

Saisonale Veränderungen von Lipidstoffwechsel-Parametern in Abhängigkeit vom Geschlecht und Lebensalter

F. Rassoul, V. Richter, B. Hentschel¹, M. Blüher²

Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Universität Leipzig / Arbeitsgemeinschaft für Gesundheitsförderung und Arterioskleroseprävention (AGA) e.V.

¹Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie der Universität Leipzig

²Medizinische Klinik und Poliklinik III der Universität Leipzig

Die biologische Varianz von Lipidstoffwechsel-Parametern wird von saisonalen Veränderungen mitbestimmt. Trotz der prinzipiellen Bedeutung von zirkannualen Schwankungen liegen relativ wenige Kenntnisse über die konkrete Rhythmik einzelner Lipoproteinfraktionen im Jahresverlauf vor. Insbesondere ist es noch offen, ob nachgewiesene zirkannuale Schwankungsmuster durch exogene Einflußfaktoren bedingt sind oder ob eine solche Rhythmik zusätzlich durch endogene Komponenten bestimmt wird.

Im Rahmen einer prospektiven Studie in einem Kollektiv der gesunden Allgemeinbevölkerung wurden in einem 2-Jahres-Zeitraum vierteljährlich Messungen von Gesamt- und HDL-Cholesterol durchgeführt. Ziel der vorliegenden Arbeit war der Frage nachzugehen, inwieweit das Geschlecht und das unterschiedliche Lebensalter die mögliche saisonale Rhythmik beeinflussen kann. Hierfür wurden multiple Regressionsanalysen eingesetzt.

Material und Methoden

1. Probanden

In diese Studie wurden 68 Männer und 79 Frauen der Altersklassen 20 – 26 Jahre und 40 – 48 Jahre einbezogen. Der Beobachtungszeitraum umfaßte 2 Jahre. Die Messungen wurden vierteljährlich durchgeführt. Bei der untersuchten Altersgruppe 20 – 26 Jahre handelte es sich um Studenten und Studentinnen der Medizin. Weiterhin wurden deren Angehörige einbezogen, die im Alter von 40 – 48 Jahren waren.

2. Meßgrößen

Zur Cholesterolbestimmung wurde die trockenchemische Methode mit dem Reflotron-System (Firma Boehringer Mannheim GmbH) angewandt. Die Blutentnahmen (Kapillarblut aus der Fingerbeere) erfolgten am sitzenden Probanden nach 5minütiger Ruhepause. Nach kurzer Zentrifugation (5 Min bei 5000 g) erfolgte die Messung mit 32 µl Plasma trockenchemisch mittels Teststreifen. Die Reagenzien zur Konzentrationsbestimmung von Cholesterol enthalten Cholesterolesterase und Cholesteroxidase. Das sich bildende H_2O_2 oxidiert in Gegenwart von Peroxidase den Indikator Tetraethylbuxidin zu einem blauen Farbstoff, dessen Farbintensität dem Cholesterolgehalt der Probe proportional ist, und der relexionsphotometrisch bei einer Wellenlänge von 642 nm gemessen wird. Der Variationskoeffizient der Methode beträgt 3- 4 %. Die Qualitätskontrolle / Richtigkeitskontrolle wurde mittels Precinorm U durchgeführt. Auch die Messungen der HDL-Cholesterol-Konzentration erfolgten nach Kapillarblutentnahme und Zentrifugation mit 32 µl Plasma trockenchemisch mittels Reflotron-System. Durch das auf dem Reagenzträger (Teststreifen) enthaltene Dextransulfat/ Mg^{2+} werden die Apo-B-haltigen Lipoproteine präzipitiert. In der flüssigen Phase verbleibt HDL, dessen Cholesterol-Konzentration ebenfalls enzymatisch bestimmt wird. Der Variationskoeffizient der Methode beträgt auch 3 – 4 %. Die Qualitätskontrolle /Richtigkeitskontrolle wurde mittels Precinorm HDL durchgeführt. Die Prüfung der Gerätefunktion erfolgt mit den Kontrollstreifen Reflotron-Check.

