



DFP Literaturstudium

akademie

für labormedizinische Fort- und Weiterbildung.

Lipidstoffwechsel- Wo stehen wir heute?

Teil 1 Basics

Autor:innen

Lipide und Inflammation

Ao. Univ.-Prof. i. R. Dr. phil. Johann Wojta
Leiter der Core Facilities, MedUni Wien

Physiologie des Lipoproteinstoffwechsels

Univ.-Prof. Dr. Thomas Stulnig, MBA
Vorstand der 3. Medizinischen Abteilung, Klinik Hietzing, Wien

Hypertriglyzeridämie

Univ.-Prof. Dr. Thomas Stulnig, MBA
Vorstand der 3. Medizinischen Abteilung, Klinik Hietzing, Wien

Labordiagnostik des Lipidstoffwechsels

Univ.-Prof. Dr. Georg Endler, MSc, MBA
Gruppenpraxis Labors.at Wien; Zentrum für Anatomie und Molekulare Medizin, Sigmund Freud Privat
Universität Wien

Lecture Board

Dr. Bernhard Mühl
Univ.-Prof. Dr. Susanne Spitzauer
Beide: Gruppenpraxis labors.at, Wien

Im Rahmen der „Langen Nacht der Lipide“ am 28. Januar 2025 widmeten sich Expert:innen dem aktuellen Stand der Wissenschaft rund um LDL-Cholesterin, Atherosklerose und kardiovaskuläre Prävention. Im Zentrum stand dabei das LDL-Cholesterin als zentraler Risikofaktor für Herzinfarkt und Schlaganfall. Zu den weiteren Themen gehörten unter anderem Inflammation, Plaque-Erosion, die Hypertriglyzeridämie, Lipoprotein (a) und CHIP. Der vorliegende Artikel bietet ein Update zur aktuellen Evidenz und beleuchtet neue therapeutische Möglichkeiten sowie diagnostische Werkzeuge.

Inhalt

Lipide und Inflammation	3
Physiologie des Lipoproteinstoffwechsels.....	6
Hypertriglyzeridämie	12
Labordiagnostik des Lipidstoffwechsels.....	17

Lipide und Inflammation

Ao. Univ.-Prof. i. R. Dr. phil. Johann Wojta
Leiter der Core Facilities, MedUni Wien

Die Atherosklerose ist kein Phänomen der Neuzeit. Bereits Anfang des 19. Jahrhunderts analysierten Virchow und Anitchkov atherosklerotische Plaques sehr genau: Beide entdeckten nicht nur Endothel- und glatte Muskelzellen in den Plaques, sondern auch inflammatorisches Material, die sogenannten Schaumzellen: cholesterinbeladene Makrophagen,

die als Mediatoren zwischen Lipiden und Entzündung fungieren. 1999 beschrieb Russel Ross im New England Journal of Medicine die Atherosklerose als inflammatorische Erkrankung und setzte den Beginn des inflammatorischen Prozesses mit der endothelialen Dysfunktion fest.¹ (Abb. 1) Das Interesse an diesem Thema ist in wissenschaftlichen Kreisen nach wie vor ungebrochen. Wir dürfen uns also auch in den kommenden Jahren auf neue Studien freuen.

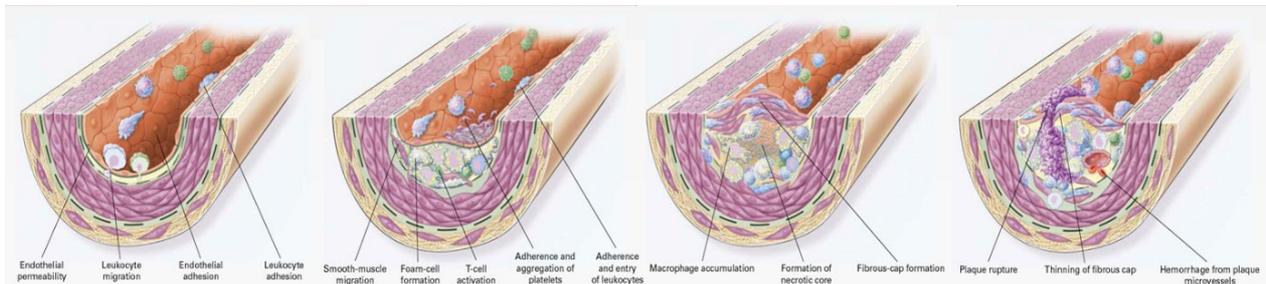


Abb. 1: 1. Adhäsion von Leukozyten ans Endothel, Extravasation; 2. Migration und Proliferation von glatten Muskelzellen; 3. Akkumulation von Makrophagen, Schaumzellbildung, Bildung einer fibrösen Kappe; 4. Ausdünnung der fibrösen Kappe durch Proteasen, Ruptur und Thrombusbildung. Ross R, *N Engl J Med* 1999;340:115-26.

Plaqueruptur versus Plaquerosion

Lange Zeit galt die Plaqueruptur als einzig mögliche Konsequenz der Plaquerbildung, doch inzwischen bewegt sich die Fachwelt weg von diesem starren Konzept hin zu einem Ansatz der Plaquerosion. Hier die Unterschiede zwischen den beiden Phänomenen:

Plaqueruptur

- Rupturierte Plaques besitzen meist eine dünne, fibröse Kappe mit Fissuren, und ein ausgedehntes nekrotisches, lipidreiches Core.
- Es entsteht ein roter, fibrinreicher, okkludierender Thrombus.
- Der Tissue Factor triggert die Thrombusbildung.
- Die Plaquer ist reich an Makrophagen.
- Die Beteiligung von Neutrophilen (Neutrophil Extracellular Traps, NETs) ist fraglich, und
- die Ruptur verursacht eher einen STEMI (ST-Hebungsinfarkt).

Plaquerosion

- Die erodierende Plaquer hat eine dicke, intakte fibröse Kappe, und
- kein oder nur ein kleines nekrotisches Core.
- Der Thrombus ist weiß, plättchenreich und nicht-okkludierend.
- Die Thrombusbildung wird durch das freiliegende Kollagen getriggert, an dem sich die Gerinnung aktiviert.
- Die Plaquer ist reich an glatten Muskelzellen.
- Es sind Neutrophile (NETs) beteiligt.
- Die Plaquerosion verursacht eher einen Non-STEMI.

Inflammasom: Wo sich Cholesterin und Inflammation treffen

Als Inflammasom wird ein Proteinkomplex bezeichnet, der sich innerhalb des Zytoplasmas nach inflammatorischen Signalen bildet. Er ist Teil der angeborenen Immunreaktion und führt zur Aktivierung von entzündungsspezifischen Interleukinen. Der Begriff ist an das Apoptosom angelehnt. Als atherosklerosebedingte (Co-)Aktivatoren des Inflammasoms gelten zum Beispiel Hypoxie, aber auch Cholesterinkristalle und Infektionserreger.

¹ Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999 Jan 14;340(2):115-26. doi: 10.1056/NEJM199901143400207. PMID: 9887164.

Sind diese erst einmal detektiert, kommt es zur Aktivierung des Proteins Caspase 3, das entscheidend ist für die Verbindung zur Inflammation: Caspase 3 verwandelt den inaktiven Vorläufer des Interleukins 1 β in das aktive Interleukin 1 β , ein stark entzündliches Zytokin, das in verschiedenen Geweben

die Produktion von Interleukin 6 anregt. Dieses wiederum induziert in der Leber Akute-Phase-Proteine, was zur Proliferation von glatten Muskelzellen führt und somit zur exazerbierten Atherothrombose. (Abb. 2)

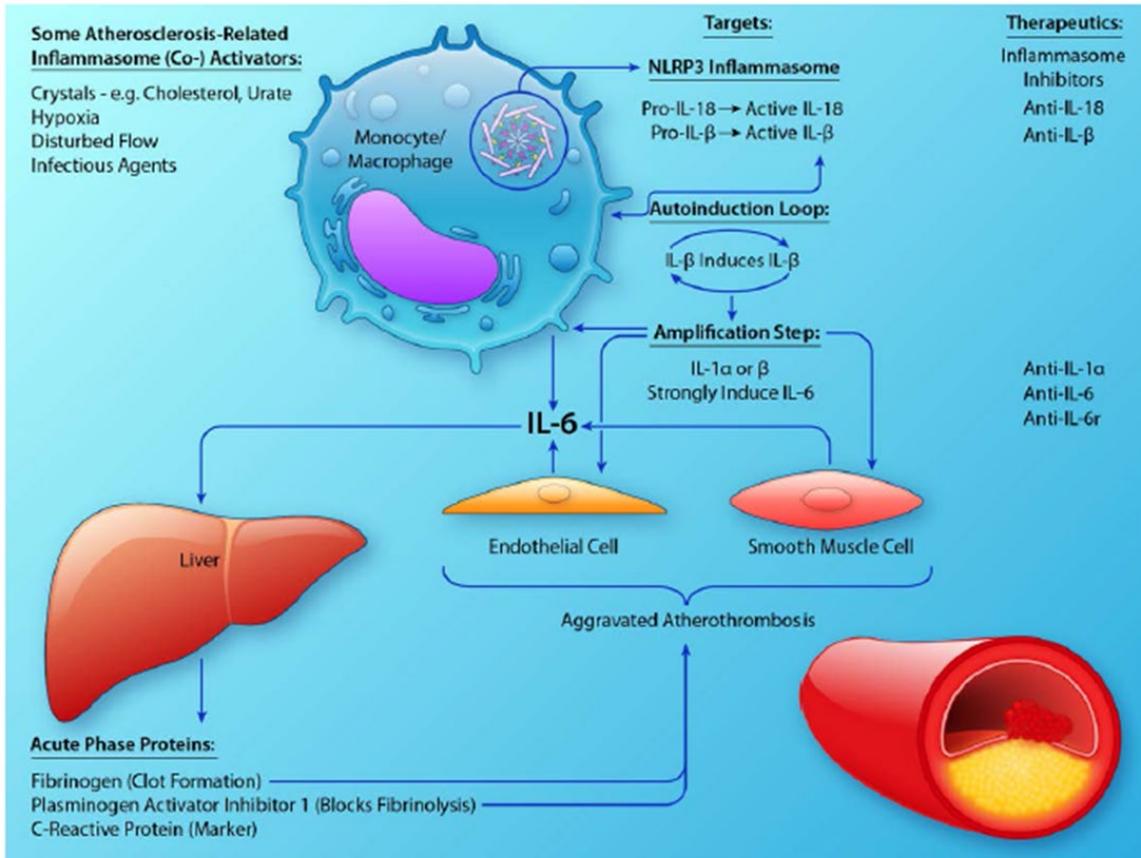


Abb. 2: Inflammasom induziert entzündlichen Prozess und Atherosklerose. Libby P, Everett BM. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(4):538-545.

