

Lipidstoffwechselstörungen Hyper- und Dyslipoproteinämien

Einleitung

Lipoproteine sind aus Lipiden (Cholesterin [Chol], Triglyceride [TG], Phospholipide) und Apolipoproteinen zusammengesetzte Partikel mit micellarer Struktur, die den Lipidaustausch zwischen verschiedenen Organen und Geweben gewährleisten. Man unterscheidet die Triglycerid-reichen **Chylomikronen** und **VLDL** (Very-low-density-Lipoproteine) von den vorwiegend Cholesterin transportierenden **LDL** (Low-density-Lipoproteine) und den überwiegend Cholesterinester und Proteine enthaltenden **HDL** (High-density-Lipoproteine; siehe Tabelle). Hyper- und Dyslipoproteinämien sind durch Konzentrations- u./o. Kompositionsveränderung eines oder mehrerer Lipoproteine im Plasma gekennzeichnet. Die Einteilung erfolgt auf genetischer und pathophysiologischer Grundlage in primäre oder sekundäre Formen; die Einteilung aufgrund des Phänotyps in der Lipidelektrophorese nach Fredrickson hat nur noch untergeordnete Bedeutung für die Klassifizierung primärer Hyperlipoproteinämien. Für die Praxis bewährt sich die Einteilung in Therapiegruppen nach Art und Intensität der lipidsenkenden Therapie auf der Basis der unter Berücksichtigung des kardiovaskulären Risikos anzustrebenden Zielwerte.

| | Lipidanteil | Stoffwechsel/ Hauptfunktion | Atherogenität |
|---------------|--|---|-------------------|
| | Hauptapolipoproteine | | |
| Chylomikronen | >98%, überwiegend TG | Synthese im Darm aus Nahrungstriglyceriden. Transport über D. thoracicus in die V. cava. Im Plasma Abbau der TG durch Wirkung der endothelständigen Lipoproteinlipase (Kofaktor: Apo CII). Umwandlung in Chylomikronen-Remnants, Abbau in der Leber. Funktion: Transport exogener TG. | - Remnants: ++ |
| | Apo B48, Apo C, Apo E | | |
| VLDL | 88%, überwiegend TG (ca. 15% Chol) | Synthese in der Leber. Im Plasma Abbau der Triglyceride durch Wirkung der Lipoproteinlipase. Umwandlung in Intermediate Density-Lipoproteine (IDL) und LDL. Funktion: Transport der endogen aus Kohlenhydraten synthetisierten Triglyceride in die Peripherie. | - IDL: ++ |
| | Apo B100, Apo C, Apo E | | |
| LDL | 75%, überwiegend Chol | Cholesterintransport in periphere Gewebe über Bindung von Apo B an LDL-Rezeptor. Alternativer Abbau über Scavenger-Rezeptor auf Makrophagen: Bildung von Schaumzellen als atherogener Mechanismus. | +++ |
| | Apo B100 | | |
| HDL | 50%, überwiegend Cholesterin-Ester und Phospholipide | Lipidaustausch zwischen peripheren Geweben und der Leber sowie mit anderen Lipoproteinen im Plasma. | antiatherogen |
| | Apo A1, Apo E | | |

I. Basisdiagnostik

Gesamt-Cholesterin (Chol), Triglyceride (TG), LDL-Cholesterin (LDL-C), HDL-Cholesterin (HDL-C)

Material: Serum

Blutentnahme nüchtern, d.h. >12h Nahrungskarenz, >48h Vermeidung kalorischer Exzesse. Die übermäßige Zufuhr von Vitamin C stört die Bestimmung und führt zu falsch niedrigen Werten.

Auffällige Befunde sollten vor einer Therapieentscheidung bei einer erneuten Blutentnahme nach zwei bis vier Wochen bestätigt werden.

