

Kleine, dichte LDL als Risikofaktor für die Atherosklerose

Quantitative Analyse der Lipoproteinsubklassen zur erweiterten kardiovaskulären Risikostratifizierung

Klinischer Hintergrund

Die Messung von Lipiden im Blut ist fester Bestandteil der Routinediagnostik. Als Basisdiagnostik zum Screening auf die weit verbreiteten Fettstoffwechselstörungen und zur KHK-Risikostratifizierung werden in der Regel Triglyzeride, Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin im Serum bestimmt. Mit diesen vier Parametern sowie der Bestimmung des Lipoprotein (a) ist eine praxistaugliche Klassifizierung von Lipidstoffwechselstörungen (Hypertriglyzeridämie, Hypercholesterinämie, kombinierte Hyperlipoproteinämie, HDL-Mangel, Hyperlipoproteinämie (a)), eine kardiovaskuläre Risikoabschätzung und ein Therapiemonitoring zum großen Teil möglich.

Limitationen ergeben sich aus der Tatsache, dass Lipoproteine äußerst komplexe Partikel sind, die neben Triglyzeriden und Cholesterin zahlreiche andere Bestandteile wie Phospholipide, freies und verestertes Cholesterin, Apolipoproteine, Enzyme und fettlösliche Vitamine enthalten. Aufgrund ihrer unterschiedlichen Zusammensetzung bilden die Lipoproteine im Blut ein Kontinuum von sehr großen, leichten, lipidreichen bis sehr kleinen, dichten, proteinreichen Partikeln.

Innerhalb der Hauptlipoproteinklassen VLDL, LDL und HDL gibt es weitere Subklassen, die sich in Größe und

Dichte unterscheiden (Abb. 1). Die gleiche LDL-Cholesterinmenge kann beispielsweise in wenigen großen oder in vielen kleinen LDL-Partikeln verpackt sein, was von hoher klinischer Relevanz ist (Abb. 2). In zahlreichen Studien hat sich gezeigt, dass kleine, dichte LDL (small, dense LDL = sdLDL) wesentlich atherogener als größere, leichtere LDL sind. Eine Dominanz der kleinen, dichten LDL erhöht das Herzinfarkt-Risiko um das 3-7-Fache, und zwar unabhängig vom LDL-Cholesterin. Bei 40-50 % aller Patienten mit einer KHK wurden vermehrt kleine, dichte LDL gefunden, ohne dass das LDL-Cholesterin auffällig erhöht war. Dabei korrelierte die Höhe des sdLDL-Cholesterins positiv mit dem Schweregrad der KHK. Die Vorhersagekraft der kleinen, dichten LDL für ein zukünftiges koronares Ereignis übertraf darüber hinaus die der Gesamt-LDL deutlich. Kleine, dichte LDL wurden deshalb vom NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) als ein eigenständiger, neuer Risikofaktor für Atherosklerose anerkannt. Auch für die HDL wurden subklassenspezifische Unterschiede mit größtenteils noch ungeklärten Auswirkungen beschrieben. Als sicher gilt jedoch, dass funktionelle Eigenschaften der HDL-Subklassen (reverser Cholesterintransport, antioxidative und antiinflammatorische Eigenschaften) eine größere Bedeutung für deren antiatherogene Wirkung haben als das totale HDL-Cholesterin.

