

Genetische Erkrankungen des Lipidstoffwechsels – Schwerpunkt familiäre Hypercholesterinämie

Winfried März¹, Frank-Ulrich Beil², Hans Dieplinger³

¹Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, MedUni Graz und Medizinische Klinik V, Universitätsmedizin Heidelberg, Universität Heidelberg und Synlab Akademie Mannheim

²Universität Hamburg

³Institut für Genetische Epidemiologie, MedUni Innsbruck



Vortrag
und Foliensatz
zum Thema



An angeborene Störungen des Fettstoffwechsels ist zu denken, wenn bei jungen Individuen die Konzentrationen des LDL-C über 190 mg/dl (4,9 mmol/l) und/oder der Triglyzeride über 200 mg/dl (2,3 mmol/l) liegen, eine sekundäre Hyperlipoproteinämie (HLP) ausgeschlossen ist oder sich bei Angehörigen ebenfalls erhöhte Lipidkonzentrationen oder frühzeitige Herzinfarkte finden. Für eine primäre HLP spricht auch das Auftreten von Xanthelasmen, Arcus lipoides, Xanthomen und abdominalen Beschwerden. Diese Übersicht fasst den Stand der Kenntnisse zur Ätiologie und Pathogenese dieser primären HLP zusammen.

ABKÜRZUNGEN

ABCG	ATP binding cassette subfamily G member
ANGPTL3	angiopoietin-like 3 protein
APOB	Apolipoprotein B-100
ARH	autosomal-rezessive Hypercholesterinämie
CETP	Cholesterinester-Transferprotein
DHCR24	24 dehydrocholesterol reductase
DLCN	Dutch Lipid Clinics Network
FH	familiäre Hypercholesterinämie
FKHL	familiäre kombinierte Hyperlipoproteinämie
GCKR	glucokinase regulator
GPIHBP1	glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1
HDL	High-density lipoprotein
heFH	heterozygote FH
HLP	Hyperlipoproteinämie
hoFH	homozygote FH
LCAT	Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase
LDL	Low-density lipoprotein
LDL-C	LDL-Cholesterin
LDLR	LDL-Rezeptor
LIPA	lysosomale saure Lipase
LMF1	lipase maturation factor 1
Lp(a)	Lipoprotein(a)
LPL	Lipoprotein-Lipase
MLXIPL	MLX interacting protein-like
MTP	mikrosomales Triglyzerid-Transferprotein
PCSK9	proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
SAR1B	secretion associated Ras related GTPase 1B
STAP	signal transducing adaptor protein

Einleitung

Die angeborenen Störungen des Lipoprotein-Stoffwechsels (**Abb. 1**), allen voran die autosomal-dominante familiäre Hypercholesterinämie (FH) in heterozygoter und homozygoter Form, haben die ursächliche Beteiligung erhöhter LDL-Cholesterin-Werte (LDL-C-Werte) an der Entstehung der Atherosklerose nachgewiesen [1]. Inzwischen sind mehr als 150 Gen-Orte beschrieben, die mit hohen oder niedrigen Plasma-lipidspiegeln assoziiert sind [2, 3]. In der Praxis wird man sich zunächst in der genetischen Diagnostik auf den Nachweis von Genmutationen beschränken, die zu wesentlichen Veränderungen der Plasmalipide führen (sogenannte monogenetisch bedingte Fettstoffwechsel-Störungen).

Erhebung und Umgang mit genetischen Informationen sind in Deutschland im Gendiagnostikgesetz geregelt. Die genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken haben 3 Kategorien: vorgeburtliche Risikoabklärung sowie diagnostische und prädiktive genetische Untersuchungen (**Tab. 1**).

Die Untersuchung von Indexpatienten auf Vorliegen einer genetisch bedingten Fettstoffwechselstörung ist diagnostisch und kann von jedem approbierten Arzt oder jeder Ärztin ohne weitere Qualifikation veranlasst werden. Die Untersuchung auf Trägerschaft von Anlagen für die spätere Manifestation einer genetischen Erkrankung oder bei Angehörigen, die oft noch symptomlos sind, ist prädiktiv und darf von Fachärzten für Humangenetik oder anderen Ärzten mit zusätzlicher Qualifikation vorgenommen werden.

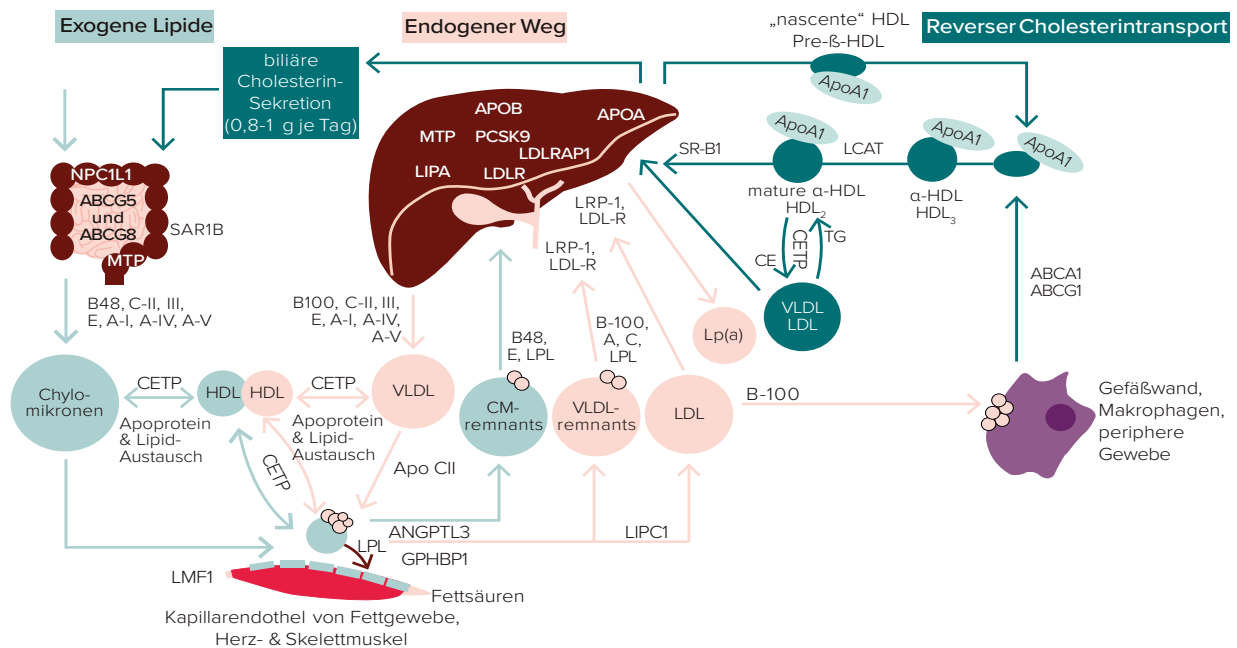


Abb. 1 Überblick über den Stoffwechsel der Lipoproteine, den man grob in 3 große Gruppen einteilt: den exogenen (über die Nahrung aufgenommenen), den endogenen (hauptsächlich in der Leber stattfindenden) Stoffwechsel der Lipide und ihrer Apolipoproteine sowie den sogenannten „reversen Cholesterintransport“, der atherogenes Cholesterin aus der Peripherie wieder in die Leber „zurückholt“. Die in den beiden Organen Leber und Darm angeführten Gene beziehen sich auf die im Text beschriebenen wichtigsten genetischen Erkrankungen, die ursächlich durch Mutationen in diesen Genen verursacht werden.

