

CH = CHF 24
A = € 15
D = € 15

Sonderdruck
aus Heft-Nr. 2008/122

OM & Ernährung

Gesundheitsforum für Orthomolekulare Medizin

Fachorgan für den Arzt, Therapeuten, Apotheker und Patienten



Kleine, dichte LDL –

Ein Risikofaktor für Atherosklerose

Internationales Journal für orthomolekulare und verwandte Medizin
International Journal of orthomolecular and related medicine
Journal International de la médecine orthomoléculaire et analogue

Unabhängig • Independent • Indépendant

Kleine, dichte LDL – Ein Risikofaktor für Atherosklerose



Priv.-Doz. Dr. med. Dietmar Plonné

1. Die Pathogenese der Atherosklerose

Die Atherosklerose wird heute als Folge einer chronischen, sich über viele Jahre erstreckenden, Entzündung der betroffenen arteriellen Gefäße angesehen. Von der initialen Endothelschädigung mit nachfolgender Ausbildung einer atherosklerotischen Plaque bis hin zur Plaqueruptur, die schließlich zum akuten Ereignis eines Herzinfarkts oder Schlaganfalls führt, sind in jeder Phase des atherosklerotischen Geschehens entzündliche Prozesse beteiligt [1]. Am Anfang steht der Verlust oder die Einschränkung wichtiger Endothelzellfunktionen, was als endotheliale Dysfunktion bezeichnet wird [2–4]. Das dysfunktionelle Endothel exprimiert spezifische Adhäsionsmoleküle und chemotaktische Substanzen, die zur Einwanderung mononukleärer Leukozyten in die Intima führen. Selectine vermitteln dabei den Kontakt der Endothelzellen mit den Monozyten, wodurch deren Rollen entlang der Endotheloberfläche ermöglicht wird. Die Monozyten werden dann durch die immunglobulinähnlichen Adhäsionsmoleküle (ICAM-1 = InterCellular Adhesion Molecule-1; VCAM-1 = Vascular Cell Adhesion Molecule-1) gestoppt und migrieren unter dem Einfluss chemotaktischer Faktoren

(MCP-1 = Monocyte Chemoattractant Protein-1) in den subendothelialen Raum, wo sie in Makrophagen transformieren. Diese nehmen verstärkt oxidativ modifizierte LDL (Low Density Lipoprotein) über die Scavenger-Rezeptoren auf und bilden die Schaumzellen, das typische Merkmal der frühen atherosklerotischen Plaque. Dies hat zunächst keine klinischen Konsequenzen und ist voll reversibel. Erst aufgrund der weiteren Freisetzung von Wachstumsfaktoren (PDGF = Platelet Derived Growth Factor; EGF = Epidermal Growth Factor; IGF = Insulinlike Growth Factor; FGF = Fibroblast Growth Factor), deren Synthese durch inflammatorische Zytokine wie IL-1 (Interleukin-1) stimuliert wird, kommt es zur Einwanderung und Proliferation glatter Muskelzellen mit Bindegewebsproduktion und Bildung eines progredienten Atheroms. Der anhaltende Entzündungsprozess wird möglicherweise durch CRP (C-Reaktives Protein), das zusammen mit Komplement in atherosklerotischen Plaques gefunden wurde, getriggert. Die im Weiteren stattfindende Kalzifizierung der atherosklerotischen Plaque ist das Resultat der Synthese von bestimmten Proteinen in den glatten Muskelzellen, die bei der Knochenbildung und Mineralisation von Bedeutung sind (Osteopontin). Durch die Atherombildung entsteht eine arterielle Stenose, die über Jahre symptomlos bleiben kann und nur selten der Grund für ein akutes Ereignis ist. Erst durch die Ruptur der Plaque kommt es zur Thrombenbildung und zum plötzlichen arteriellen Verschluss mit seinen Folgen. Letztendlich sind also die Eigenschaften und das Verhalten der Plaque für das Schicksal des Patienten entscheidend. Große Plaques tendieren zu einer dicken Kapsel über der Lipidschicht, während kleine Plaques öfter eine dünne Kapsel besitzen, die eher zur Ruptur und Thrombose neigt. Die Plaquestabilität hängt entscheidend vom Kollagengehalt der fibrösen Kapsel ab, der durch das Gleichgewicht von Biosynthese

und Abbau bestimmt wird. Die Kollagensynthese in glatten Muskelzellen wird beispielsweise durch PDGF oder TGF- β (Transforming Growth Factor- β) aus Plättchen stimuliert, während Interferon- γ aus aktivierten T-Zellen die Genexpression von Bindegewebsproteinen deutlich hemmt. Neben einer verminderten Synthese kann auch ein vermehrter Kollagenabbau in der fibrösen Kapsel wesentlich zur Plaquestabilisierung beitragen. Matrixabbauende Metalloproteinasen, die im Verlauf entzündlicher Prozesse von Makrophagen freigesetzt werden, scheinen hierbei eine Schlüsselrolle zu spielen [5; 6].

2. Die LDL als ein Hauptrisikofaktor der Atherosklerose

Die klassischen Risikofaktoren ordnen sich nahtlos in die Entzündungstheorie der Atherosklerose ein, da sie selbst eine chronische Entzündung der Endothelien auslösen und diese über Jahre aufrecht erhalten bzw. forcieren können. Die LDL beispielsweise beeinflussen den komplexen Prozess der Atherogenese in jeder Phase seiner Entwicklung [7]. Es konnte gezeigt werden, dass unabhängig von der Präsenz einer koronaren Herzerkrankung die Höhe des LDL-Cholesterinspiegels positiv mit einer endothelialen Dysfunktion korreliert. Die gestörte Endothelzellfunktion tritt schon wenige Stunden bis Wochen nach Erhöhung der LDL-Konzentration auf und ist mit der Normalisierung des LDL-Spiegels reversibel. Erhöhtes LDL-Cholesterin verstärkt die Adhäsion von Monozyten an Endothelzellen, hemmt die NO*-vermittelte, endothelabhängige Gefäßdilatation *in vivo* und *in vitro* und stimuliert die Plättchenaggregation. Noch wichtiger als native LDL scheinen jedoch oxidierte LDL (oxLDL) für die Ausbildung einer endothelialen Dysfunktion und die Entstehung der Atherosklerose zu sein [8]. OxLDL werden verstärkt durch eingewanderte Makrophagen internalisiert, was letztendlich zur Bildung der Schaumzellen führt. Die Oxidationsprodukte der LDL sind bi-

Gründe für die starke Atherogenität der sdLDL
<ul style="list-style-type: none"> ■ geringere Affinität zum LDL-Rezeptor <ul style="list-style-type: none"> → verlangsamer LDL-Abbau → längere Verweildauer im Serum (5 anstatt 2 Tage) ■ infiltrieren schneller in den subendothelialen Raum <ul style="list-style-type: none"> → Binden mit hoher Affinität an die Proteoglykane der Extrazellulärmatrix → Akkumulation ■ sind leichter oxidierbar als große, leichte LDL <ul style="list-style-type: none"> → Bildung von oxLDL ■ werden von humanen Makrophagen stärker internalisiert als große, leichte LDL <ul style="list-style-type: none"> → Schaumzellbildung

Tab. 1

oaktive Substanzen, die eine Stimulierung der Synthese von Zytokinen, Wachstumsfaktoren, Adhäsionsmolekülen und MMP (Matrix Metalloproteinasen) auslösen, wodurch sie den Entzündungsprozess fördern und die Plaque destabilisieren können. Es ist davon auszugehen, dass die oxidative Modifizierung der LDL im Extrazellularraum stattfindet. Dabei spielen Ceruloplasmin (Metallionen-induzierte LDL-Oxidation), Myeloperoxidase (Bildung von reaktiven Spezies wie HOCl, Chloramine, Tyrosyl-Radikale, NO[•]), 15-Lipoxygenase (Hydroperoxidbildung), und die NO[•]-Synthase (reaktive Stickstoffspezies) eine wichtige Rolle.

