

Tiefes HDL – hohes Risiko, hohes HDL – tiefes Risiko?

Walter F. Riesen^{a,1}, Markus Hug^b

^a Institut für Klinische Chemie und Hämatologie, Kantonsspital St. Gallen, ^b Praxis für Allgemeinmedizin, Delémont



Quintessenz

- Die inverse Beziehung zwischen kardiovaskulären Ereignissen und der Plasmakonzentration von HDL ist seit langer Zeit bekannt und durch viele epidemiologische Studien bestätigt.
- HDL hat verschiedene wichtige atheroprotektive Funktionen, die vom Rücktransport von Cholesterin aus Makrophagen in die Leber über antioxidative und antiinflammatorische Aktivität bis zur antithrombotischen Wirkung reichen.
- Die Bedeutung von HDL und der potentielle Nutzen einer HDL-Erhöhung sind hinlänglich bekannt.
- Die Möglichkeiten seiner Beeinflussung umfassen Änderungen der Lebensweise (vermehrte körperliche Aktivität, fettmodifizierte Diät und mässiger Alkoholenuss) und pharmakologische Interventionen. Die Änderung des Lebenswandels stellt die primäre Massnahme dar.
- Medikamentöse Therapien beschränken sich vorderhand auf Nikotinsäure (stärkste Wirkung) und Fibrate. Beide haben in klinischen Studien eine signifikante Senkung kardiovaskulärer Ereignisse bewirkt. Weitere Wirkstoffe zur HDL-Erhöhung sind Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Untersuchungen.

Summary

Low HDL – high risk, high HDL – low risk?

- *The inverse relationship between cardiovascular events and the plasma HDL concentration has long been known and has been confirmed in a multitude of epidemiological studies.*
- *HDL performs several important atheroprotective functions, ranging from reverse transport of cholesterol from macrophages to the liver, to antioxidant and antiinflammatory activities and to antithrombotic effects.*
- *The importance of HDL and the potential benefit of increasing it are sufficiently well known.*
- *The possible ways of influencing HDL include lifestyle changes (increased physical activity, fat-modified diet, moderate alcohol intake) and drug therapy. Lifestyle changes are of prime importance.*
- *Current drug therapies are limited to nicotinic acid (strongest effect) and fibrates. Both drugs have been shown in clinical studies to produce a significant decrease in cardiovascular events. Further active substances to increase HDL are currently under intensive scientific investigation.*

Einleitung

Die direkte Beteiligung des Plasmacholesterins in Entwicklung und Progression atherosklerotischer, kardiovaskulärer Erkrankungen ist eines der am eindeutigsten bewiesenen Prinzipien der modernen Medizin. Aus mehreren epidemiologischen Studien geht eine eindeutige Beziehung zwischen der Höhe des LDL-Cholesterins und dem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen hervor. Der Nutzen einer Senkung des LDL-Cholesterins wurde zudem durch eine Vielzahl von gross angelegten Studien eindrücklich gezeigt. Trotz dieser beeindruckenden Resultate bringt die alleinige Senkung von LDL-Cholesterin mit Standarddosierungen eine mittlere Risikoreduktion von nur etwa 30% mit sich. Es bleibt also ein beträchtliches Restrisiko, das sogar grösser ist als die gewonnene Risikoreduktion.

Ein bedeutender Teil dieses Restrisikos ist auf das Vorhandensein tiefer HDL-Cholesterinkonzentrationen zurückzuführen. Diese Lipoproteinfraktion steht deshalb derzeit im Mittelpunkt wissenschaftlichen Interesses.

Beziehung zwischen der HDL-Cholesterinkonzentration und dem Risiko für KHK

Zahlreiche epidemiologische Studien haben eine inverse Beziehung zwischen Plasmawerten von HDL-Cholesterin und dem Risiko einer KHK doku-

Abkürzungen

HDL-C	High Density Lipoprotein-Cholesterin
LDL-C	Low Density Lipoprotein-Cholesterin
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
KHK	Koronare Herzkrankheit
ABCA1	ATP Binding Cassette Transporter A1
CB-1-Rezeptor	Cannabinoid Receptor 1
SR-B1	Scavenger Receptor Class B Type 1
CETP	Cholesterinester Transport Protein
PLTP	Phospholipid Transfer Protein
LCAT	Lecithin Cholesterin Acyltransferase
PAF	Platelet Activating Factor
S1P	Sphingosin-1-Phosphat
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein 1
PPAR α	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α

¹ Walter F. Riesen ist Mitglied der Advisory Boards der Firmen AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Merck, MSD-Chibret, Pfizer und Sanofi-Aventis.

mentiert [1–4]. Die Framingham-Studie ergab eine starke inverse Korrelation zwischen HDL-Cholesterin und KHK bei beiden Geschlechtern über alle Werte von Gesamtcholesterin, einschliesslich solcher unter 5,2 mmol/L [2]. Der protektive Effekt hoher HDL-Cholesterinkonzentrationen blieb bis zu einem Alter von über 80 Jahren erhalten. Ein Anstieg des HDL-Cholesterins um 0,026 mmol senkt das Risiko für KHK um 3% bei Frauen und um 2% bei Männern [3]. Nach Ergebnissen der PROCAM-Studie erleiden etwa dreimal mehr Männer mit einem HDL-Cholesterinspiegel <0,9 mmol/l (Prävalenz 17%) innerhalb von acht Jahren einen Herzinfarkt als Männer mit einem höheren HDL-Cholesterinspiegel [3]. In der PROCAM-Studie rangiert HDL-Cholesterin an dritter Stelle unter den acht bedeutendsten Risikofaktoren. Wie bei anderen koronaren Risikofaktoren potenziert die Präsenz weiterer Risikofaktoren das mit niedrigem HDL-Cholesterin assoziierte KHK-Risiko. Von besonderem Interesse ist die Kombination von niedrigem HDL-Cholesterin und Hypertriglyceridämie, die relativ häufig vorkommt (Prävalenz 8%). Die 8-Jahres-Inzidenz koronarer Ereignisse in dieser Subgruppe ist nahezu 16% [4].