3. Statistik

Die Auswertung der Daten hinsichtlich statistisch signifikanter Unterschiede zwischen den zu verschiedenen Jahreszeiten erhobenen Meßwerten und die Rhythmizitätsanalyse wurden dem Modul: „Object oriented software for the Analysis of Longitudinal Data in S“ (OSWALD) des Programmpaketes S-PLUS vorgenommen. Das Programm OSWALD ist speziell zur Analyse longitudinaler Daten konzipiert und bietet die Möglichkeit, geeignete Modelle für diese Daten anzupassen (1). Dabei liefert diese Methode die Irrtumswahrscheinlichkeit (p-Wert), die die statistische Signifikanz der Anpassung des Modells an die Daten über das Prinzip der geringsten Abweichung von einer Sinuskurve darstellt. Zur Beantwortung der Frage, inwieweit das Muster der jahreszeitlichen Schwankung von Lebensalter und Geschlecht beeinflußt wird, wurden multiple Regressionsanalysen durchgeführt.

Die Rhythmizitätsanalyse erfolgte getrennt für Männer und Frauen und für die Altersgruppe der 20 – 26jährigen und 40 – 48jährigen Probanden. Für den Einfluß von Alter und Geschlecht wurde ein multiples Regressionsmodell entwickelt, das durch die folgende Formel mathematisch beschrieben wird. Um den periodisch zeitlichen Verlauf zu modellieren, wurden Sinus- bzw. Cosinusterme in die Regressionsgleichung aufgenommen.

Multiples Regressionsmodell (S-Plus, OSWALD):

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 \cos(\alpha t) + \beta_4 \sin(\alpha t)$$

- y Gesamtcholesterol
 x₁ Variable für das Geschlecht (0: weiblich, 1: männlich)
 x₂ Variable für das Alter (0: 40-48 Jahre, 1: 20-26 Jahre)
 t Zeit
 α 2 π / 4 (4 Zeitpunkte pro Jahr)
 β₀ – β₄ Koeffizienten der Regressionsgleichung

Tab. 1 Parameter der Regressionsgleichung für die Daten des untersuchten Studienkollektivs

Regressionsparameter		Irrtumswahrscheinlichkeit
β ₀ (Mesor der Cosinoranalyse)	5,46	p < 0,001
β ₁ (Kovariate für: Einfluß des Geschlechtes)	- 0,41	p < 0,01
β ₂ (Kovariate für: Einfluß des Lebensalters)	- 1,11	p < 0,001
β ₃ (Cos-Kovariate für: Einfluß der Jahreszeit)	0,13	p < 0,001
β ₄ (Sin-Kovariate für: Einfluß der Jahreszeit)	0,03	p < 0,03

Ergebnisse und Diskussion

Aus der multiplen Regressionsgleichung läßt sich die ermittelte jahreszeitliche Rhythmik der Gesamtcholesterol-Konzentration mit einer Sinuskurve graphisch darstellen. Abbildung 1 zeigt den Jahresverlauf der Gesamtcholesterol-Konzentration in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter mit den entsprechenden Sinuskurven des Regressionsmodells.

