

HDL-Cholesterin bei Atherosklerose – zu wenig des Guten

Lukas Spieker, Frank Ruschitzka, Thomas F. Lüscher, Georg Noll



Atherosklerotische Erkrankungen gehören zu den weltweit häufigsten Todesursachen [1]. Erhöhte Cholesterinspiegel stellen einen wichtigen Risikofaktor für die Entstehung der Atherosklerose dar. Gegenwärtige therapeutische Strategien, die auf die Senkung des LDL-Cholesterins fokussieren, erreichen beeindruckende Erfolge in der Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Dies gilt für Patienten mit erhöhtem Cholesterin, aber auch für Leute mit normalem Cholesterinspiegel (Abb. 1).

Im Gegensatz dazu übt HDL-Cholesterin protektive Wirkungen aus. Tiefe HDL-Spiegel sind ein Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit bei jungen Patienten (Abb. 2) [2, 3]. Ein Anstieg des HDL-Cholesterins um nur 10 mg/dl (0,26 mmol/l) senkt das Myokardinfarkt-Risiko um 30% [4]. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind vielfältig, hat HDL doch neben der Rolle im Lipidtransport zusätzliche anti-entzündliche, pro-fibrinolytische und antioxidative Eigenschaften [5]. Dieser Übersichtsartikel beleuchtet die Rolle von HDL-Cholesterin bei der Prävention atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen.

Kardiologie, Herzkreislaufzentrum, UniversitätsSpital Zürich

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Georg Noll
Kardiologie, Herzkreislaufzentrum
UniversitätsSpital
CH-8091 Zürich

karnog@usz.unizh.ch

Abbildung 1.

Mit der Senkung des LDL-Cholesterins werden beeindruckende Erfolge in der Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität erzielt. Dies gilt für den Einsatz von Statinen bei Patienten mit erhöhtem und auch normalem Cholesterinspiegel. 4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study; AFCAPS/TexCAPS: Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study; ASCOT: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid-Lowering Arm; CARE: Cholesterol and Recurrent Events; HPS: Heart Protection Study; LIPID: Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease; MIRACL: Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering; WOSCOPS: West of Scotland Coronary Prevention Study.

Dyslipidämie und die Entwicklung atherosklerotischer Plaques

Erhöhte LDL-Cholesterinspiegel sind ein Risiko für atherosklerotische Gefässerkrankungen [6, 7]. Oxidativ verändertes LDL akkumuliert in der Gefässwand, was zur Chemotaxis von Entzündungszellen wie Monozyten führt. Diese adhären über Adhäsionsmoleküle am Endothel und migrieren in die Gefässwand, wo sie Cholesterin phagozytieren und zu Schaumzellen werden (Abb. 3).

Reverser Cholesterintransport

Der reverse Cholesterintransport bezeichnet den Abtransport von Cholesterin aus dem peripheren Gewebe zur Leber mit nachfolgender Exkretion in die Galle und den Darm. Der Prozess wird von HDL vermittelt, dessen Trägerprotein Apolipoprotein (apo) A-I ist (Abb. 4). Die Infusion von apoA-I führt bei gesunden Probanden zu einem vermehrten reversen Cholesterintransport mit vermehrter biliärer Cholesterin-Exkretion [8]; tierexperimentell führt die Erhöhung von apoA-I sogar zu einer Reduktion atherosklerotischer Läsionen [9–12]. Der zelluläre Cholesterinefflux wird durch das «ATP-binding cassette transporter protein 1» (ABCA1) vermittelt, dessen Expression durch Sterole und «liver-X/retinoid-X receptor» (LXR/RXR) reguliert wird. Die «ATP-binding cas-

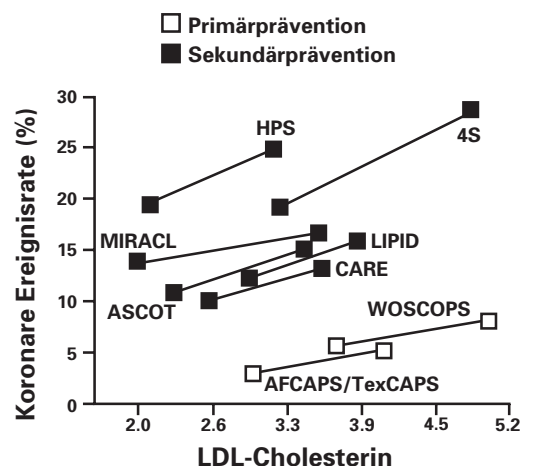


Abbildung 2.

