

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Schutzfaktor HDL-Cholesterin und kardiovaskuläres Risiko

Paulweber B

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2004; 11

(7-8), 333-334

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Schutzfaktor HDL-Cholesterin und kardiovaskuläres Risiko

B. Paulweber

■ Einleitung

Die antiatherogene und vasoprotektive Wirkung von HDL-Cholesterin ist durch Studien vielfach belegt. HDL spielt eine zentrale Rolle im reversen Cholesterintransport. Außerdem hat es direkte antiatherogene Wirkungen. Es wirkt antiinflammatorisch, antiproliferativ, verbessert die Endothelfunktion und hemmt die Oxidation Apolipoprotein-B-hältiger, pro-atherogener Lipoproteine. Effiziente therapeutische Strategien zur kardiovaskulären Risikoreduktion dürfen die Bedeutung der HDL-Steigerung nicht außer acht lassen. Die gezielte Steigerung des HDL-Cholesterins stellt eine wertvolle therapeutische Möglichkeit dar, um die kardiovaskuläre Ereignisrate bei Risikopatienten weiter senken zu können, als dies mit einer Statinmonotherapie möglich ist. Eine neue Formulierung von Niacin (Niaspan, ein extended release-Niacinpräparat) wird in diesem Zusammenhang in Zukunft eine wichtige Rolle spielen.

Ein niedriger HDL-Cholesterinspiegel ist heute als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor gut etabliert und durch zahlreiche Beobachtungs- und Interventionsstudien belegt. Unter anderem hat die Münster Heart Study (PROCAM) diese Korrelation klar gezeigt: Bei Männern im Alter zwischen 40 und 65 Jahren mit einem HDL-Cholesterinwert unter 35 ml/dl lag die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse im Beobachtungszeitraum von 6 Jahren bei 110 pro 1000. Im Vergleich dazu lag bei Männern, deren HDL-Cholesterinwert über 55 ml/dl lag, die Ereignisrate bei nur 21 pro 1000. Als besonders hoch erwies sich die KHK-Inzidenz bei jenen Patienten, die zugleich eine Hypertriglyzeridämie und niedrige HDL-Spiegel, also charakteristische Stigmata des metabolischen Syndroms, aufwiesen [1].

Durch die Senkung des LDL-Cholesterins um 30–40 % ist eine Senkung der kardiovaskulären Ereignisrate um etwa ein Drittel möglich. Dies haben zahlreiche Statinstudien klar gezeigt [2]. Die Ergebnisse aktueller Studien (REVERSAL [3], PROVE-IT [4]) legen nahe, daß durch eine stärkere LDL-Cholesterinsenkung eine ausgeprägtere Risikoreduktion (bis etwa 50 %) erreichbar ist. Doch offenbar ist die LDL-Senkung nicht alles. Ein großer Teil der kardiovaskulären Ereignisse kann auch dadurch nicht verhindert werden. Deshalb müssen Strategien, die auf eine weitere Risikoreduktion abzielen, eine Steigerung des antiatherogenen HDL-Cholesterins mit einschließen.

■ Antiatherogene Effekte von HDL

Ein erniedrigtes HDL-Cholesterin stellt eine wesentliche Komponente der sogenannten atherogenen Dyslipidämie dar, die zu den zentralen Störungen des metabolischen Syndroms zählt [5]. Neben dem erniedrigten HDL-C ist sie charakterisiert durch erhöhte Triglyzeride, eine Prädominanz von kleinen, dichten LDL-Partikeln („small-dense LDL“) und eine verstärkte postprandiale Lipämie. Kleine, dichte LDL-Partikel sind deshalb besonders atherogen, weil sie leichter in den

subendothelialen Raum eindringen können, eine höhere Affinität zu Proteoglykanen der subendothelialen Matrix aufweisen, eine erhöhte Suszeptibilität für oxidative Veränderungen haben, eine höhere Affinität zu Rezeptoren an Makrophagen und eine geringere Affinität zum LDL-Rezeptor besitzen. Aufgrund des verzögerten Katabolismus triglyzeridreicher Lipoproteine kommt es beim metabolischen Syndrom zu einem verstärkten Austausch von Lipidkomponenten zwischen triglyzeridreichen (VLDL und VLDL-Remnants) und cholesterinreichen (HDL und LDL) Lipoproteinen. Dieser Austausch wird katalysiert durch das sog. Cholesterinester-Transferprotein (CETP). TG-reiche Lipoproteine bekommen dadurch einen höheren Gehalt an Cholesterinestern und werden damit atherogener, während HDL- und LDL-Partikel TG-reicher werden. Durch die Wirkung der hepatischen Lipase werden TG dieser Partikel in der Folge hydrolysiert und es entstehen kleine, dichte LDL- und HDL-Partikel.