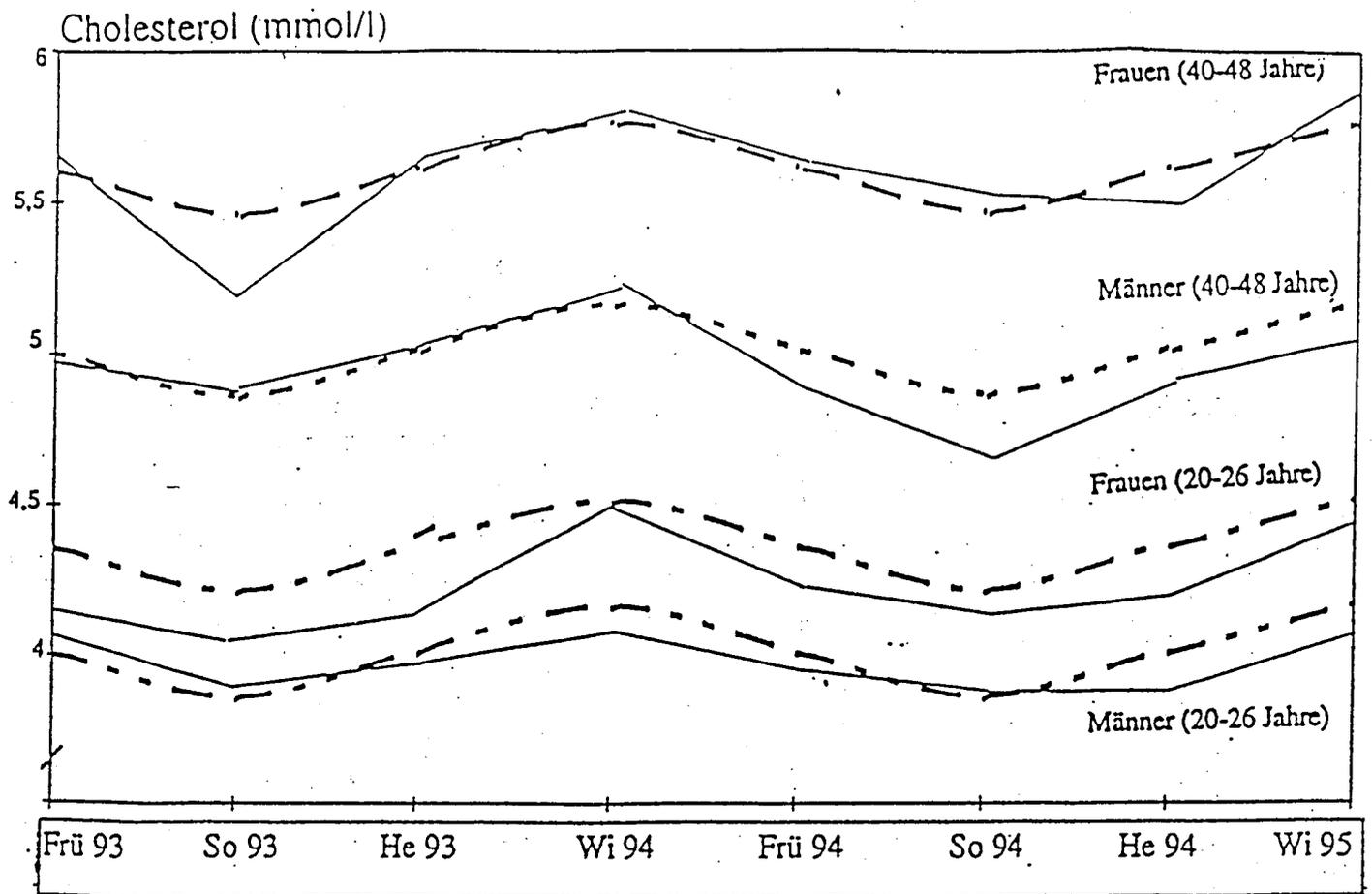


Abb. 1 Circannuale Rhythmik der Cholesterolkonzentrationen in Abhängigkeit von Geschlecht und Lebensalter