3. Kleine, dichte LDL und Atherosklerose

Für die Entstehung der Atherosklerose ist nicht nur die absolute Konzentration der LDL im Blutplasma von Bedeutung, sondern vor allem auch deren qualitative Eigenschaften wie Größe und Dichte [9]. Es hat sich gezeigt, dass der LDL-Cholesterinspiegel als Vorhersageparameter für das Eintreten einer kardiovaskulären Erkrankung nur bedingt geeignet ist. So haben z.B. die meisten Patienten mit koronarer Herzkrankheit nur leicht erhöhte oder sogar „normale“ Plasmaplipidwerte. Andererseits erleiden 20% der Patienten mit einer Hypercholesterinämie viel später einen Herzinfarkt, als es aufgrund des deutlich erhöhten LDL-Cholesterinspiegels zu erwarten wäre. Diese scheinbaren Widersprüche sind dadurch zu erklären, dass die LDL keine einheitliche Lipoproteinfraktion darstellen, sondern

aus mehreren Subfraktionen bestehen, die sich in ihrer Größe und Dichte unterscheiden. Die gleiche LDL-Cholesterinmenge kann entweder in wenigen großen oder aber in vielen kleinen LDL-Partikeln verpackt sein, was weitreichende Konsequenzen

ler Patienten mit einer KHK (Koronare Herzkrankung) wurden vermehrt kleine, dichte LDL gefunden, ohne dass das LDL-Cholesterin auffällig erhöht war. Dabei korrelierte die Höhe des sdLDL-Spiegels positiv mit dem Schweregrad der KHK [10]. Darüber hinaus lag die Vorhersagekraft der kleinen, dichten LDL für ein zukünftiges koronares Ereignis deutlich über dem des LDL-Cholesterins. Es gilt heute als sicher, dass kleine, dichte LDL wegen ihrer besonderen Eigenschaften wesentlich atherogener als größere, leichtere LDL sind, so dass eine Dominanz von kleinen, dichten LDL als ein eigenständiger, neuer Risikofaktor für Atherosklerose vom NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) anerkannt wurde [10–12].

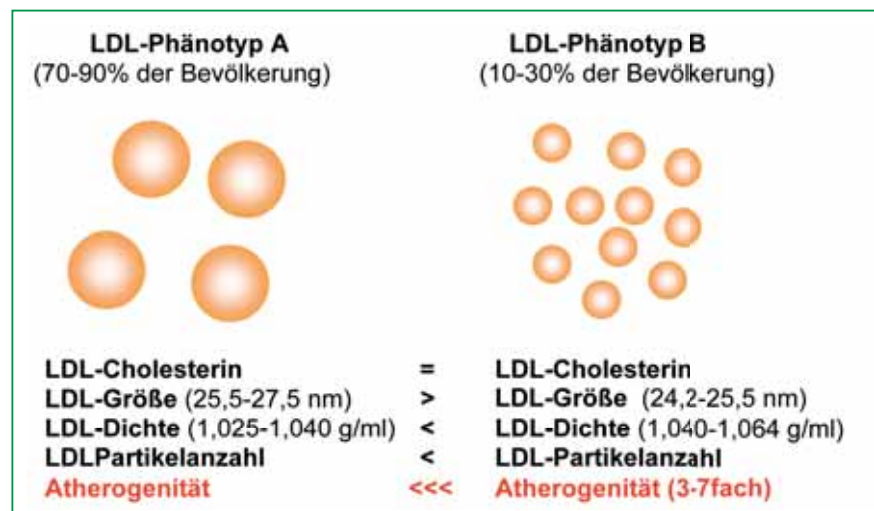


Abb. 1 Die gleiche LDL-Cholesterin-Menge kann entweder in wenigen großen, leichten LDL (links = LDL-Phänotyp A) oder in vielen kleinen, dichten LDL (rechts = LDL-Phänotyp B) verpackt sein.

hat (Abb. 1).

In zahlreichen epidemiologischen Studien hat sich gezeigt, dass bei den meisten Menschen (ca. 70–90% der Gesamtpopulation) die großen, leichten LDL überwiegen. Diese Situation entspricht dem Normal-Typ und wird als LDL-Phänotyp A bezeichnet. 10–30% der Bevölkerung weisen dagegen bevorzugt kleine, dichte LDL (sdLDL = small dense LDL) auf, was dem LDL-Phänotyp B entspricht. Eine Dominanz der kleinen, dichten LDL erhöht das Herzinfarkt-Risiko um das 3–7fache und zwar unabhängig vom LDL-Cholesterin. Bei 40–50% al-

4. Gründe für die starke Atherogenität der kleinen, dichten LDL

Während LDL mittlerer Größe der ideale Ligand für den LDL-Rezeptor sind, weisen sdLDL wegen einer veränderten ApoB-100-Konformation und Oberflächenladung eine geringere Rezeptor-Affinität auf, wodurch sich ihre Abbaugeschwindigkeit verringert und ihre Verweildauer im Serum von 2 auf ca. 5 Tage mehr als verdoppelt (Tabelle 1). Aufgrund ihrer geringeren Größe infiltrieren sie leichter und schneller als größere LDL in den subendothelialen Raum, wo sie mit hoher Affinität an die Proteoglykane

der Extrazellulärmatrix binden und akkumulieren [13]. Dort sind sie einer prooxidativen Umgebung ausgesetzt und werden wegen ihres geringeren Gehaltes an Antioxidantien (Vitamin E) besonders leicht durch Radikale oxidiert. Die so gebildeten oxidierten LDL sind die eigentlichen Auslöser und Beschleuniger des atherosklerotischen Prozesses.

5. Die Entstehung der kleinen, dichten LDL

Die Prozesse, die zur bevorzugten Bildung kleiner, dichter LDL führen, werden noch nicht vollständig verstanden [13]. Neben genetischen Komponenten, deren Anteil auf 35–45% geschätzt wird, spielen andere Faktoren wie Alter, Geschlecht, Ernährung, körperliche Aktivität, Hormone und Medikamente eine entscheidende Rolle (Tabelle 2).

Als Kandidatengene, die einzeln oder in Kombination die LDL-Größe beeinflussen können, werden die HL (Hepatische Lipase), die LPL (Lipoproteinlipase), das ApoC-III, das CETP (Cholesterinester Transferprotein), das PLTP (Phospholipid Transferprotein), eine noch undefinierte Umgebung des LDL-Rezeptors sowie Polymorphismen im PPAP γ 2 (Peroxisome Proliferator Activated Receptors γ 2)-Gen diskutiert.

Der wichtigste metabolische Faktor, der die Variabilität der LDL-Größe zu ca. 50% bestimmt, sind die Triglyzeride [14; 15]. Die schon seit langem diskutierte atherogene Wirkung der Triglyzeride ist höchstwahrscheinlich sekundär durch die Beeinflussung des LDL-Subklassenprofils und des HDL-Spiegels bedingt. Das vermehrte Auftreten kleiner, dichter LDL wird fast ausschließlich oberhalb einer Serum-Triglyzeridkonzentration von 130 mg/dl beobachtet. Eine Erhöhung der Triglyzeridkonzentration ist meistens durch einen Anstieg großer, triglyzeridreicher VLDL-1 (Very Low Density Lipoprotein) bedingt. Die großen VLDL-1 scheinen der Trigger für die Bildung der sdLDL zu sein, wobei es unerheblich ist, ob die Erhöhung auf eine verstärkte hepatische Produktion (z.B. bei Diabetes mellitus) oder einen ver-

minderten Abbau der VLDL-1 (verringerte LPL-Aktivität, Hemmung der LPL durch erhöhtes ApoC-III) zurückzuführen ist. In Anwesenheit der VLDL-1 vermittelt das CETP den Transfer von Triglyzeriden auf die LDL im äquimolaren Austausch gegen Cholesterinester. Die dadurch entstehenden triglyzeridreichen LDL sind ein sehr gutes Substrat für die Hepatische Lipase und werden durch diese lipolytisch zu kleinen, dichten LDL abgebaut.

Hauptfaktoren für die Bildung kleiner, dichter LDL sind demnach erhöhte VLDL-1-Spiegel (Hypertriglyzeridämie) und die Aktivitäten der

proteinlipase positiv mit der LDL-Größe. Je höher die LPL-Aktivität, desto größer und leichter sind die LDL-Partikel. Patienten mit einer heterozygoten LPL-Defizienz weisen vermehrt kleine, dichte LDL auf.