Tab. 1 Genetische Untersuchungen zu medizinischen Zwecken

	Vorgeburtliche Risikoabklärung	Diagnostische genetische Untersuchung	Prädiktive genetische Untersuchung
Untersuchungsziel	Bestimmung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Erkrankung beim Embryo oder Feten	Diagnose einer bestehenden Erkrankung, Feststellung einer Erkrankungsdisposition	zukünftige genetische Erkrankung, Anlageträgerschaft mit Relevanz für Nachkommen
Arztvorbehalt	Fachärzte für Humangenetik oder Ärzte mit besonderer Zusatzqualifikation	Ärzte	Fachärzte für Humangenetik oder Ärzte mit besonderer Zusatzqualifikation
genetische Beratung	„muss“ durchgeführt werden	„soll“ angeboten werden („muss“ angeboten werden bei Erkrankungen, für die es keine wirksame Therapie gibt)	„muss“ durchgeführt werden

Genetische Untersuchungen dürfen nur nach ausdrücklicher und schriftlicher Einwilligung vorgenommen werden. Bei diagnostischen genetischen Untersuchungen soll dem Patienten eine genetische Beratung angeboten werden. Sie muss angeboten werden, wenn bei einer diagnostischen genetischen Untersuchung eine genetische Erkrankung oder gesundheitliche Störung festgestellt wurde, für die es keine wirksamen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Bei prädiktiven genetischen Untersuchungen und Untersuchungen zur vorgeburtlichen Risikoabklärung muss eine Beratung nicht nur angeboten, sondern im Regelfall durchgeführt werden.

Störungen im Cholesterin-Stoffwechsel

Autosomal-dominante familiäre Hypercholesterinämie

Es wird geschätzt, dass bei etwa jedem 250sten Menschen in Deutschland eine autosomal-dominante FH besteht [4]. FH geht mit einer Erhöhung der LDL-C-Konzentrationen im Blut und meist fortschreitender Atherosklerose einher, auch wenn keine weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren vorliegen. FH ist definiert als eine Störung im Abbau der LDL. Bei 93 % der Betroffenen liegen die verantwortlichen Mutationen im Gen des LDL-Rezeptors (LDLR) [5–7], bei 5 % findet man Mutationen der rezeptorbindenden Domäne des LDL-Apolipoproteins B-100 (APOB) [8, 9] und bei 2 % Gain-of-Function-Mutationen des Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9) [10–15]. PCSK9 ist eine intrazelluläre Protease, die am zellulären Abbau von LDL-Rezeptoren beteiligt ist. Wenn es aufgrund genetischer Veränderungen eine erhöhte

Tab. 2 Genetische Diagnostik bei Verdacht auf angeborene Fettstoffwechsel-Störungen.

Erkrankung	Gene	Häufigkeit
Störungen im Stoffwechsel des Cholesterins und der LDL		
autosomal-dominante familiäre Hypercholesterinämie (FH)	LDLR, APOB, PCSK9, STAP1	1:250
autosomal-rezessive Hypercholesterinämie (ARH)	LDLRAP1	selten
polygene Hypercholesterinämie	12 Polymorphismen in Genen mit Effekt auf LDL-C	etwa 1:150
familiäre kombinierte Hyperlipoproteinämie (FKHL)	ca. 40 Polymorphismen in Genen mit Effekt auf LDL-C und auf Triglyzeride	etwa 1:100
Abetalipoproteinämie	MTP	selten
Hypobetalipoproteinämie, dominant	PCSK9, APOE, ANGPTL3, APOB, NPC1L1	selten
Hypobetalipoproteinämie, rezessiv	SAR1B	selten
familiäre Phytosterolämie	ABCG5, ABCG8, NPC1L1	selten
zerebrotendinöse Xanthomatose	CYP27A	selten
Desmosterolose	DHCR24	selten
Cholesterinester Speicherkrankheit, Wolman'sche Erkrankung	LIPA	selten
erhöhtes Lipoprotein(a) (> 30 mg/dl)	LPA	1:5–1:10
Störungen vorwiegend im Stoffwechsel der Remnants triglyzeridreicher Lipoproteine		
Typ III Hyperlipoproteinämie	APOE, 11 Polymorphismen in Genen mit Effekt auf Triglyzeride	1:2 000
Mangel an hepatischer Lipase	LIPC, 11 Polymorphismen in Genen mit Effekt auf Triglyzeride	selten
Störungen vorwiegend im Stoffwechsel der triglyzeridreichen Lipoproteine		
Familiäre Chylomikronämie	LPL, APOC2, APOA5, LMF1, GPIHBP1	1:1 000 000
Polygene Hypertriglyzeridämie	11 Polymorphismen in Genen mit Effekt auf Triglyzeride	1:50
Lipodystrophien	21 Kandidatengene	selten
Störungen vorwiegend im Stoffwechsel der HDL		
APOA1-Mangel	APOA1	selten
APOA1-assoziierte Amyloidose	APOA1	selten
Tangier disease	ABCA1	selten
LCAT - Mangel	LCAT	selten
CETP - Mangel	CETP	selten
Polygene Hypoalphalipoproteinämie	21 Kandidaten-Gene	selten
Risikoabschätzung, Pharmakokinetik		
genetisches Herzinfarktrisiko	11 Polymorphismen in Risikogenen	
Statin-assoziiertes Muskelsyndrom, Myopathien	14 Kandidaten-Gene	

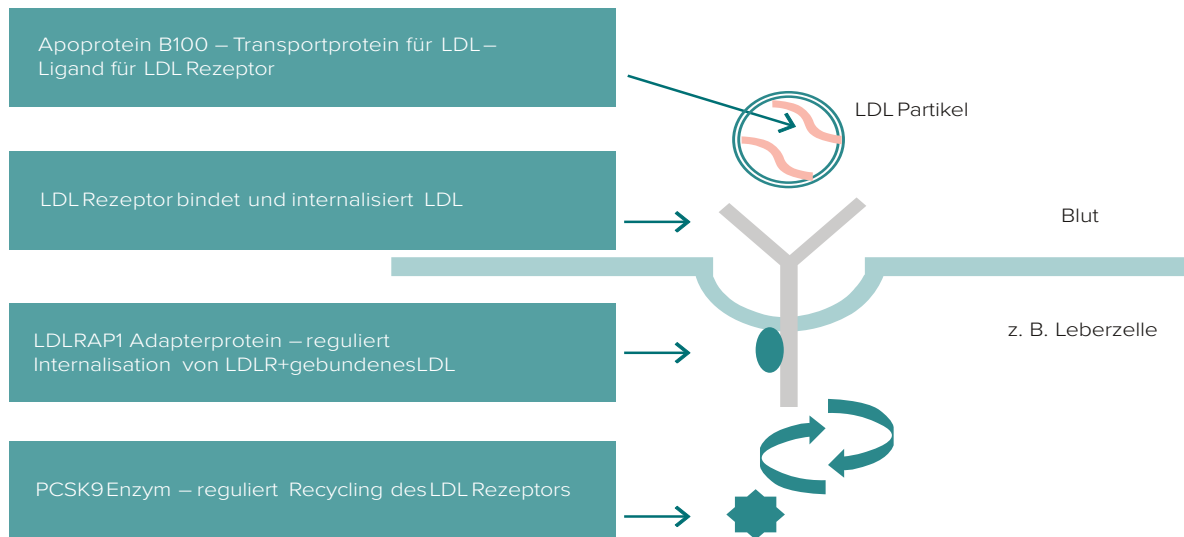


Abb. 2 Familiäre Hypercholesterinämie wird durch zahlreiche Mutationen in 4 Genen im LDL-Rezeptor-Stoffwechselweg verursacht. Es wurden bislang ca. 580 Mutationen im Gen von Apolipoprotein B-100 (APOB), dem Trägerprotein für LDL und gleichzeitig Ligand des LDL-Rezeptors (LDLR), in FH-Patienten gefunden; die Mehrzahl davon in der LDL-Rezeptor-bindenden Domäne, die von Exon 26 kodiert wird. Circa 5000 Mutationen, größtenteils in Exon 4 (Liganden-bindende Domäne), wurden im Gen des LDL-Rezeptors beschrieben, der zirkulierendes LDL bindet, internalisiert und in Lysosomen abbaut. Dafür wurden 2 weitere wichtige funktionelle Gene/Proteine beschrieben, LDLR-AP1 und PCSK9, die die Internalisation bzw. das Recycling des LDL-Rezeptors regulieren. In ersterem sind sehr selten, in zweiterem bislang ca. 355 Mutationen bei FH beschrieben worden [17].

