



universität
wien

MASTERARBEIT

Titel der Masterarbeit

„Einfluss von Bilirubin auf den Fettstoffwechsel“

verfasst von

Linda Blaas, Bakk.rer.nat.

angestrebter akademischer Grad

Master of Science (MSc)

Wien, 2014

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 066 838

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Masterstudium Ernährungswissenschaften

Betreut von:

Univ.-Prof. Mag. Dr. Karl-Heinz Wagner

Danksagung

Ein herzliches Dankeschön gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. Karl-Heinz Wagner für die Bereitstellung dieses Masterarbeitsthemas, seine nette Betreuung sowie Hilfestellung bei der statistischen Auswertung.

Danke ebenfalls an Katharina Diem, die mich in die Laborarbeit eingeschult hat und bei Fragen und Schwierigkeiten immer zur Verfügung stand.

Lieben Dank an meine Eltern für die finanzielle Unterstützung während des Studiums, deren Geduld und Glauben an mich. Vielen Dank auch an meine Schwester, die immer für mich da ist.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen lieben Freunden bedanken, die ich in Wien kennenlernen durfte. Sie standen mir stets zur Seite und ich durfte wunderschöne Momente mit ihnen erleben.

Auch meinen lieben Freunden aus Bad Ischl ein herzliches Dankeschön für die seelische Unterstützung auch über die Ferne hinweg.

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
2. LITERATURÜBERSICHT	3
2.1. Stoffwechsel des Bilirubins.....	3
2.1.1. Bildung von Bilirubin	3
2.1.2. Plasmatransport und Leberaufnahme	5
2.1.3. UGT1A1-katalysierte Glucuronidierung	6
2.1.4. Kanalikuläre Ausscheidung des konjugierten Bilirubins	6
2.1.5. Bilirubin im Gastrointestinaltrakt	7
2.2. Störungen des Bilirubinmetabolismus - Hyperbilirubinämien	7
2.2.1. Unkonjugierte Hyperbilirubinämie	7
2.2.2. Konjugierte Hyperbilirubinämie	9
2.3. Effekte von Bilirubin	10
2.3.1. Toxizität	10
2.3.2. Schutzeffekte.....	11
2.4. Bilirubin und Herz-Kreislauf-Erkrankungen	13
2.5. Fettstoffwechsel	15
2.5.1. Plasmalipide und Herz-Kreislauf-Erkrankungen	16
2.6. Bilirubin und Fettstoffwechsel	19
2.6.1. Studien an Personen mit Gilbert-Syndrom	19
2.6.2. Klinische Studien	20
2.6.3. Gunn-Ratten Modell	21
2.6.4. Modulation des Lipidstoffwechsels durch Bilirubin.....	22
2.6.5. Hypothesen	24
3. MATERIAL UND METHODEN	26
3.1. Material.....	26
3.1.1. Österreichischer Ernährungsbericht.....	26

3.2.	Methoden	27
3.2.1.	HPLC (high performance liquid chromatography).....	27
3.2.2.	Probenanalyse.....	28
3.2.3.	Auswertung.....	31
3.2.4.	statistische Auswertung	33
4.	ERGEBNISSE.....	34
4.1.	Gesamtkollektiv.....	36
4.2.	Weibliche Probandinnen	40
4.3.	Männliche Probanden.....	43
4.4.	Erwachsene (18-64 J.).....	47
4.5.	Weibliche Erwachsene (18-64 J.).....	51
4.6.	Männliche Erwachsene (18-64 J.).....	54
5.	ERGEBNISSE IM VERGLEICH.....	58
5.1.	Teil I	58
5.1.1.	UCB und Alter.....	58
5.1.2.	UCB und BMI	59
5.1.3.	UCB und Gesamtcholesterin	60
5.1.4.	UCB und LDL-Cholesterin	61
5.1.5.	UCB und HDL-Cholesterin	62
5.1.6.	UCB und Triglyceride	63
5.1.7.	UCB und Cholesterin/HDL-Quotient	64
5.1.8.	UCB und LDL/HDL-Quotient.....	65
5.2.	Teil II.....	66
5.2.1.	Unterschied der Variablen zwischen GS und Kontrolle	66
5.2.2.	Unterschied der Variablen zwischen Personen unter und über 10 µmol/l Plasma-UCB	68
5.2.3.	Korrelationen von UCB mit metabolischen Parametern	70
6.	DISKUSSION	72

7. SCHLUSSFOLGERUNG.....	76
8. ZUSAMMENFASSUNG	78
9. SUMMARY.....	80
10. LITERATURVERZEICHNIS.....	81
11. ANHANG	88

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Zielwerte für die Behandlung von Fettstoffwechselstörungen	19
Tab. 2: Standardlösungen	30
Tab. 3: Konzentration der Standards ($\mu\text{mol/l}$)	32
Tab. 4: Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs ($n=346$)	36
Tab. 5: UCB-Plasmakonzentrationen ($\text{MW} \pm \text{Stabw}$) in Abhängigkeit der Alterskategorien: 65-80 < 5-64 Jahre ($p < 0,05$)	36
Tab. 6: UCB in Abhängigkeit der BMI-Kategorien: $>30 < 15-18,5 \text{ kg/m}^2$ ($p=0,081$); $>30 < 25-30$ kg/m^2 ($p=0,052$).....	37
Tab. 7: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Cholesterin-Quartils: $Q_{1,2} > Q_{3,4}$ ($p < 0,05$).....	37
Tab. 8: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des LDL-C-Tertils: $T_1 > T_3$ ($p < 0,05$).....	38
Tab. 9: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Triglycerid-Tertils: $T_1 > T_3$ ($p=0,095$).....	38
Tab. 10: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Chol/HDL-Quotienten: $T_1 > T_3$ ($p < 0,05$)	39
Tab. 11: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des LDL/HDL-Quotienten: $T_1 > T_3$ ($p < 0,05$)	39
Tab. 12: Korrelationen von UCB mit weiteren metabolischen Parametern im Gesamtkollektiv	39
Tab. 13: Deskriptive Statistik der weiblichen Probandinnen ($n=165$)	40
Tab. 14: UCB-Plasmakonzentrationen ($\text{MW} \pm \text{Stabw}$) in Abhängigkeit der Alterskategorien: 65-80 < 41-64 Jahre ($p=0,05$)	40
Tab. 15: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit der BMI-Kategorien.....	41
Tab. 16: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Cholesterin-Quartils: $Q_4 < Q_2$ ($p=0,071$).....	41
Tab. 17: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des LDL-C-Tertils: $T_3 < T_2$ ($p=0,078$).....	41
Tab. 18: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Triglycerid-Tertils	42
Tab. 19: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Chol/HDL-Quotienten	42
Tab. 20: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des LDL/HDL-Quotienten	42
Tab. 21: Deskriptive Statistik der männlichen Probanden ($n=181$).....	43
Tab. 22: UCB-Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit der Alterskategorien: 65-80 < 5-40 Jahre ($p < 0,05$); 41-64 < 18-40 Jahre ($p < 0,05$)	43
Tab. 23: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit der BMI-Kategorien.....	44
Tab. 24: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Cholesterin-Quartils: $Q_1 > Q_{3,4}$ ($p < 0,05$).....	44
Tab. 25: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des LDL-C-Tertils: $T_1 > T_{2,3}$ ($p < 0,05$).....	45

Tab. 26: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Triglycerid-Tertils: T1 > T3 (p < 0,05); T1 > T2 (p=0,095).....	45
Tab. 27: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Chol/HDL-Quotienten: T1 > T2,3 (p < 0,05).....	46
Tab. 28: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des LDL/HDL-Quotienten: T1 > T2,3 (p < 0,05).....	46
Tab. 29: Korrelationen von UCB mit metabolischen Parametern bei den männlichen Probanden	46
Tab. 30: Deskriptive Statistik der Erwachsenen (18-64 J.)	47
Tab. 31: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit der BMI-Kategorien: >30 < 25-30 (p < 0,05); >30 < 18,5-25 (p=0,096)	47
Tab. 32: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Cholesterin-Quartils: Q1 > Q3,4 (p < 0,05)	48
Tab. 33: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des LDL-C-Tertils: T1 > T3 (p < 0,05)	48
Tab. 34: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des HDL-C-Tertils.....	48
Tab. 35: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Triglycerid-Tertils: T1 > T3 (p=0,05)	49
Tab. 36: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Chol/HDL-Quotienten: T1 > T3 (p=0,062).....	49
Tab. 37: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des LDL/HDL-Quotienten.....	49
Tab. 38: Korrelationen von UCB mit metabolischen Parametern bei den Erwachsenen (18-64 J.).....	50
Tab. 39: Deskriptive Statistik der erwachsenen Frauen (18-64 J.).....	51
Tab. 40: UCB-Konzentrationen (MW ± Stabw) in Abhängigkeit der BMI-Kategorien	51
Tab. 41: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Cholesterin-Quartils	52
Tab. 42: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des LDL-C-Tertils	52
Tab. 43: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des HDLC-Tertils	52
Tab. 44: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Triglycerid-Tertils.....	53
Tab. 45: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Chol/HDL-Quotienten.....	53
Tab. 46: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des LDL/HDL-Quotienten.....	53
Tab. 47: Deskriptive Statistik der erwachsenen Männer (18-64 J.).....	54
Tab. 48: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit der BMI-Kategorien: >30 < 25-30 kg/m ² (p < 0,05).....	54
Tab. 49: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Cholesterin-Quartils: Q1 > Q2,3,4 (p < 0,05)	55
Tab. 50: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des LDL-C-Tertils: T1 > T2,3 (p < 0,05)	55
Tab. 51: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des HDL-C-Tertils.....	55
Tab. 52: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Triglycerid-Tertils: T1 > T3 (p < 0,05); T1 > T2 (p=0,055).....	56

VI

Tab. 53: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Chol/HDL-Quotienten: T1 > T2,3 ($p < 0,05$)	56
Tab. 54: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des LDL/HDL-Quotienten: T1 > T2,3 ($p < 0,05$)	56
Tab. 55: Korrelationen von UCB mit metabolischen Parametern bei den männlichen Erwachsenen	57
Tab. 56: UCB-Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit des Alters.....	58
Tab. 57: UCB-Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit des BMI	59
Tab. 58: UCB-Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit des Gesamtcholesterins	60
Tab. 59: UCB-Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit des LDL-Cholesterins.....	61
Tab. 60: UCB-Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit des HDL-Cholesterins	62
Tab. 61: UCB-Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit der Triglyceride	63
Tab. 62: UCB-Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit des Chol/HDL-Quotienten	64
Tab. 63: UCB-Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit des LDL/HDL-Quotienten	65
Tab. 64: Unterschied der Variablen zwischen GS und Kontrolle	66
Tab. 65: Vergleich der Variablen zwischen < 10 und ≥ 10 $\mu\text{mol/l}$ Plasma-UCB.....	68
Tab. 66: Korrelationen von UCB mit den angeführten Variablen	70

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Enzymatischer Mechanismus der Bilirubinbildung	4
Abb. 2: Struktur des Bilirubins IX α	5
Abb. 3: Chromatogramm von Biliverdin und Bilirubin	31
Abb. 4: Standardgerade Beispiel	32

1. Einleitung

Die vorliegende Masterarbeit „Einfluss von Bilirubin auf den Fettstoffwechsel“ ist im Rahmen des Projektes „Bile Pigments – Physiological Relevance of Bile Pigments“, welches vom Fond zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (FWF) – dem österreichischen Wissenschaftsfond – gefördert wurde, unter der Leitung von Herrn Univ. Prof. Dr. Karl-Heinz Wagner entstanden.

Bilirubin entsteht durch den Abbau von Häm, welches zum größten Teil im Hämoglobin, dem roten Blutfarbstoff, vorkommt. Etwa 300 mg Bilirubin werden täglich aus roten Blutkörperchen und aus anderen Hämproteinen im menschlichen Körper gebildet.

Bilirubin, ein gelber Farbstoff, kann sich bei Überschuss in der Haut ablagern, wodurch das Krankheitsbild Gelbsucht entstehen kann.

Lange Zeit wurden mit höheren Plasmabilirubinspiegeln negative Effekte assoziiert, bis eines Tages die Arbeitsgruppe rund um Roland Stocker herausgefunden hat, dass Bilirubin antioxidative Eigenschaften besitzt. Nachfolgende Studien haben bestätigt, dass Bilirubin mitunter zu den stärksten Antioxidantien der Natur gehört und es konnte gezeigt werden, dass es zur Gesamtantioxidationskapazität im menschlichen Körper beiträgt. Wie sich diese positiven Eigenschaften des Bilirubins im Organismus genau bemerkbar machen blieb ein noch zu erforschendes Thema.

Es folgten klinische Studien, die herausfanden, dass höhere Plasmabilirubinkonzentrationen einen größeren Schutz vor Herz-Kreislauf-Erkrankungen (HKE) für den Menschen bedeuten. Diese Beobachtungen wurden vorwiegend bei Personen mit Gilbert-Syndrom (GS), die Plasmabilirubinspiegel $> 17,1 \mu\text{mol/l}$ aufweisen, nachgewiesen. Laut einer Metaanalyse sind erhöhte Bilirubinkonzentrationen für 34% dieses HKE-Schutzes verantwortlich. Aus diesem Grund ist es interessant zu untersuchen welche anderen Parameter an dieser Schutzwirkung beteiligt sind.

Da auch die Plasmalipide (Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceride) einen bedeutenden Einfluss auf die Entstehung von HKEs haben, ist das Ziel dieser Arbeit zu untersuchen ob Personen mit höheren Bilirubinspiegeln auch bessere

Plasmalipidwerte aufweisen, beziehungsweise ob es generell einen Zusammenhang zwischen den Bilirubin- und Plasmalipidkonzentrationen gibt.

Dafür wurde bei 346 Probanden aus einem österreichischen Kollektiv der Gehalt des unkonjugierten Bilirubins im Plasma mittels der HPLC gemessen und anschließend die oben genannte Hypothese getestet.

2. Literaturübersicht

2.1. Stoffwechsel des Bilirubins

Täglich werden ca. $4,4 \pm 0,7$ mg/kg Körpergewicht unkonjugiertes Bilirubin (UCB), also ungefähr 300 mg produziert. Davon entstehen etwa 75-80% aus Hämoglobin, durch den Abbau von alternden roten Blutkörperchen. Dies geschieht normalerweise in der Milz, von wo aus das UCB über das Blut in die Leber transportiert wird [Vitek und Ostrow, 2009].

Die übrigen 25% der UCB-Synthese stammen von nicht erythroiden Hämproteinen in der Leber und vom beschleunigten Abbau unreifer oder defekt geformter roter Blutzellen. In der Leber entsteht das Bilirubin hauptsächlich aus mikrosomalen Cytochromen P-450 (CYPs), welche für ungefähr 70% des Gesamthäms, das in der Leber synthetisiert wird, verantwortlich sind. Der Beitrag von anderen Hämproteinen, wie z.B. dem Myoglobin, ist von geringerer Bedeutung, da diese eine langsamere Umsatzrate haben [Vitek und Ostrow, 2009].

2.1.1. Bildung von Bilirubin

Häm ist ein Tetrapyrrol, wobei die 4 Pyrrolringe durch Methenbrücken miteinander verbunden sind [Wang et al., 2006].

Häm wird, durch eine Reaktion welche von der mikrosomalen **Hämoxygenase** (HO) katalysiert wird, spezifisch an der α -Methenbrücke gespalten. Daraus entstehen **Biliverdin**, ein Mol CO (aus dem Kohlenstoff der α -Methenbrücke) und ein Eisenmolekül wird freigesetzt. Die Reaktion verbraucht drei Moleküle Sauerstoff und benötigt ein Reduktionsmittel wie NADPH [Wang et al., 2006].

Das freigesetzte CO wirkt vasodilatatorisch und reguliert den Gefäßtonus, während des Vorkommens von oxidativem Stress in der Leber, im Herzen und in anderen Organen [Wang et al., 2006].

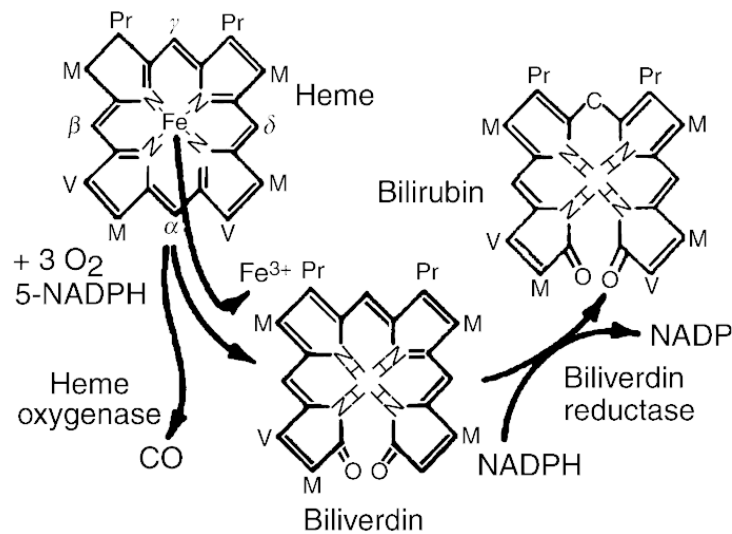


Abb. 1: Enzymatischer Mechanismus der Bilirubinbildung

Der Hämring wird durch die mikrosomale Hämooxygenase an der α -Kohlenstoffbrücke geöffnet. Daraus entsteht der grüne Farbstoff Biliverdin, welcher anschließend durch die zytosolische Biliverdinreduktase zum Bilirubin reduziert wird [mod. nach Wang et al., 2006].

Bis jetzt wurden zwei genetische Isoformen der HO identifiziert, HO-1 und HO-2. HO-1 wird vorwiegend in den retikuloendothelialen Zellen exprimiert und durch Stimuli, die oxidativen Stress auslösen, wie z.B. freien Sauerstoffradikalen und UV-Licht sowie durch erhöhte Hämoglobinspiegel im Gewebe und der Leber induziert. HO-2 ist eine nicht induzierbare Isoform, die konstitutiv unter anderem im Zentralnervensystem, aber mit höchster Aktivität in den Hoden vorkommt [Vitek und Ostrow, 2009].

Nach Bildung des Biliverdins wird dieses durch die zytosolische **Biliverdinreduktase** (BVR), unter Verbrauch von NADPH, zum **Bilirubin** reduziert [Wang et al., 2006]. Die BVR ist stark in Geweben mit hoher HO-Aktivität exprimiert [Vitek und Ostrow, 2009].

Natürliches Bilirubin beim Menschen ist das UCB IX α 4Z,15Z Molekül. Daneben existieren noch zwei weitere Isoformen, die III- und XIII-Isomere [Vitek und Ostrow, 2009].

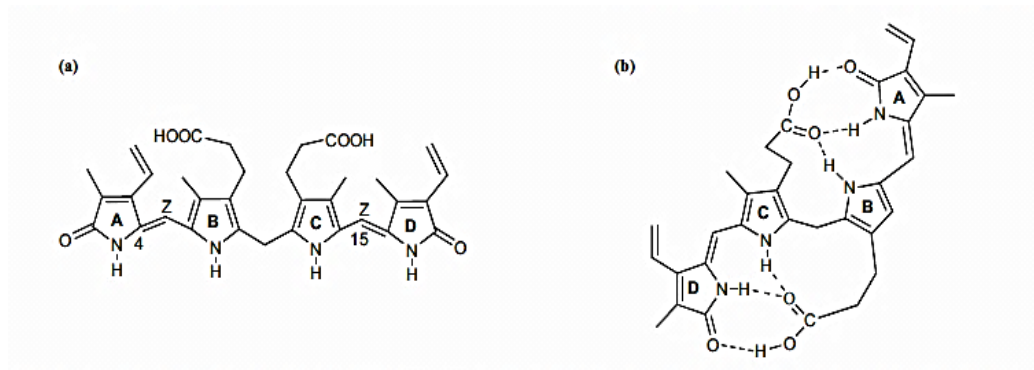


Abb. 2: Struktur des Bilirubins IXa

(a) in der planaren Anordnung und (b) Bildung von internen Wasserstoffbindungen [mod. nach Vitek und Ostrow, 2009]

Aufgrund einer veränderten Anordnung der beiden dipyrrolischen Hälften an den Kanten der inneren Ringe B und C wird es ermöglicht, dass deren COOH-Gruppen jeweils Wasserstoffbindungen mit den polaren Ringgruppen $>\text{NH}$ und $-\text{CO}-\text{NH}-$ der anderen dipyrrolischen Hälfte eingehen. Diese Wasserstoffbindungen verhindern die Ionisierung der zwei $-\text{COOH}$ -Gruppen und demnach die Fähigkeit, dass diese mit Wasser wechselwirken. Aus diesem Grund ist UCB schlecht wasserlöslich [Vitek und Ostrow, 2009].

2.1.2. Plasmatransport und Leberaufnahme

Aufgrund der Wasserunlöslichkeit des Bilirubins wird es im Blut durch die Bindung an Albumin transportiert. Die Albuminbindung hält Bilirubin in Lösung, neutralisiert seine toxischen Effekte und transportiert es von der Bildungsstelle zur Leber. Diese Bindung ist üblicherweise reversibel. Während Zeiten einer lang andauernden konjugierten Hyperbilirubinämie wird jedoch ein Teil des konjugierten Bilirubins irreversibel an Albumin gebunden, das sogenannte δ -Bilirubin [Wang et al., 2006].

Bilirubin dissoziiert von Albumin an der sinusoidalen Oberfläche der Hepatozyten und wird durch erleichterte Diffusion aufgenommen. Dieser Transport benötigt anorganische Anionen, wie z.B. Cl^- und den $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ Austausch und verbraucht keine Energie. Oatp-2, ein sinusoidales membranständiges organisches Anionentransportprotein, wurde berichtet, die Bilirubinaufnahme zu erleichtern. Seine physiologische Bedeutung ist jedoch umstritten [Wang et al., 2006].

In den Hepatozyten wird UCB löslich gehalten indem es an zwei Gruppen von organischen anionenbindenden Proteinen bindet. Diese verhindern einerseits den passiven Rückfluss des UCBs aus der Zelle und andererseits seine Bindung an intrazelluläre Membrane. Das Bedeutendste ist Ligandin, eine Isoform der Glutathion-S-Transferase B, welches eine Bindungskapazität für UCB ähnlich dem Albumin hat. Das zweite mutmaßliche Bindungsprotein für UCB ist das Fettsäure-bindende Protein 1 (FABP1), auch als Protein Z bekannt. Seine Beteiligung im intrazellulären Bilirubintransport *in vivo* ist bis jetzt jedoch umstritten [Vitek und Ostrow, 2009].

2.1.3. UGT1A1-katalysierte Glucuronidierung

Die renale Ausscheidung des UCBs ist durch seine Bindung an Plasmaalbumin limitiert, weshalb es hauptsächlich über die Leber ausgeschieden wird. In den Hepatozyten wird UCB **konjugiert**. Dafür werden eine oder beide –COOH-Gruppen mit Glucuronsäure verestert [Vitek und Ostrow, 2009].

Diese Glucuronidierung wird durch eine spezielle Isoform der **Uridindiphosphoglucuronat-Glucuronosyltransferase**, namens UGT1A1, katalysiert. UGT1A1 wird vom UGT1A Locus, welcher auch für acht andere UGT-Isoformen kodiert, exprimiert. Das *UGT1A* Gen enthält vier aufeinanderfolgende Exone (2-5) am 3' Ende, die auch für mehrere andere UGT-Isoformen verwendet werden. Die aminoterminalen Hälfte, die spezifisch für das Bilirubin ist, wird jedoch nur durch ein einziges einmaliges Exon kodiert [Wang et al., 2006].

Je nachdem ob eine oder beide der Carboxyethylseitenketten des Bilirubins mit Glucuronsäure verestert werden, entstehen Mono- beziehungsweise Dikonjugate. Beim erwachsenen Menschen liegen über 80% der Konjugate in Form von Diglucuroniden vor. Bei erhöhten Konzentrationen an UCB (z.B. bei Gilbert-Syndrom, Hämolyse, Crigler-Najjar-Syndrom 1) werden jedoch vermehrt Bilirubinmonoglucuronide gebildet [Vitek und Ostrow, 2009].

2.1.4. Kanalikuläre Ausscheidung des konjugierten Bilirubins

Die Schritte vom Hämabbau bis zur Ausscheidung der Bilirubinglucuronide in die Galle dauern etwa ein bis zwei Minuten [Vitek und Ostrow, 2009].

Konjugiertes Bilirubin wird in die Gallenkanälchen entgegen eines Konzentrationsgradienten, der 150-mal so hoch sein kann, ausgeschieden. Die Energie für diesen Transport wird von einem ATP-abhängigen System in der kanalikulären Membran, welches für nicht-Gallensäure-organische-Anionen (z.B. Bilirubin, Glucuronide, Glutathionkonjugate) spezifisch ist, bereitgestellt. Ein kanalikuläres Membranprotein namens kanalikulärer multispezifischer organischer Anionentransporter (cMOAT) oder Multidrug Resistance-Related Protein (MRP2) vermitteln diesen ATP-abhängigen Transport [Wang et al., 2006].

2.1.5. Bilirubin im Gastrointestinaltrakt

Konjugiertes Bilirubin wird vom Darm nicht reabsorbiert. Die geringen Mengen des unkonjugierten Bilirubins, die in der Galle vorkommen, werden jedoch teilweise reabsorbiert. Darmbakterien bauen Bilirubin zu Urobilinogen ab, wovon das meiste dem enterohepatischen Kreislauf unterzogen wird. Ein kleiner Teil davon wird anschließend mit dem Urin ausgeschieden. Urobilin, das Oxidationsprodukt des Urobilinogens, trägt zur Farbe des normalen Urins und des Stuhls bei [Wang et al., 2006].

2.2. Störungen des Bilirubinmetabolismus - Hyperbilirubinämien

Der Bilirubintransport in der Leber besteht aus vier wesentlichen Abschnitten: der Aufnahme des Bilirubins vom Blutkreislauf, der intrazellulären Bindung und Speicherung, der Konjugation und der Ausscheidung in die Galle. Störungen in einem oder mehrerer dieser Bereiche können zur Hyperbilirubinämie führen. Komplexe Krankheiten wie Hepatitis oder eine Zirrhose können mehrere dieser Bereiche beeinflussen [Chowdhury et al., 2009].

