

D. Seidel, P. Cremer, Göttingen

## **Die Bedeutung von Lebensalter, relativem Körpergewicht, Rauchgewohnheiten und Alkoholgenuß für die Häufigkeit atherogener Fettstoffwechsellmuster\***

Aus der Abteilung Klinische Chemie der Universität Göttingen  
(Leiter: Prof. Dr. D. Seidel)

### **Einleitung**

Zahlreiche Quellen [1, 2] belegen die überragende Bedeutung der Atherosklerose und ihrer Folgekrankheiten als Kostenfaktor im Gesundheitswesen der westlichen Industrienationen. Hierdurch, sowie durch den Umstand bedingt, daß immer mehr junge Menschen eine frühzeitige Atherosklerose erleiden, sind diese Krankheitsbilder heute neben den Krebsleiden in den Mittelpunkt präventiv-medizinischer Bemühungen gerückt. Ziel solcher Bestrebungen ist es, die für die Atherosklerose typischen atheromatösen Veränderungen der Arterienwand [3, 4] a priori zu verhüten bzw. deren Wachstum in einem möglichst frühen Stadium zum Stillstand zu bringen oder zumindest soweit zu verlangsamen, daß durch sie innerhalb der normalen Lebensspanne keine klinisch relevanten Folgen eintreten. Dabei bedient man sich Erkenntnissen aus epidemiologischen Untersuchungen, die zeigen, daß von zahlreichen geprüften Faktoren [5] bei Patienten mit frühzeitiger Atherosklerose vor allem folgende gehäuft beobachtet werden: Fettstoffwechselstörungen, inhalierendes Rauchen, Hypertonie und Übergewicht.

Epidemiologische Beobachtungen lassen im Einklang mit Studien zur Erfassung der pathophysiologischen Zusammenhänge für Fettstoffwechselstörungen, Hypertonie und inhalierendes Rauchen auf eine direkte und kausale Beziehung zur Atherogenese schließen. Diese Einflußgrößen gelten daher seit langem als die wichtigsten, primären Risikofaktoren der Atherosklerose und bilden die entscheidenden Komponenten im „Risikofaktorkonzept“ zur Verhütung dieses Krankheitsbildes [2, 6].

Dieses Konzept sieht zwei unterschiedliche Strategien der Prävention vor: Einerseits sollen die mit Risikofaktoren besonders stark belasteten Einzelpersonen durch geeignetes screening frühzeitig erfaßt und gezielt im

Sinn einer Individualstrategie behandelt werden; andererseits wird angestrebt, durch allgemeine Verbreitung geeigneter Verhaltensmaßregeln bezüglich Ernährung, körperlicher Aktivität, etc. die Prävalenz der genannten Hauptrisikofaktoren in der Gesamtbevölkerung i.S. einer Bevölkerungsstrategie zu reduzieren.

Von den drei klassischen Risikofaktoren der Atherosklerose sind in der jüngeren Vergangenheit vor allem die Fettstoffwechselstörungen in den Mittelpunkt des Interesses gerückt [3]. Einen entscheidenden Anstoß hierfür gaben verbesserte diagnostische Techniken zur Erfassung des Fettstoffwechsels, die es heute erlauben, neben der Lipidmessung auch die quantitative Erfassung der verschiedenen Transportformen der Blutlipide, also der verschiedenen Lipoproteinfraktionen in Routine- und Screeninguntersuchungen miteinzubeziehen [7]. Die Plasmalipoproteine lassen sich aufgrund ihrer physikochemischen Eigenschaften, insbesondere der Dichte und der elektrophoretischen Mobilität in vier verschiedene Fraktionen unterteilen, die je nach Trennverfahren (Dichte bzw. elektrophoretische Mobilität) wie folgt bezeichnet werden:

1. Chylomikronen (d < 1,00 g/ml; keine elektrophoretische Mobilität)
2. Very low-density Lipoproteine (VLDL; d 1,00–1,006 g/ml) bzw. prä- $\beta$ -Lipoproteine ( $\alpha$ -2 Position)
3. Low-density Lipoproteine (LDL; d 1,006 bis 1,063 g/ml) bzw.  $\beta$ -Lipoproteine ( $\beta$ -Position)
4. High-density Lipoproteine (HDL; d 1,063 bis 1,21 g/ml) bzw.  $\alpha$ -Lipoproteine ( $\alpha$ -1 Position).

Diese Unterteilung der Lipoproteinfraktionen spiegelt definitionsgemäß Unterschiede in den physiko-chemischen Eigenschaften wider, geht jedoch auch mit grundlegend verschiedenen Funktionen im Stoffwechsel und einer unterschiedlichen Bedeutung im atherosklerotischen Geschehen einher [3, 8, 9, 10]. So gelten vor allem LDL, in geringerem Ausmaß auch VLDL, als atherogene Komponenten im Fettstoffwechselbereich, während der HDL-Fraktion die Funktion eines anti-atherogenen Faktors zugeschrieben wird. Da sich hinter ein und derselben Konzentration von Cholesterin und/oder Triglyceriden

im Plasma ein prognostisch unterschiedliches, u.U. gegensätzliches Lipoproteinprofil verbergen kann [3, 7], kommt der reinen Plasmalipidmessung nur eine relativ geringe Spezifität bei der Identifikation von Personen mit atherogenen Fettstoffwechselbefunden und dementsprechender Koronargefäßschädigung zu. Daher ist die Einbeziehung einer differenzierten Lipoproteinanalytik in die Basisdiagnostik zur Erfassung des Fettstoffwechsels erstrebenswert [7]. Die entsprechenden diagnostischen Möglichkeiten sind heute durch routinetaugliche Verfahren, wie beispielsweise die quantitative Lipoprotein-elektrophorese bzw. geeignete Präzipitationstechniken, gegeben [7]. Darüber hinaus liegen heute durch mehrere Quellen belegt auch allgemeingültige Normkriterien zur Bewertung differenzierter Lipoproteinbefunde, d.h. zur Definition atherogener Lipoproteinmuster vor [3, 7, 11, 12]. Zur Erstellung dieser Normkriterien haben auch die Ergebnisse der Göttinger Risiko-Inzidenz- und Prävalenzstudie (GRIPS) entscheidend beigetragen; deren Darstellung ist u.a. Bestandteil der vorliegenden Arbeit.

Pathogenetisch lassen sich drei Hauptgruppen von Fettstoffwechselstörungen unterscheiden [3]:

1. *Primär monogene Formen:* Bei diesen, besonders schweren aber seltenen Formen, ist ein definierter Gendefekt obligat; es besteht ein eindeutig nachvollziehbarer Erbgang.
2. *Primär polygene und kombinierte Formen:* Diese sind meist klinisch weit weniger ausgeprägt, aber wesentlich häufiger als primär monogene Fettstoffwechselstörungen. Es besteht zwar eine genetische Disposition, Gendefekt und Erbgang sind aber nicht in jedem Fall konkret definierbar. Bei Familienuntersuchungen findet sich meist eine Häufung von Hyperlipoproteinämien, aber oft mit verschiedenen Phänotypen. Die genetische Disposition reicht häufig nicht zur Manifestation der Hyperlipoproteinämie aus, so daß hierfür zusätzliche, z.B. exogene Einflüsse erforderlich werden.
3. *Sekundäre Formen:* Bei dieser pathogenetisch sehr heterogenen Gruppe handelt es sich um Fettstoffwechselstörungen, die als Begleiterscheinung z.B. bei Hypothyreose, Diabetes mellitus, Nephrotischem Syndrom oder Lebererkrankungen auftreten und mit der Ausheilung der Grundkrankheit verschwinden.

Gerade die polygen induzierten Formen atherogener Lipoproteinmuster sind präventivmedizinisch von besonderem Interesse, da sie aufgrund ihrer weiten Verbreitung den wohl bedeutsamsten Beitrag zur Häufigkeit atherosklerotischer Erkrankungen in unserer Bevölkerung leisten. Es schien uns daher ein wichtiges Anliegen zu sein, genauere Kenntnis über Faktoren zu erlangen, die die klinische Manifestation polygener Fettstoffwechselstörungen fördernd oder hemmend beeinflussen können.

Neben der Ermittlung allgemeingültiger „Normkriterien“ zur Bewertung eines diffe-

\* Bei der vorgelegten Arbeit handelt es sich um einen Zwischenbericht der Göttinger Risiko-Inzidenz- und Prävalenzstudie (GRIPS), einer prospektiven Langzeitstudie, die mit der Unterstützung des BMFT, Kennziffer HKP 07063216, des Verbandes der Lebensversicherungs-Unternehmen e.V. und des Forschungsrates Rauchen und Gesundheit durchgeführt wird.

renzierten Fettstoffwechselbefundes ist die Untersuchung des Einflusses verschiedener Faktoren auf die klinische Manifestation polygener Fettstoffwechselstörungen ein wesentlicher Bestandteil der „Göttinger Risiko-Inzidenz- und Prävalenzstudie (GRIPS)“. Diese Aspekte sind auch Gegenstand der vorliegenden Arbeit und stellen eine Zusammenfassung wichtiger Ergebnisse aus dem bisherigen Verlauf des GRIPS-Projekts dar.

