medizinische Effizienz noch zu wenig erforscht und nur unzureichend bewiesen. Deshalb müssen weitere Studien durchgeführt werden, die sich mit der Wirkung von VEGF beschäftigen. Möglicherweise stellt es einen Biomarker dar, durch dessen Messung man eine Tendenz oder eine Risikoerhöhung für die Entwicklung von Arteriosklerose, Hypertonus oder Diabetes mellitus frühzeitig

¹¹⁵ {Ylä-Herttuala 2007}

¹¹⁶ {Pelisek 2012}

¹¹⁷ {Gössl 2009}

prognostizieren kann. Es gibt nur wenige Studien, die zeigen konnten, dass VEGF in direktem Zusammenhang zum metabolischen Syndrom oder zu Diabetes mellitus steht. Die Forschungsgruppe um Jesmin ist eine von wenigen, die unter einem Kollektiv von 1802 Frauen und nach bestmöglicher Ausschaltung von Störfaktoren eine signifikante positive Korrelation zwischen Plasma-VEGF-Konzentrationen und Blutglukose ($p=0,019$) sowie zwischen VEGF-Plasmaspiegeln und dem BMI ($p=0,007$) zeigen konnte. Zusätzlich gelang der Nachweis einer direkten Proportionalität von VEGF-Konzentrationen zu Komponenten des metabolischen Syndroms. Diese Studie bedeutet einen Durchbruch in der Forschung um den Wachstumsfaktor VEGF.¹¹⁸

1.6.2. FGF19

Das zur Familie der Fibroblasten-Wachstumsfaktoren gehörende FGF19 wird im Ileum gebildet und seine Synthese wird vom Farnesoid-Rezeptor FXR, in zeitlicher Abhängigkeit zur Nahrungsaufnahme und zur Gallensäureausschüttung, reguliert.¹¹⁹ Nach etwa drei Stunden postprandial steigt die Konzentration des FGF19 daher an.¹²⁰ Der Wachstumsfaktor beeinflusst viele Stoffwechselkreisläufe des Körpers. Beispielsweise reduziert er die CYP7A1-Expression in der Leber und beeinflusst somit den Gallensäurekreislauf sehr stark.¹²¹ Bei Mäusen geschieht dies zum einen über eine negative Rückkopplung in der Leber über eine FXR-Modulierung, zum anderen gibt es im Darm einen Signalweg für eine weitere, SHP-unabhängige negative Rückkopplung über den Rezeptor FGFR4 (siehe Abbildung 9).¹²² Man nimmt an, dass beim Menschen dieselben Signalkaskaden, jedoch mit FGF19 anstelle von FGF15 ablaufen.

¹¹⁸ {Jesmin 2013}

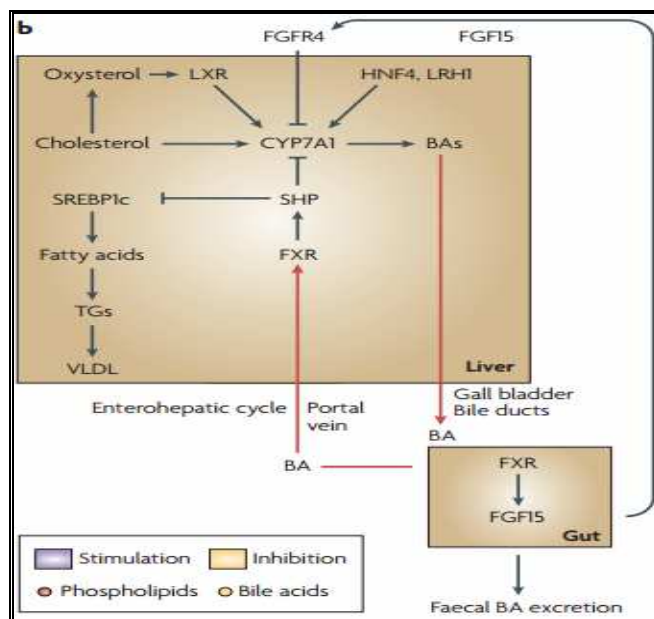
¹¹⁹ {Kir 2011}

¹²⁰ {Kir 2011}

¹²¹ {Thomas 2008}

¹²² {Thomas 2008}

Abbildung 9: Hemmung der Gallensäuresynthese über FGFR4



Intestinale Signalkaskade im Mausmodell: eine FXR- α -vermittelte Induktion des FGF15 stellt einen SHP-unabhängigen Weg dar, in der Leber über FGFR4 die Gallensäuresynthese zu hemmen.

Quelle: {Thomas 2008}

In einer Studie an Mäusen mit Diabetes mellitus bewirkte FGF19 zudem eine Senkung des Glukosespiegels und der Triglyzeride im Serum.¹²³ Bedeutend ist auch der Einfluss auf die Proteinsynthese. Man konnte nachweisen, dass nach Injektionen mit FGF19 die Gesamtproteinsynthese in Mäusen um 18% und die de novo Albuminsynthese sogar um 40% anstieg. Die Forschungsgruppe um Kir S. konnte am Mausmodell auch feststellen, dass FGF19 den Glykogengehalt der Leber im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollmäusen stark erhöht und zugleich jedoch weder Einfluss auf Cholesterin- oder Triglyzeridwerte in der Leber zeigt noch die Insulin- oder Glukagonkonzentrationen im Plasma verändert.¹²⁴ Diese Ergebnisse ließen die Forscher vermuten, dass FGF19 unabhängig vom Insulinstoffwechsel direkt auf die Leber wirkt. Der Wachstumsfaktor ermöglicht also eine Erhöhung der Glykogensyntheseaktivität ohne aber in die Lipogenese einzugreifen. Diese Eigenschaften könnten neue Behandlungsmethoden anstelle einer Insulintherapie darstellen.¹²⁵ Die Forschungsgruppe um Barutcuoglu beschäftigte sich ebenfalls mit FGF19 im Hinblick auf die Wirkung dessen auf Diabetiker mit metabolischem Syndrom. Sie fand heraus, dass der Wachstumsfaktor negativ mit dem BMI, Triglyzeriden, CRP und HbA1c korreliert und die FGF19-Konzentrationen waren bei

¹²³ {Kir 2011}

¹²⁴ {Kir 2011}

¹²⁵ {Kir 2011}

Diabetikern mit metabolischem Syndrom erniedrigt, weswegen durch diesen Faktor eventuell eine Früherkennung für Risikofaktoren des metabolischen Syndroms möglich ist.¹²⁶

1.6.3. FGF21

Auch FGF21 gehört zu den Fibroblasten-Wachstumsfaktoren und hat damit unter anderem mitogene Eigenschaften und ist wichtig für das Zellüberleben. Seit einiger Zeit wird FGF21 zunehmend Objekt von Studien über KHK, Arteriosklerose und Diabetes, da man festgestellt hat, dass dabei ein Zusammenhang besteht. Eine chinesische Studie fand heraus, dass erhöhte FGF21-Konzentrationen im Serum, unabhängig von anderen Risikofaktoren wie Dyslipidämie, mit Arteriosklerose in der A. carotis einhergehen und dieser Wachstumsfaktor deshalb als Biomarker für atherosklerotische Veränderungen fungieren könnte.¹²⁷ Es ist aber auch bekannt, dass FGF21 den Kohlenhydratstoffwechsel und den Lipidstoffwechsel reguliert, weswegen es auch in dieser Arbeit untersucht wurde, und dass erhöhte Konzentrationen metabolische Dysfunktionen wie Diabetes oder Adipositas verbessern. Dies wird in einer Studie deutlich, in der Emanuelli et al. an hyperglykämischen Mäusen den Effekt des FGF21 testeten. Die Ergebnisse waren bemerkenswert: die Behandlung mit FGF21 normalisierte die Glukosewerte vollkommen ohne aber die Gluconeogenese der Mäuse zu beeinflussen, indem FGF21 den Energiestoffwechsel steigerte.¹²⁸ Durch die Behandlung mit FGF21 stieg die Konzentration des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors $\gamma c1a$ (PPAR $\gamma c1a$) an, der wiederum metabolische Signalwege in der Leber aktiviert, wodurch die Lipogenese unterdrückt wird. Letztlich induzierte FGF21 einen Gewichtsverlust.¹²⁹

Nicht nur die Blutglukose konnte bei Mäusen durch eine Therapie mit FGF21 gesenkt werden, auch eine Hypertonie konnte effektiv behandelt werden. Die erhöhten Blutdrücke von Mäusen normalisierten sich durch die Therapie mit dem Wachstumsfaktor, wohingegen die Werte der unbehandelten Mäuse gleich hoch

¹²⁶ {Barutcuoglu 2011}

¹²⁷ {Chow 2013}

¹²⁸ {Emanuelli 2014}

¹²⁹ {Emanuelli 2014}

blieben.¹³⁰ Dies könnte einen neuen Ansatz in der Therapie der essentiellen Hypertonie darstellen.

In derselben Studie normalisierten sich in der therapierten Mäusegruppe außerdem signifikant die Gesamtcholesterinkonzentrationen und die Triglyzeridwerte.¹³¹ In Anbetracht der Assoziation mit Arteriosklerose scheinen diese Studienergebnisse aber kontrovers zu sein. Deshalb muss FGF21 eingehender untersucht werden, um eine definitive Funktion als Biomarker für das metabolische Syndrom erkennen zu können.

1.7. Ziele der Studie und Arbeitshypothese

Die beschriebenen Erkrankungen senken die Lebensqualität der Betroffenen und führen außerdem zu erheblichen Arztkosten. Diese Probleme haben dazu geführt, dass vermehrt an der Suche nach Biomarkern geforscht wird, welche in frühen Stadien der Erkrankungen bereits eine Veränderung zeigen und somit als Prädiktoren dienen. Auch in meiner Arbeit ist es das Ziel, neue Erkenntnisse über Stoffe im Körper herauszufiltern, die mit dem Metabolischen Syndrom oder dessen Vorerkrankungen und Risikofaktoren in Zusammenhang stehen. Ich habe mich dabei vor allem auf Parameter konzentriert, die über die Leber sezerniert oder metabolisiert werden oder über andere Stoffwechselkreisläufe indirekt mit der Leber in Zusammenhang stehen. Dabei sei natürlich nicht außer Acht gelassen, dass unser Testaufbau auch multiple Ergebnisse erwarten lässt, die nicht allein mit der Leber assoziiert sind, sondern unter anderem beispielsweise mit Stoffen aus dem Fettgewebe. An dieser Stelle sei aber auf die Arbeit von Afssun Kaviany verwiesen, welche sich im Speziellen mit Biomarkern des Fettgewebes beschäftigt. Ihre Forschung beinhaltet schwerpunktmäßig den Zusammenhang zwischen Lipiden und dem metabolischen Syndrom, deren Korrelation untereinander und weiteren Parametern, die ihren Ursprung im Fettgewebe haben. Das Probandengut und der Testaufbau sind identisch zu dem meiner Arbeit.

Ziel ist es, mittels eines oralen Fetttoleranztestes (OFTT, orale Fettaufnahme mittels standardisiertem Sahnegetränk) einen Einblick in den postprandialen Stoffwechsel zu bekommen und somit direkt oder indirekt auf Risikofaktoren für das Metabolische Syndrom schließen zu können. Damit jedoch keine Einschränkung in der oxidativen

¹³⁰ {Zhu 2013}

¹³¹ {Zhu 2013}

Fettverbrennung durch einen möglicherweise zu geringen basalen Glukoseabbau entsteht, haben wir dem OFTT einen bestimmten Anteil an Kohlenhydraten in Form von Orangensaft beigefügt.¹³² Denn Fette verbrennen ja bekanntlich im Feuer der Kohlenhydrate.¹³³ Genaue Zusammensetzung des OFTT siehe unter Punkt 2.1.2.

In der Zukunft könnten dann eben diese Prädiktoren gezielt gemessen werden, um frühzeitig Entwicklungen in Richtung Metabolisches Syndrom erkennen und behandeln zu können. Durch den OFTT haben wir, ähnlich dem oralen Glukosetoleranztest (OGTT), eine Möglichkeit geschaffen, einige weitere Aspekte des Fettstoffwechsels untersuchen zu können. Dabei ist die Durchführung des OFTT-Tests ähnlich leicht durchführbar wie der OGTT-Test. Eine Nüchtern-Blutabnahme ist heutzutage in den meisten Fällen in der täglichen Praxis bereits Standard. Vier weitere Blutabnahmen in jeweils 2stündigen Abständen könnten ohne weiteres ambulant beispielsweise beim Hausarzt durchgeführt werden. Henkel et al. führten 2004 bereits einen ähnlichen Test mit einem Lipid-Glukose-Protein-Getränk durch und untersuchten 64 männliche Probanden hinsichtlich ihrer Glukose-, Glukagon, und Insulinspiegel.¹³⁴ Es zeigte sich, dass ein bihormonelles Ungleichgewicht zwischen Insulin und dem Glukagon als dessen Gegenspieler bereits bestehen kann, noch bevor Diabetes mellitus diagnostiziert wurde.¹³⁵ Daher steht im Mittelpunkt dieser Arbeit, herauszufinden, ob und vor allem welche sonstigen Biomarker, die leicht im Blut nachweisbar sind, mit einer oralen Fettaufnahme korrelieren und die Stoffwechselprozesse, die durch diesen in Gang gesetzt werden, am besten widerspiegeln können. Im Zentrum des Interesses stehen dabei vor allem Lipide und andere Moleküle, die Fettstoffwechselstörungen und im Speziellen Leberfunktionsstörungen kennzeichnen. Ebenso wie in der Studie von Henkel et al. (¹³⁶) ist es von großer Bedeutung im Versuchsaufbau Unterschiede im Biomarkerprofil zwischen einer Kontrollgruppe und einer Metabolischen-Syndrom-Gruppe herauszukristallisieren, um den Kausalzusammenhang bestmöglich ausarbeiten zu können. Aufgrund bestehender Literaturlücken ist unter anderem der Zusammenhang zwischen den Gallensäuren, vor allem aber einzelner spezifischer

¹³² {Josef Tomasits 2011}

¹³³ {Josef Tomasits 2011}

¹³⁴ {Henkel 2005}

¹³⁵ {Henkel 2005}

¹³⁶ {Henkel 2005}

Gallensäuren, und Risikofaktoren wie Arteriosklerose, Diabetes mellitus oder Hypertonie nicht ganz geklärt. Zwar weisen bereits etliche Studien auf eindeutige Zusammenhänge hin, allerdings fehlen bisher detailliertere Angaben zu den genauen biologischen Prozessen. Eine Arbeitshypothese dieser Arbeit ist also, dass einzelne oder die Gesamtheit an Gallensäuren positiv mit dem metabolischen Syndrom oder mit einzelnen Risikofaktoren dafür korrelieren.

Ähnlich verhält es sich mit den Apolipoproteinen. Hier sei besonderes Augenmerk auf das HDL-assoziierte ApoAI sowie ApoB48 und ApoB100 genommen, da sie unterschiedlichen Syntheseursprungs sind und deshalb gut in Gegensatz zueinander gestellt werden können. Das ApoB100 wird insbesondere in der Hyperlipidämiadiagnostik beim metabolischen Syndrom verwendet, das ApoAI dient zur Bewertung erniedrigter HDL-Spiegel.

Insgesamt gilt es in meiner Arbeit, zu beweisen, dass der Metabolismus der Leber in engem Zusammenhang zu Stoffwechselstörungen steht, die längerfristig ein metabolisches Syndrom verursachen können. Das weitere Ziel ist es dabei, Marker zu entdecken, die die Möglichkeit bieten, diese Störungen leicht und frühzeitig zu erkennen, um Folgeschäden vor ihrer Manifestation vermeiden zu können.

Der Aufbau des OFTT-Testes wird im Folgenden erklärt.

2. Materialien und Methoden

2.1. Studiendesign

2.1.1. Studienteilnehmer

Die Studie wurde unter Nr. 08/119 im Jahr 2008 durch die Ethikkommission des Uniklinikums Regensburg bewilligt. Im Jahr 2009 wurde ein Amendement (Nr. 13), bei dem die Gallensäuren und die Wachstumsfaktoren im Fokus stehen, ergänzt und ebenfalls genehmigt. Alle Studienteilnehmer nahmen auf persönliche Anfrage hin freiwillig teil und erklärten sich per Unterschrift mit den Studienbedingungen einverstanden. Die unterzeichneten Einverständniserklärungen aller Probanden wurden im Ordner „OFTT“ in der Klinischen Chemie des Uniklinikums Regensburg abgeheftet. Die Rekrutierung der Teilnehmer fand in Regensburg statt, wobei dadurch einige auch aus der näheren Umgebung stammen. Die insgesamt 67 Studienteilnehmer sind alle männlich, im Alter von 33 bis 81 Jahren und zufällig ausgewählt. Alle Probanden füllten denselben standardisierten Fragebogen aus, der auf Risikofaktoren oder eventuelle Ausschlusskriterien Hinweis gab. Ausschlusskriterien waren chronische Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts, Tumorleiden und andere akut vorliegende Erkrankungen, weswegen Patienten des Uniklinikums generell ausgeschlossen waren.

Der Fragebogen kann am Ende der Arbeit in der Anlage 1 eingesehen werden. Die ausgefüllten Fragebögen sind ebenso im Ordner „OFTT“ in der Klinischen Chemie des Uniklinikums Regensburg abgeheftet.

Weiterhin wurde jeder Proband am Tag des Testes morgens gewogen und dessen Körpergröße, Taillen- und Hüftumfang gemessen.

Anhand einschlägiger Kriterien wurden die Teilnehmer in bestimmte Gruppen gewählt. Die Gründe dafür, dass wir die Gruppen nach den Kriterien der International Diabetes Federation (IDF) eingeteilt haben, sind, dass die IDF rassenspezifische Unterschiede macht und dass Diabetes mellitus einen Risikofaktor darstellt und keine Bedingung für das Vorhandensein eines Metabolischen Syndroms. Eine genauere Erläuterung zur IDF ist bereits im Abschnitt 1.2 beschrieben.

Nach den Kriterien der IDF für die Diagnose eines metabolischen Syndroms, ergab sich also die so genannte Metabolisches-Syndrom-Gruppe (MetSy, Gruppe 3).

Die Einschlusskriterien für europäische Männer dafür sind: ein Taillenumfang von mindestens 94cm plus das Zutreffen von mindestens zwei weiteren Kriterien aus den folgenden:

- Nüchtern-Triglyzeridwerte über 150mg/dl
- Hypertonus: systolische Werte ≥ 130 mmHg und/oder diastolische Werte ≥ 85 mmHg
- Nüchtern-HDL-Werte < 40 mg/dl
- pathologische Glukosewerte: bereits diagnostizierter Diabetes mellitus Typ II und/oder Nüchtern-Blutzuckerwerte > 100 mg/dl

Diese Kriterien trafen auf 33 Personen unseres Probandenguts zu.

Die Gruppe 1 ist die Kontrollgruppe (Co, Control). In ihr sind alle Probanden eingeschlossen, deren Werte aus der Reihe der IDF-Kriterien im Normbereich liegen, d.h. ein Taillenumfang von unter 94 cm, Normotonie, Normoglykämie, HDL-Werte über 40 mg/dl und Triglyzeridwerte unter 150 mg/dl. In dieser Gruppe sind 14 Personen.

Dazwischen entstand nun ein Kollektiv von Personen, die zwar weder zur Gruppe 1 gezählt werden konnten, weil mindestens einer der gruppenbildenden Parameter pathologisch war, jedoch auch nicht alle Kriterien der IDF für ein metabolisches Syndrom erfüllten. Somit bildete sich die letzte Gruppe, Gruppe 2, von selbst. In meiner Arbeit wird sie als Risikogruppe bezeichnet (Risk, Gruppe 2). In dieser Gruppe sind 20 Personen eingeschlossen.

Tabelle 6: Gruppe 1, Co:

n=14	Alter	BMI	Taille	Nüchtern-Glukose	Nüchtern-TG	Nüchtern-HDL
Mittelwert	47,4	23,5	0,85	91	83	66
Median	46,5	23,1	0,85	93	67	64
Standardabweichung	7,5	2,4	0,06	8,5	31,7	16,0

Quelle: eigene Darstellung

Tabelle 7: Gruppe 2, Risk:

n=20	Alter	BMI	Taille	Nüchtern- Glukose	Nüchtern- TG	Nüchtern- HDL
Mittelwert	51,3	26,3	0,96	100	122	56
Median	48,5	26,0	0,98	100	123	54
Standardabweichung	13,0	3,1	0,08	9,2	45,7	15,5

Quelle: eigene Darstellung

Tabelle 8: Gruppe 3, MetSy:

n=33	Alter	BMI	Taille	Nüchtern- Glukose	Nüchtern- TG	Nüchtern- HDL
Mittelwert	56,0	33,0	1,16	120	202	42
Median	56,5	31,6	1,16	108	203	42
Standardabweichung	11,1	7,2	0,14	50,2	86,0	11,4

Quelle: eigene Darstellung

Lediglich für die Erforschung in Bezug auf die familiäre kombinierte Hyperlipidämie wurde in dieser Studie eine andere Gruppeneinteilung gewählt. Sie bezieht sich nicht auf die Diagnose des metabolischen Syndroms, weshalb sich die oben genannten Gruppen von den FCHL-Gruppen vollkommen unterscheiden. Das Patientengut wurde anhand der Konzentrationen von ApoB100 und von Triglyzeriden im Nüchternzustand untersucht und das Verhalten dieser Parameter im Verlauf der vier weiteren Messzeitpunkte erforscht. Dabei wurden die Probanden wiederum in drei Gruppen eingeteilt:

- Gruppe A: Personen mit normwertigen Konzentrationen an ApoB100 sowie an Triglyzeriden bei Nüchternheit
- Gruppe B: Personen mit isolierter Hypertriglyzeridämie mit normwertigen Konzentrationen an ApoB100 bei Nüchternheit
- Gruppe C: Personen mit Hypertriglyzeridämie kombiniert mit erhöhtem ApoB100 bei Nüchternheit

Als Normbereich gelten folgende Werte: für Triglyzeride bis 150 mg/dl und für ApoB100 bis 140 mg/dl. Bei nur geringer Probenanzahl aufgrund von Materialmangel konnten nicht bei allen 67 Probanden, sondern nur von insgesamt 22 Probanden die ApoB100-Konzentrationen gemessen werden (s. Tab. 9).

Tabelle 9: Anzahl N an Proben

Gruppen	N
Gr. A: TG und ApoB100 normal	12
Gr. B: TG isoliert hoch	7
Gr. C: TG und ApoB100 hoch	3
Insgesamt	22

Quelle: eigene Darstellung

2.1.2. Testablauf

Den Probanden wurden zu fünf Zeitpunkten in Abständen von immer genau zwei Stunden jeweils 18 ml EDTA-, 7,5 ml Serum- und 5,5 ml Lithiumheparin-Vollblut entnommen. Jeder Teilnehmer war mindestens zwölf Stunden vor der ersten Blutabnahme nüchtern. Diese erfolgte um 8⁰⁰ Uhr morgens. Im direkten Anschluss trank jeder Proband innerhalb eines Zeitrahmens von zehn Minuten einen von der Küche des Uniklinikums Regensburg speziell hergestellten standardisierten Milchshake, bestehend aus 250 ml Sahne, 100 ml Fruchtsaft und 60 g Zucker.

Genauere Zusammensetzung des Getränks:

Tabelle 10: Zusammensetzung des OFTT-Milchshakes

	[kcal]	Proteine [g]	Fette[g]	Kohlenhydrate[g]
250 ml Sahne	720	6,2	75	8
100 ml Fruchtsaft	53	0,3	0	12
60 g Zucker	243	0	0	60
Insgesamt	1016	6,5	75	80
In %		4,1	46,4	49,5

Quelle: eigene Darstellung

Wie in der Tabelle 9 ersichtlich enthielt der Milchshake neben den Fetten als Hauptbestandteil auch Kohlenhydrate in Form von Fruchtsaft und Zucker, um den unangenehmen metallischen Geschmack durch den hohen Fettanteil als auch die gemeinsame Endstrecke der Kohlenhydrat- und der Fettverbrennung^{137 - 138} als

¹³⁷ {Josef Tomasits 2011}

¹³⁸ {Kroidl 2010}

limitierenden Faktor zu umgehen. Der OFTT-Drink beinhaltete 475 mg/dl Glukose, 150 mg/dl Cholesterin und 5820 mg/dl Triglyzeride.

Die weiteren vier Blutabnahmen fanden jeweils um 10^{oo}, 12^{oo}, 14^{oo} und 16^{oo} Uhr statt. Während der gesamten Zeit blieben die Probanden weiterhin nüchtern, aßen also nichts und tranken nur Wasser oder ungesüßten Tee.

2.2. Labormedizinische Verfahren

Alle Parameter dieser Arbeit sind mit Laborgeräten gemessen worden, die im Institut für Laboratoriumsmedizin und Transfusionsmedizin (Bauteil C3 Erdgeschoß des Universitätsklinikums Regensburg) stehen. Das Institut ist seit 2010 nach DIN EN ISO 15189-2007 und DIN EN ISO 22870-2006 durch die Deutsche Akkreditierungsstelle (DAkkS) akkreditiert (Urkunden-Nr.: D-ML-13084-02-00). Die Anleitungen zur Arbeitsanweisung der einzelnen Parameter sowie das Messprinzip der Verfahren können dort zur Durchsicht angefordert werden.

