

Aus der Klinik für Gastroenterologie, gastrointestinale Onkologie und Endokrinologie

(Prof. Dr. med. V. Ellenrieder)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Untersuchungen zum Einfluss von Nikotinsäure
auf Adipozytenhormone und Entzündungsparameter bei
Patienten/Patientinnen mit
metabolischem Syndrom**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Mariann Schrick

aus

Dunaújváros

Göttingen 2022

Dekan:	Prof. Dr. med. W. Brück
Referent/in	Prof. Dr. med. Dirk Raddatz
Ko-Referent/in:	Prof. Dr. med. Manuel Wallbach
Drittreferent/in:	Prof. Dr. med. Ralf Dressel

Datum der mündlichen Prüfung: 05.12.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Untersuchungen zum Einfluss von Nikotinsäure auf Adipozytenhormone und Entzündungsparameter bei Patienten/Patientinnen mit metabolischem Syndrom" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 17.06.2022

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Das metabolische Syndrom.....	1
1.2 Fettleibigkeit, Dyslipidämie, inflammatorisches Fettgewebe und Adipokine.....	2
1.3 Hyperglykämie, Insulin-Resistenz und Pathogenese der Atherosklerose.....	6
1.4 Therapie des metabolischen Syndroms	12
1.5 Niacin.....	13
1.6 Ziele dieser Arbeit.....	17
2 Materialien und Methoden	18
2.1 Aufbau der Studie	18
2.2 Anamnese und klinische Untersuchung.....	21
2.3 Laborchemische Untersuchung.....	21
2.4 Statistische Datenanalyse	25
3 Ergebnisse.....	27
3.1 Baseline-Charakteristika.....	27
3.2 Unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche.....	27
3.3 Beurteilung der klinischen Parameter	28
3.4 Parameter des Fettstoffwechsels.....	34
3.5 Beobachtung der Leberwerte im Verlauf	37
3.6 CRP als inflammatorischer Parameter	40
3.7 Adipokine und Ghrelin	41
3.8 Zytokine	45
3.9 Adhäsionsmoleküle.....	51
4 Diskussion.....	54
4.1 Körpergewicht und BMI während der Diät und während der Niaspan-Gabe.....	54
4.2 Systolischer und diastolischer Blutdruck während der Diät	
und während der Niaspan-Gabe.....	55
4.3 Insulin-Sensitivität während der Diät und während der Gabe von Niaspan.....	56
4.4 Wirkung von Niacin auf den Fettstoffwechsel.....	57
4.5 Beeinflussung der Leberwerte durch die Diät und durch die Gabe von Niaspan	59

4.6	Kontroverse Studiendaten zu Niacin.....	60
4.7	Beobachtung des Entzündungsparameters CRP	62
4.8	Adipokine und Ghrelin während der Diät und während der Gabe von Niaspan.....	63
4.9	Zytokine, Chemokine und Adhäsionsmoleküle während der Behandlung	
	mit Niaspan.....	65
4.10	Limitationen der Studie.....	68
4.11	Konklusion und Ausblick	70
5	Zusammenfassung.....	72
6	Anhang.....	73
7	Literaturverzeichnis	82

Abkürzungsverzeichnis

ABC	ATP binding cassette transporter
AIM-HIGH	atherothrombosis intervention in metabolic syndrome with low HDL/ high triglycerides and impact on global health outcomes
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMPK	AMP-aktivierte Proteinkinase
apoE	Apolipoprotein E
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI.....	Body-Mass-Index
BZ	Blutzucker
CCR	C-C chemokine receptor
CD.....	cluster of differentiation
cDNA.....	complementary deoxyribonucleic acid
CRP.....	C-reaktives Protein
DGAT2.....	diacylglycerol acyltransferase 2
DNA.....	deoxyribonucleic acid
DP1	Prostaglandin D2 Rezeptor 1
EL	Erythrozyten-Lysis-Puffer
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay
EMA	European Medicines Agency
eNOS.....	endothelial nitric oxide synthase
ERN.....	extended-release niacin
FDA.....	Food and Drug Administration
GI.....	glykämischer Index
GPR.....	G-protein-coupled receptor
HATS	HDL-atherosclerosis treatment studie
HDL	high density lipoprotein

HOMA	homeostasis model assessment
HPS2-THRIVE	heart protection study 2–treatment of HDL to reduce the incidence of vascular events
HUVEC	human umbilical vein endothelial cell
IL-	interleukin-
IQR	Interquartilabstand
IRN	immediate-release niacin
JAK	Januskinase
LDL	low density lipoprotein
LPS	Lipopolysacchariden
MCP-1	monocyte chemoattractant protein-1
MPV	mittleres Thrombozytenvolumen
NBZ	nüchtern Blutzucker
NF- κ B	nuclear factor- κ B
NK	natural killer
NO	Stickstoffmonoxid
NSB	nicht spezifisch bindende Röhrchen
PAI	plasminogen activator inhibitor
PCSK9	Proteinkonvertase Subtilisin Kexin Typ 9
PPAR	peroxisome proliferator-activated receptor
RANTES	regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted
RIA	radio immuno assay
ROS	reactive oxygen species
RRdiast	diastolischer Blutdruck
RRsyst	systolischer Blutdruck
RTq-PCR	real-time quantitative polymerase chain reaction
SRN	sustained-release niacin
STAT	signal transducers and activators of transkription
TA	Totalaktivität
TG	Triglyzeride

TGF	transforming growth factor
Th1	T-Helferzelle der Typ 1
Th2	T-Helferzelle der Typ 2
THP-1	human monocytic cell line derived from an acute monocytic leukemia patient-1
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TU	Taillenumfang
VLDL	very low density lipoprotein
WHO	World Health Organization
γ -GT	γ -Glutamyltransferase

1 Einleitung

Patienten mit dem metabolischen Syndrom weisen eine Kombination von pathologischen Abläufen des Lipid- und Fettstoffwechsels sowie eine Verschiebung des Gleichgewichts zwischen pro- und antiinflammatorischen Mediatoren auf. Diese begünstigen die Entstehung und das Fortschreiten von kardiovaskulären Erkrankungen. Die vorliegende Studie befasst sich mit der Rolle von Niacin in der Behandlung des metabolischen Syndroms.

1.1 Das metabolische Syndrom

Bei einem metabolischen Syndrom handelt es sich um die Vergesellschaftung von mehreren voneinander unabhängig agierenden, sich jedoch gegenseitig verstärkenden Faktoren, die letztlich zur Entwicklung eines Typ-2-Diabetes und zu kardiovaskulären Erkrankungen führen (Bano und Batoool 2007).

Diese multifaktorielle Erkrankung wurde zuerst im Jahr 1989 beschrieben und später als Syndrom X benannt (Kaplan 1989; Reaven 1993). Mehrere Organisationen haben sich der Aufgabe gestellt, einheitliche Kriterien für dieses Syndrom zu erarbeiten. Während die World Health Organization (WHO) im Jahr 1998 die Insulinresistenz und eine vermehrte Proteinausscheidung im Urin zu den relevantesten Faktoren zählte (Alberti und Zimmet 1998), einigte sich die International Diabetes Foundation im Jahr 2005 auf die Anwesenheit von mindestens drei Kriterien. Dazu gehörten Fettleibigkeit, Hyperglykämie, ein gestörter Fettstoffwechsel und Bluthochdruck (Alberti et al. 2005). Im gleichen Jahr kam die American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institutes (AHA/NHLBI) auf ähnliche Ergebnisse, ergänzten jedoch den Bauchumfang als zusätzliches Kriterium (Grundy et al. 2005).

Im Jahr 2009 wurde der Konsensus aller drei Gesellschaften veröffentlicht, der die Anwesenheit von dreien der folgenden Kriterien festlegte, die das Vorliegen eines metabolischen Syndroms bestätigen sollten. Zu diesen gehörten Fettleibigkeit, gemessen an erhöhtem Bauchumfang (populations- und länderspezifisch), Hyperglykämie, Hypertonie und ein gestörter Fettstoffwechsel, gemessen an Plasma-Triglyzeriden (TG), sowie eine *high density lipoprotein* (HDL)-Konzentration (Alberti et al. 2009).

Es existieren mehrere biochemische und klinische Aberrationen, die mit dem Syndrom vergesellschaftet sind. Dazu gehören eine Insulin-Resistenz (Antoniolli et al. 2018) mit einer chronischen Entzündungsreaktion sowohl in den Gefäßwänden als auch im Fettgewebe, oxidativer Stress (Morelli et al. 2018) und eine Dysfunktion von regulativen Mechanismen im Fettgewebe.

Es lassen sich zwei Charakteristika der Erkrankung hervorheben, die für die im Rahmen des metabolischen Syndroms veränderten physiologischen Abläufe verantwortlich gemacht werden können. Diese sind eine Hyperglykämie, die konsekutiv die Entstehung einer Insulin-Resistenz

nach sich zieht, und eine mit Adipositas vergesellschaftete Viszeralfett-Ansammlung, die wiederum eine Hypertrophie der Fettzellen bedeutet.

1.2 Fettleibigkeit, Dyslipidämie, inflammatorisches Fettgewebe und Adipokine

Ein Mangel an Bewegung, eine falsche Ernährung und genetische Faktoren begünstigen die Entstehung des metabolischen Syndroms. Eine Zunahme des viszeralen Fettgewebes führt zur erhöhten Morbidität und Mortalität, bedingt durch ein gehäuftes Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen. Die Hypertrophie der Adipozyten begünstigt die Akkumulation von Makrophagen, die wiederum die Freisetzung von Entzündungsmediatoren fördert (Vendrell et al. 2010). Die herabgesetzte Insulin-Sensitivität dieser Adipozyten führt zu einer inadäquaten Lipolyse (Neeland et al. 2013) und einer vermehrten Bereitstellung von freien Fettsäuren, die die Insulin-Sensitivität im gesamten Organismus negativ beeinflussen. Letztere bedingen eine Steigerung der Gluconeogenese in der Leber, die eine Hyperglykämie nach sich zieht. Sie begünstigen eine Insulin-Sekretion durch eine Stimulation der Beta-Zellen der Pankreas. Diese Dauerstimulation könnte die Ursache von vermehrter Zellhypertrophie und Stress des endoplasmatischen Retikulums mit zunehmender Zellnekrose sein, die den Weg zur Entstehung eines Typ-2-Diabetes mellitus ebnet. Diese Hyperglykämie fördert bereits bei einer Glukose-Konzentration im oberen Normbereich das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen (Khaw et al. 2004).

Der Rückfluss der freien Fettsäuren aus der Peripherie über die Pfortader stimuliert die Hepatozyten zur vermehrten Synthese von *very low density lipoprotein* (VLDL). Es resultiert eine Hypertriglyzeridämie, die die vermehrte Speicherung von TG in *low density lipoprotein* (LDL) stimuliert (Subramanian und Chait 2012). Diese hepatische, durch Lipase vermittelte Hydrolyse begünstigt die Entstehung deutlich aggressiverer dense Low-Density Cholesterol-Partikel (dLDL), die oxidierten LDL gleichzusetzen sind. Diese dLDL können ihre atherogene Wirkung besser entfalten, da sie die Gefäßwände mit größerer Effektivität durchdringen (Nikolic et al. 2013).

Eine Hypertrophie von Adipozyten begünstigt durch die Verschlechterung der Blutversorgung in der Peripherie die Entstehung einer Hypoxie im Gewebe. Diese Minderversorgung ist für eine zunehmende Apoptose einzelner Zellen und vermehrten oxidativen Stress verantwortlich. Es kommt zur Hemmung der antiinflammatorischen Faktoren wie *interleukin* (IL)-10 und Adiponektin sowie zur Induktion von proinflammatorischen Faktoren wie Leptin und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α). Vermehrte Infiltration des Fettgewebes mit Makrophagen und T-Helferzelle der Typ 1 (Th1) *cluster of differentiation* (CD) + T-Lymphozyten führt zu einer vermehrten Produktion von *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), Macrophage inhibitory Factor-1 (MIF-1) und CC-Chemokine-Ligand (CCL)-5. Es handelt sich hierbei um proinflammatorische Zytokine, die möglicherweise über die Drosselung der AMP-aktivierten Proteinkinase (AMPK)-Aktivität zu einer mitochondrialen Dysfunktion, vermehrter Bildung von reaktiven Sauerstoffspe-

zies, Nucleotide-binding-oligomerization-domain(Nod)-like Receptor 3 (NLRP3) und Interleukin-1 β führen (Aroor et al. 2013). Diese pathologischen Vorgänge begünstigen die Entstehung einer Insulin-Resistenz sowohl in Makrophagen als auch im peripheren Gewebe. Die insulinresistenten Makrophagen spielen bei der Entstehung und Progression von atherosklerotischen Plaques eine wesentliche Rolle. Durch Apoptose begünstigen sie eine zunehmende Nekrose der Plaques, die die Gefahr einer Ruptur und ein erhöhtes Thromboserisiko nach sich zieht (Laakso und Kuusisto 2014; Tabas et al. 2007).

Wie bereits erwähnt handelt es sich bei der Hyperleptinämie um einen Zustand mit erhöhtem plasmatischen Volumen, bedingt durch den Einfluss dieses Adipokins auf die Natriuresis und auf die Stickstoffmonoxid (NO)-Freisetzung im Endothel. Während eine Hyperleptinämie das sympathische Nervensystem aktiviert, führen die oben genannten entzündlichen Vorgänge auf Fettgewebesebene zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) (Engeli et al. 2003). Als synergetische Wirkung dieser Prozesse kommt es neben der endovasalen Volumenzunahme zu einer erhöhten peripheren Resistenz, die wiederum eine Überlastung des linken Ventrikels, eine Hypertrophie seiner Muskulatur und die verminderte Fähigkeit zur Relaxation in der Diastole zur Folge hat (Shin et al. 2018).

Diese Interaktion einer Hyperglykämie bei adipozytärer Dysfunktion sowie die Hochregulation von proinflammatorischen Zytokinen, Chemokinen und Adipokinen begünstigen nicht nur die Entstehung eines Typ-2-Diabetes, sondern auch kardiovaskuläre Ereignisse. Die Schäden an Gefäßwänden und die Verschiebung des Gleichgewichts zugunsten eines prothrombotischen Zustands nehmen im zeitlichen Verlauf proportional zu. Aus diesem Grund ist es unerlässlich, das metabolische Syndrom besser zu erforschen und frühzeitig eine Therapie einzuleiten.

Dyslipidämie erhöht die Proliferation von glatten Muskelzellen, was eine Zunahme der Intima-Media-Dicke verursacht. Die Bestimmung der Breite dieser Gefäßwandschichten hat sich als verlässlicher Parameter bei der Beurteilung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse etabliert (Rosvall et al. 2005). Bei zunehmender Intima-Media-Dicke kommt es zu einem Elastizitätsverlust der Gefäße und zu einer Verschlechterung der Ventrikelfunktion (Boudjeltia et al. 2006; Meuwese et al. 2007).

1.2.1 Adipokine

Fettgewebe ist ein endokrines und parakrines Organ, das Zytokine und weitere biologisch aktive Mediatoren freisetzt. Diese Adipokine beeinflussen neben dem Körpergewicht ebenfalls entzündliche Vorgänge, die Gerinnung, Insulin-Resistenz, Diabetes und Atherosklerose. Zu den Adipokinen, die im Entzündungsprozess involviert sind, zählen die Zytokine (TNF- α , IL-6, IL-8), Chemokine (MCP-1) und Akute-Phase-Proteine (*plasminogen activator inhibitor* (PAI)-1 und Haptoglobin) sowie Leptin und Resistin. Adiponektin ist einer der wichtigsten Adipokine mit antiinflammatorischen Eigenschaften (Rondinone 2006).

Leptin ist ein pleiotropes, vorwiegend von weißen Adipozyten produziertes Peptidhormon (Zhang Y et al. 1994), das eine Rolle in der Entzündungsreaktion, Immunantwort, Angiogenese,

Gefäßwandfunktion, Knochenhomöostase und der Reproduktion spielt (Denver et al. 2011). Es gehört zur Zytokinfamilie IL-6 (Zhang F et al. 1997). Menschen mit einer Mutation von Leptin (Montague et al. 1997) oder seinem Rezeptor leiden unter massiver Adipositas (Clement et al. 1998). Adipositas ist mit einem erhöhten Leptin-Spiegel verbunden und führt wiederum zur Leptin-Resistenz (Myers et al. 2010). Leptin fördert die Fettsäureoxidation (Minokoshi et al. 2002), reduziert die hepatische Glukose-Produktion und erhöht die Insulin-Sensitivität (Paz-Filho et al. 2012). Es bewirkt eine Th1-Polarisierung und eine erhöhte Produktion von IFN- γ und TNF- α , während die T-Helferzelle der Typ 2 (Th2)-Antwort und damit die IL-10 und IL-4-Expression herunterreguliert wird (Faggioni et al. 2001; Matarese et al. 2005). Es stimuliert zudem die Freisetzung weiterer proinflammatorischer Zytokine wie IL-1 β , IL-6, IL-12 und MIP-1 α (Mattioli et al. 2005). Ein erhöhter Leptin-Spiegel zeigt eine erhöhte Freisetzung von Adhäsionsmolekülen wie ICAM-1 und VCAM-1 an Endothelzellen (Manuel-Apolinar et al. 2013). Leptin löst oxidativen Stress über eine erhöhte Freisetzung von *reactive oxygen species* (ROS) aus, einem weiteren Mediator der endothelialen Dysfunktion (Yamagishi et al. 2001). Es wurde zudem eine prothrombotische Wirkung von Leptin festgestellt, da bei mit Leptin inkubierten Endothelzellen die PAI-1-Bildung gesteigert wird (Singh P et al. 2010). Des Weiteren ist eine Erhöhung des Leptin-Spiegels mit einer ebenfalls erhöhten Faktor VIII- und Faktor IX-Konzentration vergesellschaftet, die wiederum eine Rolle bei prothrombotischen Ereignissen spielt (Buis et al. 2020). Es wurde außerdem eine positive Korrelation zwischen einem erhöhten Leptin-Spiegel im Plasma und der Anzahl von stenotischen Koronararterien bei Patienten/Patientinnen mit koronaren Herzkrankheit beobachtet (Rahmani et al. 2020). Patienten/Patientinnen mit einer Kalzifikation der Aortenklappe hatten erhöhte Leptin-Werte im Vergleich zu Patienten/Patientinnen in der Kontrollgruppe (Liu et al. 2019). Weitere Studien belegen, dass Adipositas mit einem erhöhten Leptin-Spiegel das Risiko eines Myokardinfarkts (Khafaji et al. 2012), einer Atherosklerose (Montazerifar et al. 2016) und eines Schlaganfalls steigert (Menon und Krishnan 2018).

Adiponektin ist ein 30 kDa großes, von Adipozyten produziertes Protein, das zuerst von Scherer et al. 1995 entdeckt wurde (Scherer et al. 1995). Er wird neben Adipozyten von Osteoblasten, Hepatozyten, Myozyten, Epitelzellen und in der Plazenta sezerniert (Metin Aksu et al. 2020). Adiponektin steigert die Fettsäuresynthese, hemmt die Glukoneogenese der Leber und steigert die Glukoseaufnahme in die Skelettmuskulatur (Yamauchi et al. 2002). Es hat einen positiven Einfluss auf die Insulin-Resistenz über eine erhöhte Oxidation von Fettsäuren, eine *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR)- α -Aktivierung und eine Steigerung des insulin receptor substrat (IRS)-Signalwegs in Hepatozyten und in der Skelettmuskulatur (Maeda et al. 2002; Yadav A et al. 2013). Adiponektin fördert die Differenzierung von Monozyten in entzündungshemmende M2-Makrophagen und unterdrückt die Bildung von proatherogenen M1-Makrophagen (Lovren et al. 2010). M1-Makrophagen halten die Entzündung mit der Freisetzung von Zytokinen wie TNF- α , IL-6 und IL-12 aufrecht und fördern die Progression der Atherosklerose über die Steigerung der ROS-Bildung. M2-Makrophagen sind über die Produktion von IL-10, *transforming growth factor* (TGF)- β und IL-1Ra entzündungshemmend (Chistiakov et al. 2015;

Mantovani et al. 2002). Bei ernährungsbedingter Adipositas ist ein Phenotypwechsel von M2- auf M1-Makrophagen zu beobachten (Lumeng et al. 2007). Adiponektin hemmt die TNF- α -induzierte Expression von E-selectin, VCAM-1- und ICAM-1-Expression (Ouchi et al. 1999) und die Schaumzellbildung über die Hemmung der Expression von Klasse A-Scavenger-Rezeptoren (Ouchi et al. 2001). Zudem bindet und inaktiviert Adiponektin atherogenes LDL und hemmt dessen Aufnahme in Endothelzellen von menschlichen Koronararterien und in *human monocytic cell line derived from an acute monocytic leukemia patient-1* (THP-1)-Makrophagen. Dabei wird Adiponektin selbst funktionsunfähig, was auf die Möglichkeit einer Resistenzentwicklung hindeuten kann (Kakino et al. 2020). Bei Patienten/Patientinnen mit koronararteriellen Erkrankungen wurde ein reduzierter Adiponektin-Spiegel beobachtet (Ouchi et al. 1999). In Apolipoprotein E-negativen (apoE^{-/-}) Mäusen konnte Adiponektin das Fortschreiten der Atherosklerose aufhalten (Okamoto et al. 2002).

Resistin ist ein 12,5-kDa großes Peptidhormon (Steppan et al. 2001), das von Monozyten (Lu et al. 2002), und Makrophagen (Patel L et al. 2003) im weißen Fettgewebe, in der Pankreas (Minn et al. 2003), in der Leber (Bertolani et al. 2006), in der Plazenta (Yura et al. 2003) und in atherosklerotischen Plaques exprimiert wird (Jung et al. 2006). Sein Plasmaspiegel ist mit koronarer Herzerkrankung (Reilly et al. 2005) und kardiovaskulärer Mortalität assoziiert (Lubos et al. 2007). Resistin ist in der Lage, die Infiltration von Makrophagen sowie die Expression inflammatorischer Zytokine wie IL-1 β (Gao et al. 2016), IL-6 und TNF- α (Bokarewa et al. 2005) in der Gefäßwand zu stimulieren. Die Produktion inflammatorischer Chemokine wie MCP-1 und Adhäsionsmoleküle wie VCAM-1 in Endothelzellen wird ebenfalls durch Resistin hochreguliert (Verma et al. 2003). Resistin steigert die Proliferation und Migration (Jung et al. 2006) von glatten Muskelzellen (Calabro et al. 2004) und beschleunigt die Schaumzellbildung (Xu et al. 2006). Diese Erkenntnisse zeigen die Rolle von Resistin in der Gefäßwandentzündung, im Fortschreiten atherosklerotischer Läsionen und bei deren Destabilisierung.

1.2.2 Ghrelin

Ghrelin ist ein gastrointestinales Peptidhormon mit Hauptsekretionsort im Magen (Date et al. 2000). Es ist ebenfalls im Hypothalamus, der Hypophyse (Korbonits et al. 2001), der Plazenta (Gualillo et al. 2001), der Pankreas (Li A et al. 2007) und den Nieren (Mori et al. 2000) nachweisbar. Es stimuliert die Darmmotilität, steigert die Magensäuresekretion (Masuda et al. 2000), ist schlafmodulierend, reguliert den Glukose-Stoffwechsel und die Insulinsekretion (Gray et al. 2019). Das Ghrelin-Gen befindet sich auf dem Chromosom 3 und seine vier Exons und drei Introns kodieren ein aus 117 Aminosäuren bestehendes Peptid, das Prä-Proghrelin. Das Spaltprodukt dieses Vorläuferpeptids, das aus 28 Aminosäuren besteht, wird im Blutkreislauf freigesetzt. Es gibt zwei Hauptformen von Ghrelin: Die eine Form besitzt eine acylierte Octanoyl-Gruppe an der dritten Aminosäure Serin (*n*-octanoyl-modifiziertes Ghrelin), die andere Form ist nicht acyliert (des-acyl Ghrelin) (Kojima et al. 2001).

Ghrelin spielt eine wichtige Rolle als antiatherogenes Peptid in der Entzündungsreaktion in der Gefäßwand sowie in der Progression atherosklerotischer Läsionen. Nicht acyliertes Ghrelin schützte mit einer high fat diet gefütterte transgene Mäuse vor Fettansammlungen in der aortalen Gefäßwand, vor vaskulärer Dysfunktion und reduzierte die Rate an Plaque-Bildung, ohne dass die *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS)-Expression verändert worden wäre (Zanetti et al. 2019). Ghrelin wirkt entzündungshemmend, indem es die Angiotensin II-induzierte Expression von IL8, TNF- α und MCP-1 in *human umbilical vein endothelial cell* (HUVECs) über den growth hormone secretagogue receptor (GHSR)-Weg hemmt (Deng et al. 2015). Eine Acylghrelin-Behandlung über zwei Wochen nach einem Myokardinfarkt reduzierte die Mortalität von Kardiomyozyten und normalisierte die Herzfrequenz über eine gemilderte sympathische Aktivierung und linksventrikuläre Funktion im Mausmodell in vivo (Soeki et al. 2008). Ghrelin reduzierte die Aktivierung von Entzündungszellen am Endothel über *nuclear factor- κ B* (NF- κ B) (Li WG et al. 2004), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) und intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in Mäusen (Skilton et al. 2005). Ein Ghrelin-Rezeptor-Defizit verschlechtert die Instabilität von atherosklerotischen Läsionen und entzündlichen Vorgängen in der Gefäßwand, die auf ihre protektive Rolle in der Atherosklerose und deren Komplikationen hindeuten (Zhang M et al. 2015). Die TNF- α -induzierte monozytäre Adhäsion am HUVEC wird durch Ghrelin geschwächt. Eine weitere TNF- α -induzierte Expression von Entzündungsparametern wie ICAM-1, VCAM-1, MCP-1 und IL-1 β wird durch Ghrelin unterdrückt. Dies geschieht über die Hemmung der AMPK-Phosphorylierung und p65-Expression in HUVEC (Zhang M et al. 2018). Ghrelin hemmt die Intraplaque -Angiogenese über die Hemmung der Expression von vascular endothelial growth factor (VEGF) und seines Rezeptors (VEGFR2) im Tiermodell, die wiederum eine wichtige Rolle in der Plaque-Stabilität spielt (Wang L et al. 2017).

1.3 Hyperglykämie, Insulin-Resistenz und Pathogenese der Atherosklerose

Hyperglykämie ist ein Zustand, der schon bei leicht erhöhter Glukose-Konzentration Schädigung auf Zell-, Gewebs- und später auch auf Organebene nach sich ziehen kann (Coutinho et al. 1999). Es sind in diesem Zusammenhang eine vermehrte Adhäsion von Monozyten an den Gefäßwänden und deren Einwanderung in die vulnerable Gefäßwandschicht der Intima bekannt. Dieser Vorgang begünstigt eine Hyperplasie der glatten Muskelzellen der Gefäßwand-Media, die zu einem vermehrten Gefäßspasmus mit konsekutiv erhöhtem peripheren Gefäßwiderstand führt (Laakso und Kuusisto 2014).

Ähnliche Effekte sind bei leukozytären Adhäsionen beobachtet worden. Diese werden bei Hyperglykämie verstärkt und führen neben einer erhöhten Superoxid-Produktion zur Alteration der endothelialen Funktion (Dhananjayan et al. 2016). Diese wird wiederum durch eine Hemmung der NO-Produktion in den Gefäßwänden erreicht. Chemokine wie beispielsweise MCP-1 und *regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted* (RANTES) werden durch die Ak-

tivierung der Leukozyten vermehrt ausgeschüttet und treiben somit die endotheliale Inflammation weiter voran. Die VCAM-1-Expression in Endothelzellen ist mit der Rekrutierung und Extravasation von Leukozyten (Cook-Mills 2006) sowie mit der Proliferation und Transmigration von hämatopoetischen Zellen assoziiert (Yamaguchi et al. 1998). Eine bedeutende Rolle dieses Adhäsionsmoleküls liegt in der Pathogenese von Atherosklerose, weil diese die Rekrutierung von Makrophagen in den atherosklerotischen Läsionen fördert. ICAM-1 verhält sich ähnlich wie VCAM-1 und begünstigt die Adhäsion und transendotheliale Migration von Leukozyten (Ding ZM et al. 1999; Smith et al. 1989). Neben Endothelzellen wurde die Expression von Adhäsionsmolekülen ebenfalls an mononukleären Zellen und neutrophilen Granulozyten im peripheren Blut nachgewiesen (Moriconi et al. 2012). Eine Erhöhung der PAI-1-Konzentration führt zu einer Hemmung der Fibrinolyse, die wiederum die Bildung von Thromben begünstigt. Dies erklärt die bereits beschriebene Häufung von thromboembolischen Komplikationen beim metabolischen Syndrom (Stegenga et al. 2006).

Hyperglykämie beeinflusst den Wasser-Salz-Haushalt. Sie führt über eine erhöhte Natriumresorption zu einer Zunahme des intravasalen Volumens. Dies verhindert wiederum eine adäquate Relaxation der Gefäßwandmuskulatur und eine Relaxation der Herzmuskulatur in der Diastole (DeMarco et al. 2014). Ein Adipokin, das ebenfalls bei der Regulation des Salz-Wasser-Haushalts eine Rolle spielt, ist Leptin. Es steigert den Blutdruck, indem es die Natrium-Ausscheidung reduziert (Beltowski et al. 2004) und das sympathische Nervensystem stimuliert. In der Peripherie wirkt Leptin wiederum über die vermehrte Freisetzung von NO aus den Endothelzellen blutdrucksenkend (Becerril et al. 2019). Dieses Protein weist im Rahmen von oxidativem Stress und bei Fettleibigkeit einen erhöhten Plasma-Spiegel auf und begünstigt die atherosklerotischen Vorgänge im Gefäßsystem (Cabandugama et al. 2017).

1.3.1 Pathogenese der Atherosklerose

Atherosklerose beschreibt einen chronisch entzündlichen Zustand der Gefäßwände, der eine koronare Herzerkrankung (Sanchis-Gomar et al. 2016), einen Schlaganfall (Ingall 2004) und eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (Mueller et al. 2014) verursachen kann. Sie ist für die höchste Rate an kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität in den neuen Industrieländern (USA, Kanada, Großbritannien, Deutschland, Frankreich und Japan) verantwortlich. Es sind im Jahr 2019 weltweit schätzungsweise 18,6 Millionen Menschen an kardiovaskulären Erkrankungen gestorben, die 32 % aller Todesfälle insgesamt weltweit ausmachen. Hauptursache sind bei 85 % der Fälle Herzinfarkte und Schlaganfälle (Virani et al. 2021).

Entzündliche Vorgänge an der Gefäßwand spielen eine wesentliche Rolle bei der Entstehung von Intima-Läsionen. Die Einwanderung von Makrophagen in die Intima und deren vermehrte Aufnahme von oxidierten LDL über Scavenger-CD36- und SRA-Rezeptoren führen zur Bildung von Schaumzellen, die die größten Zellkomponenten in atherosklerotischen Plaques bilden (Moore et al. 2001).

Unter dem Einfluss von Chemokinen (MCP-1 (Gu et al. 1998), IL-8 (Papadopoulou et al. 2008), Rantes (von Hundelshausen et al. 2001)) und Adhäsionsmolekülen (ICAM-1 und VCAM-1 (Nakashima et al. 1998)) kommt es zur Einwanderung von Monozyten und glatten Muskelzellen in die Plaques, die durch die Inkorporation von Cholesterin ebenfalls schaumzellartig wirken. Schaumzellen, die ihren Ursprung in der glatten Muskulatur haben, benetzen und stabilisieren die Plaques über eine vermehrte Kollagen-Sekretion (Stoll und Bendszus 2006). Eine Ruptur dieser Plaques führt zur Begünstigung der Thrombenbildung, die insbesondere in den vulnerablen Koronargefäßen zum Gefäßverschluss und zur konsekutiven Minderversorgung der Herzmuskulatur führen kann (Badimon et al. 2001).

TNF- α und IL-2 gehören zu den Mediatoren der Th1-Immunantwort (Viallard et al. 1999). TNF- α ist ein proinflammatorisches und proatherogenes Zytokin, das hauptsächlich von Monozyten und Makrophagen produziert wird (Jovinge et al. 1996). TNF- α fördert entzündliche Vorgänge, die mit der Atherosklerose assoziiert sind. Es stimuliert die lokale Freisetzung von Adhäsionsmolekülen wie ICAM-1 (Ledebur und Parks 1995), ICAM-2, VCAM-1 (Dufour et al. 1998), E-selectin aus Endothelzellen (Kilgore et al. 1995) und stimuliert die Proliferation von Monozyten und Makrophagen. Es ist in der Lage, die endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) zu reduzieren, die wiederum über die Beeinträchtigung der Stickstoffmonoxid-Produktion zu einer endothelialen Dysfunktion führt (Goodwin et al. 2007; Zhang H et al. 2009). ApoE^{-/-} und TNF α ^{-/-}-Mäuse zeigten eine deutliche Reduktion der atherosklerotischen Läsionsgröße im Vergleich zu den ApoE^{-/-}-Kontrollmäusen. Die Ursache könnte der deutlich erhöhte ICAM-1-, VCAM-1- und MCP-1-Spiegel sowie eine Überladung von Makrophagen mit oxidiertem LDL bei den ApoE^{-/-}-Kontrollmäusen sein (Ohta et al. 2005).

IL-2 wird von CD4⁺-T-Zellen und in geringerem Maß von CD8⁺-T-Zellen, dendritischen Zellen, Monozyten, Mastzellen und NK-Zellen produziert (Cheng et al. 2002; Granucci et al. 2001; Malek 2008). Mäuse mit fehlendem IL-2 oder dem zugehörigen Rezeptor wiesen eine reduzierte polyklonale T-Zellantwort und deutliche Veränderungen des Serum-Immunglobulin-Spiegels auf (Schorle et al. 1991). IL-2 ist ein wichtiger Wachstumsfaktor, der die Differenzierung von T_{reg}-Zellen fördert (Malek 2003). Die Rolle von IL-2 in der Atherosklerose ist nicht vollständig erforscht. Die lokale Verabreichung von IL-2 führte in der Studie von Dietrich et al. zur Reduktion der Läsionsgröße im Atherosklerose-Modell bei mit western diet (fett- und kohlenhydratreiche Diät) gefütterten ApoE^{-/-}-Mäusen (Dietrich et al. 2012).

IL-6 ist sowohl ein proinflammatorisches und proatherogenes als auch ein antiinflammatorisches und antiatherogenes Zytokin, das mit einer erhöhten Inzidenz von Myokardinfarkten und Mortalität bei Patienten/Patientinnen mit akutem Koronarsyndrom assoziiert ist (Ridker et al. 2000; Su et al. 2013). Die IL-6-Bestimmung scheint einen hohen Wert in der Vorhersage von künftigen koronararteriellen Erkrankungen zu haben (Harris et al. 1999). Der gemessene Spiegel ist bei Patienten/Patientinnen mit instabiler Angina pectoris höher als bei Patienten/Patientinnen mit stabiler Angina pectoris (Biasucci et al. 1999). Seine proatherogenen Eigenschaften entfaltet es über der Aktivierung des Januskinase (JAK)-1- und -2-Weges und die Aktivierung von

Transkriptionsfaktoren wie *signal transducers and activators of transcription* (STAT) 3 und STAT1, die wiederum die Transkription proinflammatorischer Gene steigern (Heinrich et al. 2003). IL-6 vermittelt eine vermehrte Proliferation von glatten Muskelzellen (Morimoto et al. 1991), die von einer vermehrten Produktion von MCP-1 begleitet wird und für die Einwanderung von Monozyten und glatten Muskelzellen in die atherosklerotischen Läsionen führt (Selzman et al. 2002). Die antiinflammatorische Wirkung von IL-6 wird über die Induktion der IL-1-Rezeptor-Antagonist (IL-1Ra)-Synthese und der vermehrten Freisetzung von löslichen TNF-Rezeptor p55 vermittelt (Tilg et al. 1994). Die antiatherogene Wirkung soll IL-6 durch die Induktion der *ATP binding cassette transporter* (ABC) A1-Produktion erzielen (Frisdal et al. 2011). ABCA1 ist ein Protein, das für die Freisetzung überschüssigen Cholesterols aus Makrophagen und die Zuführung dieser zur HDL-Cholesterolsynthese zuständig ist (Huang et al. 2015).

IL-10 ist ein antiinflammatorisches und antiatherogenes Zytokin, das von T- und B-Zellen, Monozyten und Makrophagen produziert wird (de Waal Malefyt et al. 1991; Yssel et al. 1992). Es hemmt die Th1- und Th2-Antwort, die Antigen-Präsentation, die Antigen-spezifischen T-Zellproliferation (Del Prete et al. 1993) und fördert die Proliferation und Differenzierung von regulatorischen T-Zellen (Pastrana et al. 2012). IL-10 führt über die Aktivierung des JAK1- und non-receptor tyrosine-protein kinase (TYK) 2-Proteinen sowie von STAT3 und suppressors of cytokine signaling (SOCS) 3 (Finbloom und Winestock 1995) zu einer antiinflammatorischen Antwort in Makrophagen und neutrophilen Granulozyten (D'Andrea et al. 1993; Fiorentino et al. 1991). Im Rahmen der Atherosklerose entsteht ein Ungleichgewicht zwischen antiinflammatorischen Zytokinen wie TGF- β und IL-10 und den proinflammatorischen Faktoren wie ICAM-1, MCP-1, PAI-1, IL-6, TNF- α und IL-1 β (Esteban et al. 2005; Lutgens et al. 2002). Ein IL10-Defizit in IL10^{-/-}- und Apolipoprotein E^{-/-}-Knockout-Mäusen führte zu einer gesteigerten Th1-Zellantwort und einer deutlichen Zunahme der Läsionsgröße im Vergleich zu den ApoE^{-/-}-Kontrollmäusen (Caligiuri et al. 2003). Bei LDL-Rezeptor-negativen Mäusen, die eine atherogene Diät erhielten, führte die vermehrte Expression von IL-10 durch T-Zellen zu einer Reduktion der Läsionsgröße (Pinderski et al. 2002). LDL-Rezeptor^{-/-}- und IL-10^{-/-}-Mäusen wiesen nach einer 14-wöchigen fettreichen und cholsäurefreien Diät eine Zunahme der Läsionsgröße und eine Akkumulation von Lymphozyten und Makrophagen in der Gefäßwand im Vergleich zu den IL-10^{+/+}- und LDL-Rezeptor^{-/-}-Kontrollmäusen auf (Potteaux et al. 2004). Douna et al. haben ex vivo IL-10-sezernierende B-Zellen und IL-10-negative B-Zellen auf LDL-Rezeptor-negative (LDLr^{-/-}) Mäuse transferiert und ein umgekehrt proportionales Verhältnis zu IL10-positiven B-Zellen und der Läsionsgröße festgestellt (Douna et al. 2019).

RANTES ist ein von T-Lymphozyten und im geringeren Maß von Blutplättchen, Adipozyten, Monozyten/Makrophagen und Fibroblasten (Kameyoshi et al. 1992; Skurk et al. 2009) exprimiertes Chemokin. Es führt zur Chemotaxis von T-Lymphozyten, Monozyten, NK-Zellen, basophilen und eosinophilen Granulozyten (Challita-Eid et al. 1998), Mastzellen und dendritischen Zellen (Alam et al. 1993; Appay et al. 1999; Ding Z et al. 2000; Schall 1991; von Hundelshausen et al. 2001). Beobachtet wurde eine erhöhte Expression dieses Chemokins bei Fettleibigkeit, Typ-2-Diabetes und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren (Herder et al. 2005;

Maury et al. 2007; Rothenbacher et al. 2006). Im Tiermodell wurden sowohl die vermehrte Expression von RANTES in den atherosklerotischen Läsionen als auch der positive Effekt von RANTES-Antagonisten auf das Fortschreiten der Atherosklerose und auf die frühe Myokardperfusion bewiesen (Braunersreuther et al. 2008; Braunersreuther et al. 2010; Veillard et al. 2004). Ähnliche Untersuchungen an Menschen wurden bisher nicht durchgeführt. Dies liegt daran, dass bisher keine bevölkerungsbezogenen Daten über RANTES-Werte im Zusammenhang mit der Vorhersage von Koronarerignissen verfügbar sind.

MCP-1 ist ein proinflammatorischer Mediator, der bei der Entstehung der Atherosklerose eine wichtige Rolle spielt. Es handelt sich dabei um ein monozytenspezifisches Chemoattraktionsmittel, das T-Lymphozyten und *natural killer* (NK)-Zellen anzieht. Er ist in atherosklerotischen Plaques stark exprimiert, wo er für die Rekrutierung von Makrophagen zuständig ist (Nelken et al. 1991). Seine Produktion wird durch oxidiertes LDL gesteigert (Cushing et al. 1990). MCP-1 befindet sich luminal am Endothel, wo er mit seinem *C-C chemokine receptor* (CCR) 2 an Monozyten interagiert, die wiederum den subendothelialen Raum betreten. Dort erfolgt ihre Differenzierung zu Makrophagen, die über vermehrte Aufnahme von Lipiden zu Schaumzellen werden (Charo und Taubman 2004). Eine Deletion des MCP-1-Gens in Mäusen mit LDL-Rezeptor-Mangel zeigte eine deutliche Reduktion der Ansammlung von Makrophagen in der Gefäßwand (Gu et al. 1998). Georgakis et al. haben 1199 Patienten/Patientinnen nach einer Endarteriektomie bei einer Karotisstenose untersucht. Patienten/Patientinnen mit symptomatischen Plaques wiesen deutlich erhöhte MCP-1-Werte im Vergleich zu denen mit asymptomatischen Plaques auf. Bis zu 30 Tage nach der Intervention war die Rate an schwerwiegenden vaskulären unerwünschten Ereignissen und an Schlaganfällen bei Patienten/Patientinnen mit erhöhtem MCP-1-Spiegel höher als bei Patienten/Patientinnen mit einem im Normbereich liegenden MCP-1-Wert (Georgakis et al. 2021).

VCAM-1 ist ein 110-kDa großes Transmembranprotein, dessen Gen in der 1p31-32-Region des Chromosoms 1 lokalisiert ist (Cybulsky et al. 1991). Es ist an Endothelzellen, an Bindegewebszellen des Knochenmarks (Abe et al. 2009) und an dendritischen Zellen der Lymphknoten nachweisbar (Tanaka et al. 1994). Seine Expression in Endothelzellen wird durch Zytokine wie IL-1, TNF- α , IL-4 und IL-13 hochreguliert (Bochner et al. 1995; Masinovsky et al. 1990; Osborn et al. 1989). Eine VCAM-1-Expression in Endothelzellen ist mit der Rekrutierung und Extravasation von Leukozyten (Cook-Mills 2006) sowie mit der Proliferation und Transmigration von hämatopoetischen Zellen assoziiert (Yamaguchi et al. 1998). Es konnte eine erhöhte VCAM-1-Konzentration bei der Neovaskularisation und in atherosklerotischen Plaques nachgewiesen werden (O'Brien et al. 1993). Während seine Expression am gesunden Endothel zu vernachlässigen ist, ist diese jedoch in geschädigten und prädisponierten Gefäßregionen schnell hochreguliert (Cybulsky et al. 2001). VCAM-1 spielt eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der Atherosklerose. Nach koronararterieller Stentimplantation scheint die VCAM-1-Expression mit der Restenose-Rate assoziiert zu sein (Bayata et al. 2010). Die VCAM-1-Funktion in diesen atherosklerotischen Prozessen nachzuweisen wird dadurch erschwert, dass VCAM-1-Null-

mäuse während der Embryogenese sterben (Gurtner et al. 1995). Während die VCAM-1-Expression auf läsionsprädisponierte Areale beschränkt ist, wird die ICAM-1-Freisetzung in unbeeiligten Aorta- und läsionsgeschützten Regionen beobachtet (Tiyama et al. 1999).

