

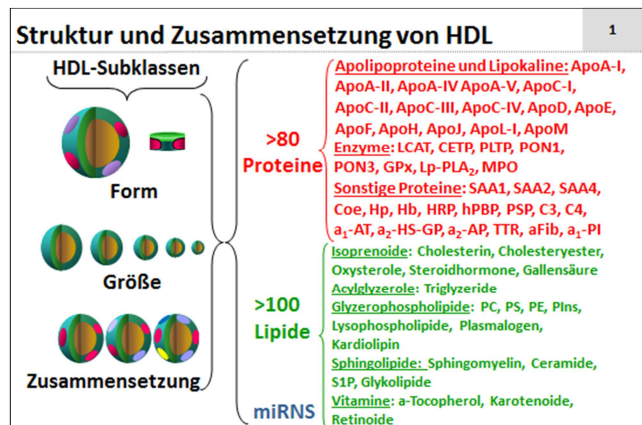
High Density Lipoproteins (HDL) - Sind sie noch diagnostisch und therapeutisch relevant?

Jerzy-Roch Nofer¹ und Arnold von Eckardstein²

1. Centrum für Laboratoriumsmedizin, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland
2. Institut für Klinische Chemie, UniversitätsSpital Zürich und Zurich Center for Integrative Human Physiology, Universität Zürich, Zürich, Schweiz.

1. Was versteht man unter High Density Lipoprotein (HDL)?

High Density Lipoproteine (HDL) sind aus zwei Schichten bestehende Komplexe (für die neusten Übersichtsarbeiten siehe [1-5]). Ein aus apolaren Cholesterinestern und im geringeren Maße auch aus Triglyzeriden bestehender zentraler Kern ist von einer Hülle, die sich vor allem aus polaren Phospholipiden, freiem Cholesterin sowie Proteinen zusammensetzt, umgeben. Außer dem hauptsächlichsten Protein, Apolipoprotein A-I (ApoA-I), sind inzwischen mehr als 50 verschiedene Proteine und Peptide identifiziert worden, die mit den HDL-Partikeln assoziiert sind und zur anti-atherogenen Funktion von HDL beitragen (Abbildung 1).



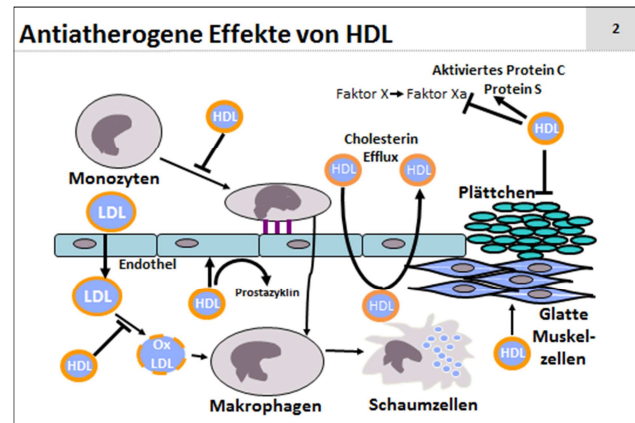
Daneben sind Vertreter aller bekannten Lipidklassen in HDL nachgewiesen worden, von denen etliche - wie bestimmte Sphingolipide, Vitamine oder Steroidhormone - biologische, potenziell anti-atherogene Wirkungen entfalten (Abbildung 1). Durch Unterschiede in der Protein- und Lipidzusammensetzung entstehen verschiedene HDL-Subfraktionen, die sich durch Größe, Form und Funktionalität unterscheiden. Dabei repräsentieren kleine und diskoidale cholesterinarme HDL-Partikel Vorläufer, die in der Leber und im Dünndarm synthetisiert werden, und die größeren, sphärischen HDL-Partikel reife Moleküle, die aus den Vorläufern durch die Aufnahme zellulärer Lipide und die Veresterung des Cholesterins entstehen.

Das im klinischen Routinelabor gemessene HDL-Cholesterin (HDL-C) spiegelt lediglich die Konzentration des Cholesterins in den sphärischen α -HDL-Partikeln wider. Die cholesterinarmen kleinen, diskoidalen Partikel wie auch lipid-freies ApoA-I, die zur Antiatherogenität von HDL beitragen, werden durch diese Bestimmung des HDL-Cholesterins nicht erfasst.