Bereits 1993 hat das Adult Treatment Panel II (ATP II) des National Cholesterol Education Program (NCEP) HDL-Cholesterin als unabhängigen Risikofaktor für KHK erkannt und die Messung von HDL-Cholesterin zusammen mit der des Gesamtcholesterins während des initialen Screenings empfohlen [5]. HDL-Cholesterin unter 1,0 mmol/L wird heute als hohes Risiko für KHK betrachtet, während HDL-Cholesterin über 1,6 mmol/L als protektiv gilt.

Zusammensetzung und Metabolismus von HDL

High Density Lipoproteine (HDL) sind die kleinsten der verschiedenen Lipoproteinpartikel. Ihr mittleres Volumen beträgt etwa 130 nm³, dasjenige der VLDL rund 390 000 nm³. Es würden also ungefähr 3000 HDL-Partikel in einem VLDL Platz finden. HDL ist damit in Bezug auf die Partikelanzahl das häufigste Lipoprotein in der Zirkulation. HDL umfassen mehrere Lipoprotein-subfraktionen mit verschiedenen metabolischen Eigenschaften, die durch Ultrazentrifugation in zwei hauptsächliche Dichteklassen HDL2 und HDL3 eingeteilt werden. Es existieren aber mindestens sieben weitere Subfraktionen [6], die mit anderen Techniken unterschieden werden können. HDL2 ist grösser, lipidreicher und im normolipidämischen Plasma in grösserer Konzentration vorhanden als HDL3. Die individuellen Unterschiede in der HDL-Konzentration sind vor allem durch Unterschiede in HDL2 bedingt. Verglichen mit den übrigen Lipoproteinen besitzt HDL den höchsten Anteil an Proteinen. Der Proteinanteil besteht zur Hauptsache aus Apolipo-

protein A-I. Daneben kommt eine Reihe weiterer Apolipoproteine vor, namentlich Apo A-II und Apo A-IV sowie C-I, C-II, C-III, D und E. Durch Immunaффinitätschromatographie können HDL-Partikel, die nur Apo A-I enthalten (LpA-I), und solche, die sowohl Apo A-I als auch A-II (LpA-I/A-II) enthalten, unterschieden werden. LpA-I scheint den Cholesterinefflux effizienter zu induzieren als LpA-I/A-II, möglicherweise infolge seiner geringeren Grösse. Der Lipidteil von HDL besteht zur Hauptsache aus Phospholipid und Cholesterin. Konzentration, Zusammensetzung, Gestalt und Grösse von Plasma-HDL werden durch zahlreiche Proteine, die die Biogenese, die Interkonversion von HDL2 und HDL3 und den Katabolismus von HDL beeinflussen, bestimmt. Zwei Rezeptoren, der ABCA1-Lipid-Transporter (ATP-Binding Cassette Transporter A1) und der HDL-Rezeptor-SR-B1 (Scavenger Receptor Class B Type 1), in Hepatozyten und Makrophagen tragen wesentlich zur Biogenese und zum Katabolismus bei und vermitteln einige zelluläre Funktionen von HDL.

Atheroprotektive Mechanismen von HDL

Der inverse Zusammenhang zwischen HDL-Cholesterin und dem Risiko für atherosklerotische Erkrankungen wird durch verschiedene spezielle Eigenschaften von HDL erklärt (Abb. 1 

- HDL kann Cholesterin aus nichthepatischen Zellen aufnehmen und zur Leber transportieren. Dieser Mechanismus wird reverser Cholesterintransport genannt.
- HDL vermag biologisch aktive und zytotoxische Lipidperoxidationsprodukte aus LDL zu inaktivieren, d.h. aufzunehmen und entweder enzymatisch zu inaktivieren oder zur Leber zu transportieren.
- HDL besitzt antiinflammatorische Eigenschaften.
- HDL weist antikoagulante bzw profibrinolytische Aktivitäten auf.

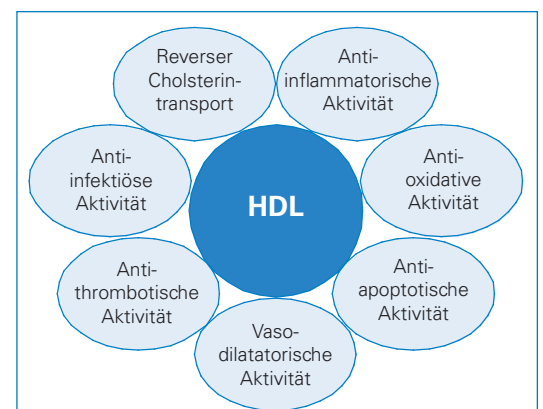


Abbildung 1

Multiple biologische Wirkungen von HDL [7].

