

Kleine LDL-Partikel: Gefahr fürs Herz?

Les petites particules de LDL: un danger pour le cœur?

Kaspar Berneis

Quintessenz

- LDL-Partikel stellen eine heterogene Gruppe von Lipoproteinpartikeln unterschiedlicher Grösse und unterschiedlicher metabolischer Eigenschaften dar.
- Mittels analytischer Ultrazentrifugation (ANUC), Gradienten-Gel-Elektrophorese (GGE) und kernmagnetischer Resonanzspektroskopie (NMR) ist eine Auftrennung von bis zu sieben verschiedenen LDL-Subklassen nach Grösse und Dichte möglich.
- Je nach Grösse der LDL-Partikel wird zwischen einem Pattern-B-Phänotyp (Dominanz kleiner dichter atherogener LDL-Partikel bei 30% der Bevölkerung) und einem Pattern-A-Phänotyp (Dominanz grösserer, weniger atherogener LDL-Partikel) unterschieden.
- Der LDL-Phänotyp wird zu zirka 40% genetisch determiniert und kann durch Umweltfaktoren, körperliche Aktivität und Ernährung beeinflusst werden.
- Kleine dichte LDL-Partikel werden leichter oxidiert, dringen leichter in die Gefässwand ein und zeigen eine verminderte Bindung an den LDL-Rezeptor.
- Eine Dominanz von kleinen LDL-Partikeln ist mit einem 2- bis 4fach höheren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen verbunden: «emerging cardiovascular risk factor» nach dem «Adult Treatment Panel» (ATP) III.
- Eine Dominanz von kleinen dichten LDL-Partikeln ist assoziiert mit Insulinresistenz, dem metabolischen Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2.
- Eine Dominanz von kleinen dichten LDL korreliert mit erniedrigtem HDL, leicht bis mässig erhöhten Triglyzeriden und wird auch als «atherogener Lipoprotein-Phänotyp» bezeichnet.
- Hypolipidämische Therapie kann das erhöhte kardiovaskuläre Risiko durch kleine dichte LDL-Partikel günstig beeinflussen.
- Statine führen zu einer verminderten Anzahl aller LDL-Subklassen, inklusive der kleinen dichten LDL, während Fibrate und Nikotinsäure zu einer selektiven Abnahme von kleinen dichten LDL-Partikeln und zu einem Shift vom Pattern-B- zum Pattern-A-Phänotyp führen können.

● Aufgrund der vorliegenden Daten ist keine Schlussfolgerung möglich, welche der hypolipidämischen Medikamentenklassen am besten zur Behandlung der kleinen dichten LDL geeignet sind.

● Die Messung der LDL-Grösse ist technisch aufwendig und wird zur Zeit vor allem im Rahmen von grossen kardiovaskulären Forschungsprojekten angewandt.

Quintessence

- *Les LDL constituent une groupe hétérogène de particules de lipoprotéines de tailles et de caractéristiques métaboliques différentes.*
- *Le recours à l'ultracentrifugation analytique (UCAN), à l'électrophorèse sur gel à gradient (EGG) et à la résonance magnétique nucléaire (RMN) permet de distinguer jusqu'à sept sous-classes de LDL selon leur taille et leur densité.*
- *On distingue sur la base de la taille des particules LDL un phénotype B (prédominance de particules LDL athérogènes de petite taille, présentes chez 30% de la population) et un phénotype A (prédominance de particules de LDL plus grandes et moins athérogènes).*
- *Le phénotype LDL est déterminé génétiquement à 40% et peut être influencé par certains facteurs environnementaux, par l'activité physique et par l'alimentation.*
- *Les particules LDL denses et de petite taille peuvent être oxydées plus facilement, pénètrent plus facilement dans la paroi vasculaire et sont moins fortement liées au récepteur des LDL.*
- *La prédominance de particules LDL de petite taille est associée à un risque cardiovasculaire 2 à 4 fois supérieur: «emerging cardiovascular risk factor» selon l'«Adult Treatment Panel» (ATP) III.*
- *La prédominance de particules LDL denses et de petite taille est associée à une résistance à l'insuline, au syndrome métabolique et au diabète de type 2.*
- *La prédominance de particules LDL denses et de petite taille est corrélée à des concentrations basses de HDL et à une augmentation légère à modérée des triglycérides. Ce tableau est aussi appelé «phénotype lipoprotéïnémique athérogène».*
- *Un traitement hypolipémiant peut avoir des effets positifs sur un profil de risque cardiovasculaire augmenté par la présence de particules LDL denses et de petite taille.*
- *Les statines abaissent les taux de toutes les sous-classes de LDL, notamment les LDL denses de petite taille, alors que les fibrates et l'acide nicotinique entraînent une diminution sélective des LDL denses de petite taille et un glissement du phénotype B vers le phénotype A.*
- *Les données actuellement disponibles ne permettent pas de tirer de conclusions définitives concernant le choix du meilleur traitement hypolipémiant en cas d'augmentation des LDL denses et de petite taille.*
- *La détermination de la taille des LDL est techniquement compliquée. Elle est par conséquent plutôt réalisée à l'heure actuelle dans le cadre de grands projets de recherche dans le domaine cardiovasculaire.*

