

# Genetische Veränderungen im TNF $\alpha$ -Gen als mögliche prognostische Faktoren bei Patienten mit Herz-Kreislaufkrankungen: Ergebnisse des 1-Jahres Follow-ups

S Schulz<sup>1</sup>, A Schlitt<sup>2,3</sup>, K Werdan<sup>2</sup>, B Hofmann<sup>4</sup>, C Gläser<sup>5</sup>, HG Schaller<sup>1</sup>, S Reichert<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universitätspoliklinik und Poliklinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

<sup>2</sup> Universitätspoliklinik für Innere Medizin III, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

<sup>3</sup> Department für Kardiologie, Paracelsus-Harz-Klinik Bad Suderode

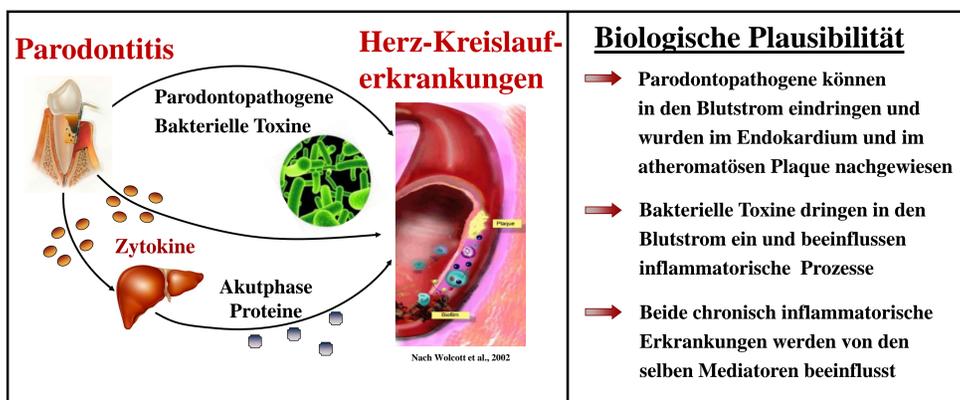
<sup>4</sup> Universitätsklinik und Poliklinik für Herz-Thorax-Chirurgie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

<sup>5</sup> Institut für Humangenetik und Medizinische Biologie, Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Parodontologie (19.-21.09.2013) in Erfurt

Diese Studie ist gesponsert von der „Deutschen Herzstiftung“, „Hain-Lifescience“ und der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

## Einleitung



## TNF- $\alpha$ beeinflusst die Pathogenese beider Erkrankungen

- TNF- $\alpha$  induziert Alveolarknochen- und Kollagenabbau  $\rightarrow$  Parodontitis
- TNF- $\alpha$  befördert inflammatorische Prozesse,  $\rightarrow$  Herz-Kreislaufkrankungen, Parodontitis

## Hypothesen und Ziele:

- Aufgrund des postulierten biologischen Zusammenhangs beider Erkrankungen könnte die parodontale Entzündung sich auf die Rate an kardiovaskulären Sekundärereignissen, wie Myokardinfarkt, Schlaganfall/TIA oder kardiovaskulärer Tod auswirken
- $\rightarrow$  Parodontitis als prognostischer Marker für kardiovaskuläre Sekundärereignisse**
- Funktionell wichtige SNPs in TNF- $\alpha$  Gens sind in der Ätiologie beider Erkrankungen von Bedeutung
- $\rightarrow$  TNF- $\alpha$  SNPs rs1800629 und rs361525 als Prognosemarker für kardiovaskuläre Sekundärereignisse**

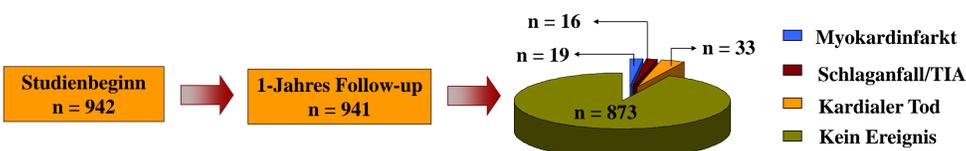
## Material and Methoden

### Herz-Kreislaufpatienten

Longitudinale Kohortenstudie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01045070, n = 942)

Untersuchungszeitraum: 10/2009-02/2011, Follow-Up: 11/2010-04/2012

- Einschlusskriterien:**  
Stationäre Herz-Kreislauf-Patienten mit einer Stenose von  $\geq 50\%$  einer der Hauptkoronararterien  
Deutsche Kaukasier,  $\geq 18$  Jahre,  $\geq 4$  Zähne
- Ausschlusskriterien:**  
Parodontaltherapie innerhalb den letzten 6 Monaten,  
Antibiotikatherapie innerhalb der letzten 3 Monate,  
Schwangerschaft
- Klinische Untersuchung:**  
Anamnese  $\rightarrow$  Alter, Geschlecht, Rauchen, Medikation, Erkrankungen  
Plaquesindex nach Silness und Loe, Blutungsindex nach Ainamo und Bay  
Mittelwerte für ST und CAL,  
Parodontitis falls: approximaler CAL  $\geq 3$ mm in  $\geq 2$  nicht benachbarten Zähne  
 $\rightarrow$  Schwere Parodontitis: approximaler CAL  $\geq 5$ mm bei  $\geq 30\%$  der Zähne