2.2.1. Unkonjugierte Hyperbilirubinämie

Zu den Störungen des Bilirubinmetabolismus, die eine unkonjugierte Hyperbilirubinämie zur Folge haben, gehören auch die Neugeborenenengelbsucht und die Überproduktion von Bilirubin, z.B. infolge einer Hämolyse [Chowdhury et al., 2009]. Auf diese zwei Krankheiten wird in dieser Arbeit jedoch nicht näher eingegangen.

2.2.1.1. Angeborene Krankheiten, die die UGT1A1-Aktivität beeinflussen

Da UGT1A1 die einzige UGT-Isoform ist, die für die Glucuronidierung von Bilirubin verantwortlich ist, führt eine verminderte Aktivität dieses Enzyms zu unterschiedlichen Schweregraden der unkonjugierten Hyperbilirubinämie [Wang et al., 2006].

Die Krankheiten oder Zustände, die aufgrund eines Gendefektes des *UGT1A1*-Gens und demnach einer verminderten oder gänzlich fehlenden UGT1A1-Aktivität entstehen, sind das **Gilbert-Syndrom** und die **Crigler-Najjar-Syndrome Typ 1 und 2**. Alle drei werden autosomal rezessiv vererbt [Chowdhury et al., 2009].

Gilbert-Syndrom

Eine leichte Form der unkonjugierten Hyperbilirubinämie (Bilirubinspiegel zwischen 17,1 und 85 $\mu\text{mol/l}$) ist das **Gilbert-Syndrom**. Es kommt bei ca. 5% der Kaukasier, der schwarzen und südasiatischen Bevölkerung vor. Dieser Zustand entsteht aufgrund einer Promotervariation (Insertion von einem TA-Rest im TATA-Teil) des *UGT1A1*-Gens. Obwohl 9% der Kaukasier und der schwarzen Bevölkerung homozygot für diesen Genotyp sind zeigen nicht alle Personen eine klinische Hyperbilirubinämie [Wang et al., 2006]. Die UGT1A1-Aktivität ist beim Gilbert-Syndrom auf ca. 30% des Normalwertes reduziert. Das Gilbert-Syndrom ist „harmlos“, seine Diagnose ist dennoch wichtig um eine Verwechslung mit anderen Leberkrankheiten zu vermeiden [Chowdhury et al., 2009].

Crigler-Najjar-Syndrom Typ 1 und 2

Etwas stärkere Formen der unkonjugierten Hyperbilirubinämie sind die Crigler-Najjar-Syndrome Typ 1 und 2. Diese Formen der Hyperbilirubinämie entstehen aufgrund von Mutationen, Deletionen oder Insertionen innerhalb der fünf Exone, die für die UGT1A1 mRNA kodieren [Wang et al., 2006]. Betreffen die genetischen Läsionen nur das spezifische Exon eins, ist nur die UGT1A1-Aktivität gestört, kommen sie jedoch innerhalb der Exone zwei bis fünf vor, sind alle UGT1A-Isoformen davon abnormal [Chowdhury et al., 2009].

Ein Komplettausfall der UGT1A1-Aktivität führt zum **Crigler-Najjar Syndrom Typ 1**. Aufgrund dieser seltenen genetischen Läsion kommt es bei diesen Personen zu Serumbilirubinspiegeln zwischen 250 und 650 $\mu\text{mol/l}$. Das Criglyer-Najjar Syndrom Typ 1 ist mit Kernikterus (Bilirubinenzephalopathie) assoziiert, außer es erfolgt eine strikte Lichttherapie und eine eventuelle Lebertransplantation [Wang et al., 2006].

Ein teilweiser Ausfall der UGT1A1-Aktivität, welcher durch einen Austausch von Einzelaminosäuren aufgrund einer Punktmutation verursacht wird, führt zum **Crigler-Najjar Syndrom Typ 2** (Serumbilirubinspiegel zwischen 130 und 255 $\mu\text{mol/l}$). Bei diesem Typ ist Kernikterus selten und die Serumbilirubinspiegel können üblicherweise um 25% während einer Behandlung mit UGT1A1-induzierenden Mitteln, wie z.B. Phenobarbitone, reduziert werden [Wang et al., 2006].

2.2.2. Konjugierte Hyperbilirubinämie

Konjugiertes Bilirubin kann sich aufgrund von Lebererkrankungen, wie einer Hepatitis, einer gestörten biliären Ausscheidung oder einer Obstruktion der Gallengänge, im Plasma anhäufen. In all diesen Fällen kommt es zu einer Anhäufung von beidem, konjugierten und unkonjugierten Bilirubin, im Plasma [Chowdhury et al., 2009].

2.2.2.1. Angeborene Krankheiten, die zu konjugierter Hyperbilirubinämie führen

Dubin-Johnson-Syndrom

Das Dubin-Johnson-Syndrom ist eine sehr seltene Krankheit, die autosomal rezessiv vererbt wird. Bei diesen Patienten ist die kanalikuläre Ausscheidung vieler organischer Anionen, unter anderem auch des Bilirubins, defekt. Organische Anionen werden in die Gallenkanälchen über einen ATP-abhängigen Prozess, der durch das Multidrug Resistance-Related Proteins 2 (MRP2) vermittelt wird, transportiert. Aufgrund von unterschiedlichen Mutationen in dem Gen, welches für MRP2 kodiert (einige befinden sich im kritischen ATP-Bindungsereich), ist bei dieser Krankheit die Ausscheidung des Bilirubins in die Galle gestört. Dadurch kommt es zu einer Anhäufung von konjugiertem Bilirubin, welches ca. 50% des Serumbilirubins ausmacht, im Plasma. Zusätzlich ist

diese Krankheit durch eine schwarze Pigmentierung der Leber gekennzeichnet [Chowdhury et al., 2009].

Rotor-Syndrom

Diese Erkrankung ist ebenfalls durch eine Akkumulierung von konjugiertem Bilirubin im Plasma gekennzeichnet. Im Gegensatz zum Dubin-Johnson-Syndrom kommt es jedoch zu keiner Überpigmentierung der Leber. Das Rotor-Syndrom ist eine Leberspeicherungskrankheit bei der die Kapazität der Leberspeicherung um 75-90% reduziert ist. Diese Erkrankung wird autosomal rezessiv vererbt. Seine molekulare Ursache ist bis jetzt noch unklar [Chowdhury et al., 2009].

2.3. Effekte von Bilirubin

2.3.1. Toxizität

Bei schwerer unkonjugierter Hyperbilirubinämie (Neugeborenenengelbsucht und Crigler-Najjar-Syndrom Typ 1) kann es zu Ablagerungen von UCB im Zentralnervensystem (ZNS) kommen, die zu Bilirubin-induzierten neurologischen Schäden (BIND) führen können [Vitek und Ostrow, 2009].

Freies, ungebundenes Bilirubin

In vitro Untersuchungen lassen vermuten, dass hauptsächlich die ungebundene, freie Form des Plasmabilirubins (Bf), welche in Gewebe diffundieren kann und nicht das Gesamtplasma-UCB, mit Neurotoxizität in Zusammenhang steht [Vitek und Ostrow, 2009]. Die Albuminbindung des Bilirubins inhibiert nämlich seine toxischen Effekte *in vitro* und *in vivo* [Chowdhury et al., 2009].

Toxische Effekte

Freies unkonjugiertes Bilirubin weist ein breites Spektrum an Toxizität für viele Zelltypen, insbesondere für neuronale Zellen auf [Wang et al., 2006]. Die toxischen Effekte, die bereits in Zellkultursystemen und Zellhomogenaten nachgewiesen wurden, beinhalten

- die Hemmung der DNA-Synthese in Neuroblastomzellen einer Maus
- die Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung und Unterdrückung der ATPase-Aktivität in den Mitochondrien des Gehirns
- die Hemmung der RNA-, der Proteinsynthese und des Kohlenhydratstoffwechsels im Gehirn von Gunn-Ratten und
- die Unterdrückung der Proteinkinase C und der cAMP-abhängigen Proteinkinaseaktivität im zellfreien System [Chowdhury et al., 2009].

Kernikterus

Gelbe Verfärbungen der Basalganglien werden als Kernikterus (Bilirubinenzephalopathie) bezeichnet. Die Serumalbuminkonzentrationen, der pH-Wert und Substanzen, die Bilirubin von der Albuminbindungsseite verdrängen, spielen eine bedeutende Rolle in der Pathogenese der Bilirubinenzephalopathie [Chowdhury et al., 2009].

2.3.2. Schutzeffekte

Wirkung als Antioxidans

Obwohl Studien über die antioxidative Wirkung des Bilirubins schon vor über 60 Jahren publiziert wurden [Bernhard et al., 1954], war es das Paper von Stocker et al. im Jahr 1987, das die Aufmerksamkeit für die antioxidative Wirkung des Bilirubins wiedererweckt hat. In dieser Studie hemmte Bilirubin die Oxidation von Phosphatidylcholin in multilamellaren Liposomen effizienter als äquimolare Konzentrationen an Vitamin E [Stocker et al., 1987]. Zahlreiche nachfolgende Studien haben die antioxidativen Eigenschaften des Bilirubins, beziehungsweise der Gallenfarbstoffe *in vitro* bestätigt [Bulmer et al., 2007; Mölzer et al., 2012].

In einer Studie von Baranano et al. schützten UCB-Konzentrationen von 10 nmol/l Nervenzellkulturen vor oxidativem Stress, der durch eine 10.000-mal höhere Konzentration an Wasserstoffperoxiden gebildet wurde. Laut den Autoren ist es der Biliverdin-Bilirubin-Redoxzyklus, in dem das Bilirubin stetig durch die Biliverdinreduktase regeneriert und anschließend wiederverwendet wird, der den Schutz von so geringen UCB-Konzentrationen vor erheblich höheren Konzentrationen an Wasserstoffperoxid ermög-

licht [Baranano et al., 2002]. Das Vorhandensein dieses Redoxzyklus ist bis dato jedoch umstritten [Jansen und Daiber, 2012].

Klinische Beobachtungen

Diese experimentellen Erkenntnisse werden durch klinische Beobachtungen gestützt. Es konnte gezeigt werden, dass UCB-Plasmakonzentrationen direkt mit der Antioxidationskapazität des Serums und des Plasmas korrelieren [Vitek et al., 2002]. Bilirubin macht demnach etwa 10% der Gesamt-Antioxidationskapazität beim normalen Erwachsenen aus und trägt noch mehr zur Serum-Antioxidationskapazität beim Neugeborenen bei [Bélanger et al., 1997].

Schutz vor oxidativem Stress

Eine Studie von Bulmer et al. demonstriert, dass Personen mit GS einen höheren zirkulierenden Antioxidationsstatus und eine verbesserte Abwehr von Serumoxidation, als Kontrollpersonen aufweisen. Personen mit GS zeigten eine um 4,6% höhere TEAC (Trolox Equivalent Antioxidative Capacity), eine 17,7% höhere FRAP (ferric reducing ability of plasma) und eine um 13,6% verbesserte Resistenz des Serums gegenüber Oxidation, als Kontrollpersonen [Bulmer et al., 2008]. In den Studien von Maruhashi et al. und Yelisova et al. wiesen Personen mit GS ebenfalls geringere Spiegel an oxidativen Stressmarkern, wie 8-OHdG und eine verlängerte lag-Phase der LDL-Oxidation auf, als die Kontrollpersonen [Maruhashi et al. 2012; Yelisova et al. 2008].

Antiinflammatorische Eigenschaft

Zudem gibt es Hinweise aus der Literatur, dass Bilirubin antientzündliche Eigenschaften besitzt. Deetman et al. fanden heraus, dass Bilirubin invers mit dem Entzündungsmarker hs-CRP in Zusammenhang steht [Deetman et al., 2013]. Epidemiologische Studien zeigen außerdem, dass höhere Bilirubinspiegel zu einem milderen Krankheitsverlauf von entzündlichen Erkrankungen, wie Rheumatoider Arthritis, entzündlichen Darmerkrankungen und Multipler Sklerose führen können [Jangi et al., 2013]. Des Weiteren hatte eine Verabreichung von Bilirubin an adipösen Mäusen, aufgrund seiner Anti-ER-Stress und antiinflammatorischen Eigenschaften, eine Erhöhung der Insulinsensitivität zur Folge [Dong et al., 2014].

Antimutagene Wirkung

Antimutagene Wirkungen des Bilirubins, beziehungsweise der Gallenfarbstoffe, konnten bereits im Ames-Test mit Salmonellen gegenüber vielen Mutagenen, wie z.B. Benzo(a)pyrene nachgewiesen werden [Bulmer et al., 2007; Mölzer et al., 2013]. Zusätzlich zeigen epidemiologische Studien, dass Serumbilirubinkonzentrationen invers mit dem Auftreten von Krebs, im Speziellen Dickdarmkrebs, in Zusammenhang stehen [Zucker et al., 2004; Jiraskova et al., 2012]. Kürzlich erschienene Daten veranschaulichen ebenfalls, dass Tetrapyrrole, wie Protoporphyrin, Urobilin und Stercobilin, in den Kompartimenten in denen sie sich anreichern, und zwar im Verdauungstrakt, zu DNA-Zerstörung und Apoptose von Krebszellen führen [Mölzer et al., 2013].

Schutz vor Atherosklerose

Zahlreiche Studien belegen, dass Serumbilirubinspiegel negativ mit beiden, koronaren und peripheren, atherosklerotischen Erkrankungen korrelieren [Vitek und Schwertner, 2007]. In den Ergebnissen kürzlich erschienener Studien zeigt sich, dass Serumbilirubinkonzentrationen, nach Adjustierung mehrerer Risikofaktoren, invers mit dem koronaren Kalkscore (CACS) als Maß für präklinische Atherosklerose in Zusammenhang stehen [Sung et al., 2013; Tanaka et al., 2009].

2.4. Bilirubin und Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Im Jahr 1994 wurde erstmals in Studien ein inverser Zusammenhang zwischen Serumbilirubinkonzentrationen und dem Risiko für koronare Arterienkrankheit (CAD) festgestellt. In diesen Studien stand eine geringe Gesamtserumbilirubinkonzentration mit einem höheren Risiko für CAD und höhere Serumbilirubinkonzentrationen mit einem geringeren Risiko für CAD in Zusammenhang. Die Ergebnisse zeigten außerdem, dass eine 50%ige Verringerung des Serumbilirubins mit einer 47% höheren Wahrscheinlichkeit eine CAD zu erleiden, assoziiert war [Schwertner et al., 1994]. Ähnliche inverse Zusammenhänge wurden zwischen Serumbilirubinkonzentrationen und der koronaren Herzkrankheit (KHK), der peripheren Verschlusskrankheit (PVK), der Intima-Media-Dicke der Halsschlagader und dem Schlaganfall beobachtet [Schwertner und Vitek, 2008; Perlstein et al., 2008; Dullaart et al., 2012].

Prospektive Studien

Der inverse Zusammenhang zwischen Serumbilirubinkonzentrationen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen (HKEs) wurde in sieben prospektiven Studien herausgefunden [Schwertner und Vitek, 2008]. In einer prospektiven Studie von Vitek et al. wurde eine signifikant geringere 3-Jahres-Inzidenz von koronarer Herzkrankheit (KHK) bei Personen mit Gilbert-Syndrom entdeckt [Vitek et al., 2002]. Ähnliche inverse Zusammenhänge zwischen Serumbilirubin und dem frühen und späten Eintritt von KHK wurden bei Hunt et al. gefunden [Hunt et al., 1996]. Auch in der Framingham-Offspring-Studie, durchgeführt an 4.276 Männern und Frauen wurde herausgefunden, dass höhere Gesamtbilirubinkonzentrationen mit einem geringeren Risiko für Myokardinfarkte, KHKs und jedem HKE-Ereignis bei Männern in Zusammenhang stehen. Diese Zusammenhänge waren bei Frauen nur tendenziell [Djousse et al., 2001].

Metaanalysen

Eine Metaanalyse über elf Studien zeigt, dass Serumbilirubinkonzentrationen invers mit dem Schweregrad der Atherosklerose bei Männern in Zusammenhang stehen. Frauen wurden in diese Studien aufgrund der geringen Anzahl an Studien die Frauen beinhalten, nicht miteinbezogen. Nichtparametrische, Regressions- und stratifizierte Analysen zeigen alle einen inversen dosisabhängigen Zusammenhang zwischen Serumbilirubinkonzentrationen und unterschiedlichen Arten und Schweregraden der HKEs. Basierend auf diesen Studien wurde gezeigt, dass jede Erhöhung des Serumbilirubins um $1,0 \mu\text{mol/l}$ mit einer 6,5%igen Verringerung eine HKE zu erleiden in Zusammenhang steht. Zudem wurde herausgefunden, dass eine Serumbilirubinkonzentration von $10,0 \mu\text{mol/l}$ die Grenze für die Unterscheidung des kardiovaskulären Risikos darstellt [Novotny und Vitek, 2003].

Gilbert-Syndrom und HKEs

Da ungefähr 5-10% der weltweiten Bevölkerung Gilbert-Syndrom (GS) aufweisen, ist es wichtig die Wirkung von leicht erhöhten Serumbilirubinkonzentrationen auf die Entstehung von HKEs zu kennen [Schwertner und Vitek, 2008]. Die erste Studie über das KHK-Risiko bei Personen mit GS wurde von Vitek et al. durchgeführt und sie zeigte,

dass ungefähr 2% der Personen mit GS im Gegensatz zu 12,1% der Personen der Allgemeinbevölkerung an KHK leiden. Zusätzlich wurde eine signifikant geringere Inzidenzrate in einer Nachuntersuchung von drei Jahren bei dieser Personengruppe entdeckt. Hyperbilirubinämie schien bedeutender in der Prävention von KHKs zu sein als eine Erhöhung der HDL-C-Konzentrationen. Diese Ergebnisse liefern wichtige Beweise dafür, dass leicht erhöhte Bilirubinspiegel ($33 \pm 14 \mu\text{mol/l}$) mit einer geringeren Prävalenz von KHKs assoziiert sind und diese auch vor einer zukünftigen Entstehung von Herzerkrankungen schützen können [Vitek et al., 2002].

2.5. Fettstoffwechsel

Die Nahrungsfette, Cholesterin und Triglyceride, sind wasserunlöslich und werden deshalb im Blut in Form von **Lipoproteinen** transportiert. Die Lipoproteine sind so aufgebaut, dass Triglyceride und Cholesterinester den Kern und unverestertes Cholesterin und Phospholipide die Hülle der Lipoproteine bilden. Zusätzlich befinden sich auf der Oberfläche der Lipoproteine Apolipoproteine, die deren Stoffwechsel regulieren [Zyriax und Windler, 2010].

Folgende **Hauptlipoproteinklassen** werden unterschieden:

- Chylomikronen
- Very-Low-Density Lipoproteine (VLDL)
- Low-Density Lipoproteine (LDL)
- High-Density Lipoproteine (HDL) [DGFF, 2012]

Triglyceride und **Cholesterin** werden aus dem Darm in Form von **Chylomikronen** über die Lymphe der Pfortader zugeführt. Ein Großteil der **Triglyceride** wird im Blut **hydrolisiert** und die freigesetzten Fettsäuren in die Muskulatur und das Fettgewebe aufgenommen. Die verbleibenden Restpartikel, die **Chylomikronen-Remnants**, kehren zur Leber zurück [Zyriax und Windler, 2010].

Die Leber sezerniert, teilweise neu synthetisiert, **Cholesterin** und **Triglyceride** in Form von **Very-Low-Density Lipoproteinen (VLDL)** in den Blutkreislauf, wo ein Großteil der Triglyceride wieder hydrolisiert wird. Die VLDL-Remnants werden anschließend in

triglyceridarme aber **cholesterinreiche Low-Density Lipoproteine (LDL)** umgewandelt. Diese LDL-Partikel (ca. 30%) werden vom Gewebe aufgenommen, der Rest (ca. 70%) wird zur Leber zurücktransportiert. Das LDL ist das wesentlich atherogene Lipoprotein [Zyriax und Windler, 2010].

High-Density Lipoproteine (HDL) transportieren **Cholesterin** von den **Geweben** und Arterienwänden **zurück** zur **Leber**. HDL schützt vor Atherosklerose in hohen Konzentrationen. Die Leber speichert das Cholesterin oder scheidet es mit der Galle sowie katabolisiert zu Gallensäuren aus [Zyriax und Windler, 2010].

2.5.1. Plasmalipide und Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Herz-Kreislauf-Erkrankungen (HKE) stellen weltweit die häufigste Krankheits- und Todesursache dar [DGFF, 2012]. Die Risikofaktoren, die den HKEs zugrunde liegen, können in nicht modifizierbare, wie Alter, Geschlecht, Genetik, und in modifizierbare, wie überhöhte Plasmalipidwerte, erhöhter Blutdruck, Diabetes mellitus, Rauchen, körperliche Inaktivität und Übergewicht (vor allem viszerales Fett), eingeteilt werden. Erhöhte Plasmalipidwerte gehören jedoch zu den wichtigsten Ursachen für kardiovaskuläre Erkrankungen [Riesen, 2006].

LDL-Cholesterin und HKE-Risiko

Hypercholesterinämie, bedingt durch die **Vermehrung** von **LDL-Partikel** im Plasma, gilt als gesicherter **Risikofaktor** für die **KHK** [DGFF, 2012].

Cholesterin wird vorwiegend in Form von LDL-Partikel im Blut transportiert. Es gibt einen stark positiven Zusammenhang zwischen Gesamt- bzw. LDL-Cholesterin und dem Risiko für HKEs [Neaton et al., 1992]. Epidemiologische Studien und andere Untersuchungen bestätigen, dass die Reduktion des LDL-Cholesterins einen wesentlichen Faktor in der Prävention von HKEs darstellt [Reiner et al., 2011]. Auch Metaanalysen zeigen eine eindeutige, dosisabhängige Verringerung der HKEs durch Senkung des LDL-Cholesterins. Eine Reduktion des LDL-Cholesterins von 1,0 mmol/l wird mit einer 20-25%igen Senkung der HKE-Mortalität und des nicht-tödlichen Myokardinfarktes assoziiert und eine Senkung des LDL-Cholesterins $\leq 1,8$ mmol/l mit dem geringsten Risiko für ein wiederkehrendes HKE-Ereignis bei sekundärpräventiven Patienten [Bai-

gent et al., 2010]. Aus diesem Grund sollten die Zielwerte der LDL-Cholesterinspiegel bei Hochrisikopatienten $\leq 1,8$ mmol/l oder eine $\geq 50\%$ ige Verringerung des Ausgangs-LDL-Wertes betragen [Perk et al., 2012].

Triglyceride und HKE-Risiko

Ein genereller **Zusammenhang** zwischen erhöhten **Triglyceridkonzentrationen** und der **Entstehung** von **Atherosklerose** ist **schwer belegbar** [DGFF, 2012]. Das koronare Risiko wird durch eine alleinige Hypertriglyceridämie praktisch nicht beeinflusst. Da jedoch das Lipidprofil von Patienten mit mäßig erhöhten Triglyceriden häufig auch durch niedrige HDL-Cholesterin- und höhere small dense LDL-Spiegel charakterisiert ist, kann eine Senkung der Triglyceride die HDL-Cholesterinkonzentrationen erhöhen und das Lipidprofil normalisieren [Zyriax und Windler, 2010].

Die European Society of Cardiology bezeichnet eine Hypertriglyceridämie als einen signifikant unabhängigen Risikofaktor für HKEs, der Zusammenhang scheint jedoch nicht so überzeugend zu sein wie bei einer Hypercholesterinämie. Aufgrund fehlender randomisierter Studien gibt es unzureichend Evidenz um Zielwerte für Triglyceridkonzentrationen bestimmen zu können. Nüchterntriglyceridspiegel $> 1,7$ mmol/l werden zwar als Marker für ein erhöhtes HKE-Risiko angesehen, aber Konzentrationen $\leq 1,7$ mmol/l stellen keinen evidenzbasierten Therapiezielwert dar [Perk et al., 2012].

Die American Heart Association (AHA) betont in ihrer aktuellsten Stellungnahme zum Thema „Triglyceride und HKEs“, dass Plasmatriglyceride nicht direkt atherogen sind, aber einen wichtigen Biomarker für HKEs, aufgrund des Zusammenhanges mit atherogenen Remnant-Partikeln und Apolipoprotein-C3 (Bestandteil von VLDL) darstellen. Plasmatriglyceride liefern demnach, vor allem wenn sie mit einem geringen HDL-C und erhöhten LDL-C kombiniert sind, eine bedeutende Information als Biomarker für das HKE-Risiko. Die AHA definiert in dieser Stellungnahme Nüchterntriglyceridspiegel $< 1,1$ mmol/l als **optimal**, Konzentrationen zwischen **1,1 und $< 1,7$ mmol/l** als **normal**, zwischen **1,7 und $< 2,3$ mmol/l** als **grenzwertig erhöht**, zwischen **2,3 und $< 5,7$ mmol/l** als **hoch** und Triglyceridspiegel $\geq 5,7$ mmol/l als **sehr hoch** [Miller et al., 2011].

HDL-Cholesterin und HKE-Risiko

Sowohl bei Frauen als auch bei Männern werden **niedrige HDL-Konzentrationen** mit einem **höheren Risiko** für die **koronare Herzkrankheit assoziiert** [DGFF, 2012]. Ein niedriger HDL-Cholesterinwert ist demnach ein bedeutender Risikofaktor für koronare Ereignisse und eine Anhebung des HDL-Cholesterins von 1% geht mit einer Reduktion des Herzinfarktrisikos von 2-3% einher [Gordon et al., 1989].

Geringe HDL-Cholesterin-Konzentrationen sind als Risikofaktor für KHK mit einer Hypercholesterinämie (aufgrund erhöhter LDL-Cholesterin-Konzentrationen) vergleichbar. Es gibt jedoch bis dato noch unzureichend Beweise für die Festsetzung eines Therapiezielwertes, obwohl HDL-Cholesterinwerte $< 1,0$ mmol/l bei Männern und $< 1,2$ mmol/l bei Frauen als Marker für ein erhöhtes HKE-Risiko betrachtet werden können [Perk et al., 2012].

