

Labordiagnostik von Fettstoffwechselstörungen

Winfried März¹, Hubert Scharnagl², Marcus Kleber³, Günther Silbernagel⁴, Matthias Nauck⁵, Dirk Müller-Wieland⁶, Arnold von Eckardstein⁷

¹Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik der Medizinischen Universität Graz; Medizinische Klinik V der Universitätsmedizin Mannheim

²Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Medizinische Universität Graz

³V. Medizinische Klinik, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg und Synlab MVZ Humangenetik Mannheim und Zentrum für Humangenetik Mannheim (ZHMA)

⁴Klinische Abteilung für Angiologie, Medizinische Universität Graz

⁵Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Medizinisches Versorgungszentrum, Universität Greifswald

⁶Klinik für Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin (Med. Klinik I) und Klinik für Pneumologie und Internistische Intensivmedizin (Med. Klinik V), Uniklinik RWTH Aachen

⁷Institut für klinische Chemie, Universitätsspital Zürich und Medizinische Fakultät der Universität Zürich



Vortrag
und Foliensatz
zum Thema



Fettstoffwechselstörungen zeigen häufig keine klinischen Symptome, einzig Hauterscheinungen können auf einen gestörten Fettstoffwechsel hinweisen. Daher sind weitreichende Laboruntersuchungen für die Diagnostik ausschlaggebend. Dieser Artikel zeigt die basisdiagnostischen Möglichkeiten zur Verifizierung einer Fettstoffwechselstörung auf, befasst sich mit ergänzenden Laboruntersuchungen und nennt therapeutische Zielgrößen.

Übersicht

Klinisch bleiben Störungen des Fettstoffwechsels meist ohne Symptome. Diagnostik und Differenzialdiagnostik der Fettstoffwechselstörungen erfolgen mithilfe von Laboruntersuchungen [1, 2]. Sie haben im Wesentlichen 4 Ziele:

- Abschätzung des kardiovaskulären Risikos,
- Diagnose einer spezifischen, oft primären Hyperlipoproteinämie (HLP)
- Etablierung der Indikation für nicht medikamentöse und/oder medikamentöse Lipidsenkung
- Bestimmung der Wirkung nicht medikamentöser und medikamentöser therapeutischer Maßnahmen.

Eine beachtliche Frage ist, welche Lipid- und Lipoproteinwerte „normal“ sind. Üblicherweise wird ein Laborwert als „normal“ betrachtet, wenn er über der 2,5ten und unter der 97,5ten Perzentile der Verteilung in einer gesunden Referenzpopulation liegt. Für das LDL-C gälte in Deutschland damit über alle Altersstufen hinweg ein Bereich von rund 64 mg/dl (1,7 mmol/l) bis 201 mg/dl (5,2 mmol/l) für Männer und 75 mg/dl (1,9 mmol/l) bis 211 mg/dl (5,5 mmol/l) für Frauen als „normal“ [3].

Eine solche Definition ist allein nicht mehr zeitgemäß, denn es ist offensichtlich, dass bereits Änderungen des LDL-C im sogenannten Referenzbereich deutliche Veränderungen des kardiovaskulären Risikos zeitigen. In aktuellen Leitlinien werden daher auch keine klassischen Referenzbereiche für Lipide mehr genannt. Für LDL-C werden Risiko-Schwellenwerte

ABKÜRZUNGEN

ABCA1	ATP-binding cassette subfamily A member 1
ABCG5	ATP-binding cassette subfamily G member 5
ABCG8	ATP-binding cassette subfamily G member 8
ANGPTL3	Angiopoietin-like 3
Apo (a)	Apolipoprotein (a)
APOA1	Apolipoprotein A1
APOA5	Apolipoprotein A5
APOB	Apolipoprotein B
APOC2	Apolipoprotein C2
APOE	Apolipoprotein E
ASCVD	Atherosklerosebedingte kardiovaskuläre Erkrankung
CETP	Cholesterinester-Transferprotein
CREB3L3	cAMP-Responsive Element-binding Protein 3-like Protein 3
CYP27A	Sterol-27-Hydroxylase
DHCR24	3 Beta-Hydroxysterol Delta 24-Reduktase
eGFR	Errechnete glomeruläre Filtrationsrate
FCS	Familiäres Chylomikronämie-Syndrom
FH	Familäre Hypercholesterinämie
GPD1	Glycerol-3-Phosphate Dehydrogenase [NAD+], zytoplasmatisch
GPIHBP1	Glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1

HDL	High density lipoproteins
HDL-C	HDL-Cholesterin
HLP	Hyperlipoproteinämie
HTG	Hypertriglyzeridämie
LCAT	Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase
LDL	Low density lipoproteins
LDL-C	LDL-Cholesterin
LDLR	LDL-Rezeptor
LDLRAP1	Low density lipoprotein receptor adaptor protein 1
LIPA	Lysosomale saure Lipase
LIPC	Lipase Member C (Hepatic Lipase)
LMF1	Lipase maturation factor 1
LPA	Apolipoprotein (a)
Lp (a)	Lipoprotein (a)
LPL	Lipoprotein-Lipase
MCS	Multifaktorielles Chylomikronämie-Syndrom
MTP	Mikrosomales Triglyzerid-Transferprotein
NMR	Nuclear magnetic resonance
non-HDL-C	non-HDL-Cholesterin
NPC1	Niemann-Pick Typ C1
NPC1L1	Niemann-Pick C1-like Protein 1
NPC2	Niemann-Pick Typ C2
PCSK9	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9
RF	Risikofaktor
SAA	Serum amyloid A
SAR1B	Secretion-associated Ras related GTPase 1B
SMPD1	Sphingomyelin Phosphodiesterase 1
TC	Gesamtcholesterin
TG	Triglyzeride
VLDL	Very low density lipoproteins
VLDL-C	VLDL-Cholesterin

(Zielwerte) definiert, deren Höhe sich nach dem globalen kardiovaskulären Risiko richtet [1, 2] (**Tab. 1**). Neben konventionellen Referenzbereichen und/oder Entscheidungsgrenzen für weiterführende Diagnostik (LDL-C über 190 mg/dl oder 4,9 mmol/l; TG \geq 400 mg/dl oder 4,5 mmol/l) sollten Laborbefunde daher Angaben der Risiko-Schwellenwerte für die verschiedenen Risikokategorien enthalten.

Pathogenese der Hyperlipoproteinämien

Sehr häufig treffen wir in der Praxis sekundäre HLP an. Sie treten auf als Folge und im Rahmen von Adipositas, Fehlernährung, Diabetes mellitus, exzessivem Alkoholkonsum, nephrotischem Syndrom, chronischem Nierenversagen, Hypothyreose und unter Einnahme einer Vielzahl von Medikamenten (orale Kontrazeptiva, Betablocker, Diuretika, Glukokortikoide, Retinoide usw.). Typische Befunde sind in **Tab. 2** zusammengefasst.

Wichtige weiterführende Untersuchungen zum Nachweis oder Ausschluss einer sekundären HLP enthält **Tab. 3**. Bei sekundären HLP ist vorrangig die auslösende Ursache zu behandeln.

Als primäre HLP bezeichnet man HLP mit bekannter oder noch nicht bekannter genetischer Ursache (Übersicht in **Tab. 4**, Details bei [4, 5]). Hinweisend sind ausgeprägte Veränderungen von LDL-C, TG und/oder HDL-C, Xanthelasmen (wenig spezifisch, nur bei jüngeren Patienten verwertbar), Arcus lipoides, Lipaemia retinalis, Xanthome (plan, tendinös, tuberös, eruptiv, palmar; können aber auch fehlen [6]), Gelenkbeschwerden (Präzipitation von Cholesterinkristallen in der Synovialflüssigkeit) und abdominelle Beschwerden (Pankreasaffektionen bei ausgeprägter Hypertriglyzeridämie, HTG).

Basisdiagnostik

Empfehlungen zur Lipoprotein-Analytik wurden von der European Atherosclerosis Society (EAS) und der European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) veröffentlicht. Sie verfolgen auch das Ziel, die Lipidstoffwechsel-Diagnostik besser zu standardisieren und machen dazu auf die aktuell vorhandene Messunsicherheit aufmerksam [7].

Diesen Empfehlungen zufolge besteht die Basisdiagnostik (**Tab. 5**) aus der Messung von Cholesterin, TG, LDL-C und HDL-C. Aus den Ergebnissen kann non-HDL-C errechnet und mit ausgedruckt werden. Die Basisdiagnostik ist Bestandteil der Abschätzung des globalen kardiovaskulären Risikos. Nach aktueller europäischer Leitlinie ist diese indiziert bei Männern im Alter von 40 Jahren und mehr, bei Frauen von 50 Jahren und mehr oder post-menopausalen Frauen [1, 2].

Indikationen für eine Risikoabschätzung und/oder Basisdiagnostik für alle Personen unter 40 Jahren oder Frauen unter 50 Jahren werden in den Leitlinien nicht genannt. In Deutschland haben Erwachsene ab dem vollendeten 35. Lebensjahr alle 3 Jahre Anspruch auf eine allgemeine Vorsorgeuntersuchung (Check-up 35). Personen zwischen dem 18. und 35. Lebensjahr dürfen diese Untersuchung nur einmalig in Anspruch nehmen. Der Check-up 35 erlaubt seit 2018 die Bestimmung von Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C und TG [8]. Es ist deshalb schwer erklärlich, warum bei rund 80 % der Cholesterinbestimmungen LDL-C auch aktuell nicht gleichzeitig angefordert wird [9].

Die Erhebung eines Lipidstatus ist bisher in Deutschland nicht Bestandteil der Vorsorgeuntersuchungen im Kindesalter [10]. In den Vereinigten Staaten wurde ein universelles Screening im Alter zwischen 9 und 11 Jahren und später im Alter von 17 bis 21 Jahren vorgeschlagen [11, 12]. Eine Orientierung für Deutschland bietet die inzwischen nicht mehr gültige deutsche S2K-Leitlinie „Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen, Diagnostik und Therapie“ (AWMF Registernummer 027–068 Klassifikation S2k Stand: 30.09.2015, gültig bis 29.09.2020): „Bei anamnestischen Hinweisen auf eine möglicherweise in der Familie vorliegende, erbliche Form der Hyperlipidämie (...) sollte in jedem Lebensalter, in der Regel ab dem 2. Lebensjahr, eine Lipidbestimmung angeboten werden. Unabhängig von der Familienanamnese sollte bei jedem Kind oder Jugendlichen einmalig eine Cholesterinbestimmung (Gesamtcholesterin, auch postprandial mög-

Tab. 1 Leitliniengerechte Risikostratifizierung und Festlegung der Therapieziele für LDL-C, non-HDL-C und Apolipoprotein B [1, 2].

Risikokategorie	Ziel- bzw. Referenzwerte		
	LDL-C	non-HDL-C	Apolipoprotein B
Extrem hohes Risiko			
Kardiovaskuläres Ereignis innerhalb von 2 Jahren nach Indexereignis trotz Therapie mit Statin in maximal tolerierter Dosis	< 40 mg/dl (1,0 mmol/l) UND ≥ 50 % Senkung		
Sehr hohes Risiko			
<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte ASCVD (klinisch oder Bildgebung, z. B. signifikante Plaque in A. carotis oder A. femoralis) • Diabetes mellitus mit Endorganschäden (z. B. Proteinurie) oder ≥ 3 RF oder Typ 1-Diabetes mellitus > 20 Jahre • eGFR < 30 ml/min/1,73 m² weiteren RF • FH mit mind. 1 prominenten • SCORE-Risiko je nach Altersgruppe 	< 55 mg/dl (1,4 mmol/l) UND ≥ 50 % Senkung	< 85 mg/dl (2,2 mmol/l)	65 mg/dl
Hohes Risiko			
<ul style="list-style-type: none"> • 1 prominenter RF: Gesamtcholesterin > 310 mg/dl (8 mmol/l), LDL-C > 190 mg/dl (4,9 mmol/l), RR ≥ 180/110 mmHg • FH ohne weitere RF • Diabetes mellitus ohne Organschäden seit ≥ 10 Jahren oder mit zusätzlichem RF • eGFR 30–59 ml/min/1,73 m² • SCORE-Risiko je nach Altersgruppe 	< 70 mg/dl (1,8 mmol/l) UND ≥ 50 % Senkung	< 100 mg/dl (2,6 mmol/l)	80 mg/dl
Moderates Risiko			
<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus < 10 Jahre bei jungen Patienten (Typ 1-DM < 35 Jahre; Typ-2-DM < 50 Jahre), ohne weitere RF • SCORE-Risiko je nach Altersgruppe 	< 100 mg/dl (2,6 mmol /l)	< 130 mg/dl (3,4 mmol /l)	100 mg/dl
Niedriges Risiko			
SCORE-Risiko je nach Altersgruppe	< 116 mg/dl (< 3,0 mmol /l)		

Abkürzungen: ASCVD: atherosklerosebedingte kardiovaskuläre Erkrankung; RF: Risikofaktor; LDL-C: LDL-Cholesterin; FH: familiäre Hypercholesterinämie; eGFR: glomeruläre errechnete Filtrationsrate

lich) im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung (vorzugsweise im Vorschulalter bei der U9) angeboten werden.“ Die Empfehlung ist insofern sinnvoll, als durch eine frühzeitige Behandlung den vaskulären Komplikationen der FH vorgebeugt werden kann [13]. Allerdings ist die Beschränkung auf das Gesamtcholesterin labormedizinisch nicht zu rechtfertigen, weil aus ihm nur bedingt auf das LDL-C geschlossen werden kann und weil erhöhte TG übersehen werden können. Das gilt auch für die bei der J1-Untersuchung (12–14 Jahre) angebotene und scheinbar kaum genutzte Cholesterinmessung.

Nach Ansicht der Autoren dieser Arbeit besteht eine „kurative“ Indikation (Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen) zur Durchführung einer Basisdiagnostik in jedem Alter bei anamnestischen Hinweisen auf erbliche Formen der HLP, vorzeitigen Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Familie, Vorliegen von atherosklerosebedingten Erkrankungen beim Patienten und bei Vorliegen der in **Tab. 1** genannten Risikofaktoren.

INFOBOX 1

Remnants

Die Terme TG [mg/dl]/5 bzw. TG [mmol/l]/2,2 aus der Friedewald-Formel wurden in der Literatur auch als Approximation für ein sogenanntes „Remnant-Cholesterin“ benutzt [26]. Das ist aber irreführend [27]. Remnants sind Lipoproteine, die nach der hydrolytischen Spaltung der TG in Chylomikronen und VLDL übrigbleiben und die dann durch rezeptorvermittelte Endozytose bevorzugt in Leberzellen aufgenommen werden. Nicht alle VLDL sind damit Remnants und Remnants zirkulieren auch als IDL (*intermediate density lipoproteins*) oder „leichte“ LDL. Die Messungen der Remnant-Konzentration ist schwierig und gelingt am ehesten noch mit komplizierten Varianten der Ultrazentrifugation.

