

Journal für
Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

**Der metabolische
Risikopatient - Neues zur
Therapie von Insulinresistenz
Hypertonie und Dyslipidämie.
Satellitensymposium anlässlich
der Jahrestagung der
Österreichischen
Kardiologischen Gesellschaft.
Salzburg, 3. Juni 2005.
Kurzfassung der Vorträge.**

**Neue Argumente und Strategien zur Behandlung
des HDL-Cholesterins**

Drexel H

*Journal für Kardiologie - Austrian Journal
of Cardiology 2005; 12 (Supplementum C)
12-14*

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

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

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

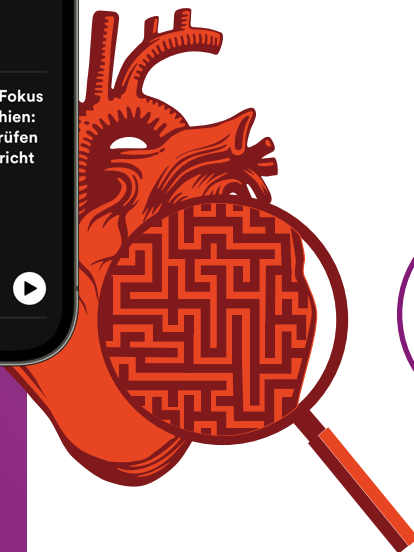


Der Podcast für Kardiolog*innen

MEIN KNIFFLIGSTER FALL

Fokus seltene Kardiomyopathien

Außergewöhnliche und spannende kardiologische Fälle aus dem klinischen Alltag erzählt und diskutiert von Expert*innen.



Jetzt anhören
& gleich folgen



www.pfi.sr/SKq

Pfizermed.at

Das Serviceportal für medizinische Fachkreise

www.pfizer.at

Pfizer Corporation Austria GmbH, Wien
PP-UNP-AUT-0503/02.2024



Neue Argumente und Strategien zur Behandlung des HDL-Cholesterins

H. Drexel

■ Epidemiologie

Daten aus der Framingham-Studie [1] zeigen, daß niedriges HDL-Cholesterin ein unabhängiger Prädiktor des KHK-Risikos ist (Abb. 1). Das Risiko von niedrigem HDL-Cholesterin ist insbesondere unabhängig von LDL-Cholesterin. Wie aus der Abbildung ersichtlich, ist gerade bei Patienten mit niedrigem LDL-Cholesterin das HDL-Cholesterin ein wesentlicher Prädiktor. Ebenso geht aus der Abbildung hervor, daß der epidemiologische Zusammenhang des KHK-Risikos mit niedrigem HDL steiler ist als jener mit erhöhtem LDL-Cholesterin.

■ Fokus HDL- und LDL-Cholesterin bei koronarangiographierten Patienten

Über die Koronarangiographie kann der Zusammenhang der Lipide mit der Atherosklerose direkter als mittels epidemiologischer Daten erforscht werden, weil Atherosklerose und Thrombose unterschieden werden können.

Da durch die heute weitverbreitete Statintherapie der Zusammenhang von Atherosklerose mit Lipiden verfälscht sein könnte, lohnt sich zuerst ein Blick auf koronarangiographische Befunde aus der Prä-Statins-Ära. Anfang der 1990er Jahre wurde es möglich, bei großen Populationen die HDL-Subfraktionen HDL₂ und HDL₃ mittels einer doppelten Fällungsmethode zu quantifizieren. HDL nehmen überschüssiges Cholesterin z. B. aus der Arterienwand auf und transportieren dieses zur Leber, wo das überschüssige Cholesterin aus der Zirkulation entfernt wird. Im Rahmen dieses Abtransportes wachsen HDL durch die Aufnahme des Cholesterins. Die „ausgewachsenen“ HDL werden HDL₂ genannt, die noch weniger cholesterintragenden HDL₃. HDL₂ zeigen eine stärkere Schwankung von Mensch zu Mensch als HDL₃. In einer ersten koronarangiographischen Studie an 102 Patienten