Traduction Dr Rainer W. Bielinski



CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 1282 oder im Internet unter www.smf-cme.ch

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 1282 ou sur internet sous www.smf-cme.ch

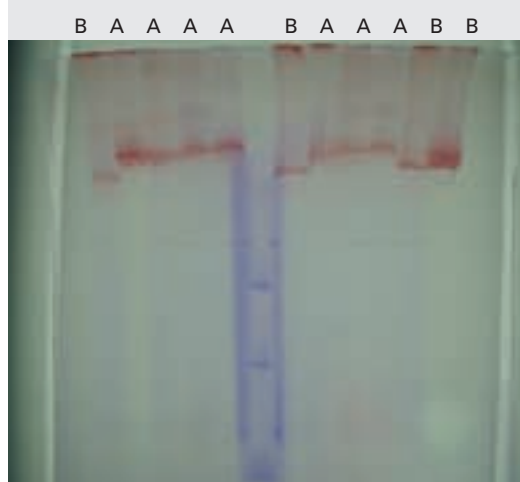
Einführung und Hintergrund

Der atherogene Lipoprotein-Phänotyp ist charakterisiert durch die Dominanz von kleinen dichten LDL-Partikeln, erniedrigtem HDL und erhöhten Triglyzeridspiegeln. Dieser Phänotyp ist assoziiert mit Insulinresistenz und mit einem 2- bis 4fach erhöhten Risiko für koronare Herzkrankheit. Die Prädominanz von kleinen dichten LDL-Partikeln stellt einen physiologisch interessanten neuen «emerging cardiovascular risk factor» nach dem «Adult Treatment Panel» (ATP) III dar.

Pattern-A- und Pattern-B-Phänotyp

Die LDL-Grösse beim Menschen zeigt keine normale, sondern eine bimodale Verteilung. Zirka 70% der Bevölkerung zeigen eine Dominanz grosser LDL-Partikel – auch als «Pattern-A-Phänotyp» bezeichnet – während zirka 30% vor allem kleine dichte LDL-Partikel aufweisen («Pattern-B-Phänotyp»). Die LDL-Grösse beim Menschen wird zu 35 bis 45% durch genetische Faktoren, jedoch auch durch nicht genetische und Umweltfaktoren beeinflusst. Der Pattern-B-Phänotyp kann z.B. durch Adipositas und extreme Ernährungsweise wie z.B. eine sehr kohlenhydratlastige Ernährung induziert werden. Der Pattern-B-Phänotyp wird häufig bei der familiär kombinierten Hyperlipidämie, familiären Hypoalphalipoproteinämie und anderen Formen von primären Hyperlipidämien gefunden. Die Messung der LDL-Grösse und Auf-

Auftrennung von LDL-Partikeln mittels Gradienten-Gel-Elektrophorese (GGE)



A = dominant grosse LDL (zirka 26.7 nm)
B = dominant kleine dichte LDL (zirka 25.3 nm)

Abbildung 1.

2–16% Polyacrylamid-Gel, wie es üblicherweise für die Gradienten-Gel-Elektrophorese verwendet wird. Es eignet sich gut für die Auftrennung von LDL-Partikeln. Jede der Banden auf Höhe des Pfeils repräsentiert den Hauptanteil der LDL-Partikel einer Person. Pro Bande werden jeweils 10 µl eines Plasma-Samples appliziert und anschliessend mit «Oil Red O» gefärbt.

trennung in bis zu sieben verschiedene Subklassen ist durch zum Teil aufwendige Labortechniken wie z.B. der Gradienten-Gel-Elektrophorese (GGE), analytischer Ultrazentrifugation (ANUC) und kernmagnetischer Resonanzspektroskopie (NMR) möglich (Abb. 1 [6]).