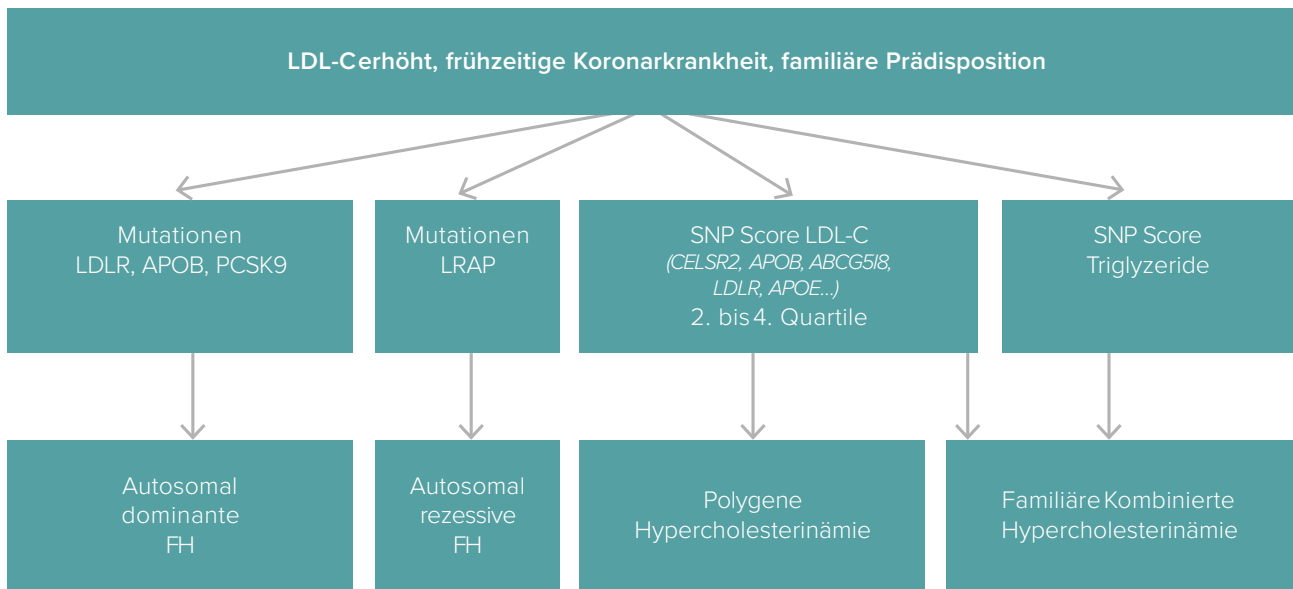


Abb. 3 Systematik genetisch bedingter Erhöhungen des LDL-C. Die autosomal-dominante familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine Störung im Abbau der LDL als Folge von Mutationen in den Genen für LDL-Rezeptor (LDLR), Apolipoprotein B (APOB) und Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9). Die sehr seltene autosomal-rezessive FH ist auf Mutationen im Gen des LDL-Rezeptor-Adapter-Proteins (LRAP) zurückzuführen [22]. Gelingt bei klinischem Verdacht auf FH und nach Ausschluss einer sekundären Erhöhung des LDL-C der Nachweis einer Mutation in diesen Genen nicht, handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine polygene Hypercholesterinämie [13, 14]. Sie kommt durch Zusammentreffen genetischer Polymorphismen mit Einfluss auf das LDL-C zustande. Die familiäre kombinierte Hyperlipoproteinämie (FKHL) ist ebenfalls häufig (1:100) und kommt bei bis zu 10 % der Patienten mit frühem Myokardinfarkt vor. In den betroffenen Familien trifft man unterschiedliche Lipoprotein-Phänotypen an; LDL-C und/oder Triglyzeride sind erhöht. Die FKHL ist polygen vererbt und entsteht durch variable Kombinationen von SNP mit Wirkungen auf Triglyzeride und LDL-C [14]. SNP: single nucleotide polymorphism. CELSR2: Cadherin EGF LAG seven-pass G-type receptor 2. APOB: Apolipoprotein B. ABCG5/8: ATP-binding cassette sub-family G member 5/8. LDLR: low density lipoprotein receptor. APOE: Apolipoprotein E.

Tab. 3 Punkteschema des Dutch Lipid Clinics Network [20, 21] zur klinischen Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer autosomal-dominanten familiären Hypercholesterinämie.

Kriterium	Punkte
Familienanamnese	
Verwandter ersten Grades mit frühzeitigen kardiovaskulären Ereignissen 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-Cholesterin	
> 328 mg/dl (8.5 mmol/l)	8
250 – 328 mg/dl (6.5 – 8.5 mmol/l)	5
193 – 259 mg/dl (5.0 – 6.0 mmol/l)	3
155 – 193 mg/dl (4.0 – 6.0 mmol/l)	1
Genetik	
Mutationsnachweis	8

8 und mehr Punkte: Diagnose sehr wahrscheinlich
 6 und 7 Punkte: Diagnose wahrscheinlich
 3 bis 5 Punkte: Diagnose möglich
 Für die Berechnung des Scores werden die maximalen Punktzahlen aus jeder der Kategorien Familienanamnese, Anamnese, körperliche Untersuchung, LDL-C und Genetik zusammengezählt. Die Berechnung des Scores kann online vorgenommen werden, siehe auch <http://www.fhscore.eu>

Aktivität aufweist (Gain of Function), werden mehr LDL-Rezeptoren als normalerweise abgebaut. Neuerdings werden Mutationen des STAP1 (signal transducing adaptor protein) als Ursache einer FH diskutiert (Tab. 2) [16]. Mittlerweile sind ca. 5000 Mutationen im LDLR-Gen, 580 Mutationen im APOB-Gen sowie 355 Mutationen im Gen für PCSK9 bei FH-Patienten bekannt [17] (Abb. 2).