### Göttinger Risiko-Inzidenz- und Prävalenzstudie

#### Projekt A: Fallstudie an koronarangiographierten Patienten

An insgesamt ca. 3000 Personen beiderlei Geschlechts im Alter zwischen 30 und 80 Jahren wurde im Sinn einer Fallstudie die diagnostische Wertigkeit verschiedener Labormaßgrößen und anderer Merkmale bei der Differenzierung von Koronarkranken und Koronargesunden ermittelt. Nach Anwendung der unten aufgeführten Ausschlusskriterien wurden alle verbleibenden Probanden in die Auswertungen einbezogen. Die Auswertungen erfolgen stets differenziert nach Alter und Geschlecht der Untersuchten. In diesem Bericht werden bevorzugt die Ergebnisse der folgenden vier Teilkollektive mitgeteilt: Koronarkranke Männer 40–49 Jahre ( $n = 282$ ); Koronargesunde Männer 40 bis 49 Jahre ( $n = 211$ ); Koronarkranke Männer 50–59 Jahre ( $n = 583$ ); Koronargesunde Männer 50–59 Jahre ( $n = 262$ ).

#### Projekt B: Inzidenzstudie an Industriearbeitern

Eine im Frühjahr 1982 erstmals untersuchte Gruppe von ca. 7000 arbeitsfähigen männlichen Industriearbeitern im Alter zwischen 40 und 59 Jahren wird im Rahmen der GRIPS-Studie durch regelmäßige Follow-up-Aktionen überwacht, mit dem Ziel, Krankheitsinzidenzen über einen insgesamt 15jährigen Beobachtungszeitraum zu ermitteln. In den hier vorgelegten ersten Auswertungen werden die Basisdaten der Studie herangezogen, um den Einfluß bestimmter Faktoren auf die Prävalenz polygener bedingter Fettstoffwechselstörungen zu überprüfen. Als Grundlage dienen dabei die Daten von insgesamt 6410 untersuchten Industriearbeitern, die nach Anwendung der nachfolgend aufgeführten Ausschlusskriterien berücksichtigt werden konnten.

#### Ausschlusskriterien

Für die bisherigen Auswertungen im Rahmen von GRIPS wurden sowohl aus dem Kollektiv der Industriearbeiter wie der Koronarangiographierten folgende Personengruppen ausgeschlossen:

- Personen unter lipidsenkender Behandlung;
- Personen mit medikamentös behandeltem Hypertonus;

- Diabetiker, Hyperurikämiker, Personen mit endokrinologischen Störungen, Personen mit klinisch manifesten Erkrankungen der Leber, des Pankreas, der Gallenblase oder der Niere (also mit Krankheiten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit sekundäre Hyperlipoproteinämien induzieren);

- Personen mit Malignomen;
- Personen aus Ländern, die nicht dem deutschen Sprachraum angehören;
- bei den angiographisch Untersuchten ohne nachweisbare Koronarsklerose und den Industriearbeitern wurden zudem Personen mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Zerebralsklerose sowie angeborenen oder erworbenen Herzfehlern ausgeschlossen.
- Bei den Industriearbeitern blieben darüber hinaus auch alle Fälle mit klinischen Anhaltspunkten für das Vorliegen einer Koronarsklerose unberücksichtigt.

Die Gruppe der Industriearbeiter stellt somit ein subjektiv und objektiv weitgehend gesundes Kollektiv dar. Die angiographisch Untersuchten mit unauffälligen Koronararterien bilden demgegenüber eine Gruppe, die von objektivierbaren Krankheitszeichen ebenfalls weitgehend frei, jedoch meist mit subjektiven Herzbeschwerden belastet ist.

#### Erhebungsbogen zur Erfassung von Patienten/Probanden bei GRIPS

Bei allen Untersuchten sowohl der Koronarangiographie- wie der Industriearbeiterstudie wurde eine umfassende anamnestische Erhebung mittels eines Fragebogens durchgeführt. Für die Auswertungen der vorliegenden Arbeit waren dabei insbesondere Fragen nach Alkoholgenuß, Rauchgewohnheiten und aktuellem Gesundheitszustand (inkl. aktueller Medikation) sowie früher durchgemachten Krankheiten von Bedeutung.

#### Erfassung von Grundmeßgrößen bei GRIPS

Erfaßt wurden Körpergewicht, Körpergröße und Blutdruck.

#### Analysentechnik der Laborparameter im Rahmen von GRIPS

Neben einer breiten allgemeinen klinisch-chemischen Analytik erfolgte die Quantifizierung von Triglyceriden und Cholesterin mittels enzymatischer Testverfahren (Boehringer, Mannheim). Zur Quantifizierung der Lipoproteine wurden parallel verschiedene Bestimmungsverfahren eingesetzt:

- a) Quantitative Lipoproteinelektrophorese [13].
- b) Präzipitationstechniken zur HDL-Cholesterinbestimmung: Fällung mit Heparin-Magnesiumchlorid (Merck, Darmstadt) bzw. Natrium-Phosphowolframat (Boehringer, Mannheim).
- c) Präzipitationstechniken zur Bestimmung des LDL-Cholesterin [14]: Selektive LDL-Fällung mit Heparin im sauren Milieu (Merck, Darmstadt).
- d) Lipoproteinquantifizierung mit Ultrazentrifugation gemäß den LRC-Richtlinien (nur bei einem Teil der Untersuchten).

#### Koronarangiographien

Die Koronarangiographien wurden an der Abteilung Kardiologie und Pulmologie der Universität Göttingen durchgeführt. Zur Anwendung kam das Verfahren nach Sonos mit Cineangiographie [15].

### Atherogene Muster im Lipoproteinprofil (Definition)

Die im Rahmen von GRIPS durchgeführte Fallstudie an ca. 3000 Koronarangiographierten diente zur Festlegung der diagnostischen Wertigkeit der verschiedenen Lipid- und Lipoproteinparameter zur Erkennung Koronargefährdeter. Aus diesen Daten lassen sich geeignete Normkriterien für eine relevante Bewertung des differenzierten Lipoproteinbefundes für den präventiv-medizinischen Bereich ableiten. Die Herleitung solcher Referenzwerte wurde bereits an anderer Stelle dargestellt [3, 7, 11, 16, 17]. Zusammengefaßt führen die Ergebnisse zu dem Schluß, daß folgende Lipoproteinmuster als besonders atherogen zu werten und bei Patienten bis zum 60. Lebensjahr als behandlungsbedürftig einzustufen sind:

1. Absolute Hyper- $\beta$ -Lipoproteinämie (absolute LDL-Erhöhung):  $\beta$ -(LDL)Cholesterinwerte über 180 mg/dl.
2. Relative Hyper- $\beta$ -Lipoproteinämie (relative LDL-Erhöhung):  $\beta$ -(LDL)Cholesterinkonzentrationen zwischen 140 und 180 mg/dl, sofern kombiniert mit einem  $\beta/\alpha$ (LDL/HDL)Cholesterin-Verhältnis über 4 (entsprechend einem Verhältnis der  $\beta/\alpha$  Lipoprotein-Masse  $> 1,6$ ).
3. Hypertriglyceridämie ( $> 250$  mg/dl), die auf eine Anreicherung von prä- $\beta$ -Lipoproteinen (VLDL) im Plasma zurückzuführen ist: prä- $\beta$ -(VLDL)Cholesterinkonzentration über 40 mg/dl.
4. Hypertriglyceridämie und/oder Hypercholesterinämie, u.U. auch geringen Ausmaßes, wenn diese durch Anreicherung abnormer Lipoproteine im Plasma, z.B.  $\beta$ -VLDL oder Remnants, bedingt sind.

### Einflußfaktoren mit Wirkung auf das Lipoproteinprofil

Unter den verschiedenen pathogenetischen Formen der Fettstoffwechselstörungen sind polygene Hyperlipoproteinämien besonders häufig und daher von bevorzugtem präventivmedizinischen Interesse. Aufgrund ihres Pathomechanismus sind sie durch exogene Faktoren, z.B. durch bestimmte Lebensgewohnheiten, leicht zu beeinflussen und in vielen Fällen erst induziert. Hieraus leiten sich plausible Ansatzpunkte für leicht durchführbare und dennoch aussichtsreiche, therapeutische Maßnahmen ab. Unter diesem Aspekt wurden an unserem Kollektiv von 6410 Industriearbeitern die Auswirkungen von Lebensalter, relativem Körpergewicht, Alkoholkonsum und Zigarettenrauchen auf das Lipoproteinprofil untersucht.

Entscheidend für die Relevanz derartiger Auswertungen ist das Erkennen möglicher Wechselbeziehungen zwischen den untersuchten Einflußgrößen selbst.