2.2.1. Standard klinisch-chemische Analytik aus Serum am Dimension Vista® System (Siemens)

a. Albumin:

Bromkresolpurpur (BKP) wird bei einem pH von 4,9 an das Albumin gebunden. Dabei ist die Anzahl der Albumin-BKP-Komplexe proportional zur Albuminkonzentration. Bei einer Wellenlänge von 600 nm wird der Komplex durch Extinktion gebildet und per polychromatischer Endpunktmessung bestimmt. Für das Verfahren eignet sich Serum oder Plasma (Natrium- oder Lithiumheparin).

b. ApoAI, ApoB100:

Geeignetes Probenmaterial ist Serum, Lithiumheparin, Natrium-Heparin oder EDTA-Plasma. Die Konzentrationen an ApoAI sowie ApoB100 werden anhand der Intensität des Streulichts eines Immunkomplexes mit Antikörpern nephelometrisch bei 840nm gemessen. Durch vergleichen mit Standards bekannter Konzentrationen kann eine Auswertung dessen erfolgen.

c. Cholesterin:

Zur quantitativen Bestimmung von Cholesterin muss zunächst eine Cholesterinesterhydrolyse durchgeführt werden, wodurch freies Cholesterin entsteht,

das gemeinsam mit bereits vorhandenem freiem Cholesterin in einem weiteren Reaktionsschritt oxidiert und Cholestenon und Wasserstoffperoxid bildet. Durch Zugabe einer Peroxidase kann nun das Wasserstoffperoxid dazu verwendet werden, das N, N-Diethylanilin-HCl/4-Aminoantipyrin (DEA-HCl/AAP) zu oxidieren und dadurch ein Chromophor zu erzeugen, welches bei einer Wellenlänge von 540 nm absorbiert. Die Extinktion von DEA-HCl/AAP ist proportional zur Konzentration an Gesamtcholesterin und wird durch polychromatische Endpunktbestimmung bei 540, 452 und 700 nm gemessen. Als Proben eignen sich Serum und Plasma (Lithiumheparin).

d. gamma-Glutamyl-Transferase (γ GT):

Für die Messung der γ GT macht man sich die Eigenschaft zunutze, dass die γ GT in einem Reaktionsschritt, in dem Glycylglycin entsteht, 5-Amino-2-Nitrobenzoat freisetzt. Letzteres absorbiert Licht bei 405 nm. Diese Absorptionsänderung ist proportional zur γ GT-Aktivität und kann bei 405 und 600 nm kinetisch bichromatisch gemessen werden. Geeignetes Material ist Serum und Plasma (Lithiumheparin).

f. Glukose:

Bei Anwesenheit von Adenosin-5-Triphosphat (ATP) und Magnesium wird Glukose durch eine Hexokinase phosphoryliert und es entsteht Glukose-6-Phosphat (G-6-P) und Adenosindiphosphat (ADP). In einem weiteren Reaktionsschritt wird durch die G-6-P-Dehydrogenase das G-6-P bei Vorhandensein von Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD) oxidiert und unter anderem NADH gebildet. Die Extinktion durch NADH wird mittels bichromatischer Endpunktmessung bei 340 und 383 nm bestimmt und da pro 1 Mol Glukose genau 1 Mol NAD zu 1 Mol NADH reduziert wird, kann somit die Glukosekonzentration ermittelt werden. Die möglichen Probenarten sind hierbei Serum, Plasma (Natrium- oder Lithiumheparin, Natriumfluorid), Urin oder CSF.

g. Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) bzw. Alanin-Aminotransferase (ALT) :

Die Transaminierung von L-Alanin zu alpha-Ketoglutarat wird durch die GPT katalysiert, wodurch Pyruvat und L-Glutamat entstehen. Die Laktatdehydrogenase reduziert das Pyruvat zu Laktat und gleichzeitig wird NADH oxidiert. Somit wird wieder die Extinktionsänderung des NADH genutzt, um die GPT-Aktivität zu

bestimmen. Dies geschieht mittels bichromatischer Kinetik bei 340 und 700 nm Wellenlänge. Dabei kann sowohl Serum als auch Plasma (Lithiumheparin) verwendet werden.

h. HDL:

Chylomikronen, VLDL und LDL bilden bei Magnesiumsulfat wasserlösliche Komplexe mit Dextransulfat, welche resistent gegenüber der Polyethylenglykol (PEG)-modifizierten Cholesterinesterase sowie der Cholesterinoxidase sind. Letztere reagieren allerdings mit HDL. Außerdem oxidiert das HDL in Anwesenheit von Sauerstoff zu delta-4-Cholestenon und Wasserstoffperoxid. Dieses Wasserstoffperoxid wiederum kann mit 4-Aminoantipyrin und N-(2-Hydroxy-3-Sulphopropyl)-3,5-Dimethoxyanilin unter Wirkung einer Peroxidase einen Farbstoff ausbilden, welcher bichromatisch bei 600 und 700 nm gemessen wird. Dabei ist die Farbintensität direkt proportional zur HDL-Konzentration im Serum.

i. LDL:

Zur Konzentrationsbestimmung des LDL werden zwei Reagenzien verwendet. Zum einen eines, das alle Partikel aufschließt, außer das LDL selbst. Die Cholesterinesterase (CE) und -oxidase (CO) verbrauchen dann das freigesetzte Cholesterin. Danach wird ein Reagenz verwendet, das nun alle verbliebenen LDL-Partikel aufschließt, welche nun von der CE und CO zu Cholestenon und Wasserstoffperoxid oxidiert werden. In Anwesenheit von N, N-bis(4-Sulfobutyl)-m-Toluidin, Dinatriumsalz und 4-Aminoantipyrin kommt es nun durch eine enzymatische Reaktion des Wasserstoffperoxids mit Peroxidase zu einer Farbveränderung, die direkt proportional zur LDL-Menge in der Probe ist. Diese wird mithilfe der bichromatischen Endpunktmessung bei 540 und 700 nm erfasst. Man verwendet dabei Serum oder Plasma (Lithiumheparin).

j. Triglyzeride:

Das Probenmaterial aus Serum oder Lithiumheparin-Plasma wird mit einem Enzymreagenz inkubiert, welches die Triglyzeride in ihre Einzelbestandteile freies Glycerin und freie Fettsäuren spaltet. Das Glycerin kann mithilfe einer Glycerinkinase durch ATP zu Glycerin-3-Phosphat phosphoryliert werden, welches wiederum in einem weiteren Schritt zu Dihydroxyacetonphosphat und Wasserstoffperoxid oxidiert.

Aus dem Wasserstoffperoxid, Aminoantipyrin und 4-Chlorphenol entsteht durch eine Peroxidase ein Chinonimin, das eine Absorptionsänderung hervorruft. Diese ist direkt proportional zur Gesamtglycerinkonzentration, wird mit einer bichromatischen Endpunktmessung erfasst (510 und 700 nm) und entspricht der Triglyzeridkonzentration.

k. VLDL:

Die VLDL-Konzentration einer Probe wird lediglich berechnet:

Gesamtcholesterin – HDL – LDL = VLDL

l. freies Hämoglobin:

Für die Messung von freiem Hämoglobin wird heparinisieretes Plasma verwendet. Es wird eine kalorimetrische Messung mit einem Test der Firma Catachem durchgeführt, bei der Hämoglobin eine Oxidation katalysiert, die ein farbstoffbildendes Produkt hervorbringt, dessen maximale Absorption bei 650 nm messbar ist. Die durch diesen Reaktionsschritt entstandene Absorptionsänderung ist direkt proportional zur Konzentration des freien Hämoglobins der Probe. Die Ergebnisse werden in mg/l angegeben.

2.2.2. Chemiluminometrische Bestimmung von Ferritin mittels ADVIA Centaur® Immunoassay System (Siemens)

Als Probentyp eignen sich Serum, heparinisieretes Plasma oder EDTA-Plasma. Dieser Test zur Ferritinkonzentrationsbestimmung arbeitet mit zwei Antikörpern, einem mit Acridiumester markiertem polyklonalem Ziegen-anti-Ferritin-Antikörper und einem kovalent an paramagnetische Partikel gebundenem monoklonalem Maus-anti-Ferritin-Antikörper. Das Prinzip des Tests besteht aus einem an zwei Stellen ansetzendem chemiluminometrischem Sandwich-Immunoassay unter Verwendung konstanter Antikörpermengen. Die messbaren relativen Lichteinheiten sind proportional zur Ferritinmenge der Probe.

2.2.3. Massenspektrometrische Analyse der Gallensäuren mittels LC-MS/MS

Geeignet sind Serum- oder EDTA-Plasma-Proben bei einer Mindestmenge von 100 µl. Die Analyse erfolgt mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie – Tandemmassenspektrometrie (LC-MS/MS; Gerät API 4000QTrap der Firma

ABSciex, Darmstadt, Germany) nach einer Methode, die am Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin entwickelt wurde.¹³⁹ Quantifiziert werden 15 Gallensäurespezies, d.h. die primären Gallensäuren Cholsäure und Chenodesoxycholsäure, die sekundären Gallensäuren Desoxycholsäure und Lithocholsäure, sowie die tertiäre Gallensäure Ursodesoxycholsäure einschließlich ihrer Glycin- und Taurinkonjugate. Alle Analysen werden im „Batchverfahren“ gemessen, wobei jeweils eine interne Kalibration mit deuterierten internen Standards über den gesamten physiologischen Bereich erfolgt und mitgeführte Kontrollproben bekannter Konzentration einer notwendigen Qualitätssicherung dienen. Die Auswertung der Chromatogramme erfolgt computergestützt mithilfe der Software Analyst 1.4.2 (ABSciex, Darmstadt). Die ermittelten Ergebnisse werden in $\mu\text{mol/l}$ ausgegeben.¹⁴⁰

2.2.4. ELISA (R & D Systems)

ELISA steht für enzyme-linked immuno sorbent assay. Das Testprinzip ist grundsätzlich immer gleich. Mikrotiterplatten vom ELISA-Verfahren sind mit entsprechenden Antigenen beschichtet. Bei Hinzugabe der Blutprobe sowie einer Kontrolllösung findet eine Antigen-Antikörper-Komplexbildung statt. Daraufhin wird ein Enzym hinzupipettiert, welches an den Antigen-Antikörper-Komplex binden kann. In einem weiteren Arbeitsschritt wird nun ein Substrat zugegeben, welches zusammen mit dem Antigen-Antikörper-Komplex eine Farbreaktion auslöst. Die Intensität der Farbreaktion kann gemessen werden und dient der Quantifizierung des Parameters. Mittels ELISA können sowohl Proteine, Hormone, Antikörper, Tumormarker, Viren als auch Pharmaka im Serum festgestellt werden. Für diese Arbeit wurden die Konzentrationen von ApoB48, Adiponektin, ApoCII, ApoCIII, Fetuin A, FGF19, FGF21, Hcpidin, Leptin, Omentin und VEGF mittels standardisierten und speziell für genannte Stoffe hergestellten ELISA-Kits aus Serum bestimmt. Bei allen ELISA-Bestimmungen wurden die Vorschriften des Kit-Herstellers genau eingehalten.

2.2.5. Bestimmungen am XE-5000 Hämatologieautomat (Sysmex)

a. Hämoglobin (gesamt):

¹³⁹ {Scherer 2009}

¹⁴⁰ {Messmethode der Gallensäuren 2.6.2014}

Die Sysmex Natriumlaurylsulfat(SLS)-Hämoglobin-Methode besteht aus mehreren Reaktionsschritten. Primär wird die Zellmembran durch Sulfolyserreagenz zerstört, um das Hämoglobin freizusetzen. Das SLS besteht aus einem hydrophoben und einem hydrophilen Anteil, wobei der hydrophobe Teil an das Globin bindet und eine Konformitätsänderung bedingt. Außerdem wird das Fe^{2+} zu Fe^{3+} oxidiert, es entsteht dabei Methämoglobin. Der hydrophile Teil des SLS bindet nun an das Fe^{3+} und bildet damit ein reaktionsstabiles Produkt. Dieses kann photometrisch bei einer Wellenlänge von 555 nm nachgewiesen werden.

b. Erythrozytenzählung:

Die Erythrozyten werden am XE-5000 unter anderem mithilfe des Widerstandsmessprinzips $U = R \times I$ ermittelt. Es funktioniert mit einem Messwandler und einem Impulsmonitor, wodurch die hydrodynamisch fokussierten Erythrozyten anhand definierter Volumina und vorgegebener Zeiteinheit gezählt werden können. Dabei fließen die Erythrozyten einzeln durch die Messöffnung des Zählers und dabei werden Impulse abgegeben, deren Höhe dann im Histogramm dem Zellvolumen entspricht.

2.2.6. Immunologische Messung von Lp(a) mittels COBAS® INTEGRA System (Roche)

Zur Serum-, Lithiumheparin- oder EDTA-Plasmaprobe werden Latexpartikel gegeben, die mit Anti-Lp(a)-Antikörpern beschichtet sind und mit humanem Lp(a) agglutinieren. Der Niederschlag wird bei einer Wellenlänge von 659 nm turbidimetrisch gemessen.

2.2.7. Messung von freien Fettsäuren mittels Wako NEFA-HR(2) ACS-ACOD-Methode

Mit Coenzym A (CoA) und ATP werden unveresterte Fettsäuren (NEFA) durch die Acyl-CoA Synthetase (ACS) zu Acyl-CoA, AMP und Phosphorsäure umgewandelt. Die Acyl-CoA-Oxidase (ACOD) wiederum setzt das Acyl-CoA zu Wasserstoffperoxid und 2,3-trans-Enoyl-CoA um. Bei Zugabe von Peroxidase, 3-Methyl-N-Ethyl-N-(β -Hydroxyethyl)-Anilin (MEHA) und 4-Aminoantipyrin entsteht durch Oxidation ein blauvioletter Farbton. Durch die Messung der Absorption des Farbstoffes kann die NEFA-Konzentration bestimmt werden. Für diesen Test eignet sich Serummaterial.

3. Ergebnisse

Die im Serum bzw. Plasma gemessenen Parameter sind in Abhängigkeit von der Probandengruppe (Kontrollgruppe, Risikogruppe und Metabolischer-Syndrom-Gruppe) sowie von der Zeitkinetik (nüchtern und/oder nach 2, 4, 6 oder 8 Stunden nach dem OFTT) dargestellt.

3.1. Unzureichende Rückbildung der konjugierten Gallensäuren in der Metabolischen-Syndrom-Gruppe

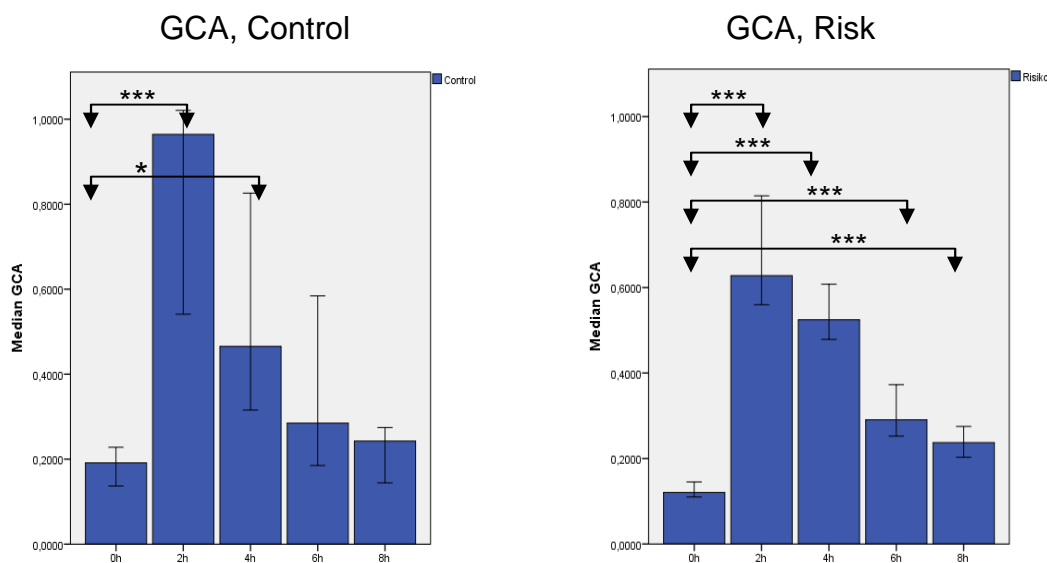
Gallensäuren nehmen Einfluss auf die Cholesterinresorption im Darm, spielen eine Rolle in der Erhöhung oder Verminderung von LDL, VLDL sowie HDL und haben unter anderem regulierende Eigenschaften auf Triglyzeride und den Glukosestoffwechsel, die zum Teil über FXR vermittelt werden.

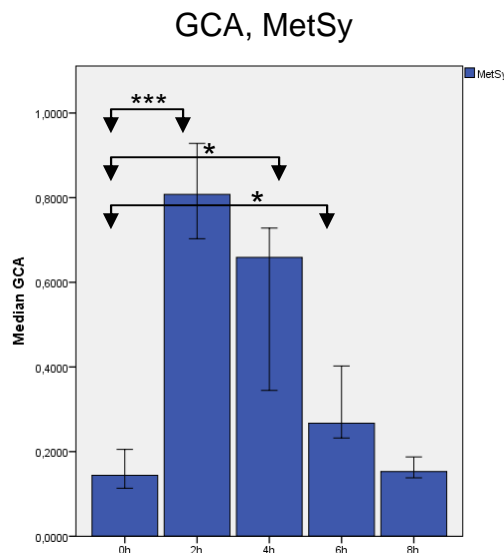
3.1.1. primäre Gallensäuren

Durch den vorgelegten Datensatz können wir jede Gallensäure einzeln in ihrer Wirkung untersuchen und auch geringe Unterschiede oder Tendenzen miteinander vergleichen und diskutieren.

Bei der GCA, als eine der primären Gallensäuren, kommt es sowohl in der **Kontrollgruppe**, der **Risikogruppe** als auch in der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** zunächst zu einem hochsignifikanten Anstieg durch den OFTT: Co 0h->2h: **p=0,000**, Risk 0h->2h: **p=0,000** und MetSy 0h->2h: **p=0,000** (Abb. 10).

Abbildung 10: Zeitverlauf der GCA-Konzentrationen von Control-, Risk- und MetSy-Gruppe





Quelle: eigene Darstellung

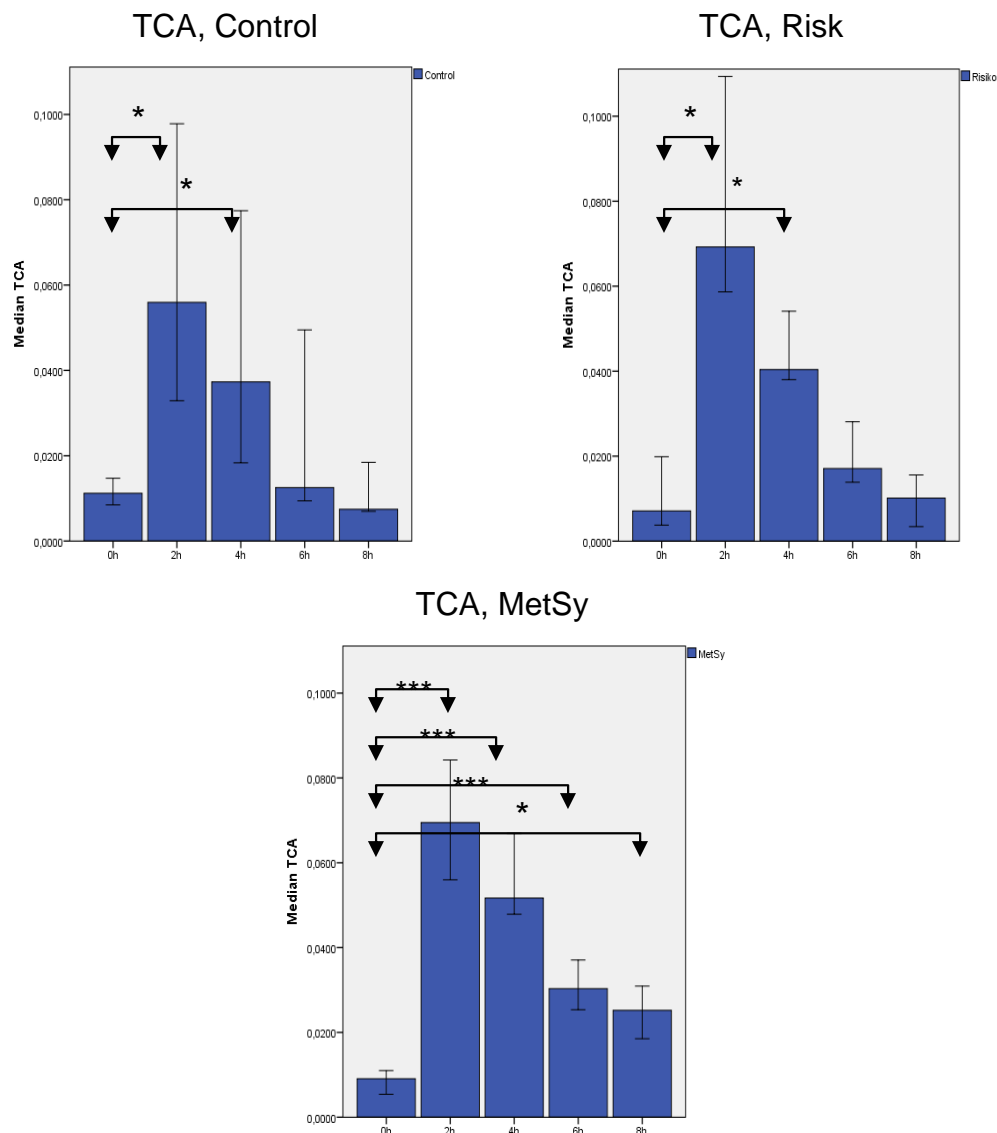
In der **Kontrollgruppe** sinken die GCA-Konzentrationen dann aber bereits zwei Stunden nach Milchshake-Einnahme wieder ab und erreichen nach sechs Stunden einen Wert, der zum Nüchternwert keinen signifikanten Unterschied mehr aufweist (0h->6h: $p=0,093$). Das heißt, dass die GCA-Werte sich sechs Stunden nach OFTT wieder vollständig regeneriert haben (Abb. 10).

In der **Risikogruppe** dagegen sind die Werte nach zwei, vier, sechs und acht Stunden jeweils hochsignifikant unterschiedlich zum Nüchternwert. Dies zeigt, dass keine vollständige Rückbildung auf die Ausgangskonzentrationen vor der Milchshakeaufnahme erreicht wurde (0h->2h: $p=0,000$, 0h->4h: $p=0,000$, 0h->6h: $p=0,000$, 0h->8h: $p=0,000$) (Abb. 10).

In der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** kann man eine etwas zügigere Rückbildung als in der **Risikogruppe** erkennen: nach acht Stunden gibt es hier keinen signifikanten Unterschied mehr zum Nüchtern-Wert der GCA (0h->8h: $p=0,987$), welcher aber trotzdem verspätet im Vergleich zur **Kontrollgruppe** auftritt, da der GCA-Wert zum 4. Messzeitpunkt, also nach sechs Stunden, noch signifikant unterschiedlich zum Nüchternzeitpunkt ist (0h->6h: $p=0,016$) (Abb. 10).

Die Messergebnisse der an Taurin gekoppelten primären Gallensäure TCA sind noch deutlicher: die Konzentrationen steigen primär signifikant an (Co 0h->2h: $p=0,002$, Risk 0h->2h: $p=0,001$ und MetSy 0h->2h: $p=0,000$), fallen dann aber rasch wieder ab, so dass in der **Kontrollgruppe** früh eine Rückbildung der TCA-Konzentrationen auf die Ausgangswerte vor Trinken des Milchshakes mit einem p-Wert von 0,392 nach sechs Stunden und von 0,955 nach acht Stunden stattfindet (Abb. 11).

Abbildung 11: Zeitverlauf der TCA-Konzentrationen von Control-, Risk- und MetSy-Gruppe



Quelle: eigene Darstellung

In der **Risikogruppe** ist dies ebenso der Fall: nach sechs Stunden konnten wir keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen den TCA-Konzentrationen zum Nüchtern-Zeitpunkt und denen nach sechs Stunden messen (0h->6h: $p=0,066$) (Abb. 11).

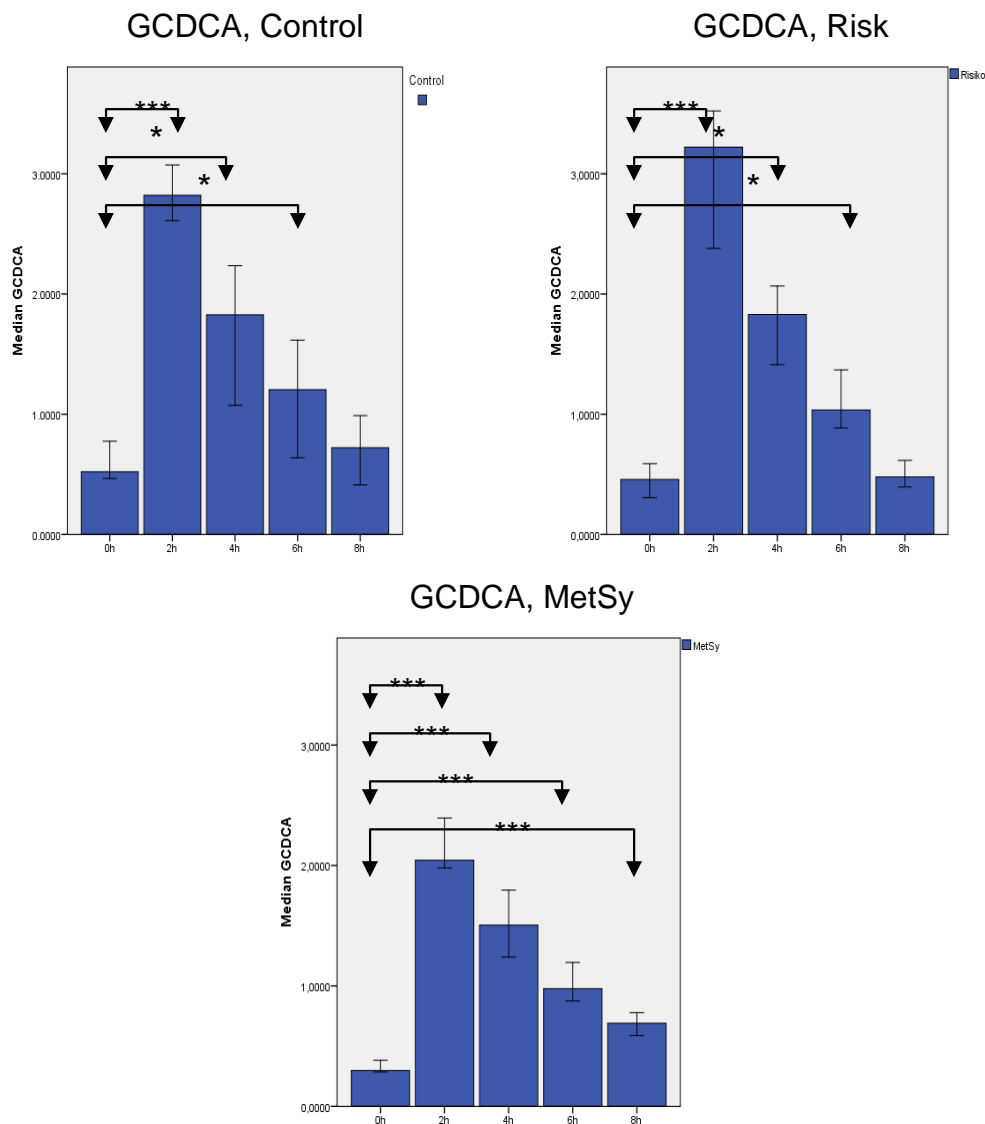
Die TCA erlangt also sowohl in der **Kontrollgruppe** als auch in der **Risikogruppe** ihre Ausgangswerte innerhalb unseres Zeitfensters von acht Stunden (Abb. 11).

Im Gegensatz dazu ist in der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** selbst nach acht Stunden noch keine Rückbildung der Konzentrationen zu erkennen (Abb. 11). Es bestehen bis zur letzten Messung zur Stunde acht noch signifikante Unterschiede zum Nüchtern-Wert: 0h->2h: $p=0,000$, 0h->4h: $p=0,000$, 0h->6h: $p=0,000$, 0h->8h: $p=0,007$. Da nach 8 Stunden unser Experiment geendet hat, können wir nicht sagen,

wie lange in der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** die Rückbildung der TCA-Werte noch andauerte.

