

Christiane Friederike Bommer

Dr. med.

**Einfluß von D-Thyroxin auf die Lipoprotein(a)-Serumkonzentrationen bei chronisch hämodialysierten Patienten.**

Geboren am 07.12.1971 in Heidelberg

Reifeprüfung am 21.06.1991 in Heidelberg

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1991/92 bis SS 1998

Physikum am 26.08.1993

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Houston/TX, USA und Heidelberg

Staatsexamen am 26.06.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. I. Walter-Sack

Eine erhöhte Lp(a)-Serumkonzentration stellt einen eigenständigen Risikofaktor für die Arteriosklerose dar. Bei Patienten mit chronischer Hämodialyse finden sich vermehrt erhöhte Lp(a)-Serumkonzentrationen und ein erhöhtes Arterioskleroserisiko. Eine zufriedenstellende Therapie, erhöhte Lp(a)-Serumkonzentrationen zu senken, gibt es bislang noch nicht. Beobachtungen, daß die mittleren Lp(a)-Serumkonzentrationen bei hyperthyreoten Patienten niedriger als bei gesunden Vergleichspersonen sind und unter L-Thyroxin-Therapie bei hypothyreoten Patienten die Lp(a)-Serumkonzentrationen abfallen, legten die Frage nahe, ob D-Thyroxin nicht nur die Cholesterinkonzentrationen, sondern auch Lp(a)-Konzentrationen im Serum senken kann. Daher war es das Ziel der vorliegenden Studie zu untersuchen, ob durch D-Thyroxin-Behandlung erhöhte Lp(a)-Serumkonzentrationen bei chronisch hämodialysierten Patienten gesenkt werden können.

In einer einfach-blinden, randomisierten, placebo-kontrollierten Therapiestudie wurden 39 Patienten, die in Voruntersuchungen wiederholt erhöhte Lp(a)-Serumkonzentrationen aufwiesen, zufallsgemäß im Verhältnis 1:2 einer Kontroll- (13 Patienten) und einer D-Thyroxin-Gruppe (26 Patienten) zugeteilt. Die Kontrollgruppe erhielt während des gesamten Untersuchungszeitraumes eine Placebothherapie. Die D-Thyroxin-Gruppe wurde in zwei Gruppen aufgeteilt. In der einen D-Thyroxin-Gruppe wurde nach einer 4-wöchigen Placebophase die D-Thyroxin-Behandlung mit 2 mg täglich begonnen und anschließend nach jeweils 4 Wochen auf 4 und 6 mg täglich

gesteigert. In der anderen D-Thyroxin-Gruppe erfolgte die D-Thyroxin-Therapie in der gleichen Weise nach einer 8-wöchigen Placebophase. Nachdem alle D-Thyroxin-behandelten Patienten mindestens 4 Wochen 6 mg D-Thyroxin erhalten hatten, wurde eine 12-wöchige Auswaschphase ohne Therapie angeschlossen. Die Blutentnahmen erfolgten während der Therapiephase regelmäßig alle 4 Wochen und in der Auswaschphase am Ende der 6. und der 12. Woche. Da bis heute keine der Lp(a)-Serumkonzentrations-Bestimmungsmethoden allgemein als Referenzmethode anerkannt ist, wurden die Lp(a)-Serumkonzentrationen zu jedem Untersuchungszeitpunkt mit zwei verschiedenen Methoden, der Rocket-Immunelektrophorese und einer nephelometrischen Methode, gemessen. Desweiteren wurden bei allen Patienten die Apo(a)-Isoformen mittels SDS-PAGE bestimmt. Die mit Rocket-Elektrophorese und Nephelometrie gemessenen Lp(a)-Serumkonzentrationen wiesen zu Beginn der Vorphase einen Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,960$  (Pearson-Korrelation) auf.

Wie in anderen Studien beschrieben, wiesen auch in der vorliegenden Untersuchung die Patienten mit kleinemolekularen Apo(a)-Isoformen höhere Lp(a)-Serumkonzentrationen auf als Patienten mit hochmolekularen Lp(a)-Serumkonzentrationen. Von den 30 in dieser Studie ausgewerteten Patienten waren hinsichtlich ihres Apo(a)-Phänotypes 12 Patienten (40 %) heterozygot und 18 Patienten (60 %) homozygot. Durch die D-Thyroxin-Therapie kam es zu keiner wesentlichen Veränderungen der Apo(a)-Isoformen.

Die Lp(a)-Serumkonzentrationen fielen unter 6 mg D-Thyroxin-Therapie mit Rocket-Elektrophorese gemessen von  $47,4 \pm 22,9$  mg/dl auf  $34,2 \pm 16,6$  mg/dl ( $p < 0,001$ ). In der Kontrollgruppe änderten sich die Lp(a)-Serumkonzentrationen zu den entsprechenden Zeitpunkten mit  $52,2 \pm 28,3$  mg/dl und  $48,3 \pm 30,6$  mg/dl nicht wesentlich. Wurden beim einzelnen Patienten die zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt gemessenen Lp(a)-Serumkonzentrationen auf die mittlere Lp(a)-Serumkonzentrationen in der Vorphase bezogen, so fand sich ein signifikant stärkerer Abfall der Lp(a)-Serumkonzentrationen um  $27 \pm 13$  % unter maximaler D-Thyroxin-Therapie als  $9,9 \pm 8,4$  % in der Kontrollgruppe ( $p < 0,01$ ). Nach Beendigung der D-Thyroxin-Therapie stiegen die Lp(a)-Serumkonzentrationen wieder an, sodaß am Ende der Auswaschperiode kein Unterschied mehr zwischen den Lp(a)-Serumkonzentrationen der D-Thyroxin- und denen der Kontrollgruppe zu finden war. Mit Nephelometrie gemessen wurden vergleichbare Abnahmen und Wiederanstiege der Lp(a)-Konzentrationen unter D-Thyroxin-Therapie gefunden.

Neben einem signifikantem Abfall des Lp(a) wurden auch die Konzentrationen von Gesamtcholesterin (um  $-16,3 \pm 10,5$  %,  $p < 0,01$ ), von LDL-Cholesterin (um  $-20,7 \pm 10,4$  %,  $p < 0,01$ ) und von "reinem" LDL-Cholesterin (um  $-19 \pm 14$  %,  $p < 0,01$ ) signifikant gesenkt. Dagegen kam es beim HDL-Cholesterin, dem VLDL-Cholesterin

und den Gesamtriglyzeriden zu keinen wesentlichen Veränderungen der Serumkonzentrationen.

Eine effiziente Tabletteneinnahme ließ sich aus den deutlichen Veränderungen der Schilddrüsenparameter (Trijodthyronin, Thyroxin und TSH) unter D-Thyroxin-Behandlung ableiten. Alle anderen Parameter wie Blutbild, Thrombozyten, Leberwerte, CRP, Albumin, Gesamteiweiß, Fibrinogen, Blutdruck, Pulsfrequenz und Gewicht veränderten sich weder bei den D-Thyroxin-behandelten Patienten noch bei der Kontrollgruppe im Verlauf der Studie.

In der vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, daß D-Thyroxin neben LDL-Cholesterin und Gesamtcholesterin auch erhöhte Lp(a)-Serumkonzentrationen unabhängig von der Apo(a)-Isoform bei chronisch hämodialysierten Patienten signifikant senken kann, ohne wesentliche unerwünschte Wirkungen hervorzurufen. Es bleibt zu untersuchen, ob eine Senkung der Lp(a)-Konzentrationen durch D-Thyroxin-Behandlung auch die Progredienz der Arteriosklerose reduziert.