ICAM-1 ist ein Transmembran-Glycoprotein, das zur Superimmunglobulinen-Familie der Adhäsionsmoleküle gehört. Es besteht aus fünf extrazellulären Immunglobulin G-ähnlichen Domänen und aus einem kurzen zytoplasmatischen Schwanz (Staunton et al. 1988). ICAM-1 wird an Endothelzellen, Fibroblasten und Leukozyten exprimiert (Simmons et al. 1988). ICAM-1 interagiert mit den auf Leukozyten lokalisierten Rezeptoren lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1) und macrophage antigen-1 (Mac-1), die die Adhäsion und transendotheliale Migration von Leukozyten ermöglichen (Ding ZM et al. 1999; Smith et al. 1989). Zytokine wie TNF- α , IL-1 α und IL-6 haben einen positiven Einfluss auf die ICAM-1-Expression (Bernot et al. 2005; Mickelson et al. 1995). Die lösliche Form des ICAM-1 (sICAM-1) entsteht durch die Proteolyse der extrazellulären ICAM-1-Domäne (Tsakadze et al. 2004). sICAM-1 wird von verschiedenen Zellen produziert, wie zum Beispiel HUVEC, Endothelzellen der Vena saphena (HSVEC) (Lee et al. 2004; Methe et al. 2007), glatte Muskelzellen der Aorta (Couffinhal et al. 1993) und Melanomzellen (Liang et al. 2008). Eine vermehrte ICAM-1-Expression konnte bei der Atherosklerose (Blankenberg et al. 2003) nachgewiesen werden. ApoE^{-/-}-Mäuse mit einem ICAM-1-Defizit wiesen eine Reduktion der frühen Läsionen um bis zu 75 % auf. ICAM-1 ist neben der anfänglichen Plaques-Bildung auch in deren Fortschreiten bei Mäusen beteiligt (Kitagawa et al. 2002). ICAM-1-neutralisierende Antikörper reduzierten die Ansammlung von Makrophagen in Plaques in ApoE^{-/-}-Mäusen um 65 % (Patel SS et al. 1998). ICAM bewies sich neben carotid intima media thickness (CIMT) bereits als ein alternativer Biomarker für die Früherkennung subklinischer Atherosklerose für Patienten/Patientinnen mit Typ-2-Diabetes Mellitus (Sasikala et al. 2021).

1.3.2 Anti-atherosklerotische Eigenschaften von Niaspan

Niacin ist in der Lage, diese entzündlichen Vorgänge in der Gefäßwand über die Aktivierung von PPAR- γ zu unterdrücken (Nicholson 2004; Rubic et al. 2004). Letzteres hemmt die Nuclear-Factor- κ B (NF- κ B)-Aktivität, die wiederum inflammatorische Gene wie MCP-1, IL-6, TNF- α (Cho et al. 2009; Kwon et al. 2011) und IL-1 in der Gefäßwand herunterreguliert (Lipszyc et al. 2013). Während der Effekt von Niacin auf die IL-2-Produktion bisher nicht untersucht wurde, gibt es Studien über die IL-10-Produktion unter Niacin nur im Zusammenhang mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Im Maus-Modell von Colitis ulcerosa konnte Niacin den Iodoacetamid-induzierten IL-10-Abfall normalisieren (Salem und Wadie 2017). Singh et al. untersuchten den Effekt von Niacin auf Colitis und Colonkarzinome. Niacin wirkte entzündungshemmend und antikanzerogen, indem es die Differenzierung von T_{reg}-Zellen und IL-10 produzierenden CD4⁺-T-Zellen in der Lamina propria des Colons induzierte (Singh N et al. 2014). Es existieren keine Studien, die den IL-10-Spiegel bei einer Niacin-Behandlung in der Gefäßwand oder im peripheren Blut messen. Der hemmende Effekt von Niacin auf TNF- α

verursacht eine verminderte Sekretion von RANTES (Barton 2013). In mit TNF- α vorbehandelten Adipozyten bewirkte Niacin neben einer Reduktion der RANTES, MCP-1 und inducible nitric oxide synthase (iNOS)-Expression eine Hemmung der LDL-Oxidation, die eine wichtige Rolle in der Atherogenese spielen (Ganji et al. 2009). Niacin fördert die Polarisation von M0-Makrophagen in Richtung antientzündlicher M2-Makrophagen und deren Zytokinexpression (Montserrat-de la Paz et al. 2017). Ein Experiment an Endothelzellen in vitro zeigte eine Reduktion der Zytokin-induzierten Expression von VCAM (Ganji et al. 2009), ICAM und PECAM über die Hemmung der NF- κ B-Aktivität (Tavintharan et al. 2009). Niacin beeinflusst in vitro und in vivo die Expression bestimmter Adipokine. Die Expression von Adiponektin und Leptin wird nach Verabreichung von ERN (*extended-release niacin*) in vivo gesteigert, während die Expression von Resistin unverändert bleibt (Plaisance et al. 2008; Westphal et al. 2007). Yang et al. fanden wiederum, dass Niacin bei cholesterinreich gefütterten Hasen die Leptin-Expression in Adipozyten über die PPAR- γ - und CD36-mRNA-Expression herunterreguliert (Yang J et al. 2008). Ein großer Unterschied zwischen den Studien war, dass Westphal et al. menschliches Plasma statt den Fettgewebszellen von Hasen untersuchten. Auswirkungen von Nicotinsäurederivaten wie Acipimox auf die Ghrelin-Produktion wurden bisher in nur einer Studie von Smitka et al. untersucht. Sie erforschten bei Patienten/Patientinnen den Effekt von Acipimox und kurzer körperlicher Betätigung (einmalig 45 Minuten pro Woche), bei der es zu einer signifikanten Erhöhung des Plasma-Ghrelinpiegels kam (Smitka et al. 2019).

1.4 Therapie des metabolischen Syndroms

Eine kausale Behandlung des metabolischen Syndroms besteht in einer Veränderung der Lebensführung durch Umsetzung von diätetischen Maßnahmen und vermehrter körperlicher Betätigung (Expert Panel on Detection und Treatment of High Blood Cholesterol in 2001).

Sport hat neben seiner Auswirkung auf die Größe der Fettreserven einen positiven Einfluss sowohl auf den Blutdruck als auf den Lipidstoffwechsel. Es wurde bereits ein blutdrucksenkender Effekt bei Patienten/Patientinnen mit Hypertonie beschrieben (Hagberg et al. 2000). Ein länger anhaltendes Training mit moderater Intensität verändert selbst bei Ausbleiben eines Gewichtsverlusts das dyslipidämische Profil der Patienten/Patientinnen, indem es die HDL-Konzentration erhöht und den TG-Spiegel senkt (Durstine et al. 2001). Zieht die körperliche Betätigung eine Gewichtsreduktion nach sich, ist mit einer verbesserten Glukose-Toleranz und einem Rückgang der Insulin-Resistenz zu rechnen. Auf lange Sicht ist es möglich, die Entstehung eines Typ-2-Diabetes zu verzögern oder gar zu verhindern.

Eine bedeutende Rolle ist dem Diät-Management in der Behandlung des metabolischen Syndroms zuzuschreiben. Generell gilt, auf einen vermehrten Verzehr von Obst und Gemüse zu achten. Eine ballaststoffreiche Ernährung wirkt sich sowohl antientzündlich als auch den Glukosehaushalt regulierend aus. Es wurden eine verbesserte Insulin-Sensitivität bei einer erhöhten Aufnahme von ballaststoffreicher Kost und eine Reduktion des Entzündungsmediators hochsensitives C-reaktives Protein (CRP) beobachtet (Ylonen et al. 2003). Die Zufuhr von fettreicher

Nahrung sollte ebenfalls reduziert werden. Ein hoher Anteil an ungesättigten Fettsäuren sollte dabei ebenfalls angestrebt werden. Diese führen zu einer Verbesserung der Insulin-Sensitivität und sind somit gesünder als gesättigte Fettsäuren. Der positive Effekt der ungesättigten Fettsäuren verschwindet jedoch, wenn der Fettanteil mehr als 38 % des gesamten Energiegehalts der Nahrung beträgt (Riccardi und Rivellese 2000). Es gibt ebenfalls eine Empfehlung zu der Art der Kohlenhydrate, die zugeführt werden sollten. Hierzu ist die Zuhilfenahme des glykämischen Index (GI) von Bedeutung. Dieser beschreibt den Grad der Anhebung des Blutzuckerspiegels postprandial bei kohlenhydratreichen Lebensmitteln. Die Einteilung erfolgt in den drei Stufen niedriger (GI < 50), mittlerer (GI = 50 – 70) und hoher glykämischer Index (GI > 70) (Vrolix et al. 2008). Insgesamt sollte die Nahrung ballaststoffreich sein und einen geringen Anteil an ungesättigten Fettsäuren sowie einen niedrigen glykämischen Index aufweisen.

Die Ansatzpunkte für eine medikamentöse Behandlung des metabolischen Syndroms im Sinne einer symptomatischen Therapie sind als Hauptkriterien Dyslipidämie, eine gestörte Glucosehomeostase und Hypertonie. So konnte für verschiedene Antidiabetika, Lipidsenker und Antihypertensiva gezeigt werden, dass sie in der Lage sind, kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren.

Ein viel diskutierter und erforschter Wirkstoff in der Behandlung von Dyslipidämien beim metabolischen Syndrom ist Niacin.

1.5 Niacin

1.5.1 Definition und Formen

Niacin (Nicotinsäure, Vitamin B3) ist ein wasserlösliches B-Vitamin, das für seine positive Wirkung auf den entgleisten Lipid-Stoffwechsel und auf die damit verbundenen pathologischen Prozesse bekannt ist. Niacin besteht aus einem Pyridinring mit einer Carbonsäure auf Position 3. Es existieren drei verschiedene pharmakologische Formen des Niacins: *immediate-release niacin* (IRN), *sustained-release niacin* (SRN) und ERN. Zur letzteren Gruppe gehört auch das in dieser Studie verwendete Medikament Niaspan. Der Unterschied zwischen den verschiedenen Formen liegt in deren unterschiedlicher Absorptionszeit. Während IRN innerhalb von 1 – 2 Stunden resorbiert wird, benötigen SRN und ERN 8 – 12 Stunden bis zur vollständigen Aufnahme (Pieper 2003a).

1.5.2 Niacin-Rezeptor

Es wurden von Soda et al. im menschlichen Organismus zwei Niacin-Rezeptoren identifiziert und als HM74, auch *G-protein-coupled receptor* 109b (GPR109b) genannt, und HM74A (GPR109a) bezeichnet (Soga et al. 2003). Es handelt sich dabei um G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, deren Gene auf Chromosom 12q24.31 zu finden sind. Der Rezeptor HM74A, auch hydroxycarboxylic acid receptor 2 (HCA₂) genannt wird bei Mäusen als p53 Upregulated Modulator of Apoptosis-

G (PUMA-G) bezeichnet und ist für die meisten klinischen Effekte des Niacins verantwortlich. HM74 entstand als Ergebnis einer späten Genduplikation und weist eine zu 96 % identische Nukleotid-Sequenz und eine zu 89 % identische Aminosäure-Sequenz wie HM74A auf. Bedingt durch diesen strukturellen Unterschied hat HM74 eine 1000-fach geringere Affinität für Niacin (Tunaru et al. 2005). Neutrophile Granulozyten, Adipozyten, Langerhans-Zellen, Keratinozyten, nicht jedoch Monozyten besitzen einen GPR109A-Rezeptor (Maciejewski-Lenoir et al. 2006). Eine essentielle Rolle in der Glukose-Homöostase besitzen Hepatozyten, Zellen des Skelettmuskels und β -Zellen der Pankreas, einen Niacin-Rezeptor besitzen diese allerdings nicht (Cusi et al. 2007). Dies könnte darauf hindeuten, dass die Wirkung von Niacin im Organismus eher indirekt vermittelt wird.

1.5.3 Glukosestoffwechsel

Der negative Einfluss von Niacin auf den Blutzuckerspiegel und auf die Insulin-Sensitivität ist bereits bekannt (Poynten et al. 2003). Eine Niacin-Therapie geht mit einem moderat erhöhten Risiko für die Entwicklung von Diabetes mellitus einher (Goldie et al. 2016). Das Risiko des Neuauftretens oder der Verschlechterung der Einstellbarkeit von Diabetes mellitus war im Vergleich zur Behandlung mit Statinen signifikant erhöht (Group HTC et al. 2014). Vorherige Studien wie das Assessment of Diabetes Control and Evaluation of the Efficacy Niaspan Trial (ADVENT) (Grundy et al. 2002), das Arterial Disease Multiple Intervention Trial (ADMINT) (Elam et al. 2000) und die *HDL-atherosclerosis treatment studie* (HATS) (Zhao XQ et al. 2004) weisen darauf hin, dass eine Diätbehandlung, körperliche Aktivität und adäquate antidiabetische Medikation dieser Hyperglykämie entgegensteuern können.

1.5.4 Lipidstoffwechsel

Nikotinsäure hat einen positiven Einfluss auf eine Dyslipidämie und ist in der Lage, Atherosklerose vorzubeugen. Es hat sich bereits in den 1980er-Jahren gezeigt, dass unter einer Nikotinsäure-Therapie die Anzahl der kardiovaskulären Ereignisse gesenkt und die Mortalität reduziert wird (Canner et al. 1986). Adipozyten sind in der Lage, überschüssiges Cholesterin in großen Mengen zu speichern (Zhao SP et al. 2008). Die Verabreichung von Niacin führt zu einer raschen Hemmung der adipozytären Lipolyse und somit zu einem starken Abfall von freien Fettsäuren im Plasma. Diese stehen dadurch nicht mehr für die Synthese von TG und VLDL in der Leber zur Verfügung (Mahboubi et al. 2006). Ist die VLDL-Produktion beeinträchtigt, kommt es zu einem verminderten Cholesterinester-Transferprotein-vermittelten Austausch von Cholesterin aus HDL ins VLDL, von TG aus VLDL ins HDL und von Cholesterin aus HDL ins LDL (Bodor und Offermanns 2008; Gille et al. 2008). Im Endeffekt kommt es zu einem reduzierten Abbau von HDL und zu einer verminderten Akkumulation von Cholesterinestern in LDL-Partikeln. In den menschlichen Monozyten-Zelllinien mm6sr erhöht Niacin die Expression von ABCA1-Transportern, die Cholesterin aus Makrophagen zur Bildung von HDL-Partikeln bereitstellen und auf diese Weise den HDL-C-Spiegel erhöhen (Lamon-Fava et al. 2008).

Nikotinsäure induziert die vermehrte Expression des ATP-binding Cassette-Transporters ABCG1 (Cholesterin-Transportprotein an der Zellmembran) und fördert somit den Cholesterin-Rückfluss zur Leber.

1.5.5 Nichtalkoholische Fettlebererkrankung

Eine Rolle von Niacin in der Behandlung von Steatosis bei der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) wurde zunehmend postuliert, wobei die pathologischen Vorgänge dieser Erkrankung nicht eindeutig geklärt sind. Es handelt sich dabei um einen Überschuss an Fettsäuren in der Leber, der zu einer Akkumulation von TG und somit zur Steatosis führt. Diese Fettsäuren werden entweder in der Leber neu synthetisiert, aus dem Fettgewebe mobilisiert oder aus Chylomikronen und VLDLs durch Lipolyse freigesetzt. Oxidativer Stress und die Oxidation von Lipiden führt in 25 – 30 % der Fälle zur progressiven Form der nonalcoholic steatohepatitis (NASH) (Sanyal 2019). In 20 % der Fälle kommt es zu einer Leberfibrose, die im späteren Verlauf zu einer Leberzirrhose, Leberversagen und einem Leberzellkarzinom führen kann (Friedman SL et al. 2018). Im Ratten- und im Mausmodell konnte die Steatosis über Hemmung der Lipogenese (Ye et al. 2020) mit Niacin reduziert und die Genexpression für TG-Synthese über die *diacylglycerol acyltransferase 2* (DGAT2) gehemmt werden (Ganji et al. 2014). Hu et al. haben ER-Niacin in steigender Dosierung von bis zu 2 g pro Tag über 23 Wochen an 39 Patienten/Patientinnen mit Hypertriglyzeridämie untersucht. Es kam zur Reduktion des Leberfettgehalts, wobei der DGAT2-Polymorphismus diesen Effekt geschwächt hatte. Dies zeigt die wichtige Rolle des DGAT2 bei der Behandlung der Steatosis mit Niacin (Hu et al. 2012).

Bei einer Steatohepatitis wurden eine erhöhte ROS-Produktion, IL-8-Expression und plasma myeloperoxidase (MPO)-Aktivität in hepatischen Leukozyten beobachtet (Rensen et al. 2009). Niacin konnte die MPO-Aktivität über Hemmung der ROS-Produktion reduzieren (Ganji et al. 2014a). Zusätzlich konnte die Niacin-Gabe eine Palmitinsäure-bedingte Erhöhung der IL-8 Expression entgegenwirken (Ganji et al. 2015). Niacin war in der Lage, bei einer experimentell induzierten Leberfibrose den TGF- β -Spiegel zu reduzieren (Arauz et al. 2015).

1.5.6 Nebenwirkungen

Niacin besitzt dermato- und hepatotoxische Eigenschaften. Während einer Anwendung kann es zur Rötung, Überwärmung, Schwellung und Schmerzen von einzelnen Hautarealen kommen. Dieser Effekt (auch Flush genannt) führt häufig zur Incompliance der Patienten/Patientinnen während einer Niacin-Therapie. Durch die Bindung am GPR109A-Rezeptor wird Phospholipase A₂ aktiviert und Arachidonsäure gebildet. Über die Aktivierung von Cyclooxygenase (COX)-Enzymen kommt es zu einer Bildung von Prostaglandin D₂ (PGD₂) und E₂ (PGE₂). Diese Prostaglandine aktivieren den Prostaglandin-D2-Rezeptor 1 (DP1) und EP2/4-Prostaglandin-Rezeptoren. Es kommt zu einer Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur, Vasodilatation und Rötung der Haut (Gille et al. 2008). Prostaglandin-Rezeptor-Antagonisten sind in der Lage,

durch simultane Niacin-Gabe eine Hautrötung zu vermindern. Der Grad der Hepatotoxizität hängt von dem Metabolismus verschiedener Niacin-Präparate ab (Rader et al. 1992).

1.5.7 Metabolismus

Die drei Formen von Niacin weisen unterschiedliche Nebenwirkungsspektren bei einer Ungleichheit der Pharmakokinetik auf. Es gibt zwei mögliche Wege für den First-Pass-Metabolismus des Niacins in der Leber: Im Rahmen der Konjugation von Niacin mit Glycerin entstehen Nicotinursäure und weitere Metaboliten, die eine Hautrötung verursachen. Ein weiterer First-Pass-Weg führt zur Entstehung von Nicotinamiden und Pyrimidinen, die hepatotoxische Eigenschaften haben. IRN wird größtenteils über den konjugierenden Weg abgebaut und verursacht relativ häufig ein Erythem. SRN wird in einem größeren Ausmaß über den amidierenden Weg metabolisiert. So kommt es zwar seltener zu einem Flush, die Gefahr der Leberschädigung ist jedoch größer. ER-Niacin wie Niaspan, benutzt beide First-Pass-Wege, sodass sein Einsatz mit den wenigsten Nebenwirkungen assoziiert ist (Pieper 2003b).

1.5.8 Besonderheiten des Medikamentes Niaspan

Die Firma Merck brachte Niaspan im Jahr 2004 als ein ER-Niacin mit der Absicht auf den Markt, durch die verzögerte Freisetzung eine bessere Verträglichkeit erreichen zu können. Die Zulassung erhielt Niaspan für die Behandlung von Fettstoffwechselstörungen kombiniert mit einem Statin, wenn die alleinige Statin-Behandlung nicht ausreichend war oder es sich um eine Statin-Unverträglichkeit handelte. Es wurde eine hohe Anzahl an Studienabbrechern und ein Ausscheiden aus der Studie wegen Flush-Symptomen beklagt. Typische Beschwerden waren Magen-Darm-Beschwerden (abdominelle Schmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen und Dyspepsie), Hautreaktionen (Juckreiz und Hautausschlag) sowie Hepatotoxizität mit einer Erhöhung der Transaminasen ALT und AST (Birjmohun et al. 2005). Nach Angaben des Herstellers wurden Schwindel, Tachykardie, Kurzatmigkeit, Schwitzen, Synkope, Hyperglykämie, ein Anstieg des Harnsäurespiegels, eine Abnahme der Thrombozytenzahl und ein Anstieg der Prothrombinzeit ebenfalls während der Niaspan-Behandlung berichtet.

Die Inzidenz der Flush-Symptomatik ist je nach Studie und Dosierung von Niaspan unterschiedlich. Die AIM-HIGH (*atherothrombosis intervention in metabolic syndrome with low HDL/high triglycerides and impact on global health outcomes*)-Studie untersuchte 3334 Patienten/Patientinnen, von denen 1696 Statin plus Placebo sowie 1718 Statin plus ER-Niacin erhielten. Eine Dosisreduktion erfolgte bei 3,3 % der Fälle wegen Flush-Symptomatik, bei 0,1 % wegen abnormaler Leberfunktion, bei 0,6 % wegen Hyperglykämie und bei 0,2 % wegen gastrointestinalen Symptomen. Die Studie wurde bei 6,1 % der Patienten/Patientinnen wegen Flushing, bei 0,3 % wegen Leberfunktionsstörung, bei 1,7 % wegen Hyperglykämie und bei 1,5 % wegen gastrointestinalen Symptomen abgebrochen (Investigators et al. 2011).

1.6 Ziele dieser Arbeit

Ziel der vorliegenden Studie ist die Untersuchung, ob eine Behandlung mit Niaspan, einem retardierten Niacin, in einer Real-World-Population einen Effekt auf etablierte klinische Parameter des metabolischen Syndroms hat. Gleichzeitig soll in einem deskriptiv explorativen Ansatz untersucht werden, ob sich die aufgrund von Tierexperimenten zu erwartenden antiinflammatorischen Effekte anhand von Surrogatparametern wie der Serumkonzentration pathogenetisch bedeutender Adipokine oder die mRNA-Expression entzündungsrelevanter Genprodukte im Vollblut nachweisen lassen.

2 Materialien und Methoden

2.1 Aufbau der Studie

2.1.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine deskriptive, explorative Pilotstudie zur Hypothesengenerierung. Diese beinhaltet die nicht-interventionelle Prüfung des zugelassenen Medikamentes Niaspan, welches bei zugelassener Indikation eingesetzt wird. In zeitlicher Perspektive handelt es sich um einen prospektiven Ansatz. Die Daten wurden über einen Zeitraum von März 2005 bis November 2007 gesammelt und ausgewertet. Die Anwendung und Therapieüberwachung folgt ausschließlich der ärztlichen Praxis. Ein entsprechendes Ethikvotum liegt zu Beginn der Studie vor.

2.1.2 Studienpopulation

In die vorliegende Studie wurden 16 Patienten/Patientinnen mit metabolischem Syndrom eingeschlossen, die aufgrund einer Fettstoffwechselstörung mit dem retardierten Nikotinsäurepräparat Niaspan behandelt werden sollten. Die Gruppe setzte sich aus drei weiblichen und dreizehn männlichen Patienten/Patientinnen zusammen. Bei der Rekrutierung der Patienten/Patientinnen wurde auf die Erfüllung von mindestens drei der folgenden diagnostischen Kriterien entsprechend der WHO aus dem Jahr 1995 geachtet: erhöhter Taillenumfang (TU) entsprechend einer abdominellen Adipositas ($TU \geq 102$ cm bei Männern, $TU \geq 88$ cm bei Frauen), erhöhte TG-Werte ($TG \geq 150$ mg/dl), vermindertes High-Density Lipoprotein (HDL)-Cholesterin ($HDL < 40$ mg/dl bei Männern, $HDL < 50$ mg/dl bei Frauen), arterielle Hypertonie ($RR \geq 140/90$ mmHg) sowie ein erhöhter Nüchternblutzuckerspiegel ($NBZ \geq 100$ mg/dl).

Die Patienten/Patientinnen wurden vor Eintritt in die Studie über deren Ablauf und über die Risiken der medikamentösen Behandlung aufgeklärt. Die schriftliche Einwilligung für die Teilnahme an der Studie sowie für die Erfassung und Verarbeitung der pseudonymisierten Daten von Patienten/Patientinnen wurde vorausgesetzt. Alle Probanden/Probandinnen stimmten einer Veröffentlichung der Untersuchungsergebnisse zu. Für die Entscheidung über die freiwillige Teilnahme an der Studie erhielten die Patienten/Patientinnen ausreichend Zeit. Das Einverständnis war jederzeit ohne Erklärung oder Nachteile für die Behandlung der Patienten/Patientinnen widerrufbar.

Für die Behandlung mit Niaspan wurden die Patienten/Patientinnen mit signifikanten Leberfunktionsstörungen, mit akuten Magengeschwüren, bei einer bestehenden Schwangerschaft oder während der Stillzeit nicht zugelassen. Probanden/Probandinnen mit entgleister Blutzuckerstoffwechsellaage ($HbA1c > 8\%$) oder mit einer vorliegenden sekundären Hyperlipidämie aus anderen Gründen (zum Beispiel Hypothyreose oder nephrotisches Syndrom) waren von der Therapie ebenfalls ausgeschlossen.

Die Erfassung der Daten von Patienten/Patientinnen erfolgte am Tag der jeweiligen Vorstellung in Papierform. Die Übermittlung, die Speicherung und die Auswertung der Studiendaten erfolgte nach einer Pseudonymisierung. Dabei wurden personenbezogene Daten wie Vor- und Nachname durch Codes ersetzt. Eine Zuordnung persönlicher Informationen zu den Studienteilnehmern/Studienteilnehmerinnen war nur den untersuchenden Ärzten möglich. Die statistische Auswertung wurde mit dem Statistikprogramm IBM SPSS (Version 16.0) durchgeführt.

2.1.3 Studienablauf

Die Studie wurde in zwei Phasen unterteilt. Zu Therapiebeginn wurde der Effekt einer fettreduzierten Diät in Vorscreening-Terminen erfasst (Diätphase: Phase 1). Im Anschluss erhielten die Probanden/Probandinnen Niaspan in ansteigender Dosierung (Therapiephase: Phase 2). Zwischen den jeweiligen Vorstellungen wurde ein Abstand von vier Wochen eingehalten. An allen Terminen erfolgten klinische und laborchemische Kontrollen der untersuchten Parameter sowie die Erhebung der Anamnese (siehe Tabelle 1).

Ursprünglich sollte die Studie die Ergebnisse der Phase zwei (Therapiephase mit Niaspan) und deren Veränderung im Vergleich zum Termin ohne Niaspan vergleichen. Retrospektiv haben wir uns entschieden, beide Termine der Phase 1 in die Studie zu integrieren und deren Ergebnisse auszuwerten.

Die Patienten/Patientinnen sollten während des Screenings Niaspan in ansteigender Dosierung erhalten. Die Anzahl der Termine variierte, je nachdem, ob die Patienten/Patientinnen die bisherige Therapie gut vertragen haben und folglich die Dosis auf die nächsthöhere Stufe gesteigert werden konnte. Im Fall einer Unverträglichkeit verharrten die Teilnehmer/Teilnehmerinnen der Studie auf ihrer aktuellen Dosisstufe oder durchliefen erneut das vorherige Dosis-Niveau mit einer entsprechend reduzierten Dosierung. Bei milden Beschwerden konnte auf beide Maßnahmen verzichtet werden.

Tabelle 1: Studienaufbau

	Phase 1		Phase 2		
Termine	1	2	3	4	5
Zeit	0 Wochen	4 Wochen	8 Wochen	12 Wochen	16 Wochen
Diätphase	X	X			
Therapiephase			X	X	X
Niaspan-Dosis			500 mg	1000 mg	1500 mg

Im Rahmen der Qualitätskontrolle war die regelmäßige Überprüfung bestimmter Laborparameter notwendig. Die bisherigen Studien über Niaspan berichten über eine gelegentliche Erhöhung der Serumtransaminasen ($> 1/1000$ bis $< 1/100$) und über eine gestörte Glukosetoleranz

(> 1/10000 bis < 1/1000). Aufgrund dessen wurden HbA1c, Nüchtern glukose, Insulin, der Lipidstatus und Transaminasen alle vier Wochen im Routinelabor bestimmt. Zusätzlich zu den Adipokinen und Ghrelin wurde während der medikamentösen Behandlung die mRNA-Expression von Zytokinen, Chemokinen und Adhäsionsmolekülen im Vollblut bestimmt (siehe Tabelle 2 und Tabelle 3).

Tabelle 2: Laborchemische und klinische Parameter

1	Leptin	6	BMI	11	TG	16	CRP
2	Adiponektin	7	RRsyst/diast	12	Cholesterin		
3	Resistin	8	HOMA-Index	13	ALT		
4	Ghrelin	9	HDL	14	AST		
5	Gewicht	10	LDL	15	γ -GT		

Tabelle 3: Adhäsionsmoleküle und Zytokine

1	TNF α
2	IL-2
3	IL-6
4	IL-10
5	RANTES
6	MCP-1
7	VCAM-1
8	ICAM-1

2.1.4 Kriterien der Diätbehandlung

Das Ziel der Ernährungsumstellung im Rahmen des Vorscreenings war es, eine Gewichtsreduktion sowie eine konsekutive Verbesserung des Lipid- und Glukosestoffwechsels herbeizuführen.

Im Rahmen der Diätbehandlung sollte, basierend auf den Kriterien der WHO, eine Reduktion des Fettanteils von der Gesamtenergiezufuhr auf 30 % (entsprechend 75 g Fett) erzielt werden. Aufgrund des hohen Energiegehalts von Fett (30 kJ) im Vergleich zu Proteinen (19 kJ) und Kohlenhydraten (19 kJ) war dieser Schritt für die Gewichtsreduktion von großer Bedeutung. Die Patienten/Patientinnen erhielten diesbezüglich vor der Diätbehandlung ein circa dreißigminütiges Beratungsgespräch.

Zusätzlich zur Reduktion des Fettgehalts der Ernährung wurden ungesättigte Fettsäuren bevorzugt, deren positiver Einfluss auf den Lipidstoffwechsel bereits gezeigt wurde (Parfitt et al. 1994). Die ungesättigten Omega-3-Fettsäuren führen bei Typ-2-Diabetikern zu einer Reduktion des VLDL-Cholesterin- und TG-Spiegels (Hartweg et al. 2008). Dementsprechend wurde bei der Erstellung eines Diätplans auf die Auswahl entsprechender Fettsäuren geachtet. Empfohlen

wurden zwei Fischmahlzeiten pro Woche, wobei Lachs, Makrele und Hering aufgrund ihres hohen Gehalts an Omega-3-Fettsäuren bevorzugt verzehrt werden sollten.

Die tägliche Cholesterinzufuhr wurde auf die maximale Menge von 300 mg reduziert. Bei der Auswahl von Kohlenhydraten sollten künstliche Süßstoffe wie Cyclamat und Saccharin gegenüber schnell resorbierbaren Lebensmitteln wie Zucker, Honig, Süßigkeiten und Backwaren bevorzugt werden. Komplexe, stärkehaltige Kohlenhydrate sollten nur in der Form von Vollkornprodukten zu sich genommen werden. Während der Diät wurde den Patienten/Patientinnen eine strikte Alkoholkarenz empfohlen.

2.2 Anamnese und klinische Untersuchung

Anregungen zur Diätbehandlung, die Durchführbarkeit des Diätplans und Verträglichkeit des verabreichten Medikaments wurden im Rahmen der Sprechstunde besprochen und erfasst. Es wurden alle bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren wie Typ-2-Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Rauchen und arterielle Hypertonie erfasst. In der klinischen Untersuchung wurden folgende Parameter gemessen: Blutdruck, Gewicht, Körpergröße und TU. Die Blutdruckmessung erfolgte als Einfachmessung einseitig, mit einem validierten elektronischen Gerät. Die Berechnung des Body-Mass-Index erfolgte anhand der folgenden Formel (siehe Abbildung 1).

$$\text{Body-Mass-Index (BMI)} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m)}^2}$$

Abbildung 1: Berechnung des BMI, basierend auf (Khosla und Lowe 1967).

2.3 Laborchemische Untersuchung

Bei der Patienten/Patientinnen während der Diät- und Niaspan-Therapie wurde den Probanden/Probandinnen peripher venöses Blut zum Nachweis von Adipokinen, Ghrelin, Zytokin- und Adhäsionsmolekül-mRNA sowie Parametern des Glukose- und Fettstoffwechsels entnommen. Aus den Nüchternseren wurden Leptin und Ghrelin mittels *radio immuno assay* (RIA) sowie Adiponektin und Resistin mittels *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) ermittelt.

Die Bestimmung der mRNA-Expression von Zytokinen und Adhäsionsfaktoren erfolgte mit *real-time quantitative polymerase chain reaction*, (RTq-PCR). Die Gewinnung der für die RTq-PCR nötigen *complementary deoxyribonucleic acid* (cDNA) erfolgte nach RNA-Isolierung aus Vollblut und anschließender reverser Transkription. Die untersuchte Anzahl von cDNA-Molekülen wurde mit den β -actin cDNA-Molekülen derselben mRNA-Probe ins Verhältnis gesetzt, um eine Normalisierung der RNA-Extraktionsmenge zu erreichen und um die Effizienz der cDNA-Synthese zu überwachen (Erlich et al. 1991). Die für die RT-PCR verwendeten Primer-Sequenzen sind Tabelle A1 im Anhang zu entnehmen.

2.3.1 Bestimmung von Parametern des Glukosestoffwechsels

Im Rahmen der Analyse des Glukosestoffwechsels wurden Serum-C-Peptid und Insulin mittels Radioimmunoassay-Kits bestimmt. Die Glukosekonzentrationen der Nüchternseren wurden im Beckmann-Glucose-Analyzer ermittelt. Der homeostasis model assessment (HOMA)-Index wurde aus den Parametern des Nüchternblutzuckers und der Insulinkonzentration errechnet (siehe Abbildung 2).

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Insulin } (\mu\text{U/ml}) * \text{Glukose } (\text{mmol/l})}{22,5}$$

Abbildung 2: Berechnung des HOMA-Index, basierend auf (Matthews et al. 1985).

2.3.2 Bestimmung von Adipokinen und Ghrelin

Der Leptingehalt im Serum der Patienten/Patientinnen wurde mittels Human-Leptin-RIA-Kit entsprechend den Anweisungen des Herstellers (Linco Research®, Inc., Missouri, USA) ermittelt. Es wurden 300 µl des Assay-Buffers in die nicht spezifisch bindenden Röhrrchen (NSB), 200 µl in die Referenzröhrrchen (B0) und 100 µl in alle anderen Röhrrchen gegeben. Danach wurden 100 µl des Standards und der Kontrolle in doppelter Anfertigung in die Röhrrchen pipettiert. Nach der Zugabe von 100 µl der Proben wurden 100 µl des radioaktiv markierten Tracers in die Röhrrchen pipettiert. Zusätzlich wurden mit Ausnahme der ersten vier Röhrrchen in alle anderen 100 µl des Leptin-Antikörpers hinzugefügt. Nach Mischen und Abdecken wurden die Röhrrchen für 20 – 24 Stunden bei 4 °C inkubiert. Am nächsten Tag wurde 1 ml des gekühlten komplexbildenden Reagenzes in die Röhrrchen pipettiert. Ausgenommen waren dabei die für die Ermittlung der Totalaktivität (TA) bestimmten Röhrrchen. Nach Mischung ihres Inhalts wurden die Röhrrchen bei 4 °C für 20 Minuten inkubiert. Alle Röhrrchen, mit Ausnahme der für die Ermittlung der TA bestimmten, wurden bei 4 °C für 20 – 40 Minuten bei 2000 x g zentrifugiert. Der Überstand dieser Röhrrchen wurde durch Umkehren des Dekantierstandes in einem Behälter für radioaktiven Müll dekantiert und für 30 Sekunden getrocknet. Als letzter Schritt kamen die Röhrrchen zur Zählung für eine Minute in die Gammazähler. Anhand der Messergebnisse wurde eine Referenzkurve erstellt, aus der der Leptingehalt der Blutproben ermittelt werden konnte.

Die Ermittlung des Adiponektin-Gehalts in den Seren erfolgte durch die Verwendung des Adiponektin-ELISA-Kits nach Anleitung des Herstellers (Mediagnost®, Gesellschaft für Forschung und Herstellung von Diagnostika mbH, Reutlingen, Germany). Das Prinzip dieses Sandwich-Assays ist die Bindung der in der Probe befindlichen Antigene durch zwei spezifische und hochaffine Antikörper. Die Reaktion des zuletzt verwendeten, biotinylierten Antikörpers mit einem Enzymkonjugat katalysiert einen hochspezifischen Farbumschlag entsprechend dem Adiponektin-Gehalt der Proben. Zwei Vertiefungen wurden zum Erhalt eines Leerwertes mit 100 µl Verdünnungspuffer (VP) gefüllt. Je 100 µl der Standardlösung wurden mit fünf verschiedenen Adiponektin-Konzentrationen in jeweils zwei Vertiefungen pipettiert. In weitere zwei

Einbuchtungen wurden 100 μ l der verdünnten Kontrolle und in die restlichen je 100 μ l der verdünnten Proben gegeben. Die Inkubation und das dreimalige Waschen wurden nach Zugabe von 100 μ l des Antikörper-Peroxidase-Konjugats AK wiederholt. Die Platte wurde nach dem Pipettieren von 100 μ l der für die Farbreaktion nötigen Substratlösung inkubiert. Durch 100 μ l Stopplösung wurde die weitere Farbentwicklung unterbunden. Es folgte eine spektrofotometrische Detektion von Adiponektin bei 450 nm. Die Intensität des Farbsignals korreliert mit dem Adiponektin-Gehalt der Serumproben in ng/ml. In einer Standardkurve wurden die Standardkonzentrationen (x-Achse) gegen die gemessene optische Dichte (y-Achse) eingetragen. Die Adiponektin-Konzentration der Serumproben wurde aus der Kurve ermittelt und notiert.

Zur Bestimmung des Resistin-Gehalts der Serumproben wurde das Resistin-ELISA-Kit verwendet. Bei der Durchführung der Tests wurden die Anweisungen des Herstellers (Biovendor® Laboratory Medicine, Brno, Czech Republic) befolgt. Der erste Schritt war die Fertigstellung der Kalibrierlösung mittels Verdünnungspuffer und geliefertem Standard mit dem bekannten Gehalt an Resistin. Mit diesem Vorgang wurden Kalibratorlösungen mit sechs verschiedenen Konzentrationen an Antigen gewonnen. Vor der Zugabe von jeweils 100 μ l der Proben, der Kalibrator- und der Kontrolllösung in den entsprechenden Wells wurden sie im Verhältnis 1:3 mit dem Verdünnungspuffer vermischt. Nach Inkubation und Waschen der Platte wurden 100 μ l biotinylierte Anti-Resistin-Antikörper-Lösung in jede Vertiefung gegeben. Jedes Well erhielt 100 μ l des Streptavidin-horseradish-peroxidase (HRP)-Konjugats, nachdem die Mikrotiterplatte erneut inkubiert und gewaschen wurde. Als Nächstes wurden 100 μ l der Substratlösung pipettiert, um die Farbreaktion zu stärken. Danach wurden 100 μ l Stopplösung pipettiert und die Absorption der Platte bei 450 nm bestimmt. Die Messergebnisse wurden notiert.

Der Nachweis von Ghrelin in den Serumproben wurde durch das Ghrelin-RIA-Kit (LINCO Research®, Inc., Missouri, USA) ermöglicht. Es wurde nach Herstellerprotokoll vorgegangen. 300 μ l der Probepuffer wurden in das NSB, 200 μ l in die Referenzröhrchen (B0) und 100 μ l in die Röhrchen für die Proben gegeben. 100 μ l der Standard- und Qualitätskontrollen wurden in die jeweiligen Röhrchen pipettiert, außerdem wurden mit Ausnahme der NSB- und TA-Röhrchen jeweils 100 μ l des Ghrelin-Antikörpers hinzugefügt. Nach Schütteln und Abdecken der Röhrchen wurden diese für 20 – 24 Stunden bei 4 °C inkubiert. Am zweiten Tag wurden 100 μ l des ¹²⁵I-Ghrelin-Tracers in alle Röhrchen pipettiert. Die Röhrchen wurden nach Schütteln bis zum nächsten Morgen abgedeckt und bei 4 °C inkubiert. Erst am dritten Tag wurde 1 ml des komplexbildenden Reagenzes in alle Röhrchen pipettiert und nach Inkubieren bei 2000 x g zentrifugiert. Ausgenommen waren dabei die Röhrchen zur Ermittlung der TA. Der Überstand der zentrifugierten Röhrchen wurde anschließend dekantiert. Die Aktivitäten von Standard, Kontrolle und Proben wurden im Gammazähler gemessen. Die Ghrelin-Konzentration wurde aus einer zuvor erstellten Standardkurve abgeleitet.

2.3.3 Methodik der Zytokin-mRNA-Bestimmung

Die Erkennung und Überwachung koronararterieller Erkrankungen und deren Fortschreiten ist über eine Genexpressionsanalyse im peripheren Blut möglich (Wingrove et al. 2008). In weiteren Studien wurde beschrieben, dass entzündliche Veränderungen im peripheren Blut proatherogene Prozesse in der Gefäßwand widerspiegeln (Sinnaeve et al. 2009; Wang Y et al. 2011). Diese Technik ist im Gegensatz zu Biopsien weniger invasiv, im klinischen Alltag besser praktikierbar und reproduzierbar. Als nachteiliger Effekt ist die Abnahme der Sensitivität durch den Verdünnungseffekt im peripheren Blut zu erwähnen.

2.3.4 Bestimmung von Chemo-, Zytokin- und Adhäsionsmolekül-mRNA aus Vollblut

Beim Vorgehen zum Nachweis von Zytokinen wurde zuerst eine RNA-Isolation aus Vollblut mit Messung der gewonnenen RNA durchgeführt. Da zur Durchführung der PCR *deoxyribonucleic acid* (DNA)-abhängige DNA-Polymerase verwendet wird, wurde die gewonnene RNA in cDNA umgeschrieben. Dieser Schritt beinhaltet die reverse Transkription. An die Methode konnte sich die PCR zur Amplifizierung von spezifischen DNA-Sequenzen anschließen.

Bei der Ermittlung der Expression von verschiedenen Zytokin-mRNAs wurde zunächst eine RNA-Isolierung mithilfe des QIAamp-RNA-Blut-Kits durchgeführt. Es wurde nach Anleitung des Herstellers (Qiagen, Inc., Valencia, USA) vorgegangen. Zuerst wurde zur Lyse der Erythrozyten das Vollblut mit Erythrozyten-Lysis (EL)-Puffer im Verhältnis 1:5 vermischt und inkubiert. Nach Zentrifugieren der Röhren wurde der Überstand des entstandenen Leukozytengranulats verworfen. Der EL-Puffer wurde im Verhältnis 2:1 mit dem Zellgranulat vermischt (2 ml EL-Puffer mit 1 ml Vollblut) und zentrifugiert. Nachdem der Überstand verworfen wurde, wurden 600 µl RLT-Puffer mit dem Leukozyten-Granulat zur Lyse aller in der Probe verbliebenen Zellen vermischt. Das Lysat wurde in einer QIAshredder Spin Column in der Zentrifuge homogenisiert. Das durch die Membran passierte Lysat wurde mit 600 µl 70 %igem Ethanol vermischt und in einer QIAamp Spin Column zentrifugiert. Nach dem Verwerfen des Durchflusses wurden 350 µl RW1-Waschpuffer zu den Proben gegeben. Nach dem Zentrifugieren wurde der Durchfluss erneut verworfen. Zur Zerstörung der in den Proben vorhandenen DNA wurden 80 µl Mischung aus DNase I und Dann-Digestion (RDD)-Puffer im Verhältnis 1:7 direkt auf eine QIAamp-Spin-Column-Membran gegeben und 15 Minuten belassen. Nach mehrmaligem Waschen und Zentrifugieren wurde der Durchfluss verworfen. Zum Abschluss wurden 50 µl RNasefreies Wasser direkt auf die QIAamp-Membran gegeben und für eine Minute bis zur Eluierung zentrifugiert.