Zwischen 5 % und 10 % aller Koronarkranken unter 55 Jahren haben eine heterozygote FH (heFH) [18, 19]. Das LDL-C ist mit 190–350 mg/dl (5,2–9,1 mmol/l) ungefähr 2-fach erhöht. Bei Männern mit heFH beträgt das Risiko für eine koronare Herzkrankheit 90 % bis zum 60. Lebensjahr, bei Frauen 40 %. Das entspricht einer 12- bis 13-fachen Steigerung des Risikos [18, 19] und einer Verringerung der Lebenserwartung um etwa 15 Jahre. Die Hälfte der Verwandten ersten Grades ist ebenfalls betroffen. Patienten mit homozygoter FH (hoFH)

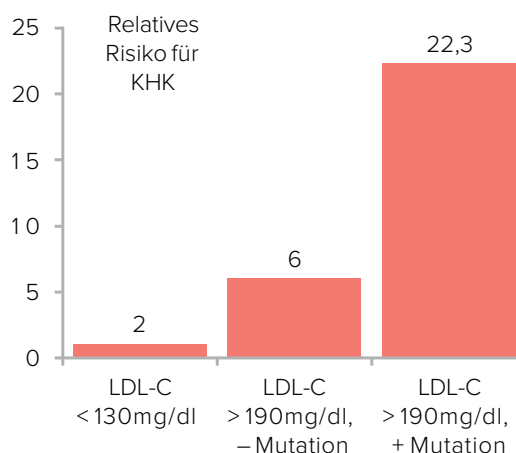


Abb. 4 Nachweis von FH-Mutationen und Koronarrisiko. Von 20 485 Personen ohne koronare Herzkrankung (KHK) hatten 1386 (6,7 %) ein LDL-C über 190 mg/dl (4,9 mmol/l). 24 dieser Personen hatten Mutationen in den Genen LDLR, APOB oder PCSK9. Im Vergleich zu Personen mit LDL-C unter 130 mg/dl (3,4 mmol/l) ohne Mutation hatten Personen mit LDL-C über 190 mg/dl (Mittelwert 203 mg/dl) ein 6-fach erhöhtes Risiko für KHK. Bei LDL-C über 190 mg/dl (Mittelwert 205 mg/dl) und nachgewiesener FH-Mutation war hingegen das Risiko 22-fach erhöht. Auch bei Konzentrationen des LDL-C unter 190 mg/dl erhöhte das Vorliegen pathogener Mutationen das Risiko etwa 2-fach (Abb. basiert auf Daten aus [15]).

haben in der Regel ein LDL-C zwischen 600 und 1000 mg/dl (15,5 und 25,9 mmol/l). Die koronare Herzkrankheit manifestiert sich häufig im 1. Lebensjahrzehnt.

Die Indikation für eine genetische Untersuchung kann mit dem Punkteschema des Dutch Lipid Clinics Network (DLCN) [20, 21] gestellt werden (Tab. 3, www.fhscore.eu). Ab einem Punktwert von 6 ist eine molekulargenetische Untersuchung sinnvoll. Der Nachweis der verantwortlichen genetischen Variante gelingt dann in mehr als 70 % der Fälle [7]. In vielen Lipidzentren werden bei Kindern und Jugendlichen alternativ zum DLCN-Score die Simon-Broome-Kriterien zur Diagnose von FH herangezogen.

Nur etwa ein Zehntel aller Patienten mit isolierter Erhöhung des LDL-C > 190 mg/dl hat tatsächlich eine FH. Differenzialdiagnosen sind:

- polygene Hypercholesterinämie,
- autosomal-rezessive Hypercholesterinämie,
- familiäre kombinierte HLP (FKHL) (Abb. 3),
- sekundäre Hypercholesterinämien (schwere Hypothyreose).

Die klinische Bedeutung des Mutationsnachweises belegt eine Studie von Khera u. Mitarb. [15] (Abb. 4).

Merke
 Bei Nachweis einer sicher pathogenen Mutation in den Genen LDLR, APOB oder PCSK9 besteht ein höheres kardiovaskuläres Risiko als bei gleich hoher LDL-C-Konzentration – hervorgerufen durch polygene Varianten [15, 23].

Die Bedeutung der Genotypisierung für die Diagnose von FH wurde kürzlich eindrucksvoll bestätigt durch eine große Studie an 160 000 Isländern, die in nur etwa 5 % der klinisch diagnostizierten FH-Fällen eine monogene Ursache fand, während die überwiegende Mehrheit der FH-Patienten polygenen Ursprungs war [24].

Weitere Gründe für die molekulare Diagnostik bei FH sind folgende [4]:

- Die molekulare Diagnose **verbessert die Therapietreue** [25].
- Nach Identifizierung des genetischen Defekts in einer Familie (im sogenannten Index-Patienten) können Mutations-träger unter den Angehörigen identifiziert werden (**Kaskadenscreening**) [13, 26].
- Bei Patienten mit gesicherter FH wird das **globale kardio-vaskuläre Risiko** mit Risiko-Algorithmen unterschätzt. Deshalb werden asymptomatische Personen mit FH auch ohne weitere Risikofaktoren als Patienten mit hohem Risiko eingestuft [27, 28].

In einer kürzlich erschienenen Arbeit von Vallejo-Vaz u. Mit- arb. wurden erstmals globale Registerdaten von 42 000 erwachsenen FH-Patienten aus 56 Ländern (darunter auch Deutschland, Österreich und Schweiz) zusammengefasst [29]. Die wichtigsten Erkenntnisse daraus:

- FH wird nach wie vor viel zu spät diagnostiziert (bei Frauen sogar noch später als bei Männern).
- Mit klassischer Monotherapie werden die Zielwerte in vielen Fällen nicht erreicht.
- Kardiovaskuläre Zwischenfälle geschehen seltener in den (deutlich jüngeren) Nicht-Index-FH-Patienten einer Familie.

Autosomal-rezessive Hypercholesterinämie

Die bisher bekannten Patienten mit autosomal-rezessiver Hypercholesterinämie (ARH) bieten klinisch das Bild einer homozygoten FH, wobei Eltern und Großeltern gewöhnlich normolipämisch sind. Die Erkrankung wird durch Mutationen des LDL-Rezeptor-Adapter-Proteins LDLRAP1 verursacht [22].

Polygene Hypercholesterinämie

Nicht bei allen Patienten, die aufgrund der klinischen Kriterien eine mögliche oder wahrscheinliche FH haben, lassen sich Mutation der typischen Gene für FH nachweisen [30–33].

Merke

Gelingt der Nachweis von Mutationen in den Genen LDLR, APOB oder PCSK9 bei Patienten mit den klinischen Merkmalen einer FH nicht, handelt es sich nicht um autosomal-dominante FH, sondern in 90 % der Fälle um eine polygene Hypercholesterinämie [13, 14, 26].

Sie entsteht durch Zusammenwirken von Mutationen oder Polymorphismen (Allelfrequenzen über 1%), die für sich allein genommen das LDL-C nur wenig erhöhen, aber in der

Summe einen großen Effekt haben können (**Tab. 2**). Polymorphismen in 12 Genen (darunter PCSK9, APOB, ABCG8, LDLR und APOE) mit signifikanten Effekten auf erhöhte LDL-Konzentrationen wurden beschrieben [13, 14, 34]. Mittlerweile wurden genetische Scores mit einer noch höheren Anzahl an untersuchten Genen mit höherer diagnostischer Treffsicherheit publiziert [35]. Mit diesen Risiko-Scores kann daher eine polygene Hypercholesterinämie immer besser erfasst und einer adäquaten Therapie zugeführt werden. Da die Genetik bei polygener Hypercholesterinämie jedoch wesentlich komplexer ist als bei monogener FH, funktioniert das Kaskadenscreening bei ersterer innerhalb von Familien leider nicht.

Familiäre kombinierte Hyperlipoproteinämie

Die FKHL ist mit einer Prävalenz von 1:100 die häufigste Form der primären HLP. Rund 10 % der Patienten mit Myokardinfarkt haben eine FKHL. Bei der FKHL sind LDL-C und/oder Triglyzeride erhöht. Xanthome machen die Diagnose unwahrscheinlich. Die Pathogenese ist unklar, vielleicht spielt eine erhöhte Produktion von VLDL eine Rolle. Diese kann zur Hypertriglyzeridämie führen, bei Patienten mit effizienterer Lipolyse steht hingegen eine erhöhte LDL-C-Konzentration im Vordergrund. Familienmitglieder mit Hypertriglyzeridämie haben vermutlich ein genauso hohes Risiko für KHK wie die Familienmitglieder mit Hypercholesterinämie. Die Vererbung ist am ehesten polygen; Mutationen oder Polymorphismen in mindestens 40 Genen, die LDL-C und Triglyzeride erhöhen, wurden als mit FKHL assoziiert beschrieben [36–39] (**Tab. 2**).