Ein niedriges HDL-C ist damit ein wichtiger Marker für eine äußerst atherogene metabolische Situation. Doch neben dieser Markerfunktion darf nicht übersehen werden, daß HDL-Partikel auch direkte antiatherogene Eigenschaften besitzen (Abb. 1). Sie wirken antiinflammatorisch, antioxidativ, antiproliferativ und verbessern die Endothelfunktion, besonders durch eine Steigerung der Synthese von NO durch Endothelzellen. Ein hohes HDL-Cholesterin inhibiert also auf mehreren Wegen die Atherogenese [6].

Neben den erwähnten direkten antiatherogenen Effekten spielt HDL-C eine zentrale Rolle im reversen Cholesterintransport, das heißt dem Rücktransport von Cholesterin aus peripheren Zellen (besonders aus der Gefäßwand) zurück zur Leber. In den letzten Jahren wurden einige essentielle Proteine dieses Systems identifiziert, wie ABCA1 und SRB1, deren Kenntnis dazu beiträgt, das komplexe System des Cholesterinrücktransports vom peripheren Gewebe und der Gefäßwand zur Leber besser zu verstehen.

■ Klinischer Benefit der HDL-Steigerung mit Fibraten

Die geschilderten Zusammenhänge machen deutlich, daß eine therapeutische Intervention, die ausschließlich auf eine LDL-Senkung abzielt, nicht ausreicht, um eine optimale Hemmung der Atheroskleroseprogression zu erzielen. Um dies zu erreichen, ist eine gleichzeitige Triglyzeridsenkung und eine Steigerung des HDL-C erforderlich. Eindrucksvoll hat dies etwa die VA-HIT-Studie (Veterans Affairs HDL Intervention Trial) gezeigt, bei der die KHK-Eignisrate durch Therapie mit Gemfibrozil signifikant gesenkt wurde [7]. Eine HDL-C-Steigerung um 6 % war mit einer Risikoreduktion um 12 % verbunden. Das LDL-C wurde durch die Fibrattherapie nicht verändert. Insgesamt konnten in dieser Studie allerdings nur etwa 20 % des Benefits der Fibrattherapie durch die beobachteten Veränderungen im Lipidprofil erklärt werden.

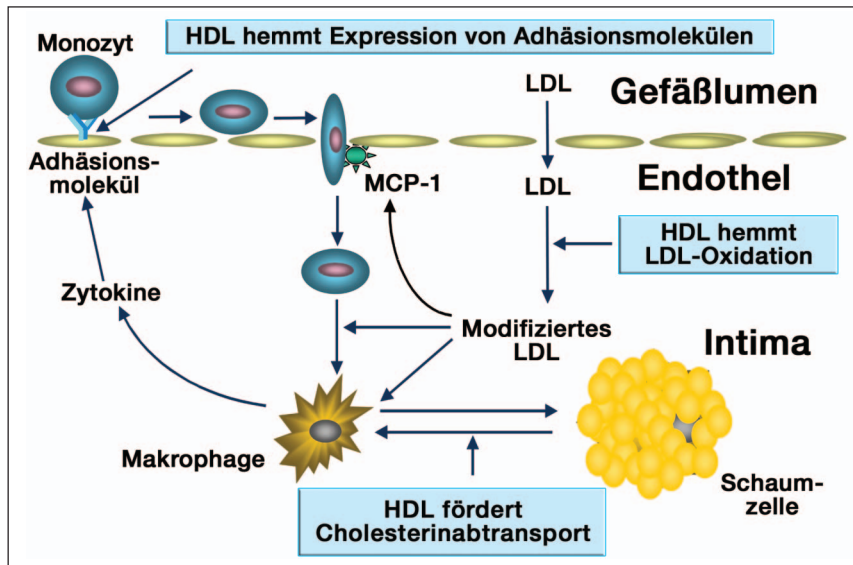


Abbildung 1: Atherosklerosehemmung durch HDLs

In der Helsinki Heart Study, einer Studie der Primärprävention, bewirkte die Gemfibrozil-Gabe eine Senkung des Triglyceridspiegels um 35 % [8]. Die Steigerung des HDL-Cholesterins fiel mit 8 % relativ bescheiden aus, dennoch führte auch in dieser Studie die Fibrattherapie zu einer ausgeprägten Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Nähere Analysen ergaben, daß vor allem der Anstieg des HDL-Cholesterins für diese Senkung verantwortlich war. Unabhängig von anderen Lipidparametern war eine Zunahme der HDL-Konzentration um 1 % mit einer Senkung des Risikos für koronare Ereignisse um 3 % assoziiert. Patienten mit der atherogenen Dyslipidämie (erhöhte TG und niedriges HDL-C) profitierten in besonderem Maß von der Therapie mit Gemfibrozil [9].