Die Rückbildung der primären Gallensäure GCDCA verläuft etwas langsamer, dennoch wie erwartet in der **Kontrollgruppe** zügiger als in der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** (Abb. 12):

Abbildung 12: Zeitverlauf der GCDCA-Konzentrationen von Control-, Risk- und MetSy-Gruppe



Quelle: eigene Darstellung

In der **Kontrollgruppe** sowie auch in der **Risikogruppe** sind lediglich die 6-Stunden-Werte noch signifikant unterschiedlich zu den Nüchternwerten, was beweist, dass das Trinken des Milchshakes bis zu dem Zeitpunkt noch messbare Auswirkungen im Stoffwechsel hat. Zur Stunde 8 wurden dann aber in beiden Gruppen (**Kontrolle** und **Risiko**) die Ausgangswerte wieder erreicht, sodass keine signifikanten Konzentrationsunterschiede mehr detektierbar waren. In der **Metabolischen-**

Syndrom-Gruppe aber ist bis acht Stunden nach OFTT keine Rückbildung auf die GCDCA-Ausgangswerte erkennbar (Tab. 11):

Tabelle 11: p-Werte der GCDCA-Unterschiede zwischen den Zeitpunkten je Gruppe

GCDCA	Control	Risk	MetSy
0h->2h	p=0,000	p=0,000	p=0,000
0h->4h	p=0,001	p=0,001	p=0,000
0h->6h	p=0,047	p=0,013	p=0,000
0h->8h	p=0,494	p=0,986	p=0,000

Quelle: eigene Darstellung

Außerdem vermutet man anhand der grafischen Darstellung (Abb.12), dass der erste Anstieg zwei Stunden nach OFTT in der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** weniger ausgeprägt ist als in den beiden anderen Gruppen (**Kontrolle** und **Risiko**). Statistisch gesehen bestätigt sich dieser Unterschied allerdings nicht: der Konzentrationsanstieg vom Nüchternzeitpunkt zum Wert nach zwei Stunden im Vergleich der drei Gruppen untereinander (**Kontrolle**, **Risiko** und **Metabolisches Syndrom**) ist nicht signifikant (siehe Tab. 12):

Tabelle 12: GCDCA, p-Werte der Konzentrationsunterschiede der ersten beiden Messwerte im Gruppenvergleich

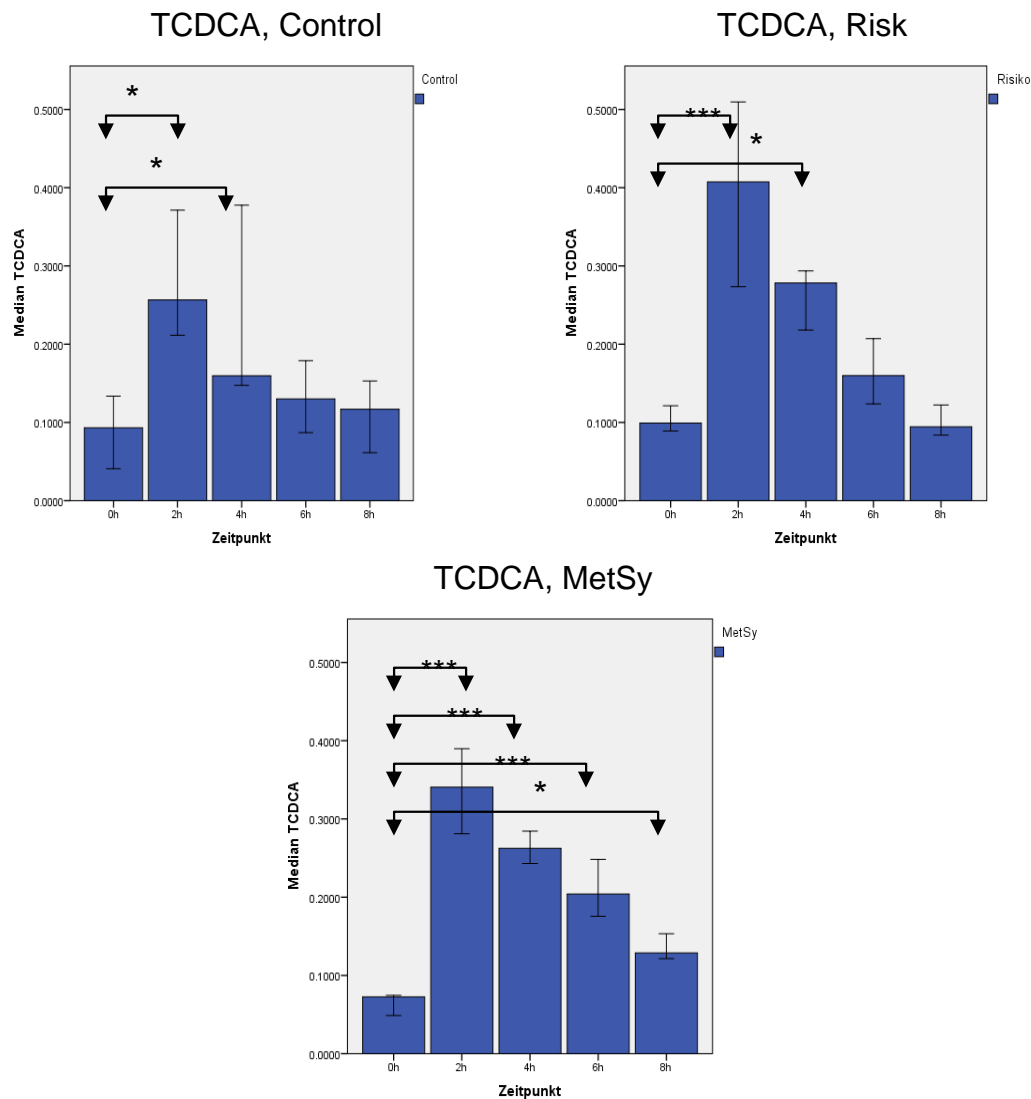
GCDCA	Delta(2h-0h)
Control -> Risk	p=0,670
Control -> MetSy	p=0,068
Risk -> MetSy	p=0,165

Quelle: eigene Darstellung

Die Rückbildung innerhalb von acht Stunden auf die Ausgangswerte scheint in unserem Testaufbau ein bedeutendes Merkmal zu sein, welches die **Kontrollgruppe** stark von der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** unterscheidet. Die verspätete oder teilweise in unserem Zeitrahmen von acht Stunden gar nicht messbare Rückbildung der Konzentrationen auf den Nüchtern-Ausgangswert in der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** zieht sich durch alle konjugierten Gallensäuren, ausgenommen der TUDCA. Im Folgenden werden diese Eigenschaften ebenso für die anderen Gallensäuren näher erläutert.

Die Stoffwechselaktivität der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** ist auch bei der primären Gallensäure TCDCA im Gegensatz zu den anderen beiden Gruppen verändert, so dass nach acht Stunden immer noch hochsignifikante Unterschiede zu den jeweiligen Nüchternwerten bestehen. Die **Kontrollgruppe** und die **Risikogruppe** ergaben bereits zum Messzeitpunkt „6h“ wieder Nüchternkonzentrationen (Abb. 13, Tab. 13).

Abbildung 13: Zeitverlauf der TCDCA-Konzentrationen von Control-, Risk- und MetSy-Gruppe



Quelle: eigene Darstellung

Tabelle 13: p-Werte der TCDCA-Unterschiede zwischen den Zeitpunkten je Gruppe

TCDCA	Control	Risk	MetSy
0h->2h	p=0,001	p=0,000	p=0,000
0h->4h	p=0,019	p=0,002	p=0,000
0h->6h	p=0,260	p=0,075	p=0,000
0h->8h	p=0,733	p=0,929	p=0,002

Quelle: eigene Darstellung

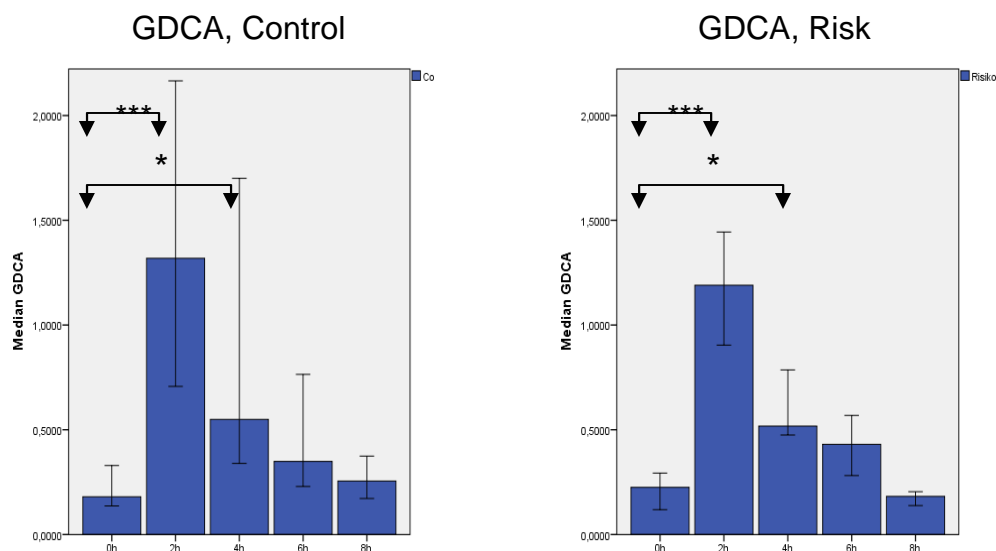
3.1.2. sekundäre Gallensäuren

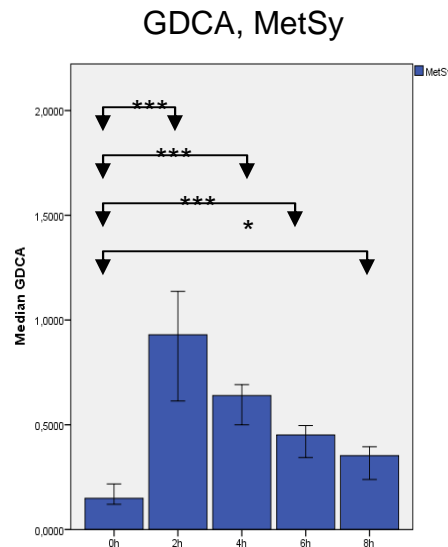
Auch bezüglich der sekundären Gallensäuren gibt es keine Einzelstudien. Oftmals werden die regulatorischen Eigenschaften der Gallensäuren über Rezeptoren, wie zum Beispiel dem FXR, abgeleitet. In dieser Studie arbeiteten wir aber mit absoluten Gallensäurekonzentrationen, wodurch ein direkter Zusammenhang zu Risikofaktoren für das metabolische Syndrom untersucht werden kann.

Auch die sekundäre an Glycin gekoppelte Gallensäure GDCA zeigt ein Rückbildungsverhalten wie die bisher beschriebenen primären Gallensäuren (Abb. 14). Ein signifikanter Anstieg der Konzentrationen ist in allen drei Gruppen direkt nach der Milchshake-Aufnahme zu verzeichnen (Co 0h->2h: **p=0,000**, Risk 0h->2h: **p=0,000**, MetSy 0h->2h: **p=0,000**) (Abb. 14).

Nach sechs Stunden fallen in der **Kontrollgruppe** die GDCA-Konzentrationen bereits wieder ab (0h->6h: p=0,104) (Abb. 14).

Abbildung 14: Zeitverlauf der GDCA-Konzentrationen von Control-, Risk- und MetSy-Gruppe





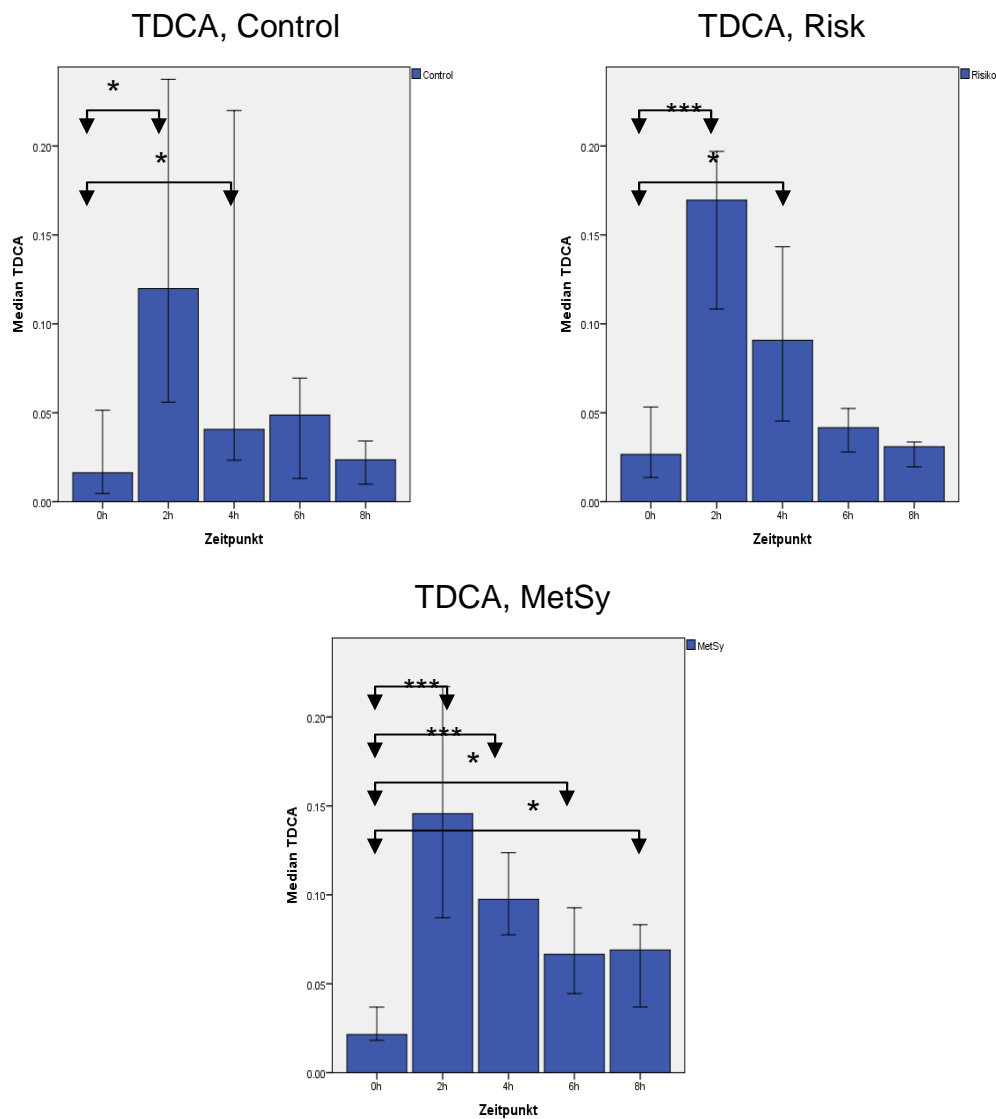
Quelle: eigene Darstellung

Ebenso wurden in der **Risikogruppe** nach sechs Stunden GDCA-Spiegel wie zum Nüchtern-Zeitpunkt gemessen (0h->6h: $p=0,053$). Ganz im Gegensatz dazu bei den Probanden der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe**: auch nach acht Stunden ist noch keine Rückbildung feststellbar, das heißt, es bestehen selbst zum letzten Messzeitpunkt noch signifikante Unterschiede zwischen den Nüchtern-GDCA-Konzentrationen und denen nach acht Stunden (MetSy 0h->2h: $p=0,000$, 0h->4h: $p=0,000$, 0h->6h: $p=0,000$, 0h->8h: $p=0,006$) (Abb. 14).

An dieser Stelle möchte ich noch einmal darauf aufmerksam machen, dass es in unserem Testaufbau nicht möglich war, festzustellen, wie lange eine volle Rückbildung der Konzentrationen in der Metabolischen-Syndrom-Gruppe letztendlich dauerte. Dadurch, dass unser letzter gemessener Zeitpunkt der nach acht Stunden um 16° nachmittags war, ist nicht klar, wie viele Stunden die Rückbildung danach noch dauerte oder ob diese überhaupt stattgefunden hat.

Auch das Korrelat zur GDCA, die an Taurin gekoppelte Gallensäure TDCA verhält sich gleichermaßen (Abb. 15):

Abbildung 15: Zeitverlauf der TDCA-Konzentrationen von Control-, Risk- und MetSy-Gruppe



Quelle: eigene Darstellung

Primär steigen die TDCA-Konzentrationen nach dem OFTT signifikant an und fallen dann sogleich wieder signifikant ab, mit dem Unterschied, dass man den deutlichen Abfall sowohl in der **Kontrollgruppe** als auch in der **Risikogruppe** signifikant messen kann, jedoch sich die Wertekurve der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** anders abzeichnet (Tab. 14). Hier ist die Rückbildung der TDCA auf Ausgangswerte vor Trinken des Milchshakes zeitlich nicht mehr in unserem Experiment darstellbar.

Tabelle 14: p-Werte der TDCA-Unterschiede zwischen den Zeitpunkten je Gruppe

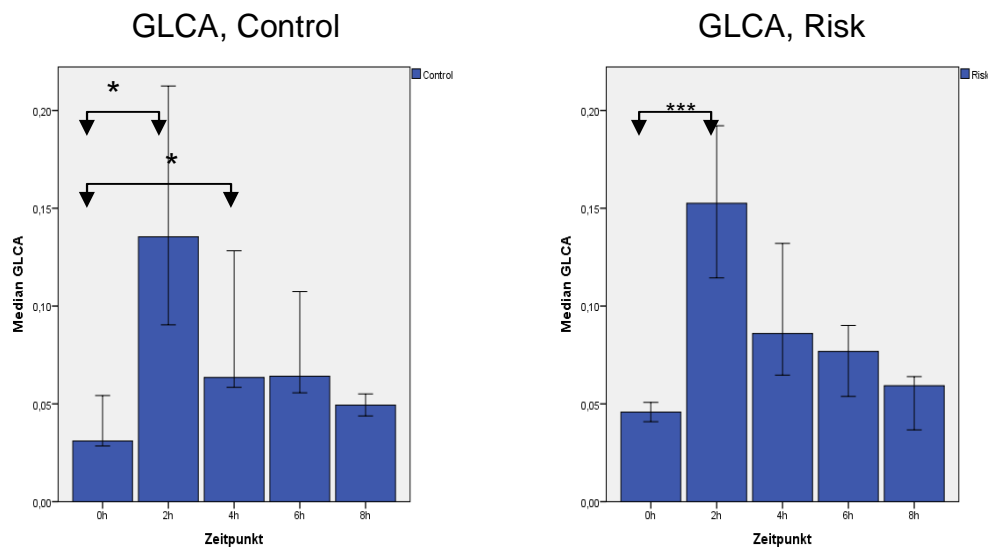
TDCA	Control	Risk	MetSy
0h->2h	p=0,004	p=0,000	p=0,000
0h->4h	p=0,076	p=0,019	p=0,000
0h->6h	p=0,288	p=0,300	p=0,003
0h->8h	p=0,494	p=0,873	p=0,017

Quelle: eigene Darstellung

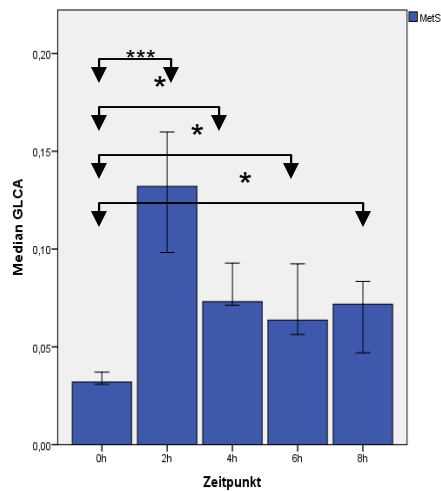
Das Muster der Rückbildung bzw. die Unfähigkeit zur zeitnahen Rückbildung der Konzentrationen auf die Nüchternwerte zieht sich durch beinahe alle konjugierten Gallensäuren.

Bei der GLCA besteht eine gute Signifikanz für die Normalisierung der Werte der Probanden der **Kontrollgruppe** nach sechs Stunden ($p=0,104$) und der **Risikogruppe** nach sogar vier Stunden ($p=0,091$). Die Probanden der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** zeigen auch zur achten Stunde nach OFTT weiterhin signifikant erhöhte Werte (**$p=0,004$**) (Abb. 16).

Abbildung 16: Zeitverlauf der GLCA-Konzentrationen von Control-, Risk- und MetSy-Gruppe



GLCA, MetSy

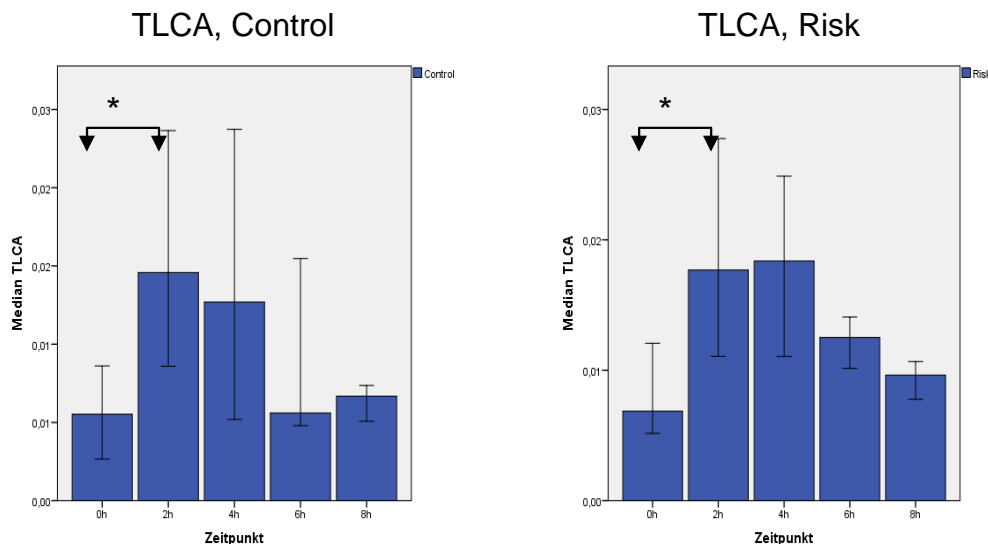


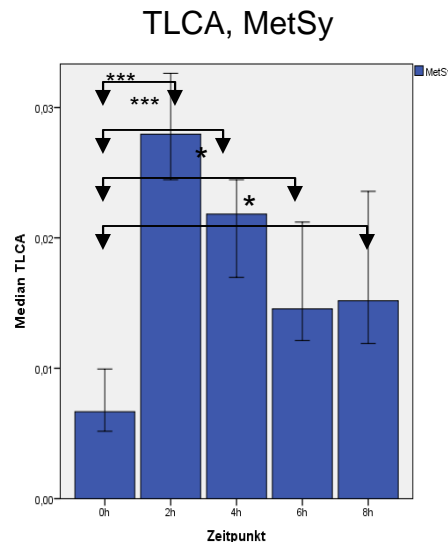
Quelle: eigene Darstellung

Einen kurzen Anstieg nach Trinken des Milchshakes kann man bei der TLCA feststellen. Zum Messpunkt 2, also zwei Stunden nach der Milchshake-Einnahme misst man einen starken signifikanten Anstieg der Konzentrationen, die jedoch sofort wieder abfallen und bereits bei der nächsten Messung, also zum Zeitpunkt „4h“ keinen signifikanten Unterschied mehr zum Nüchternwert zeigen. Das gilt für die **Kontrollgruppe** und für die **Risikogruppe** (Control 0h->2h: **p=0,015**, 0h->4h: p=0,331; Risk 0h->2h: **p=0,008**, 0h->4h: p=0,187), nicht jedoch für die **Metabolische-Syndrom-Gruppe** (Abb. 17):

MetSy: 0h->2h: **p=0,000**
 0h->4h: **p=0,000**
 0h->6h: **p=0,001**
 0h->8h: **p=0,007**

Abbildung 17: Zeitverlauf der TLCA-Konzentrationen von Control-, Risk- und MetSy-Gruppe





Quelle: eigene Darstellung

3.1.3. tertiäre Gallensäuren

Unter den tertiären Gallensäuren ist die UDCA in der Literatur etwas häufiger zu finden, weil sie bereits therapeutisch unter anderem bei chronisch cholestatischen Erkrankungen eingesetzt wird. Allerdings fehlt auch hier ein definitiver Beweis zur möglichen Wirkung einzelner tertiärer Gallensäuren beispielsweise auf die Insulinsensitivität oder auf die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen. Einige Studien geben natürlich bereits Hinweise auf ihr Vorliegen, meistens über den Nachweis der Aktivierung des FXR¹⁴¹, aber die Datenlage weist große Lücken dahingehend auf.

Auch die tertiären konjugierten Gallensäuren folgen dem Muster der verzögerten Rückbildung in der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe**.

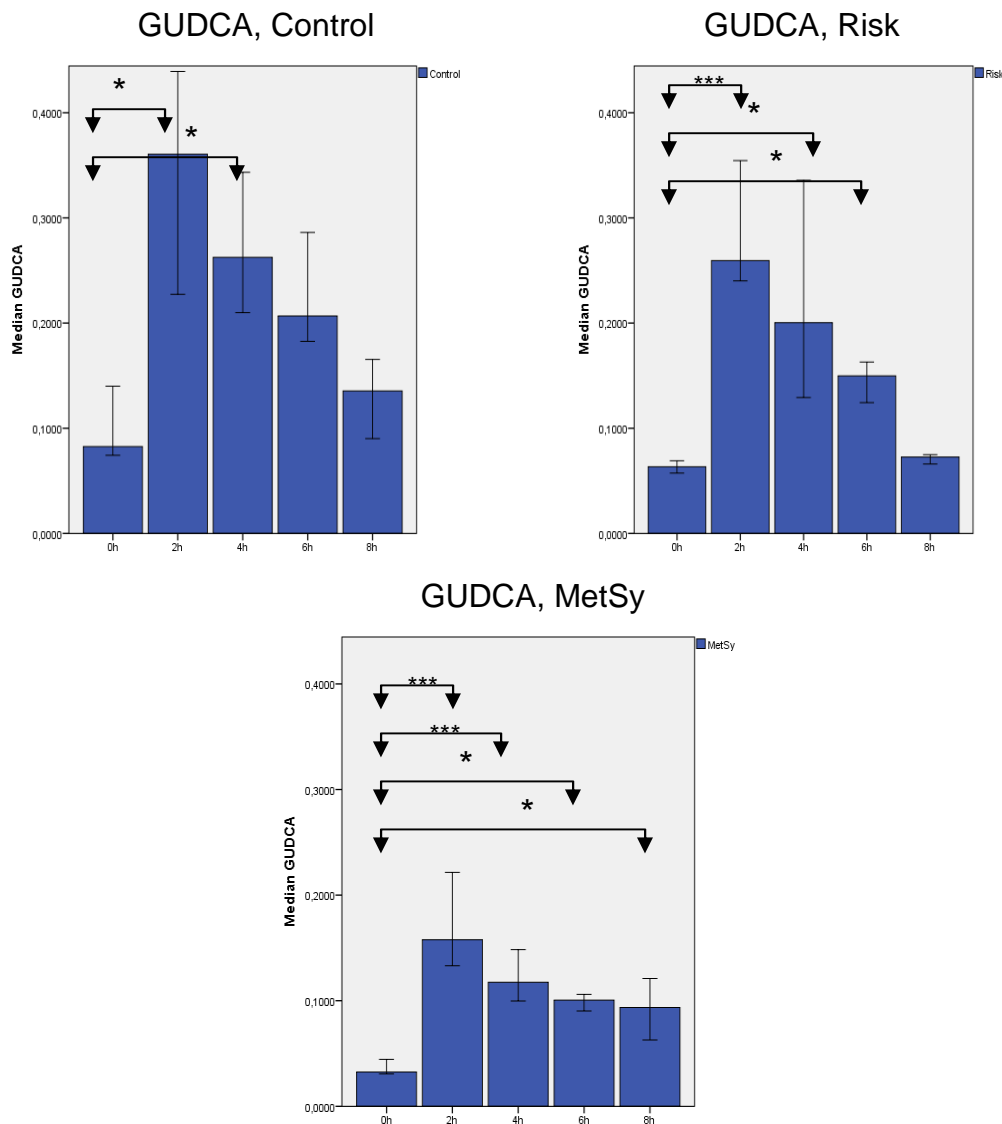
Direkt nach dem OFTT steigen die GUDCA-Konzentrationen signifikant in allen drei Gruppen an (siehe Tabelle 15) und fallen dann wieder ab. Am schnellsten fallen die Werte der **Kontrollgruppe**: nach sechs Stunden konnten wir keinen signifikanten Unterschied mehr zum Nüchternwert messen ($p=0,134$). Eine verzögerte Rückbildung kann man in der **Risikogruppe** sehen. Hier bilden sich die GUDCA-Konzentrationen nach acht Stunden wieder bis auf die Nüchternwerte zurück ($p=0,343$).

Acht Stunden nach der Milchshake-Aufnahme herrscht in der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** noch ein hochsignifikanter Unterschied der GUDCA-

¹⁴¹ {Lefebvre 2009}

Konzentrationen zum Nüchternwert (Abb. 18). In der **Kontroll-** und der **Risikogruppe** hingegen finden sich GUDCA-Konzentrationen vom Ausgangswert bereits wieder nach sechs (**Kontrollgruppe**) bzw. acht Stunden (**Risikogruppe**) (Abb. 18).