Abetalipoproteinämie, Hypobetalipoproteinämie und Anderson'sche Erkrankung

Die **Abetalipoproteinämie** ist eine autosomal-rezessive Erkrankung, bei der VLDL und LDL praktisch vollständig fehlen. Klinisch findet man:

- Fettmalabsorption,
- Fettleber,
- Akanthozytose,
- spinozerebelläre Ataxie,
- periphere Neuropathie,
- Retinitis pigmentosa,
- Myopathie.

Defekte des Gens für das mikrosomale Triglyzerid-Transferprotein (MTP), das für den intrazellulären Zusammenbau AP-OB-haltiger Lipoproteine essenziell ist, wurden als Ursache identifiziert [40].

Im Gegensatz zur Abetalipoproteinämie wird die **Hypobetalipoproteinämie** [41] autosomal-kodominant übertragen. LDL-C und APOB sind bei Heterozygoten auf etwa ein Viertel vermindert; die klinischen Symptome sind gering (Bauchschmerzen, Akanthozytose, Neuropathie, Steatosis hepatis). Oft sind Mutationen des APOB-Gens, die zur Synthese verkürzter Formen des Proteins führen, verantwortlich. Loss-of-Function-Mutationen des Gens PCSK9 können auch Ursache einer kodominant vererbten Hypobetalipoproteinämie sein [10, 42]. Sowohl in der heterozygoten als auch homozygoten Form sind die Betroffenen asymptomatisch [43]. Zwei ver-

wandte Probanden mit kombinierter Hypolipidämie waren zusammengesetzt heterozygot für Mutationen des ANGPTL3 (angiopoietin-like 3 protein, Inhibitor von Lipasen) [44].

Bei der **rezessiven Hypobetalipoproteinämie** (chylomicron retention disease, Anderson's disease) kommt es zur Fettmalabsorption infolge verminderter Freisetzung von Chylomikronen aus der intestinalen Mukosa. Verantwortlich für die Erkrankung sind Defekte der SAR1B (secretion associated Ras related GTPase 1B) [45].

Familiäre Phytosterolämie

Die Phytosterolämie ist eine autosomal-rezessive Erkrankung [46, 47], die klinisch mit der FH verwechselt werden kann (Xanthome). Die Diagnose erfolgt durch Bestimmung der Pflanzensterole im Blut, deren Konzentrationen etwa 50-fach erhöht sind. Bei Kindern sind auch begleitende ausgeprägte Hypercholesterolämien bekannt.

Ursächlich sind Mutationen im ABCG5-Gen (ATP binding cassette subfamily G member 5) oder ABCG8-Gen, die 2 Komponenten eines Steroltransporters kodieren und vor allem im Darm und in der Leber exprimiert werden [47]. Aufgabe des ABCG5 / G8-Kotransporters ist es, bereits resorbierte, aber unveresterte Sterole (und das sind vor allem pflanzliche Sterole) aus der Dünndarmzelle in das Darmlumen und die Gallenwege zurückzutransportieren. Ob Phytosterole eine höhere atherogene Potenz als Cholesterin aufweisen, ist offen. Häufig vorkommende Varianten in diesen Genen sind mit einem leicht erhöhten Herzinfarktrisiko assoziiert [47].

Zerebrotendinöse Xanthomatose

Die Patienten haben moderat erhöhtes LDL-C und meistens tendinöse Xanthome. Dafür verantwortlich sind Defekte im Gen CYP27A1 (sterol 27 hydroxylase) [48]. Cholestanol ist stark erhöht, die Bildung der Gallensäure Chenodesoxycholsäure ist vermindert. Es entwickeln sich neurologische Ausfallserscheinungen bis hin zu schweren Ataxien. Die Behandlung erfolgt mit Chenodesoxycholsäure [49] und Statinen.

Desmosterolose

Die Patienten haben aufgrund von Defekten im DHCR24-Gen (24 dehydrocholesterol reductase) hohe Plasmaspiegel von Desmosterol. Sie können bereits in der Kindheit erhebliche neurologische Funktionsstörungen entwickeln. Die Therapie erfolgt mit Statinen [50, 51].

Mangel an lysosomaler saurer Lipase

Beim Mangel an lysosomaler saurer Lipase (lysosomal acid lipase, LIPA) kommt es zur Speicherung von Cholesterinestern und Triglyzeriden in vielen Organen [52, 53]. Die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt. Es gibt 2 Verlaufsformen, die infantile (Wolman-Krankheit) und die adulte Form (Cholesterinester-Speicherkrankheit). Unbehandelt überleben Kinder mit Wolman-Krankheit kaum das 1. Lebensjahr. Bei der adulten Verlaufsform findet man eine Hepatomegalie, erhöhte Leberenzyme, hohes LDL-C, hohe Triglyzeride und niedriges

HDL-C. Auch beim LIPA-Gen sind häufig vorkommende Varianten mit einem leicht, aber genomweit signifikant erhöhten Herzinfarktrisiko assoziiert [47].

Die Lebenserwartung hängt von der Schwere des Enzymdefekts ab. Die Diagnose wird durch Messung der Enzymaktivität in Zellen des peripheren Blutes, Fibroblasten und/oder den Nachweis von Mutationen im LIPA-Gen gestellt.

Erhöhtes Lipoprotein(a)

Lipoprotein(a) – Lp(a) – ist ein kovalenter Komplex aus LDL und Apoprotein(a) – Apo(a) [54]. Die Konzentration des Lp(a) ist genetisch durch das Gen für Apo(a) determiniert und schwankt interindividuell in weiten Grenzen [55]. Dafür hauptverantwortlich ist ein Polymorphismus in einem repetitiven Abschnitt auf dem Apo(a)-Gen, das nicht nur die Lp(a)-Konzentration maßgeblich kontrolliert, sondern auch verschieden große Apo(a)-Proteine exprimiert [56]. Etwa 25 % der Menschen weisen pathologisch erhöhte Lp(a)-Konzentrationen von > 30 mg/dl auf [57].

Merke

Erhöhtes Lp(a) ist die mit Abstand häufigste monogene Erkrankung.

Die Funktion des Lp(a) ist unklar. Lp(a) ist unabhängiger und kausaler Risikofaktor für die Entstehung von Atherosklerose [58, 59].

Die Bestimmung der Lp(a)-Konzentrationen ist vor allem bei Personen mit „intermediärem“ kardiovaskulärem Risiko aufgrund gängiger Prognosemodelle (SCORE, Framingham) oder bei Patienten mit frühzeitiger koronarer Herzkrankheit und bei deren Angehörigen indiziert [27, 28, 54, 60]. Eine medikamentöse Senkung des Lp(a) ist zurzeit noch schwierig. Bei schwerer, progredienter Koronarkrankheit und ansonsten gut eingestellten Lipiden kann die Elimination des Lp(a) mittels LDL-Apherese erwogen werden [61].

Merke

In jedem Fall sollten bei hohem Lp(a) (> 30 mg/dl) die Therapieziele für „konventionelle“ Risikofaktoren (LDL-C, Blutdruck) strenger definiert werden.