Merke

Die Basisdiagnostik bei Verdacht auf Fettstoffwechselstörungen besteht aus der Messung von Cholesterin, TG, LDL-C und HDL-C. Sie ist Bestandteil der Abschätzung des globalen kardiovaskulären Risikos. Sie kann bei Erwachsenen ab dem vollendeten 35. Lebensjahr alle 3 Jahre im Rahmen der allgemeinen Vorsorgeuntersuchung

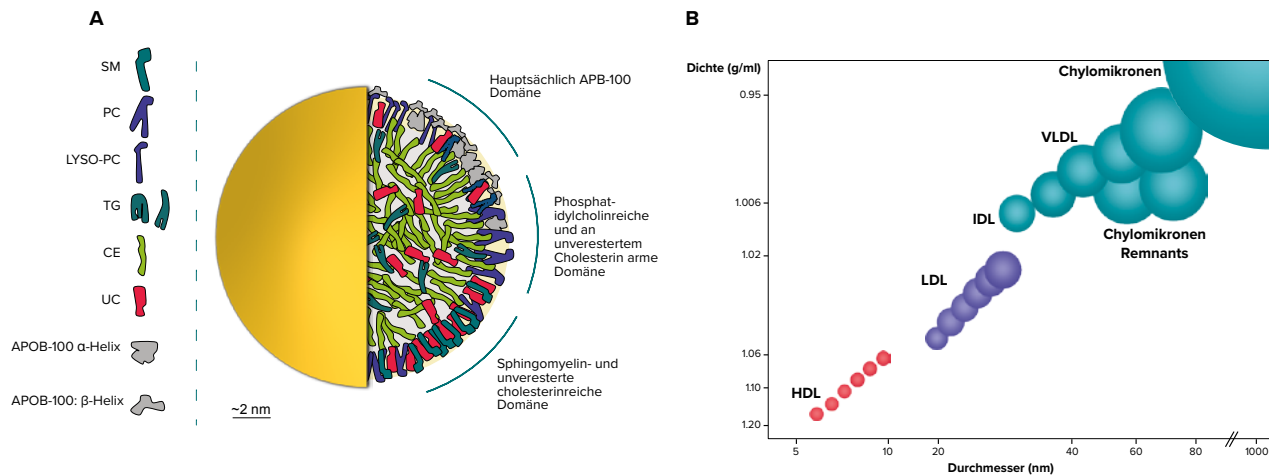


Abb. 1 Lipoproteine des Plasmas. Mit Ausnahme der freien Fettsäuren (Bindung an Albumin) werden Lipide (Cholesterin, TG, Phospholipide) im Blut von Lipoproteinen transportiert. Sowohl Lipid- als auch Proteinbestandteile werden zwischen den Lipoproteinklassen ausgetauscht; im Plasma unterliegt die Struktur der Lipoproteine daher andauernden Modifikationen. **A** Struktur der LDL als Beispiel für den Aufbau von Lipoproteinen. Sie bestehen aus einer Hülle von Proteinen (Apolipoproteine), Phospholipiden und freiem Cholesterin. Im Kern der Lipoproteine befinden sich TG und Cholesterinester. Die Cholesterinester können die Lipoproteine nur mit Hilfe sogenannter Transferproteine verlassen. SM: Sphingomyelin, PC: Phosphatidylcholin, Lyso-PC: Lyso-Phosphatidylcholin, TG: Triglyzerid, CE: Cholesterinester, UC: nicht-verestertes (freies) Cholesterin (nach Daten aus [92]). **B** Die Lipoproteine unterscheiden sich in ihren physikochemischen Eigenschaften wie Dichte, Partikelgröße und Ladung. Eine brauchbare Einteilung der Lipoproteine erfolgt anhand der hydratisierten Dichte. Hauptklassen sind die Chylomikronen (CM), Very Low Density Lipoproteins (VLDL), Intermediate Density Lipoproteins (IDL), Low Density Lipoproteins (LDL) und High Density Lipoproteins (HDL); alle Klassen sind heterogen und können in Subklassen aufgetrennt werden. Jede Hauptklasse enthält alle Lipide, jedoch in unterschiedlichen Anteilen. Die Apolipoproteine stabilisieren die Struktur und steuern zusammen mit Enzymen und Zelloberflächen-Rezeptoren den Stoffwechsel der Lipoproteine. LDL enthalten nur ein Molekül Apo B pro Partikel. Die anderen Lipoproteine enthalten mehr als ein Apolipoprotein. Quelle: Kassner U, Steinhagen-Thiessen E. Lipoproteinklassifikation und Zusammensetzung der Lipoproteine. In: Suttrop N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M (Hrsg.), *Harrisons Innere Medizin*. 20. Auflage. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2020. doi:10.1055/b000000107 [rerif]

HINTERGRUND: WIE ZUVERLÄSSIG IST DIE BESTIMMUNG DES LDL-C ?

Wie alle Laborwerte unterliegt auch das LDL-C methodisch bedingten Abweichungen. Der gesamte Fehler eines gemessenen Wertes setzt sich aus 2 Komponenten zusammen, nämlich einem zufälligen (Impräzision) und einem systematischen Fehler (Bias) [28]. Der zufällige Fehler bezeichnet Schwankungen des Messwerts um einen Mittelwert innerhalb eines Labors und bei Verwendung derselben Methode und wird oft als empirisch geschätzte Standardabweichung der Messwerte vom Mittelwert ausgedrückt. Davon abgeleitet ist der Variationskoeffizient (VK), der definiert ist als Quotient der Standardabweichung dividiert durch den Mittelwert. Der systematische Fehler gibt die Abweichung einer Methode vom Sollwert einer Referenzmethode an (Richtigkeit) und ließe sich durch „richtige“ Methodenwahl und Kalibrierung theoretisch ausschalten. Der Gesamtfehler wird häufig berechnet aus: Bias [%] + 1,96·VK [%].

In Deutschland wird seit 2008 in der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK) der Gesamtfehler in einzigen Größe zusammengefasst: dem quadratischen Mittelwert der Messabweichung (**Abb. 2**) [29]. Auch wenn Labor und Methode unverändert bleiben und im Mittel tatsächlich absolut „richtige“ Werte lieferten, ist die zufällige Streuung von Messwerten nie ganz vermeidbar und bei der Interpretation von Laborergebnissen in Rechnung zu stellen.

Klinisch relevantes Beispiel: Beträgt die Standardabweichung einer Messung des LDL-C nur 5 mg/dl (0,13 mmol/l), entsprechend einem VK von 5 % bei einem Mittelwert von 100 mg/dl (2,6 mmol/l), so kann erst eine Differenz von 10 mg/dl (0,26 mmol/l, Standardabweichung mal 2) und mehr als Veränderung interpretiert werden. Es

ist daher fraglich, ob die eng beieinanderliegenden Zielwerte für LDL-Cholesterin von 55 mg/dl (1,4 mmol/l) und 70 mg/dl (1,8 mmol/l) bei Patienten mit hohem und sehr hohem Risiko (**Tab. 1**) mit Einzelmessungen immer gut voneinander zu unterscheiden sind [22] (und ähnlichen Formeln).

Die Bestimmung des LDL-C nach Friedewald ist im üblichen Konzentrationsbereich ebenso richtig und präzise wie andere Methoden und damit in den meisten Fällen als Grundlage für die Therapieentscheidung und -überwachung ausreichend. Sie soll bei HTG nicht angewendet werden. Bei sehr niedrigem LDL-C liefert die Friedewald-Formel falsch niedrige Werte [24, 30], was durch Verwendung modifizierter Formeln vielleicht umgangen werden kann [24].

Die heute meist angebotenen, sogenannten „direkten und homogenen“ Methoden für LDL-C vermindern den Aufwand im Labor, weil alle Analyseschritte automatisiert sind [22]. Sie sind aber der Friedewald-Formel („homogenes“ HDL-C vorgeschaltet) kaum überlegen. Insbesondere sind sie ähnlich stör anfällig gegenüber hohen TG [7]. Vorsicht ist auch bei der Interpretation von Lipidbefunden geboten, wenn atypische Lipoproteine vorliegen (HTG, Typ III-HLP, Leber- und Nierenerkrankungen [31, 32]). In solchen Zweifelsfällen kommen Abweichungen des LDL-C von der Referenzmethode um bis zu ± 30 % vor [7, 33, 34]. Sinnvollerweise werden Lipoproteine dann mittels Elektrophorese oder Ultrazentrifugation getrennt und bestimmt.

Für das Monitoring von Patienten mit lipidsenkender Therapie sollten Labor und Messmethode beibehalten werden, weil systematische Fehler zu deutlichen Unterschieden führen können. Unterschiede durch die Zusammenarbeit mit verschiedenen Laboren, Wechsel des Patienten zwischen Krankenhaus und Praxis oder

Methodenwechsel innerhalb eines Labors können Ursachen für klinisch unplausible Änderungen des LDL-C sein. Deswegen wird idealerweise die Messmethode mit dem Befund ausgewiesen. Bei Messergebnissen nahe an Entscheidungsgrenzen sollen die Messungen wiederholt und Mittelwerte der Doppelmessungen verwendet werden.

Ein wesentlicher Grund für den noch immer hohen Gesamtfehler bei der Bestimmung des LDL-C ist aktuell weniger die mangelnde Präzision, dafür sind es aber umso mehr die systematischen Abweichungen zwischen den Methoden. Dieses Problem kann durch Ringversuche, wie sie in Deutschland durchgeführt werden, nicht beseitigt werden, denn ein Ringversuch wird als bestanden gewertet, wenn der im teilnehmenden Labor ermittelte Messwert den methoden- bzw. gerätespezifischen Sollwert innerhalb vorgegebener Grenzen „trifft“, wodurch die systematische Abweichung einer Methode nicht auffällig wird. Es wird daher künftig darauf zu drängen sein, dass die Lieferanten von Geräten und Chemikalien ihre Verfahren rigoros mit einer anerkannten Referenzmethode, wie zum Beispiel der β -Quantifikation [16], abgleichen.

(„Check-up 35“) auf Kosten der gesetzlichen Krankenkassen in Anspruch genommen werden. Die Erhebung eines Lipidstatus im Kindesalter ist bisher in Deutschland nicht Bestandteil der Vorsorgeuntersuchungen, wird von den Autoren aber als notwendig erachtet.

LDL-Cholesterin (LDL-C)

Zwei Drittel bis drei Viertel des zirkulierenden Cholesterins werden mit den LDL transportiert (**Abb. 1**) und der Cholesteringehalt der LDL (LDL-C) wird für deren Quantifizierung genutzt. LDL sind konzentrationsabhängige Ursachen der Atherosklerose [14], das LDL-C ist primäre Zielgröße für die Behandlung. Sehr hohe Konzentrationen der LDL weisen auf eine FH hin [4, 5, 15].

LDL-C kann bestimmt werden nach Trennung der Lipoproteine mittels Ultrazentrifugation (Referenzmethode ist die β -Quantifikation [16]), mit quantitativer Lipoprotein-Elektrophorese [17, 18], Kernspin-Resonanz [19], „direkten“ Fällungsmethoden (die LDL, aber nicht die VLDL werden ausgefällt [20, 21], „direkten“ homogenen Methoden (Prinzip siehe **Tab. 6**) [22] und mit „indirekter“ Berechnung nach Friedewald [23] oder mit verwandten Vorschriften [24, 25] aus Gesamtcholesterin, TG und HDL-C (**Tab. 6**).

Merke

Die Konzentration der LDL wird über ihren Gehalt Cholesterin gemessen (LDL-C). LDL sind ursächlich und konzentrationsabhängig mit der Entwicklung von Atherosklerose verknüpft. Die Referenzmethode für die Messung des LDL-C ist die β -Quantifikation. Alternativen sind quantitative Lipoprotein-Elektrophorese oder Kernspin-Resonanz-Spektroskopie. Im klinischen Labor wird LDL-C aktuell zumeist mit „direkten“ homogenen Methoden oder „indirekter“ Berechnung nach Friedewald ermittelt. Die Friedewald-Formel soll nicht angewendet werden bei Hypertriglyceridämie, postprandial entnommenen Proben und Typ III-HLP. Noch immer kann sich die Wertelage für LDL-C erheblich von Labor zu Labor unterscheiden. Für

die Beobachtung von Verläufen sollten Labor und Messmethode beibehalten werden, solange die Hersteller von Geräten und Reagenzien noch keine zufriedenstellende Standardisierung erreicht haben.

HDL-Cholesterin (HDL-C)

HDL-C fällt an nach Trennung der Lipoproteine mittels Ultrazentrifugation (Referenzmethode ist die β -Quantifikation [16]), bei quantitativer Lipoprotein-Elektrophorese [17, 18] und bei Kernspin-Resonanz [19]. Früher wurden zur Bestimmung des HDL-C die Apo B-enhaltenden Lipoproteine mit Polyanionen ausgefällt. Bei der heute verwendeten „homogenen“ Bestimmung des HDL-C werden non-HDL-Lipoproteine in Lösung komplexiert und dann das nicht komplexierte Cholesterin als HDL-C gemessen. In der Tendenz fällt aus unbekanntem Gründen das „homogen“ bestimmte HDL-C etwas höher aus als das HDL-C nach Fällung der Apo B-enhaltenden Lipoproteine.

Die isolierte Verminderung des HDL-C kommt vor, ist aber selten. Niedriges HDL-C findet man meist gemeinsam mit hohem TG, sowohl bei primären HLP oder als Bestandteil des metabolischen Syndroms. Ein erniedrigtes HDL-C (< 40 mg/dl oder 1 mmol/l) ist ein Risikomarker für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit (KHK), bisher aber kein therapeutisches Ziel.

Der Zusammenhang zwischen HDL-C und dem Risiko ist nicht linear; steigt das HDL-C über etwa 60 mg/dl (1,6 mmol/l) an, so ist keine weitere Verbesserung der Prognose mehr zu erkennen [35–37]. Studien zeigen sogar, dass sehr hohe Konzentrationen des HDL-C wieder mit einer Zunahme des Risikos für Atherosklerose oder die Gesamtmortalität einhergehen [37–39]. Auch sind die HDL – entgegen einer früher weit verbreiteten Annahme – bei Patienten mit hohem Risiko (Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz oder bestehende KHK) nicht mehr „protektiv“ [37, 40–44], also „dysfunktional“. Aus diesen Gründen raten wir von der Bildung von Quotienten aus LDL-C oder Gesamtcholesterin und HDL-C dringend ab. Die biologischen Aufgaben der HDL sind so vielfältig, dass es keinen einfachen Surrogat-Parameter für die Funktionalität der HDL gibt [37]. Eine der Funktionen der HDL ist die Vermittlung eines Effluxes von freiem Cholesterin aus Zellen. Diese Funktion lässt sich in Zellkultur im Forschungslabor ermitteln. Sie ist auch mit der Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert [45].

Ein neuer und praktikabler Ansatz könnte die gleichzeitige Bestimmung von HDL-C und SAA sein. SAA ist ein Akutphase-Protein und gehört wie das C-reaktive Protein zur Familie der Pentraxine. Im Blut ist es nahezu vollständig mit den HDL assoziiert. Steigt das SAA an, so könnte es zu einer „Inaktivierung“ der HDL kommen. Setzt man HDL-C und SAA in Relation, könnte ein Index für die Funktionalität der HDL abgeleitet werden (**Abb. 3**, [41], **Tab. 7**).

Versuche, durch die therapeutische Anhebung des HDL-C eine Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse zu bewirken, sind bisher enttäuschend verlaufen [37], vor allem dann, wenn das LDL-C gut eingestellt war. Zum Beispiel erhöhen Hemm-

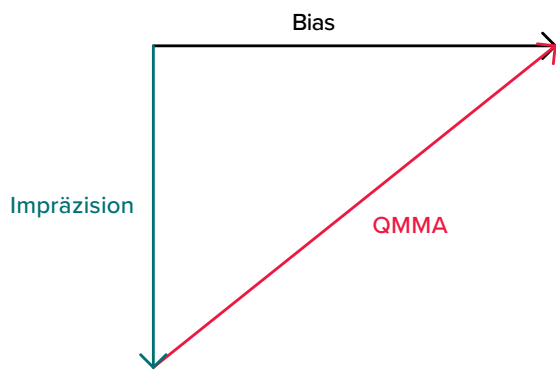


Abb. 2 Zusammenfassung des Gesamtfehlers einer klinisch-chemischen Bestimmung als quadratischer Mittelwert der Messabweichung [29]. Dem Modell liegt zugrunde, dass die Impräzision und das Bias gemeinsam berücksichtigt werden. Das Ausmaß der Streuung und das Bias werden als 2 Schenkel eines rechtwinkligen Dreiecks angesehen, und der quadratische Mittelwert der Messabweichung (QMMA) ist die Hypotenuse.

stoffe des Cholesterinester-Transferproteins (CETP) zwar das HDL-C, senken aber die Inzidenzrate kardiovaskulärer Ereignisse nicht [46–48]. Eine sehr aktuelle Übersicht über den Stand des Wissens zu den HDL findet sich bei Eckardstein et al. [37].

Merke

Niedriges HDL-C findet man meist gemeinsam mit hohen TG, sowohl bei primären HLP oder als Bestandteil des metabolischen Syndroms. Die isolierte Verminderung des HDL-C kommt vor, ist aber selten. Der Zusammenhang zwischen HDL-C und Risiko ist nicht linear; steigt das HDL-C über etwa 60 mg/dl (1,6 mmol/l) an, so ist keine weitere Verbesserung der Prognose mehr zu erkennen. Die Errechnung von Quotienten aus Cholesterin oder LDL-C einerseits und HDL-C andererseits ist obsolet. Ein Erniedrigtes HDL-C (< 40 mg/dl oder 1 mmol/l) ist ein Risikomarker für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit (KHK), bisher aber kein therapeutisches Ziel.