Therapeutische Ansatzpunkte

Mögliche Wege, den atherosklerotischen Prozess zu beeinflussen, sind einerseits lipidsenkende Medikamente, andererseits entzündungshemmende Substanzen. Es gibt also auf beiden Seiten der Atherosklerostreiber Möglichkeiten, einzugreifen.

Anti-inflammatorische Therapien

Zu den etablierten entzündungshemmenden Substanzen gehören die Antikörper gegen Interleukin 6 und Interleukin 1, gegen entsprechende Rezeptoren und den TNF-Rezeptor. Dazu gehören Colchicin, Canakinumab, Anakinra, Tocilizumab, Etanercept und Infliximab. Weiters etabliert sind Glucocorticoide, Everolimus und Methotrexat. Weiters Rituximab, ein monoklonaler Antikörper gegen CD20, der die Interaktion von B-Zellen mit anderen Zellen hemmt, und Aldesleukin, das sich die anti-inflammatorischen Eigenschaften von Interleukin 2 zunutze macht. In der Pipeline befindet sich derzeit unter anderem die Substanz Mitiperstat, ein Inhibitor der Myeloperoxidase (MPO).

CHIP und kardiovaskuläre Erkrankungen

Klonale Hämatopoese unbestimmten Potenzials (CHIP) bezeichnet ein Phänomen, bei dem bestimmte Blutstammzellen im Knochenmark erworbene Mutationen aufweisen. Diese mutierten Stammzellen vermehren sich stärker als normale Zellen, wodurch auch bestimmte Blutzellen mit der Mutation proliferieren und nachweisbare Zellklone bilden. Diagnostiziert wird CHIP durch spezialisierte Gentests, die aber in Österreich noch nicht routinemäßig verfügbar sind. Die Prävalenz von CHIP nimmt mit zunehmendem Alter zu. Bei unter 40-Jährigen ist CHIP selten, während sie bei über 65-Jährigen zwischen 10-20% der Bevölkerung betrifft. Die genaue Prävalenz kann je nach der verwendeten diagnostischen Sequenziermethode variieren.

Personen mit CHIP haben in der Regel keine unmittelbaren Symptome; das Phänomen ist jedoch

mit einem größeren Risiko für verschiedene Erkrankungen verbunden: Das Leukämie-Risiko ist um das Elffache erhöht, jenes für kardiovaskuläre Erkrankungen und ischämischen Schlaganfall um das Zwei- bzw. 2,6-Fache. Für COPD gibt es Hinweise auf eine 3,2-fache Erhöhung. Insgesamt ist

das kardiovaskuläre Risiko durch CHIP ähnlich hoch wie jenes durch Typ-2-Diabetes, Rauchen oder Bluthochdruck. (Abb. 3 und 4)

CHIP ist mit verschiedenen Erkrankungen assoziiert

Erkrankung	Risiko
Leukämien	11-fach
COPD	3.2-fach
Lebererkrankungen	2.7-fach
Chronische Niereninsuffizienz	2.6-fach
Kardiovaskuläre Erkrankungen	KHK 2-fach; ischämischer Schlaganfall 2.6-fach
Pulmonalembolie	In 20% der Patient:innen
Type 2 Diabetes Mellitus	Insulinresistenz im Tiermodell
Adipositas	Höhere Prävalenz von CHIP

Abb. 3: Eine CHIP-Mutation erhöht das Leukämie-Risiko um das Elffache, jenes für kardiovaskuläre Erkrankungen und ischämischen Schlaganfall um das Zwei- bzw. 2,6-Fache. Singh I, Singh A. *Curr Oncol Rep.* 2023;25(6):539-547.

CHIP als Risikofaktor kardiovaskulärer Erkrankungen

Risikofaktor	HR (95%CI)
Alter 50-59	2.20 (1.32-3.69)
Alter 60-69	2.41 (1.44-4.02)
Alter ≥ 70	6.27 (3.77-10.42)
Weibliches Geschlecht	0.68 (0.50-0.93)
Typ 2 Diabetes mellitus	2.18 (1.62-2.94)
Rauchen	1.40 (1.04-1.90)
Bluthochdruck II-IV	1.20 (0.89-1.62)
Gesamtcholesterin >200mg/dl	1.40 (1.04-1.88)
HDL-Cholesterin <35mg/dl	1.46 (0.98-2.18)
HDL-Cholesterin >60mg/dl	0.77 (0.52-1.13)
CHIP	1.82 (1.15-2.89)

Abb. 4: Das kardiovaskuläre Risiko ist durch CHIP ähnlich erhöht wie jenes durch Typ-2-Diabetes, Rauchen oder Bluthochdruck. Jaiswal S, Libby P. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(3):137-144.

Relevant bei CHIP sind Mutationen an den Genen TET2, JAK2, p53 und DNMT3a, die assoziiert sind mit Atherosklerose, venöser Thromboembolie und peripherer Verschlusskrankheit. Das Auftreten von CHIP wird begünstigt durch Rauchen, Adipositas,

Diabetes, Autoimmunerkrankungen, chronische Infektionen und chronische Lungenerkrankungen.

In einer 2022 veröffentlichten Studie zeigten die Forscher:innen, dass die Genveränderungen mit dem Alter zunehmen, TET2-Mutationen zu den

häufigsten bei CHIP gehören und dass Canakinumab bei Personen mit durch TET2-Varianten verursachter CHIP das Risiko für MACE reduziert.²

Zusammenfassung

- Das Konzept der Pathogenese der Atherosklerose ist im Fluss: Dyslipidämie und Inflammation sind kooperative Treiber für Atherosklerose, und zunehmend etabliert sich das Konzept der Plaque-Erosion zusätzlich zur Plaque-Ruptur.
- Derzeit gibt es ausreichend gut wirksame anti-inflammatorische Therapeutika für das Lipidmanagement.
- CHIP trägt als Risikofaktor zur inflammatorischen Komponente der Atherosklerose bei.

Physiologie des Lipoproteinstoffwechsels

Univ.-Prof. Dr. Thomas Stulnig, MBA
Vorstand der 3. Medizinischen Abteilung, Klinik Hietzing, Wien

Bis ein Stück Butter oder ein Esslöffel Öl als Lipoprotein im Blut gemessen werden kann, durchläuft es zahlreiche Prozesse auf molekularer Ebene, vorwiegend im Dünndarm. Hier werden Triglyzeride

durch Lipasen in freie Fettsäuren und Monoglyceride gespalten, während Cholesterin größtenteils unverändert bleibt und über den Steroltransporter NPC1L1 aufgenommen wird. Hier setzt zum Beispiel der Wirkstoff Ezetimib an, da er den Transporter blockiert und so die Cholesterinaufnahme hemmt. In der Darmzelle befindet sich das mikrosomale Transferprotein (MTP) und ApoB-48, das an der Bildung der Chylomikronen beteiligt ist. Chylomikronen gehören zu den Lipoproteinen und sind für den Transport der Nahrungsfette aus dem Darm verantwortlich. (Abb. 5)

Alle Lipoproteine haben eine ähnliche Struktur: Im Kern befinden sich rein lipophile Stoffe, im Wesentlichen Triglyzeride und Cholesterin-Ester. An der Oberfläche findet man in erster Linie Phospholipide, freies Cholesterin und Apolipoproteine, die Transport und Abbau der Partikel steuern. (Abb. 6) Das zentrale Enzym im Lipoproteinabbau ist die Lipoprotein-Lipase (LPL), die Triglyzeride aus den triglyzeridreichen Chylomikronen abbaut. Ohne LPL kommt es zu erhöhten Triglyzeridwerten, wie etwa beim Familiären Chylomikronämie-Syndrom (FCS). (Abb. 7)