Tiefe HDL-Cholesterinspiegel sind ein Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit. Junge Patienten (mittleres Alter 50 Jahre) mit angiographisch dokumentierter koronarer Atherosklerose zeigen tiefere HDL-Spiegel als gesunde Kontrollpersonen auf, während die LDL-Spiegel sich nicht unterscheiden. Modifiziert nach Genest et al. [3].

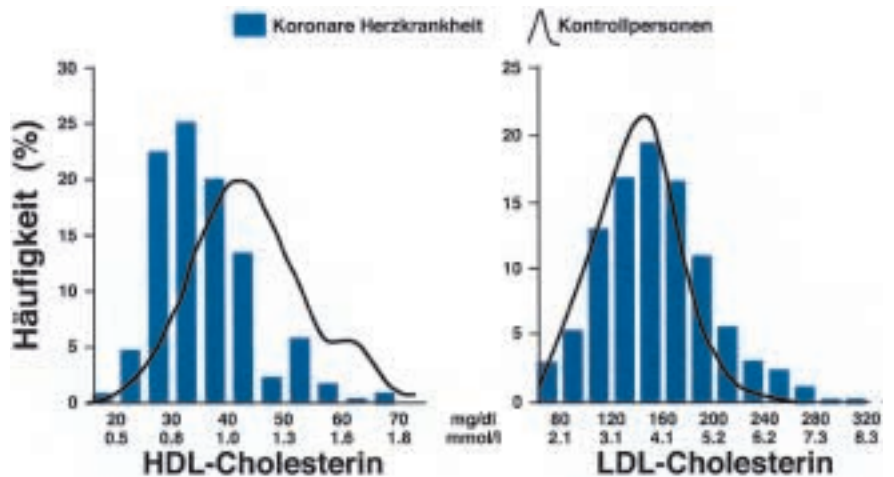
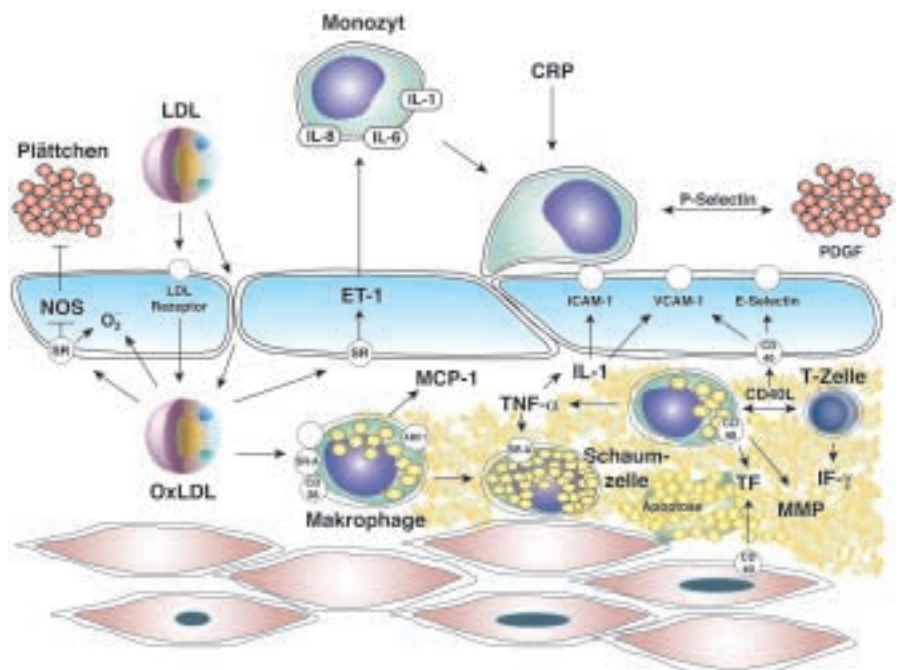


Abbildung 3.