Abbildung 18: Zeitverlauf der GUDCA-Konzentrationen von Control-, Risk- und MetSy-Gruppe



Quelle: eigene Darstellung

Tabelle 15: p-Werte der GUDCA-Unterschiede zwischen den Zeitpunkten je Gruppe

GUDCA	Control	Risk	MetSy
0h->2h	p=0,001	p=0,000	p=0,000
0h->4h	p=0,008	p=0,001	p=0,000
0h->6h	p=0,134	p=0,003	p=0,001
0h->8h	p=0,413	p=0,343	p=0,002

Quelle: eigene Darstellung

Lediglich die Werte der TUDCA konnten uns keine ausreichenden Signifikanzen oder Tendenzen liefern.

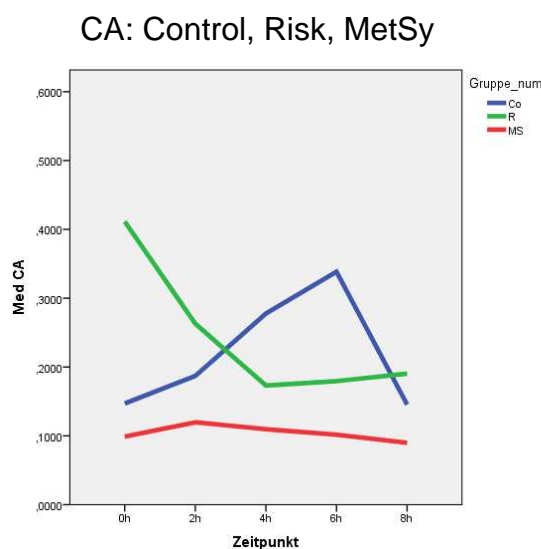
Insgesamt betrachtet waren die Werte aller konjugierten Gallensäuren aller Probanden der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** nach 8 Stunden nach OFTT immer noch signifikant höher als im nüchternen Zustand vor OFTT. Im Umkehrschluss dazu war dies bei den Probanden der **Kontrollgruppe** durchweg nicht der Fall. Hier waren die Werte aller konjugierten Gallensäuren nach 8 Stunden bereits wieder signifikant auf dem Ausgangsniveau vor dem OFTT angelangt.

3.2. niedrigere Konzentrationen in der Metabolischen-Syndrom-Gruppe bei CA und GUDCA

3.2.1. CA

In manchen Studien konnte gezeigt werden, dass CA ein Aktivator des FX-Rezeptors ist und somit Einfluss auf den Glukosestoffwechsel hat.¹⁴² Unsere Daten zeigen, dass die **Metabolisches-Syndrom-Gruppe** durchgehend zu allen fünf Zeitpunkten signifikant niedrigere CA-Konzentrationen aufweist als die anderen beiden Gruppen (**Kontroll-** und **Risikogruppe**) (Abb. 19):

Abbildung 19: CA, Liniendarstellung des Zeitverlaufs der drei Gruppen



Quelle: eigene Darstellung

¹⁴² {Porez 2012}

0h: Unterschied zwischen Kontroll- und Metabolischer-Syndrom-Gruppe: $p=0,022$

2h: Unterschied zwischen Kontroll- und Metabolischer-Syndrom-Gruppe: $p=0,014$

4h: Unterschied zwischen Kontroll- und Metabolischer-Syndrom-Gruppe: $p=0,020$

6h: Unterschied zwischen Kontroll- und Metabolischer-Syndrom-Gruppe: $p=0,002$

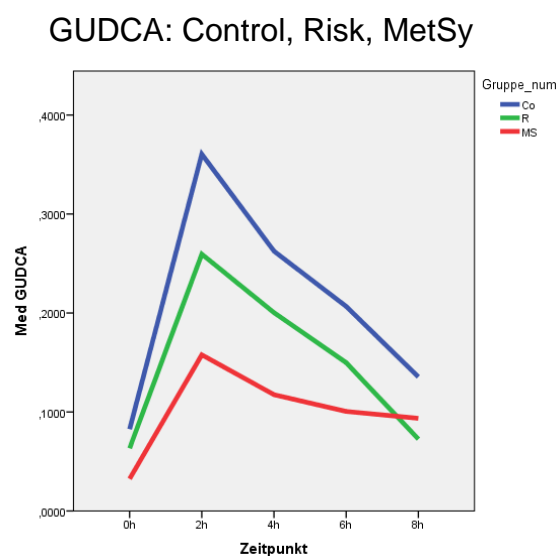
8h: Unterschied zwischen Kontroll- und Metabolischer-Syndrom-Gruppe: $p=0,012$

3.2.2. GUDCA

An dieser Stelle ist es interessant, zu sehen, dass die Probanden der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** auch niedrigere GUDCA-Konzentrationen aufweisen als diejenigen der **Kontrollgruppe** und auch als die der **Risikogruppe** (Abb. 20). Hier finden sich einige signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen innerhalb der jeweiligen Messpunkte.

Zum Nüchtern-Zeitpunkt beispielsweise finden sich signifikante Unterschiede zwischen der **Kontrollgruppe** und der **Risikogruppe** ($p=0,044$) sowie zwischen der **Kontrollgruppe** und der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** ($p=0,010$). Auch nach dem OFTT lassen sich nach zwei und auch nach vier Stunden signifikante Unterschiede zwischen der **Kontrollgruppe** und **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** messen, wobei zu jeder Zeit die Konzentrationen der GUDCA in der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** sowie auch in der **Risikogruppe** niedriger sind als die der **Kontrollgruppe** (Abb. 20). Einige Daten sind nicht ausreichend signifikant, aber die Tendenz ist vor allem grafisch sehr deutlich sichtbar.

Abbildung 20: GUDCA, Liniendarstellung des Zeitverlaufs der drei Gruppen



Quelle: eigene Darstellung

In der folgenden Tabelle 16 sind die Signifikanzen zusammengefasst dargestellt:

Tabelle 16: p-Werte der GUDCA-Konzentrationsunterschiede zwischen den Gruppen pro Zeitpunkt

GUDCA	0h	2h	4h	6h	8h
Co -> Risk	p=0,044	p=0,457	p=0,412	p=0,346	p=0,053
Co -> MetSy	p=0,010	p=0,008	p=0,016	p=0,067	p=0,157
Risk -> MetSy	p=0,056	p=0,032	p=0,141	p=0,199	p=0,806

Quelle: eigene Darstellung

3.3. höhere Konzentrationen in der Metabolischen-Syndrom-Gruppe bei TLCA und TDCA

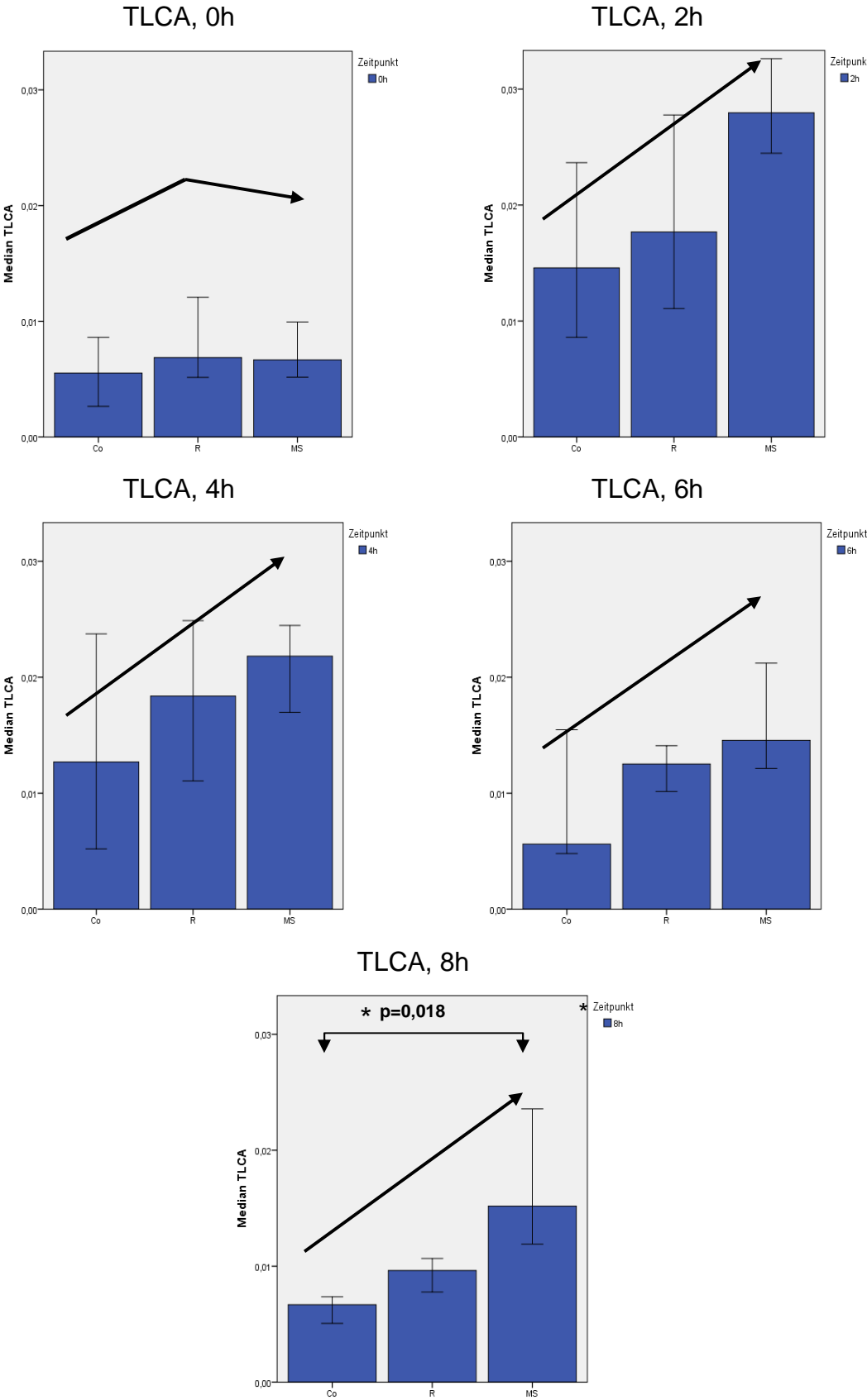
3.3.1. TLCA

Die TLCA ist bekannt für ihre Wirkung an den Gallenkanalikuli. Sie verursacht nachweislich eine Dilatation sowie eine deutliche Motilitätsverringerng der Kanalikuli.¹⁴³ Interessanterweise sind die Konzentrationen der sekundären Gallensäuren bei Cholestase, prozentual gesehen, signifikant erniedrigt, ganz im Gegensatz zu den primären, welche drastisch ansteigen.¹⁴⁴ Was man bei der sekundären Gallensäure TLCA in unserem Versuchsaufbau erkennen kann, ist, dass eine eindeutige Tendenz zu höheren Konzentrationen bei den Probanden der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** im Gegensatz zu denen der **Kontroll-** und der **Risikogruppe** besteht. Den Nüchternwert ausgenommen haben zu jedem weiteren Zeitpunkt nach der OFTT-Aufnahme die Probanden der **Kontrollgruppe** niedrigere TLCA-Werte als die der **Risikogruppe** und diejenigen der **Risikogruppe** haben wiederum zu jedem der vier folgenden Messpunkte niedrigere TLCA-Konzentrationen als die der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe**. Anhand der folgenden Grafiken ist dies gut sichtbar (Abb. 21):

¹⁴³ {Watanabe 2006}

¹⁴⁴ {Trottier 2011}

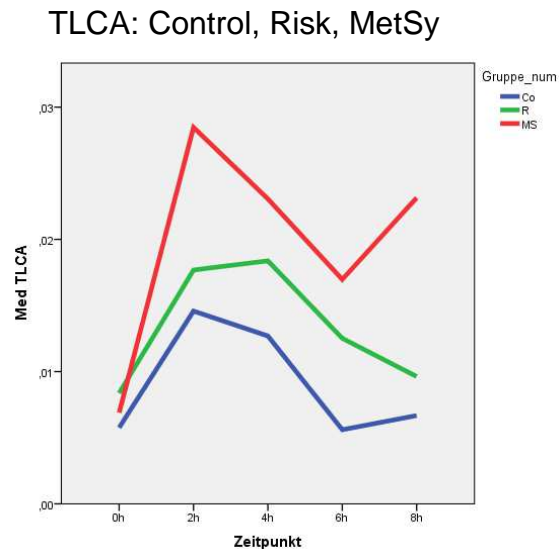
Abbildung 21: TLCA, Darstellung der Gruppenunterschiede



Quelle: eigene Darstellung

In der Abbildung 22 werden die Konzentrationsunterschiede der drei Gruppen noch einmal deutlicher. Der Anstieg nach der Fettaufnahme und der darauf folgende Abfall sind ersichtlich sowie die über den Zeitrahmen von acht Stunden erhöhten Werte in der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** (Abb. 22).

Abbildung 22: TLCA, Liniendarstellung des Zeitverlaufs der drei Gruppen

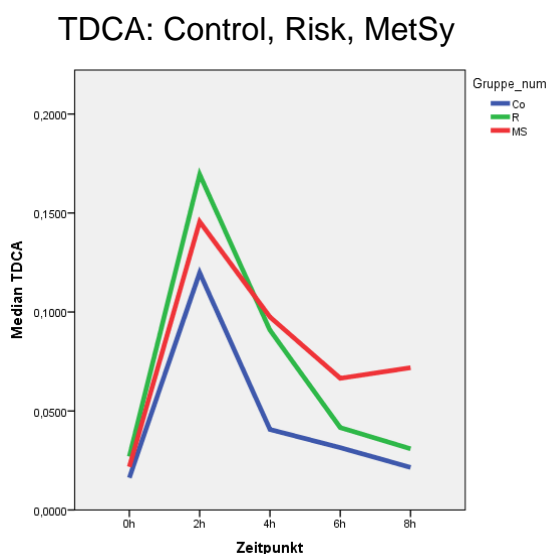


3.3.2. TDCA

Bei der TDCA kann man den ähnlichen Verlauf zur TLCA erkennen (Abb. 23). Die hydrophobe DCA kann zu Membranschäden führen¹⁴⁵, weswegen unsere Ergebnisse besonders interessant sind. Die Personen, die der **Kontrollgruppe** zugeordnet wurden, weil sie keinerlei Risikofaktoren für das metabolische Syndrom aufwiesen, haben durchgehend über alle fünf Messzeitpunkte niedrigere TDCA-Konzentrationen als die Personen der anderen beiden Gruppen.

¹⁴⁵ {Trottier 2011}

Abbildung 23: TDCA, Liniendarstellung des Zeitverlaufs der drei Gruppen



Quelle: eigene Darstellung

0h: Unterschied zwischen Kontroll- und Metabolischer-Syndrom-Gruppe: $p=0,480$

2h: Unterschied zwischen Kontroll- und Metabolischer-Syndrom-Gruppe: $p=0,616$

4h: Unterschied zwischen Kontroll- und Metabolischer-Syndrom-Gruppe: $p=0,359$

6h: Unterschied zwischen Kontroll- und Metabolischer-Syndrom-Gruppe: $p=0,209$

8h: Unterschied zwischen Kontroll- und Metabolischer-Syndrom-Gruppe: $p=0,055$

Die Werte sind zwar an dieser Stelle nicht signifikant, aber die Tendenz ist deutlich zu erkennen (Abb. 23). Zwar kann man nicht direkt von der membranschädigenden Wirkung der DCA auf die Wirkung ihrer an Taurin konjugierten Form schließen, aber wir konnten zeigen, dass Personen mit metabolischem Syndrom oder Risikofaktoren dafür, nach OFTT-Aufnahme erhöhte Konzentrationen an hydrophober TDCA haben (Abb. 23).

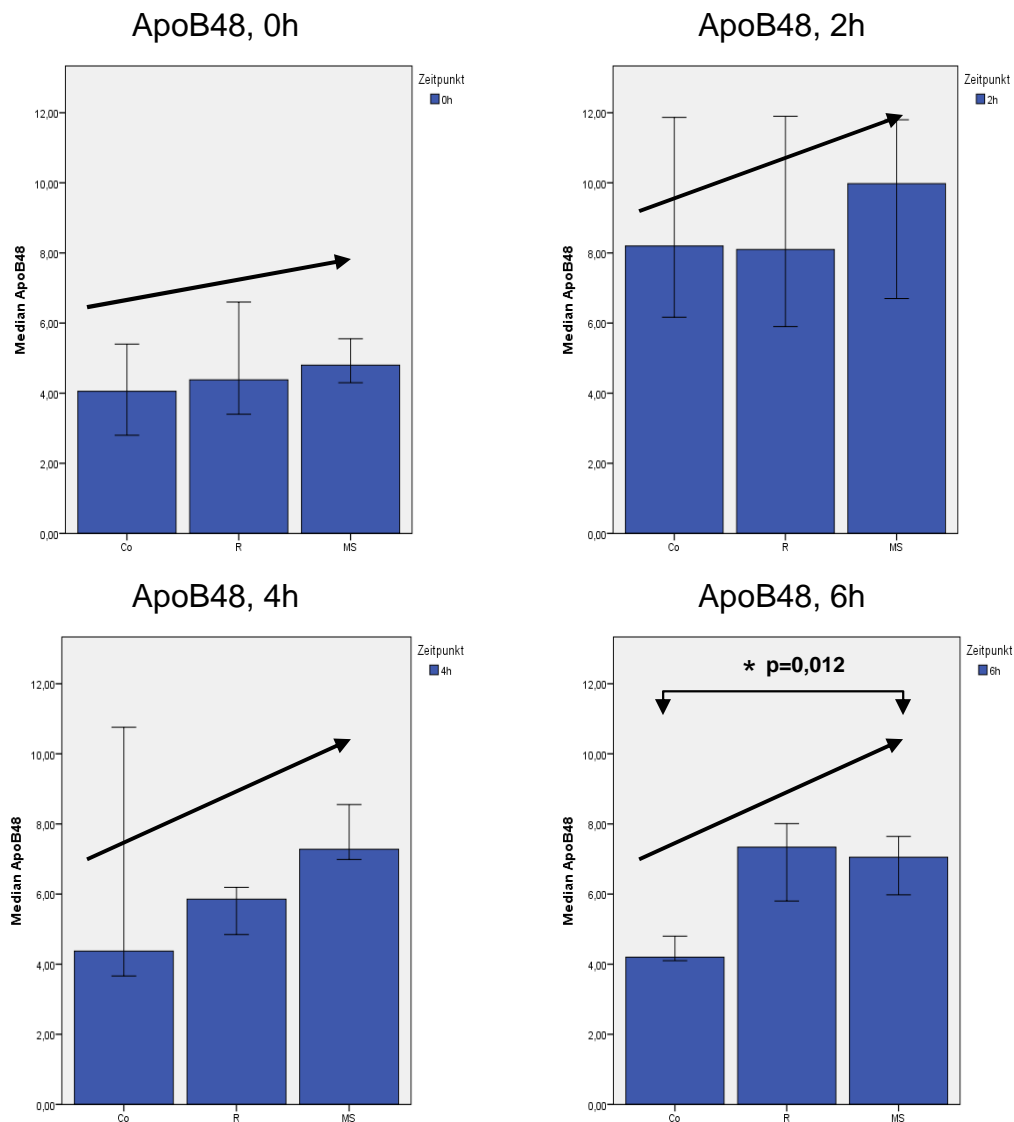
3.4. höhere Konzentrationen in der Metabolischen-Syndrom-Gruppe bei ApoB48, ApoB100, ApoCII, ApoCIII und ApoE

3.4.1. ApoB48

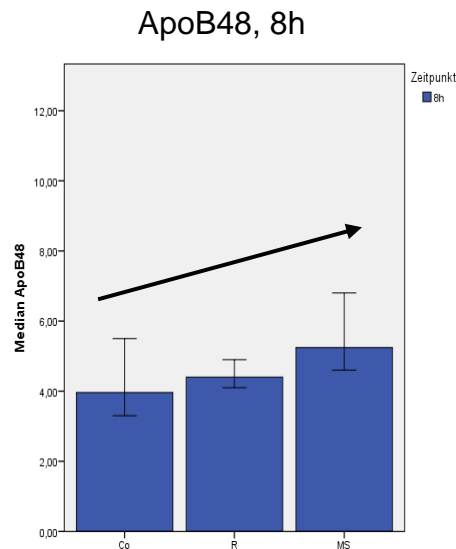
Apolipoproteine sind aufgrund ihrer wichtigen Funktion im Lipidstoffwechsel mit dem metabolischen Syndrom assoziiert. Einige Studien zeigen, dass ApoB48-

Konzentrationen bei Patienten mit metabolischem Syndrom erhöht sind.¹⁴⁶ Unsere Daten geben ebenfalls Hinweise darauf. Die Werte der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** sind tendenziell zu allen Zeitpunkten höher als die der **Kontrollgruppe** (Abb. 24).

Abbildung 24: Zeitverlauf der ApoB48-Konzentrationen von Control-, Risk- und MetSy-Gruppe



¹⁴⁶ {Kinoshita 2009}



Quelle: eigene Darstellung

Die p-Werte zeigen bis auf den Wert nach sechs Stunden aber keine Signifikanz:
 0h: Unterschied zwischen Kontroll- und Metabolischer-Syndrom-Gruppe: $p=0,354$
 2h: Unterschied zwischen Kontroll- und Metabolischer-Syndrom-Gruppe: $p=0,692$
 4h: Unterschied zwischen Kontroll- und Metabolischer-Syndrom-Gruppe: $p=0,406$
 6h: Unterschied zwischen Kontroll- und Metabolischer-Syndrom-Gruppe: **$p=0,012$**
 8h: Unterschied zwischen Kontroll- und Metabolischer-Syndrom-Gruppe: $p=0,205$

3.4.2. ApoB100

Das ApoB100 ist bei Menschen mit metabolischem Syndrom oder Risikofaktoren für Fettstoffwechselerkrankungen wie zum Beispiel auch bei der FCHL erhöht.¹⁴⁷ In unserer Versuchsreihe aber kann man aufgrund der zu niedrigen Anzahl an Messungen keine signifikante Aussage bezüglich der Korrelation des ApoB100 zu einer der drei Gruppen formulieren (siehe Tab. 17).

Tabelle 17: Statistik des ApoB100 sortiert nach der Gruppe

Gruppe	Mittelwert	N	Standardabweichung	Median
Co	98,70	3	41,173	79,20
R	96,42	6	19,641	96,15
MS	116,77	16	28,396	113,50
Insgesamt	109,72	25	28,604	99,20

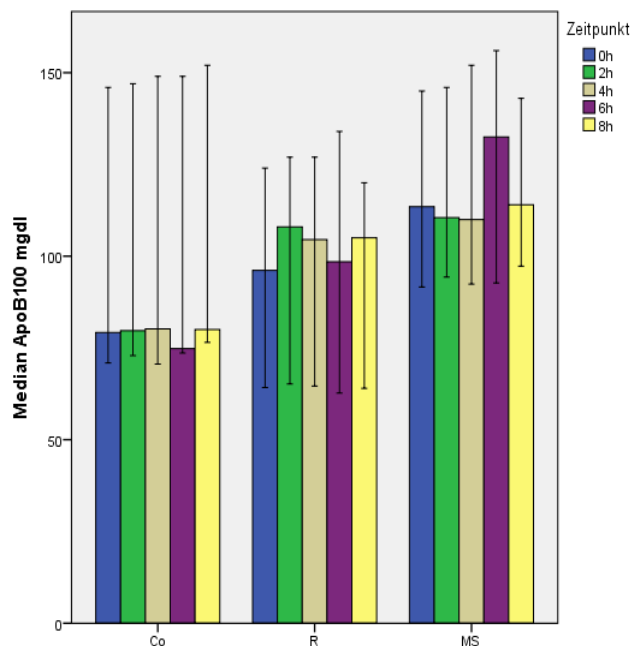
Quelle: eigene Darstellung

¹⁴⁷ {Xiao 2011}

Zwar scheint tendenziell ein Unterschied zwischen der **Kontrollgruppe** und der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** sowie auch zwischen der **Risikogruppe** und der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** zu bestehen (siehe Tab. 17 und Abb. 25), da die p-Werte jedoch nicht signifikant sind (siehe Tab. 18) und die Probenanzahlen n=3 bzw. n=6 in der **Kontroll-** bzw. der **Risikogruppe** sehr niedrig sind, muss man von einem zufallsbedingten Unterschied ausgehen.

Abbildung 25: ApoB100: Balkendarstellung des Zeitverlaufs der drei Gruppen

ApoB100: Control, Risk, MetSy zu allen fünf Zeitpunkten



Quelle: eigene Darstellung

Tabelle 18: p-Werte der ApoB100-Konzentrationsunterschiede zwischen den Gruppen pro Zeitpunkt

ApoB100	0h	2h	4h	6h	8h
Co -> Risk	p=0,905	p=0,905	p=0,905	p=1,000	p=1,000
Co -> MetSy	p=0,303	p=0,359	p=0,211	p=0,303	p=0,359
Risk -> MetSy	p=0,294	p=0,367	p=0,449	p=0,091	p=0,240

Quelle: eigene Darstellung

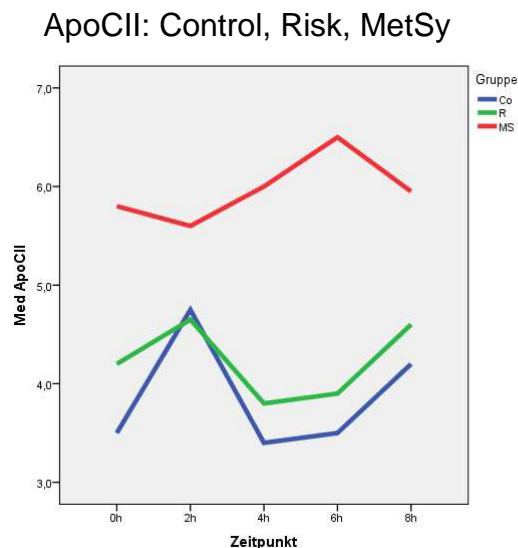
Aufgrund dessen, dass einige p-Werte identisch sind, wie zum Beispiel im Vergleich der **Kontrollgruppe** mit der **Risikogruppe** zum Nüchternzeitpunkt und den beiden darauf folgenden Messzeitpunkten (p=0,905), bestätigt sich die Annahme, dass die p-Werte nicht ausreichend aussagekräftig sind.

3.4.3. ApoCII

Auch ApoCII ist ein Apolipoprotein, das bei der Resorption von Triglyzeriden im Darm eine Rolle spielt und möglicherweise ein wichtiger Biomarker für Risikofaktoren des metabolischen Syndroms ist. Bei Mutationen im Gen für ApoCII resultieren Erkrankungen wie Hypertriglyzeridämie, Arteriosklerose und einige andere, weswegen es in dieser Studie auch genauer untersucht wurde.¹⁴⁸

Man sieht anhand der Grafik sehr deutlich, dass die ApoCII-Werte der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** signifikant höher sind als die der anderen beiden Gruppen (**Kontrolle** und **Risiko**) (Abb. 26).