Triglyzeride (TG)

Hohe TG (> 150 mg/dl, 1,8 mmol/l) treten meist sekundär als Folge von metabolischem Syndrom, Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz, Alkoholabusus und anderen Grunderkrankungen auf (Tab. 2). Auch genetische Faktoren beeinflussen die TG. Am häufigsten sind polygene Formen der HTG [49], die klinisch als familiär kombinierte HLP oder familiäre HTG in Erscheinung treten können. Seltener sind monogene, meist starke HTG, die das Risiko für die Entwicklung akuter Pankreatitiden deutlich erhöhen (Tab. 4) [49]. TG können Teil des sogenannten „atherogenen Lipoprotein-

INFOBOX 2

Korrektur des LDL-C um Cholesterin in Lp(a)

$\text{korrigiertes LDL-C (mmol/L)} = \text{LDL-C (mmol/L)} - 0,0078 \text{ Lp(a) (mg/dl)}$ oder

$\text{korrigiertes LDL-C (mmol/L)} = \text{LDL-C (mmol/L)} - 0,078 \text{ Lp(a) (mg/l)}$

$\text{korrigiertes LDL-C} = \text{gemessenes LDL-C} - 0,3 \times \text{Lp(a) [mg/dl]}$
 $\text{korrigiertes LDL-C} = \text{gemessenes LDL-C} - 0,03 \times \text{Lp(a) [mg/l]}$

Tab. 2 Sekundäre Hyperlipoproteinämien und Faktoren mit Einfluss auf den Lipidstoffwechsel.

Grunderkrankung	LDL-C	Tri-glyzeride	HDL-C
Endokrinologie und Stoffwechsel			
Hypothyreose	↑↑	↔, ↑	↔
Diabetes mellitus	↔	↑↑	↓
Akromegalie	↔	↑	↑
Wachstumshormonmangel	↑	↔	↓
Hyperkortisolismus (M. Cushing)	↑	↑	↔
Adipositas	↔	↑	↓
Schwangerschaft	↑↑	↑	↑
Nierenerkrankungen			
Nephrotisches Syndrom	↑↑	↑	↔
Niereninsuffizienz	↔, ↑	↑↑	↔, ↓
Nierentransplantation	↑↑	↑	↔
Lebererkrankungen			
Nichtalkoholische Steatos	↔	↑↑	↓
Cholestase	↑	↑	↓
Hepatitis	↔, ↑	↑	↓
Leberzirrhose	↓	↓	↓
Sonstige Erkrankungen			
Alkoholismus	↔	↑	↑
Anorexie	↑	↔	↔, ↓
HIV	↑	↑	↓
Infektionen, Sepsis	↓↓	↓↓	↓↓
Autoimmunerkrankungen	↑	↑	↓↓
Medikamente			
Östrogene	↓	↑↑	↑
Tamoxifen	↓	↑↑	(↑)
Gestagene	↑↑	↓	↓↓
Androgene	↑	↑	↓↓
Corticosteroide	↑	↑	↑↑
Cyclosporin A	↑	↑	↑↑
Tacrolimus	↔	↑	↑↑
Mycophenolat	↔	↔	↔
Retinoide	↑	↑↑	↓
Antihypertensive (β-Blocker, Thiazide)	↑	↑↑	↔
Antipsychotika	↔	↑	↔
HIV-Proteasehemmer	↑	↑↑	↓↓

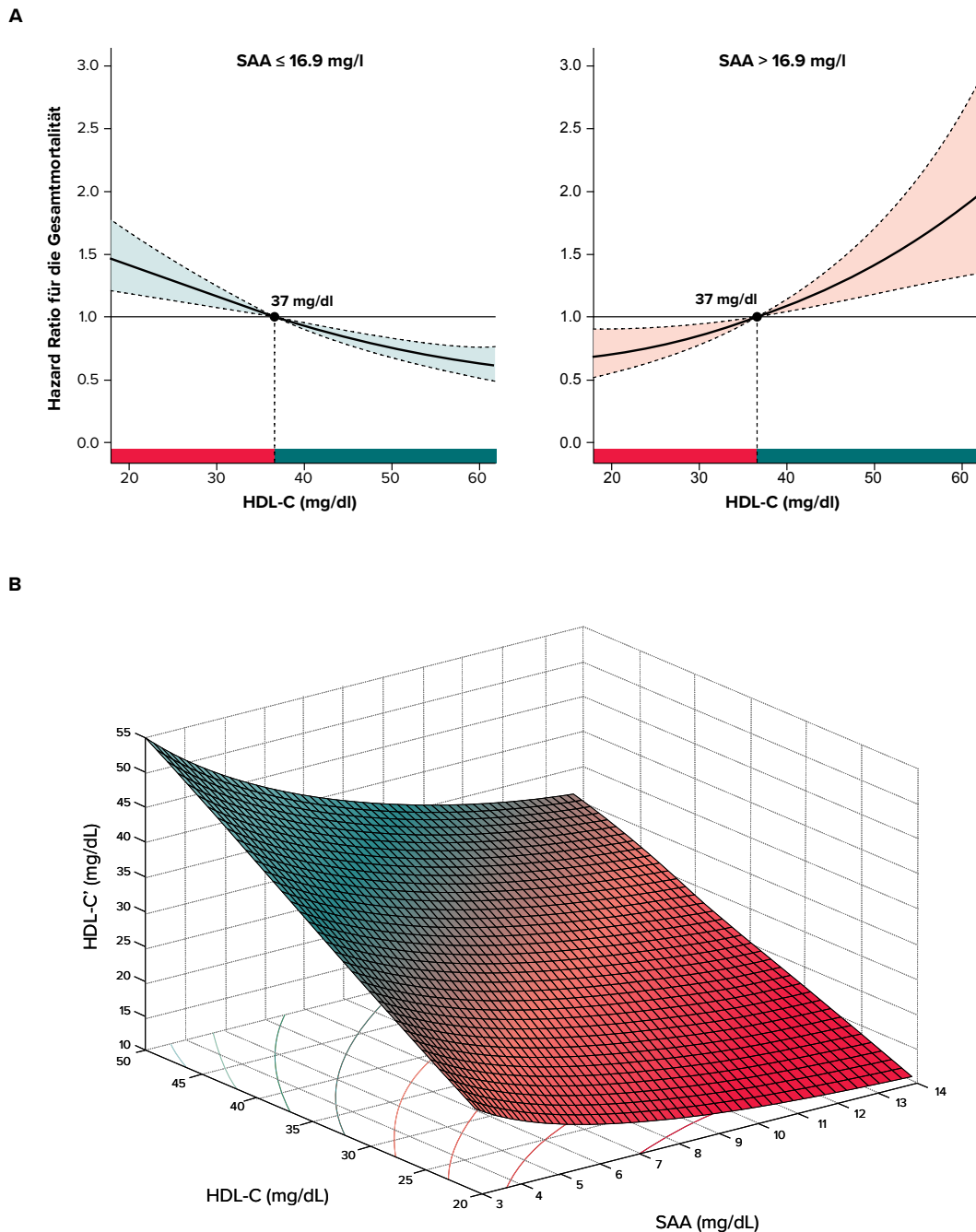


Abb. 3 Ableitung eines „funktionellen“ HDL-C (HDL-C) aus der Messung von HDL-C und SAA. **A** Gesamt mortalität in Abhängigkeit von HDL-C bei Teilnehmern der LURIC-Studie („Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health“) mit niedrigem ($\leq 16,9$ mg/l, 8. Perzentil) und hohem ($> 16,9$ mg/l) SAA. Die durchgezogenen Linien stellen die Hazard-Funktionen dar, gestrichelte Linien die jeweiligen 95 %-Konfidenzintervalle. Als Referenz wurde der Median von HDL-C (37 mg/dl, 0,96 mmol/l) gewählt (Hazard Ratio = 1,0). Adjustiert für Alter, Geschlecht, akutes Koronarsyndrom, Friesinger-Score, Body-Mass-Index, glykiertes Hämoglobin, Rauchen, lipidsenkende Therapie, Cystatin C, hsCRP und den mittleren systolischen Blutdruck. Grün eingefärbt ist der Bereich von HDL-C mit Hazard Ratios < 1 , rot der Bereich mit Hazard Ratios > 1 . Die kardiovaskuläre Mortalität verhält sich gleichsinnig (nicht gezeigt). Nach Daten aus [41]. **B**. Dreidimensionales Nomogramm zur Ermittlung des „funktionellen HDL-C (HDL-C)“ aufgrund der Messungen von HDL-C and SAA. Nach Daten aus [41].

Phänotyps“ (hohe TG, niedriges HDL-C, Verschiebung in der Verteilung der LDL-Subfraktionen zugunsten kleiner, dichter LDL) sein [50]. HTG werden in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt: leicht bis mäßig: 150–500 mg/dl (1,7– 5,7 mmol/l), schwer 500–885 mg/dl (5,7–10,0 mmol/l), sehr schwer > 885 mg/dl $> 10,0$ mmol/l).

Genetische Untersuchungen legen nahe, dass die TG auch kausal in die Entwicklung von Atherosklerose involviert sind [51–54]. Es ist aber offen, ob alle TG-reichen Lipoproteine ähnlich atherogen sind. Möglicherweise ist die Atherogeni-

tät TG-reicher Lipoproteine mit Remnants (siehe Infobox 1) aus dem inkompletten Abbau der Chylomikronen und/oder VLDL assoziiert [55, 56]. Eine bisher wenig beachtete Beobachtung ist, dass der Gehalt der LDL an TG (LDL-TG) womöglich das Atherosklerose-Risiko besser abbildet als das LDL-C (**Abb. 4**); [57–59].

Die Effekte der medikamentösen Senkung hoher TG auf kardiovaskuläre Endpunkte bei Patienten mit Statintherapie sind vermutlich gering. Damit sollte jedwede Behandlung von Patienten mit erhöhten TG primär auf die Senkung des

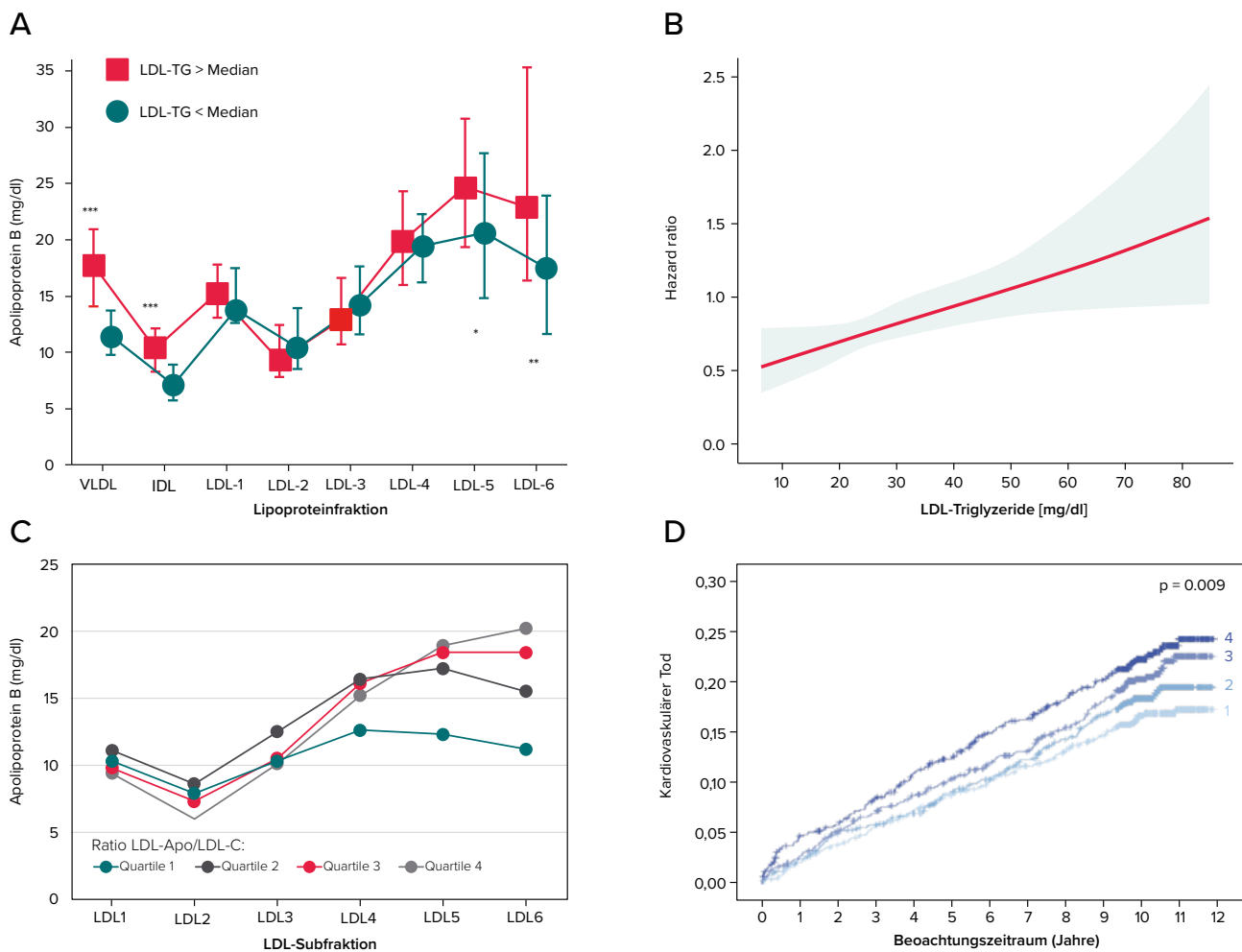


Abb. 4 LDL-TG, LDL-Apo-B/LDL-C-Verhältnis, LDL-Subfraktionen und kardiovaskuläre Mortalität. **A.** Mediane (25. und 75. Perzentilen) der Konzentrationen der Apo-B-enthaltenden Lipoproteine, gemessenen nach sequenzieller Ultrazentrifugation [93] bei Patienten mit erhöhter Nüchternblutglukose, gestörter Glukosetoleranz oder Typ 2-Diabetes mellitus (n = 114) [57]. Das Kollektiv wurde in Gruppen mit LDL-TG über und unter dem Median (54,4 mg/dl) eingeteilt. Die Dichte der Subfraktionen nimmt von links nach rechts zu (VLDL, < 1,006 kg/l; IDL, 1,006–1,019 kg/l; LDL1, 1,019– 1,031 kg/l; LDL2, 1,031–1,034 kg/l; LDL3, 1,034–1,037 kg/l; LDL4, 1,037–1,040 kg/l; LDL5, 1,040–1,044 kg/l; LDL6, 1,044–1,063 kg/l). LDL5 und LDL6 werden als dichte LDL betrachtet. Patienten mit höheren LDL-TG haben mehr dichte LDL als Patienten mit niedrigen LDL-TG. * p < 0,05. Nach Daten aus [57]. **B.** Hohe LDL-TG sind in der LURIC-Studie („Ludwigshafen Risk Factor and Cardiovascular Health“) mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Mortalität assoziiert. Nach Daten aus [58]. **C.** Mittelwerte und Standardabweichungen der Konzentrationen Apo B-enthaltender Lipoproteine, gemessenen mit sequenzieller Ultrazentrifugation [93], bei Patienten mit erhöhter Nüchternblutglukose, gestörter Glukosetoleranz, Typ 2-Diabetes mellitus oder KHK (n = 282) [57]. Das Kollektiv wurde in Quartilen mit aufsteigenden Verhältnissen von Apo B zu Cholesterin (LDL-Apo B/LDL-C) eingeteilt. Der Anteil von kleinen, dichten LDL nimmt parallel zum LDL-Apo B/LDL-C zu. Nach Daten aus [58]. **D.** Kaplan-Meier-Kurven für kardiovaskuläre Mortalität in Quartilen (1–4) von LDL-apo B/LDL-C in der LURIC-Studie (n = 3291). P = 0,009 im Log-Rang-Test. Nach Daten aus [82].

LDL-C zum Zielwert abstellen [49, 56]. Schwere und sehr schwere HTG werden behandelt, um dem Auftreten von Pan- kreatitiden vorzubeugen.

Bei hohen TG gilt es, labormedizinische Besonderheiten zu beachten. Die Bestimmung des LDL-C mit der Friedewald- Formel soll in folgenden Fällen nicht angewendet werden: bei TG 400 mg/dl (> 4,5 mmol/l); wenn sich in der Probe Chy- lomikronen befinden, also in postprandialen Proben; bei Typ I- oder Typ V-HLP nach Fredrickson [60] oder wenn eine Typ III-HLP vorliegt. Auch die heute als Alternative zur Friede- wald-Formel angebotenen, sogenannten „direkten“ homo- genen Methoden zur Messung von LDL-C sind störanfällig gegenüber hohen TG.