Leukozyten docken über Adhäsionsmoleküle an vaskulären Endothelzellen an und migrieren dann nach subendothelial, wo sie als Schaumzellen akkumulieren und teilweise der Apoptose untergehen. Die zugrundegegangenen Zellen formen die atherosklerotische Plaque, die von einer fibrotischen Kappe von variabler Dicke bedeckt wird. Das Gefässendothel produziert ein breites Spektrum an vasoaktiven Substanzen wie Stickstoffmonoxid (NO) und Endothelin-1 (ET-1).
 All: Angiotensin II; AT₁: Angiotensin-Rezeptor; B₂: Bradykinin-Rezeptor; Bk: Bradykinin; COX: Cyclooxygenase; CRP: C-reaktives Protein; eNOS: endotheliale Stickstoffmonoxid(NO)-Synthase; ET: Endothelin; IL: Interleukin; LDL-R: LDL-Rezeptor; MCP-1: Monocyte Chemoattractic Protein; MMP: Matrix-Metalloproteinasen; NO: Stickstoffmonoxid; PDGF: Platelet-Derived Growth Factor; SR: Scavenger-Rezeptor; Thr: Thrombin; T: Thrombin-Rezeptor; TXA₂: Thromboxan; TX: Thromboxan-Rezeptor.



sette» (ABC) Transporterprotein Superfamilie beinhaltet Membranproteine, die eine Vielzahl von Substraten transportieren, darunter metabolische Produkte, Lipide und Sterole, sowie Medikamente.
 Cholesterin wird von so genannten «nascent» HDL-Partikeln (Prä-β₁-HDL) aufgenommen, die von Hepatozyten und Intestinalzellen produziert werden. Durch die weitere Aufnahme von Cholesterin bilden sich grössere HDL₂-Partikel. Die Esterifizierung durch die Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT) führt zur Bildung sphärischer β₃-HDL-Partikel, die noch mehr Cholesterin aufnehmen. Das Enzym Cholesterylester-Transferprotein (CETP) tauscht Cholesterylester gegen Triglyzeride aus, wodurch kleinere HDL₃-Partikel und lipidfreies apoA-I entsteht (Abb. 4). Letztere werden

durch zelluläre Phospholipide und Cholesterin wieder zu Präβ₁-HDL-Partikeln. Cholesterylester aus HDL werden über den LDL-Rezeptor-Weg aus dem Kreislauf entfernt. Die hepatische HDL-Aufnahme wird vom Scavenger-Rezeptor (SR)-BI vermittelt (Abb. 4).
 Die Expression von SR-BI, ABCA1 und CETP, nicht aber von apoA-I, wird von Sterolen reguliert. Ausserdem ist der «peroxisome-proliferator»-aktivierte Rezeptor-(PPAR) ein wichtiger Regulator der SR-BI und apoA-I- und apoA-II-Expression.

Endotheliale Dysfunktion bei Atherosklerose

Stickstoffmonoxid (NO) verhindert die Leukozytenadhäsion und -migration in die arterielle Gefässwand. Daneben hemmt es die Proliferation glatter Gefässmuskelzellen und wirkt antithrombotisch [13–18]. NO wird durch das endotheliale Enzym NO-Synthase (eNOS) synthetisiert und durch die Scherkräfte des fließenden Blutes freigesetzt [19–25], was zur Vasodilatation führt (Abb. 3) [22]. Oxidiertes LDL-Cholesterin vermindert die Bioverfügbarkeit von NO. Patienten mit klinisch manifester Atherosklerose weisen eine verminderte eNOS-Expression und NO-Bioverfügbarkeit auf [28]. Die NO-abhängige Vasodilatation korreliert mit der Intima-Media-Dicke in den Karotiden und ist ein prognostischer Parameter [29, 30]. Im Gegensatz zu NO sind bei Patienten mit Atherosklerose die Blut- und Gewebespiegel von Endothelin-1 (ET-1) erhöht [31, 32]. ET-1 wirkt als Gegenspieler von NO, indem es vasoconstringiert und zur vaskulären und myokardialen Hypertrophie führt (Abb. 3) [33–38]. Letztere sind prognostisch negative Parameter der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität [39–41]. ET-1 stimuliert die Freisetzung entzündlicher Mediatoren wie Interleukin (IL)-1, IL-6 und IL-8 (Abb. 3). Dadurch werden die antientzündlichen Wirkungen von NO antagonisiert. NO selber spielt bei systemischen inflammatorischen Syndromen eine wichtige Rolle, wobei das induzierbare Isoenzym der NO-Synthase (iNOS) hochreguliert wird.

