

Thema: Risikofaktor LDL-Cholesterin

P. Cremer, B. Kruse, R. Mucbe, R. Hilgers, H. Wieland, H. Kreuzer, D. Seidel

Aufbau und bisherige Ergebnisse der Göttinger Risiko-, Inzidenz- und Prävalenzstudie (GRIPS)

Einleitung

Die 1979 begonnene epidemiologische Göttinger Risiko-, Inzidenz- und Prävalenzstudie, kurz GRIPS, umfaßt zwei hauptsächliche Teilprojekte (GRIPS A + B). Deren gemeinsames Ziel ist es, ein diagnostisches Konzept zu entwickeln, welches eine zuverlässige Früherkennung von Personen mit überdurchschnittlicher Gefährdung für Koronarsklerose und Myokardinfarkt (MI) erlaubt. Das inzwischen abgeschlossene Projekt A war eine Fallkontrollstudie an rund 2500 koronarangiographierten Patienten beiderlei Geschlechts im Alter zwischen 20 und 78 Jahren. Hauptaufgabe dieser Untersuchung war es zu prüfen, wie zuverlässig anhand einer Vielzahl von Fettstoffwechselparametern, einzeln oder in Kombination, zwischen koronarangiographisch Kranken und Gesunden unterschieden werden kann. Dabei ergaben sich folgende zentrale Beobachtungen (1):

- LDL-Cholesterin war unter den geprüften Fettstoffwechselvariablen der bei weitem beste Diskriminator zwischen Koronarkranken und Koronargesunden.
- Die Daten der Fallkontrollstudie legen nahe, LDL-Cholesterinwerte unter 140 mg/dl als normal, über 180 mg/dl als pathologisch, d.h. koronargefährdend, anzusehen. Werte zwischen den genannten Grenzen sollten als kritisch, d.h. potentiell gefährdend bewertet werden.
- Die zusätzliche Einbeziehung des potentiellen Schutzfaktors HDL-Cholesterin oder des LDL/HDL-

Verhältnisses verbessert die diagnostische Aussagekraft nur bei Personen mit kritischen LDL-Cholesterinspiegeln (140 bis 180 mg/dl), nicht aber bei solchen mit normalen oder eindeutig erhöhten Werten.

- Die Diskriminationsfähigkeit der Apo-Lipoproteine A1 und B war geringer als diejenige der Lipoproteinparameter.

Eine wesentliche Aufgabe des zweiten GRIPS-Teilprojektes, des Projektes B, ist es, die aus der Fallkontrollstudie hervorgegangenen Befunde zur diagnostischen Wertigkeit von Fettstoffwechselparametern und das daraus abgeleitete Fettstoffwechselbewertungsschema anhand prospektiver Daten zu prüfen und durch Einbeziehung zahlreicher, zusätzlicher Variablen zu dem angestrebten diagnostischen Gesamtkonzept zur kardiovaskulären Risikobewertung auszubauen.

GRIPS-Projekt B: Aufbau der Studie

GRIPS-Teilprojekt B ist eine prospektive Inzidenzstudie, in die bei einer Erhebung im Jahre 1982 rund 5500 klinisch gesunde Männer im Alter zwischen 40 und 59 Jahren einbezogen werden konnten. Dieser Personenkreis wird in gewissen Zeitabständen Nacherhebungen zur Erfassung von Krankheitsinzidenzen und Todesursachen unterzogen. Zwei derartige Follow-up-Erhebungen wurden bisher in den Jahren 1985 und 1987 (nach dreijähriger bzw. fünfjähriger Beobachtungsphase) durchgeführt.

Die nachfolgenden, noch präliminären Auswertungen der Studie (2) basieren auf Daten der ersten Follow-up-Erhebung und sollen Zusammenhänge zwischen einer Reihe erfaßter Variablen und der Inzidenzrate für Myokardinfarkt (MI) in einer dreijährigen Beobachtungsperiode darstellen. Als primär interessierende Zielkrankheiten wurden dabei der gesicherte tödliche bzw. nicht tödliche Myokardinfarkt festgelegt. Als sekundäre Zielereignisse, deren Eintritt im Beobachtungszeitraum zum Ausschluß des jeweiligen Teilnehmers von den Auswertungen führte, berücksichtigten wir außerdem:

- nicht durch MI bedingte Todesfälle
- Neuauftreten klinisch oder angiographisch gesicherter KHK ohne MI
- fragliche MI-Neuerkrankungen
- Neuauftreten von zerebralen oder peripheren Gefäßerkrankungen.