2.5.1.1. Therapieziele zur Prävention atherosklerotischer Gefäßerkrankungen

In der nachfolgenden Tabelle sind mögliche Therapieziele zur Prävention atherosklerotischer Gefäßerkrankungen, insbesondere von KHK, und damit die für die Diagnostik wichtigen Blutfettwerte, aufgelistet. Die Höhe des kardiovaskulären Risikos hängt aber auch von zusätzlichen Risikofaktoren bzw. einer bereits bestehenden Atherosklerose ab. Aus diesem Grund kann das globale Risiko für atherosklerotische HKEs unter Berücksichtigung der wesentlichen Risikofaktoren mithilfe des PROCAM- oder Framingham-Algorithmus ermittelt werden [Zyriax und Windler, 2010].

Globales Risiko¹	< 10 %	10-20 %	≥ 20 %
Lipidfraktion	kein weiterer Risikofaktor ²	weitere Risikofaktoren	hochgradige Risikokonstellation ³
Gesamtcholesterin	< 240 mg/dl < 6 mmol/l	< 200 mg/dl < 5 mmol/l	< 160 mg/dl < 4 mmol/l
LDL-Cholesterin	< 160 mg/dl < 4 mmol/l	< 130 mg/dl < 3,5 mmol/l ideal: < 100 mg/dl < 2,5 mmol/l	< 100 mg/dl < 2,5 mmol/l ideal: < 70 mg/dl < 1,8 mmol/l
HDL-Cholesterin	> 40 mg/dl > 1,0 mmol/l	> 40 mg/dl > 1,0 mmol/l	> 40 mg/dl > 1,0 mmol/l
Triglyceride	< 150 mg/dl < 2,0 mmol/l	< 150 mg/dl < 2,0 mmol/l	< 150 mg/dl < 2,0 mmol/l

Tab. 1: Zielwerte für die Behandlung von Fettstoffwechselstörungen

¹ermittelt z.B. mit Hilfe des PROCAM-Algorithmus oder des Framingham-Algorithmus aufgrund von Hypertonie, Rauchen, niedrigem HDL-Cholesterin, familiärer Belastung

²Hypertonus, Rauchen, niedriges HDL-Cholesterin, Lp(a) 25 mg/dl, familiäre Belastung

³Zeichen der Atherosklerose, Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Zustand nach Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke [mod. nach Zyriax und Windler, 2010]

2.6. Bilirubin und Fettstoffwechsel

Da, laut einer Metaanalyse, erhöhte Bilirubinspiegel für 34% des HKE-Schutzes bei Personen mit Gilbert-Syndrom verantwortlich sind [Novotny und Vitek, 2003] und auch die Plasmalipide einen bedeutenden Einfluss auf die Entstehung von HKEs haben, ist es interessant zu untersuchen ob in Verbindung mit höheren Bilirubinkonzentrationen auch ein besseres Lipidprofil vorhanden ist. In den nachfolgenden Kapiteln werden Studien angeführt, die diesen Zusammenhang bereits untersucht haben.

2.6.1. Studien an Personen mit Gilbert-Syndrom

Einige Studien, die das Lipidprofil in Personen mit Gilbert-Syndrom untersucht haben, wurden bereits veröffentlicht. Es werden jedoch nur diejenigen näher beschrieben, welche nach Alter und Geschlecht gematcht sind oder diejenigen, die nur ein Geschlecht untersucht haben.

Eine Fall-Kontrollstudie von Boon et al. zeigt, dass Personen mit GS (n=22) signifikant geringere Gesamtcholesterin- (0,83 mM) und LDL-Cholesterin-Konzentrationen (0,91 mM) als Kontrollpersonen (n=22) aufweisen und, dass diese negativ mit UCB korrelieren [Boon et al., 2012].

In der Studie von Tapan et al. wird berichtet, dass Personen mit GS geringer oxidierte LDL-Konzentrationen als Kontrollpersonen aufweisen und diese stark mit den reduzierten LDL-Konzentrationen und nicht mit Bilirubin korrelieren, was gegen die Bedeutung des Bilirubins als Schutz vor einer LDL-Oxidation *in vivo* spricht [Tapan et al., 2011]. Wenn die oxLDL-Konzentrationen relativ zu den LDL-Konzentrationen betrachtet wurden, waren diese sogar signifikant höher in Personen mit GS [Boon et al., 2012].

In der Studie von Wallner et al. wird eine mögliche hypocholesterolämische Wirkung bei Personen mit GS (n=59) unterstützt, indem gezeigt wird, dass diese signifikant geringere Gesamtcholesterin- (0,41 mM), Triglycerid- (0,2 mM) und LDL-C-Konzentrationen (0,35 mM) als Kontrollpersonen (n=59) aufweisen. Zusätzlich waren die LDL-1 und -2 (medium und small LDL) Partikel signifikant verringert in GS und es war ein Trend zu einem geringeren BMI bei dieser Personengruppe zu erkennen [Wallner et al., 2013].

In einer Studie von Smiderle et al. wurde herausgefunden, dass prämenopausale Frauen mit einem 7/7-TA Polymorphismus, welcher mit Gilbert-Syndrom assoziiert ist, signifikant geringere Gesamtcholesterin- und LDL-C-Konzentrationen aufweisen, als Frauen mit einem 6/7 oder 6/6 Polymorphismus. Interessanterweise war dieser Effekt des 7/7-TA Polymorphismus jedoch nicht bei postmenopausalen Frauen nachweisbar [Smiderle et al., 2011]. Diese Beobachtung spricht für eine wichtige Rolle der Geschlechtshormone in der Regulation des Lipidstatus in Verbindung mit Bilirubin. Tatsächlich sind beide, Östrogen und Bilirubin, Substrate für UGT1A1 und konkurrieren um deren Glucuronidierung [Bulmer et al., 2013].

2.6.2. Klinische Studien

In der Studie von Breimer et al. an einer großen männlichen Kohorte mittleren Alters wurden geringere Konzentrationen an Gesamtcholesterin und höhere Konzentrationen

an HDL-Cholesterin in Verbindung mit höheren Plasmabilirubinspiegeln gebracht [Breimer et al., 1995]. Zahlreiche nachfolgende Studien beschrieben ebenfalls **negative Zusammenhänge** zwischen Bilirubin und **Gesamt-** und **nicht-HDL-Cholesterin**. Außerdem wurde in einigen Studien von einem **positiven Zusammenhang** zwischen Bilirubin und **HDL-Cholesterin** berichtet. Des Weiteren ist auffallend, dass in jeder Studie an gesunden Personen eine **Verringerung der Triglyceride** in Verbindung mit höheren Bilirubinkonzentrationen zu beobachten ist. Diese Erkenntnisse werden durch einen eindeutigen, negativen Zusammenhang zwischen Bilirubin und VLDL-Konzentrationen gestützt. Die meisten dieser Studien zeigen zusätzlich **negative Zusammenhänge** zwischen Bilirubin und den mit Adipositas assoziierten Parametern, wie dem **BMI** und dem **Taillenumfang** [Bulmer et al., 2013].

In einer Studie von Andersson et al. konnte ein Zusammenhang zwischen Gewichtsverlust und zirkulierendem Bilirubin nachgewiesen werden. Nach vier Wochen täglicher Sibutraminverabreichung stiegen die zirkulierenden Bilirubinkonzentrationen der übergewichtigen/adipösen Patienten proportional zum Gewichtsverlust. Dieser Effekt war jedoch deutlicher bei Männern zu beobachten. Gleichzeitig kam es zu einer Verringerung der Triglyceride mit steigenden Bilirubinkonzentrationen. Ob das zirkulierende Bilirubin abhängig vom Gewichtsverlust ist, z.B. aufgrund verringerter freier Radikalproduktion oder Entzündung oder zum Teil dafür verantwortlich, ist noch unklar [Andersson et al., 2009].

2.6.3. Gunn-Ratten Modell

Die Gunn-Ratte ist ein Modell des menschlichen Crigler-Najjar Syndroms Typ 1, welche durch einen Komplettausfall der UGT1A1-Aktivität gekennzeichnet ist. Die Gunn-Ratten erben eine Punktmutation im *UGT1A1*-Gen, welches das UGT1A1 verkürzt und deshalb inaktiviert. Die hepatische Bilirubinglucuronidierung und –ausscheidung ist demnach unterbunden und die zirkulierenden UCB-Konzentrationen können bei diesen Tieren auf 50-200 µmol/l ansteigen [Bulmer et al., 2013].

Vier Studien haben bereits über die zirkulierenden Lipidparameter in Gunn-Ratten berichtet. Die Studien von Fu et al. und Sakamoto et al. zeigen **geringere Gesamtcholesterin** und **nicht-HDL-Cholesterinkonzentrationen** in männlichen Gunn-Ratten im

Vergleich zu Wildtyptieren [Fu et al., 2010; Sakamoto et al., 2007]. In der Studie von Boon et al. wurden ebenfalls **geringere Gesamtcholesterin-**, jedoch auch **HDL-Cholesterinkonzentrationen** und ein **Trend zu geringeren Triglycerid- und LDL-Konzentrationen** in älteren weiblichen Gunn-Ratten entdeckt. Die Hypcholesterolämie in diesen Tieren war sehr auffallend, da sie 1/3 der Gesamtcholesterinkonzentrationen im Vergleich zu heterozygoten oder Wildtyptieren aufwiesen. Diese Erkenntnisse werden um weitere von Wallner et al. ausgedehnt, wo Unterschiede in den Lipoproteinen und Triglyceriden überwiegend in jungen weiblichen Gunn-Ratten, im Gegensatz zu den männlichen zu finden waren, was auf Geschlechtsunterschiede in der Wirkung des Bilirubins hinweist. Des Weiteren war ein geringeres Körpergewicht ebenfalls nur bei den weiblichen Gunn-Ratten versus den Kontrollen zu beobachten [Boon et al., 2012; Wallner et al., 2013].

Die stärker ausgeprägte Wirkung in weiblichen Gunn-Ratten weist auf eine Wechselwirkung zwischen Östrogen, Bilirubin und dem Lipidstoffwechsel hin. Es ist möglich, dass Östrogen mit Bilirubin um die Glucuronidierung durch UGT1A1 konkurriert, wodurch sich die Bilirubinkonzentrationen erhöhen würden, welche wiederum Einfluss auf die Cholesterinhomöostase haben könnten. Andererseits ist es auch möglich, dass sich durch den Wettstreit um die Glucuronidierung durch UGT1A1 die Östrogenkonzentrationen erhöhen, welche ebenfalls Veränderungen im Lipidstatus erklären könnten [Bulmer et al., 2013]. So stehen zum Beispiel die höchsten Östrogenkonzentrationen in prämenopausalen Frauen mit einem reduzierten Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyceriden und einem höherem HDL-Cholesterin in Zusammenhang [Mumford et al., 2010].

2.6.4. Modulation des Lipidstoffwechsels durch Bilirubin

Nachdem bereits teilweise Zusammenhänge zwischen den Bilirubin- und Plasmalipidkonzentrationen gefunden werden konnten, ist es interessant die Mechanismen, die dieser Wechselwirkung zugrunde liegen, zu erforschen. Mögliche Mechanismen, auf die hier kurz eingegangen wird, sind im Review “Bilirubin and beyond: A review of lipid status in Gilbert’s syndrome and its relevance to cardiovascular disease protection” von Bulmer et al., genauer beschrieben.

2.6.4.1. Regulierung der intestinalen Cholesterinsekretion

Da gezeigt werden konnte, dass sowohl Bilirubin, als auch Cholesterin unter bestimmten Bedingungen transintestinal ausgeschieden werden können, lässt das Zusammenwirken dieser beiden Stoffe vermuten, dass die Wechselwirkung zwischen der Bilirubin- und der Cholesterinhomöostase, oder ein Teil davon im Darm stattfindet [Bulmer et al., 2013].

2.6.4.2. Regulierung des Lipidstoffwechsels

Lipoproteinsynthese

Zumal Personen mit Gilbert-Syndrom teilweise signifikant geringere VLDL-, IDL- (Intermediate-Density Lipoproteine) und LDL-Konzentrationen in Verbindung mit verringerten Triglyceriden aufweisen, entstand die Hypothese, dass UCB den intrinsischen Weg der Lipoproteinsynthese beeinflusst. Demnach würde weniger hepatisches VLDL bei dieser Personengruppe gebildet werden, welches wiederum geringere Triglycerid- und Lipoproteinspiegel zur Folge hätte [Bulmer et al., 2013].

Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor

Der Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor (AhR), ein Transkriptionsfaktor der unter anderem für die Metabolisierung von Xenobiotika zuständig ist, ist ebenfalls an der Regulation der Cholesterinbiosynthese beteiligt. So führt eine Aktivierung des AhRs zum Beispiel zu einer verminderten Expression von Genen, die für die Cholesterinsynthese verantwortlich sind. Nachdem herausgefunden wurde, dass auch Bilirubin als endogener Ligand für den AhR fungiert, ist es interessant zu erforschen, ob und über welchen Mechanismus Bilirubin die AhR-abhängige Cholesterinbiosynthese regulieren kann [Bulmer et al., 2013].

2.6.4.3. Regulierung der hepatischen Lipidausscheidung

Erhöhte Bilirubinausscheidung vermindert (entkoppelt) die hepatische Lipidausscheidung

Diese Hypothese besagt, dass die Verbindung von hydrophilen organischen Anionen wie z.B. Bilirubin mit Gallensalzen oder –mizellen die Tendenz oder die Kapazität der Ausscheidung von Phospholipiden und Cholesterin durch die Gallensalze verringert [Bulmer et al., 2013].

Effekte einer verminderten Bilirubinausscheidung auf die hepatische Lipidausscheidung

Wie bereits erwähnt führt eine erhöhte konjugierte Bilirubinausscheidung zu einer Entkopplung der hepatischen Lipidausscheidung. Wie sich im Gegensatz dazu eine Inhibition der Bilirubinkonjugation/-exkretion auf die biliäre Lipidausscheidung auswirken kann, ist im Review von Bulmer et al. detaillierter beschrieben [Bulmer et al., 2013].

2.6.5. Hypothesen

Um bei den 346 Probanden aus dem Kollektiv des „Österreichischen Ernährungsberichtes 2012“ zu untersuchen, ob es einen Zusammenhang zwischen den Bilirubin- und Plasmalipidkonzentrationen gibt, wurden folgende Hypothesen/Nebenhypothesen aufgestellt und getestet:

Hauptypothesen:

- UCB und Gesamtcholesterin: UCB [$\mu\text{mol/l}$] sinkt mit steigendem Plasmacholesterin [mmol/l]
- UCB und LDL-C: UCB [$\mu\text{mol/l}$] sinkt mit steigendem LDL-C [mmol/l]
- UCB und HDL-C: UCB [$\mu\text{mol/l}$] steigt mit steigendem HDL-C [mmol/l]
- UCB und Triglyceride: UCB [$\mu\text{mol/l}$] sinkt mit steigenden Plasmatriglyceriden [mmol/l]
- UCB und Chol/HDL-Quotient: UCB [$\mu\text{mol/l}$] sinkt mit steigendem Chol/HDL-Quotienten
- UCB und LDL/HDL-Quotient: UCB [$\mu\text{mol/l}$] sinkt mit höherem LDL/HDL-Quotienten

- Personen mit Gilbert-Syndrom weisen bessere Werte der Variablen, bezogen auf HKEs auf, als Kontrollpersonen
- Es gibt Unterschiede der Variablen, die mit HKEs in Zusammenhang stehen, zwischen Personen unter und über 10 $\mu\text{mol/l}$ Plasma-UCB

Nebenhypothesen:

- UCB und Alter: UCB [$\mu\text{mol/l}$] nimmt mit steigendem Alter ab
- UCB und BMI: UCB [$\mu\text{mol/l}$] nimmt mit steigendem BMI [kg/m^2] ab

3. Material und Methoden

3.1. Material

Im Rahmen dieser Masterarbeit wurden 346 Plasmaproben, die im Zuge des Österreichischen Ernährungsberichtes 2012 gesammelt wurden, auf den Gehalt des unkonjugierten Bilirubins mittels der HPLC untersucht. Des Weiteren standen zusätzliche Daten, die ebenfalls im Rahmen des Ernährungsberichtes erhoben wurden, von den Probanden zur Verfügung, wie

- der BMI
- der Taillen- und Hüftumfang
- das Lipidprofil (Cholesterin, LDL, HDL, Triglyceride) und
- das Gesamtbilirubin.

3.1.1. Österreichischer Ernährungsbericht

Der österreichische Ernährungsbericht dient der kontinuierlichen Erfassung des Ernährungszustandes der Bevölkerung. Die dafür nötigen Daten werden regelmäßig im Rahmen der Österreichischen Studie zum Ernährungsstatus (ÖSES) erhoben. Das untersuchte Kollektiv entspricht einer Quotenstichprobe einer Querschnittstudie, stratifiziert nach Geschlecht, Altersgruppen und geografischen Regionen (Ost- und Westösterreich). Insgesamt nahmen 1.002 Personen, darunter 188 Mädchen und 199 Buben im Alter von 7 bis 14 Jahren, 251 Frauen und 168 Männer von 18 bis 64 Jahren sowie 133 Seniorinnen und 63 Senioren von 65 bis 80 Jahren, teil [Elmadfa et al., 2012].

Neben den anthropometrischen Messungen (Körpergewicht, Körpergröße, Taillen- und Hüftumfang) wurden erstmalig bei allen Teilnehmern auch laborchemische Analysen von Blut- und Harnproben durchgeführt [Elmadfa et al., 2012].

Anthropometrische Messungen

Die **Körpergröße** wurde mittels eines Stadiometers (Seca 214, Seca Vogel & Halke, Hamburg) auf 0,1 cm genau gemessen.

Die Erhebung des **Körpergewichtes** erfolgte mithilfe einer digitalen Waage (Seca Bella 840, Seca Vogel & Halke, Hamburg) mit einer Messgenauigkeit von 0,1 kg. Die Probanden trugen nur leichte Kleidung und keine Schuhe bei der Messung.

Der **Tailen- und Hüftumfang** wurde mittels eines ergonomisch, stufenlos ausziehba-rem Umfangmessbandes mit einer Messgenauigkeit von 0,1 cm ermittelt. Bei normalgewichtigen Personen wurde der Taillenumfang an der dünnsten Stelle und bei übergewichtigen am Beckenkamm gemessen. Der Hüftumfang wurde an der maximalen Vorwölbung des Gesäßes gemessen.

Der **Body Mass Index** (BMI) wurde aus dem Körpergewicht (kg) dividiert durch das Quadrat der Körpergröße (m^2) berechnet [Elmadfa I et al., 2012].

Laborchemische Methoden

Blutaufbereitung: Die Blutabnahme erfolgte durch medizinisch geschultes Personal mittels Venenpunktion, wozu Röhrchen mit gerinnungshemmender Substanz verwendet wurden. Anschließend wurden die Proben gekühlt und lichtgeschützt ins Labor gebracht, wo die Probenaufbereitung erfolgte. Das Vollblut der Probanden wurde für zehn Minuten bei 3.000 Umdrehungen zentrifugiert. Anschließend wurde das Blutplasma bei -80 °C bis zur Analyse tiefgefroren.

Die Bestimmung des **Lipidprofils (Cholesterin, HDL-, LDL-Cholesterin, Triglyceride)** und des **Gesamtbilirubins** erfolgte mittels eines Vitros 250 Autoanalysers photometrisch im Plasma [Elmadfa I et al., 2012].

3.2. Methoden

Die Konzentration des unkonjugierten Bilirubins wurde mit der HPLC bestimmt.

3.2.1. HPLC (high performance liquid chromatography)

Die HPLC ist ein Verfahren der Säulen-Flüssigkeitschromatographie, bei der die Probenflüssigkeit mittels einer flüssigen Phase (Eluent) unter hohem Druck über die stationäre Phase (Trennsäule) transportiert wird. Die Komponenten passieren die Säule mit unterschiedlicher Geschwindigkeit, jeweils abhängig von der Wechselwirkung zwischen

der mobilen und der stationären Phase. Die zu analysierenden Analyten werden somit getrennt und als diskrete Banden der Detektion zugeführt.

Beschaffenheit der HPLC für die Bilirubindiagnostik

Für die Bilirubindiagnostik wird eine Umkehrphasen-HPLC mit einer unpolaren stationären Phase und einer polaren mobilen Phase verwendet. Folgende Bestandteile der HPLC wurden dafür benötigt:

- C18 Reverse-Phase-Säule (5 µm Partikel, 250 mm x 4,6 mm)
- Vorsäule aus demselben Packmaterial
- UV/VIS-Detektor: Diodenarraydetektor (Scan des Wellenlängenbereiches von 240-650 nm; Bilirubin wird bei 450 nm detektiert)

3.2.2. Probenanalyse

Die Probenanalyse beinhaltet folgende Schritte:

- Herstellung der mobilen Phase (Laufmittel)
- Herstellung einer Stocklösung
- Erstellen von Standardlösungen ausgehend von der Stocklösung
- Probenaufbereitung
- Probenanalyse

Herstellung der mobilen Phase

Für die Herstellung von 1 Liter mobile Phase wird benötigt:

- 24,2 g N-Dioctylamin
- 6,01 g glaziale Essigsäure
- 950 ml HPLC-Methanol
- 50 ml HPLC-Wasser

Durchführung: Für die Herstellung von 2,5 L mobile Phase werden 2 L HPLC-Methanol in eine leere Methanolfflasche vorgelegt. Anschließend werden 375 ml Methanol in einen 500 ml Erlenmeyerkolben eingemessen und rasch 60,5 g Dioctylamin

eingewogen. Der Erlenmeyerkolben muss mit einem Parafilm verschlossen werden, da das Methanol schnell verdampft. Dann werden mit einer Glaspipette 15,03 g Essigsäure in ein Becherglas eingewogen und diese anschließend langsam zum Methanol-Dioctylamin-Gemisch dazugegeben (exotherme Reaktion, weshalb sich der Erlenmeyerkolben etwas erwärmt). Anschließend wird der Inhalt des Erlenmeyerkolbens in die 2,5 L Methanolfflasche transferiert und 125 ml HPLC-Wasser dazugegeben. Die Flasche wird langsam geschwenkt und in ein Ultraschallbad gegeben, bis keine Luftblasen mehr aufsteigen.

Herstellung einer Stammlösung (Standard 1)

Um Kontrollen zu den jeweiligen Proben zu haben und eine Standardgerade erstellen zu können wird eine Stammlösung mit der Konzentration von 500 μM Bilirubin hergestellt.

Berechnung: Die Stammlösung soll in einem Kolbenvolumen von 20 ml eine Konzentration von 500 μM aufweisen. Nach der Formel $n=c \cdot v$ ergibt sich daraus ein Bedarf von 10 μmol Bilirubin. Ein Mol Bilirubin wiegt 584,66 g, dementsprechend wiegen 10 μmol 0,0058466 g. Deshalb werden 5,85 mg Bilirubin für die Einwaage in einen 20 ml Messkolben benötigt.

Durchführung: 5,85 mg von α -Bilirubin (tiefgefroren) werden in einen mit Alufolie umwickelten 20 ml Messkolben eingewogen und mit DMSO (Dimethylsulfoxid) bis zur Marke aufgefüllt. Der Messkolben wird in ein Ultraschallbad gestellt, die Stammlösung anschließend in Cups abgefüllt und bis zur Analyse bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ tiefgefroren.

Erstellen von Standardlösungen

Ausgehend von der Stammlösung (Bilirubinkonzentration 500 μM) können nun Standardlösungen mit unterschiedlichen Konzentrationen erstellt werden. Verdünnt wird die Stammlösung jeweils mit DMSO.

Berechnung am Beispiel S2: Die Ausgangskonzentration des Standard 1 (S1) beträgt 500 μM , die gewünschte Endkonzentration von S2 30 μM . Dies entspricht einer Verdünnung von $500/30 = 1:16,667$. Das Endvolumen soll 1000 μl (1 ml) sein, weshalb

$1000/16,667 = 60 \text{ } \mu\text{l}$ von S1 und $1000-60 = 940 \text{ } \mu\text{l}$ von DMSO benötigt werden. Nach diesem Schema wird auch für die Berechnung der anderen Standards vorgegangen.

Standard	Menge	DMSO	Kolbenvolumen	Konzentration [$\mu\text{mol/l}$]	Verdünnung
S1			20 ml	500	
S2	60 μl von S1	940 μl	1 ml	30	1:16,667
S3	36 μl von S1	964 μl	1 ml	18	1:27,778
S4	30 μl von S1	970 μl	1 ml	15	1:33,334
S5	24 μl von S1	976 μl	1 ml	12	1:41,667
S6	20 μl von S1	980 μl	1 ml	10	1:50
S7	10 μl von S1	990 μl	1 ml	5	1:100
S8	4 μl von S1	996 μl	1 ml	2	1:250

Tab. 2: Standardlösungen

Nach Herstellung der unterschiedlichen Standardlösungen werden diese wie das Plasma behandelt: Es werden jeweils 40 μl der Standards mit 160 μl mobiler Phase vermengt und für 30 Sekunden gevortext. Anschließend werden jeweils 120 μl in die HPLC-Vials überführt und der Analyse zugeführt.

Probenaufbereitung

Die tiefgefrorenen Plasmaproben werden auf Eis und lichtgeschützt (unter Alufolie) aufgetaut. Anschließend werden jeweils 160 μl mobile Phase in Cups vorgelegt, jeweils 40 μl der Plasmaproben dazugegeben und die Proben für 30 Sekunden gevortext. Dann werden die Proben in einer Zentrifuge bei 14.000 Umdrehungen pro Minute für fünf Minuten zentrifugiert und anschließend jeweils 120 μl der Überstände in HPLC-Vials transferiert. Vor der Analyse müssen die Vials bei maximal 4 °C und lichtgeschützt aufbewahrt werden, da ansonsten die Gallenpigmente bereits abgebaut werden. Die hohen Konzentrationen an Methanol und Octylamin in der mobilen Phase fällen Plasma-proteine und lösen die Gallenpigmente in die mobile Phase. Aus diesem Grund ist kein proteingebundenes Bilirubin, sondern nur mehr unkonjugiertes Bilirubin, unkonjugiertes Biliverdin und konjugiertes Bilirubin in der mobilen Phase enthalten.