Interaktionen zwischen HDL, Gefässendothel und Blutplättchen

Die Wahrung der Balance zwischen Blutfluss und Thrombusformation ist eine Hauptaufgabe des Gefässendothels. Die Adhäsion von Plättchen an der durch eine Gefässverletzung exponierten Basalmembran wird vor allem durch von Willebrand Faktor (vWF) und den Glykoprotein(GP)-Ib α -Rezeptor vermittelt. Die Aktivierung von Plättchen durch Thrombin, Adenosindiphosphate (ADP), Thromboxan A₂ (TXA₂) und Adrenalin steht unter Kontrolle von endotheliale Stickstoffmonoxid (NO) und Prostacyclin (PGI₂). Thrombin stimuliert Plättchen zur TXA₂-Freisetzung, wodurch eine starke Vasoconstriktion erfolgt, der von NO und PGI₂ entgegengewirkt wird [42, 43].

Durch die von Fibrin über GpIIb-IIIa vermittelte Plättchenaggregation kommt es zur Hämostase. Die Aktivierung der Gerinnungskaskade mit resultierender Konversion von Fibrinogen zu Fibrin durch Thrombin wird von «tissue factor» (TF) stimuliert. TF ist im Blut und vor allem in atherosklerotischen Plaques in grosser Menge vorhanden.

Bei Patienten mit Hypercholesterinämie normalisiert die intravenöse Infusion von HDL die gestörte Endothelfunktion innert Stunden, indem die NO-Bioverfügbarkeit gesteigert wird [44, 45]. Dies ist zur Verhinderung von arteriellen Thrombosen von grosser Wichtigkeit, da das Endothel kontinuierlich NO freisetzt, das antithrombotisch wirkt. In der Tat beeinflusst der HDL-Spiegel die Thrombogenizität [46, 47]. Die antikoagulatorische Wirkung von Protein S und C wird verstärkt [48]. Daneben fördert HDL die Fibrinolyse [49].

Entzündung und Atherosklerose

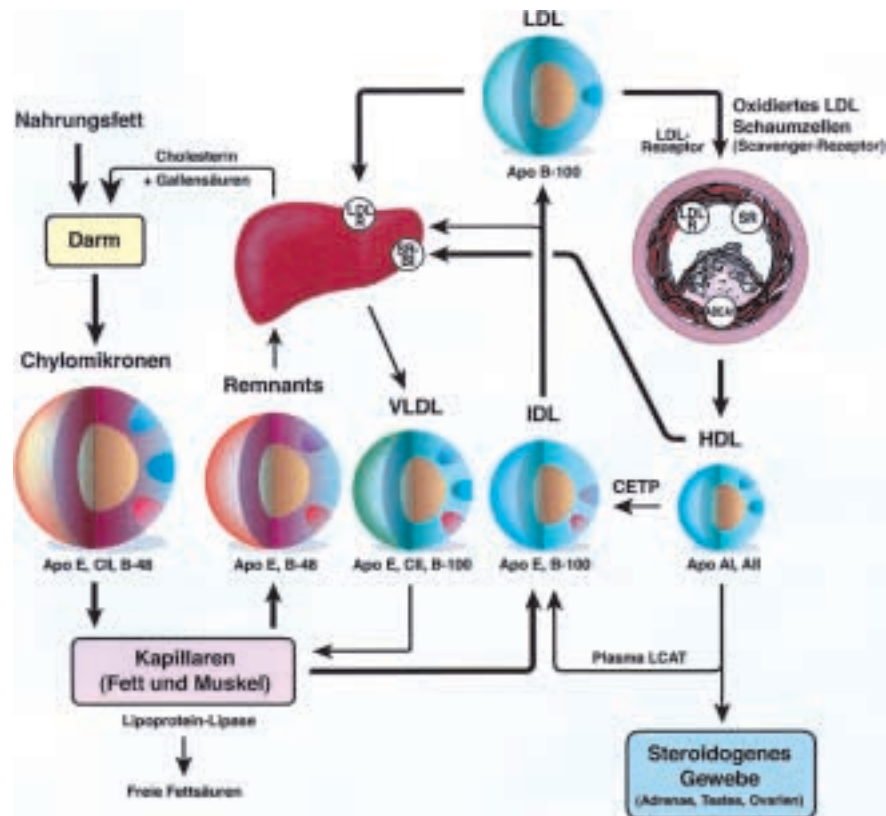
Die zirkulierenden Spiegel des C-reaktiven Proteins (CRP) – eines mit einem hochsensitiven Assay gemessenen Akutphasen-Proteins – korrelieren mit der Prognose von Patienten mit akutem Koronarsyndrom [50, 51]. CRP ist auch ein prognostischer Marker bei stabiler Angina pectoris und – noch erstaunlicher – auch bei Gesunden [52, 53]. Andere Entzündungsproteine, wie Interleukin(IL)-6 und IL-18, sowie Serum-Amyloid A sind weitere prognostische Marker bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis führt die Blockade entzündlicher Wege mit Infliximab, einem gegen Tumor-Nekrose-Faktor (TNF- α) gerichteten Antikörper, zu einer Verbesserung der Endothelfunktion [54]. Dies ist besonders interessant, da Patienten mit rheumatoider Arthritis eine sehr hohe kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität aufweisen.