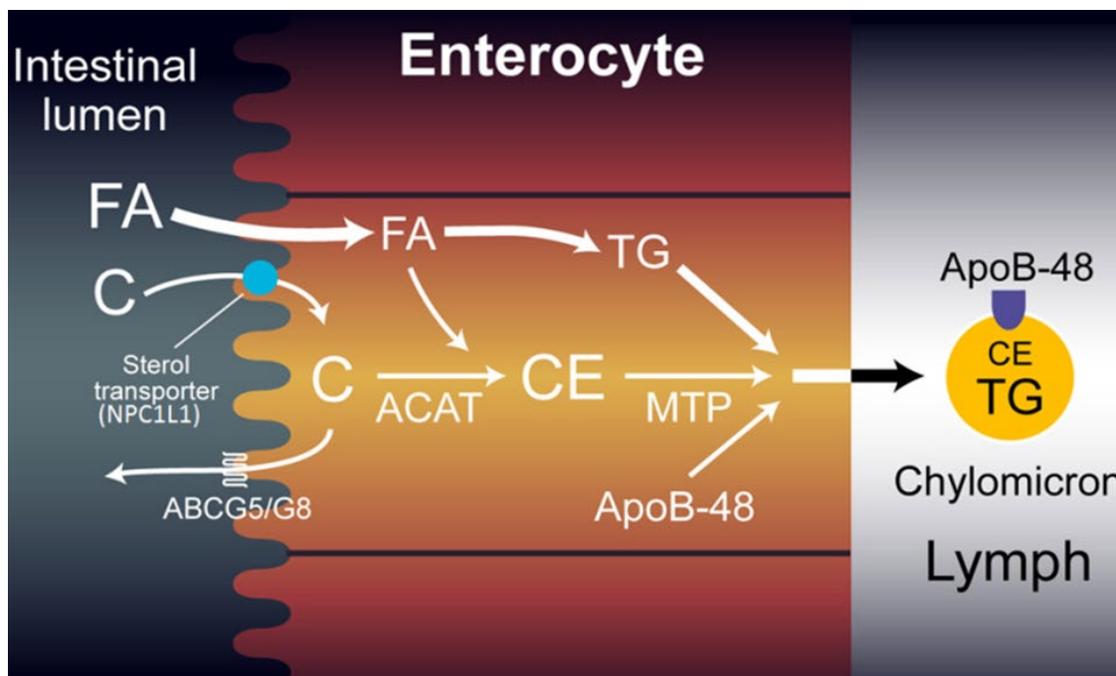


Abb. 5: Ezetimib blockiert NPC1L1 und hemmt so die Cholesterinaufnahme. KR Feingold 2021; In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. 11.11.2022

² Svensson EC, Madar A, Campbell CD, He Y, Sultan M, Healey ML, Xu H, D'Aco K, Fernandez A, Wache-Mainier C, Libby P, Ridker PM, Beste MT, Basson CT. TET2-Driven Clonal Hematopoiesis and Response to Canakinumab: An Exploratory Analysis of the CANTOS

Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2022 May 1;7(5):521-528. doi: 10.1001/jamacardio.2022.0386. PMID: 35385050; PMCID: PMC8988022.

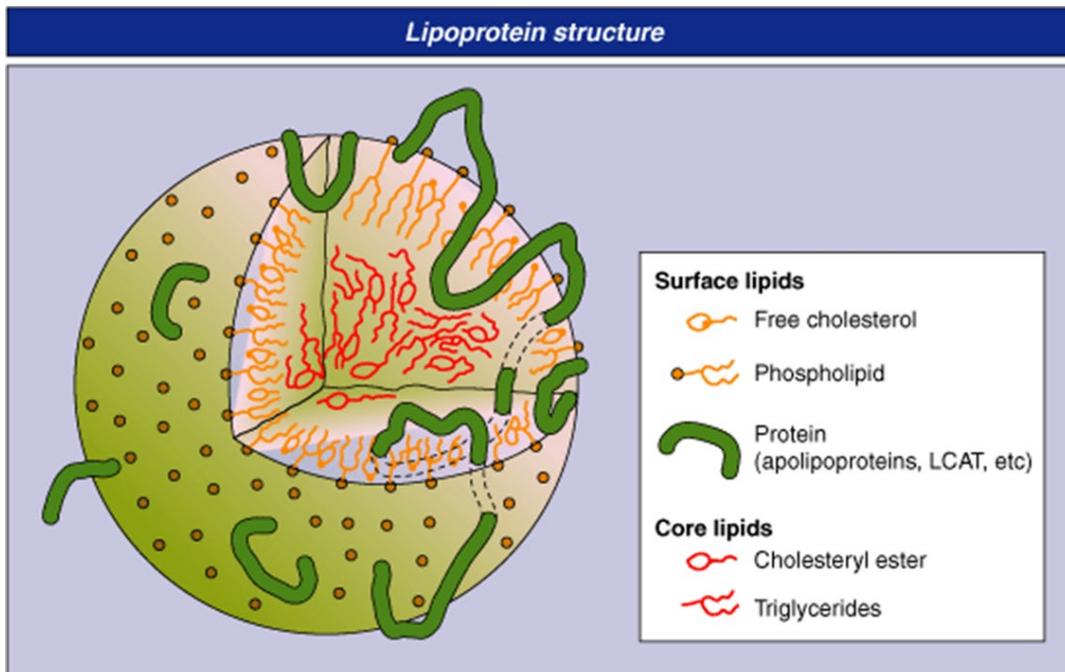


Abb. 6: An der Oberfläche von Lipoproteinen finden sich hauptsächlich Phospholipide, freies Cholesterin und Apolipoproteine. Durrington PN, 1995

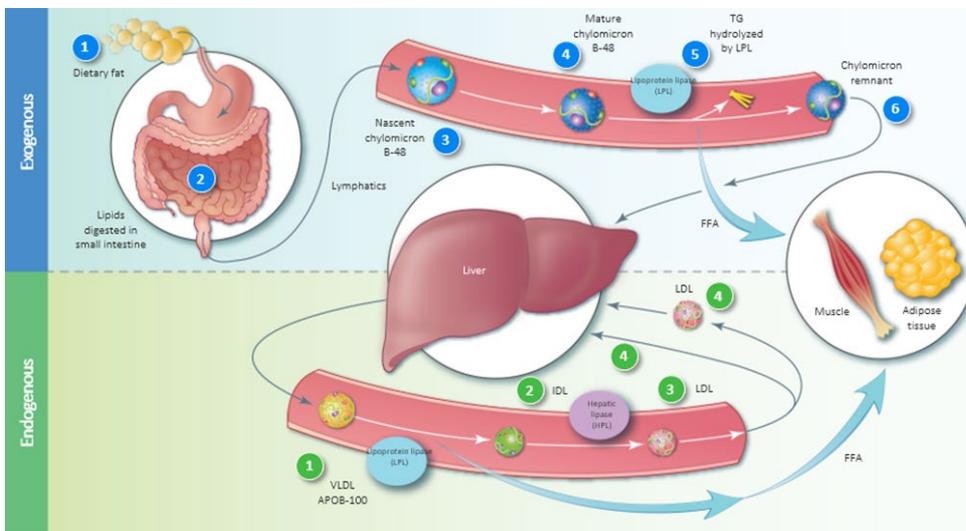


Abb. 7: Das Enzym Lipoprotein-Lipase (LPL) spielt eine Schlüsselrolle im Metabolismus der Chylomikronen. 1. Brunzell JD et al. *The 8th Int Symp on Atherosclerosis*. 1989. 2. Brahm AJ, Hegele RA. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(6):352-62. 3. Gaudet D et al. *N Engl J Med*. 2014;371:2200-6.

Chylomikronen sind die größten Lipoproteine, gefolgt von VLDL, VLDL_R, IDL, Lp(a), LDL und HDL. Je kleiner das Partikel ist, umso kleiner ist auch der Triglyzerid-Anteil, da die Triglyzeride aus dem Partikel gelöst werden. Das Cholesterin bleibt größtenteils vorhanden und wird über eine rezeptormedierte Endozytose aufgenommen. Im Fall des LDL beträgt der Cholesterinanteil 50 Prozent, der Rest besteht hauptsächlich aus Protein. Es findet sich

nur mehr ein sehr kleiner Triglyzeridanteil von etwa fünf Prozent. (Abb. 8)

Eine besondere Rolle kommt dem Lipoprotein (a) zu. Ein hoher Lp(a)-Spiegel ist ein unabhängiger Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Mehr dazu im Beitrag „Lipoprotein (a) – Licht am Horizont“ von Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Walter Speidl.

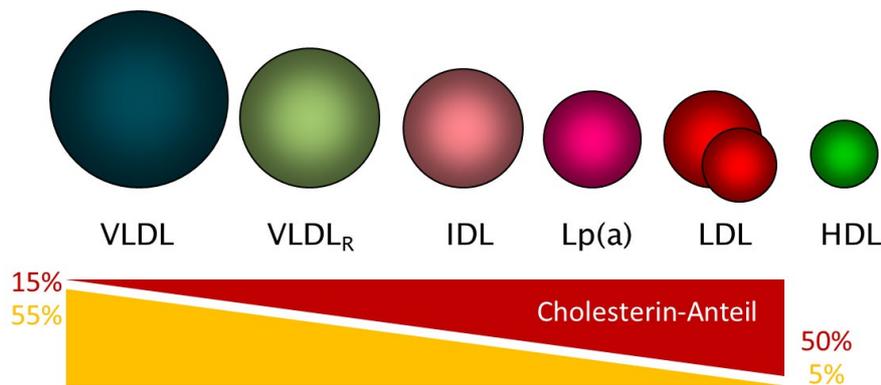


Abb. 8: Je kleiner das Partikel, umso kleiner auch der Triglycerid-Anteil. Nach M Miller, Amer J Cardiol 2008;101:1003-1008

Beim Abbau der Chylomikronen entstehen Restpartikel, die sogenannten Remnants, die über Rezeptoren in die Leber aufgenommen werden. Diese gibt Fett als VLDL-Partikel ab. VLDL enthält etwa 55 Prozent Triglyceride, die über die Lipoprotein-Lipase hauptsächlich in das Fettgewebe und die Muskulatur transportiert werden. Die freien Fettsäuren

werden in Muskelzellen zur Energiegewinnung oxidiert oder in Fettzellen als Triglyceride gespeichert. (Abb. 9 und 10) Der Lebenszyklus der Chylomikronen endet im Übrigen nach acht Stunden. Finden sie sich im Nüchternplasma, besichert das stets einen pathologischen Vorgang.