Abbildung 26: ApoCII, Liniendarstellung des Zeitverlaufs der drei Gruppen



Quelle: eigene Darstellung

Zwischen der **Kontrollgruppe** und der **Risikogruppe** ist ein nur geringer Unterschied in den ApoCII-Spiegeln. Zwar zeigt die Grafik, dass auch die Werte der **Risikogruppe** fast durchgehend bis auf den 2-Stunden-Zeitpunkt höher sind als die der **Kontrollgruppe**, allerdings ergeben sich hier keine signifikanten Werte (Abb. 26). Ein Überblick über die p-Werte findet sich in Tabelle 19:

¹⁴⁸ {Löffler-Petrides 2003}

Tabelle 19: p-Werte der ApoCII-Konzentrationsunterschiede zwischen den Gruppen pro Zeitpunkt

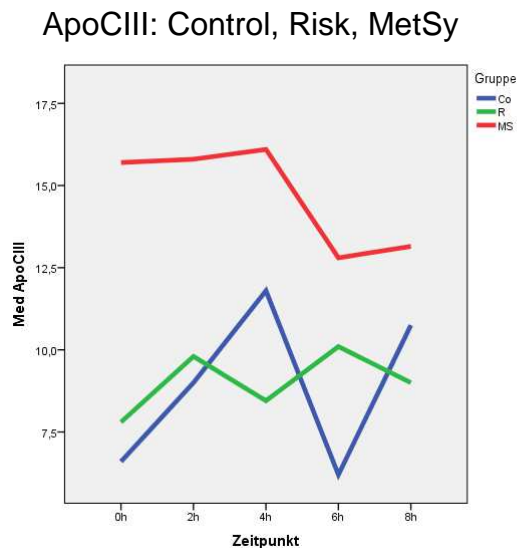
ApoCII	0h	2h	4h	6h	8h
Co -> Risk	p=0,524	p=0,986	p=0,254	p=0,180	p=0,910
Co -> MetSy	p=0,014	p=0,114	p=0,000	p=0,001	p=0,096
Risk -> MetSy	p=0,003	p=0,037	p=0,015	p=0,019	p=0,046

Quelle: eigene Darstellung

3.4.4. ApoCIII

Ebenso wie die anderen Apolipoproteine untersuchten wir auch das ApoCIII als wichtiges Molekül in der Lipidresorption im Organismus. Ähnlich dem ApoCII verhalten sich die ApoCIII-Konzentrationen unserer Probanden: die **Metabolisches-Syndrom-Gruppe** hat immer höhere Werte als die anderen zwei Gruppen (Abb. 27). Dies ist in der folgenden Grafik (Abb. 27) anschaulich dargestellt:

Abbildung 27: ApoCIII, Liniendarstellung des Zeitverlaufs der drei Gruppen



Quelle: eigene Darstellung

Tabelle 20: p-Werte der ApoCIII-Konzentrationsunterschiede zwischen den Gruppen pro Zeitpunkt

ApoCIII	0h	2h	4h	6h	8h
Co -> Risk	p=0,434	p=0,959	p=0,371	p=0,256	p=0,675
Co -> MetSy	p=0,012	p=0,213	p=0,516	p=0,006	p=0,186
Risk -> MetSy	p=0,019	p=0,090	p=0,074	p=0,028	p=0,047

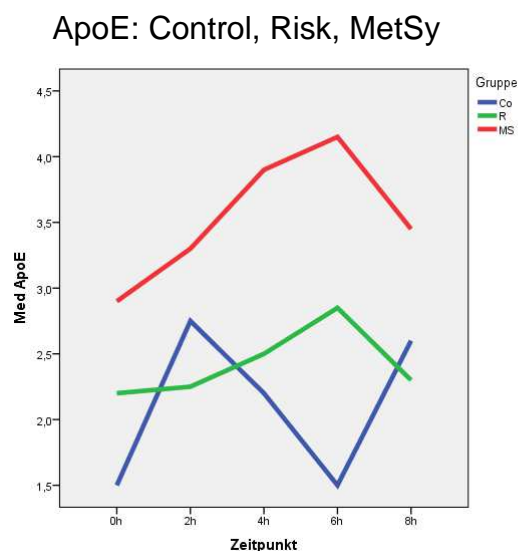
Quelle: eigene Darstellung

Die Werte der **Kontrollgruppe** und der **Risikogruppe** ergeben keine signifikanten Unterschiede untereinander (Tab. 20).

3.4.5. ApoE

Das ApoE ist hauptsächlich in VLDL und Chylomikronen enthalten und dient als Rezeptorligand der Aufnahme von Lipiden.¹⁴⁹ Wie auch bei den Konzentrationen der Apolipoproteine B48, CII und CIII besteht beim ApoE ebenfalls ein Zusammenhang zum metabolischen Syndrom, denn bei ihm sind die Spiegel signifikant höher als bei den Probanden der **Kontroll-** und der **Risikogruppe** (Abb. 28). Lediglich zur achten Stunde besteht keine Signifikanz mehr zwischen den Konzentrationen der **Kontroll-** und der **Risikogruppe** (Tab. 21).

Abbildung 28: ApoE, Liniendarstellung des Zeitverlaufs der drei Gruppen



Quelle: eigene Darstellung

Zwischen der **Kontrollgruppe** und der **Risikogruppe** existiert jedoch wieder kein signifikanter Unterschied (Abb. 28). Die Signifikanzen sind in folgender Tabelle zusammengefasst dargestellt (Tab. 21):

¹⁴⁹ {Löffler-Petrides 2003}

Tabelle 21: p-Werte der ApoE-Konzentrationsunterschiede zwischen den Gruppen pro Zeitpunkt

ApoE	0h	2h	4h	6h	8h
Co -> Risk	p=0,570	p=0,849	p=1,000	p=0,714	p=0,957
Co -> MetSy	p=0,020	p=0,292	p=0,250	p=0,032	p=0,210
Risk -> MetSy	p=0,045	p=0,037	p=0,005	p=0,015	p=0,133

Quelle: eigene Darstellung

3.5. ApoB100 und Triglyzeride im Bezug zur FCHL

Wie in Punkt 1.4.3 erwähnt, spielen unter anderem das ApoB100, das totale und vor allem das LDL-Cholesterin und die Triglyzeride bei der Diagnostizierung der FCHL eine wichtige Rolle. Die FCHL ist assoziiert mit der vorzeitigen Erkrankung an KHK und ist häufig kombiniert mit dem metabolischen Syndrom und arterieller Hypertonie.¹⁵⁰ Daher hat man im Rahmen dieser Studie das Patientengut bezüglich der Konzentrationen von ApoB100 und Triglyzeriden im Nüchternzustand in drei Gruppen eingeteilt und das Verhalten dieser Parameter im Verlauf der vier weiteren Messzeitpunkte erforscht. Die Personen der **Gruppe A** haben normwertige Konzentrationen an ApoB100 sowie an Triglyzeriden, diejenigen der **Gruppe B** zeigen eine isolierte Hypertriglyzeridämie mit normwertigen Konzentrationen an ApoB100 und die Probanden in **Gruppe C** weisen eine Hypertriglyzeridämie kombiniert mit erhöhtem ApoB100 auf.

Obwohl somit alle Probanden der **Gruppe A** als auch der **Gruppe B** normale Konzentrationen an ApoB100 haben, unterscheiden sich deren Werte bereits signifikant voneinander (Tab. 22, Abb. 29). Die Personen der **Gruppe B** haben zu allen fünf Messzeitpunkten signifikant höhere ApoB100-Konzentrationen als diejenigen der **Gruppe A**:

¹⁵⁰ {Mata 2014}

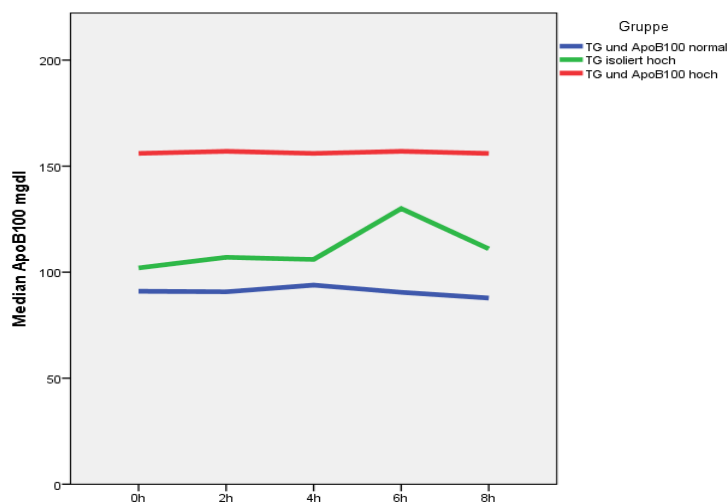
Tabelle 22: p-Werte von ApoB100, Vergleich Gr. A mit Gr. B zu allen fünf Zeitpunkten

ApoB100	Gr. A -> Gr. B
0h	p=0,028
2h	p=0,036
4h	p=0,045
6h	p=0,001
8h	p=0,008

Quelle: eigene Darstellung

Abbildung 29: Liniendarstellung des Zeitverlaufs der drei Gruppen des ApoB100

ApoB100: Gruppe A, Gruppe B, Gruppe C



Quelle: eigene Darstellung

Wie jedoch auch schon in Punkt 3.4.2. diskutiert, ist auch an dieser Stelle die Anzahl an ApoB100-Messungen aufgrund einer zu kleinen Probenmenge sehr niedrig, weshalb lediglich von Tendenzen zu sprechen ist und die Aussagekraft der p-Werte in Frage gestellt werden muss, siehe Tabelle 9.

Bezüglich der Triglyzeride wäre, wie auch beim ApoB100, interessant gewesen, ob sich die beiden Gruppen mit den erhöhten Triglyzeridkonzentrationen (**Gruppe B** und **Gruppe C**) signifikant voneinander unterscheiden. Dies war jedoch in unserer Versuchsreihe nicht erkennbar (Tab. 23).

Tabelle 23: p-Werte der Triglyzeride, Vergleich Gr. B mit Gr. C zu allen fünf Zeitpunkten

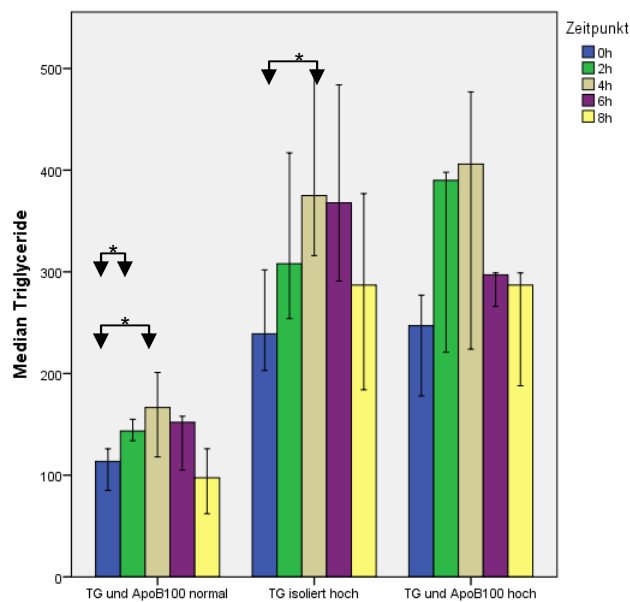
Triglyzeride	Gr. 2 -> Gr. 3
0h	p=0,833
2h	p=1,000
4h	p=1,000
6h	p=0,267
8h	p=0,833

Quelle: eigene Darstellung

Auch der Tagesverlauf im Hinblick auf Unterschiede der **Gruppen B** und **C** mit der **Gruppe A** wurde untersucht. Jedoch konnten auch hier keine signifikanten Aussagen gewonnen werden (Abb. 30, Tab. 24):

Abbildung 30: Balkendarstellung des Zeitverlaufs der drei Gruppen der Triglyzeride

Triglyzeride: Gruppe A, Gruppe B, Gruppe C



Quelle: eigene Darstellung

Tabelle 24: p-Werte der Triglyzeride im Zeitvergleich für jede Gruppe

Triglyzeride	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
0h->2h	p=0,004	p=0,128	p=0,400
0h->4h	p=0,014	p=0,038	p=0,400
0h->6h	p=0,118	p=0,073	p=0,200
0h->8h	p=0,671	p=0,620	p=0,400

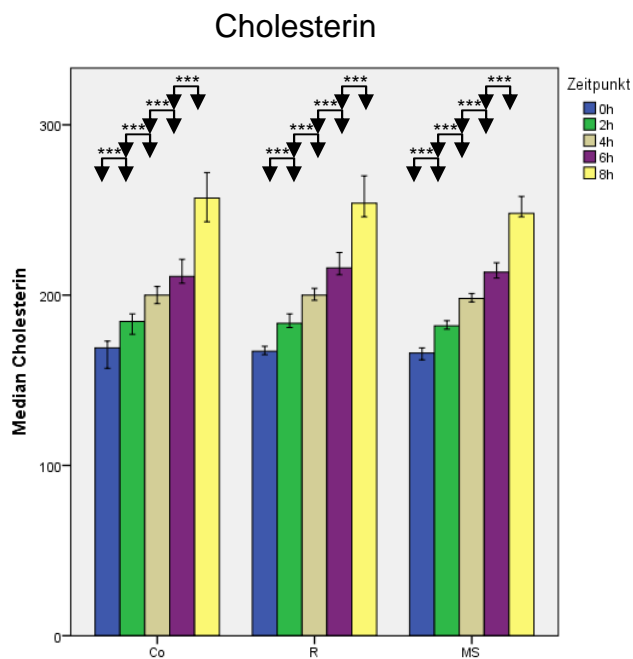
Quelle: eigene Darstellung

Sowohl in der **Gruppe A** als auch in den anderen beiden Gruppen sinken innerhalb der acht Stunden des Versuchs die Triglyzeridkonzentrationen wieder auf die Nüchternwerte ab. Lediglich zwei Stunden nach Trinken des OFTT-Getränkes kann man in der **Gruppe A** einen signifikanten Anstieg erkennen, der in den beiden anderen Gruppen nur graphisch, nicht jedoch statistisch vorhanden ist. Nach weiteren zwei Stunden, also bei der dritten Messung (4h) ist sowohl in der **Gruppe A** als auch in der **Gruppe B** ein signifikanter Anstieg der Triglyzeridwerte zu verzeichnen. Die **Gruppe C** zeigt im Gegensatz dazu im Tagesverlauf keine signifikanten Anstiege oder Abfälle der Konzentrationen. Dies könnte einen Hinweis darauf geben, dass die Probanden dieser **Gruppe C** eine gestörte Triglyzeridverstoffwechslung mit gedämpfter Antwort des Organismus auf einen OFTT haben.

3.6. hochsignifikanter Anstieg des Cholesterins

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, ist nicht ganz klar, inwieweit der Gesamtcholesterinwert als Solches sich bei Patienten mit KHK oder Adipositas verändert. In Studien werden oftmals nur die einzelnen Cholesterin-haltigen Partikel wie LDL oder HDL untersucht. An dieser Stelle wird jedoch das Gesamtcholesterin – als einfach messbarer Biomarker – betrachtet. Die Konzentrationen des Cholesterins steigen bei allen Probanden, egal welcher Gruppe, über den Zeitverlauf von acht Stunden an (Abb. 31). Der Nüchternwert ist bei allen Personen am niedrigsten und die Werte steigen nach der Fettaufnahme stetig an (Abb. 31). Anhand der folgenden Grafik ist dies anschaulich dargestellt:

Abbildung 31: Cholesterinwerte der drei Gruppen jeweils zu allen fünf Zeitpunkten



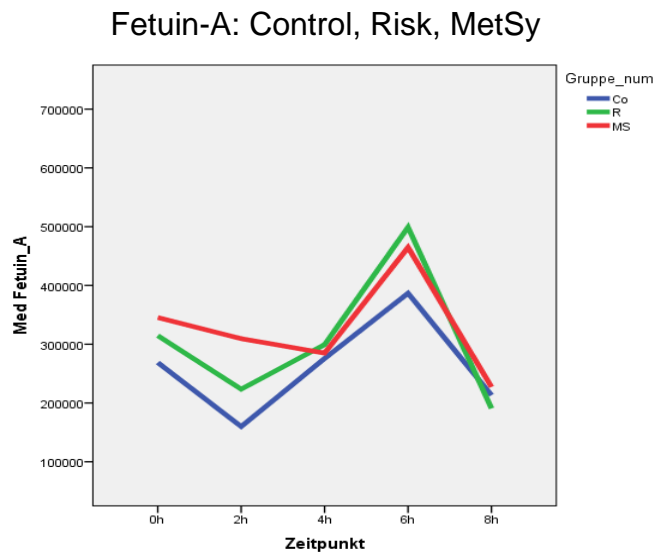
Quelle: eigene Darstellung

Jede Messung innerhalb einer Gruppe war hochsignifikant höher als die vorherige Messung zwei Stunden davor (Abb. 31). Der Anstieg innerhalb der **Kontroll-**, der **Risiko-** und der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** war also insgesamt hochsignifikant (alle p-Werte=**0,000**). Allerdings stellten wir fest, dass beim Vergleich der Gruppen miteinander, keine signifikanten p-Werte vorhanden waren. Das heißt, dass sich das Gesamtcholesterin in unserem OFTT-Test bei allen Probanden gleich verhält und nicht einer bestimmten Gruppe durch erhöhte oder erniedrigte Werte zugeordnet werden kann.

3.7. markanter Verlauf des Fetuin-A über die Zeit

Zu Fetuin-A gibt es bisweilen kontroverse Erkenntnisse bezüglich des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen oder eines metabolischen Syndroms. Ob Fetuin-A nun einen protektiven Faktor gegen Arteriosklerose darstellt oder im Gegensatz dazu das Risiko für kardiale oder zerebrale ischämische Geschehen erhöht, ist noch ungewiss. In dieser Studie beschäftigten wir uns damit, wie sich die Fetuin-A-Konzentrationen über einen Zeitrahmen von insgesamt acht Stunden im Vergleich der drei Gruppen zueinander verhalten. Dabei konnte man Folgendes beobachten: es zeigte sich in allen drei Gruppen ein sehr charakteristischer Verlauf mit guten Signifikanzen der Fetuin-A-Werte über die Zeit (Abb. 32).

Abbildung 32: Liniendarstellung des Zeitverlaufs der drei Gruppen des Fetuin-A



Quelle: eigene Darstellung

Vor allem die Nüchternwerte des Fetuin-A und die Werte zwei Stunden nach der Milchshake-Einnahme liegen bei der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** signifikant höher als bei den anderen beiden Gruppen (Abb. 32). Im weiteren Verlauf nähern sich die Kurven dann einander an, sodass keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen den Gruppen bestehen (Abb. 32, Tab. 25).

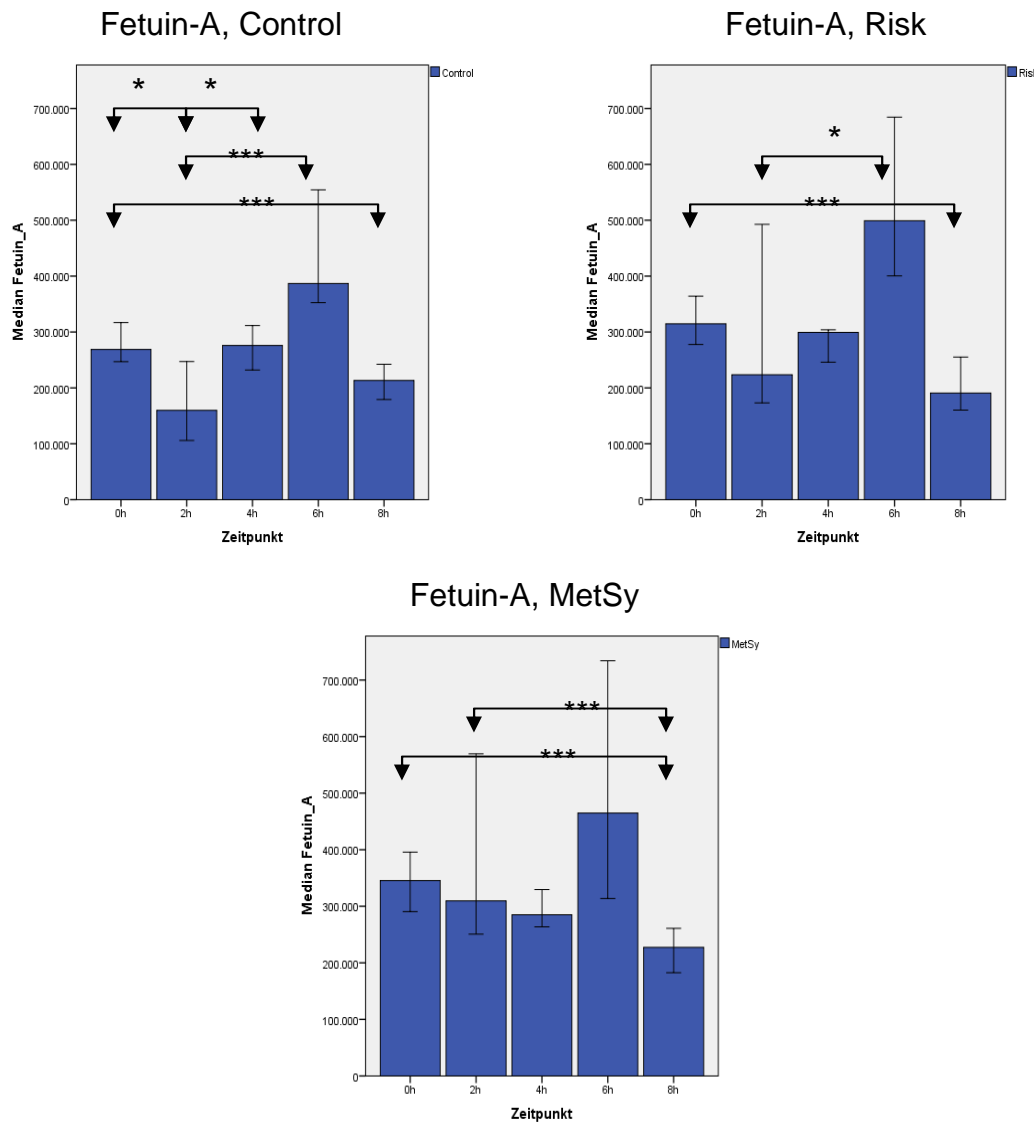
Tabelle 25: p-Werte von Fetuin-A im Gruppenvergleich zu allen fünf Zeitpunkten

Fetuin-A	Co -> Risk	Co -> MetSy	Risk -> MetSy
0h	p=0,059	p=0,018	p=0,665
2h	p=0,014	p=0,000	p=0,012
4h	p=0,294	p=0,047	p=0,593
6h	p=0,323	p=0,840	p=0,663
8h	p=0,733	p=0,391	p=0,407

Quelle: eigene Darstellung

Der markante Verlauf über die acht Stunden ist ebenfalls signifikant (Tab. 25). Primär fallen die Konzentrationen deutlich ab, steigen dann bis zum 4. Messzeitpunkt nach sechs Stunden wieder an und fallen sogleich innerhalb der nächsten zwei Stunden wieder stark ab (Tab. 25).

Abbildung 33: Zeitverlauf der Fetuin-A-Konzentrationen von Control-, Risk- und MetSy-Gruppe



Quelle: eigene Darstellung

Der 6-Stunden-Wert ist grafisch, aber auch statistisch gesehen auffällig (Abb. 32 und 33 und Tab. 26): in der **Kontrollgruppe** ist der 6-Stunden-Wert noch hochsignifikant unterschiedlich zum 2-Stunden-Wert ($p=0,000$), während dieser in der **Risikogruppe** nur noch signifikant unterschiedlich ist mit einem p-Wert von **0,002**. In der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** dagegen sind die beiden Konzentrationen nicht mehr signifikant unterschiedlich ($p=0,220$), was einen Hinweis auf eine geringere oder gedämpfte Antwort des Organismus auf den OFTT im Gegensatz zur **Kontroll-** und der **Risikogruppe** geben könnte (Tab. 26).

Tabelle 26: p-Werte von Fetuin-A im Zeitverlauf für jede Gruppe

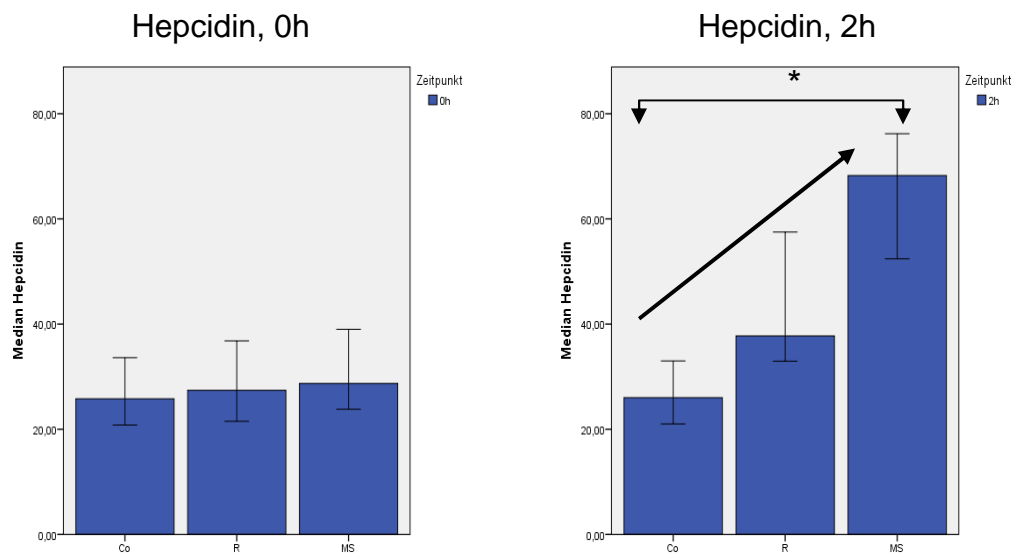
Fetuin-A	Control	Risk	MetSy
0h->2h	p=0,002	p=0,179	p=0,700
2h->4h	p=0,003	p=0,493	p=0,288
2h->6h	p=0,000	p=0,002	p=0,220
2h->8h	p=0,085	p=0,172	p=0,000
0h->8h	p=0,000	p=0,000	p=0,000

Quelle: eigene Darstellung

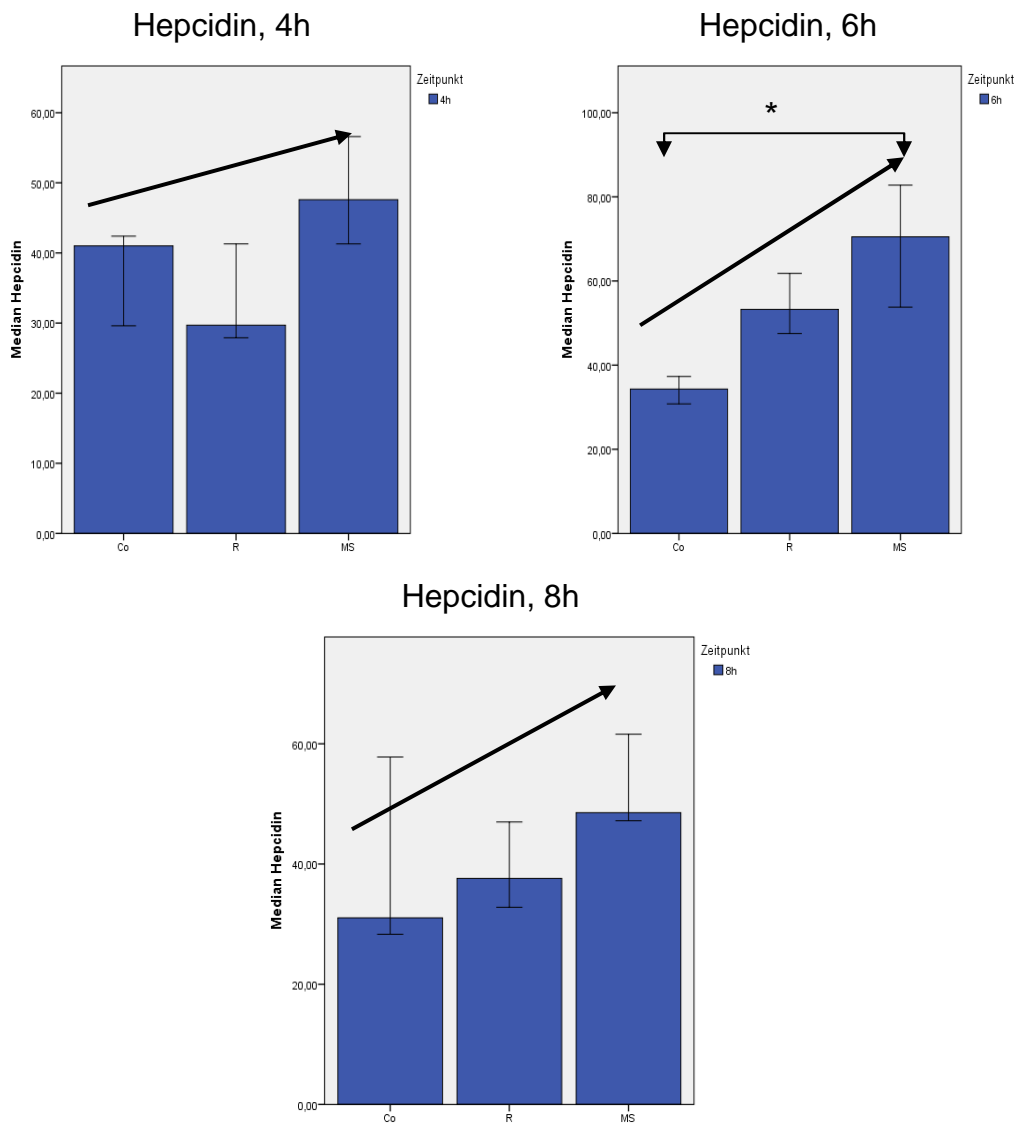
3.8. höhere Hepcidin-Konzentrationen in der Metabolischen-Syndrom-Gruppe

Nach neuen Erkenntnissen sind bei Patienten mit Risikofaktoren für das metabolische Syndrom auch die Hepcidinspiegel erhöht.¹⁵¹ Unsere Untersuchungen bezüglich der Hepcidinkonzentrationen nach OFTT ergaben, dass die Werte der Probanden der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** nach der Milchshake-Einnahme höher waren als die der **Kontroll-** und der **Risikogruppe** (Abb. 34).