Bei schweren HTG ist eine genetische Abklärung zu er- wägen (Tab. 4). Zur Erhöhung der „Vortest-Wahrschei- lichkeit“ kann der „FCS“-Score (Tab. 10) [61] herangezogen werden, der hinreichend sensitiv und spezifisch ist [62]. Es ist nicht möglich, eine monogene HTG („FCS“) von einer polygenen HTG, „MCS“ (auch „multifaktorielles Chylo- mikronämie-Syndrom“) anhand der Laborwerte zu unterscheiden [49, 61]. Denn bei beiden Entitäten akkumulieren in variablem Ausmaß auch VLDL, und nicht nur Chylo- mikronen, sodass die Bezeichnung „Chylo- mikronämie-Syndrom“ irreführend ist. Insbesondere sollte die Diagnose nicht an den Nach- weis von Chylo- mikronen geknüpft werden, der ohnehin im klinischen Labor bestenfalls qualitativ (Kühlschranktest und Elektrophorese), jedoch nicht standardisiert und zuverlässig erfolgen kann. Ein Ansatz, Chylo- mikronen zu messen, be-

INFOBOX 3

Mögliche Indikationen für die Messung von Lp(a)

- 1) Messung von Lp(a) zur Verfeinerung der Risikoeinschätzung für:
 - a) Patienten mit moderatem und hohem Risiko aufgrund der Leitlinie der ESC und EAS (Tab. 1).
 - b) Patienten mit Progression von atherosklerosebedingten Gefäßerkrankungen trotz LDL-C < 55 mg/dl (etwa 2 mmol/l). Bei erhöhtem Lp(a) könnte eine Indikation für die Aufnahme einer LDL-Apherese bestehen.
- 2) Messung von Lp(a) zur Identifizierung eines zusätzlichen solitären Risikofaktors bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit:
 - a) Familienanamnese für frühzeitige KHK
 - b) Verwandte ersten Grades mit Lp(a) > 125 nmol/l (etwa 50 mg/dl)
 - c) Hinweise auf hohes Lp(a) in der Lipoprotein-Elektrophorese
 - d) Aortenstenose
 - e) Patienten, bei denen Statine eine geringere als die erwartete Senkung des LDL-C erreichen

Die Feststellung eines hohen Lp(a) rechtfertigt nach Ansicht der Autoren, den Patienten eine Risikokategorie (Tab. 1) höher einzustufen. Eine Lp(a)-Erhöhung kann den Ausschlag für eine intensivere lipid-senkende Therapie geben, z. B. bei mittlerem Risiko für den Beginn einer Statin-Therapie oder bei (sehr) hohem Risiko für den Beginn einer Therapie mit PCSK9-Hemmern.

stünde in der Quantifizierung des Apo B-48 (intestinale Isoform des Apo B). Die hierfür verfügbaren Tests sind aber nicht ausreichend validiert.

Eine Seltenheit ist der Glycerinkinase-Mangel. Es handelt sich um eine X-chromosomal vererbte Erkrankung, die als komplexe Form zusammen mit der kongenitalen Nebennierenhyperplasie, der Duchenne-Muskeldystrophie oder in isolierter Form auftritt. Bei Glycerinkinase-Mangel täuscht freies Glycerin hohe TG in den enzymatischen Tests vor. Das Plasma bzw. Serum ist im Kühlschrantest aber klar. Durch die Gabe von Glycerol bei der Glycerin-Belastungsprobe (Klockhoff-Test bei Verdacht auf Morbus Menière) kann es zu einer „Pseudo-Hypertriglyzeridämie“ kommen [63].

Merke

Hohe TG (> 150 mg/dl, 1,8 mmol/l) treten meist sekundär als Folge von metabolischem Syndrom, Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz, Alkoholabusus und anderen Grunderkrankungen auf (Tab. 2). Seltener sind monogene, dann meist sehr ausgeprägte Hypertriglyzeridämien, die das Risiko für die Entwicklung akuter Pankreatitiden deutlich erhöhen. Bei hohen TG soll die Bestimmung des LDL-C nach Friedewald nicht angewendet werden. Hohe TG stören viele klinisch-chemischen Bestimmungen, darunter auch die des LDL-C mit den gebräuchlichen automatisierten Verfahren. Die Lipoprotein-Elektrophorese ist weniger störanfällig.

Tab. 3 Weiterführende Diagnostik zum Ausschluss von Grunderkrankungen, die zu einer sekundären Dyslipoproteinämie führen können.

Auszuschließende Grunderkrankung	Geeignete (Labor-) Untersuchungen
Hypothyreose	TSH (ggf. zusätzlich fT3, fT4)
Diabetes mellitus	Glukose (nüchtern, Tagesprofil, oraler Glukosetoleranztest, evtl. HbA1c)
Nephrotisches Syndrom	Eiweiß im Urin, Eiweiß im Serum, Elektrophorese
Niereninsuffizienz	Kreatinin, Harnstoff
Cholestase	γ -GT, Bilirubin, alkalische Phosphatase
Hepatitis	ALAT, ASAT (evtl. Hepatitis-Serologie)
Leberzirrhose	ALAT, ASAT, Pseudocholinesterase, Eiweiß im Serum, Elektrophorese, Thromboplastinzeit nach Quick
Chron. Alkoholabusus	Anamnese, γ -GT, kohlenhydrat-defizientes Transferrin
Anorexie	Anamnese, Gewicht

Bei entsprechenden Hinweisen auch an Akromegalie, Wachstumshormon-Defizienz, Hyperkortisolismus, akute Porphyrie usw. denken.

Non-HDL-Cholesterin (non-HDL-C)

Non-HDL-C umfasst außer LDL-C auch das Cholesterin in den VLDL und den VLDL- und Chylomikronen-Remnants und wird als Differenz zwischen Gesamtcholesterin und HDL-C berechnet. Es verbessert im Vergleich zu LDL-C die Risikobeurteilung, insbesondere bei HTG, die in der Regel mit einer Vermehrung der atherogenen Remnants einhergeht. Es ist zudem sekundäres Behandlungsziel (siehe Tab. 1). Die Bestimmung wird empfohlen bei HTG, Diabetes mellitus, Übergewicht oder sehr niedrigem LDL-C.

Ergänzende Untersuchungen

Kühlschrantest

Eine einfache und anschauliche, jedoch oft unterlassene Diagnostik ist der Kühlschrantest (Abb. 5): Man stellt Serum oder Plasma über Nacht in den Kühlschrank. Sind in einer lipämischen Probe Chylomikronen, rahmen diese oben auf, der Rest der Probe klart auf. Ist eine HTG auf VLDL oder Remnants zurückzuführen, bleibt die Probe homogen trüb.

Lipoprotein-Elektrophorese

Serum wird elektrophoretisch aufgetrennt und die Lipoproteine werden mit einem enzymatischen Cholesterinreagenz angefärbt (Abb. 5a). Die Methode liefert mindestens 4 Fraktionen: Chylomikronen (bleiben an der Auftragsstelle hängen), β -Lipoproteine (LDL), prä- β -Lipoproteine (VLDL) sowie α -Lipoproteine (HDL), die mit Ausnahme der Chylomikronen densitometrisch quantifiziert werden. Mit speziellen kommerziell erhältlichen Agarose-Gelen lässt sich sogar

Lipoprotein (a), das normalerweise mit den VLDL wandert, anodisch von den prä- β -Lipoproteinen (VLDL) darstellen und mit einer Nachweisgrenze von rund 5 mg/dl (etwa 12 mmol/l) Lp(a) über seinen Cholesterinanteil quantifizieren.

Abgesehen von der aufwendigen Ultrazentrifugation ist die Lipoprotein-Elektrophorese damit die einzige Labormethode für eine zuverlässige Differenzierung der TG-reichen Lipoproteine. Sie erlaubt auch bei TG > 400 mg/dl (5,5 mmol/l) eine valide Bestimmung des LDL-C, wenn die Friedewald-Formel nicht angewendet werden darf. Da Chylomikronen an der Auftragsstelle bleiben, sind LDL- und VLDL-Cholesterin auch in postprandialen Proben verwertbar. Nachweis der Typ III-HLP ist sie hilfreich: Man findet eine breite β -Bande (**Abb. 5b**). Die Lipoprotein-Elektrophorese ist vor allem bei der initialen Abklärung von hohen TG sinnvoll, deren Therapiekontrolle dann nach Festlegung der Diagnose ganz einfach mit der enzymatischen TG-Bestimmung erfolgen kann.

Die Ergebnisse der Lipoprotein-Elektrophorese sind in Kombination mit dem Kühschranktest Grundlage der Einteilung der HLP von Fredrickson [60] (**Tab. 8**). Auch wenn diese heute kaum mehr benutzt wird, ist sie durchaus instruktiv, weil sie die Lipidkonstellation eindeutig und prägnant beschreibt. Auf keinen Fall darf man sie aber mit einer Diagnose verwechseln. Ein und dieselbe Erkrankung kann zu verschiedenen Fredrickson-Phänotypen führen und einem bestimmten Phänotyp können unterschiedliche Erkrankungen zugrunde liegen. Insbesondere bei HTG können die HLP-Typen bei einem Patienten auch wechseln („Typenshift“).

Lipoprotein (a)

Lp(a) ist ein Komplex aus LDL und Apo (a). Die Konzentration des Lp(a) ist überwiegend genetisch determiniert und schwankt von Person zu Person innerhalb weiter Grenzen. Lp(a) ist ein unabhängiger und kausaler Risikofaktor für Atherosklerose [64–66].

Circa zwei Drittel der europäischen Bevölkerung haben eine Lp(a)-Konzentration < 30 mg/dl, welche als unbedenklich gilt. Etwa 20 % haben Lp(a) > 50 mg/dl, welche das Risiko für Herzinfarkt, Schlaganfall und Aortenklappen-Verkalkung erhöhen, insbesondere dann wenn weitere Risikofaktoren vorliegen (Rauchen, Hypertonie [67]). Sehr hohe Lp(a)-Spiegel von > 180 mg/dl sollen ein Risiko in sich bergen, das dem der FH entspricht [1]. Das Cholesterin in Lp(a) trägt bei den meisten Methoden (einschließlich der Friedewald-Formel) zum LDL-C bei, wird aber durch Statine nicht gesenkt. Um die Kliniker auf diese Problematik aufmerksam zu machen, wird der zusätzliche Bericht des um Lp(a) korrigierten LDL-C empfohlen (siehe Infobox 2). Es wurde aber argumentiert, dass der Anteil von Lp(a) an der molaren Masse des Lp(a) innerhalb weiter Grenzen schwanke [68], was eine Korrektur des LDL-C erschweren würde.

Die Bestimmung des Lp(a) erfolgt heute meist immunologisch mit Antikörpern, die spezifisch gegen das Apo (a) gerichtet sind. Semiquantitativ kann Lp(a) unter geeigneten

Bedingungen auch mit der Lipoprotein-Elektrophorese erfasst werden, die häufig zur Differenzierung einer HLP angezeigt ist.

Lp(a) wird von verschiedenen Laboren in verschiedenen Einheiten berichtet: mg/dl, mg/l, g/l oder nmol/l. Als Folge daraus werden sehr verschiedene Referenz- und Messwerte berichtet, was anhaltend große Verwirrung auslöst. Immer wieder diskutiert wird der Einfluss des Größenpolymorphismus des Apo (a) auf dessen Immuno-Reaktivität und die Messergebnisse. Theoretisch ergeben kleinere Apo-(a)-Isoformen, die mit hohen Lp(a)-Konzentrationen einhergehen, ein geringeres Messsignal als große. Dies würde zu einer „Unterschätzung“ des Lp(a) bei hohen und einer „Überschätzung“ des Lp(a) bei geringeren Konzentrationen führen (was in der Praxis kaum etwas ausmacht). Hersteller von immunologischen Tests versuchen, dies durch Verwendung mehrerer Standards auszugleichen, von denen jeder eine für die Konzentration typische Zusammensetzung der Isoformen enthält. Wenn auch aktuell ohne weitere Begründung die molare Messung des Lp(a) favorisiert wird [66], wurde dies lange Zeit als nicht berechtigt angesehen, weil die derzeitigen Assays auch trotz gegenteiliger Behauptungen durch manche Hersteller nicht alle Apo-(a)-Isoformen und Lp(a)-Partikelgrößen identisch messen [69, 70]. Viel relevanter als die unterschiedlichen Reaktivitäten der Apo-(a)-Isoformen uns Unterschiede in der Kalibration der Methoden bei hohen Werten, die völlig unabhängig von der Verteilung der Isoformen sind [71].

Voraussetzung für eine LDL-Apherese bei isolierter Erhöhung des Lp(a) ist unter anderem, dass das LDL-C im „Normbereich“ und Lp(a) auf 60 mg/dl und mehr erhöht ist [72]. Mindestens für die Prüfung der Behandlungsindikation ist damit die Lp(a)-Konzentration in mg/dl auszudrücken. In erster Näherung kann dies mit einer im Netz verfügbaren und auf Scharnagl et al. [71] beruhenden Umrechnungstabelle erfolgen, wenn die jeweilige Labormethode bekannt ist. Dabei ist zu beachten, dass die Umrechnung nicht linear ist und für jeden Konzentrationsbereich andere Umrechnungsfaktoren gelten [73].

In der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) aus dem Jahr 2019 [1] wurde im Vergleich zur Vorversion aus dem Jahr 2016 [75] ergänzt, dass eine Lp(a)-Bestimmung mindestens 1-mal im Erwachsenenalter in Betracht gezogen werden sollte. Auch eine Expertengruppe der EAS empfiehlt in einer aktuellen Übersicht, Lp(a) bei jedem Erwachsenen mindestens 1-malig zu bestimmen [66].

Spezifischere Indikationen stammen aus einem britischen Konsensus-Dokument [75]. Demnach soll Lp(a) gemessen werden bei:

- frühzeitiger Atherosklerose beim Patienten oder in seiner Familie;
- bei Verwandten ersten Grades mit Lp(a) > 200 nmol/l (etwa 80 mg/dl);
- bei FH;

- d) bei Aortenstenose;
 e) bei Patienten mit „intermediärem“ kardiovaskulärem Risiko.

Auch diese Empfehlungen sind nicht ohne Weiteres in Deutschland anwendbar, denn die anlasslose und ungezielte Messung des Lp(a) „1-malig bei jedem Erwachsenen“ ist im Rahmen der gesetzlichen Regelversorgung nicht als kurative Leistung abrechenbar. Eine „kurative“ Indikation für die Bestimmung des Lp(a) könnte bestehen, wenn daraus eine therapeutische Konsequenz, allem voran eine Änderung der lipidsenkenden Therapie, erwachsen würde. Wenn auch eine solche Indikation vom Veranlasser im Einzelfall abzuwägen ist, könnte sie grundsätzlich unter den in Infobox 3 aufgezeigten Bedingungen gegeben sein.

Wird eine Lp(a)-Konzentration deutlich unter 30 mg/dl (etwa 75 nmol/l) gemessen, braucht die Bestimmung in der Regel nicht wiederholt zu werden. Konzentrationen über 50 mg/dl (etwa 125 nmol/l) sollten Anlass sein, traditionelle modifizierbare Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Rauchen und Diabetes mellitus intensiv zu behandeln und das Therapieziel für LDL-C zu überprüfen (Tab. 1 und Infobox 3).