Die in die Auswertungen einbezogenen Studienpopulationen ergaben sich nach folgendem Schema: Unter den Teilnehmern der 1982 durchgeführten Grunderhebung fanden sich 5379 klinisch gesunde Männer im Alter zwischen 40 und 59 Jahren, die definitionsgemäß in die prospektive Phase des Projektes einbezogen werden konnten. 97 Prozent von ihnen beteiligten sich an der ersten Nacherhebung, doch hatten 208 im Beobachtungszeitraum ein sekundäres Zielereignis erlitten und mußten daher ausgeschlossen werden. Es blieben 5020 Personen, von denen 4980 frei von Herz- und Gefäßkrankheiten geblieben waren und in die Auswertungen als Referenzgruppe eingingen, während 40 ein pri-

Variable	R ¹	P ²	Variable	R ¹	P ²
Cholesterin	0,197	***	fam. KHK-Dispos.	0,167	***
Triglyzeride	0,034	NS	Blutdruck	0,061	*
Glukose	0,066	*	Rauchen	0,068	*
Harnsäure	0,000	—	BMI	0,000	—
Alkohol	-0,062	*	Sport	-0,061	*

¹ Regressionskoeff. R; ² NS = nicht signifikant; * = p < 0,05 ** = p < 0,01 *** = p < 0,001

Abb. 1: GRIPS Projekt B. Potentielle Risikofaktoren und MI-Inzidenzraten (Resultate aus univariaten logistischen Regressionsmodellen)

märes Zielereignis erlitten hatten und als Inzidenzgruppe dienten.

Resultate

Bei der zunächst durchgeführten Betrachtung der Zusammenhänge zwischen dem MI-Risiko im Beobachtungszeitraum und dem Lebensalter bei Eintritt in die Studie ergab sich erwartungsgemäß ein ausgeprägter altersabhängiger Anstieg der MI-Inzidenzrate von zwei Fällen pro 1000 Untersuchten bei 40- bis 44jährigen auf 18 Fälle pro 1000 Teilnehmer bei 55- bis 59jährigen. Dieser Befund veranlaßte uns, die nachfolgenden Auswertungen für andere Variable unter altersstandardisierten Bedingungen durchzuführen, um so eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die offensichtliche Altersabhängigkeit des Myokardinfarkttrisikos auszuschließen.

Abbildung 1 quantifiziert die Zusammenhänge zwischen verschiedenen Variablen und der MI-Inzidenzrate anhand des Regressionskoeffizienten R, hervorgegangen aus univariaten logistischen Regressionsmodellen. R ist ein Maß für den Zusammenhang einer Variablen mit dem Krankheitsrisiko, welches zwischen 0 (keinerlei Zusammenhang) und 1 (zwingender, 100prozentiger Zusammenhang) variieren kann. Der ebenfalls in Abbildung 1 angegebene P-Wert signalisiert die statistische Wahrscheinlichkeit, mit der der jeweils zugehörige Regressionskoeffizient von 0 verschieden ist. Dabei bedeuten drei Sterne 99,9prozentige, zwei Sterne 99prozentige und ein Stern 95prozentige Wahrscheinlichkeit. Geringere Wahrscheinlichkeiten wurden als nicht mehr signifikant angesehen. Unter den in Abbildung 1 aufgelisteten Parametern hat Gesamtcholesterin die engste Beziehung zur MI-Inzidenzrate, gefolgt von der familiären KHK-Disposition (erhoben an-

hand der Familienanamnese der Untersuchten). Schwach positive Beziehungen ergeben sich für Blutdruck, Zigarettenrauchen und Blutglukosespiegel, keine signifikanten Zusammenhänge für Serumtriglyzeride, Harnsäurespiegel und Bodymass-Index (als Maß für das relative Körpergewicht). Schwach inverse Beziehungen zum Infarktisiko finden sich für regelmäßigen Alkoholkonsum und regelmäßige sportliche Aktivität.