Probenanalyse

Pro HPLC-Durchgang wurden maximal 30 Proben analysiert. Bei jedem Durchgang wurden als Kontrolle zu den Proben Standard 6 und Standard 7 und eine dreier Bestimmung eines Kontrollplasmas mitanalysiert. Des Weiteren erfolgte jeweils eine dreier Bestimmung einer Probe. Letztere sind wichtig um mithilfe der Standardabweichung die Genauigkeit der Laborarbeit und des HPLC-Gerätes überprüfen zu können.

Durchführung: Die Vials werden in die Steckplätze des Autosamplers platziert. Um die Analyse zu starten wird die gewünschte Sequenz geladen.

Wenn 5% H₂O in der mobilen Phase verwendet wird, sollte das unkonjugierte Bilirubin nach ca. 17 Minuten (drei Peaks für drei Isomere), Biliverdin nach 6 Minuten und konjugiertes Bilirubin nach 3,5 Minuten eluieren.

3.2.3. Auswertung

Am nächsten Tag können die Kontrollen und Proben ausgewertet werden.

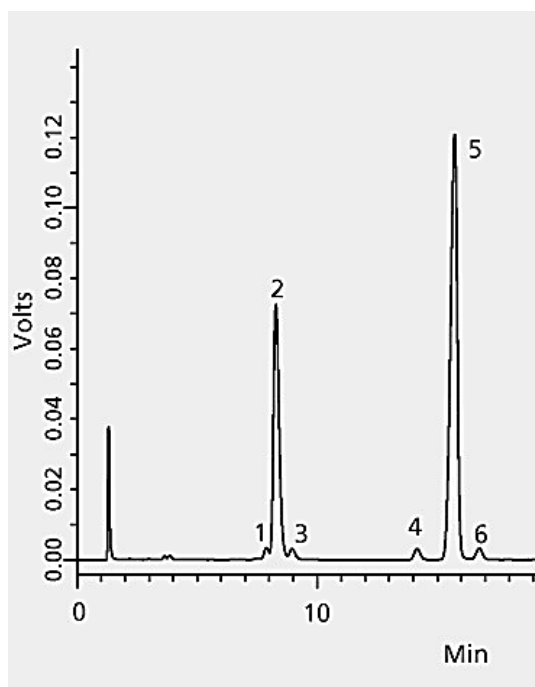


Abb. 3: Chromatogramm von Biliverdin und Bilirubin

Der 2. Peak ist Biliverdin, der 5. Peak Bilirubin IX α , der 4. und 6. Peak die Isomere des Bilirubins, Bilirubin III α und Bilirubin XIII α [mod. nach Sigma-Aldrich, 2013].

Die Areas under the curve (AUCs) von Bilirubin IX α , Bilirubin III α und Bilirubin XIII α werden manuell integriert. Die Gesamtfläche der drei Peaks soll 100% betragen, wobei IX α -Bilirubin > 90% der Fläche ausmachen soll. III α - und XIII α -Bilirubin sollten ca. 4% der Fläche betragen. Die Gesamtfläche dient auch zur Überprüfung der Qualität der Standards. Wenn ein Standard weniger als 92% Gesamtfläche aufweist ist er wahrscheinlich zu alt.

Erstellen der Standardgerade

Die AUCs der Standards 2-8 werden manuell integriert und mit den Flächen und den bekannten Konzentrationen eine Standardgerade im Excel erstellt:

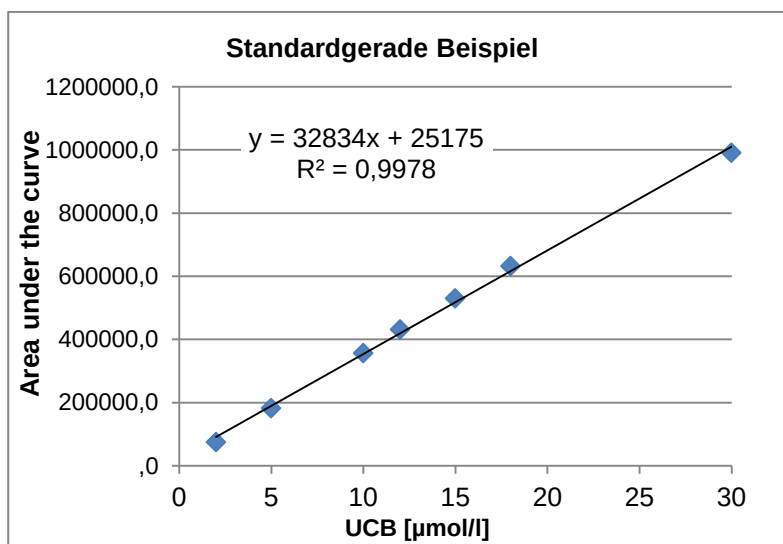


Abb. 4: Standardgerade Beispiel

Standards	Konz. [µmol/l]	AUC	Konz. gegengerechnet
2	30	991177	29,421
3	18	632201	18,488
4	15	529504	15,360
5	12	431008	12,360
6	10	356742	10,098
7	5	182015	4,777
8	2	74272	1,495

Tab. 3: Konzentration der Standards (µmol/l)

Berechnung der UCB-Konzentrationen der Proben/Kontrollen:

Die AUCs aller Proben/Kontrollen werden in die Geradengleichung $y=32834x+25175$ der Standardgerade im Excel eingesetzt und durch Umformen der Gleichung auf x deren UCB-Konzentrationen [$\mu\text{mol/l}$] berechnet.

3.2.4. statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem IBM SPSS Statistics Version 19.

Die Gruppeneinteilung der metrischen Daten erfolgte mittels der Zuweisung zu entsprechenden Kategorien, Tertilen und Quartilen.

Prüfung auf Normalverteilung

Die Prüfung auf Normalverteilung, die auch in jeder Untergruppe erfolgte, wurde mit dem Kolmogorow-Smirnow-Test (KS-Test) getestet.

Testen auf Unterschiede zwischen 2 und mehr als 2 Gruppen

Bei Normalverteilung der Daten wurde zum Testen von Unterschieden zwischen zwei Gruppen der T-Test verwendet, bei Nicht-Normalverteilung der Daten der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test. Zum Testen von Unterschieden zwischen mehr als zwei Gruppen wurde bei normalverteilten Daten die Varianzanalyse (ANOVA) und bei nicht-normalverteilten Daten der Kruskal-Wallis-Test verwendet.

Korrelationen

Die Überprüfung von Korrelationen erfolgte bei normalverteilten Daten mit dem Pearson-Korrelationskoeffizienten und bei nicht-normalverteilten Daten mit dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman.

Das Signifikanzniveau war 95%, signifikante Unterschiede sind mit $p < 0,05$ gekennzeichnet.

4. Ergebnisse

Zusammenhänge zwischen UCB und den Lipidparametern und weiteren metabolischen Parametern wurden als Erstes im Gesamtkollektiv an 346 Personen im Alter von 6-80 Jahren untersucht. Das Gesamtkollektiv setzte sich aus 89 Kindern im Alter von 6-14, 210 Erwachsenen im Alter von 18-64 und 47 Senioren und Seniorinnen im Alter von 65-80 Jahren zusammen. Anschließend wurden die weiblichen Probandinnen (n=165) und männlichen Probanden (n=181) des Gesamtkollektivs getrennt analysiert.

Da sich höhere UCB-Plasmakonzentrationen, vor allem jene die mit Gilbert-Syndrom assoziiert sind ($\geq 17,1 \mu\text{mol/l}$) vorwiegend im Erwachsenenalter manifestieren und die Bedeutung von HKEs auch mit fortschreitendem Alter zunimmt, erfolgte eine zweite Auswertung im Gesamtkollektiv ohne Kinder (n=257). Zusätzlich wurden in diesem eingegrenzten Kollektiv Männer (n=132) und Frauen (n=125) getrennt untersucht.

Die dritte und letzte Auswertung erfolgte an Erwachsenen im Alter von 18-64 Jahren (n=210) ohne Senioren und Seniorinnen, sowie wiederum eine getrennte Analyse der männlichen Probanden (n=106) und weiblichen Probandinnen (n=104).

Da die Ergebnisse der zweiten Auswertung (Erwachsene + Senioren) mit jener der dritten (Erwachsene) vergleichbar ähnlich waren, werden im Folgenden nur die Ergebnisse der ersten und dritten Auswertung angeführt.

Der Ergebnisteil ist demnach nach folgender Aufteilung gegliedert:

- Gesamtkollektiv
- Frauen, gesamt
- Männer, gesamt
- Erwachsene (18-64 J.)
- erwachsene Frauen (18-64 J.)
- erwachsene Männer (18-64 J.)

In jeder dieser Gruppe wurde untersucht ob es **Unterschiede** der UCB-Konzentrationen hinsichtlich

- Alterskategorien
- BMI-Kategorien
- Cholesterin-Quartilen
- LDL-C-Tertilen
- HDL-C-Tertilen (nur bei Erwachsenen angeführt)
- Triglycerid-Tertilen
- Chol/HDL-Tertilen und
- LDL/HDL-Tertilen

gibt.

Zudem werden jeweils **Korrelationen** von UCB mit folgenden metabolischen Parametern

- Alter
- BMI
- Taillenumfang
- Hüftumfang
- Gesamtcholesterin
- LDL-Cholesterin
- HDL-Cholesterin
- Triglyceride
- Chol/HDL-Quotient
- LDL/HDL-Quotient und
- Gesamtbilirubin

bei Vorhandensein einer Signifikanz von $p < 0,05$ sowie einer tendenziellen Signifikanz von $p < 0,1$ angeführt.

4.1. Gesamtkollektiv

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Mittelwerte $\pm$ der Standardabweichung der vorhandenen Variablen des gesamten Stichprobenumfanges (n=346).

Variablen	Mittelwert $\pm$ Stabw
Alter [Jahre]	37,67 $\pm$ 21,56
Body Mass Index [kg/m ²]	23,45 $\pm$ 4,85
Taillenumfang [cm]	79,95 $\pm$ 15,12
Hüftumfang [cm]	95,41 $\pm$ 13,25
HDL-Cholesterin [mmol/l]	1,50 $\pm$ 0,38
LDL-Cholesterin [mmol/l]	3,36 $\pm$ 0,99
Triglyceride [mmol/l]	1,16 $\pm$ 0,68
Cholesterin [mmol/l]	5,40 $\pm$ 1,13
Bilirubin [μ mol/l]	17,71 $\pm$ 7,29
UCB [μ mol/l]	9,66 $\pm$ 5,71
Chol/HDL	3,80 $\pm$ 1,20
LDL/HDL	2,40 $\pm$ 0,97

Tab. 4: Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs (n=346)

UCB-Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit der Alterskategorien

Alter [Jahre]	N	Mittelwert UCB [μ mol/l]
5 - 17	89	10,09 $\pm$ 5,67
18 - 40	92	9,59 $\pm$ 4,44
41 - 64	118	10,05 $\pm$ 6,72
65 - 80	47	8,01 $\pm$ 5,04

**Tab. 5: UCB-Plasmakonzentrationen (MW $\pm$ Stabw) in Abhängigkeit der Alterskategorien:
65-80 < 5-64 Jahre (p < 0,05)**

Tabelle fünf zeigt, dass Senioren des Gesamtkollektivs signifikant geringere UCB-Konzentrationen als die jüngeren Personen (p < 0,05) aufweisen. Die Kinder und Erwachsenen, im Alter von 41-64 Jahren, zeigen durchschnittlich die höchsten UCB-Plasmakonzentrationen.

UCB-Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit der BMI-Kategorien

BMI [kg/m ²]	N	Mittelwert UCB [μmol/l]
15 - 18,5	50	10,28 ± 6,27
18,5 - 25	156	9,44 ± 5,54
25 - 30	73	9,79 ± 5,53
> 30	30	8,25 ± 5,39

Tab. 6: UCB in Abhängigkeit der BMI-Kategorien: $>30 < 15-18,5 \text{ kg/m}^2$ ($p=0,081$); $>30 < 25-30 \text{ kg/m}^2$ ($p=0,052$)

Die letzte BMI-Kategorie ($> 30 \text{ kg/m}^2$) unterscheidet sich hinsichtlich des UCBs grenzwertig signifikant von der ersten ($p=0,081$) und der dritten ($p=0,052$). Das bedeutet, dass Personen mit Adipositas tendenziell geringere UCB-Konzentrationen aufweisen als jene mit Untergewicht und Übergewicht. Es lässt sich nahezu einen Trend erkennen, dass mit steigendem BMI die UCB-Plasmakonzentrationen sinken.

UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Gesamtcholesterins

	Cholesterin [mmol/l]	N	Mittelwert UCB [μmol/l]
Q1:	$\leq 4,60$	90	10,48 ± 5,53
Q2:	4,61 - 5,30	87	10,51 ± 6,41
Q3:	5,31 - 6,10	89	8,83 ± 5,71
Q4:	$\geq 6,11$	80	8,74 ± 4,86

Tab. 7: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Cholesterin-Quartils: $Q1,2 > Q3,4$ ($p < 0,05$)

Beim Gesamtcholesterin unterscheiden sich die ersten beiden Quartile hinsichtlich der UCB-Plasmakonzentration signifikant von den letzten beiden ($p < 0,05$). Die UCB-Konzentrationen werden demnach ab Cholesterinkonzentrationen von 5,31 mmol/l signifikant geringer.

UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des LDL-Cholesterins

	LDL-Cholesterin [mmol/l]	N	Mittelwert UCB [μ mol/l]
T1:	$\leq 2,93$	115	$10,59 \pm 5,50$
T2:	2,94 - 3,70	116	$9,89 \pm 6,73$
T3:	$\geq 3,71$	113	$8,52 \pm 4,53$

Tab. 8: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des LDL-C-Tertils: T1 > T3 ($p < 0,05$)

Auch beim LDL-C-Tertil lässt sich erkennen, dass die UCB-Plasmakonzentrationen mit steigenden LDL-C-Konzentrationen im Gesamtkollektiv sinken. UCB ist signifikant unterschiedlich zwischen dem niedrigsten ($\leq 2,93$ mmol/l) und dem höchsten LDL-C-Tertil ($\geq 3,71$ mmol/l) ($p < 0,05$).

UCB in Abhängigkeit der Triglyceridplasmakonzentrationen

	Triglyceride [mmol/l]	N	Mittelwert UCB [μ mol/l]
T1:	$\leq 0,82$	117	$10,10 \pm 5,22$
T2:	0,83 - 1,25	114	$9,50 \pm 5,97$
T3:	$\geq 1,26$	115	$9,37 \pm 5,94$

Tab. 9: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Triglycerid-Tertils: T1 > T3 ($p=0,095$)

Bei den Triglyceriden lässt sich ebenfalls beobachten, dass mit steigenden Plasmatriglyceridkonzentrationen die UCB-Konzentrationen sinken. Das erste TG-Tertil ($\leq 0,82$ mmol/l) weist tendenziell ($p=0,095$) höheres UCB auf als das letzte ($\geq 1,26$ mmol/l).

UCB in Abhängigkeit des Chol/HDL- und LDL/HDL-Quotienten

	Chol/HDL	N	Mittelwert UCB [$\mu\text{mol/l}$]
T1:	$\leq 3,10$	117	$10,39 \pm 6,20$
T2:	$3,11 - 4,02$	116	$9,39 \pm 4,70$
T3:	$\geq 4,03$	113	$9,18 \pm 6,08$

Tab. 10: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Chol/HDL-Quotienten: T1 > T3 ($p < 0,05$)

	LDL/HDL	N	Mittelwert UCB [$\mu\text{mol/l}$]
T1:	$\leq 1,85$	115	$10,54 \pm 6,23$
T2:	$1,86 - 2,60$	117	$9,37 \pm 4,74$
T3:	$\geq 2,61$	112	$9,10 \pm 6,04$

Tab. 11: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des LDL/HDL-Quotienten: T1 > T3 ($p < 0,05$)

Auch bei den Chol/HDL- und LDL/HDL-Quotienten sinken die UCB-Plasmakonzentrationen mit steigenden Quotientenwerten. UCB ist in beiden Fällen zwischen dem ersten und dritten Tertil signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$).

Korrelationen von UCB mit metabolischen Parametern

Variablen	r	p-Wert
Alter [Jahre]	-0,118	0,028
Taillenumfang [cm]	-0,118	0,040
LDL-Cholesterin [mmol/l]	-0,149	0,006
Triglyceride [mmol/l]	-0,124	0,021
Cholesterin [mmol/l]	-0,153	0,004
Gesamtbilirubin [$\mu\text{mol/l}$]	0,860	0,000
Chol/HDL	-0,124	0,021
LDL/HDL	-0,126	0,020

Tab. 12: Korrelationen von UCB mit weiteren metabolischen Parametern im Gesamtkollektiv

Bei der Auswertung des Gesamtkollektivs finden sich signifikante, aber nicht sehr starke negative Korrelationen von UCB mit dem Alter, Taillenumfang, LDL-Cholesterin, Triglyceriden, Gesamtcholesterin, Chol/HDL- und LDL/HDL-Quotienten und eine er-

wartet starke positive Korrelation mit Gesamtbilirubin. Die entsprechenden Korrelationskoeffizienten und Signifikanzniveaus können Tabelle 12 entnommen werden.

4.2. Weibliche Probandinnen

In der nachfolgenden Tabelle befindet sich die Deskriptive Statistik (MW $\pm$ Stabw) der weiblichen Probandinnen (n=165).

Variablen	Mittelwert $\pm$ Stabw
Alter [Jahre]	37,47 $\pm$ 21,14
Body Mass Index [kg/m ²]	22,70 $\pm$ 4,80
Taillenumfang [cm]	74,84 $\pm$ 13,00
Hüftumfang [cm]	94,48 $\pm$ 12,85
HDL-Cholesterin [mmol/l]	1,63 $\pm$ 0,38
LDL-Cholesterin [mmol/l]	3,28 $\pm$ 0,93
Triglyceride [mmol/l]	1,05 $\pm$ 0,44
Cholesterin [mmol/l]	5,39 $\pm$ 1,05
Bilirubin [μ mol/l]	17,77 $\pm$ 7,93
UCB [μ mol/l]	9,62 $\pm$ 5,81
Chol/HDL	3,46 $\pm$ 0,99
LDL/HDL	2,14 $\pm$ 0,86

Tab. 13: Deskriptive Statistik der weiblichen Probandinnen (n=165)

UCB-Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit der Alterskategorien

Alter [Jahre]	N	Mittelwert UCB [μ mol/l]
5 - 17	40	9,83 $\pm$ 5,42
18 - 40	49	8,69 $\pm$ 4,22
41 - 64	55	10,81 $\pm$ 6,97
65 - 80	21	8,24 $\pm$ 6,13

**Tab. 14: UCB-Plasmakonzentrationen (MW $\pm$ Stabw) in Abhängigkeit der Alterskategorien:
65-80 < 41-64 Jahre (p=0,05)**

Bei den weiblichen Probandinnen weisen die Kinder und Erwachsenen, im Alter von 41-64 Jahren, durchschnittlich die höchsten UCB-Plasmakonzentrationen auf. UCB ist zwischen der dritten und vierten Alterskategorie signifikant (p=0,05) unterschiedlich.

UCB-Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit der BMI-Kategorien

BMI [kg/m ²]	N	Mittelwert UCB [μmol/l]
15 - 18,5	25	10,33 ± 6,17
18,5 - 25	89	9,45 ± 6,09
25 - 30	24	9,27 ± 4,26
> 30	13	8,47 ± 6,29

Tab. 15: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit der BMI-Kategorien

Auch bei den Frauen ist zu erkennen, dass mit steigendem BMI die UCB-Konzentrationen sinken, die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant.

UCB in Abhängigkeit des Gesamtcholesterins

	Cholesterin [mmol/l]	N	Mittelwert UCB [μmol/l]
Q1:	≤ 4,60	40	9,63 ± 5,82
Q2:	4,61 - 5,30	41	10,62 ± 5,55
Q3:	5,31 - 6,10	49	9,48 ± 6,95
Q4:	≥ 6,11	35	8,61 ± 4,15

Tab. 16: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Cholesterin-Quartils: Q4 < Q2 (p=0,071)

Hier weisen jene Frauen mit einem Gesamtcholesterin im Bereich von 4,61-5,30 mmol/l die höchsten UCB-Plasmakonzentrationen auf und diejenigen im höchsten Quartil (≥ 6,11 mmol/l) die geringsten (p=0,071).

UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des LDL-Cholesterins

	LDL-Cholesterin [mmol/l]	N	Mittelwert UCB [μmol/l]
T1:	≤ 2,93	57	9,89 ± 5,70
T2:	2,94 - 3,70	58	10,35 ± 6,96
T3:	≥ 3,71	49	8,53 ± 4,17

Tab. 17: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des LDL-C-Tertils: T3 < T2 (p=0,078)

Bei den weiblichen Probandinnen ist kein eindeutiger Trend erkennbar, dass mit steigenden LDL-C-Konzentrationen die UCB-Konzentrationen sinken. Das letzte LDL-C-Tertil (≥ 3,71 mmol/l) weist jedoch grenzwertig signifikant (p=0,078) geringeres UCB auf als das mittlere (2,94-3,70 mmol/l).

UCB in Abhängigkeit der Triglyceridplasmakonzentrationen

	Triglyceride [mmol/l]	N	Mittelwert UCB [μ mol/l]
T1:	$\leq 0,82$	59	$9,20 \pm 4,60$
T2:	0,83 - 1,25	60	$9,63 \pm 6,86$
T3:	$\geq 1,26$	46	$10,13 \pm 5,79$

Tab. 18: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Triglycerid-Tertils

Bei den Triglyceriden lässt sich nicht beobachten, dass mit steigenden Triglyceridspiegeln die UCB-Plasmakonzentrationen sinken.

UCB in Abhängigkeit des Chol/HDL- und LDL/HDL-Quotienten

	Chol/HDL	N	Mittelwert UCB [μ mol/l]
T1:	$\leq 3,10$	68	$9,77 \pm 6,78$
T2:	3,11 - 4,02	63	$9,95 \pm 5,26$
T3:	$\geq 4,03$	34	$8,69 \pm 4,60$

Tab. 19: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Chol/HDL-Quotienten

	LDL/HDL	N	Mittelwert UCB [μ mol/l]
T1:	$\leq 1,85$	68	$9,81 \pm 6,75$
T2:	1,86 - 2,60	62	$9,98 \pm 5,24$
T3:	$\geq 2,61$	34	$8,70 \pm 4,75$

Tab. 20: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des LDL/HDL-Quotienten

In beiden Fällen, LDL/HDL- und Chol/HDL-Quotient, weist jeweils das höchste Tertil die geringsten UCB-Konzentrationen auf. Die Unterschiede sind nicht signifikant.

Korrelationen von UCB mit metabolischen Parametern

Bei den weiblichen Probandinnen finden sich keine Korrelationen von UCB mit den vorhandenen Variablen, außer eine stark positive mit Gesamtbilirubin ($r = 0,843$; $p = 0,000$).

4.3. Männliche Probanden

Die nachfolgende Tabelle enthält die Deskriptive Statistik (MW $\pm$ Stabw) der männlichen Probanden (n=181).

Variablen	Mittelwert $\pm$ Stabw
Alter [Jahre]	37,85 $\pm$ 21,99
Body Mass Index [kg/m ²]	24,17 $\pm$ 4,81
Taillenumfang [cm]	84,87 $\pm$ 15,43
Hüftumfang [cm]	96,28 $\pm$ 13,59
HDL-Cholesterin [mmol/l]	1,38 $\pm$ 0,33
LDL-Cholesterin [mmol/l]	3,44 $\pm$ 1,03
Triglyceride [mmol/l]	1,27 $\pm$ 0,84
Cholesterin [mmol/l]	5,40 $\pm$ 1,21
Bilirubin [μ mol/l]	17,66 $\pm$ 6,67
UCB [μ mol/l]	9,70 $\pm$ 5,63
Chol/HDL	4,10 $\pm$ 1,30
LDL/HDL	2,63 $\pm$ 1,00

Tab. 21: Deskriptive Statistik der männlichen Probanden (n=181)

UCB-Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit der Alterskategorien

Alter [Jahre]	N	Mittelwert UCB [μ mol/l]
5 - 17	49	10,30 $\pm$ 5,92
18 - 40	43	10,61 $\pm$ 4,50
41 - 64	63	9,39 $\pm$ 6,49
65 - 80	26	7,83 $\pm$ 4,06

**Tab. 22: UCB-Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit der Alterskategorien:
65-80 < 5-40 Jahre ($p < 0,05$); 41-64 < 18-40 Jahre ($p < 0,05$)**

Männliche Senioren weisen signifikant geringere UCB-Konzentrationen auf als die Jungen und die 18-40-Jährigen ($p < 0,05$). Die 18-40-jährigen Männer zeigen zudem signifikant höheres UCB als die 41-64-Jährigen ($p < 0,05$). Die 18-40-jährigen Männer weisen durchschnittlich die höchsten UCB-Konzentrationen auf, welche mit steigendem Alter sinken.

UCB-Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit der BMI-Kategorien

BMI [kg/m ²]	N	Mittelwert UCB [μmol/l]
15 - 18,5	25	10,23 ± 6,49
18,5 - 25	67	9,43 ± 4,76
25 - 30	49	10,05 ± 6,08
> 30	17	8,08 ± 4,78

Tab. 23: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit der BMI-Kategorien

Beim BMI gibt es keine signifikanten Unterschiede, auffallend ist jedoch, dass Männer mit Adipositas (BMI > 30 kg/m²) die geringsten UCB-Konzentrationen aufweisen. Interessanterweise zeigen jene Männer mit Übergewicht (BMI 25-30 kg/m²) etwas höheres UCB als diejenigen mit Normalgewicht (BMI 18,5-25 kg/m²).

UCB in Abhängigkeit des Gesamtcholesterins

	Cholesterin [mmol/l]	N	Mittelwert UCB [μmol/l]
Q1:	≤ 4,60	50	11,16 ± 5,25
Q2:	4,61 - 5,30	46	10,42 ± 7,15
Q3:	5,31 - 6,10	40	8,02 ± 3,59
Q4:	≥ 6,11	45	8,84 ± 5,39

Tab. 24: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Cholesterin-Quartils: Q1 > Q3,4 (p < 0,05)

Beim Gesamtcholesterin ist zu beobachten, dass mit steigenden Plasmacholesterinkonzentrationen die UCB-Konzentrationen sinken, obwohl das letzte Quartil etwas höheres UCB aufweist als das dritte. Männer mit einem Gesamtcholesterin im ersten Quartil (≤ 4,6 mmol/l) zeigen signifikant höhere UCB-Konzentrationen als jene im dritten oder vierten Quartil (p < 0,05).

