

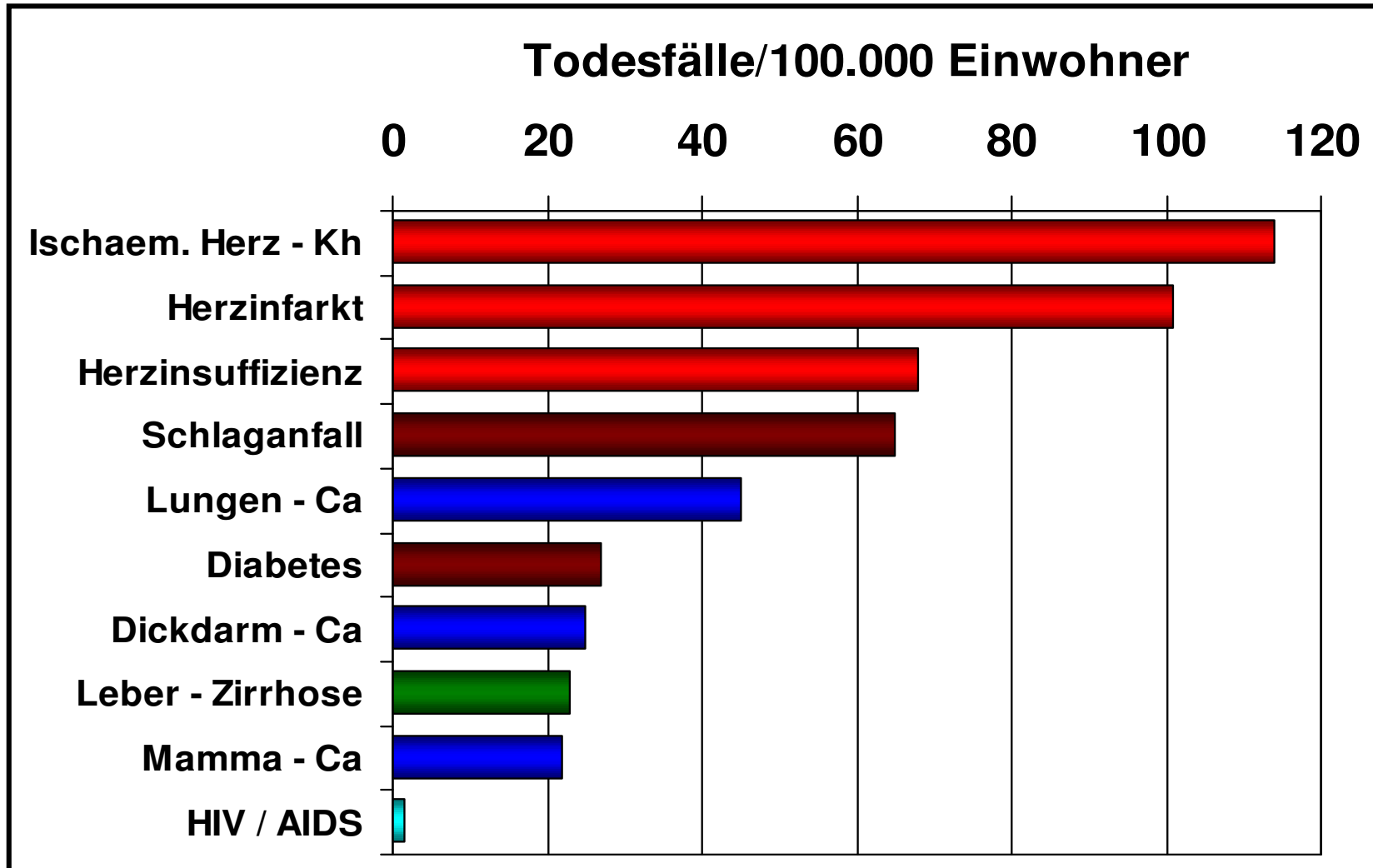


Lipidstoffwechsel und Atherosklerose

PD Dr. Andreas R. Klatt

Todesursachen in Deutschland

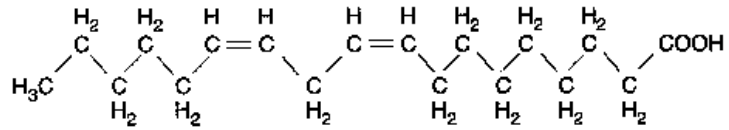
Statistisches Bundesamt Wiesbaden 2003



Themen

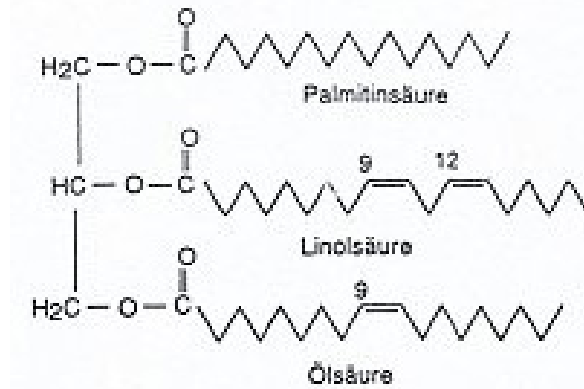
- 1. Grundlagen des Lipidstoffwechsels**
- 2. Atherosklerose**
- 3. Ursachen und Diagnose von Hyperlipoproteinämien**

Lipide

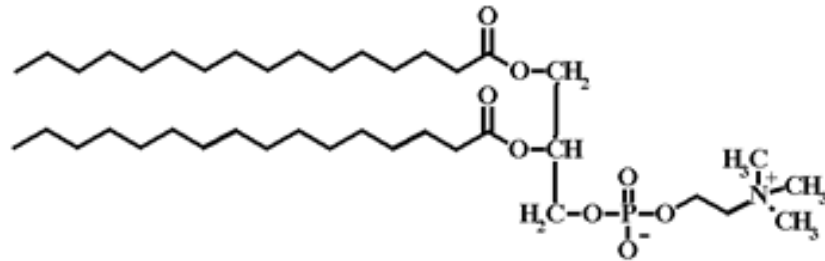


Linolsäure (C18:2, Omega-6-Fettsäure)

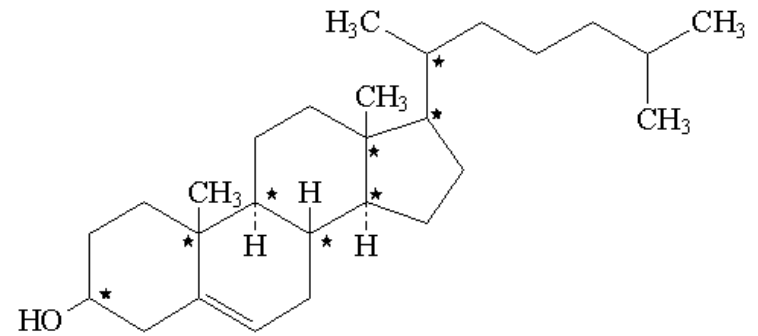
Fettsäuren



Triacylglyceride (TG)

