

Bedeutende Risikofaktoren für kardiovaskuläre Krankheiten

# Serum-Lipide und -Lipoproteine

Erhöhte Plasmakonzentrationen von Gesamtcholesterin bzw. LDL-Cholesterin sind in den letzten Jahrzehnten als einer der bedeutendsten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen erkannt worden. Cholesterin wird im Blut in verschiedenen Lipoproteinfraktionen mit unterschiedlichem Stoffwechsel und unterschiedlichen Funktionen transportiert. Entsprechend wichtig ist es zu wissen, durch welche Fraktion eine Cholesterinerhöhung bedingt ist.



Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen



**Les concentrations de plasma augmentées du cholestérol total ou cholestérol LDL ont été reconnues dans les dernières décennies comme l'un des facteurs de risque les plus importants pour les maladies cardiovasculaires. Le cholestérol est transporté dans le sang dans des fractions de lipoprotéines différentes qui diffèrent au point de vue de leurs fonctions. En conséquence il est important de savoir par quel groupe fraction une augmentation du cholestérol est causée.**

Der grösste Teil des Plasmacholesterins findet sich in der LDL-Fraktion, ein geringerer Anteil in der HDL-Fraktion. LDL und HDL haben unterschiedliche Funktionen und verhalten sich bezüglich des atherogenen Risikos gegensätzlich. Ihre quantitative und differenzierte Erfassung ist deshalb von grosser klinischer Bedeutung.

Die Cholesterinkonzentrationen variieren sowohl alters- als auch geschlechtsabhängig. Grund dafür ist vor allem eine Abnahme der Aktivität der LDL-Rezeptoren, zum Teil bedingt durch die abnehmende Konzentration von Hormonen, die die LDL-Rezeptorexpression stimulieren.

Bei Frauen tritt ein bedeutender Anstieg des Cholesterins nach der Menopause auf, der im Wesentlichen auf den Wegfall der LDL-Rezeptorexpression stimulierenden Wirkung der Östrogene zurückzuführen ist. Gesamt- und LDL-Cholesterin sind eng asso-

ziiert. Starke Cholesterinerhöhungen sind entsprechend auf eine Erhöhung der LDL-Cholesterinfraktion zurückzuführen, sie können aber auch durch Chylomikronen-Remnants beim Chylomikronämiesyndrom bedingt sein. Dabei können Cholesterinwerte von über 20mmol/l auftreten. Die Beziehung zwischen Gesamtcholesterin und koronarer Herzkrankheit ist in Abb. 1 wiedergegeben.

Da rund zwei Drittel des Cholesterins in der LDL-Fraktion im Plasma transportiert werden, beruhen starke Cholesterinerhöhungen meist auf einer Erhöhung des LDL-Cholesterins. LDL-Cholesterin ist ein wichtiger prädiktiver Marker zur Ermittlung des kardiovaskulären Gesamtrisikos. Der Zielwert für LDL-Cholesterin hängt vom globalen Risiko des Patienten ab. Aufgrund verschiedener epidemiologischer Studien und Interventionsstudien wurde er bei sehr hohem kardiovaskulärem Risiko auf 1.8 mmol/l festgelegt, bei hohem Risiko auf 2.5 mmol/l (2).

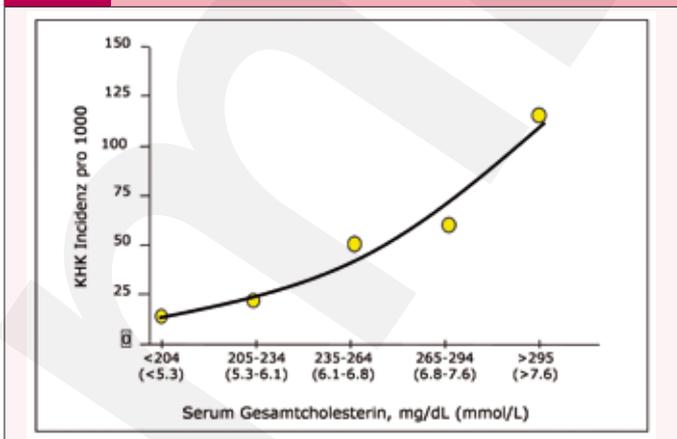
Verschiedene Querschnittsstudien haben Unterschiede in der Partikelgrösse, Dichte und Zusammensetzung von LDL zwischen Patienten mit koronarer Herzkrankheit und gesunden Kontrollen gezeigt. Diese Untersuchungen deuten darauf hin, dass ein erheblicher Teil des Risikos dem Vorhandensein kleiner dichter LDL-Partikel zugeordnet werden muss. Diese sind mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko im Vergleich zu normalen LDL-Partikeln assoziiert (3). Kleine dichte LDL treten bei erhöhten Triglyceridwerten auf und sind eine Folge des defekten Abbaus der VLDL.