UCB-Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit des LDL-Cholesterins

	LDL-Cholesterin [mmol/l]	N	Mittelwert UCB [μ mol/l]
T1:	$\leq 2,93$	58	$11,28 \pm 5,25$
T2:	2,94 - 3,70	58	$9,42 \pm 6,52$
T3:	$\geq 3,71$	64	$8,52 \pm 4,83$

Tab. 25: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des LDL-C-Tertils: T1 > T2,3 ($p < 0,05$)

Anhand Tabelle 25 ist gut zu erkennen, dass bei den männlichen Probanden die UCB-Plasmakonzentrationen mit steigenden LDL-C-Konzentrationen sinken. Das erste Tertil weist, im Vergleich zu den anderen beiden, die signifikant höchsten UCB-Spiegel auf ($p < 0,05$).

UCB in Abhängigkeit der Triglyceridplasmakonzentrationen

	Triglyceride [mmol/l]	N	Mittelwert UCB [μ mol/l]
T1:	$\leq 0,82$	58	$11,02 \pm 5,67$
T2:	0,83 - 1,25	54	$9,35 \pm 4,85$
T3:	$\geq 1,26$	69	$8,87 \pm 6,03$

Tab. 26: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Triglycerid-Tertils: T1 > T3 ($p < 0,05$); T1 > T2 ($p=0,095$)

Auch bei den Triglyceriden lässt sich beobachten, dass mit steigenden Triglyceridkonzentrationen UCB sinkt. Das erste Tertil weist signifikant höhere UCB-Konzentrationen auf als das letzte ($p < 0,05$), sowie tendenziell höhere als das zweite ($p=0,095$).

UCB in Abhängigkeit des Chol/HDL- und LDL/HDL-Quotienten

	Chol/HDL	N	Mittelwert UCB [$\mu\text{mol/l}$]
T1:	$\leq 3,10$	49	$11,26 \pm 5,24$
T2:	3,11 - 4,02	53	$8,72 \pm 3,86$
T3:	$\geq 4,03$	79	$9,39 \pm 6,64$

Tab. 27: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Chol/HDL-Quotienten: T1 > T2,3 ($p < 0,05$)

	LDL/HDL	N	Mittelwert UCB [$\mu\text{mol/l}$]
T1:	$\leq 1,85$	47	$11,59 \pm 5,29$
T2:	1,86 - 2,60	55	$8,69 \pm 4,04$
T3:	$\geq 2,61$	78	$9,27 \pm 6,55$

Tab. 28: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des LDL/HDL-Quotienten: T1 > T2,3 ($p < 0,05$)

Bei den Chol/HDL- und LDL/HDL-Quotienten zeigt jeweils das erste Tertil signifikant höhere UCB-Konzentrationen als die anderen beiden ($p < 0,05$). Interessanterweise weisen Männer im mittleren Chol/HDL- und LDL/HDL-Tertil die niedrigsten UCB-Plasmakonzentrationen auf.

Korrelationen von UCB mit metabolischen Parametern

Variablen	r	p-Wert
Alter [Jahre]	-0,198	0,008
LDL-Cholesterin [mmol/l]	-0,202	0,006
Triglyceride [mmol/l]	-0,206	0,005
Cholesterin [mmol/l]	-0,213	0,004
Gesamtbilirubin [$\mu\text{mol/l}$]	0,879	0,000
Chol/HDL	-0,191	0,010
LDL/HDL	-0,177	0,017

Tab. 29: Korrelationen von UCB mit metabolischen Parametern bei den männlichen Probanden

Bei der Auswertung der männlichen Probanden finden sich negative, jedoch schwache Korrelationen von UCB mit dem Alter, LDL-Cholesterin, Triglyceriden, Gesamtcholesterin, Chol/HDL- und LDL/HDL-Quotienten und eine positiv starke mit Gesamtbilirubin.

4.4. Erwachsene (18-64 J.)

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Deskriptive Statistik (MW $\pm$ Stabw) der Erwachsenen im Alter von 18-64 Jahren (n=210).

Variablen	Mittelwert $\pm$ Stabw
Alter [Jahre]	41,56 $\pm$ 13,03
Body Mass Index [kg/m ²]	24,53 $\pm$ 4,12
Taillenumfang [cm]	83,25 $\pm$ 13,22
Hüftumfang [cm]	99,83 $\pm$ 8,81
HDL-Cholesterin [mmol/l]	1,54 $\pm$ 0,40
LDL-Cholesterin [mmol/l]	3,51 $\pm$ 1,00
Triglyceride [mmol/l]	1,25 $\pm$ 0,75
Cholesterin [mmol/l]	5,63 $\pm$ 1,12
Bilirubin [μ mol/l]	17,81 $\pm$ 6,67
UCB [μ mol/l]	9,85 $\pm$ 5,83
Chol/HDL	3,89 $\pm$ 1,30
LDL/HDL	2,46 $\pm$ 1,03

Tab. 30: Deskriptive Statistik der Erwachsenen (18-64 J.)

UCB-Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit der BMI-Kategorien

BMI [kg/m ²]	N	Mittelwert UCB [μ mol/l]
15 - 18,5	6	9,55 $\pm$ 3,87
18,5 - 25	104	9,67 $\pm$ 5,97
25 - 30	51	10,62 $\pm$ 5,83
> 30	17	7,76 $\pm$ 4,52

Tab. 31: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit der BMI-Kategorien: >30 < 25-30 (p < 0,05); >30 < 18,5-25 (p=0,096)

Erwachsene mit Adipositas (BMI > 30 kg/m²) zeigen signifikant geringere UCB-Konzentrationen als jene mit Übergewicht (p < 0,05) und tendenziell geringere (p=0,096) als jene mit Normalgewicht (18,5-25 kg/m²). Interessanterweise weisen die Erwachsenen mit Übergewicht (BMI 25-30 kg/m²) vergleichsweise die höchsten UCB-Konzentrationen auf.

UCB in Abhängigkeit des Gesamtcholesterins

	Cholesterin [mmol/l]	N	Mittelwert UCB [μ mol/l]
Q1:	$\leq 4,60$	38	$11,12 \pm 4,03$
Q2:	4,61 - 5,30	47	$10,86 \pm 7,53$
Q3:	5,31 - 6,10	66	$9,34 \pm 6,23$
Q4:	$\leq 6,11$	59	$8,79 \pm 4,49$

Tab. 32: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Cholesterin-Quartils: Q1 > Q3,4 ($p < 0,05$)

Beim Plasmacholesterin lässt sich anhand Tabelle 32 erkennen, dass bei den Erwachsenen mit steigenden Konzentrationen die UCB-Spiegel sinken. Das erste Quartil weist signifikant höheres UCB auf als die letzten beiden Quartile ($p < 0,05$).

UCB-Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit des LDL-Cholesterins

	LDL-Cholesterin [mmol/l]	N	Mittelwert UCB [μ mol/l]
T1:	$\leq 2,93$	59	$10,73 \pm 4,56$
T2:	2,94 - 3,70	68	$10,29 \pm 7,89$
T3:	$\geq 3,71$	83	$8,86 \pm 4,38$

Tab. 33: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des LDL-C-Tertils: T1 > T3 ($p < 0,05$)

Auch beim LDL-C-Tertil ist zu erkennen, dass mit steigendem LDL-C Plasma-UCB sinkt. Einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des UCBs gibt es zwischen dem ersten und dritten Tertil ($p < 0,05$).

UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des HDL-Cholesterins

	HDL-Cholesterin [mmol/l]	N	Mittelwert UCB [μ mol/l]
T1:	$\leq 1,30$	71	$9,67 \pm 6,18$
T2:	1,31 - 1,60	67	$10,05 \pm 4,59$
T3:	$\geq 1,61$	72	$9,83 \pm 6,52$

Tab. 34: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des HDL-C-Tertils

Beim HDL-Cholesterin war kein Trend zu beobachten.

UCB in Abhängigkeit der Triglyceridplasmakonzentrationen

	Triglyceride [mmol/l]	N	Mittelwert UCB [$\mu\text{mol/l}$]
T1:	$\leq 0,82$	55	$10,30 \pm 4,43$
T2:	$0,83 - 1,25$	77	$10,13 \pm 6,47$
T3:	$\geq 1,26$	78	$9,25 \pm 6,04$

Tab. 35: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Triglycerid-Tertils: T1 > T3 ($p=0,05$)

Ebenso wie bei Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin ist bei den Triglyceriden zu sehen, dass mit steigenden Triglyceridkonzentrationen die UCB-Plasmaspiegel sinken. Das erste Tertil weist signifikant höheres UCB auf als das dritte ($p=0,05$).

UCB in Abhängigkeit des Chol/HDL- und LDL/HDL-Quotienten

	Chol/HDL	N	Mittelwert UCB [$\mu\text{mol/l}$]
T1:	$\leq 3,10$	71	$10,63 \pm 6,35$
T2:	$3,11 - 4,02$	63	$9,48 \pm 4,63$
T3:	$\geq 4,03$	76	$9,42 \pm 6,19$

Tab. 36: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Chol/HDL-Quotienten: T1 > T3 ($p=0,062$)

	LDL/HDL	N	Mittelwert UCB [$\mu\text{mol/l}$]
T1:	$\leq 1,85$	69	$10,73 \pm 6,40$
T2:	$1,86 - 2,60$	65	$9,34 \pm 4,54$
T3:	$\geq 2,61$	76	$9,48 \pm 6,22$

Tab. 37: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des LDL/HDL-Quotienten

Beim Chol/HDL-Quotienten zeigt sich der Trend, dass mit steigendem Quotienten die UCB-Plasmakonzentrationen sinken. UCB ist grenzwertig signifikant unterschiedlich zwischen dem ersten und dritten Tertil ($p=0,062$). Beim LDL/HDL-Quotienten weist ebenfalls das niedrigste Tertil die höchsten UCB-Konzentrationen auf, es sind jedoch keine signifikanten Unterschiede vorhanden.

Korrelationen von UCB mit metabolischen Parametern

Variablen	r	p-Wert
LDL-Cholesterin [mmol/l]	-0,153	0,026
Triglyceride [mmol/l]	-0,178	0,010
Cholesterin [mmol/l]	-0,177	0,010
Gesamtbilirubin [μ mol/l]	0,886	0,000
Chol/HDL	-0,127	0,067
LDL/HDL	-0,122	0,077

Tab. 38: Korrelationen von UCB mit metabolischen Parametern bei den Erwachsenen (18-64 J.)

Bei den Erwachsenen finden sich negative Korrelationen von UCB mit LDL-Cholesterin, Triglyceriden, Gesamtcholesterin, tendenziell negative mit Chol/HDL- und LDL/HDL-Quotienten und eine positive mit Gesamtbilirubin. Alle negativen Korrelationen weisen trotz Signifikanz eine sehr geringe Korrelation auf ($r < 0,2$).

4.5. Weibliche Erwachsene (18-64 J.)

In der nachfolgenden Tabelle befindet sich die Deskriptive Statistik (MW $\pm$ Stabw) der erwachsenen Frauen im Alter von 18-64 Jahren (n=104).

Variablen	Mittelwert $\pm$ Stabw
Alter [Jahre]	40,72 $\pm$ 13,43
Body Mass Index [kg/m ²]	22,96 $\pm$ 3,76
Taillenumfang [cm]	75,36 $\pm$ 9,92
Hüftumfang [cm]	97,09 $\pm$ 9,42
HDL-Cholesterin [mmol/l]	1,73 $\pm$ 0,37
LDL-Cholesterin [mmol/l]	3,34 $\pm$ 0,92
Triglyceride [mmol/l]	1,08 $\pm$ 0,45
Cholesterin [mmol/l]	5,57 $\pm$ 0,99
Bilirubin [μ mol/l]	17,61 $\pm$ 6,82
UCB [μ mol/l]	9,81 $\pm$ 5,91
Chol/HDL	3,35 $\pm$ 0,94
LDL/HDL	2,03 $\pm$ 0,80

Tab. 39: Deskriptive Statistik der erwachsenen Frauen (18-64 J.)

UCB-Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit der BMI-Kategorien

BMI [kg/m ²]	N	Mittelwert UCB [μ mol/l]
15 - 18,5	6	9,55 $\pm$ 3,87
18,5 - 25	67	9,77 $\pm$ 6,59
25 - 30	15	8,86 $\pm$ 3,45
> 30	4	9,68 $\pm$ 3,99

Tab. 40: UCB-Konzentrationen (MW $\pm$ Stabw) in Abhängigkeit der BMI-Kategorien

Beim BMI gibt es bei den weiblichen Erwachsenen keine signifikanten Unterschiede des Plasma-UCBs und es lassen sich auch keine Tendenzen erkennen.

UCB in Abhängigkeit des Gesamtcholesterins

	Cholesterin [mmol/l]	N	Mittelwert UCB [μ mol/l]
Q1:	$\leq 4,60$	17	$10,00 \pm 3,94$
Q2:	4,61 - 5,30	24	$10,55 \pm 5,72$
Q3:	5,31 - 6,10	40	$9,73 \pm 7,43$
Q4:	$\geq 6,11$	23	$9,03 \pm 4,33$

Tab. 41: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Cholesterin-Quartils

Auch zwischen dem Cholesterin-Quartil sind hinsichtlich des UCBs keine Unterschiede vorhanden.

UCB-Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit des LDL-Cholesterins

	LDL-Cholesterin [mmol/l]	N	Mittelwert UCB [μ mol/l]
T1:	$\leq 2,93$	33	$9,56 \pm 4,50$
T2:	2,94 - 3,70	37	$10,77 \pm 7,94$
T3:	$\geq 3,71$	34	$9,01 \pm 4,34$

Tab. 42: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des LDL-C-Tertils

Beim LDL-Cholesterin lässt sich bei den erwachsenen Frauen ebenfalls kein eindeutiger Trend erkennen. Interessanterweise weisen jene Frauen mit einem LDL-C im mittleren Tertil (2,94-3,70 mmol/l) die höchsten UCB-Plasmakonzentrationen auf.

UCB in Abhängigkeit des HDL-Cholesterins

	HDL-Cholesterin [mmol/l]	N	Mittelwert UCB [μ mol/l]
T1:	$\leq 1,30$	13	$8,91 \pm 3,36$
T2:	1,31 - 1,60	33	$10,31 \pm 4,44$
T3:	$\geq 1,61$	58	$9,73 \pm 7,02$

Tab. 43: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des HDLC-Tertils

Beim HDL-Cholesterin ist zu beobachten, dass mit steigenden Konzentrationen die UCB-Plasmaspiegel etwas steigen. Es sind jedoch keine signifikanten Unterschiede vorhanden.

UCB in Abhängigkeit der Triglyceridplasmakonzentrationen

	Triglyceride [mmol/l]	N	Mittelwert UCB [$\mu\text{mol/l}$]
T1:	$\leq 0,82$	32	$9,34 \pm 4,23$
T2:	$0,83 - 1,25$	42	$10,44 \pm 7,35$
T3:	$\geq 1,26$	30	$9,43 \pm 5,23$

Tab. 44: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Triglycerid-Tertils

Bei den Triglyceriden sieht es ähnlich wie bei LDL-Cholesterin aus. Auch hier weisen jene Frauen im mittleren Triglycerid-Tertil die höchsten UCB-Plasmakonzentrationen auf. Es wurden keine Signifikanzen gefunden.

UCB in Abhängigkeit des Chol/HDL- und LDL/HDL-Quotienten

	Chol/HDL	N	Mittelwert UCB [$\mu\text{mol/l}$]
T1:	$\leq 3,10$	49	$9,99 \pm 7,06$
T2:	$3,11 - 4,02$	38	$9,90 \pm 5,26$
T3:	$\geq 4,03$	17	$9,08 \pm 3,23$

Tab. 45: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Chol/HDL-Quotienten

	LDL/HDL	N	Mittelwert UCB [$\mu\text{mol/l}$]
T1:	$\leq 1,85$	49	$9,98 \pm 7,06$
T2:	$1,86 - 2,60$	37	$9,92 \pm 5,21$
T3:	$\geq 2,61$	18	$9,14 \pm 3,54$

Tab. 46: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des LDL/HDL-Quotienten

Anhand der Tabellen 45 und 46 lässt sich zwar eine Tendenz erkennen, dass mit steigenden Chol/HDL- und LDL/HDL-Quotienten die UCB-Konzentrationen sinken, es sind jedoch keine signifikanten Unterschiede vorhanden.

Korrelationen von UCB mit metabolischen Parametern

Bei den erwachsenen Frauen finden sich positive Korrelationen von UCB mit dem Alter ($r = 0,232$; $p < 0,05$) und Gesamtbilirubin ($r = 0,943$; $p = 0,000$).

4.6. Männliche Erwachsene (18-64 J.)

Tabelle 47 enthält die Mittelwerte $\pm$ der Standardabweichung der vorhandenen Variablen der männlichen Erwachsenen (n=106).

Variablen	Mittelwert $\pm$ Stabw
Alter [Jahre]	42,38 $\pm$ 12,64
Body Mass Index [kg/m ²]	26,22 $\pm$ 3,84
Taillenumfang [cm]	91,91 $\pm$ 10,76
Hüftumfang [cm]	102,76 $\pm$ 7,06
HDL-Cholesterin [mmol/l]	1,35 $\pm$ 0,33
LDL-Cholesterin [mmol/l]	3,69 $\pm$ 1,05
Triglyceride [mmol/l]	1,42 $\pm$ 0,93
Cholesterin [mmol/l]	5,69 $\pm$ 1,25
Bilirubin [μ mol/l]	18,01 $\pm$ 6,54
UCB [μ mol/l]	9,88 $\pm$ 5,77
Chol/HDL	4,43 $\pm$ 1,39
LDL/HDL	2,88 $\pm$ 1,06

Tab. 47: Deskriptive Statistik der erwachsenen Männer (18-64 J.)

UCB-Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit der BMI-Kategorien

BMI [kg/m ²]	N	Mittelwert UCB [μ mol/l]
18,5 - 25	37	9,50 $\pm$ 4,72
25 - 30	36	11,35 $\pm$ 6,47
> 30	13	7,16 $\pm$ 4,66

Tab. 48: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit der BMI-Kategorien: $>30 < 25-30 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0,05$)

Einen signifikanten Unterschied des Plasma-UCBs gibt es hier zwischen den BMI-Bereichen $25-30 \text{ kg/m}^2$ und $> 30 \text{ kg/m}^2$. Männliche Erwachsene mit Adipositas ($> 30 \text{ kg/m}^2$) weisen die geringsten UCB-Konzentrationen auf und diejenigen mit Übergewicht ($25-30 \text{ kg/m}^2$) die höchsten ($p < 0,05$).

UCB in Abhängigkeit des Gesamtcholesterins

	Cholesterin [mmol/l]	N	Mittelwert UCB [μ mol/l]
Q1:	$\leq 4,60$	21	$12,03 \pm 3,95$
Q2:	4,61 - 5,30	23	$11,17 \pm 9,17$
Q3:	5,31 - 6,10	26	$8,74 \pm 3,76$
Q4:	$\geq 6,11$	36	$8,63 \pm 4,65$

Tab. 49: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Cholesterin-Quartils: Q1 > Q2,3,4 ($p < 0,05$)

Beim Gesamtcholesterin ist zu erkennen, dass bei den männlichen Erwachsenen mit steigenden Cholesterinkonzentrationen UCB sinkt. Das erste Quartil weist signifikant höhere UCB-Konzentrationen auf als die drei anderen ($p < 0,05$).

UCB-Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit des LDL-Cholesterins

	LDL-Cholesterin [mmol/l]	N	Mittelwert UCB [μ mol/l]
T1:	$\leq 2,93$	26	$12,22 \pm 4,27$
T2:	2,94 - 3,70	31	$9,71 \pm 7,94$
T3:	$\geq 3,71$	49	$8,75 \pm 4,45$

Tab. 50: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des LDL-C-Tertils: T1 > T2,3 ($p < 0,05$)

Auch beim LDL-C-Tertil ist zu beobachten, dass mit steigenden LDL-C-Konzentrationen Plasma-UCB sinkt. Die UCB-Konzentration des ersten Tertils ($\text{LDL} \leq 2,93 \text{ mmol/l}$) unterscheidet sich signifikant von jenen der beiden anderen Tertile ($p < 0,05$).

UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des HDL-Cholesterins

	HDL-Cholesterin [mmol/l]	N	Mittelwert UCB [μ mol/l]
T1:	$\leq 1,30$	58	$9,84 \pm 6,66$
T2:	1,31 - 1,60	34	$9,81 \pm 4,79$
T3:	$\geq 1,61$	14	$10,23 \pm 4,02$

Tab. 51: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des HDL-C-Tertils

Beim HDL-Tertil sind keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des UCB vorhanden.

UCB in Abhängigkeit der Triglyceridplasmakonzentrationen

	Triglyceride [mmol/l]	N	Mittelwert UCB [$\mu\text{mol/l}$]
T1:	$\leq 0,82$	23	$11,64 \pm 4,43$
T2:	0,83 - 1,25	35	$9,75 \pm 5,29$
T3:	$\geq 1,26$	48	$9,14 \pm 6,55$

Tab. 52: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Triglycerid-Tertils: T1 > T3 ($p < 0,05$); T1 > T2 ($p=0,055$)

Ähnlich wie bei Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin lässt sich bei den erwachsenen Männern erkennen, dass mit steigenden Triglyceridspiegeln die UCB-Plasmakonzentrationen sinken. Das erste Tertil weist signifikant höheres UCB auf als das dritte ($p < 0,05$) und tendenziell höheres als das zweite ($p=0,055$).

UCB in Abhängigkeit des Chol/HDL- und LDL/HDL-Quotienten

	Chol/HDL	N	Mittelwert UCB [$\mu\text{mol/l}$]
T1:	$\leq 3,10$	22	$12,05 \pm 4,18$
T2:	3,11 - 4,02	25	$8,83 \pm 3,47$
T3:	$\geq 4,03$	59	$9,52 \pm 6,83$

Tab. 53: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des Chol/HDL-Quotienten: T1 > T2,3 ($p < 0,05$)

	LDL/HDL	N	Mittelwert UCB [$\mu\text{mol/l}$]
T1:	$\leq 1,85$	20	$12,57 \pm 3,96$
T2:	1,86 - 2,60	28	$8,58 \pm 3,41$
T3:	$\geq 2,61$	58	$9,58 \pm 6,87$

Tab. 54: UCB-Konzentrationen in Abhängigkeit des LDL/HDL-Quotienten: T1 > T2,3 ($p < 0,05$)

Bei beiden Quotienten unterscheidet sich jeweils das erste Tertil hinsichtlich des UCBs signifikant von den anderen beiden ($p < 0,05$). Männer mit einem Chol/HDL- und LDL/HDL-Quotienten im mittleren Tertil weisen interessanterweise die geringsten UCB-Plasmakonzentrationen auf, diejenigen mit den niedrigsten Quotientenwerten jedoch die höchsten.

Korrelationen von UCB mit metabolischen Parametern

Variablen	r	p-Wert
Alter [Jahre]	-0,268	0,005
LDL-Cholesterin [mmol/l]	-0,233	0,016
Triglyceride [mmol/l]	-0,284	0,003
Cholesterin [mmol/l]	-0,253	0,009
Gesamtbilirubin [μ mol/l]	0,881	0,000
Chol/HDL	-0,264	0,006
LDL/HDL	-0,255	0,008

Tab. 55: Korrelationen von UCB mit metabolischen Parametern bei den männlichen Erwachsenen

Bei den erwachsenen Männern finden sich negative Korrelationen von UCB mit dem Alter, LDL-Cholesterin, Triglyceriden, Gesamtcholesterin, Chol/HDL- und LDL/HDL-Quotienten und eine positive mit Gesamtbilirubin.

5. Ergebnisse im Vergleich

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der unterschiedlichen Teilgruppen gegenübergestellt und zusammengefasst.

5.1. Teil I

5.1.1. UCB und Alter

Bei dieser Fragestellung ging es darum zu untersuchen ob UCB-Plasmakonzentrationen mit steigendem Alter sinken oder steigen und welche Altersgruppe die höchsten UCB-Konzentrationen aufweist.

Alter [Jahre]	UCB [$\mu\text{mol/l}$]		
	Gesamtkollektiv	Frauen	Männer
5 - 17	10,09 $\pm$ 5,67	9,83 $\pm$ 5,42	10,30 $\pm$ 5,92
18 - 40	9,59 $\pm$ 4,44	8,69 $\pm$ 4,22	10,61 $\pm$ 4,50
41 - 64	10,05 $\pm$ 6,72	10,81 $\pm$ 6,97	9,39 $\pm$ 6,49
65 - 80	8,01 $\pm$ 5,04	8,24 $\pm$ 6,13	7,83 $\pm$ 4,06
Unterschiede	1,2,3 > 4 ($p < 0,05$)	3 > 4 ($p=0,05$)	1,2 > 4 ($p < 0,05$); 2 > 3 ($p < 0,05$)

Tab. 56: UCB-Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit des Alters

Am meisten fällt an Tabelle 56 auf, dass es bei den **Männern** nahezu einen **Trend** gibt, dass mit **steigendem Alter** die **UCB-Plasmakonzentrationen sinken**. Zwischen den Buben und männlichen jungen Erwachsenen (18-40-jährigen) gibt es hinsichtlich des UCBs kaum einen Unterschied, ab einem Alter von 41 Jahren kommt es jedoch zu einer stetigen Verringerung des UCBs, wobei die männlichen Senioren die geringsten UCB-Konzentrationen zeigen. Betrachtet man das **Gesamtkollektiv** ist dieser Trend nicht so eindeutig zu erkennen. Hier weisen die **Kinder** und die **41-64-Jährigen** die höchsten und die **Senioren** die **geringsten UCB-Konzentrationen** auf. Bei den **Frauen** gibt es ebenfalls keinen Trend, sondern hier zeigen die **41-64-Jährigen** die **höchsten UCB-Konzentrationen** und die **18-40-Jährigen** und die **weiblichen Senioren** die **geringsten**.