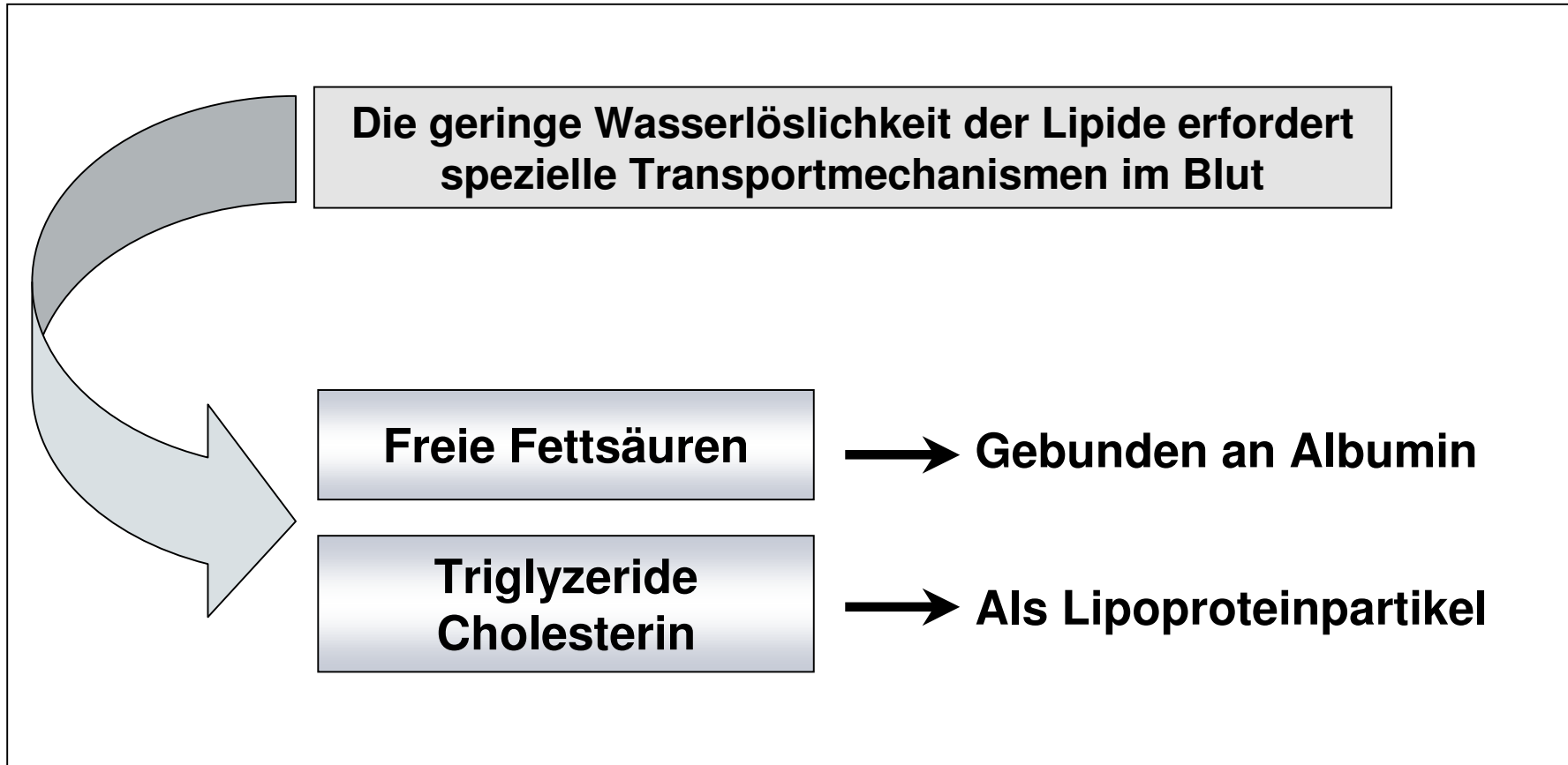


Phospholipide

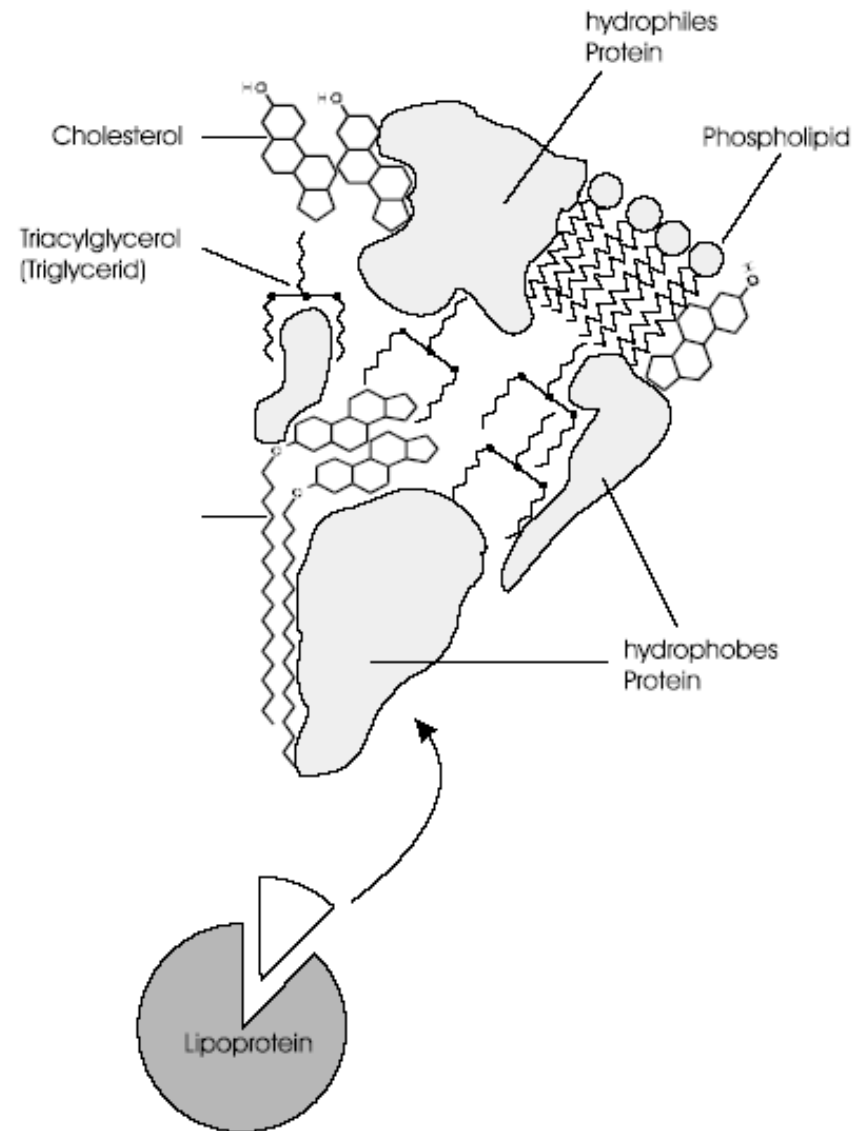


Cholesterin

Transport der Blutfette



Aufbau der Lipoproteinpartikel



Apo-Lipoproteine

Definition

Proteine, die zusammen mit Phospholipiden und anderen Lipiden, die Lipoproteine bilden.