Tabelle 1: Wechselbeziehungen der untersuchten Einflußgrößen (Lebensalter, relatives Körpergewicht, Alkohol-, Rauchgewohnheiten) untereinander

Alter	$\bar{x}$ Broca-Index	Ant. Idealg.	Ant. Überg.	Ant. Raucher	Ant. Abstinente	Ant. Pers. m. regelm. Alkoholkonsum
		%	%	%	%	%
40–44 (n = 2396)	106 ± 13	30	34	40	12	57
45–49 (n = 1828)	108 ± 12	23	41	36	13	57
50–54 (n = 1452)	109 ± 12	22	42	40	14	55
55–59 (n = 734)	108 ± 11	20	42	33	16	54

Relatives Körpergewicht	Ant. Raucher	Ant. Abstinente	Ant. Pers. m. regelm. Alkoholkonsum
	%	%	%
Idealgewicht (n = 1608) ( < 100% Broca)	47	15	56
Normalgewicht (n = 2272) (100–110% Broca)	36	12	57
Übergewicht (n = 2530) ( > 110% Broca)	34	14	56

Rauchgewohnheiten	Ant. Abstinente	Ant. Pers. m. regelm. Alkoholkonsum
	%	%
Nichtraucher (n = 3976)	13	56
Raucher (n = 2434)	15	55

Die Tabellen 1 a–c veranschaulichen Art und Ausmaß solcher Wechselbeziehungen. Dabei wird deutlich, daß mit zunehmendem Alter zunächst ein Anstieg des relativen Körpergewichts zu beobachten ist, welches in der Gruppe der 50- bis 54jährigen ein Maximum erreicht und anschließend wieder leicht rückläufig ist. Weiterhin scheint der Anteil von Rauchern und regelmäßig Alkohol konsumierenden Personen mit zunehmendem Lebensalter in geringem Ausmaß rückläufig zu sein (Tabelle 1 a). Eine auffallende Wechselbeziehung besteht zwischen dem relativen Körpergewicht und den Rauchgewohnheiten: Der Anteil regelmäßig Zigaretten rauchender Personen beträgt bei Idealgewichtigen 47%, bei Übergewichtigen nur noch 34% (Tabelle 1 b). Demgegenüber stehen die Alkoholgewohnheiten im untersuchten Kollektiv weder mit dem Alter noch dem relativen Körpergewicht oder dem Rauchverhalten in irgendeinem Zusammenhang (Tabelle 1 a–c).

Selbst wenn, wie hier gezeigt, die untersuchten Einflußgrößen nur teilweise untereinander in Wechselbeziehung und/oder -wirkung stehen, könnten sich ihre Auswirkungen und Einflüsse auf das Lipoproteinprofil durchaus

gegenseitig beeinflussen. Es war daher erforderlich, durch entsprechende Stratifizierung des Kollektivs die Wirkung jedes einzelnen Faktors unter Ausschluß der übrigen abzuklären. Dementsprechend werden die Auswirkungen von Lebensalter, relativem Körpergewicht, Rauch- und Alkoholgewohnheiten auf das Fettstoffwechselformen in den Tabellen 2–5 nicht nur isoliert für die einzelnen Faktoren (a), sondern zusätzlich in Teilkollektiven, die nach den jeweils anderen Einflußgrößen geschichtet sind (b), dargestellt.

Tabelle 2a: Einfluß des Lebensalters auf das Lipoproteinprofil ohne Berücksichtigung von Wechselbeziehungen zu anderen Einflußfaktoren

Alter	$\beta$ -Chol. $\bar{x} \pm SD$ (mg/dl)	p- $\beta$ -Chol. $\bar{x} \pm SD$ (mg/dl)	$\alpha$ -Chol. $\bar{x} \pm SD$ (mg/dl)	Häufigk. d. atherog. Lipoprotein-Profiles	N
40–44	142 ± 33	23 ± 16	48 ± 12	29%	2395
45–49	144 ± 35 (0.05)	24 ± 17 (0.05)	48 ± 11 (NS)	31% (0.05)	1828
50–54	147 ± 34 (0.001)	24 ± 18 (NS)	48 ± 11 (NS)	34% (0.001)	1453
55–59	147 ± 32 (0.001)	22 ± 15 (NS)	47 ± 12 (0.05)	31% (NS)	734
<i>Signifikanz</i>			signifikant auf 95,0% Niveau: (0.05)		
Unterschied zur Gruppe 40–44 Jahre			signifikant auf 99,0% Niveau: (0.01)		
nicht signifikant: NS			signifikant auf 99,9% Niveau: (0.001)		

Aus Tabelle 2 a/b geht hervor, daß die Durchschnittswerte für  $\beta$ -Cholesterin bei 50- bis 59jährigen im allgemeinen höher liegen als bei Personen unterhalb der 50-Jahres-Grenze. Allerdings sind diese Unterschiede nach Ausschluß anderer Einflußgrößen statistisch im allgemeinen nicht signifikant (Tabelle 2 b). Es zeigt sich weiter, daß keine Wechselbeziehungen zwischen Lebensalter und prä- $\beta$ - bzw.  $\alpha$ -Cholesterin bei 40- bis 59jährigen Männern bestehen. Aufgrund der Unterschiede im  $\beta$ -Cholesterin nimmt die Prävalenz atherogener Lipoproteinmuster mit dem Alter in der Regel zu, wenngleich die Unterschiede in den meisten Teilkollektiven kein statistisch signifikantes Niveau erreichen (Tabelle 2 b).

Der Einfluß des relativen Körpergewichts auf das Lipoproteinprofil ist in den Tabellen 3 a/b dargestellt. Es ergibt sich ein eindeutiger und statistisch signifikanter Trend zu höheren Meßwerten für  $\beta$ - und prä- $\beta$ -Cholesterin mit steigendem relativen Körpergewicht bei einer eindrucksvollen inversen Relation zum  $\alpha$ -Cholesterinspiegel. Entsprechend weisen Übergewichtige ein pathologisches Lipoproteinprofil in fast allen Untergruppen wesentlich häufiger als Idealgewichtige auf. Bemerkenswert und von Bedeutung ist dabei, daß Übergewicht nicht nur die häufig beschriebenen eindrucksvollen Zusammenhänge mit prä- $\beta$ - und  $\alpha$ -Cholesterin, sondern auch einen ausgeprägten Einfluß auf den wichtigsten atherogenen Fettstoffwechselfaktor, den  $\beta$ -Cholesterinspiegel, ausübt.

In Tabelle 4 a/b werden Personen mit regelmäßigem Alkoholkonsum (an 5 bis 7 Tagen/Woche), gelegentlichem Alkoholkonsum (an 1 bis 4 Tagen/Woche) und weitgehend Alkoholabstinente (Alkoholkonsum an weniger als 1 Tag/Woche) in ihrem Lipoproteinprofil verglichen. Es fällt insbesondere die ausgeprägte Zunahme des  $\alpha$ -Cholesterinspiegels mit steigender Regelmäßigkeit des Alkoholkonsums auf. Weiterhin scheint bei regelmäßig Alkohol konsumierenden Personen ein Trend zu niedrigeren  $\beta$ -Cholesterinspiegeln, verglichen mit den beiden übrigen Populationen zu bestehen. Unterschiede im prä- $\beta$ -Cholesterin sind praktisch nicht zu beobachten. Es ergeben sich deutliche, in vielen

Tabelle 2b: Einfluß des Lebensalters auf das Lipoproteinprofil in Teilkollektiven geschichtet nach relativem Körpergewicht, Rauch- und Alkoholkonsumgewohnheiten: Untersuchung an 6410 männlichen Industriearbeitern, A: 40 bis 49 Jahre, B: 50 bis 59 Jahre

Patienten		$\beta$ -Cholesterin $\bar{x} \pm SD$ (mg/dl)	p- $\beta$ -Cholesterin $\bar{x} \pm SD$ (mg/dl)	$\alpha$ -Cholesterin $\bar{x} \pm SD$ (mg/dl)	Häufigk d. atherog. Lp-Profiles (%)	N
IG, R, A-	A	135 ± 39	16 ± 9	42 ± 11	28	92
	B	152 ± 47	15 ± 12	41 ± 11	41	44
IG, NR, A-	A	136 ± 29	18 ± 11	49 ± 10	15	65
	B	146 ± 31	16 ± 10	49 ± 9	24	42
IG, R, A+	A	128 ± 34	16 ± 16	56 ± 13	16	259
	B	133 ± 34	17 ± 14	55 ± 16	17	114
IG, NR, A+	A	127 ± 32	16 ± 13	56 ± 12	12	332
	B	136 ± 29	15 ± 12	55 ± 14	13	106
ÜG, R, A-	A	153 ± 35	26 ± 15	38 ± 9	44	73
	B	160 ± 31	27 ± 15	39 ± 9	64	44
ÜG, NR, A-	A	149 ± 32	24 ± 14	41 ± 11	30	128
	B	157 ± 32	25 ± 21	40 ± 10	36	75
ÜG, R, A+	A	146 ± 31	28 ± 22	45 ± 12	41	231
	B	152 ± 31	27 ± 16	46 ± 11	42	125
ÜG, NR, A+	A	147 ± 32	27 ± 20	48 ± 11	26	427
	B	146 ± 32	26 ± 18	49 ± 11	29	287

Abkürzungen

IG = Idealgewicht (< 100% Broca) A- = Abstinenz  
 ÜG = Übergewicht (> 110% Broca) NS = Unterschied nicht signifikant  
 R = Raucher (0.05) = Unterschied signifikant auf 95,0% Niveau  
 NR = Nichtraucher (0.01) = Unterschied signifikant auf 99,0% Niveau  
 A+ = Alkoholkonsum regelmäßig (0.001) = Unterschied signifikant auf 99,9% Niveau

Teilkollektiven auch statistisch signifikante Unterschiede in der Häufigkeit des pathologischen Lipoproteinprofils in Abhängigkeit vom Alkoholkonsum. Dabei sind die günstigsten Befunde grundsätzlich in den Teilkollektiven mit regelmäßigem Alkoholkonsum zu erheben (Tabelle 4 b).