Diese Eigenschaften sind auf eine Reihe funktioneller Proteine, die mit HDL assoziiert sind, zurückzuführen. Dazu gehören neben den bereits erwähnten Apolipoproteinen CETP (Cholesterinester-Transferprotein), PLTP (Phospholipid-Transferprotein) und LCAT (Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase), die alle im reversen Cholesterintransport eine Rolle spielen:

- Paraoxonase: ein Enzym, welches neben Organophosphaten auch Arylester hydrolysiert.
- Weitere antioxidative Enzyme der HDL sind Platelet-Activating Factor (PAF) Acylhydrolase (= lösliche Phospholipase A2) und Glutathionperoxidase.
- Lipopolysaccharid-Bindungsprotein: bindet Lipopolysaccharide; Regulation der Neutrophilen in der akuten Entzündung.
- Clusterin: inhibiert komplementvermittelte Zytolyse.
- Tissue Factor Pathway Inhibitor: inhibiert Faktor-VIIa-Gewebefaktor-Komplex und Faktor Xa; schützt vor intravasaler Gerinnung nach Endotoxinexposition.
- Serum Amyloid A: Akutphaseprotein.

Zudem vermitteln in kleinen Mengen vorhandene Lipide der HDL, beispielsweise Sphingosin-1-Phosphat (S1P), durch Aktivierung der G-gekoppelten Shingosin-1-Phosphat(S1P)-Rezeptoren zytoprotektive Effekte [8].

Die vermutlich wichtigste Funktion der HDL ist der Rücktransport von Cholesterin in die Leber, die das einzige Organ ist, über welches Cholesterin aus dem Organismus ausgeschieden werden kann. Aus diesem Grund muss in peripherem Gewebe synthetisiertes oder gespeichertes Cholesterin aus der Peripherie zur Leber zurücktransportiert werden.

Der reverse Cholesterintransport wird durch die Sekretion von lipidfreiem Apolipoprotein A-I aus

Leber- oder Dünndarmzellen initiiert. Dort nimmt ApoA-I durch Interaktion mit dem ABCA1-Transporter Phospholipide und Cholesterin auf, was zur Bildung lipidarmer Prä- β -HDL-Partikel führt. Lipidfreies ApoA-I wird aber auch in der Zirkulation generiert, zum Beispiel im Zuge der Lipolyse von VLDL und Chylomikronen oder im Zuge des HDL-Katabolismus (siehe unten) und induziert dann via Interaktion mit den ABCA1-Lipid-Efflux aus peripheren Körperzellen (z.B. Makrophagen). In Prä- β -HDL wird das freigesetzte unveresterte Cholesterin durch das Plasmaenzym Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT) verestert. Dieser Prozess führt zur Reifung der scheibchenförmigen (diskoidalen) prä- β -HDL zu kugelförmigen (sphärischen) α -HDL. Die zunächst kleinen α -HDL₃ können weiterhin Cholesterin-efflux aus peripheren Zellen auslösen, nämlich durch Interaktion mit dem ABC-Transporter-ABCG1. Durch Cholesterinaufnahme und anschliessende LCAT-vermittelte Cholesterinveresterung sowie durch Assoziation von phospholipidreichen Oberflächen-Remnants aus dem Abbau der Chylomikronen und VLDL entstehen letztlich grosse HDL₂. Das Cholesterin wird anschliessend auf direktem oder indirektem Weg in die Leber transportiert.

Beim direkten Weg erfolgt eine selektive Aufnahme der Cholesterinester durch Hepatozyten über den Scavenger-Rezeptor SR-B1. Beim indirekten Weg werden Cholesterinester gegen Triglyzeride in ApoB-haltigen Partikeln, also VLDL, Chylomikronen und LDL, mit Hilfe des Cholesterinester-Transferproteins (CETP) ausgetauscht. Die Cholesterinester werden als Teil der LDL über den LDL-Rezeptor in die Leber aufgenommen und als Cholesterin oder Gallensäuren ausgeschieden. Die in die HDL-Partikel aufgenommenen Triglyzeride werden durch die hepatische Lipase hydrolysiert. Sowohl der CETP-vermittelte Cholesterinesterexport also auch die durch hepatische Lipase vermittelte Triglyzerid- und Phospholipid-Hydrolyse setzen aus den HDL lipidfreies ApoA-I und Prä- β -HDL frei, die wiederum am reversen Cholesterintransport teilnehmen können.

Der reverse Cholesterintransport ist nicht nur essentiell für den Stoffwechsel der HDL, sondern vermittelt womöglich auch eine wichtige atheroprotektive Wirkung von HDL. CETP spielt dabei eine wichtige Rolle, da es die Umsatzrate des reversen Cholesterintransports beeinflusst (Abb. 2). HDL wirkt aber auch atheroprotektiv durch den Schutz von LDL vor Oxidation. Oxydiertes LDL wird, im Gegensatz zu normalem LDL, durch den Scavenger-Rezeptor SR-A oder CD36 auf Makrophagen aufgenommen, was zur Anreicherung von Cholesterinestern in Makrophagen und zur Bildung von Schaumzellen führt. Diese produzieren eine Reihe inflammatorischer Zytokine, stimulieren MCP-1 und endotheliale Zelladhäsionsmoleküle, die alle proatherogen wirken. HDL enthält antioxidative Enzyme (Paraoxonase) und vermag Zelladhäsionsmoleküle, welche die Bindung von