2. Welche Funktion erfüllt HDL?

Die klassische Funktion von HDL ist der Transport von Cholesterin von peripheren Geweben, vor allem aus Makrophagen, zur Leber, von wo es entweder direkt oder nach

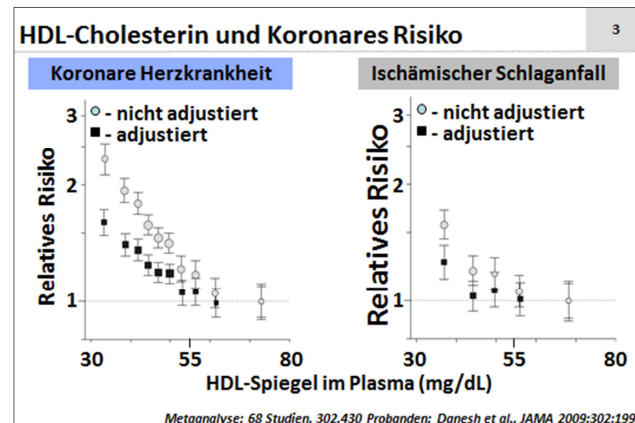
Umwandlung zu Gallensäuren durch die Galle in den Darm ausgeschieden wird (für die neusten Übersichtsarbeiten siehe [1-5]). Als Folge dieses Prozesses, der als reverser Cholesterintransport bezeichnet wird, sollen Cholesterinablagerungen in den arteriosklerotisch veränderten Abschnitten der Arterienwand vermindert werden. Neuere Untersuchungen rechnen den HDL-Partikeln zudem eine Reihe von gefäßregulatorischen und entzündungshemmenden Eigenschaften zu (Abbildung 2).



HDL stimuliert in Endothelzellen die Freisetzung von Prostacyclin (PGI₂) und Stickstoffmonoxid (NO) und wirkt so der endothelialen Dysfunktion entgegen. Durch direkte Wirkung auf die Endothelzellen hemmt HDL zudem die Einwanderung von Monozyten, Lymphozyten und Lipoproteinen niedriger Dichte (LDL) aus dem Blut in die Arterienwand, also den Beginn der Atherogenese. Anschließend inhibiert HDL sowohl durch direkte Interaktion mit Makrophagen und T-Lymphozyten als auch indirekt durch Hemmung oxidativer Prozesse die Ausbreitung der Entzündung in der arteriellen Intima. Schließlich hemmt HDL die Aktivierung von Plättchen durch verschiedene Stimulatoren (z.B. Thrombin, Kollagen, ADP) und die Initiierung der Koagulationskaskade und wirkt somit der Entstehung intravaskulärer Thrombi entgegen.

3. Wirkt HDL in vivo anti-atherogen?

Seine besondere Rolle im Cholesterintransport und seine anti-entzündlichen Eigenschaften legen eine anti-atherogene Wirkung der HDL nahe. Diese Hypothese wird durch Ergebnisse verschiedener Studien gestützt. Viele prospektive Beobachtungsstudien wie auch die Metaanalyse von 68 Studien mit über 300.000 Teilnehmern zeigten die inverse Beziehung zwischen der Konzentration des HDL-Cholesterins und der Inzidenz des Herzinfarktes [6] (siehe Abbildung 3).



Dabei ist das mit dem niedrigen Plasmaspiegel von HDL-C assoziierte Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses von den anderen kardiovaskulären Risikofaktoren wie z.B. der hohen Konzentration von LDL-C im Plasma unabhängig. In verschiedenen Tiermodellen veränderte die genetische Intervention mit Komponenten der HDL oder mit Enzymen, Transportern oder Rezeptoren des HDL-Stoffwechsels das Ausmaß der Atherosklerose-Entwicklung. Die Infusion oder die Überexpression von ApoA-I, dem Hauptprotein der HDL, hemmt die Entwicklung der Arteriosklerose in Tiermodellen und führte beim Menschen zur Verbesserung der Endothelfunktion und Verkleinerung atherosklerotischer Plaques. Zusammen mit den vielen anti-atherogenen Funktionen der HDL sprechen diese Ergebnisse für die ursächliche Bedeutung der HDL in der Pathogenese der Atherosklerose. Diese einfache Sicht wurde allerdings sowohl durch die Ergebnisse großer genetischer Untersuchungen als auch Medikamentenstudien in Frage gestellt. Mutationen in Genen wie auch medikamentöse Interventionen, welche die HDL-Cholesterin-Konzentration verändern, waren oft ohne Einfluss auf das Herzinfarktisiko.