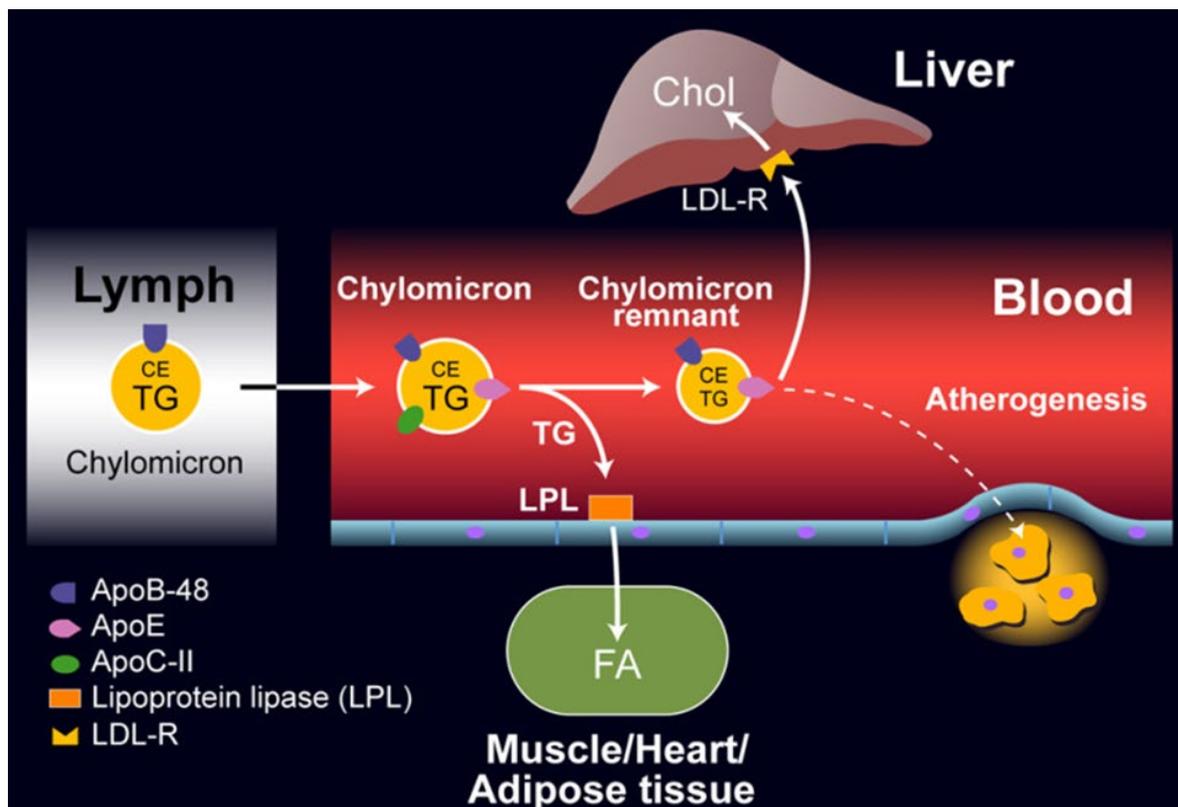


Abb. 9: Exogener Lipoprotein-Stoffwechsel. KR Feingold 2021; In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. 11.11.2022

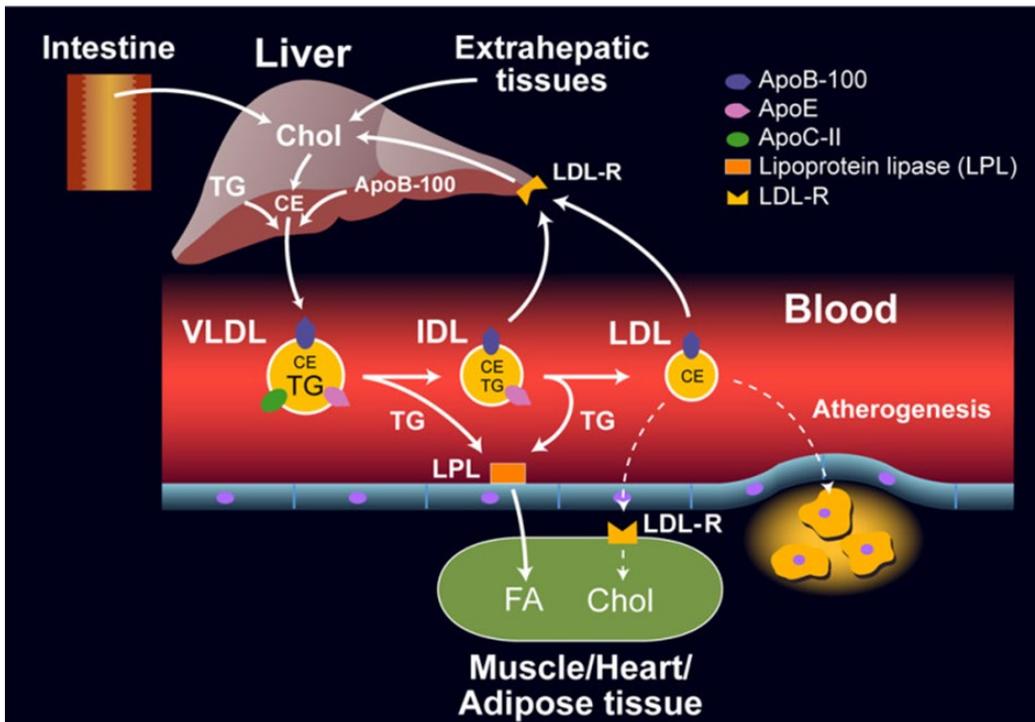


Abb. 10: Endogener Lipoprotein-Stoffwechsel. KR Feingold 2021; In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. 11.11.2022

LDL ist ein Zwischenprodukt des Lipoprotein-Stoffwechsels und dient als Haupttransportvehikel für Cholesterin zu den Körperzellen. Obwohl jede Zelle ihre eigene Cholesterinsynthese betreiben kann, nimmt sie LDL auf, wenn sie zusätzlichen Bedarf hat. Diese Aufnahme reguliert auch die körpereigene Cholesterinsynthese: Hohe LDL-Aufnahme hemmt die Cholesterinsynthese, während geringe LDL-Verfügbarkeit sie aktiviert. Um ein Ungleichgewicht zu vermeiden, wird überschüssiges LDL durch LDL-Rezeptoren in der Leber gebunden

und dort abgebaut. Bleibt LDL zu lange im Blut, kann es oxidieren und zur Entstehung von Atherosklerose beitragen.

Im Fall eines großen Triglycerid-Pools in der Leber entstehen größere VLDL-Partikel, die mehr Triglyceride und relativ wenig Cholesterin enthalten. Am Ende zirkulieren sehr kleine, dichte LDL-Partikel, die hoch atherogen sind. Dies ist der übliche Prozess beim metabolischen Syndrom. (Abb. 11)

Entstehung der atherogenen Dyslipidämie bei MetSyn

- Adipositas
- Kohlenhydratreiche Diät
- Insulinresistenz
- Genetische Prädisposition

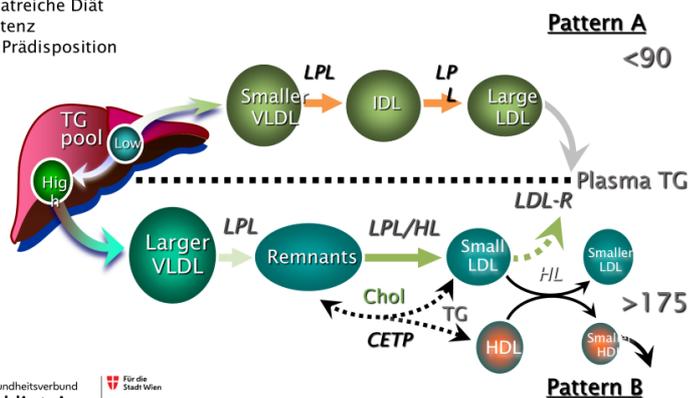


Abb. 11: Auf dem Weg zum metabolischen Syndrom: In der Leber entstehen VLDL-Partikel, die relativ gesehen mehr Triglyceride und relativ wenig Cholesterin enthalten. Am Ende zirkulieren sehr kleine, dichte LDL-Partikel, die hoch atherogen sind. Nach Berneis KK, Krauss RM. J Lipid Res. 2002;43:1363-1379.

Apolipoproteine

Apolipoproteine sind an Lipoproteine gebunden und regulieren deren Struktur, Transport und Stoffwechsel. A1 ist typisch für HDL, B100 für LDL. C3 spielt eine besonders wichtige Rolle, wenn es um

Medikamente geht, denn es erschwert den Lipidabbau und stört die Aufnahme der Remnants in die Leber. (Abb. 12)

Apolipoprotein	MW (k)	Plasmakonz.*	Funktion
A1	28	80-160	LCAT Aktivierung
AII	17	20-55	?Hepat. Lipase Aktivierung
B48	264	0-2	Chylo Sekretion
B100	550	60-160	VLDL Sekr., LDLR
C1	6.6	3-11	?
C2	8.9	1-7	LPL Aktivierung
C3	8.8	3-23	hemmt LPL und hep. Aufnahme von Remnants und LDL
E	34	2-6	Remnant/Chylo Clearance
(a)	300-700	1-100	hemmt Fibrinolyse

Abb. 12: Apolipoproteine und „ihre“ Lipoproteine. * mg/dL

Apolipoprotein-C3 (ApoC3)

ApoC3 gewinnt durch die medikamentöse Entwicklung zunehmend an Bedeutung, denn es hemmt die Lipoprotein-Lipase, die hepatische Aufnahme von Remnants und LDL, und stimuliert die Freisetzung von VLDL.