Die Aktivität des CETP ist wahrscheinlich nur bei stärkeren Hypertriglyzeridämien limitierend für die Bildung von sdLDL. Bei Normolipidämikern und moderater Hypertriglyzeridämie scheint die CETP-Aktivität nicht geschwindigkeitsbestimmend für die Bildung der sdLDL zu sein. Andererseits können hohe CETP-Aktivitäten den Triglyzerid-Transfer auf die LDL und so-

Faktoren, die die LDL-Größe beeinflussen	
genetische Faktoren (35–45%)	nichtgenetische Faktoren (65–75%)
<ul style="list-style-type: none"> ■ HL (Hepatische Lipase) ■ LPL (Lipoproteinlipase) ■ ApoC-III ■ CETP (Cholesterinester Transferprotein) ■ PLTP (Phospholipid Transferprotein) ■ Umgebung des LDL-Rezeptors ■ PPAPγ2 (Peroxisome Proliferator Activated Receptors γ2) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ernährung ■ körperliche Aktivität ■ Medikamente (Fibrate, Statine) ■ Hormone (Estrogen, Testosteron) ■ Alter, Geschlecht

Tab. 2

Hepatischen Lipase, der Lipoproteinlipase und des CETP [16].

Die Aktivität der Hepatischen Lipase ist einer der wichtigsten Determinanten für die LDL-Größe [17]. Je höher die Aktivität der HL, desto kleiner und dichter sind die LDL. Wegen der dualen Funktion der Hepatischen Lipase als Triglyzerid-Hydrolase und als Phospholipase kommt es zusätzlich zu einem Abfall der HDL. Dagegen führt eine HL-Defizienz zur Produktion größerer, leichterer LDL und zu einem Anstieg der HDL. Faktoren, die die HL-Aktivität beeinflussen wie Adipositas und Sexualhormone, können den LDL-Subklassentyp modulieren. So führt z.B. eine Testosteron-Substitution in hyperphysiologischen Dosen durch eine Stimulierung der Hepatischen Lipase zu einer Verringerung des HDL-Cholesterins und einer Erhöhung der LDL-Dichte [18].

Im Gegensatz zur Hepatischen Lipase korreliert die Aktivität der Lipo-

mit die Bildung kleiner, dichter LDL beschleunigen.

6. Zustände mit vermehrtem Auftreten kleiner, dichter LDL

6.1. Alter und Geschlecht

Die Prävalenz der sdLDL ist bei jungen Männern und prämenopausalen Frauen gering und steigt mit dem Alter und nach der Menopause an. Der atherogene LDL-Phänotyp B wird bei 5–10% der Männer unter 20 Jahren und der Frauen vor der Menopause, bei 30–35% der erwachsenen Männer und bei 15–25% der postmenopausalen Frauen vorgefunden.

Die höhere Prävalenz bei Männern wird auf eine doppelt so hohe Aktivität der Hepatischen Lipase im Vergleich zu prämenopausalen Frauen zurückgeführt. Während Testosteron die Aktivität der Hepatischen Lipase steigert, üben Östrogene eine hemmende Wirkung auf die HL-Aktivität aus.

Vermehrtes Auftreten von sdLDL
<ul style="list-style-type: none"> ■ Diabetes mellitus Typ 2 (40–50% der Patienten) ■ Metabolisches Syndrom, Insulinresistenz ■ postprandiale Hypertriglyzeridämie ■ Hämodialyse, Peritonealdialyse (60% der Patienten) ■ Familiäre Kombinierte Hyperlipoproteinämie (FKHL) ■ PCO-Syndrom (Polyzystisches Ovarialsyndrom) ■ temporär während der Schwangerschaft ■ Geschlecht (Männer > Frauen) ■ Alter (Anstieg bei Frauen in der Postmenopause) ■ körperliche Inaktivität ■ fettarme, kohlenhydratreiche Diät bei genetischer Disposition

Tab. 3

6.2. Atherogener Lipoprotein Phänotyp (ALP)

Sehr häufig findet man einen vermehrten Anteil kleiner, dichter LDL im Zusammenhang mit einer moderaten Hypertriglyzeridämie (> 180 mg/dl) bei normalem LDL-Cholesterin und verringertem HDL-Cholesterin. Diese Lipidstoffwechselstörung stellt eine eigenständige Dyslipoproteinämie dar, die wegen ihrer besonders hohen Atherogenität als ALP (Atherogener Lipoprotein Phänotyp) bezeichnet wird. Aus epidemiologischer Sicht ist der ALP wahrscheinlich der wichtigste lipidassoziierte Risikofaktor für die KHK.

Die Dyslipoproteinämie bei Diabetes mellitus Typ 2, bei Insulinresistenz, beim Metabolischen Syndrom, bei der postprandialen Hypertriglyzeridämie und bei der nicht alkoholbedingten Fettleber entspricht typischerweise einem Atherogenen Lipoprotein Phänotyp [19–24]. Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sind in Analogie zu Patienten, die bereits einen Herzinfarkt erlitten haben, in die höchste Risikokategorie einzuordnen und dementsprechend zu behandeln. Schätzungen zu Folge erhöht sich die Anzahl von Typ 2 Diabetikern von 100 Mio. im Jahre 1994 auf 300 Mio. im Jahre 2025, weshalb eine beträchtliche Zunahme des ALP und der daraus resultierenden atherosklerotischen Komplikationen zu erwarten ist. Die Entstehung der diabetischen Dyslipoproteinämie kann teilweise durch die Insulinresistenz erklärt werden. Bei Insulinresistenz ist der hemmende Effekt des Insulins auf die hepatische VLDL-Pro-

duktion aufgehoben. Folge ist eine VLDL-1-Überproduktion, die in der postprandialen Phase zur Sättigung des lipolytischen Abbaus durch die Lipoproteinlipase und zur postprandialen Hyperlipämie führt [25]. Darüber hinaus trägt der verstärkte Zufluss von Freien Fettsäuren in die Leber durch eine gesteigerte Lipolyse aus dem metabolisch sehr aktiven, abdominalen Fettgewebe ebenfalls zur VLDL-Überproduktion bei. Zusätzlich zur erhöhten hepatischen VLDL-Sekretion ist bei Diabetes mellitus häufig eine verringerte Aktivität der Lipoproteinlipase wegen eines erhöhten ApoC-III-Gehaltes der VLDL sowie eine erhöhte Aktivität der Hepatischen Lipase zu beobachten, wodurch ebenfalls die Bildung kleiner, dichter LDL gefördert wird.

60% der Dialysepatienten (Hämodialyse und Peritonealdialyse) weisen einen ALP auf, der ebenfalls bei chronischen Nierenerkrankungen gefunden wird. Als Ursache der vermehrten Bildung kleiner, dichter LDL wird ein gestörter Abbau der VLDL durch Hemmung der LPL diskutiert. Nach erfolgreicher Nierentransplantation tritt bei etwa 90% der Patienten wegen der immunsuppressiven Behandlung eine Hypercholesterinämie mit begleitender Hypertriglyzeridämie auf [26–28].

Ein ALP wird ebenfalls bei 26% der Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit gefunden [29].

Beim Polycystischen Ovarialsyndrom (PCO) wird häufig eine Dyslipidämie mit erhöhten Triglyzeriden, verminderten HDL und erhöhten

sdLDL beobachtet – eine Stoffwechselsituation, die dem atherogener Lipoprotein Phänotyp entspricht [30].

Während der Schwangerschaft kommt es zu einem Anstieg der Triglyzeride, weshalb in der späten Schwangerschaft ab einem gewissen Triglyzeridspiegel temporär vermehrt kleine, dichte LDL gebildet werden. Die schwangerschaftsbedingte Verschiebung des LDL-Subklassenprofils ist voll reversibel.

6.3. Familiäre Hyperlipoproteinämien

Ein erhöhter Anteil kleiner, dichter LDL wird bei bestimmten erblichen Fettstoffwechselstörungen beobachtet.