■ Suche nach effizienteren Methoden der HDL-Steigerung

Um eine effizientere Kardioprotektion zu erreichen, wird es künftig darum gehen, noch zielgerichtete Methoden zu finden, um das HDL zu steigern, wobei hier vielversprechende alte Studienergebnisse vorliegen. Das Coronary Drugs Project etwa, in dem in den 1970er Jahren fünf lipidsenkende Substanzen verglichen wurden, hat eine signifikante Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Niacin-Einnahme gezeigt [10]. Nach 6 Jahren konnte in der Niacin-Gruppe eine signifikante Senkung der Inzidenz nichttödlicher Myokardinfarkte nachgewiesen werden. Nach 15 Jahren konnte in diesem Behandlungsarm sogar eine signifikante Reduktion der Gesamt mortalität um 11 % beobachtet werden [11].

■ Neuformulierung von Niacin in Aussicht

In der kürzlich publizierten HATS-Studie (HDL Atherosclerosis Treatment Study), einer 3jährigen Studie mit angiographischen Endpunkten, war der Benefit einer kombinierten Therapie mit Simvastatin und Niacin größer als erwartet [12]. Mit dieser Therapie wurde nämlich eine Risikoreduktion erreicht, die zwischen 60 und 90 % lag. Das LDL-Cholesterin wurde in dieser Studie um 42 % gesenkt, während eine Steigerung des HDL-Cholesterins um 26 % erzielt wurde. Durch die

beobachtete LDL-C-Senkung alleine hätte man sich eine Risikoreduktion in der Größenordnung von nur etwa 40 % erwartet. Die deutlich höhere Risikoreduktion, die in der Studie beobachtet wurde, ist zum Teil sicher durch die ausgeprägte Steigerung des HDL-C zu erklären.

Die Therapie mit kurz wirksamen Niacin-Präparaten („immediate release“) konnte sich bisher allerdings durch unangenehme Nebenwirkungen, besonders die erhöhte Flush-Neigung, nicht durchsetzen. Der Einsatz sehr lang wirksamer Niacin-Präparate („sustained release“) war durch die beobachtete Lebertoxizität limitiert. Mit einer Neuformulierung von Niacin (Niaspan, ein „extended release“-Präparat) konnte eine Galenik gefunden werden, die zu einer deutlichen Reduktion der Flush-

Neigung führt und die auch keine Lebertoxizität aufweist [13]. Mit diesem Medikament, das in naher Zukunft auch in Österreich eingeführt werden soll, wird also bald ein neues Therapieprinzip zu Verfügung stehen, mit dem sich HDL-Werte in stärkerem Ausmaß steigern lassen, als dies mit bisherigen Substanzen möglich war.

Literatur:

1. Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Munster study. *Am J Cardiol* 1992; 70: 733–7.
2. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1423.
3. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–504.
4. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomised controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071–80.
5. Ginsberg HN, Stalenhoef AF. The metabolic syndrome: targeting dyslipidaemia to reduce coronary risk. *J Cardiovasc Risk* 2003; 10: 121–8.
6. Assmann G, Nofer JR. Atheroprotective effects of high-density lipoproteins. *Annu Rev Med* 2003; 54: 321–41.
7. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410–8.
8. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237–45.
9. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Manttari M, Heinonen OP, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992; 85: 37–45.
10. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975; 231: 360–81.
11. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1245–55.
12. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1583–92.
13. Bays HE, Dujovne CA, McGovern ME, White TE, Kashyap ML, Hutcheson AG, et al. Comparison of once-daily, niacin extended release/lovastatin with standard doses of atorvastatin and simvastatin (the Advicor Versus Other Cholesterol-Modulating Agents Trial Evaluation [ADVOCATE]). *Am J Cardiol* 2003; 91: 667–72.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Doz. Dr. med. Bernhard Paulweber
Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg
5020 Salzburg, Müllner Hauptstraße 48
E-Mail: b.paulweber@lks.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)