Angiopoetin-ähnliches Protein 3 (Angiopoietin-like 3, ANGPTL3)

Ebenfalls für Therapiezwecke erforscht wird ANGPTL3. Es handelt sich nicht um ein Apolipoprotein im klassischen Sinn, doch es spielt ebenfalls eine wichtige Rolle im Lipoproteinstoffwechsel. ANGPTL3 hemmt die Lipoprotein-Lipase, die endotheliale Lipase, die Aufnahme von LDL in der Leber und stimuliert die Freisetzung von VLDL.

High-Density Lipoprotein (HDL) und sein Stoffwechsel

Wer HDL im Labor misst, misst nicht das gesamte Partikel, sondern lediglich den Cholesterin-Anteil. Die eigentliche Funktion des HDLs, nämlich Cho-

lesterin aus den Makrophagen und anderen peripheren Geweben aufzunehmen, findet in einer Fraktion statt, die sich im klinischen Labor nicht messen lässt. Hier kommen die sogenannten Pre-Beta-HDLs ins Spiel: sehr schmale, diskoide Komplexe aus Phospholipiden und ApoA1, die das Cholesterin aufnehmen. Wir können im Serum zwar eine gewisse Korrelation mit einer verminderten Atherogenese messen, mit dem eigentlichen Vorgang hat dies aber nichts zu tun. Das ist der Grund, warum bisher alle Substanzen, die darauf abgezielt haben, das HDL-Cholesterin zu erhöhen, die Atherogenese bisher nicht verhindern konnten.

LDL-Reduktion durch Medikamente und Ernährung

Die derzeit verfügbaren lipidsenkenden Medikamente haben als Ziel entweder die Reduktion des LDL-Cholesterins oder der Triglyzeride. Letztlich wirken alle medikamentösen Therapien zur Senkung des LDL-Cholesterins über eine Erhöhung der LDL-Rezeptoren in der Leber. (Abb. 13)

Lipidsenker – die gangigsten im Überblick

Medikamentengruppe	Wirkung	Einsatzgebiet
Statine	LDL-C ↓↓ (HDL-C ↑)	Hypercholesterinämie, komb. Hyperlipidämie
Ezetimibe	LDL-C ↓ (TG ↓)	Kombination mit Statinen bei KHK
PCSK9 Inhibitoren/ Inclisiran	LDL-C ↓ bis ↓↓↓↓ (HDL-C ↑)	prim. Hypercholesterinämie, (hoFH ab 12j), Dyslipidämie, Statinintoleranz
Bempedoinsäure	LDL-C ↓	Hypercholesterinämie, komb. Hyperlipidämie
Gallensäurebinder	LDL-C ↓, HDL-C (↑), TG ↑	Hypercholesterinämie in Komb mit Statinen
Fibrate	TG ↓, HDL-C ↑ TG ↓ (HDL-C ↑)	komb. Hyperlipidämie
Omega-3 Fettsäuren	TG ↓, antiatherogen, antiarrhythmisch	Hypertriglyzeridämie, post MCI

Abb. 13: Möglichkeiten der medikamentösen LDL-Cholesterin-Senkung.

Zusätzlich zur medikamentösen Therapie wird zur Reduktion des LDL-Cholesterins häufig auf Ernährungsumstellung gesetzt. Natürlich ist es wichtig, dass sich die Patient:innen ausgewogen und gesund ernähren – dennoch ist LDL selbst kaum nahrungsabhängig.

Die Reduktion des LDL-Werts bleibt bei einer fettreduzierten Ernährung bei unter zehn Prozent. Die Triglyzeridwerte allerdings lassen sich mit Hilfe einer Ernährungsumstellung sehr wohl senken. (siehe nächster Beitrag)

Hypertriglyceridämie

Univ.-Prof. Dr. Thomas Stulnig, MBA
Vorstand der 3. Medizinischen Abteilung, Klinik
Hietzing, Wien

Die Triglyzeridspiegel im Plasma haben eine sehr große Variationsbreite: Rund 70 Prozent der Patient:innen liegen im Bereich unter 200 mg/dl, etwa zehn Prozent im Bereich zwischen 200 und 500 mg/dl. Rund 18 Prozent kommen auf Werte von bis

zu 1.000 mg/dl und einige wenige Patient:innen erreichen über 1.000 mg/dl. Besonders in den unteren Triglyzeridbereichen steht sehr oft eine erhöhte Produktion von triglyzeridhaltigen Lipoproteinen, insbesondere VLDL, im Vordergrund, während im höheren Konzentrationsbereich meistens Defekte im Abbau dieser triglyzeridreichen Lipoproteine vorliegen. Das familiäre Chylomikronämie-Syndrom (FCS) ist extrem selten und betrifft ungefähr einen von 500.000 Patient:innen.

Definition of hypertriglyceridemic states

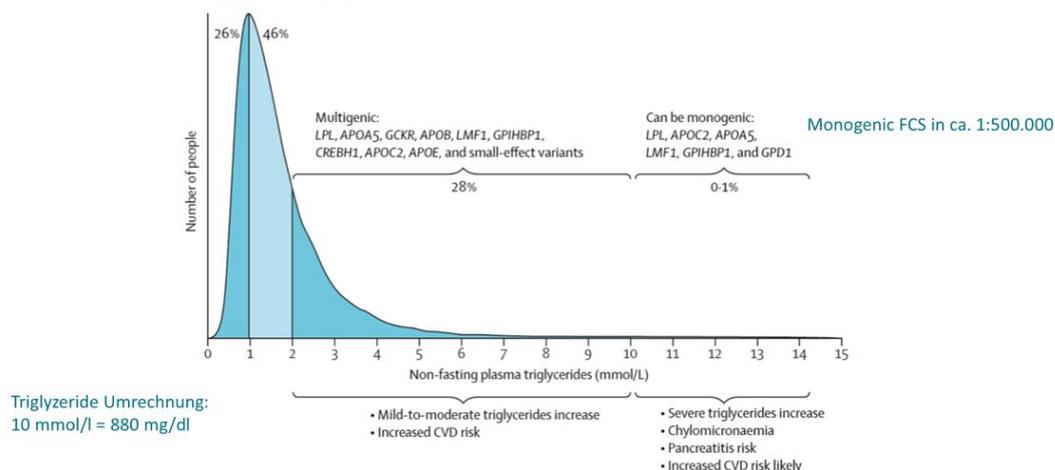


Abb. 14: Die Triglyzeridspiegel im Plasma haben eine sehr große Variationsbreite (10 mmol/L = 880 mg/dl). RA Hegele, *Lancet Diab Endocrinol* 2014;2:655-66

Auslöser der Hypertriglyceridämie

Beim Gros der Patient:innen entsteht die Hypertriglyceridämie auf einer genetischen Grundlage, zu der ein oder mehrere externe Faktoren hinzukommen. Die wichtigsten beiden dieser sekundären Ursachen sind kohlenhydratreiche Ernährung mit Lebensmitteln von niedrigem glykämischen Index und Alkoholkonsum. Ein zu hoher Fettkonsum ist so gut wie nie Grund für eine Hypertriglyceridämie.

Als weitere sekundäre Auslöser gelten das metabolische Syndrom, Diabetes mellitus Typ 2, Adipositas, Hypothyreose, verschiedene Nierenerkrankungen und Schwangerschaft (besonders im dritten Trimester), Paraproteinämie und der systemische Lupus erythematodes. Auch Medikamente können die Triglyzeridwerte erhöhen. Dazu gehören Kortikosteroide, orale Östrogene, Tamoxifen, Thiazide, nicht-kardioselektive Beta-Blocker, Cyclophosphatid,

L-Asparaginase, Protease-Inhibitoren und Antipsychotika der zweiten Generation (z. B. Clozapin und Olanzapin). Sehr wichtig zu wissen ist, dass auch Gallensäurebinder die Triglyzeride erhöhen. Daher ist es ratsam, bei hohen Werten erst einmal auf Ursachensuche zu gehen.

Familiäres Chylomikronämie-Syndrom (FCS)

FCS ist eine sehr seltene, autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, die durch eine verminderte oder fehlende Aktivität der Lipoprotein-Lipase (LPL) gekennzeichnet ist. Die Erkrankung ist durch eine ausgeprägte Erhöhung der Chylomikronen und damit einer extremen Hypertriglyceridämie charakterisiert. FCS-Patient:innen haben ein hohes Risiko für rezidivierende akute Pankreatitiden. Es zeigen sich Triglyzeridwerte im Bereich von einigen 1.000 mg/dl. (Abb. 15 und 16)



Abb. 15: Serumprobe eines vier Wochen alten Säuglings mit familiärem Chylomikronämie-Syndrom. Die Triglyzeridwerte lagen bei 32.000 mg/dl. T. Stulnig; E Cesko, *hautnah dermatologie* 2010;3:144-5

Abb. 16: Eruptive Xanthome sind typisch für FCS. T. Stulnig; E Cesko, *hautnah dermatologie* 2010;3:144-5

Abgrenzung von FCS und multifaktorieller Chylomikronämie (MCS)

Patient:innen mit FCS unterscheiden sich von jenen mit multifaktorieller Chylomikronämie durch klassische abdominelle Beschwerden wie Pankreatitiden. Diese sind ein typisches Zeichen bei FCS, besonders wenn sie mehrfach auftreten. Grund für die abdominellen Beschwerden bei FCS sind die großen Chylomikronen von bis zu einem Mikrometer Durchmesser. Patient:innen mit FCS sind eher schlank.