5.1.2. UCB und BMI

Da es, wie bereits im Kapitel „Bilirubin und Fettstoffwechsel“ beschrieben, Hinweise aus der Literatur gibt, dass höhere Bilirubinkonzentrationen mit einem geringeren Body Mass Index in Zusammenhang stehen, wurde dies bei der vorliegenden Studie ebenfalls untersucht.

BMI [kg/m ²]	UCB [μmol/l]					
	Gesamt-kollektiv	Frauen	Männer	Erwach-sene 18-64 J.	Frauen 18-64 J.	Männer 18-64 J.
15 - 18,5	10,28 ± 6,27	10,33 ± 6,17	10,23 ± 6,49	9,55 ± 3,87	9,55 ± 3,87	
18,5 - 25	9,44 ± 5,54	9,45 ± 6,09	9,43 ± 4,76	9,67 ± 5,97	9,77 ± 6,59	9,50 ± 4,72
25 - 30	9,79 ± 5,53	9,27 ± 4,26	10,05 ± 6,08	10,62 ± 5,83	8,86 ± 3,45	11,35 ± 6,47
> 30	8,25 ± 5,39	8,47 ± 6,29	8,08 ± 4,78	7,76 ± 4,52	9,68 ± 3,99	7,16 ± 4,66
Unterschiede				4 < 3		
	4 < 3 (p=0,052)			(p < 0,05);		4 < 3
	4 < 1 (p=0,081)			4 < 2 (p=0,096)		(p < 0,05)

Tab. 57: UCB-Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit des BMI

Signifikante oder grenzwertig signifikante Unterschiede des UCBs sind vor allem ab einem BMI > 30 kg/m² vorhanden. Beim **Gesamtkollektiv**, den **Erwachsenen** und vor allem den **männlichen Erwachsenen** lässt sich erkennen, dass Personen mit **Adipositas (BMI > 30 kg/m²)** **signifikant geringere UCB-Konzentrationen** aufweisen als jene mit niedrigerem BMI. Des Weiteren ist auffällig, dass bei den **Erwachsenen** und **männlichen Erwachsenen** diejenigen mit **Übergewicht** (BMI zwischen 25-30 kg/m²) die **höchsten UCB-Konzentrationen** zeigen, im **Gegensatz** zu den **Frauen**, die in diesem BMI-Bereich die **geringsten UCB-Konzentrationen** aufweisen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es Tendenzen gibt, dass mit höherem BMI, vor allem > 30 kg/m² die UCB-Plasmakonzentrationen sinken, vor allem bei den männlichen Erwachsenen.

5.1.3. UCB und Gesamtcholesterin

In einigen Studien (in Kapitel 2.6. beschrieben) konnten bereits negative Zusammenhänge zwischen Gesamtcholesterin- und Bilirubinkonzentrationen festgestellt werden, weshalb die UCB-Plasmakonzentrationen in vorliegender Studie zwischen den Cholesterin-Quartilen der unterschiedlichen Datengruppen verglichen wurden.

Cholesterin [mmol/l]	UCB [μ mol/l]					
	Gesamt- kollektiv	Frauen	Männer	Erwach- sene 18-64 J.	Frauen 18-64 J.	Männer 18-64 J.
Q1: $\leq 4,60$	10,48 $\pm$	9,63 $\pm$ 5,82	11,16 $\pm$	11,12 $\pm$	10,00 $\pm$	12,03 $\pm$
	5,53		5,25	4,03	3,94	3,95
Q2: 4,61-5,30	10,51 $\pm$	10,62 $\pm$	10,42 $\pm$	10,86 $\pm$	10,55 $\pm$	11,17 $\pm$
	6,41	5,55	7,15	7,53	5,72	9,17
Q3: 5,31-6,10	8,83 $\pm$ 5,71	9,48 $\pm$ 6,95	8,02 $\pm$	9,34 $\pm$ 6,23	9,73 $\pm$	8,74 $\pm$
			3,59		7,43	3,76
Q4: $\geq 6,11$	8,74 $\pm$ 4,86	8,61 $\pm$ 4,15	8,84 $\pm$	8,79 $\pm$ 4,49	9,03 $\pm$	8,63 $\pm$
			5,39		4,33	4,65
Unterschiede	1,2 > 3,4	2 > 4	1 > 3,4	1 > 3,4		1 > 2,3,4
	(p < 0,05)	(p=0,071)	(p < 0,05)	(p < 0,05)		(p < 0,05)

Tab. 58: UCB-Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit des Gesamtcholesterins

Bei den **Erwachsenen (18-64 J.)** und **männlichen Erwachsenen** ist ein **eindeutiger Trend** erkennbar, dass mit **steigenden Cholesterinplasmakonzentrationen** die **UCB-Konzentrationen sinken**. Bei diesen Datengruppen unterscheidet sich jeweils das erste Cholesterinquartil hinsichtlich des UCBs signifikant vom dritten und vierten. Zu beobachten ist, dass ab **Cholesterinspiegeln** von 5,31 mmol/l die **UCB-Konzentrationen signifikant geringer** werden. Bei den Datengruppen, die nur **Frauen** beinhalten, weist jeweils das **höchste Cholesterinquartil** die **niedrigsten UCB-Konzentrationen** auf. Die **Unterschiede** sind jedoch **nicht** oder nur **grenzwertig signifikant**. Die Daten zeigen daher, dass es nur bei den Männern einen signifikanten Zusammenhang zwischen Bilirubin und Cholesterinstoffwechsel geben dürfte.

5.1.4. UCB und LDL-Cholesterin

Da Cholesterin vorwiegend in Form von LDL im Plasma transportiert wird, sind ebenfalls negative Zusammenhänge zwischen Bilirubin- und LDL-C-Konzentrationen aus der Literatur bekannt. In der nachfolgenden Tabelle sind die UCB-Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit der jeweiligen LDL-C-Tertile dargestellt.

LDL-C [mmol/l]	UCB [μ mol/l]					
	Gesamt- kollektiv	Frauen	Männer	Erwachse- ne 18-64 J.	Frauen 18-64 J.	Männer 18-64 J.
T1: $\leq 2,93$	10,59 $\pm$ 5,50	9,89 $\pm$ 5,70	11,28 $\pm$ 5,25	10,73 $\pm$ 4,56	9,56 $\pm$ 4,50	12,22 $\pm$ 4,27
T2: 2,94 -3,70	9,89 $\pm$ 6,73	10,35 $\pm$ 6,96	9,42 $\pm$ 6,52	10,29 $\pm$ 7,89	10,77 $\pm$ 7,94	9,71 $\pm$ 7,94
T3: $\geq 3,71$	8,52 $\pm$ 4,53	8,53 $\pm$ 4,17	8,52 $\pm$ 4,83	8,86 $\pm$ 4,38	9,01 $\pm$ 4,34	8,75 $\pm$ 4,45
Unterschiede	1 > 3 (p < 0,05)	2 > 3 (p=0,078)	1 > 2,3 (p < 0,05)	1 > 3 (p < 0,05)		1 > 2,3 (p < 0,05)

Tab. 59: UCB-Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit des LDL-Cholesterins

Die UCB-Plasmakonzentrationen sind im **höchsten LDL-C-Tertil ($\geq 3,71$ mmol/l)** bei **allen Datengruppen** am **niedrigsten**. Zusätzlich lässt sich beim **Gesamtkollektiv**, den **Erwachsenen** und den **Männern** ein Trend erkennen, dass mit **steigenden LDL-Plasmakonzentrationen** die **UCB-Konzentrationen sinken**. Bei den **Frauen** ist dieser Trend nicht eindeutig zu sehen, da diejenigen mit einer **LDL-Konzentration** im **mittleren Tertil (2,94-3,70 mmol/l)** die **höchsten UCB-Konzentrationen** aufweisen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei den Männern der eindeutige Trend erkennbar ist, dass mit steigenden LDL-C-Konzentrationen die UCB-Plasmakonzentrationen sinken. Jene Frauen mit den höchsten LDL-Konzentrationen weisen zwar auch die niedrigsten UCB-Konzentrationen auf, ein signifikanter Trend ist bei ihnen jedoch nicht zu sehen.

5.1.5. UCB und HDL-Cholesterin

HDL-C [mmol/l]	UCB [$\mu\text{mol/l}$]		
	Erwachsene 18-64 J.	Frauen 18-64 J.	Männer 18-64 J.
T1: $\leq 1,30$	9,67 $\pm$ 6,18	8,91 $\pm$ 3,36	9,84 $\pm$ 6,66
T2: 1,31 - 1,60	10,05 $\pm$ 4,59	10,31 $\pm$ 4,44	9,81 $\pm$ 4,79
T3: $\geq 1,61$	9,83 $\pm$ 6,52	9,73 $\pm$ 7,02	10,23 $\pm$ 4,02

Tab. 60: UCB-Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit des HDL-Cholesterins

Zwischen den HDL-C-Tertilen sind bei **keiner Datengruppe signifikante Unterschiede** hinsichtlich des UCBs vorhanden.

5.1.6. UCB und Triglyceride

Zusätzlich zu inversen Zusammenhängen zwischen Bilirubin- und Gesamtcholesterin- und LDL-C-Konzentrationen wurde in früheren Studien bereits von negativen Zusammenhängen zwischen Bilirubin- und Triglyceridkonzentrationen berichtet. Die UCB-Plasmakonzentrationen der jeweiligen Triglycerid-Tertile der unterschiedlichen Datengruppen sind in Tabelle 61 angeführt.

Triglyceride [mmol/l]	UCB [$\mu\text{mol/l}$]					
	Gesamt- kollektiv	Frauen	Männer	Erwach- sene 18-64 J.	Frauen 18-64 J.	Männer 18-64 J.
T1: $\leq 0,82$	10,10 $\pm$ 5,22	9,20 $\pm$ 4,60	11,02 $\pm$ 5,67	10,30 $\pm$ 4,43	9,34 $\pm$ 4,23	11,64 $\pm$ 4,43
T2: 0,83 - 1,25	9,50 $\pm$ 5,97	9,63 $\pm$ 6,86	9,35 $\pm$ 4,85	10,13 $\pm$ 6,47	10,44 $\pm$ 7,35	9,75 $\pm$ 5,29
T3: $\geq 1,26$	9,37 $\pm$ 5,94	10,13 $\pm$ 5,79	8,87 $\pm$ 6,03	9,25 $\pm$ 6,04	9,43 $\pm$ 5,23	9,14 $\pm$ 6,55
Unterschiede	1 > 3 (p=0,095)		1 > 3 (p < 0,05); 1 > 2 (p=0,095)	1 > 3 (p=0,05)		1 > 3 (p < 0,05); 1 > 2 (p=0,055)

Tab. 61: UCB-Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit der Triglyceride

Am auffallendsten ist, dass bei **allen Datengruppen, außer** jenen die nur **Frauen** beinhalten, jeweils das **erste Triglycerid-Tertil signifikant** oder **grenzwertig signifikant höhere UCB-Konzentrationen** als das **zweite** und/oder **dritte Tertil** aufweist. Bei diesen Datengruppen ist ein **eindeutiger Trend erkennbar**, dass mit **steigenden Triglyceridspiegeln** die **UCB-Konzentrationen sinken**. Bei den **Frauen** ist dieser **Trend nicht zu beobachten**. Bei den Frauen aller Altersgruppen ist eher ein umgekehrter Trend zu erkennen, dass mit höheren Plasmatriglyceriden auch die UCB-Konzentrationen steigen. Bei den **erwachsenen Frauen** (18-64 J.) weisen jene im **mittleren Triglycerid-Tertil** die **höchsten** und diejenigen im **niedrigsten Tertil** die **geringsten UCB-Konzentrationen** auf, die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei den Datengruppen, die beide Geschlechter

beinhalten, und den Männern der eindeutige Trend erkennbar ist, dass mit steigenden Plasmatriglyceridkonzentrationen die UCB-Konzentrationen sinken.

5.1.7. UCB und Cholesterin/HDL-Quotient

Der Chol/HDL-Quotient gilt als guter Prädiktor für die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen [Labors.at, 2013], weshalb die UCB-Konzentrationen zwischen den jeweiligen Chol/HDL-Tertilen untersucht wurden.

Chol/HDL	UCB [$\mu\text{mol/l}$]					
	Gesamt-kollektiv	Frauen	Männer	Erwachsene 18-64 J.	Frauen 18-64 J.	Männer 18-64 J.
T1: $\leq 3,10$	10,39 $\pm$ 6,20	9,77 $\pm$ 6,78	11,26 $\pm$ 5,24	10,63 $\pm$ 6,35	9,99 $\pm$ 7,06	12,05 $\pm$ 4,18
T2: 3,11 - 4,02	9,39 $\pm$ 4,70	9,95 $\pm$ 5,26	8,72 $\pm$ 3,86	9,48 $\pm$ 4,63	9,90 $\pm$ 5,26	8,83 $\pm$ 3,47
T3: $\geq 4,03$	9,18 $\pm$ 6,08	8,69 $\pm$ 4,60	9,39 $\pm$ 6,64	9,42 $\pm$ 6,19	9,08 $\pm$ 3,23	9,52 $\pm$ 6,83
Unterschiede	1 > 3 (p < 0,05)		1 > 2,3 (p < 0,05)	1 > 3 (p=0,062)		1 > 2,3 (p < 0,05)

Tab. 62: UCB-Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit des Chol/HDL-Quotienten

Signifikante Unterschiede zeigen sich im **Gesamtkollektiv** und den Datengruppen, die nur **Männer** beinhalten, wobei sich jeweils das **erste Chol/HDL-Tertil** hinsichtlich der UCB-Plasmakonzentration von den anderen unterscheidet. Beim **Gesamtkollektiv** und den **Erwachsenen** lässt sich erkennen, dass mit **steigendem Chol/HDL-Quotienten** die **UCB-Konzentrationen sinken**. Bei den **Männern** ist dieser **Trend verstärkt** zu beobachten, da jeweils das niedrigste Tertil die signifikant höchsten UCB-Konzentrationen aufweist. Bei den Frauen ist ein Trend dahingehend zu erkennen.

5.1.8. UCB und LDL/HDL-Quotient

Auch der LDL/HDL-Quotient wird für die Abschätzung des HKE-Risikos herangezogen [Labors.at, 2013], weshalb in der nachfolgenden Tabelle die UCB-Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit der jeweiligen LDL/HDL-Tertile der unterschiedlichen Datengruppen dargestellt sind.

LDL/HDL	UCB [$\mu\text{mol/l}$]					
	Gesamt-kollektiv	Frauen	Männer	Erwachsene 18-64 J.	Frauen 18-64 J.	Männer 18-64 J.
T1: $\leq 1,85$	10,54 $\pm$ 6,23	9,81 $\pm$ 6,75	11,59 $\pm$ 5,29	10,73 $\pm$ 6,40	9,98 $\pm$ 7,06	12,57 $\pm$ 3,96
T2: 1,86 - 2,60	9,37 $\pm$ 4,74	9,98 $\pm$ 5,24	8,69 $\pm$ 4,04	9,34 $\pm$ 4,54	9,92 $\pm$ 5,21	8,58 $\pm$ 3,41
T3: $\geq 2,61$	9,10 $\pm$ 6,04	8,70 $\pm$ 4,75	9,27 $\pm$ 6,55	9,48 $\pm$ 6,22	9,14 $\pm$ 3,54	9,58 $\pm$ 6,87
Unterschiede	1 > 3 (p < 0,05)		1 > 2,3 (p < 0,05)			1 > 2,3 (p < 0,05)

Tab. 63: UCB-Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit des LDL/HDL-Quotienten

Diese **Ergebnisse gleichen** jenen vom **Chol/HDL-Quotienten-Tertil**, mit der Ausnahme, dass hier die **Erwachsenen (18-64 J.) keinen eindeutigen Trend** zeigen, dass mit **steigenden LDL/HDL-Quotientenwerten** die **UCB-Konzentrationen sinken**, was auf die fehlende Signifikanz bei den Frauen zurückzuführen ist.

5.2. Teil II

Der nachfolgende Ergebnisteil enthält teilweise auch die Daten der Erwachsenen + Senioren (≥ 18 J.), bzw. der weiblichen und männlichen, der Kinder (5-17 J.) und der Senioren (65-80 J.). Es werden jedoch jeweils nur jene Datengruppen mit signifikanten Unterschieden angeführt. Die detaillierten Tabellen der einzelnen Auswertungen befinden sich im Anhang.

5.2.1. Unterschied der Variablen zwischen GS und Kontrolle

Bei dieser Auswertung wurde untersucht, ob Personen mit Gilbert-Syndrom ($\geq 17,1 \mu\text{mol/l UCB}$) bessere Werte jener Variablen aufweisen, die mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Zusammenhang stehen, als Kontrollpersonen ohne Gilbert-Syndrom ($< 17,1 \mu\text{mol/l UCB}$).

Variablen	Gesamtkollektiv	Männer	Erwachsene 18-64 J.	Frauen 18-64 J.	Kinder 5-17 J.	Erwachsene + Senioren
	GS/Kontr.	GS/Kontr.	GS/Kontr.	GS/Kontr.	GS/Kontr.	GS/Kontr.
Alter [Jahre]		28,1 / 38,9**				
BMI [kg/m ²]	21,7 / 23,6*	21,7 / 24,4*			17,7 / 19,6**	
Taille [cm]	74,3 / 80,6*	76,3 / 85,8*				
Hüfte [cm]						
HDL-C [mmol/l]						
LDL-C [mmol/l]	3,1 / 3,4*	3,1 / 3,5**	3,2 / 3,6*	2,9 / 3,4*		3,3 / 3,5**
TG [mmol/l]		1,0 / 1,3**				
Chol. [mmol/l]	5,1 / 5,4**	5,0 / 5,4**				
Chol/HDL	3,5 / 3,8*	3,7 / 4,1**	3,4 / 3,9*			3,5 / 4,0*
LDL/HDL	2,1 / 2,4*		2,1 / 2,5*	1,6 / 2,1**		2,1 / 2,5*

Tab. 64: Unterschied der Variablen zwischen GS und Kontrolle

* $p < 0,05$; ** $p = 0,05-0,1$

BMI: Personen mit GS des **Gesamtkollektivs** und die **Männer** weisen einen um ca. **2 kg/m² geringeren BMI** auf als diejenigen ohne Gilbert-Syndrom ($p < 0,05$). Auch Kinder mit UCB-Konzentrationen $\geq 17,1 \mu\text{mol/l}$ zeigen einen um ca. **2 kg/m² verringerten BMI** als diejenigen mit UCB-Konzentrationen $< 17 \mu\text{mol/l}$ ($p=0,052$).

Taillenumfang: Der Taillenumfang ist im **Gesamtkollektiv** um etwa **7 cm** und bei den **Männern** um ca. **10 cm geringer** bei Personen mit GS versus Kontrollpersonen ($p < 0,05$).

LDL-Cholesterin: LDL-Cholesterin ist signifikant geringer bei den GS des **Gesamtkollektivs**, aller **Erwachsenen** und **Frauen**, sowie ist ein Trend bei **Männern** ($p=0,064$) und **Erwachsenen + Senioren** ($p=0,075$) zu sehen. Im Schnitt weisen Personen mit GS um ca. **0,4 mmol/l geringere** LDL-Konzentrationen als Kontrollpersonen auf.

Triglyceride: Ein grenzwertig signifikanter Unterschied der Triglyceride von durchschnittlich **0,3 mmol/l** zeigt sich bei den Männern ($p=0,088$).

Gesamtcholesterin: Das Cholesterin ist mit ca. **0,4 mmol/l** grenzwertig signifikant unterschiedlich zwischen GS und Kontrollen beim **Gesamtkollektiv** ($p=0,053$) und den **männlichen Probanden** ($p=0,091$).

Chol/HDL-Quotient: Dieser Quotient ist im **Gesamtkollektiv**, den **Erwachsenen** und **Erwachsenen + Senioren** signifikant und bei **Männern** grenzwertig signifikant unterschiedlich ($p=0,083$). Der **Unterschied** zwischen GS und Kontrollen beträgt durchschnittlich **0,45 Punkte**.

LDL/HDL-Quotient: Auch dieser Quotient ist bei GS geringer im **Gesamtkollektiv**, den **Erwachsenen** und **Erwachsenen + Senioren** ($p < 0,05$). Bei den **erwachsenen Frauen** ist ein Trend zu verzeichnen ($p=0,083$). Der **Unterschied** beträgt im Schnitt **0,4 Punkte**.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass **signifikante Unterschiede** zwischen **GS** und **Kontrollen** im BMI, Taillenumfang, LDL-Cholesterin, Chol/HDL- und LDL/HDL-Quotienten bestehen.

5.2.2. Unterschied der Variablen zwischen Personen unter und über 10 µmol/l Plasma-UCB

Da die Durchschnittskonzentration des unkonjugierten Bilirubins beim normalen Erwachsenen bei 10 µmol/l liegt, wurde untersucht, ob es einen Unterschied der Variablen, die mit HKEs in Zusammenhang stehen zwischen Personen, die UCB-Konzentrationen über dem Durchschnittswert aufweisen und jenen, die unter dem Durchschnitt liegen, gibt.

Variablen	Gesamtkollektiv	Männer	Erwachsene 18-64 J.	Männer 18-64 J.	Erwachsene + Senioren	Männer ≥ 18 J.	Senioren ≥ 65 J.
[µmol/l]	<10 / ≥10	<10 / ≥10	<10 / ≥10	<10 / ≥10	<10 / ≥10	<10 / ≥10	<10 / ≥10
Alter [Jahre]	34,4 / 39,5*	31,7 / 41,3*		38,7 / 44,5*	44,6 / 48,4**	42,1 / 51,2*	
BMI [kg/m²]							
Taille [cm]	77,7 / 81,1**	82 / 86,5**					91,5 / 96,6**
Hüfte [cm]							
HDL-C [mmol/l]							
LDL-C [mmol/l]	3,2 / 3,4*	3,2 / 3,6*	3,4 / 3,6**	3,5 / 3,8*	3,4 / 3,6*	3,4 / 3,8*	
TG [mmol/l]	1,0 / 1,2*	1,1 / 1,4*	1,1 / 1,4*	1,1 / 1,6*	1,1 / 1,4*	1,2 / 1,6*	
Chol. [mmol/l]	5,2 / 5,5*	5,1 / 5,6*	5,4 / 5,7*	5,4 / 5,9*	5,4 / 5,7*	5,3 / 5,8*	
Chol/HDL	3,6 / 3,9**	3,8 / 4,3*		4,0 / 4,7*	3,7 / 4,1*	4,0 / 4,6*	3,5 / 4,3*
LDL/HDL	2,3 / 2,5**	2,4 / 2,7*		2,6 / 3,0*	2,3 / 2,6*	2,5 / 2,9*	2,1 / 2,8*

Tab. 65: Vergleich der Variablen zwischen < 10 und ≥ 10 µmol/l Plasma-UCB

* p < 0,05; ** p = 0,05-0,1

Signifikante Unterschiede zwischen Personen mit UCB-Konzentrationen ≥ 10 µmol/l und < 10 µmol/l zeigen sich in den **Triglyceriden** (ø 0,3 mmol/l Unterschied) und **Gesamtcholesterin** (ø 0,4 mmol/l), gefolgt von **LDL-Cholesterin** (ø 0,3 mmol/l), **Chol/HDL-** (ø 0,5 Punkte) und **LDL/HDL-Quotienten** (ø 0,4 Punkte). Zudem weisen

Personen mit UCB-Konzentrationen $\geq 10 \mu\text{mol/l}$ auch etwas **geringere Taillenumfänge** auf als jene mit UCB-Werten $< 10 \mu\text{mol/l}$. Anzumerken ist jedoch, dass die Personen, die über dem Durchschnittswert liegen, im Schnitt um ca. sieben Jahre jünger sind. Da, wie bereits im Kapitel 2.5.1. beschrieben, das Alter ein nicht modifizierbarer Risikofaktor für die Entstehung von HKEs ist, kann sich ein jüngeres Alter positiver auf die anderen, ebenfalls mit HKEs assoziierten Variablen auswirken.

Signifikante Unterschiede gibt es bei dieser Auswertung wieder nur bei den **Datengruppen**, die **beide Geschlechter** oder nur **Männer** beinhalten. Bei den **Frauen** zeigen sich **keine signifikanten Unterschiede**.

5.2.3. Korrelationen von UCB mit metabolischen Parametern

In der nachfolgenden Tabelle sind Korrelationen von UCB mit metabolischen Parametern der unterschiedlichen Datengruppen angeführt. Die entsprechenden Korrelationskoeffizienten können den Tabellen im Kapitel vier oder dem Anhang entnommen werden. Signifikante Korrelationen sind mit * markiert, grenzwertig signifikante mit **.

Variablen	Gesamtkollektiv	Männer	Erwachsene 18-64 J.	Frauen 18-64 J.	Männer 18-64 J.	Senioren ≥ 65	Kinder ≤ 17 J.
Alter [Jahre]	*	*		*	*		
BMI [kg/m²]							
Taille [cm]	*						**
Hüfte [cm]							
HDL-C [mmol/l]							
LDL-C [mmol/l]	*	*	*		*		
TG [mmol/l]	*	*	*		*		
Chol. [mmol/l]	*	*	*		*		
Chol/HDL	*	*	**	*	*	**	
LDL/HDL	*	*	**	*	*	**	

Tab. 66: Korrelationen von UCB mit den angeführten Variablen

Alle vorhandenen Korrelationen von UCB mit den angeführten Variablen sind **negativ**, **außer** bei den **erwachsenen Frauen** jene mit dem **Alter** und jeweils die Korrelationen mit **Gesamtbilirubin**. Betrachtet man das **Gesamtkollektiv** zeigen sich **Korrelationen** von UCB mit dem **Alter**, **Taillenumfang**, **LDL-Cholesterin**, **Triglyceriden**, **Gesamtcholesterin** und **Chol/HDL-** und **LDL/HDL-Quotienten**. Bei den Datengruppen, die nur **Männer** beinhalten, sowie den **Erwachsenen + Senioren** (Tabelle im Anhang) und den **Männern ≥ 18 Jahre** (Tabelle im Anhang), sieht es genauso aus, nur, dass es hier keine Korrelation mit dem Taillenumfang gibt.