LDL-Grösse und metabolisches Syndrom

Eine Dominanz kleiner dichter LDL-Partikel (Abb. 2 [6]) ist assoziiert mit erniedrigtem HDL-Cholesterin und leicht bis mässig erhöhten Triglyzeridspiegeln. Diese Konstellation wird im englischen Sprachgebrauch auch als «atherogenic lipoprotein phenotype» bezeichnet. Interessanter-

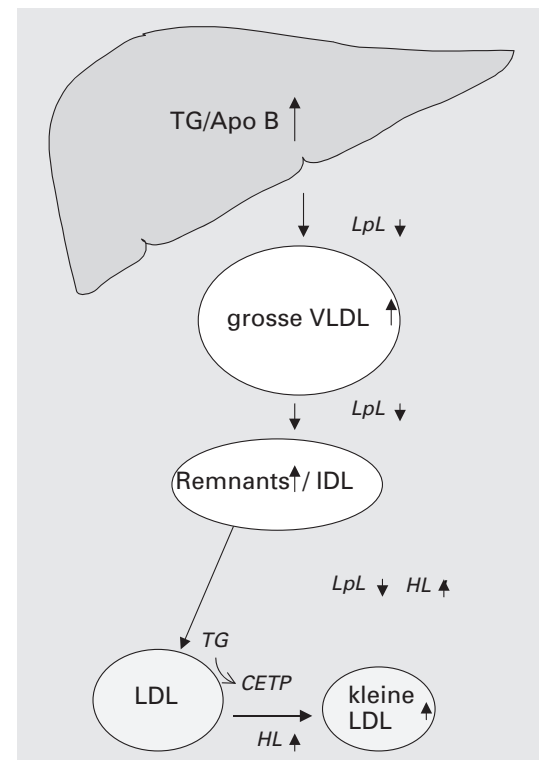


Abbildung 2.

Hypothetisches Modell für die Entstehung der kleinen dichten LDL-Partikel. Die erhöhte Produktion von ApoB 100 und Triglyzeriden führt zu einer erhöhten Produktion von triglyzeridreichen grossen VLDL-Partikeln. Durch eine Verminderung der Lipoproteinlipase kommt es zu einer Anhäufung von unvollständig lipolytierten Lipoproteinen (Remnants) beziehungsweise der Herstellung von grossen LDL-Partikeln. In der weiteren lipolytischen Kaskade entstehen LDL-Partikel. Durch erhöhte Aktivität der hepatischen Lipase kommt es dann zu einer vermehrten Herstellung von kleinen dichten LDL-Partikeln. Hierbei spielt möglicherweise auch die CETP eine Rolle.

Abkürzungen

TG: Triglyzeride; CE: Cholesterinester; LpL: Lipoproteinlipase; HL: Hepatische Lipase; CETP; Cholesterinester Transfer Protein; VLDL: Very large density lipoproteins; IDL: intermediate density lipoproteins; LDL: low density lipoproteins

weise ist dieser Phänotyp mit dem metabolischen Syndrom und Insulinresistenz assoziiert (Tab. 1 [↔](#)). So konnte z.B. gezeigt werden, dass Patienten mit einer Prädominanz von kleinen dichten LDL-Partikeln ein mehr als 2fach höheres Risiko haben, einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln – unabhängig von Alter, Geschlecht und BMI.

LDL-Grösse und kardiovaskuläre Erkrankungen

Die Bedeutung der LDL-Grösse als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen wurde in den letzten Jahren intensiv erforscht. Grosse zum Teil prospektive Studien wie die «Physicians Health Study», «Stanford Five City Project», «Quebec Heart Study» zeigen, dass eine Dominanz von kleinen LDL-Partikeln mit einem 2- bis 4fach höheren Risiko für koronare Herzkrankheit (KHK) verbunden ist (Tab. 2 [↔](#)). Allerdings war in den meisten Studien die LDL-Grösse nicht ein unabhängiger Risikofaktor. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die «small dense LDL» von einer metabolischen Kaskade aus triglyzeridreichen VLDL abstammen und somit ihre Produktion teilweise von der Triglyzeridverfügbarkeit abhängig ist. Es gibt wenige Interventionsstudien, welche den Zusammenhang zwischen Koronarsklerose und LDL-Grösse untersucht haben. Mit der «Familial Atherosclerosis Treatment Study» (FATS) wurden Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit intensiv hypolipidämisch behandelt und eine Koronarangiographie wurde zu Beginn und nach 2,5 Jahren durchgeführt. Die Zunahme der LDL-Grösse zeigte eine gute Korrelation mit einer Zunahme des Koronarlumens und war der stärkste Prädiktor für die Veränderung des Koronarlumens im Vergleich zu