Abbildung 34: Hepcidinkonzentrationen im Gruppenvergleich für jeden Zeitpunkt



¹⁵¹ {Martinelli 2012}



Quelle: eigene Darstellung

Beim Nüchtern-Zeitpunkt zeigen alle drei Gruppen ähnliche Hepcidin-Konzentrationen ohne signifikanten Unterschied, die sich danach aber teilweise signifikant unterscheiden (Abb. 34). In der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** sind die Hepcidinwerte überwiegend höher im Vergleich zur **Kontrollgruppe** (Abb. 34).

Unterschiede der Konzentrationen der **Kontrollgruppe** zur **Metabolischen-Syndrom-Gruppe**: 0h: $p=0,508$

2h: **$p=0,013$**

4h: $p=0,095$

6h: **$p=0,036$**

8h: $p=0,190$

3.9. erhöhte Ferritin-Konzentrationen in der Metabolischen-Syndrom-Gruppe

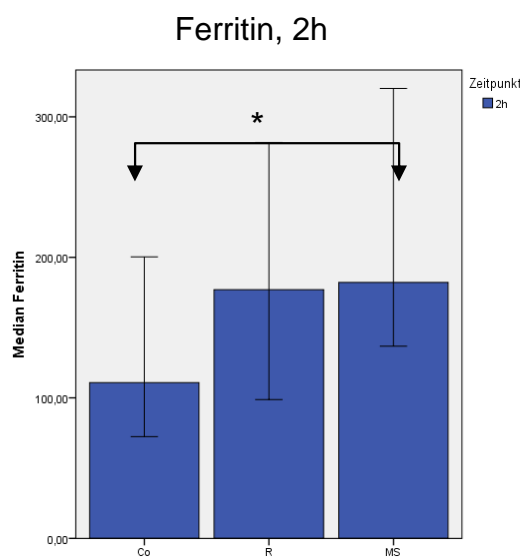
Die Ferritinkonzentrationen der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** sind signifikant höher als die der **Kontrollgruppe** (Abb. 35).

Co -> Risk: $p=0,138$

Co -> MetSy: **$p=0,042$**

Risk -> MetSy: $p=0,621$

Abbildung 35: Ferritinkonzentrationen der drei Gruppen im Vergleich



Aus Materialmangel konnten die Ferritinkonzentrationen leider nur zu einem Zeitpunkt gemessen werden. Eine Pilotstudie zeigt aber, dass sich die Ferritinkonzentrationen nach einem OFTT nicht verändern (Daten nicht gezeigt).

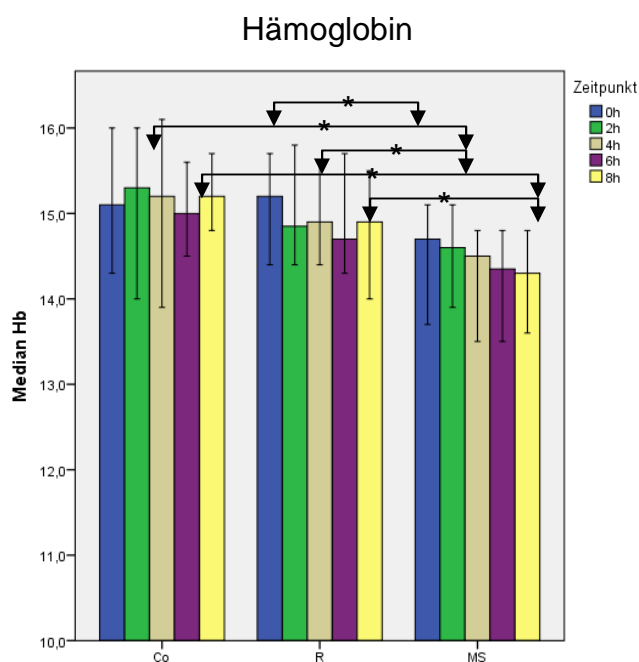
3.10. niedrigeres Gesamthämoglobin sowie höheres freies Hämoglobin in der Metabolischen-Syndrom-Gruppe

Hämoglobin ist assoziiert mit Hypertonie, Adipositas, Dyslipidämie und anderen Faktoren, die gemeinsam zum metabolischen Syndrom führen können.¹⁵²

Im Gegensatz dazu hatten unsere Probanden der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** durchweg niedrigere Hb-Spiegel als die der **Kontroll-** und der **Risikogruppe** (Abb. 36):

¹⁵² {Wu 2013}

Abbildung 36: Hb-Werte über die Zeit für jede Gruppe



Quelle: eigene Darstellung

Die Konzentrationen der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** scheinen in der grafischen Darstellung sogar nach der OFTT-Aufnahme weiter abzufallen (Abb. 36), jedoch ohne signifikantem Unterschied (0h -> 8h: $p=0,568$). Im Vergleich der Gruppen miteinander aber ergaben einige Messungen signifikante Werte (Tab. 27):

Tabelle 27: p-Werte von Hämoglobin im Gruppenvergleich zu allen fünf Zeitpunkten

Hb	0h	2h	4h	6h	8h
Co -> Risk	$p=0,970$	$p=0,796$	$p=0,788$	$p=0,912$	$p=0,389$
Co -> MetSy	$p=0,051$	$p=0,098$	$p=0,035$	$p=0,054$	$p=0,009$
Risk -> MetSy	$p=0,033$	$p=0,202$	$p=0,041$	$p=0,056$	$p=0,041$

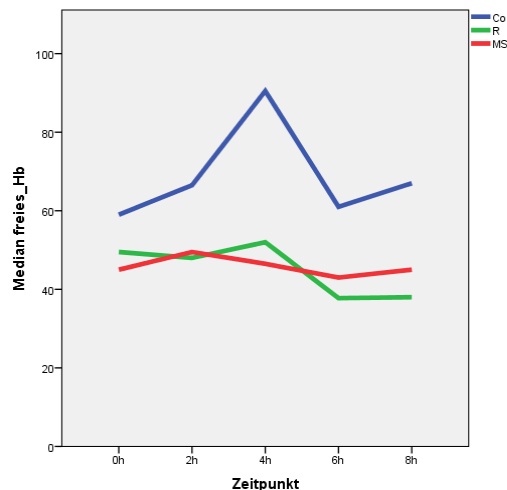
Quelle: eigene Darstellung

Unterschiedlich sind zum einen bereits die Ausgangswerte in der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** (Tab. 27). Sie sind signifikant niedriger als in der **Risikogruppe**. Zum anderen kann man anhand der p-Werte erkennen, dass, obwohl es nicht für eine signifikante Aussage reicht, die Hb-Konzentrationen der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** im Vergleich zur **Kontrollgruppe** immer niedriger waren (siehe Tab. 27).

Das freie Hämoglobin verhielt sich gegensätzlich: die **Kontrollgruppe** hatte tendenziell höhere Konzentrationen an freiem Hämoglobin als die **Risiko-** und die **Metabolisches-Syndrom-Gruppe** (siehe Abb. 37).

Abbildung 37: Liniendarstellung des Zeitverlaufs der drei Gruppen des freien Hämoglobins

Freies Hämoglobin: Control, Risk, MetSy



Quelle: eigene Darstellung

Eine ausreichende Signifikanz konnte zum ersten Messzeitpunkt (nüchtern), nach 4 Stunden sowie nach 8 Stunden nach OFTT erreicht werden (Tab. 28):

Tabelle 28: p-Werte von freiem Hämoglobin im Gruppenvergleich zu allen fünf Zeitpunkten

Freies Hb	0h	2h	4h	6h	8h
Co -> Risk	p=0,069	p=0,198	p=0,047	p=0,137	p=0,016
Co -> MetSy	p=0,022	p=0,109	p=0,015	p=0,204	p=0,077
Risk -> MetSy	p=0,401	p=0,709	p=0,352	p=0,890	p=0,146

Quelle: eigene Darstellung

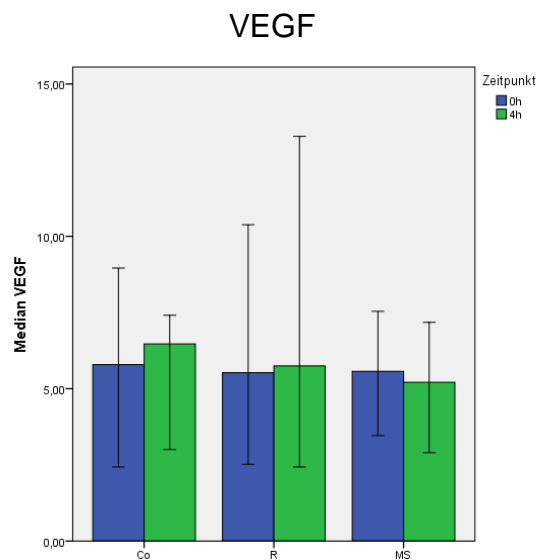
3.11. keine signifikanten Unterschiede bei VEGF

Der Wachstumsfaktor VEGF hat einen großen Einfluss auf die Angiogenese und spielt somit sicherlich eine Rolle bei der Entstehung von Endothel-Dysfunktion und Atherosklerose. Dadurch könnte er ein Biomarker für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms werden, der noch vor der kompletten Ausbildung des Syndroms bereits Hinweise auf metabolische Dysfunktion geben kann.

Aus Materialmangel konnten wir lediglich die VEGF-Konzentrationen der Zeitpunkte „Nüchtern“ und nach vier Stunden messen. In unserem Probandengut konnten wir in

keiner der Gruppen einen signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Zeitpunkten erkennen (Abb. 38). Es zeigten sich aber tendenziell höhere Werte vier Stunden nach der OFTT-Aufnahme im Vergleich zu den Nüchtern-Werten in der **Kontroll-** und in der **Risikogruppe**, jedoch leicht abfallende Werte in der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** (Abb. 38).

Abbildung 38: VEGF-Werte über die Zeit für jede Gruppe



Quelle: eigene Darstellung

Auch im direkten Gruppenvergleich waren die p-Werte alle nicht signifikant (siehe Tabelle 29).

Tabelle 29: p-Werte von VEGF im Gruppenvergleich zu beiden Zeitpunkten

VEGF	0h	4h
Co -> Risk	p=0,953	p=1,000
Co -> MetSy	p=0,945	p=0,659
Risk -> MetSy	p=0,910	p=0,372

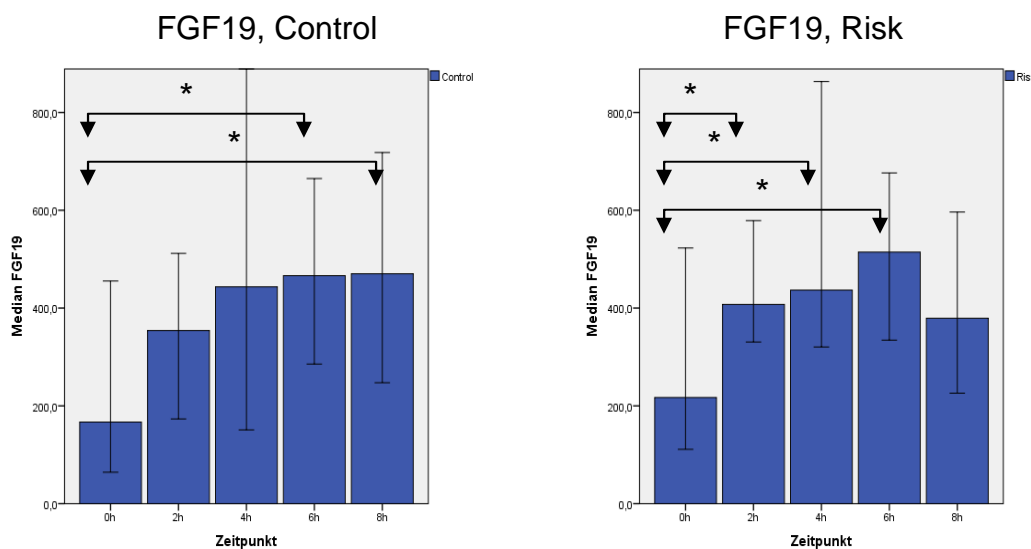
Quelle: eigene Darstellung

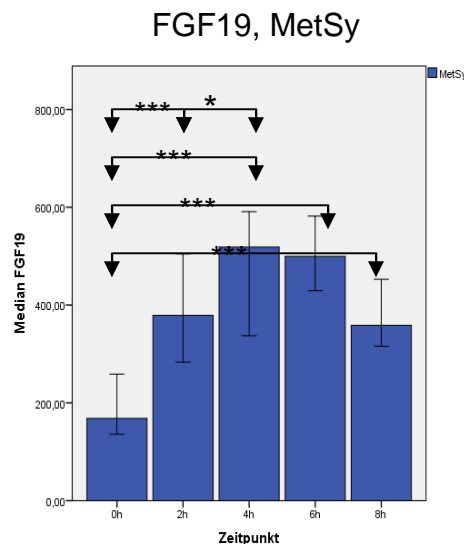
3.12. schnellerer Anstieg der FGF19-Konzentrationen in der Risiko- und Metabolischen-Syndrom-Gruppe

Der Wachstumsfaktor FGF19 wirkt direkt auf den hepatischen Metabolismus und erhöht zum Beispiel den Glykogengehalt der Leber. Möglicherweise besteht ein Zusammenhang zwischen Konzentrationsveränderungen des FGF19 und Leberstoffwechselstörungen und metabolischem Syndrom.

In der **Kontrollgruppe** ist ein langsamerer Anstieg der FGF19-Konzentration über die Zeit zu verzeichnen als es in den anderen beiden Gruppen (**Risiko** und **Metabolisches Syndrom**) der Fall ist. Der Nüchternwert und der Wert nach zwei und auch nach vier Stunden sind in der **Kontrollgruppe** noch nicht signifikant unterschiedlich (0h->2h: $p=0,051$, 0h->4h: $p=0,093$), erst nach sechs Stunden tritt ein signifikanter Anstieg der FGF19-Konzentration auf ($p=0,001$). In der **Risikogruppe** verläuft dieser Anstieg schneller, so dass nach acht Stunden bereits schon wieder ein Abfall der FGF19-Konzentrationen zu sehen ist, wobei der 8-Stunden-Wert sich nicht mehr vom Nüchternwert unterscheidet ($p=0,077$) (Abb. 39). In der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** ist zwar auch der schnellere Anstieg zu erkennen (Unterschied zwischen Nüchternwert und Zeitpunkt 2: $p=0,000$), allerdings fallen die Werte etwas weniger schnell wieder ab als in der **Risikogruppe**, so dass, ähnlich der **Kontrollgruppe**, aber im Gegensatz zur **Risikogruppe**, zum Zeitpunkt 5 noch ein hochsignifikanter Unterschied zum Nüchternwert herrscht ($p=0,000$) (Abb. 39). Anhand der Grafiken ist der Verlauf deutlich zu erkennen:

Abbildung 39: Zeitverlauf der FGF19-Konzentrationen von Control-, Risk- und MetSy-Gruppe





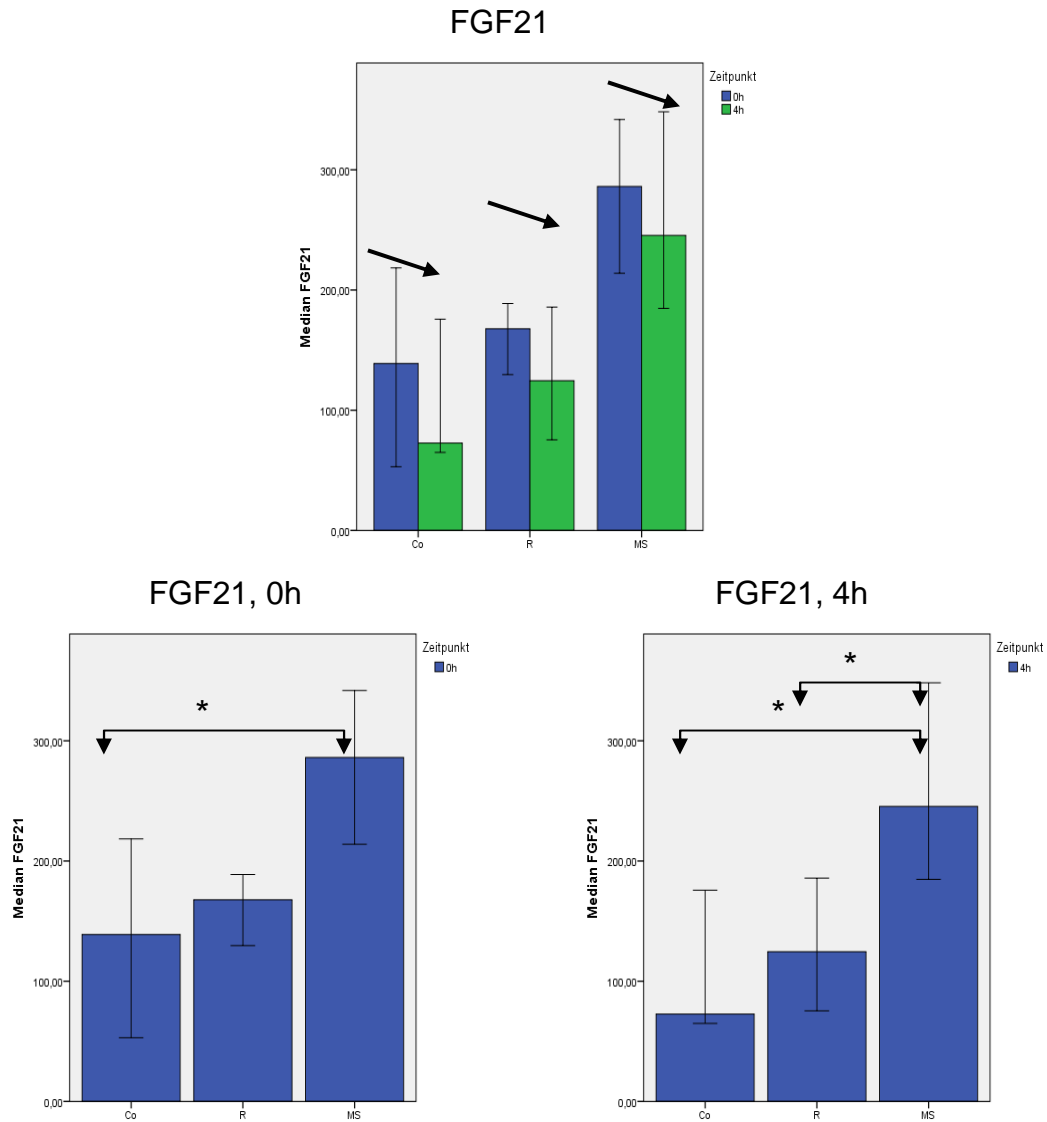
Quelle: eigene Darstellung

Der Wachstumsfaktor FGF19 steigt also in der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** sehr schnell nach Fettaufnahme hochsignifikant an und bleibt auch im Gegensatz zu den anderen beiden Gruppen über den Zeitraum von acht Stunden bis zuletzt noch hochsignifikant erhöht (Abb. 39).

3.13. höhere FGF21-Konzentrationen in der Metabolischen-Syndrom-Gruppe

FGF21 aktiviert den Energiestoffwechsel und senkt dadurch erhöhte Triglyzerid- und Cholesterinwerte und verbessert die Blutglukosekonzentrationen bei Hyperglykämie. Unsere Ergebnisse zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Probanden der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** und denen der beiden anderen Gruppen (Abb. 40). Die FGF21-Werte der **Metabolischen-Syndrom-Gruppe** sind zu beiden Messzeitpunkten höher als die der **Kontroll-** und der **Risikogruppe** (p-Werte siehe Tabelle 30).

Abbildung 40: FGF21-Werte im Gruppenvergleich für beide Zeitpunkte



Quelle: eigene Darstellung

Tabelle 30: p-Werte von FGF21 im Gruppenvergleich zu beiden Zeitpunkten

FGF21	0h	4h
Co -> Risk	p=0,377	p=0,186
Co -> MetSy	p=0,004	p=0,001
Risk -> MetSy	p=0,064	p=0,031

Quelle: eigene Darstellung

Zusätzlich erkennt man in jeder Gruppe tendenziell einen Abfall der Konzentrationen vier Stunden nach dem OFTT (Abb. 40). Dieser Abfall zeigt statistisch aber keine Signifikanz:

Control: 0h -> 4h: $p=0,451$

Risk: 0h -> 4h: $p=0,385$

MetSy: 0h -> 4h: $p=0,891$

4. Diskussion

Ein Ziel dieser Studie war zum einen die Entdeckung neuer Biomarker, die Erkrankungen wie das Metabolische Syndrom oder eine Steatosis hepatis anzeigen. Beides sind Erkrankungen, die zu einem gravierenden Problem in der westlichen Gesellschaft geworden sind, daher ist es notwendig, Moleküle genauer hinsichtlich ihrer Sensitivität für die Früherkennung von metabolischer und/oder hepatischer Dysfunktion zu finden. Dabei war es wichtig, die Probanden in drei Gruppen zu unterteilen (Kontroll-, Risiko- und Metabolische-Syndrom-Gruppe), um Unterschiede zwischen den Gruppen zuordnen und interpretieren zu können. Zum anderen hatten wir das Ziel, neue Erkenntnisse über bereits erforschte Parameter zu erlangen und etwaige Kontroversen zu überprüfen, indem wir durch den zeitlichen Verlauf über insgesamt fünf Messzeitpunkte der im Blut gemessenen Biomarker nach OFTT die Möglichkeit erlangten, sofortige Auswirkungen des OFTT zu detektieren. Dabei ist der Versuchsaufbau in der Praxis leicht durchführbar und könnte in der Zukunft einen großen Stellenwert in der täglichen Routine einnehmen.

4.1. konjugierte Gallensäuren

Unsere Daten beweisen, dass die Konzentrationen der konjugierten Gallensäuren, egal ob primär, sekundär oder tertiär, in irgendeiner Weise mit dem metabolischen Syndrom assoziiert sind. Der Gallensäurestoffwechsel scheint bei Probanden mit metabolischem Syndrom verlangsamt abzulaufen, was in der durchgehend verzögerten bzw. teilweise nicht detektierbaren Rückbildung auf die Ausgangswerte im Vergleich zur Risiko- und zur Kontrollgruppe zu sehen ist.

Die unkonjugierten Gallensäuren, CA, CDCA, DCA, LCA und UDCA, folgen diesem Muster nicht. Sie zeigen keinen speziellen Verlauf über die Zeit nach OFTT und auch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gruppeneinteilung. Es ist denkbar, dass die dauerhaft hohen Werte der konjugierten Gallensäuren über die Zeitdauer von über acht Stunden bei der Metabolischen-Syndrom-Gruppe mit der bakteriellen Dekonjugationsrate im Darm in dieser Gruppe zusammenhängen. In der Literatur findet man dazu recht wenige Informationen. Sicher zu sein scheint, dass bei bakterieller Überwucherung eine gesteigerte Gallensäuredekonjugation stattfindet.¹⁵³ Dekonjugierte Gallensäuren können aber nicht aktiv sondern nur durch Diffusion im

¹⁵³ {Renz 2003, S. 422}

oberen Dünndarm aufgenommen werden, was keiner aktiven Regulierung zugänglich ist. Im Gegensatz dazu werden konjugierte Gallensäuren aktiv im terminalen Ileum durch Gallensäuretransporter reabsorbiert.¹⁵⁴ In einem Versuch mit Milchsäurebakterien stellte man fest, dass eine verminderte Reabsorption von Gallensäuren durch bakterielle Dekonjugation außerdem eine De-novo-Synthese aus endogenem Cholesterin erhöht und somit der Cholesterinspiegel sinkt.¹⁵⁵ Es könnte also sein, dass bei unseren Patienten mit metabolischem Syndrom die bakterielle Darmflora derart verändert ist, dass weniger Gallensäuren dekonjugiert werden und somit mehr konjugierte Gallensäuren den Gallensäuretransportern zur Verfügung stehen und von diesen aufgenommen werden. Damit wäre der enterohepatische Kreislauf gesteigert und die Konzentrationen an konjugierten Gallensäuren würden länger erhöht sein. Damit könnten im Umkehrschluss wieder mehr Lipide im Darm aufgenommen werden. Der Kausalzusammenhang ist an dieser Stelle allerdings nicht endgültig bewiesen. Entweder sind die Konzentrationen an konjugierten Gallensäuren primär erhöht, was eine vermehrte Lipidresorption postprandial über einen verlängerten Zeitrahmen ermöglicht und bei diesen Personen die Krankheitsentwicklung zum metabolischen Syndrom beschleunigt. Oder der Zusammenhang besteht andersherum, das heißt, dass primär eine Dyslipidämie bei metabolischem Syndrom besteht, die die erhöhten Konzentrationen an konjugierten Gallensäuren bedingt. Die letztgenannte Hypothese wird heutzutage vermehrt vertreten.

Die zukünftige Erforschung der konjugierten Gallensäuren im Hinblick auf eine Früherkennung des metabolischen Syndroms oder deren Wirkung auf eine metabolische oder bakterielle Dysfunktion ist daher sehr wichtig.

4.2. an Taurin gekoppelte sekundäre Gallensäuren

Taurin hat eine präventive Funktion bei Mikroangiopathien, die durch erhöhte Glukosekonzentrationen entstehen.¹⁵⁶ Es erhöht die Insulinsensitivität und reduziert nachweislich die Insulinsekretion aus β -Zellen.¹⁵⁷ Im Gegensatz dazu hatte zwar

¹⁵⁴ {Messmann 2012, S. 329}

¹⁵⁵ {Watzl 2005, S. 189}

¹⁵⁶ {Ripps 2012}

¹⁵⁷ {Ripps 2012}

Taurin in einer Studie an 20 adipösen Probanden keinen Effekt auf die Insulinsekretion oder –sensitivität (¹⁵⁸), das mag aber daran liegen, dass die Studie mit nur 20 Personen zu klein angelegt war und die Wirkungen des Taurins nicht real widerspiegeln konnte. Bewiesen ist wohl, dass Taurin die Lipidperoxidation erniedrigt und so diabetische Nephropathien verbessert.¹⁵⁹ Auch die Ergebnisse unserer Arbeit könnten darauf hinweisen, dass Taurin ein wichtiges Konjugat in Bezug auf die Probanden der dritten Gruppe mit metabolischem Syndrom ist, da beide an Taurin gekoppelten sekundären Gallensäuren bei den Probanden der Metabolischen-Syndrom-Gruppe in höheren Konzentrationen nach Fettaufnahme vorhanden waren als bei den Personen der Kontrollgruppe.