Zusammen mit einem erhöhten ApoB-Spiegel sind kleine, dichte LDL ein charakteristisches Merkmal der Familiären Kombinierten Hyperlipoproteinämie (FKHL), der häufigsten primären Hyperlipoproteinämie. Sie sind unabhängig vom Phänotyp der Hyperlipoproteinämie (Typen IIa, IIb oder IV nach Fredrickson) immer nachweisbar, am deutlichsten aber bei einer vordergründigen Hypertriglyzeridämie [31; 32].

Auch bei der Familiären Hypertriglyzeridämie (FHTG), für die im Unterschied zur FKHL eine Erhöhung der ApoB-Serumkonzentration untypisch ist, werden vermehrt kleine, dichte LDL gefunden [33].

Bei der durch ein familiär Defektes ApoB (FDB) bedingten Hypercholesterinämie ist der Anteil kleiner, dichter LDL größer als bei der Hypercholesterinämie, die durch einen Rezeptordefekt bedingt ist [34].

7. Beeinflussbarkeit des LDL-Subklassenprofils

Das LDL-Subklassenprofil kann durch Ernährung, körperliche Aktivität und Medikamente beeinflusst werden, ohne dass sich das LDL-Cholesterin verändern muss. Obwohl der klinische Nutzen einer Konversion vom LDL-Phänotyp Typ B zum Typ A noch nicht bewiesen ist, könnte nach Schätzungen die therapeutische Modulation der LDL-Größe mit bis zu 37% zur Verringerung des Atheroskleroserisikos beitragen.

7.1. Ernährung

Die Diäten zur Verringerung des kardiovaskulären Risikos hatten in den vergangenen Jahren hauptsächlich eine Verminderung des Fettgehaltes zum Ziel. Es zeigte sich aber, dass die individuellen Reaktionen auf einen isokalorischen Ersatz der Fette durch Kohlenhydrate sehr unterschiedlich sein können [35]. Oftmals wird eine Verschlechterung der Stoffwechsellage in Form einer Erhöhung des Triglyzeridspiegels, einer Verringerung des HDL-Cholesterins und einer Erhöhung des Anteils kleiner, dichter LDL beobachtet, wobei einfache Zucker (Fructose) einen stärkeren Effekt als komplexe Kohlenhydrate (Stärke) haben. Schon eine kleine Verschiebung des Verhältnisses einfache : komplexe Kohlenhydrate von 40% : 60% auf 60% : 40% kann eine Hypertriglyzeridämie induzieren. Dabei sind flüssige Diäten ungünstiger als feste. Ein hoher Anteil an Ballaststoffen kann den ungünstigen Effekt einer kohlenhydratreichen Diät mildert. Ob eine kohlenhydratinduzierte Hypertriglyzeridämie entsteht, hängt wesentlich vom Körpergewicht und vor allem von der körperlichen Aktivität ab. So können z. B. die negativen Effekte einer kohlenhydratreichen Diät (hohe Triglyzeride, niedriges HDL) schon durch eine moderate Steigerung der körperlichen Aktivität beseitigt oder wesentlich minimiert werden.

Die Frage, ob sich kohlenhydratreiche/fettarme Diäten günstig oder ungünstig auf das kardiovaskuläre Risiko auswirken, ist noch nicht geklärt. Eine extrem fettarme Diät führte zu einer Verringerung des HDL-Cholesterins und einer Erhöhung des sdLDL-Anteils [36]. Die Reaktionen auf eine fettarme Diät hängen vom Typ der Hyperlipämie ab. Bei kombinierter Hyperlipoproteinämie (typisch für das Metabolische Syndrom) sinkt das LDL-Cholesterin nach fettarmer Diät nur um 30% so stark wie bei einer isolierten Hypercholesterinämie. In solchen Fällen ist eine moderate Fett- und Kohlenhydrathaltige Diät besser geeignet [37].

Der Effekt einer fettarmen Diät hängt auch vom LDL-Subklassentyp

ab. Bei erwachsenen Männern trat beispielsweise unter einer Diät mit 30% Fett der LDL-Phänotyp B mit einer Prävalenz von 30% auf, während nach einer Verringerung des Fettanteils auf 10% ein Anstieg der Prävalenz des LDL-Phänotyps B auf ca. 60% beobachtet wurde. Bei Probanden mit LDL-Phänotyp B bewirkte eine Reduktion des Fettgehaltes von 40% auf 20% der Gesamtenergieaufnahme eine 2fach stärkere Reduktion des LDL-Cholesterins als bei Probanden mit LDL-Phänotyp A. 30% der Probanden mit LDL-Phänotyp A konver-

Die unterschiedliche individuelle Reaktion auf diätetische Maßnahmen liegt in einer differentiellen genetischen Prädisposition begründet, weshalb zur Prävention von koronaren Herzkrankungen auch eine Individualisierung von Ernährungsmaßnahmen zu fordern ist [42; 43].

7.2. Körperliche Aktivität

Durch alleinige Intensivierung der körperlichen Aktivität kann die KHK-Mortalität nach Schätzungen um 31% reduziert werden. Durch körperliches Training werden die Aktivitäten von

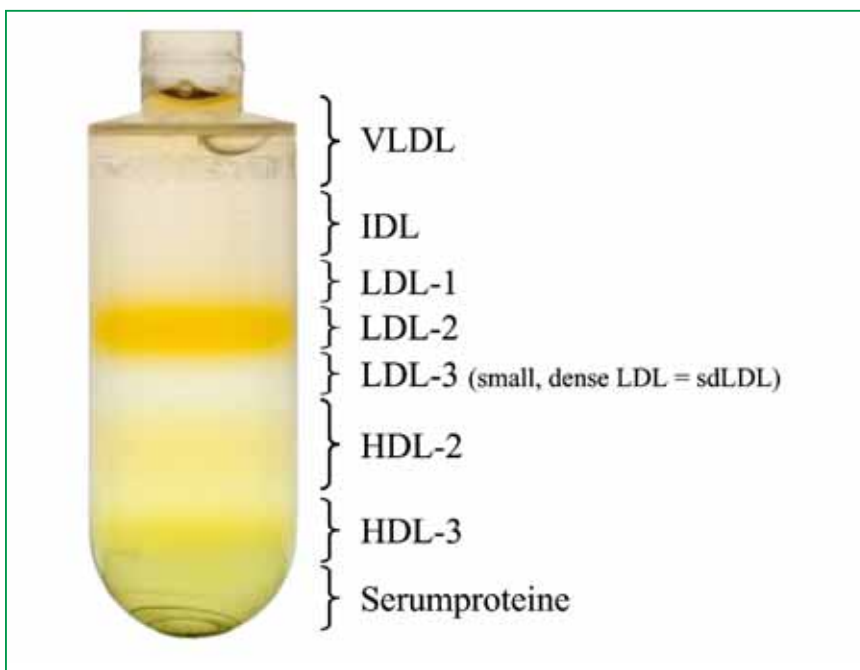


Abb. 2 Typisches Trennmuster der Lipoproteinsubklassen im LipoDens®-Dichtegradienten nach Ultrazentrifugation

tierten unter der fettarmen Diät sogar in Typ B, d. h. der Anteil kleiner, dichter LDL erhöhte sich unter einer fettarmen Diät.

Auch die Fettsäurezusammensetzung der Nahrung beeinflusst das LDL-Subklassenprofil. Ein hoher n-3-Anteil (n-6:n-3 = 3:1) verringerte die Triglyzeridkonzentration und den sdLDL-Anteil [38]. Eine Nahrungssupplementation mit Docosahexaensäure senkte den Triglyzeridspiegel und verminderte den sdLDL-Anteil [39]. Eine moderate Milchkonsumtion scheint den Anteil der kleinen, dichten LDL zu vermindern, obwohl das Gesamtcholesterin leicht erhöht wurde [40; 41].

LPL und LCAT gesteigert, die der Hepatischen Lipase und des CETP dagegen gehemmt. Dies führt zu einer Reduktion der VLDL, zu einem Anstieg der HDL-Cholesterins (10-15%) und zur Abnahme des Anteils der kleinen, dichten LDL bei unwesentlicher Beeinflussung des LDL-Cholesterins. Trainierte Hypercholesterinämiker haben signifikant weniger kleine, dichte und mehr große bis mittelgroße LDL als untrainierte Hypercholesterinämiker. Auch die Oxidierbarkeit der LDL wird durch kontinuierliche körperliche Aktivität vermindert, was möglicherweise an der Verringerung der kleinen, dichten LDL liegt.