Störungen im Stoffwechsel der Remnants triglyzeridreicher Lipoproteine

Typ-III-Hyperlipoproteinämie

Klinische Charakteristika sind gelblich-rötliche Färbungen der Handlinien, tuberöse oder tuberoeruptive Xanthome. Bei der familiären Typ-III-HLP akkumulieren die Remnants der triglyzeridreichen Lipoproteine im Plasma. Cholesterin und Triglyzeride sind auf Konzentrationen zwischen 300 und 600 mg/dl (3,4 und 6,8 mmol/l) erhöht. Die Lipoprotein-Elektrophorese zeigt eine breite beta-Bande. Das LDL-C ist typischerweise niedrig. Die Störung manifestiert sich etwa nach dem 20. Lebensjahr. Patienten mit Typ-III-HLP haben ein deutlich erhöhtes Atherosklerose-Risiko [62].

Bei mehr als 90 % der Patienten ist der APOE-Phäno- bzw. -Genotyp 2/2. Aber höchstens jeder 20. APOE2/2-Homozygote entwickelt eine Typ-III-HLP. Man nimmt an, dass die Manifestation durch zusätzliche, krankheitsauslösende Faktoren exogener (Alter, Adipositas, Insulinresistenz, Hypothyreose) und anderer genetischer Faktoren (s. Abschnitt „Polygene Hypertriglyzeride“) gefördert wird.

Patienten mit rezessiver Typ-III-HLP sprechen gut auf lipid-modifizierte Diät an. Die Pharmakotherapie erfolgt in erster Linie mit Fibraten, auch Statine können versucht werden.

Mangel an hepatischer Lipase

Es sind nur wenige Fälle von familiärem Mangel an hepatischer Lipase (LIPC) bekannt. Cholesterin und Triglyzeride sind erhöht. Eruptive und palmare Xanthome können vorkommen. Das Lipoproteinmuster hat Ähnlichkeit mit dem der Typ-III-HLP.

Störungen vorwiegend im Stoffwechsel der triglyzeridreichen Lipoproteine

Familiäre Chylomikronämie

Die Chylomikronämie ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte Störung im Abbau der triglyzeridreichen Lipoproteine. Im Nüchternplasma der Patienten findet man Chylomikronen, die Triglyzeride sind erhöht. Meist wird die Diagnose im Kindesalter aufgrund rezidivierender Pankreatitiden, eruptiver Xanthome, Hepatosplenomegalie und einer Lipaemia retinalis gestellt.

Ursachen sind Mutationen im Gen für Lipoprotein-Lipase (LPL), APOC2 (Kofaktor der LPL) [63], GPIHBP1 (glycosyl-phosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1) [64], APOA5 (Kofaktor der LPL) und LMF1 (lipase maturation factor 1). Heterozygote Träger von Mutationen der LPL haben verminderte Enzymaktivitäten und leicht erhöhte Triglyzeride.

Polygene Hypertriglyzeridämie

Bei Erwachsenen ist die Hypertriglyzeridämie häufig Folge genetischer Polymorphismen und seltener Varianten in Genen des Triglyzerid-Stoffwechsels, darunter APOA5, LPL, APOB, GCKR (glucokinase regulator) und MLXIPL (MLX interacting protein-like) [36–39, 65]. Die Triglyzeridkonzentrationen liegen zwischen 200 und 500 mg/dl (2,3 mmol/l und 5,7 mmol/l). LDL-C und HDL-C sind niedrig. Die individuelle Ausprägung der Stoffwechselstörung wird durch Geschlecht, Alter, Ernährung, Insulinresistenz, Steatosis hepatis, Alkohol, Nierenfunktion oder die Einnahme von Hormonen (Östrogene erhöhen die Triglyzeride) moduliert. Auch im LPL-Gen sowie in Genen, die LPL regulieren (APOA5, APOC3 und ANGPTL4) sind häufig vorkommende Varianten mit erhöhten Triglyzeriden sowie einem leicht, aber genomweit signifikant erhöhten Herzinfarktisiko assoziiert [47].

Von der familiär kombinierten HLP (FKHL) wird die Störung dadurch abgegrenzt, dass in den betroffenen Familien Erhöhungen des LDL-C nicht vorkommen. Das Atherosklerose-

Risiko ist erhöht. Behandlung: diätetisch, Alkoholrestriktion, Verzicht auf Östrogene. Als Medikamente kommen Omega-3-Fettsäuren oder Fibrate in Betracht.

Lipodystrophie-Syndrome

Die genetisch heterogenen Lipodystrophien können mit ausgeprägten Erhöhungen der Triglyzeride bis hin zur Chylomikronämie und Entwicklung einer Pankreatitis einhergehen. Ihr gemeinsames Merkmal ist ein Mangel an Fettgewebe, der generalisiert oder partiell auftritt und genetisch bedingt oder erworben sein kann. Lipodystrophie-Syndrome sind häufig mit hormonellen und metabolischen Störungen und Komorbiditäten assoziiert, die vom Subtyp, Ausmaß des Fettabbaus, Alter und Geschlecht abhängen [66]. Die genetische Diagnostik und Differenzierung bedient sich der simultanen Sequenzierung der 21 bekannten Kandidaten-Gene.

Dyslipoproteinämien mit niedriger Konzentration der HDL

Niedriges HDL-C findet man oft gemeinsam mit hohen Triglyzeriden, auch bei primären HLP wie der familiären Chylomikronämie, der familiären Hypertriglyzeridämie und der FKHL. Es gilt heute als fraglich, ob eine niedrige Konzentration der HDL ursächlich für Atherosklerose ist. In jedem Fall ist HDL-C aber Marker für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und das Vorliegen direkt pro-atherogener Lipoproteine [67].

Monogene, rezessive HDL-Mangelerkrankungen sind selten. Klinische Symptome des autosomal-rezessiven, kompletten Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase-Mangels (LCAT) sind Hornhauttrübung, Anämie und Proteinurie. Das Atherosklerose-Risiko von Mutationsträgern ist kaum erhöht [68]. Bei einigen Patienten wird der Verlauf der Erkrankung von der sich entwickelnden Niereninsuffizienz bestimmt. Diagnostisch verwertbar ist ein abnorm niedriges Verhältnis von Cholesterinestern zu freiem Cholesterin. Als Fischaugenkrankheit bezeichnet man eine partielle LCAT-Defizienz (verminderte LCAT-Aktivität nur gegenüber exogenen Lipoproteinsubstraten). HDL-C ist auf etwa 10 % der Norm vermindert, das Verhältnis von Cholesterinestern zu freiem Cholesterin ist leicht vermindert.

Die autosomal rezessive Tangier-Erkrankung ist klinisch durch große, gelb gefärbte Tonsillen, Hepatosplenomegalie, periphere Neuropathie und ein fast nicht nachweisbares HDL-C gekennzeichnet. Der Abtransport von Cholesterin aus Zellen ist als Folge von Mutationen im Gen des ABCA1-Transporters (ATP-binding cassette A1) gestört [69, 70]. Patienten mit Tangier-Krankheit haben oft auch ein niedriges LDL-C, was den atherogenen Effekt des niedrigen HDL-C abschwächen könnte [71].

Homozygote Nonsense-Mutationen im APOA1-Gen wurden als Ursache von HDL-Mangel bei Patienten mit ausgeprägter Xanthomatose und frühzeitiger Atherosklerose gefunden.

Heterozygote Mutationen in den Genen für APOA1, ABCA1 oder LCAT können zu niedrigem HDL-C führen [71]. Ob sie auch das Atherosklerose-Risiko erhöhen, ist unklar [72]. Ei-

nige Mutationen im APOA1 wurden mit erhöhtem Herzinfarktrisiko assoziiert [73], eine andere – APOA1(Milano) – dagegen mit einem erniedrigten Risiko. Bestimmte Mutationen im APOA1-Gen verursachen eine familiäre Amyloidose.