Von TLCA ist bekannt, dass es durch die Verminderung der Dichte von Gallensäureexportern an der Hepatozytenmembran den Gallefluss erniedrigt und somit cholestatisch wirkt.¹⁶⁰ Möglicherweise besteht bei unseren Probanden mit metabolischem Syndrom bereits ein Ungleichgewicht zwischen der cholestatischen und der anticholestatischen Wirkung der Gallensäuren und diese Gruppe weist deshalb höhere Konzentrationen an TLCA auf als die Personen in der Kontroll- und der Risikogruppe.

Die TDCA stimuliert die Enterozytenproliferation und vermindert die Apoptoserate von intestinalen Epithelzellen. Dies lindert Mucosaschäden und führte zumindest im Mausmodell zu signifikant längerem Überleben.¹⁶¹

Inwiefern diese Daten mit einer erhöhten TDCA- und TLCA-Konzentration bei unseren Probanden der Metabolischen-Syndrom-Gruppe zusammenhängen, ist noch unklar und bedarf in der Zukunft weiterer Untersuchungen.

Eine mögliche Ursache aber liegt beispielsweise in der Darmflora. Die Biotransformation der primären Gallensäuren in sekundäre ist bakterienabhängig. Daher könnte, wie auch in Punkt 4.1. vermutet, die bakterielle Zusammensetzung im Darm bei Patienten mit metabolischem Syndrom dahingehend verändert sein, dass die Konzentration an sekundären Gallensäuren erhöht ist. Dabei ist auch denkbar, dass die TLCA und die TDCA voneinander abhängig sind und nur gemeinsam als

¹⁵⁸ {Ripps 2012}

¹⁵⁹ {Ripps 2012}

¹⁶⁰ {Dombrowski 2006}

¹⁶¹ {Perrone 2010}

Biomarker für ein metabolisches Syndrom fungieren, also nur eine Aussagekraft besitzen, wenn beide erhöht sind. Dies bleibt Objekt zukünftiger Forschungen.

4.3. ApoB48 und ApoB100

Anzunehmen war, dass beide Apolipoproteine einen deutlichen Zusammenhang zum metabolischen Syndrom zeigen würden; wenn auch in unterschiedlicher Art und Weise. Dadurch, dass ApoB48 im Dünndarm und ApoB100 in der Leber synthetisiert wird, nahmen wir an, dass sich dabei Unterschiede zueinander herauskristallisieren würden. Wir hatten erwartet, dass die ApoB100-Konzentration möglicherweise bei den Patienten mit metabolischem Syndrom erhöht sein würde, da diese Personen oftmals an einer noch unentdeckten Steatosis hepatis leiden und dadurch der Leberstoffwechsel beeinträchtigt ist. Dies konnten wir leider aufgrund einer materialabhängig zu geringen Anzahl an Messungen des ApoB100 nicht signifikant bestätigen (siehe Tabelle 17 und 18).

Trotz allem konnte gezeigt werden, dass die Probanden der Metabolischen-Syndrom-Gruppe durchgehend zu allen fünf Zeitpunkten höhere ApoB48-Werte hatten als die der anderen beiden Gruppen, was den Daten der aktuellen Literatur entspricht.¹⁶²

Zusammenfassend betrachtet muss das ApoB100 weiter erforscht werden, um künftig einen leberspezifischen Biomarker nutzen zu können, der es ermöglicht, ein metabolisches Syndrom oder aber eine Steatosis hepatis so früh wie möglich anzuzeigen.

4.4. ApoB100 und Triglyzeride im Zusammenhang mit der familiären kombinierten Hyperlipidämie

Bezüglich der FCHL hat man innerhalb dieser Studie eine eigene Gruppeneinteilung gewählt. Da bei dieser Erkrankung unter anderem die Konzentrationen des ApoB100 und der Triglyzeride pathologisch sind, haben wir anhand der unterschiedlichen Gruppeneinteilung die Möglichkeit erzeugt, die Antwort des Organismus auf den OFTT hinsichtlich eines bereits veränderten Lipidstatus wie er auch bei der FCHL besteht, erforschen zu können. Dabei zeigten sich zwei bedeutende Hinweise: zum

¹⁶² {Kinoshita 2009}

einen hatten die Probanden der Gruppe B bereits signifikant höhere ApoB100-Konzentrationen als diejenigen der Gruppe A, obwohl die ApoB100-Werte der Gruppe B ebenso wie die der Gruppe A noch im Normbereich bis 140mg/dl lagen. Dies ist ein entscheidender Punkt in der frühzeitigen Erkennung von Lipidstoffwechselstörungen. Man könnte postulieren, dass der allgemein anerkannte Normbereich des ApoB100, welcher mit unserer Messmethode bei Männern unter 140 mg/dl lag, zu hoch angesetzt ist. Möglicherweise herrscht schon bei wesentlich niedrigeren Werten eine Fettstoffwechselstörung und kann als Vorhersageparameter für die FCHL oder das metabolische Syndrom dienen.

Zum anderen fiel auf, dass es in der Gruppe A einen signifikanten Anstieg der Triglyzeridkonzentrationen nach Einnahme des OFTT-Shakes gab und die Werte auch nach vier Stunden noch signifikant unterschiedlich waren. Dies konnte man bei der Gruppe C nicht nachweisen. Zwar ist zu bedenken, dass unsere Fallzahlen sehr niedrig waren, jedoch kann trotz geringer Signifikanz angenommen werden, dass Personen mit normalen Nüchternwerten für Triglyzeride und ApoB100 auf den OFTT mit einem schnellen Anstieg der Lipidkonzentrationen im Blut reagieren und diese genauso schnell wieder absinken, so dass nach sechs bis acht Stunden bereits wieder Nüchternkonzentrationen erreicht werden. Im Gegensatz dazu scheint es bei von Anfang an verändertem Lipidstatus wie in der Gruppe B und C eine etwas gedämpfte Antwort auf den OFTT zu geben. Der Anstieg nach OFTT verglichen mit dem Nüchternwert ist zwar graphisch sichtbar, jedoch statistisch nicht signifikant. Dies kann bedeuten, dass Probanden mit weniger ausgeprägten Konzentrationsanstiegen der Triglyzeride wahrscheinlicher an einer FCHL oder am metabolischen Syndrom leiden, als diejenigen mit einer ausgeprägteren Antwort. Was diese Annahme noch weiter bekräftigt, ist, dass alle Personen der Gruppen B und C, auf die letztere Aussage zutrifft, bei der anderen Gruppeneinteilung (Control, Risk, MetSy) in der metabolischen-Syndrom-Gruppe eingeschlossen waren. Das heißt, dass diese Probanden bereits tatsächlich am metabolischen Syndrom erkrankt sind, wodurch der Unterschied im Triglyzeridanstieg zwischen der Gruppe A und den beiden anderen Gruppen noch wahrscheinlicher wird. Daher könnte in Zukunft die Kombination aus ApoB100- und Triglyzeridkonzentrationen und deren Verlauf nach einem OFTT frühzeitig den Hinweis für eine Lipidstoffwechselstörung geben.

4.5. Gesamtcholesterin hat keinen Einfluss auf die Früherkennung von metabolischen Störungen

Erhöhte Konzentrationen an LDL korrelieren positiv mit Arteriosklerose und Myokardinfarkt und zu niedrige HDL-Werte bewirken das Gegenteil.^{163 · 164 · 165} Im Gesamtcholesterin konnten wir allerdings keine signifikanten Unterschiede im direkten Gruppenvergleich erkennen, so dass wir keine Aussage dazu treffen können, ob Patienten mit Risikofaktoren für ein metabolisches Syndrom oder solche, die bereits an einem leiden, andere Gesamtcholesterinwerte aufzeigen als völlig gesunde Personen. Was sich aber sehr deutlich zeigte waren die hochsignifikanten Anstiege über die fünf Messzeitpunkte innerhalb jeder der drei Gruppen. Die Ergebnisse stimmen mit der aktuellen Datenlage überein: nach oraler Fettaufnahme steigen die Konzentrationen stetig an. In unserem Zeitrahmen von acht Stunden konnten wir keinen Wiederabfall verzeichnen, so dass man sagen kann, dass die Normalisierung der Gesamtcholesterinwerte mehr als acht Stunden nach OFTT andauert.

4.6. Fetuin-A

Fetuin-A wirkt einerseits protektiv bei Arteriosklerose durch seinen negativen Effekt auf Kalzifizierungen, andererseits zeigt es eine Assoziation mit dem metabolischen Syndrom, mit Insulinresistenz und anderen metabolischen Störungen.^{166 · 167} Unsere Ergebnisse geben einen Hinweis auf einen engen Zusammenhang zum metabolischen Syndrom. Zum ersten postprandialen Messzeitpunkt, also dem 2-Stunden-Wert, sind die Fetuin-A-Konzentrationen der Metabolischen-Syndrom-Gruppe signifikant höher als die der Risiko- und der Kontrollgruppe. Auch der Nüchternwert ist bei den Personen der Metabolischen-Syndrom-Gruppe signifikant höher als bei denen aus der Kontrollgruppe. Möglicherweise sind bereits die Nüchternkonzentrationen des Fetuin-A aussagekräftig genug, um ein metabolisches Syndrom frühzeitig zu detektieren. Noch sicherer jedoch scheinen die postprandialen

¹⁶³ {Klop 04.2013}

¹⁶⁴ {Corti 1995}

¹⁶⁵ {Alberti, K G M M 2009}

¹⁶⁶ {Ketteler 2003}

¹⁶⁷ {Weikert 2008}

Konzentrationsunterschiede im Hinblick auf eine Früherkennung zu sein, da hier die Risikogruppe einerseits signifikant höhere Werte zur Kontrollgruppe aufwies, aber auch noch signifikant niedrigere als zur Metabolischen-Syndrom-Gruppe. Dieser Verdacht muss in weiteren Studien erhärtet werden.

4.7. Hepcidin und Ferritin

Hohe Hepcidinkonzentrationen korrelieren laut einiger Studien positiv mit Risikofaktoren für das metabolische Syndrom.¹⁶⁸ Auch unsere Ergebnisse zeigen eine mögliche Korrelation. In unserem Versuch hatte die Metabolische-Syndrom-Gruppe teils signifikant höhere Hepcidinwerte als die anderen beiden Gruppen. Lediglich der Nüchternwert lässt keine definitiven Rückschlüsse auf eine der drei Gruppen zu, was bedeuten könnte, dass einzig der Verlauf nach OFTT aussagekräftig für die Anzeige eines metabolischen Syndroms oder von Risikofaktoren dafür ist. Da der Ferritinspiegel sehr stark mit Hepcidin assoziiert ist, untersuchten wir auch die Ferritinkonzentrationen der Probanden.

Der aktuellen Datenlage nach zu urteilen korreliert auch Ferritin positiv mit dem metabolischen Syndrom sowie auch mit Diabetes mellitus. Die Probanden der Metabolischen-Syndrom-Gruppe hatten in unserem Testaufbau höhere Ferritinkonzentrationen als diejenigen der anderen beiden Gruppen. Daher ist anzunehmen, dass auch Ferritin oder gar beide Parameter in Kombination einen möglichen Biomarker für das metabolische Syndrom darstellen könnten.

4.8. Hämoglobin

In einigen Studien wurde bisher gezeigt, dass die Konzentrationen von zellgebundenem Hämoglobin unter anderem positiv mit Adipositas, Hypertonie und Dyslipidämie korrelieren.¹⁶⁹ Deshalb, und da es nur sehr wenige Hinweise in der Literatur zu Hämoglobin im Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom gibt, war auch das Hämoglobin Teil unserer Studie. Wir wollten herausfinden, ob die Konzentration an Gesamthämoglobin oder von freiem Hämoglobin möglicherweise

¹⁶⁸ {Martinelli 2012}

¹⁶⁹ {Wu 2013}

eine deutliche positive Korrelation zum metabolischen Syndrom zeigt, wodurch man diese Erkrankung frühzeitig erkennen könnte.

Unsere Ergebnisse aber sind kontrovers zur derzeitigen Datenlage. Die Probanden, die die Kriterien für das metabolische Syndrom erfüllt haben, hatten niedrigere Hämoglobinkonzentrationen als die Probanden der Kontroll- und der Risikogruppe. Möglicherweise deutet dies darauf hin, dass die Personen mit metabolischem Syndrom eine gestörte Mikrozirkulation mit Mikrohämolysen haben und deshalb die Hämoglobinkonzentration erniedrigt war. Zum einen könnte eine Ursache eine latente oder auch manifeste Atherosklerose als ein Risikofaktor des metabolischen Syndroms sein, woraus eine Endotheldysfunktion mit mechanischer Mikrohämolysen entsteht (siehe ¹⁷⁰). Zum anderen wäre es denkbar, dass sich durch die Aufnahme des OFTT-Getränkes die Konformation der Erythrozytenmembran verändert, in dem die äußere Erythrozytenmembran mit weiteren Lipiden beladen wird und dies zu rigiden Erythrozyten führt, die in der Mikrozirkulation eher hämolysieren als Erythrozyten mit geringerer Lipidkonzentration in ihrer plasmatischen Membran. Dazu erbrachten die Untersuchungen von Kowalczyk et al. erstaunliche Ergebnisse: die Erythrozyten von Probanden mit metabolischem Syndrom wiesen Veränderungen in der Struktur des Zytoskeletts sowie in der Lipidzusammensetzung der Membran auf, weshalb sich ihre Fluidität änderte. Des Weiteren erhöhte sich deren osmotische Fragilität.¹⁷¹

Da es insgesamt nur wenig Literatur dazu gibt, ist dieses Ergebnis durchaus wichtig: Gesamthämoglobin muss in Zusammenschau anderer Parameter weiter untersucht werden, um herauszufinden, ob es doch positiv mit Risikofaktoren für das metabolische Syndrom korreliert und falls dem so ist, dann muss eingehend untersucht werden, inwiefern diese Assoziation interpretiert werden kann, oder ob niedrige Hämoglobinkonzentrationen ein sich entwickelndes metabolisches Syndrom anzeigen und somit ein neuer Biomarker zur Früherkennung des metabolischen Syndroms gefunden wurde.

¹⁷⁰ {Vinci 2013}

¹⁷¹ {Kowalczyk 2012}

4.9. FGF19 und FGF21

Sowohl FGF19 als auch FGF21 spielen eine Rolle im Energiehaushalt des Organismus. Zwar waren in der Studie von Barutcuoglu die FGF19-Konzentrationen bei Diabetikern mit metabolischem Syndrom erniedrigt¹⁷², was wir in dieser Studie nicht feststellen konnten. Jedoch waren die Konzentrationen an FGF19 in der postprandialen Phase bei den Personen aus der Metabolischen-Syndrom-Gruppe und auch aus der Risikogruppe bereits nach 2 Stunden signifikant erhöht. Die Studie von Kir zeigte, dass das FGF19 erst etwa drei Stunden postprandial ansteigt¹⁷³ und in unserer Studie waren die Werte der Kontrollgruppe sogar erst nach sechs Stunden signifikant erhöht. Dies könnte einen Hinweis darauf geben, dass bei Menschen mit metabolischem Syndrom der Energiemetabolismus schneller gesteigert werden kann als bei gesunden Personen. Ein frühzeitiger Anstieg des FGF19, möglicherweise schon nach einer oder zwei Stunden postprandial, könnte also ein beginnendes metabolisches Syndrom anzeigen. Es wäre daher sinnvoll, FGF19-Konzentrationen in kürzeren Abständen nach einer Mahlzeit in künftigen Studien zu messen.

Zum Wachstumsfaktor FGF21 besagt die aktuelle Datenlage, dass eine Therapie mit FGF21 unter anderem erhöhte Blutglukose- und Blutdruckwerte bei Mäusen verbessert und den Cholesteringehalt durch Erhöhung des Energiestoffwechsels senkt.¹⁷⁴⁻¹⁷⁵⁻¹⁷⁶ In unserer Studie am Menschen waren die FGF21-Konzentrationen bei den Probanden erhöht, die an einem metabolischen Syndrom litten. Man könnte postulieren, dass der Organismus den Energiehaushalt anzuregen versucht und deshalb das FGF21 erhöht. Dann wären hohe FGF21-Werte ein Prädiktor für pathologisch erhöhte Cholesterinspiegel oder Diabetes mellitus, wie sie beim metabolischen Syndrom vorkommen.

Ob dieser Zusammenhang richtig ist oder ob die Kausalität eine andere ist, bleibt Objekt weiterer Forschungen.

¹⁷² {Barutcuoglu 2011}

¹⁷³ {Kir 2011}

¹⁷⁴ {Chow 2013}

¹⁷⁵ {Emanuelli 2014}

¹⁷⁶ {Zhu 2013}

5. Zusammenfassung

Einige unserer Ergebnisse bestätigen die Daten der aktuellen Literatur, wie zum Beispiel eine positive Korrelation von ApoB48-Konzentrationen zum metabolischen Syndrom. Andere Parameter dieser Studie aber liefern signifikant gegensätzliche Erkenntnisse als derzeit publiziert werden. Beispielsweise waren die Konzentrationen des zellgebundenen Hämoglobins bei den Probanden der Metabolischen-Syndrom-Gruppe höher als in den anderen beiden Gruppen. Möglicherweise sind die Ergebnisse zu wenig aussagekräftig, da die Anzahl unserer Probanden in dieser Studie leider mit 67 Personen gering ausfiel, andererseits muss bedacht werden, dass die Unterschiede der Werte zwischen den verschiedenen Gruppen bei einigen Parametern trotzdem hoch signifikant waren (siehe 3. Ergebnisteil).

Was in meinen Augen ein besonderes und vor allem absolut neues und höchst wichtiges Ergebnis dieser Studie darstellt, ist die Erkenntnis, dass die Konzentrationen der konjugierten Gallensäuren im Organismus bei metabolischer Dysfunktion verlängert auf hohen Spiegel bestehen bleiben und in unserem Messzeitrahmen von acht Stunden eine Rückbildung auf die Nüchternwerte im Gegensatz zur Kontrollgruppe nicht detektierbar war. Möglicherweise ist dies ein Durchbruch in der Erforschung der Gallensäuren. Denn der OFTT-Test ist in der Praxis leicht durchführbar und eine Abweichung der Konzentration der konjugierten Gallensäuren ist direkt messbar. Mit Sicherheit aber kann man sagen, dass die konjugierten Gallensäuren künftig vermehrt der Mittelpunkt von Forschungsgruppen sein werden, denn mit ihnen kann vielleicht in baldiger Zukunft ein nahendes metabolisches Syndrom sensitiv erkannt werden.

Aber nicht nur im Hinblick auf das metabolische Syndrom haben die konjugierten Gallensäuren eine Bedeutung; die Diagnose einer Steatosis hepatis kann derzeit nur sehr schwierig getroffen werden, da der einzige Beweis dafür im Moment die invasive Entnahme und Untersuchung einer Leberbiopsie ist. Erhöhte Leberenzyme gelten als sehr unspezifisch und daher wäre es wichtig, Biomarker zu entdecken, die besser dazu geeignet sind, eine Steatosis hepatis früh anzuzeigen. Auch hier spielen möglicherweise die Gallensäuren eine wichtige Rolle. Gallensäuren spiegeln den Leberstoffwechsel wider und korrelieren daher gut mit einer Steatosis hepatis und im Weiteren mit dem metabolischen Syndrom. Der Zusammenhang dieser beiden Erkrankungen ist groß: einige Studien zeigen, dass die Mehrheit der Patienten mit

Risikofaktoren für ein metabolisches Syndrom bereits eine Fettleber haben. Von Typ-2-Diabetikern beispielsweise erkranken bis zu 70% an einer NAFLD und unter adipösen Personen sind es bis zu 57%.¹⁷⁷

Somit sollte künftig weiter daran gearbeitet werden, die Forschung an den Gallensäuren spezieller zu gestalten, so dass nicht nur die Gesamtmasse an Gallensäuren gemessen wird, denn wie sich in unserer Studie zeigte, gab es beträchtliche Unterschiede im Zeitverlauf zwischen konjugierten und unkonjugierten Gallensäuren. Stattdessen muss die Bedeutung einzelner Gallensäuren in den Mittelpunkt gelangen, damit diese dann als Biomarker für die Früherkennung eines metabolischen Syndroms oder einer Steatosis hepatis verwendet werden können.

¹⁷⁷ {Gaggini 2013}

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathomechanismus bei Steatosis hepatis	19
Abbildung 2: Entstehung der sdLDL.....	23
Abbildung 3: Gallensäuresynthese.....	25
Abbildung 4: Eisenresorption.....	35
Abbildung 5: Die Rolle des Hpcidin	36
Abbildung 6: Die Regulation der Hpcidintranskription über den Bmp/Smad-Signalweg.....	37
Abbildung 7: Hpcidin- und Ferritinkonzentrationen mit und ohne metabolischem Syndrom	38
Abbildung 8: Wachstumsfaktoren.....	42
Abbildung 9: Hemmung der Gallensäuresynthese über FGFR4.....	45
Abbildung 10: Zeitverlauf der GCA-Konzentrationen von Control-, Risk- und MetSy-Gruppe	60
Abbildung 11: Zeitverlauf der TCA-Konzentrationen von Control-, Risk- und MetSy-Gruppe	62
Abbildung 12: Zeitverlauf der GCDCA-Konzentrationen von Control-, Risk- und MetSy-Gruppe	63
Abbildung 13: Zeitverlauf der TCDCA-Konzentrationen von Control-, Risk- und MetSy-Gruppe	65
Abbildung 14: Zeitverlauf der GDCA-Konzentrationen von Control-, Risk- und MetSy-Gruppe	66
Abbildung 15: Zeitverlauf der TDCA-Konzentrationen von Control-, Risk- und MetSy-Gruppe	68
Abbildung 16: Zeitverlauf der GLCA-Konzentrationen von Control-, Risk- und MetSy-Gruppe	69
Abbildung 17: Zeitverlauf der TLCA-Konzentrationen von Control-, Risk- und MetSy-Gruppe	70
Abbildung 18: Zeitverlauf der GUDCA-Konzentrationen von Control-, Risk- und MetSy-Gruppe	72
Abbildung 19: CA, Liniendarstellung des Zeitverlaufs der drei Gruppen	73
Abbildung 20: GUDCA, Liniendarstellung des Zeitverlaufs der drei Gruppen	74
Abbildung 21: TLCA, Darstellung der Gruppenunterschiede	76
Abbildung 22: TLCA, Liniendarstellung des Zeitverlaufs der drei Gruppen	77
Abbildung 23: TDCA, Liniendarstellung des Zeitverlaufs der drei Gruppen	78
Abbildung 24: Zeitverlauf der ApoB48-Konzentrationen von Control-, Risk- und MetSy-Gruppe	79
Abbildung 25: ApoB100: Balkendarstellung des Zeitverlaufs der drei Gruppen	81
Abbildung 26: ApoCII, Liniendarstellung des Zeitverlaufs der drei Gruppen	82
Abbildung 27: ApoCIII, Liniendarstellung des Zeitverlaufs der drei Gruppen	83
Abbildung 28: ApoE, Liniendarstellung des Zeitverlaufs der drei Gruppen	84
Abbildung 29: Liniendarstellung des Zeitverlaufs der drei Gruppen des ApoB100.....	86
Abbildung 30: Balkendarstellung des Zeitverlaufs der drei Gruppen der Triglyzeride	87
Abbildung 31: Cholesterinwerte der drei Gruppen jeweils zu allen fünf Zeitpunkten.....	89
Abbildung 32: Liniendarstellung des Zeitverlaufs der drei Gruppen des Fetuin-A.....	90
Abbildung 33: Zeitverlauf der Fetuin-A-Konzentrationen von Control-, Risk- und MetSy-Gruppe.....	91
Abbildung 34: Hpcidinkonzentrationen im Gruppenvergleich für jeden Zeitpunkt	92
Abbildung 35: Ferritinkonzentrationen der drei Gruppen im Vergleich	94
Abbildung 36: Hb-Werte über die Zeit für jede Gruppe	95
Abbildung 37: Liniendarstellung des Zeitverlaufs der drei Gruppen des freien Hämoglobins	96
Abbildung 38: VEGF-Werte über die Zeit für jede Gruppe.....	97
Abbildung 39: Zeitverlauf der FGF19-Konzentrationen von Control-, Risk- und MetSy-Gruppe	98

Abbildung 40: FGF21-Werte im Gruppenvergleich für beide Zeitpunkte	100
--	-----

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung des BMI.....	14
Tabelle 2: Kriterien für das Metabolische Syndrom	16
Tabelle 3: Primäre, sekundäre und tertiäre Gallensäuren im Überblick.....	24
Tabelle 4: Vorkommen und Funktion der wichtigsten Apolipoproteine	31
Tabelle 5: Eisenverteilung im Körper	34
Tabelle 6: Gruppe 1, Co:	51
Tabelle 7: Gruppe 2, Risk:.....	52
Tabelle 8: Gruppe 3, MetSy:.....	52
Tabelle 9: Anzahl N an Proben.....	53
Tabelle 10: Zusammensetzung des OFTT-Milchshakes.....	53
Tabelle 11: p-Werte der GCDCA-Unterschiede zwischen den Zeitpunkten je Gruppe	64
Tabelle 12: GCDCA, p-Werte der Konzentrationsunterschiede der ersten beiden Messwerte im Gruppenvergleich.....	64
Tabelle 13: p-Werte der TCDCA-Unterschiede zwischen den Zeitpunkten je Gruppe.....	66
Tabelle 14: p-Werte der TDCA-Unterschiede zwischen den Zeitpunkten je Gruppe.....	69
Tabelle 15: p-Werte der GUDCA-Unterschiede zwischen den Zeitpunkten je Gruppe	72
Tabelle 16: p-Werte der GUDCA-Konzentrationsunterschiede zwischen den Gruppen pro Zeitpunkt	75
Tabelle 17: Statistik des ApoB100 sortiert nach der Gruppe	80
Tabelle 18: p-Werte der ApoB100-Konzentrationsunterschiede zwischen den Gruppen pro Zeitpunkt	81
Tabelle 19: p-Werte der ApoCII-Konzentrationsunterschiede zwischen den Gruppen pro Zeitpunkt ..	83
Tabelle 20: p-Werte der ApoCIII-Konzentrationsunterschiede zwischen den Gruppen pro Zeitpunkt .	83
Tabelle 21: p-Werte der ApoE-Konzentrationsunterschiede zwischen den Gruppen pro Zeitpunkt.....	85
Tabelle 22: p-Werte von ApoB100, Vergleich Gr. A mit Gr. B zu allen fünf Zeitpunkten.....	86
Tabelle 23: p-Werte der Triglyzeride, Vergleich Gr. B mit Gr. C zu allen fünf Zeitpunkten.....	87
Tabelle 24: p-Werte der Triglyzeride im Zeitvergleich für jede Gruppe	88
Tabelle 25: p-Werte von Fetuin-A im Gruppenvergleich zu allen fünf Zeitpunkten.....	90
Tabelle 26: p-Werte von Fetuin-A im Zeitverlauf für jede Gruppe.....	92
Tabelle 27: p-Werte von Hämoglobin im Gruppenvergleich zu allen fünf Zeitpunkten	95
Tabelle 28: p-Werte von freiem Hämoglobin im Gruppenvergleich zu allen fünf Zeitpunkten	96
Tabelle 29: p-Werte von VEGF im Gruppenvergleich zu beiden Zeitpunkten	97
Tabelle 30: p-Werte von FGF21 im Gruppenvergleich zu beiden Zeitpunkten.....	100