Die RNA-Messung wurde mit dem RNA-Messgerät Genequant von Pharmacia durchgeführt.

Der Vorgang beinhaltet die Verdünnung von 2 µl RNA mit 198 µl Ampuwa im Verhältnis von 1:100. Die ermittelten Ergebnisse wurden dokumentiert.

Als nächster Schritt erfolgte die reverse Transkription. Zu Beginn des Vorgehens wurden jeweils 10 µl der Nukleotide dATP, dTTP, dGTP und dCTP ineinander pipettiert. Die Mischung wurde mit 360 µl Ampuwa verdünnt.

1 µg RNA wurde auf 9 µl verdünnt und mit 1 µl RNase-Inhibitor zum Schutz der in der Lösung befindlichen RNA vermischt und für zehn Minuten bei 65 °C inkubiert. Nach der Zugabe von 8 µl RT-Puffer wurden 8 µl des dT15-Primers zur Bindung am 3'-Ende der RNA eingesetzt. Danach wurden 8 µl der Nukleotidmischung, 4 µl DTT und 2 µl Moloney-Murine-Leukemia-Virus (MMLV)-Reverse-Transkriptase dazugegeben. Das Gemisch wurde für eine Stunde bei 38 °C und danach für zehn Minuten bei 72 °C inkubiert. Die Probe wurde im Verhältnis 1:4 mit Ampuwa verdünnt (30 µl Probe plus 120 µl Ampuwa) beziehungsweise bis zur Durchführung des PCR-Vorgangs bei -80 °C gelagert.

Zunächst wurde eine RT-PCR durchgeführt. Der PCR-Ansatz bestand aus 1 µl cDNA, 13 µl SYBR GREEN-ROX MIX, 8 µl Ampuwa sowie jeweils 1,5 µl der Sense- und Antisense-Primer-Sequenzen (jeweils 0,6 µM Endkonzentration). Die PCR-Reaktion bestand aus zwei Phasen: Zunächst wurde der Ansatz für zwei Minuten bei 50 °C und danach für zwei Minuten bei 95 °C inkubiert. Die Amplifikation erfolgte bei einer Annealing-Temperatur von 55 – 60 °C für 30 Sekunden, gefolgt von einer Denaturierung von 15 Sekunden bei 95 °C für 45 Zyklen.

2.4 Statistische Datenanalyse

Die Archivierung, die Kodierung sowie die Auswertung der Daten erfolgte mithilfe des Statistikprogramms IBM SPSS für Windows (SPSS Version 21.0 Software, Chicago, IL, USA). Aufgrund der Größe der Stichprobe wurden die Werte mittels Kolmogorow-Smirnow-Test auf ihre Normalverteilung geprüft. Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt. Die normalverteilte abhängige Stichprobe wurde mithilfe eines abhängigen t-Tests geprüft. Dabei wird ermittelt, ob sich die Mittelwerte der verschiedenen Gruppen unterscheiden. Bei nicht normalverteilten abhängigen Stichproben wurden die Mittelwerte der jeweiligen Stichproben mit einem nichtparametrischen Verfahren (Wilcoxon-Test) getestet. Das multiple Testproblem wurde bei der Auswertung wegen der rein deskriptiven Analyse und der hypothesengenerierenden Charakter der Studie nicht berücksichtigt. Aus diesem Grund wurden Veränderungen mit einem p-Wert $< 0,05$ statistisch gesehen nicht signifikant, sondern lediglich explorativ analysiert und auffällig gewertet. Das Erreichen des Signifikanzniveaus lässt also auf eine Veränderung der Messwerte schließen. Es erfolgte ein listenweiser Fallausschluss bei unvollständigen Datensätzen. Die Diagramme wurden mit dem Computerprogramm Graph Pad Prism Version 7.0 (Graph Pad Version 7.0 Software, San Diego, CA, USA) erstellt. Dabei wurden die einzelnen Parameter bei jeweils zwei Terminen im Streudiagramm dargestellt. Bei den normalverteilten Daten wurden der Mittelwert und die Standardabweichung und bei den nicht-normalverteilten Daten der Median und der Interquartilabstand (IQR) abgebildet. Die x-Achse zeigt die jeweiligen Termine und die y-Achse die gemessenen klinischen oder laborchemischen Parameter.

Eine Übersicht der Daten geben die mittels des Programms Microsoft Office Excel angefertigten Tabellen (siehe Anhang). Für die Suche, Archivierung und Verwaltung der Literaturquellen wurde das Programm EndNote X8 verwendet.

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse der klinischen und laborchemischen Untersuchungen sind in den Tabellen A3 bis A4 zusammengefasst und werden im weiteren Verlauf detailliert beschrieben.

3.1 Baseline-Charakteristika

In die vorliegende Studie wurden 16 Patienten/Patientinnen im Alter von 25 bis 70 Jahren (51 Jahre im Median, $\pm 16,46$) mit metabolischem Syndrom eingeschlossen, wobei ein Patient bereits in der Diätphase ausgestiegen ist. Alle Probanden/Probandinnen wurden vor Studienbeginn auf das Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren untersucht. In zwölf Fällen (75 %) wiesen die Probanden/Probandinnen eine arterielle Hypertonie ($RR \geq 140/90$ mmHg) auf. Zusätzlich bestand eine Dyslipidämie mit erhöhten TG- ($TG \geq 200$ mg/dl bei zwölf (75 %) Patienten/Patientinnen) und Cholesterinwerten (Cholesterin ≥ 200 mg/dl bei 16 (100 %) Patienten/Patientinnen). Während die LDL-Konzentration bei neun (57 %) Patienten/Patientinnen erhöht war (Low-Density Lipoprotein LDL ≥ 130 mg/dl), konnte eine verminderte HDL-Konzentration (High-Density Lipoprotein (HDL) ≤ 40 mg/dl (Mann); ≤ 50 mg/dl (Frau)) bei 15 (94 %) Teilnehmern/Teilnehmerinnen gemessen werden. Eine viszerale Adipositas mit erhöhtem Bauchumfang (Bauchumfang ≥ 88 cm (Frau); ≥ 102 cm (Mann)) wiesen neun (56 %) Teilnehmer/Teilnehmerinnen der Studie auf. Eine Adipositas, deren Festlegung mithilfe des Body-Mass-Index ($BMI \geq 30$ kg/m²) erfolgte, wurde bei sechs Patienten/Patientinnen vermerkt. Die Personen wiesen eine unterschiedlich starke Störung des Glukosestoffwechsels auf. Während sich eine gestörte Glukosetoleranz in drei (19 %) Fällen nachweisen ließ (oraler Glukosetoleranztest: nüchtern Blutzucker (NBZ) = $100 - 110$ mg/dl, Blutzucker (BZ) nach 2 Stunden kapillär $\geq 140 - 200$ mg/dl), waren sieben (44 %) Patienten/Patientinnen an Diabetes mellitus Typ 2 (oraler Glukosetoleranztest: NBZ > 110 mg/dl, BZ nach 2 Stunden kapillär > 200 mg/dl) erkrankt. Eine Übersicht über die Merkmale des Kollektivs soll die Tabelle A2 geben.

3.2 Unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche

An der Studie nahmen sechzehn Patienten/Patientinnen teil, von denen fünfzehn mit Niaspan behandelt werden konnten. In elf Fällen (67 %) wurde eine Flush-Symptomatik berichtet. Bei vier (25 %) Fällen konnte trotz der milden Flush-Symptomatik zur nächsthöheren Dosisstufe gewechselt werden. In sechs (50 %) Fällen führte das Auftreten dieser Nebenwirkung dazu, dass die Patienten/Patientinnen auf der aktuellen Dosisstufe verharren mussten. In einem (16 %) Fall erfolgte eine Dosisreduktion. In keinem der Fälle war eine Unterbrechung der medikamentösen Behandlung notwendig. Es wurde über keine weiteren Nebenwirkungen berichtet.

Es lässt sich eine deutliche Fluktuation der Fallzahlen bei den einzelnen Untersuchungsterminen feststellen, welche teilweise der Neuaufnahme von Phase 1 in die Studie geschuldet ist. Durch diesen Schritt wurden neue Hinweise über die Wirkung der Diät auf die untersuchten Parameter

erwartet. Andererseits konnte dadurch nur eine sehr kleine Stichprobe generiert werden (insgesamt sieben Patienten). Die Fallzahl für einzelne Parameter fiel aus dem Grund niedriger als die Zahl der teilnehmenden Probanden/Probandinnen aus, weil einzelne Parameter nicht bei beiden Vorscreening-Terminen bestimmt werden konnten (N=5 beim ALT/AST, N=4 bei Leptin, N=5 bei Adiponektin, N=4 bei Resistin, N=5 bei Ghrelin, N=4 bei HOMA, N=6 bei RR_{sys} und RR_{diast}). Die Gründe hierfür sind aufgrund des zeitlichen Abstands nicht mehr nachvollziehbar.

Ein weiterer Grund für die geringen Fallzahlen sind die Studienabbrecher, deren Anzahl der Abbildung 38 zu entnehmen ist. Zu dem auslösenden Ereignis liegen uns keine Daten vor, da die Teilnehmer/Teilnehmerinnen nicht dazu verpflichtet waren den Grund ihres Ausstiegs zu nennen.

3.3 Beurteilung der klinischen Parameter

3.3.1 Veränderungen unter der diätetischen Behandlung

Während der alleinigen Behandlung durch eine Diät kam es zu keiner Veränderung des mittleren Körpergewichts (von 96,15 kg [IQR 81,15 kg – 111,15 kg] auf 93,65 kg [IQR 79,98 kg – 106,05 kg] ($p = 0,14^{**}$; siehe Abbildung 3).

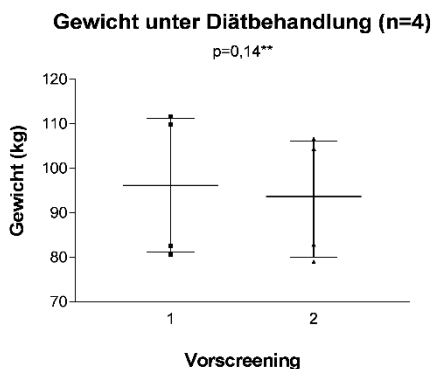


Abbildung 3: Körpergewicht vor und nach der vierwöchigen Diättherapie.

(**Wilcoxon-Test) 1 = vor der Diätbehandlung, 2 = nach Abschluss der Diätbehandlung.

Es kam zu keiner Veränderung des BMI (von $30,24 \pm 3,10 \text{ kg/m}^2$ auf $29,35 \pm 2,34 \text{ kg/m}^2$; $p = 0,15^*$; siehe Abbildung 4).

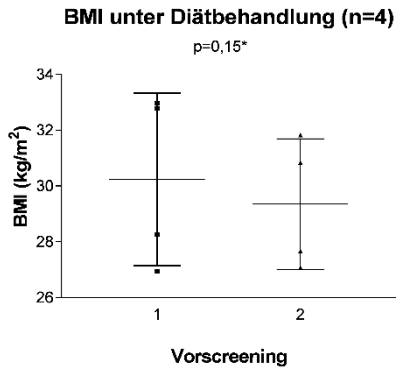


Abbildung 4: Body-Mass-Index vor und nach der vierwöchigen Diättherapie.

(*t-Test für verbundene Stichproben) 1 = vor der Diätbehandlung, 2 = nach Abschluss der Diätbehandlung.

3.3.2 Beobachtungen während der Niaspan-Therapie

Es wurde keine Zunahme des mittleren Gewichts unter der Gabe einer Dosis von 1500 mg Niaspan im Vergleich zum Wert vor Therapiebeginn beobachtet ($p = 0,06^*$). Während die Patienten/Patientinnen vor der Einleitung der Niaspan-Behandlung $85,73 \pm 13,41$ kg wogen, ergab sich nach der Verabreichung von 1500 mg Niaspan ein Mittelwert von $86,69 \pm 13,87$ kg (siehe Abbildung 5).

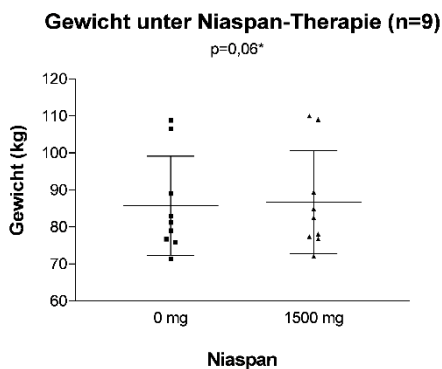


Abbildung 5: Gewicht vor und nach der Gabe von Niaspan.

(*t-Test für verbundene Stichproben)

Der Body-Mass-Index verhielt sich unter der Behandlung mit Niaspan analog zu dem Gewicht der Patienten/Patientinnen. Es war eine nicht signifikante Veränderung von $28,31 \pm 2,58$ kg/m² auf $28,62 \pm 2,65$ kg/m² zwischen den Zeitpunkten vor und nach der Verabreichung von 1500 mg Niaspan zu verzeichnen ($p = 0,06^*$; siehe Abbildung 6).

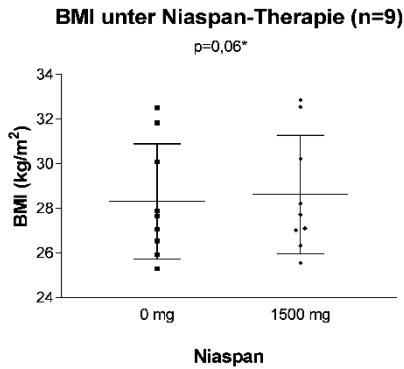


Abbildung 6: BMI vor und nach der Gabe von Niaspan.

(*t-Test für verbundene Stichproben)

3.3.3 Messergebnisse des systolischen und des diastolischen Blutdrucks

Es gab keine signifikante Veränderung des systolischen Blutdrucks (RR_{syst}) während der Diätphase (vor der Diät 144,50 mmHg [IQR 134,00 mmHg – 153,00 mmHg] versus 143,50 mmHg [IQR 131,75 mmHg – 148,50 mmHg] nach der Diät; $p = 0,46^{**}$; siehe Abbildung 7).

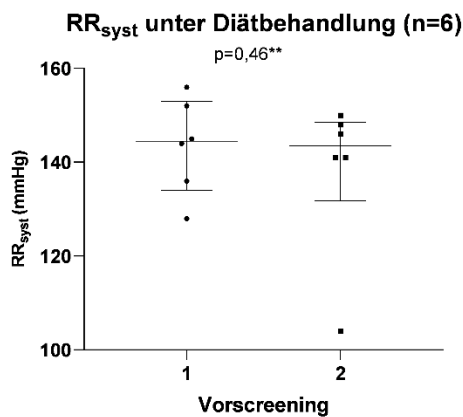


Abbildung 7: Systolischer Blutdruck vor und nach der vierwöchigen Diättherapie.

(**Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben) $n_{500 \text{ mg}} = 13$, $n_{1000 \text{ mg}} = 11$, $n_{1500 \text{ mg}} = 8$.

Der systolische Blutdruck sank unter 500 mg Niaspan nicht signifikant von 141,00 mmHg [IQR 126,00 mmHg – 163,00 mmHg] auf 139,00 mmHg [IQR 132,50 mmHg – 155,50 mmHg] ($p = 0,48^{**}$). Bei der Steigerung der Niaspan-Dosis auf 1000 mg sank der systolische Blutdruck von 141,00 mmHg [IQR 124,00 mmHg – 164,00 mmHg] auf 135,00 mmHg [IQR 114,00 mmHg – 156,00 mmHg] nicht signifikant ($p = 0,28^{**}$). Ebenfalls nicht signifikant fielen die Veränderungen unter 1500 mg Niaspan aus (nach der Diät 149,00 mmHg [IQR 128,25 mmHg – 163,50 mmHg] und nach 1500 mg Niaspan 141,50 mmHg [IQR 117,50 mmHg – 162,25 mmHg]; $p = 0,67^{**}$; siehe Abbildung 8).

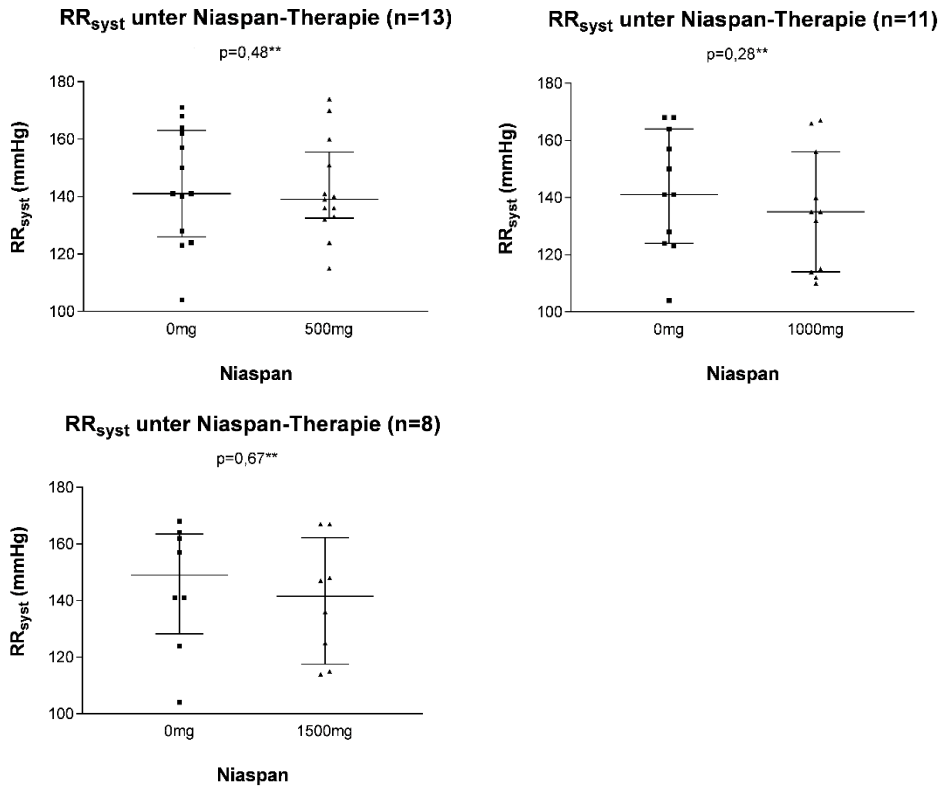


Abbildung 8: Systolischer Blutdruck vor und nach der Gabe von Niaspan.

(**Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben) $n_{500\text{ mg}} = 13$, $n_{1000\text{ mg}} = 11$, $n_{1500\text{ mg}} = 8$.

Der im Rahmen der klinischen Untersuchungen gemessene diastolische Blutdruck (RR_{diast}) zeigte eine günstige Entwicklung. Bei den Patienten/Patientinnen wurde vor Beginn der Diät ein mittlerer diastolischer Blutdruck von $86,50 \pm 3,94$ mmHg ermittelt. Nach der vierwöchigen Diättherapie betrug der diastolische Blutdruck nur noch $78,33 \pm 4,76$ mmHg. Diese Veränderung war explorativ analysiert auffällig ($p = 0,01^*$; siehe Abbildung 9).

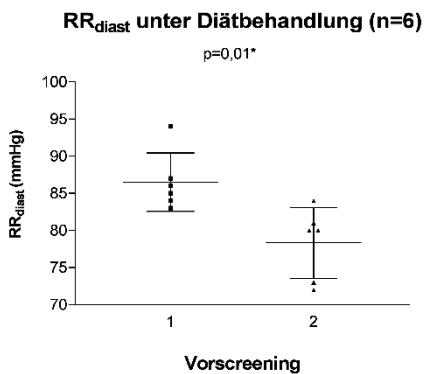


Abbildung 9: Diastolischer Blutdruck vor und nach der vierwöchigen Diättherapie.

(*t-Test für verbundene Stichproben) 1 = vor der Diätbehandlung, 2 = nach Abschluss der Diätbehandlung.

Es zeigte sich eine nicht signifikante Reduktion des diastolischen Blutdrucks nach der Gabe von 500 mg Niaspan (vor Studienbeginn 80,00 mmHg [IQR 74,50 mmHg – 87,50 mmHg] versus

79,00 mmHg [IQR 74,50 mmHg – 90,00 mmHg] nach Gabe von 500 mg Niaspan; $p = 0,34^{**}$). Im Vergleich zum Wert vor Therapiebeginn (80,00 mmHg; [IQR 73,00 mmHg – 86,00 mmHg]) wurde nach Verabreichung von 1000 mg Niaspan eine nicht signifikante Veränderung des diastolischen Blutdrucks auf 78,00 mmHg [IQR 67,00 mmHg – 82,00 mmHg] gemessen ($p = 0,09^{**}$). Nicht signifikant war die Veränderung ($p = 0,67^{**}$) unter der Dosis von 1500 mg (vor Studienbeginn 78,00 mmHg [IQR 73,00 mmHg – 85,25 mmHg] versus 82,50 mmHg [IQR 67,25 mmHg – 87,25 mmHg] nach Gabe von 1500 mg Niaspan; siehe Abbildung 10).

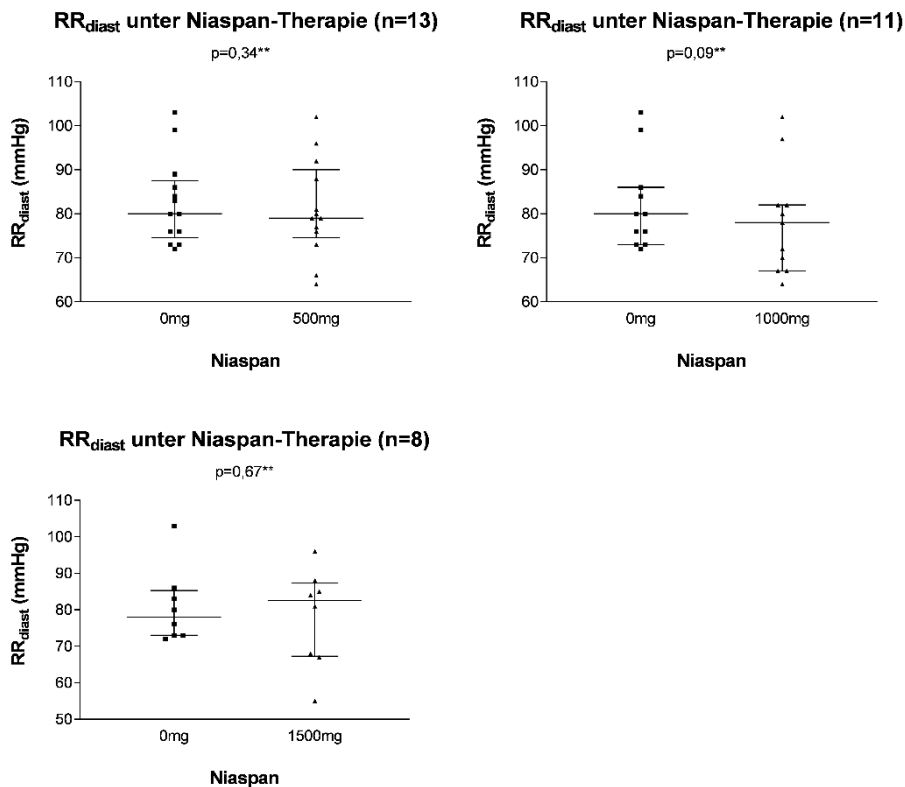


Abbildung 10: Diastolischer Blutdruck vor und nach der Gabe von Niaspan.

(**Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben) $n_{500\text{ mg}} = 13$, $n_{1000\text{ mg}} = 11$, $n_{1500\text{ mg}} = 8$.

3.3.4 Parameter der Insulinresistenz

Es konnte während der Diättherapie eine nicht signifikante Reduktion des mittleren HOMA-Index verzeichnet werden (vor Studienbeginn 3,87 [IQR 1,05 – 32,55] versus 2,34 [IQR 1,26 – 16,69] nach der Diät; $p = 0,46^{**}$; siehe Abbildung 11).

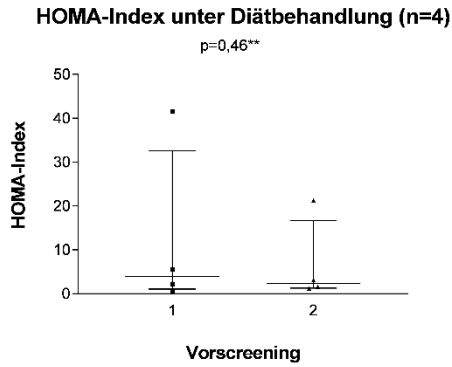


Abbildung 11: HOMA-Index vor und nach der vierwöchigen Diättherapie.

(**Wilcoxon-Test) 1 = vor der Diätbehandlung, 2= nach Abschluss der Diätbehandlung.

Während der Gabe von 500 mg Niaspan kam es zu einem nicht signifikanten Anstieg des HOMA-Index (vor Studienbeginn 2,82 [IQR 1,59 – 5,58] versus 2,12 [IQR 1,66 – 8,99] nach Gabe von 500 mg Niaspan; $p = 0,17^{**}$). Unter der mittleren Niaspan-Dosierung veränderte sich der HOMA-Index im Vergleich zum Ausgangswert (2,82 [IQR 1,59 – 5,58]) nicht wesentlich und betrug 2,71 [IQR 1,28 – 4,03] ($p = 0,51^{**}$). Während der Steigerung der Niaspan-Dosierung auf 1500 mg war eine nicht signifikante Veränderung des HOMA-Index (vor Studienbeginn 2,96 [IQR 1,66 – 6,22] versus 3,98 [IQR 2,42 – 48,97] nach 1500 mg Niaspan) messbar ($p = 0,09^{**}$; siehe Abbildung 12).

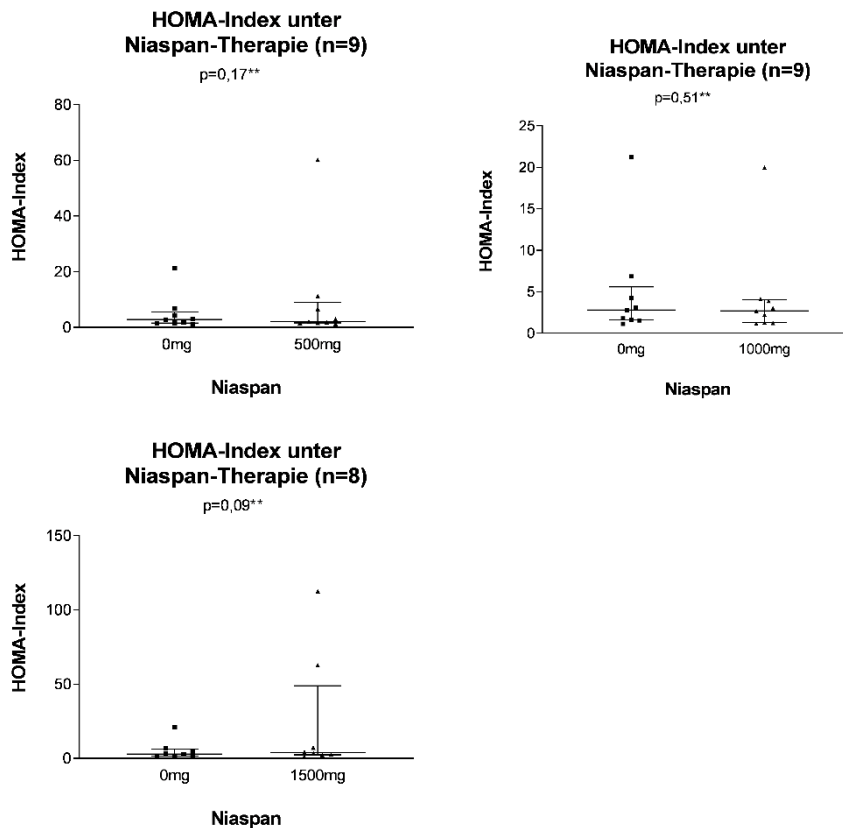


Abbildung 12: HOMA-Index vor und nach der Gabe von Niaspan.

(**Wilcoxon-Test) $n_{500\text{ mg}} = 9$, $n_{1000\text{ mg}} = 9$, $n_{1500\text{ mg}} = 8$.

3.4 Parameter des Fettstoffwechsels

Der Serumspiegel der High-Density Lipoproteine (HDL) zeigte unter der Gabe von 500 mg Niaspan (vor Studienbeginn $30,93 \pm 8,22$ mg/dl versus $36,27 \pm 7,72$ mg/dl nach 500 mg Niaspan) keine Veränderung ($p=0,08^*$). Unter der Gabe von 1000 mg Niaspan kam es zu einem Anstieg der mittleren HDL-Konzentration von $31,42 \pm 9,00$ mg/dl auf $35,17 \pm 9,68$ mg/dl ($p = 0,03^*$). Nach der Gabe von 1500 mg Niaspan war keine Veränderung (vor Studienbeginn $28 \pm 7,66$ mg/dl versus $31,89 \pm 10,87$ mg/dl nach 1500 mg Niaspan; $p = 0,24^*$; siehe Abbildung 13) messbar.

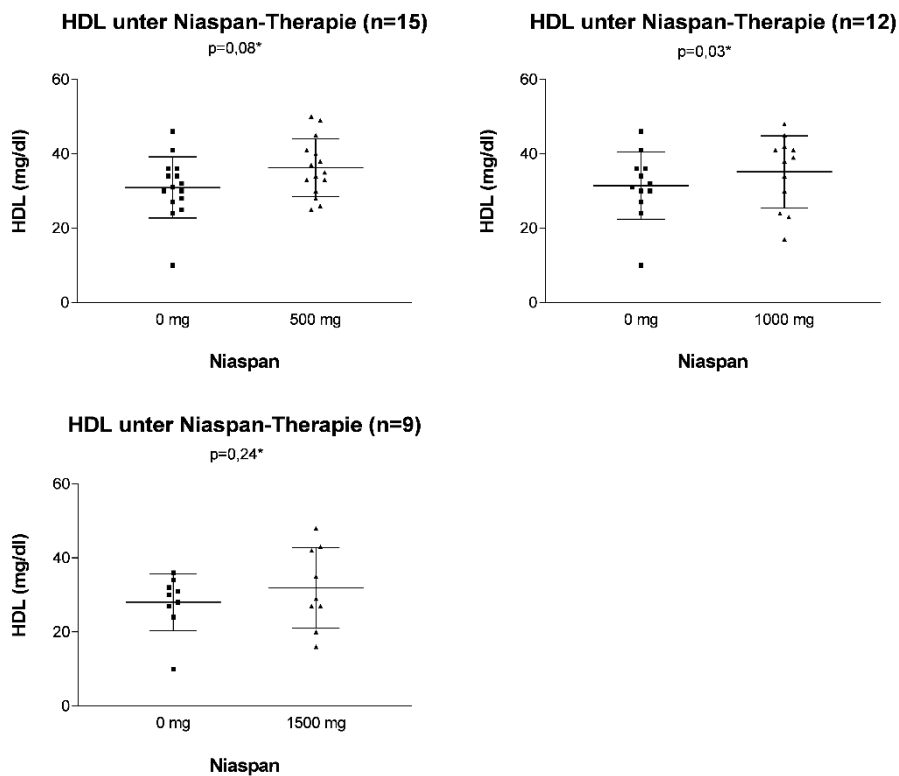


Abbildung 13: HDL-Konzentration vor und nach der Gabe von Niaspan.

(*t-Test für verbundene Stichproben) $n_{500 \text{ mg}} = 15$, $n_{1000 \text{ mg}} = 12$, $n_{1500 \text{ mg}} = 9$.

Während der Dosiserhöhung im Rahmen der Niaspan-Behandlung konnte keine signifikante Veränderung des Low-Density Lipoprotein (LDL)-Spiegels festgestellt werden. Nach der Verabreichung von 500 mg Niaspan gab es eine nicht signifikante Minderung des LDL-Spiegels, der von $123,60 \pm 36,62$ mg/dl auf $110,42 \pm 52,16$ mg/dl fiel ($p = 0,37^*$). Ebenfalls nicht signifikant war die Veränderung der mittleren LDL-Konzentration während der Gabe von 1000 mg Niaspan (vor Studienbeginn $128,50$ mg/dl [IQR $81,00$ mg/dl – $159,00$ mg/dl] versus $135,00$ mg/dl [IQR $55,75$ mg/dl – $153,00$ mg/dl] nach 1000 mg Niaspan; $p = 0,69^{**}$). Es gab ebenfalls keine signifikante Veränderung unter der höchsten Dosis an Niaspan (vor Studienbeginn $115,33 \pm 39,71$ mg/dl versus $96,56 \pm 46,01$ mg/dl nach 1500 mg Niaspan; $p = 0,24^*$; siehe Abbildung 14).

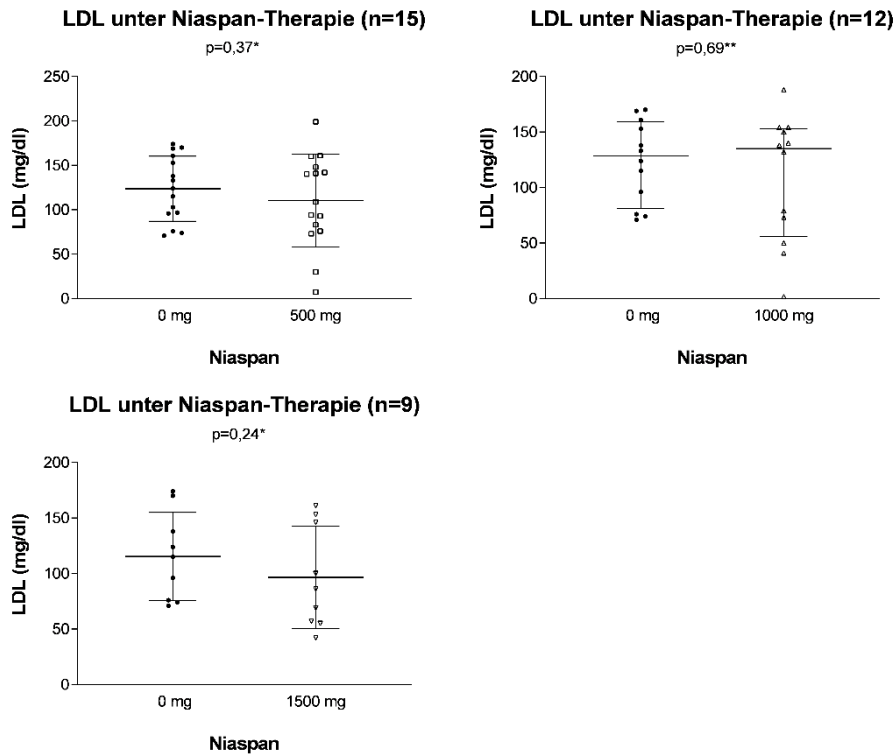


Abbildung 14: LDL-Konzentration vor und nach der Gabe von Niaspan.

(*t-Test für verbundene Stichproben, **Wilcoxon-Test) $n_{500\text{ mg}} = 15$, $n_{1000\text{ mg}} = 12$, $n_{1500\text{ mg}} = 9$.

Die TG-Konzentration zeigte unter 500 mg Niaspan keine Veränderung und sank von 783,00 mg/dl [IQR 477,00 mg/dl – 1124,00 mg/dl] auf 505,00 mg/dl [IQR 354,00 mg/dl – 1088,00 mg/dl] ab ($p = 0,07^{**}$). Es zeigte sich unter der Gabe von 1000 mg Niaspan eine Reduktion der Messwerte im Vergleich zur ursprünglichen Konzentration von 794,50 mg/dl [IQR 421,75 mg/dl – 1639,75 mg/dl] auf 530,50 mg/dl [IQR 296,75 mg/dl – 1016,00 mg/dl] ($p = 0,02^{**}$). Im Vergleich zum Ausgangswert (937,00 mg/dl [IQR 794,50 mg/dl – 2534,00 mg/dl]) war nach der Einnahme der Höchstdosis an Niaspan ein Abfall der TG-Konzentration auf 496,00 mg/dl [IQR 281,50 mg/dl – 1151,50 mg/dl] zu beobachten ($p = 0,01^{**}$; siehe Abbildung 15).

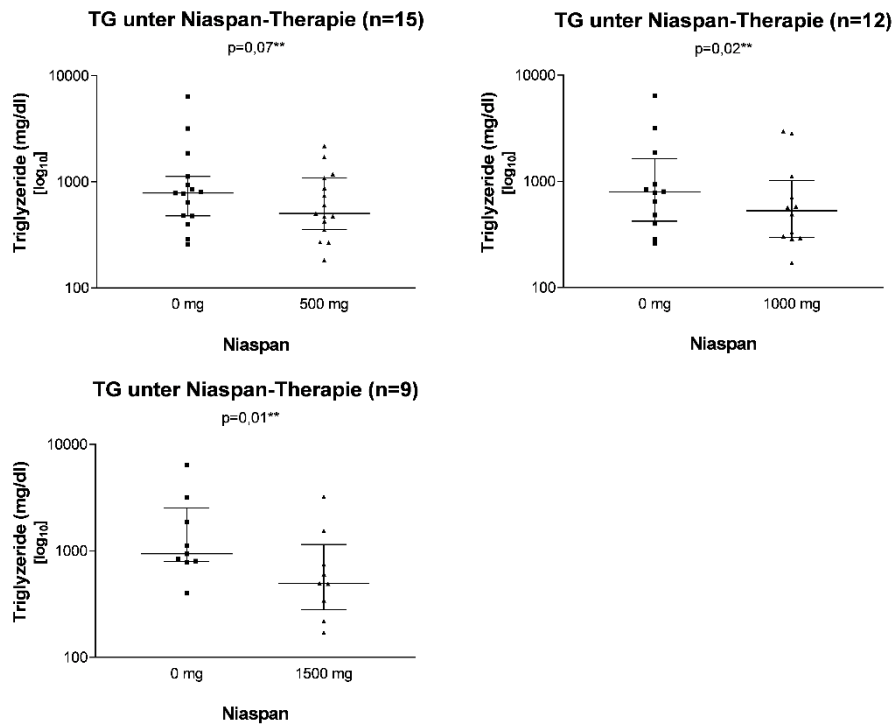


Abbildung 15: TG-Konzentration vor und nach der Gabe von Niaspan.

(**Wilcoxon-Test) $n_{500\text{ mg}} = 15$, $n_{1000\text{ mg}} = 12$, $n_{1500\text{ mg}} = 9$.

Die Ausgangskonzentration des Gesamtcholesterins von 233,00 mg/dl [IQR 210,00 mg/dl – 354,00 mg/dl] sank unter der Gabe von 500 mg Niaspan auf 221,00 mg/dl [IQR 199,00 mg/dl – 292,00 mg/dl] ab ($p = 0,04^{**}$). Nach Verabreichung von 1000 mg Niaspan zeigte sich im Vergleich zur Ausgangskonzentration (234,00 mg/dl [IQR 215,50 mg/dl – 385,50 mg/dl]) eine Reduktion des Cholesterinspiegels auf 231,50 mg/dl [IQR 184,50 mg/dl – 331,50 mg/dl] ($p = 0,02^{**}$). Unter der Gabe von 1500 mg Niaspan zeigte sich eine Abnahme des Cholesterinspiegels von 299,00 mg/dl [IQR 206,50 mg/dl – 404,00 mg/dl] auf 227,00 mg/dl [IQR 139,50 mg/dl – 318,00 mg/dl] ($p = 0,01^{**}$; siehe Abbildung 16).

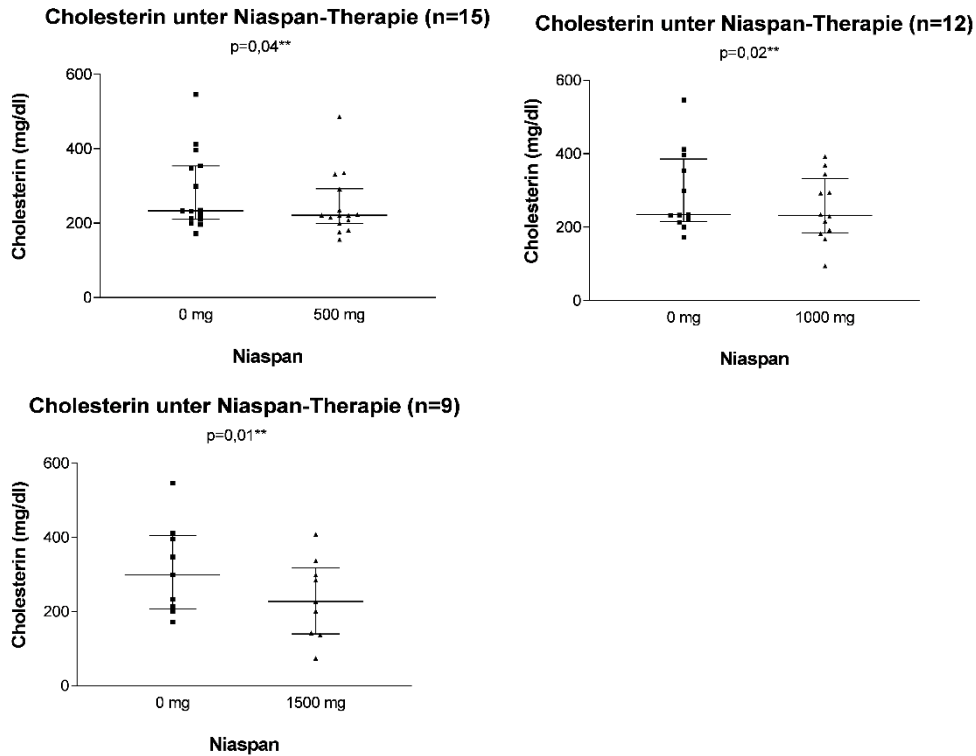


Abbildung 16: Cholesterin-Konzentration vor und nach der Gabe von Niaspan.

(**Wilcoxon-Test) $n_{500 \text{ mg}} = 15$, $n_{1000 \text{ mg}} = 12$, $n_{1500 \text{ mg}} = 9$.

3.5 Beobachtung der Leberwerte im Verlauf

Aufgrund der bekannten Nebenwirkungen von Niaspan wurden im Verlauf der Studie die Aspartat-Aminotransferase (AST) und die Alanin-Aminotransferase (ALT) bestimmt. Es wurde keine signifikante Veränderung der Leberwerte AST und ALT während der Diät festgestellt. Vor Studienbeginn lag die mittlere AST-Konzentration bei $34,40 \pm 12,58 \text{ U/l}$ und nach der Diät bei $27,60 \pm 8,88 \text{ U/l}$ ($p = 0,27^*$). Es gab ebenfalls keine signifikante Veränderung der mittleren ALT-Konzentration (vor Studienbeginn $42,00 \pm 23,63 \text{ U/l}$ versus $35,80 \pm 19,51 \text{ U/l}$ nach der Diät; $p = 0,08^*$; siehe Abbildung 17).

