



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-43
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10
E-Mail: presse@dgk.org
Web: www.dgk.org

Pressemitteilung: Abdruck frei nur mit Quellenhinweis „Presstext DGK 08/2015“

Increased plant sterol deposition in vascular tissue characterizes patients with severe aortic stenosis and concomitant coronary artery disease.

Priv.-Doz. Dr. Oliver Weingärtner, Oldenburg

Hohe Serumcholesterinspiegel sind ein bedeutender unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (1). Große, prospektiv-angelegte klinische Studien haben für die Primär- und die Sekundärprävention belegt, dass unter Statintherapie ein beträchtlicher Rückgang der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität erreicht werden kann (2, 3).

Die IMPROVE-IT Studie zeigt, dass die pharmakologische Hemmung der Cholesterinresorption an Nieman-Pick C1-like 1 (NPC1L1) in der apikalen Membran des Dünndarms durch Ezetimibe in Kombination mit einem Statin im Vergleich zur Statinmonotherapie eine weitere Senkung des LDL-Cholesterins erreicht und die kardiovaskuläre Mortalität weiter senkt (4). Die *Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators* zeigten erst kürzlich, dass inaktivierende Mutationen von NPC1L1 durch eine Senkung des Serumcholesterins um lediglich 12 mg/dl eine Halbierung des relativen kardiovaskulären Risikos erreicht (5). Genetische Assoziationsstudien des LDL-Rezeptors haben zuvor gezeigt, dass eine sehr viel stärkere Serumcholesterinreduktion durch Hemmung der endogenen Cholesterinsynthese um 40 mg/dl nötig ist, um eine Halbierung des kardiovaskulären Risikos zu erreichen (6). Daten der CCT Analyse zeigen darüber hinaus, dass eine Hemmung der endogenen Cholesterinsynthese durch Statine mit Senkung des Serumcholesterins um 40 mg/dl das kardiovaskuläre Risiko um lediglich 22 % reduziert (7).

Diese Risikokalkulationen unterstützen die Hypothese, dass die deutliche Reduktion des kardiovaskulären Risikos nicht alleine durch eine 10%-ige Senkung des Cholesterinspiegels erreicht werden konnte, sondern durch eine zusätzliche Hemmung der Resorption der „non-cholesterol sterols“ (Phyto- und Oxyphytosterine) über NPC1L1 (8).



Dr. Oliver Weingärtner

Das Ziel dieser Studie war es, die Beziehung zwischen „non-cholesterol sterols“, Phytosterolen und Oxyphytosterolen und anderen Markern des Cholesterinstoffwechsels und koronarer Herzerkrankung (KHK) bei Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose zu untersuchen. Marker des



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-43
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10
E-Mail: presse@dgk.org
Web: www.dgk.org

Pressemitteilung: Abdruck frei nur mit Quellenhinweis „Presstext DGK 08/2015“

Cholesterinstoffwechsels (Phytosterole und Cholestanol als Marker der Cholesterinresorption und Lathosterin als Indikator für die Cholesterinsynthese) und Oxyphytosterole wurden im Plasma und Aortenklappengewebe von 104 konsekutiven Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose (n = 68 Statin-Behandlung bestimmt; n = 36 keine Statin-Behandlung) durch Gaschromatographie-Flammenionisationsdetektor und Massenspektrometrie bestimmt. Der Schweregrad der KHK wurde durch eine Koronarangiographie vor Aortenklappenersatz untersucht. Patienten, die mit Statinen behandelt wurden, waren durch niedrigere Cholesterin-, Cholestanol- und Lathosterol-Konzentrationen gekennzeichnet. Allerdings hatte die Statin-Behandlung keinen Einfluss auf die Sterolkonzentrationen im kardiovaskulären Gewebe. Das Verhältnis von Campesterol-zu-Cholesterin wurde von $0,46 \pm 0,34$ ug / mg (26,0%) im Plasma bei Patienten mit KHK erhöht.

Die Absolutwerte für die Cholesterinabsorptionsmarker Sitosterol und Campesterol waren $18,18 \pm 11,59$ ng / mg (38,8%) und $11,40 \pm 8,69$ ng / mg (30,4%) in den Geweben von Patienten mit dokumentierter KHK im Vergleich zu denen ohne KHK erhöht. Bei Patienten mit KHK zeigte sich darüber hinaus eine Erhöhung von Campesteroloxiden um $0,06 \pm 0,02$ ng / mg (17,1%) in Aortenklappentaschen und eine Erhöhung von Sitosteroloxiden-zu-Cholesterin um $0,35 \pm 0,2$ ng / mg (22,7%) im Plasma im Vergleich zu Patienten ohne vorliegende KHK. Dabei zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Cholesterinresorptionsmarker Cholestanol oder von Cholestanol-zu-Cholesterin und koronarer Herzerkrankung.

Das heißt, Patienten mit begleitender koronarer Herzerkrankung sind charakterisiert durch erhöhte Konzentrationen von Phytosterolen und Oxyphytosterolen, aber nicht von Cholestanol im Plasma und im kardiovaskulären Gewebe. Diese Ergebnisse sind insofern von Bedeutung, als dass sie die Hypothese unterstützen, dass Phytosterine und Oxyphytosterine keine „innocent bystander“ in Bezug auf die Atherosklerose darstellen, sondern dass „non-cholesterol-sterols“ direkt an der Atherogenese beteiligt sind. Vor dem Hintergrund, dass durch Ezetimib ein Wirkstoff zur Verfügung steht, der neben Cholesterin auch die Aufnahme von „non-cholesterol-sterols“ im Darm inhibiert, sind dringend weitere Untersuchungen nötig um die Effektivität und Wirksamkeit einer Kombinationstherapie durch eine duale Cholesterinsenkung im Vergleich zur Statinmonotherapie weiter zu untersuchen.

Literatur

- 1.) Castelli W.P. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. Am J Med 1984; 76: 4-12.
- 2.) Shepherd J. et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study group. N Engl J Med 1995; 333:1301-1307.
- 3.) The 4-S Investigators. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Simvastatin Scandinavian Survival Study (4 S). Lancet 1994; 344: 1383-1389.
- 4.) The Improve-it Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after the acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2015; 372: 2387-97.



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-43
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10
E-Mail: presse@dgk.org
Web: www.dgk.org

Pressemitteilung: Abdruck frei nur mit Quellenhinweis „Presstext DGK 08/2015“

- 5.) The Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med* 2014;371:2072-2082.
- 6.) Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2631-2639.
- 7.) Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278
- 8.) Weingärtner O., Lütjohann D. Patel S.B. Mutations in NPC1L1 and coronary heart disease. *N Engl J Med* 2015; 372: 881-883

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V. (DGK) mit Sitz in Düsseldorf ist eine gemeinnützige wissenschaftlich medizinische Fachgesellschaft mit mehr als 9000 Mitgliedern. Sie ist die älteste und größte kardiologische Gesellschaft in Europa. Ihr Ziel ist die Förderung der Wissenschaft auf dem Gebiet der kardiovaskulären Erkrankungen, die Ausrichtung von Tagungen, die Aus-, Weiter- und Fortbildung ihrer Mitglieder und die Erstellung von Leitlinien. Weitere Informationen unter www.dgk.org