Die meisten Patienten mit einem **Mangel an Cholesterinester-Transferprotein** (CETP) haben sehr hohe Konzentrationen an HDL-C. Studien mit verschiedenen CETP-Inhibitoren haben bei widersprüchlichen klinischen Ergebnissen nicht

zu einer Therapiezulassung geführt. Wir haben bei niedrigen Konzentrationen des CETP im Blut trotz hohen HDL-C sogar eine leicht erhöhte kardiovaskuläre Letalität beobachtet [74].

Erst neuerdings wurden **Mutationen des Scavenger-Rezeptors BI** (SR-BI; P279S, P376 L) beschrieben, die mit deutlich erhöhtem HDL-C und erhöhtem kardiovaskulären Risiko einhergehen [75–77]. Ein hohes HDL-C schützt daher nicht in jedem Fall vor Atherosklerose.

KERNAUSSAGEN

- Die angeborenen Störungen des Fettstoffwechsels werden durch eine breite Palette von Varianten in Genen für Rezeptoren, Apolipoproteine, Enzyme, Transferfaktoren und zelluläre Cholesterintransporter verursacht.
- Klinisch die größte Bedeutung haben die autosomal-dominante familiäre Hypercholesterinämie (FH) und die familiäre kombinierte Hyperlipoproteinämie (FKHL).
- Die FH hat eine Prävalenz von 1:250. Sie ist auf Mutationen des LDL-Rezeptors (LDLR), seltener auf Mutationen des APOB, des PCSK9 oder des STAP1 zurückzuführen.
- Die FH führt meist zu frühzeitiger Atherosklerose. Die Diagnose kann sicher nur molekulargenetisch gestellt werden.
- Der Nachweis von Mutationen an LDLR, APOB oder PCSK9 ist unabhängig vom Serumwert für LDL-C ein Indikator für ein extrem hohes kardiovaskuläres Risiko.
- Die FKHL ist ebenfalls häufig (1:100) und kommt bei etwa 10 % der Patienten mit frühem Myokardinfarkt vor. Sie entsteht durch Kombinationen von häufigen genetischen Varianten mit Wirkungen auf Triglyzeride und LDL-C.
- Weitere monogene Hyperlipoproteinämien (HLP) betreffen den Abbau der Chylomikronen (familiäre Chylomikronämie) oder der Remnants triglyzeridreicher Lipoproteine (Typ-III-Hyperlipoproteinämie).
- Im Stoffwechsel der HDL sind viele erbliche Störungen bekannt. Die atherogene Wirkung dieser Defekte ist unterschiedlich.

Interessenskonflikt

F. U. B. und H. D. geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

W. M. ist leitender Angestellter der Synlab Holding Deutschland GmbH und erklärt den Erhalt von Forschungsunterstützung und/oder Honoraren durch AMGEN GmbH, Sanofi, Amryt Pharmaceuticals, Abbott Diagnostics, Akzea Therapeutics, Novartis Pharma GmbH, Vifor Pharma und Daiichi-Sankyo.

Autoren

Univ.-Prof. Dr. med. Winfried März

Professor am Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik an der MedUni Graz, Österreich, assoziierter Wissenschaftler an der Medizinischen Klinik V, Universitätsmedizin Mannheim, Universität Heidelberg. Direktor der SYNLAB Akademie, Mannheim, der SYNLAB Holding Deutschland GmbH, Augsburg. Forschungsschwerpunkte Epidemiologie und Genetik von Herz-, Gefäß-, und Nierenerkrankungen und pharmakologische Behandlung von Fettstoffwechselstörungen.

Literatur

1. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell* 2015; 161: 161–172
2. Kuivenhoven JA, Hegele RA. Mining the genome for lipid genes. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 1993–2009
3. Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet* 2013; 45: 1274–1283
4. Klose G, Laufs U, März W et al. Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 523–529
5. Nauck MS, Scharnagl H, Nissen H et al. FH-Freiburg: a novel missense mutation (C317Y) in growth factor repeat A of the low density lipoprotein receptor gene in a German patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2000; 151: 525–534
6. Nauck MS, Koster W, Dorfer K et al. Identification of recurrent and novel mutations in the LDL receptor gene in German patients with familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat* 2001; 18: 165–166
7. Grenkowitz T, Kassner U, Wuhle-Demuth M et al. Clinical characterization and mutation spectrum of German patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2016; 253: 88–93
8. März W, Ruzicka V, Pohl T et al. Familial defective apolipoprotein B-100: mild hypercholesterolemia without atherosclerosis in a homozygous patient. *Lancet* 1992; 340: 1362
9. März W, Baumstark MW, Scharnagl H et al. Accumulation of 'small dense' low density lipoproteins in a homozygous patient with familial defective apolipoprotein B-100 results from heterogenous interaction of LDL-subfractions with the LDL receptor. *J Clin Invest* 1993; 92: 2922–2933
10. Abifadel M, Varret M, Rabes JP et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34: 154–156
11. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4: 214–225
12. Taylor A, Wang D, Patel K et al. Mutation detection rate and spectrum in familial hypercholesterolaemia patients in the UK pilot cascade project. *Clin Genet* 2010; 77: 572–580
13. Talmud PJ, Shah S, Whittall R et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *The Lancet* 2013; 381: 1293–1301
14. Talmud PJ, Futema M, Humphries SE. The genetic architecture of the familial hyperlipidaemia syndromes: rare mutations and common variants in multiple genes. *Curr Opin Lipidol* 2014; 25: 274–281
15. Khera AV, Won HH, Peloso GM et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2578–2589
16. Braenne I, Kleinecke M, Reiz B et al. Systematic analysis of variants related to familial hypercholesterolemia in families with premature myocardial infarction. *Eur J Hum Genet* 2016; 24: 191–197
17. Iacocca MA, Chora JR, Carrie A et al. ClinVar database of global familial hypercholesterolemia-associated DNA variants. *Hum Mutat* 2018; 39: 1631–1640
18. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008; 337: a2423
19. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A et al. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3956–3964
20. 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

Prof. Dr. med. Frank-Ulrich Beil

Studium der Humanmedizin in Heidelberg und Düsseldorf. Forschungstätigkeiten 1975–1976 „Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung“, Heidelberg, 1977–1979 „Division of Metabolism“, University of California, La Jolla, USA. Klinische Tätigkeit Universitätskliniken Heidelberg und Hamburg-Eppendorf. Facharzt für Innere Medizin und Endokrinologie. Seit 1994 Universitätsprofessur für Innere Medizin, Universität Hamburg. Forschungsschwerpunkte Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen.