## Tiefes HDL-Cholesterin und erhöhtes kardiovaskuläres Risiko

Im Gegensatz zu LDL- ist HDL-Cholesterin negativ mit dem Risiko für eine KHK vergesellschaftet. Epidemiologische Studien zeigen, dass je tiefer der HDL-C Wert ist, desto höher ist das Risiko für Atherosklerose und koronare Herzkrankheit. Es existiert kein Zielwert für HDL-Cholesterin. Werte unter 1.0 mmol/l gelten als erhöhtes Risiko. Selbst bei sehr niedrigen LDL-Werten tragen niedrige HDL-Cholesterinwerte zu einem erhöhten Risiko bei. In der TNT-Studie hatten Patienten mit einem LDL-Cholesterin <1.8mmol/l und einem HDL-Cholesterin <1.0mmol/l ein 39% höheres Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse als solche mit gleichem LDL-Cholesterin und einem HDL-Cholesterin ≥ 1.4 mmol/l.

Hohe HDL-Werte gehen nicht automatisch mit erniedrigtem Risiko einher. Dies zeigt eine Untersuchung von DiAngelantonio et al. (5), in welcher ein protektiver Effekt nur bis zu Werten in der Grössenordnung von 1.5mmol/l auftreten.

**ABB. 1** Beziehung zwischen Cholesterin und koronarer Herzkrankheit (1)



## Triglyceride und koronare Herzkrankheit

Die Existenz eines unabhängigen Zusammenhangs zwischen erhöhten Triglycerid-Werten, Herz-Kreislauf-(CV) und Mortalitätsrisiko ist noch weitgehend umstritten. Die Hauptschwierigkeit bei der Isolierung der Wirkung einer Hypertriglyceridämie auf das kardiovaskuläre Risiko ist die Tatsache, dass erhöhte Triglyceridspiegel üblicherweise mit begleitenden Änderungen bei den HDL und den LDL einhergehen. Als Folge dieses Problems und unter Missachtung der realen biologischen Rolle der TG wurde ihre Bedeutung als plausibles therapeutisches Ziel unbegründet seit vielen Jahren unterschätzt. Allerdings zeigen epidemiologische Daten, dass sowohl die mittelschwere als auch die schwere Hypertriglyceridämie mit einer wesentlich erhöhten langfristigen Gesamtsterblichkeit und einem erhöhten CV-Risiko verbunden sind. Die Hypertriglyceridämie führt üblicherweise zur Verringerung der HDL und zur Erhöhung der atherogenen kleinen dichten LDL. Triglyceride können die Atherogenese durch verschiedene Mechanismen, wie übermäßige freie Fettsäuren (FFA), die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen, Fibrinogen, Gerinnungsfaktoren und Verminderung der Fibrinolyse stimulieren. Genetische Studien unterstützen die Hypertriglyceridämie und hohe Konzentrationen von Triglycerid-reichen Lipoproteinen als kausale Risikofaktoren für Kreislauf-Erkrankungen (6,7). Die häufigsten Formen der Hypertriglyceridämie sind auf Übergewicht und sitzende Lebensweise zurückzuführen. Dies führt zu einer Insulinresistenz, zum metabolischen Syndrom (MS) und zu Typ-2-Diabetes mellitus.

Intensive Lifestyle-Therapie ist die Erstlinienbehandlung der Hypertriglyceridämie. Falls dies nicht zum Ziel führt, ist eine medikamentöse Therapie zu erwägen. Fibrate sind die bevorzugten Medikamente zur Triglyceridsenkung (Bezafibrat und Fenofibrat in Monotherapie und in Kombination mit Statinen, Gemfibrozil nur für Monotherapie). Die Kombination Ezetimibe/Fibrat scheint bei gleichzeitiger Erhöhung des LDL-Cholesterins wirksam und sicher zu sein (8).

Erhöhte Triglyceridwerte können auf genetische (familiäre Hypertriglyceridämie) wie auch auf erworbene Ursachen (Alkohol, Diabetes mellitus, Urämie etc.) zurückgeführt werden. Für Triglyceride lassen sich keine generellen Zielwerte zur Reduktion des KHK-Risikos aus Studien ableiten. Aus diesem Grund werden bei erhöhten Triglyceriden verschiedene Interventionswerte angegeben. Für Diabetiker gilt ein Interventionswert von  $> 1.7 \text{ mmol/l}$ , für alle Übrigen  $> 4.0 \text{ mmol/l}$ . Triglyceridwerte über  $10 \text{ mmol/l}$  deuten auf ein Chylomikronämiesyndrom hin. Sie sind mit einem erhöhten Risiko für akute Pankreatitis assoziiert und bedürfen einer sofortigen Behandlung.