Anders als oft angenommen wird die Konzentration des Lp(a) durch „exogene“ Faktoren sehr wohl moduliert. Die Lp(a)-Konzentration steigt deutlich parallel zum Alter an [3]. Sie wird erhöht durch Nierenerkrankungen (nephrotisches Syndrom und chronische Niereninsuffizienz), sie ist erniedrigt bei Lebererkrankungen, durch Steroidhormone (Östrogene, Gestagene, Testosteron), Schilddrüsenhormone und in der Akutphase nach Myokardinfarkt [64]. Statine beeinflussen

Tab. 4 Primäre Hyperlipoproteinämien und genetische Diagnostik bei Hyperlipoproteinämien

Erkrankung	Gene	Häufigkeit	Klinik
Störungen vorwiegend im Stoffwechsel der LDL			
Autosomal dominante familiäre Hypercholesterinämie (FH)	LDLR, AOPB, PCSK9	1:300	LDL-C oft über 190mg/dl (4,9mmol/l); tendinöse Xanthome; frühzeitige koronare Herzkrankheit
Autosomal rezessive familiäre Hypercholesterinämie (FH)	LDLRAP1	selten	eher wie homozygote autosomal-dominante FH
Polygene Hypercholesterinämie	Polymorphismen in Genen mit Effekt auf LDL-C	1:150	LDL-C über 190mg/dl, keine Mutationen in LDLR, APOB, PCSK9, Risiko erhöht, aber weniger als bei klassischer FH
Familiäre kombinierte Hyperlipoproteinämie (FKHL)	Polymorphismen in den Genen mit Effekt auf LDL-C und TG	1:100	Autosomal-dominant, unterschiedliche Lipoprotein-Phänotypen (IIa, IIb und IV), LDL-C und/oder TG erhöht, atherogenic lipoprotein phenotype, Merkmale des metabolischen Syndroms, Xanthome machen die Diagnose unwahrscheinlich, 10% der Patienten mit Myokardinfarkt
Mangel an lysosomaler saurer Lipase	LIPA	1:1000000	autosomal-rezessiv; a) infantile Verlaufsform: Wolman-Krankheit, Malabsorption, Gedeihstörungen, Hepatomegalie; b) adulte Verlaufsform: Cholesterinester-Speicherkrankheit, Hepatomegalie, hohes LDL-C, hohe TG, niedriges HDL-C, Atherosklerose
Abetalipoproteinämie	MTP	Selten	autosomal-rezessiv; VLDL und LDL kaum nachweisbar, Fett-Malabsorption, Akanthozytose, spinocerebelläre Ataxie, periphere Neuropathie, Retinitis pigmentosa, Myopathie
Hypobetalipoproteinämie	APOB, PCSK9, APOE, ANGPTL3, NPC1L1	Selten	autosomal-kodominant; LDL-C deutlich erniedrigt, wenig Symptome (Bauchschmerzen, Akanthozytose, Neuropathie, Steatosis hepatis)
Chylomicron retention disease, Anderson's disease	SAR1B	Selten	autosomal-rezessiv; gestörte Produktion von Chylomikronen, Fett-Malabsorption, LDL normal
Familiäre Phytosterolämie	ABCG5/ ABCG8	Selten	autosomal-rezessiv; Xanthome, Phytosterole im Plasma deutlich erhöht, LDL-C variabel, Bedeutung für Atherosklerose unklar
Cerebrotendinöse Xanthomatose	CYP27A	Selten	neonatale Cholestase, Diarrhoe im Säuglingsalter, Katarakt im Kindesalter, Xanthome, progredient neurologische Funktionsstörungen, Cholestanol erhöht, Cholesterin normal

Desmosterolose	DHCR24	Selten	Fehlbildungen, Akkumulation von Desmosterol in Geweben
Erhöhtes Lipoprotein (a)	LPA	1:5 bis 1:10	Frühzeitige Atherosklerose
Störungen vorwiegend im Stoffwechsel der Remnants triglyzeridreicher Lipoproteine			
Typ III Hyperlipoproteinämie	APOE	1:2000	autosomal-rezessiv, Xanthome der Handlinien, Akkumulation von Chylomikronen-Remnants, stark erhöhtes Atherosklerose-Risiko
Mangel an hepatischer Lipase	LIPC	Selten	autosomal-rezessiv, Xanthome möglich, hohe Konzentration von Lipoproteinen intermediärer Dichte (IDL)
Störungen vorwiegend im Stoffwechsel der triglyzeridreichen Lipoproteine			
Monogene Hypertriglyzeridämie (Familiäre Chylomikronämie)	LPL, APOC2, APOA5, LMF1, GPIHBP1, CREB3L3, GPD1	1:1000000	autosomal-rezessiv; eruptive Xanthome, Lipaemia retinalis, rezidivierende Pankreatitiden, Atherosklerose-Risiko nicht erhöht
Polygene („Multifaktorielle“) Hypertriglyzeridämie	Polymorphismen mit Auswirkungen auf den Stoffwechsel der TG-reichen Lipoproteine	1:50	autosomal-dominant; TG zwischen 200 und 500mg/dl (2,3mmol/l und 5,7mmol/l), Expressivität variabel, Koinzidenz mit Diabetes mellitus, Hyperurikämie und Hypertonie
Lipodystrophien	Mindestens 21 Kandidatengene	Selten	Mangel an Fettgewebe, entweder generalisiert oder partiell, genetisch bedingt oder erworben, Diabetes mellitus, Hypertriglyzeridämie, Fettleber, hepatozelluläres Karzinom, Pankreatitiden, Herzerkrankungen (Kardiomyopathien), Nierenversagen
Störungen vorwiegend im Stoffwechsel der HDL			
Apo-A1-Mangel	APOA1	Selten	HDL-C sehr niedrig, Atherosklerose-Risiko variabel
Apolipoprotein-A1-assoziierte Amyloidose	APOA1	Selten	Polyneuropathie, Nephropathie, Hepatopathie, Kardiomyopathie
Tangier disease /familiärer HDL-Mangel	ABCA1	Selten	autosomal-rezessiv; HDL-C sehr niedrig, gelbe Tonsillen, Atherosklerose-Risiko variabel
LCAT-Mangel	LCAT	Selten	autosomal-rezessiv; HDL-C unter 10mg/dl (0,3mmol/l), Hornhauttrübung, Anämie, Proteinurie, Niereninsuffizienz, frühzeitige Atherosklerose
CETP-Mangel	CETP	Selten	sehr hohes HDL-C, Einfluss auf Atherosklerose umstritten
Polygene Hypoalphalipoproteinämie	Genetische Polymorphismen mit Auswirkungen auf den HDL-Stoffwechsel	Selten	HDL-C niedrig
Niemann-Pick'sche Erkrankung (Typen A and B)	SMPD1	Selten	autosomal-rezessiv; geistige Retardierung, neurologische Symptome
Niemann-Pick'sche Erkrankung (Typ C)	NPC1, NPC2	Selten	autosomal-rezessiv; geistige Retardierung, neurologische Symptome
Risikoabschätzung, Pharmakogenetik			
Genetisches Herzinfarkttrisiko	Mehr als 100 genetische Polymorphismen mit Auswirkung auf das Atherosklerose-Risiko	1:10	Polygene Risikofaktoren der Atherosklerose
statinassozierte Muskelbeschwerden, Myopathien	14 Kandidatengene	1:20	Auftreten von Muskelbeschwerden in Verbindung zur Behandlung mit Statinen

Tab. 5 Labordiagnostik der HLP.

Parameter	Indikation
Basisdiagnostik	
Cholesterin TG LDL-C HDL-C non-HDL-C	Jederzeit bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen bei anamnestischen Hinweisen auf erbliche Formen der HLP, vorzeitige Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Familie, Vorliegen von atherosklerosebedingten Erkrankungen und Vorliegen von Risikofaktoren (Tab.1).
Ergänzende Untersuchungen	
Kühlschranktest	Chylomikronen rahmen auf, VLDL und Remnants trüben das Serum/Plasma homogen ein, bei isolierter Erhöhung der LDL keine Trübung, Typisierung nach Fredrickson 58
Lipoproteinelektrophorese	Bestimmung des LDL-C, wenn Friedewald-Formel nicht anwendbar, semi-quantitative Bestimmung des Lp(a), Typisierung nach Fredrickson 58 , Diagnose der Typ III-HLP
Lipoprotein (a)	Siehe Infobox 3
Ultrazentrifugation (β-Quantifizierung)	in Ausnahmefällen Bestimmung des LDL-C, wenn Friedewald-Formel nicht anwendbar oder bei veränderter Zusammensetzung der Lipoproteine, Diagnose der Typ III-HLP, Unterfraktionen der VLDL, LDL, HDL
NMR-Spektroskopie	Gute Präzision, akzeptable Richtigkeit für TG, Gesamtcholesterin und LDL-C, Verlässlichkeit bei Unterfraktionen fraglich
Apolipoproteine	Mit Ausnahme von Apo B nur vereinzelte Indikationen
Enzyme des Lipoprotein-Stoffwechsels	Technisch aufwendig, in der Praxis durch Analyse der entsprechenden Gene ersetzt
Genetische Untersuchungen	Abklärung primärer HLP, Kandidatengene nach Tab. 4 , aktuell vorwiegend Panelniediagnostik

das Lp(a) kaum. Eine Absenkung des Lp(a) mit Nikotinsäure ist zwar grundsätzlich möglich; der klinische Stellenwert ist aber gering [76] und das Medikament ist in Deutschland nicht mehr im Handel. Völlig offen ist auch die Bedeutung der Absenkung des Lp(a) unter Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen oder [77] unter Behandlung mit PCSK9-Antikörpern [78]. Bei entsprechender Klinik (schwere, progrediente Koronarkrankheit unter maximal verträglicher Lipidtherapie) kann die Elimination des Lp(a) mittels LDL-Apherese indiziert sein [72].

Merke

Lp(a) ist ein Komplex aus LDL und Apo(a). Die Konzentration des Lp(a) ist überwiegend genetisch determiniert. Lp(a) ist wie die LDL unabhängiger und kausaler Risikofaktor für Atherosklerose. Die Bestimmung des Lp(a) erfolgt heute meist immunologisch mit Antikörpern, die spezifisch gegen das Apo(a) gerichtet sind. Lp (a) wird von verschiedenen Laboren in verschiedenen Einheiten berichtet: mg/dl, mg/l, g/l oder nmol/l, was anhaltend Verwirrung stiftet. Vor allem im hohen Konzentrationsbereich unterscheiden sich die Methoden verschiedener Lieferanten erheblich. Indikationen für die Bestimmung des Lp(a) finden sich in Infobox 3.

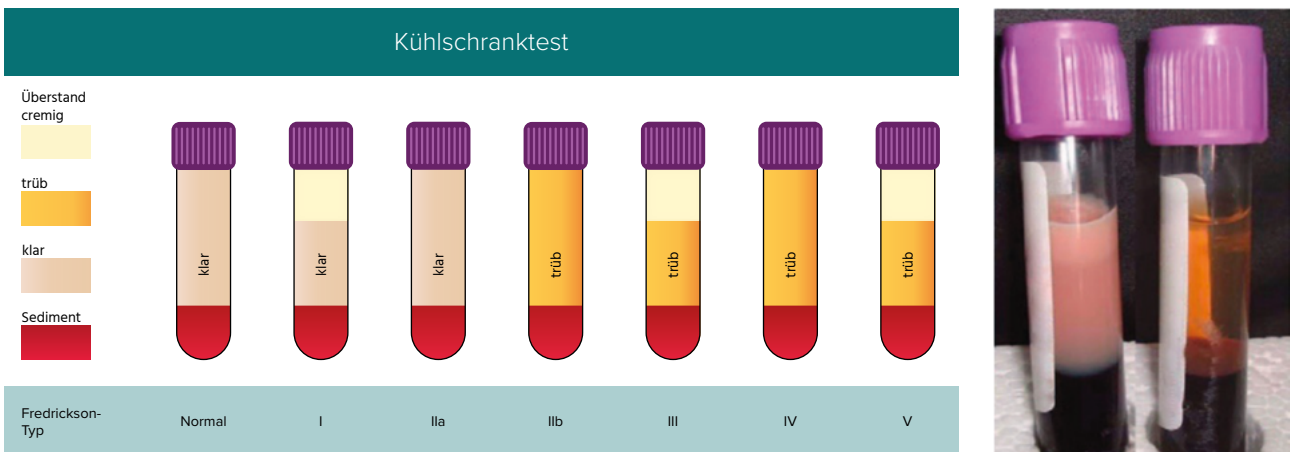
Apolipoprotein B (Apo B)

LDL, VLDL, Chylomikronen, Remnants der TG-reichen Lipoproteine und Lp(a) enthalten je ein einzelnes Apo B-Molekül; sie unterscheiden sich nur in der Anzahl von Lipidmolekülen

(Cholesterin, TG, Phospholipide). Damit reflektiert die Quantifizierung von Apo B direkt die molare Konzentration der atherogenen Lipoproteine im Plasma. Ergebnisse von Beobachtungsstudien unterstützen dieses pathophysiologische Konzept: Der prognostische Wert von Apo B ist dem von LDL-C (aber nicht dem von non-HDL-C) überlegen. Fasten ist nicht erforderlich, da selbst im postprandialen Zustand Apo B-48-haltige Chylomikronen typischerweise < 1 % der Gesamtkonzentration zirkulierender, Apo B-haltiger Lipoproteine ausmachen. Darüber hinaus sind Standardisierung und die analytischen Charakteristika von Apo B-Messmethoden der Messung oder Berechnung von LDL-C und non-HDL-C überlegen. Daher wurde Apo B auch mit Vorgaben für die interne und externe Qualitätssicherung in die aktuelle Rili-BÄK aufgenommen [28]. Trotzdem wird Apo B derzeit – wie non-HDL-C – nur als sekundäre therapeutische Zielgröße empfohlen. Gründe hierfür sind die höheren Kosten sowie die im Vergleich zu LDL-C und non-HDL-C geringere klinische Erfahrung. Die Bestimmung von Apo B wird deswegen bei Personen empfohlen, bei denen LDL-C bekanntermaßen nur mit eingeschränkter Zuverlässigkeit bestimmt werden kann und/oder das Atherosklerose-Risiko unterschätzt wird:

- Patienten mit HTG
- Patienten mit Diabetes mellitus, metabolischem Syndrom und/oder Adipositas
- Patienten mit sehr niedrigen LDL-C Spiegel

A



B

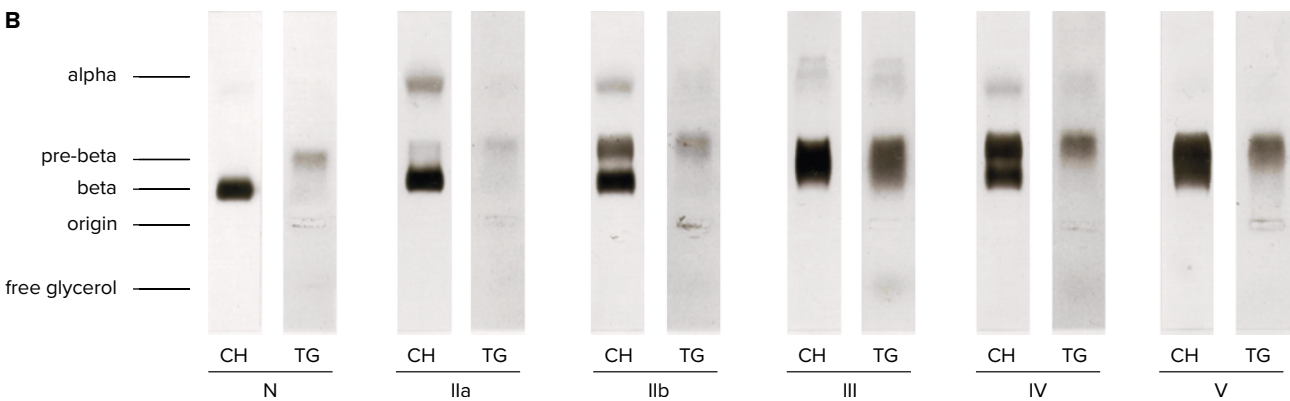


Abb. 5 A Kühlschranktest. Serum wird über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt und danach inspiziert. Bei einer alleinigen Erhöhung der LDL (Typ IIa) ist das Serum klar. Sind VLDL oder Remnants erhöht, sieht man eine gleichmäßige Trübung des Röhrcheninhalts (Typen IIb, III oder IV). Chylomikronen kann man daran erkennen, dass sie als milchig-weiße Schicht aufrahmen. Von links nach rechts: Schematische Darstellung einer normallipidämischen Probe und der HLP-Typen I bis V nach Fredrickson sowie 2 Röhrchen mit Typ V- und Typ IIa-HLP nach Fredrickson [60]. **B** Lipoprotein-Elektrophorese. Serum wird elektrophoretisch aufgetrennt und die Lipoproteine werden selektiv dargestellt. Man erhält folgende Fraktionen: Chylomikronen (bleiben aufgrund ihrer Größe an der Auftragsstelle, origin, liegen), β -Lipoproteine (entsprechen den LDL), prä- β -Lipoproteine (entsprechen den VLDL und enthalten in gängigen Gelen auch das Lipoprotein (a) und die alpha-Lipoproteine (entsprechen den HDL). In speziellen Gelen gelingt auch die zusätzliche Abtrennung und Bestimmung von Lp(a), das dann etwas schneller wandert als die prä- β -Lipoproteine (VLDL) [18]. Die Darstellung der Lipoproteine erfolgt heute durch den enzymatischen Nachweis von Cholesterin in situ, was eine direkte Quantifizierung erlaubt [17]. Für diese Abbildung wurde neben dem Cholesterin auch der TG-Anteil der Lipoproteine enzymatisch dargestellt. Insbesondere bei der Diagnose einer Typ III-HLP ist die Lipoprotein-Elektrophorese hilfreich: Man findet eine breite, etwas weiter wandernde β -Bande; die β - und prä- β -Lipoproteine sind nicht mehr voneinander getrennt. Quelle: Schwandt P, Parhofer K. Handbuch der Fettstoffwechselstörungen: Dyslipoproteinämien und Atherosklerose: Diagnostik, Therapie und Prävention. 3. Aufl. Stuttgart: Schattauer; 2006.

Ein aus Apo B, non-HDL-C und TG abgeleiteter Index wurde kürzlich für die Diagnose der Typ III-HLP vorgeschlagen und könnte diesbezüglich die Lipoprotein-Elektrophorese oder Ultrazentrifugation ergänzen [79].