Kardiovaskuläre Erkrankungen kommen beim reinen familiären Chylomikronämie-Syndrom kaum vor, sondern eher bei Patient:innen mit MCS, da

hier typischerweise Übergewicht vorliegt und die Ernährung wenig gesundheitsfördernd ist. (Abb. 17 und 18)

Typische metabolische Eigenschaften bei Patient:innen mit MCS:

- BMI ≥ 27 kg/m²
- Bluthochdruck (systolisch ≥ 130 mmHg oder diastolisch ≥ 85 mmHg oder Bluthochdrucktherapie)
- Nüchternglukose ≥ 5.6 mmol/L

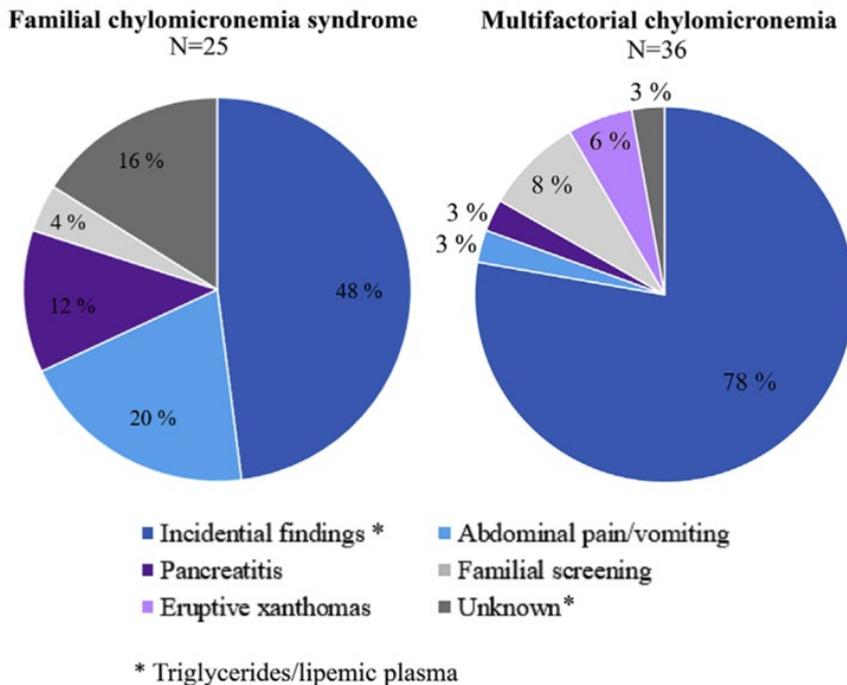


Abb. 17: Gründe für das Entdecken von FCS bzw. MCS bei einzelnen Patient:innen. *M Paquette, Atherosclerosis 2019;283:137-42*

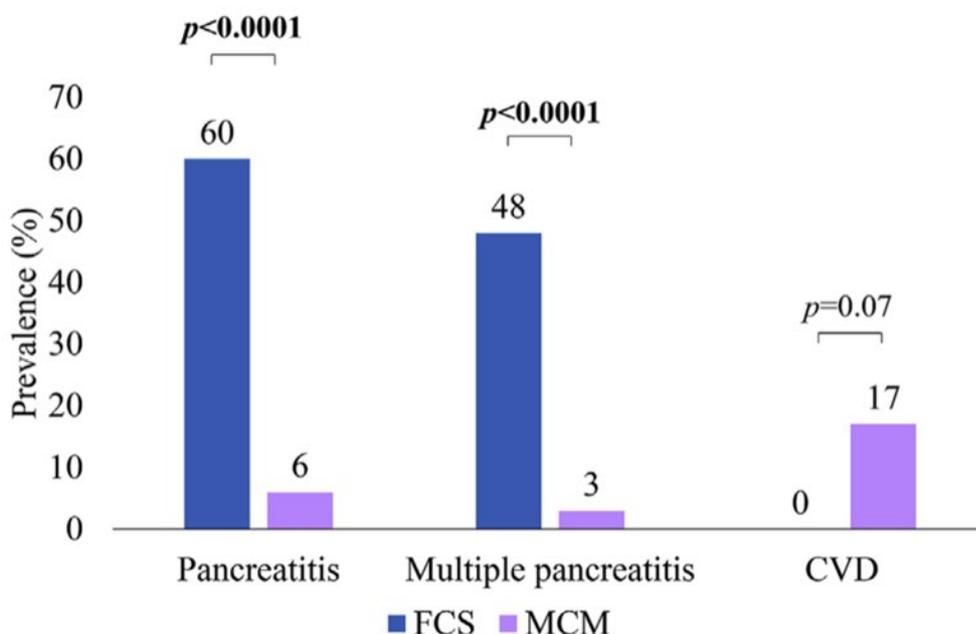


Abb. 18: Komplikationen bei schweren Hypertriglyceridämien. Vergleich FCS vs. MCM. *M Paquette, Atherosclerosis 2019;283:137-42*

Liegen die Triglyceridwerte über 200 mmol/dl, kommt es aus labortechnischen Gründen zu einer Unterschätzung des LDL-Cholesterins, auch wenn es direkt gemessen wird. Das liegt daran, dass das LDL-Cholesterin bei hohen Werten nicht mehr die Atherogenität des Plasmas widerspiegelt, was es bei niedrigen Triglyceridwerten üblicherweise tut. In diesem Fall ist es wichtig, das Non-HDL-Cholesterin zu bestimmen, und im Idealfall ApoB, mit dem

sich die Anzahl der atherogenen Partikel im Blut bestimmen lässt.

Lipoprotein-Lipase (LPL)

Die Lipoprotein-Lipase ist das zentrale Element im Lipoproteinabbau. Es handelt sich um ein wasserlösliches Enzym aus der Familie der Lipasen, das für die Hydrolyse von Triglyceriden aus Lipoproteinen verantwortlich ist. In diesem Prozess werden

Fettsäuren aus VLDL-Lipoproteinen und Chylomikronen freigesetzt, die von verschiedenen Zellen zur Fettsynthese verwendet werden können. Dabei ist die Lipoprotein-Lipase auf verschiedene andere Moleküle angewiesen, um korrekt zu funktionieren, darunter auf LMF1 (Lipase Maturation Factor 1), der für die Faltung und Aktivierung der Lipoprotein-Lipase verantwortlich ist, oder GPIHBP1 (Glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1), das LDL bindet und in die

Kapillargefäße transportiert. Weiters ist LPL auf die Apolipoproteine A5 und C2 angewiesen. Ist eines der Gene defekt, die für diese Proteine kodieren, kann sich das FCS entwickeln. (Abb. 19) Philippe Moulin et al. haben 2018 einen Score vorgeschlagen, um eine Grundlage zu schaffen, FCS aufzuspüren. (Abb. 20)

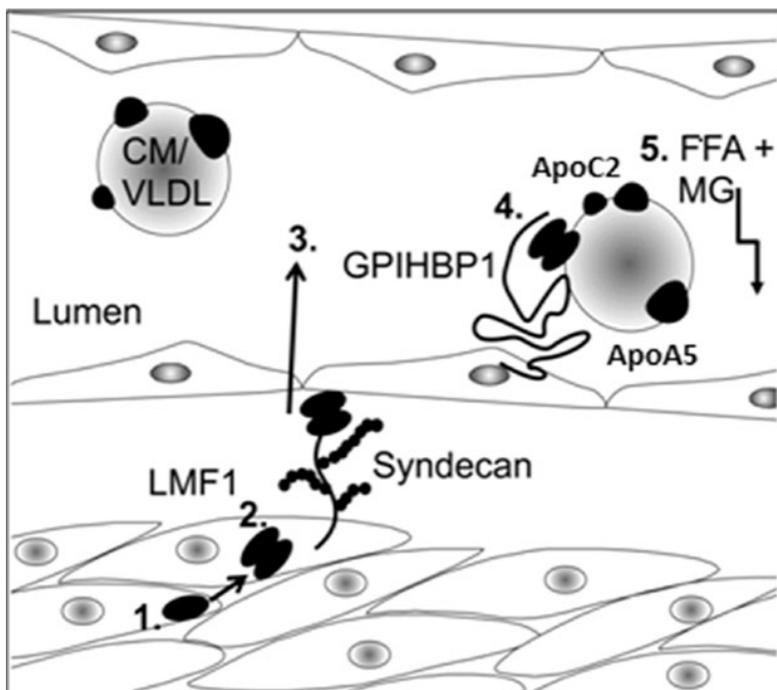


Abb. 19: 1) LPL-Synthese in Fett- und Muskelzellen 2) Homodimerisierung der LPL durch LMF1 3) Transport der LPL über GPIHBP1 in das Kapillarlumen 4) Verankerung der LPL am Kapillar-Endothel zur Hydrolyse von Triglyceriden 5) Freie Fettsäuren (FFA) und Monoglyceride (MG) werden in Muskelzellen oder Fettzellen aufgenommen. *E Stoes, Atheroscler Supp 2017;23:1-7*

A practical diagnostic scoring system for FCS

Severe primary HTG (fasting TGs >10 mmol/L or 885 mg/dL)

Patient pre-selection in non-acute setting	Pat.
1. Fasting TGs >10 mmol/L for 3 consecutive blood analyses (+5) o Fasting TGs >20 mmol/L at least once (+1)	5
2. Previous TGs <2 mmol/L (-5)	0
3. No secondary factor (except pregnancy and ethinylestradiol) (+2)	2
4. History of pancreatitis (+1)	1
5. Unexplained recurrent abdominal pain (+1)	1
6. No history of familial combined hyperlipidaemia (+1)	1
7. No response, i.e. TG decrease >20%, to hypolipidaemic treatment (+1)	1
8. Onset of symptoms at age: o <40 years (+1) o <20 years (+2) o <10 years (+3)	2
Summe	13

FCS score:
 ≥10: FCS very likely
 ≤9: FCS unlikely
 ≤8: FCS very unlikely

P Moulin, Atherosclerosis 2018;275:265-72

Abb. 20: Score zur Detektion des FCS. *P Moulin, Atherosclerosis 2018;275:265-72*