Beim Vergleich von Rauchern und Nichtrauchern hinsichtlich ihrer Lipoproteinkonzentrationen (Tabelle 5 a/b) finden sich nur geringe und uneinheitliche Tendenzen. So ist ein Trend zu höheren  $\beta$ -Cholesterinwerten für Raucher nur in einigen der durch Schichtung nach Alter, relativem Körpergewicht und Alkoholkonsum entstandenen Unter-

gruppen zu beobachten (Tabelle 5 b); in anderen Teilkollektiven sind die Mittelwerte praktisch gleich oder fallen bei Rauchern sogar günstiger als bei Nichtrauchern aus. Ähnlich uneinheitlich stellen sich auch die Beziehungen zwischen Rauchgewohnheiten und prä- $\beta$ -Cholesterin dar. Die Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern bezüglich dieses Parameters bleiben in allen Teilkollektiven gering und statistisch nicht signifikant (Tabelle 5 b).

Auch die Unterschiede im  $\alpha$ -Cholesterin sind nicht einheitlich. Signifikant höhere Meßwerte bei Nichtrauchern können nur in fünf der acht durch Schichtung entstande-

nen Teilkollektive beobachtet werden. Dabei ist auffällig, daß derartige Unterschiede in jenen Untergruppen fehlen, in denen durch Alkoholkonsum bzw. Übergewicht zumindest ein Faktor mit deutlich ausgeprägtem Einfluß auf das  $\alpha$ -Cholesterin gegeben ist. Weitgehend von den Unterschieden im  $\alpha$ -Cholesterin bestimmt sind auch die Differenzen zwischen Rauchern und Nichtrauchern bezüglich der Häufigkeit atherogener Lipoproteinstmuster. Insgesamt schließen wir aus diesen Daten, daß Raucher nicht generell ein ungünstigeres Lipoproteinprofil aufweisen als Nichtraucher.

Die Tabellen 6—9 zeigen Zusammenhänge zwischen den untersuchten Einflußgrößen und dem Schweregrad von Hyper- $\beta$ - bzw. Hyper-prä- $\beta$ -Lipoproteinämien. Dabei ist auffällig, daß alle untersuchten Faktoren durch ihre Auswirkungen auf den  $\beta$ -Cholesterinspiegel nur die Prävalenz der relativen Hyper- $\beta$ -Lipoproteinämie und leichter Formen der absoluten Hyper- $\beta$ -Lipoproteinämie ( $\beta$ -Cholesterin bis 200 mg/dl) beeinflussen, nicht aber die schweren Formen mit Werten > 200 mg/dl. Die Häufigkeit der erstgenannten Formen steigt mit dem Lebensalter (Tabelle 6) geringfügig, mit dem relativen Körpergewicht (Tabelle 7) erheblich (von 7% bei Idealgewichtigen auf 20% bei Übergewichtigen) an. Relative und leichte Formen der absoluten Hyper- $\beta$ -Lipoproteinämie sind außerdem etwas häufiger (Tabelle 8, 9) bei Rauchern (18%) als bei Nichtrauchern (12%) und bei Alkoholabstinenten deutlich häufiger (ca. 20%) als bei regelmäßig Alkohol konsumierenden Personen (11%). Demgegenüber weisen schwerere Formen der Hyper- $\beta$ -Lipoproteinämie (ab 200 mg/dl  $\beta$ -Cholesterin) praktisch identische Prävalenzen in allen Teilkollektiven nach relativem Körpergewicht bzw. Alkohol- und Rauchgewohnheiten auf. Gleiches gilt für die drei unteren Fünf-Jahres-Altersgruppen (bis 54); bei 55- bis 59jährigen ist das Vorkommen ausgeprägter Hyper- $\beta$ -Lipoproteinämien sogar leicht rückläufig.

Einen zusammenfassenden Hinweis auf die quantitative Bedeutung der untersuchten Einflußgrößen für die Manifestation polygener Fettstoffwechselstörungen ergeben sich aus Tabelle 10. Hier werden verglichen:

- Das Gesamtkollektiv von 6410 Industriearbeitern.
- „Idealpopulationen“ bezüglich der beeinflussbaren, hier untersuchten Faktoren (also ohne Berücksichtigung des Lebensalters): Idealgewichtige Nichtraucher unabhängig vom Alkoholkonsum bzw. idealgewichtige Nichtraucher mit regelmäßigem Alkoholkonsum.
- „Negativselektionen“ bezüglich der beeinflussbaren, hier untersuchten Faktoren: Übergewichtige Raucher unabhängig vom Alkoholkonsum bzw. übergewichtige, alkoholabstinente Raucher.

Diese Gruppen zeigen deutliche Unterschiede in den Konzentrationen sowohl für  $\beta$ - wie für prä- $\beta$ - und  $\alpha$ -Cholesterin, wobei

Tabelle 3a: Einfluß des relativen Körpergewichts auf das Lipoproteinprofil ohne Berücksichtigung von Wechselbeziehungen zu anderen Einflußfaktoren.

a) Mittelwerte $\pm$ SD, Prävalenz des atherogenen Lipoproteinprofils						
Patienten	$\bar{x}$ $\beta$ -Chol (mg/dl)	$\bar{x}$ p- $\beta$ -Chol (mg/dl)	$\bar{x}$ $\alpha$ -Chol (mg/dl)	Häufigk. pathol. Lipoproteinprofil (%)	N	
Idealgewicht	137 ± 33	19 ± 15	51 ± 13	20	1608	
Normalgewicht	145 ± 33 (0.001)	23 ± 15 (0.001)	49 ± 11 (0.001)	29 (0.001)	2272	
Übergewicht	147 ± 31 (0.001)	27 ± 18 (0.001)	45 ± 14 (0.001)	40 (0.001)	2530	
<b>Signifikanzen:</b>			signifikant auf 95,0% Niveau: (0.05)			
Unterschiede zur idealgewichtigen Gruppe			signifikant auf 99,0% Niveau: (0.01)			
nicht signifikant: NS			signifikant auf 99,9% Niveau: (0.001)			



Tabelle 3b: Einfluß des relativen Körpergewichts auf das Lipoproteinprofil in Teilkollektiven geschichtet nach Lebensalter, Rauch- und Alkoholkonsumgewohnheiten: Untersuchung an 6410 männl. Industriearbeitern (40–59 J.). A: Idealgewichtige (< 100% Broca); B: Übergewichtige (> 110% Broca).

Patienten	$\bar{x}$ $\beta$ -Chol (mg/dl)	$\bar{x}$ p- $\beta$ -Chol (mg/dl)	$\bar{x}$ $\alpha$ -Chol (mg/dl)	Häufigk. pathol. Lipoproteinprofil %	N
R A	135 ± 39	16 ± 9	42 ± 11	28	92
A–	(0.01)	(0.001)	(0.01)	(0.001)	
< 50 B	153 ± 35	26 ± 15	38 ± 9	44	73
R A	152 ± 47	15 ± 12	41 ± 11	41	44
A–	(NS)	(0.001)	(NS)	(0.001)	
> 50 B	160 ± 31	27 ± 15	39 ± 9	64	44
NR A	136 ± 29	18 ± 11	49 ± 10	15	65
A–	(0.01)	(0.01)	(0.001)	(0.001)	
< 50 B	149 ± 32	24 ± 14	41 ± 11	30	128
NR A	146 ± 31	16 ± 10	49 ± 9	24	42
A–	(0.05)	(0.01)	(0.001)	(0.05)	
> 50 B	157 ± 32	25 ± 21	40 ± 10	36	75
R A	128 ± 34	16 ± 16	56 ± 13	16	259
A+	(0.001)	(0.001)	(0.001)	(0.001)	
< 50 B	146 ± 31	28 ± 22	45 ± 12	41	231
R A	133 ± 34	17 ± 14	55 ± 16	17	114
A+	(0.001)	(0.001)	(0.001)	(0.001)	
> 50 B	152 ± 31	27 ± 16	46 ± 11	42	125
NR A	127 ± 32	16 ± 13	56 ± 12	12	332
A+	(0.001)	(0.001)	(0.001)	(0.001)	
< 50 B	147 ± 32	27 ± 20	48 ± 11	26	427
NR A	136 ± 29	15 ± 12	55 ± 14	13	106
A+	(0.01)	(0.001)	(0.001)	(0.001)	
> 50 B	146 ± 32	26 ± 18	49 ± 11	29	287

Abkürzungen s. Tabelle 2b

die „Idealpopulationen“ jeweils besonders günstige, die „Negativselektionen“ extrem ungünstige Durchschnittswerte aufweisen. Die Bedeutung der untersuchten Einflußfaktoren für die Manifestation polygener Fettstoffwechselstörungen ergibt sich aus der Prävalenz atherogener Lipoproteinmuster in den genannten Gruppen. Während idealgewichtige Nichtraucher mit regelmäßigem Alkoholkonsum nur in 12% der Fälle eine atherogene Lipoproteinkonstellation aufweisen, trifft dies auf 52% der übergewichtigen, abstinenten Raucher zu. Läßt man den Einfluß der Alkoholkonsumgewohnheiten außer acht, so lauten die entsprechenden Zahlen für idealgewichtige Nichtraucher 15%, für übergewichtige Raucher 46%. In der Gesamtpopulation liegt die Prävalenz atherogener Fettstoffwechselbefunde bei 31%.