Mit Hilfe der multiplen Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, daß für das Untersuchungskollektiv in der analysierten 2-Jahresperiode eine circannuale Rhythmik der Gesamtcholesterolkonzentration vorliegt. Das Muster dieser jahreszeitlichen Rhythmik ist durch eine Sinuskurve mathematisch beschreibbar. Die Akrophase wird in den Wintermonaten gefunden, gefolgt von einem Abfall mit durchschnittlich niedrigeren Konzentrationen im Sommer. Die saisonale Rhythmik ließ sich unabhängig von den für Geschlecht und Lebensalter charakteristischen mittleren Konzentrationen für Cholesterolkonzentration sichern. Analog zur Auswertung der Daten für Gesamtcholesterolkonzentration wurden auch für die HDL-Cholesterolkonzentration Rhythmizitätsanalysen mit dem Modul OSWALD des Programmpaketes S-Plus durchgeführt. Es wurde aus den vorliegenden Daten ein multiples Regressionsmodell zum Einfluß von Alter und Geschlecht auf die mittlere HDL-Cholesterolkonzentration aufgestellt. Die Abhängigkeit der Veränderungen von der Jahreszeit wird durch die Einführung von Sinus- und

Cosinustermen in die Regressionsgleichung mathematisch beschreibbar. Für den Einfluß von Alter und Geschlecht wurde auch das multiple Regressionsmodell (S-Plus, OSWALD) eingesetzt.

Der jahreszeitliche Verlauf der HDL-Cholesterolkonzentration ist durch eine Sinuskurve mathematisch beschreibbar. Die Periode der Sinuskurve beträgt 1 Jahr und kann damit als circannuale Rhythmik bezeichnet werden.

Abbildung 2 zeigt den Jahresverlauf der HDL-Cholesterolkonzentration in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter mit den angepaßten Sinuskurven des Regressionsmodells.