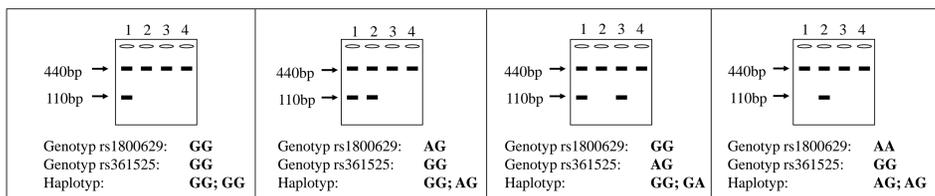


## Genetische Untersuchungen

DNA-Isolation mit Hilfe des blood extraction kit (Qiagen, Hilden, Germany)

Die Genotyp- und Haplotypanalyse der TNF $\alpha$ -SNPs erfolgte mittels "CYTOKINE Genotyping array CTS-PCR-SSP Tray kits" der "Collaborative Transplant Study", Department of Transplantation Immunology of the University Clinic of Heidelberg.

Schematische Darstellung der beobachteten Fragmentmuster

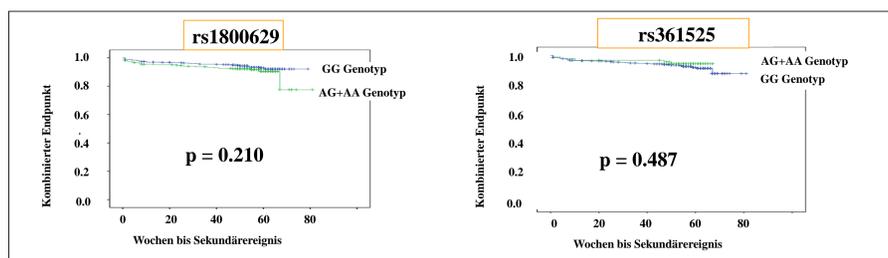


## Ergebnisse und Diskussion

### Klinische Charakterisierung der Herz-Kreislaufpatienten

Herz-Kreislaufpatienten	mit Sekundärereignis n=873	ohne Sekundärereignis n=68	p-value
Alter in Jahre (MW $\pm$ SD)	66.7 $\pm$ 11.0	67.9 $\pm$ 11.2	0.412
Weibl. Geschlecht (%)	29.4	25.8	0.606
Raucher (%)	12.3	11.8	1.000
Schwere Parodontitis (%)	47.0	57.4	0.127
Plaquesindex (MW $\pm$ SD)	1.04 $\pm$ 0.8	1.29 $\pm$ 0.7	0.001
Blutungsindex (MW $\pm$ SD)	9.5 $\pm$ 13.8	11.6 $\pm$ 15.8	0.211
Sondiertiefe in mm (MW $\pm$ SD)	3.5 $\pm$ 0.9	3.7 $\pm$ 1.0	0.190
Klinischer Attachmentverlust (mm)	5.5 $\pm$ 1.3	3.3 $\pm$ 0.7	0.098
Diabetes mellitus (%)	33.3	45.6	0.055

### Überlebensanalysen: Kaplan-Meier-Plot und Log-rank-Test



### Multivariate Überlebensanalysen: Cox-Regression

Cox-Regression (schrittweise vorwärts) für das Eintreten eines kardiovaskulären Sekundärereignis (Myokardinfarkt, Schlaganfall/TIA, kardialer Tod) in Abhängigkeit der Kofaktoren Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Diabetes mellitus, Vorliegen einer schweren Parodontitis und die

**Genotypen der TNF- $\alpha$  SNPs rs1800629 und rs361525.**

Variable	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p-Wert	Hazard Ratio	95%-Konfidenz Intervall
Diabetes mell.	0.50	0.25	0.044	1.64	1.02-2.65
SNP rs1800629			0.247		
SNP rs361525			0.490		
Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Parodontitis $\rightarrow$ nicht signifikant					

## Schlussfolgerungen

Genetische Varianten im TNF $\alpha$ -Gen (c.-308G>A, rs1800629 und c.-238G>A, rs361525) können nicht als prognostische Indikatoren für die Beurteilung eines kardiovaskulären Risikos ein Jahr nach Initialereignis herangezogen werden.