Unsere Studie zeigt somit, daß ein koronargefährdendes Lipoproteinprofil in einer „all-

gemein als gesund bzw. normal bezeichneten“ Durchschnittspopulation 40- bis 59-jähriger Männer ca. 2- bis 3mal häufiger zu finden ist als in einer „Idealpopulation“, die frei ist von bestimmten Lebensgewohnheiten mit ungünstigen Einflüssen auf den Fettstoffwechsel.

### Schlußfolgerungen

Mit der Veröffentlichung einer kürzlich abgeschlossenen, großen primären Interventionsstudie [1] konnte eindrucksvoll belegt werden, daß durch die frühzeitige Erfassung von Personen mit erhöhten LDL( $\beta$ -)Cholesterinspiegeln gefolgt von einer effektiven lipidsenkenden Therapie eine erhebliche Minderung der Inzidenzrate von Koronarerkrankungen erreicht werden kann. Diese Ergebnisse belegen die Richtigkeit der aus experimentellen, klinischen und epidemiologi-

schen Untersuchungen [3, 5, 8, 18, 19] abgeleiteten Annahme, daß sich die Korrektur bestimmter Formen von Fettstoffwechselstörungen hemmend auf den Prozeß der Atherogenese auswirkt. In diesem Zusammenhang gilt zu beachten, daß viele atherogene Fettstoffwechselstörungen nicht oder nur unzureichend über die reine Lipiddiagnostik (d.h. durch Messung von Cholesterin- und Triglyceridkonzentrationen im Plasma) erkannt werden können. Im Einzelfall setzt ihre zuverlässige Erfassung vielmehr eine differenziertere Analytik mit Quantifizierung der einzelnen Lipoproteinfraktionen voraus [3, 7]. Hieraus ergibt sich zwingend die Notwendigkeit, über Labormethoden zu verfügen, die zur Durchführung einer modernen Erfordernissen entsprechenden Lipoproteinanalytik geeignet sind. Tatsächlich ist es in den vergangenen Jahren gelungen, derartige Meßverfahren zu entwickeln und auch, auf der Basis epidemiologischer Daten, praktisch relevante Normkriterien zur Bewertung differenzierter Lipoproteinbefunde zu erstellen. Obgleich solche Daten aus mehreren Quellen und unterschiedlich angelegten epidemiologischen Erhebungen stammen, führen sie doch zu bemerkenswert gut übereinstimmenden Referenzwerten [3, 7, 11, 12, 20]. Dies wird besonders deutlich durch den Vergleich zwischen den im Rahmen von GRIPS entwickelten Richtlinien (s. Abschnitt „Atherogene Muster im Lipoproteinprofil“) und kürzlich veröffentlichten Empfehlungen der Lipid Research Clinics [12]. Die Autoren der LRC-Erhebung empfehlen, LDL-Cholesterinwerte oberhalb der 95% Perzentile als eindeutig pathologisch einzustufen; Werte zwischen der 75% und der 95% Perzentile werden als potentiell pathologisch bewertet und gelten als behandlungsbedürftig bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren. Für Männer der Altersgruppe 40–60 Jahre würde dieses nach LRC-Angaben bedeuten, daß LDL-Cholesterin ab 145 mg/dl als grenzwertig, ab 180 mg/dl als eindeutig erhöht anzusehen ist. Die aus GRIPS hervorgegangenen Daten führen zu nahezu identischen Empfehlungen (s. Abschnitt „Atherogene Muster im Lipoproteinprofil“) und lassen ergänzend den Schluß zu, daß ein zusätzlicher Risikofaktor bei grenzwertigen  $\beta$ -Cholesterin-Konzentrationen (140 bis 180 mg/dl) durch ein ungünstiges  $\beta/\alpha$ -Cholesterin-Verhältnis (> 4) gegeben sein kann. Hinsichtlich prä- $\beta$ - bzw. VLDL-Cholesterin-Konzentrationen finden sich in dem LRC-Bericht keine Normwerte. Unter Verweis auf die strenge Korrelation zwischen prä- $\beta$ - bzw. VLDL-Cholesterin und Nüchterntriglyceriden finden sich lediglich für den letztgenannten Parameter Angaben über Referenzwerte. Es wird empfohlen, Triglyceride oberhalb der 95% Perzentile als behandlungsbedürftig anzusehen, was je nach Alter und Geschlecht einer Normgrenze zwischen 250 und 300 mg/dl entspricht. Unter Berücksichtigung der von uns an anderer Stelle [7] publizierten Relation zwischen prä- $\beta$ -Choleste-

Tabelle 4a: Einfluß von Alkoholkonsum auf das Lipoproteinprofil ohne Berücksichtigung von Wechselbeziehungen zu anderen Faktoren

a) Mittelwerte $\pm$ SD, Prävalenz des atherogenen Lipoproteinprofils					
Alkoholkonsum	$\bar{x}$ $\beta$ -Chol (mg/dl)	$\bar{x}$ p- $\beta$ -Chol (mg/dl)	$\bar{x}$ $\alpha$ -Chol (mg/dl)	Häufigk. pathol. Lipoproteinprofil (%)	N
regelmäßig	143 $\pm$ 31	24 $\pm$ 17	50 $\pm$ 12	29	3604
gelegentlich	146 $\pm$ 33 (0.01)	23 $\pm$ 16 (0.01)	47 $\pm$ 11 (0.001)	33 (0.001)	1942
nie	146 $\pm$ 35 (0.01)	23 $\pm$ 12 (0.01)	42 $\pm$ 11 (0.001)	36 (0.001)	864
<i>Signifikanzen</i>			signifikant auf 95,0% Niveau: (0.05)		
Unterschied zur regelmäßig alkohol-			signifikant auf 99,0% Niveau: (0.01)		
konsumierenden Gruppe:			signifikant auf 99,9% Niveau: (0.001)		

Patienten	$\bar{x}$ $\beta$ -Chol (mg/dl)	$\bar{x}$ p- $\beta$ -Chol (mg/dl)	$\bar{x}$ $\alpha$ -Chol (mg/dl)	Häufigk. pathol. Lipoproteinprofil (%)	N
IG A	127 ± 32	16 ± 13	55 ± 12	12	332
NR	(0.01)	(NS)	(0.001)	(NS)	
< 50 B	136 ± 29	18 ± 11	49 ± 10	15	65
IG A	136 ± 29	15 ± 18	56 ± 14	13	106
NR	(0.05)	(NS)	(0.001)	(0.01)	
> 50 B	146 ± 31	16 ± 10	49 ± 9	24	42
IG A	128 ± 34	16 ± 16	56 ± 13	16	259
R	(NS)	(NS)	(0.001)	(0.001)	
< 50 B	135 ± 39	16 ± 9	42 ± 11	28	92
IG A	133 ± 34	17 ± 14	55 ± 16	17	114
R	(0.01)	(NS)	(0.001)	(0.001)	
> 50 B	152 ± 47	15 ± 12	41 ± 11	41	44
ÜG A	147 ± 32	27 ± 20	48 ± 11	26	427
NR	(NS)	(0.05)	(0.001)	(NS)	
< 50 B	149 ± 32	24 ± 14	41 ± 11	30	128
ÜG A	146 ± 32	26 ± 18	49 ± 11	29	287
NR	(0.01)	(NS)	(0.001)	(NS)	
> 50 B	157 ± 32	25 ± 21	40 ± 10	36	75
ÜG A	146 ± 31	28 ± 22	45 ± 12	41	231
R	(NS)	(NS)	(0.001)	(NS)	
< 50 B	153 ± 35	26 ± 15	38 ± 9	44	73
ÜG A	152 ± 31	27 ± 16	46 ± 11	42	125
R	(NS)	(NS)	(0.001)	(0.001)	
> 50 B	160 ± 31	27 ± 15	39 ± 9	64	44

Abkürzungen s. Tabelle 2b

rin- und Nüchterntriglyceridspiegel stehen diese LRC-Angaben mit dem von uns empfohlenen Grenzwert (s. Abschnitt „Atherogene Muster im Lipoproteinprofil“) von 40 mg/dl für prä- $\beta$ -Cholesterin gut in Einklang.