Merke

LDL, VLDL, Chylomikronen, Remnants der TG-reichen Lipoproteine und Lp(a) enthalten je ein einzelnes Apo B-Molekül. Apo B reflektiert damit die molare Konzentration der atherogenen Lipoproteine im Plasma. Die Messung des Apo B ist gut standardisiert. Apo B ist wie non-HDL-C sekundäre therapeutische Zielgröße. Indikationen: HTG, Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom, sehr niedriges LDL-C.

Ultrazentrifugation von Lipoproteinen

Die Ultrazentrifugation gilt als „Referenzmethode“ der Lipoprotein-Analytik, insbesondere für die Messung des LDL-C. Sie ist technisch anspruchsvoll und speziellen Fra-

gestellungen vorbehalten. Eine vereinfachte Variante ist die sogenannte β -Quantifizierung, bei der die VLDL bei nativer Serumdichte (1,0063 kg/l) durch Flotation abgetrennt und gewonnen werden. Im verbleibenden Unterstand werden LDL und Lp(a) ausgefällt und danach wird das HDL-C gemessen. Die Differenz zwischen Cholesterin im Unterstand ($d > 1,0063$ kg/l) und HDL-C ergibt das LDL-C [16]. Auch weitere Lipid- und Protein-Komponenten können in den Fraktionen gemessen werden.

Ultrazentrifugation oder β -Quantifizierung liefern Informationen zur Lipid- und Proteinkomposition der Lipoproteinklassen. Man benötigt sie z. B. zum definitiven Nachweis einer Typ III-HLP. Beweisend für eine Typ III-HLP ist ein Verhältnis von VLDL-C zu Gesamt-TG größer 0,3 (Angaben in mg/dl) und ein Verhältnis von Cholesterin zu TG in den VLDL größer 0,45 (Angaben in mg/dl). Außerdem kann man das LDL-C in Proben bestimmen, in denen die Friedewald-Formel nicht zur Anwendung kommen soll.

Tab. 6 Methoden zur Messung des LDL-C.

Methode	Prinzip	Kommentar
Ultrazentrifugation	Verschiedene Varianten, präparativ, Dichte-Gradienten, analytische Ultrazentrifugation, β -Quantifizierung	Referenzmethode, für das klinische Labor nicht geeignet
NMR-Spektroskopie	Aufnahme eines NMR-Spektrums des Plasmas, Auswertung der Amplituden der Lipidmethylgruppen	Geringe Impräzision, geringe Empfindlichkeit, akzeptable Richtigkeit für die Haupt-Lipoproteinklassen, Erwartungen an die Analyse von Subfraktionen bisher nicht erfüllt, Lp(a) nicht differenzierbar bzw. nachweisbar, hohe Anschaffungskosten, kaum Verbrauchsmaterial
Lipoprotein-Elektrophorese	Elektrophoretische Trennung der Plasmaproteine und anschließend enzymatische Anfärbung des Cholesterins (und der TG)	Sehr gute Richtigkeit für alle Fraktionen, insbesondere LDL-C, geringer Einfluss der TG, mittlerer Aufwand im klinischen Labor, vor allem bei initialer Abklärung von HLP hilfreich, Screening auf hohes Lp(a) möglich
„direkte“ Fällungsmethoden	„Selektive“ Fällung der LDL und Messung von Gesamtcholesterin und von Cholesterin im Fällungsüberstand	Akzeptable Richtigkeit, Interferenz durch TG, heute nicht mehr gebräuchlich
„direkte homogene“ Methoden	Entweder physikochemische Blockierung von non-LDL-Lipoproteinen und enzymatische Messung des LDL-C oder 2-stufiges Verfahren mit Blockierung der LDL, enzymatischer Umsetzung des non-LDL-C ohne Farbe, Entblockierung der LDL und enzymatische Umsetzung des LDL-C mit Farbe	Akzeptable Richtigkeit, Interferenz durch hohe TG, automatisierbar, weit verbreitet, der Berechnung nach Friedewald, Martin-Hopkins oder Sampson nicht überlegen
Friedewald-Formel [23]	Messung von TG, Gesamtcholesterin und HDL-C: $LDL-C [mg/dl] = Cholesterin [mg/dl] - HDL-C [mg/dl] - TG [mg/dl]/5$ oder $LDL-C [mmol/l] = Cholesterin [mmol/l] - HDL-C [mmol/l] - TG [mmol/l]/2,2^*$	einfach, gute Richtigkeit für LDL-C, gute Reproduzierbarkeit, nicht anwendbar in postprandialen Proben, bei TG >400mg/dl und Typ III-HLP
Martin-Hopkins-Formel [24]	Messung von TG, Gesamtcholesterin (TC) und HDL-C: $LDL-C = TC - HDL-C - VLDL-C$ ($VLDL-C = TG / \text{adjusted factor}$) [in mg/dl]	Bei niedrigem LDL-C der Friedewald-Formel vielleicht überlegen, benötigt Zugriff auf Internet-Ressource
Sampson-Formel [25]	Messung von TG, Gesamtcholesterin (TC) und HDL-C: $LDL-C = TC / 0,948 - HDL-C / 0,971 - (TG / 8,56 + TG \times non-HDL-C / 2140 - TG^2 / 16100) - 9,44$ [in mg/dl]	Alternative zur Friedewald-Formel, bei LDL-C <40mg/dl kaum validiert; weitere Studien nötig

* Die Ausdrücke „TG [mg/dl]/5“ bzw. „TG [mmol/l]/2,2“ sind in nüchternem Zustand Näherungswerte für das VLDL-C.

Tab. 7 Beispielhaft aus der Funktion in B. abgeleitetes funktionelles HDL-C in Abhängigkeit vom gemessenen HDL-C [mg/dl] und SAA. Umrechnung HDL-C [mmol/l] = mg/dl * 0,0259.

HDL-C gemessen (mg/dl)	Funktionell aktives HLD-C (mg/dl)				
	SAA 2,6 mg/l	SAA 4,0 mg/l	SAA 6,7 mg/l	SAA 16,9 mg/l	SAA 50,0 mg/l
20	23,5	19,0	15,1	10,4	6,8
30	34,8	28,7	23,2	16,4	11,3
40	46,1	38,3	31,3	22,6	16,0
50	57,4	47,9	39,5	28,9	20,8
60	68,6	57,6	47,7	35,3	25,7

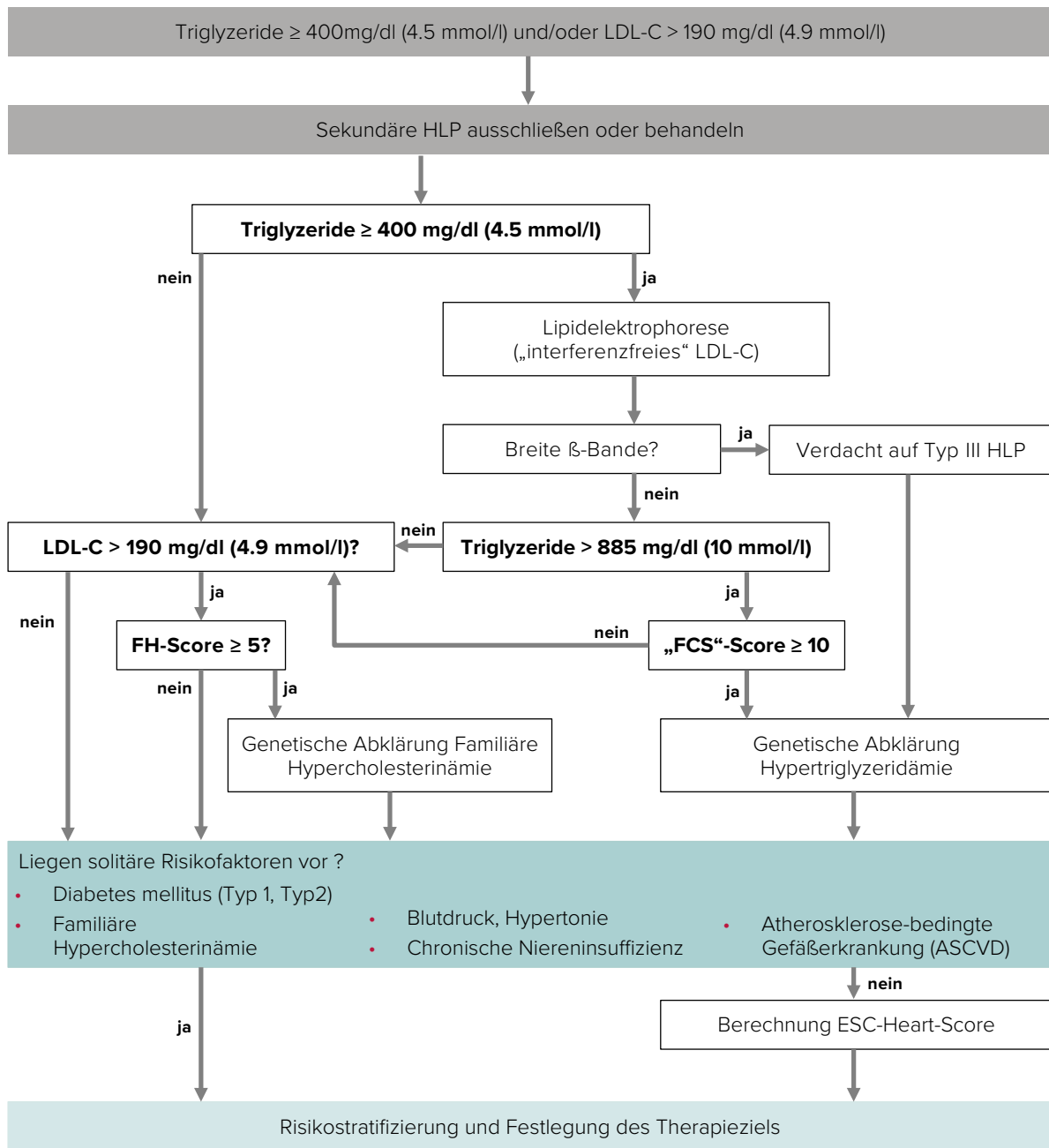


Abb. 6 Flussdiagramm für die Abklärung von HLP. HLP mit LDL-C über 190mg/dl und TG über ≥400mg/dl. Erläuterungen siehe Text.

Tab. 8 Lipoprotein-Veränderungen bei unterschiedlichen HLP-Typen nach Fredrickson.

Phänotyp	I	IIa	IIb	III	IV	V
Erhöhte Lipoproteinfraktion N, ↑	CM	LDL	LDL VLDL	IDL, Remnants	VLDL	VLDL CM
Cholesterin	N, ↑	↑↑	↑↑	↑↑	n,↑	↑,↑↑
TG	↑↑↑↑	n	↑↑	↑↑↑	↑↑	↑↑↑↑
Häufigkeit bei Patienten mit HLP	<1%	10%	40%	<1%	45%	5%

Unterfraktionen der LDL

Mit der Ultrazentrifugation können VLDL, LDL und HDL auch in Unterfraktionen aufgetrennt werden. Weitere Methoden zur Auftrennung der LDL sind die Gelfiltration und die Gradienten-Elektrophorese. Tatsächlich gehen bestimmte Fettstoffwechselstörungen mit charakteristischen Verteilungsmustern von Subfraktionen einher und es gibt Indizien dafür, dass LDL-Subfraktionen oder die Zusammensetzung der LDL prognostisch aussagefähig sind, und zwar unabhängig vom LDL-C.

Eine Anreicherung der LDL mit TG (**Abb. 5**) zeigt ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko an [57, 58]. Sowohl die Konzentration großer, leichter LDL (es handelt sich vermutlich um Remnants der TG-reichen Lipoproteine) wie auch kleiner, dichter LDL sind atherogener als die LDL in der Mitte des Größen- und Dichtespektrums [80].

Eine interessante Kenngröße ist der Quotient aus dem mit LDL assoziierten Apo B (LDL-Apo B) zu LDL-C. Er lässt sich approximativ in Analogie zur Friedwald-Formel aus TG und Apo B errechnen [81]. Ein hohes Verhältnis zwischen LDL-Apo B und LDL-C geht mit einem Überwiegen der dichten LDL und – unabhängig von der Konzentration des LDL-C – auch mit der Sterblichkeit an Herz-Kreislauf-Erkrankungen einher (**Abb. 5**) [82].

Eine breite Anwendung dieser Erkenntnisse kann aber erst dann erfolgen, wenn offene Fragen der Standardisierung und der klinischen Bewertung gelöst sind.

NMR-Spektroskopie

Ein vor allem in den Vereinigten Staaten propagierter Ansatz zur Messung von Lipoproteinen ist die NMR-Spektroskopie des Plasmas. Die Methode soll Anzahlen und Größen von Lipoproteinpartikeln anstelle ihres Cholesterin- oder ihres Triglyzeridgehalts ermitteln [83]. Die Messung beruht auf einer komplexen Auswertung der Amplituden der Lipidmethylgruppen im NMR-Spektrum des Plasmas. Die Richtigkeit zweier NMR-Methoden war bezogen auf die β -Quantifizierung als Referenzmethode [16] für TG, Gesamtcholesterin und LDL-C annehmbar, wohingegen sich schon beim HDL-C deutliche Unterschiede zwischen den beiden NMR-Methoden zeigten [19]. Die lange gehegte Hoffnung auf eine einfache und schnelle Quantifizierung von LDL-Unterfraktionen mit NMR-Spektroskopie hat sich nach der Erfahrung der Autoren – Stand heute – nicht erfüllt, so dass aktuell der klinische Mehrwert der NMR-Spektroskopie gegenüber konventionellen Methoden fraglich ist.

Apolipoproteine

Den höchsten klinischen Stellenwert hat die Bestimmung des Apo B. Ein erhöhtes Verhältnis von Apo E zu Apo B ist ein sehr zuverlässiger Marker für eine Typ III-HLP [84]. Es gibt Hinweise, dass das Verhältnis von Apo A1 (Hauptprotein der HDL) zu Apo B (Hauptprotein der LDL) bedeutsam sein könnte [85, 86]. Die Bestimmung von Apo C2 (Kofaktor der Lipoprotein-Lipase, LPL) ist indiziert zur Bestätigung eines angeborenen Mangels [87], könnte aber auch perspektivisch interessant für die Risikostratifizierung werden [89].

Tab. 9 Punkteschema für die klinische Diagnostik der FH (Dutch Lipid Clinics Network Score), nach Daten aus [91]

Kriterium	Punkte
Familienanamnese	
Verwandter ersten Grades mit frühzeitigem kardiovaskulären Ereignis oder LDL-C >95. Perzentile	1
Verwandter ersten Grades mit Xanthomen oder Arcus lipoides oder Kinder unter 18 Jahren mit LDL-C >95. Perzentile	2
Anamnese	
frühzeitige KHK	2
frühzeitige zerebrovaskuläre Erkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit	1
Körperliche Untersuchung	
Sehnenxanthome	6
Arcus lipoides (<45 Jahre)	4
LDL-C	
>328mg/dl (8,5mmol/l)	8
250–328mg/dl (6,5–8,5mmol/l)	5
193–259mg/dl (5,0–6,0mmol/l)	3
155–193mg/dl (4,0–6,0mmol/l)	1
Genetik	
Mutationsnachweis	8

Für die Berechnung des Scores werden die maximalen Punktzahlen aus den Kategorien Familienanamnese, Anamnese, körperliche Untersuchung, LDL-C und Genetik zusammengezählt. 8 und mehr Punkte: Diagnose sehr wahrscheinlich; 6 und 7 Punkte: Diagnose wahrscheinlich; 3 bis 5 Punkte: Diagnose möglich.

Enzyme des Lipoprotein-Stoffwechsels

Die Bestimmung der Lipaseaktivitäten nach Heparin-Injektion wird heute wegen des hohen klinischen und labor-technischen Aufwands kaum mehr durchgeführt. Vielmehr bevorzugen wir bei Verdacht auf primäre HTG die direkte Sequenzierung der Kandidatengene (**Tab. 4**). Gleiches gilt für die Bestimmung der LCAT bei Verdacht auf Mangel.