Auf der Basis dieser Werte ergibt sich folgende einfache Einteilung der Hyperlipoproteinämien für die Praxis:

| | Chol | TG | LDL-C | HDL-C |
|----------------------------------|------|----|-------|-------|
| LDL-Hypercholesterinämie | ↑ | — | ↑ | — |
| Hypertriglyceridämie | ↑ | ↑ | — | (↓) |
| Kombinierte Hyperlipoproteinämie | ↑ | ↑ | ↑ | (↓) |
| HDL-Erniedrigung | — | — | — | ↓ |

II. Weiterführende Diagnostik

Apolipoprotein A1, Apolipoprotein B und Quotient ApoB/ApoA1, Lipidelektrophorese, Lipoprotein (a)

III. Ausschluss sekundärer Hyperlipoproteinämien

| Phänotyp | Mögliche Ursachen |
|---|--|
| Hypercholesterinämie (LDL ↑) | Hypothyreose Akute intermittierende Porphyrrie |
| Hypertriglyceridämie (VLDL ↑ u./o. Chylomikronen ↑) | Diabetes mellitus Typ 2 Alkoholabusus (HDL oft ↓) Chronische Niereninsuffizienz Übermäßige Kalorienzufuhr Medikamente: β-Blocker |
| Kombinierte Hyperlipoproteinämie (LDL ↑ u. VLDL ↑) | Nephrotisches Syndrom Cushing Syndrom Hypothyreose Medikamente: Thiazide, Glukokortikoide |

IV. Diagnostik primärer Hyper- und Dyslipoproteinämien (Auswahl)

| Bezeichnung | Vermehrte Fraktion | KHK-Risiko | Pankreatitis-Risiko | Häufigkeit | Gendefekt* |
|---|--|------------|---------------------|---|-----------------------|
| Polygene Hypercholesterinämie | LDL; Chol ~ 250-400 mg/dl | ↑↑ | normal | sehr häufig | polygen |
| Familiäre Hypercholesterinämie (FH) | LDL; LDL-C heterozygot 220-650 mg/dl homozygot 500-1000 mg/dl | ↑↑↑ | ↑ | heterozygot 1:500 homozygot: 1:10 ⁶ | LDL-Rezeptor |
| Familiäres defektes Apo B100 (FDB) | LDL; Cholesterinerhöhung geringer als bei FH, korreliert mit Art der Mutation | ↑↑ | ↑ | heterozygot 1:750 | ApoB100 |
| Familiäre Dysbetalipoproteinämie (Hyperlipidämie Typ III) | Chylomikronen und VLDL-Remnants; „broad-β“-Fraktion in der Lipidelektrophorese | ↑↑ | ↑ | 1:5000 | ApoE (E2-Homozygotie) |
| Familiäre Hypertriglyceridämie | Chylomikronen und VLDL; TG ~ 200-500 mg/dl | normal | ↑ | 1:500 | unbekannt |
| Lipoproteinlipase-Defizienz | Chylomikronen, (VLDL); TG >> 1000 mg/dl | normal | ↑↑↑ | 1:10 ⁶ | LPL |
| Apolipoprotein C-II-Defizienz | | | | | ApoC2 |
| Familiäre kombinierte Hyperlipoproteinämie | VLDL und LDL; LDL-C mäßig erhöht bis 220 mg/dl, TG ~ 180-300 mg/dl | ↑↑ | normal | 1:300 | unbekannt |
| Hepatischer Lipase Mangel | VLDL-Remnants; TG deutlich; Chol mäßig erhöht | ↑ | ↑↑ | < 1:10 ⁶ | HTGL |

Isolierte HDL-Erniedrigung

HDL-C unter 40 mg/dl ist ein unabhängiger Risikofaktor für eine KHK. HDL-Verminderungen treten überwiegend sekundär im Rahmen eines Metabolischen Syndroms oder einer durch andere Ursachen bedingten Hyperlipoproteinämie auf. Extreme Verminderungen (HDL-C < 10 mg/dl) sind meist Ausdruck einer genetisch bedingten Hypo- oder An-Alpha-Lipoproteinämie. Primäre HDL-Mangel-Syndrome können molekulargenetisch diagnostiziert werden.

| Bezeichnung | Zugrunde liegender Gendefekt |
|---|------------------------------|
| Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase-Defizienz (Fish-Eye-Disease) | LCAT |
| Apolipoprotein A1-Defizienz | Apo A1 |
| An-Alpha-Lipoproteinämie (Tangier-Krankheit) | ABCA1 |

*Für die grau hinterlegten Defekte ist eine molekulargenetische Diagnostik etabliert (Material: EDTA-Blut).