

Karin Brandauer
Dr. med.

Einfluss der hepatischen Lipase Aktivität und zweier Polymorphismen des hepatischen Lipase Gens auf das Ausmaß der koronaren Herzkrankheit

Geboren am 01.06.1975 in Mühlacker

Reifeprüfung am 22.06.1994 in Mühlacker

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1995 bis WS 2002/2003

Physikum am 08.09.1997 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 09.12.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. K. Dugi

Die hepatische Lipase spielt durch die Hydrolyse von Phospholipiden und Triglyzeriden in zirkulierenden Lipoproteinen eine zentrale Rolle im Fettstoffwechsel, insbesondere im HDL-Stoffwechsel. Trotz ihrer wichtigen Rolle ist unbekannt, ob die hepatische Lipase eher pro- oder antiatherogen wirkt. Ein Wissen um diesen Zusammenhang wäre jedoch von großer Bedeutung, da die hepatische Lipase hormonell und pharmakologisch beeinflusst werden kann. Diese Studie ist die erste große Studie zu dieser Frage, die eine hohe Anzahl an Probanden einschloss. Zur Beantwortung dieser Frage wurden 195 Patienten ohne definierte Fettstoffwechselstörung rekrutiert, die sich einer elektiven Koronarangiographie unterzogen haben. Es wurden zwei Polymorphismen im hepatischen Lipase Gen untersucht, zusätzlich wurde die hepatische Lipase Aktivität im Post-Heparinplasma ermittelt und die Koronarangiogramme mit drei verschiedenen Scores bewertet.

Die erhobenen Daten zeigen, dass eine niedrige hepatische Lipase Aktivität einen neuen unabhängigen Risikofaktor der KHK darstellt und mit einem größeren Ausmaß der KHK assoziiert ist ($r = -0,19$; $p < 0,01$). In einer multivariaten Analyse konnte dieser unabhängige und statistisch signifikante Zusammenhang zusätzlich bestätigt werden ($p < 0,01$). Bei den untersuchten Patienten fand sich eine signifikante, inverse Korrelation zwischen der hepatischen Lipase Aktivität und dem Ausmaß der Arteriosklerose. Dies war überraschend, da

eine höhere hepatische Lipase Aktivität mit niedrigeren Plasmaspiegeln des antiatherogenen HDL-Cholesterins assoziiert ist. Eine Erklärung könnte darin liegen, dass die hepatische Lipase eine wichtige Rolle im reversen Cholesterinrücktransports spielt. Vermutlich bewirkt die hepatische Lipase eine Beschleunigung des Cholesterinrücktransports von der Peripherie zur Leber hin. Die Rate dieses Transports ist bezüglich der Arteriosklerose wahrscheinlich von größerer Bedeutung als ein zu einem bestimmten Zeitpunkt gemessener HDL-Cholesterinspiegel. Nach Aufteilung des Kollektivs in Patienten mit höherem und niedrigerem HDL-Plasmaspiegel, fand sich eine sehr stark ausgeprägte inverse Korrelation zwischen der hepatischen Lipase Aktivität und der Ausprägung der KHK bei hohem HDL-Spiegel ($n = 94$; $r = -0,30$; $p < 0,005$), jedoch keine Assoziation bei Patienten mit niedrigem HDL-Spiegel. Dies unterstützt zusätzlich die Annahme, dass ein hoher HDL-Plasmaspiegel nicht immer protektiv sein muss. Deshalb könnte die hepatische Lipase Aktivität zur Differenzierung und Abschätzung des KHK-Risikos bei Patienten mit hohem HDL-Spiegel von Nutzen sein.

Des weiteren wurde der -514 C/T Polymorphismus im hepatischen Lipase Promotor untersucht, dessen Assoziation zur KHK in der Literatur kontrovers diskutiert wird. Auch das Vorhandensein dieses Polymorphismus, der mit einer genetisch bedingten, niedrigeren hepatischen Lipase Aktivität einhergeht, war mit einem signifikant größeren Ausmaß der KHK assoziiert ($p < 0,05$). Zur Beurteilung des KHK-Ausmaßes wurde der sensitive Extentscore herangezogen, der nicht nur das Vorhanden- oder Nichtvorhandensein der KHK berücksichtigt, sondern auch differenziert Wandunregelmäßigkeiten in allen Gefäßabschnitten beurteilt und somit aussagekräftiger ist.

Schließlich wurde der +651 A/G Polymorphismus untersucht. Es konnte ein nicht signifikanter, inhomogener Zusammenhang dieses Polymorphismus mit der hepatischen Lipase Aktivität aufgezeigt werden. Es wurde jedoch keine Assoziation des Polymorphismus mit den Lipoprotein-Spiegeln oder der Ausprägung der KHK gefunden. *In vitro* hatte die +651 G-Mutante eine um 15 % niedrigere Aktivität als die Wildtyp HL. Da dieser aktivitätssenkende Effekt *in vitro* nur gering ausgeprägt war, war der Effekt *in vivo* wahrscheinlich nicht ausreichend, um im Zusammenhang mit anderen Faktoren, welche die hepatische Lipase Aktivität beeinflussen, eine signifikante Veränderung der hepatischen Lipase Aktivität zu bewirken.

Insgesamt zeigen diese Daten, dass eine niedrige hepatische Lipase Aktivität einen neuen unabhängigen Risikofaktor für die KHK darstellt. Analysen des hepatischen Lipase Gens könnten zur Abschätzung des KHK-Risikos herangezogen werden. Diese Untersuchung macht zudem eine pharmakologische Erhöhung der hepatischen Lipase Aktivität zu einem möglichen attraktiven Ziel in der Prävention und Therapie arteriosklerotisch bedingter Erkrankungen.