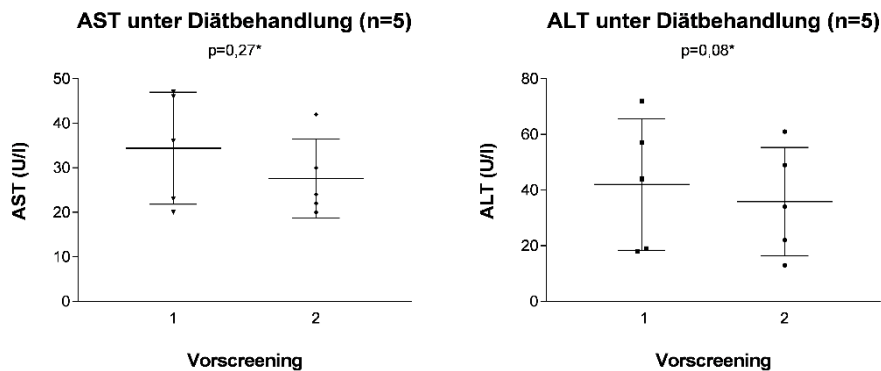


Abbildung 17: AST und ALT vor und nach der vierwöchigen Diättherapie.

(*t-Test für verbundene Stichproben) 1 = vor der Diätbehandlung, 2 = nach Abschluss der Diätbehandlung.

Während der Behandlung mit 500 mg Niaspan blieb die ALT-Konzentration unverändert (vor Studienbeginn 34,00 U/l [IQR 19,50 U/l – 51,50 U/l] versus nach Gabe von 500 mg Niaspan 34,00 U/l [IQR 16,50 U/l – 42,00 U/l]; $p = 0,14^{**}$). Es gab keinen wesentlichen Unterschied zwischen der Ausgangskonzentration von ALT ($36,89 \pm 17,34$ U/l) und dem Wert nach der Gabe von 1000 mg Niaspan ($35,56 \pm 14,72$ U/l; $p = 0,65^*$). Die mittlere Konzentration von ALT war nach der maximalen Gabe von Niaspan ($37,00 \pm 14,59$ U/l) im Vergleich zum Ausgangswert ($35,11 \pm 16,39$ U/l) beinahe unverändert ($p = 0,75^*$; siehe Abbildung 18).

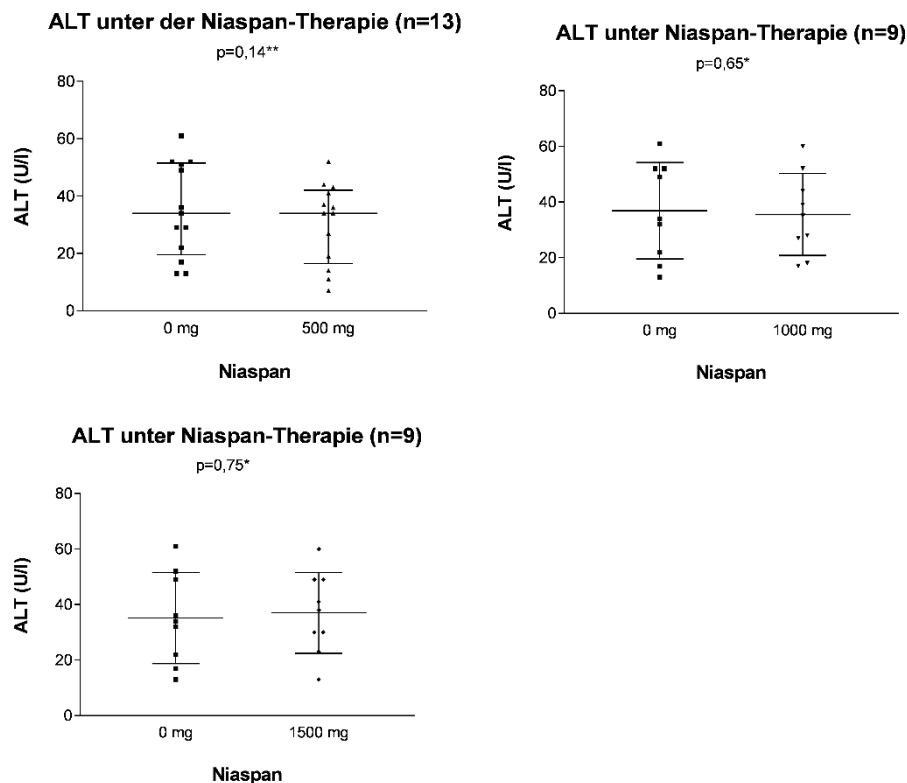


Abbildung 18: ALT-Konzentration vor und nach der Gabe von Niaspan.

(*t-Test für verbundene Stichproben, **Wilcoxon-Test). $n_{500 \text{ mg}} = 15$, $n_{1000 \text{ mg}} = 12$, $n_{1500 \text{ mg}} = 9$.

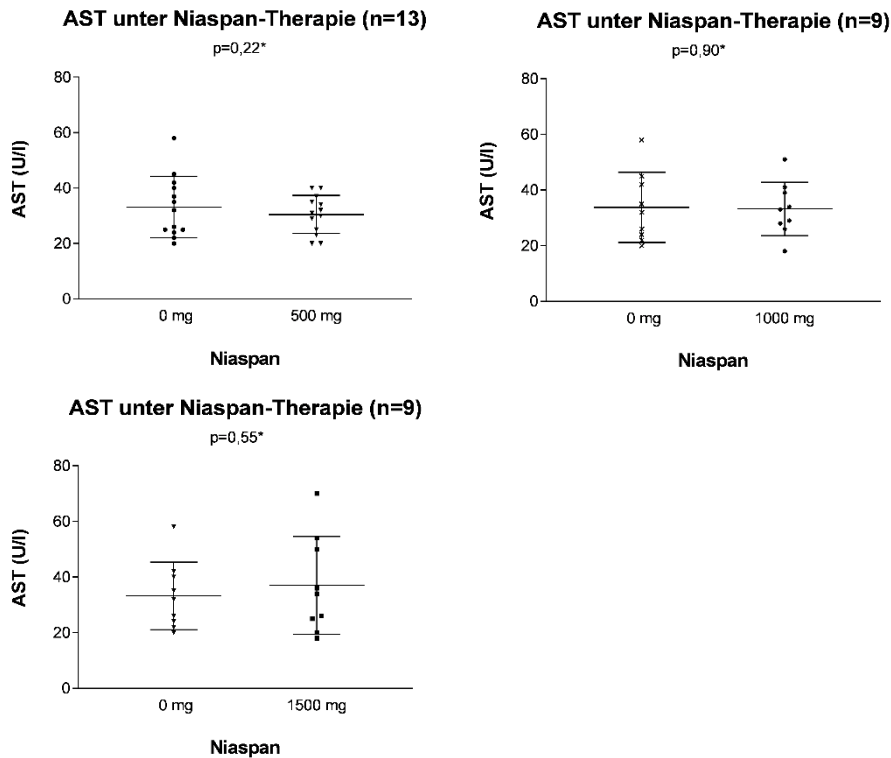


Abbildung 19: AST-Konzentration vor und nach der Gabe von Niaspan.

(*t-Test für verbundene Stichproben). $n_{500\text{ mg}} = 13$, $n_{1000\text{ mg}} = 9$, $n_{1500\text{ mg}} = 9$.

Es gab keine signifikante Veränderung der mittleren AST-Konzentration nach der Gabe von 500 mg Niaspan (vor Studienbeginn $33,15 \pm 11,06$ U/l versus $30,46 \pm 6,88$ U/l nach Gabe von 500 mg Niaspan; $p = 0,22^*$). Mit einem Wert von $33,22 \pm 9,61$ U/l blieb die AST-Konzentration nach der Gabe von 1000 mg Niaspan im Vergleich zur Ausgangskonzentration ($33,78 \pm 12,60$ U/l) unverändert ($p = 0,90^*$). Bei der höchsten Dosierung von Niaspan mit 1500 mg war keine signifikante ($p = 0,55^*$) Veränderung des mittleren AST-Spiegels zu verzeichnen (vor Studienbeginn $33,22 \pm 12,14$ U/l versus $37,00 \pm 17,58$ U/l nach Gabe von 1500 mg Niaspan; siehe Abbildung 19).

Die γ -Glutamyltransferase (γ -GT)-Konzentration veränderte sich im Rahmen der Diättherapie nicht (vor der Diät $35,50$ U/l [IQR $13,25$ U/l – $108,75$ U/l], nach der Diät $23,00$ U/l [IQR $16,75$ U/l – $75,75$ U/l]; $p = 0,27^{**}$). Bei Therapiebeginn mit der Gabe von 500 mg Niaspan kam es zu einem Konzentrationsabfall von $34,00$ U/l [IQR $21,00$ U/l – $59,00$ U/l] auf $27,00$ U/l [IQR $17,00$ U/l – $51,00$ U/l] ($p = 0,02^{**}$). Es gab keine Veränderung der γ -GT unter 1000 mg Niaspan. Der Median blieb (von $27,00$ U/l [IQR $17,50$ U/l – $50,50$ U/l] auf $25,00$ U/l [IQR $13,50$ U/l – $38,00$ U/l]) beinahe unverändert ($p = 0,13^{**}$). Die Messung des γ -GT-Spiegels nach Gabe der höchsten Dosis von Niaspan ergab einen deutlichen Konzentrationsabfall auf $33,78 \pm 27,38$ U/l. Diese Reduktion der mittleren γ -GT-Konzentration im Vergleich zum Ausgangswert ($40,44 \pm 28,47$ U/l) wies einen p-Wert von $0,01^*$ auf (siehe Abbildung 20).

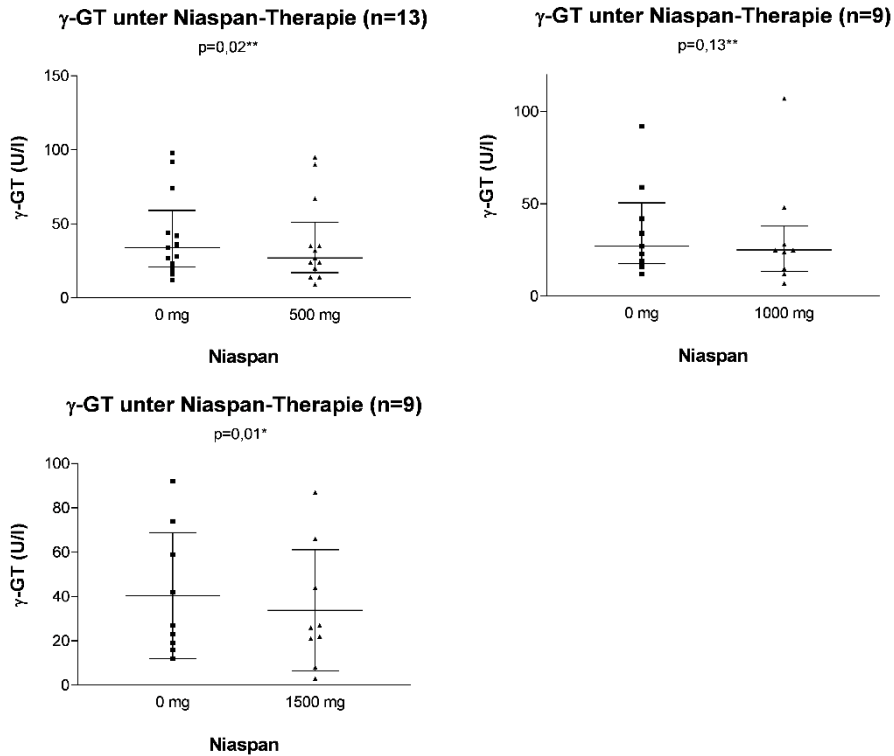


Abbildung 20: γ -GT-Konzentration vor und nach der Gabe von Niaspan.

(*t-Test für verbundene Stichproben, **Wilcoxon-Test) $n_{500 \text{ mg}} = 13$, $n_{1000 \text{ mg}} = 9$, $n_{1500 \text{ mg}} = 9$.

3.6 CRP als inflammatorischer Parameter

Es gab keine signifikanten Veränderungen des CRP-Spiegels während der Behandlung mit 500 mg Niaspan ($1,63 \pm 0,94 \text{ mg/dl}$) im Vergleich zur Ausgangskonzentration ($2,19 \pm 1,25 \text{ mg/dl}$; $p = 0,28^*$). Nach der Gabe der mittleren (vor Studienbeginn $2,72 \pm 1,67 \text{ mg/dl}$ versus $3,83 \pm 3,04 \text{ mg/dl}$ nach Gabe von 1000 mg Niaspan; $p = 0,26^*$) und der höchsten Niaspan-Dosis (vor Studienbeginn $2,52 \pm 1,32 \text{ mg/dl}$ versus $1,75 \pm 0,83 \text{ mg/dl}$ nach Gabe von 1500 mg Niaspan; $p = 0,10^*$) blieb der CRP-Spiegel beinahe unverändert (siehe Abbildung 21).

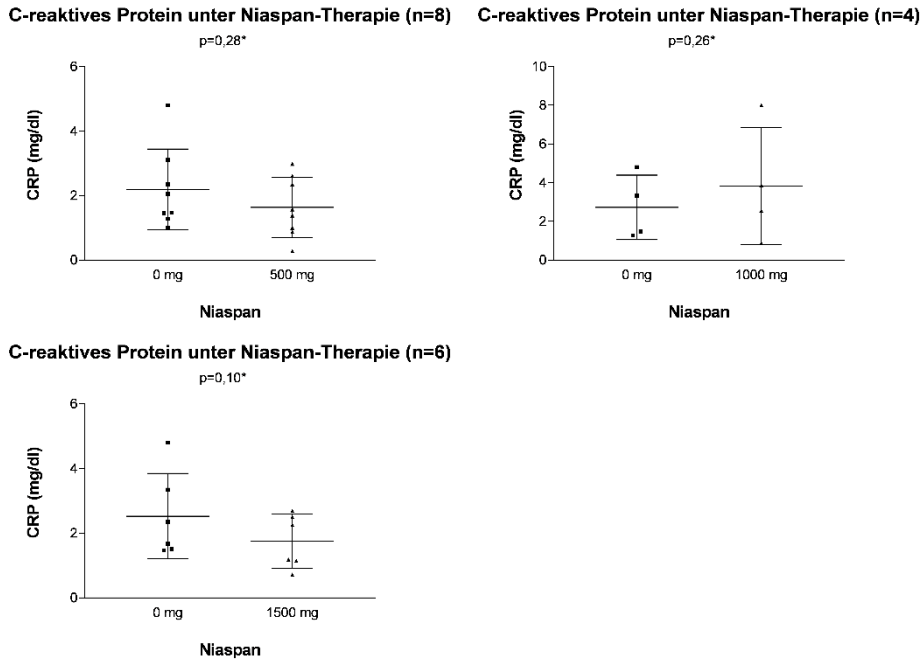


Abbildung 21: CRP-Konzentration vor und nach der Gabe von Niaspan.

(*t-Test für verbundene Stichproben) $n_{500\text{ mg}} = 8$, $n_{1000\text{ mg}} = 4$, $n_{1500\text{ mg}} = 6$.

3.7 Adipokine und Ghrelin

Die Leptinkonzentration änderte sich durch die Diät nicht wesentlich ($14,05 \pm 8,58$ ng/ml vor Studienbeginn versus $12,73 \pm 7,74$ ng/ml nach Abschluss der Diätphase; siehe Abbildung 22). Der p-Wert betrug 0,21*.

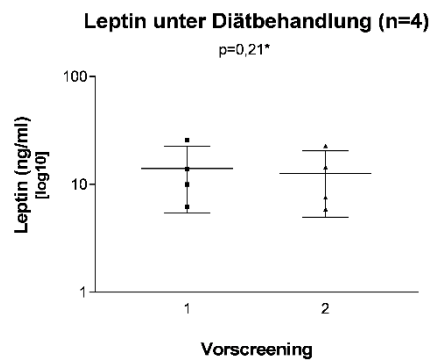


Abbildung 22: Leptin-Konzentration vor und nach der vierwöchigen Diättherapie.

(*t-Test für verbundene Stichproben) 1 = vor der Diätbehandlung, 2 = nach Abschluss der Diätbehandlung.

Es erfolgte ein paarweiser Vergleich der verschiedenen Behandlungsergebnisse in Bezug auf den Ausgangswert, gemessen am Ende der Diätphase. Bei der Dosis von 500 mg wurde keine Veränderung der Leptin-Konzentration gemessen (nach der Diät $9,88 \pm 7,18$ ng/ml, nach 500 mg Niaspan $9,15 \pm 6,24$ ng/ml; $p = 0,54^*$). Bei der Dosis von 1000 mg kam es zu einer Reduktion der Konzentration gegenüber dem ursprünglichen Wert von $11,14 \pm 7,36$ ng/ml auf $8,15 \pm 4,41$ ng/ml ($p = 0,04^*$). Nach der Verabreichung der höchsten Dosis von Niaspan sank

die vor Behandlungsbeginn gemessene Leptin-Konzentration von $11,18 \pm 6,74$ ng/ml auf $7,36 \pm 3,37$ ng/ml ($p = 0,03^*$; siehe Abbildung 23).

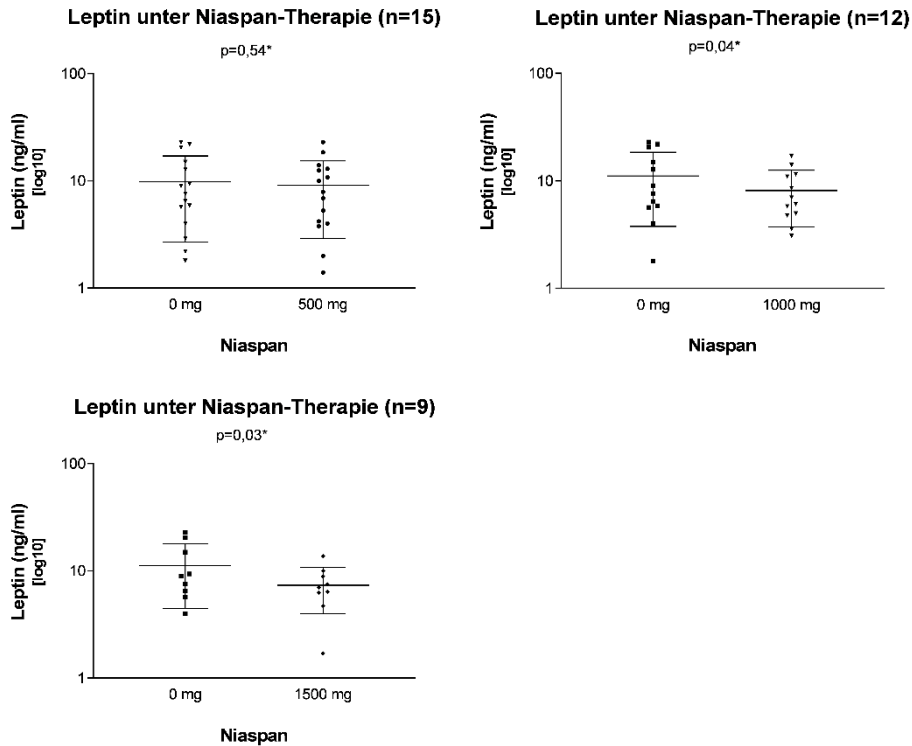


Abbildung 23: Leptin-Konzentration vor und nach der Gabe von Niaspan. (*t-Test für verbundene Stichproben) $n_{500\text{ mg}} = 15$, $n_{1000\text{ mg}} = 12$, $n_{1500\text{ mg}} = 9$.

Es gab keine Veränderung der Adiponektin-Konzentration während der Diät. Die Werte lagen vor Studienbeginn bei $5,20 \pm 1,43$ $\mu\text{g/ml}$ und nach Abschluss der Diätphase bei $5,96 \pm 1,57$ $\mu\text{g/ml}$ ($p = 0,50^*$; siehe Abbildung 24).

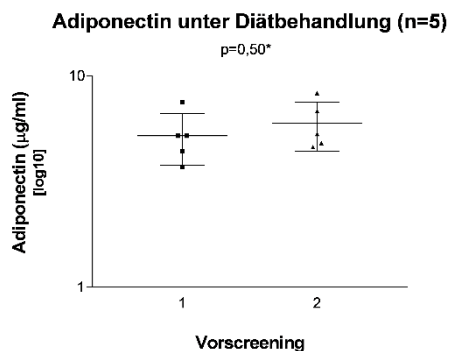


Abbildung 24: Adiponektin-Konzentration vor und nach der vierwöchigen Diättherapie.

(*t-Test für verbundene Stichproben) 1 = vor der Diätbehandlung, 2 = nach Abschluss der Diätbehandlung.

Bei dem paarweisen Vergleich der Adiponektin-Konzentration vor und nach der Behandlung mit 500 mg Niaspan zeigte sich keine signifikante Veränderung (vor Studienbeginn $5,49 \pm 1,94$ $\mu\text{g/ml}$ versus $5,64 \pm 2,52$ $\mu\text{g/ml}$ nach Gabe von 500 mg Niaspan; $p = 0,74^*$). Ebenfalls nicht signifikant ($p = 0,55^*$) waren die Ergebnisse unter der Gabe von 1000 mg Niaspan (vor Studienbeginn $5,35 \pm 2,02$ $\mu\text{g/ml}$ vs. $5,66 \pm 2,19$ $\mu\text{g/ml}$ nach Gabe von 1000 mg

Niaspan). Es zeigte sich ein Anstieg des Adiponektin-Spiegels (vor Studienbeginn $5,06 \pm 2,06 \mu\text{g/ml}$ versus nach der Gabe von 1500 mg Niaspan: $7,43 \pm 2,81 \mu\text{g/ml}$) unter der Gabe von 1500 mg Niaspan ($p = 0,03^*$; siehe Abbildung 25).

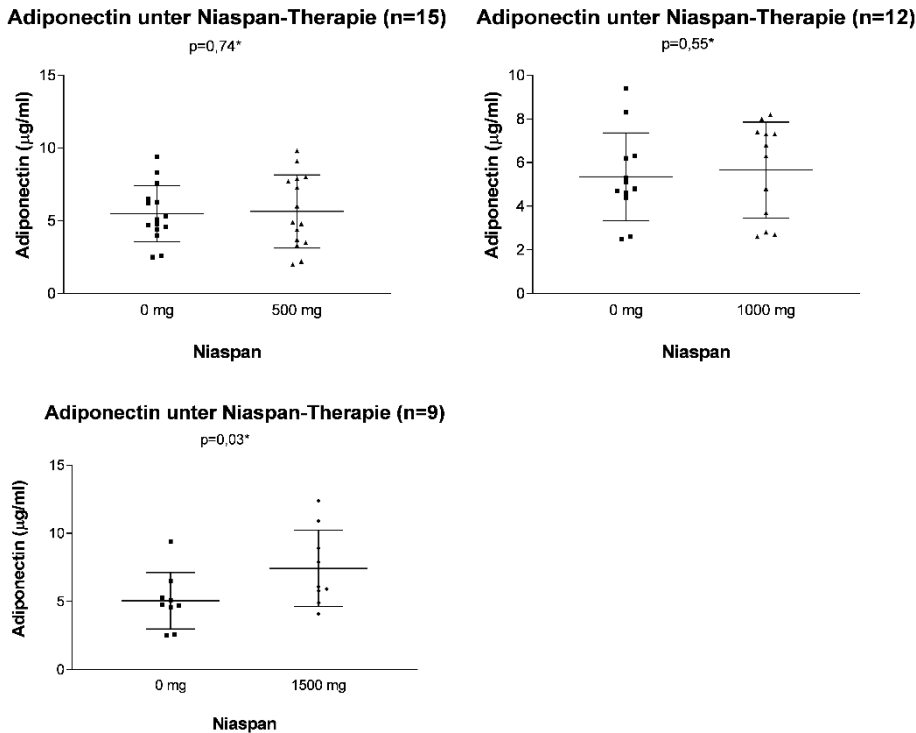


Abbildung 25: Adiponektin-Konzentration vor und nach der Gabe von Niaspan. (*t-Test für verbundene Stichproben) $n_{500 \text{ mg}} = 5$, $n_{1000 \text{ mg}} = 12$, $n_{1500 \text{ mg}} = 9$.

Die Beobachtungen während der alleinigen Behandlung durch eine Diät ergaben keine signifikante Veränderung der Resistin-Konzentration (vor Studienbeginn $6,45 \pm 2,79 \text{ ng/ml}$ versus $6,78 \pm 2,73 \text{ ng/ml}$ nach der Diät; $p = 0,62^*$; siehe Abbildung 26).

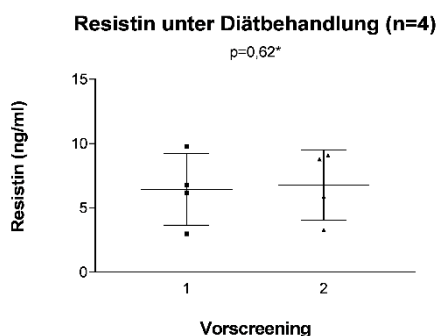


Abbildung 26: Resistin-Konzentration vor und nach der vierwöchigen Diättherapie.

(*t-Test für verbundene Stichproben) 1 = vor der Diätbehandlung, 2 = nach Abschluss der Diätbehandlung.

Im Rahmen der Gabe von 500 mg Niaspan konnte keine signifikante Veränderung der Resistin-Konzentration (vor Studienbeginn $5,89 \pm 1,83 \text{ ng/ml}$ versus $5,95 \pm 2,04 \text{ ng/ml}$ nach Gabe von 500 mg Niaspan) beobachtet werden ($p = 0,85^*$). Die Mittelwerte waren bei der Gabe von 1000 mg beinahe unverändert (vor Studienbeginn $6,03 \pm 1,97 \text{ ng/ml}$ versus nach 1000 mg Niaspan $7,07 \pm 2,48 \text{ ng/ml}$; $p = 0,08^*$). Die Resistin-Konzentration der Proben zeigte unter

1500 mg Niaspan keine signifikante Veränderung (vor Studienbeginn 5,90 ng/ml [IQR 4,40 ng/ml – 8,50 ng/ml] versus 4,70 ng/ml [IQR 4,05 ng/ml – 9,30 ng/ml] nach Gabe von 1500 mg Niaspan; $p = 0,85^{**}$; siehe Abbildung 27).

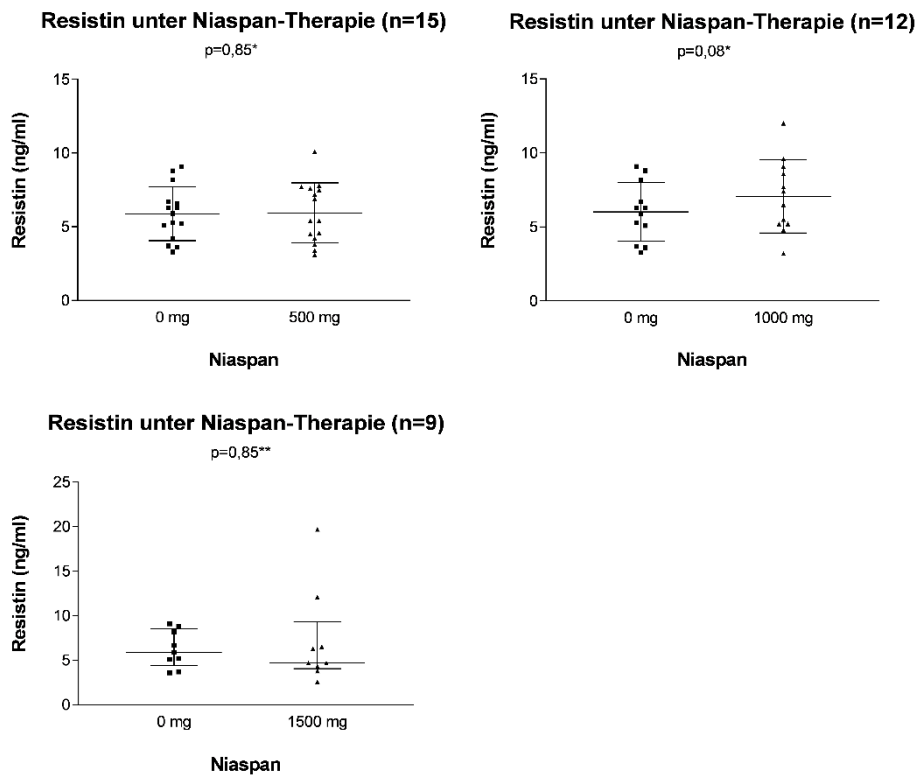


Abbildung 27: Resistin-Konzentration vor und nach der Gabe von Niaspan.

(*t-Test für verbundene Stichproben, **Wilcoxon-Test) $n_{500 \text{ mg}} = 15$, $n_{1000 \text{ mg}} = 12$, $n_{1500 \text{ mg}} = 9$.

Die Ghrelin-Konzentration im Serum zeigte keine signifikante Veränderung (vor Studienbeginn 602,00 pg/ml [IQR 549,00 pg/ml – 1021,50 pg/ml] versus 584,00 pg/ml [IQR 561,50 pg/ml – 675,00 pg/ml] nach der Diät). Der p-Wert betrug 0,34** (siehe Abbildung 28).

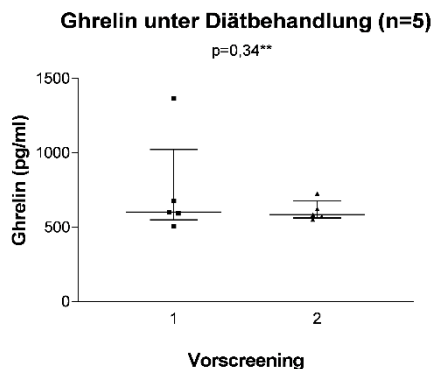


Abbildung 28: Ghrelin-Konzentration vor und nach der vierwöchigen Diättherapie.

(**Wilcoxon-Test) 1 = vor der Diätbehandlung, 2 = nach Abschluss der Diätbehandlung.

Nach der Verabreichung von 500 mg Niaspan wurde eine Ghrelin-Konzentration von 600,00 pg/ml [IQR 579,00 pg/ml – 955,00 pg/ml] gemessen. Diese Veränderung war im Vergleich zur Ausgangskonzentration von 701,00 pg/ml [IQR 584,00 pg/ml – 894,00 pg/ml] nicht

signifikant ($p = 0,53^{**}$). Während der Behandlung der Patienten/Patientinnen mit der mittleren Niaspan-Dosis gab es keine nennenswerte Veränderung (vor Studienbeginn $620,50 \text{ pg/ml}$ [IQR $560,00 \text{ pg/ml} - 741,25 \text{ pg/ml}$] versus $679,00 \text{ pg/ml}$ [IQR $592,50 \text{ pg/ml} - 942,00 \text{ pg/ml}$] nach Gabe von 1000 mg Niaspan; $p = 0,81^{**}$). Es wurde ebenfalls keine signifikante Veränderung nach der Gabe von 1500 mg Niaspan festgestellt (vor Studienbeginn $701,00 \text{ pg/ml}$ [IQR $529,50 \text{ pg/ml} - 989,50 \text{ pg/ml}$] versus $816,00 \text{ pg/ml}$ [IQR $549,50 \text{ pg/ml} - 943,50 \text{ pg/ml}$] nach Gabe von 1500 mg Niaspan; $p = 0,95^{**}$; siehe Abbildung 29).

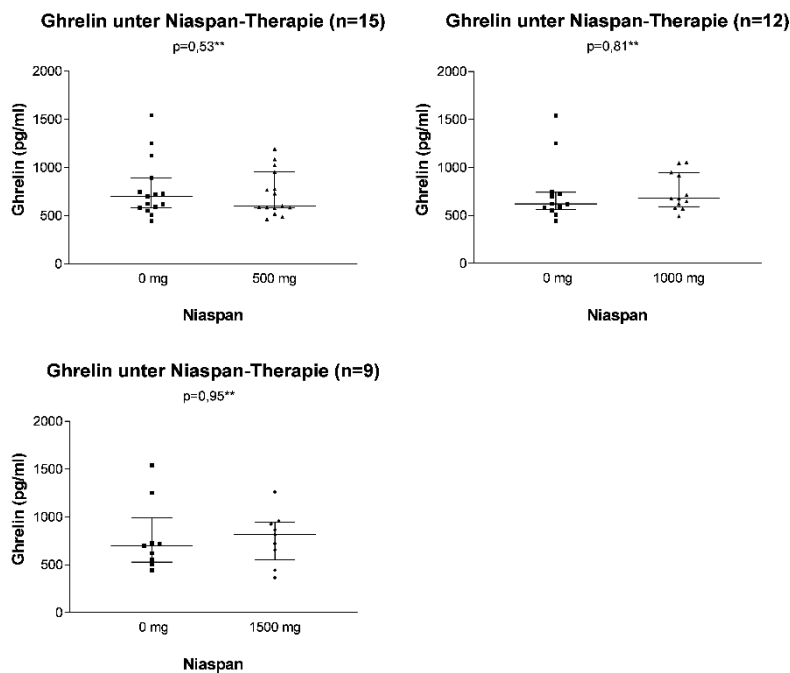


Abbildung 29: Ghrelin-Konzentration bei Gabe von 500 mg , 1000 mg und 1500 mg Niaspan versus Ausgangswert.

(**Wilcoxon-Test). $n_{500 \text{ mg}}=15$, $n_{1000 \text{ mg}}=12$, $n_{1500 \text{ mg}}=9$.

3.8 Zytokine

Die Ergebnisse der gemessenen Zytokin-RNA-Expression wurden in Tabelle A5 (im Anhang) zusammengefasst.

3.8.1 Zytokine der Typ-1-T-Helferzellen

Im Vergleich zur gemessenen mRNA-Expression in den Blutproben unter Diät ($8,55 \pm 3,99 \times 10^{-4}$) veränderte sich die TNF- α -mRNA-Expression unter Gabe von 500 mg Niaspan ($9,77 \pm 4,86 \times 10^{-4}$) unwesentlich ($p = 0,55^*$). Unter der Gabe von 1000 mg Niaspan (vor Studienbeginn $7,86 \pm 3,71 \times 10^{-4}$ versus $7,11 \pm 3,02 \times 10^{-4}$ nach Gabe von 1000 mg Niaspan) kam es zu keiner signifikanten Veränderung ($p = 0,65^*$). Nach Einnahme von 1500 mg Niaspan kam es zu keiner Veränderung der mittleren Menge von TNF- α -mRNA ($7,96 \pm 4,84 \times 10^{-4}$) im Vergleich zum Ausgangswert von $1,02 \pm 0,52 \times 10^{-3}$ ($p = 0,38^*$; siehe Abbildung 30).

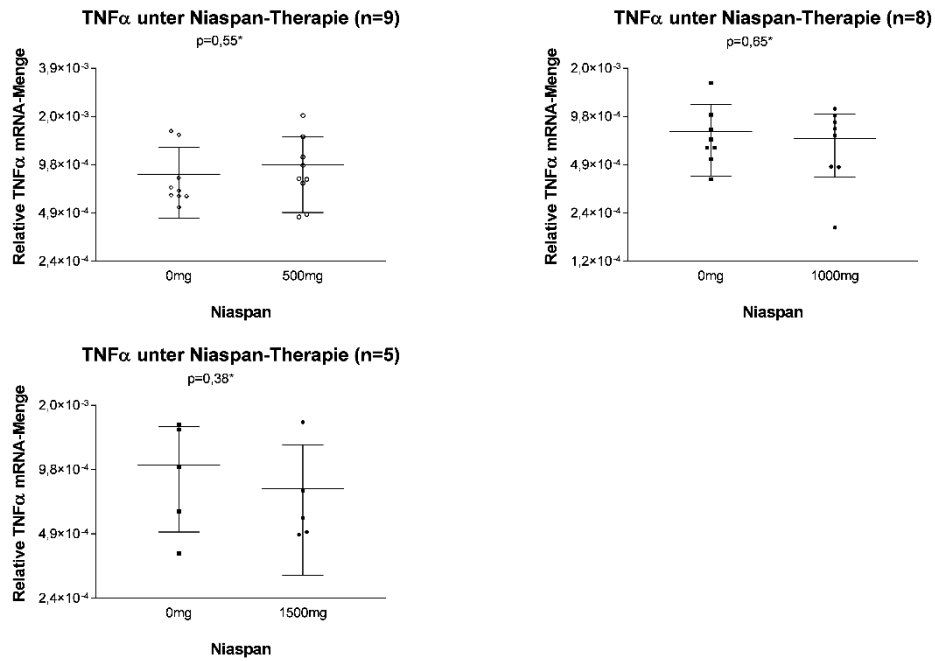


Abbildung 30: TNF- α -mRNA-Menge vor und nach der Gabe von Niaspan.

(*t-Test für verbundene Stichproben) $n_{500\text{ mg}} = 9$, $n_{1000\text{ mg}} = 8$, $n_{1500\text{ mg}} = 5$.

Die IL-2-mRNA-Expression zeigte unter der Gabe von 500 mg Niaspan keine Veränderung (vor Studienbeginn $[12,10 \pm 7,15] \times 10^{-6}$ versus $[11,35 \pm 6,64] \times 10^{-6}$ nach Gabe von 500 mg Niaspan; $p = 0,76^*$). Unter der Gabe von 1000 mg Niaspan (vor Studienbeginn $9,90 \times 10^{-6}$ [IQR $[5,96 - 17,20] \times 10^{-6}$] versus $7,24 \times 10^{-6}$ [IQR $[2,12 - 8,12] \times 10^{-6}$] nach Gabe von 1000 mg Niaspan) kam es zu einer Reduktion der IL-2-mRNA-Expression ($p = 0,03^{**}$). Unter der Gabe von 1500 mg Niaspan war keine signifikante Veränderung vorhanden (vor Studienbeginn $[15,35 \pm 8,38] \times 10^{-6}$ versus $[10,96 \pm 6,60] \times 10^{-6}$ nach Gabe von 1500 mg Niaspan; $p = 0,27^*$; siehe Abbildung 31).

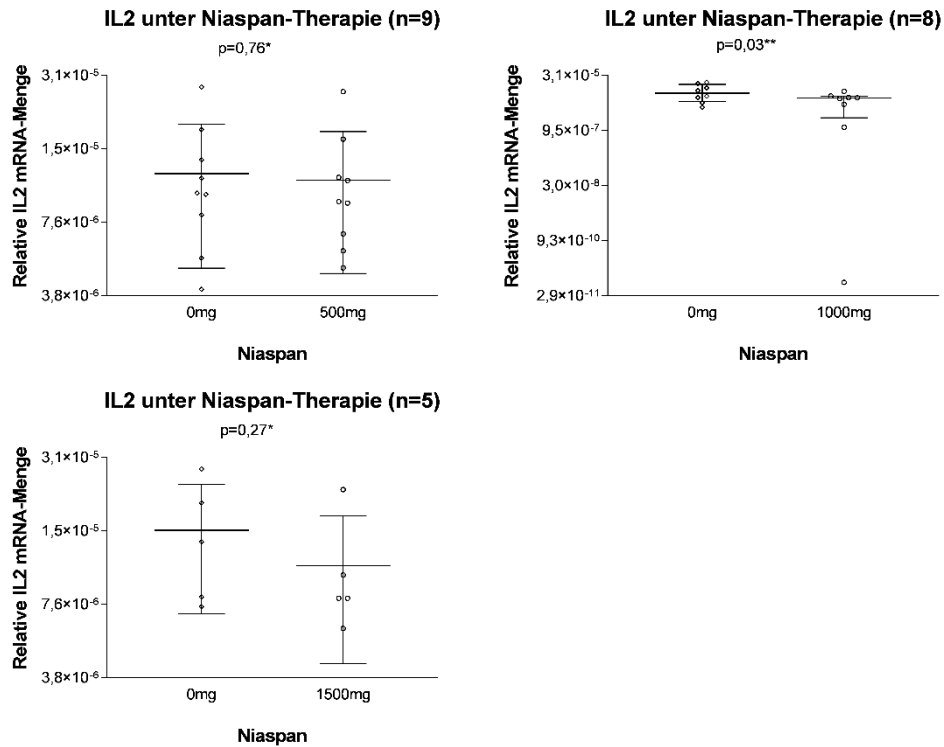


Abbildung 31: IL-2-mRNA-Menge vor und nach der Gabe von Niaspan.

(*t-Test für verbundene Stichproben, **Wilcoxon-Test) $n_{500\text{ mg}} = 9$, $n_{1000\text{ mg}} = 8$, $n_{1500\text{ mg}} = 5$.

3.8.2 Zytokine der Typ-2-T-Helferzellen

Die IL-6-mRNA-Expression zeigte unter der Gabe von 500 mg Niaspan (vor Studienbeginn $[2,91 \pm 1,07] \times 10^{-5}$ versus $[2,57 \pm 0,96] \times 10^{-5}$ nach Gabe von 500 mg Niaspan) keine signifikante Veränderung ($p = 0,27^*$). Ebenfalls nicht signifikant waren die Messergebnisse unter der Gabe von 1000 mg (vor Studienbeginn $[2,82 \pm 1,19] \times 10^{-5}$ versus $[2,64 \pm 1,16] \times 10^{-5}$ nach Gabe von 1000 mg Niaspan; $p = 0,74^*$) Niaspan. Es kam zu keiner Veränderung der Werte unter der Gabe von 1500 mg Niaspan (vor Studienbeginn $[2,88 \pm 0,92] \times 10^{-5}$ versus $[4,58 \pm 2,61] \times 10^{-5}$ nach Gabe von 1500 mg Niaspan; $p = 0,19^*$; siehe Abbildung 32).

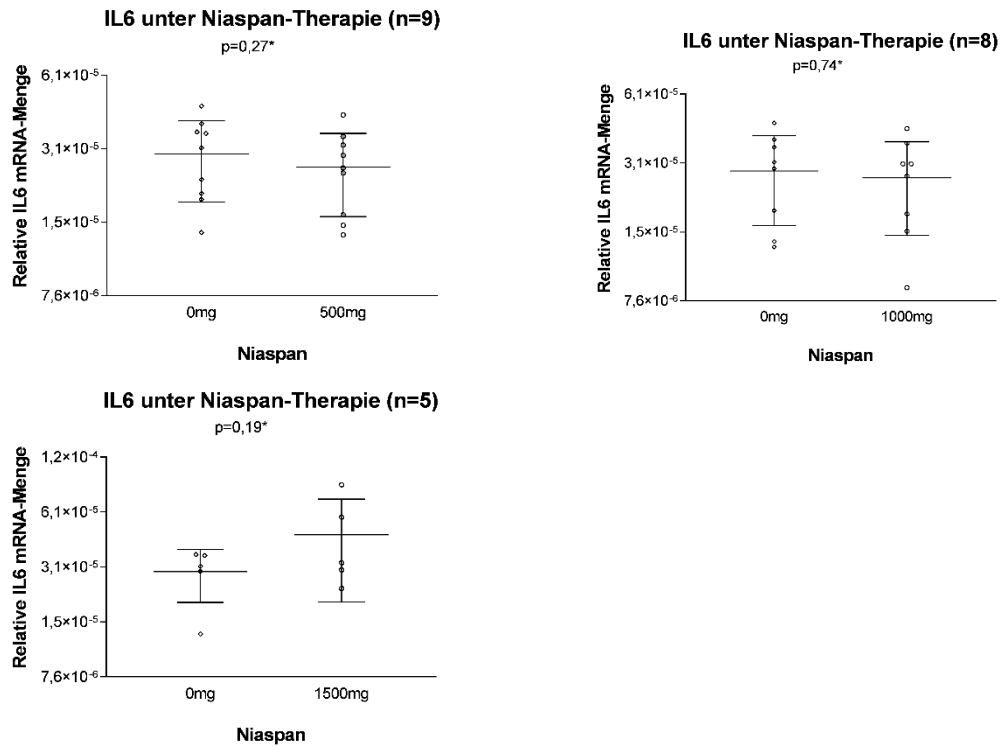


Abbildung 32: IL-6-mRNA-Menge vor und nach der Gabe von Niaspan.