In der Tat bestimmt die Entzündungsaktivität in der atherosklerotischen Plaque das Risiko für eine Plaqueruptur mit folgender Koronarthrombose mit Gefässokklusion [55, 56]. Eine dünne Plaque-Kappe bei hoher inflammatorischer Aktivität von Metalloproteinasen ist zur Ruptur prädestiniert. Dadurch kommt es zur Plättchenadhäsion und -aggregation mit thrombotischem Verschluss der Koronararterie als Grundlage des klinischen Spektrums eines akuten Koronarsyndroms. Im Gegensatz dazu stabilisiert eine dicke fibrotische Kappe – bestehend aus glatten Gefässmuskelzellen, Bindegewebe und nur wenig entzündlichen Zellen – die lipidhaltige Plaque und schützt sie vor der Exposition gegenüber dem Blut.

Cholesterin führt zur Freisetzung entzündlicher Mediatoren wie CRP. Zusammen mit IL-1, IL-6, IL-18 und TNF- α fördert CRP die Expression von Adhäsionsmolekülen wie ICAM-1 und E-Selectin auf Endothelzellen (Abb. 3). Die NO-Bioverfügbarkeit wird reduziert, wodurch wiederum die Expression der Adhäsionsmoleküle gefördert wird. Adhäsionsmoleküle sind für das Andocken von Monozyten am Endothel mit folgender Migration in die Gefässwand notwendig. Dort akkumulieren diese

Abbildung 4.

Die Rolle der Lipide beim reversen Cholesterintransport. Cholesterin wird von HDL-Partikeln aufgenommen. Die Cholesterin-Esterifizierung durch die Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT) formt sphärische β_3 -HDL-Partikel, die mehr Cholesterin aufnehmen. Das Enzym Cholesterylester-Transferprotein (CETP) tauscht akkumulierte Cholesterinester gegen Triglyzeride aus. Cholesterinester aus HDL werden über LDL-Rezeptoren aus dem Kreislauf ausgeschieden. Die Aufnahme von HDL-Cholesterin in der Leber erfolgt über den Scavenger-Rezeptor (SR)-BI. LDL-R: LDL-Rezeptor; SR: Scavenger-Rezeptor.



Zellen nach Aufnahme von Cholesterin als Schaumzellen (Abb. 3). Da CRP auch die Expression von «tissue factor» (TF) in Monozyten stimuliert, ist es nicht verwunderlich, dass erhöhte CRP-Spiegel bei Patienten mit akuter oder chronischer koronarer Herzkrankheit mit einer schlechteren Prognose verbunden sind [50, 51]. Ein potentiell interessantes neues Konzept in der Therapie der Atherosklerose ist die selektive Hemmung der Cyclooxygenase (COX)-2, die zur CRP-Senkung führt und die Endothelfunktion verbessert [57]. Grosse klinische Studien zur Erforschung dieses Konzeptes stehen vor ihrem Beginn.

Ein weiterer interessanter Entzündungsweg ist das Zelloberflächen-Protein CD40L, ein Mitglied der TNF-Familie, das von vielen Gefässzellen exprimiert wird. CD40L stimuliert ebenfalls die Expression von Adhäsionsmolekülen und Interleukinen, sowie von «monocyte-chemotactic-protein-1» (MCP-1), das weitere Monozyten anlockt (Abb. 3) [58]. Daneben wird über die Expression von «tissue factor» in Monozyten und Gefässmuskelzellen ein prothrombotisches Umfeld geschaffen [59–61]. CD40L wiederum wird durch die Fibrin-Verknüpfung von GpIIb/IIIa-Rezeptoren auf Plättchen hochreguliert [62]. Patienten mit Hypercholesterinämie weisen erhöhte CD40L-Spiegel auf [63, 64], ebenso Patienten mit akutem Koronarsyndrom [65]. In der Tat ist CD40L ein

prognostisch wichtiger Marker beim akuten Koronarsyndrom. Die Blockierung des CD40L-Weges bewirkt tierexperimentell eine verminderte Progression der Atherosklerose [9].