Die körperliche Aktivität sollte im aeroben Bereich mit Ausdauerbelas-

tung von möglichst mehr als 30 min geleistet werden. Insgesamt muß der Energieumsatz um mindestens 1000 kcal/Woche gesteigert werden. Für andauernde Effekte auf den Lipoproteinstoffwechsel sollte ein Ausdauertraining wie z.B. Lauftraining von 15 km/Woche erreicht werden

Die deutlichsten Effekte auf den Lipoproteinstoffwechsel mit einer Verringerung der kleinen, dichten LDL sind durch Kombination aus diätetischen Maßnahmen und einer Intensivierung der körperlichen Aktivität zu erreichen [44–46].

7.3. Medikamente

Während β -Blocker das LDL-Subklassenprofil wegen einer möglichen Konversion in einen LDL-Phänotyp B ungünstig beeinflussen [47], haben α -Blocker eher einen positiven Effekt auf das LDL-Subklassenprofil [48]. Bei Frauen nach der Menopause mit LDL-Phänotyp B kann eine HRT (Hormon Replacement Therapie) eine Konversion zu Typ A bewirken [49].

Eine entscheidende Maßnahme zur Verringerung des Anteils der kleinen, dichten LDL ist die Behandlung der Hypertriglyzeridämie. Die deutlichsten Effekte auf das LDL-Subklassenprofil konnten nämlich für Triglyzeridsenker (Fibrate, Nikotinsäure) nachgewiesen werden.

Fibrate (Fenofibrat, Gemfibrozil) bewirken über bestimmte nukleäre Rezeptoren eine Verminderung des ApoC-III und eine verstärkte Expression der LPL, was beides zum beschleunigten Abbau der VLDL-1 beiträgt. Sie können den sdLDL-Anteil verringern, wenn die Triglyzeridkonzentration unter 130 mg/dl eingestellt wird. Gleichzeitig erhöht sich dadurch das HDL-Cholesterin [50].

Nicotinsäure (Niacin) kann das LDL-Subklassenprofil sehr effektiv begünstigen. Wenn die Triglyzeridwerte auf 140–150 mg/dl gesenkt werden, kommt es zu einer signifikanten Verschiebung des LDL-Profiles in Richtung größerer, leichterer LDL [51].

Bestimmte Statine (Atorvastatin, Simvastatin) können nachweislich das LDL-Subklassenprofil zugunsten der größeren, leichteren LDL verschieben. Atorvastatin senkt die

sdLDL um bis zu 64%, Simvastatin um 45%. Noch effektiver als Atorvastatin bezüglich der sdLDL Senkung erwies sich Rosuvastatin [52, 53].

Einige Thiazolidindione (Glitazone) verbessern die diabetische Dyslipidämie, indem sie die Triglyzeride und sdLDL senken sowie das HDL-Cholesterin anheben. [54–56].

Anteil von Patienten mit vermehrten sdLDL und „normalen“ Triglyzerid- und HDL-Werten. Andererseits können gerade bei moderaten Hypertriglyzeridämien keine Rückschlüsse auf die Verteilung der LDL-Subfraktionen gezogen werden, da die metabolischen Zusammenhänge aufgrund der Abhängigkeiten von zahlreichen

Indikationen zur Bestimmung des LDL-Subklassentyps

- Diabetes mellitus Typ 2
- Metabolisches Syndrom, Insulinresistenz
- Dialysepatienten, chronische Niereninsuffizienz
- erhöhte Triglyzeride bei gleichzeitig verminderten HDL und unauffälligen LDL (Verdacht auf einen Atherogenen Lipoprotein Phänotyp)
- Normilipidämiker mit erhöhtem Herzinfarktrisiko aufgrund einer familiären Belastung
- Diät-/Lifestyle-Kontrolle
- Therapiekontrolle

Tab. 4

8. Indikationen zur Bestimmung der kleinen, dichten LDL

Die Forschungen in den letzten Jahren haben gezeigt, dass es einen erheblichen Anteil von Personen gibt, die trotz eines unauffälligen LDL-Cholesterins einem deutlich erhöhten Atheroskleroserisiko ausgesetzt sind. In solchen Fällen kann die Vorhersagekraft für eine koronare Herzerkrankung durch die Bestimmung der LDL-Subklassen deutlich verbessert werden. Die Ergänzung der konventionellen Lipidparameter durch eine zusätzliche LDL-Subklassenanalyse kann insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, Metabolischem Syndrom, Insulinresistenz, postprandialer Hypertriglyzeridämie, KHK, nichtkoronarer Atherosklerose (Karotisstenose, abdominales Aortenaneurisma, periphere arterielle Verschlusskrankheit) und metabolischen Erkrankungen (PCO-Syndrom, STH-Mangel) zu einer verbesserten Risikostratifizierung und zu einer individualisierten Therapie beitragen [57–59].

Obwohl eine Erhöhung der sdLDL häufig mit einer Hypertriglyzeridämie und einem verminderten HDL-Cholesterin einhergeht, können erhöhte Triglyzeride und verminderte HDL das LDL-Profil nicht vorhersagen. Einerseits gibt es einen signifikanten

Enzymaktivitäten viel zu komplex sind. Auch die Bestimmung der ApoB-Konzentration eignet sich nicht als Vorhersageparameter für das LDL-Subklassenprofil. Obwohl bei einer FKHL erhöhte ApoB-Spiegel und vermehrt kleine, dichte LDL gewöhnlich zusammen auftreten, gibt es eine signifikante Anzahl von Individuen mit vermehrten sdLDL und normalem ApoB. Bei Personen mit erhöhten Triglyzeriden besteht sogar eine inverse Beziehung zwischen dem ApoB-Spiegel und dem sdLDL-Anteil.

Die Diagnose der häufigen familiären kombinierten Hyperlipoproteinämie ist wegen der sehr heterogenen phänotypischen Ausprägung schwierig. Da die kleinen, dichten LDL bei einer FKHL unabhängig vom Phänotyp immer nachweisbar sind, gelten sie als wichtiger diagnostischer Indikator. Die Bestimmung des LDL-Subklassentyps zusätzlich zu den konventionellen Lipoproteinparametern und der ApoB-Serumkonzentration verbessert deutlich die Diagnostik einer FKHL.

Bei chronischer Niereninsuffizienz und bei Dialysepatienten wird das Koronarrisiko durch die konventionellen Lipidparameter oft unterschätzt. Eine Bestimmung des LDL-Subklassenprofils könnte hier zur Verbesserung der Risikostratifizierung beitragen.

Auch für Therapiekontrolle könnte die Bestimmung des LDL-Subklassenprofils von Nutzen sein. Lipoprotein-Subfraktionen sind ein besserer Prädiktor für das Ansprechen auf eine Therapie als Veränderungen im LDL-Cholesterin. Durch eine Untersuchung von Lipoproteinsubfraktionen werden positive Veränderungen durch Lebensstiländerungen (Diät, körperliche Aktivität) früher erkenn-

terprogram quantitativ ausgewertet.

Mit der NMR-Spektroskopie werden Größe und Anzahl der verschiedenen Lipoproteinpartikeln aufgrund der NMR-Signale der terminalen Methylgruppen der Lipide (hauptsächlich Cholesterinester und Triglyzeride des Partikelkerns und der Phospholipide der Partikeloberfläche) ermittelt. Eine Dekonvolutionsanalyse des

Die Ultrazentrifugation ist nach wie vor die Referenzmethode für die quantitative Analyse von Lipoproteinen und Lipoproteinsubfraktionen. Aus diesem Grund bietet das Labor Dr. Gärtner in Ravensburg eine routinefähige Ultrazentrifugationsmethode für die Analyse von Lipoproteinsubfraktionen an. Die selbst entwickelte Methode läuft unter dem Namen LipoDens® (Lipoprotein Density Profile) und beruht auf dem Prinzip der Trennung der Lipoproteine in einem kontinuierlichen, selbstaufbauenden Dichtegradienten (Abb. 2). Nach Gewinnung der Fraktionen erfolgt in jeder Fraktion die Messung der Parameter Triglyzeride, Cholesterin, LDL-direkt und HDL-direkt (Abb. 3). Durch gleichzeitige Messung der Dichten können die einzelnen Fraktionen den entsprechenden Lipoproteinklassen zugeordnet werden. Für die quantitative Analyse werden die Integrale unter den Kurven zwischen den entsprechenden Dichtegrenzen mittels einer speziellen Software berechnet.