4. Warum und wann ist die therapeutische Erhöhung von HDL-C unwirksam?

Etlche konventionelle pharmakologische Therapien erhöhen die Konzentration des HDL-C. Fibrate und hochdosierte Nikotinsäure stimulieren die Produktion von HDL-Vorläufern in der Leber und die HDL-vermittelte Freisetzung von Cholesterin aus Makrophagen und somit den reversen Cholesterintransport. Ein weiterer Ansatz zur Erhöhung des HDL-C ist die Hemmung des Cholesterinester-Transferproteins (CETP), das den Export von Cholesterinestern von HDL auf apoB-haltige Lipoproteine katalysiert und dadurch die Plasmaspiegel von HDL-C senkt bzw. von LDL-C erhöht. Erste randomisierte klinische Studien, die in Patientenkollektiven ohne Statinbehandlung als Hintergrundtherapie durchgeführt wurden, zeigten, dass die Verabreichung von Niacin (CDP, FATS) oder Fibraten (Helsinki Heart Study, VA-HIT) die HDL-C Spiegel im Plasma erhöht und parallel dazu die Inzidenz koronarer Ereignisse senkt [7-10] (siehe nachstehende Tabelle).

Studie	Intervention	Population	Kohorte	HDL-C	Koronares Risiko
ILLUMINATE	Torcetrapib (CETP-Inhibitor)	KHK	15.067	+78%	Erhöht
dal-OUTCOMES	Dalcetrapib (CETP-Inhibitor)	KHK	15.871	+31%	Nicht verändert
Helsinki Heart Study	Gemfibrosil (Fibrat)	KHK/Diabetes	4081	+11%	Reduziert
VA-HIT	Gemfibrosil (Fibrat)	KHK/Diabetes	2531	+6%	Reduziert
BIP	Bezafibrat (Fibrat)	KHK/Diabetes	3090	+18%	Nicht verändert
FIELDS	Fenofibrate (Fibrat)	Diabetes	9795	+3%	Nicht verändert
ACCORD	Fenofibrate (Fibrat)	Diabetes	5518	+8%	Nicht verändert
CDP	Niacin	KHK	8341	Nicht angegeben	Reduziert
FATS	Niacin + Colestipol	KHK	146	+43%	Reduziert
AIM-HIGH	Niaspan (Niacin)	KHK	3414	+25%	Nicht verändert
HPS2 THRIVE	Tredaptive (Niacin+Laropiprant)	KHK	25673	+14%	Nicht verändert

Hingegen zeigten kürzlich abgeschlossene Studien, in denen Fibrate (FIELDS, ACCORD) oder Niacin (AIM-HIGH, HPS2-THRIVE) als adjuvante Therapie zusätzlich zur Grundbehandlung mit Statinen eingesetzt wurden, keine positiven Effekte im Hinblick auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität [11-14]. Ähnliche Ergebnisse sind auch in zwei klinischen Studien (ILLUMINATE, dal-OUTCOME) beobachtet wurden, in denen die kombinierte Therapie mit Statinen und CETP-Inhibitoren zwar die HDL-C Konzentration im Plasma um 30% bis 60% erhöhte, ohne allerdings die Inzidenz koronarer Ereignisse günstig zu

beeinflussen [15,16]. Drei mögliche Ursachen, die diesen negativen Ergebnissen möglicherweise zugrunde liegen, werden gegenwärtig intensiv diskutiert:

- Niedriges HDL-C ist kein kausaler und damit behandlungsbedürftiger Risikofaktor der Atherosklerose, sondern nur ein Surrogatmarker für andere pro-atherogene Störungen, zum Beispiel des Stoffwechsels triglyzeridreicher Lipoproteine.
- In den neueren Studien wurden die Medikamente, die den Spiegel von HDL-C erhöhen, bei Patienten eingesetzt, die bereits mit Statinen behandelt wurden und deswegen nur ein geringes Restrisiko haben. Da auch Statine das Ausmaß der Cholesterinablagerung in der Arterienwand erheblich reduzieren und darüber hinaus selbst anti-inflammatorisch wirken, waren die potentiell anti-atherogenen Wirkungen von Niacin, Fibraten oder CETP-Inhibitoren nicht mehr relevant.
- Die für diese Studien rekrutierten Patienten waren bereits sowohl von koronarer Herzerkrankung und/oder Diabetes mellitus betroffen. Die HDL dieser Patienten sind funktionell gestört, d.h. sie haben potenziell anti-atherogene Eigenschaften verloren oder sogar untypische pro-atherogene Eigenschaften entwickelt. Die Erhöhung der Plasmakonzentration dieser defekten HDL würde nach diesem Konzept nicht zu den gewünschten protektiven Effekten auf das kardiovaskuläre Risiko führen.

5. Ist die Bestimmung von HDL-C im Plasma noch zeitgemäß?

Angesichts der negativen Ergebnisse interventioneller Studien wird oft die Frage gestellt, ob die Bestimmung von HDL-C im Plasma als diagnostische Maßnahme in der primären oder der sekundären Prävention der koronaren Herzerkrankung noch angebracht ist. Bei der Entscheidung, ob bei einem Patienten auf die Bestimmung von HDL-C grundsätzlich verzichtet werden kann, müssen drei Aspekte besonders beachtet werden:

- Die Beweislage, die für das erhöhte koronare Risiko in den Individuen mit niedrigem HDL spricht, ist extrem robust. Beinahe alle prospektive Studien und die darauf basierenden Metaanalysen haben eine inverse Beziehung zwischen einem niedrigen Plasmaspiegel von HDL-C und der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bestätigt, und zwar in allen Altersgruppen, in beiden Geschlechtern, unabhängig vom LDL-C Spiegel, der Präsenz anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren, atherosklerotischer Vorerkrankungen oder begleitender Therapien mit Statinen oder sonstigen Medikamenten, die das kardiovaskuläre Risiko senken [6,17,18]. Unabhängig von seiner kausalen Bedeutung hilft HDL-C also, die kardiovaskuläre Risikobeurteilung zu verbessern. Entsprechend ist die Bestimmung des HDL-C-Spiegels in den meisten nationalen und internationalen Empfehlungen zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen als wichtiger Risikofaktor vorgesehen [19,20]. Auch in allen Algorithmen, die zur Berechnung des kardiovaskulären Risikos eingesetzt werden (z.B. PROCAM-Algorithmus [21,22]) ist HDL-C vertreten.
- Niedrige HDL-C-Spiegel sind häufig in den westlichen Industrieländern und noch häufiger in südasiatischen und nahöstlichen Populationen und unter Amerikanern afrikanischer oder spanischer Herkunft. Die Daten des amerikanischen Populationsregisters NHANES III zeigten niedrige Plasmaspiegel von HDL-C bei 39% aller erwachsenen Frauen und bei 35% aller erwachsenen

Männer [23]. In der südasiatischen Bevölkerung erreicht laut INTERHEART Studie die Prävalenz niedriger HDL-Werte sogar 80% der Gesamtpopulation [24].

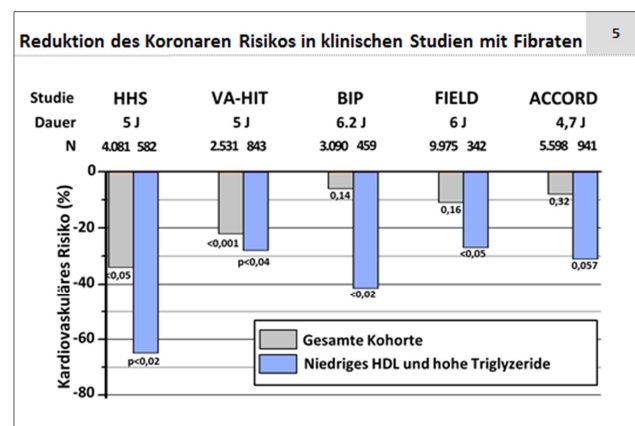
Somit ist die Bestimmung von HDL-C nach wie vor wegen der starken und unabhängigen Beziehung zum koronaren Risiko und der Häufigkeit niedriger HDL-C-Spiegel in der Gesamtpopulation ein integraler Bestandteil der Diagnostik in der kardiovaskulären Prävention. Dies wurde auch in den Empfehlungen der International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease [25] sowie in der kürzlich veröffentlichten globalen Empfehlungen der Internationalen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung (IAS) zur Behandlung von Dyslipidämien eindeutig bestätigt [26].