Insgesamt sind durch die beschriebenen analytisch-methodischen Fortschritte der vergangenen Jahre und verbesserte Interpretationsmöglichkeiten somit die wesentlichen Voraussetzungen für eine Einbeziehung differenzierter Lipoproteindiagnostik in Routine- und Screening-Untersuchungen geschaffen worden. Ihr verbreiteter Einsatz erscheint angesichts der gegenüber der einfachen Lipidmessung eindeutig höheren Spezifität und Sensitivität bei der Erfassung von Personen mit atherogenem Fettstoffwechsellmuster [3, 7, 10, 11, 16] nunmehr mit Recht zu empfehlen. Dies bedeutet jedoch, daß der präventivmedizinisch interessierte Arzt sehr viel häufiger als bisher vor der Notwendigkeit stehen wird, Personen mit einem korrekturbedürftigen Fettstoffwechselfund in geeigneter Weise zu behandeln. Für ein erfolgversprechendes therapeutisches Vorgehen ist es dabei notwendig, sowohl diätetische Empfehlungen wie medikamentöse Maßnahmen dem Lipoproteinprofil im Einzelfall anzupassen [3]. Daneben sollte aber auch die Pathogenese der jeweiligen Fettstoffwechselstörung in die therapeutischen Überlegungen einbezogen werden. Die besonders schweren, aber seltenen primär monogenen Fettstoffwechselstörungen, die

durch Familienuntersuchungen und ggf. eine Rezeptoranalytik an Zellsystemen gesichert werden müssen, erfordern in der Regel aufgrund ihres Schweregrades und des zugrunde liegenden Pathomechanismus eine spezifische und strenge Diät, zusätzlich medikamentöse, zuweilen auch invasive Maßnahmen [3]. Bei den meist weniger ausgeprägten, aber klinisch durchaus relevanten und wesentlich häufigeren polygenen und sekundären Fettstoffwechselstörungen sind derart gravierende Maßnahmen zur Lipidsenkung keineswegs von vornherein erforderlich. Bei den sekundären Fettstoffwechselstörungen steht naturgemäß die Behandlung der Grundkrankheit im Vordergrund. Schon der Pathomechanismus vieler polygener Fettstoffwechselstörungen legt nahe, ihnen in einem ersten therapeutischen Versuch durch allgemeine, die Lebensweise

Tabelle 5a: Einfluß der Rauchgewohnheiten auf das Lipoproteinprofil ohne Berücksichtigung von Wechselbeziehungen zu anderen Einflußfaktoren.

Patienten	$\bar{x}$ $\beta$ -Chol (mg/dl)	$\bar{x}$ p- $\beta$ -Chol (mg/dl)	$\bar{x}$ $\alpha$ -Chol (mg/dl)	Häufigk. pathol. Lipoproteinprofil (%)	N
Raucher	146 ± 32	24 ± 10	47 ± 11	36	2434
Nichtraucher	143 ± 28	23 ± 10	48 ± 11	28	3976
<b>Signifikanz</b>			signifikant auf 95,0% Niveau: (0.05)		
Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern:			signifikant auf 99,0% Niveau: (0.01)		
nicht signifikant: (NS)			signifikant auf 99,9% Niveau: (0.001)		

und -gewohnheiten betreffende Maßnahmen und ggf. Umstellungen zu begegnen.

Es ist ein wesentliches Ziel von GRIPS (Projekt B), einige solcher Faktoren, die mit Lebensweise und Lebensgewohnheiten zusammenhängen und Einfluß auf das Lipoproteinprofil nehmen, sicher zu identifizieren und die Bedeutung ihrer Fettstoffwechselwirksamkeit quantitativ zu erfassen. Unter den in diesem Bericht geprüften Faktoren kommt dem Körpergewicht als selbständige Einflußgröße mit Wirkung auf die Regulation des Lipoproteinprofils eine besondere Bedeutung zu. Die früher beschriebenen günstigen Effekte einer Gewichtsreduktion auf die Konzentration der prä- $\beta$ - und  $\alpha$ -Lipoproteine [21, 22] werden durch die aus GRIPS abgeleiteten Ergebnisse untermauert. Ergänzend wird aber auch eine auffallend niedrige Konzentration der  $\beta$ -Lipoproteine (LDL) in den Teilkollektiven mit niedrigem Körpergewicht deutlich, die unabhängig von anderen Einflußgrößen besteht. Entsprechend groß ist die Bedeutung des relativen Körpergewichts für die Manifestation atherogener Lipoproteinmuster. Ein nach dem Ergebnis von GRIPS als pathologisch herausgearbeitetes Lipoproteinprofil findet sich in einer gesunden, arbeitsfähigen Population 40- bis 60jähriger Männer mit einer Prävalenz von 31%, im Teilkollektiv der Übergewichtigen steigt der Anteil auf 40%, im Teilkollektiv der Idealgewichtigen sind demgegenüber nur 20% der Untersuchten betroffen. Die unterschiedliche Prävalenz abnormer Lipoproteinmuster bleibt auch bei Schichtung in Teilpopulationen nach den übrigen untersuchten Einflußgrößen (Rauchen, Alkohol, Lebensalter) bestehen: In allen entsprechenden Untergruppen findet sich ein atherogenes Lipoproteinprofil bei Übergewichtigen ca. doppelt so häufig wie bei Idealgewichtigen. Das Anstreben des Idealgewichts als Beitrag zur Korrektur pathologischer Lipoproteinmuster ist in entsprechend indizierten Fällen, d.h. bei Vorliegen eines pathologischen Lipoproteinmusters, sehr empfehlenswert.

Neben dem relativen Körpergewicht erweist sich auch der Alkoholkonsum als bedeutender Faktor für die Regulation des Lipoproteinprofils. Hierbei ist besonders bedeutsam, daß regelmäßiger Alkoholkonsum nicht

Tabelle 5b: Einfluß von Rauchgewohnheiten auf das Lipoproteinprofil in Teilkollektiven geschichtet nach Lebensalter, relativem Körpergewicht und Alkoholkonsum: Untersuchungen an 6410 männl. Industriearbeitern (40–59 J.). A: Nichtraucher; B: Raucher

Patienten	$\bar{x}$ $\beta$ -Chol (mg/dl)	$\bar{x}$ p- $\beta$ -Chol (mg/dl)	$\bar{x}$ $\alpha$ -Chol (mg/dl)	Häufigk. pathol. Lipoproteinprofil (%)	N
IG A	136 ± 29	18 ± 11	49 ± 10	15	65
A- < 50 B	135 ± 39 (NS)	16 ± 9 (NS)	42 ± 11 (0.001)	28 (0.001)	92
IG A	146 ± 31	16 ± 10	49 ± 9	24	42
A- > 50 B	152 ± 47 (NS)	15 ± 12 (NS)	41 ± 11 (0.001)	41 (0.01)	44
ÜG A	149 ± 32	24 ± 14	41 ± 11	30	128
A- < 50 B	153 ± 35 (NS)	26 ± 15 (NS)	38 ± 9 (0.01)	44 (0.001)	73
ÜG A	157 ± 32	25 ± 21	40 ± 10	36	75
A- > 50 B	160 ± 31 (NS)	27 ± 15 (NS)	39 ± 9 (NS)	64 (0.001)	44
IG A	127 ± 32	16 ± 13	56 ± 12	12	332
A+ < 50 B	128 ± 34 (NS)	16 ± 16 (NS)	56 ± 13 (NS)	16 (0.05)	259
IG A	136 ± 29	15 ± 12	55 ± 14	13	106
A+ > 50 B	133 ± 34 (NS)	17 ± 14 (NS)	55 ± 16 (NS)	17 (NS)	114
ÜG A	147 ± 32	27 ± 20	48 ± 11	26	427
A+ < 50 B	146 ± 31 (NS)	28 ± 22 (NS)	45 ± 12 (0.01)	41 (0.001)	231
ÜG A	146 ± 32	26 ± 18	49 ± 11	29	287
A+ > 50 B	152 ± 31 (NS)	27 ± 16 (NS)	46 ± 11 (0.01)	42 (0.001)	125

Abkürzungen s. Tabelle 2b

nur einen seit längerem bekannten, günstigen Effekt auf die  $\alpha$ -Lipoproteinkonzentration ausübt [23, 24], sondern zugleich auch den  $\beta$ -Lipoproteinspiegel günstig beeinflusst. Dabei ist zu betonen, daß regelmäßiger Alkoholkonsum in unserem Kollektiv nicht mit der Höhe des relativen Körpergewichts oder

dem Zigarettenrauchen korreliert. Überraschenderweise bestehen nach unseren Untersuchungen auch keine Beziehungen zwischen der Regelmäßigkeit des Alkoholkonsums und dem prä- $\beta$ - bzw. Triglyceridspiegel im Plasma. Obgleich klinisch eindrucksvolle Fälle mit Entgleisung der Triglycerid-

werte und dem Anstieg von prä- $\beta$ -Lipoproteinen und Chylomikronen nach Alkoholkonsum, besonders i.S. eines Akuteffekts allgemein bekannt sind, scheint regelmäßiger Alkoholkonsum langfristig nicht mit überdurchschnittlich hohen Triglycerid- bzw. prä- $\beta$ -Cholesterinspiegeln verknüpft. Bedingt durch die günstige Beeinflussung der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Lipoproteinkonzentrationen geht regelmäßiger Alkoholkonsum vielmehr mit einer erheblich reduzierten Prävalenz atherogener Lipoproteinmuster einher. Dennoch kann Alkoholkonsum aufgrund seiner möglichen toxischen Wirkungen und seines Suchtpotentials selbstverständlich kein allgemein anwendbares Prinzip zur therapeutischen Beeinflussung von Fettstoffwechselstörungen sein. Entgegen einer verbreiteten Praxis ist es aber wohl nicht sinnvoll, Alkoholrestriktion generell bei Fettstoffwechselstörungen als Bestandteil der lipidsenkenden Therapie zu empfehlen; es sei denn zur Kalorienreduktion bei Übergewicht.