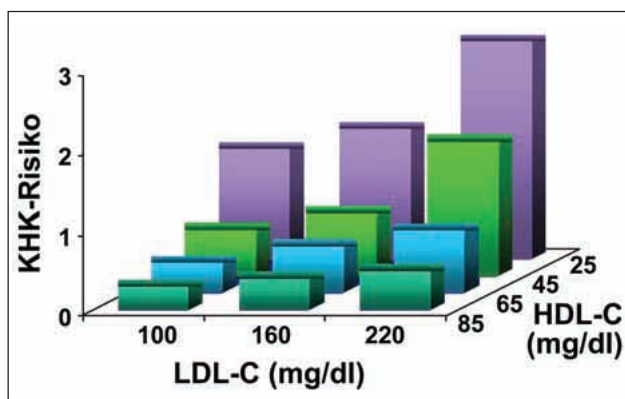


Abbildung 1: Die Framingham Studie (mod. nach [1])

konnte gezeigt werden, daß HDL₂ sehr stark invers mit dem Vorhandensein und dem Ausmaß der Koronarsklerose korrelieren [2], wobei das Ausmaß der Koronarsklerose als die Zahl an signifikanten (mehr als 50 %) Stenosen im gesamten Koronarbaum definiert ist. In einer größeren Studie [3] konnte dieser Befund erweitert werden: HDL₂ und HDL₃ sind ebenso wie die Triglyzeride und das LDL-Cholesterin unabhängige Prädiktoren für den Schweregrad der Koronarsklerose (Tab. 1). Es wird also deutlich, daß das System der HDL und Triglyzeride dreimal punktet (HDL₂, HDL₃ und Triglyzeride), während LDL nur einmal punktet. Diese Daten aus der Prä-Statins-Ära weisen also auf ein eher stärkeres Risiko in HDL als in LDL hin. Ein ganz ähnlicher Befund ließ sich auch bei angiographisch determinierter peripherer Verschlusskrankheit finden [4], wo gezeigt werden konnte, daß wiederum HDL₂, Triglyzeride und LDL mit der Atherosklerose eng korrelieren.

■ HDL und LDL bei Patienten mit Prädiabetes und Diabetes

In einer unlängst veröffentlichten Studie [5] wurde untersucht, welche Risikofaktoren bei Patienten mit Prädiabetes (Nüchternblutzucker 100–125 mg/dl) und manifestem Diabetes (Nüchternblutzucker \geq 126 mg/dl) vorliegen. Es zeigte sich, daß parallel zur Störung des Glukosestoffwechsels die Triglyzeride ansteigen und das HDL abnimmt. Parallel mit der Abnahme des HDL-Cholesterin nimmt auch der Durchmesser der LDL ab, sodaß die besonders atherogenen kleinen dichten LDL entstehen. In der gleichen Studie konnte dann gezeigt werden, daß der angiographisch gemessene Befall der Koronararterien signifikant mit HDL, nicht jedoch mit LDL korreliert. Außerdem konnte der besonders interessante Befund erhoben werden, daß über eine kurze Beobachtungszeit von nur 2,2 Jahren niedriges HDL-Cholesterin das Auftreten neuer kardiovaskulärer Erkrankungen voraussagte, während dies für LDL nicht zutraf. Da diese Studie seit 1999 durchgeführt wurde, war ein Anteil von über 33 % bereits mit Statinen behandelt. Die erhobenen Daten wurden daher für die Einnahme von Statinen adjustiert. Studien aus den USA [6, 7] bestä-

Tabelle 1: Prädiktoren für das Ausmaß der Koronarsklerose (Daten aus [3])

Faktor	β	SD	β /SD*
LDL-C	0,5371	0,192	2,79
HDL ₂ -C	-2,432	0,958	-2,54
HDL ₃ -C	-1,067	0,506	-2,11
TG	0,4899	0,176	2,79
Alter	0,0493	0,010	4,76
Weibl. Geschlecht	-1,124	0,284	-3,96