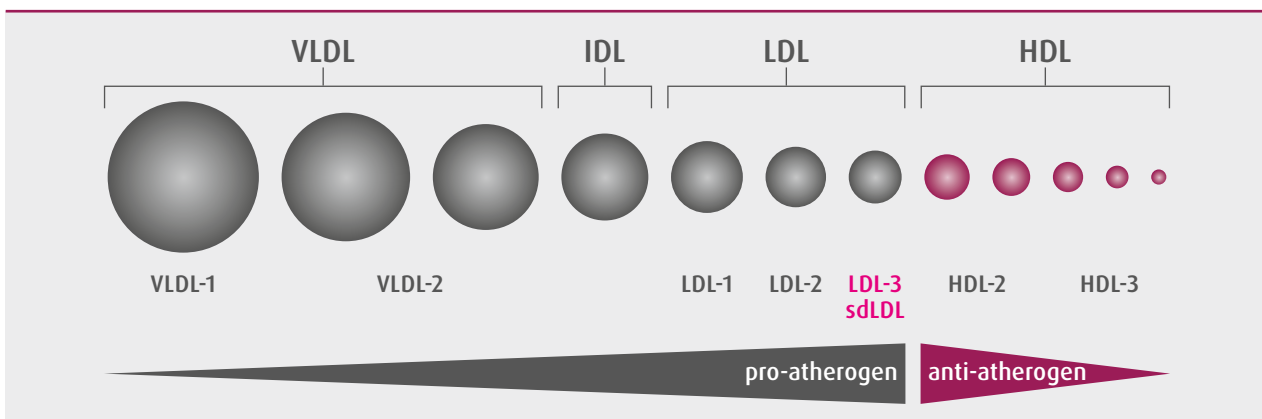


Abb. 1. Schematische Darstellung der Lipoproteinpartikel mit den wichtigsten Haupt- und Subklassen. Mit der Verringerung des Partikeldurchmessers steigt die Atherogenität der LDL, während die antiatherogene Wirkung der HDL abnimmt.

Die Ursachen für die starke Atherogenität der kleinen, dichten LDL sind vielfältig. Sie werden langsamer über den LDL-Rezeptor abgebaut und verweilen deshalb doppelt so lange im Blutplasma wie große, leichte LDL. Aufgrund ihrer geringen Größe gelangen kleine, dichte LDL leichter in den subendothelialen Raum der Arterienwände, wo sie mit hoher Affinität an die Proteoglykane der Extrazellulärmatrix binden und akkumulieren. Dort werden sie wegen ihres geringeren Gehalts an Antioxidantien (z.B. Vitamin E) besonders leicht durch die freien Radikale der Entzündungskaskade unter Bildung der extrem atherogenen oxidierten LDL (oxLDL) oxidiert. Die oxLDL werden von Makrophagen internalisiert, was zur Bildung der Schaumzellen führt.

Insgesamt zeigt eine wachsende Zahl wissenschaftlicher Publikationen, dass die Berücksichtigung von Lipoprotein-Subklassen und Lipoprotein-Partikelkonzentrationen zu einer verbesserten Risikostratifizierung und Vorhersagekraft kardiovaskulärer Ereignisse beitragen kann. Die Existenz unterschiedlich pro- bzw. antiatherogener LDL- bzw. HDL-Subklassen kann zumindest zum Teil einige scheinbar paradoxe Beobachtungen erklären. So haben z.B. die meisten Patienten mit KHK einen nur leicht erhöhten oder sogar „normalen“ LDL-Cholesterinspiegel. Andererseits ist ein höheres LDL-Cholesterin nicht zwangsläufig mit einem höheren KHK-Risiko assoziiert. Auch aus einem hohen HDL-Cholesterinspiegel folgt nicht immer ein geringeres KHK-Risiko. Funktionelle, subklassenspezifische Eigenschaften der HDL-Partikel, die größtenteils noch ungeklärt sind, scheinen hierbei eine größere Bedeutung zu haben als das totale HDL-Cholesterin.

Diagnostische Konsequenzen

Aus oben genannten Gründen kann es deshalb sinnvoll sein, die Lipid-Basisdiagnostik zu erweitern und die Lipoprotein-Partikel bezüglich ihrer Subklassen, d.h. ihrer Dichte, ihres Durchmessers und der Partikelkonzentration zu charakterisieren. Zurzeit gibt es keine generell akzeptierte Referenzmethode für die Bestimmung von Lipoprotein-Subklassen. Die im Einsatz befindlichen Verfahren (Ultrazentrifugation, NMR-Spektroskopie, Gelelektrophorese, HPLC, homogene Assays, Präzipitationsmethoden) basieren auf unterschiedlichen Eigenschaften der Lipoproteine (Dichte, Größe, Ladung), sodass die Ergebnisse der verschiedenen Methoden untereinander nicht vergleichbar sind. Folglich gibt es auch keine einheitliche, standardisierte Nomenklatur für Lipoprotein-Subklassen, deren Bezeichnung in der Regel willkürlich in Abhängigkeit von der verwendeten Methodik festgelegt wurde.

Die Labore der Limbach Gruppe SE bieten drei Technologien für die Bestimmung von Lipoprotein-Subklassen an: die Gelelektrophorese (Lipoprint®), die Dichtegradient-Ultrazentrifugation (LipoDens®) und die NMR-Spektroskopie (LipoComplete®).

