

# Das Komplexe im scheinbar Einfachen

Kommentar von Dr. med. Reinhard Imoberdorf,  
Chefarzt Innere Medizin, Kantonsspital Winterthur

Meinem Kommentar möchte ich ein Zitat des Biochemikers Elmer V. McCollum («A History of Nutrition», 1957) voranstellen: «Oversimplification has been the characteristic weakness of scientists of every generation.»

LDL-Cholesterin the «bad» und HDL-Cholesterin the «good guy». Wer hat das nicht schon gehört, und für viele Leute gilt dieses Statement als absolute Wahrheit. Zeigt uns die Arbeit von Zanoni et al. plötzlich eine verkehrte Welt? Hohe HDL-Cholesterinplasmakonzentrationen (HDL-C-Konz.) führten zu einem deutlich erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Sind wir nicht alle trainiert, oder sollte ich sagen, indoktriniert worden, dass wir, wenn wir «LDL» und «HDL» hören oder lesen, automatisch nur «Cholesterin» denken. Wir reden hier aber von Lipoproteinen!

## Kurzer Rückblick in die Physiologie

Mit Ausnahmen der gut löslichen Fettsäuren werden Lipide wegen ihrer schlechten bis fehlenden Wasserlöslichkeit über Vermittlung von Eiweissmolekülen in Lipoproteinpartikeln transportiert. Die dazu benutzten Apoproteine werden zum Grossteil in der Leber gebildet, verfügen über lipophile als auch hydrophile Sequenzen und sind verantwortlich für den Transport (Löslichkeit) und die Signalvermittlung, also für die Rezeptorbindung. Der Lipidtransfer von Darm und Leber in Richtung Peripherie wird als Vorwärtstransport bezeichnet. Dieser versorgt periphere Zellen vor allem mit Triglyzeriden, Fettsäuren und Cholesterin. Beim Rückwärtstransport wird Cholesterin mittels HDL-Partikeln zur Leber zurücktransportiert (Vorstufe für Gallensäuren) oder zu Zellen, die Cholesterin zu Synthesezwecken benötigen (Steroidhormone, wie z.B. Aldosteron, Kortison, Testosteron und Östradiol, sowie Vitamin D). Es handelt sich dabei also nicht nur um eine «Abfallbeseitigung» von überschüssigem Cholesterin. Wenn wir jetzt noch in Betracht ziehen, dass es zusätzlich verschiedene LDL- und HDL-Subklassen gibt, rebelliert der gesunde Menschenverstand bei der Annahme, eine so komplexe Krankheit wie die Arteriosklerose könnte man mit der Bestimmung eines Surrogatendpunktes erklären.

## Dr. med. R. Imoberdorf

Klinik für Innere Medizin  
Kantonsspital Winterthur  
8401 Winterthur  
reinhard.imoberdorf@ksw.ch

## Epidemiologie

Die starke inverse Assoziation zwischen HDL-C-Konzentrationen und koronaren Ereignissen in Beobachtungsstudien (je höher HDL-C desto tiefer die koronare Mortalität) hat das Interesse geweckt, ob zwischen den beiden Parametern auch eine kausale Beziehung bestehen könnte.

Zur Klärung dieser Frage eignet sich, abgesehen von prospektiven randomisierten Studien, auch das Konzept der «Mendelschen Randomisierung». Es beruht darauf, dass genetische Varianten bekannt sind, durch die die Ausprägung eines Risikomarkers – in diesem Fall das HDL-C – beeinflusst wird. Sofern das HDL-C ein kausaler Faktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ist, sollte sich auch ein Zusammenhang zwischen diesen genetischen Varianten und dem Risiko für entsprechende Erkrankungen nachweisen lassen. In sogenannten genomweiten Assoziationsstudien sind zahlreiche DNA-Varianten – man spricht von Single Nucleotide Polymorphisms (SNP) – identifiziert worden, die Einfluss auf diverse Lipidfraktionen haben. Nach dem Prinzip der «Mendelschen Randomisierung» haben Voight et al. (1) in zwei Analysen die mögliche protektive Wirkung des HDL-C überprüft. Für die erste Analyse nutzten sie einen Polymorphismus des LIPG-Gens (Asn396Ser), der bei Trägern dieser Genvariante (2,6% der Bevölkerung) das HDL-C um 0,14 mmol/l (5,4 mg/dl) im Vergleich zu Nichtträgern erhöht. Ausgehend von epidemiologischen Daten lässt dieser Unterschied in der HDL-C-Konzentration eine Reduktion des Herzinfarkttrisikos um 13 Prozent erwarten. Bei der Überprüfung von SNP in 20 Studien mit 20 913 Herzinfarktfällen und 95 407 Kontrollen war jedoch keine signifikante Beziehung zwischen Genvariante (also HDL-C Erhöhung) und Infarkttrisiko festzustellen (1). Auch die zweite Analyse ergab keinen Zusammenhang zwischen einem genetischen Score aus 14 häufigen Polymorphismen, die alle mit einem erhöhten HDL-C assoziiert sind, und dem Herzinfarkttrisiko. Eine hohe HDL-C-Konzentration garantiert also nicht automatisch bessere Gesundheit. Aber es kommt noch besser. Wie Zanoni et al. (2) erklären, führte in Mäusen die Überexpression eines bestimmten Rezeptors (SR-BI) in der Leber zu tieferen HDL-C Konzentrationen, wobei die Ausbildung einer Arteriosklerose reduziert wurde. Die