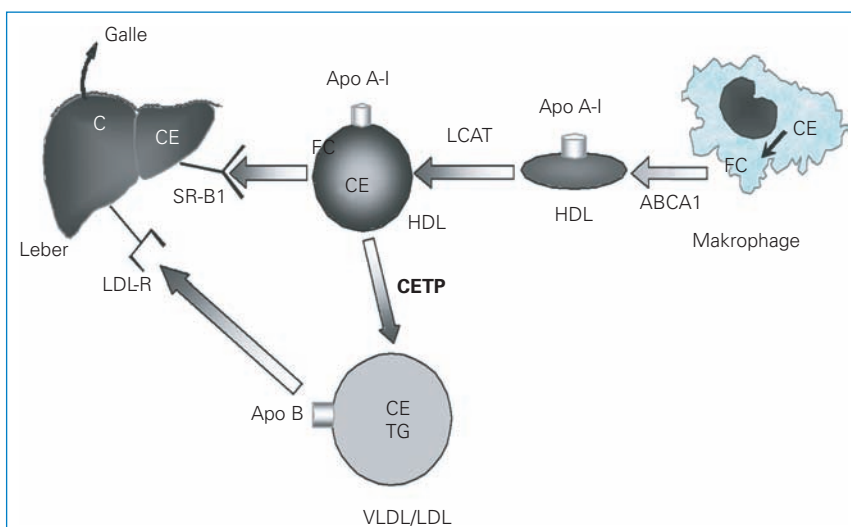


Abbildung 2

Der reverse Cholesterintransport.

mononukleären Zellen an die Gefässwand und dadurch die Entwicklung von Läsionen begünstigen, zu vermindern.

Ist HDL immer atheroprotektiv?

Es gibt zunehmende Hinweise, dass HDL unter gewissen Umständen nicht protektiv wirkt, sondern paradoxerweise die vaskuläre Inflammation und die Oxidation von LDL begünstigt. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass gewisse chemische Modifikationen und strukturelle Änderungen proinflammatorisches HDL erzeugen [9]. Proinflammatorisches HDL tritt bei chronischer, systemischer Inflammation, Diabetes mellitus und Atherosklerose auf. Myeloperoxidase scheint eine wichtige Rolle bei den strukturellen oder chemischen Modifikationen zu spielen [10]. In der akuten Phase tritt Serum-Amyloid-A vermehrt auf und kann Apo A-I in den HDL ersetzen und damit seine Funktion beeinträchtigen [11]. Die Erfahrungen mit der Inhibition von CETP und die Beobachtungen bei CETP-defizienten Patienten (sie-

he unten) deuten daraufhin, dass (sehr) hohes HDL-Cholesterin nicht durchwegs als kardio- protektiv beurteilt werden darf.

Gründe für erniedrigte HDL

Tiefe HDL-Cholesterinwerte sind zumindest ebenso häufig wie erhöhte LDL-Cholesterinwerte. Zwei Störungen sind für die Mehrzahl erniedrigter HDL-Konzentrationen beim Menschen verantwortlich: der Diabetes Typ 2 und das metabolische Syndrom. Die Ursache ist ein erhöhter Katabolismus der HDL, vermutlich als Folge der erhöhten Triglyzeridwerte. Der vermehrte Abbau von HDL bei erhöhten Triglyzeriden ist durch einen vermehrten Transfer von Cholesterinestern aus den HDL auf triglyzeridreiche Lipoproteine im Austausch gegen Triglyzeride bedingt. Dadurch entstehen cholesterinesterarme und triglyzeridreiche HDL. Die triglyzeridreichen HDL sind ein präferentielles Substrat für die hepatische Lipase. Die enzymatische Hydrolyse führt zu kleineren HDL-Partikeln und einer Dissoziation von lipidarmem Apo A-I von der HDL-Oberfläche.

Weitere wichtige Gründe sind Bewegungsarmut, extrem fettarme Ernährung und gewisse Medikamente. Weniger häufig sind genetische Änderungen Ursache tiefer HDL-Werte. Die wesentlichen Ursachen für erniedrigte HDL-Cholesterinkonzentrationen sind in der Tabelle 1 wiedergegeben.

Behandlung von Zuständen mit niedrigem HDL

Vor der Einleitung einer Therapie sind sekundäre Ursachen niedriger HDL-Spiegel auszuschliessen. Dazu gehören vor allem Hypothyreose, cholestatische Lebererkrankungen, nephrotisches Syndrom, chronische Niereninsuffizienz und verschiedene Medikamente (Betablocker, Androgene).

Die Behandlung von Zuständen mit erniedrigten HDL-Cholesterinwerten besteht in erster Linie aus Änderungen der Lebensgewohnheiten. Diese umfassen die Aufgabe des Rauchens, vermehrte körperliche Aktivität, Gewichtsreduktion und diätetische Massnahmen.

Mit dem Rauchen aufzuhören bewirkt eine Zunahme von HDL-Cholesterin um rund 10%. Der dieser Erhöhung zugrunde liegende Mechanismus und die Bedeutung der durch das Rauchen bewirkten Veränderungen der HDL für das kardiovaskuläre Risiko sind nicht bekannt. Der Einfluss des Rauchens auf LDL-Cholesterin und Triglyceride ist im Gegensatz zu dem auf HDL nicht signifikant (Abb. 3).

Neben der Aufgabe des Rauchens hat körperliche Aktivität einen wesentlichen Einfluss auf die HDL-Cholesterinkonzentration. Dabei kommt es auf die Intensität und die Dauer der körperlichen Aktivität an (Abb. 4).

Tabelle 1. Ursachen tiefer HDL-Konzentrationen.