Lipoprint®

Bei der Gelelektrophorese (Lipoprint®) werden die Lipoproteinpartikel in einem linearen, nicht denaturierenden Polyacrylamidgel aufgrund ihrer unterschiedlichen Größe in einzelne Banden aufgetrennt (VLDL, IDL, 7 LDL-Subklassen, HDL). Die Intensität jeder Bande wird densitometrisch erfasst und anschließend das Lipoproteinprofil über ein spezielles Computerprogramm quantitativ ausgewertet. Der Endbefund beinhaltet neben den einzelnen Werten für Triglyzeride, Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin einschließlich der 7 LDL-Subklassen, HDL-Cholesterin, VLDL-Cholesterin, IDL-Cholesterin und den LDL/HDL-Quotienten eine entsprechende grafische Darstellung der Ergebnisse mit Befundinterpretation und Therapieempfehlung.

LipoDens®

Die Ultrazentrifugation gilt nach wie vor als „Goldstandard“ in der Lipoproteinanalytik. Die LipoDens®-Methode basiert auf dem Prinzip der Trennung von Lipoprotein-Subklassen in einem sich selbst aufbauenden, kontinuierlichen Dichtegradienten. Sie kann neben der Bestimmung von Lipoprotein-Subklassen auch für die phänotypische Abklärung sämtlicher Lipoprotein-stoffwechselstörungen eingesetzt werden. Der Vorteil der LipoDens®-Methode liegt in der exakten quantitativen Messung sämtlicher Lipide in insgesamt 20 Dichtefraktionen. Auch Lp(a) wird als separater Peak im Dichteprofil sicher erkannt, was mit anderen Methoden nicht möglich ist. Es gibt keinerlei Einschränkungen für die korrekte quantitative Analytik, sodass z.B. auch extrem lipämische Seren und atypisch zusammengesetzte Lipoproteine (Dyslipoproteinämie) präzise analysiert werden können. Nachteile sind der relativ hohe zeitliche und personelle Aufwand und der beschränkte Probendurchsatz. Auch Partikeleigenschaften wie Anzahl und mittlerer Durchmesser der Lipoprotein-Partikel können mit der LipoDens®-Methode nicht bestimmt werden. Der Befundbericht beinhaltet neben den Werten (Triglyzeride, Gesamt-Cholesterin, LDL-Chol, HDL-Chol, LDL/HDL-Quotient, VLDL-Chol, IDL-Chol, LDL-1-Chol, LDL-2-Chol, LDL-3-Chol, HDL-2-Chol, HDL-3-Chol, Lp(a)-Chol, sdLDL-Anteil, Non-HDL-Cholesterin, Triglyzerid/HDL-Quotient) eine ausführliche Interpretation mit grafischer Darstellung.

LipoComplete®

Die NMR-Spektroskopie (LipoComplete®) ist ein rein physikalisches Verfahren, bei dem aus den NMR-Signalen der terminalen Methylgruppen von Lipiden die Partikelkonzentration, der Partikeldurchmesser und die Lipidkonzentrationen (Triglyzeride, Cholesterin) der Lipoprotein-Partikel mittels patentierter mathematischer Verfahren berechnet werden. NMR-spektroskopische Messungen sind hoch präzise und damit auch langfristig hoch reproduzierbar. Sie erfordern einen geringen personellen Aufwand und können vollautomatisiert in großen Serienlängen (mehrere hundert Proben am Tag) abgearbeitet werden. Der Befundbericht enthält folgende Messwerte: Triglyzeride, Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin, die auf die LipoDens®-Methode rückführbaren Cholesterin-Konzentrationen in den Lipoprotein-Subklassen (VLDL, IDL, LDL-1, LDL-2, LDL-3, sdLDL, HDL-2, HDL-3), die Partikelkonzentrationen der Lipoprotein-Subklassen (VLDL, LDL, große LDL, kleine LDL, HDL, große HDL, kleine HDL) und die mittleren Partikeldurchmesser der Lipoproteine (VLDL, LDL, HDL). Außerdem gibt es eine grafische Darstellung der Ergebnisse mit Befundinterpretation.