Der in Abbildung 1 dargestellte Befund bezüglich Gesamtcholesterin läßt es sinnvoll erscheinen, auch den Zusammenhang differenzierterer Fettstoffwechselfparameter mit der MI-Inzidenzrate zu prüfen. Die entsprechenden Resultate sind in Abbildung 2 dargestellt. Es zeigt sich, daß analog früheren Ergebnissen aus der Fallkontrollstudie LDL-Cholesterin eine noch engere Assoziation mit dem MI-Risiko aufweist als Gesamtcholesterin. Analog den Triglyzeriden zeigt VLDL-Cholesterin keine signifikante Beziehung zur Infarktinzidenzrate, während sich für HDL-Cholesterin als potentiellen Schutzfaktor eine schwache, aber noch signifikante, inverse Relation ergibt.

Die Risikoprädiktion von Apo-A1 ist derjenigen seiner korrespondierenden Lipoproteinkomponente HDL vergleichbar, diejenige von Apo-B deutlich schwächer als die mit LDL-Cholesterin

erreichte. Analog den Ergebnissen der früheren Fallkontrollstudie entspricht die Prädiktionskraft des Apo-B nur etwa derjenigen von Gesamtcholesterin.

Die Befunde bezüglich LDL-Cholesterin rechtfertigen es, den Zusammenhang zwischen dieser Variablen und dem MI-Risiko noch einmal differenziert zu betrachten. Abbildung 3 zeigt, daß die MI-Inzidenzrate bei Personen mit LDL-Cholesterinwerten unter 120 mg/dl sehr gering ist und nur etwa ein Achtel der in der Gesamtgruppe beobachteten Quote beträgt. Bei Überschreiten des 120-mg/dl-Wertes steigt die Inzidenzrate auf 5, jenseits 170 mg/dl auf 17 und oberhalb 190 mg/dl auf rund 30 MI-Fälle pro 1000 Untersuchte an. In der letztgenannten Hochrisikogruppe ergibt sich somit eine etwa viermal höhere Inzidenzrate als im Gesamtkollektiv und eine über 30mal höhere Rate als in der „low-risk“-Gruppe mit LDL-Cholesterinwerten unter 120 mg/dl.

Angesichts der dominierenden Assoziation zwischen LDL-Cholesterinspiegel und MI-Risiko schien es uns sinnvoll, die Zusammenhänge der anderen Variablen mit der Krankheit, die im Gesamtkollektiv, d.h. bei univariater Betrachtung, zumeist schwach gewesen waren, noch einmal unabhängig vom LDL-Cholesterinspiegel zu überprüfen. Hierfür analysierten wir den Zusammenhang zwischen verschiedenen Variablen und der MI-Inzidenzrate in Teilkollektiven, geschichtet nach LDL-Cholesterin, d.h. getrennt für Personen mit normalem (< 120 mg/dl), kritischem (120 bis 190 mg/dl) bzw. erhöhtem (> 190 mg/dl) LDL-Cholesterinspiegel. Dabei ergibt sich, daß von den geprüften Variablen (Rauchen, Blutdruck, HDL-Cholesterin, Blutglukose, familiäre KHK-Disposition, regelmäßige sportliche Aktivität und regelmäßiger Alkoholkonsum) keine einzige einen eigenständigen Zusammenhang mit der MI-Inzidenzrate bei

Variable	R ¹	P ²	Variable	R ¹	P ²
Cholesterin	0,197	***	Triglyzeride	0,034	NS
LDL-Chol.	0,248	***	VLDL-Chol.	0,026	NS
HDL-Chol.	-0,09	*	LDL/HDL-C	0,238	***
Apo B	0,195	***	Apo A ₁	-0,09	*

¹ Regressionskoeff. R; ² NS = nicht signifikant; * = p < 0,05 ** = p < 0,01 *** = p < 0,001

Abb. 2: GRIPS Projekt B. Fettstoffwechselfparameter und MI-Inzidenzraten (Resultate aus univariaten logistischen Regressionsmodellen)