Prof. Dr. Hans Dieplinger

Studium der Biochemie an der TU Graz, Forschungstätigkeiten am Institut für Medizinische Biochemie, MedUni Graz und Cardiovascular Research Institute, University of California, San Francisco, USA. Seit 1993 Professor am Institut für Genetische Epidemiologie, MedUni Innsbruck, Österreich. Forschungsschwerpunkte Genetik und Stoffwechsel von Lipoproteinen mit besonderem Bezug auf Herz-Kreislauf- und Nierenerkrankungen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Hans Dieplinger
Institut für Genetische Epidemiologie
Medizinische Universität Innsbruck
Schöpfstraße 41
A-6020 Innsbruck, Österreich
hans.dieplinger@i-med.ac.at

22. Walma EP, Wiersma TJ. NHG-Standpunt Diagnostiek en behandeling van familiale hypercholesterolemie. *Huisarts Wet* 2006; 49: 202–204
23. Garcia CK, Wilund K, Arca M et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science* 2001; 292: 1394–1398
24. Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS et al. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet* 2006; 43: 943–949
25. Bjornsson E, Thorgeirsson G, Helgadottir A et al. Large-Scale Screening for Monogenic and Clinically Defined Familial Hypercholesterolemia in Iceland. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021; 41: 2616–2628
26. Umans-Eckenhausen MA, Defesche JC, van Dam MJ et al. Long term compliance with lipid-lowering medication after genetic screening for familial hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 2003; 163: 65–68
27. Futema M, Shah S, Cooper JA et al. Refinement of variant selection for the LDL cholesterol genetic risk score in the diagnosis of the polygenic form of clinical familial hypercholesterolemia and replication in samples from 6 countries. *Clin Chem* 2015; 61: 231–238
28. 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
29. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–2381
30. Collaboration EASFS. Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet* 2021; 398: 1713–1725
31. Damgaard D, Larsen ML, Nissen PH et al. The relationship of molecular genetic to clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia in a Danish population. *Atherosclerosis* 2005; 180: 155–160
32. Civeira F, Ros E, Jarauta E et al. Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1187–1193
33. Leren TP, Finborud TH, Manshaus TE et al. Diagnosis of familial hypercholesterolemia in general practice using clinical diagnostic criteria or genetic testing as part of cascade genetic screening. *Community Genet* 2008; 11: 26–35
34. Futema M, Whittall RA, Kiley A et al. Analysis of the frequency and spectrum of mutations recognised to cause familial hypercholesterolaemia in routine clinical practice in a UK specialist hospital lipid clinic. *Atherosclerosis* 2013; 229: 161–168
35. Futema M, Plagnol V, Li K et al. Whole exome sequencing of familial hypercholesterolaemia patients negative for LDLR/ APOB/ PCSK9 mutations. *J Med Genet* 2014; 51: 537–544
36. Leal LG, Hoggart C, Jarvelin MR et al. A polygenic biomarker to identify patients with severe hypercholesterolemia of polygenic origin. *Mol Genet Genomic Med* 2020; 8: e1248
37. Hegele RA, Ban MR, Hsueh N et al. A polygenic basis for four classical Fredrickson hyperlipoproteinemia phenotypes that are characterized by hypertriglyceridemia. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 4189–4194
38. Johansen CT, Hegele RA. Genetic bases of hypertriglyceridemic phenotypes. *Curr Opin Lipidol* 2011; 22: 247–253
39. Lewis GF, Xiao C, Hegele RA. Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm. *Endocr Rev* 2015; 36: 131–147
40. Brahm AJ, Hegele RA. Combined hyperlipidemia: familial but not (usually) monogenic. *Curr Opin Lipidol* 2016; 27: 131–140
41. Welty FK. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia. *Curr Opin Lipidol* 2014; 25: 161–168
42. Putz B, Nkuti C, Datz C, März W et al. Clinical-pathological conference series from the Medical University of Graz: case no. 131: elevated transaminases in a 30-year-old male. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118: 769–775
43. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH et al. Sequence Variations in PCSK9, Low LDL, and Protection against Coronary Heart Disease. *New Engl J Med* 2006; 354: 1264–1272
44. Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 514–523
45. Musunuru K, Pirruccello JP, Do R et al. Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia. *N Engl J Med* 2010; 363: 2220–2227
46. Jones B, Jones EL, Bonney SA et al. Mutations in a Sar1 GTPase of COPII vesicles are associated with lipid absorption disorders. *Nat Genet* 2003; 34: 29–31
47. Beaty TH, Kwiterovich PO Jr, Khoury MJ et al. Genetic analysis of plasma sitosterol, apoprotein B, and lipoproteins in a large Amish pedigree with sitosterolemia. *Am J Hum Genet* 1986; 38: 492–504
48. Berge KE, Tian H, Graf GA et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 2000; 290: 1771–1775
49. Gallus GN, Dotti MT, Federico A. Clinical and molecular diagnosis of cerebrotendinous xanthomatosis with a review of the mutations in the CYP27A1 gene. *Neurol Sci* 2006; 27: 143–149
50. Mignarri A, Magni A, Del Puppo M et al. Evaluation of cholesterol metabolism in cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inherit Metab Dis* 2016; 39: 75–83
51. Schaaf CP, Koster J, Katsonis P et al. Desmosterolosis-phenotypic and molecular characterization of a third case and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2011; 155A: 1597–1604
52. Bjorkhem I, Leoni V, Meaney S. Genetic connections between neurological disorders and cholesterol metabolism. *J Lipid Res* 2010; 51: 2489–2503
53. Wierzbicka-Rucinska A, Janczyk W, Lugowska A et al. Diagnostic and therapeutic management of children with lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D). Review of the literature and own experience. *Dev Period Med* 2016; 20: 212–215
54. Reiner Z, Guardamagna O, Nair D et al. Lysosomal acid lipase deficiency—an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis* 2014; 235: 21–30
55. Kostner KM, März W, Kostner GM. When should we measure lipoprotein (a)? *Eur Heart J* 2013; 34: 3268–3276

56. Utermann G. The mysteries of lipoprotein(a). *Science* 1989; 246: 904–910
57. Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG et al. Lp(a) glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. *J Clin Invest* 1987; 80: 458–465
58. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J Intern Med* 2013; 273: 6–30
59. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010; 31: 2844–2853
60. Utermann G. Lipoprotein(a): A genetic risk factor for premature coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1990; 1: 404–410
61. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010; 31: 2844–2853
62. Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet* 2016; 388: 2239–2253
63. Feussner G, Feussner V, Hoffmann MM et al. Molecular basis of type III hyperlipoproteinemia in Germany. *Hum Mutat* 1998; 11: 417–423
64. 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
65. Young SG, Davies BS, Voss CV et al. GPIHBP1, an endothelial cell transporter for lipoprotein lipase. *J Lipid Res* 2011; 52: 1869–1884
66. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 655–666
67. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT et al. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 4500–4511
68. März W, Kleber ME, Scharnagl H et al. [Clinical importance of HDL cholesterol]. *Herz* 2017; 42: 58–66
69. Calabresi L, Baldassarre D, Castelnovo S et al. Functional lecithin: cholesterol acyltransferase is not required for efficient athero-protection in humans. *Circulation* 2009; 120: 628–635
70. Bodzioch M, Orso E, Klucken J et al. The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. *Nat Genet* 1999; 22: 347–351
71. Rust S, Rosier M, Funke H et al. Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1. *Nat Genet* 1999; 22: 352–355
72. Schaefer EJ, Santos RD, Asztalos BF. Marked HDL deficiency and premature coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21: 289–297
73. Modesto KM, Dispenzieri A, Gertz M et al. Vascular abnormalities in primary amyloidosis. *Eur Heart J* 2007; 28: 1019–1024
74. Hovingh GK, Brownlie A, Bisoendial RJ et al. A novel apoA-I mutation (L178P) leads to endothelial dysfunction, increased arterial wall thickness, and premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1429–1435
75. Ritsch A, Scharnagl H, Eller P et al. Cholesteryl ester transfer protein and mortality in patients undergoing coronary angiography: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study. *Circulation* 2010; 121: 366–374
76. Vergeer M, Korpelaar SJ, Franssen R et al. Genetic variant of the scavenger receptor BI in humans. *N Engl J Med* 2011; 364: 136–145
77. Ljunggren SA, Levels JH, Hovingh K et al. Lipoprotein profiles in human heterozygote carriers of a functional mutation P297S in scavenger receptor class B1. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1851: 1587–1595
78. Zanon P, Khetarpal SA, Larach DB et al. Rare variant in scavenger receptor BI raises HDL cholesterol and increases risk of coronary heart disease. *Science* 2016; 351: 1166–1171