* $> 1,96$ bedeutet $p < 0,05$; $n = 500$

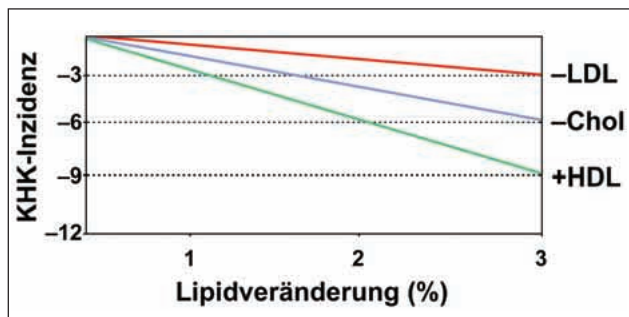


Abbildung 2: 1-2-3-Regel zur Vorhersage der KHK-Inzidenz

tigen die Befunde aus Österreich: Niedriges HDL und erhöhte Triglyzeride sind bei Koronarpatienten starke Prädiktoren für Atherosklerose. Insbesondere gilt dies auch für Frauen.

■ HDL oder LDL: Evidenz aus Interventionsstudien

Eine große Zahl von randomisierten und placebokontrollierten Studien haben bewiesen, daß durch Statine bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und bei Hochrisikopatienten in der Primärprävention die Inzidenz von Koronareignissen deutlich reduziert werden kann. Eine der größten Studien mit etwa 20.000 Patienten war die „Heart Protection Study“ [8]. Hier konnte gezeigt werden, daß das relative Risiko für vaskuläre Ereignisse um 24 % gesenkt werden kann. Dies bedeutet aber auch, daß 76 % des Risikos verbleiben. Daher könnte es eine gute zusätzliche Strategie sein, auch HDL zu steigern. Dies wurde in der VA-HIT [9] untersucht. Hier erhielten Patienten mit koronarer Herzkrankheit Gemfibrozil oder Placebo. Gemfibrozil ist jenes Fibrat, welches LDL praktisch unbeeinflusst läßt, aber HDL deutlich steigert und Triglyzeride senkt. Es konnte daher untersucht werden, ob bei konstantem LDL eine HDL-Intervention günstig ist. Die Studie bewies nach einem Follow-up von ca. 5 Jahren, daß die Inzidenz von Myokardinfarkten und der KHK-Tod sowie die Inzidenz von Schlaganfall und TIA signifikant reduziert wurden. Eine Nachanalyse ergab, daß dies besonders für Patienten mit Diabetes galt [10]. Auch aus anderen Fibratstudien (BECAIT und BIP) sind günstige Einflüsse durch HDL-Steigerung dokumentiert. Besonders eindrücklich sind die Befunde aus dem „Coronary Drug Project“ [11]. In dieser Studie wurde Nikotinsäure zur Steigerung des HDL verwendet und ebenfalls ein Langzeiteffekt zur Prävention der koronaren Herzkrankheit gezeigt. Besonders bemerkenswert ist, daß Nikotinsäure bevorzugt das besonders günstige HDL₂-Cholesterin steigert.

Aufgrund der Interventionsstudien mit Statinen und HDL-steigernden Medikamenten kann die sogenannte 1-2-3-Regel zur Vorhersage zur KHK-Inzidenz aufgestellt werden (Abb. 2): Pro Prozent Lipidveränderung ist die KHK-Inzidenz bei LDL-Cholesterin um 1 %, bei Gesamtcholesterin um 2 % und bei Anstieg des HDL-Cholesterins um 3 % senkbar.

■ HDL: der Mechanismus

HDL haben eine Fülle von atheroprotektiven Effekten, z. B. Cholesterinabtransport (Reverse Cholesterol Transport), anti-

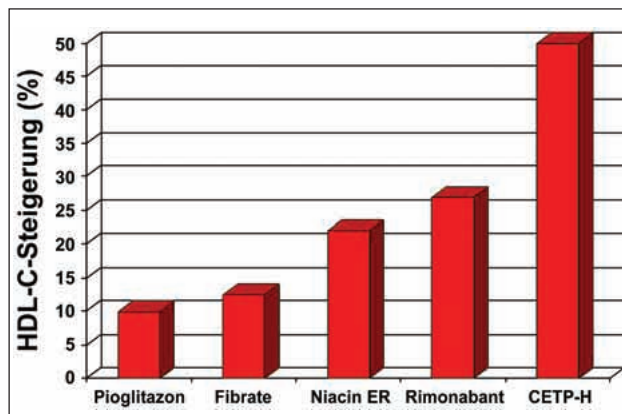


Abbildung 3: HDL-Therapie

oxidative sowie antiinflammatorische Wirkung, erhöhte NO-Produktion, Steigerung von Prostazyklin sowie Thrombozyteninhibition.