Genetische Untersuchungen

Die Bedeutung der genetischen Differenzierung von Fettstoffwechselstörungen hat in den letzten Jahren zugenommen. Sie hilft grundsätzlich bei der Entscheidung zwischen primären (also angeborenen) und sekundären Fettstoffwechselstörungen. Viele Diagnosen können nur durch den Nachweis des zugehörigen Gendefekts zweifelsfrei gestellt werden (**Tab. 4**). Daneben untermauern genetische Befunde die Dringlichkeit der Behandlung von Fettstoffwechselstörungen. In den letzten Jahren hat sich auch gezeigt, dass viele Fettstoffwechselstörungen erst durch die Kombination einer genetischen Prädisposition mit nachteiligen Lebensstil und nicht genetischen Faktoren zur Aus-

Tab. 10 Diagnostisches Scoring bei Verdacht auf monogene HTG (sog. „FCS“-Score) [61]

Faktoren	Score
Drei konsekutive Nüchtern-TG-Werte >885mg/dl (>10mmol/l)	+5
Nüchtern-TG-Wert >1,750mg/dl (>20mmol/l) mind. 1-mal	+1
Vorangegangene TG-Werte <175mg/dl (<2mmol/l)	-5
Keine sekundären Faktoren (außer Schwangerschaft und Ethinylestradiol)	+2
Pankreatitis in Eigenanamnese	+1
Nicht erklärbare, rezidivierende abdominale Schmerzen	+1
Kein Hinweis auf familiäre kombinierte Hyperlipidämie	+1
Kein Ansprechen (TG-Senkung <20%) auf lipidsenkende Therapie	+1
Beginn der Symptomatik im Alter von	
<40 Jahren	+1
<20 Jahren	+2
<10 Jahren	+3

Score: ≥10: monogene HTG sehr wahrscheinlich
 ≤9: monogene HTG unwahrscheinlich ≤8: monogene HTG sehr unwahrscheinlich

prägung kommen. Man spricht in solchen Fällen eher von polygenen Störungen (viele Varianten mit niedriger Penetranz und/oder Expressivität) im Gegensatz zu monogenen (eine oder 2 Varianten genügen). Es gibt wenigstens 100 Gene, die mit Veränderungen im Lipidstoffwechsel assoziiert sind, wobei manche Varianten eher hohe LDL, andere eher hohe TG und wieder andere niedrige Lipoprotein-Konzentrationen verursachen [4, 5]. Da nicht selten Defektvarianten in verschiedenen Genen in Kombination die Ausprägung des klinischen Phänotyps bestimmen, genetische Polymorphismen die Effekte schwerwiegender Mutationen modulieren und andererseits Mutationen an denselben Genen unterschiedliche Phänotypen verursachen, wurde die stufenweise Analyse von Kandidatengenen zugunsten einer simultanen Untersuchung ganzer Gruppen von Genen (sog. Panels) verlassen. Man bedient sich hierfür ohne wesentliche Mehrkosten der Sequenzierungsmethoden der zweiten Generation (next generation sequencing). Solche Panels können auch genetische Prädispositionen für Statin-Unverträglichkeit und wichtige Differenzialdiagnosen wie die Lipodystrophien einschließen. Die Genetik von Fettstoffwechselstörungen wird an anderer Stelle dieser Artikelreihe eingehend behandelt [4, 5].

Merke

Genetische Untersuchungen dienen der Abklärung und Differenzierung der primären HLP (Tab. 4). Es gibt wenigstens 100 Gene, die mit Veränderungen im Lipidstoffwechsel assoziiert sind, wobei manche Varianten eher hohe LDL, andere eher hohe TG, und wieder andere niedri-

ge Lipoprotein-Konzentrationen verursachen. Die Diagnostik erfolgt heute mit Sequenzierungsmethoden der zweiten Generation (next generation sequencing). Sie erlaubt die simultane Analyse mehrerer Gene, die anhand des klinischen Phänotyps zusammengestellt werden.

Einflussgrößen und Störfaktoren in der Lipoproteindiagnostik

Patientenvorbereitung

Intraindividuell schwanken die Ergebnisse der Cholesterinmessung um etwa ± 12 % (biologische und analytische Variabilität). Die intraindividuelle Variabilität der TG ist mit bis zu ± 50 % deutlich höher. Die Variabilität für das LDL-C beträgt zwischen ±4 und ± 12 %. Die Diagnose einer Hyper- bzw. Dyslipoproteinämie sollte daher durch eine Wiederholungsbestimmung im Abstand von etwa 4 Wochen bestätigt werden. Die Nahrungsaufnahme beeinflusst die Konzentrationen des Gesamtcholesterins und des LDL-C kaum. Cholesterin und LDL-C dürfen daher auch in postprandialen Proben interpretiert werden (wenn sie methodisch einwandfrei gemessen sind). TG steigen postprandial an. Optimal ist, wenn das Körpergewicht der Patienten 2–3 Wochen vor der Blutentnahme konstant war und keine wesentlichen Veränderungen der Diät vorgenommen wurden.

In der Schwangerschaft kommt es physiologischerweise zu einer ausgeprägten HLP. Konsumierende Erkrankungen senken das Gesamtcholesterin und LDL-C. Auch akute Erkrankungen (zum Beispiel Myokardinfarkt, Operationen, Verletzungen, Infektionen) beeinflussen die Lipoprotein-Konzentrationen. Von praktischer Bedeutung ist insbesondere der Verlauf des LDL-C beim akuten Koronarsyndrom (Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris). Gesamtcholesterin und LDL-C können noch innerhalb von 8 Stunden nach einem Myokardinfarkt interpretiert werden. Danach kommt es als Folge der Akutphase-Reaktion zum Abfall des LDL-C (um bis zu 30 %) und des HDL-C. Eine aussagefähige Lipoprotein-Diagnostik ist daher frühestens 8–12 Wochen nach einem Myokardinfarkt durchführbar. Es stellt sich allerdings die Frage, ob mit einer lipidsenkenden Behandlung so lange zugewartet werden sollte. Bei etwa der Hälfte aller Patienten mit koronarer Herzkrankheit ist das akute Koronarsyndrom Erstmanifestation der Erkrankung. Oft sind Lipid- und Lipoproteinwerte aus der Zeit vor dem Ereignis nicht bekannt. Wird deren Bestimmung innerhalb der ersten Stunden nach dem Ereignis versäumt, kann eine lipidsenkende Behandlung daher vielmehr auch ohne Kenntnis der Ausgangswerte begonnen werden.

Präanalytik

Wird venöses Blut beim stehenden oder sitzenden Patienten entnommen, so sind die Lipoprotein-Konzentrationen um 12 bzw. 6 % höher als beim liegenden Patienten. In der Praxis hat es sich bewährt, die Blutentnahme vorzunehmen, nachdem der Patient 10–15 Minuten gesessen hat. Wird bei der Blutentnahme zu lange gestaut, führt dies zu einer Erhöhung der Lipoprotein-Konzentrationen um bis zu 10 % Lipid- und Lipoproteinwerte im Plasma sind 5 % niedriger als im Serum. Soll Plasma für die Lipidanalytik verwendet werden, so sind

Heparin oder EDTA als Antikoagulans zu empfehlen. Man sollte immer einheitlich verfahren, also entweder immer Serum oder immer Plasma.

Nüchtern oder nicht nüchtern?

Aktuelle Studien belegen eine nur geringfügige, klinisch nicht signifikante Auswirkung der Nahrungsaufnahme auf das Lipidprofil und somit die Feststellung eines kardiovaskulären Risikos. Experten der EAS (European Atherosclerosis Society) und der EFLM (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) vertreten daher in einem Konsensuspapier die Auffassung, Patienten müssten bei einer routinemäßigen Lipidmessung nicht mehr nüchtern erscheinen. Das verbessere die Compliance der Patienten und beschleunige die Entscheidungsfindung. Darüber hinaus sei die Belastung aller Beteiligten reduziert, denn Patienten müssten grundsätzlich nur einmal erscheinen. Cholesterin und LDL-C werden durch übliche Nahrungsaufnahme kaum, HDL-C nicht beeinflusst. Die TG steigen nur um etwa 25 mg/dl (0,28 mmol/l) an [89].

Dies bedeutet jedoch nicht die vollständige Abkehr von der Nüchtern-Messung, sondern vielmehr eine sinnvolle Verzahnung beider Varianten. Eine nüchterne Blutabnahme ist vor allem in folgenden Situationen ratsam:

- Diagnose einer genetisch bedingten Dyslipidämie,
- TG > 440 mg/dl (5 mmol/l) bei Nicht-Nüchtern-Blutabnahme,
- geplanter Therapiebeginn mit Medikamenten wie Steroiden, Östrogenen oder Retinsäure,
- Verlaufskontrolle einer HTG-induzierten Pankreatitis,
- bekannte HTG mit anschließender Überweisung in eine Lipidklinik,
- falls weitere Bluttests nötig sind, die nüchtern erfolgen müssen.

Auch weiterhin sind sehr fettthaltige Mahlzeiten und eine übertriebene Flüssigkeitsaufnahme vor der Messung zu vermeiden, da sie zu Verfälschungen führen.

Merke

Die Nahrungsaufnahme beeinflusst die Konzentrationen des Gesamtcholesterins und des LDL-C kaum. TG steigen postprandial um rund 25 mg/dl an (0,28 mmol/l).

Schwangerschaft führt zu einer ausgeprägten HLP. Konsumierende Erkrankungen senken das Gesamt- und LDL-C. In der Akutphase (auch nach Myokardinfarkt) sinken LDL-C und HDL-C. Blutentnahme nachdem der Patient 10–15 Minuten gegessen hat, langes Stauen vermeiden. Immer einheitlich verfahren, also entweder immer Serum oder immer Plasma. Patienten müssten bei einer routinemäßigen Lipidmessung nicht unbedingt nüchtern erscheinen. Blutentnahme nüchtern empfohlen bei: Verdacht auf genetische Dyslipidämie, bei TG > 440 mg/dl (5 mmol/l) in postprandialen Proben.

Differenzialdiagnostisches Vorgehen in der Praxis

Die Risikoeinschätzung beruht auf den Ergebnissen der Basisdiagnostik und auf klinischen Kriterien wie dem Vorliegen atherosklerosebedingter Gefäßerkrankungen, Diabetes mellitus, chronischer Nierenerkrankung oder sehr hohem LDL-C (> 190 mg/dl, 4,9 mmol/l) und/oder FH (Tab. 1). Sind solche Kriterien nicht erfüllt, soll die Abschätzung des Risikos mit dem europäischen SCORE-Algorithmus erfolgen [90], in den noch Informationen über Alter, Geschlecht, Rauchen und Blutdruck eingehen. In den in der Infobox 3 genannten Fällen sollte neben der Basisdiagnostik auch Lp(a) angefordert werden. Die Risikoeinschätzung führt zur Festlegung eines individuellen Therapieziels für LDL-C.

Bei ausgeprägter HLP (LDL-C über 190 mg/dl oder 4,9 mmol/l und/oder TG über 400 mg/dl oder 4,5 mmol/l) sind weitere differenzialdiagnostische Überlegungen angebracht (Abb. 6).

Zunächst sollte nach Ursachen einer sekundären HLP (Tab. 2, 3) gesucht und diese behandelt werden. Persistiert die HLP, ist an eine primäre HLP zu denken (Tab. 4). Hierbei gestaltet sich die Abklärung der HTG etwas komplexer als die Abklärung einer Erhöhung der LDL. Bei hohen TG empfiehlt sich die Anforderung einer Lipoprotein-Elektrophorese, die zum Verdacht auf eine Typ III-HLP führen kann. Genetische Diagnostik bei Verdacht auf eine primäre HLP sollte gezielt dann angefordert werden, nachdem die Wahrscheinlichkeit für einen positiven Befund anhand klinischer Algorithmen/Kriterien abgeschätzt wurde (Dutch Lipid Clinics Network Score, Tab. 9 [91]; „FCS“-Score, Tab. 10 [61]).

KERNAUSSAGEN

- Basisuntersuchungen auf Fettstoffwechselstörungen sind Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C und TG.
- Die Basisuntersuchungen dienen der Abschätzung des kardiovaskulären Risikos, der Diagnose spezifischer, oft primärer Hyperlipoproteinämien, der Etablierung der Indikation für nicht medikamentöse und/oder medikamentöse lipidsenkende Maßnahmen und der Bestimmung der Wirkung solcher Maßnahmen.
- Zentrale therapeutische Zielgröße ist das LDL-C, dessen Konzentration in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Risiko bestimmte Schwellenwerte nicht überschreiten soll.
- Als primäre Hyperlipoproteinämien bezeichnet man solche mit bekannter oder noch nicht bekannter genetischer Ursache. Sie gehen mit ausgeprägten Veränderungen der Lipoprotein-Konzentrationen, oft schon im Kindes- oder frühen Erwachsenenalter, einher. Die Diagnose wird durch genetische Untersuchungen gestellt.
- Häufiger als primäre sind sekundäre Hyperlipoproteinämien, oft als Folge von Adipositas, Alkoholkonsum, Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen und der Einnahme von Medikamenten. Zum Nachweis sekundärer HLP sind Glukose, HbA1c, TSH, Transaminasen, Kreatinin, Harnstoff, Eiweiß und Eiweiß im Urin sinnvoll. Sekundäre Hyperlipoproteinämien können durch die Behandlung der Grunderkrankung oder Vermeidung der Auslöser (teilweise) gebessert werden.
- Wesentliche ergänzende Laboruntersuchungen sind Messung des Apo B, des Lp (a), die Errechnung des non-HDL-C und die Lipoprotein-Elektrophorese.
- Apo B und non-HDL-C sind sekundäre therapeutische Zielgrößen. Sie reflektieren die Summe der Konzentrationen atherogener Lipoproteine im Plasma. Non-HDL-C wird aus den Ergebnissen der Basisuntersuchungen errechnet. Die Bestimmung des Apo B ist auch postprandial möglich und gut standardisiert. Indikationen für die zusätzliche Bestimmung von Apo B sind HTG, Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom oder sehr niedrige Konzentrationen des LDL-C.
- Die Messung des Lp (a) ist indiziert bei moderatem und hohem Risiko für Gefäßerkrankungen, Progression von Atherosklerose bei „gut eingestelltem“ LDL-C, familiärer Häufung von Atherosklerose oder hohem Lp (a), Hinweisen auf hohes Lp(a) in der Lipoprotein-Elektrophorese, Aortenstenose und bei Patienten, bei denen Statine schlecht wirken.
- Die Lipoprotein-Elektrophorese mit enzymatischer Anfärbung des Cholesterins liefert wenigstens 4 Fraktionen: Chylomikronen (bleiben an der Auftragsstelle hängen), β -Lipoproteine (LDL), prä- β -Lipoproteine (VLDL) und α -Lipoproteine (HDL). Mit speziellen Gelen lässt sich auch Lp (a) darstellen. Die Lipoprotein-Elektrophorese erlaubt die „störungsfreie“ Bestimmung des LDL-C bei hohen TG und ist beim Ausschluss einer Typ III-HLP (breite β -Bande) hilfreich.

Auch erschienen in: Dtsch Med Wochenschr 2023; 148: e120-e146, DOI: 10.1055/a-1516-2511

Interessenkonflikt

W. M. ist leitender Angestellter der SYNLAB Holding Deutschland GmbH. Er hat Forschungsunterstützung und Honorare erhalten von AMGEN GmbH, Sanofi, Amryt Pharmaceuticals, Abbott Diagnostics und von Akzea Therapeutics. Er hat Honorare erhalten von Novartis Pharma GmbH, Vifor Pharma und Daiichi-Sankyo.

Autorinnen/Autoren

Univ.-Prof. Dr. med. Winfried März

ist am Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik der Medizinischen Universität Graz (A) und Arbeitsgruppenleiter an der Medizinischen Klinik V der Universitätsmedizin Mannheim. Er ist auch Leiter der SYNLAB-Akademie für ärztliche Fortbildung.

Assoz. Prof. Dr. rer. nat. Hubert Scharnagl

ist Biochemiker und Leiter der Forschungsgruppe Lipoproteine am Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik der Medizinischen Universität Graz.

Dr. rer. nat. Marcus Kleber

fokussiert sich in seiner wissenschaftlichen Arbeit an der medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg auf genetische und biochemische Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. Seit 2020 beschäftigt er sich mit der genetischen Diagnostik u.a. von Fettstoffwechselstörungen am SYNLAB MVZ für Humangenetik Mannheim.