HDL als Entzündungshemmer

Der HDL-Cholesterinspiegel korreliert umgekehrt mit der koronaren Endothelfunktion [45]. Patienten mit erhöhten entzündlichen Markern und tiefem HDL weisen eine weitaus stärkere Endotheldysfunktion und mehr Adhäsionsmoleküle auf als Patienten mit hohem HDL [66]. Die zirkulierenden Adhäsionsmolekül-Spiegel sind prognostisch aussagekräftig bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit [67, 68]. Die Verhinderung der Zytokin- und Adhäsionsmolekül-Expression – teilweise vermittelt über NO – ist eine wichtige antiatherosklerotische Eigenschaft von HDL [67–70].

HDL hat daneben antioxidative Wirkungen, vor allem aufgrund seines Gehaltes an Paraoxonase-1 (PON1) – wodurch die Oxidation von LDL-Cholesterin verhindert werden kann [71]. Bestimmte Varianten der PON1-Gens haben geringere antioxidative Fähigkeiten [72]. Diese Polymorphismen sind bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit häufiger, besonders bei denjenigen mit Diabetes mellitus [73]. Die Polymorphismen erklären jedoch nur einen

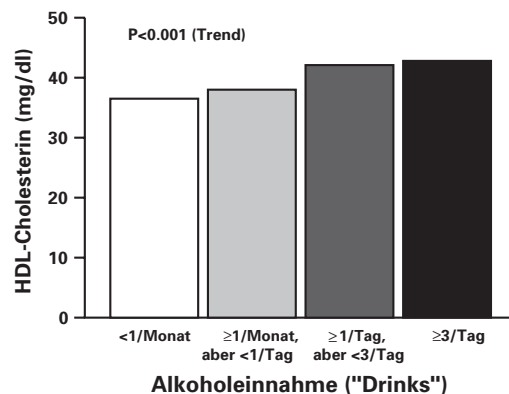
Tabelle 1. Kardiovaskuläre Lipidstudien und die erzielten Effekte auf das HDL-Cholesterin.

Medikament	Erzielter HDL-Anstieg	Klinische Studie
Primärprävention		
Gemfibrozil	11%	Helsinki Heart Study [111]
Lovastatin	6%	AFCAPS/TexCAPS [112]
Pravastatin	5%	WOSCOP [113]
Sekundärprävention		
Gemfibrozil	6%	VA-HIT [114]
Bezafibrat	18%	Bezafibrate Infarction Prevention Study [115]
Niacin + Simvastatin	26%	HATS [75]
Simvastatin	8%	4S [116]
	n.v.	HPS [117]
Pravastatin	5%	CARE [118]
	5%	LIPID [119]
Fluvastatin	22%	LIPS [120]
Atorvastatin	1,6%	MIRACL [121]
	8%	AVERT[122]
	0%	ASCOT [123]

4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study; AFCAPS/TexCAPS: Air Force Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; ASCOT: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial; CARE: Cholesterol and Recurrent Events; HATS: HDL-Atherosclerosis Treatment Study; HPS: Heart Protection Study; LIPID: Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease; LIPS: Lescol Intervention Prevention Study; MIRACL: Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering; n.v., nicht verfügbar; VA-HIT: Veterans Affairs High-density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial; WOSCOP: West of Scotland Coronary Prevention Study.

Abbildung 5.

Zwischen Alkoholeinnahme und HDL-Cholesterin besteht eine direkte Beziehung. Untersucht wurden 340 Patienten, die wegen Verdacht auf Myokardinfarkt auf eine «Coronary Care Unit» von sechs Spitälern in Boston aufgenommen wurden. Triglyzeride und LDL-Cholesterin korrelierten nicht mit der Alkoholeinnahme. Ein «Drink» wurde definiert als 13,2 g Alkohol. Modifiziert nach Gaziano et al. [94].