Aufgrund des sich selbst aufbauenden Gradienten ist die Trennung der Lipoproteine in hohem Maße reproduzierbar. Im Unterschied zu anderen Methoden wird in jeder Lipoproteinfraktion der Cholesterin- und Triglyzeridgehalt tatsächlich quantitativ gemessen, so dass auch unterschiedliche Zusammensetzungen der Lipoproteinklassen erfaßt werden. Die Methode der Ultrazentrifugation ist universell einsetzbar. Neben der Analyse der Lipoproteinsubfraktionen kann sie zur Abklärung sämtlicher Lipoproteinstoffwechselstörungen eingesetzt werden, da auch stark lipämische Seren unproblematisch sind. Auch Lp(a) wird als separater Peak im Dichteprofil sicher erkannt, was mit anderen Methoden nicht möglich ist. Auf Wunsch können zusätzliche Größen wie z.B. non-HDL-Cholesterin oder das Triglyzerid/HDL-Chol-Verhältnis berechnet werden.

Die für die Diagnose relevanten Parameter erhält der Arzt in grafischer und numerischer Form auf dem Befundausdruck. Darüber hinaus erfolgt eine umfassende verbale Interpretation des Befundmusters mit Empfehlungen für das weitere diagnostische

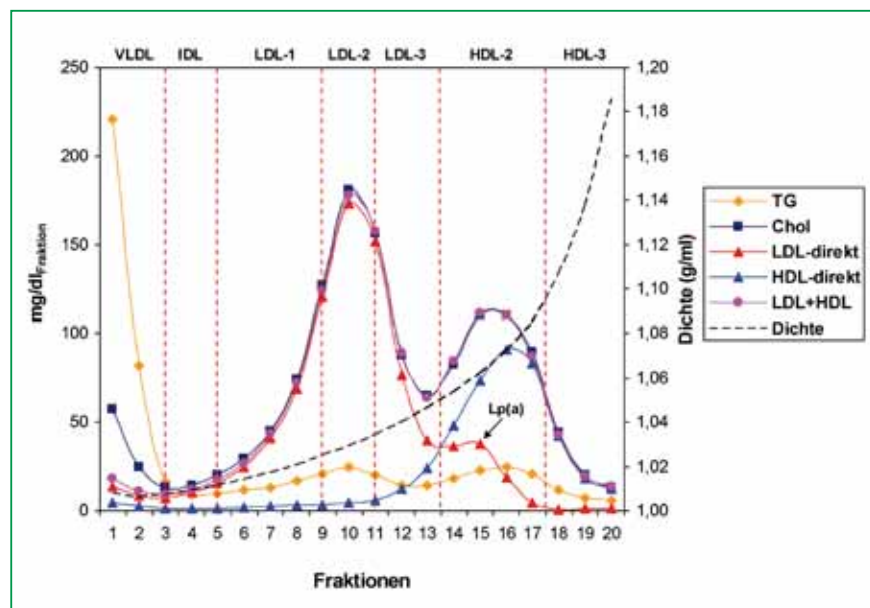


Abb. 3 Konzentrationen der Triglyzeride (TG), des Gesamtcholesterins (Chol) des LDL-Cholesterins (LDL-direkt) und des HDL-Cholesterins (HDL-direkt) in den LipoDens®-Fraktionen. Zusätzlich sind die Summe aus LDL-Cholesterin + HDL-Cholesterin (LDL+HDL) sowie die Dichten der Fraktion dargestellt. Der zweite LDL-direkt-Peak im HDL-2-Dichtebereich entspricht dem Lp(a).

bar, was sich positiv auf die Compliance der Patienten auswirken kann.

9. Methoden zur Bestimmung kleiner, dichter LDL

Für die Analyse von Lipoproteinsubfraktionen stehen im Prinzip vier Methoden zur Verfügung: die Gelelektrophorese, die NMR (Nuclear Magnetic Resonance)-Spektroskopie, die Ultrazentrifugation und neuerdings auch Präzipitationsmethoden [60].

Bei der Gelelektrophorese werden die Lipoproteinpartikeln aufgrund ihrer unterschiedlichen Größe in einzelne diskrete Banden aufgetrennt und die Partikelgröße anhand parallel mitgeführter Referenzpartikel bekannter Größe ermittelt. Die Intensität jeder Bande wird densitometrisch erfaßt und anschließend das Lipoproteinprofil über ein spezielles Compu-

NMR-Spektrums mittels eines Computerprogramms ermöglicht dann die Bestimmung von Anzahl und Größe der einzelnen Lipoproteinsubklassen. Bei den hinterlegten Rechenmodellen wird allerdings eine idealisierte, exakte Kugelform der LDL vorausgesetzt.

Bei den Präzipitationsmethoden werden durch eine geeignete Kombination von divalenten Kationen und Polyanionen nur die größeren, leichteren LDL ausgefällt. Nach Abtrennung des Präzipitats können die kleinen, dichten LDL im Überstand mittels LDL-Direktmethoden bestimmt werden.

Obwohl die Ergebnisse der verschiedenen Methoden recht gut korrelieren, können sie wegen einer noch fehlenden Standardisierung nicht direkt miteinander verglichen werden [61].

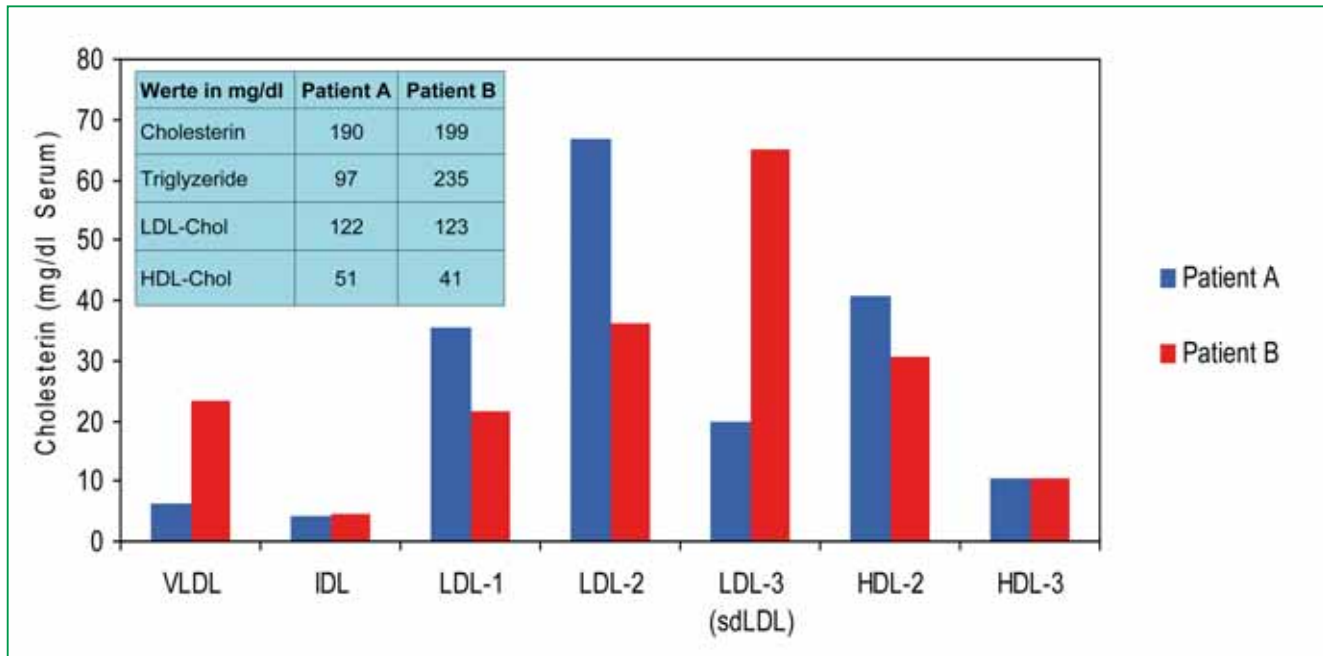


Abb. 4 Vergleich der LipoDens®-Lipoproteinprofile von Patient A und Patient B. Dargestellt ist der Cholesteringehalt der verschiedenen Lipoproteinsubfraktionen.

und evtl. diätetische bzw. therapeutische Vorgehen.