Diätempfehlungen bei Hypertriglyzeridämie

Für die allermeisten Patient:innen gelten folgende Empfehlungen:

- Alkohol unbedingt meiden
- Kohlenhydratreduzierte bzw. -modifizierte Ernährung, ggf. kalorienreduziert: deutliche Reduktion von Kohlehydraten mit niedrigem glykämischen Index und stärkehaltigen Kohlehydraten, Zucker meiden (vor allem zuckerhaltige Getränke und Fruchtsäfte), komplexe Kohlenhydrate bevorzugen
- Das Reduzieren gesättigter Fette senkt die Triglyzeridwerte kaum

Für Patient:innen mit (familiärer) Chylomikronämie wird empfohlen:

- Massiv fettreduzierte Ernährung (maximal zehn bis 15 Prozent)
- MCT-Öl kann sinnvoll sein
- Alkohol meiden
- Ausreichend fettarmes Protein zuführen
- Kohlenhydratreduzierte oder -modifizierte Ernährung
- Gegebenenfalls essenzielle Fettsäuren und fettlösliche Vitamine supplementieren

Medikamentöse Therapie der Hypertriglyzeridämie

Die Behandlung hat als Ziel die Pankreatitis-Prophylaxe (bei FCS) und die kardiovaskuläre Prävention (bei MCS). Für die FCS stehen derzeit ApoC-III-Inhibitoren zur Verfügung, weiters GLP1-Rezeptor-Antagonisten und Fibrate. Letzte können allerdings Gallensteine verursachen. FGF21-Analogika befinden sich derzeit in der Testphase. Statine sind nur bedingt empfehlenswert.

Für die multifaktorielle Chylomikronämie stehen Statine, Omega-3-Fettsäuren (insbesondere Icosapent-Ethyl) sowie ANGPTL4- und ANGPTL3-Inhibitoren zur Verfügung. Hier gibt es ebenso die Möglichkeit, auf Fibrate, GLP1-Rezeptor-Antagonisten und ApoC-III-Inhibitoren zurückzugreifen. Auch der Einsatz von FGF21-Analogika kann sinnvoll sein.

Zusammenfassung

- Die meisten Hypertriglyzeridämien haben eine genetische Ursache, kombiniert mit ungesundem Lebensstil. Es gibt weitere Auslöser wie z. B. Medikamente.
- Die Therapie der Wahl ist Ernährungsumstellung: Kohlenhydratreduktion und Alkoholkarenz sind bei den meisten Patient:innen deutlich wirksamer als Medikamente.
- Die Reduktion des kardiovaskulären Risikos ist nur bei Icosapent-Ethyl nachgewiesen.
- Typische Triglyzeridwerte bei Chylomikronämie: > 1.000 mg/dl.
- Das Pankreatitisrisiko ist bei Chylomikronämie (beginnend bei > 500 mg/dl) deutlich erhöht.
- Das familiäre Chylomikronämie-Syndrom (FCS) bedarf einer genetischen Diagnose.
- Eine extrem fettreduzierte Diät ist nur bei FCS sinnvoll.
- Für die Chylomikronämie existieren spezielle Medikamente (aktuell nur Volanesorsen für FCS).

Labordiagnostik des Lipidstoffwechsels

Univ.-Prof. Dr. Georg Endler, MSc, MBA
Gruppenpraxis labors.at Wien; Zentrum für Anatomie und Molekulare Medizin, Sigmund Freud PrivatUniversität Wien

In jeder Praxis wird täglich etliche Male Blut für Cholesterinmessungen abgenommen. Was aber messen wir im Labor, und wie messen wir es? Dieser Beitrag soll ein wenig Licht ins Dunkel bringen. Im Fall des **Gesamtcholesterins** entsteht durch die Oxidation mit dem Enzym Cholesterinoxidase Wasserstoffperoxid, das mit einem Indikator eine Farbreaktion auslöst. So wird beim Gesamtcholesterin schlichtweg der Farbumschlag gemessen.

Bei der Bestimmung der **Triglyzeride** geschieht im Labor Ähnliches wie im Körper: Eine Lipase spaltet die Triglyzeride in Glycerin und freie Fettsäuren. Anschließend wird das freigesetzte Glycerin durch eine Farbreaktion sichtbar gemacht.

Um das **HDL-Cholesterin** zu messen, werden der LDL- und der VLDL-Anteil der Probe durch Detergenzien und Polyanionen inaktiviert. Das verbleibende HDL wird mittels Cholesterinoxidase und Farbreaktion gemessen.

Das **Lipoprotein (a)** wird immunturbidimetrisch bestimmt. Dabei messen wir die Trübung (Turbidität) einer Lösung, die durch eine Antigen-Antikörper-Reaktion entsteht. Cave: Aufgrund der unterschiedlichen Größe der Lipoprotein-(a)-Partikel ist es möglich, dass die verschiedenen Labor-Assays diese Lp(a)-Werte unter- oder überschätzen. Generell liefern hier jedoch alle Labors in Österreich sehr gute Qualität.

Das **LDL-Cholesterin** wird anhand der Friedewaldformel errechnet: $\text{LDL-Cholesterin} = \text{Cholesterin} - (\text{HDL} + [\text{Triglyzeride}/5])$. Allerdings funktioniert dies nur bei nüchternen Patient:innen mit niedrigen Triglyzeriden, nämlich unter 200 mmol/dl. Bei Triglyzeriden über diesem Wert wird stattdessen das Non-HDL errechnet: $\text{Non-HDL} = \text{Gesamtcholesterin} - \text{HDL}$.

Alternativ kann das LDL auch direkt gemessen werden. Dabei wird es durch nichtionische Tenside gemeinsam mit einer Zuckerverbindung löslich gemacht. Der Vorteil liegt in der guten Vergleichbarkeit mit dem errechneten Cholesterin und der Unabhängigkeit von Triglyzeriden. Nachteilig sind die höheren Kosten und die Tatsache, dass keiner dieser Tests zu hundert Prozent spezifisch ist; das heißt, es werden auch kleine Anteile von HDL und VLDL mitbestimmt.

Apolipoprotein B (ApoB) ist einer der wesentlichen Elemente des LDL-Cholesterins, aber auch der Chylomikronen. Die Messung hat den Vorteil, dass wir etwas mehr über die Partikelgröße erfahren, denn jedes Partikel enthält genau ein ApoB-Protein. ApoB ist also ein Maß für die Partikelzahl. Die Tests von labors.at messen ApoB 48 (VLDL) und ApoB 100 (IDL und LDL). Nachteilig sind die etwas höheren Kosten und die Tatsache, dass die meisten Studien mit dem errechneten LDL nach Friedewald arbeiten und die ApoB-Werte hier nicht Eingang finden.

LDL, Non-HDL, ApoB: Welcher Wert ist der Aussagekräftigste?

Im Grunde sind alle Risikomarker praxistauglich und aussagekräftig. Begutachtet man die verschiedenen Meta-Analysen, zeigt sich, dass der teuerste Test, ApoB, das Risiko von kardiovaskulären Ereignissen etwas besser vorhersagen kann als das Non-HDL und dieses etwas aussagekräftiger ist als das LDL. Die Differenz ist allerdings mit zwei Prozent verschwindend gering und daher vernachlässigbar. In der Praxis ist es also möglich, schlichtweg den Lieblingsmarker zu verwenden. (Abb. 21)
Grundsätzlich ist es ausreichend und kostengünstig, wenn in der Praxis Gesamtcholesterin, LDL, Triglyzeride und HDL gemessen werden. Zusätzlich gilt die Empfehlung, einmal im Leben das Lipoprotein (a) zu bestimmen: Seine Menge im Blut ist genetisch festgelegt, und erhöhte Werte stellen einen zusätzlichen und unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung der Atherosklerose dar. Beim Vergleich Non-HDL und LDL ist zu beachten, dass zehn bis 20 Prozent der Patient:innen bei Non-HDL den Zielwert eher erreichen als beim errechneten LDL.

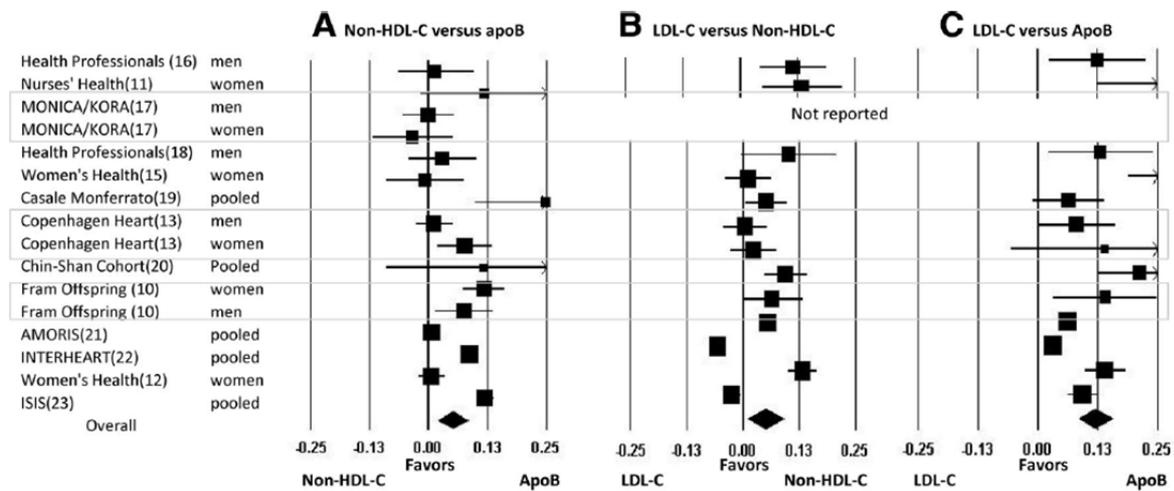


Abb. 21: Meta-Analysen zeigen keine relevanten Unterschiede in der Aussagekraft zwischen LDL, Non-HDL und ApoB. Es ist sinnvoll, den Lieblingsmarker zu verwenden. *Lipidmessung – Facts and Fantasies, labors.at, April 2024*