Literatur

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227–3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
3. Blanke P. The distribution of lipoprotein concentrations in Germany. in preparation 2023.
4. März W, Beil FU, Dieplinger H. Genetic diseases of lipid metabolism – Focus familial hypercholesterolemia. *Dtsch Med Wochenschr* 2022; 147: e50–e61. doi:10.1055/a-1516-2541
5. März W, Grammer TB, Delgado G et al. Congenital disorders of lipoprotein metabolism. *Herz* 2017; 42: 449–458. doi:10.1007/s00059-017-4578-x
6. Katzmann JL, Lehmann M, Tunnemann-Tarr A et al. Cutaneous manifestations in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2021; 333: 116–123. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.07.007
7. Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C et al. Quantifying atherogenic lipoproteins: Current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol. A consensus statement from EAS and EFLM. *Clin Chem* 2018; 64: 1006–1033. doi:10.1373/clinchem.2018.287037
8. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Gesundheitsvorsorge: Der Check-up für Erwachsene. Im Internet (Stand: 04.09.2023): www.kbv.de/html/3500.php
9. Fath F, Bengeser A, Barresi M et al. FH ALERT: Efficacy of a novel approach to identify patients with familial hypercholesterolemia. *Sci Rep* 2021; 11: 20421. doi:10.1038/s41598-021-99961-y
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kinderuntersuchungsheft. Im Internet (Stand: 04.09.2023): www.g-ba.de/downloads/17-98-4160/2023-05-12_G-BA_Kinderuntersuchungs_heft_WEB_WZ_PW.pdf
11. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics* 2011; 128 (Suppl. 5): S213–S256. doi:10.1542/peds.2009-2107C
12. Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD et al. Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology* 2011; 5: S30–S37. doi:10.1016/j.jacl.2011.03.453
13. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM et al. 20-Year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2019; 381: 1547–1556. doi:10.1056/NEJMoa1816454
14. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38: 2459–2472. doi:10.1093/eurheartj/ehx144
15. Klose G, Laufs U, März W et al. Familial hypercholesterolemia: Developments in diagnosis and treatment. *Deutsches Ärzteblatt international* 2014; 111: 523–529. doi:10.3238/arztebl.2014.0523
16. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. National Institutes of Health. Manual of laboratory operations: lipid and lipoprotein analysis (revised). US Government Printing Office, Washington, DC Report No: (NIH) 75-67815. 1982
17. Nauck M, Winkler K, März W et al. Quantitative determination of high-, low-, and very-low-density lipoproteins and lipoprotein(a) by agarose gel electrophoresis and enzymatic cholesterol staining. *Clin Chem* 1995; 41: 1761–1767
18. Nauck M, Winkler K, Wittmann C et al. Direct determination of lipoprotein(a) cholesterol by ultracentrifugation and agarose gel electrophoresis with enzymatic staining for cholesterol. *Clin Chem* 1995; 41: 731–738

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. et scient. med. Günther Silbernagel

ist Facharzt für Innere Medizin und Angiologie und Atherosklerose-Forscher.

Prof. Dr. med. Matthias Nauck

ist Facharzt für Laboratoriumsmedizin und Direktor des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin an den medizinischen Versorgungszentren der Universitätsmedizin Greifswald.

Prof. Dr. med. Dirk Müller Wieland

ist Endokrinologe und Diabetologe. Klinisch-wissenschaftlicher Schwerpunkt: Störungen des Fettstoffwechsels und erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Diabetes mellitus. Seit 2016 an der Medizinischen Klinik des UK der RWTH Aachen.

Prof. Dr. med. Arnold von Eckardstein

ist Facharzt für Labormedizin. Seit 2001 Ordentlicher Professor für Klinische Chemie an der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich und Direktor des Instituts für Klinische Chemie des Universitätsospitals Zürich.

Korrespondenzadresse

Univ. Prof. Dr. med. Winfried März

SYNLAB Akademie

P5,7

68167 Mannheim

Tel.: +49/6 21/43 17 94 32

winfried.maerz@synlab.com

19. Rief M, Raggam R, Rief P et al. Comparison of two nuclear magnetic resonance spectroscopy methods for the measurement of lipoprotein particle concentrations. *Biomedicines* 2022; 10. doi:10.3390/biomedicines10071766
20. Siekmeier R, März W, Groß W. Precipitation of low density lipoproteins with sulfated polyanions: Three methods compared. *Clin Chem* 1988; 177: 221–230
21. Siekmeier R, März W, Groß W. Insufficient accuracy and specificity of polyanion precipitation methods for the quantitation of low density lipoproteins. *Clin Chem* 1990; 36: 2109–2113
22. Nauck M, Warnick GR, Rifai N. Methods for measurement of LDL-cholesterol: a critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation. *Clin Chem* 2002; 48: 236–254
23. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499–502
24. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB et al. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 732–739. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.079
25. Sampson M, Ling C, Sun Q et al. A new equation for calculation of low-density lipoprotein cholesterol in patients with normolipidemia and/or hypertriglyceridemia. *JAMA Cardiol* 2020; 5: 540–548. doi:10.1001/jamacardio.2020.0013
26. Wadstrom BN, Pedersen KM, Wulff AB et al. Elevated remnant cholesterol, plasma triglycerides, and cardiovascular and non-cardiovascular mortality. *Eur Heart J* 2023; 44: 1432–1445. doi:10.1093/eurheartj/ehac822
27. Scharnagl H, Kleber ME, März W. Letter by Scharnagl et al regarding article, „Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation“. *Circulation* 2014; 129: e654. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006433
28. Bundesärztekammer. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. 2023. <https://www.rfb.bio/pdf/Rili-BAEK-05-2023.pdf>
29. MacDonald R. Quality assessment of quantitative analytical results in laboratory medicine by root mean square of measurement deviation. *J Lab Med* 2006; 30 (3): 111–117
30. Scharnagl H, Nauck M, Wieland H et al. The Friedewald formula underestimates LDL cholesterol at low concentrations. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 426–431. doi:10.1515/CCLM.2001.068
31. Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I et al. Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures. *Clin Chem* 2010; 56: 977–986. doi:10.1373/clinchem.2009.142810
32. Miida T, Nishimura K, Okamura T et al. Validation of homogeneous assays for HDL-cholesterol using fresh samples from healthy and diseased subjects. *Atherosclerosis* 2014; 233: 253–259. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.033
33. Vesper HW, Wilson PW, Rifai N. A message from the laboratory community to the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel IV. *Clin Chem* 2012; 58: 523–527. doi:10.1373/clinchem.2011.178202
34. Langlois MR, Descamps OS, van der Laarse A et al. Clinical impact of direct HDLc and LDLc method bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM Collaborative Project Group. *Atherosclerosis* 2014; 233: 83–90. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.016
35. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302: 1993–2000. doi:10.1001/jama.2009.1619
36. von Eckardstein A, Nordestgaard BG, Remaley AT et al. High-density lipoprotein revisited: biological functions and clinical relevance. *Eur Heart J* 2022. doi:10.1093/eurheartj/ehac605
37. von Eckardstein A, März W, Laufs U. HDL – quo vadis? *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2023. doi:10.1055/a-15162731
38. van der Steeg WA, Holme I, Boekholdt SM et al. High-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein particle size, and apolipoprotein A-I: significance for cardiovascular risk: the IDEAL and EPIC-Norfolk studies. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 634–642. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.060
39. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Heart J* 2017; 38: 2478–2486. doi:10.1093/eurheartj/ehx163
40. Zewinger S, Speer T, Kleber ME et al. HDL cholesterol is not associated with lower mortality in patients with kidney dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2014; 25: 1073–1082. doi:10.1681/ASN.2013050482
41. Zewinger S, Drechsler C, Kleber ME et al. Serum amyloid A: high-density lipoproteins interaction and cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2015; 36: 3007–3016. doi:10.1093/eurheartj/ehv352
42. Zewinger S, Kleber ME, Rohrer L et al. Symmetric dimethylarginine, high-density lipoproteins and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2017; 38: 1597–1607. doi:10.1093/eurheartj/ehx118
43. März W, Kleber ME, Scharnagl H et al. HDL cholesterol: reappraisal of its clinical relevance. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society* 2017; 106 (9): 663–675. doi:10.1007/s00392-017-1106-1
44. März W, Kleber ME, Scharnagl H et al. [Clinical importance of HDL cholesterol]. *Herz* 2017; 42: 58–66. doi:10.1007/s00059016-4499-0
45. Ritsch A, Scharnagl H, März W. HDL cholesterol efflux capacity and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1870–1871. doi:10.1056/NEJMc1503139#SA3
46. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M et al. Effects of Torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109–2122. doi:10.1056/NEJMoa0706628
47. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M et al. Effects of Dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367: 2089–2099. doi:10.1056/NEJMoa1206797
48. Group HTRC, Bowman L, Hopewell JC et al. Effects of Anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1217–1227. doi:10.1056/NEJMoa1706444
49. März W, Blanke P, Gouni-Berthold I et al. Schwere Hypertriglyceridämien – Konsensus zur Klassifikation, Diagnostik und Behandlung. in Vorbereitung 2023.
50. Mikhailidis DP, Elisaf M, Rizzo M et al. „European panel on low density lipoprotein (LDL) subclasses“: a statement on the pathophysiology, atherogenicity and clinical significance of LDL subclasses. *Current Vascular Pharmacology* 2011; 9: 533–571. doi:10.2174/157016111796642661

51. Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010; 375: 1634–1639. doi:10.1016/S0140-6736(10)60545-4
52. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 427–436. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.1026
53. Crosby J, Peloso GM, Auer PL et al. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease. *N Engl J Med* 2014; 371: 22–31. doi:10.1056/NEJMoa1307095
54. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG et al. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2014; 371: 32–41. doi:10.1056/NEJMoa1308027
55. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014; 384: 626–635. doi:10.1016/S0140-6736(14)61177-6
56. Merkel M, Muller-Wieland D, Laufs U et al. Triglycerides – assessment as risk factor and therapeutic goals. *Dtsch Med Wochenschr* 2022; 147: 1286–1295. doi:10.1055/a-1516-2661
57. März W, Scharnagl H, Winkler K et al. Low-density lipoprotein triglycerides associated with low-grade systemic inflammation, adhesion molecules, and angiographic coronary artery disease: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study. *Circulation* 2004; 110: 3068–3074. doi:10.1161/01.CIR.0000146898.06923.80
58. Silbernagel G, Scharnagl H, Kleber ME et al. LDL triglycerides, hepatic lipase activity, and coronary artery disease: An epidemiologic and Mendelian randomization study. *Atherosclerosis* 2019; 282: 37–44. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.024
59. Balling M, Afzal S, Davey Smith G et al. Elevated LDL triglycerides and atherosclerotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81: 136–152. doi:10.1016/j.jacc.2022.10.019
60. Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat transport in lipoproteins – an integrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl J Med* 1967; 276: 34–44, 94–103, 148–156, 215–225, 273–281
61. Moulin P, Dufour R, Averna M et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an “FCS score”. *Atherosclerosis* 2018; 275: 265–272. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.814
62. Bardey F, Rieck L, Spira D et al. Clinical characterization and mutation spectrum of patients with hypertriglyceridemia in a German outpatient clinic. 2023
63. Nauck M, Winkler K, Siekmeier R et al. Pseudo-pseudohypertriglyceridemia: a case of increased free glycerol without evidence for glycerol kinase deficiency. *Clin Chem* 1995; 41: 619–620
64. Kostner KM, März W, Kostner GM. When should we measure lipoprotein (a)? *Eur Heart J* 2013; 34: 3268–3276. doi:10.1093/eurheartj/ehf053
65. Reuser A, Koenig W, Laufs U. Lp(a) and its role in cardiovascular diseases. *Dtsch Med Wochenschr* 2022; 147: 1564–1570. doi:10.1055/a-1516-2701
66. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: A European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J* 2022; 43: 3925–3946. doi:10.1093/eurheartj/ehac361
67. Schatz U, Fischer S, Muller G et al. Cardiovascular risk factors in patients with premature cardiovascular events attending the University of Dresden Lipid Clinic. *Atherosclerosis Supplements* 2019; 40: 94–99. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.044
68. Yeang C, Witztum JL, Tsimikas S. Novel method for quantification of lipoprotein(a)-cholesterol: implications for improving accuracy of LDL-C measurements. *J Lipid Res* 2021; 62: 100053. doi:10.1016/j.jlr.2021.100053
69. Nordestgaard BG, Langlois MR, Langsted A et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: Consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Atherosclerosis* 2020; 294: 46–61. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.005
70. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J* 2016; 37: 1944–1958. doi:10.1093/eurheartj/ehw152
71. Scharnagl H, Stojakovic T, Dieplinger B et al. Comparison of lipoprotein (a) serum concentrations measured by six commercially available immunoassays. *Atherosclerosis* 2019; 289:206–213. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.015
72. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung. Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung, in der Fassung vom 17. Januar 2006, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 Nr. 48 (S. 1 523), in Kraft getreten am 1. April 2006, zuletzt geändert am 19. Februar 2015, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 15.05.2015 B7), in Kraft getreten am 16. Mai 2015.
73. Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. Vergleich quantitativer Bestimmungsmethoden für Lipoprotein (a) (Oktober 2015). Im Internet (Stand: 04.09.2023): www.dachpraevention.eu/wissenschaftlicher-beitrag/vergleich-quantitativer-bestimmungsmethoden-fuer-lipoprotein-a/
74. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016; 253: 281–344. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018
75. Cegla J, Neely RDG, France M et al. Heart UK consensus statement on Lipoprotein(a): A call to action. *Atherosclerosis* 2019; 291: 62–70. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.011
76. Albers JJ, Slee A, O'Brien KD et al. Relationship of apolipoproteins A-1 and B, and lipoprotein(a) to cardiovascular outcomes: the AIM-HIGH trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes). *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1575–1579. doi:10.1016/j.jacc.2013.06.051
77. Darling GM, Johns JA, McCloud PI et al. Concurrent use of simvastatin and estrogen–progestin therapy compared with each therapy alone for hypercholesterolemia in postmenopausal women. *Climacteric* 1999; 2: 181–188. doi:10.3109/13697139909038060
78. Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM et al. Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2013; 128: 2113–2120. doi:10.1161/CIRCULATION-NAHA.113.004678

79. Bea AM, Cenarro A, Marco-Bened V et al. Diagnosis of familial dysbetalipoproteinemia based on the lipid abnormalities driven by APOE2 / E2 genotype. *Clin Chem* 2023; 69: 140–148. doi:10.1093/clinchem/hvac213
80. Grammer TB, Kleber ME, März W et al. Low-density lipoprotein particle diameter and mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J* 2015; 36: 31–38. doi:10.1093/eurheartj/ehu055
81. Baca AM, Warnick GR. Estimation of LDL-associated apolipoprotein B from measurements of triglycerides and total apolipoprotein B. *Clin Chem* 2008; 54: 907–910. doi:10.1373/clinchem.2007100941
82. Silbernagel G, Scharnagl H, Saely CH et al. The LDL apolipoprotein B-to-LDL cholesterol ratio: Association with cardiovascular mortality and a biomarker of small, dense LDLs. *Biomedicines* 2022; 10. doi:10.3390/biomedicines10061302
83. Mora S, Otvos JD, Rifai N et al. Lipoprotein particle profiles by nuclear magnetic resonance compared with standard lipids and apolipoproteins in predicting incident cardiovascular disease in women. *Circulation* 2009; 119: 931–939. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816181
84. März W, Feussner G, Siekmeier R et al. The apolipoprotein B to E ratio: A marker for type III hyperlipoproteinemia. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993; 31: 743–747
85. Walldius G, Jungner I, Holme I et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2026–2033
86. Di Angelantonio E, Gao P. Emerging Risk Factors C et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 2012; 307: 2499–2506. doi:10.1001/jama.2012.6571
87. Nauck MS, Nissen H, Hoffmann MM et al. Detection of mutations in the apolipoprotein CII gene by denaturing gradient gel electrophoresis. Identification of the splice site variant apolipoprotein CII-Hamburg in a patient with severe hypertriglyceridemia. *Clin Chem* 1998; 44: 1388–1396
88. Silbernagel G, Chen YQ, Rief M et al. Inverse association between apolipoprotein C-II and cardiovascular mortality: role of lipoprotein lipase activity modulation. *Eur Heart J* 2023; 44: 2335–2345. doi:10.1093/eurheartj/ehad261
89. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S et al. Fasting Is Not Routinely Required for Determination of a Lipid Profile: Clinical and Laboratory Implications Including Flagging at Desirable Concentration Cutpoints-A Joint Consensus Statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem* 2016; 62: 930–946. doi:10.1373/clinchem.2016.258897
90. European Association of Preventive Cardiology. https://www.es-cardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-tool_box/HeartScore
91. Marks D, Thorogood M, Neil HA et al. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2003; 168: 1–14. doi:10.1016/s0021-9150(02)00330-1
92. Hevonoja T, Pentikainen MO, Hyvonen MT et al. Structure of low density lipoprotein (LDL) particles: basis for understanding molecular changes in modified LDL. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1488: 189–210. doi:10.1016/s1388-1981(00)00123-2
93. Baumstark MW, Kreutz W, Berg A et al. Structure of human low-density lipoprotein subfractions, determined by X-ray small-angle scattering. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1037: 48–57