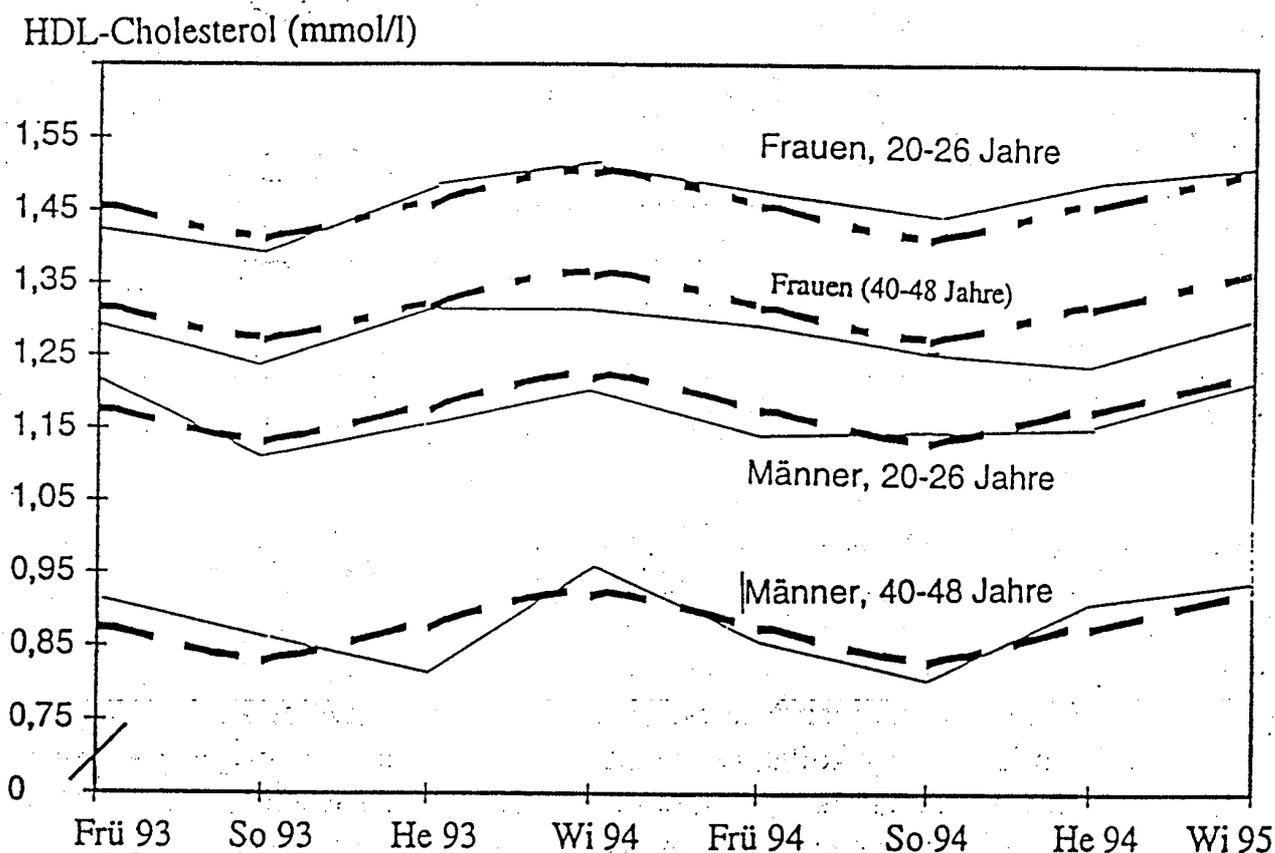


Abb. 2 Circannuale Rhythmik der HDL-Cholesterolkonzentrationen in Abhängigkeit von Geschlecht und Lebensalter

Die Altersgruppe der 40-48jährigen Probanden wies signifikant höhere mittlere Gesamtcholesterolkonzentrationen als die Gruppe der 20-26jährigen auf. Die HDL-Cholesterolwerte waren erwartungsgemäß bei den in die Untersuchung einbezogenen Männern niedriger als bei Frauen.

Hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsabhängigkeit einer circannualen Rhythmik für Gesamt- und HDL-Cholesterol liegen bisher noch kaum vergleichbare Ergebnisse vor. Die Befunde dieser Studie zeigen, daß für

beide Parameter eine saisonale Rhythmik existiert. Da diese gleichsinnig mit einer Akrophase in den Wintermonaten erfolgt, bleibt das aus der Relation Cholesterol / HDL-Cholesterol ableitbare atherogene Risiko jahreszeitlich unverändert. Im Gegensatz zu anderen Studien mit großen Teilnehmerzahlen (3, 6, 7) wurden zu jedem Zeitpunkt dieselben Probanden untersucht, womit sich die Signifikanz der Aussage bei gegebener Probandenzahl wesentlich erhöht. Ein weiterer Unterschied der vorliegenden Arbeit gegenüber anderen Studien (2, 4, 5) besteht darin, daß sich die Probanden aus der gesunden Allgemeinbevölkerung rekrutierten und Personen mit Hyperlipidämien von dieser Studienteilnahme ausgeschlossen waren.

Literatur

1. Diggle PJ, Liang KY, Zeger SL. Analysis of longitudinal data. 1. Auflage, Oxford University Press 1994.
2. Gordon DJ, Trost DC, Hyde J, Wahley FS, Hannan PJ, Jacobs DR, Ekelund LG. Seasonal cholesterol cycles: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Placebo Group. *Circulation* 1987; 76:523-28.
3. Green KG, Inman WHW, Thorp JM. Multicentre Trial in the United Kingdom and Ireland of a mixture of ethyl chlorophenoxyisobutyrate and androsterone (Atromid). *J Atheroscler Res* 1963; 3:593-616.
4. Hechler MK. Schwankungen des Serumcholesterins im Jahresverlauf. *Z Allg Med* 1987; 63:421-36.
5. Kristal-Boneh E, Harari G, Green MS. Circannual Variations in Blood Cholesterol Levels. *Chronobiol Int* 1993; 10:37-42
6. Pincherle G. Factors affecting the mean serum cholesterol. *J Chron Dis* 1971; 24:289 - 95.
7. Robinson D, Bevan EA, Hinohara S, Takahashi T. Seasonal variation in serum cholesterol levels- evidence from the UK and Japan. *Atherosclerosis* 1992; 95:15-24.

H. Heinle – H. Schulte – M. Hanefeld (Hrsg.)

Atherogenese und Metabolisches Syndrom

DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR ARTERIOSKLEROSEFORSCHUNG