Funktionen

- **Struktur**bildung
- **Liganden für Rezeptoren** (z.B. Apo B100 und E für LDL-Rezeptor)
- **Cofaktoren für lipolytische Enzyme** (z.B. Apo CII für LPL)

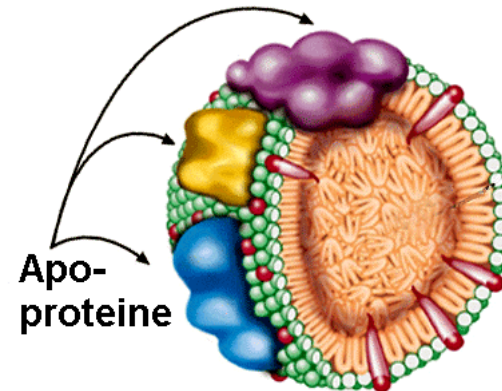
Typen

Apo A I-IV


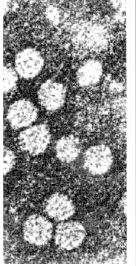
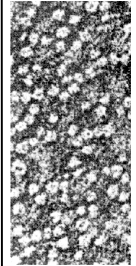
Apo B48 und B100

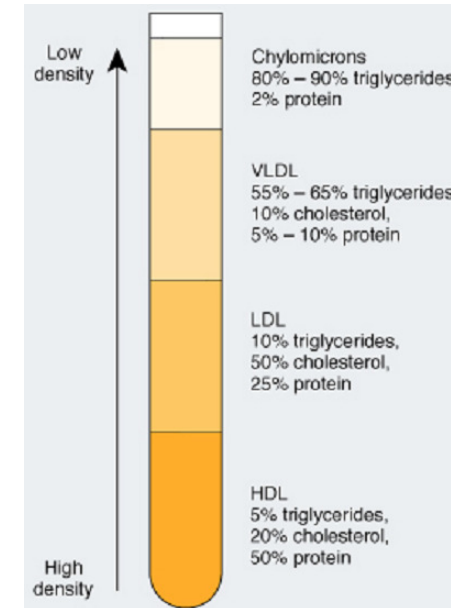
Apo C I-III

Apo E etc.




Lipoproteinklassen

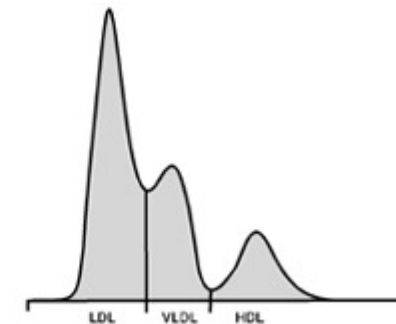
Ultrazentrifuge (UZ)	VLDL = Lipoproteine <u>sehr</u> niedriger Dichte	LDL = Lipoproteine niedriger Dichte	HDL = Lipoproteine hoher Dichte	
<ul style="list-style-type: none"> Einsatz von ca. 5 ml Plasma Trennung in der UZ über 15 - 30 Stunden Schrittweise Steigerung der Dichte (s.u.) 				
Flotation (UZ) bei Dichte (g/ml)	0,95	-1,006	-1,063	-1,21
Partikelgröße	> 200	30 - 200	10 - 30	< 10



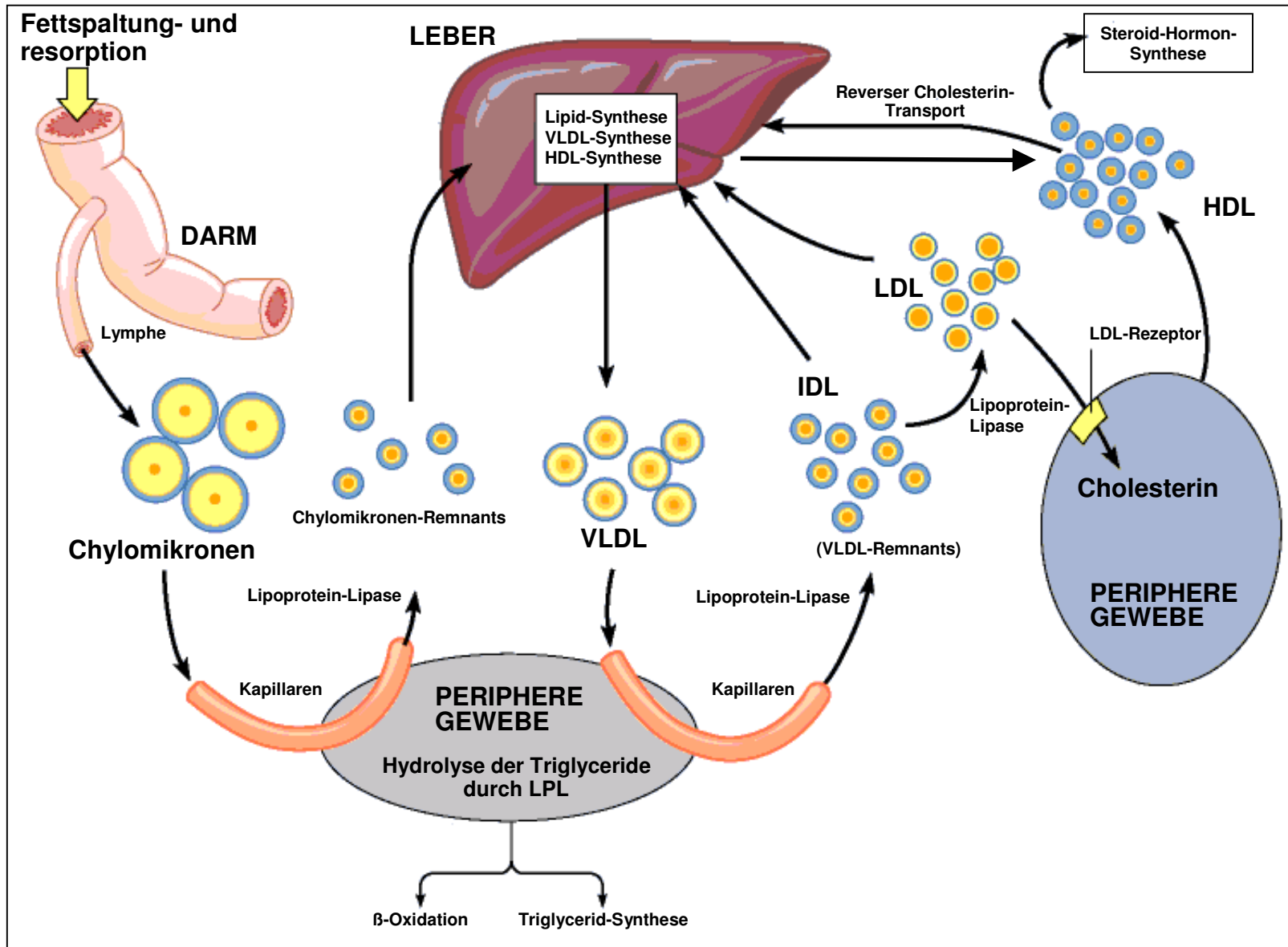
Elektrophorese
<ul style="list-style-type: none"> Einsatz von ca. 50 µl Plasma Trennung im Agarosegel Präzipitation mittels Polyanionen