6. Sollte eine therapeutische Erhöhung von HDL-C bei Patienten mit Diabetes mellitus angestrebt werden?

Metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2 repräsentieren die häufigsten Ursachen des niedrigen HDL-C. Plasmakonzentrationen von HDL-C, die unter 35 mg/dL liegen, werden bei Patienten mit metabolischem Syndrom oder Diabetes mellitus doppelt so häufig wie in der gesunden Population beobachtet. Zudem stellt niedriges HDL-C einen wichtigen Risikofaktor für eine spätere Entwicklung von Diabetes mellitus dar. Die Ergebnisse der Framingham-Studie und der PROCAM-Studie zeigen, dass der Entwicklung von ausgeprägtem metabolischem Syndrom sehr häufig eine Phase vorausgeht, die durch Verringerung des Plasmaspiegels von HDL-C geprägt ist [27,28]. Auch bei übergewichtigen Jugendlichen, die später Diabetes mellitus entwickeln, beobachtet man häufig isoliert niedrige Werte von HDL-C im Plasma [29]. Der niedrige HDL-C-Spiegel geht beim metabolischen Syndrom und Diabetes mellitus sehr oft mit einer Hypertriglyzeridämie einher. Diese Konstellation wird oft als „atherogene Dyslipidämie“ bezeichnet, da sie das kardiovaskuläre Risiko erheblich erhöht.

Die pharmakologische Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit Diabetes mellitus wird in erster Linie durch die Behandlung mit Statinen erreicht. Dabei senken die Statine primär den Plasmaspiegel von LDL-C, der bei Diabetes mellitus oder beim metabolischen Syndrom im Durchschnitt nur leicht erhöht ist. Die beiden Komponenten der den Diabetes mellitus auszeichnenden atherogenen Dyslipidämie (niedriges HDL-C, hohe Triglyzeride) werden hingegen von Statinen nur geringfügig beeinflusst. Um die Erhöhung von HDL-C und die Senkung von Triglyzeriden in den mit Statinen behandelten Patienten zu erreichen, wurde in verschiedenen Richtlinien der Fachgesellschaften (American Heart Association, American Diabetes Association, American College of Cardiology) eine kombinierte Therapie mit einem Statin und einem Fibrat oder Niacin empfohlen [30-34]. Diese Empfehlung hat sich im Hinblick auf die Ergebnisse neuer interventioneller Studien nur teilweise relativiert. So zeigte die nachträgliche Analyse von Subgruppen in den Studien FIELDS und ACCORD, in denen Fibrate parallel zu Statinen zum Einsatz kamen, eine signifikante Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Patienten, die sowohl eine Hypertriglyzeridämie (> 200mg/dl) als auch eine erniedrigte Konzentration von HDL-C im Plasma (< 35 mg/dl) hatten, während in den gesamten Kohorten kein positiver Effekt auf die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignissen beobachtet wurde (**Abbildung 5**). Auch in den Studien, in denen Fibrate ohne Hintergrundtherapie mit Statinen eingesetzt wurden (Helsinki Heart Study, VA-HIT, BIP), wurde im Nachhinein eine besonders starke Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit atherogener Dyslipidämie festgestellt. Des Weiteren wurden in

den FIELDS und ACCORD Studien vorteilhafte Effekte von Fibraten auf die Entwicklung von Retinopathie und Nephropathie beobachtet, die sich u.a. als späterer Eintritt der Mikroalbuminurie und dem Erhalt der glomerulären Filtrationsrate manifestierten [35,36].



Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass der kombinierte Einsatz von Statinen und Fibraten bei diabetischen Patienten mit ausgeprägter atherogener Dyslipidämie vielfältige therapeutische Vorteile bringen kann. Die Ergebnisse der AIM-HIGH- und HPS2-THRIVE-Studien sprechen hingegen klar gegen den kombinierten Einsatz von Statinen und Niacin bei Patienten mit Diabetes mellitus oder metabolischem Syndrom.