Primär (genetisch)	Sekundär
Apo A-I	– Rauchen
– Komplette Apo-A-I-Defizienz	– Obesitas (viszerales Fett)
– Apo-A-Mutation (z.B. Apo A-I _{Milano})	– Extrem fettarme Diät
– LCAT	– Hypertriglyzeridämie
– Fischaugen-Krankheit	– Medikamente (Betablocker, Androgene)
– ABCA1	– Körperliche Inaktivität
– Tangier Krankheit	
– Familiäre Hypoalphalipoproteinämie (die meisten Familien)	
– Familiäre kombinierte Hyperlipidämie (mit erniedrigtem HDL-C)	

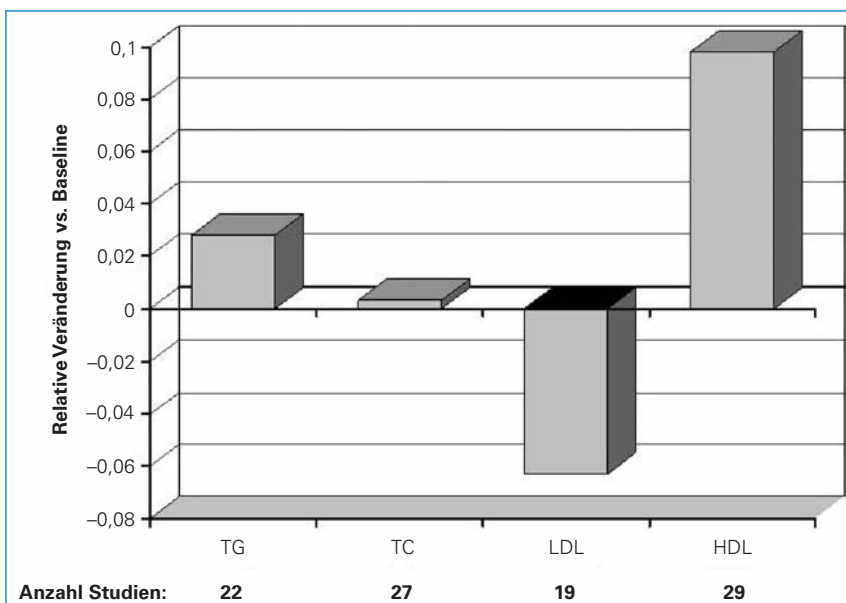


Abbildung 3

Einfluss der Aufgabe des Rauchens auf Serumlipide [12], adaptiert nach [12].

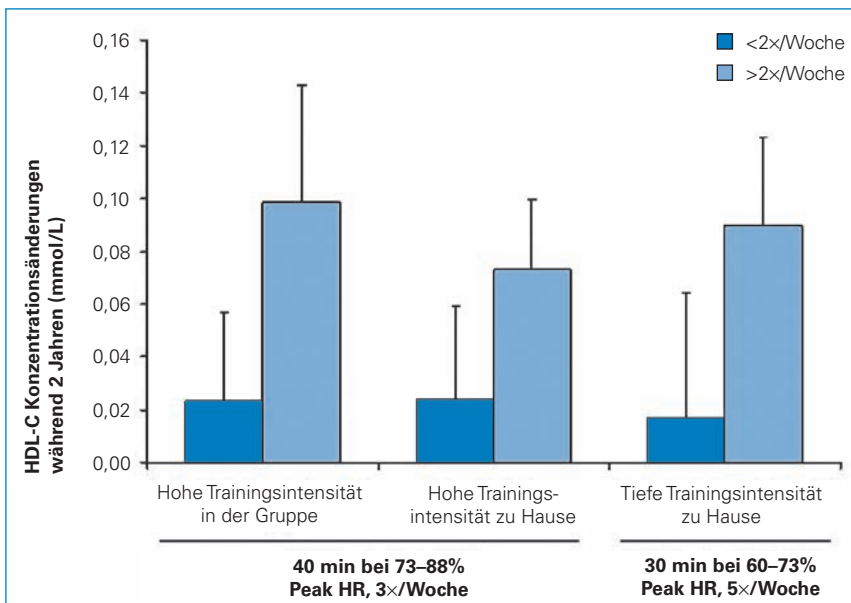


Abbildung 4

HDL-Cholesterin-Konzentration und körperliche Aktivität, adaptiert nach [13].

Ein weiterer Einflussfaktor, der mit den Lebensgewohnheiten zusammenhängt, ist die Alkoholeinnahme. Der tägliche Konsum von ein bis höchstens zwei Drinks (rund 20 g Alkohol) erhöht die HDL-Cholesterinkonzentration um rund 20% [14]. Die Umstellung der Lebensweise sollte bei tiefer HDL-Cholesterinkonzentration in jedem Fall vorgenommen werden. Falls diese Massnahmen nicht genügen, können zusätzlich medikamentöse Interventionen versucht werden. Die derzeit verfügbaren Medikamente und ihre Wirkungen sowie einige Medikamente, die sich erst in der Evaluation befinden, sind in der Tabelle 2 aufgeführt.

Nikotinsäure (Niaspan®) und Fibrat (Lipanthyl®, Cedur®, Gevilon®) sind in der Schweiz eingeführte Medikamente, die eine HDL-Erhöhung bis zu 30% bewirken. Eine Übersicht über die Wirkung «konventioneller» Medikamente ist in Tabelle 3 wiedergegeben.

Die Infusion von rekonstituiertem HDL ist erst in einer einzigen klinischen Studie, die keine Reduktion des Atheromvolumens ergeben hat [16], untersucht worden. Apo A-I_{Milano} (ETC 216) wird kommerziell hergestellt. Seine Wirkung ist mittels bildgebender Verfahren untersucht worden [17]. Die Substanz befindet sich aber noch in der klinischen Evaluation.