8. Literaturverzeichnis

1. Messmethode der Gallensäuren, 2014 2014 Jun 2.
2. Abdominal obesity and its association with health-related quality of life in adults: a population-based study in five Chinese cities. BioMed Central Ltd 2014 Jun 13.
3. Alberti, K G M M, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart J, James, W Philip T, Loria CM, Smith SC: Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640–5.
4. Amaral JD, Viana, Ricardo J S, Ramalho RM, Steer CJ, Rodrigues, Cecília M P: Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. *J. Lipid Res.* 2009;50:1721–34.
5. Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter: Prävalenz. Accessed August 19, 2013. Available at: <http://www.aga.adipositas-gesellschaft.de/index.php?id=40>.
6. Assmann G, Parhofer KG, Schwandt P, Schwandt-Parhofer: *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen: Dyslipoproteinämien und Atherosklerose: Diagnostik, Therapie und Prävention ; mit 193 Tabellen.* 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart [u.a.], Schattauer, 2006.
7. Barutcuoglu B, Basol G, Cakir Y, Cetinkalp S, Parildar Z, Kabaroglu C, Ozmen D, Mutaf I, Bayindir O, Barutcuoglu B, Basol G, Cakir Y, Cetinkalp S, Parildar Z, Kabaroglu C, Kabaroglu C, Ozmen D, Mutaf I, Bayindir O: Fibroblast growth factor-19 levels in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome. *Annals of clinical and laboratory science* 2011;41:390–6.
8. Basaranoglu M, Basaranoglu G, Sabuncu T, Sentürk H: Fructose as a key player in the development of fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2013;19:1166–72.
9. Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, Karanicolas PJ, Akl EA, Wu P, Blechacz B, Bassler D, Wei X, Sharman A, Whitt I, Alves da Silva, Suzana, Khalid Z, Nordmann AJ, Zhou Q, Walter SD, Vale N, Bhatnagar N, O'Regan C, Mills EJ, Bucher HC, Montori VM, Guyatt GH: Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009;338:b92.
10. Chang J, Lin S, Huang T, Chao JC, Chen Y, Pan W, Bai C: Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome: a population-based study. *Asia Pac J Clin Nutr* 2013;22:400–7.
11. Chow WS, Xu A, Woo YC, Tso, Annette W K, Cheung, Stephen C W, Fong, Carol H Y, Tse HF, Chau MT, Cheung, Bernard M Y, Lam, Karen S L: Serum fibroblast growth factor-21 levels are associated with carotid atherosclerosis independent of established cardiovascular risk factors. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013;33:2454–9.
12. Clive R. Pullinger: Human cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) deficiency has a hypercholesterolemic phenotype, American Society for Clinical Investigation, 2002.
13. Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Harris T, Field TS, Wallace RB, Berkman LF, Seeman TE, Glynn RJ, Hennekens CH: HDL cholesterol predicts coronary heart disease mortality in older persons. *JAMA* 1995;274:539–44.
14. Deutsche Gesellschaft für Ernährung: Moleküle regulieren das Gewicht; 2002 Feb 1. Accessed 13.5.14. Available at: <http://www.dge.de/modules.php?name=News&file=article&sid=312>.
15. Deutsche Gesellschaft für Ernährung: Macht Fett wirklich fett?, 2003 2003 Feb 15.
16. Deutsche Gesellschaft für Ernährung: Kohlenhydratzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten, 2011 2011.
17. Dipl. oec. troph. Maren Krüger, Diabetes-Informationszentrum e.V.: Adipositas: Gewichtsreduktion durch kohlenhydrat- und fettmodifizierte Ernährung [METABOLISCHES SYNDROM – EINFLUSS VON NÄHRSTOFFEN AUF DEN VERLAUF]. *Apothekenmagazin*. Accessed 13.5.14. Available at: <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/apothekenmagazin/Serie%20Apothekenpraxis/2006-04.pdf>.
18. Dombrowski F, Stieger B, Beuers U: Tauroursodeoxycholic acid inserts the bile salt export pump into canalicular membranes of cholestatic rat liver. *Lab. Invest.* 2006;86:166–74.

19. Dr. Gisela Olias: Genetische Daten sprechen dafür: Der neue Biomarker Fetuin-A beeinflusst direkt das Infarktisiko, 15.09.09. Accessed 3.1.14.
20. Dr. med. Karin Wilbrand: FETUIN-A-KONZENTRATION MARKIERT KARDIOVASKULÄRES RISIKO 2009 Jan 22. Accessed 3.1.14.
21. Dr. William Walker Christie: STEROLS 5. BILE ACIDS AND ALCOHOLS: STRUCTURES, OCCURRENCE AND BIOCHEMISTRY, 2013. Available at: <http://lipidlibrary.aocs.org/Lipids/bileacids/index.htm>. Accessed October 8, 2014.
22. Emanuelli B, Vienberg SG, Smyth G, Cheng C, Stanford KI, Arumugam M, Michael MD, Adams AC, Kharitonov A, Kahn CR: Interplay between FGF21 and insulin action in the liver regulates metabolism. *J. Clin. Invest.* 2014.
23. Fachinfo Service: Ursodeoxycholsäure [Rote Liste Service GmbH], 2012 2012.
24. G. Kreymann (AG-Leiter), M. Adolph, M. J. Müller: Energieumsatz und Energiezufuhr: Leitlinie Parenterale Ernährung der DGEM, 2007. Available at: <http://www.dgem.de/material/pdfs/3%20Energieumsatz.pdf>.
25. Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients* 2013;5:1544–60.
26. Gandhi R, Dhotar H, Tsvetkov D, Mahomed NN: The relation between body mass index and waist-hip ratio in knee osteoarthritis. *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie* 06.2010;53:151–4.
27. Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM: Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 1996;276:875–81.
28. Gerabek W: Enzyklopädie Medizingeschichte. Berlin, New York, Walter de Gruyter, 2005.
29. Goldman A, Condon A, Adler E, Minnella M, Bernstein C, Bernstein H, Dvorak K: Protective effects of glycoursoxycholic acid in Barrett's esophagus cells. *Dis. Esophagus* 2010;23:83–93.
30. Gössl M, Herrmann J, Tang H, Versari D, Galili O, Mannheim D, Rajkumar SV, Lerman LO, Lerman A: Prevention of vasa vasorum neovascularization attenuates early neointima formation in experimental hypercholesterolemia. *Basic Res. Cardiol.* 2009;104:695–706.
31. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C: Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433–8.
32. Häring: Diabetologie in Klinik und Praxis, Georg Thieme Verlag KG, 2011. Accessed 29.5.14.
33. Hauner H: Promotor und Schrittmacher des Metabolischen Syndroms, Die viszerale Adipositas: Dreh- und Angelpunkt des metabolischen Syndroms, 2007. Accessed 1.9.13.
34. Henkel E, Menschikowski M, Koehler C, Leonhardt W, Hanefeld M: Impact of glucagon response on postprandial hyperglycemia in men with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Metab. Clin. Exp.* 2005;54:1168–73.
35. Herausgegeben von A. Domke, R. Grofklau, B. Niemann, H. Przyrembel, K. Richter: Verwendung von Mineralstoffen in Lebensmitteln: Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte. Berlin, 2004. Accessed August 21, 2013.
36. Howard BV, van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, Kuller LH, LaCroix AZ, Langer RD, Lasser NL, Lewis CE, Limacher MC, Margolis KL, Mysiw WJ, Ockene JK, Parker LM, Perri MG, Phillips L, Prentice RL, Robbins J, Rossouw JE, Sarto GE, Schatz JJ, Snetselaar LG, Stevens VJ, Tinker LF, Trevisan M, Vitamins MZ, Anderson GL, Assaf AR, Bassford T, Beresford, Shirley A A, Black HR, Brunner RL, Brzyski RG, Caan B, Chlebowski RT, Gass M, Granek I, Greenland P, Hays J, Heber D, Heiss G, Hendrix SL, Hubbell FA, Johnson KC, Kotchen JM: Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295:655–66.
37. Huang ML, Austin, Christopher J D, Sari M, Suryo Rahmanto Y, Ponka P, Vyoral D, Des Richardson R: Hepcidin Bound to α 2-Macroglobulin Reduces Ferroportin-1 Expression and Enhances its Activity at Reducing Serum Iron Levels. *J. Biol. Chem.* 2013.
38. Ivana De Domenico: Hepcidin regulation: ironing out the details, American Society for Clinical Investigation, 2007. Accessed 31.5.14.

39. Jan Hastka, Hermann Heimpel, Georgia Metzgeroth: Eisenmangel und Eisenmangelanämie, 2011. Available at: <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/eisenmangel-und-eisenmangelanaemie/eisenmangel-und-eisenmangelana-mie.pdf>. Accessed October 8, 2014.
40. Jesmin S, Akter S, Rahman MM, Islam MM, Islam, A M Shahidul, Sultana SN, Mowa CN, Yamaguchi N, Okazaki O, Satoru K, Kimura S, Hiroe M, Mizutani T, Moroi M: Disruption of components of vascular endothelial growth factor angiogenic signalling system in metabolic syndrome. Findings from a study conducted in rural Bangladeshi women. *Thromb. Haemost.* 2013;109:696–705.
41. Jiang R, Manson JE, Meigs JB, Ma J, Rifai N, Hu FB: Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. *JAMA* 2004;291:711–7.
42. John W. Adamson: *Harrisons Innere Medizin: Eisenmangel und andere hypoproliferative Anämien*. Berlin, 2003.
43. Jones PJ, Pappu AS, Hatcher L, Li ZC, Illingworth DR, Connor WE: Dietary cholesterol feeding suppresses human cholesterol synthesis measured by deuterium incorporation and urinary mevalonic acid levels. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996;16:1222–8.
44. Josef Tomasits PH: *Leistungsphysiologie: Grundlagen Für Trainer, Physiotherapeuten und Masseur*. 4.th edition, Springer Wien New York, 2011. Accessed 24.9.14.
45. Judith Robens: *HEPCIDIN: The link to understanding iron regulation*, 2010. Available at: <http://www.mlo-online.com/articles/201010/hepcidin-the-link-to-understanding-iron-regulation.php>. Accessed October 8, 2014.
46. Karin Lange: *Mehr als jeder zweite in Deutschland hat Übergewicht*, 2010. Accessed August 19, 2013.
47. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnken AH, Böhm R, Metzger T, Wanner C, Jahnke-Dechent W, Floege J: Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003;361:827–33.
48. Kinoshita M, Ohnishi H, Maeda T, Yoshimura N, Takeoka Y, Yasuda D, Kusano J, Mashimo Y, Saito S, Shimamoto K, Teramoto T: Increased serum apolipoprotein B48 concentration in patients with metabolic syndrome. *J. Atheroscler. Thromb.* 2009;16:517–22.
49. Kir S, Beddow SA, Samuel VT, Miller P, Previs SF, Suino-Powell K, Xu HE, Shulman GI, Kliewer SA, Mangelsdorf DJ: FGF19 as a postprandial, insulin-independent activator of hepatic protein and glycogen synthesis. *Science* 2011;331:1621–4.
50. Klinker R, Pape H, Silbernagl S, editors: *Physiologie*. 5th edition, Thieme, 2005.
51. Klop B, Elte JW, Cabezas MC: Dyslipidemia in obesity: Mechanisms and potential targets. *Nutrients* 04.2013;5:1218–40.
52. Kowalczyk E, Kowalski J, Błaszczuk J, Gwoździński Ł, Ciećwierz J, Sienkiewicz M: Estimation of cell membrane properties and erythrocyte red-ox balance in patients with metabolic syndrome. *Mol. Biol. Rep.* 2012;39:11113–8.
53. Kroidl: *Kursbuch Spiroergometrie*, Georg Thieme Verlag KG, 2010.
54. Kuntz B, Lampert T: Sozioökonomische Faktoren und Verbreitung von Adipositas. *Deutsches Ärzteblatt* 20100730;107:M-517.
55. Lang E, Qadri SM, Lang F: Killing me softly - suicidal erythrocyte death. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2012;44:1236–43.
56. Lefebvre P, Cariou B, Lien F, Kuipers F, Staels B: Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiol. Rev.* 2009;89:147–91.
57. Lien F, Berthier A, Bouchaert E, Gheeraert C, Alexandre J, Porez G, Prawitt J, Dehondt H, Ploton M, Colin S, Lucas A, Patrice A, Pattou F, Diemer H, van Dorsselaer A, Rachez C, Kamilic J, Groen AK, Staels B, Lefebvre P: Metformin interferes with bile acid homeostasis through AMPK-FXR crosstalk. *J. Clin. Invest.* 2014;124:1037–51.
58. Löffler-Petrides: *Biochemie und Pathobiochemie: Mit 218 Tabellen*. 7., völlig neu bearb. Aufl. Berlin u.a, Springer, 2003.
59. Martinelli N, Traglia M, Campostrini N, Biino G, Corbella M, Sala C, Busti F, Masciullo C, Manna D, Previtali S, Castagna A, Pistis G, Olivieri O, Toniolo D, Camaschella C, Girelli D: Increased serum hepcidin levels in subjects with the metabolic syndrome: a population study. *PLoS ONE* 2012;7:e48250.

60. Mata P, Alonso R, Ruíz-García A, Díaz-Díaz JL, González N, Gijón-Conde T, Martínez-Faedo C, Morón I, Arranz E, Aguado R, Argueso R, Perez de Isla, Leopoldo: Hiperlipidemia familiar combinada: documento de consenso. Aten Primaria 2014.
61. Messmann H, editor: Klinische Gastroenterologie: Das Buch für Fort- und Weiterbildung plus DVD mit über 1400 Befunden. Stuttgart, Thieme, 2012.
62. Orsó E, Moehle C, Boettcher A, Szakszon K, Werner T, Langmann T, Liebisch G, Buechler C, Ritter M, Kronenberg F, Dieplinger H, Bornstein SR, Stremmel W, Schmitz G: The satiety factor apolipoprotein A-IV modulates intestinal epithelial permeability through its interaction with alpha-catenin: implications for inflammatory bowel diseases. *Horm. Metab. Res.* 2007;39:601–11.
63. Pelisek J, Well G, Reeps C, Rudelius M, Kuehnl A, Culmes M, Poppert H, Zimmermann A, Berger H, Eckstein H: Neovascularization and angiogenic factors in advanced human carotid artery stenosis. *Circ. J.* 2012;76:1274–82.
64. Perrone EE, Chen C, Longshore SW, Okezie O, Warner BW, Sun C, Alaish SM, Strauch ED: Dietary bile acid supplementation improves intestinal integrity and survival in a murine model. *J. Pediatr. Surg.* 2010;45:1256–65.
65. Porez G, Prawitt J, Gross B, Staels B: Bile acid receptors as targets for the treatment of dyslipidemia and cardiovascular disease. *J. Lipid Res.* 2012;53:1723–37.
66. Prof. Dr. Helmut Friess und Dr. Jörg Kleeff: Zielgenau gegen Krebs: Universität Heidelberg, 2005.
67. Rathmann W, Scheidt-Nave C, Roden M, Herder C: Typ-2-Diabetes: Prävalenz und Relevanz angeborener und erworbener Faktoren für die Prädiktion. *Deutsches Ärzteblatt* 20130510;110:M-331.
68. Renz H, editor: Integrative klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin: Pathophysiologie, Pathobiochemie, Hämatologie. Berlin, De Gruyter, 2003.
69. Ripps H, Shen W, Ripps H, Shen W: Review: Taurine: a "very essential" amino acid. *Molecular vision* 2012;18:2673–86.
70. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D'Cruz DP, Shoenfeld Y, Shoenfeld Y: The hyperferritinemic syndrome: Macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC medicine* 2013;11:185.
71. Rote Liste® Service GmbH: Fachinformationsverzeichnis Deutschland, 2014. Accessed 30.5.14.
72. Schaefer EJ, Lichtenstein AH, Lamón-Fava S, McNamara JR, Schaefer MM, Rasmussen H, Ordovas JM: Body weight and low-density lipoprotein cholesterol changes after consumption of a low-fat ad libitum diet. *JAMA* 1995;274:1450–5.
73. Scherer M, Gnewuch C, Schmitz G, Liebisch G: Rapid quantification of bile acids and their conjugates in serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2009;877:3920–5.
74. Slyper AH: Low-density lipoprotein density and atherosclerosis. Unraveling the connection. *JAMA* 1994;272:305–8.
75. Stepanov V, Stankov K, Mikov M: The bile acid membrane receptor TGR5: a novel pharmacological target in metabolic, inflammatory and neoplastic disorders. *J. Recept. Signal Transduct. Res.* 2013;33:213–23.
76. Tarantino G, Finelli C: What about non-alcoholic fatty liver disease as a new criterion to define metabolic syndrome? *World J. Gastroenterol.* 2013;19:3375–84.
77. Terashima M, Uchida M, Kosuge H, Tsao PS, Young MJ, Conolly SM, Douglas T, McConnell MV: Human ferritin cages for imaging vascular macrophages. *Biomaterials* 2011;32:1430–7.
78. Thomas C, Pellicciari R, Pruzanski M, Auwerx J, Schoonjans K: Targeting bile-acid signalling for metabolic diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:678–93.
79. Torres-Gonzalez M, Shrestha S, Sharman M, Freake HC, Volek JS, Fernandez ML: Carbohydrate restriction alters hepatic cholesterol metabolism in guinea pigs fed a hypercholesterolemic diet. *J. Nutr.* 2007;137:2219–23.
80. Trottier J, Białek A, Caron P, Straka RJ, Milkiewicz P, Barbier O: Profiling circulating and urinary bile acids in patients with biliary obstruction before and after biliary stenting. *PLoS ONE* 2011;6:e22094.

81. Valenti L, Swinkels DW, Burdick L, Dongiovanni P, Tjalsma H, Motta BM, Bertelli C, Fatta E, Bignamini D, Rametta R, Fargion S, Fracanzani AL: Serum ferritin levels are associated with vascular damage in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:568–75.
82. Viatte L, Vaulont S: Hepcidin, the iron watcher. *Biochimie* 2009;91:1223–8.
83. Vinchi F, Tolosano E: Therapeutic approaches to limit hemolysis-driven endothelial dysfunction: Scavenging free heme to preserve vasculature homeostasis. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2013;2013:396527.
84. Vörös K, Cseh K, Kalabay L: A fetuin-A szerepe cardiovascularis betegségekben. *Orv Hetil* 2014;155:16–23.
85. Vujić M: Molecular basis of HFE-hemochromatosis. *Front Pharmacol* 2014;5:42.
86. Watanabe N, Kagawa T, Kojima S, Takashimizu S, Nagata N, Nishizaki Y, Mine T: Taurolithocholate impairs bile canalicular motility and canalicular bile secretion in isolated rat hepatocyte couplets. *World J. Gastroenterol.* 2006;12:5320–5.
87. Watzl B, Leitzmann C: *Bioaktive Substanzen in Lebensmitteln: 61 Tabellen.* 3., unveränd. Aufl. Stuttgart, Hippokrates, 2005.
88. Weikert C, Stefan N, Schulze MB, Pischon T, Berger K, Joost H, Häring H, Boeing H, Fritsche A: Plasma fetuin-a levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Circulation* 2008;118:2555–62.
89. WHO: BMI classification. Accessed August 19, 2013. Available at: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.
90. WHO Media Centre: Obesity and overweight; März 2013. Accessed August 19, 2013. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
91. Wu S, Lin H, Zhang C, Zhang Q, Zhang D, Zhang Y, Meng W, Zhu Z, Tang F, Xue F, Liu Y: Association between erythrocyte parameters and metabolic syndrome in urban Han Chinese: a longitudinal cohort study. *BMC Public Health* 2013;13:989.
92. Xiao C, Hsieh J, Adeli K, Lewis GF: Gut-liver interaction in triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2011;301:E429-46.
93. Ylä-Herttuala S, Rissanen TT, Vajanto I, Hartikainen J: Vascular endothelial growth factors: biology and current status of clinical applications in cardiovascular medicine. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49:1015–26.
94. Zhu S, Ren G, Zhang Z, Wang W, Ye X, Han M, Zhao J, Xu T, Liu M, Li D: [Therapeutic effect of fibroblast growth factor 21 on hypertension induced by insulin resistance]. *Yao Xue Xue Bao* 2013;48:1409–14.

9. Danksagung

Ich möchte Herrn Prof. Dr. med. Gerd Schmitz für die Ermöglichung meiner wissenschaftlichen Arbeit danken

Ich danke herzlichst Frau Dr. med. Orsó für die tatkräftige Unterstützung in allen Bereichen und vor allem bei der langwierigen Niederschrift der Arbeit

Vielen Dank an Frau Sternecker, die gute Seele, die mir immer Mut machte

Sehr möchte ich Herrn Dr. Wallner für die große Hilfe bei der Arbeit mit SPSS, Excel und Access danken. Ohne ihn wäre Vieles nicht möglich gewesen

Überaus danken möchte ich auch Herrn Markus Solleder für die immer hilfsbereite und nette Unterstützung bei jeglichen EDV-Problemen

Ich danke Frau Konovalova für ihre Hilfe bei der Erstellung der Korrelationstabellen

Ich danke allen Mitarbeitern in der Probenannahme des UKR, die mir immer hilfsbereit und freundlich zur Seite standen

Anlage 1

Patient:	Auswerteschlüssel ein/aus
Name: xx	Vorname: xy
Geburtsdatum: 01.01.1500	Geschlecht: m
Patientennummer: 84000104	Studie: Basis questionnaire

Wichtig: Bitte zuletzt ganz unten auf WEITER klicken um Daten in die Datenbank abzuspeichern!

Inhaltsverzeichnis
1.0 ALLGEMEINE ANAMNESE
1.1 Diabetes
1.2 Diabetische Endpunkte und assoziierte Erkrankungen
2.0 Körpermaße
3.0 Lebensführung und Ernährung
4.0 Dauermedikation
5.0 Familienanamnese
5.1 Diabetes, diabetische Endpunkte und assoziierte Erkrankungen bei Familienangehörigen

ALLGEMEINE ANAMNESE

1.1 Diabetes

- klassische Diabetes mellitus-Symptome + Nicht-Nüchtern-Blutzucker* ≥ 200 mg/dl oder
 - Nicht-Nüchtern-Blutzucker* ≥ 200 mg/dl an 2 Tagen oder
 - Nüchtern-Blutzucker* ≥ 12 mg/dl an 2 Tagen oder
 - pathologischer oraler Glukose-Toleranz-Test oder
 - Applikation von Insulin oder Antidiabetika.
- * Messung von venösem Blut

	Nein	Ja	Seit wann (Jahr : z.B. "2005")	Unbekannt
Typ 1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Typ 2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>

	Nein	Ja	Unbekannt
Brachten Sie ein sehr kleines bzw. sehr großes Kind auf die Welt?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hatten Sie eine Fehlgeburt?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Geburtsgewicht (g): <input type="text"/>	
		Anzahl: <input type="text"/>	

1.2 Diabetische Endpunkte und assoziierte Erkrankungen

	Nein	Ja	Seit wann (Jahr : z.B. "2005")	Unbekannt
Hypertonie (einmalig RRsys ≥ 140 mmHg oder einmalig RRdia ≥ 90 mmHg oder antihypertensive Therapie oder Diagnose eines arteriellen Hypertonus)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Koronare Herzerkrankung				
Koronarer Bypass	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Ballondilatation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Myokardinfarkt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
PAVK				
Gehstrecke über > 200m unter Schmerzen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Femoraler (od. ähnl.) Bypass	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Femoraler (od. ähnl.) Stent	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Zerebrovaskuläre Erkrankungen				
TIA oder Apoplex	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Wurde an der Halsschlagader ein Eingriff vorgenommen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Venöse Thrombose durch Ultraschall oder Kontrastmittel gesichert	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Lungenembolie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Arterielle Embolie anschließend Marcumar-Einnahme	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Periphere Neuropathie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Nephropathie Bekannte Nierenerkrankungen oder erhöhter Kreatininwert oder Dialysepflichtigkeit.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Retinopathie Laserung der Netzhaut	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Dyslipidämie erhöhte Cholesterin- oder Triglyzeridwerte oder lipidsenkende Medikamente	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Periodontitis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Demenz Gedächtnisstörungen Vergesslichkeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>

2.0 Körpermaße

(Falls der Wert nicht bekannt ist geben sie bitte das Zeichen - ein!)

Gewicht (kg)

Größe (cm)	<input type="text"/>
Taillenumfang (cm) (Mitte zw. unterster Rippe u. Darmbeinschaufelbarrand)	<input type="text"/>
Hüftumfang (cm) (Trochanterhöhe)	<input type="text"/>

3.0 Lebensführung und Ernährung

Sind Sie mindestens 3x/Woche über mehr als 30 Minuten am Stück einer mittleren oder schweren körperlichen Belastung ausgesetzt?
 Nein Ja Unbekannt

Wie oft verzehren Sie Gemüse oder Obst/dunkles Brot (Roggen, Vollkorn)?
 täglich 1-3x/W. manchmal nie Unbekannt

Wie oft nehmen Sie Alkohol zu sich?
 täglich 1-3x/W. manchmal nie Unbekannt

Rauchen Sie? Wenn ja, wieviele Zigaretten am Tag?
 Nein 1-10 11-20 >20 Unbekannt

Haben Sie jemals über längere Zeit geraucht?
 Nein Ja

Wenn ja, wann haben Sie aufgehört?
 Since when (Year: p.e. "2005")? Unbekannt

Wurde jemals ein erhöhter Blutzucker festgestellt?
 Nein Ja Unbekannt

4.0 Dauermedikation

Medikament	Nein	Ja	Seit wann (Jahr : z.B. "2005")	Unbekannt
Antidiabetika	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Insulininjektion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Oral	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Lipidsenker	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
CSE-Hemmer	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Fibrate	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Nicotinsäurederivate	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Lipasehemmer	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Anionenaustauscher	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Absorptionshemmer	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Anti-Hyperurikämika	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Antihypertensiva	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Calciumantagonisten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Betarezeptorenblocker	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
ACE-Hemmer	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Alpha - Rezeptorenblocker	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Diuretika	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Sonstige	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Medikamente zur Behandlung der Herzinsuffizienz	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Medikamente zur Behandlung der koronaren Herzerkrankung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Orale Antikoagulantien	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Thrombozytenaggregationshemmer	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Sexualhormone (Pille, Menopause, etc.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Antipsychotika	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Schilddrüsenmedikamente	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Längerfristige Schmerzmedikation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/>
Musste ein Medikament aufgrund einer Unverträglichkeit abgesetzt werden?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Nein Ja Welches Medikament <input type="text"/>	<input type="radio"/>

5.0 Familienanamnese

(Falls ein Datum nicht bekannt ist geben sie bitte das Zeichen - ein!)

	Geburtsjahr Sterbejahr (falls verstorben) Alter	
Vater (I)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Mutter (II)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Großvater (I)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Großmutter (I)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Großvater (II)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Großmutter (II)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Anzahl	Anzahl verstorben vor dem 60. L.J
Brüder	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Schwester	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Söhne	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Töchter	<input type="text"/>	<input type="text"/>

5.1 Diabetes, diabetische Endpunkte und assoziierte Erkrankungen bei Familienangehörigen

(falls zutreffend bitte ankreuzen, optional)

	Eltern	Großeltern	mütterlich	Großeltern	väterlich	Geschwister	Kinder	Partner (Leiblicher Vater/ Mutter der Kinder)	Partner	Familie des Partners
Diabetes Typ I	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diabetes Typ II	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hypertonie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KHK	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAVK	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zerebrovaskuläre Erkr.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thrombosen/Embolien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Periphere Neuropathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nephropathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dyslipidämie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Periodontitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Demenz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adipositas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Retinopathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>