Bei den **Erwachsenen**, die **beide Geschlechter** beinhalten, zeigen sich negative Korrelationen mit LDL-Cholesterin, Triglyceriden, Gesamtcholesterin und tendenziell negati-

ve mit Chol/HDL- und LDL/HDL-Quotienten ($p=0,067$; $p=0,077$). Bei den **erwachsenen Frauen** findet sich eine positive Korrelation mit dem Alter und negative mit Chol/HDL- und LDL/HDL-Quotienten. Bei den **Senioren** gibt es grenzwertig signifikante Korrelationen mit Chol/HDL- und LDL/HDL-Quotienten ($p=0,076$; $p=0,063$) und bei den **Kindern** eine tendenziell negative Korrelation mit dem Taillenumfang ($p=0,061$).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wiederum nur bei den Datengruppen, die beide Geschlechter oder nur Männer beinhalten, negative Korrelationen von UCB mit dem Alter und den Lipidparametern, außer HDL-Cholesterin, zu finden sind. Bei den erwachsenen Frauen zeigen sich nur negative Korrelationen mit Chol/HDL- und LDL/HDL-Quotienten.

6. Diskussion

Bereits in einigen Studien wurde gezeigt, dass Personen mit höheren Bilirubinkonzentrationen, vor allem diejenigen mit Gilbert-Syndrom ($\geq 17,1 \mu\text{mol/l}$), einen größeren Schutz vor HKEs im Gegensatz zu Personen mit niedrigeren Bilirubinspiegeln aufweisen. Eine Metaanalyse schätzt, dass Bilirubin für ca. 34% der kardioprotektiven Wirkung von diesen Personen verantwortlich ist [Novotny und Vitek, 2003]. HKEs sind jedoch sehr komplex, in deren Entstehung viele Risikofaktoren, modifizierbare, wie z.B. die Plasmalipidwerte sowie nicht modifizierbare, wie z.B. das Alter, involviert sind [Riesen, 2006]. Da die Plasmalipide (Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyceride) zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung von HKEs zählen, war das Ziel dieser Masterarbeit zu untersuchen, ob Personen mit höheren Plasmabilirubinkonzentrationen auch ein besseres Lipidprofil aufweisen, beziehungsweise, ob es einen Zusammenhang zwischen den Parametern gibt.

Die Auswertungen zeigen, dass vor allem bei Männern signifikant negative Zusammenhänge zwischen Bilirubin- und Lipidkonzentrationen (Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyceriden) vorhanden sind. Bereits in vorangegangenen Studien konnten solche negativen Zusammenhänge gefunden werden, jedoch nicht nur ausschließlich bei Männern, sondern bei beiden Geschlechtern.

In einer Studie von Breimer et al. an 7.685 Männern wurden ebenfalls signifikant geringere Gesamtcholesterin-, jedoch auch höhere HDL-Cholesterinkonzentrationen in Verbindung mit höheren Serumbilirubinkonzentrationen beobachtet [Breimer et al., 1995].

Eine weitere Studie an 5.226 Frauen zeigte signifikant geringere Triglyceridkonzentrationen, BMI-Werte und Taillenumfänge sowie höhere HDL-Cholesterinkonzentrationen in Verbindung mit höheren Gesamtbilirubinkonzentrationen [Kwon et al., 2011].

In einer Studie von Boon et al. wurde von signifikant geringeren Gesamtcholesterin- und LDL-C-Konzentrationen und einem Trend zu geringeren Triglyceridkonzentrationen bei 22 Personen mit GS (11 weibliche, 11 männliche), im Vergleich zu Kontrollpersonen berichtet [Boon et al., 2012].

Signifikant geringere Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin- und Triglyceridkonzentrationen und ein Trend zu geringerem BMI war bei weiteren 59 Personen mit GS (38 Männer, 21 Frauen) versus Kontrollpersonen zu sehen [Wallner et al., 2013].

In den letzten beiden angeführten Studien wurde von keinen Unterschieden zwischen den Geschlechtern berichtet. Geschlechtsspezifisch wurden jedoch auch andere Daten publiziert.

Zum Beispiel zeigt eine Studie an Gunn-Ratten, dass Unterschiede in den zirkulierenden Lipoproteinen und Triglyceriden überwiegend in jungen weiblichen Gunn-Ratten im Vergleich zu männlichen zu beobachten waren. Ein geringeres Körpergewicht war ebenfalls nur bei den weiblichen Gunn-Ratten im Vergleich zu den männlichen vorhanden [Wallner et al., 2013].

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde vermutet, dass es eine Wechselwirkung zwischen Östrogen, Bilirubin und dem Lipidstoffwechsel in den weiblichen Gunn-Ratten gibt. Da auch Östrogen von UGT1A1 glucuronidiert wird, ist es möglich, dass Östrogen mit Bilirubin um diese Glucuronidierung konkurriert. Als Folge davon würden sich die Plasmabilirubinkonzentrationen erhöhen, welche wiederum einen Effekt auf die Cholesterinhomöostase haben könnten. Andererseits ist es auch möglich, dass Bilirubin mit Östrogen um die Glucuronidierung konkurriert, wodurch sich die Östrogenspiegel im Plasma erhöhen würden, welche ebenfalls zum Teil Veränderungen im Lipidstoffwechsel erklären könnten [Bulmer et al., 2013]. Zum Beispiel sind die gipfelnden Östrogenspiegel in prämenopausalen Frauen mit einem reduzierten Gesamtcholesterin, LDL-C und Triglyceriden und einem erhöhten HDL-Cholesterin assoziiert [Mumford et al., 2010].

In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass prämenopausale Frauen mit einem 7/7 TA-Wiederholungspolymorphismus (mit Gilbert-Syndrom assoziiert) signifikant geringere Gesamtcholesterin- und LDL-C-Konzentrationen aufweisen, als vergleichsweise Frauen mit einem 6/7 oder 6/6 TA-Polymorphismus. Dieser Effekt war interessanterweise bei postmenopausalen Frauen nicht so offensichtlich, was wiederum für eine Rolle der Geschlechtshormone in der Regulierung des Lipidstatus, in Zusammenarbeit mit Bilirubin, spricht [Smiderle et al., 2011].

In vorliegender Masterarbeit konnten diese Effekte nicht beobachtet werden. Im Gegenteil: Betrachtet man die Altersgruppen in denen Frauen und Männer die höchsten UCB-Konzentrationen aufweisen, so ist dies bei Frauen im Alter von 41-64 Jahren ($\bar{x}$ 10,81 $\mu\text{mol/l}$ UCB vs. 9,39 $\mu\text{mol/l}$ bei Männern) und bei Männern im Alter von 18-40 Jahren ($\bar{x}$ 10,61 $\mu\text{mol/l}$ UCB vs. 8,69 $\mu\text{mol/l}$ bei Frauen). Bei den < 40-Jährigen weisen also im Schnitt die Männer mehr UCB auf als die Frauen und bei den > 40-Jährigen die Frauen durchschnittlich mehr als die Männer. Diese Ergebnisse sind ähnlich wie jene von Madhavan et al., die zeigen, dass bei 4.156 Individuen im Alter von 5-30 Jahren, die Mädchen, außer in der Altersgruppe von 5-10 Jahren, signifikant geringere UCB-Konzentrationen als die männlichen Probanden aufweisen [Madhavan et al., 1997].

Auch in anderen Studien konnten eindeutige Effekte des Bilirubins bei Männern beobachtet werden. Zum Beispiel fanden Andersson et al. heraus, dass nach vierwöchiger Gabe von Sibutramin an übergewichtigen und adipösen Personen deren Bilirubinkonzentration proportional zum Gewichtsverlust stieg. Dieser Effekt war offensichtlicher bei Männern zu sehen [Andersson et al., 2009].

Auch Studien, die den Zusammenhang zwischen Bilirubin und dem Risiko für HKEs untersucht haben, liefern zum Teil ähnliche Ergebnisse. Zum Beispiel fanden Djousse et al. in einer Framingham-Offspring-Studie an 4.276 Männern und Frauen heraus, dass eine höhere Gesamtserumbilirubinkonzentration mit einem geringeren Risiko für Myokardinfarkte, KHKs und jedem HKE-Ereignis bei Männern assoziiert ist [Djousse et al., 2001]. Auch in den Studien von Kronenberg et al. und Endler et al. wurde ein inverser Zusammenhang zwischen Serumbilirubinspiegeln und dem Risiko für KHK nur bei Männern gefunden [Kronenberg et al., 2002; Endler et al., 2003]. Aus diesen Gründen kamen die Autoren Novotny und Vitek in einer Metaanalyse zu dem Schluss, dass die Serumbilirubinkonzentrationen invers mit dem Schweregrad der Atherosklerose bei Männern in Zusammenhang stehen [Novotny und Vitek, 2003].

Der Schutz von erhöhten Bilirubinspiegeln vor der Entstehung von HKEs ist demnach deutlicher bei Männern als bei Frauen zu beobachten [Schwertner und Vitek, 2008].

Nachdem Männer generell ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen als Frauen, kann es sein, dass die positiven Effekte des Bilirubins bei Männern

stärker ausgeprägt, beziehungsweise deutlicher sichtbar sind. Frauen hingegen sind, aufgrund von höheren Östrogen- und antiatherogenen HDL-C-Konzentrationen von Natur aus besser geschützt vor HKEs als Männer [Madhavan et al., 1997].

Ob diese Geschlechtsunterschiede, in Bezug auf die positiven Wirkungen des Bilirubins, wirklich bestehen und wie die zugrunde liegenden Mechanismen aussehen, muss in Zukunft noch genauer erforscht werden.

7. Schlussfolgerung

Eine Metaanalyse schätzt, dass Bilirubin für ca. 34% der kardioprotektiven Wirkung von Personen mit Gilbert-Syndrom verantwortlich ist. Da Atherosklerose, die den HKEs zugrunde liegt, ein multifaktorielles Geschehen ist, ist es wichtig weitere Faktoren, die an dieser Schutzwirkung beteiligt sind, zu erforschen.

Aufgrund präliminärer Studienergebnisse und den Ergebnissen dieser Masterarbeit scheint ein verbessertes Lipidprofil in Zusammenhang mit höheren Bilirubinkonzentrationen zu stehen, was einen weiteren signifikanten Schutz bedeuten würde.

Nachdem negative Zusammenhänge zwischen Bilirubin- und Gesamtcholesterin-, LDL-C- und Plasmatriglyceridkonzentrationen in vorliegender Studie vorwiegend bei Männern im Gegensatz zu Frauen beobachtet werden konnten, scheint ein inverser Zusammenhang zwischen Bilirubin und Lipidstoffwechsel nur bei Männern vorhanden zu sein.

Personen mit GS wiesen um durchschnittlich 0,4 mmol/l geringere Gesamt- und LDL-C-Plasmakonzentrationen und um etwa 0,3 mmol/l geringere Triglyceridkonzentrationen als Kontrollpersonen ohne GS auf.

In einer Metaanalyse über 26 Studien, in der die Wirksamkeit und Sicherheit einer LDL-C-Senkung durch die Verabreichung von Statinen untersucht wurde, konnte eine 10%ige Verringerung der Gesamtsterblichkeit und signifikante Verringerungen der Todesfälle aufgrund von KHKs und anderen Herzerkrankungen pro 1,0 mmol/l LDL-C-Senkung festgestellt werden. Zudem wurde berichtet, dass eine **Senkung** des **LDL-Cholesterins** von **1,0 mmol/l** die **Inzidenz** von **schwerwiegenden vaskulären Ereignissen** (nicht-tödlicher Herzinfarkt, Herztod, Schlaganfall, koronarer Revaskularisationseingriff) um etwa **ein Fünftel reduziert** [Baigent et al., 2010].

Eine zusätzliche **Senkung** des **LDL-Cholesterins** von **0,5 mmol/l** resultierte in einer hoch signifikanten **15%igen Verringerung** von **schwerwiegenden vaskulären Vorfällen** mit Reduktionen der Herztode und nicht-tödlichen Herzinfarkte um 13%, koronaren Revaskularisationen um 19% und ischämischen Schlaganfälle um 16% [Baigent et al., 2010].

In einer weiteren randomisierten Studie, in der ebenfalls die Verabreichung von Statinen untersucht wurde, hatte jede zusätzliche **LDL-C-Senkung** von **0,35 mmol/l** eine **6%ige Verringerung** von **schwerwiegenden vaskulären Ereignissen** zur Folge [Armitage et al., 2010].

Betrachtet man die Ergebnisse der vorliegenden Studie in der Personen mit GS um 0,3-0,5 mmol/l geringere LDL-C-Konzentrationen als Kontrollpersonen aufweisen, könnte der Einfluss des Bilirubins auf den Lipidstoffwechsel einen erheblichen Teil des HKE-Schutzes, der in Zusammenhang mit höheren Bilirubinkonzentrationen in epidemiologischen Studien nachgewiesen wurde, erklären.

Solche Erklärungen könnten zukünftig helfen Strategien zu entwickeln um Plasma-Bilirubinspiegel leicht zu erhöhen und dadurch vor HKEs und anderen nicht übertragbaren Erkrankungen zu schützen.

8. Zusammenfassung

Es ist schon lange bekannt, dass der Gallenfarbstoff Bilirubin, welcher aus dem Abbau von Häm, aus Hämoglobin und anderen Hämproteinen, entsteht, antioxidative Eigenschaften hat und zur Gesamtantioxidationskapazität im Menschen beiträgt. Zusätzlich wurde herausgefunden, dass Personen mit höheren Plasmabilirubinspiegeln, vor allem diejenigen mit Gilbert-Syndrom (GS), einen größeren Schutz vor Herz-Kreislauf-Erkrankungen (HKE) aufweisen.

HKEs sind jedoch sehr komplex, in deren Entstehung viele Risikofaktoren involviert sind. Da die Plasmalipidwerte (Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyceride) einen Hauptrisikofaktor für HKEs darstellen, war das Ziel dieser Masterarbeit zu untersuchen, ob Personen mit höheren Bilirubinspiegeln auch bessere Plasmalipidwerte aufweisen, und ob es generell einen Zusammenhang zwischen den Bilirubin- und Plasmalipidkonzentrationen gibt. Aus diesem Grund wurde bei 346 Probanden des Kollektivs des „Österreichischen Ernährungsberichtes 2012“ im Alter von 6-80 Jahren die Konzentration an unkonjugiertem Bilirubin im Plasma mittels der Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) gemessen.

In Übereinstimmung mit früheren Studienergebnissen konnte bei dieser Auswertung ein negativer Zusammenhang zwischen Bilirubin- und den teilweise atherogenen Plasmalipidkonzentrationen (Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyceriden) festgestellt werden ($p < 0,05$). Dieser Effekt war vergleichsweise deutlicher bei Männern als bei Frauen zu beobachten. Ein Zusammenhang zwischen Bilirubin- und HDL-Cholesterinkonzentrationen wurde nicht gefunden. Es war eine Tendenz eines negativen Zusammenhanges zwischen Bilirubin und dem BMI zu sehen, wenn auch wiederum bei Männern stärker ausgeprägt. Personen mit GS wiesen signifikant geringere BMI-Werte, Taillenumfänge, LDL-C-Konzentrationen, Chol/HDL- und LDL/HDL-Quotienten auf, als Kontrollpersonen ($p < 0,05$). Ein Trend zu geringeren Triglycerid- und Gesamtcholesterinkonzentrationen war ebenfalls bei Personen mit GS versus Kontrolle zu beobachten ($p < 0,1$).

Obwohl die Mechanismen, die den positiven Effekten des Bilirubins zugrunde liegen, noch nicht genau erforscht sind, scheint es, als sei Bilirubin ein „Lipidsenker“ und schützt so vor der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

9. Summary

It is well known that the bile pigment bilirubin, which arises from the breakdown of heme from hemoglobin and other heme proteins, has antioxidant properties and contributes to the total antioxidant capacity in humans. In addition, it was found that individuals with higher plasma bilirubin levels, especially those with Gilbert's syndrome (GS) have a greater protection against cardiovascular diseases (CVDs).

However, CVDs are very complex and many risk factors are involved in its formation. Since plasma lipid levels (cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides) represent a major risk factor for CVDs, the aim of this thesis was to examine whether people with higher plasma bilirubin also show improved plasma lipid values, and whether there is generally a correlation between the bilirubin and plasma lipid concentrations. For this reason, the concentration of unconjugated bilirubin was measured in the plasma of 346 subjects which were recruited for the "Austrian Nutrition Report 2012" aged 6-80.

In accordance with previous studies, this analysis found a negative correlation ($p < 0,05$) between bilirubin and the partially atherogenic plasma lipid concentrations (cholesterol, LDL-cholesterol and triglycerides). This effect was comparatively more clearly observed in men than in women. An association between bilirubin and HDL-cholesterol concentrations was not detected. There was a tendency of a negative relationship between bilirubin and BMI, again more pronounced in men. Subjects with GS exhibited significantly decreased BMI values, waist circumferences, LDL-C concentrations and Chol/HDL and LDL/HDL ratios than control subjects ($p < 0,05$). A trend towards lower triglyceride and total cholesterol concentrations was also observed in persons with GS versus control ($p < 0,1$).

Although the mechanisms underlying the beneficial effects of bilirubin are not in detail explored yet, this thesis suggests that bilirubin is a "lipid-lowering agent" and protects thereby against CVDs.

10. Literaturverzeichnis

Andersson C, Weeke P, Fosbol EL, Brendorp B, Kober L, Coutinho W, Sharma AM, Van Gaal L, Finer N, James WP, et al. Acute effect of weight loss on levels of total bilirubin in obese, cardiovascular high-risk patients: an analysis from the lead-in period of the Sibutramine Cardiovascular Outcome trial. *Metabolism* 2009; 58: 1109–15.

Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, Haynes R, Parish S, Peto R, Collins R. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1658–1669.

Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681.

Baranano DE, Rao M, Ferris CD, Snyder SH. Biliverdin reductase: a major physiologic cytoprotectant. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 16093-8.

Belanger S, Lavoie JC, Chessex P. Influence of bilirubin on the antioxidant capacity of plasma in newborn infants. *Biol Neonate* 1997; 71: 233-8.

Bernhard K, Ritzel G, Steiner KU. Über eine biologische Bedeutung der Gallenfarbstoffe. Bilirubin und Biliverdin als Antioxydantien für das Vitamin A und die essentiellen Fettsäuren. *Helv Chim Acta* 1954; 37: 306-13.

Boon AC, Hawkins CL, Bisht K, Coombes JS, Bakrania B, Wagner KH, Bulmer AC. Reduced circulating oxidized LDL is associated with hypocholesterolemia and enhanced thiol status in Gilbert syndrome. *Free Radic Biol Med* 2012; 52: 2120–7.

Breimer LH, Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG. Serum bilirubin and risk of ischemic heart disease in middle-aged British men. *Clin Chem* 1995; 41: 1504–8.

Bulmer AC, Blanchfield JT, Toth I, Fassett RG, Coombes JS. Improved resistance to serum oxidation in Gilbert's syndrome: a mechanism for cardiovascular protection. *Atherosclerosis* 2008; 199: 390–396.

Bulmer AC, Ried K, Coombes JS, Blanchfield JT, Toth I, Wagner KH. The anti-mutagenic and antioxidant effects of bile pigments in the Ames Salmonella test. *Mutat Res* 2007; 629: 122-32.

Bulmer AC, Verkade HJ, Wagner KH. Bilirubin and beyond: A review of lipid status in Gilbert's syndrome and its relevance to cardiovascular disease protection. *Progress in Lipid Research* 2013; 52: 193-205.

Chowdhury NR, Arias IM, Wolkoff AW, Chowdhury JR. Disorders of bilirubin metabolism. In: *The Liver: Biology and Pathobiology*. Fifth Edition (Arias IM). Wiley Blackwell, 2009; 292-305. doi: 10.1002/9780470747919.ch17

Deetman PE, Bakker SJ, Dullaart RP. High sensitive C-reactive protein and serum amyloid A are inversely related to serum bilirubin: effect-modification by metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 166.

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen in der Ärztlichen Praxis. Stand Jänner 2012. Internet: http://www.lipid-liga.de/cms/index.php?option=com_content&task=view&id=22&Itemid=51 (zugegriffen am 24. November 2013)

Djousse L, Levy D, Cupples LA, Evans JC, D'Agostino RB, Ellison RC. Total serum bilirubin and risk of cardiovascular disease in the Framingham offspring study. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1196–200.

Dong H, Huang H, Yun X, Kim DS, Yue Y, Wu H, Sutter A, Chavin KD, Otterbein LE, Adams DB, et al. Bilirubin Increases Insulin Sensitivity in Leptin-Receptor Deficient and Diet-Induced Obese Mice Through Suppression of ER Stress and Chronic Inflammation. *Endocrinology* 2014 Jan 1: en20131667.

Dullaart RP, Kappelle PJ, de Vries R. Lower carotid intima media thickness is predicted by higher serum bilirubin in both non-diabetic and Type 2 diabetic subjects. *Clin Chim Acta* 2012; 414: 161-5.

Elmadfa I et al. Österreichischer Ernährungsbericht 2012. 1. Auflage, Wien, 2012.

Endler G, Hamwi A, Sunder-Plassmann R, Exner M, Vukovich T, Mannhalter C, Wojta J, Huber K, Wagner O. Is low serum bilirubin an independent risk factor for coronary artery disease in men but not in women? *Clin Chem* 2003; 49: 1201-4.

Fu YY, Kang KJ, Ahn JM, Kim HR, Na KY, Chae DW, Kim S, Chin HJ. Hyperbilirubinemia reduces the streptozotocin-induced pancreatic damage through attenuating the oxidative stress in the Gunn rat. *Tohoku J Exp Med* 2010; 222: 265-73.

Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, Jacobs DR Jr, Bangdiwala S, Tyroler HA. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15.

Hunt SC, Wu LL, Hopkins PN, Williams RR. Evidence for a major gene elevating serum bilirubin concentration in Utah pedigrees. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 912-7.

Jangi S, Otterbein L, Robson S. The molecular basis for the immunomodulatory activities of unconjugated bilirubin. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45: 2843-51.

Jansen T und Daiber A. Direct Antioxidant Properties of Bilirubin and Biliverdin. Is there a Role for Biliverdin Reductase? *Front Pharmacol* 2012; 3: 30.

Jirásková A, Novotný J, Novotný L, Vodicka P, Pardini B, Naccarati A, Schwertner HA, Hubáček JA, Puncochářová L, Šmerhovský Z, Vitek L. Association of serum bilirubin and promoter variations in HMOX1 and UGT1A1 genes with sporadic colorectal cancer. *Int J Cancer* 2012; 131: 1549-55.

Kronenberg F, Coon H, Gutin A, Abkevich V, Samuels ME, Ballinger DG, Hopkins PN, Hunt SC. A genome scan for loci influencing anti-atherogenic serum bilirubin levels. *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 539-46.

Kwon KM, Kam JH, Kim MY, Kim MY, Chung CH, Kim JK, Linton JA, Eom A, Koh SB, Kang HT. Inverse association between total bilirubin and metabolic syndrome in rural Korean women. *J Womens Health (Larchmt)* 2011; 20: 963–9.

Labors.at. Parameterinformation: Cholesterin-Quotient. Stand: 5. Sept. 2013. Internet: <http://www.labors.at/cocoon/ddext/?id=1005&local=0> (zugegriffen am 25. Nov. 2013).

Labors.at. Parameterinformation: Cholesterinquotient. Stand: 5. Sept. 2013. Internet: <http://www.labors.at/cocoon/ddext/?id=890&local=0> (zugegriffen am 25. Nov. 2013).

Madhavan M, Wattigney WA, Srinivasan SR, Berenson GS. Serum bilirubin distribution and its relation to cardiovascular risk in children and young adults. *Atherosclerosis* 1997; 131: 107-113.

Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, Idei N, Mikami S, Iwamoto Y, Kajikawa M, Matsumoto T, Kihara Y, Chayama K, et al. Hyperbilirubinemia, augmentation of endothelial function, and decrease in oxidative stress in Gilbert syndrome. *Circulation* 2012; 126: 598-603.

Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, Goldberg AC, Howard WJ, Jacobson MS, Kris-Etherton PM, et al. Triglycerides and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 2292-2333. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182160726

Mölzer C, Huber H, Diem K, Wallner M, Bulmer AC, Wagner KH. Extracellular and intracellular anti-mutagenic effects of bile pigments in the Salmonella typhimurium reverse mutation assay. *Toxicol In Vitro* 2013; 27: 433-7.

Mölzer C, Huber H, Steyrer A, Ziesel G, Ertl A, Plavotic A, Wallner M, Bulmer AC, Wagner KH. In vitro antioxidant capacity and antigenotoxic properties of protoporphyrin and structurally related tetrapyrroles. *Free Radic Res* 2012; 46: 1369-77.

Mölzer C, Pfleger B, Putz E, Roßmann A, Schwarz U, Wallner M, Bulmer AC, Wagner KH. In vitro DNA-damaging effects of intestinal and related tetrapyrroles in human cancer cells. *Exp Cell Res* 2013; 319: 536-45.

Mumford SL, Schisterman EF, Siega-Riz AM, Browne RW, Gaskins AJ, Trevisan M, Steiner AZ, Daniels JL, Zhang C, et al. A longitudinal study of serum lipoproteins in relation to endogenous reproductive hormones during the menstrual cycle: findings from the BioCycle study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: E80–5.

Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, Shih J, Stamler J, Wentworth D. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1490–1500.

Novotny L, Vitek L. Inverse relationship between serum bilirubin and atherosclerosis in men. A meta-analysis of published studies. *Exp Biol Med* 2003; 228: 568–71.

Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-1701. doi: 10.1093/eurheartj/ehs092.

Perlstein TS, Pande RL, Beckman JA, Creager MA. Serum total bilirubin level and prevalent lower-extremity peripheral arterial disease: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999 to 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 166-72.

Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–1818.

Riesen WF. Kardiovaskuläre Prävention: Cholesterin – wie viel ist zu viel?. Stand 27. Februar 2006. Internet: <http://reports-news.universimed.com/artikel/kardiovaskul%C3%A4re-pr%C3%A4vention-cholesterin-%E2%80%93-wie-viel-ist-zu-viel> (zugegriffen am 22. November 2013).

Sakamoto S, Kusuhara H, Miyata K, Shimaoka H, Kanazu T, Matsuo Y, Nomura K, Okamura N, Hara S, Horie K, et al. Glucuronidation converting methyl 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-(3-ethylvaleryl)-4-hydroxy-6,7,8-trimethoxy-2-naphthoate (S-8921) to a potent apical sodium-dependent bile acid transporter inhibitor, resulting in a hypocholesterolemic action. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 322: 610–8.