Teil der geringeren PON1-Aktivität; andere Einflüsse wie Nahrungs- und Alkoholeinnahme sind ebenfalls von Bedeutung.

Interessanterweise vermindern Entzündungsmediatoren die NO-Bioverfügbarkeit und induzieren eine Endotheldysfunktion [17, 18]. Das während akuten Entzündungen gebildete HDL-Cholesterin ist arm an apoA-I und Paraoxonase und kann sogar selber pro-inflammatorisch und oxidativ werden [74]. Endogenes

HDL kann deshalb seine positiven Eigenschaften unter entzündlichen Umständen verlieren.

Praktische Aspekte

Tiefe HDL-Spiegel sind ein Hauptrisikofaktor für die Entwicklung der koronaren Herzkrankheit (Abb. 2). Medikamentöse Strategien zur Steigerung des HDL-Cholesterins sind bisher nur in geringem Masse vorhanden (Tab. 1). Die Gabe eines Statins bleibt Standard, sind die günstigen Effekte doch in der Primär- als auch Sekundärprävention ausgezeichnet belegt (Abb. 1). Sehr wirksam zur Steigerung des HDL-Cholesterins ist die Kombination eines Statins mit Niacin [75]; dabei sind limitierende Nebenwirkungen wie Flushing allerdings recht häufig. Fibrate – und ihre Kombination mit einem Statin [76] – sind eine weitere Möglichkeit, eine zusätzliche HDL-Steigerung zu erreichen. Bei Statin/Fibrat-Kombinationen ist Vorsicht angebracht wegen – in geringem Masse [76] – erhöhtem Risiko einer Rhabdomyolyse. Neue Medikamente zur selektiven HDL-Steigerung werden gegenwärtig getestet.

Nicht-pharmakologische Möglichkeiten sind körperliche Bewegung, Gewichtsreduktion (nur bei Übergewichtigen!), mässiger Alkoholenuss und Abstinenz vom Rauchen [77]. Letzteres führt zu einer leichten HDL-Erhöhung [78].

Körperliche Bewegung spielt erwiesenermassen eine wichtige Rolle in der kardiovaskulären Prävention. Die Wirkung vermehrter körperlicher Bewegung auf das Lipidprofil ist allerdings schwer vorauszusagen (0 bis 10% HDL-Zunahme) [79–84]. Sicherlich spielt die bei vermehrter Bewegung erzielte Gewichtsreduktion bei Vorliegen einer Adipositas eine Rolle bei der Beeinflussung des Lipidprofils.

Gewichtsreduktion ist nur bei Adipositas zur Erhöhung des HDL-Spiegels geeignet, da eine Diät ansonsten zur Senkung des Gesamt- und HDL-Cholesterins führt [85]. Interessant sind die Wirkungen einer qualitativen Ernährungsumstellung. Gut untersucht ist die mediterrane Ernährung, bei der Fisch einen wichtigen Bestandteil darstellt. Schon der Genuss von einer bis zwei Portionen Fisch pro Woche kann wahrscheinlich zur kardiovaskulären Prävention beitragen [86–89]. In einer grossen Beobachtungsstudie waren allerdings keine Unterschiede bezüglich Lipidwerten in Abhängigkeit zum Fischkonsum zu verzeichnen.

Knoblauch wird in der südlichen Küche gerne und oft verwendet und weist antioxidative und entzündungshemmende Eigenschaften auf [90, 91]. In einigen Studien bewirkt die Einnahme eines Knoblauch-Pulvers eine moderate Senkung des Gesamtcholesterin-Spiegels und der Triglyzeride [92]. Grosse, randomisierte, Pla-

zebo-kontrollierte Studien zeigten allerdings keinen Effekt auf Lipide und Lipoproteine [93]. Alkoholkonsum ist mit höheren HDL-Spiegeln assoziiert (Abb. 5) [94]. Alkoholeinnahme (30 g/d als Bier, Wein oder Schnaps) führt zu einer Erhöhung der HDL-Spiegel um bis zu 10% [95]. Sowohl in der Primär- als auch der Sekundärprophylaxe ist der moderate Genuss von Alkohol (zwei bis vier Gläser pro Woche) mit einem kleineren Mortalitätsrisiko assoziiert [96–99]. Der höhere Alkoholgenuss in Frankreich könnte die niedrige kardiovaskuläre Mortalität erklären, das so genannte «french Paradox» [100]. Umstritten ist, ob Wein einen zum Alkohol additiven Effekt bezüglich Prävention kardiovaskulärer Krankheiten aufweist [95, 101–104]. Rotwein enthält unter anderem Polyphenole, die eine positive Wirkung auf die Endothelfunktion haben [105–107]. Polyphenole inhibieren ausserdem die Expression von «tissue factor» und Entzündungsmediatoren in vaskulären Zellen und wirken antiproliferativ auf Gefässmuskelzellen [108–110]. Die Paraoxonase-Aktivität, die für die antioxidative Wirkung von HDL verantwortlich ist, wird durch Alkoholeinnahme gesteigert.