(*t-Test für verbundene Stichproben) $n_{500\text{ mg}} = 9$, $n_{1000\text{ mg}} = 8$, $n_{1500\text{ mg}} = 5$.

Es wurde keine signifikante Veränderung der IL-10-mRNA-Menge im Rahmen der medikamentösen Therapie beobachtet. Unter der Gabe von 500 mg Niaspan änderte sich die relative mRNA-Expression von $1,04 \times 10^{-5}$ [IQR $[0,69 - 1,61] \times 10^{-5}$] auf $0,95 \times 10^{-5}$ [IQR $[0,39 - 1,35] \times 10^{-5}$] nur unwesentlich ($p = 0,31^{**}$). Es gab keine signifikante Veränderung unter der Gabe von 1000 mg Niaspan (vor Studienbeginn $10,24 \times 10^{-6}$ [IQR $[5,22 - 14,46] \times 10^{-6}$] versus $6,51 \times 10^{-6}$ [IQR $[3,72 - 14,22] \times 10^{-6}$] nach Gabe von 1000 mg Niaspan). Unter der Gabe von 1500 mg Niaspan (vor Studienbeginn $10,14 \times 10^{-6}$ [IQR $[4,74 - 16,94] \times 10^{-6}$] versus $3,49 \times 10^{-6}$ [IQR $[0,00 - 11,27] \times 10^{-6}$] nach Gabe von 1500 mg Niaspan) blieben die Werte unverändert ($p_{1000\text{ mg}} = 0,20^{**}$; $p_{1500\text{ mg}} = 0,34^{**}$; siehe Abbildung 33).

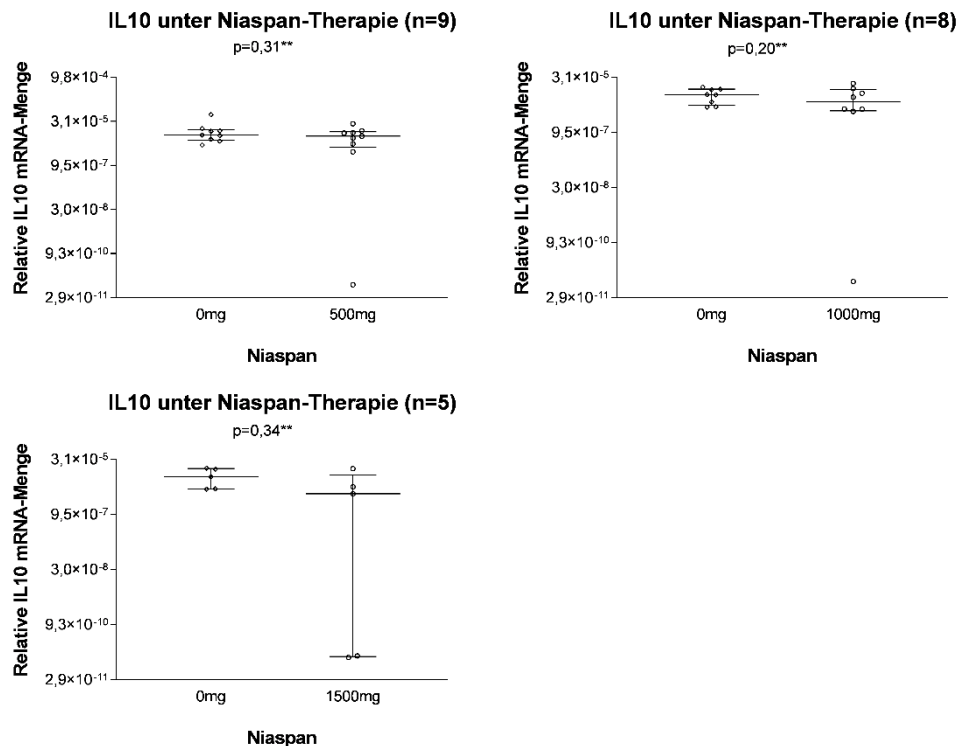


Abbildung 33: IL-10-mRNA-Menge vor und nach der Gabe von Niaspan.

(**Wilcoxon-Test) $n_{500\text{ mg}} = 9$, $n_{1000\text{ mg}} = 8$, $n_{1500\text{ mg}} = 5$.

3.8.3 Chemokine

RANTES wies unter der Behandlung mit 500 mg Niaspan ($[6,09 \pm 4,20] \times 10^{-3}$) keine Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert ($[6,16 \pm 5,02] \times 10^{-3}$) auf ($p = 0,70^*$). Bei Verabreichung der 1000 mg-Medikation ($[3,99 \pm 2,30] \times 10^{-3}$) kam es im Vergleich zum Ausgangswert von $[4,03 \pm 2,39] \times 10^{-3}$ zu keiner signifikanten Veränderung ($p = 0,88^*$). Nach Einnahme der Höchstdosis von 1500 mg Niaspan (vor Studienbeginn $[5,64 \pm 4,48] \times 10^{-3}$ versus $[7,00 \pm 4,91] \times 10^{-3}$ nach Gabe von 1500 mg Niaspan) zeigte sich ebenfalls keine signifikante Veränderung ($p = 0,33^*$; siehe Abbildung 34).

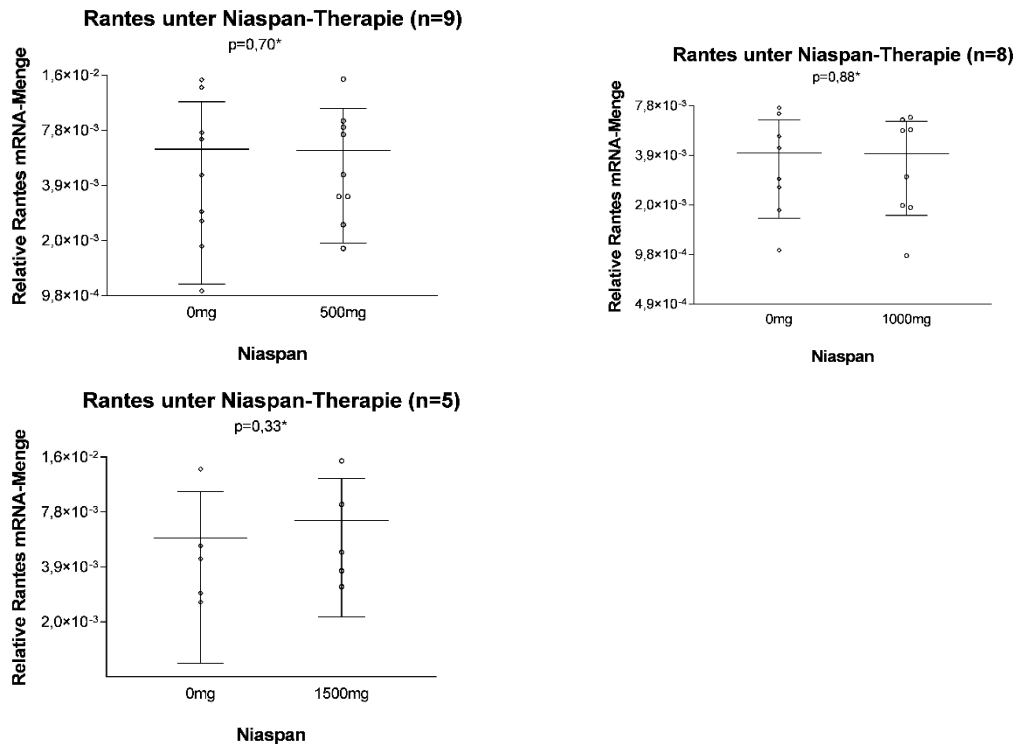


Abbildung 34: RANTES-mRNA-Menge vor und nach der Gabe von Niaspan.

(*t-Test für verbundene Stichproben) $n_{500\text{ mg}} = 9$, $n_{1000\text{ mg}} = 8$, $n_{1500\text{ mg}} = 5$.

Es zeigte sich keine signifikante Veränderung der MCP-1-mRNA-Expression unter der Gabe von 500 mg Niaspan (vor Studienbeginn $[7,11 \pm 4,98] \times 10^{-5}$ versus $[6,47 \pm 3,18] \times 10^{-5}$ nach Gabe von 500 mg Niaspan; $p = 0,61^*$). Nach der Verabreichung von 1000 mg Niaspan änderte sich die Chemokin-Expression von $[5,22 \pm 3,92] \times 10^{-5}$ auf $[7,53 \pm 7,63] \times 10^{-5}$ unwesentlich ($p = 0,28^*$). Bei der weiteren Steigerung der Medikation auf 1500 mg kam es zu keiner signifikanten Veränderung der mRNA-Expression (vor Studienbeginn $2,70 \times 10^{-5}$ [IQR $[2,00 - 8,78]$ $\times 10^{-5}$] versus $1,90 \times 10^{-5}$ [IQR $[0,91 - 9,10]$ $\times 10^{-5}$] nach Gabe von 1500 mg Niaspan; $p = 0,68^{**}$; siehe Abbildung 35).

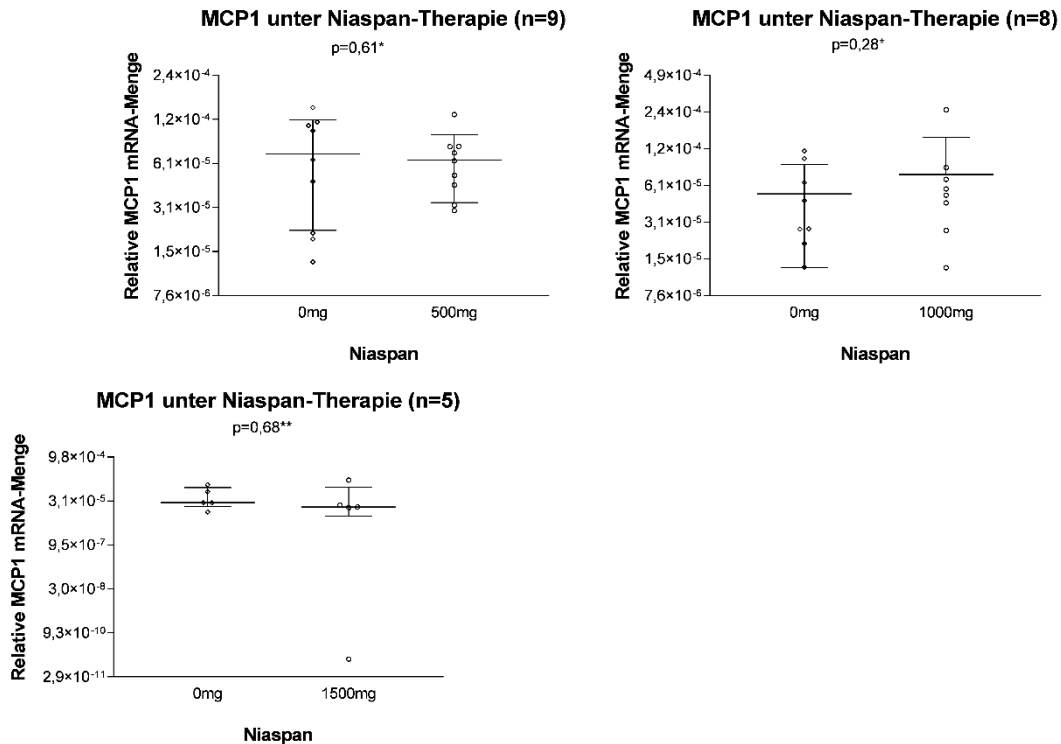


Abbildung 35: MCP-1-mRNA-Menge vor und nach der Gabe von Niaspan.

(*t-Test für verbundene Stichproben, **Wilcoxon-Test) $n_{500\text{ mg}} = 9$, $n_{1000\text{ mg}} = 8$, $n_{1500\text{ mg}} = 5$.

3.9 Adhäsionsmoleküle

Im Rahmen der medikamentösen Behandlung mit Niaspan wurden die Vollblutproben auf ihren Gehalt an Adhäsionsmolekül-mRNA untersucht. Die VCAM-1-mRNA-Expression zeigte unter der Gabe von 500 mg Niaspan keine signifikante Veränderung (vor Studienbeginn $5,90 \times 10^{-6}$ [IQR $[3,57 - 15,42] \times 10^{-6}$] versus $2,89 \times 10^{-6}$ [IQR $[0,00 - 12,60] \times 10^{-6}$] nach Gabe von 500 mg Niaspan; $p = 0,17^{**}$). Bei der Erhöhung der Niaspan-Dosis auf 1000 mg (vor Studienbeginn $5,02 \times 10^{-6}$ [IQR $[3,53 - 14,58] \times 10^{-6}$] versus $4,19 \times 10^{-6}$ [IQR $[0,87 - 9,72] \times 10^{-6}$] nach Gabe von 1000 mg Niaspan) war die mRNA-Expressionsmenge beinahe unverändert ($p = 0,40^{**}$). Während der Gabe von 1500 mg Niaspan (vor Studienbeginn $1,60 \times 10^{-5}$ [IQR $[0,17 - 3,93] \times 10^{-5}$] versus $1,72 \times 10^{-5}$ [IQR $[0,28 - 2,56] \times 10^{-5}$] nach Gabe von 1500 mg Niaspan) zeigte sich ebenfalls keine signifikante Veränderung ($p = 0,68^{**}$; siehe Abbildung 36).

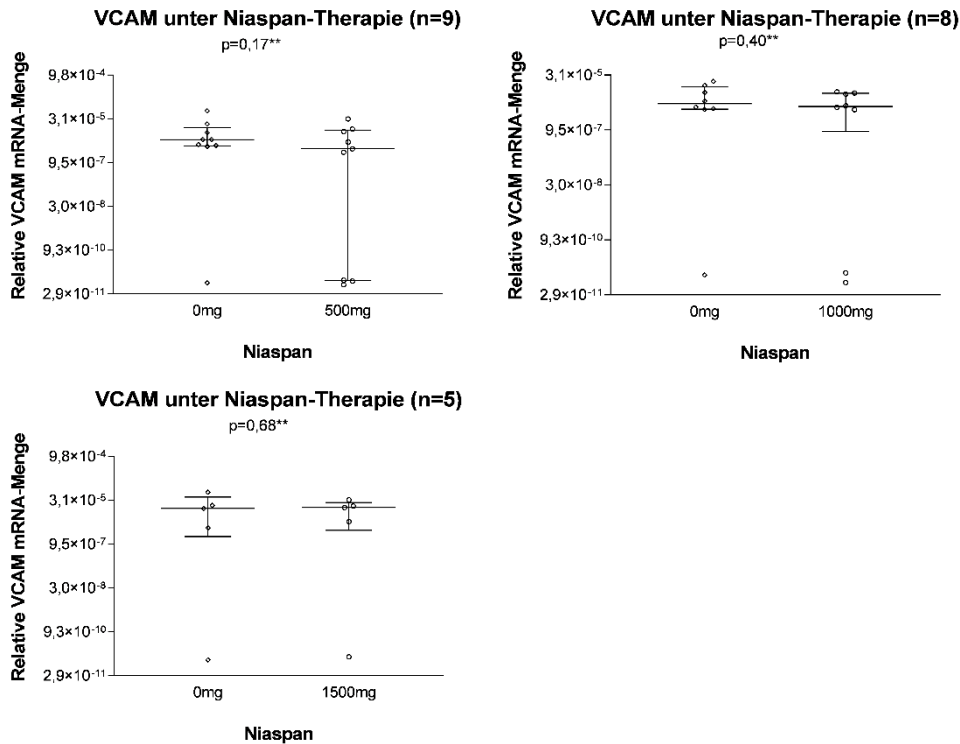


Abbildung 36: VCAM-1- mRNA-Menge vor und nach der Gabe von Niaspan.

(**Wilcoxon-Test). $n_{500 \text{ mg}} = 9$, $n_{1000 \text{ mg}} = 8$, $n_{1500 \text{ mg}} = 5$.

Es zeigte sich keine signifikante Veränderung der ICAM-1-mRNA-Menge unter der Gabe von 500 mg Niaspan im Vergleich zum Ausgangswert (vor Studienbeginn $[4,27 \pm 2,05] \times 10^{-3}$ versus $[3,55 \pm 1,25] \times 10^{-3}$ nach Gabe von 500 mg Niaspan; $p = 0,28^*$). Unter der Gabe von 1000 mg Niaspan ($[3,58 \pm 1,11] \times 10^{-3}$) blieben die Werte im Vergleich zur Ausgangsmenge ($[3,47 \pm 1,28] \times 10^{-3}$) unverändert ($p = 0,87^*$). Bei der Gabe von 1500 mg Niaspan war ebenfalls keine signifikante Veränderung zu erkennen (vor Studienbeginn $[4,71 \pm 2,25] \times 10^{-3}$ versus $[5,28 \pm 1,38] \times 10^{-3}$ nach Gabe von 1500 mg Niaspan; $p = 0,52^*$; siehe Abbildung 37).

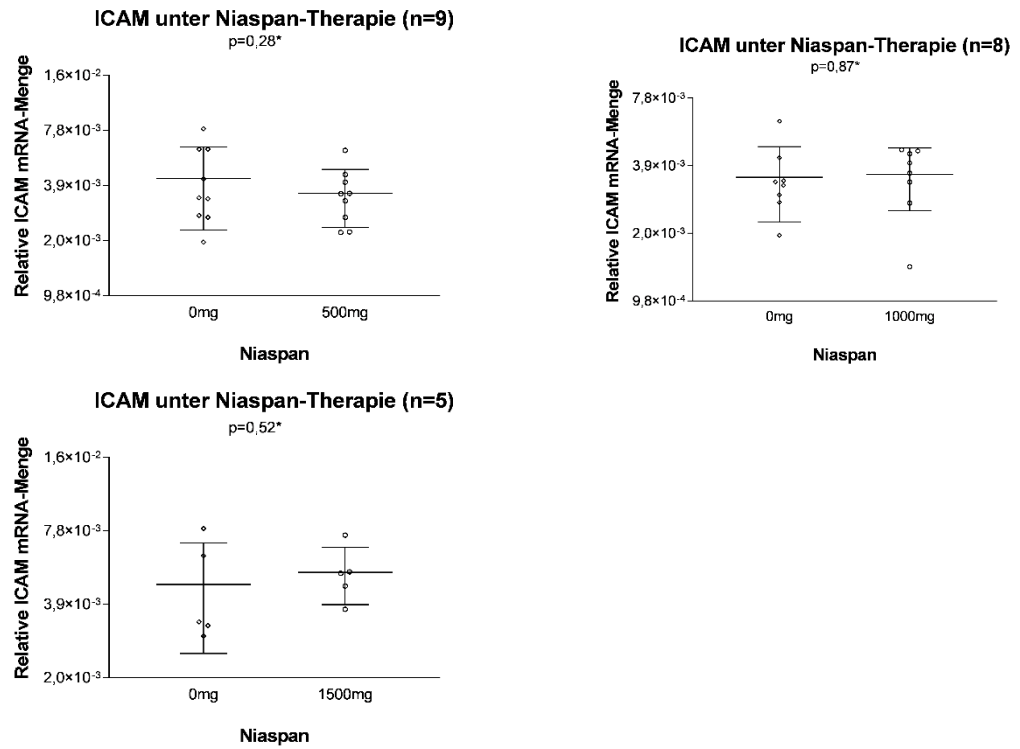


Abbildung 37: ICAM-1-mRNA-Menge vor und nach der Gabe von Niaspan.

(*t-Test für verbundene Stichproben) $n_{500\text{ mg}} = 9$, $n_{1000\text{ mg}} = 8$, $n_{1500\text{ mg}} = 5$.

4 Diskussion

4.1 Körpergewicht und BMI während der Diät und während der Niaspan-Gabe

Es kam sowohl während der Diät als auch während der Behandlung mit Niaspan zu keiner signifikanten Gewichtsveränderung. Die fehlende Gewichtsreduktion trotz der Diätbehandlung könnte der geringen Fallzahl (vier Patienten/Patientinnen in der Diätphase) aber auch der kurzen Beobachtungszeit von nur vier Wochen verschuldet sein. Ein weiterer Einflussfaktor könnte die fehlende Compliance bei der Umsetzung der Diätmaßnahmen sein, welche nur durch eine (in der vorliegenden Studie nicht durchgeführte) Eigenprotokollierung der Teilnehmern/Teilnehmerinnen nachvollzogen werden könnte. Eine Beeinflussung des diastolischen Blutdrucks durch eine Gewichtsreduktion lässt sich nicht bestätigen, aufgrund der zuvor genannten limitierenden Faktoren jedoch auch nicht mit Sicherheit ausschließen.

Faterrigo et al. haben ebenfalls keinen Einfluss der Niaspan-Therapie auf das Körpergewicht verzeichnen können (Fraterrigo et al. 2012). Sie untersuchten Niaspans Effekt bei Patienten/Patientinnen mit nichtalkoholischer Fettlebererkrankung. Die Behandlung erfolgte über 16 Wochen, wobei eine Niaspan-Dosistitration von 500 mg auf 2000 mg stattfand.

Die Erfassung einer eventuellen Gewichtsreduktion während der Niaspantherapie ist aus der Hinsicht wichtig, da diese sich ebenfalls auf den Spiegel von Adipokinen, Zytokinen, Chemokinen und Adhäsionsmolekülen auswirkt. Gewichtsreduktion führt bekanntlich zu einem Anstieg des Adiponektin-Spiegels (Yang WS et al. 2001), der wiederum die TNF- α -induzierte Freisetzung von ICAM-1 und VCAM-1 herunterreguliert (Ouchi et al. 1999). Zusätzlich kommt es über die vermehrte Differenzierung von M2-Makrophagen zur Reduktion des Spiegels von TNF- α , IL-12 und IL-6 (Chistiakov et al. 2015; Lovren et al. 2010). Bei einer Gewichtsreduktion sinkt der Leptin-Spiegel (Friedman JM 2011), was eine Hemmung der Freisetzung von TNF- α , IL-6, ICAM-1 und VCAM-1 nach sich zieht (Manuel-Apolinar et al. 2013; Matarese et al. 2005; Mattioli et al. 2005). Eine Gewichtsreduktion während der Diätphase würde wiederum auf der zuletzt genannten Weise zur Reduktion der Zytokin-mRNA-Produktion führen. Ein niedriger Ausgangswert der mRNA-Menge könnte Niaspans hemmenden Effekt auf deren Freisetzung verschleiern.

Da keine signifikante Gewichtsveränderung während der Diät- und Niaspan-Behandlung verzeichnet wurde, rückt dieser Faktor als Confounder in den Hintergrund.

4.2 Systolischer und diastolischer Blutdruck während der Diät und während der Niaspan-Gabe

Die Blutdruckmessung erfolgte in dem vorliegenden Kollektiv als Einfachmessung einseitig mit einem validierten elektronischen Gerät. Das Vorgehen entspricht nicht dem heutigen Standard und ist als eine Limitation bei der Interpretation der Blutdruck-Ergebnisse zu werten.

Im Rahmen der Diätbehandlung kam es zu einer Reduktion des diastolischen Blutdrucks der Patienten/Patientinnen. Eine Ursache für den Blutdruckabfall könnte die fettarme Ernährung durch die Diät sein. Ein Zusammenhang zwischen einer Diät ohne weitere Therapie und Abnahme des diastolischen Blutdrucks ohne die Notwendigkeit der Gewichtsreduktion konnte bereits gezeigt werden (Appel et al. 1997). Dies ergab eine Untersuchung von 459 Erwachsenen mit einem diastolischen Blutdruck von 80 bis 95 mmHg. Nach einer vierwöchigen Kontroll-Diät wurden drei unterschiedliche Diäten über (Fraterrigo et al. 2012) acht Wochen getestet. Bei einer Kombinationsdiät, die nicht nur reich an Früchten und an Gemüse war, sondern auch eine reduzierte Fettzufuhr vorschrieb, konnten der RR_{sys} und der RR_{diast} um 5,50 mmHg (4,18 %) und 3,00 mmHg (3,54 %) gesenkt werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen eine Reduktion des RR_{diast} um 8,17 mmHg (9,44 %). Ein weiterer möglicher Faktor mit positivem Einfluss auf den diastolischen Blutdruck könnte ein reduzierter Kochsalzkonsum im Rahmen der Ernährungsumstellung sein. Bereits eine moderate Reduktion des Salzkonsums führt zu einer signifikanten Reduktion des diastolischen Blutdrucks (Suckling et al. 2016). Eine weitere Ursache könnte die vom Therapeuten empfohlene Alkoholrestriktion gewesen sein. Die positive Wirkung eines reduzierten Alkoholkonsums auf den Blutdruck ist bekannt (Cushman et al. 1998).

Es zeigte sich keine signifikante Veränderung des systolischen Blutdrucks in dem vorliegenden Kollektiv. Dies könnte an den Unterschieden zwischen der gegenwärtigen Studie und der Studie vom Appel et al. liegen. Einer davon ist die unterschiedliche Länge des Beobachtungszeitraums (vier Wochen versus acht Wochen). Es gab unterschiedliche Standards der Blutdruckmessung (Einfachmessung digital ohne Ruhezeit versus Doppelmessung nach fünf Minuten Ruhezeit und ergänzend mit 24 Stunden Blutdruckmessung bei vier von fünf Gruppen). Der Umgang mit Hypertonikern, die eine antihypertensive Medikation einnahmen, war ebenfalls unterschiedlich. Während Appel et al. diese Patienten/Patientinnen aus der Studie ausschloss oder ein Absetzen der Medikation erwog, wurden diese Patienten ohne Einschränkung in die vorliegende Studie aufgenommen. In wie fern diese Vormedikation Einfluss auf die aktuellen Ergebnisse hatte, lässt sich aufgrund der Größe des Kollektivs und der fehlenden Daten bezüglich Art und Dosierung der Antihypertensiva nicht sagen. Eine weitere Limitation der vorliegenden Studie ist, dass es keine Kontrolle bei der Umsetzung der Diätmaßnahmen gab. Appel et al. verteilten vorgefertigte Mahlzeiten an den Studienteilnehmern/Studienteilnehmerinnen und ließen Abweichungen vom Diätplan von den Probanden/Probandinnen protokollieren.

Während der Behandlung mit Niaspan kam es zu keiner signifikanten Veränderung des systolischen und des diastolischen Blutdrucks. Bays HE et al. untersuchten 1613 Probanden/Probandinnen mit entweder bestehender Hypercholesterin- oder Dyslipidämie. Es gab drei verschiedene Therapieregimes in Form einer Placebogabe, ER-Niacin oder der Kombination aus ER-Niacin und dem selektiven D2-Prostaglandin-Rezeptor-Antagonisten Laropiprant (LRPT). Es zeigte sich nach einer 24-wöchigen Therapie in der Gruppe mit Niacin-Therapie eine signifikante Reduktion des systolischen Blutdrucks um 2,2 mmHg sowie eine Abnahme des diastolischen Blutdrucks um 2,7 mmHg (Bays et al. 2009). Es handelte sich allerdings um ein deutlich größeres Kollektiv bei Bays et al. Die Anzahl der Patienten/Patientinnen lag bei Bays et al. in der ER-Niacin-Gruppe bei 543 und in der Gruppe mit kombiniertem Laropiprant bei 800 versus 15 in der vorliegenden Studie. Die Art der Blutdruckmessung war standardisiert. Es folgten nach mindestens fünfminütiger Ruhezeit drei einseitige Messungen im Abstand von bis zu zwei Minuten. Die Gruppe von Bays erkannte, dass antihypertensive Medikation den Grad der Reduktion des (insbesondere systolischen) Blutdrucks unter Niacin deutlich vermindert.

Es ist bisher nicht bekannt, auf welche Weise Niaspan den Blutdruck reguliert. Es zeigt sich jedoch eine Vasodilatation der Hautgefäße während der Niaspan-Einnahme in Form von Hautrötungen (Flush). Diese Nebenwirkung des Medikaments entsteht durch die Freisetzung von Prostaglandin D2 und E2. Bekannterweise werden die E2- und D2-Rezeptoren der Kapillaren in der Haut aktiviert (Maccubbin et al. 2009). Eine Wirkung von Niacin in größeren Gefäßen mit konsekutiver Blutdrucksenkung wurde bisher nicht beschrieben.

4.3 Insulin-Sensitivität während der Diät und während der Gabe von Niaspan

HOMA ist eine Methode, um die Insulin-Resistenz und die β -Zell-Funktion aus dem Nüchternblutzucker und den Insulin-Spiegel zu berechnen. Sie hat eine hohe Sensitivität und Spezifität in der Messung der Insulin-Resistenz (Keskin et al. 2005). Während der Diätphase konnte keine signifikante Veränderung des HOMA-Index verzeichnet werden. Bei der geringen Fallzahl (bedingt durch nicht erfasste Daten) könnte eine Veränderung im Gesamtkollektiv jedoch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Borges et al. haben die durch eine Gewichtsabnahme bedingten metabolischen Veränderungen untersucht. Sie kamen zu der Erkenntnis, dass eine Gewichtsreduktion von mehr als 5 % die Insulin-Resistenz verringert (Borges et al. 2007). Der HOMA-Index war in der vorliegenden Studie vermutlich aufgrund der geringfügigen Reduktion des Körpergewichts unverändert.

Westphal et al. beobachteten am Ende einer zwölfwöchigen ER-Niacin-Behandlung eine ausgeprägte Erhöhung des HOMA-Index um 42 %, wobei die Kriterien einer Insulinresistenz (HOMA > 2,5) erfüllt wurden (Levy et al. 1998; Westphal et al. 2007). Der Unterschied zu den vorliegenden Ergebnissen könnte daran liegen, dass Westphal et al. eine größere Stichprobe

untersuchten (20 versus acht Patienten/Patientinnen) und dass sie weniger Patienten/Patientinnen (ein versus sieben Patienten/Patientinnen) mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 in die Studie inkludierten.

Hu et al. führten eine Kombinationstherapie von ER-Niacin und Laropiprant durch. Sie beschrieben ebenfalls eine zunehmende Insulin-Resistenz am Ende der Behandlung. Die Teilnehmer/Teilnehmerinnen der Studie erhielten 1000 mg/20 mg des Präparats über vier Wochen und 2000 mg/40 mg über weitere acht Wochen (Hu et al. 2015). Sie untersuchten im Unterschied zu der vorliegenden Studie ebenfalls eine größere Stichprobe (121 versus 15 Patienten/Patientinnen).

4.4 Wirkung von Niacin auf den Fettstoffwechsel

4.4.1 High-Density Lipoprotein (HDL)

Es ist allgemein anerkannt, dass die erhöhte Konzentration von Apolipoprotein B (Apo B), das sich in VLDL- und LDL-Partikeln befindet, und die verminderte Konzentration von Apolipoprotein A (Apo A), das in HDL-Partikeln enthalten ist, mit dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen korrelieren. Für den Rücktransport des Cholesterins zur Leber sind die Apo-AI-Partikeln zuständig. Einige Befunde deuten darauf hin, dass Niacin in der Lage ist, den Abbau von Apo AI zu hemmen. Es kommt zu einer Erhöhung der Halbwertszeit und der Konzentration der Apo-AI-Subfraktion. Niacin verhindert die Entfernung von HDL-Apo-AI aus der Blutbahn durch die Hemmung des hepatozytären HDL-Apo-AI-Rezeptors. Auf diesem Weg führt Niacin zu einer Erhöhung der HDL-Konzentration und zu einer Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils (Kamanna und Kashyap 2000).

Die Messung des mittleren HDL-Cholesterinspiegels ergab mit $30,93 \pm 8,22$ mg/dl eine stark reduzierte HDL-Konzentration bei den Probanden/Probandinnen (< 40 mg/dl). Nach der Gabe von 1000 mg Niaspan kam es zu einem Anstieg des HDL-Spiegels. Diese Ergebnisse zeigten auch andere Studiengruppen (Elam et al. 2000; Grundy et al. 2002; Guyton et al. 2000). In allen diesen Untersuchungen kam es zu einem signifikanten Anstieg des HDL-Spiegels um 19 – 30 %. Elam et al. beschrieben bei der Gabe von 3000 mg Niaspan einen Anstieg um 12 mg/dl (29 %) des mittleren HDL-Spiegels. Sie hatten jedoch in ihrer Stichprobe eine Ausgangskonzentration von HDL zwischen 35 mg/dl und 45 mg/dl. Elam et al. hatten eine längere Therapiedauer von 18 Wochen. Die Probanden/Probandinnen in der vorliegenden Studie besaßen einen HDL-Spiegel zwischen 22,71 mg/dl und 39,00 mg/dl und hatten eine Therapie über 12 Wochen erhalten. Möglicherweise waren das verringerte Ausgangsniveau von HDL, die niedrigere Niaspan-Dosierung, die kürzere Behandlungsdauer und das kleinere Kollektiv, die Ursache für die fehlende Veränderung unter der niedrigsten und höchsten Niaspan Dosis.

4.4.2 Low-Density Lipoprotein (LDL)

Es kam bei der Dosiserhöhung von Niaspan zu keiner signifikanten Veränderung der mittleren LDL-Konzentration. Guyton et al. beobachteten 88 Patienten/Patientinnen unter der Behandlung mit Niaspan in steigender Dosierung. Nach einer Titrationsphase erhielten die Patienten/Patientinnen steigende Dosen an Nikotinsäure. Sie bekamen 1000 mg über vier Wochen, 1500 mg über weitere vier Wochen und 2000 mg des Medikaments in den letzten acht Wochen. Unter der Niaspan-Therapie zeigte sich keine signifikante Veränderung (zwischen +1,9 % und -1,4 %) des LDL-Spiegels (Guyton et al. 2000).

Währenddessen konnten andere Forscher/Forscherinnen eine signifikante Reduktion des LDL-Spiegels beobachten. Elam et al. verabreichten 468 Patienten/Patientinnen mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) über 60 Wochen bis zu 3000 mg Niaspan beziehungsweise ein Placebo. Es kam zu einer Reduktion von 8 – 9 % (mit Diabetes versus ohne Diabetes) des mittleren LDL-Spiegels. Diese Veränderungen waren hochsignifikant ($p < 0,001$) (Elam et al. 2000).

Die Ursache für die nicht signifikanten Ergebnisse in der vorliegenden Studie könnte die niedrige LDL-Konzentration sein. Die mittlere LDL-Konzentration betrug in der untersuchten Stichprobe $123,60 \pm 36,62$ mg/dl vor Beginn der Niaspan-Therapie. Sie entspricht somit der idealen Konzentration bei Erwachsenen (LDL < 130 mg/dl). Die Probanden/Probandinnen von Elam et al. wiesen vor der ‚run in‘-Phase (vor Beginn der Niaspan-Titration) eine mittlere LDL-Konzentration von 135,00 – 140,00 mg/dl auf. Der mittlere LDL-Spiegel unterschritt in dieser Gruppe selbst unter 3000 mg Niaspan nicht das Niveau von 120 mg/dl. Im Vergleich dazu lag der Ausgangsspiegel bei Guyton et al. wie in der untersuchten Stichprobe bei $120,20 \pm 2,50$ mg/dl. Es waren sowohl die Dosierung an Niaspan höher (3000 mg versus maximal 1500 mg) als auch die Dauer der Therapie länger (60 Wochen versus zwölf Wochen) als in der vorliegenden Studie.

Auch Illingworth und Stein kommen zu dem Schluss, dass Niacin einen ausgeprägten Effekt auf die TG-Konzentration, die Lp(a)-Lipoprotein-Konzentration und den HDL-Spiegel hat. Bei der Beeinflussung des LDL-Spiegels war Niacin jedoch weniger erfolgreich (Illingworth et al. 1994). Diese Aussage kann durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigt werden.

4.4.3 Triglyzeride

Im Rahmen der Niaspan-Therapie kam es bei den Patienten/Patientinnen entsprechend der zuvor formulierten Erwartungen zu einem Abfall des mittleren TG-Spiegels. Die Veränderung war bei der Gabe von 1000 mg und 1500 mg deutlich (63 % versus 48 %; $p < 0,05$). Der TG-Spiegel war mit der Steigerung der Wirkstoffmenge umgekehrt proportional zu dieser, wobei wohl ein Sättigungseffekt beobachtet wurde. Diese Veränderungen werden durch die Ergebnisse anderer Forschungsgruppen unterstützt. Garg und Grundy haben 13 dyslipidämische Patienten/Patientinnen über acht Wochen mit Niaspan beziehungsweise einem Placebo behandelt. Es kam nach der täglich dreimaligen Gabe von 1500 mg Niaspan zu einer Reduktion des

mittleren TG-Spiegels um 45 %. Ihre Ergebnisse fielen ähnlich positiv aus wie die der vorliegenden Studie, obwohl die Rate an Nebenwirkungen bei den Probanden/Probandinnen von Garg und Grundy aufgrund der dreifachen Dosis an Niaspan deutlich höher war (Garg und Grundy 1990).

4.4.4 Cholesterin

In mehreren Studien konnte eine Reduktion des Cholesterin-Plasmaspiegels unter Niaspan-Therapie nachgewiesen werden. Es konnte in der vorliegenden Studie ebenfalls eine dosisabhängige Reduktion des Plasmaspiegels von Cholesterin festgestellt werden. Knopp et al. konnten ähnliche Ergebnisse verzeichnen. Sie untersuchten die Wirkung von Niaspan im Vergleich zum IRN bei 223 Patienten/Patientinnen mit Hypercholesterinämie. Bei ihrer Gruppe kam es nach acht Wochen unter der Gabe von 1500 mg Niaspan zu einer Senkung des totalen Cholesterins um 8 %. Die Gabe von 3000 mg Niaspan für weitere 16 Wochen zeigte den gleichen Effekt (Knopp et al. 1998). Die Studiengruppe von Garg und Grundy verabreichte 13 Patienten/Patientinnen über acht Wochen dreimal täglich 1500 mg Niaspan. Verglichen mit der Kontrollgruppe kam es zu einer Reduktion des Gesamtcholesterins um 24 % (Garg und Grundy 1990).

Knopp et al. konnten mit ihrer Behandlung bei den Probanden/Probandinnen eine Reduktion von 8 % des Gesamtcholesterins gegenüber der Gruppe in der vorliegenden Studie und der Studiengruppe von Garg und Grundy (25 versus 24 %) erzielen. Der Grad der Reduktion des Cholesterinspiegels scheint weder mit der erhöhten Dosis an Niaspan (> 1500 mg bei Knopp et al. und Garg und Grundy) noch mit der verlängerten Therapiedauer (acht + 16 Wochen bei Knopp et al.) im Zusammenhang zu stehen. Je größer die untersuchte Gruppe der Patienten/Patientinnen ist, desto aussagekräftiger und repräsentativer scheint das Ergebnis für Patienten/Patientinnen mit metabolischem Syndrom zu sein. In Kenntnis dieser Ergebnisse würde eine Therapie mit 1500 mg Niaspan am Tag ausreichen, um die Vorteile des Niaspans auf den Cholesterinspiegel auszuschöpfen und das Auftreten von Nebenwirkungen zu vermeiden.

4.5 Beeinflussung der Leberwerte durch die Diät und durch die Gabe von Niaspan

Es wurden die Leberwerte sowohl während der Diätbehandlung als auch während der Therapie mit Niaspan untersucht. Die reduzierte γ -GT-Konzentration während der Gabe von 500 mg Niaspan kann auf den Erfolg der Alkoholrestriktion zurückzuführen sein. Möglicherweise gab es Phasen mit einer verminderten Compliance der Patienten/Patientinnen hinsichtlich des Alkoholkonsums. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass diese Veränderung unter der Gabe von 1000 mg und 1500 mg Niaspan statistisch nicht messbar war. Die Leberwerte ALT und AST zeigten keine signifikante Veränderung.

Dalton und Berry berichteten über die hepatotoxischen Eigenschaften von Niacin. Ihre Studie beinhaltete die Verabreichung von SRN zur Therapie der Hyperlipidämie (Dalton und Berry 1992). In der untersuchten Stichprobe kam es zu keiner signifikanten Veränderung der Transaminasenwerte unter der Medikamentengabe. Die Frage, warum die hepatotoxischen Nebenwirkungen der Niacin-Therapie in der vorliegenden Studie im Hintergrund geblieben sind, lässt sich folgendermaßen beantworten. Eine Leberschädigung bei der Gabe von Niacin scheint dosisabhängig zu sein. Erst Mengen von 2–3 g täglich scheinen bei jeder Form von Niacin schädlich für die Leber zu sein (Capuzzi et al. 1998). Vermutlich war bei den Probanden/Probandinnen der vorliegenden Studie ein Anstieg der Transaminasen aufgrund der nicht allzu hohen Dosis des Medikaments ausgeblieben. Eine weitere Ursache könnte die Art der Freisetzung von Niacin sein. Es wurde in der vorliegenden Studie ERN verwendet, die verträglichste Form der Nikotinsäure. Hepatotoxizität ist abhängig vom Stoffwechselweg des Medikaments. Die Amidation begünstigt das Auftreten von Leberschädigungen durch die Freisetzung von toxischen Nicotinamiden und Pyrimidinen, wie es beim Abbau der SRN der Fall ist. Die Konjugation von Niacin führt wie bei IRN zu einer Prostaglandin-vermittelten Vasodilatation (Flush) und somit seltener zu hepatotoxischen Ereignissen. ERN nutzt beide Wege zum Abbau und führt so seltener zu Nebenwirkungen wie Flush und Leberschäden (Pieper 2003b). Die Patienten/Patientinnen wiesen zum Abschluss der Studie mit 1,5 g Niaspan weiterhin im Referenzbereich liegende Transaminase-Werte auf. Die Leberfunktion blieb entsprechend den Erwartungen uneinträchtigt. Das gleiche Ergebnis konnten Vogt et al. nach der Therapie von 566 Patienten/Patientinnen bei der Behandlung mit bis zu 2000 mg Niaspan beobachten. Es kam bei keinem Probanden/Probandinnen zu einer Leberzellschädigung im Sinn von erhöhten Transaminasen (Vogt et al. 2006).

4.6 Kontroverse Studiendaten zu Niacin

Niacin ist bereits seit 1997 von der Food and Drug Administration (FDA) für die Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen zugelassen. Die Indikation wurde im Verlauf auf primäre Hyperlipidämie, Hypertriglyzeridämie und die Prävention von kardiovaskulären Ereignissen in Kombination mit Statinen erweitert. In den Jahren 2011 und 2014 wurden zwei große klinische Studien, AIM-HIGH sowie die *heart protection study 2—treatment of HDL to reduce the incidence of vascular events* (HPS2-THRIVE), veröffentlicht, die als primären Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse festgelegt hatten. Sie kamen zu der Schlussfolgerung, dass Niacin in Kombination mit Statinen keinen klinischen Vorteil gegenüber der Behandlung allein mit Statin aufweist. HPS2-THRIVE zeigte sogar eine deutliche Zunahme an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Group HTC et al. 2014; Investigators et al. 2011). Aus diesem Grund wurde die Zulassung von Niacin zur Prävention von kardiovaskulären Ereignissen sowohl von der European Medicines Agency (EMA) als auch von der FDA entzogen.

Niaspan wurde hiernach durch Präparate wie PCSK9 (Proproteinkonvertase Subtilisin Kexin Typ 9)-Inhibitoren und Ezetimib in der Kombinationstherapie mit Statinen bei Patienten/Patientinnen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko abgelöst. Diese zeigen eine deutlich höhere LDL-senkende Potenz als Niaspan und Statine (Choi und Na 2019). PCSK9-Inhibitoren und Ezetimib sind in der Lage, die Rate an nicht tödlichen Myokardinfarkten und Schlaganfällen zu reduzieren. Sie werden ebenfalls in der Erstlinienbehandlung bei Patienten/Patientinnen mit Statin-Unverträglichkeit erfolgreich eingesetzt (Khan et al. 2022).