Lipoproteine (LP)

alpha LP	HDL	
prä-beta LP	VLDL	
beta LP	LDL	
	Chylom.	



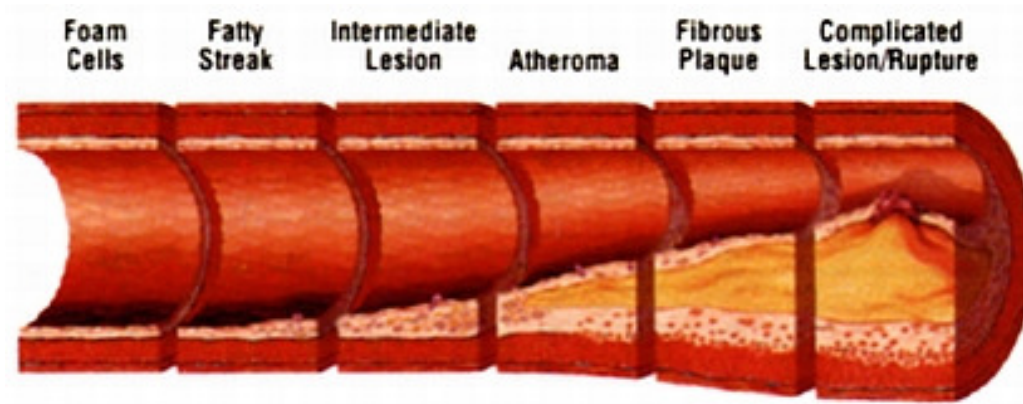
Stoffwechsel der Lipoproteine



Themen

1. Grundlagen des Lipidstoffwechsels
- 2. Atherosklerose**
3. Ursachen und Diagnose von Hyperlipoproteinämien

Atherosklerose



Klinische Manifestationen:

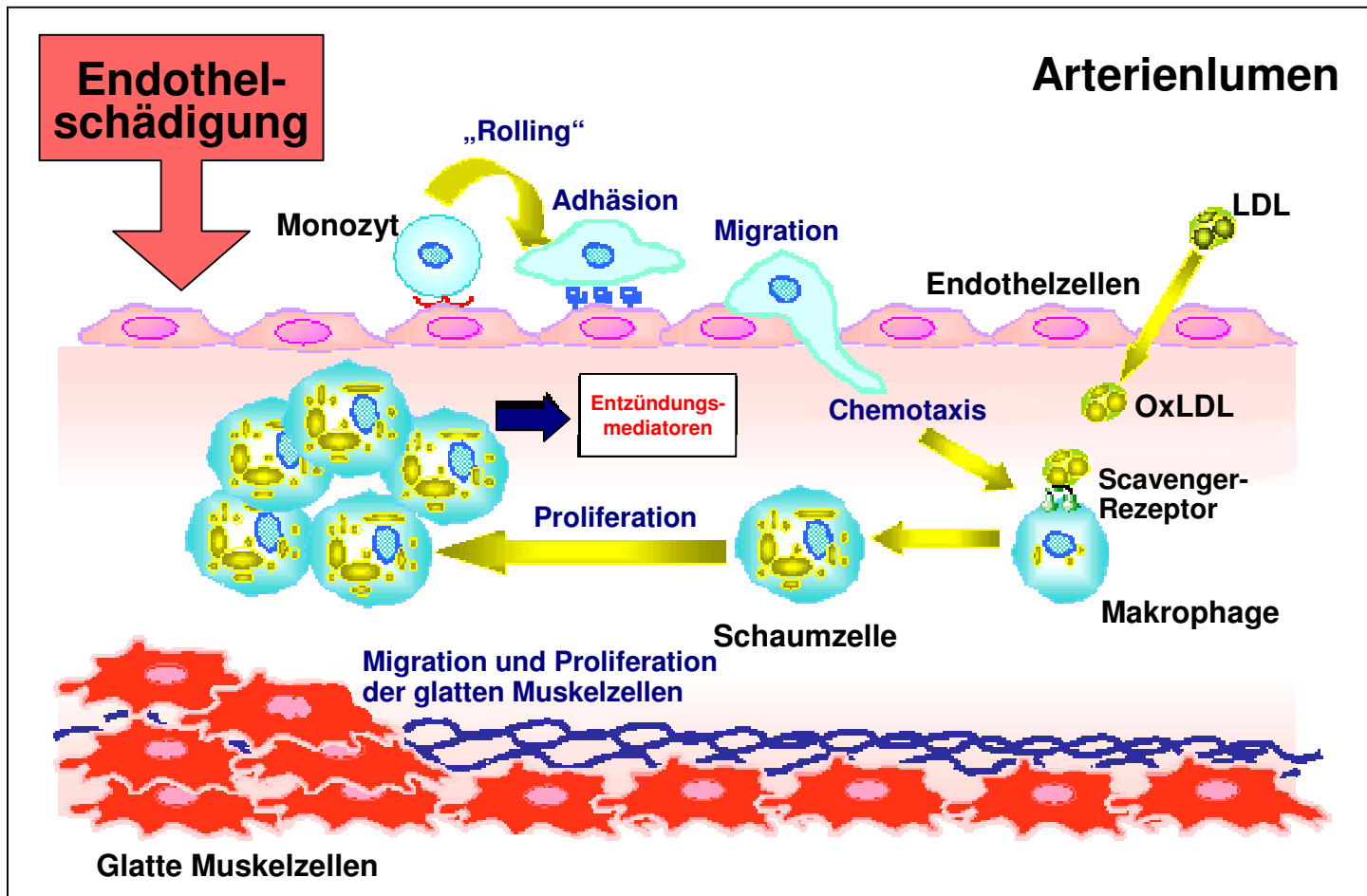
-KHK

-pAVK

-Apoplex

-Niereninsuffizienz

Mechanismus der Atherosklerose



Endothelläsion – oxLDL – SR- Schaumzellen - fatty streaks - Entzündung

Risikofaktoren der Atherosklerose

Unbeeinflussbare Risikofaktoren

- Familiäre Disposition
- Lebensalter
- Männliches Geschlecht

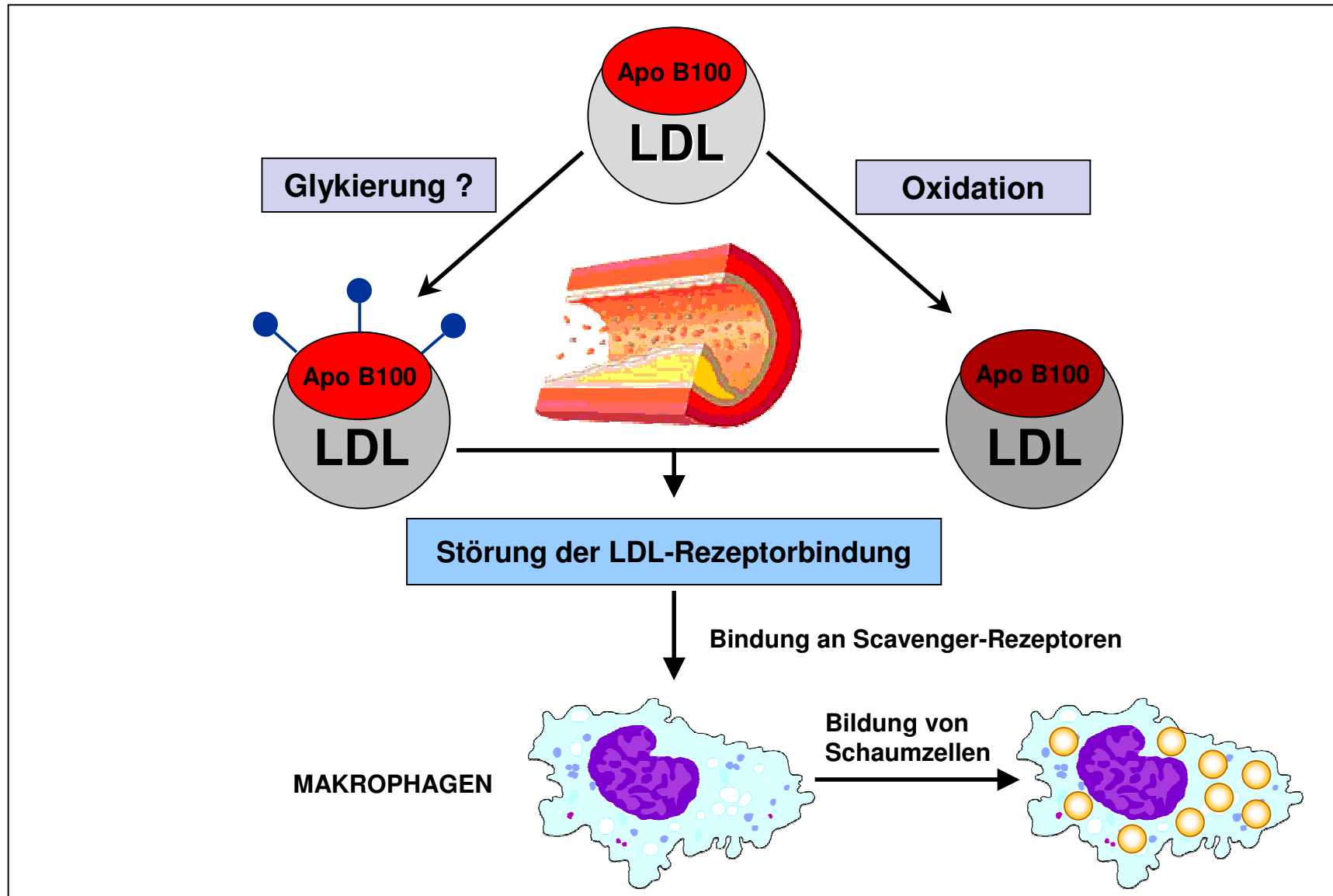
Risikofaktoren 1. Ordnung

1. LDL-Erhöhung
2. Hypertonie
3. Diabetes mellitus
4. Rauchen

Risikofaktoren 2. Ordnung

- Lp(a) ↑
- Homocystein ↑
- hsCRP ↑,
- Fibrinogen ↑
- Thromboseneigung
- Erhöhte Triglyzeride
- Adipositas
- Bewegungsmangel
- Streß, psychosoziale Faktoren
- Menopause

Modifikation von LDL



Risikofaktoren der Atherosklerose

Unbeeinflussbare Risikofaktoren

- Familiäre Disposition
- Lebensalter
- Männliches Geschlecht

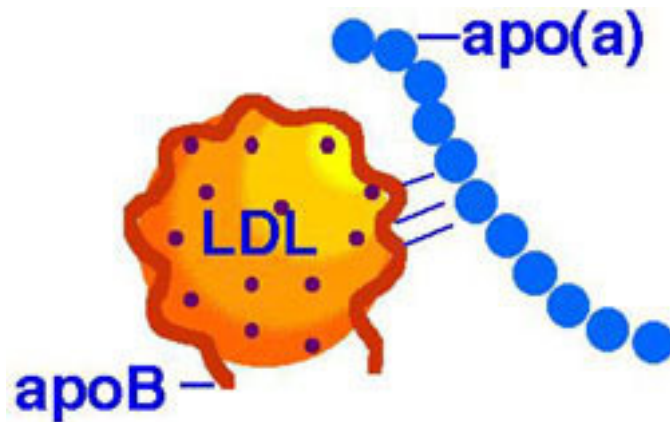
Risikofaktoren 1. Ordnung

1. LDL-Erhöhung
2. Hypertonie
3. Diabetes mellitus
4. Rauchen

Risikofaktoren 2. Ordnung

- hsCRP ↑
- Lp(a) ↑
- Homocystein ↑
- Fibrinogen ↑
- Thromboseneigung
- Erhöhte Triglyzeride
- Adipositas
- Bewegungsmangel
- Streß, psychosoziale Faktoren
- Menopause

Lipoprotein (a)



Struktur:

LDL-Partikel mit einem zusätzlichem Apoprotein, dem Apolipoprotein (a), dass durch eine Disulfid-Bücke mit dem dem Apoprotein B100 verbunden ist.