Schwertner HA, Jackson WG, Tolan G. Association of low serum concentrations of bilirubin with increased risk of coronary artery disease. *Clin Chem* 1994; 40: 18–23.

Schwertner HA, Vitek L. Review: Gilbert syndrome, UGT1A1*28 allele, and cardiovascular disease risk: Possible protective effects and therapeutic applications of bilirubin. *Atherosclerosis* 2008; 198: 1-11. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.01.001

Smiderle L, Galvao AC, Fontana C, Wender MC, Agnes G, Giovenardi M, Hutz MH, Almeida S. Evaluation of UGT1A1 and SULT1A1 polymorphisms with lipid levels in women with different hormonal status. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27: 20–6.

Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, Glazer AN, Ames BN. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science* 1987; 235: 1043-6.

Sung KC, Shin J, Lim YH, Wild SH, Byrne CD. Relation of conjugated bilirubin concentrations to the presence of coronary artery calcium. *Am J Cardiol* 2013; 112: 1873-9.

Tanaka M, Fukui M, Tomiyasu K, Akabame S, Nakano K, Hasegawa G, Oda Y, Nakamura N. Low serum bilirubin concentration is associated with coronary artery calcification (CAC). *Atherosclerosis* 2009; 206: 287-91.

Tapan S, Karadurmus N, Dogru T, Ercin CN, Tasci I, Bilgi C, Kurt I, Erbil MK. Decreased small dense LDL levels in Gilbert's syndrome. *Clin Biochem* 2011; 44: 300–3.

Vitek L, Jirsa M, Brodanova M, Kalab M, Marecek Z, Danzig V, Novotny L, Kotal P. Gilbert syndrome and ischemic heart disease: a protective effect of elevated bilirubin levels. *Atherosclerosis* 2002; 160: 449–56.

Vitek L, Ostrow JD. Bilirubin Chemistry and Metabolism; Harmful and Protective Aspects. *Current Pharmaceutical Design* 2009; 15: 2869-2883.

Vitek L, Schwertner HA. The heme catabolic pathway and its protective effects on oxidative stress-mediated diseases. *Adv Clin Chem* 2007; 43: 1-57.

Wallner M, Marculescu R, Doberer D, Wolzt M, Wagner Oswald, Vitek L, Bulmer AC, Wagner KH. Protection from age-related increase in lipid biomarkers and inflammation contributes to cardiovascular protection in Gilbert's syndrome. *Clinical Science* 2013; 125: 257-264. doi:10.1042/CS20120661

Wang X, Chowdhury JR, Chowdhury NR. Bilirubin metabolism: Applied physiology. *Current Paediatrics* 2006; 16: 70-74. doi: 10.1016/j.cupe.2005.10.002

Yesilova Z, Serdar M, Ercin CN, Gunay A, Kilciler G, Hasimi A, Uygun A, Kurt I, Erbil MK, Dagalp K. Decreased oxidation susceptibility of plasma low density lipoproteins in patients with Gilbert's syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1556-60.

Zucker SD, Horn PS, Sherman KE. Serum bilirubin levels in the U.S. population: gender effect and inverse correlation with colorectal cancer. *Hepatology* 2004; 40: 827-35.

Zyriax BC, Windler E. Fettstoffwechselstörungen und Prävention der koronaren Herzkrankheit. *Ernährungsumschau* 2010; 12: 656-666.

11. Anhang

Gesamtkollektiv

Variablen	GS (n=35)	Kontrollen (n=311)	p-Wert
Alter [Jahre]	34,23 ± 22,5	38,06 ± 21,45	
BMI [kg/m ²]	21,66 ± 5,13	23,64 ± 4,79	< 0,05
Taille [cm]	74,27 ± 14,99	80,55 ± 15,04	< 0,05
Hüfte [cm]	92,23 ± 13,77	95,76 ± 13,16	
HDL-C [mmol/l]	1,55 ± 0,44	1,49 ± 0,37	
LDL-C [mmol/l]	3,07 ± 1,2	3,4 ± 0,96	< 0,05
Triglyceride [mmol/l]	1,04 ± 0,58	1,18 ± 0,7	
Cholesterin [mmol/l]	5,11 ± 1,39	5,43 ± 1,1	0,053
UCB [μmol/l]	21,86 ± 6,24	8,29 ± 3,65	< 0,05
Chol/HDL	3,47 ± 1,17	3,84 ± 1,2	< 0,05
LDL/HDL	2,11 ± 0,99	2,43 ± 0,96	< 0,05

Tabelle 1: Unterschied zwischen GS und Kontrollen

Variablen	UCB ≥ 10 μmol/l (n=122)	UCB < 10 μmol/l (n=224)	p-Wert
Alter [Jahre]	34,39 ± 20,55	39,46 ± 21,93	< 0,05
BMI [kg/m ²]	22,9 ± 4,78	23,74 ± 4,88	
Taille [cm]	77,68 ± 14,69	81,14 ± 15,25	0,057
Hüfte [cm]	93,82 ± 14,99	96,24 ± 12,18	
HDL-C [mmol/l]	1,51 ± 0,37	1,5 ± 0,38	
LDL-C [mmol/l]	3,23 ± 1,05	3,44 ± 0,95	< 0,05
Triglyceride [mmol/l]	1,04 ± 0,49	1,23 ± 0,76	< 0,05
Cholesterin [mmol/l]	5,22 ± 1,19	5,49 ± 1,09	< 0,05
UCB [μmol/l]	15,58 ± 5,47	6,44 ± 2,14	< 0,05
Chol/HDL	3,61 ± 1,05	3,9 ± 1,26	0,058
LDL/HDL	2,26 ± 0,92	2,47 ± 0,99	0,054

Tabelle 2: Unterschied zw. Personen < 10 μmol/l und ≥ 10 μmol/l Plasma-UCB

Männer gesamt

Variablen	GS (n=17)	Kontrollen (n=164)	p-Wert
Alter [Jahre]	28,12 ± 21,23	38,86 ± 21,88	0,063
BMI [kg/m ²]	21,7 ± 5,31	24,43 ± 4,7	< 0,05
Taille [cm]	76,28 ± 15,34	85,78 ± 15,21	< 0,05
Hüfte [cm]	90,49 ± 15,53	96,93 ± 13,27	
HDL-C [mmol/l]	1,45 ± 0,36	1,38 ± 0,33	
LDL-C [mmol/l]	3,13 ± 1,52	3,47 ± 0,97	0,064
Triglyceride [mmol/l]	1,02 ± 0,68	1,29 ± 0,85	0,088
Cholesterin [mmol/l]	5,04 ± 1,7	5,44 ± 1,14	0,091
UCB [μmol/l]	21,95 ± 6,29	8,43 ± 3,72	< 0,05
Chol/HDL	3,66 ± 1,43	4,15 ± 1,28	0,083
LDL/HDL	2,29 ± 1,2	2,66 ± 0,97	

Tabelle 3: Unterschied zwischen GS und Kontrollen

Variablen	UCB $\geq 10 \mu\text{mol/l}$ (n=65)	UCB $< 10 \mu\text{mol/l}$ (n=116)	p-Wert
Alter [Jahre]	31,71 $\pm$ 19,81	41,29 $\pm$ 22,47	< 0,05
BMI [kg/m ²]	23,46 $\pm$ 4,76	24,56 $\pm$ 4,81	
Taille [cm]	81,99 $\pm$ 15,11	86,48 $\pm$ 15,44	0,081
Hüfte [cm]	95,14 $\pm$ 15,85	96,93 $\pm$ 12,16	
HDL-C [mmol/l]	1,4 $\pm$ 0,32	1,37 $\pm$ 0,34	< 0,05
LDL-C [mmol/l]	3,24 $\pm$ 1,15	3,55 $\pm$ 0,95	
Triglyceride [mmol/l]	1,05 $\pm$ 0,57	1,38 $\pm$ 0,94	< 0,05
Cholesterin [mmol/l]	5,12 $\pm$ 1,29	5,55 $\pm$ 1,13	
UCB [$\mu\text{mol/l}$]	15,52 $\pm$ 5,25	6,44 $\pm$ 2,1	< 0,05
Chol/HDL	3,79 $\pm$ 1,17	4,28 $\pm$ 1,33	
LDL/HDL	2,42 $\pm$ 1	2,74 $\pm$ 0,98	< 0,05

Tabelle 4: Unterschied zw. Personen $< 10 \mu\text{mol/l}$ und $\geq 10 \mu\text{mol/l}$ Plasma-UCB**Erwachsene (18-64 J.)**

Variablen	GS (n=18)	Kontrollen (n=192)	p-Wert
Alter [Jahre]	42,78 $\pm$ 14,13	41,44 $\pm$ 12,96	
BMI [kg/m ²]	23,47 $\pm$ 3,79	24,63 $\pm$ 4,15	
Taille [cm]	82,08 $\pm$ 11,79	83,34 $\pm$ 13,35	
Hüfte [cm]	99,5 $\pm$ 7,83	99,86 $\pm$ 8,91	
HDL-C [mmol/l]	1,66 $\pm$ 0,5	1,53 $\pm$ 0,39	< 0,05
LDL-C [mmol/l]	3,16 $\pm$ 1,31	3,55 $\pm$ 0,96	
Triglyceride [mmol/l]	1,1 $\pm$ 0,55	1,26 $\pm$ 0,77	
Cholesterin [mmol/l]	5,34 $\pm$ 1,51	5,65 $\pm$ 1,08	
UCB [$\mu\text{mol/l}$]	23,12 $\pm$ 8,16	8,6 $\pm$ 3,61	< 0,05
Chol/HDL	3,42 $\pm$ 1,33	3,94 $\pm$ 1,3	
LDL/HDL	2,07 $\pm$ 1,14	2,5 $\pm$ 1,01	< 0,05

Tabelle 5: Unterschied zwischen GS und Kontrollen

Variablen	UCB $\geq 10 \mu\text{mol/l}$ (n=75)	UCB $< 10 \mu\text{mol/l}$ (n=135)	p-Wert
Alter [Jahre]	40,81 $\pm$ 12,85	41,97 $\pm$ 13,16	
BMI [kg/m ²]	24,56 $\pm$ 3,88	24,52 $\pm$ 4,26	
Taille [cm]	83,28 $\pm$ 12,28	83,24 $\pm$ 13,72	
Hüfte [cm]	99,59 $\pm$ 9,52	99,95 $\pm$ 8,46	
HDL-C [mmol/l]	1,55 $\pm$ 0,4	1,54 $\pm$ 0,4	0,058
LDL-C [mmol/l]	3,39 $\pm$ 1,14	3,58 $\pm$ 0,91	
Triglyceride [mmol/l]	1,07 $\pm$ 0,46	1,35 $\pm$ 0,86	< 0,05
Cholesterin [mmol/l]	5,44 $\pm$ 1,27	5,73 $\pm$ 1,02	
UCB [$\mu\text{mol/l}$]	15,58 $\pm$ 6,03	6,66 $\pm$ 2,05	< 0,05
Chol/HDL	3,7 $\pm$ 1,19	4 $\pm$ 1,35	
LDL/HDL	2,35 $\pm$ 1,04	2,52 $\pm$ 1,01	

Tabelle 6: Unterschied zw. Personen $< 10 \mu\text{mol/l}$ und $\geq 10 \mu\text{mol/l}$ Plasma-UCB

Erwachsene Frauen (18-64 J.)

Variablen	GS (n=10)	Kontrollen (n=94)	p-Wert
Alter [Jahre]	45,5 ± 14,89	40,21 ± 13,26	
BMI [kg/m ²]	21 ± 2,33	23,12 ± 3,82	
Taille [cm]	72,87 ± 6,83	75,54 ± 10,11	
Hüfte [cm]	95,07 ± 6,06	97,25 ± 9,65	
HDL-C [mmol/l]	1,86 ± 0,51	1,72 ± 0,36	
LDL-C [mmol/l]	2,94 ± 0,53	3,38 ± 0,94	< 0,05
Triglyceride [mmol/l]	1,07 ± 0,47	1,08 ± 0,45	
Cholesterin [mmol/l]	5,3 ± 0,86	5,59 ± 1	
UCB [μmol/l]	22,67 ± 8,09	8,44 ± 3,56	< 0,05
Chol/HDL	2,93 ± 0,43	3,39 ± 0,97	
LDL/HDL	1,64 ± 0,35	2,08 ± 0,82	0,083

Tabelle 7: Unterschied zwischen GS und Kontrollen**Erwachsene Männer (18-64 J.)**

Variablen	UCB ≥ 10 μmol/l (n=39)	UCB < 10 μmol/l (n=67)	p-Wert
Alter [Jahre]	38,69 ± 12,62	44,52 ± 12,24	< 0,05
BMI [kg/m ²]	25,67 ± 3,1	26,54 ± 4,21	
Taille [cm]	90,3 ± 9,34	92,84 ± 11,48	
Hüfte [cm]	101,98 ± 6,41	103,22 ± 7,44	
HDL-C [mmol/l]	1,39 ± 0,32	1,33 ± 0,34	
LDL-C [mmol/l]	3,47 ± 1,28	3,81 ± 0,88	< 0,05
Triglyceride [mmol/l]	1,11 ± 0,55	1,6 ± 1,06	< 0,05
Cholesterin [mmol/l]	5,37 ± 1,46	5,87 ± 1,08	< 0,05
UCB [μmol/l]	15,4 ± 5,91	6,67 ± 2,11	< 0,05
Chol/HDL	4,01 ± 1,33	4,67 ± 1,38	< 0,05
LDL/HDL	2,61 ± 1,14	3,03 ± 0,98	< 0,05

Tabelle 8: Unterschied zw. Personen < 10 μmol/l und ≥ 10 μmol/l Plasma-UCB**Erwachsene + Senioren (n=257)**

Variablen	MW ± Stabw
Alter [Jahre]	47,08 ± 16,71
BMI [kg/m ²]	25,11 ± 4,29
Taille [cm]	85,76 ± 13,4
Hüfte [cm]	101,06 ± 9,69
HDL-C [mmol/l]	1,52 ± 0,4
LDL-C [mmol/l]	3,52 ± 1,03
Triglyceride [mmol/l]	1,28 ± 0,72
Cholesterin [mmol/l]	5,62 ± 1,15
Bilirubin [μmol/l]	17,81 ± 7,18
UCB [μmol/l]	9,51 ± 5,72
Chol/HDL	3,93 ± 1,3
LDL/HDL	2,49 ± 1,04

Tabelle 9: Deskriptive Statistik

Variablen	r	p-Wert
Alter [Jahre]	-0,143	< 0,05
LDL-C [mmol/l]	-0,156	< 0,05
Triglyceride [mmol/l]	-0,178	< 0,05
Cholesterin [mmol/l]	-0,168	< 0,05
Gesamtbilirubin [μmol/l]	0,846	< 0,05
Chol/HDL	-0,152	< 0,05
LDL/HDL	-0,145	< 0,05

Tabelle 10: Korrelationen von UCB mit Parametern

Variablen	GS (n=22)	Kontrollen (n=235)	p-Wert
Alter [Jahre]	47,91 ± 17,01	47 ± 16,72	
BMI [kg/m ²]	24,28 ± 4,32	25,19 ± 4,29	
Taille [cm]	83,74 ± 11,89	85,92 ± 13,53	
Hüfte [cm]	101,18 ± 8,13	101,05 ± 9,83	
HDL-C [mmol/l]	1,65 ± 0,48	1,51 ± 0,39	
LDL-C [mmol/l]	3,27 ± 1,32	3,54 ± 0,99	0,075
Triglyceride [mmol/l]	1,14 ± 0,52	1,29 ± 0,74	
Cholesterin [mmol/l]	5,46 ± 1,51	5,64 ± 1,11	
UCB [μmol/l]	22,62 ± 7,58	8,28 ± 3,61	< 0,05
Chol/HDL	3,49 ± 1,27	3,97 ± 1,3	< 0,05
LDL/HDL	2,13 ± 1,1	2,52 ± 1,03	< 0,05

Tabelle 11: Unterschied zwischen GS und Kontrollen

Variablen	UCB ≥ 10 μmol/l (n=86)	UCB < 10 μmol/l (n=171)	p-Wert
Alter [Jahre]	44,57 ± 15,6	48,35 ± 17,14	0,087
BMI [kg/m ²]	24,94 ± 4	25,19 ± 4,43	
Taille [cm]	84,59 ± 12,57	86,3 ± 13,78	
Hüfte [cm]	100,98 ± 11,74	101,11 ± 8,58	
HDL-C [mmol/l]	1,55 ± 0,4	1,51 ± 0,41	
LDL-C [mmol/l]	3,37 ± 1,14	3,59 ± 0,96	< 0,05
Triglyceride [mmol/l]	1,12 ± 0,49	1,36 ± 0,8	< 0,05
Cholesterin [mmol/l]	5,42 ± 1,28	5,72 ± 1,06	< 0,05
UCB [μmol/l]	15,53 ± 5,89	6,48 ± 2,11	< 0,05
Chol/HDL	3,68 ± 1,15	4,06 ± 1,35	< 0,05
LDL/HDL	2,32 ± 1,01	2,57 ± 1,05	< 0,05

Tabelle 12: Unterschied zw. Personen < 10 μmol/l und ≥ 10 μmol/l Plasma-UCB

Männer ≥ 18 J. (n=132)

Variablen	MW ± Stabw
Alter [Jahre]	48,14 ± 16,39
BMI [kg/m ²]	26,24 ± 3,72
Taille [cm]	93,03 ± 10,29
Hüfte [cm]	103,02 ± 8,69
HDL-C [mmol/l]	1,37 ± 0,36
LDL-C [mmol/l]	3,62 ± 1,08
Triglyceride [mmol/l]	1,44 ± 0,88
Cholesterin [mmol/l]	5,65 ± 1,25
Bilirubin [μmol/l]	17,78 ± 6,08
UCB [μmol/l]	9,48 ± 5,53
Chol/HDL	4,35 ± 1,36
LDL/HDL	2,81 ± 1,05

Tabelle 13: Deskriptive Statistik

Variablen	r	p-Wert
Alter [Jahre]	-0,298	< 0,05
LDL-C [mmol/l]	-0,238	< 0,05
Triglyceride [mmol/l]	-0,313	< 0,05
Cholesterin [mmol/l]	-0,264	< 0,05
Gesamtbilirubin [μmol/l]	0,866	< 0,05
Chol/HDL	-0,250	< 0,05
LDL/HDL	-0,230	< 0,05

Tabelle 14: Korrelationen von UCB mit Parametern

Variablen	UCB $\geq 10 \mu\text{mol/l}$ (n=44)	UCB $< 10 \mu\text{mol/l}$ (n=88)	p-Wert
Alter [Jahre]	42,14 $\pm$ 15,43	51,15 $\pm$ 16,1	< 0,05
BMI [kg/m ²]	25,95 $\pm$ 3,32	26,38 $\pm$ 3,91	
Taille [cm]	91,37 $\pm$ 9,9	93,84 $\pm$ 10,45	
Hüfte [cm]	103,82 $\pm$ 11,62	102,61 $\pm$ 6,84	
HDL-C [mmol/l]	1,41 $\pm$ 0,35	1,35 $\pm$ 0,36	< 0,05
LDL-C [mmol/l]	3,37 $\pm$ 1,27	3,75 $\pm$ 0,95	
Triglyceride [mmol/l]	1,15 $\pm$ 0,58	1,58 $\pm$ 0,97	
Cholesterin [mmol/l]	5,3 $\pm$ 1,42	5,82 $\pm$ 1,12	
UCB [$\mu\text{mol/l}$]	15,3 $\pm$ 5,68	6,57 $\pm$ 2,07	
Chol/HDL	3,93 $\pm$ 1,3	4,56 $\pm$ 1,35	
LDL/HDL	2,53 $\pm$ 1,11	2,94 $\pm$ 1	

Tabelle 15: Unterschied zw. Personen $< 10 \mu\text{mol/l}$ und $\geq 10 \mu\text{mol/l}$ Plasma-UCB**8) Senioren ≥ 65 J. (n=47)**

Variablen	MW $\pm$ Stabw
Alter [Jahre]	71,77 $\pm$ 4,47
BMI [kg/m ²]	27,31 $\pm$ 4,26
Taille [cm]	95,33 $\pm$ 9,18
Hüfte [cm]	105,95 $\pm$ 11,42
HDL-C [mmol/l]	1,45 $\pm$ 0,4
LDL-C [mmol/l]	3,53 $\pm$ 1,15
Triglyceride [mmol/l]	1,41 $\pm$ 0,55
Cholesterin [mmol/l]	5,61 $\pm$ 1,26
Bilirubin [$\mu\text{mol/l}$]	17,8 $\pm$ 9,22
UCB [$\mu\text{mol/l}$]	8,01 $\pm$ 5,04
Chol/HDL	4,11 $\pm$ 1,28
LDL/HDL	2,62 $\pm$ 1,12

Tabelle 16: Deskriptive Statistik

Variablen	r	p-Wert
Gesamtbilirubin [$\mu\text{mol/l}$]	0,630	< 0,05
Chol/HDL	-0,261	0,076
LDL/HDL	-0,276	0,063

Tabelle 17: Korrelationen von UCB mit Parametern

Variablen	UCB $\geq 10 \mu\text{mol/l}$ (n=11)	UCB $< 10 \mu\text{mol/l}$ (n=36)	p-Wert
Alter [Jahre]	70,18 $\pm$ 4,49	72,25 $\pm$ 4,41	0,094
BMI [kg/m ²]	27,06 $\pm$ 4,2	27,38 $\pm$ 4,33	
Taille [cm]	91,48 $\pm$ 12,32	96,57 $\pm$ 7,74	
Hüfte [cm]	108,65 $\pm$ 18,92	105,08 $\pm$ 7,88	
HDL-C [mmol/l]	1,55 $\pm$ 0,42	1,42 $\pm$ 0,4	< 0,05
LDL-C [mmol/l]	3,2 $\pm$ 1,23	3,62 $\pm$ 1,13	
Triglyceride [mmol/l]	1,43 $\pm$ 0,57	1,41 $\pm$ 0,56	
Cholesterin [mmol/l]	5,35 $\pm$ 1,41	5,68 $\pm$ 1,22	
UCB [$\mu\text{mol/l}$]	15,18 $\pm$ 5,04	5,82 $\pm$ 2,24	
Chol/HDL	3,54 $\pm$ 0,82	4,28 $\pm$ 1,35	
LDL/HDL	2,13 $\pm$ 0,68	2,76 $\pm$ 1,18	

Tabelle 18: Unterschied zw. Personen $< 10 \mu\text{mol/l}$ und $\geq 10 \mu\text{mol/l}$ Plasma-UCB

9) Kinder ≤ 17 J. (n=89)

Variablen	MW $\pm$ Stabw
Alter [Jahre]	10,49 $\pm$ 2,08
BMI [kg/m ²]	19,2 $\pm$ 3,41
Taille [cm]	65,8 $\pm$ 8,15
Hüfte [cm]	81,23 $\pm$ 9,95
HDL-C [mmol/l]	1,43 $\pm$ 0,28
LDL-C [mmol/l]	2,92 $\pm$ 0,7
Triglyceride [mmol/l]	0,82 $\pm$ 0,41
Cholesterin [mmol/l]	4,74 $\pm$ 0,78
Bilirubin [μ mol/l]	17,44 $\pm$ 7,62
UCB [μ mol/l]	10,09 $\pm$ 5,67
Chol/HDL	3,41 $\pm$ 0,73
LDL/HDL	2,13 $\pm$ 0,63

Tabelle 19: Deskriptive Statistik

Variablen	r	p-Wert
Gesamtbilirubin [μ mol/l]	0,899	< 0,05
Taillenumfang [cm]	-0,199	0,061

Tabelle 20: Korrelationen von UCB mit Parametern

Variablen	GS (n=13)	Kontrollen (n=76)	p-Wert
Alter [Jahre]	11,08 $\pm$ 1,98	10,39 $\pm$ 2,09	0,052
BMI [kg/m ²]	17,71 $\pm$ 3,5	19,44 $\pm$ 3,36	
Taille [cm]	62,62 $\pm$ 8,97	66,34 $\pm$ 7,94	
Hüfte [cm]	79,85 $\pm$ 9,7	81,47 $\pm$ 10,04	
HDL-C [mmol/l]	1,38 $\pm$ 0,29	1,44 $\pm$ 0,28	< 0,05
LDL-C [mmol/l]	2,72 $\pm$ 0,92	2,96 $\pm$ 0,66	
Triglyceride [mmol/l]	0,88 $\pm$ 0,66	0,81 $\pm$ 0,35	
Cholesterin [mmol/l]	4,52 $\pm$ 0,95	4,77 $\pm$ 0,75	
UCB [μ mol/l]	20,58 $\pm$ 2,62	8,3 $\pm$ 3,79	
Chol/HDL	3,43 $\pm$ 1,01	3,41 $\pm$ 0,68	
LDL/HDL	2,07 $\pm$ 0,8	2,14 $\pm$ 0,6	

Tabelle 21: Unterschied zwischen GS und Kontrollen

Curriculum Vitae

Linda Blaas

Ausbildung

seit 03/2011	Masterstudium der Ernährungswissenschaften, Universität Wien, Spezialisierung: <i>Molekulare Ernährung</i>
03/2006 - 12/2010	Studium der Ernährungswissenschaften, Universität Wien Bakkalaurea der Naturwissenschaften
09/2001 - 06/2004	Bundesoberstufenrealgymnasium, Bad Aussee

Praktika

07/2012 - 08/2012	Praktikum in der Brauerei Jos. Baumgartner GmbH, Schärding am Inn; Urlaubsvertretung im Labor: <i>Bier-, Abwasseranalyse, biologische Betriebs- überwachung, QS-Dokumentation</i>
09/2008	Praktikum im Psychosomatischen Zentrum Waldviertel, Eggenburg; in den Abteilungen Essstörungen und Adipositas: <i>Teilnahme an Gruppentherapien und Einzelgesprächen, Auswertung von Fragebögen, Speiseplanverwaltung, BIA-Messungen</i>

Berufserfahrung

2007 – 2012 und	
08/2004 - 08/2005	Arbeit im Service im Café-Restaurant Blaas, Freinberg