Zu der nach wie vor weithin umstrittenen Frage, ob Rauchen als direkter Risikofaktor in der Atherosklerose eine Rolle spielt oder aber nur für das akute Ereignis des Gefäßverschlusses Bedeutung erlangt [25–28], erlauben die bisher vorliegenden Resultate aus GRIPS keine Antwort. Dagegen kann zu der ebenfalls viel diskutierten Frage [28–30], ob Zigarettenrauchen als indirekter Risikofaktor von Bedeutung ist, indem es zur Entwicklung eines atherogenen Lipoproteinprofils beiträgt, Stellung genommen werden: Nach unseren Untersuchungen ist der Einfluß des Rauchens auf das Lipoproteinprofil, wenn überhaupt vorhanden, gering und uneinheitlich. Er betrifft zudem nur  $\alpha$ -Lipoproteine (HDL) und verliert sich vollständig bei Patienten, die einen weiteren, das Lipoproteinprofil beeinflussenden Faktor, z.B. Übergewicht oder Alkoholkonsum, aufweisen.

Zusammenfassend läßt sich aus den Daten dieses Berichtes ablesen, daß sich bestimmte, eng an die Lebensgewohnheiten geknüpfte Faktoren, insbesondere bei kombiniertem Auftreten, weit stärker auf die Prävalenz atherogener Lipoproteinprofile in der Allgemeinbevölkerung auswirken, als bisher angenommen wurde. Im Vergleich mit der Gruppe idealgewichtiger Nichtraucher findet sich ein atherogenes Lipoproteinprofil beispielsweise bei übergewichtigen Rauchern dreimal und in der Gesamtpopulation zweimal häufiger. Gegenüber idealgewichtigen Nichtrauchern mit regelmäßigem Alkoholkonsum sind übergewichtige, alkoholabstinente Raucher gar viermal häufiger, die Gesamtpopulation dreimal häufiger von einem atherogenen Fettstoffwechselbefund betroffen.

Über das bisher aus den Basisdaten des GRIPS-Projektes Abgeleitete und hier Dargestellte hinaus wird die Bewertung des Einflusses von Kombinationen der untersuchten Faktoren auf die Atherogenese von be-

Tabelle 6: Vorkommen unterschiedlicher Schweregrade von Hyperlipoproteinämien in 5-Jahresaltersgruppen (Häufigkeit in %).

Altersgruppe (Jahre)	$\beta$ -Chol. normal	relat. u. leichte Hyper- $\beta$ -Lipoproteinämie ( $\beta$ -Chol. bis 200 mg/dl)	$\beta$ -Chol. 200–230 mg/dl	$\beta$ -Chol. > 230 mg/dl	p- $\beta$ -Chol. < 40 mg/dl	p- $\beta$ -Chol. 40–55 mg/dl	p- $\beta$ -Chol. > 55 mg/dl	N
40–44	82%	13%	4,0%	1,0%	84%	13%	3%	2396
45–49	81%	14%	4,0%	2,0%	83%	13%	4%	1828
50–54	77%	17%	4,5%	1,5%	84%	12%	4%	1452
55–59	79%	17%	3,5%	0,5%	87%	10%	3%	734

Tabelle 7: Vorkommen unterschiedlicher Schweregrade von Hyperlipoproteinämien in Gruppen eingeteilt nach relativem Körpergewicht (Häufigkeit in %).

relat. Körpergewicht	$\beta$ -Chol. normal	relat. u. leichte Hyper- $\beta$ -Lipoproteinämie ( $\beta$ -Chol. bis 200 mg/dl)	$\beta$ -Chol. 200–230 mg/dl	$\beta$ -Chol. > 230 mg/dl	p- $\beta$ -Chol. < 40 mg/dl	p- $\beta$ -Chol. 40–55 mg/dl	p- $\beta$ -Chol. > 55 mg/dl	N
< 100% n. Broca	88%	7%	4%	1%	92%	7%	1%	1608
100–110% n. Broca	80%	14%	4%	2%	86%	11%	3%	2272
> 110% n. Broca	75%	20%	4%	1%	78%	16%	6%	2530

Tabelle 8: Vorkommen unterschiedlicher Schweregrade von Hyperlipoproteinämien in Gruppen eingeteilt nach Alkoholkonsum (Häufigkeit in %).

Alkohol- konsum	$\beta$ -Chol. normal	relat. u. leichte Hyper- $\beta$ -Lipo- proteinämie ( $\beta$ -Chol. bis 200 mg/dl)	$\beta$ -Chol. 200–230 mg/dl	$\beta$ -Chol. > 230 mg/dl	p- $\beta$ -Chol. < 40 mg/dl	p- $\beta$ -Chol. 40–55 mg/dl	p- $\beta$ -Chol. > 55 mg/dl	N
nie	73%	20,5%	4,5%	2,0%	85,5%	12%	2,5%	864
gelegentlich	77%	17,5%	4,0%	1,5%	84,5%	12%	3,5%	1942
regelmäßig	83%	11,5%	4,0%	1,5%	83,5%	13%	3,5%	3604

sonderem Interesse sein; ein Aspekt, der bei der zukünftigen Interpretation von Daten aus der GRIPS-Untersuchung besondere Berücksichtigung finden wird.

In jedem Fall bleibt anzunehmen, daß durch geeignete, auf die Lebensgewohnheiten ausgerichtete Empfehlungen und deren Beachtung ein quantitativ äußerst eindrucksvol-

Tabelle 9: Vorkommen unterschiedlicher Schweregrade von Hyperlipoproteinämien in Gruppen eingeteilt nach Rauchgewohnheiten (Häufigkeit in %)

Rauch- gewohn- heiten	$\beta$ -Chol. normal	relat. u. leichte Hyper- $\beta$ -Lipo- proteinämie ( $\beta$ -Chol. bis 200 mg/dl)	$\beta$ -Chol. 200–230 mg/dl	$\beta$ -Chol. > 230 mg/dl	p- $\beta$ -Chol. < 40 mg/dl	p- $\beta$ -Chol. 40–55 mg/dl	p- $\beta$ -Chol. > 50 mg/dl	N
Nichtraucher	83%	12%	4,0%	1,0%	85%	12%	3%	2434
Raucher	75%	18%	4,5%	1,5%	82%	14%	4%	3976

ler Effekt auf die Prävalenz polygen induzierter, atherogener Lipoproteinbefunde zu erreichen sein müßte. Anstrengungen in dieser Richtung sind dringlich und vonnöten. Dieses gilt sowohl für individuell ausgerich-

tete Präventivmaßnahmen bei erkannten, koronar-gefährdeten Personen als auch für gesundheitsfördernde Maßnahmen in der Gesamtbevölkerung.

Tabelle 10: Gesamtkollektiv der Industriearbeiter, „Idealpopulationen“ mit besonders günstiger und „Negativselektionen“ mit besonders ungünstiger Konstellation fettstoffwechselwirksamer Einflußfaktoren im Vergleich: Mittelwerte  $\pm$  SD für  $\beta$ -, p- $\beta$ - und  $\alpha$ -Cholesterin, Häufigkeit des pathologischen Lipoproteinprofils.

Patienten	Mittelwerte $\pm$ SD (mg/dl)				Häufigk. patholog. Lipoprotein- profil (%)	N
	$\beta$ -Chole- sterin	p- $\beta$ -Chole- sterin	$\alpha$ -Chole- sterin			
Idealgewichtige, Nichtraucher, regelm. Alkoholkonsum	129 $\pm$ 25	16 $\pm$ 12	56 $\pm$ 14		12%	438
Übergewichtige Raucher, Alkoholabstinent	156 $\pm$ 34	26 $\pm$ 15	39 $\pm$ 10		52%	117
Idealgewichtige Nichtraucher	137 $\pm$ 32	16 $\pm$ 10	52 $\pm$ 12		15%	769
Übergewichtige Raucher	152 $\pm$ 32	26 $\pm$ 15	43 $\pm$ 11		46%	700
Gesamtpopulation	144 $\pm$ 33	23 $\pm$ 17	48 $\pm$ 12		31%	6410

## Zusammenfassung

Aus Befunden von zwei Teilprojekten der Göttinger Risiko-, Inzidenz- und Prävalenzstudie (GRIPS) werden Normkriterien zur Definition atherogener Fettstoffwechselbefunde abgeleitet sowie Zusammenhänge zwischen deren Prävalenz und den Einflußfaktoren Lebensalter, relatives Körpergewicht, Rauch- und Alkoholgewohnheiten aufgezeigt.