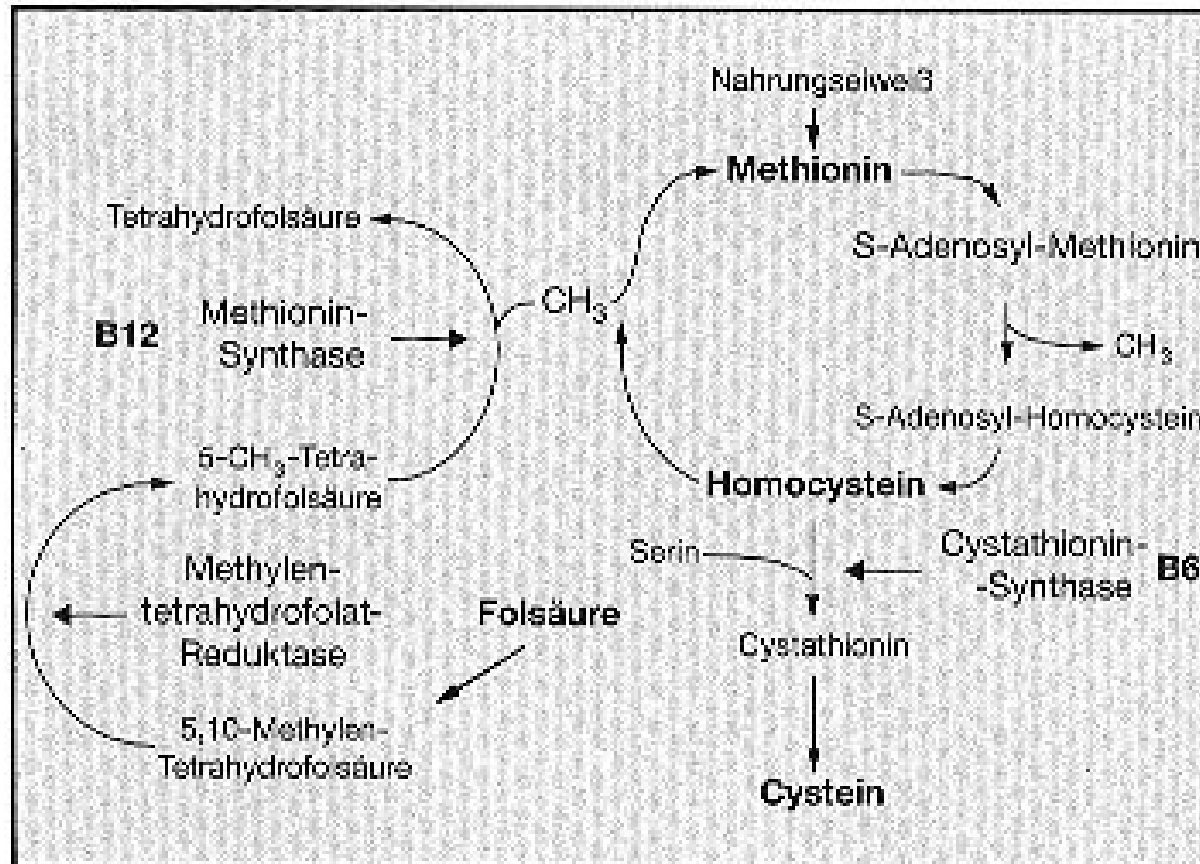
Funktion:

unklar

Klinische Bedeutung:

- Begünstigung der Atherosklerose-Entstehung möglicherweise bedingt durch eine Hemmung der Fibrinolyse (Kompetition mit Plasminogen)
- Die Konzentration ist genetisch festgelegt und kann therapeutisch nur wenig beeinflusst werden.
- Bestimmung von Lipoprotein(a) bei Patienten mit einem oder mehreren Risikofaktoren zur Abschätzung des Gesamtrisikos

Hyperhomocysteinämie



Themen

1. Grundlagen des Lipidstoffwechsels
2. Atherosklerose
- 3. Ursachen und Diagnose von Hyperlipoproteinämien**

Einteilung einer Hyperlipoproteinämie

Phänotypische Einteilung:

- Fredrickson

Einteilung nach Ursache:

- Reaktiv
- Primär
- Sekundär

Einteilung entsprechend der erhöhten Lipide:

- Hypercholesterinämie
- Hypertriglyzeridämie
- Kombinierte Hyperlipidämie

Lipoproteinphänotyp (nach Fredrickson)

Einteilung in 6 verschiedene Phänotypen nach
Kühlschranktest und Lipidelektrophorese



Typ1 2a 2b 3 4 5

Chylomikronen führen zur einer Rahmschicht auf dem Plasma, VLDL verursachen ein lipämisches (trübes) Plasma!

Typ	Auswirkung auf die Lipoproteine
I	Erhöhung der Chylomikronen
II a	Erhöhung der LDL
II b	Erhöhung von LDL und VLDL
III	Erhöhung von VLDL und IDL
IV	Erhöhung von VLDL
V	Erhöhung von VLDL und Chylomikronen

Einteilung einer Hyperlipoproteinämie

Phänotypische Einteilung:

- Fredrickson

Einteilung nach Ursache:

- **Reaktiv**
- **Primär**
- **Sekundär**

Einteilung entsprechend der erhöhten Lipide:

- Hypercholesterinämie,
- Hypertriglyzeridämie,
- Kombinierte Hyperlipidämie

Primäre Hyperlipidämien

- **Polygene Hypercholesterinämie**
- **Familiäre Hypercholesterinämie**
- **Familiär defektes Apolipoprotein B100**
- **Familiäre Typ III Hyperlipidämie**
- **Familiäre kombinierte Hyperlipidämie**
- **Familiäre Chylomikronämie**
- **Familiäre Hypertriglyceridämie**

Familiär defektes Apoprotein B-100

Mechanismus:

- Defekt im ApoB100 (LDL-Rezeptorligand)
- LDL können nicht mehr von Leber aufgenommen werden

Häufigkeit: Heterozygot: 1:600

Befund: LDL hoch

Atheroskleroserisiko: Hoch

Diagnostik:

Mutationsnachweis im Apoprotein B-100-Gen

Familiäre Typ III-Hyperlipidämie

Mechanismus: -ApoE-Phänotyp E2/E2 (VLDL-Remnant/IDL-Rezeptor)

Häufigkeit:

-1:5000

-1% der ApoE2/E2 Träger entwickeln Typ-III-HLP

Befund:

-IDL und VLDL stark erhöht

Atheroskleroserisiko:

Sehr hoch

Diagnostik:

-Molekularbiologische ApoE-Phänotypisierung

-Lipidelektrophorese

Sekundäre Hyperlipidämien

- **Diabetes Mellitus**
- **Hypothyreose**
- **Adipositas**
- **Alkoholabusus**
- **Lebererkrankungen**
- **Nierenerkrankungen**
- **Pankreatitis**
- **Medikamente**

Einteilung einer Hyperlipoproteinämie

Phänotypische Einteilung:

- Fredrickson

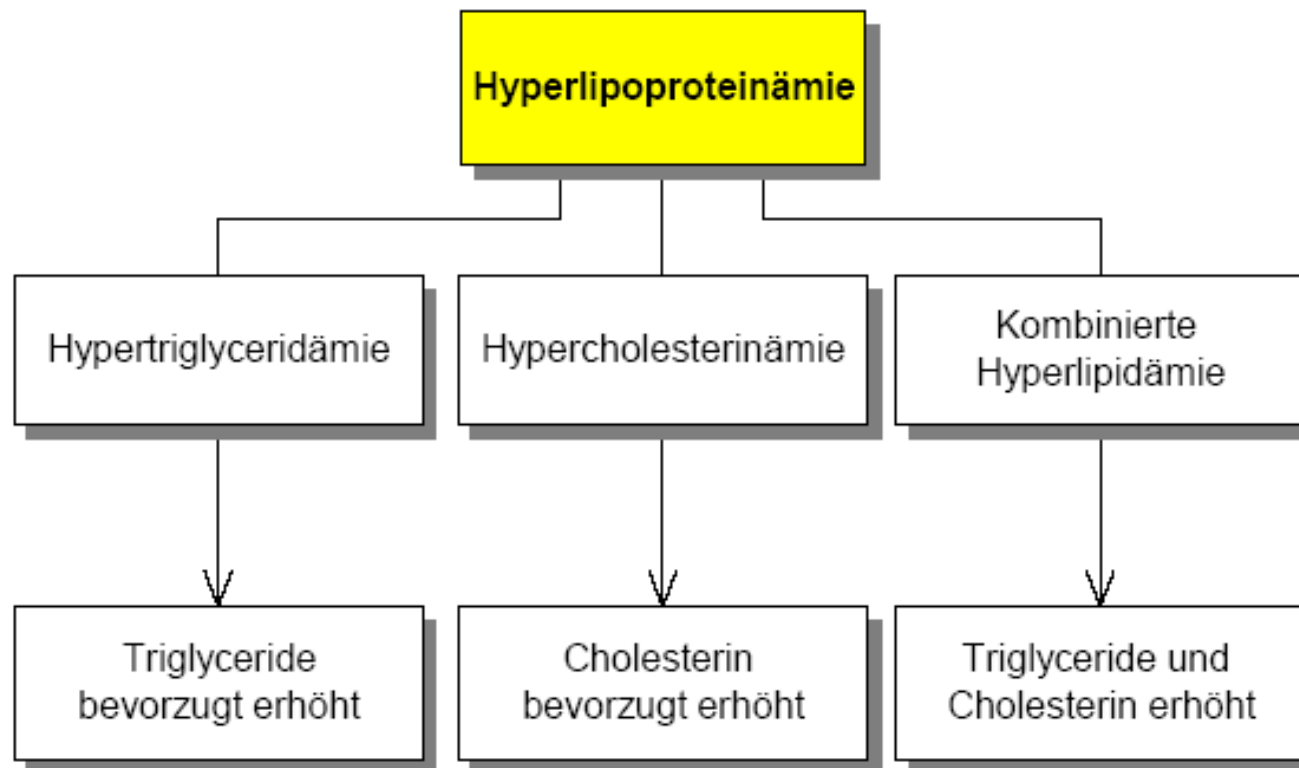
Einteilung nach Ursache:

- Reaktiv
- Primär
- Sekundär

Einteilung entsprechend der erhöhten Lipide:

- **Hypercholesterinämie,**
- **Hypertriglyzeridämie,**
- **Kombinierte Hyperlipidämie**

Einteilung der Hyperlipoproteinämien



Indikationen für die Lipid-Diagnostik

- **Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren**
- **Klinische Zeichen einer koronaren Verschußkrankheit**
- **Zeichen einer Hyperlipidämie (z.B. Xanthome)**
- **Familiäre Prädisposition**
- **Lebensalter > 45 Jahre**
- **Adipositas**
- **Chronische Nierenerkrankungen**
- **Diabetes mellitus**
- **Hyperurikämie**
- **Hypothyreose**

Xanthome/Xanthelasmen

Xanthome:

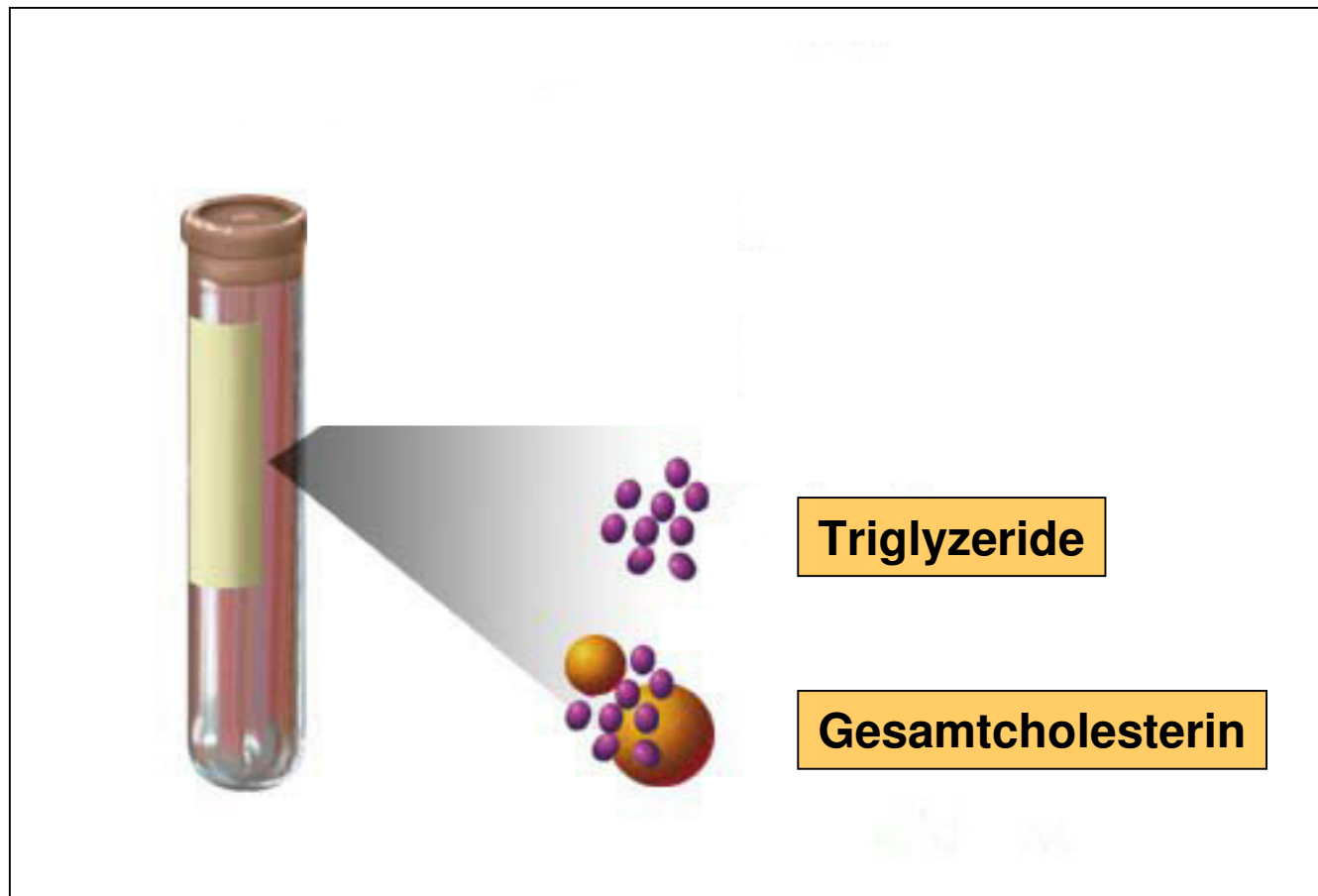
Orange-gelblich schimmernde, Knoten- bis Plaque-artige Fettablagerungen an der Haut durch Ansammlungen von Makrophagen, welche massenhaft Fette eingelagert haben (Schaumzellen).