Deletion des Rezeptorgens (knock-out) resultierte bei den Mäusen dagegen in höheren HDL-C-Konzentrationen und zunehmender Arteriosklerose. Diese Resultate haben Zanoni et al. nun auch bei Menschen mit sehr hohen HDL-C-Konzentrationen (aufgrund einer mutationsbedingten funktionslosen Variante des SR-BI-Rezeptors) nachweisen können: Je höher die HDL-C-Konzentrationen, desto höher das Risiko für koronare Ereignisse. Der genaue Zusammenhang zwischen HDL-C-Konzentration und arteriosklerotischen Erkrankungen ist enorm komplex. Es mehren sich Hinweise, dass funktionelle HDL-Eigenschaften und der Cholesterinflux wichtiger für das kardiovaskuläre Risiko sein könnten als die absolute Höhe der HDL-C-Konzentration.

### **Therapeutische HDL-Erhöhung enttäuschend**

Alle in grossen Studien unternommenen Versuche, durch zusätzliche Anhebung der HDL-C Konzentration etwa mit Niacin oder Cholesterinester-Transferprotein-(CETP-)Hemmern wie Anacetrapib, Dalacetrapib, Evacetrapib, die Rate kardiovaskulärer Ereignisse weiter zu reduzieren, schlugen fehl. In der 2007 publizierten randomisierten und doppelblind geführten ILLUMINATE Studie (3) wurde untersucht, ob die Kombination von Torcetrapib mit Atorvastatin gegenüber dem Statin allein kardiovaskuläre Endpunkte bei über 15 000 Patienten reduzieren könnte. In der Interventionsgruppe wurde LDL-C um 25 Prozent gesenkt, während HDL-C um sagenhafte 72 Prozent zunahm. Die Erleuchtung? Leider nein; die Gesamtmortalität stieg um 58 Prozent. Jeffrey B. Kindler, damals CEO bei Pfizer, meinte 2006 noch enthusiastisch «This will be one of the most important compounds of our generation.» So kann man sich täuschen!

### **Da war doch schon was?**

Limone sul Garda, ein idyllisches Dorf, liegt am Westufer des Gardasees in der Lombardei. Interessant war die Beobach-

tung, dass von den knapp 1000 Einwohnern viele über 100 Jahre alt wurden. Um 1980 untersuchte ein klinischer Pharmakologe, Cesare Sirtori aus Mailand, dieses medizinische Wunder. Er traf dabei auf einen Mann mit spektakulären Lipidwerten. Sirtori fand eine Mutation im Apolipoprotein A1 des HDL. Diese Mutation liess sich zurückverfolgen bis zu einem Paar, das 1750 geheiratet hat. Das Dorf war abgeschnitten von der Umwelt, Inzest an der Tagesordnung, und so konnte Giovanni Pomarelli dieses mutierte HDL-Gen an seine Nachkommen weitervererben, die allesamt sehr alt wurden. Die Mutation fand Cesare Sirtori bei 4 Prozent der Einwohner von Limone, und sie wurde ApoA-1 Milano getauft (4). Bemerkenswert war die Tatsache, dass alle Familienmitglieder praktisch keine Arteriosklerose entwickelten. Der Mann mit den spektakulären Lipidwerten zeichnete sich durch hohe Triglyzeride aus und eine HDL-C Konzentration von 7 mg/dl (0,18 mmol/l). Als «normal» betrachtet man bei Männern eine HDL-C Konzentration von etwa 40 mg/dl (1 mmol/l)! Hat diese ApoA-1-Milano-Mutation vielleicht zu einem «Turbo-HDL» geführt, das trotz enorm tiefer Konzentrationen Langlebigkeit garantiert?

Soll ich nun, da die synthetische Herstellung und Verabreichung von ApoA-1 Milano beim Menschen klinisch erfolglos blieb, den Inzest mit Bewohnern von Limone propagieren oder wäre es nicht an der Zeit, die Cholesterinhypothesen endgültig zu beerdigen? **X**

#### **Literatur:**

1. Voight BF et al.: Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction : a mendelian randomisation study. *Lancet* 2012; 380: 572–580.
2. Zanoni P, Khetarpal SA, Larach DB et al.: Rare variant in scavenger receptor B1 raises HDL cholesterol and increases risk of coronary heart disease. *Science* 2016; 351 (6278): 1166–1171.
3. Barter P et al.: Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Eng J Med* 2007; 357: 109–2122.
4. Sirtori CR, Franceschini G; Familial disorder of plasma apolipoproteins. *Klin. Wochenschrift* 1985; 63: 481–489.