Bei dem GRIPS-Projekt A handelt es sich um eine Fallstudie an ca. 3000 koronaran-

giographisch untersuchten Personen. Aus der vergleichenden Bewertung von Fettstoffwechselbefunden bei Koronargesunden und Koronarkranken geht hervor, daß ein erhöhtes Risiko für atherosklerotische Folgeerkrankungen, insbesondere Koronarsklerose zu erwarten ist bei Personen mit *absoluter Hyper- $\beta$ -Lipoproteinämie* ( $\beta$ -Cholesterin > 180 mg/dl), *relativer Hyper- $\beta$ -Lipoproteinämie* ( $\beta$ -Cholesterin 140–180 mg/dl, kombiniert mit einem  $\beta/\alpha$ -Cholesterin-Verhältnis > 4) oder *Hyper-prä- $\beta$ -Lipoproteinämie* (prä- $\beta$ -Cholesterin > 40 mg/dl).

Bei dem GRIPS-Projekt B handelt es sich um eine Inzidenzstudie an ca. 7000 Industriearbeitern. Dieses Kollektiv wurde für den hier vorliegenden Bericht nach Lebensalter, relativem Körpergewicht, Alkoholkonsum und Rauchgewohnheiten stratifiziert und die Fettstoffwechselbefunde in den so erhaltenen Teilkollektiven miteinander verglichen. Daraus wird die quantitative Bedeutung dieser Faktoren für die Manifestation atherogener Lipoproteinmuster abgeleitet. Als eigenständig und von anderen Einflußgrößen unabhängig können dabei folgende Zusammenhänge beobachtet werden:

- Zunahme atherogener Lipoproteinmuster mit steigendem Lebensalter.
- Deutliche Häufung atherogener Lipoproteinprofile bei Übergewichtigen im Vergleich mit ideal- oder normalgewichtigen Personen.
- Auffallend geringe Prävalenz atherogener Lipoproteinmuster bei Personen mit regelmäßigem Alkoholkonsum.
- Nur geringe und uneinheitliche Auswirkungen des Zigarettenrauchens auf das Lipoproteinprofil, insbesondere bei Vorliegen zusätzlicher Einflußfaktoren.
- Verstärkte Auswirkungen auf die Prävalenz atherogener Lipoproteinmuster bei Vorliegen einer Kombination aus gleichsinnig fettstoffwechselwirksamen Einflußfaktoren: ein atherogenes Lipoproteinprofil wird bei 52% der übergewichtigen, alkoholabstinenten Raucher, aber nur bei 12% der idealgewichtigen Nichtraucher mit regelmäßigem Alkoholkonsum gefunden; die Prävalenz im Gesamtkollektiv beträgt 31%.

## Summary

Normal criteria for the identification of an atherogenic lipoprotein profile are derived from the findings of the "Göttingen Risk, Incidence and Prevalence Study (GRIPS)". A relationship is elucidated between the prevalence of such a pattern and various factors (age, relative body weight, smoking and alcohol habits) influencing it.

GRIPS project A is a case control study performed on about 3.000 persons who were examined by coronary angiography. The comparison of lipid, lipoprotein and apoprotein concentrations between coronary healthy and coronary diseased men shows, that an increased risk for coronary heart disease has to be assumed in patients with *absolute hyper- $\beta$ -lipoproteinemia* ( $\beta$ -cholesterol > 180 mg/dl), *relative hyper- $\beta$ -lipoproteinemia* ( $\beta$ -cholesterol 140–180 mg/dl if combined with a  $\beta/\alpha$ -cholesterol ratio > 4) or *hyper-pre- $\beta$ -lipoproteinemia* (pre- $\beta$ -cholesterol > 40 mg/dl).

GRIPS project B is an incidence study performed on about 7.000 male industrial workers. To study the influence of life style on the lipoprotein profile, this group was stratified



according to age, relative body weight, alcohol consumption and smoking habits and the lipoprotein pattern compared between the sub-groups. The following relationships were observed and proved to be independent of other factors of influence:

- a) Increased prevalence of an atherogenic lipoprotein profile with advancing age.
- b) Higher incidence of an atherogenic lipoprotein profile in persons with overweight as compared to those with ideal weight.
- c) A remarkable low prevalence of an atherogenic lipoprotein profile in persons with regular alcohol consumption.
- d) Only weak effects of cigarettesmoking on the lipoprotein profile, especially in patients with additional factors of influence.
- e) Striking effects of a combination of compatible factors influencing lipid metabolism on the prevalence of an atherogenic lipoprotein profile. An atherogenic lipoprotein profile was found in 52% of alcohol abstaining smokers with overweight, but only 12% of non-smokers with ideal body weight and regular alcohol consumption. The corresponding prevalence in the total population of industrial workers amounted to 31%.

## Literatur

[1] Lipid Research Clinics Program: J. Am. Med. Ass. 251 (1984) 351

[2] WHO Expert Committee: WHO Technical Report Series No 647, Genf (1981)

[3] Seidel, D., P. Cremer, J. Thiery: Int. Welt 8 (1985) 114 und 159

[4] Ross, R.: Arteriosclerosis 1 (1981) 291

[5] Hopkins, P. N., R. R. Williams: Atherosclerosis 40 (1981) 1

[6] Epstein, F. H.: Int. Welt 2 (1983) 57

[7] Cremer, P., D. Seidel, H. Wieland: Lab. Med. 9 (1985) 39

[8] Lewis, B.: Brit. Med. J. 287 (1983) 1161

[9] Schoonfeld, G.: Progress in Cardiovascular Disease 26 (1983) 89

[10] Kannel, W. B., W. P. Castelli, T. Gordon: Ann. Intern. Med. 90 (1979) 85

[11] Wieland, H., P. Cremer, M. Weise, D. Seidel: Bewertung des Lipoproteinstatus bei Koronarangiographierten im Vergleich zu einer Gruppe 40- bis 60jähriger Industriearbeiter. In: Hyperlipoproteinämie (Eds.: Kaffarnik, H., J. Schneider), Perimed, Erlangen, 1984, p. 67 bis 75

[12] Rifkind, B. M., P. Segal: J. Am. Med. Ass. 250 (1983) 1869

[13] Wieland, H., D. Seidel: Quantitative Lipoprotein-Electrophoresis. In: CRC Handbook of Electrophoresis Vol. III (Ed.: Lewis, Lena A.) CRC Press, Boca Raton, USA (1983) 83—102

[14] Wieland, H., D. Seidel: J. Lip. Res. 24 (1983) 904

[15] Sones, F. M.: Cine Coronary Arteriography. In: The Heart (Ed.: J. W. Hurst) McGraw Hill, New York, 1974, 377—386

[16] Cremer, P., M. Weise, H. Wieland, D. Seidel, F. Schulze, H. Kreuzer: Inn. Med. 9 (1982) 257

[17] Seidel, D.: Lebensvers. Med. 8 (1983) 171

[18] Bierman, E. L., R. Ross: Atherosclerosis review 2 (1977) 70

[19] Ross, R., J. A. Glomset: N. Engl. J. Med. (1976) 369

[20] Grundy, S. M.: Arteriosclerosis 4 (1984) 445 A

[21] Brownell, K. D., A. J. Stunkard: Arch. Int. Med. 141 (1981) 1141

[22] Glueck, C. J., H. L. Taylor, D. Jacobs, J. A. Morrison, R. Beaglehole: Circulation 62 (1980) 62

[23] Hulley, S. B., S. Gordon: Circulation 64 (1981) 32

[24] Gordon, T., N. Ernst, M. Fisher, B. M. Rifkind: Circulation 64, Suppl. 3 (1981) 63

[25] Kannel, W. B.: J. Am. Med. Ass. 246 (1981) 871

[26] Hartz, A. J., P. N. Barboriak, A. J. Anderson, R. Hoffmann, J. J. Barboriak: J. Am. Med. Ass. 246 (1981) 851

[27] Gordon, T.: Lancet II (1974) 1345

[28] Castelli, W. P., R. J. Garrison, T. R. Dawber, P. M. McNamara, M. Feinleib: Lancet II (1981) 109

[29] Garrison, R. J., W. B. Kannel, M. Feinleib, W. P. Castelli: Atherosclerosis 30 (1978) 17

[30] Seidel, D., P. Cremer, H. Elster, M. Weise, H. Wieland: Klin. Wschr. 62 (1984) 18

Anschrift der Verfasser:

Prof. Dr. D. Seidel und Dr. P. Cremer, Robert-Koch-Straße 46, 3400 Göttingen