Ein vielversprechender Ansatz ist die Steigerung der HDL-Konzentration durch Hemmung von CETP [18]. Dadurch werden Steigerungen der HDL-Cholesterin-Konzentration von über 100% möglich [19]. Die Studie ILLUMINATE (Investigation of Lipid Level Management to Understand its iMPact IN Atherosclerotic Events mit dem CETP-Hemmer Torcetrapib, in welcher Torcetrapib kombiniert mit Atorvastatin gegen Atorvastatin allein bei 15 000 Patienten verglichen wurde, musste wegen der hohen Anzahl Todesfälle (82 vs. 51) in

der Patientengruppe, welche Torcetrapib und Atorvastatin erhalten hatte, abgebrochen werden. Untersuchungen mit IVUS zeigten keine Veränderung der Intima-Media-Dicke trotz einer 100prozentigen Zunahme von HDL-Cholesterin [20, 21]. Die Gründe für dieses unerwartete Ergebnis sind derzeit noch unbekannt. Ein weiterer CETP-Hemmer (JTT-705) ist noch in der (vorklinischen) Erprobung.

Zielwerte für HDL-Cholesterin

Einen eigentlichen Zielwert für die HDL-Therapie gibt es mangels entsprechender Daten nicht. Die verschiedenen Guidelines geben für PatientInnen mit metabolischem Syndrom (hohes Risiko) die folgenden Werte an:

- Tiefes HDL-Cholesterin:
- Frauen <1,3 mmol/L
 - Männer <1,0 mmol/L

ATP III spezifiziert keinen Zielwert für HDL-C, schlägt aber die folgenden vier Schritte bei HDL-Cholesterinwerten unter 1 mmol/L vor [22]:

- LDL-Zielwert erreichen;
- Änderung der Lebensweise intensivieren;
- falls Triglyzeride zwischen 2,3 und 5,7 mmol/L, Non-HDL-Cholesterin-Zielwert erreichen (entweder durch weitere Senkung von LDL-Cholesterin oder durch Senkung der Triglyzeride);
- falls Triglyzeride unter 2,3 mmol/L (isolierte HDL-Erniedrigung), bei koronarer Herzkrankheit oder äquivalentem Risiko Behandlung mit Fibrat oder Nikotinsäure erwägen.

Evidenz für den Nutzen einer HDL-Erhöhung

HDL haben einen direkten antiatherogenen Einfluss, wie in verschiedenen tierexperimentellen Studien gezeigt werden konnte. Diese umfassten

Tabelle 2. HDL-steigernde Medikamente.

Nikotinsäure
Fibrate
Infusion von delipidiertem und rekonstituiertem HDL
Infusion von Apo A-I _{Milano}
Inhibition von CETP
Inhibition des CB-1-Rezeptors

Tabelle 3. Wirkung verschiedener Medikamente auf HDL-Cholesterin [15].

Medikament	HDL-C
Statine	↑ 5–15%
Nikotinsäure	↑ 15–30%
Fibrate	↑ 10–20%
Ionenaustauscher	↑ 3–5%
Rimonabant	↑ rund 10%

die Infusion von HDL in Kaninchen [23], die zu einer Regression atherosklerotischer Läsionen führte, und die Inhibition frühzeitiger Atherogenese durch Überexpression von Apo A-I in transgenen Mäusen [24]. Beim Menschen gibt es trotz der umfangreichen epidemiologischen Beweise für die protektive Wirkung der HDL wenige Interventionsstudien, die den Nutzen einer HDL-Erhöpfung direkt nachweisen. Entsprechende Daten für die Therapie mit Fibraten sind in der Tabelle 4 zusammengefasst

Fibrate wirken auf den nukleären Transkriptionsfaktor α (PPAR α). PPAR α -Aktivatoren wirken in verschiedener Weise auf die HDL-Konzentration. Sie erhöhen die Synthese der Apolipoproteine A-I und A-II (Hauptapoproteine der HDL), der Lipoproteinlipase und des Transporters ABCA1. Diese Effekte bewirken alle eine HDL-Erhöpfung. Die Aktivierung von PPAR durch Fibrate erhöht auch die Synthese des HDL-Rezeptors SR-B1, wodurch die hepatische Aufnahme der HDL-Cholesterinester vermehrt wird, was indessen die HDL-Konzentration eher senkt. Der Einfluss der Fibrate auf die HDL-Konzentration stellt also den Gesamteffekt verschiedener Faktoren dar. ABCA1 und SR-B1 sind beide in den reversen Cholesterintransport involviert und verstärken diesen.

Nikotinsäure ist wirkungsvoller in der Steigerung von HDL. Sie hat zudem ein insgesamt günstiges Wirkungsprofil, indem sie neben der Steigerung von HDL-Cholesterin um bis zu 30%, einer Senkung der Triglyzeride um bis zu 50% und einer Senkung von LDL-Cholesterin bis zu 25% auch die Senkung von Lp(a) um über 20% bewirkt. Ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil hat aber den Einsatz stets erschwert. Eine neue galenische Re-

tardform (Niaspan[®]) ist mit geringeren Nebenwirkungen belastet, obschon Flushepisoden immer noch häufig sind [26]. Der genaue Wirkmechanismus von Nikotinsäure ist unbekannt.

Klinische Studien mit Nikotinsäure gibt es bereits seit vielen Jahren. Frühe Studien waren das «Coronary Drug Project» (CDP) [27] und die «Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study» [28], in welcher 3 g Nikotinsäure mit 2 g Clofibrat kombiniert wurde. Beide waren placebokontrollierte Sekundärpräventionsstudien. In der CDP-Studie wurde eine signifikante Reduktion der KHK-Ereignisse unter 3 g Nikotinsäure nach 6,5 Jahren Behandlung beobachtet. Während zu diesem Zeitpunkt noch keine Mortalitätsreduktion festgestellt wurde, war diese in einer Analyse nach 15 Jahren Beobachtungszeit statistisch signifikant [27].

Daneben existieren mehrere Studien unter Kombination von Nikotinsäure mit anderen Medikamenten (Tab. 5).