Die Anforderung des LipoDens®-Lipoproteinprofils ist bei folgenden Fragestellungen indiziert:

- Bestimmung des LDL-Subklassentyps bei Risikogruppen (Verdacht auf ALP, Diabetes mellitus Typ 2, Metabolisches Syndrom, Insulinresistenz, Dialysepatienten, FKHL).
- Abklärung sämtlicher Lipoproteinstoffwechselstörungen, die mit anderen Methoden nicht diagnostiziert werden können (Hypertriglyzeridämien, Typ III Hyperlipoproteinämie, Dyslipoproteinämien).
- Risikostratifizierung im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen.
- Medizinische Studien, bei denen Fragen zur Bedeutung und Beeinflussbarkeit von Lipoproteinsubfraktionen im Vordergrund stehen.

10. Anforderung

Für eine komplette Analyse werden lediglich 1,5–2 ml Nüchternserum (12 Stunden Nahrungskarenz) benötigt. Das Serum kann bis zur Analyse für max. 3 Tage kühl (4–10°C) gelagert werden. Eine längerfristige Lagerung des Serums bei –70°C ist ebenfalls möglich.

12. Praktisches Beispiel

Der mögliche Nutzen der LipoDens®-Methode sei an einem konkreten Beispiel aus unserem Labor demonstriert. Bei den Patienten A und B wurden im Rahmen einer Grunduntersuchung die konventionellen Lipidparameter bestimmt (Abb. 4). Die Werte von Patient A lagen alle innerhalb der empfohlenen Zielbereiche, so dass es bezüglich der Lipoproteine keinen Hinweis auf ein erhöhtes Atheroskleroserisiko gab. Auch bei Patient B würde man aufgrund der LDL- und HDL-Konzentrationen kein deutlich erhöhtes Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko erwarten. Auffällig war lediglich ein mäßig erhöhter Triglyzeridspiegel. Nach der Analyse des Lipoproteinprofils mit der LipoDens®-Methode wurde das unterschiedliche Risiko beider Patienten viel deutlicher. Bei Patient A überwogen die größeren, leichteren LDL (LDL-1 und LDL-2), während der Anteil der kleinen, dichten LDL (LDL-3) mit 16% gering war (LDL-Phänotyp A). Beim Patienten B war dagegen eine deutliche Verschiebung des LDL-Subklassenprofils in Richtung der sdLDL zu erkennen. Ihr Anteil an den gesamt-LDL betrug 53%, was dem LDL-Phänotyp B entspricht. Bei gleichem LDL-Cholesterin wäre also

das Atheroskleroserisiko von Patient B wesentlich höher als das von Patient A einzustufen.



**LipoDens®
Lipoproteinprofil**

Labor Dr. Gärtner

Elisabethenstraße 11
88212 Ravensburg/Deutschland
T +49(0)751-502260
F +49(0)751-502355
Dietmar.Plonne@t-online.de
www.labor-gaertner.com

Literatur

- [1] Libby P, Theroux P: Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005, 111: 3481–3488.
- [2] Davignon J, Ganz P: Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004, 109: 1127–1132.
- [3] Paoletti R, Gotto AM, Jr., Hajjar DP: Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation* 2004, 109: 1120–1126.
- [4] Landmesser U, Hornig B, Drexler H: Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation* 2004, 109: 1127–1133.
- [5] Libby P: Atherosclerosis: disease biology affecting the coronary vasculature. *Am. J. Cardiol.* 2006, 98: 30–90.
- [6] Libby P, Sasiela W: Plaque stabilization: Can we turn theory into evidence? *Am. J. Cardiol.* 2006, 98: 26P–33P.
- [7] Nielsen LB: Transfer of low density lipoprotein into the arterial wall and risk of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1996, 123: 1–15.
- [8] Young IS, McEneny J: Lipoprotein oxidation and atherosclerosis.