Indikationen

- Erweiterte Risikostratifizierung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, Metabolischem Syndrom, Insulinresistenz (z. B. PCOS), chronischer Niereninsuffizienz
- Erweiterte Risikostratifizierung bei erhöhten Triglyzeridwerten mit gleichzeitig vermindertem HDL- und normalem oder nur moderat erhöhtem LDL-Cholesterin
- Weiterführende Abklärung bei Patienten mit erhöhtem familiären Herzinfarktisiko und eher unauffälligem quantitativen Lipidstatus (v. a. LDL-Cholesterin)
- Missverhältnis zwischen dem quantitativen Lipidstatus und ergänzender Bildgebung (z. B. Sonografie der Arteria carotis mit Messung der Intima-Media-Dicke oder koronare Kalkscore-Messung)
- Therapie-Kontrolle, Kontrolle von Lebensstilmaßnahmen

Befundbewertung

Der Befund beinhaltet neben den einzelnen, oben erwähnten Messwerten je nach Methode auch eine grafische Darstellung der Ergebnisse. Je nach anamnestischen Angaben und Vorbefunden wird eine Einschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos einschließlich Empfehlung für ggf. zusätzliche Diagnostik und Therapie gegeben.

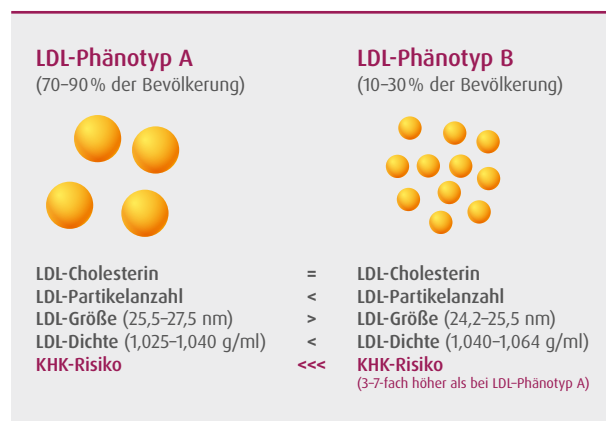


Abb. 2. Die gleiche LDL-Cholesterinmenge kann in wenigen großen, leichten LDL-Partikeln (links) oder in vielen kleinen, dichten LDL-Partikeln (rechts) verpackt sein, was signifikante Auswirkungen auf die Atherogenität hat.

Präanalytik

Für die Analytik werden 2 ml Serum nach 12-stündiger Nahrungs- und Alkoholkarenz benötigt. Bei der LipoPrint®-Methode ist es darüber hinaus möglich, 2 ml EDTA-Plasma ebenfalls nach 12-stündiger Nahrungs- und Alkoholkarenz zu verwenden. Die Probe sollte bis zur Analytik bei 4–10 °C gekühlt werden. Die maximale Transportdauer beträgt gekühlt drei Tage. Bei längerer Lagerung ist eine kryogene Lagerung (–80 °C) notwendig.

Abkürzungen

| | |
|-------|---|
| Chol | Cholesterin |
| HDL | High Density Lipoprotein (Lipoproteine mit hoher Dichte) |
| IDL | Intermediate Density Lipoprotein (Lipoproteine mit mittlerer Dichte) |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| LDL | Low Density Lipoprotein (Lipoproteine mit niedriger Dichte) |
| NMR | Nuclear-magnetic Resonance (Kernspinresonanz) |
| sdLDL | small, dense LDL (kleine, dichte LDL) |
| VLDL | Very Low Density Lipoprotein (Lipoproteine mit sehr niedriger Dichte) |

Autor:

PD Dr. med. Dietmar Plonné, Limbach Gruppe

Literatur:

1. Ai M, Otokoza S, Asztalos BF et al.: Small dense LDL cholesterol and coronary heart disease: results from the Framingham Offspring Study. *Clin Chem* 2010; 56: 967-76.
2. Brown DJ: New guidelines for low-density lipoprotein levels from the National Cholesterol Education Program (NCEP): a 2004 update. *Prog Cardiovasc Nurs* 2004; 19: 165.
3. Davies IG, Graham JM, Griffin BA: Rapid separation of LDL subclasses by iodixanol gradient ultracentrifugation. *Clin Chem* 2003; 49: 1865-72.
4. Diffenderfer MR, Schaefer EJ: The composition and metabolism of large and small LDL. *Curr Opin Lipidol* 2014; 25: 221-6.
5. Gentile M, Panico S, Mattiello A et al.: Association between small dense LDL and early atherosclerosis in a sample of menopausal women. *Clin Chim Acta* 2013; 426: 1-5.
6. Gerber PA, Berneis K: Regulation of low-density lipoprotein subfractions by carbohydrates. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15: 381-5.
7. Graham JM, Griffin BA, Davies IG et al.: Fractionation of lipoprotein subclasses in self-generated gradients of iodixanol. *Methods Mol Med* 2001; 52: 51-9.
8. Graham JM, Higgins JA, Gillott T et al.: A novel method for the rapid separation of plasma lipoproteins using self-generating gradients of iodixanol. *Atherosclerosis* 1996; 124: 125-35.
9. Hirayama S, Miida T: Small dense LDL: An emerging risk factor for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2012; 414: 215-24.
10. Hoogeveen RC, Gaubatz JW, Sun W et al.: Small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 1069-77.
11. Krauss RM: Lipoprotein subfractions and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21: 305-11.
12. Nikolic D, Katsiki N, Montalto G et al.: Lipoprotein subfractions in metabolic syndrome and obesity: clinical significance and therapeutic approaches. *Nutrients* 2013; 5: 928-48.
13. Oravec S, Dukat A, Gavornik P et al.: Atherogenic Versus Non-atherogenic Lipoprotein Profiles in Healthy Individuals. Is There a Need to Change Our Approach to Diagnosing Dyslipidemia? *Curr Med Chem* 2014; 21: 2892-901.
14. 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: 3143-421.
15. Wu L, Parhofer KG: Diabetic dyslipidemia. *Metabolism* 2014; 63: 1469-79.

Stand: März/2017

Ihr Ansprechpartner:
stoffwechsel@limbachgruppe.com

Für Sie vor Ort

Aachen

MVZ Labor Aachen Dres. Riebe & Cornely GbR
Pauwelsstraße 30 | 52074 Aachen
Tel.: +49 241 47788-0

Berlin

MDI Laboratorien GmbH
Medizinisches Versorgungszentrum
Sonnenburger Straße 70 | 10437 Berlin
Tel.: +49 30 443364-200
www.mdi-labor.de

Berlin

MVZ Labor Limbach Berlin GbR
Arosener Allee 84 | 13407 Berlin
Tel.: +49 30 890645-0
www.mvz-labor-berlin.de

Bonn

MVZ Labor Limbach Bonn GmbH
Schieffelingsweg 28 | 53123 Bonn
Tel.: +49 228 928975-0
www.labor-limbach-bonn.de

Cottbus

MVZ Gemeinschaftslabor Cottbus GbR
Umlandstraße 53 | 03050 Cottbus
Tel.: +49 355 58402-0
www.labor-cottbus.de

Dessau

MVZ Labor Dessau GmbH
Bauhüttenstraße 6 | 06847 Dessau
Tel.: +49 340 54053-0
www.laborpraxis-dessau.de

Dortmund

MVZ Labor Dortmund Leopoldstraße GbR
Leopoldstraße 10 | 44147 Dortmund
Tel.: +49 231 86027-0
www.labor-dortmund.de

Dresden

MVZ Labor Limbach Dresden GbR
Köhlerstraße 14 A | 01239 Dresden
Tel.: +49 351 47049-0
www.labordresden.de

Erfurt

MVZ Labor Limbach Erfurt GmbH
Nordhäuser Straße 74 | 99089 Erfurt
Tel.: +49 361 781-2701
www.labor-erfurt.de

Essen

MVZ Labor Eveld & Kollegen GbR
Nienkampstraße 1 | 45326 Essen
Tel.: +49 201 8379-0
www.labor-ewelld.de

Freiburg

MVZ Clotten
Labor Dr. Haas, Dr. Raif & Kollegen GbR
Merzhauser Straße 112 a | 79100 Freiburg
Tel.: +49 761 31905-0
www.labor-clotten.de

Hamburg

MVZ Praxis im Chilehaus GmbH
Fischertwiete 2 | 20095 Hamburg
Tel.: +49 40 709755-0
www.praxis-chilehaus.de