## Lp(a) ein spezielles Lipoprotein mit hohem Potential für Atherogenität

Der Zusammenhang zwischen erhöhter Lp(a)-Konzentration und koronarer Herzkrankheit zusammen mit genetischen Befunden deutet daraufhin, dass erhöhte Konzentrationen von Lp(a), wie erhöhtes LDL-Cholesterin ursächlich mit frühzeitiger koronarer Herzkrankheit einhergehen (9). Die Beziehung ist kontinuierlich ohne einen Schwellenwert oder Abhängigkeit von LDL-Cholesterin. Mechanisch können erhöhte Lp(a)-Werte entweder eine prothrombotische, antifibrinolytische Wirkung haben, da Apolipoprotein (a) strukturell Plasminogen ähnelt, aber keine fibrinolytische Aktivität besitzt, oder sie können die Atherosklerose beschleunigen, da die Lp(a)-Partikel wie LDL Apolipoprotein B enthält und cholesterinreich ist. Screening für Lp(a) wird des-

halb für Personen mit intermediärem globalem Risiko, Personen mit familiärer Hypercholesterinämie und Familienanamnese für vorzeitige KHK empfohlen. Ein wünschbarer Lp(a)-Wert ist  $< 500 \text{ mg/l}$  (9).

**Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen**

### Literatur:

- Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Amer J Med* 1984;76:4-12
- Reiner Z et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemia. *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818
- Nishikura T et al. Elevated small low-density lipoprotein cholesterol as a predictor for future cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb* 2014;21:755-767
- La Rosa JC et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-1435
- DiAngelantonio E et al. Major lipids, apolipoproteins and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993-2000
- Teslovich TM et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature* 2010;466:707-713
- Do R et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat. Genet* 2013;45:1345-52
- Teramoto T et al. Safety and efficacy of long-term combination therapy with bezafibrate and ezetimibe in patients with dyslipidemia in the prospective J-COMPA-TIBLE study. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:163-172
- Nordestgaard BG et al. Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844-2853

### Take-Home Message

- ◆ Hohes LDL- und niedriges HDL-Cholesterin gehören neben Rauchen und Hypertonie zu den wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren
- ◆ Während für LDL-Cholesterin therapeutische Zielwerte entsprechend dem globalen Risiko existieren, gibt es keine Zielwerte für HDL-Cholesterin
- ◆ Hohe HDL-Cholesterinwerte ( $> 1.5 \text{ mmol/l}$ ) gehen nicht unbedingt mit einem niedrigen Risiko einher
- ◆ Erhöhte Triglyceride haben sich sowohl in epidemiologischen als auch genetischen Studien als kardiovaskulärer Risikofaktor erwiesen
- ◆ Bei Hypertriglyceridämien muss zwischen VLDL- und Chylomikronenbedingten Zunahmen unterschieden werden
- ◆ Chylomikronämien (Werte  $> 10 \text{ mmol/l}$ ) stellen ein hohes Risiko für Pankreatitis dar
- ◆ Lp(a) ist ein Lipoprotein, welches aus einem mit LDL identischen Teil und einem Plasminogen-ähnlichen Teil besteht, das aber keine fibrinolytische Aktivität besitzt. Erhöhte Werte von Lp(a) sind mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert

### Messages à retenir

- ◆ Les valeurs hautes de LDL-cholestérol et les valeurs basses de HDL-cholestérol à part le tabagisme et l'hypertension artérielle comptent parmi les facteurs de risque cardio-vasculaires principaux
- ◆ Pendant que les valeurs d'objectif thérapeutiques pour le cholestérol LDL existent conformément au risque global, il n'y a aucune valeur d'objectif pour le cholestérol HDL
- ◆ Les hautes valeurs de cholestérol HDL  $> 1.5 \text{ mmol/l}$  ne sont nécessairement associées à un bas risque
- ◆ Les triglycérides augmentés se sont révélés dans les études épidémiologiques et aussi génétiques comme un facteur de risque cardio-vasculaire
- ◆ Dans les hypertriglycéridémies il faut distinguer entre augmentations dues aux VLDL et dues aux chylomicrons
- ◆ Les chylomicronémies (valeurs  $> 10 \text{ mmol/l}$ ) représentent un haut risque pour une pancréatite
- ◆ La Lp (a) est une lipoprotéine, qui consiste d'une partie identique avec LDL et d'une partie semblable au plasminogène, qui ne possède cependant aucune activité fibrinolytique. Les valeurs augmentées de Lp (a) sont associées à un risque cardio-vasculaire augmenté