den traditionellen Lipiden. Ebenso konnte im «Stanford Coronary Risk Intervention Project» (SCRIP) gezeigt werden, dass Patienten mit dem Pattern-B-Phänotyp im Vergleich zu denjenigen mit Pattern-A-Phänotyp signifikant mehr von einer hypolipidämischen Therapie profitieren.

In der «Diabetes Atherosclerosis Intervention Study» (DAIS) resultierte die Behandlung der Patienten mit Diabetes Typ 2 mit Fenofibrat in einer Zunahme der LDL-Grösse und verzögerte die Progression der Koronarsklerose. Hypolipidämische Therapien – insbesondere mit Fibraten und Nikotinsäure – können die LDL-Grösse beeinflussen, indem sie zu einer Verlagerung des LDL-Peaks zu grösseren, weniger atherogenen LDL-Partikeln führen. Die meisten Statine haben keinen oder nur einen geringen Einfluss auf die LDL-Grösse. Statine führen vielmehr zu einer Reduktion aller LDL-Subklassen und somit auch zu einer Reduktion der Partikelzahl kleiner dichter LDL.

Wieso sind kleine dichte LDL-Partikel atherogen?

Verschiedene Eigenschaften tragen zur erhöhten Atherogenizität von kleinen dichten LDL-Partikeln bei: Sie binden weniger gut LDL-Rezeptoren und leichter an den Proteoglykanen der Gefässwand. Kleine dichte LDL-Partikel zeigen eine erhöhte oxidative Empfindlichkeit, möglicherweise eine wichtige Eigenschaft für eine vermehrte Auslösung der inflammatorischen Antwort und Entstehung von Atherosklerose (Tab. 3 [↔](#)). Eine kürzlich publizierte «In-vivo»-Studie bei ApoB-transgenen Mäusen zeigte, dass der Metabolismus dichter LDL-Partikel deutlich verzögert war im Vergleich zu grösseren LDL-Partikeln.

Korrespondenz:
Dr. med. Kaspar Berneis
Medizinische Universitätsklinik
CH-4101 Bruderholz
kaspar@berneis.ch
www.lipid.ch

Tabelle 1. Der atherogene Lipoproteinphänotyp und das metabolische Syndrom.

Postprandiale Hypertriglyzeridämie
Kleine dichte LDL
Erniedrigtes HDL
Insulinresistenz, Hyperinsulinämie
Glukoseintoleranz oder Diabetes mellitus
Zentral betonte Adipositas
Prokoagulatorischer Zustand

Tabelle 2. Prospektive Studien zur LDL-Grösse und dem Risiko für koronare Herzkrankheit.

	«Stanford 5 cities»	«Physicians Health»	«Quebec CV Study»
Kohorte	9140 Männer/Frauen	14916 Männer	2443 Männer
Kleine LDL	½ <26 nm	½ <25 nm	½ < 25,6 nm
Odds-Ratio	2,9	2,7	3,6
Abhängigkeit	Gesamt/HDL-C	Nüchtern-TG	keine

Tabelle 3. Mögliche Gründe für die vermehrte Atherogenizität der kleinen LDL-Partikel.

Leichtere Oxidierbarkeit
Verminderte Bindung an den LDL-Rezeptor
Vermehrte Bindung an Proteoglykane der Zellwand
Verstärkter subendothelialer Transport in die Gefässintima

Ausschau und Zukunft

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Vorliegen von kleinen dichten LDL-Partikeln ein wichtiger und physiologisch interessanter «emerging risk factor» nach ATP III für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt.

Aufgrund der Datenlage ist die Messung der LDL-Grösse gerechtfertigt für wissenschaftliche Zwecke und allenfalls bei einzelnen Patienten mit grenzwertigem Risikoprofil, jedoch (noch) nicht in der täglichen Routinepraxis.

Hinweis

Eine ausführlichere Abhandlung der Thematik finden Sie in Swiss Medical Weekly, Heft 49–50.

Literatur

- 1 Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002;43:1363–79.
- 2 Berneis K. LDL size. Does it matter? *Swiss medical weekly* 2004;Heft 49–50.