7. Wie ist mit den Patienten mit isoliert niedrigem Plasmaspiegel von HDL-C vorzugehen?

Die Prävalenz isolierter niedriger HDL-Werte liegt in verschiedenen Populationen zwischen 9% und 34%. Dabei ist zwischen vollständigem oder fast vollständigem HDL-Mangel (HDL-C < 20 mg/dL) und moderater Hypoalphalipoproteinämie (HDL-C 20 – 40 mg/dL) zu unterscheiden. Der vollständige HDL-Mangel wird bei seltenen, monogen bedingten erblichen Erkrankungen (Defizienz oder strukturelle Defekte von Apolipoprotein A-I, Defizienz von Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT), Defizienz des Cholesterintransporters ABCA1) und sekundär bei Patienten mit Leberversagen (auch Stauungsleber bei Rechts Herzversagen), hämatopoetischen Malignomen (insbesondere Lymphomen und Leukosen), in kachektischen und septischen Patienten, sowie beim exzessiven Gebrauch von Anabolika beobachtet. Heterozygotie für funktionelle Mutationen in ApoA-I, ABCA1 oder LCAT erklären etwa 5% der moderaten HDL-C Erniedrigungen. Sekundär tritt sie bei den obengenannten Erkrankungen sowie bei Leberinsuffizienz und Cholestase, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sowie in der akuten Phase (Entzündungen, Traumen, Infarkte) auf. Kortikosteroide, β -Blocker und Diuretika tendieren ebenfalls dazu, den Plasmaspiegel von HDL-C zu senken. Am häufigsten sind die Ursachen jedoch polygen und multifaktoriell.

Das mit isolierter, genetisch bedingter Erniedrigung von HDL-C assoziierte kardiovaskuläre Risiko ist umstritten. Ergebnisse großer niederländischer Familienstudien sprechen für die Atherogenität von Mutationen in ApoA-I, ABCA1 oder LCAT [37,38]. Ergebnisse großer dänischer Bevölkerungsstudien sprechen dagegen [39,40]. Deswegen und wegen des Fehlens HDL-spezifischer pharmakologischer Interventionen mit nachgewiesenem klinischen Nutzen stehen die Korrektur sekundärer Ursachen (Grunderkrankungen, Anpassungen der Medikation, Gewichtsreduktion, Sanierung von Entzündungs-

herden) und die Behandlung zusätzlicher Risikofaktoren im Vordergrund, d.h. Rauchabstinenz sowie die Behandlung von LDL-Hypercholesterinämie und Bluthochdruck. Zusätzlich wird in den meisten Richtlinien zu korrigierenden Maßnahmen des Lebensstils geraten. Physische Aktivität steigert die Konzentration von HDL-C dosisabhängig. Der minimale Energieverbrauch, der zu einer Erhöhung von HDL-C führt, beträgt etwa 1200 – 2000 kcal pro Woche, was durch Laufen (ca. 20 – 30 km pro Woche), Schwimmen oder Radfahren erreicht werden kann [41-43]. Ebenfalls wirkt sich die Gewichtsreduktion, die entweder durch die Intensivierung physikalischer Aktivität als auch durch Kalorienrestriktion erreicht werden kann, auf den Plasmaspiegel von HDL-C vorteilhaft aus. Bei einer Verminderung des Körpergewichtes um 10 kg wird eine Erhöhung des HDL-C zwischen 5 und 10 Prozent erwartet. Die Modifikation der Diät durch die Reduktion von Kohlenhydratanteilen und Erhöhung der Fettanteile hat einen weiteren positiven Einfluss auf die Konzentration von HDL-C im Plasma, wobei die einfach ungesättigten Fetten HDL-C stärker zu beeinflussen scheinen. Entgegen der verbreiteten Meinung üben die mehrfach ungesättigten Omega-3 Fettsäuren („Fischöl“) nur geringfügigen Einfluss auf die Plasmakonzentration von HDL-C aus [44,45]. Schließlich werden dem moderaten Alkoholkonsum (10 – 20 g/Tag) HDL-C-steigernde und das kardiovaskuläre Risiko optimierende Effekte zugeschrieben. Wegen der ungünstigen Effekte des Alkohols auf Triglyzeride, Blutdruck und Körpergewicht sowie der unerwünschten Wirkungen auf Leberfunktion, Verkehrstüchtigkeit, Suchtverhalten usw. ist Alkoholkonsum keine medizinisch empfohlene Präventionsmaßnahme. Wie in den globalen Empfehlungen der Internationalen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung (IAS) zur Behandlung von Dyslipidämien betont, ist in Anbetracht der Ergebnissen neuerer Studien (FIELDS, ACCORD, AIM-HIGH, HPS2-THRIVE) von der pharmakologischen Intervention zur Steigerung des HDL-Spiegels im Plasma abzusehen [26].