Nikotinsäure ist äusserst wirksam in der Erhöhung von HDL-Cholesterin und bewirkt nicht nur günstige Veränderungen der Plasmalipide, sondern auch eine beträchtliche Senkung des kardiovaskulären Risikos, insbesondere in der Kombination mit einem Statin.

Insgesamt muss festgestellt werden, dass die Erhöhung von HDL- ebenso wichtig wie die Senkung von LDL-Cholesterin ist, dass im Gegensatz zu letzterem die Änderung der Lebensweise wesentlich wirkungsvoller ist und dass die medikamentöse Behandlung tiefer HDL-Werte noch nicht den Ergebnissen der Behandlung erhöhter LDL-Werte entspricht.

Tabelle 4. Vergleich verschiedener klinischer Studien mit Fibraten [25].

	WHO	CDP	HHS	VA-HIT	BIP	LEADER	FIELD (DM)
N	15 745	1103 vs. 2789	4081	2560	3090	1568	9775
Population	1°	2°	1°	2°	2°	2°	1° und 2°
Endpunkt	KHK-Ereignisse	KHK-Ereignisse	KHK-Ereignisse	KHK-Ereignisse	KHK-Ereignisse	KHK-Ereignisse	KHK-Ereignisse
Therapie (mg)	Clofibrat (1600)	Clofibrat (1800)	Gemfibrozil (1200)	Gemfibrozil (1200)	Bezafibrat (400)	Bezafibrat (400)	Fenofibrat (200)
Chol ($\Delta\%$)	6,45 (-9)	6,45 (-7)	6,95 (-11)	4,51 (-4)	5,47 (-5)	5,60 (-8)	5,03 (-7)
LDL-C ($\Delta\%$)	-	- (-10)	4,88 (0)	2,95 (-7)	3,85 (-8)	3,37 (-6)	3,07
HDL-C ($\Delta\%$)	- (+9)	- (+6)	1,21 (+18)	0,85 (+8)	0,89 (+1)	1,11	1,10
TG ($\Delta\%$)	2,31 (-21)	2,00 (-22)	1,98 (-43)	1,7 (-31)	1,68 (-21)	2,11 (-23)	1,95 (-22)
($\Delta\%$) KHK-Ereignisse	-20 0,05	-9 0,12	-34 0,02	-22 0,006	-9 0,26	-19 0,15	-11 0,16
($\Delta\%$) kardiov. Ereignisse	-19 0,05	+4 0,01	-32 0,02	-24 <0,001	-7 0,14	-4 0,72	-11 0,04
$\Delta\%$ Mortalität	+30	-4	+7	-11	+0,5	+3	+11
p	0,01	0,48	ns	0,23	0,62	0,81	0,81

Tabelle 5. Kombinationsstudien mit Nicotinsäure.

Studie (Ref.)	Behandlung	Dauer (J)	Hauptresultate (Koronarangiographie)
CLAS [29]	Nicotinsäure + Colestipol vs. Plazebo	2–4	Non-Progression: 52% Med. vs. 15% Plazebo Regression: 18% Med. vs. 6% Plazebo
FATS [30]	Nicotinsäure + Colestipol oder Lovastatin + Colestipol vs. «usual care»	2,5	Regression: 39% Nikotinsäure/Colestipol 32% Lovastatin/Colestipol vs. 11% «usual care»
UCSF-SCOR [31]	Nicotinsäure + Colestipol Lovastatin + Colestipol vs. «usual care»	2	Regression: 33% Med vs. 13% «usual care»
HATS [32]	Nicotinsäure + Simvastatin ± antioxidante Vitamine vs. Plazebo	3	Regression vs. Progression: –0,4% Säure + Simvastatin vs. +3,9% Plazebo
ARBITER [33]	Niaspan + Statin	1	Non-Progression vs. Progression der CIMT

Empfohlene Literatur

- Argraves K M and Argraves WS. HDL serves as an S1P signaling platform mediating a multitude of cardiovascular effects. *J Lipid Res.* 2007 Aug 13 (Epub ahead of print).
- Calabresi L, Gomaraschi M, Franceschini G. Endothelial protection by high-density lipoproteins: from bench to bedside. *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1724–31.
- King AC, Haskell WK, Young DR, Oka Rk, Stefanick ML. Long term effects of varying intensities and formats of physical activity on participation rates, fitness, and lipoproteins in men and women aged 50 to 65 years. *Circulation.* 1995;91: 2596–2604.
- Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev. Med.* 2003;37:283–90.
- Navab M, Anantharamiah GM, Reddy ST, van Lenten BJ, Ansell BJ, Hama S, et al. The double jeopardy of HDL. *Ann Med.* 2005;37:1–6.
- Riesen WF und R. Darioli. Dyslipidämie. In: Atheroskleroseprävention, Battagay E, Noseda G, Riesen WF Ed. Verlag Hans Huber Bern, 2007, pp. 444–456.
- Riesen WF. Das neue Medikament: CETP-Inhibitoren (Torcetrapib und JTT-705). *Kardiovaskuläre Medizin.* 2007;10: 285–295.
- Von Eckardstein A, Huang Y, Assmann G. Physiological role and clinical relevance of high density lipoprotein subclasses. *Curr Opin Lipidol.* 1994;5:404–16.
- Wierzbicki AS. Fibrates after the FIELD study: some answers, more questions. *Diab Vasc Dis Res.* 2006;3:166–71.
- Wilson PWF. High-density lipoprotein, low-density lipoprotein and coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 1990;66: 7A–10A.