- Biochem.Soc.Trans. 2001, 29: 359–362.
- [9] Superko RH: Lipoprotein subclasses and atherosclerosis. *Front Biosci.* 2001, 6: D355–D365.
- [10] Koba S, Hirano T, Ito Y, Tsunoda F, Yokota Y, Ban Y, Iso Y, Suzuki H, Katagiri T: Significance of small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations in relation to the severity of coronary heart diseases. *Atherosclerosis* 2006, 189: 206–214.
- [11] Packard CJ: Small dense low-density lipoprotein and its role as an independent predictor of cardiovascular disease. *Curr. Opin.Lipidol.* 2006, 17: 412–417.
- [12] 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) final report. *Circulation* 2002, 106: 3143–3421.
- [13] Berneis KK, Krauss RM: Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J. Lipid Res.* 2002, 43: 1363–1379.
- [14] Packard CJ: Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small, dense low-density lipoprotein. *Biochem. Soc. Trans.* 2003, 31: 1066–1069.
- [15] Krauss RM, Siri PW: Metabolic abnormalities: triglyceride and low-density lipoprotein. *Endocrinol.Metab Clin. North Am.* 2004, 33: 405–415.
- [16] Carr MC, Ayyobi AF, Murdoch SJ, Deeb SS, Brunzell JD: Contribution of hepatic lipase, lipoprotein lipase, and cholesteryl ester transfer protein to LDL and HDL heterogeneity in healthy women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002, 22: 667–673.
- [17] Allayee H, Dominguez KM, Aouizerat BE, Krauss RM, Rotter JJ, Lu J, Cantor RM, De Bruin TW, Lusis AJ: Contribution of the hepatic lipase gene to the atherogenic lipoprotein phenotype in familial combined hyperlipidemia. *J. Lipid Res.* 2000, 41: 245–252.
- [18] Herbst KL, Amory JK, Brunzell JD, Chansky HA, Bremner WJ: Testosterone administration to men increases hepatic lipase activity and decreases HDL and LDL size in 3 wk. *Am. J. Physiol Endocrinol. Metab* 2003, 284: E1112–E1118.
- [19] Pastromas S, Terzi AB, Tousoulis D, Koulouris S: Postprandial lipemia: An under-recognized atherogenic factor in patients with diabetes mellitus. *Int. J. Cardiol.* 2007.
- [20] Shepherd J: Dyslipidaemia in diabetic patients: time for a rethink. *Diabetes Obes.Metab* 2007, 9: 609–616.
- [21] Gazi I, Tsimihodimos V, Filippatos T, Bairaktari E, Tselepis AD, Elisaf M: Concentration and relative distribution of low-density lipoprotein subfractions in patients with metabolic syndrome defined according to the National Cholesterol Education Program criteria. *Metabolism* 2006, 55: 885–891.
- [22] Cali AM, Zem TL, Taksali SE, de Oliveira AM, Dufour S, Otvos JD, Caprio S: Intrahepatic fat accumulation and alterations in lipoprotein composition in obese adolescents: a perfect proatherogenic state. *Diabetes Care* 2007, 30: 3093–3098.
- [23] Taskinen MR: Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 2003, 46: 733–749.
- [24] Krauss RM: Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004, 27: 1496–1504.
- [25] Ntyintyane LM, Panz VR, Raal FJ, Gill GV: Postprandial lipaemia, metabolic syndrome and LDL particle size in urbanised South African blacks with and without coronary artery disease. *QJM.* 2008, 101: 111–119.
- [26] Wanner C, Quaschnig T: Dyslipidemia and renal disease: pathogenesis and clinical consequences. *Curr.Opin.Nephrol.Hypertens.* 2001, 10: 195–201.
- [27] Chan DT, Irish AB, Dogra GK, Watts GF: Dyslipidaemia and cardiovascular disease: mechanisms, therapeutic opportunities and clinical trials. *Atherosclerosis* 2008, 196: 823–834.
- [28] Saland JM, Ginsberg HN: Lipoprotein metabolism in chronic renal insufficiency. *Pediatr.Nephrol.* 2007, 22: 1095–1112.
- [29] Rizzo M, Pernice V, Frasherri A, Berneis K: Atherogenic lipoprotein phenotype and LDL size and subclasses in patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 2008, 197: 237–241.
- [30] Rizzo M, Berneis K, Carmina E, Rini GB: How should we manage atherogenic dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008, 198: 28–5.
- [31] Yatsu FM, Morrisett JD: Carotid intima-media thickness in familial combined hyperlipidemia and LDL size. *Stroke* 2002, 33: 1174–1175.
- [32] Ayyobi AF, McGladdery SH, McNeely MJ, Austin MA, Motulsky AG, Brunzell JD: Small, dense LDL and elevated apolipoprotein B are the common characteristics for the three major lipid phenotypes of familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc.Biol.* 2003, 23: 1289–1294.
- [33] Austin MA, Edwards KL, Monks SA, Koprowicz KM, Brunzell JD, Motulsky AG, Mahaney MC, Hixson JE: Genome-wide scan for quantitative trait loci influencing LDL size and plasma triglyceride in familial hypertriglyceridemia. *J.Lipid Res.* 2003, 44: 2161–2168.
- [34] Marz W, Baumstark MW, Scharnagl H, Ruzicka V, Buxbaum S, Herwig J, Pohl T, Russ A, Schaaf L, Berg A: Accumulation of "small dense" low density lipoproteins (LDL) in a homozygous patients with familial defective apolipoprotein B-100 results from heterogeneous interaction of LDL subfractions with the LDL receptor. *J. Clin.Invest* 1993, 92: 2922–2933.
- [35] Krauss RM: Atherogenic lipoprotein phenotype and diet-gene interactions. *J. Nutr.* 2001, 131: 340S–343S.
- [36] Marshall DA, Vernalis MN, Remaley AT, Walizer EM, Scally JP, Taylor AJ: The role of exercise in modulating the impact of an ultralow-fat diet on serum lipids and apolipoproteins in patients with or at risk for coronary artery disease. *Am. Heart J.* 2006, 151: 484–491.
- [37] Knopp RH, Fish B, Dowdy A, Retzlaff B, Walden C, Rusanu I, Paramsothy P: A moderate-fat diet for combined hyperlipidemia and metabolic syndrome. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2006, 8: 492–500.
- [38] Griffin MD, Sanders TA, Davies IG, Morgan LM, Millward DJ, Lewis F, Slaughter S, Cooper JA, Miller GJ, Griffin BA: Effects of altering the ratio of dietary n-6 to n-3 fatty acids on insulin sensitivity, lipoprotein size, and postprandial lipemia in men and postmenopausal women aged 45–70 y: the OPTILIP Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006, 84: 1290–1298.
- [39] Kelley DS, Siegel D, Vemuri M, Mackey BE: Docosahexaenoic acid supplementation improves fasting and postprandial lipid profiles in hypertriglyceridemic men. *Am. J.Clin. Nutr.* 2007, 86: 324–333.
- [40] Haug A, Christophersen OA, Hostmark AT, Harstad OM: [Milk and health]. *Tidsskr. Nor Laegeforen.* 2007, 127: 2542–2545.
- [41] Sjogren P, Rosell M, Skoglund-Andersson C, Zdravkovic S, Vessby B, de Faire U, Hamsten A, Hellenius ML, Fisher RM: Milk-derived fatty acids are associated with a more favorable LDL particle size distribution in healthy men. *J. Nutr.* 2004, 134: 1729–1735.
- [42] Krauss RM: Dietary and genetic probes of atherogenic dyslipidemia. *Arterioscler.Thromb. Vasc. Biol.* 2005, 25: 2265–2272.
- [43] Siri PW, Krauss RM: Influence of dietary carbohydrate and fat on LDL and HDL particle distributions. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2005, 7: 455–459.
- [44] Slentz CA, Houmard JA, Johnson JL, Bateman LA, Tanner CJ, McCartney JS, Duscha BD, Kraus WE: Inactivity, exercise training and detraining, and plasma lipoproteins. STRRIDE: a randomized, controlled study of exercise intensity and amount. *J. Appl. Physiol* 2007, 103: 432–442.
- [45] Anuurad E, Shiwaku K, Enkhmaa B, Nogi A, Kitajima K, Yamasaki M, Yamane Y: Ethnic differences in the formation of small LDL particles in Asians: a comparison of Koreans, Japanese and Mongolians. *Eur. J. Clin.Invest* 2004, 34: 738–746.
- [46] Konig D, Deibert P, Dickuth HH, Berg A: [Physical activity and dyslipoproteinemia]. *MMW.Fortschr.Med.* 2004, 146:34–37.
- [47] Theodoraki TG, Tsoukatos DC, Karabina SA, Rallidis LS, Papa-georgakis NH, Tselepis AD: LDL subfractions in patients with myocardial infarction: effect of smoking and beta-blocker treatment. *Ann. Clin. Biochem.* 2000, 37 (Pt 3): 313–318.
- [48] Hirano T, Yoshino G, Kashiwazaki K, Adachi M: Doxazosin reduces prevalence of small dense low density lipoprotein and remnant-like particle cholesterol levels in nondiabetic and diabetic hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 2001, 14: 908–913.
- [49] Godstrand IF: Biology: risk factor modification by OCS and HRT lipids and lipoproteins. *Maturitas* 2004, 47: 299–303.
- [50] Steinmetz A: Lipid-lowering therapy in patients with type 2 diabetes: the case for early intervention. *Diabetes Metab Res. Rev.* 2008.
- [51] Shepherd J, Betteridge J, Van Gaal L: Nicotinic acid in the management of dyslipidaemia associated with diabetes and metabolic syndrome: a position paper developed by a European Consensus Panel. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005, 21: 665–682.
- [52] Ai M, Otokozawa S, Asztalos BF, Nakajima K, Stein E, Jones PH, Schaefer EJ: Effects of maximal doses of atorvastatin versus rosuvastatin on small dense low-density lipoprotein cholesterol levels. *Am. J. Cardiol.* 2008, 101: 315–318.
- [53] Rizzo M, Berneis K: The clinical relevance of low-density-lipoproteins size modulation by statins. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2006, 20: 205–217.
- [54] Verges B: Effects of glitazones in the treatment of diabetes and/or hyperlipidaemia: glycaemic control and plasma lipid levels. *Fundam.Clin.Pharmacol.* 2007, 21 Suppl 2: 15–18.
- [55] Betteridge DJ: Effects of pioglitazone on lipid and lipoprotein metabolism. *Diabetes Obes. Metab* 2007, 9: 640–647.
- [56] Haberbosch W: [Effects of thiazolidinediones on dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. Are all equally vasoprotective?]. *Herz* 2007, 32: 51–57.
- [57] Rizzo M, Berneis K: Who needs to care about small, dense low-density lipoproteins? *Int. J. Clin. Pract.* 2007, 61: 1949–1956.
- [58] Rizzo M, Berneis K: Small, dense low-density-lipoproteins and the metabolic syndrome. *Diabetes Metab Res. Rev.* 2007, 23: 14–20.
- [59] Ogita K, Ai M, Tanaka A, Ito Y, Hirano T, Yoshino G, Shimokado K: Circadian rhythm of serum concentration of small dense low-density lipoprotein cholesterol. *Clin. Chim.Acta* 2007, 376: 96–100.
- [60] Hirano T, Ito Y, Yoshino G: Measurement of small dense low-density lipoprotein particles. *J. Atheroscler. Thromb.* 2005, 12: 67–72.
- [61] Hoefner DM, Hodel SD, O'Brien JF, Branum EL, Sun D, Meissner I, McConnell JP: Development of a rapid, quantitative method for LDL subfractionation with use of the Quantimetrix Lipoprint LDL System. *Clin. Chem.* 2001, 47: 266–274.