Referenzen

- Francis GA. The complexity of HDL. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1801:1286-93.
- Navab M, Reddy ST, Van Lenten BJ, Fogelman AM. HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8:222-32.
- Mineo C, Shaub PW. Novel biological functions of high-density lipoprotein cholesterol. *Circ Res*. 2012;111:1079-90.
- Fisher EA, Feig JE, Hewing B, Hazen SL, Smith JD. High-density lipoprotein function, dysfunction, and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:2813-20.
- Rye KA, Barter PJ. Cardioprotective functions of HDL. *J Lipid Res*. 2013 (e-pub in press)
- Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009;302:1993-2000
- Guyton JR. Effect of niacin on atherosclerotic cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 1998;82:18U-23U
- Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheng MC, Morse JS, Dowdy AA, Marino EK, Bolson EL, Alauovic P, Frohlich J, Albers JJ. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med*. 2001;345:1583-1592
- Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Holo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987;317:1237-1245
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schemtman G, Witt 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;341:401-418
- Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskiran MR, Forster P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesäniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849-1861
- ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigler JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-74
- AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:2255-67
- HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J*. 2013;34:1279-91
- Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Bühr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B. ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007;357:2109-22
- Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, Chaitman BR, Holme IM, Kallend D, Leiter LA, Leitersdorf E, McMurray JJ, Mundt H, Nicholls SJ, Shah PK, Tardif JC, Wright RS; dal-OUTCOMES Investigators. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367:2089-99
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
- Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmssen L, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham IM; SCORE investigators. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis*. 2009;206:611-6
- Grundy SM. United States Cholesterol Guidelines 2001: expanded scope of intensive low-density lipoprotein-lowering therapy. *Am J Cardiol*. 2001;88:231-271