In der vorliegenden Studie kam es zu keinen schwerwiegenden Nebenwirkungen. Dies könnte daran liegen, dass in den oben genannten Studien die Gabe von Niacin im Vergleich zur vorliegenden Studie nicht zu den Mahlzeiten, sondern zur Nacht erfolgte. Der Effekt von Niacin auf den Fettstoffwechsel ist ähnlich wie in einen Hungerzustand versetzten menschlichen Körper. Es reduziert den Spiegel der ungesättigten Fettsäuren um 60 % (Carlson 2005; Hotz 1983). Dies führt wiederum zu einem Wechsel des Myocard-Stoffwechsels vom Fett- auf den Glukose-Metabolismus, der wiederum die Glukose-Produktion in der Leber erhöht (Carlson 2005; Vega et al. 2005). Zusätzlich kommt es zur Aktivierung des sympathischen Nervensystems durch Erhöhung des Plasma-Epinephrin-Spiegels. Dies war möglicherweise die Ursache der vermehrten kardiovaskulären Ereignisse.

In der HPS2-THRIVE-Studie wurde eine Kombination von Laropiprant mit Niacin verabreicht. Dieses Medikament könnte den atheroprotektiven Effekt von Niacin durch Verstärkung der Thromboxane-A₂-Wirkung verhindert und die Endothelfunktion beeinträchtigt haben (Song et al. 2012; Yadav R et al. 2015). Kong et al. kamen sogar zu dem Schluss, dass DP1 (Prostaglandin 2 Rezeptor Subtyp 1) die M2-Polarisation von Monozyten und Makrophagen nach einem Myokardinfarkt bewirkt und somit die Verbesserung der Herzfunktion und Auflösung der infarktbedingten entzündlichen Prozesse fördert. Dies würde erklären, dass die DP1-Hemmung durch Laropiprant den möglichen positiven kardiovaskulären Effekt von Niacin beeinträchtigt (Kong et al. 2017).

In der Vergangenheit hat Niacin mehrfach bewiesen, die Mortalität bei Patienten/Patientinnen mit metabolischem Syndrom zu senken. Dabei wurde die Mortalität um 6,2 % (Canner et al. 1986) unter Niacin und um 7,8 % unter einer kombinierten Niacin-Clofibrate-Behandlung (Carlson und Rosenhamer 1988) im Vergleich zur alleinigen Therapie mit Statin um 3,5 % (Group TSSSS 1993) gesenkt. Die Atherosclerosis Treatment Study (HATS) und der The Armed Forces Regression Study (AFREGS) wiesen eine absolute Risikoreduktion von 20 % versus 14 % zugunsten der Niacin-Behandlung im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Placebo auf (Brown BG et al. 2001; Whitney et al. 2005).

In der AIM-HIGH-Studie erhielt die Kontrollgruppe ebenfalls Statine. 19,9 % der Patienten/Patientinnen in der Placebo-Gruppe wurden in der Vergangenheit mit Niaspan behandelt. Dies könnten weitere Gründe dafür sein, dass die Kombination von Niacin mit Statin gegenüber Niacin keinen positiven Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse zeigte. Patienten/Patientinnen

mit kardiovaskulären Erkrankungen haben trotz einer lipidsenkenden medikamentösen Therapie ein erhöhtes Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleben. Eine Ursache könnte neben dem verbliebenen LDL auch der weiterhin verringerte HDL- und erhöhte Triglyzerid-Spiegel sein (Alagona 2009).

Die Plättchengröße spiegelt, ausgedrückt als mittleres Thrombozytenvolumen (MPV), die Plättchenaktivität wider. Ein erhöhtes MPV stellt unreife, hyperaktive Plättchen dar, die mehr prothrombotische Mediatoren freisetzen und dadurch atherothrombotische Prozesse fördern können (Davi und Patrono 2007). Es hat sich gezeigt, dass Niacin mit einer verringerten Thrombozytenzahl, aber mit einem erhöhten MPV assoziiert ist (Kei und Elisaf 2014). Die erhöhte Schlaganfallrate kann mit dem Effekt von Niacin auf die MPV in Verbindung gebracht werden.

In der vorliegenden Studie waren eine Reduktion des TG-Spiegels (unter der Gabe von 1000 mg und 1500 mg Niaspan) sowie ein Anstieg des HDL-Spiegels (unter der Gabe von 1000 mg Niaspan) nicht bei jeder Niaspan-Dosierung zu verzeichnen. Eine der Ursachen hierfür könnte die geringe Anzahl der Patienten/Patientinnen sein. Im Vergleich zu den Studien mit ausgeprägtem Effekt auf den Fettstoffwechsel wurden in der vorliegenden Studie geringe Niaspan-Dosen verwendet: bis zu 1,5 g versus 4 g in der FATS-Studie (Brown G et al. 1990), in der HATS-Studie 2,4 g (Brown BG et al. 2001) und 4,3 g pro Tag in der the cholesterol lowering atherosclerosis study (CLAS) (Blankenhorn et al. 1987).

Die Ergebnisse der HPS2-THRIVE-Studie können ebenfalls durch die ungünstige Auswahl der Gruppe von Patienten/Patientinnen beeinflusst worden sein. Während Niacin für Patienten/Patientinnen mit Hyperlipidämie und Hypertriglyzeridämie insbesondere für Patienten/Patientinnen mit metabolischem Syndrom vorbehalten ist, bestand die HPS2-THRIVE-Untersuchungsgruppe aus normolipidämischen Probanden/Probandinnen.

Der Ausgangsspiegel von TG in der AIM-HIGH-Studie war deutlich niedriger (167,5 mg/dl) als in der HATS-Studie (200 mg/dl) (Investigators et al. 2011). Die HPS2-THRIVE-Gruppe führte vor der Randomisierung der Patienten/Patientinnen eine mindestens vierwöchige Vorbehandlung mit Simvastatin durch, um den Lipidspiegel in der Gruppe vor der Behandlung mit ERN zu senken. Möglicherweise war auch dies ein Grund dafür, dass diese Patienten/Patientinnen nicht von dem kardioprotektiven und lipidsenkenden Effekt des Niacins profitieren konnten (Group HTC et al. 2014).

4.7 Beobachtung des Entzündungsparameters CRP

Einige Untersuchungen deuten auf eine Korrelation zwischen dem C-reaktiven-Protein (CRP)-Spiegel, der Entstehung des metabolischen Syndroms und vaskulären Erkrankungen hin (Ridker et al. 2003; Rutter et al. 2004). Es kam in der untersuchten Gruppe zu keiner signifikanten Veränderung des CRP-Spiegels. Es wurden allerdings nur bei sieben Teilnehmer/Teilnehmerinnen der Studie die CRP-Werte bei den jeweiligen Vergleichsgruppen vollständig erfasst. Das könnte auch dazu geführt haben, dass mögliche Veränderungen des CRP-Spiegels im Gesamtkollektiv

unerkannt blieben. Die Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2-Studie untersuchte 167 Patienten/Patientinnen mit bekannter koronarer Herzerkrankung und verringertem HDL-Cholesterin-Spiegel, wobei 1000 mg ER-Niacin zusätzlich zu der Basismedikation mit Statinen verabreicht wurde. Nach einem Jahr war ein signifikanter Unterschied zwischen der Placebo- und der Niaspan-Gruppe beobachtet worden. Es kam zu einer Reduktion des Fortschreitens der Intima-Media-Dicke der Karotis sowie zur Zunahme des HDL-Spiegels. Eine signifikante Veränderung des CRP-Spiegels konnte jedoch ebenfalls nicht beobachtet werden (Taylor et al. 2004). Möglich wäre, dass der (hs)-CRP-Spiegel nicht der richtige Biomarker ist, um die Entzündungsaktivität in der Gefäßwand im Rahmen atherosklerotischer Vorgänge zu messen. Möglicherweise sind Zytokine besser geeignete Parameter, um kleine Konzentrationsunterschiede unter einer Behandlung mit Niaspan zu erkennen. Karacaglar et al. haben 48 Patienten/Patientinnen, die zuvor einen Myokardinfarkt erlitten, untersucht. Von diesen Patienten/Patientinnen erhielten 23 Statine und eine Basismedikation und 25 Patienten/Patientinnen wurden 500 mg Niacin zusätzlich täglich verabreicht. Es kam in der Niacin-Gruppe nach einem Monat zu einer signifikanten Reduktion des hs-CRP (Karacaglar et al. 2015). Die Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse könnten die Größe des Kollektivs mit einer hohen Drop-out-Quote und die fehlende Kontrollgruppe in der vorliegenden Studie sein.

4.8 Adipokine und Ghrelin während der Diät und während der Gabe von Niaspan

Während der Gabe von Niaspan kam es zu einer Reduktion des Leptin-Spiegels unter 1000 mg und 1500 mg Niaspan. Die Erklärung könnte in einem indirekten Effekt von Niaspan liegen. Die Wirkung von Niacin auf die Produktion von Adiponektin wurde bereits belegt. Adiponektin scheint eine antiinflammatorische Rolle zu spielen, es hemmt die Bildung von Adhäsionsmolekülen *in vitro* und unterdrückt die Bindung von Monozyten an den Gefäßwänden. Zusätzlich beeinflusst Adiponektin die TNF- α -Produktion in Makrophagen und in Monozyten negativ (Ouchi et al. 2000). Dies führt zu einer Abschwächung der durch TNF- α induzierten biologischen Effekte (Fernandez-Real et al. 2003) über den NF- κ B-Signalweg (Haugen und Drevon 2007). Es besteht eine positive Korrelation zwischen dem TNF- α - und dem Leptin-Spiegel. Aus dem Fettgewebe freigesetztes Leptin stimuliert das proinflammatorische Zytokin, TNF- α und umgekehrt (Steiner und Romanovsky 2007). So wäre es möglich, dass im Rahmen der Niaspan-Therapie antiinflammatorische Hormone wie Adiponektin eine Reduktion der Konzentration von entzündungsfördernden Faktoren wie TNF- α und Leptin bewirken. Dieser Regelkreis kann die Abnahme der Leptin-Konzentration bei höheren Niaspan-Dosen in der untersuchten Stichprobe erklären.

Linke et al. untersuchten 30 Patienten/Patientinnen mit gestörter Glukosetoleranz nach Behandlung mit ER-Niacin. Es wurde über die ersten vier Wochen eine Steigerung der Dosis von 375 mg auf 1000 mg durchgeführt und anschließend über sechs Monate verabreicht (Linke et

al. 2009). Sie stellten eine signifikante Erhöhung des Leptin-Spiegels während der Niaspan-Behandlung fest, allerdings nur unter den Probandinnen. Die in der vorliegenden Studie untersuchte Stichprobe setzte sich aus drei weiblichen und zwölf männlichen Patienten zusammen. Möglicherweise hat die Verteilung des Geschlechts einen Einfluss auf die Ergebnisse.

Die Studiengruppe von Westphal et al. untersuchte 24 Patienten/Patientinnen während einer Behandlung mit Niaspan. Eine stufenweise Steigerung der Niaspan-Dosis von 375 mg auf 1000 mg erfolgte über vier Wochen. Im Anschluss wurden über vier Wochen 1000 mg Niaspan verabreicht. In den letzten acht Wochen erfolgte die Behandlung mit 1500 mg Niaspan (Westphal et al. 2006). Es ist unklar, wieso es bei Westphal et al. zu keiner Veränderung des Leptin-Spiegels kam.

Studienergebnisse zeigen bei Patienten/Patientinnen mit Übergewicht im Vergleich zu denen mit normalem BMI eine signifikant verringerte Adiponektin-Konzentration (Gnacinska et al. 2010). Die mittlere Adiponektin-Konzentration betrug in der untersuchten Gruppe vor Studienbeginn $5,20 \pm 1,43 \mu\text{g/ml}$. Im Rahmen der Diätbehandlung kam es in der vorliegenden Studie weder zur Gewichtsreduktion noch zu einer Veränderung der Adiponektin-Konzentration. Die in der Phase 1 erfassten Ergebnisse wären für das Gesamtkollektiv aufgrund der niedrigen Fallzahlen selbst bei einer stattgefundenen Veränderung nicht repräsentativ.

Es wurde während der Behandlung der Patienten/Patientinnen mit Niaspan ein Anstieg des Adiponektin-Spiegels erwartet. Bekannterweise stimuliert Nikotinsäure über den GPR109A-Rezeptor die Freisetzung von Adiponektin (Plaisance et al. 2009). Bei den untersuchten Patienten/Patientinnen kam es erst bei der Gabe von 1500 mg Niaspan zu einem statistisch messbaren Anstieg des Adiponektin-Spiegels. Auf ähnliche Ergebnisse kamen Westphal et al. im Jahr 2006. Sie untersuchten 24 Patienten/Patientinnen während der Therapie mit Niaspan. Die Dosis wurde über vier Wochen von 375 mg auf 1000 mg erhöht. Im Anschluss wurden über vier Wochen 1000 mg Niaspan verabreicht. Die nächste Therapiestufe betrug 1500 mg Niaspan und wurde für weitere sechs Wochen verabreicht. Es kam bereits unter 1000 mg Niaspan zu einem Anstieg um 54 % und bei der Gabe von 1500 mg Niaspan zu einer Zunahme des Adiponektin-Spiegels um 94 % (Westphal et al. 2006). In der vorliegenden Studie kam es unter der Höchstdosis zu einer Zunahme des Adiponektin-Spiegels lediglich um 47 %. Eine mögliche Ursache für den unterschiedlichen Anstieg könnte die längere Therapiedauer mit der höchsten Niaspan-Dosis in der Experimentalgruppe von Westphal et al. sein. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass der Grad der Steigerung des Adiponektin-Spiegels von der Höhe der Niaspan-Dosis und der Dauer der Behandlung abhängig ist.

Linke et al. kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. Sie untersuchten 30 Patienten/Patientinnen mit gestörter Glukosetoleranz. Es kam zu einem signifikanten Anstieg des Adiponektin-Spiegels nach einem Kontrollintervall von sechs Monaten, wobei ERN wöchentlich von 375 mg auf 1000 mg gesteigert und anschließend bis zum Ende des Kontrollintervalls verabreicht wurde (Linke et al. 2009).

Bei Adipositas ist die Zunahme der Fettmasse und somit die vermehrte Sekretion von Adipokinen wie Resistin für die Entstehung der Insulin-Resistenz verantwortlich (Rajala und Scherer 2003). In der untersuchten Gruppe von Patienten/Patientinnen kam es sowohl bezüglich des Körpergewichts als auch bezüglich des Resistin-Spiegels zu keiner signifikanten Veränderung.

Die Studie von Westphal et al aus dem Jahr 2007 kam zu dem gleichen Ergebnis. Die Auswertung der Daten über Resistin ergab nach sechswöchiger Therapie mit 1500 mg Niaspan keine signifikanten Veränderungen (Westphal et al. 2007).

Es gab sowohl in der Diätphase als auch während der Niaspan-Behandlung keine signifikante Veränderung des Ghrelin-Spiegels. Es gibt bisher keine Studien mit vergleichbaren Fragestellungen zu der vorliegenden Studie. Smitka et al. untersuchten die Wirkung von Acipimox, einem Niacin-Derivat, bei insgesamt 24 Patientinnen nach einem 45-minütigen Workout (Smitka et al. 2019). Es kam nach der Gabe von 500 mg Acipomix zu einer signifikanten Reduktion der Plasma-Ghrelin-Konzentration. Im Unterschied zu den in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten/Patientinnen handelte es sich um gesunde und normgewichtige Probanden/Probandinnen ohne eine Lipidstoffwechselstörung. Die Blutkontrolle erfolgte nüchtern bereits im Anschluss an das Workout und die Medikamentengabe. Es erklärt ebenfalls die hohe Ausgangskonzentration von Ghrelin ($1262,4 \pm 76,2$ pg/mL versus $611,4 \pm 69,6$ pg/mL in der vorliegenden Studie nach der Diät), die bei Nahrungskarenz den Appetit anregt.

4.9 Zytokine, Chemokine und Adhäsionsmoleküle während der Behandlung mit Niaspan

4.9.1 Zytokine der Typ-1-T-Helferzellen

Nicotinamid, das Hauptabbauprodukt von Niacin, hat sich als negativer Regulator des IL-6- und TNF- α -Spiegels erwiesen (Ungerstedt et al. 2003). Aufgrund dieser Ergebnisse wurde in der vorliegenden Studie von der Niaspan-Therapie ein Rückgang der TNF- α -mRNA-Expression erwartet. Es kam allerdings zu keiner signifikanten Veränderung während der Behandlung. In der Studie Slo-Niacin and Atorvastatin Treatment of Lipoproteins and Inflammatory Markers in Combined Hyperlipidemia (SLIM) haben Knopp et al. bereits die Wirkung von Slow-Release-Niacin auf den Fettstoffwechsel und auf proinflammatorische Marker untersucht. Sie haben 42 Patienten/Patientinnen randomisiert mit Atorvastatin, Slo-Niacin oder beidem behandelt. Nach einer zwölfwöchigen Therapie mit 500 mg, 1000 mg und 1500 mg Slo-Niacin und Atorvastatin über jeweils vier Wochen kam es lediglich zu keiner signifikanten Reduktion des TNF- α -Spiegels im Vergleich zum Ausgangsniveau (Knopp et al. 2009).

Eine Erklärung für die vorliegenden Ergebnisse könnte sein, dass die anfängliche mRNA-Expression von TNF- α im peripheren Blut der untersuchten Probanden/Probandinnen sehr niedrig war. Ein Beispiel hierfür ist die Studie von Mandrika et al., wobei die Wirkung von hydroxycarboxylic acid receptor (HCA)-Liganden 1 – 3 auf die Zytokin-Expression von kultivierten

Adipozyten und Makrophagen untersucht wurde. Ihre Daten basieren auf In-vitro-Experimenten mit Stimulation der basalen Zytokin-Genexpression durch Lipopolysacchariden (LPS), wodurch wesentlich höhere Zytokinkonzentrationen gemessen wurden. Die relative basale Genexpression für Zytokine stieg von knapp unter 10 % beziehungsweise knapp unter 25 % auf bis zu 105 % bis knapp unter 120 % bei THP-1-Makrophagen und SGBG-Zelllinie (Adipozyten). Eine Inkubation der Zellen mit Niacin hat die basale Expression von Zytokinen wie IL-6, TNF- α und IL-8 nicht beeinflusst. Die Stimulation der Zellen mit Lipopolysacchariden und eine anschließende Inkubation mit Niacin bewirkte eine signifikante Reduktion der Genexpression in Adipozyten und Makrophagen (IL-6 (61 ± 13 % und 59 ± 6 %), TNF- α (69 ± 8 und 55 ± 4 %) und IL-8 (58 ± 6 % und 53 ± 8 %) (Mandrika et al. 2018).

Das Zytokin Interleukin-2 spielt eine essenzielle Rolle in der Abwehr von Infektionen und in der Unterscheidung zwischen körpereigenen und körperfremden Molekülen. IL-2 wird im Rahmen einer Infektion von den T-Helferzellen freigesetzt. Ein Mangel an Leptin führt bekannterweise zu einer gestörten zellvermittelten Immunität. Rodriguez et al. untersuchten die Wirkung von Leptin auf die Zytokin-Produktion bei unterernährten Kindern. Es zeigte sich eine erhöhte Anzahl der CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen, die vermehrt IL-2 und IFN- γ produziert haben (Rodriguez et al. 2007). Die Reduktion des Leptin-Spiegels bei den Patienten/Patientinnen der vorliegenden Studie ließ einen IL-2-senkenden Effekt von Niaspan vermuten. Es zeigt sich allerdings erst unter der Gabe von 1000 mg Niaspan eine statistisch messbare Veränderung. Dies ist durchaus plausibel. In der Literatur finden sich Hinweise für einen In-vivo-Effekt des Niacin-Metaboliten Nikotinamid auf IL-2. Chianelli et al. haben eine Pankreas-Szintigraphie mit Technetium-markiertem IL-2 bei Patienten/Patientinnen mit Typ-1-Diabetes mellitus durchgeführt. 30 % der Studienteilnehmern/Teilnehmerinnen reicherten IL-2 im Pankreas an. Bei diesen IL-2-positiven Patienten/Patientinnen wurde neben einer intensivierten Insulin-Therapie eine Therapie mit Nicotinamid vorgenommen. Während der einjährigen Nicotinamid-Gabe (das Hauptabbauprodukt des Niaspans) kam es zu einer signifikanten Reduktion der IL-2-Anreicherung in der Pankreas (Chianelli et al. 2008). Es ist möglich, dass Niaspan auf ähnliche Weise wie sein Metabolit zu einer Reduktion des IL-2-Spiegels fähig wäre. Die geringe Fallzahl und die hohe drop out Rate könnten die Gründe sein, dass es nur bei der mittleren Dosierung zur Reduktion des IL-2-Spiegels kam.

4.9.2 Zytokine der Typ-2-T-Helferzellen

Wie bereits im Zusammenhang mit TNF- α erwähnt, zeigten In-vitro-Untersuchungen ebenfalls, dass Niacin nur bei LPS-induzierten Adipozyten und Makrophagen in der Lage war, die IL-6 Genexpression zu reduzieren (Mandrika et al. 2018). Interleukin-6 ist ein pro-inflammatorisches Zytokin, das die angeborene Immunität und die Bildung von Akut-Phase-Proteinen beeinflusst. Die vermehrte Produktion von IL-6 wird von den Zytokinen TNF- α , IL-1 und IFN- γ induziert (Ng et al. 1994; Sanceau et al. 1995). Leptin, als ein entzündungsförderndes Adipokin, führt zu einer erhöhten Sekretion von IL-6 durch Makrophagen (Zarkesh-Esfahani et al. 2001). Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung kam es zu einer Reduktion des Leptin-Spiegels. Es wurde

dementsprechend eine Reduktion der IL-6-mRNA-Expression erwartet. Es war jedoch keine signifikante Veränderung zu erkennen.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Knopp et al., die jedoch nicht die mRNA Expression, sondern die Proteinkonzentration von Zytokinen untersuchten. Sie konnten nach einer zwölf- bis 24-wöchigen Behandlung der Patienten/Patientinnen mit bis zu 1500 mg Slow-Release-Niacin keine Veränderung des IL-6-Spiegels nachweisen (Knopp et al. 2009).

IL-10 gehört zu den Zytokinen, deren Konzentration ebenfalls von den Adipokinen beeinflusst wird. Leptin, dessen Spiegel unter Niaspan signifikant reduziert wurde, hatte in einem In-vitro-Versuch einen negativen Effekt auf die Produktion von IL-10 (Rodriguez et al. 2007). Als Unterschied zur vorliegenden Studie wurde das Vollblut von Kindern untersucht, die an einem gastrointestinalen oder respiratorischen Infekt litten und dementsprechend einen erhöhten Zytokin-Spiegel aufwiesen.

Adiponektin hat einen positiven Effekt auf den IL-10-Spiegel. Kumada et al. zeigten bereits die bedeutende Funktion der Adiponektin-induzierten Erhöhung des IL-10-Spiegels in vitro über die Hemmung von Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1 (TIMP-1). Auf diesem Weg kommt es zu einer Abschwächung der Entzündungsreaktion in der Gefäßwand (Kumada et al. 2004). Diese Kenntnisse hatten einen Anstieg der IL-10- mRNA-Menge vermuten lassen, der jedoch nicht eingetreten ist. Mögliche Ursachen dafür könnten das kleine Kollektiv und der späte Anstieg des Adiponektin-Spiegels unter 1500 mg Niaspan sein.

4.9.3 Chemokine

RANTES und MCP-1 spielen eine wesentliche Rolle im frühen Fortschreiten der Atherosklerose durch Induktion einer transendothelialen Migration mithilfe von CCR2- und CCR5-Chemokin-Rezeptoren (Koh et al. 2009). MCP-1 und RANTES tragen so zur Rekrutierung von inflammatorischen T-Zellen und Makrophagen in atherosklerotischen Läsionen bei (Tacke et al. 2007).

Es wurde anhand bisheriger Untersuchungen eine Reduktion des MCP-1- und des RANTES-Spiegels während der Niaspan-Therapie vermutet. Digby et al. beschrieben die anti-inflammatorischen Eigenschaften der Nikotinsäure in Form einer Suppression der Zytokine RANTES und MCP-1 in 3T3-L1 Adipozyten (Digby et al. 2010). In dieser Studie wurden die In-vitro-Veränderungen dieser Chemokine während der Gabe von Nikotinsäure und/oder TNF- α untersucht. Die Behandlung von Adipozyten mit TNF- α führte zu einem Anstieg der MCP-1- und der RANTES-Konzentration. Die Verabreichung von Nikotinsäure erfolgte allerdings nach einem massiven Anstieg des Chemokin-Spiegels bedingt durch TNF- α . Ohne diese Vorbehandlung der Adipozyten mit TNF- α wäre möglicherweise die MCP-1- und RANTES-senkende Wirkung des Niacins ausgeblieben. Damit könnte ebenfalls erklärt werden, warum die vorliegende Studie keine Veränderung der MCP-1- und der RANTES-Werte erzielen konnte.

4.9.4 Adhäsionsmoleküle

Makrophagen und Endothelzellen produzieren Adhäsionsmoleküle als Antwort auf die Induktion verschiedener Zytokine. Es hat sich gezeigt, dass TNF- α entzündliche Veränderungen der Gefäßwand verursacht. Dieses Zytokin ist in der Lage, über die Aktivierung des Nuklearfaktors κ B (NF- κ B-Weg) die Expression von ICAM-1 und VCAM-1 in den Endothelzellen zu erhöhen (Landry et al. 1997). In einer Studie konnte Adiponektin die TNF- α -induzierte Aktivierung des NF- κ B-Signalwegs in menschlichen Endothelzellen unterdrücken (Ouchi et al. 2000). In der vorliegenden Untersuchung kam es unter der Gabe von 1500 mg Niaspan zu keiner Veränderung der TNF- α -mRNA-Expression und zu einem Anstieg des Adiponektin-Serumspiegels. Auf Basis dieser Ergebnisse wurde eine Reduktion der ICAM-1- und VCAM-1-Expression während der Niaspan-Gabe erwartet. Diese ist jedoch nicht eingetreten.

Ganji et al. untersuchten die Wirkung von Niacin auf TNF- α -stimulierte HAEC-Zellen. Die Vorbehandlung der Zellen mit Niacin reduzierte den TNF- α -bedingten Anstieg des VCAM-1-Spiegels um 19 – 32 % (Ganji et al. 2009). Ein Unterschied zu der vorliegenden Studie war, dass Ganji et al. durch Inkubation der HAEC mit TNF- α zuvor die VCAM-1-Promotor-Aktivität um 87 % erhöhte.

Tavintharan et al. untersuchten den Effekt von Niacin auf die Expression von Zelladhäsionsmolekülen (CAD). Sie konnten eine signifikante Reduktion des ICAM-1-Spiegels beobachten (Tavintharan et al. 2009). Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie wurden hier isolierte Endothelzellen mit Niaspan behandelt. Zuvor erfolgte eine Inkubation der Zellen mit TNF- α und IL-1, um die Synthese von Adhäsionsmolekülen zu stimulieren. Somit wurde eine deutlich erhöhte Ausgangskonzentration von ICAM-1 im Vergleich zu den Blutproben der Patienten/Patientinnen in der vorliegenden Studie erreicht.

4.10 Limitationen der Studie

4.10.1 Fallzahl

Die niedrige Fallzahl (16 Patienten) der Studie führt zur Limitation in der statistischen Auswertung. Zusätzlich gab es zahlreiche Studiaussteiger/Studiaussteigerinnen, die zur Fluktuation der Fallzahl führten. Ein weiterer Grund für die niedrige Fallzahl in der Diätphase ist, dass diese erst nach Abschluss der Datenerfassung in die Auswertung integriert wurde. Während bei allen Probanden/Probandinnen die Bestimmung der Parameter nach Abschluss der Diätphase (Termin 2 der Phase 1) vorgesehen war, war diese für den Termin 1 der Phase 1 nicht geplant. Die unterschiedliche Größe der Datensätze je nach Termin und Variable ist teilweise dem klinischen Alltag geschuldet. Externe Befunde, wechselndes Personal und die experimentelle Charakter der Daten (Parameter, die für die Therapiesteuerung nicht routinemäßig bestimmt werden) erschwerten die lückenlose Erfassung der Daten. Die geringe Fallzahl und hohe Drop out Rate wirkten sich negativ auf die Teststärke aus. Diese könnte wiederum dazu führen, dass relevante Effekte der Niaspan-Behandlung nicht entdeckt wurden.

4.10.2 Hawthorne-Effekt / Verblindung

Der Hawthorne-Effekt könnte ebenfalls zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben. Die Patienten/Patientinnen könnten wegen der Tatsache, beobachtet zu werden, ihren Lebensstil auf eine gesündere umgestellt haben. Das hätte Auswirkung auf Variablen wie Blutdruck, Blutfette, Leberwerte und indirekt auch auf die Entzündungsparameter. Wobei dieser Effekt sich sowohl auf die Phase 1 als auch auf die Phase 2 auswirken müsste. So ein systematischer Einfluss würde den Abstand der Mittelwerte nicht verändern. Fraglich wäre, ob die höhere Anzahl der Arzttermine in der Phase 2 vermehrt zur Verzerrung durch den Hawthorne-Effekt führte.

Eine Verblindung zumindest seitens der Patienten/Patientinnen hätte einen positiven Effekt auf die Validität der Studie haben können. Ohne dieser kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, dass es ein direkter Zusammenhang zwischen Veränderung des entzündlichen Blutprofils und der Niaspan-Behandlung existiert. Bei verblindeten Patienten ist die Wahrscheinlichkeit einer Verzerrung des Ansprechens (psychischer und physischer Art) auf die Behandlung reduziert. Eine Verblindung seitens des medizinischen Personals hätte das Risiko einer ungewollten Beeinflussung der Patienten/Patientinnen durch den Untersucher (bessere Umsetzung der Lebensstilveränderungen während der Niaspan-Behandlung, Ermutigung zum Verbleib in der Studie oder Erhöhung der Dosierung der Medikation trotz Nebenwirkungen) senken können (Schulz und Grimes 2002).

4.10.3 Fehlende Kontrollgruppe / Randomisierung

Die fehlende Kontrollgruppe in der vorliegenden Studie erschwert die Beurteilbarkeit, ob die Veränderungen allein durch die medikamentöse Behandlung mittels Niaspan erzielt werden konnten, oder ob andere Faktoren dafür verantwortlich sind. Eine Kontrollgruppe eröffnet die Möglichkeit zur Randomisierung, die die Wahrscheinlichkeit einer systematischen Verzerrung (ein Effekte nicht durch diätetischer oder medikamentöser Behandlung zustande kam) reduziert. Da es sich um ein Hochrisiko-Kollektiv für kardiovaskuläre Erkrankungen handelt, ist die alleinige Behandlung mit Placebo aus ethischer Sicht schwierig, zumal diverse Standard-Therapien zur Lipidsenkung existieren. Würde die Kontrollgruppe zwar kein Placebo, sondern einen Standard-Lipidsenker erhalten, so könnten Wirkung und Verträglichkeit der beiden Stoffe miteinander verglichen werden.

Im vorliegenden Fall bedeutet der Termin am Ende der Diätphase einen cut-off-Punkt. Dieser wird bei Studien mit fehlender Kontrollgruppe verwendet. So können Veränderungen einzelner Variablen unter Niaspan-Behandlung mit den Messdaten an dem cut-off-Punkt verglichen werden.

4.10.4 Überwachung der Umsetzung des Diätplans

Eine weitere Limitation Bewertung der Ergebnisse ist die fehlende Überwachung der Diätbehandlung. Eine Rückmeldung der Patienten/Patientinnen über das Ausfüllen eines Formulars mit Fragen zur täglichen Zufuhr von Kalorien, Anzahl der Mahlzeiten, Alkoholkonsum und

Verzehr hochkalorischer Lebensmittel oder größere Mengen an ungesättigten Fettsäuren, Obst- und Gemüsekonsum hätte die Beurteilung der Diätbehandlung erleichtert. Mögliche Veränderungen könnten fälschlicherweise als Diäterfolg gewertet werden, trotz dass die empfohlenen Maßnahmen der Ernährungsumstellung nicht befolgt wurden.

4.10.5 Methodik der Zytokin-Bestimmung

Zu Beginn dieser Studie existierende Daten bekräftigten Niacins Einfluss auf die Zytokine. Es handelte sich dabei um *in vitro* Testungen an isolierten Zellen nach vorheriger Stimulation. Der Verdünnungseffekt im peripheren Blut führt in der verwendeten Methode wiederum zur Abnahme der Sensitivität der RT-PCR-Testung. Die Genexpression in zirkulierenden Blutzellen ist selbst bei Auswahl eines Hochrisiko-Kollektivs (wie in der vorliegenden Studie) mit dem Effekt einer Stimulation von isolierten Fettgewebszellen mit Lipopolysacchariden (LPS) nicht vergleichbar und offenbar viel geringer. Kleine Veränderungen könnten durch die herabgesetzte Sensitivität der Testung und durch die mangelnde Teststärke (geringe Fallzahl) unerkannt bleiben.

4.11 Konklusion und Ausblick

Bei der Auswertung der Daten der Diätphase fiel eine Reduktion des diastolischen Blutdrucks auf. Diese Veränderung könnte der fettarmen Ernährung und der guten Compliance der Patienten/innen zu verdanken sein. Die Art der verwendeten Methode für die Blutdruckmessung entsprach jedoch nicht dem heutigen Standard. Zur Limitation bei der Wertung der Ergebnisse führten sowohl, dass keine Überwachung bei der Umsetzung der Diätmaßnahmen stattfand, als auch dass eine Protokollierung der Lebensstilveränderungen ausblieb. Durch die sekundär getroffene Entscheidung, die Phase 1 in die Studienausswertung aufzunehmen, sind geringe Fallzahlen entstanden. Kleine Veränderungen könnten dadurch unerkannt geblieben sein.

Die Aussagekraft der Ergebnisse in der Phase 2 der Studie wird durch die geringen Fallzahlen eingeschränkt. Trotz guter Medikamentenverträglichkeit gab es einen hohen Anteil an Studienaussteigern/Studienaussteigerinnen. Während der Niaspan-Behandlung konnte, wie bereits in anderen Studien zuvor, ein positiver Einfluss von Niaspan auf den Fettstoffwechsel belegt werden (Garg und Grundy 1990; Knopp et al. 1998). Es kam sowohl zu einer Reduktion des Gesamtcholesterins als auch zu einer dosisabhängigen Abnahme des Triglyzerid-Spiegels.

Unsere Hypothese war, dass Niaspan indirekt über die Beeinflussung von Leptin und Adiponektin die Expression proinflammatorischer Mediatoren wie Zytokine, Chemokine und Adhäsionsmoleküle herabreguliert. Auf diesem Weg reduziert es das inflammatorische Milieu im Fettgewebe und in den atheromatösen Gefäßen. Eine Reduktion des Leptin-Spiegels und eine Erhöhung des Adiponektin-Spiegels während der Niaspan-Behandlung konnte die vorliegende Studie bestätigen. Dieser Effekt schien dosisabhängig zu sein und zeigte sich bei Leptin ab 1000 mg und bei Adiponektin ab 1500 mg Niaspan.

Die vielfach *in vitro* gezeigte antiinflammatorische Wirkung von Niaspan (Digby et al. 2010; Mandrika et al. 2018; Tavintharan et al. 2009; Ungerstedt et al. 2003) konnte in dieser Studie nur für das Zytokin IL-2 gezeigt werden. Eine Regulierung der übrigen Faktoren konnte vermutlich aus dem Grund nicht gezeigt werden, weil die Immunzellen im Vollblut kein erhöhtes inflammatorisches Profil im Vergleich zu den vorstimulierten Makrophagen und Monozyten bei *In vitro*-Studien haben (Mandrika et al. 2018). *In vivo* könnte solch ein Zustand durch ein kürzlich stattgefundenes akutes Gefäßereignis (z.B. Myokardinfarkt) nachgeahmt werden. Dabei kommt es in der Phase der Remodellierung zu einer erhöhten Konzentration bestimmter Zytokine (TNF- α , IL-1 β , and IL-6) (Nian et al. 2004).

Mit Ausnahme des IL-2 scheint die verwendete Methodik der RT-PCR zu wenig sensitiv zu sein. Die Sensitivität ließe sich dadurch erhöhen, dass statt Vollblut isolierte angereicherte Zellen (PBLs) untersucht werden, wie bei Raddatz et al. beschrieben (Raddatz et al. 2005). Allerdings bestünde hier die Gefahr einer unerwünschten Stimulation durch den Separationsprozess.

Nach der AIM-HIGH-Studie 2011 und der HPS2-THRIVE-Studie 2014 wurde die Zulassung vom Niaspan von der EMA entzogen. Im Jahr 2015 kamen neue Medikamente, die PCSK9-Inhibitoren auf den Markt. Diese sind eine neue Therapieoption bei Patienten/Patientinnen mit Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie. Sie sind in der Lage, bei maximaler Statin/Ezetimib-Therapie den LDL-Cholesterin-Spiegel zu senken (Pasta et al. 2020). Es wurde bereits in mehreren Endpunkt-Studien die positive Wirkung von LDL-Cholesterinsenker wie PCSK9-Inhibitoren und Ezetimib nachgewiesen (Choi und Na 2019). Niaspan wies zwar gute triglyzeridsenkende Eigenschaften auf, zeigte jedoch Defizite bei der Reduktion des LDL-Cholesterins (Illingworth et al. 1994). Bei maximal ausgeschöpfter Statin-Therapie oder einer Statin-Unverträglichkeit haben sowohl PCSK9-Inhibitoren als auch Ezetimib die Rate an nicht fatalen Myokardinfarkten und Schlaganfällen signifikant senken können (Khan et al. 2022).

Die Ergebnisse der vorliegenden Pilotstudie würden die Überprüfung der Adipokine und Zytokine in einer Folgestudie rechtfertigen. Hierzu wäre ein größeres Patientenkollektiv notwendig. Mit PCSK9-Inhibitoren existieren jedoch potentere Präparate auf dem Markt als Niaspan, die das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse senken. Diese Erkenntnisse und die Tatsache, dass Niaspans Zulassung von der EMA entzogen wurde, erschweren die Indikationsstellung für die Behandlung mit diesem Medikament im Rahmen einer Folgestudie. Der einzig mögliche Einsatz für Niaspan wäre eine therapierefraktäre Hypertriglyzerinämie bei maximal ausgeschöpfter Statin-Behandlung.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende explorative deskriptive Studie diente im Wesentlichen dem Zweck der Hypothesengenerierung. Ausgangspunkt der Überlegungen war, dass die anti-atherosklerotische Wirkung von Niacin auf eine anti-inflammatorische Modulation des Adipokinmilieus und / oder des Zytokinprofils im peripheren Blut zurückzuführen sei.

Zu diesem Zweck wurden neben Parametern, die zur Therapiesteuerung dienten, auch verschiedene Adipokine sowie die mRNA-Expression von Zyto- und Chemokinen und Adhäsionsmolekülen im Blut gemessen. Wie zu erwarten war, konnte eine Reduktion der Triglyceride und des Gesamtcholesterins in allen Phasen der Niacin-Therapie gezeigt werden, was von einer sehr wahrscheinlichen Compliance der Patienten/Patientinnen zeugt. Einschränkend zu bemerken ist, dass dieser Effekt auch durch Confounder wie Lebensstil-Änderung hervorgerufen sein könnte.

Signale, die auf eine Verschlechterung einer Insulinresistenz oder Hepatotoxizität hindeuten würden, lassen sich nicht erkennen. Im Gegenteil, es zeigte sich ein Abfall der GGT-Konzentration unter der Niaspan-Therapie.

Es wurde ein gegenüber vor der Niacin-Therapie erhöhter Adiponektin-Spiegel zumindest unter der Dosierung mit 1500 mg Niaspan, sowie auch eine signifikante Reduktion der Leptinkonzentration unter 1000 mg und 1500 mg Niaspan verzeichnet. Diese Veränderungen deuten auf eine dosisabhängige antientzündliche Modulation des Adipozytenprofils als möglichen Wirkmechanismus des Niacin hin.

Die Analyse der mRNA-Expression ergab als einziges Signal eine geringere IL-2-Expression unter Niaspan. Hinweise auf eine offensichtliche Herunterregulation weitere Zyto- (TNF- α und IL-6) und Chemokine (MCP-1, RANTES) sowie Adhäsionsfaktoren (VCAM-1, ICAM-1), wie sie aufgrund von Daten aus *in vitro* stimulierten Zellen zu vermuten gewesen wären, fanden sich nicht. Dies schließt jedoch nicht aus, dass eine Regulation der Expression am Ort der Entzündung, also der Gefäßwand oder im Fettgewebe stattfindet.

Die erhobenen Daten sind nicht ausreichend, um eine Kausalität der Niacineinnahme auf die beobachteten Effekte zu beweisen, hierzu war das Design der Studie auch nicht ausgelegt. Sie rechtfertigten jedoch die Überprüfung in einer Folgestudie. Hierzu wäre eine prospektive kontrollierte Studie an einem größeren Patientenkollektiv notwendig.

Die Durchführung einer solchen Studie wäre jedoch aufgrund des nicht mehr praktizierten Einsatzes von Niacin in der Lipidologie und des Vorhandenseins prognoseverbessernder Alternativen (wie PCSK9-Inhibitoren und Ezetimib) heutzutage obsolet bzw. unethisch.