LDL-Chol. (mg/dl)	N	MI-Inzidenzrate ¹ pro 1000/3 J.	relatives Risiko
< 120	1129	0,9	1,0
120 bis 139	1245	5,6	6,2
140 bis 159	1148	5,2	5,8
160 bis 169	476	4,2	4,7
170 bis 189	587	17,0	18,9
190 bis 199	146	27,4	30,4
> 200	289	34,6	38,4
gesamt	5020	7,9	8,8

¹ altersstandardisiert

Abb. 3: GRIPS Projekt B. Inzidenzrate für Myokardinfarkt innerhalb von drei Jahren in Abhängigkeit vom LDL-Chol.-Spiegel

Personen mit normalem LDL-Cholesterinspiegel, also insgesamt geringem MI-Risiko zeigt. Bei Personen mit kritischen, potentiell koronargefährdenden LDL-Cholesterinwerten hingegen ergibt sich für Zigarettenrauchen eine eigenständige, risikoverstärkende Wirkung, für regelmäßige sportliche Aktivität ein unabhängiger, risikovermindernder Effekt. Bei Personen mit erhöhtem LDL-Cholesterinspiegel, also insgesamt hohem MI-Risiko, sind beide Variable wieder ohne Einfluß auf die Inzidenzrate der Krankheit, dafür zeigen hier — und nur hier — Blutdruck, Blutglukose und familiäre KHK-Disposition eigenständige, von LDL unabhängige, risikoverstärkende Effekte. Für HDL-Cholesterin und regelmäßigen Alkoholkonsum ergeben sich ebenfalls nur bei Personen mit hohen LDL-Cholesterinkonzentrationen unabhängige, risikovermindernde Einflüsse. Es entsteht der Eindruck, daß der tatsächliche Einfluß zahlreicher Variablen auf das individuelle MI-Risiko

ko eines Menschen wesentlich von der Höhe seines LDL-Spiegels abhängig ist.

Schlußfolgerungen

Zusammenfassen und interpretieren lassen sich diese ersten, wie erwähnt noch präliminären, Prospektivergebnisse aus GRIPS-Teilprojekt B wie folgt:

- In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der früheren Fallkontrollstudie an Koronarangiographierten erweist sich LDL-Cholesterin nach prospektiven Daten als bester Prädiktor des MI-Risikos in dem hier untersuchten Kollektiv 40- bis 59jähriger Männer nach dreijähriger Beobachtungsphase.
- Ebenfalls analog den Befunden der früheren Fallkontrollstudie lassen sich ein normaler, ein kritischer und ein pathologischer, d. h. ein „Hochri-

siko“-Bereich für LDL-Cholesterin abgrenzen, wobei der normale Bereich bis 120 mg/dl reicht, der pathologische bei 190 mg/dl beginnt.

- Die Bedeutung anderer potentieller Risikofaktoren für das individuelle MI-Risiko hängt wesentlich vom LDL-Cholesterinspiegel ab. Einige Variable zeigen nur im kritischen, andere nur im erhöhten LDL-Bereich eigenständige, risikobestimmende Einflüsse.
- Aus dieser Beobachtung leiten wir die Empfehlung ab, bei der Festlegung einer Therapie zur Senkung kritischer oder erhöhter LDL-Spiegel stets die Gesamtsituation eines Patienten zu berücksichtigen. Die Therapie hat wesentlich konsequenter, unter Umständen auch unter Inkaufnahme eines höheren Therapierisikos zu erfolgen, wenn bei einem Patienten bereits eine manifeste KHK besteht oder wenn eine familiäre KHK-Disposition bzw. andere der vorgenannten, risikoverstärkenden Einflüsse vorliegen, als wenn derartige zusätzliche Belastungen fehlen.

Korrespondenzadresse:

Dr. P. Cremer
Klinikum Großhadern
Inst. f. Klinische Chemie
Marchioninstraße 15
8000 München 70

Literaturhinweise:

- (1) Seidel, D., Cremer, P. (1986): Atherosclerosis Reviews 14, 61—90
- (2) Cremer, P., Labrot, B., Kruse, B., Muche, R., Seidel, D. (1988). Klin. Wschr. 66 (Suppl. XI), 42—49