Hannover

MVZ Labor Limbach Hannover GbR
Auf den Pohläckern 12 | 31275 Lehrte
Tel.: +49 5132 8695-0
www.labor-limbach-hannover.de

Heidelberg

MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen GbR
Im Breitspiel 16 | 69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221 3432-0
www.labor-limbach.de

Hofheim

MVZ Medizinisches Labor Main-Taunus GbR
Hofheimer Straße 71 | 65719 Hofheim
Tel.: +49 6192 9924-0
www.labor-hofheim.de

Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen GbR
Kriegsstraße 99 | 76133 Karlsruhe
Tel.: +49 721 85000-0
www.laborvolkmann.de

Kassel

Labor Kassel | ÜBAG Dessau-Kassel
Marburger Straße 85 | 34127 Kassel
Tel.: +49 561 491830

Langenhagen

Kinderwunschzentrum Langenhagen-Wolfsburg MVZ
Ostpassage 9 | 30853 Langenhagen
Tel.: +49 511 97230-0
www.kinderwunsch-langenhagen.de

Leipzig

MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann
und Kollegen GbR
Strümpellstraße 40 | 04289 Leipzig
Tel.: +49 341 6565-100
www.labor-leipzig.de

Ludwigsburg

MVZ Labor Ludwigsburg GbR
Wernerstraße 33 | 71636 Ludwigsburg
Tel.: +49 7141 966-0
www.mvz-labor-lb.de

Magdeburg

MVZ Limbach Magdeburg GmbH
Halberstädter Straße 49 | 39112 Magdeburg
Tel.: +49 391 62541-0
www.gerinnungszentrum-md.de

Mönchengladbach

MVZ Dr. Stein + Kollegen GbR
Tomphecke 45 | 41169 Mönchengladbach
Tel.: +49 2161 8194-0
www.labor-stein.de

München

MVZ Labor Limbach München GmbH
Richard-Strauss-Straße 80-82 | 81679 München
Tel.: +49 89 9992970-0
www.labor-limbach-muenchen.de

Münster

MVZ Labor Münster GbR
Dr. Löer, Prof. Cullen und Kollegen
Hafenweg 9-11 | 48155 Münster
Tel.: +49 251 60916-0
www.labor-muenster.de

Nürnberg

MVZ Labor Limbach Nürnberg GmbH
Lina-Ammon-Straße 28 | 90471 Nürnberg
Tel.: +49 911 817364-0
www.labor-limbach-nuernberg.de

Passau

MVZ Labor Passau GbR
Wörth 15 | 94034 Passau
Tel.: +49 851 9593-0
www.labor-passau.de

Ravensburg

MVZ Labor Ravensburg GbR
Elisabethenstraße 11 | 88212 Ravensburg
Tel.: +49 751 502-0
www.labor-gaertner.de

Rosenheim

Medizinisches Labor Rosenheim MVZ GbR
Pettenkoflerstraße 10 | 83022 Rosenheim
Tel.: +49 8031 8005-0
www.medlabor.de

Schweinfurt

MVZ Labor Schweinfurt GmbH
Gustav-Adolf-Straße 8 | 97422 Schweinfurt
Tel.: +49 9721 533320
www.laboraerzte-schweinfurt.de

Schwerin

Labor MVZ Westmecklenburg GbR
Ellerried 5-7 | 19061 Schwerin
Tel.: +49 385 64424-0
www.labor-schwerin.de

Stralsund

MVZ Stralsund GmbH
Große Parower Straße 47-53
18435 Stralsund
Tel.: +49 3831 668770
www.mdz-vorpommern.de

Suhl

MVZ Gemeinschaftslabor Suhl
Dr. Siegmund & Kollegen GbR
Albert-Schweitzer-Straße 4 | 98527 Suhl
Tel.: +49 3681 39860
www.labor-suhl.de

Ulm

MVZ Humangenetik Ulm GbR
Karlstraße 31-33 | 89073 Ulm
Tel.: +49 731 850773-0
www.humangenetik-ulm.de

Wuppertal

MVZ Limbach Wuppertal
Hauptstraße 76 | 42349 Wuppertal
Tel.: +49 202 450106
www.endokrinologie-wuppertal.de

Limbach Gruppe SE

Im Breitspiel 15 | 69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221 1853 0
www.limbachgruppe.com