6 Anhang

Tabelle A1: Primer Sequenzen für real time PCR

Zytokin	Primer sequence sense	Primer sequence Antisense	Litherausweis	Annealing °C
TNF-α	5'-GAGT-GACAAGCCTG-TAGCCCATGTT-GTAGCA-3'	5'-GAATGATAAAG-TAGAC-CTGCCCAGACT-3'	(Raddatz et al. 2005)	60
IL-2	5'-CATT-GCACTAAGTCTTGCAC TTGTCA-3'	5'-CGTTGATATT-GCT-GATTAAGTCCCTG-3'	(Raddatz et al. 2005)	60
IL-6	5'-AT-GAACTCCTT-CTCCACAAGCGC-3'	5'-GAAGAGCCCT-CAGGCTGGACTG-3'	(Raddatz et al. 2005)	60
IL-10	5'-AT-GCCCAAGCT-GAGAACCA-AGACCCA-3'	5'-TCTCA-AGGGGCTGGGT-CAGCTATCCCA-3'	(Raddatz et al. 2005)	60
RANTES	5'-TCCCCATA-TTCTCGGAC-3'	5'-GATG-TACTCCCGAAC-CCA-3'	(Velazquez et al. 2000)	60
MCP-1	5'-TTCTCA-AACT-GAAGCTCGCAC TCTCGCC-3'	5'-TGTGGAGT-GAGTGTTCAGTCTTCGGAGTT-3'	(Arendt et al. 2002)	60
VCAM-1	ATGACAT-GCTT-GAGCCAGG	GTGTCTCCTTCTT-TGACACT	(Meagher et al. 1994)	55
ICAM-1	5'-TAT-GGCAACGACTCCTTCT-3'	5'-CATTTCAGCGT-CACCTTGG-3'	(Meagher et al. 1994)	55
β-Actin	5'-TCTACAACGAGCTGCGAAT-3'	5'-CAATTT-CCCTCTCGGCCTC G-3'	(Gonzalez-Torres et al. 2013)	60

Tabelle A2: Basis-Charakteristika

Patienten Anzahl		16
mittleres Alter		51 Jahre \pm 16,46
Geschlecht:	männlich	13
	weiblich	3
Vorerkrankungen:	arterielle Hypertonie* ¹	12
	Dyslipidämie:	
	Triglyzeride \geq 200 mg/dl	12
	Cholesterin \geq 200 mg/dl	16
	LDL \geq 130 mg/dl	9
	erniedrigter HDL-Spiegel* ²	15
	viszerale Adipositas* ³	9
	gestörte Glukosetoleranz* ⁴	3
	Diabetes mellitus Typ 2* ⁵	7
	Adipositas* ⁶	6
Vormedikation:	Statine	8
	Statine plus Ezetimib	5
	Fibrate	3
Raucher:		7
<p>*¹ RR \geq 140/90 mmHg</p> <p>*² High-Density Lipoprotein (HDL) \leq 40 mg/dl (Mann); \leq 50 mg/dl (Frau)</p> <p>*³ Bauchumfang \geq 88 cm (Frau); \geq 102 cm (Mann)</p> <p>*⁴ oraler Glukosetoleranztest: nüchtern Blutzucker (NBZ) = 100 – 110 mg/dl, Blutzucker (BZ) nach 2 Stunden kapillär \geq 140 – 200 mg/dl</p> <p>*⁵ oraler Glukosetoleranztest: NBZ > 110 mg/dl, BZ nach 2 Stunden kapillär > 200 mg/dl</p> <p>*⁶ BMI \geq 30 kg/m²</p>		

Tabelle A3: Ergebnisse klinischer und laborchemischer Messungen unter der Diät

Parameter	Diät	N	Mittelwert	Std.- Abweichung	Min	Max	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
							Leptin (ng/ml)	1	4
	2	4	12,73	7,74	5,90	22,90	6,33	11,05	20,80
Adiponektin (µg/ml)	1	5	5,20	1,43	3,70	7,50	4,05	5,20	6,35
	2	5	5,96	1,57	4,60	8,30	4,70	5,30	7,55
Resistin (ng/ml)	1	4	6,45	2,79	3,00	9,80	3,80	6,50	9,05
	2	4	6,78	2,73	3,30	9,10	3,95	7,35	9,03
Ghrelin (pg/ml)	1	5	748,60	350,48	505,00	1366,00	549,00	602,00	1021,50
	2	5	611,40	69,66	552,00	727,00	561,50	584,00	675,00
Gewicht (kg)	1	4	96,15	16,83	80,70	111,60	81,15	96,15	111,15
	2	4	93,23	14,29	79,00	106,60	79,98	93,65	106,05
BMI (kg/m²)	1	4	30,24	3,10	26,94	32,96	27,27	30,52	32,92
	2	4	29,35	2,34	27,07	31,83	27,22	29,25	31,58
RRsyst (mmHg)	1	6	143,50	10,27	128,00	156,00	134,00	144,50	153,00
	2	6	138,33	17,21	104,00	150,00	131,75	143,50	148,50
RRdiast* (mmHg)	1	6	86,50	3,94	83,00	94,00	83,75	85,50	88,75
	2	6	78,33	4,76	72,00	84,00	72,75	80,00	81,75
HOMA- Index	1	4	12,49	19,48	0,65	41,56	1,05	3,87	32,55
	2	4	6,76	9,67	1,15	21,21	1,26	2,34	16,69
ALT (U/l)	1	5	42,00	23,63	18,00	72,00	18,50	44,00	64,50
	2	5	35,80	19,51	13,00	61,00	17,50	34,00	55,00
AST (U/l)	1	5	34,40	12,58	20,00	47,00	21,50	36,00	46,50
	2	5	27,60	8,88	20,00	42,00	21,00	24,00	36,00
γ-GT (U/l)	1	4	52,50	53,17	11,00	128,00	13,25	35,50	108,75
	2	4	38,50	35,97	16,00	92,00	16,75	23,00	75,75

*p < 0,05

Tabelle A4: Ergebnisse klinischer und laborchemischer Messungen unter Niaspan

Parameter	Deskriptive Statistiken								
	Diät vs. Niaspan	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Min	Max	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
Leptin (ng/ml)	Diät	15	9,88	7,18	1,80	22,90	4,00	7,60	15,00
	500 mg	15	9,15	6,24	1,40	23,00	4,00	7,90	13,00
	Diät	12	11,14	7,36	1,80	22,90	5,75	8,30	19,13
	1000 mg*	12	8,15	4,41	3,10	17,10	4,85	6,55	11,45
Adiponektin (µg/ml)	Diät	15	5,49	1,94	2,50	9,40	4,40	5,10	6,50
	500 mg	15	5,64	2,52	2,00	9,80	3,50	4,90	7,90
	Diät	12	5,35	2,02	2,50	9,40	4,45	4,95	6,28
	1000 mg	12	5,66	2,19	2,60	8,20	3,03	6,55	7,38
Resistin (ng/ml)	Diät	9	5,06	2,06	2,50	9,40	3,60	4,80	5,90
	1500 mg*	9	7,43	2,81	4,10	12,40	5,35	6,10	9,90
	Diät	15	5,89	1,83	3,30	9,10	4,20	5,90	6,70
	500 mg	15	5,95	2,04	3,10	10,10	4,20	5,40	7,60
Ghrelin (pg/ml)	Diät	12	6,03	1,97	3,30	9,10	4,05	6,10	7,83
	1000 mg	12	7,07	2,48	3,20	12,00	5,20	6,95	8,98
	Diät	9	6,26	2,08	3,60	9,10	4,40	5,90	8,50
	1500 mg	9	7,19	5,42	2,60	19,70	4,05	4,70	9,30
Gewicht (kg)	Diät	15	775,00	306,23	444,00	1542,00	584,00	701,00	894,00
	500 mg	15	730,20	232,35	466,00	1194,00	579,00	600,00	955,00
	Diät	12	740,50	324,70	444,00	1542,00	560,00	620,50	741,25
	1000 mg	12	747,33	193,89	493,00	1056,00	592,50	679,00	942,00
BMI (kg/m ²)	Diät	9	785,44	367,38	444,00	1542,00	529,50	701,00	989,50
	1500 mg	9	779,89	273,63	366,00	1263,00	549,50	816,00	943,50
	Diät	15	88,47	14,97	71,40	124,50	76,70	82,90	96,20
	500 mg	15	88,11	14,38	73,10	122,20	76,80	83,20	95,30
BMI (kg/m ²)	Diät	12	88,40	16,20	71,40	124,50	77,28	82,05	102,20
	1000 mg	12	88,45	16,04	73,20	122,40	77,30	82,65	103,45
	Diät	9	85,73	13,41	71,40	108,84	76,30	81,20	97,80
	1500 mg	9	86,69	13,87	72,10	110,00	77,10	82,50	99,20
BMI (kg/m ²)	Diät	15	28,88	2,81	25,30	34,49	26,54	27,88	31,83
	500 mg	15	28,78	2,66	25,90	33,85	26,57	27,78	31,56
	Diät	12	28,65	2,95	25,30	34,49	26,46	27,36	31,39
	1000 mg	12	28,67	2,92	25,94	33,91	26,27	27,08	31,78
BMI (kg/m ²)	Diät	9	28,31	2,58	25,30	32,50	26,23	27,66	30,96
	1500 mg	9	28,62	2,65	25,55	32,85	26,68	27,72	31,38

Deskriptive Statistiken									
Parameter	Diät vs. Niaspan	N	Mittelwert	Std.- Abweichung	Min	Max	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
RRsyst (mmHg)	Diät	13	144,08	20,34	104,00	171,00	126,00	141,00	163,00
	500 mg	13	142,38	17,15	115,00	174,00	132,50	139,00	155,50
	Diät	11	142,55	21,09	104,00	168,00	124,00	141,00	164,00
	1000 mg	11	134,73	21,10	110,00	167,00	114,00	135,00	156,00
	Diät	8	145,13	22,29	104,00	168,00	128,25	149,00	163,50
	1500 mg	8	139,88	21,09	114,00	167,00	117,50	141,50	162,25
RRdiast (mmHg)	Diät	13	82,62	9,73	72,00	103,00	74,50	80,00	87,50
	500 mg	13	81,00	11,05	64,00	102,00	74,50	79,00	90,00
	Diät	11	82,00	10,45	72,00	103,00	73,00	80,00	86,00
	1000 mg	11	78,27	12,29	64,00	102,00	67,00	78,00	82,00
	Diät	8	80,75	10,33	72,00	103,00	73,00	78,00	85,25
	1500 mg	8	78,00	13,46	55,00	96,00	67,25	82,50	87,25
HOMA	Diät	9	4,94	6,36	1,15	21,21	1,59	2,82	5,58
	500 mg	9	9,96	19,13	1,27	60,22	1,66	2,12	8,99
	Diät	9	4,94	6,36	1,15	21,21	1,59	2,82	5,58
	1000 mg	9	4,42	5,93	1,17	19,96	1,28	2,71	4,03
	Diät	8	5,36	6,66	1,15	21,21	1,66	2,96	6,22
	1500 mg	8	24,63	41,19	1,24	112,61	2,42	3,98	48,97
HDL (mg/dl)	Diät	15	30,93	8,22	10,00	46,00	27,00	31,00	36,00
	500 mg	15	36,27	7,72	25,00	50,00	30,00	35,00	41,00
	Diät	12	31,42	9,00	10,00	46,00	27,75	31,50	36,00
	1000 mg*	12	35,17	9,68	17,00	48,00	25,50	38,50	41,75
	Diät	9	28,00	7,66	10,00	36,00	25,50	30,00	33,00
	1500 mg	9	31,89	10,87	16,00	48,00	23,50	29,00	42,50
LDL (mg/dl)	Diät	15	123,60	36,62	71,00	174,00	96,00	124,00	161,00
	500 mg	15	110,42	52,16	7,30	199,00	76,00	109,00	148,00
	Diät	12	123,33	37,05	71,00	170,00	81,00	128,50	159,00
	1000 mg	12	108,39	57,30	1,70	188,00	55,75	135,00	153,00
	Diät	9	115,33	39,71	71,00	174,00	75,00	115,00	154,00
	1500 mg	9	96,56	46,01	42,00	161,00	56,00	86,00	149,50
TG (mg/dl)	Diät	15	1287,20	1600,07	260,00	6408,00	477,00	783,00	1124,00
	500 mg	15	756,47	572,88	182,00	2187,00	354,00	505,00	1088,00
	Diät	12	1410,50	1776,65	260,00	6408,00	421,75	794,50	1639,75
	1000 mg*	12	889,33	975,16	171,00	2985,00	296,75	530,50	1016,00
	Diät	9	1819,44	1912,67	401,00	6408,00	794,50	937,00	2534,00
	1500 mg*	9	873,44	973,91	171,00	3229,00	281,50	496,00	1151,50

Deskriptive Statistiken									
Parameter	Diät vs. Niaspan	N	Mittelwert	Std.- Abweichung	Min	Max	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
Cholesterin (mg/dl)	Diät	15	284,53	105,54	172,00	546,00	210,00	233,00	354,00
	500 mg*	15	246,67	84,28	156,00	486,00	199,00	221,00	292,00
	Diät	12	292,92	111,93	172,00	546,00	215,50	234,00	385,50
	1000 mg*	12	250,58	89,29	95,00	392,00	184,50	231,50	331,50
Diät	9	313,11	123,18	172,00	546,00	206,50	299,00	404,00	
	1500 mg*	9	234,44	107,42	74,00	408,00	139,50	227,00	318,00
ALT (U/l)	Diät	13	35,23	16,43	13,00	61,00	19,50	34,00	51,50
	500 mg	13	30,69	14,01	7,00	52,00	16,50	34,00	42,00
	Diät	9	36,89	17,34	13,00	61,00	19,50	34,00	52,00
	1000 mg	9	35,56	14,72	17,00	60,00	22,50	35,00	48,00
Diät	9	35,11	16,39	13,00	61,00	19,50	34,00	50,50	
	1500 mg	9	37,00	14,59	13,00	60,00	26,50	38,00	49,00
AST (U/l)	Diät	13	33,15	11,06	20,00	58,00	24,50	32,00	41,00
	500 mg	13	30,46	6,88	20,00	40,00	24,00	31,00	36,00
	Diät	9	33,78	12,60	20,00	58,00	23,00	32,00	43,50
	1000 mg	9	33,22	9,61	18,00	51,00	27,00	33,00	40,00
Diät	9	33,22	12,14	20,00	58,00	23,00	32,00	41,00	
	1500 mg	9	37,00	17,58	18,00	70,00	22,50	34,00	52,00
GGT (U/l)	Diät	13	41,92	28,36	12,00	98,00	21,00	34,00	59,00
	500 mg*	13	37,38	28,39	9,00	95,00	17,00	27,00	51,00
	Diät	9	36,00	25,54	12,00	92,00	17,50	27,00	50,50
	1000 mg	9	32,33	30,36	7,00	107,00	13,50	25,00	38,00
Diät	9	40,44	28,47	12,00	92,00	17,50	27,00	66,50	
	1500 mg*	9	33,78	27,38	3,00	87,00	14,50	26,00	55,00
CRP (mg/dl)	Diät	8	2,19	1,25	1,00	4,80	1,33	1,76	2,91
	500 mg	8	1,63	0,94	0,28	2,98	0,90	1,48	2,55
	Diät	4	2,72	1,67	1,28	4,80	1,33	2,41	4,44
	1000 mg	4	3,83	3,04	0,88	8,00	1,30	3,22	6,97
Diät	6	2,52	1,32	1,47	4,80	1,50	2,01	3,71	
	1500 mg	6	1,75	0,83	0,72	2,69	1,04	1,73	2,56

* p < 0,05

Tabelle A5: Ergebnisse der Zytokin-Messungen

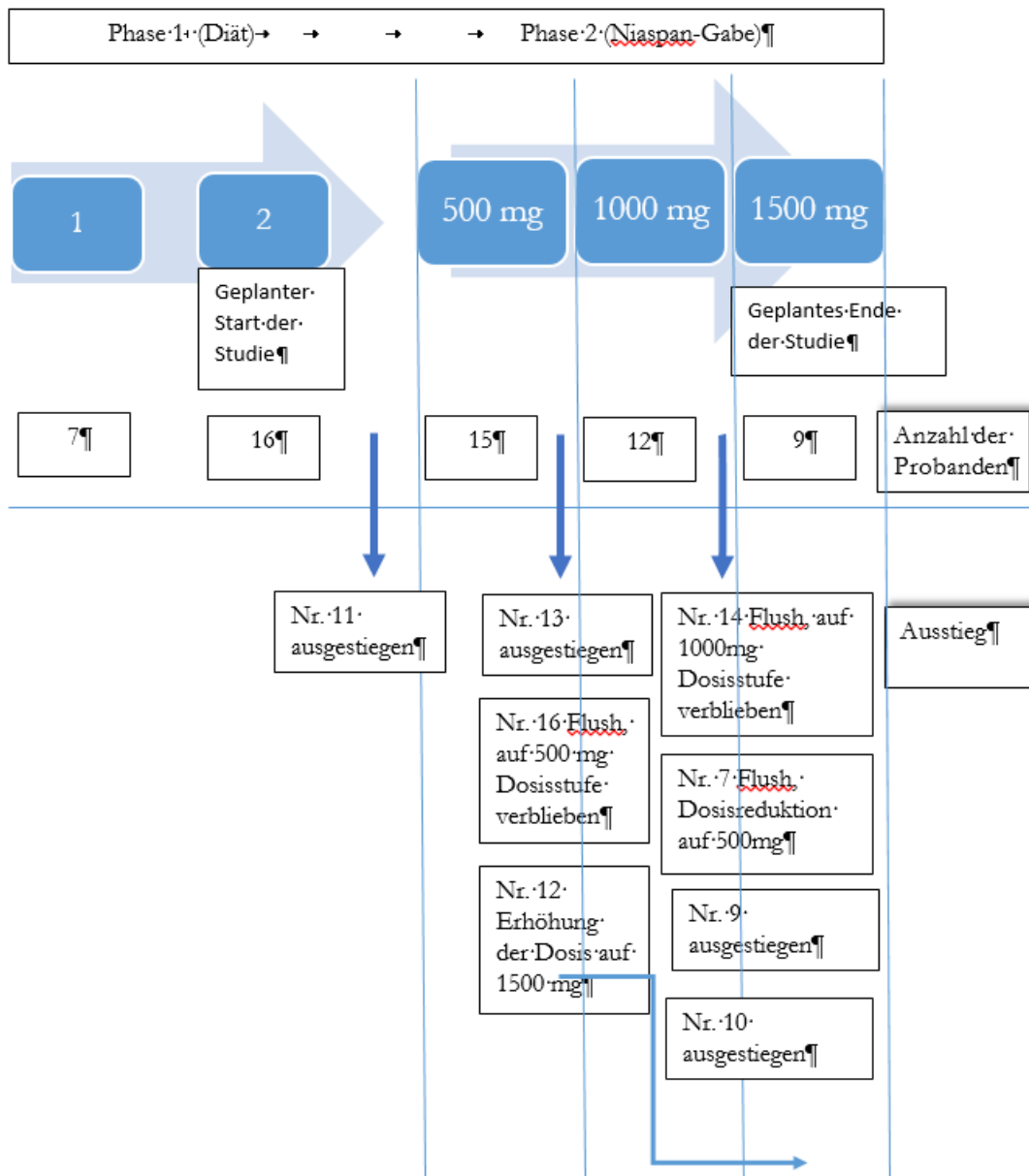
	Deskriptive Statistiken								
		N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
TNF-α	Diät	9	8,55E-04	3,99E-04	5,32E-04	1,59E-03	6,25E-04	6,72E-04	1,16E-03
	500 mg	9	9,77E-04	4,86E-04	4,64E-04	1,99E-03	6,15E-04	7,99E-04	1,27E-03
	Diät	8	7,86E-04	3,71E-04	3,97E-04	1,59E-03	5,55E-04	6,66E-04	9,55E-04
	1000 mg	8	7,11E-04	3,02E-04	1,99E-04	1,09E-03	4,74E-04	7,85E-04	9,65E-04
	Diät	5	1,02E-03	5,25E-04	3,97E-04	1,59E-03	5,11E-04	1,00E-03	1,55E-03
	1500 mg	5	7,96E-04	4,84E-04	4,87E-04	1,64E-03	4,93E-04	5,83E-04	1,21E-03
IL-2	Diät	9	1,21E-05	7,15E-06	4,07E-06	2,74E-05	6,83E-06	1,01E-05	1,61E-05
	500 mg	9	1,13E-05	6,64E-06	4,98E-06	2,63E-05	6,34E-06	9,30E-06	1,42E-05
	Diät	8	1,11E-05	5,85E-06	4,07E-06	1,99E-05	5,96E-06	9,90E-06	1,72E-05
	1000 mg*	8	5,97E-06	3,76E-06	6,69E-11	1,12E-05	2,12E-06	7,24E-06	8,12E-06
	Diät	5	1,54E-05	8,38E-06	7,50E-06	2,74E-05	7,85E-06	1,38E-05	2,36E-05
	1500 mg	5	1,10E-05	6,60E-06	6,09E-06	2,25E-05	7,08E-06	8,09E-06	1,63E-05
IL-6	Diät	9	2,91E-05	1,07E-05	1,38E-05	4,56E-05	1,95E-05	3,08E-05	3,73E-05
	500 mg	9	2,57E-05	9,61E-06	1,36E-05	4,20E-05	1,56E-05	2,56E-05	3,30E-05
	Diät	8	2,82E-05	1,19E-05	1,31E-05	4,56E-05	1,51E-05	2,99E-05	3,79E-05
	1000 mg	8	2,64E-05	1,16E-05	8,70E-06	4,33E-05	1,61E-05	2,86E-05	3,57E-05
	Diät	5	2,88E-05	9,29E-06	1,31E-05	3,59E-05	2,10E-05	3,08E-05	3,57E-05
	1500 mg	5	4,58E-05	2,61E-05	2,34E-05	8,63E-05	2,64E-05	3,23E-05	7,19E-05
IL-10	Diät	9	1,53E-05	1,46E-05	4,81E-06	5,26E-05	6,96E-06	1,04E-05	1,61E-05
	500 mg	9	1,01E-05	7,54E-06	8,01E-11	2,57E-05	3,98E-06	9,59E-06	1,35E-05
	Diät	8	1,02E-05	4,57E-06	4,66E-06	1,64E-05	5,22E-06	1,02E-05	1,45E-05
	1000 mg	8	8,48E-06	6,93E-06	8,12E-11	2,07E-05	3,72E-06	6,51E-06	1,42E-05
	Diät	5	1,07E-05	6,12E-06	4,66E-06	1,75E-05	4,74E-06	1,01E-05	1,69E-05
	1500 mg	5	5,21E-06	7,05E-06	1,19E-10	1,71E-05	1,24E-10	3,49E-06	1,13E-05
RAN- TES	Diät	9	6,16E-03	5,02E-03	1,04E-03	1,48E-02	2,17E-03	4,46E-03	1,05E-02
	500 mg	9	6,09E-03	4,20E-03	1,78E-03	1,49E-02	2,89E-03	4,49E-03	8,50E-03
	Diät	8	4,03E-03	2,39E-03	1,04E-03	7,57E-03	2,00E-03	3,58E-03	6,52E-03
	1000 mg	8	3,99E-03	2,30E-03	9,63E-04	6,66E-03	1,90E-03	4,21E-03	6,23E-03
	Diät	5	5,64E-03	4,48E-03	2,52E-03	1,34E-02	2,67E-03	4,33E-03	9,26E-03
	1500 mg	5	7,00E-03	4,91E-03	3,04E-03	1,49E-02	3,38E-03	4,73E-03	1,17E-02

* p < 0,05; E=Zehnerpotenz

	Deskriptive Statistiken								
		N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
							25.	50. (Median)	75.
MCP-1	Diät	9	7,11E-05	4,98E-05	1,31E-05	1,47E-04	1,96E-05	6,47E-05	1,14E-04
	500 mg	9	6,47E-05	3,18E-05	2,92E-05	1,32E-04	3,75E-05	6,36E-05	7,98E-05
	Diät	8	5,22E-05	3,92E-05	1,31E-05	1,17E-04	2,21E-05	3,65E-05	9,29E-05
	1000 mg	8	7,53E-05	7,63E-05	1,29E-05	2,55E-04	3,08E-05	5,43E-05	8,17E-05
	Diät	5	4,85E-05	3,98E-05	1,31E-05	1,11E-04	2,00E-05	2,70E-05	8,78E-05
	1500 mg	5	4,39E-05	6,55E-05	1,19E-10	1,60E-04	9,14E-06	1,90E-05	9,10E-05
VCAM-1	Diät	9	1,24E-05	1,81E-05	7,02E-11	5,79E-05	3,57E-06	5,90E-06	1,54E-05
	500 mg	9	7,33E-06	1,02E-05	6,05E-11	3,08E-05	8,35E-11	2,89E-06	1,26E-05
	Diät	8	8,00E-06	7,07E-06	1,02E-10	2,06E-05	3,53E-06	5,02E-06	1,46E-05
	1000 mg	8	5,20E-06	4,26E-06	6,39E-11	1,06E-05	8,66E-07	4,19E-06	9,72E-06
	Diät	5	1,96E-05	2,31E-05	1,02E-10	5,79E-05	1,74E-06	1,60E-05	3,93E-05
	1500 mg	5	1,48E-05	1,24E-05	1,29E-10	3,18E-05	2,83E-06	1,72E-05	2,56E-05
ICAM-1	Diät	9	4,27E-03	2,05E-03	1,91E-03	7,98E-03	2,64E-03	3,35E-03	6,16E-03
	500 mg	9	3,55E-03	1,25E-03	2,17E-03	6,11E-03	2,39E-03	3,53E-03	4,29E-03
	Diät	8	3,47E-03	1,28E-03	1,91E-03	6,17E-03	2,74E-03	3,26E-03	4,03E-03
	1000 mg	8	3,58E-03	1,11E-03	1,39E-03	4,61E-03	2,83E-03	3,82E-03	4,53E-03
	Diät	5	4,71E-03	2,25E-03	2,91E-03	7,98E-03	3,06E-03	3,31E-03	7,07E-03
	1500 mg	5	5,28E-03	1,38E-03	3,73E-03	7,47E-03	4,18E-03	5,24E-03	6,39E-03

* p < 0,05; E=Zehnerpotenz

Abbildung 38: Anzahl der Studienteilnehmer/Teilnehmerinnen pro Studienphase



7 Literaturverzeichnis

Abe M, Hiura K, Ozaki S, Kido S, Matsumoto T (2009): Vicious cycle between myeloma cell binding to bone marrow stromal cells via VLA-4-VCAM-1 adhesion and macrophage inflammatory protein-1alpha and MIP-1beta production. *J Bone Miner Metab* 27, 16-23

Alagona P, Jr. (2009): Beyond LDL cholesterol: the role of elevated triglycerides and low HDL cholesterol in residual CVD risk remaining after statin therapy. *Am J Manag Care* 15, 65-73

Alam R, Stafford S, Forsythe P, Harrison R, Faubion D, Lett-Brown MA, Grant JA (1993): RANTES is a chemotactic and activating factor for human eosinophils. *J Immunol* 150, 3442-3448

Alberti KG, Zimmet PZ (1998): Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15, 539-553

Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, Group IDFETFC (2005): The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 366, 1059-1062

Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC, Jr., et al. (2009): Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120, 1640-1645

Antoniolli LP, Nedel BL, Pazinato TC, de Andrade Mesquita L, Gerchman F (2018): Accuracy of insulin resistance indices for metabolic syndrome: a cross-sectional study in adults. *Diabetol Metab Syndr* 10, 65

Appay V, Brown A, Cribbes S, Randle E, Czaplowski LG (1999): Aggregation of RANTES is responsible for its inflammatory properties. Characterization of nonaggregating, noninflammatory RANTES mutants. *J Biol Chem* 274, 27505-27512

Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, et al. (1997): A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 336, 1117-1124

Arauz J, Rivera-Espinoza Y, Shibayama M, Favari L, Flores-Beltran RE, Muriel P (2015): Nicotinic acid prevents experimental liver fibrosis by attenuating the prooxidant process. *Int Immunopharmacol* 28, 244-251

Arendt BK, Velazquez-Dones A, Tschumper RC, Howell KG, Ansell SM, Witzig TE, Jelinek DF (2002): Interleukin 6 induces monocyte chemoattractant protein-1 expression in myeloma cells. *Leukemia* 16, 2142-2147

Aroor AR, McKarns S, Demarco VG, Jia G, Sowers JR (2013): Maladaptive immune and inflammatory pathways lead to cardiovascular insulin resistance. *Metabolism* 62, 1543-1552

Badimon L, Vilahur G, Sanchez S, Duran X (2001): Atheromatous plaque formation and thrombogenesis: formation, risk factors and therapeutic approaches. *European Heart Journal Supplements* 3, I16-I22

Bano KA, Batool A (2007): Metabolic syndrome, cardiovascular disease and type-2 diabetes. *J Pak Med Assoc* 57, 511-515

Barton M (2013): Prevention and endothelial therapy of coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol* 13, 226-241

Bayata S, Arikan E, Yesil M, Postaci N, Tas A, Koseoglu M (2010): An important role for VCAM-1, but not for ICAM-1 in restenosis following coronary stent implantation. *Anadolu Kardiyol Derg* 10, 405-409

Bays HE, Maccubbin D, Meehan AG, Kuznetsova O, Mitchel YB, Paolini JF (2009): Blood pressure-lowering effects of extended-release niacin alone and extended-release niacin/laropiprant combination: a post hoc analysis of a 24-week, placebo-controlled trial in dyslipidemic patients. *Clin Ther* 31, 115-122

Becerril S, Rodriguez A, Catalan V, Ramirez B, Unamuno X, Portincasa P, Gomez-Ambrosi J, Fruhbeck G (2019): Functional Relationship between Leptin and Nitric Oxide in Metabolism. *Nutrients* 11, 2129

Beltowski J, Jamroz-Wisniewska A, Borkowska E, Wojcicka G (2004): Up-regulation of renal Na⁺, K⁺-ATPase: the possible novel mechanism of leptin-induced hypertension. *Pol J Pharmacol* 56, 213-222

Bernot D, Peiretti F, Canault M, Juhan-Vague I, Nalbone G (2005): Upregulation of TNF- α -induced ICAM-1 surface expression by adenylate cyclase-dependent pathway in human endothelial cells. *J Cell Physiol* 202, 434-441

Bertolani C, Sancho-Bru P, Failli P, Bataller R, Aleffi S, DeFranco R, Mazzinghi B, Romagnani P, Milani S, Gines P, et al. (2006): Resistin as an intrahepatic cytokine: overexpression during chronic injury and induction of proinflammatory actions in hepatic stellate cells. *Am J Pathol* 169, 2042-2053

Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuffi AG, Ginnetti F, Dinarello CA, Maseri A (1999): Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation* 99, 2079-2084

Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJ, Stroes ES (2005): Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 45, 185-197

Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L (2003): Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 170, 191-203

Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, Sanmarco ME, Azen SP, Cashin-Hemphill L (1987): Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 257, 3233-3240

Bochner BS, Klunk DA, Sterbinsky SA, Coffman RL, Schleimer RP (1995): IL-13 selectively induces vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. *J Immunol* 154, 799-803

Bodor ET, Offermanns S (2008): Nicotinic acid: an old drug with a promising future. *Br J Pharmacol* 153, 68-75

Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A (2005): Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol* 174, 5789-5795

Borges RL, Ribeiro-Filho FF, Carvalho KM, Zanella MT (2007): Impact of weight loss on adipocytokines, C-reactive protein and insulin sensitivity in hypertensive women with central obesity. *Arq Bras Cardiol* 89, 409-414

Boudjeltia KZ, Legssyer I, Van Antwerpen P, Kisoka RL, Babar S, Moguevsky N, Delree P, Ducobu J, Remacle C, Vanhaeverbeek M, et al. (2006): Triggering of inflammatory response by myeloperoxidase-oxidized LDL. *Biochem Cell Biol* 84, 805-812

Braunersreuther V, Steffens S, Arnaud C, Pelli G, Burger F, Proudfoot A, Mach F (2008): A novel RANTES antagonist prevents progression of established atherosclerotic lesions in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28, 1090-1096

Braunersreuther V, Pellieux C, Pelli G, Burger F, Steffens S, Montessuit C, Weber C, Proudfoot A, Mach F, Arnaud C (2010): Chemokine CCL5/RANTES inhibition reduces myocardial reperfusion injury in atherosclerotic mice. *J Mol Cell Cardiol* 48, 789-798

Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, Dowdy AA, Marino EK, Bolson EL, Alaupovic P, et al. (2001): Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 345, 1583-1592

Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, Zhao XQ, Bisson BD, Fitzpatrick VF, Dodge HT (1990): Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 323, 1289-1298

Buis DTP, Christen T, Smit RAJ, de Mutsert R, Jukema JW, Cannegieter SC, Lijfering WM, Rosendaal FR (2020): The association between leptin concentration and blood coagulation: Results from the NEO study. *Thrombosis Research* 188, 44-48

Cabandugama PK, Gardner MJ, Sowers JR (2017): The Renin Angiotensin Aldosterone System in Obesity and Hypertension: Roles in the Cardiorenal Metabolic Syndrome. *Med Clin North Am* 101, 129-137

Calabro P, Samudio I, Willerson JT, Yeh ET (2004): Resistin promotes smooth muscle cell proliferation through activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and phosphatidylinositol 3-kinase pathways. *Circulation* 110, 3335-3340

Caligiuri G, Rudling M, Ollivier V, Jacob MP, Michel JB, Hansson GK, Nicoletti A (2003): Interleukin-10 deficiency increases atherosclerosis, thrombosis, and low-density lipoproteins in apolipoprotein E knockout mice. *Mol Med* 9, 10-17

Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, Friedewald W (1986): Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 8, 1245-1255

Capuzzi DM, Guyton JR, Morgan JM, Goldberg AC, Kreisberg RA, Brusco OA, Brody J (1998): Efficacy and safety of an extended-release niacin (Niaspan): a long-term study. *Am J Cardiol* 82, 74-81

Carlson LA (2005): Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. *J Intern Med* 258, 94-114

Carlson LA, Rosenhamer G (1988): Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand* 223, 405-418

Challita-Eid PM, Abboud CN, Morrison SL, Penichet ML, Rosell KE, Poles T, Hilchey SP, Planelles V, Rosenblatt JD (1998): A RANTES-antibody fusion protein retains antigen specificity and chemokine function. *J Immunol* 161, 3729-3736

Charo IF, Taubman MB (2004): Chemokines in the pathogenesis of vascular disease. *Circ Res* 95, 858-866

Cheng LE, Ohlen C, Nelson BH, Greenberg PD (2002): Enhanced signaling through the IL-2 receptor in CD8⁺ T cells regulated by antigen recognition results in preferential proliferation and expansion of responding CD8⁺ T cells rather than promotion of cell death. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99, 3001-3006

Chianelli M, Parisella MG, Visalli N, Mather SJ, D'Alessandria C, Pozzilli P, Signore A (2008): Pancreatic scintigraphy with ^{99m}Tc-interleukin-2 at diagnosis of type 1 diabetes and after 1 year of nicotinamide therapy. *Diabetes Metab Res Rev* 24, 115-122

Chistiakov DA, Bobryshev YV, Orekhov AN (2015): Changes in transcriptome of macrophages in atherosclerosis. *J Cell Mol Med* 19, 1163-1173

Cho KH, Kim HJ, Rodriguez-Iturbe B, Vaziri ND (2009): Niacin ameliorates oxidative stress, inflammation, proteinuria, and hypertension in rats with chronic renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 297, 106-113

Choi JY, Na JO (2019): Pharmacological Strategies beyond Statins: Ezetimibe and PCSK9 Inhibitors. *J Lipid Atheroscler* 8, 183-191

Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gormelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, et al. (1998): A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 392, 398-401

Cook-Mills JM (2006): Hydrogen peroxide activation of endothelial cell-associated MMPs during VCAM-1-dependent leukocyte migration. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 52, 8-16

Couffinhal T, Duplaa C, Labat L, Lamaziere JM, Moreau C, Printseva O, Bonnet J (1993): Tumor necrosis factor-alpha stimulates ICAM-1 expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb* 13, 407-414

Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S (1999): The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 22, 233-240

Cushing SD, Berliner JA, Valente AJ, Territo MC, Navab M, Parhami F, Gerrity R, Schwartz CJ, Fogelman AM (1990): Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87, 5134-5138

Cushman WC, Cutler JA, Hanna E, Bingham SF, Follmann D, Harford T, Dubbert P, Allender PS, Dufour M, Collins JF, et al. (1998): Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS): effects of an alcohol treatment program on blood pressure. *Arch Intern Med* 158, 1197-1207

Cusi K, Kashyap S, Gastaldelli A, Bajaj M, Cersosimo E (2007): Effects on insulin secretion and insulin action of a 48-h reduction of plasma free fatty acids with acipimox in nondiabetic subjects genetically predisposed to type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 292, 1775-1781

Cybulsky MI, Fries JW, Williams AJ, Sultan P, Eddy R, Byers M, Shows T, Gimbrone MA, Jr., Collins T (1991): Gene structure, chromosomal location, and basis for alternative mRNA splicing of the human VCAM1 gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88, 7859-7863

Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, Zhu S, Chen M, Iiyama M, Davis V, Gutierrez-Ramos JC, Connelly PW, Milstone DS (2001): A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest* 107, 1255-1262

D'Andrea A, Aste-Amezaga M, Valiante NM, Ma X, Kubin M, Trinchieri G (1993): Interleukin 10 (IL-10) inhibits human lymphocyte interferon gamma-production by suppressing natural killer cell stimulatory factor/IL-12 synthesis in accessory cells. *J Exp Med* 178, 1041-1048

Dalton TA, Berry RS (1992): Hepatotoxicity associated with sustained-release niacin. *Am J Med* 93, 102-104

Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M (2000): Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 141, 4255-4261

Davi G, Patrono C (2007): Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 357, 2482-2494

de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, de Vries JE (1991): Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med* 174, 1209-1220

Del Prete G, De Carli M, Almerigogna F, Giudizi MG, Biagiotti R, Romagnani S (1993): Human IL-10 is produced by both type 1 helper (Th1) and type 2 helper (Th2) T cell clones and inhibits their antigen-specific proliferation and cytokine production. *J Immunol* 150, 353-360

DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR (2014): The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol* 10, 364-376

Deng B, Fang F, Yang T, Yu Z, Zhang B, Xie X (2015): Ghrelin inhibits AngII -induced expression of TNF-alpha, IL-8, MCP-1 in human umbilical vein endothelial cells. *Int J Clin Exp Med* 8, 579-588

Denver RJ, Bonett RM, Boorse GC (2011): Evolution of leptin structure and function. *Neuroendocrinology* 94, 21-38

Dhananjayan R, Koundinya KS, Malati T, Kutala VK (2016): Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian J Clin Biochem* 31, 372-379

Dietrich T, Hucko T, Schneemann C, Neumann M, Menrad A, Willuda J, Atrott K, Stibenz D, Fleck E, Graf K, et al. (2012): Local delivery of IL-2 reduces atherosclerosis via expansion of regulatory T cells. *Atherosclerosis* 220, 329-336

Digby JE, McNeill E, Dyar OJ, Lam V, Greaves DR, Choudhury RP (2010): Anti-inflammatory effects of nicotinic acid in adipocytes demonstrated by suppression of fractalkine, RANTES, and MCP-1 and upregulation of adiponectin. *Atherosclerosis* 209, 89-95

Ding Z, Xiong K, Issekutz TB (2000): Regulation of chemokine-induced transendothelial migration of T lymphocytes by endothelial activation: differential effects on naive and memory T cells. *J Leukoc Biol* 67, 825-833

Ding ZM, Babensee JE, Simon SI, Lu H, Perrard JL, Bullard DC, Dai XY, Bromley SK, Dustin ML, Entman ML, et al. (1999): Relative contribution of LFA-1 and Mac-1 to neutrophil adhesion and migration. *J Immunol* 163, 5029-5038

Douna H, Amersfoort J, Schaftenaar FH, Kroon S, van Puijvelde GHM, Kuiper J, Foks AC (2019): Bidirectional effects of IL-10(+) regulatory B cells in *Ldlr*(-/-) mice. *Atherosclerosis* 280, 118-125

Dufour A, Corsini E, Gelati M, Ciusani E, Zaffaroni M, Giombini S, Massa G, Salmaggi A (1998): Modulation of ICAM-1, VCAM-1 and HLA-DR by cytokines and steroids on HUVECs and human brain endothelial cells. *J Neurol Sci* 157, 117-121

Durstine JL, Grandjean PW, Davis PG, Ferguson MA, Alderson NL, DuBose KD (2001): Blood lipid and lipoprotein adaptations to exercise: a quantitative analysis. *Sports Med* 31, 1033-1062

Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB, Garg R, Johnson C, Egan D, Kostis JB, Sheps DS, Brinton EA (2000): Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease: the ADMIT study: A randomized trial. Arterial Disease Multiple Intervention Trial. *JAMA* 284, 1263-1270

Engeli S, Schling P, Gorzelniak K, Boschmann M, Janke J, Ailhaud G, Teboul M, Massiera F, Sharma AM (2003): The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol* 35, 807-825

Erlich HA, Gelfand D, Sninsky JJ (1991): Recent advances in the polymerase chain reaction. *Science* 252, 1643-1651

Esteban V, Ruperez M, Sanchez-Lopez E, Rodriguez-Vita J, Lorenzo O, Demaegdt H, Vanderheyden P, Egido J, Ruiz-Ortega M (2005): Angiotensin IV activates the nuclear transcription factor-kappaB and related proinflammatory genes in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 96, 965-973

Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A (2001): Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285, 2486-2497

Faggioni R, Feingold KR, Grunfeld C (2001): Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. *FASEB J* 15, 2565-2571

Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Casamitjana R, Ricart W (2003): Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 88, 2714-2718

Finbloom DS, Winestock KD (1995): IL-10 induces the tyrosine phosphorylation of tyk2 and Jak1 and the differential assembly of STAT1 alpha and STAT3 complexes in human T cells and monocytes. *J Immunol* 155, 1079-1090

Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard M, O'Garra A (1991): IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol* 147, 3815-3822

Fraterrigo G, Fabbrini E, Mittendorfer B, O'Rahilly S, Scherer PE, Patterson BW, Klein S (2012): Relationship between Changes in Plasma Adiponectin Concentration and Insulin Sensitivity after Niacin Therapy. *Cardiorenal Med* 2, 211-217

Friedman JM (2011): Leptin and the regulation of body weigh. *Keio J Med* 60, 1-9

Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ (2018): Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med* 24, 908-922

Frisdal E, Lesnik P, Olivier M, Robillard P, Chapman MJ, Huby T, Guerin M, Le Goff W (2011): Interleukin-6 protects human macrophages from cellular cholesterol accumulation and attenuates the proinflammatory response. *J Biol Chem* 286, 30926-30936

Ganji SH, Kashyap ML, Kamanna VS (2015): Niacin inhibits fat accumulation, oxidative stress, and inflammatory cytokine IL-8 in cultured hepatocytes: Impact on non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 64, 982-990

Ganji SH, Qin S, Zhang L, Kamanna VS, Kashyap ML (2009): Niacin inhibits vascular oxidative stress, redox-sensitive genes, and monocyte adhesion to human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis* 202, 68-75

Ganji SH, Kukes GD, Lambrecht N, Kashyap ML, Kamanna VS (2014): Therapeutic role of niacin in the prevention and regression of hepatic steatosis in rat model of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 306, 320-327

Gao F, Si F, Feng S, Yi Q, Liu R (2016): Resistin Enhances Inflammatory Cytokine Production in Coronary Artery Tissues by Activating the NF-kappaB Signaling. *Biomed Res Int* 16, 6437

Garg A, Grundy SM (1990): Nicotinic acid as therapy for dyslipidemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 264, 723-726

Georgakis MK, van der Laan SW, Asare Y, Mekke JM, Haitjema S, Schoneveld AH, de Jager SCA, Nurmohamed NS, Kroon J, Stroes ESG, et al. (2021): Monocyte-Chemoattractant Protein-1 Levels in Human Atherosclerotic Lesions Associate With Plaque Vulnerability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 41, 2038-2048

Gille A, Bodor ET, Ahmed K, Offermanns S (2008): Nicotinic acid: pharmacological effects and mechanisms of action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 48, 79-106

Gnacinska M, Malgorzewicz S, Guzek M, Lysiak-Szydłowska W, Sworzak K (2010): Adipose tissue activity in relation to overweight or obesity. *Endokrynol Pol* 61, 160-168

Goldie C, Taylor AJ, Nguyen P, McCoy C, Zhao XQ, Preiss D (2016): Niacin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 102, 198-203

Gonzalez-Torres C, Gonzalez-Martinez H, Miliar A, Najera O, Graniel J, Firo V, Alvarez C, Bonilla E, Rodriguez L (2013): Effect of malnutrition on the expression of cytokines involved in Th1 cell differentiation. *Nutrients* 5, 579-593

Goodwin BL, Pendleton LC, Levy MM, Solomonson LP, Eichler DC (2007): Tumor necrosis factor- α reduces argininosuccinate synthase expression and nitric oxide production in aortic endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293, 1115-1121

Granucci F, Vizzardelli C, Pavelka N, Feau S, Persico M, Virzi E, Rescigno M, Moro G, Ricciardi-Castagnoli P (2001): Inducible IL-2 production by dendritic cells revealed by global gene expression analysis. *Nat Immunol* 2, 882-888

Gray SM, Page LC, Tong J (2019): Ghrelin regulation of glucose metabolism. *J Neuroendocrinol* 31, 12705

Group HTC, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, Wallendszus K, Craig M, Jiang L, et al. (2014): Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 371, 203-212

Group TSSSS (1993): Design and baseline results of the Scandinavian Simvastatin Survival Study of patients with stable angina and/or previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 71, 393-400

Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, Tulloch BR, Kendall DM, Fitz-Patrick D, Ganda OP, Rosenson RS, Buse JB, Robertson DD, et al. (2002): Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. *Arch Intern Med* 162, 1568-1576

Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Jr., et al. (2005): Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 112, 2735-2752

Gu L, Okada Y, Clinton SK, Gerard C, Sukhova GK, Libby P, Rollins BJ (1998): Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell* 2, 275-281

Gualillo O, Caminos J, Blanco M, Garcia-Caballero T, Kojima M, Kangawa K, Dieguez C, Casanueva F (2001): Ghrelin, a novel placental-derived hormone. *Endocrinology* 142, 788-794

Gurtner GC, Davis V, Li H, McCoy MJ, Sharpe A, Cybulsky MI (1995): Targeted disruption of the murine VCAM1 gene: essential role of VCAM-1 in chorioallantoic fusion and placentation. *Genes Dev* 9, 1-14

Guyton JR, Blazing MA, Hagar J, Kashyap ML, Knopp RH, McKenney JM, Nash DT, Nash SD (2000): Extended-release niacin vs gemfibrozil for the treatment of low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Niaspan-Gemfibrozil Study Group. *Arch Intern Med* 160, 1177-1184

Hagberg JM, Park JJ, Brown MD (2000): The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update. *Sports Med* 30, 193-206

Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH, Jr., Heimovitz H, Cohen HJ, Wallace R (1999): Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 106, 506-512

Hartweg J, Perera R, Montori V, Dinneen S, Neil HA, Farmer A (2008): Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 12, 3205

Haugen F, Drevon CA (2007): Activation of nuclear factor-kappaB by high molecular weight and globular adiponectin. *Endocrinology* 148, 5478-5486

Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Muller-Newen G, Schaper F (2003): Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J* 374, 1-20

Herder C, Haastert B, Muller-Scholze S, Koenig W, Thorand B, Holle R, Wichmann HE, Scherbaum WA, Martin S, Kolb H (2005): Association of systemic chemokine concentrations with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes: results from the Cooperative Health Research in the Region of Augsburg Survey S4 (KORA S4). *Diabetes* 54, 11-17

Hotz W (1983): Nicotinic acid and its derivatives: a short survey. *Adv Lipid Res* 20, 195-217

Hu M, Yang YL, Masuda D, Yamashita S, Tomlinson B (2015): Effect of Extended-Release Niacin/Laropiprant Combination on Plasma Adiponectin and Insulin Resistance in Chinese Patients with Dyslipidaemia. *Dis Markers* 2015, 154014

Hu M, Chu WC, Yamashita S, Yeung DK, Shi L, Wang D, Masuda D, Yang Y, Tomlinson B (2012): Liver fat reduction with niacin is influenced by DGAT-2 polymorphisms in hypertriglyceridemic patients. *J Lipid Res* 53, 802-809

Huang L, Fan B, Ma A, Shaul PW, Zhu H (2015): Inhibition of ABCA1 protein degradation promotes HDL cholesterol efflux capacity and RCT and reduces atherosclerosis in mice. *J Lipid Res* 56, 986-997

Iiyama K, Hajra L, Iiyama M, Li H, DiChiara M, Medoff BD, Cybulsky MI (1999): Patterns of vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 expression in rabbit and mouse atherosclerotic lesions and at sites predisposed to lesion formation. *Circ Res* 85, 199-207

Illingworth DR, Stein EA, Mitchel YB, Dujovne CA, Frost PH, Knopp RH, Tun P, Zupkis RV, Greguski RA (1994): Comparative effects of lovastatin and niacin in primary hypercholesterolemia. A prospective trial. *Arch Intern Med* 154, 1586-1595

Ingall T (2004): Stroke--incidence, mortality, morbidity and risk. *J Insur Med* 36, 143-152

Investigators A-H, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W (2011): Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 365, 2255-2267

Jovinge S, Ares MP, Kallin B, Nilsson J (1996): Human monocytes/macrophages release TNF-alpha in response to Ox-LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16, 1573-1579

Jung HS, Park K-H, Cho YM, Chung SS, Cho HJ, Cho SY, Kim SJ, Kim SY, Lee HK, Park KS (2006): Resistin is secreted from macrophages in atheromas and promotes atherosclerosis. *Cardiovascular Research* 69, 76-85

Kakino A, Fujita Y, Ke LY, Chan HC, Tsai MH, Dai CY, Chen CH, Sawamura T (2020): Adiponectin forms a complex with atherogenic LDL and inhibits its downstream effects. *J Lipid Res* 62, 100001

Kamanna VS, Kashyap ML (2000): Mechanism of action of niacin on lipoprotein metabolism. *Curr Atheroscler Rep* 2, 36-46

Kameyoshi Y, Dorschner A, Mallet AI, Christophers E, Schroder JM (1992): Cytokine RANTES released by thrombin-stimulated platelets is a potent attractant for human eosinophils. *J Exp Med* 176, 587-592

Kaplan NM (1989): The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 149, 1514-1520

Karacaglar E, Atar I, Altin C, Yetis B, Cakmak A, Bayraktar N, Coner A, Ozin B, Muderrisoglu H (2015): The Effects of Niacin on Inflammation in Patients with Non-ST Elevated Acute Coronary Syndrome. *Acta Cardiol Sin* 31, 120-126

Kei A, Elisaf M (2014): Nicotinic acid/laropiprant reduces platelet count but increases mean platelet volume in patients with primary dyslipidemia. *Arch Med Sci* 10, 439-444

Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C (2005): Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 115, 500-503

Khafaji HA, Bener AB, Rizk NM, Al Suwaidi J (2012): Elevated serum leptin levels in patients with acute myocardial infarction; correlation with coronary angiographic and echocardiographic findings. *BMC Res Notes* 5, 262

Khan SU, Yedlapati SH, Lone AN, Hao Q, Guyatt G, Delvaux N, Bekkering GET, Vandvik PO, Riaz IB, Li S, et al. (2022): PCSK9 inhibitors and ezetimibe with or without statin therapy for cardiovascular risk reduction: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 377, 69116

Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N (2004): Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 141, 413-420

Khosla T, Lowe CR (1967): Indices of obesity derived from body weight and height. *Br J Prev Soc Med* 21, 122-128

Kilgore KS, Shen JP, Miller BF, Ward PA, Warren JS (1995): Enhancement by the complement membrane attack complex of tumor necrosis factor-alpha-induced endothelial cell expression of E-selectin and ICAM-1. *J Immunol* 155, 1434-1441

Kitagawa K, Matsumoto M, Sasaki T, Hashimoto H, Kuwabara K, Ohtsuki T, Hori M (2002): Involvement of ICAM-1 in the progression of atherosclerosis in APOE-knockout mice. *Atherosclerosis* 160, 305-310

Knopp RH, Retzlaff BM, Fish B, Dowdy A, Twaddell B, Nguyen T, Paramsothy P (2009): The SLIM Study: Slo-Niacin(R) and Atorvastatin Treatment of Lipoproteins and Inflammatory Markers in Combined Hyperlipidemia. *J Clin Lipidol* 3, 167-178

Knopp RH, Alagona P, Davidson M, Goldberg AC, Kafonek SD, Kashyap M, Sprecher D, Superko HR, Jenkins S, Marcovina S (1998): Equivalent efficacy of a time-release form of niacin (Niaspan) given once-a-night versus plain niacin in the management of hyperlipidemia. *Metabolism* 47, 1097-1104

Koh SJ, Kim JY, Hyun YJ, Park SH, Chae JS, Park S, Kim JS, Youn JC, Jang Y, Lee JH (2009): Association of serum RANTES concentrations with established cardiovascular risk markers in middle-aged subjects. *Int J Cardiol* 132, 102-108

Kojima M, Hosoda H, Matsuo H, Kangawa K (2001): Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Trends Endocrinol Metab* 12, 118-122

Kong D, Li J, Shen Y, Liu G, Zuo S, Tao B, Ji Y, Lu A, Lazarus M, Breyer RM, et al. (2017): Niacin Promotes Cardiac Healing after Myocardial Infarction through Activation of the Myeloid Prostaglandin D2 Receptor Subtype 1. *J Pharmacol Exp Ther* 360, 435-444

Korbonits M, Bustin SA, Kojima M, Jordan S, Adams EF, Lowe DG, Kangawa K, Grossman AB (2001): The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 86, 881-887

Kumada M, Kihara S, Ouchi N, Kobayashi H, Okamoto Y, Ohashi K, Maeda K, Nagaretani H, Kishida K, Maeda N, et al. (2004): Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation* 109, 2046-2049

Kwon WY, Suh GJ, Kim KS, Kwak YH (2011): Niacin attenuates lung inflammation and improves survival during sepsis by downregulating the nuclear factor-kappaB pathway. *Crit Care Med* 39, 328-334

Laakso M, Kuusisto J (2014): Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development. *Nat Rev Endocrinol* 10, 293-302

Lamon-Fava S, Diffenderfer MR, Barrett PH, Buchsbaum A, Nyaku M, Horvath KV, Asztalos BF, Otokozawa S, Ai M, Matthan NR, et al. (2008): Extended-release niacin alters the metabolism of plasma apolipoprotein (Apo) A-I and ApoB-containing lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28, 1672-1678

Landry DB, Couper LL, Bryant SR, Lindner V (1997): Activation of the NF-kappa B and I kappa B system in smooth muscle cells after rat arterial injury. Induction of vascular cell adhesion molecule-1 and monocyte chemoattractant protein-1. *Am J Pathol* 151, 1085-1095

Ledebur HC, Parks TP (1995): Transcriptional regulation of the intercellular adhesion molecule-1 gene by inflammatory cytokines in human endothelial cells. Essential roles of a variant NF-kappa B site and p65 homodimers. *J Biol Chem* 270, 933-943

Lee H, Lin CI, Liao JJ, Lee YW, Yang HY, Lee CY, Hsu HY, Wu HL (2004): Lysophospholipids increase ICAM-1 expression in HUVEC through a Gi- and NF-kappaB-dependent mechanism. *Am J Physiol Cell Physiol* 287, 1657-1666

Levy JC, Matthews DR, Hermans MP (1998): Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care* 21, 2191-2192

Li A, Cheng G, Zhu GH, Tarnawski AS (2007): Ghrelin stimulates angiogenesis in human microvascular endothelial cells: Implications beyond GH release. *Biochem Biophys Res Commun* 353, 238-243

Li WG, Gavrilu D, Liu X, Wang L, Gunnlaugsson S, Stoll LL, McCormick ML, Sigmund CD, Tang C, Weintraub NL (2004): Ghrelin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB activation in human endothelial cells. *Circulation* 109, 2221-2226

Liang S, Slattery MJ, Wagner D, Simon SI, Dong C (2008): Hydrodynamic shear rate regulates melanoma-leukocyte aggregation, melanoma adhesion to the endothelium, and subsequent extravasation. *Ann Biomed Eng* 36, 661-671

Linke A, Sonnabend M, Fasshauer M, Hollriegel R, Schuler G, Niebauer J, Stumvoll M, Bluher M (2009): Effects of extended-release niacin on lipid profile and adipocyte biology in patients with impaired glucose tolerance. *Atherosclerosis* 205, 207-213

Lipszyc PS, Cremaschi GA, Zorrilla-Zubilete M, Bertolino ML, Capani F, Genaro AM, Wald MR (2013): Niacin Modulates Pro-inflammatory Cytokine Secretion. A Potential Mechanism Involved in its Anti-atherosclerotic Effect. *Open Cardiovasc Med J* 7, 90-98

Liu Y, Gu Y, Shen Y, Lin B, Li Y, He X, Zhang Y, Lu L, Shen W, Zhang Q, et al. (2019): Association Between Serum Leptin Level and Calcific Aortic Valve Disease. *Journal of the American Heart Association* 8, 12495

Lovren F, Pan Y, Quan A, Szmítko PE, Singh KK, Shukla PC, Gupta M, Chan L, Al-Omran M, Teoh H, et al. (2010): Adiponectin primes human monocytes into alternative anti-inflammatory M2 macrophages. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 299, 656-663

Lu SC, Shieh WY, Chen CY, Hsu SC, Chen HL (2002): Lipopolysaccharide increases resistin gene expression in vivo and in vitro. *FEBS Lett* 530, 158-162

Lubos E, Messow CM, Schnabel R, Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, Bickel C, Peetz D, Post F, Lackner KJ, Tiret L, et al. (2007): Resistin, acute coronary syndrome and prognosis results from the AtheroGene study. *Atherosclerosis* 193, 121-128

Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR (2007): Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 117, 175-184

Lutgens E, Gijbels M, Smook M, Heeringa P, Gotwals P, Koteliansky VE, Daemen MJ (2002): Transforming growth factor-beta mediates balance between inflammation and fibrosis during plaque progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22, 975-982

Maccubbin D, Koren MJ, Davidson M, Gavish D, Pasternak RC, Macdonell G, Mallick M, Sisk CM, Paolini JF, Mitchel Y (2009): Flushing profile of extended-release niacin/laropiprant versus gradually titrated niacin extended-release in patients with dyslipidemia with and without ischemic cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 104, 74-81

Maciejewski-Lenoir D, Richman JG, Hakak Y, Gaidarov I, Behan DP, Connolly DT (2006): Langerhans cells release prostaglandin D2 in response to nicotinic acid. *J Invest Dermatol* 126, 2637-2646

Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y, et al. (2002): Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 8, 731-737

Mahboubi K, Witman-Jones T, Adamus JE, Letsinger JT, Whitehouse D, Moorman AR, Sawicki D, Bergenheim N, Ross SA (2006): Triglyceride modulation by acifran analogs: activity towards the niacin high and low affinity G protein-coupled receptors HM74A and HM74. *Biochem Biophys Res Commun* 340, 482-490

Malek TR (2003): The main function of IL-2 is to promote the development of T regulatory cells. *J Leukoc Biol* 74, 961-965

Malek TR (2008): The biology of interleukin-2. *Annu Rev Immunol* 26, 453-479

Mandrika I, Tilgase A, Petrovska R, Klovins J (2018): Hydroxycarboxylic Acid Receptor Ligands Modulate Proinflammatory Cytokine Expression in Human Macrophages and Adipocytes without Affecting Adipose Differentiation. *Biol Pharm Bull* 41, 1574-1580

Mantovani A, Sozzani S, Locati M, Allavena P, Sica A (2002): Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol* 23, 549-555

Manuel-Apolinar L, Lopez-Romero R, Zarate A, Damasio L, Ruiz M, Castillo-Hernandez C, Guevara G, Mera-Jimenez E (2013): Leptin mediated ObRb receptor increases expression of adhesion intercellular molecules and cyclooxygenase 2 on murine aorta tissue inducing endothelial dysfunction. *Int J Clin Exp Med* 6, 192-196

Masinovsky B, Urdal D, Gallatin WM (1990): IL-4 acts synergistically with IL-1 beta to promote lymphocyte adhesion to microvascular endothelium by induction of vascular cell adhesion molecule-1. *J Immunol* 145, 2886-2895

Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, Ohnuma N, Tanaka S, Itoh Z, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K (2000): Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 276, 905-908

Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS (2005): Leptin in immunology. *J Immunol* 174, 3137-3142

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC (1985): Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28, 412-419

Mattioli B, Straface E, Quaranta MG, Giordani L, Viora M (2005): Leptin promotes differentiation and survival of human dendritic cells and licenses them for Th1 priming. *J Immunol* 174, 6820-6828

Maury E, Ehala-Aleksejev K, Guiot Y, Detry R, Vandenhooft A, Brichard SM (2007): Adipokines oversecreted by omental adipose tissue in human obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 293, 656-665

Meagher L, Mahiouz D, Sugars K, Burrows N, Norris P, Yarwood H, Becker-Andre M, Haskard DO (1994): Measurement of mRNA for E-selectin, VCAM-1 and ICAM-1 by reverse transcription and the polymerase chain reaction. *J Immunol Methods* 175, 237-246

Menon B, Krishnan R (2018): Role of Leptin in Acute Ischemic Stroke. *J Neurosci Rural Pract* 9, 376-380

Methe H, Balcells M, Alegret Mdel C, Santacana M, Molins B, Hamik A, Jain MK, Edelman ER (2007): Vascular bed origin dictates flow pattern regulation of endothelial adhesion molecule expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292, 2167-2175

Metin Aksu N, Yazgan Aksoy D, Akkas M, Cinar N, Ucar F, Yildiz OB, Usman A (2020): Adiponectin levels decrease independently of body mass index and diabetes type after the normalization of hyperglycemia. *Turk J Med Sci* 50, 312-315

Meuwese MC, Stroes ES, Hazen SL, van Miert JN, Kuivenhoven JA, Schaub RG, Wareham NJ, Luben R, Kastelein JJ, Khaw KT, et al. (2007): Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Am Coll Cardiol* 50, 159-165

Mickelson JK, Kukielka G, Bravenec JS, Mainolfi E, Rothlein R, Hawkins HK, Kelly JH, Smith CW (1995): Differential expression and release of CD54 induced by cytokines. *Hepatology* 22, 866-875

Minn AH, Patterson NB, Pack S, Hoffmann SC, Gavrilova O, Vinson C, Harlan DM, Shalev A (2003): Resistin is expressed in pancreatic islets. *Biochem Biophys Res Commun* 310, 641-645

Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, Fryer LG, Muller C, Carling D, Kahn BB (2002): Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature* 415, 339-343

Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, et al. (1997): Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 387, 903-908

Montazerifar F, Bolouri A, Paghalea RS, Mahani MK, Karajibani M (2016): Obesity, Serum Resistin and Leptin Levels Linked to Coronary Artery Disease. *Arq Bras Cardiol* 107, 348-353

Montserrat-de la Paz S, Naranjo MC, Lopez S, Abia R, Muriana FJG, Bermudez B (2017): Niacin and its metabolites as master regulators of macrophage activation. *J Nutr Biochem* 39, 40-47

Moore KJ, Rosen ED, Fitzgerald ML, Randow F, Andersson LP, Altshuler D, Milstone DS, Mortensen RM, Spiegelman BM, Freeman MW (2001): The role of PPAR-gamma in macrophage differentiation and cholesterol uptake. *Nat Med* 7, 41-47

Morelli NR, Scavuzzi BM, Miglioranza L, Lozovoy MAB, Simao ANC, Dichi I (2018): Metabolic syndrome components are associated with oxidative stress in overweight and obese patients. *Arch Endocrinol Metab* 62, 309-318

Mori K, Yoshimoto A, Takaya K, Hosoda K, Ariyasu H, Yahata K, Mukoyama M, Sugawara A, Hosoda H, Kojima M, et al. (2000): Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin. *FEBS Lett* 486, 213-216

Moriconi F, Malik IA, Amanzada A, Blaschke M, Raddatz D, Khan S, Ramadori G (2012): The anti-TNF-alpha antibody infliximab indirectly regulates PECAM-1 gene expression in two models of in vitro blood cell activation. *Lab Invest* 92, 166-177

Morimoto S, Nabata T, Koh E, Shiraishi T, Fukuo K, Imanaka S, Kitano S, Miyashita Y, Oghara T (1991): Interleukin-6 stimulates proliferation of cultured vascular smooth muscle cells independently of interleukin-1 beta. *J Cardiovasc Pharmacol* 17, 117-118

Mueller T, Hinterreiter F, Luft C, Poelz W, Haltmayer M, Dieplinger B (2014): Mortality rates and mortality predictors in patients with symptomatic peripheral artery disease stratified according to age and diabetes. *J Vasc Surg* 59, 1291-1299

Myers MG, Jr., Leibel RL, Seeley RJ, Schwartz MW (2010): Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol Metab* 21, 643-651

Nakashima Y, Raines EW, Plump AS, Breslow JL, Ross R (1998): Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the ApoE-deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18, 842-851

Neeland IJ, Ayers CR, Rohatgi AK, Turer AT, Berry JD, Das SR, Vega GL, Khera A, McGuire DK, Grundy SM, et al. (2013): Associations of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with markers of cardiac and metabolic risk in obese adults. *Obesity (Silver Spring)* 21, 439-447

Nelken NA, Coughlin SR, Gordon D, Wilcox JN (1991): Monocyte chemoattractant protein-1 in human atheromatous plaques. *J Clin Invest* 88, 1121-1127

Ng SB, Tan YH, Guy GR (1994): Differential induction of the interleukin-6 gene by tumor necrosis factor and interleukin-1. *J Biol Chem* 269, 19021-19027

Nian M, Lee P, Khaper N, Liu P (2004): Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling. *Circ Res* 94, 1543-1553

Nicholson AC (2004): Expression of CD36 in macrophages and atherosclerosis: the role of lipid regulation of PPARgamma signaling. *Trends Cardiovasc Med* 14, 8-12

Nikolic D, Katsiki N, Montalto G, Isenovic ER, Mikhailidis DP, Rizzo M (2013): Lipoprotein subfractions in metabolic syndrome and obesity: clinical significance and therapeutic approaches. *Nutrients* 5, 928-948

O'Brien KD, Allen MD, McDonald TO, Chait A, Harlan JM, Fishbein D, McCarty J, Ferguson M, Hudkins K, Benjamin CD, et al. (1993): Vascular cell adhesion molecule-1 is expressed in human coronary atherosclerotic plaques. Implications for the mode of progression of advanced coronary atherosclerosis. *J Clin Invest* 92, 945-951

Ohta H, Wada H, Niwa T, Kirii H, Iwamoto N, Fujii H, Saito K, Sekikawa K, Seishima M (2005): Disruption of tumor necrosis factor-alpha gene diminishes the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis* 180, 11-17

Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M, Ohashi K, Sakai N, Shimomura I, Kobayashi H, et al. (2002): Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 106, 2767-2770

Osborn L, Hession C, Tizard R, Vassallo C, Lühowskyj S, Chi-Rosso G, Lobb R (1989): Direct expression cloning of vascular cell adhesion molecule 1, a cytokine-induced endothelial protein that binds to lymphocytes. *Cell* 59, 1203-1211

Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, et al. (1999): Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 100, 2473-2476

Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, et al. (2000): Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 102, 1296-1301

Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, Ishigami M, Kuriyama H, Kishida K, Nishizawa H, et al. (2001): Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 103, 1057-1063

Papadopoulou C, Corrigan V, Taylor PR, Poston RN (2008): The role of the chemokines MCP-1, GRO-alpha, IL-8 and their receptors in the adhesion of monocytic cells to human atherosclerotic plaques. *Cytokine* 43, 181-186

Parfitt VJ, Desomeaux K, Bolton CH, Hartog M (1994): Effects of high monounsaturated and polyunsaturated fat diets on plasma lipoproteins and lipid peroxidation in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 11, 85-91

Pasta A, Cremonini AL, Pisciotta L, Buscaglia A, Porto I, Barra F, Ferrero S, Brunelli C, Rosa GM (2020): PCSK9 inhibitors for treating hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother* 21, 353-363

Pastrana JL, Sha X, Virtue A, Mai J, Cueto R, Lee IA, Wang H, Yang XF (2012): Regulatory T cells and Atherosclerosis. *J Clin Exp Cardiol* 2012, 2

Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C, Macphee CH, Smith SA (2003): Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun* 300, 472-476

Patel SS, Thiagarajan R, Willerson JT, Yeh ET (1998): Inhibition of alpha4 integrin and ICAM-1 markedly attenuate macrophage homing to atherosclerotic plaques in ApoE-deficient mice. *Circulation* 97, 75-81

Paz-Filho G, Mastronardi C, Wong ML, Licinio J (2012): Leptin therapy, insulin sensitivity, and glucose homeostasis. *Indian J Endocrinol Metab* 16, 549-555

Pieper JA (2003a): Overview of niacin formulations: differences in pharmacokinetics, efficacy, and safety. *Am J Health Syst Pharm* 60, 9-14

Pieper JA (2003b): Overview of niacin formulations: differences in pharmacokinetics, efficacy, and safety. *Am J Health Syst Pharm* 60, 25

Pinderski LJ, Fischbein MP, Subbanagounder G, Fishbein MC, Kubo N, Cheroutre H, Curtiss LK, Berliner JA, Boisvert WA (2002): Overexpression of interleukin-10 by activated T lymphocytes inhibits atherosclerosis in LDL receptor-deficient Mice by altering lymphocyte and macrophage phenotypes. *Circ Res* 90, 1064-1071

Plaisance EP, Grandjean PW, Brunson BL, Judd RL (2008): Increased total and high-molecular weight adiponectin after extended-release niacin. *Metabolism* 57, 404-409

Plaisance EP, Lukasova M, Offermanns S, Zhang Y, Cao G, Judd RL (2009): Niacin stimulates adiponectin secretion through the GPR109A receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296, 549-558

Potteaux S, Esposito B, van Oostrom O, Brun V, Ardouin P, Groux H, Tedgui A, Mallat Z (2004): Leukocyte-derived interleukin 10 is required for protection against atherosclerosis

in low-density lipoprotein receptor knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24, 1474-1478

Poynten AM, Gan SK, Kriketos AD, O'Sullivan A, Kelly JJ, Ellis BA, Chisholm DJ, Campbell LV (2003): Nicotinic acid-induced insulin resistance is related to increased circulating fatty acids and fat oxidation but not muscle lipid content. *Metabolism* 52, 699-704

Raddatz D, Bockemuhl M, Ramadori G (2005): Quantitative measurement of cytokine mRNA in inflammatory bowel disease: relation to clinical and endoscopic activity and outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 17, 547-557

Rader JI, Calvert RJ, Hathcock JN (1992): Hepatic toxicity of unmodified and time-release preparations of niacin. *Am J Med* 92, 77-81

Rahmani A, Toloueitabar Y, Mohsenzadeh Y, Hemmati R, Sayehmiri K, Asadollahi K (2020): Association between plasma leptin/adiponectin ratios with the extent and severity of coronary artery disease. *BMC Cardiovascular Disorders* 20, 474

Rajala MW, Scherer PE (2003): Minireview: The adipocyte--at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 144, 3765-3773

Reaven GM (1993): Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* 44, 121-131

Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ (2005): Resistin Is an Inflammatory Marker of Atherosclerosis in Humans. *Circulation* 111, 932-939

Rensen SS, Slaats Y, Nijhuis J, Jans A, Bieghs V, Driessen A, Malle E, Greve JW, Buurman WA (2009): Increased hepatic myeloperoxidase activity in obese subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Pathol* 175, 1473-1482

Riccardi G, Rivellese AA (2000): Dietary treatment of the metabolic syndrome--the optimal diet. *Br J Nutr* 83, 143-148

Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH (2000): Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 101, 1767-1772

Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N (2003): C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 107, 391-397

Rodriguez L, Graniel J, Ortiz R (2007): Effect of leptin on activation and cytokine synthesis in peripheral blood lymphocytes of malnourished infected children. *Clin Exp Immunol* 148, 478-485

Rondinone CM (2006): Adipocyte-derived hormones, cytokines, and mediators. *Endocrine* 29, 81-90

Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engstrom G, Hedblad B (2005): Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *J Intern Med* 257, 430-437

Rothenbacher D, Muller-Scholze S, Herder C, Koenig W, Kolb H (2006): Differential expression of chemokines, risk of stable coronary heart disease, and correlation with established cardiovascular risk markers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26, 194-199

Rubic T, Trottmann M, Lorenz RL (2004): Stimulation of CD36 and the key effector of reverse cholesterol transport ATP-binding cassette A1 in monocytoïd cells by niacin. *Biochem Pharmacol* 67, 411-419

Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB, Sr., Wilson PW (2004): C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 110, 380-385

Salem HA, Wadie W (2017): Effect of Niacin on Inflammation and Angiogenesis in a Murine Model of Ulcerative Colitis. *Sci Rep* 7, 7139

Sanceau J, Kaisho T, Hirano T, Wietzerbin J (1995): Triggering of the human interleukin-6 gene by interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha in monocytic cells involves cooperation between interferon regulatory factor-1, NF kappa B, and Sp1 transcription factors. *J Biol Chem* 270, 27920-27931

Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A (2016): Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med* 4, 256

Sanyal AJ (2019): Past, present and future perspectives in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 16, 377-386

Sasikala T, S MM, Rr Bitla A, Sarala S, Vaikkakara S (2021): Intercellular adhesion molecule-1 is a surrogate biomarker for subclinical atherosclerosis in Type 2 diabetes mellitus. *Biomark Med* 15, 121-132

Schall TJ (1991): Biology of the RANTES/SIS cytokine family. *Cytokine* 3, 165-183

Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF (1995): A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 270, 26746-26749

Schorle H, Holtschke T, Hunig T, Schimpl A, Horak I (1991): Development and function of T cells in mice rendered interleukin-2 deficient by gene targeting. *Nature* 352, 621-624

Schulz KF, Grimes DA (2002): Blinding in randomised trials: hiding who got what. *Lancet* 359, 696-700

Selzman CH, Miller SA, Zimmerman MA, Gamboni-Robertson F, Harken AH, Banerjee A (2002): Monocyte chemotactic protein-1 directly induces human vascular smooth muscle proliferation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283, 1455-1461

Shin D, Kongpakpaisarn K, Bohra C (2018): Trends in the prevalence of metabolic syndrome and its components in the United States 2007-2014. *Int J Cardiol* 259, 216-219

Simmons D, Makgoba MW, Seed B (1988): ICAM, an adhesion ligand of LFA-1, is homologous to the neural cell adhesion molecule NCAM. *Nature* 331, 624-627

Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, Brady E, Padia R, Shi H, Thangaraju M, Prasad PD, Manicassamy S, Munn DH, et al. (2014): Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity* 40, 128-139

Singh P, Peterson TE, Barber KR, Kuniyoshi FS, Jensen A, Hoffmann M, Shamsuzzaman AS, Somers VK (2010): Leptin upregulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in human vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 392, 47-52

Sinnaeve PR, Donahue MP, Grass P, Seo D, Vonderscher J, Chibout SD, Kraus WE, Sketch M, Jr., Nelson C, Ginsburg GS, et al. (2009): Gene expression patterns in peripheral blood correlate with the extent of coronary artery disease. *PLoS One* 4, 7037

Skilton MR, Nakhla S, Sieveking DP, Caterson ID, Celermajer DS (2005): Pathophysiological levels of the obesity related peptides resistin and ghrelin increase adhesion molecule expression on human vascular endothelial cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 32, 839-844

Skurk T, Mack I, Kempf K, Kolb H, Hauner H, Herder C (2009): Expression and secretion of RANTES (CCL5) in human adipocytes in response to immunological stimuli and hypoxia. *Horm Metab Res* 41, 183-189

Smith CW, Marlin SD, Rothlein R, Toman C, Anderson DC (1989): Cooperative interactions of LFA-1 and Mac-1 with intercellular adhesion molecule-1 in facilitating adherence and transendothelial migration of human neutrophils in vitro. *J Clin Invest* 83, 2008-2017

Smitka K, Nedvidkova J, Vondra K, Hill M, Papezova H, Hainer V (2019): Acipimox Administration With Exercise Induces a Co-feedback Action of the GH, PP, and PYY on Ghrelin Associated With a Reduction of Peripheral Lipolysis in Bulimic and Healthy-Weight Czech Women: A Randomized Study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 10, 108

Soeki T, Kishimoto I, Schwenke DO, Tokudome T, Horio T, Yoshida M, Hosoda H, Kangawa K (2008): Ghrelin suppresses cardiac sympathetic activity and prevents early left ventricular remodeling in rats with myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 294, 426-432

Soga T, Kamohara M, Takasaki J, Matsumoto S, Saito T, Ohishi T, Hiyama H, Matsuo A, Matsushime H, Furuichi K (2003): Molecular identification of nicotinic acid receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 303, 364-369

Song WL, Stubbe J, Ricciotti E, Alamuddin N, Ibrahim S, Crichton I, Prempeh M, Lawson JA, Wilensky RL, Rasmussen LM, et al. (2012): Niacin and biosynthesis of PGD(2) by platelet COX-1 in mice and humans. *J Clin Invest* 122, 1459-1468

Staunton DE, Marlin SD, Stratowa C, Dustin ML, Springer TA (1988): Primary structure of ICAM-1 demonstrates interaction between members of the immunoglobulin and integrin supergene families. *Cell* 52, 925-933

Stegenga ME, van der Crabben SN, Levi M, de Vos AF, Tanck MW, Sauerwein HP, van der Poll T (2006): Hyperglycemia stimulates coagulation, whereas hyperinsulinemia impairs fibrinolysis in healthy humans. *Diabetes* 55, 1807-1812

Steiner AA, Romanovsky AA (2007): Leptin: at the crossroads of energy balance and systemic inflammation. *Prog Lipid Res* 46, 89-107

Steppan CM, Brown EJ, Wright CM, Bhat S, Banerjee RR, Dai CY, Enders GH, Silberg DG, Wen X, Wu GD, et al. (2001): A family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 502-506

Stoll G, Bendszus M (2006): Inflammation and atherosclerosis: novel insights into plaque formation and destabilization. *Stroke* 37, 1923-1932

Su D, Li Z, Li X, Chen Y, Zhang Y, Ding D, Deng X, Xia M, Qiu J, Ling W (2013): Association between serum interleukin-6 concentration and mortality in patients with coronary artery disease. *Mediators Inflamm* 2013, 726178

Subramanian S, Chait A (2012): Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochim Biophys Acta* 1821, 819-825

Suckling RJ, He FJ, Markandu ND, MacGregor GA (2016): Modest Salt Reduction Lowers Blood Pressure and Albumin Excretion in Impaired Glucose Tolerance and Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Double-Blind Trial. *Hypertension* 67, 1189-1195

Tabas I, Seimon T, Arellano J, Li Y, Forcheron F, Cui D, Han S, Liang CP, Tall A, Accili D (2007): The impact of insulin resistance on macrophage death pathways in advanced atherosclerosis. *Novartis Found Symp* 286, 99-109

Tacke F, Alvarez D, Kaplan TJ, Jakubzick C, Spanbroek R, Llodra J, Garin A, Liu J, Mack M, van Rooijen N, et al. (2007): Monocyte subsets differentially employ CCR2, CCR5, and CX3CR1 to accumulate within atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 117, 185-194

Tanaka H, Saito S, Sasaki H, Arai H, Oki T, Shioya N (1994): Morphological aspects of LFA-1/ICAM-1 and VLA4/VCAM-1 adhesion pathways in human lymph nodes. *Pathol Int* 44, 268-279

Tavintharan S, Lim SC, Sum CF (2009): Effects of niacin on cell adhesion and early atherogenesis: biochemical and functional findings in endothelial cells. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 104, 206-210

Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA (2004): Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 110, 3512-3517

Tilg H, Trehu E, Atkins MB, Dinarello CA, Mier JW (1994): Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55. *Blood* 83, 113-118

Tsakadze NL, Sen U, Zhao Z, Sithu SD, English WR, D'Souza SE (2004): Signals mediating cleavage of intercellular adhesion molecule-1. *Am J Physiol Cell Physiol* 287, 55-63

Tunaru S, Lattig J, Kero J, Krause G, Offermanns S (2005): Characterization of determinants of ligand binding to the nicotinic acid receptor GPR109A (HM74A/PUMA-G). *Mol Pharmacol* 68, 1271-1280

Ungerstedt JS, Blomback M, Soderstrom T (2003): Nicotinamide is a potent inhibitor of proinflammatory cytokines. *Clin Exp Immunol* 131, 48-52

Vega GL, Cater NB, Meguro S, Grundy SM (2005): Influence of extended-release nicotinic acid on nonesterified fatty acid flux in the metabolic syndrome with atherogenic dyslipidemia. *Am J Cardiol* 95, 1309-1313

Veillard NR, Kwak B, Pelli G, Mulhaupt F, James RW, Proudfoot AE, Mach F (2004): Antagonism of RANTES receptors reduces atherosclerotic plaque formation in mice. *Circ Res* 94, 253-261

Velazquez JR, Lacy P, Moqbel R (2000): Replenishment of RANTES mRNA expression in activated eosinophils from atopic asthmatics. *Immunology* 99, 591-599

Vendrell J, Maymo-Masip E, Tinahones F, Garcia-Espana A, Megia A, Caubet E, Garcia-Fuentes E, Chacon MR (2010): Tumor necrosis-like weak inducer of apoptosis as a proinflammatory cytokine in human adipocyte cells: up-regulation in severe obesity is mediated by inflammation but not hypoxia. *J Clin Endocrinol Metab* 95, 2983-2992

Verma S, Li SH, Wang CH, Fedak PW, Li RK, Weisel RD, Mickle DA (2003): Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation* 108, 736-740

Viallard JF, Pellegrin JL, Ranchin V, Schaefferbeke T, Dehais J, Longy-Boursier M, Ragnaud JM, Leng B, Moreau JF (1999): Th1 (IL-2, interferon-gamma (IFN-gamma)) and Th2 (IL-10, IL-4) cytokine production by peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Immunol* 115, 189-195

Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Cheng S, Delling FN, et al. (2021): Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 143, 254-743

Vogt A, Kassner U, Hostalek U, Steinhagen-Thiessen E (2006): Evaluation of the safety and tolerability of prolonged-release nicotinic acid in a usual care setting: the NAUTILUS study. *Curr Med Res Opin* 22, 417-425

von Hundelshausen P, Weber KS, Huo Y, Proudfoot AE, Nelson PJ, Ley K, Weber C (2001): RANTES deposition by platelets triggers monocyte arrest on inflamed and atherosclerotic endothelium. *Circulation* 103, 1772-1777

Vrolix R, van Meijl LE, Mensink RP (2008): The metabolic syndrome in relation with the glycemic index and the glycemic load. *Physiol Behav* 94, 293-299

Wang L, Chen Q, Ke D, Li G (2017): Ghrelin inhibits atherosclerotic plaque angiogenesis and promotes plaque stability in a rabbit atherosclerotic model. *Peptides* 90, 17-26

Wang Y, Chang H, Zou J, Jin X, Qi Z (2011): The effect of atorvastatin on mRNA levels of inflammatory genes expression in human peripheral blood lymphocytes by DNA microarray. *Biomed Pharmacother* 65, 118-122

Westphal S, Borucki K, Taneva E, Makarova R, Luley C (2006): Adipokines and treatment with niacin. *Metabolism* 55, 1283-1285

Westphal S, Borucki K, Taneva E, Makarova R, Luley C (2007): Extended-release niacin raises adiponectin and leptin. *Atherosclerosis* 193, 361-365

Whitney EJ, Krasuski RA, Personius BE, Michalek JE, Maranian AM, Kolasa MW, Monick E, Brown BG, Gotto AM, Jr. (2005): A randomized trial of a strategy for increasing high-density lipoprotein cholesterol levels: effects on progression of coronary heart disease and clinical events. *Ann Intern Med* 142, 95-104

Wingrove JA, Daniels SE, Sehnert AJ, Tingley W, Elashoff MR, Rosenberg S, Buellesfeld L, Grube E, Newby LK, Ginsburg GS, et al. (2008): Correlation of peripheral-blood gene expression with the extent of coronary artery stenosis. *Circ Cardiovasc Genet* 1, 31-38

Xu W, Yu L, Zhou W, Luo M (2006): Resistin increases lipid accumulation and CD36 expression in human macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 351, 376-382

Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A (2013): Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin Chim Acta* 417, 80-84

Yadav R, Liu Y, Kwok S, Hama S, France M, Eatough R, Pemberton P, Schofield J, Siahmansur TJ, Malik R, et al. (2015): Effect of Extended-Release Niacin on High-Density Lipoprotein (HDL) Functionality, Lipoprotein Metabolism, and Mediators of Vascular Inflammation in Statin-Treated Patients. *J Am Heart Assoc* 4, 1508

Yamagishi SI, Edelstein D, Du XL, Kaneda Y, Guzman M, Brownlee M (2001): Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A. *J Biol Chem* 276, 25096-25100

Yamaguchi H, Ishii E, Tashiro K, Miyazaki S (1998): Role of umbilical vein endothelial cells in hematopoiesis. *Leuk Lymphoma* 31, 61-69

Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, et al. (2002): Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 8, 1288-1295

Yang J, Zhao SP, Li J, Dong SZ (2008): Effect of niacin on adipocyte leptin in hypercholesterolemic rabbits. *Cardiovasc Pathol* 17, 219-225

Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM (2001): Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 86, 3815-3819

Ye L, Cao Z, Lai X, Shi Y, Zhou N (2020): Niacin Ameliorates Hepatic Steatosis by Inhibiting De Novo Lipogenesis Via a GPR109A-Mediated PKC-ERK1/2-AMPK Signaling Pathway in C57BL/6 Mice Fed a High-Fat Diet. *J Nutr* 150, 672-684

Ylonen K, Saloranta C, Kronberg-Kippila C, Groop L, Aro A, Virtanen SM, Botnia Dietary S (2003): Associations of dietary fiber with glucose metabolism in nondiabetic relatives of subjects with type 2 diabetes: the Botnia Dietary Study. *Diabetes Care* 26, 1979-1985

Yssel H, De Waal Malefyt R, Roncarolo MG, Abrams JS, Lahesmaa R, Spits H, de Vries JE (1992): IL-10 is produced by subsets of human CD4⁺ T cell clones and peripheral blood T cells. *J Immunol* 149, 2378-2384

Yura S, Sagawa N, Itoh H, Kakui K, Nuamah MA, Korita D, Takemura M, Fujii S (2003): Resistin is expressed in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 88, 1394-1397

Zanetti M, Gortan Cappellari G, Graziani A, Barazzoni R (2019): Unacylated Ghrelin Improves Vascular Dysfunction and Attenuates Atherosclerosis during High-Fat Diet Consumption in Rodents. *Int J Mol Sci* 20, 499

Zarkesh-Esfahani H, Pockley G, Metcalfe RA, Bidlingmaier M, Wu Z, Ajami A, Weetman AP, Strasburger CJ, Ross RJ (2001): High-dose leptin activates human leukocytes via receptor expression on monocytes. *J Immunol* 167, 4593-4599

Zhang F, Basinski MB, Beals JM, Briggs SL, Churgay LM, Clawson DK, DiMarchi RD, Furman TC, Hale JE, Hsiung HM, et al. (1997): Crystal structure of the obese protein leptin-E100. *Nature* 387, 206-209

Zhang H, Park Y, Wu J, Chen X, Lee S, Yang J, Dellsperger KC, Zhang C (2009): Role of TNF-alpha in vascular dysfunction. *Clin Sci (Lond)* 116, 219-230

Zhang M, Qu X, Yuan F, Yang Y, Xu L, Dai J, Wang W, Fei J, Hou X, Fang W (2015): Ghrelin receptor deficiency aggravates atherosclerotic plaque instability. *Front Biosci (Landmark Ed)* 20, 604-613

Zhang M, Wang S, Pan Z, Ou T, Ma J, Liu H, Li R, Yang P, Han W, Guan S, et al. (2018): AMPK/NF-kappaB signaling pathway regulated by ghrelin participates in the regulation of HUVEC and THP1 Inflammation. *Mol Cell Biochem* 437, 45-53

Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM (1994): Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372, 425-432

Zhao SP, Yang J, Li J, Dong SZ, Wu ZH (2008): Effect of niacin on LXRAalpha and PPARgamma expression and HDL-induced cholesterol efflux in adipocytes of hypercholesterolemic rabbits. *Int J Cardiol* 124, 172-178

Zhao XQ, Morse JS, Dowdy AA, Heise N, DeAngelis D, Frohlich J, Chait A, Albers JJ, Brown BG (2004): Safety and tolerability of simvastatin plus niacin in patients with coronary artery disease and low high-density lipoprotein cholesterol (The HDL Atherosclerosis Treatment Study). *Am J Cardiol* 93, 307-312

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen ausdrücklich danken, die zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen haben. Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. D. Raddatz, der mir sowohl bei der Datenerfassung als auch beim Erlangen der schriftlichen Form zur Seite stand. Für ihre Hilfe bei der Überprüfung der statistischen Auswertung möchte ich mich bei Dr. Imma Fischer (Biostatistikerin am Institut für Medizinische Biometrie und Statistik an der Universität Tübingen) bedanken.