Xanthelasmen:

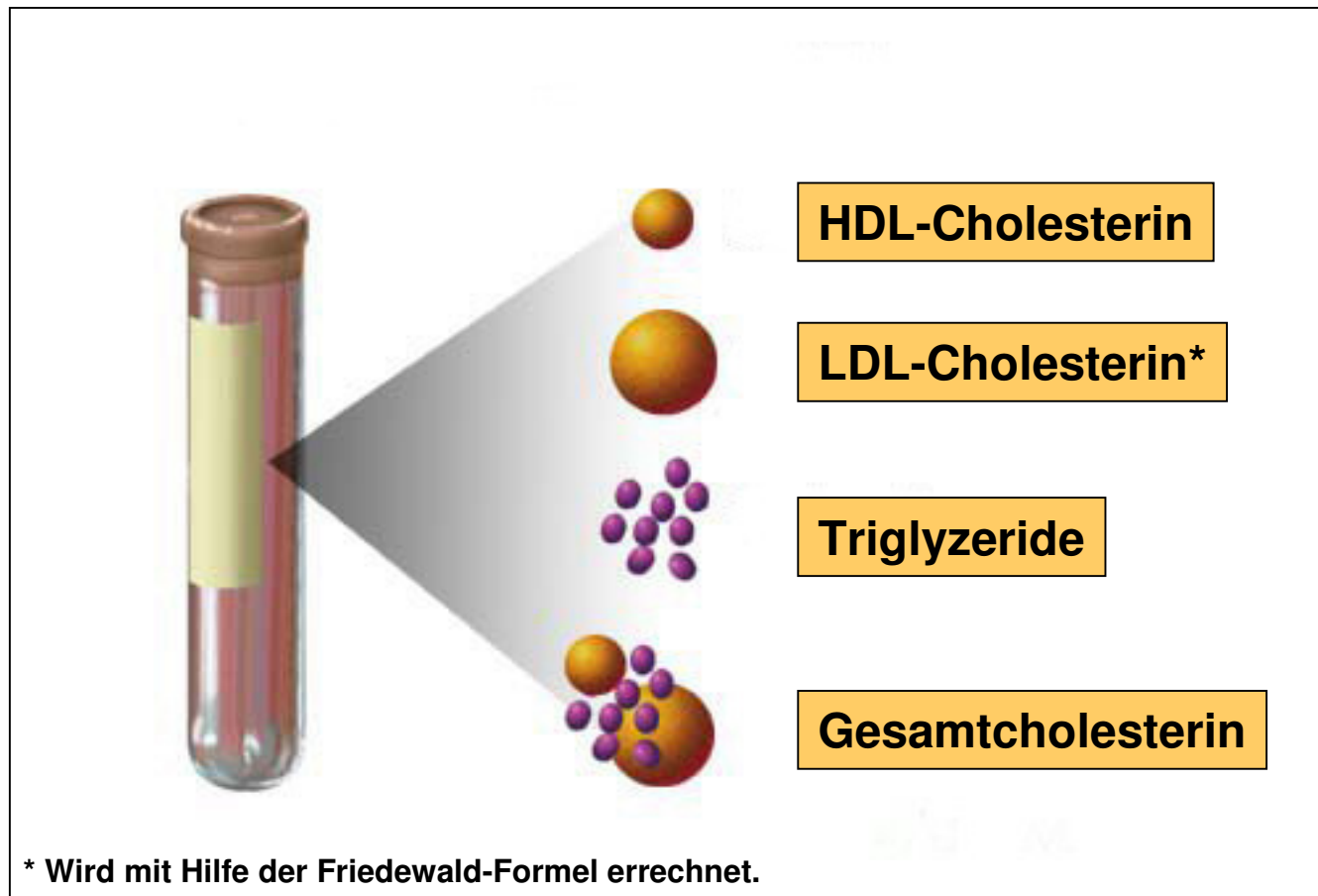
Xanthome im Augenlidbereich (häufig bei älteren Menschen)



Basisdiagnostik des Lipidstoffwechsels



Basisdiagnostik des Lipidstoffwechsels



Referenzwerte

Cholesterin:	< 200 mg/dl
LDL (ohne RF) :	< 160 mg/dl
HDL (Männer):	55-55 mg/dl
HDL (Frauen):	45-65 mg/dl
Triglyceride:	< 200 mg/dl

Entscheidungsgrenzen bzw. Therapieziele

RF (Werte in mg/dl)	Gesamt- Cholesterin	LDL- Cholesterin	HDL- Cholesterin	Triglyceride
Keine KHK 0-1 RF	<200-240	<160	>40	<200
Keine KHK >1 RF	<200	<100	>40	<200
KHK	<180	<70	>40	<150
Diabetes	<180	<70	>40	<150

Hierbei handelt es sich NICHT um offizielle Empfehlungen!

Erweiterte Diagnostik der HLP

- **Ausschluß sekundärer Hyperlipoproteinämien**
- **Ausschluß primärer Hyperlipoproteinämien**
 - **Apo E Polymorphismus bei V.a. Typ III HLP**
 - **Lipidelektrophorese bei V.a. Typ III HLP**
 - **Apo B 100 Mutation**
- **Abschätzung des Gesamt-Atherosklerose-Risikos**
- **Ggf. Spezialanalysen**

Abschätzung des Gesamt-Atherosklerose-Risikos

$$\frac{\text{Gesamt-Cholesterin}}{\text{HDL}} < 4-5$$

bzw.

$$\frac{\text{LDL}}{\text{HDL}} < 3-4$$