- The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2002;23:1635-701
- 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 Munster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105:310-15.
- Assmann G, Schulte H, Cullen P, Seedorf U. Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Eur J Clin Invest*. 2007;37:925-32.
- Tóth PP, Potter D, Ming EE. Prevalence of lipid abnormalities in the United States: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2006. *J Clin Lipidol*. 2012;6:325-30
- McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J, Steyn K, Sanderson JE, Hasani M, Volikova E, Kazmi K, Yusuf S; INTERHEART study investigators. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet*. 2008;372:224-33
- International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease and International Atherosclerosis Society: Handbuch Prävention der koronaren Herzkrankheit. Thomson Reuters 2009.
- IAS Position Paper Global Recommendations for the Management of Dyslipidemia. <http://www.athero.org/IASPositionPaper.asp>. International Atherosclerosis Society 2013
- von Eckardstein A, Schulte H, Assmann G. Risk for diabetes mellitus in middle-aged Caucasian male participants of the PROCAM study: implications for the definition of impaired fasting glucose by the American Diabetes Association. *Prospective Cardiovascular Munster. J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3101-8.
- Franco OH, Massaro JM, Civil J, Cobain MR, O'Malley B, D'Agostino RB Sr. Trajectories of entering the metabolic syndrome: the framingham heart study. *Circulation*
- Harel Z, Riggs S, Vaz R, Flanagan P, Harel D. Isolated low HDL cholesterol emerges as the most common lipid abnormality among obese adolescents. *Clin Pediatr*. 2010;49:29-34
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:e149-61
- Mosca L, Banks CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, Ganiats TG, Gomes AS, Gornik HL, Gracia C, Gulati M, Haan CK, Judelson DR, Keenan N, Kelleypouris E, Michos ED, Newby LK, Oparil S, Ouyang P, Oz MC, Pettitt D, Pinn VW, Redberg RF, Scott R, Sherif K, Smith SC Jr, Soppo G, Steinhorn RH, Stone NJ, Taubert KA, Todd BA, Urbina E, Wenger NK; Expert Panel/Writing Group; American Heart Association; American Academy of Family Physicians; American College of Obstetricians and Gynecologists; American College of Cardiology Foundation; Society of Thoracic Surgeons; American Medical Women's Association; Centers for Disease Control and Prevention; Office of Research on Women's Health; Association of Black Cardiologists; American College of Physicians; World Heart Federation; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Nurse Practitioners. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation*. 2007;115:1481-501
- Haffner SM; American Diabetes Association. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S68-71.
- American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care*. 2012 Jan;35 Suppl 1:S11-63
- Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, Witztum JL. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1512-24
- ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, Hubbard L, Esser BA, Lovato JF, Perdue LH, Goff DC Jr, Cushman WC, Ginsberg HN, Elam MB, Genuth S, Gerstein HC, Schubart U, Fine LJ. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010 Jul 15;363:233-44
- Davis TM, Ting R, Best JD, Donoghoe MW, Drury PL, Sullivan DR, Jenkins AJ, O'Connell RL, Whiting MJ, Glasziou PP, Simes RJ, Kesäniemi YA, Gebicki VJ, Scott RS, Keech AC. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study Investigators. Diabetologia*. 2011;54:280-90
- Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Mulder M, Dehghan A, Defesche JC, Kastelein JJ, Sijbrands EJ. A frequent variant in the ABCA1 gene is associated with increased coronary heart disease risk and a better response to statin treatment in familial hypercholesterolemia patients. *Eur Heart J*. 2011;32:469-75
- Duivenvoorden R, Holleboom AG, van den Bogaard B, Nederveen AJ, de Groot E, Hutten BA, Schimmel AW, Hovingh GK, Kastelein JJ, Kuivenhoven JA, Stroes ES. Carriers of lecithin cholesterol acyltransferase gene mutations have accelerated atherosclerosis as assessed by carotid 3.0-T magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2481-7
- Haase CL, Tybjærg-Hansen A, Grande P, Frikke-Schmidt R. Genetically elevated apolipoprotein A-I, high-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:E500-10
- Haase CL, Tybjærg-Hansen A, Qayyum AA, Schou J, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R, LCAT, HDL cholesterol and ischemic cardiovascular disease: a Mendelian randomization study of HDL cholesterol in 54,500 individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E248-56.
- Durstone JL, Grandjean PW, Davis PG, Ferguson MA, Alderson NL, DuBose KD. Blood lipid and lipoprotein adaptations to exercise: a quantitative analysis. *Sports Med*. 2001;31:1033-1062.
- Knetzer KJ, Wharton MB, McCartney JS, Bales CW, Hennes S, Samsa GP, Otvos JD, Kulkarni KR, Slentz CA. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 2002;347:1483-1492
- Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of Endurance Training on Blood Pressure, Blood Pressure-Regulating Mechanisms, and Cardiovascular Risk Factors. *Hypertension*. 2005;46:667-675
- Hartweg J, Farmer AJ, Perera R, Holman RR, Neil HA. Meta-analysis of the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on lipoproteins and other emerging lipid cardiovascular risk markers in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007;50:1593-602
- Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2006;189:139-30.

Assmann-Stiftung für Prävention Münster, im August 2013

Hinweis: Die Inhalte des Newsletters sind von der Assmann-Stiftung für Prävention sorgfältig erwogen und geprüft, dennoch kann eine Garantie nicht übernommen werden. Die Assmann-Stiftung für Prävention haftet nicht für Schäden, die durch inhaltliche Fehler des Newsletters oder in sonstiger Weise entstehen können.

Sofern Sie den Präventions-Newsletter (6 x pro Jahr) erhalten wollen, sich für Updates der PROCAM-CD oder für weitere Hinweise zur Nutzung der PROCAM-Tests und für Neuigkeiten in der Präventivmedizin interessieren, können Sie sich im Internet unverbindlich und kostenfrei anmelden:

www.assmann-stiftung.de/aerzte