Die vollständige, numerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch

Korrespondenz:
Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen
Institut für Klinische Chemie
und Hämatologie
Kantonsspital
CH-9007 St. Gallen
walter.riesen@ikch.ch

Tiefes HDL – hohes Risiko, hohes HDL – tiefes Risiko?

Walter F. Riesen und Markus Hug

Institut für Klinische Chemie und Hämatologie, Kantonsspital St. Gallen und Praxis für Allgemeinmedizin, Delémont

Literatur

- 1 Gordon D, Rifkind BM. Current concepts: high density lipoproteins – the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med.* 1989;321:1311–5.
- 2 Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. *JAMA.* 1986;256:2835–8.
- 3 Wilson PWF. High-density lipoprotein, low-density lipoprotein and coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 1990;66:7A–10A.
- 4 Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated levels of lipoprotein (a) are major risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol.* 1996;77:1179–84.
- 5 Summary of the second National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA.* 1993;269:3015–23.
- 6 Von Eckardstein A, Huang Y, Assmann G. Physiological role and clinical relevance of high density lipoprotein subclasses. *Curr Opin Lipidol.* 1994;5:404–16.
- 7 Calabresi L, Gomaschi M, Franceschini G. Endothelial protection by high-density lipoproteins: from bench to bedside. *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1724–31.
- 8 Argraves KM, Argraves WS. HDL serves as an S1P signaling platform mediating a multitude of cardiovascular effects. *J Lipid Res.* 2007 Aug 13 (Epub ahead of print).
- 9 Navab M, Anantharamiah GM, Reddy ST, van Lenten BJ, Ansell BJ, Hama S, et al. The double jeopardy of HDL. *Ann Med.* 2005;37:1–6.
- 10 Shao B, Oda MN, Oram JF, Heinecke JW. Myeloperoxidase an inflammatory enzyme for generating dysfunctional high density lipoprotein. *Curr Opin Cardiol.* 2006;21:322–8.
- 11 Rohrer L, Hersberger M, von Eckardstein A. High density lipoproteins in the intersection of diabetes mellitus, inflammation and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2004;15:269–78.
- 12 Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med.* 2003;37:283–90.
- 13 King AC, Haskell WK, Young DR, Oka RK, Stefanick ML. Long term effects of varying intensities and formats of physical activity on participation rates, fitness, and lipoproteins in men and women aged 50 to 65 years. *Circulation.* 1995;91:2596–604.
- 14 Gaziano JM, Buring JE, Breslow JL, Goldhaber SZ, Rosner B, VanDenburgh M, et al. Moderate alcohol intake, increased levels of high density lipoprotein and its subfractions and decreased risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;329:1829–34.
- 15 Riesen WF, Darioli R. Dyslipidämie. In: *Atheroskleroseprävention*, Battagay E, Nosedà G, Riesen WF Ed. Verlag Hans Huber Bern, 2007.
- 16 Tardif JC, Grégoire J, L'Allier PL, Ibrahim R, L'Espérance J, Heinenen TM. Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controller trial. *JAMA.* 2007;297:1675–82.
- 17 Chiesa G, Sirtori CR. Recombinant apolipoprotein A-I (Milano): a novel agent for the induction of regression of atherosclerotic plaques. *Ann Med.* 2003;35(4):267–73.
- 18 Riesen WF. Das neue Medikament: CETP-Inhibitoren (Torcetrapib und JTT-705). *Kardiovaskuläre Medizin im Druck.*
- 19 Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, Bloedon LT, Digenio AG, Clark RW, et al. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL-cholesterol. *N Engl J Med.* 2004;350(15):1505–15.
- 20 Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, Revkin JH, Shear CL, Duggan WT, et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2007;356(13):1304–16.
- 21 Kastelein JJ, van Leuven SI, Burgess L, Evans GW, Kuivenhoven JH, Barter PJ, et al. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2007;356(16):1620–30.
- 22 Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486–97.
- 23 Badimon JJ, Badimon L, Fuster V. Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein plasma fraction in cholesterol-fed rabbit. *J Clin Invest.* 1990;85(4):1234–41.
- 24 Rubin EM, Krauss RM, Sprangler EA, Verstuyft JG, Clift SM. Inhibition of early atherogenesis in transgenic mice by human apolipoprotein AI. *Nature.* 1991;353(6341):265–7.
- 25 Wierzbicki AS. Fibrates after the FIELD study: some answers, more questions. *Diab Vasc Dis Res.* 2006;3:166–71.
- 26 Capuzzi DM, Guyton JR, Morgan JM, Goldberg AC, Kreisberg RA, Brusco OA, et al. Efficacy and safety of an extended-release niacin (Niaspan): a long-term study. *Am J Cardiol.* 1998;82(12A):74U–81U.
- 27 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(6):1245–55.
- 28 Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand.* 1988;223:405–18.
- 29 Blankenhorn DH, Selzer RH, Crawford DW, Barth JD, Liu CR, Liu CH, et al. Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on the common carotid artery. Two and four year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound. *Circulation.* 1993;88(1):20–8.
- 30 Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med.* 1990;323(19):1289–98.
- 31 Kane JP, Malloy MJ, Ports TA, Phillipps NR, Diehl JC, Havel RJ. Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. *JAMA.* 1990;264(23):3007–12.
- 32 Brown BG, Zhao XO, 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(22):1583–92.
- 33 Taylor AJ, Lee HJ, Sullenberger LE. The effect of 24 months of combination statin and extended release niacin on carotid intima media thickness: ARBITER 3. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:2243–50.

Korrespondenz:

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen
Institut für Klinische Chemie & Hämatologie
Kantonsspital
CH-9007 St. Gallen
Schweiz
walter.riesen@ikch.ch