Beim reversen Cholesterin-Transport kann HDL aus dem Gewebe überschüssiges Cholesterin aufnehmen, dieses über Vermittlung der Lecitincholesterinacyltransferase (LCAT) verestern und damit in den Kern des Lipoproteins verlagern. HDL₃ entstehen, bei weiterer Cholesterinaufnahme HDL₂. Bei hoher Plasmatriglyzeridkonzentration entsteht aber ein Austausch der Fette zwischen HDL und Triglyzeridträgern über das Cholesterinestertransferprotein (CETP). Dadurch werden HDL nun nicht nur mit Cholesterin, sondern fälschlicherweise auch mit Triglyzeriden beladen. Im Austausch dazu verlieren sie Cholesterinester, diese Cholesterinester sind dann nicht mehr im Abtransport unterwegs, sondern gelangen über die triglyzeridreichen Lipoproteine wieder in die Arterienwand. Triglyzeridhaltige HDL werden über die hepatische Lipase verkleinert und können dann Cholesterin nur mehr in beschränktem Maße aufnehmen. Daher ist ein erhöhter Triglyzeridspiegel schlecht für HDL und daher sind die oben beschriebenen epidemiologischen Zusammenhänge gut erklärbar.

Es ist nun für die Zukunft ganz wesentlich, auch das HDL zu berücksichtigen, um atherosklerotische Ereignisse zu verhindern. Insbesondere scheint dies bei Patienten mit bereits bestehender Atherosklerose ein lohnender Ansatz zu sein. Daher werden derzeit neue Medikamente entwickelt, welche HDL noch stärker steigern können als die Fibrate (Abb. 3). Nikotinsäure ist in einer neuen galenischen Formulierung erhältlich (Niaspan®), welches das HDL etwa doppelt so stark steigert als Fibrate. Im etwa gleichem Ausmaß steigert der Cannabiszeptron-Agonist Rimonabant HDL. Besondere Hoffnung wird in die Hemmer des CETP gesetzt, welche HDL bis zu 50 % steigern können.

Literatur:

- Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977; 62: 707-14.
- Drexel H, Amann FW, Rentsch K, Neuenchwander C, Luethy A, Khan SI, Follath F. Relation of the level of HDL subfractions to the presence and extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 70: 436-40.
- Drexel H, Amann FW, Beran J, Rentsch K, Candinas R, Muntwyler J, Luethy A, Gasser T, Follath F. Plasma triglycerides and three lipoprotein cholesterol fractions are independent predictors of the extent of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1994; 90: 2230-5.
- Drexel H, Steurer J, Muntwyler J, Meienberg S, Schmid HR, Schneider E, Grochenig E, Amann FW. Predictors of the presence and extent of peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1996; 94: 11199-11205.

5. Drexel H, Aczel S, Marte T, Benzer W, Langer P, Moll W, Saely CH. Is atherosclerosis in diabetes and impaired fasting glucose driven by elevated LDL cholesterol or by decreased HDL cholesterol? *Diabetes Care* 2005; 28: 101–7.
6. Genest J Jr, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner JL, Silberman SR, Anderson KM, Wilson PW, Salem DN, Schaefer EJ. Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-I and B and lipoprotein (a) abnormalities in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 792–802.
7. Bass KM, Newschaffer CJ, Klag MJ, Bush TL. Plasma lipoprotein levels as predictors of cardiovascular death in women. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2209–16.
8. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
9. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J. 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.
10. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson DB, Elam MB, Schaefer EJ, Faas FH, Anderson JW. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002; 162: 2597–604.
11. Canner PL, Furberg CD, Terrin ML, McGovern ME. Benefits of niacin by glycemic status in patients with healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). *Am J Cardiol* 2005; 95: 254–7.

Korrespondenzadresse:

*Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Heinz Drexel
Universitäres Landeskrankenhaus Feldkirch
Abt. f. Innere Medizin u. Inst. f. vaskuläre Forschung (VIVIT)
A-6800 Feldkirch, Carinagasse 47
E-Mail: vivit@lkhf.at*

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)