Quintessenz

- Tiefe HDL-Spiegel sind ein Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit bei jungen Patienten.
- Ein Anstieg des HDL-Cholesterins um nur 10 mg/dl (0,26 mmol/l) senkt das Myokardinfarkt-Risiko um 30%.
- Die unterliegenden Mechanismen sind vielfältig, hat HDL doch neben der Rolle im Lipidtransport zusätzliche antientzündliche, profibrinolytische und antioxidative Eigenschaften.
- Spezifische medikamentöse Strategien zur Steigerung des HDL-Cholesterins sind bisher nur in geringem Masse vorhanden. Nicht-pharmakologische Möglichkeiten sind körperliche Bewegung, Gewichtsreduktion (nur bei Übergewichtigen!), mässiger Alkoholgenuss und Abstinenz vom Rauchen. Eine mediterrane Ernährungsweise ist eine in der Sekundärprävention erfolgreiche Massnahme zur Risikoreduktion.

Entzündungsmarker als klinische Entscheidungsgrundlage bei tiefem HDL?

Hochsensitive CRP-Teste werden von vielen Labors angeboten. Die American Heart Association (AHA) empfiehlt diesen Test allerdings nur bei Patienten mit einer Vor-Test-Wahrscheinlichkeit von 10–20% in 10 Jahren (intermediäre Risikokategorie). Bei einem hochsensitiven CRP-Wert >3 mg/l besteht ein zweifach erhöhtes relatives Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Klinische Entscheidungen sollten allerdings im Kontext der gesamten Risikosituation erfolgen. Nützlich könnte das hochsensitive CRP beispielsweise bei Patienten sein, die ein normales LDL-Cholesterin, jedoch ein tiefes HDL aufweisen und in eine intermediäre Risikokategorie fallen.

Schlussfolgerungen

Gegenwärtige therapeutische Strategien fokussieren auf die Senkung des LDL-Cholesterins, womit beeindruckende Erfolge in der Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität erreicht werden. HDL weist im Gegensatz zu LDL-Cholesterin protektive Wirkungen auf. Die pleiotropen Effekte von HDL-Cholesterin machen es zum idealen Ziel für neue therapeutische Ansätze zur Prävention atherosklerotischer Erkrankungen. Die diesbezüglichen pharmakologischen Möglichkeiten sind allerdings noch begrenzt. Neue Medikamente zur HDL-Steigerung werden gegenwärtig untersucht.

Empfohlene Literatur

Die komplette Liste der Referenzen zu diesem Artikel kann im Internet abgerufen werden unter: http://www.medicalforum.ch/archive_d/2003-39.html.

- 1 Miller GJ, Miller NE. Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart-disease. *Lancet* 1975;1:16–9.
- 2 Genest JJ, Jr., Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992;85: 2025–33.
- 3 Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Circulation* 2002;105:310–5.
- 4 Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AMJ. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:1959–65.

- 5 Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–26.
- 6 Spieker LE, Sudano I, Hurlimann D, Lerch PG, Lang MG, et al. High-density lipoprotein restores endothelial function in hypercholesterolemic men. *Circulation* 2002;105:1399–402.
- 7 Niaura R, Marcus B, Albrecht A, Thompson P, Abrams D. Exercise, smoking cessation, and short-term changes in serum lipids in women: a preliminary investigation. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:1414–8.
- 8 Brochu M, Poehlman ET, Savage P, Fragnoli-Munn K, Ross S, Ades PA. Modest effects of exercise training alone on coronary risk factors and body composition in coronary patients. *J Cardiopulm Rehabil* 2000; 20:180–8.
- 9 Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:632–46.
- 10 Kromhout D, Bosschieter EB, de Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 312:1205–9.
- 11 de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779–85.