Erhöhte Cholesterinwerte nach Spitalsaufenthalt

Es fällt immer wieder auf, dass die Cholesterinwerte während eines Spitalsaufenthalt niedriger sind als zuvor in der Praxis. Das liegt nicht an der Qualität der niedergelassenen Labors, sondern ist physiologisch bedingt: Beim Sitzen versackt ein Teil der

Flüssigkeit im Gewebe; das Blut ist schlicht und einfach konzentrierter. Die Cholesterinwerte steigen dabei um zehn bis 20 Prozent. Ähnlich verhält es sich mit dem Hämatokrit und sämtlichen Proteinen. (Abb. 22)

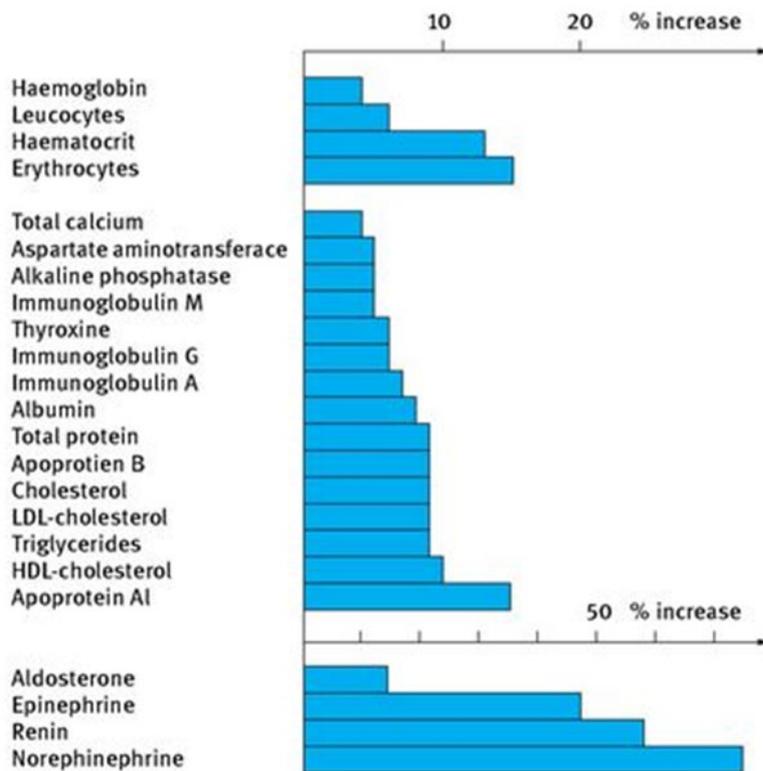


Abb. 22: Veränderungen der Cholesterinwerte beim Wechsel vom Liegen zum Sitzen. *Lipidmessung – Facts and Fantasies, labors.at, April 2024*

Dazu kommt das berühmte Lipidparadox: Ein Spitalsaufenthalt ist meistens mit einer Akute-Phase-Reaktion verbunden. Während eines akuten Events verändern sich auch die Blutwerte, unter anderem das Cholesterin: Es sinkt um bis zu 60 Prozent.

Sehr niedrige LDL- und HDL-Werte bei Hospitalisation mit STEMI sind mit einer erhöhten 30-Tages-Mortalität assoziiert, weil die Patient:innen schlicht und einfach kränker sind. (Abb. 23)

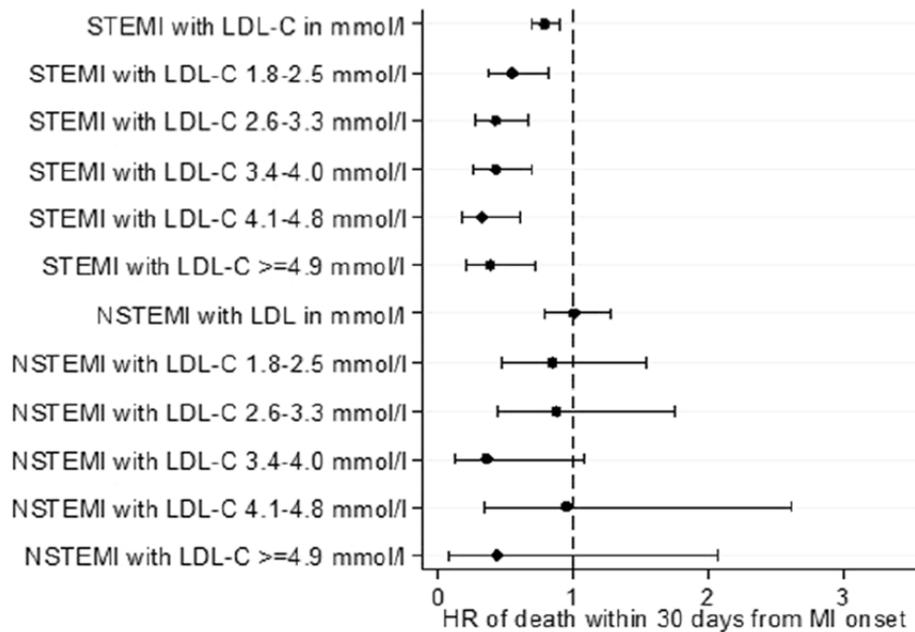


Abb. 23: Sehr niedrige LDL- und HDL-Werte bei Hospitalisation mit STEMI sind mit einer erhöhten 30-Tages-Mortalität assoziiert. *Sia CH, et al. Sci Rep. 2020;10:6799.*

Zielwerte werden oft nicht erreicht

Bei labors.at führen wir ab und an eigene kleine Studien durch. Im Fall des Cholesterins haben wir untersucht, wie oft innerhalb eines Jahres die Zielwerte unserer Patient:innen erreicht wurden. Dazu haben wir Patient:innen mit erhöhtem LDL ausgewählt, und die Werte bei der ersten Messung mit jenen ein Jahr später verglichen. So konnten wir analysieren, wie viele Personen nach diesen zwölf Monaten zumindest einen Zielwert von kleiner 116

mg/dl erreichten. Es zeigte sich, dass nach einem Jahr zwei Drittel dieser Patient:innen weit von ihren Zielwerten entfernt waren. Besonders erschreckend war dies bei Patient:innen mit sehr hohen LDL-Spiegeln von über 190 mg/dl, da es sich hier um eine familiäre Hypercholesterinämie handeln könnte. Für uns alle sollte es daher um die Frage gehen, wie wir mit erhöhten Werten umgehen. (Abb. 24)

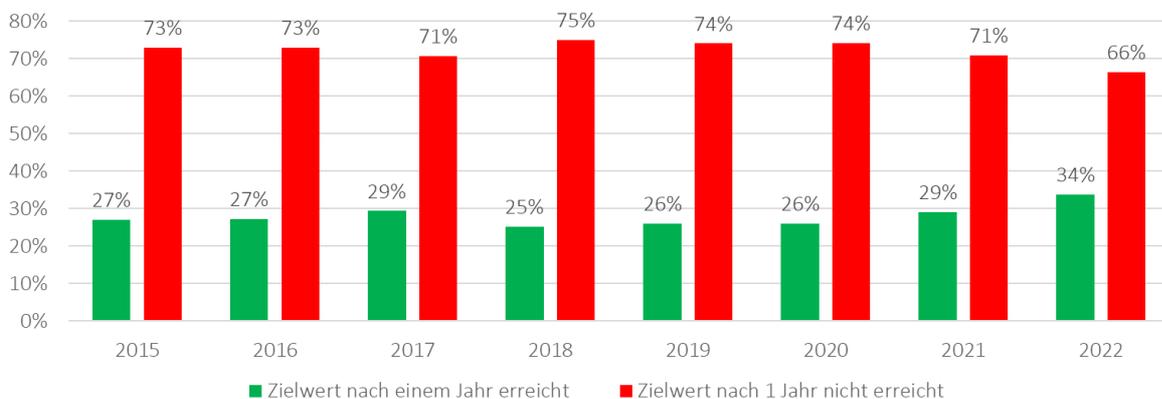


Abb. 24: Etwa 330.000 Patient:innen mit erhöhten Lipidwerten und einer Folgeuntersuchung nach einem Jahr. Bei rund 70 Prozent wurden die Zielwerte (LDL < 116mg/dl, Non-HDL < 146 mg/dl) nicht erreicht. *Lipidmessung – Facts and Fantasies, labors.at, April 2024*

Zusammenfassung

- Lipidmessungen sind sehr gut standardisiert und zwischen den Labors vergleichbar.
- Allerdings können Lipide um zehn bis 20 Prozent pro Messung schwanken.
- Errechnetes und direkt gemessenes LDL sind im Allgemeinen gut vergleichbar.
- Non-HDL, LDL und ApoB messen unterschiedliche Dinge und können daher eine leicht unterschiedliche Risikobewertung ergeben.
- Unser Hauptproblem ist aber, dass nur ein Drittel der Patient:innen mit Hyperlipidämie die Zielwerte erreichen nach einem Jahr.

Die Fragen können Sie über das [DFP Portal](#) beantworten, die Punkte werden bei erfolgreicher Beantwortung für Sie direkt gebucht. Anmeldung im DFP Portal über diesen Link [DFP Portal](#) oder mit folgendem QR Code:

