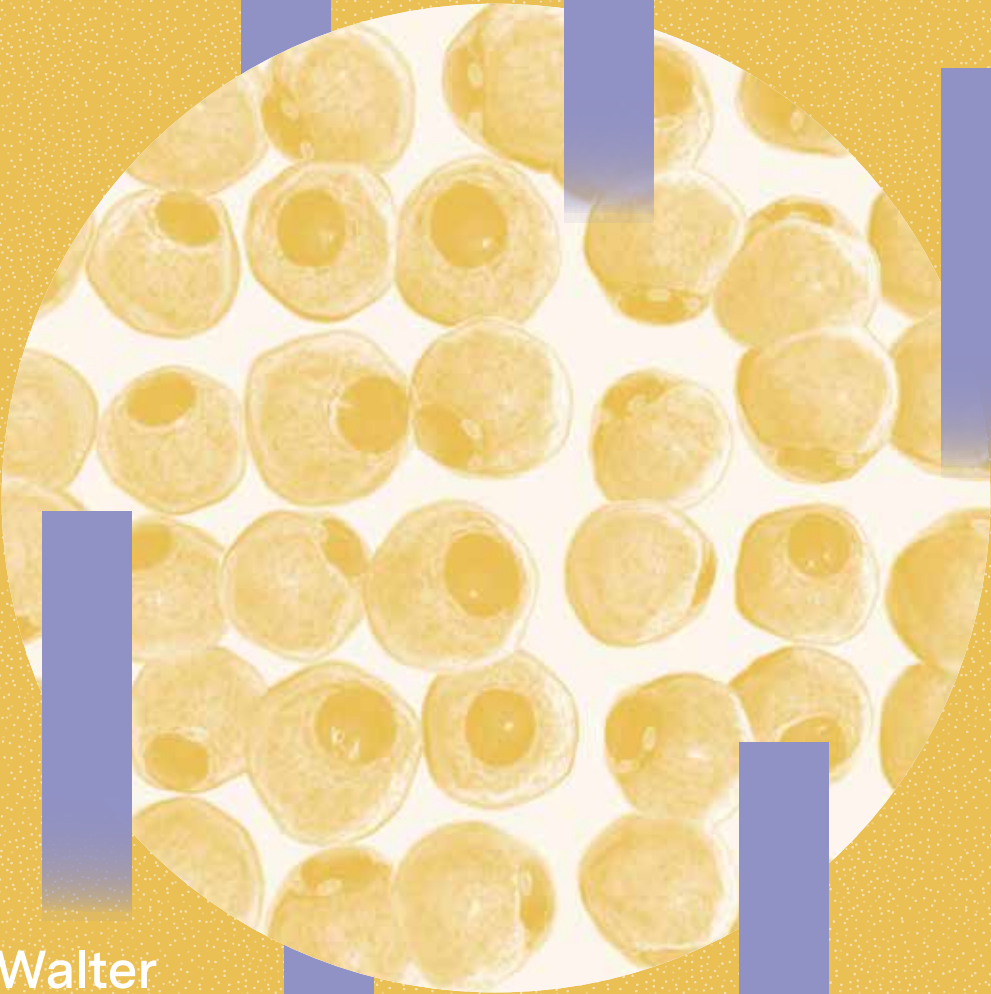
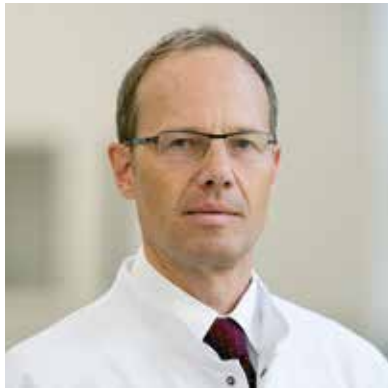




Michael Walter

Fettstoffwechselstörungen und vaskuläres Risiko

Für Ärzte, Studierende,
medizinisches Personal
und alle Interessierten



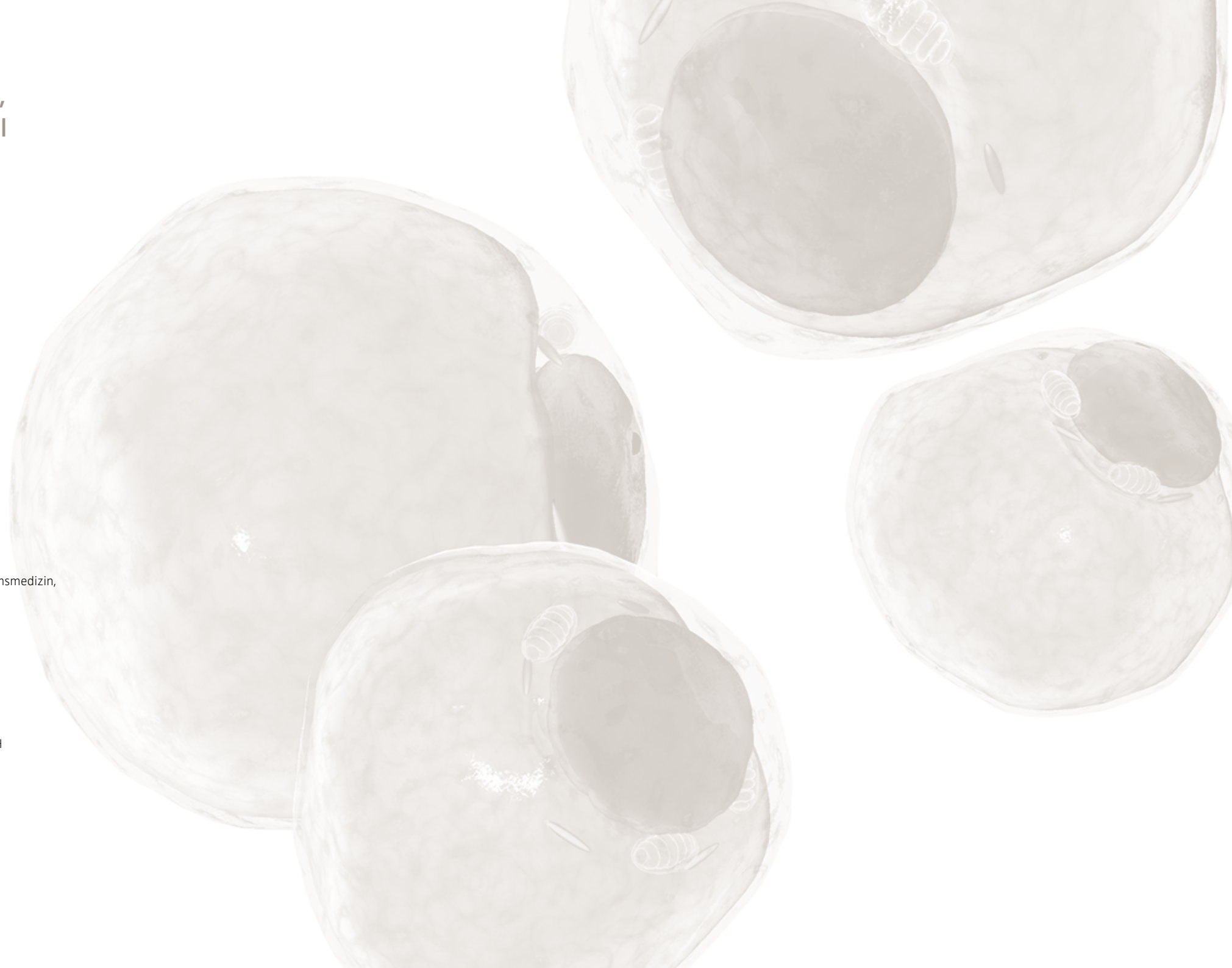
Autor

Prof. Dr. med. Michael Walter
Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin,
Universitätsmedizin Rostock

Impressum

Labor Berlin – Charité Vivantes Services GmbH
Sylter Straße 2
13353 Berlin

www.laborberlin.com



Inhalt

6

Bedeutung

8

Einteilung von
Fettstoffwechselstörungen

12

Familiäre
Hypercholesterinämien

16

Seltene
Hypercholesterinämien

20

Kombinierte Hyperlipidämien



26

Isolierte Hypertriglyzeridämien

30

Isolierter HDL-Mangel

32

LDL-Cholesterin-Zielwerte
nach aktuellen Leitlinien

36

Weitere vaskuläre
Risikofaktoren

43

Risiko-Scores

48

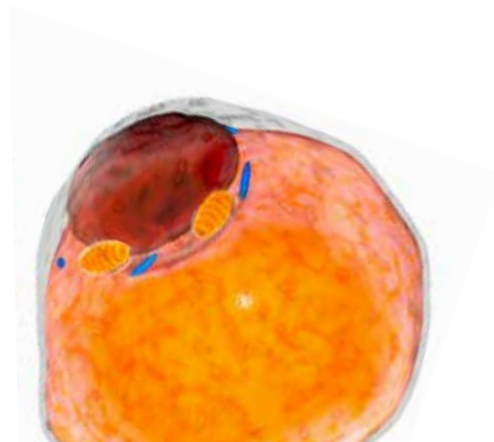
Allgemeine Therapie von
Fettstoffwechselstörungen

52

Medikamentöse Therapie von
Fettstoffwechselstörungen

56

Kontrolle von
Fettstoffwechselstörungen



Einleitung zur Reihe

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit verwenden wir im fortfolgenden Text die männliche Form. Wir meinen jedoch immer alle Geschlechteridentitäten im Sinne der Gleichbehandlung. Die verkürzte Sprachform hat redaktionelle Gründe und ist wertfrei.

Ziel dieser Reihe ist es, auf verständlichem Niveau Krankheiten zu beschreiben und hieraus rationale Labordiagnostik und Therapieoptionen abzuleiten. Sie richtet sich an Ärzte, medizinisches Personal, Ernährungsberater und Interessierte Personen (m/w/d). Sie soll eine Lücke schließen zwischen

Spezial-Lehrbüchern und zum Teil verkürzten Informationen im Internet.

Es soll vermittelt werden, welche Laborteste wann sinnvoll eingesetzt werden, welche dieser Tests in jedem Labor einfach durchgeführt werden können, und wann eine Spezial-Diagnostik erforderlich ist. Viele Basisuntersuchungen, gerade im Bereich der Prävention, können mit hohem Nutzen für Patienten einfach und kostengünstig durchgeführt werden. Falls aufwändige Untersuchungen erforderlich sind, müssen diese so zielgerichtet wie möglich eingesetzt werden.

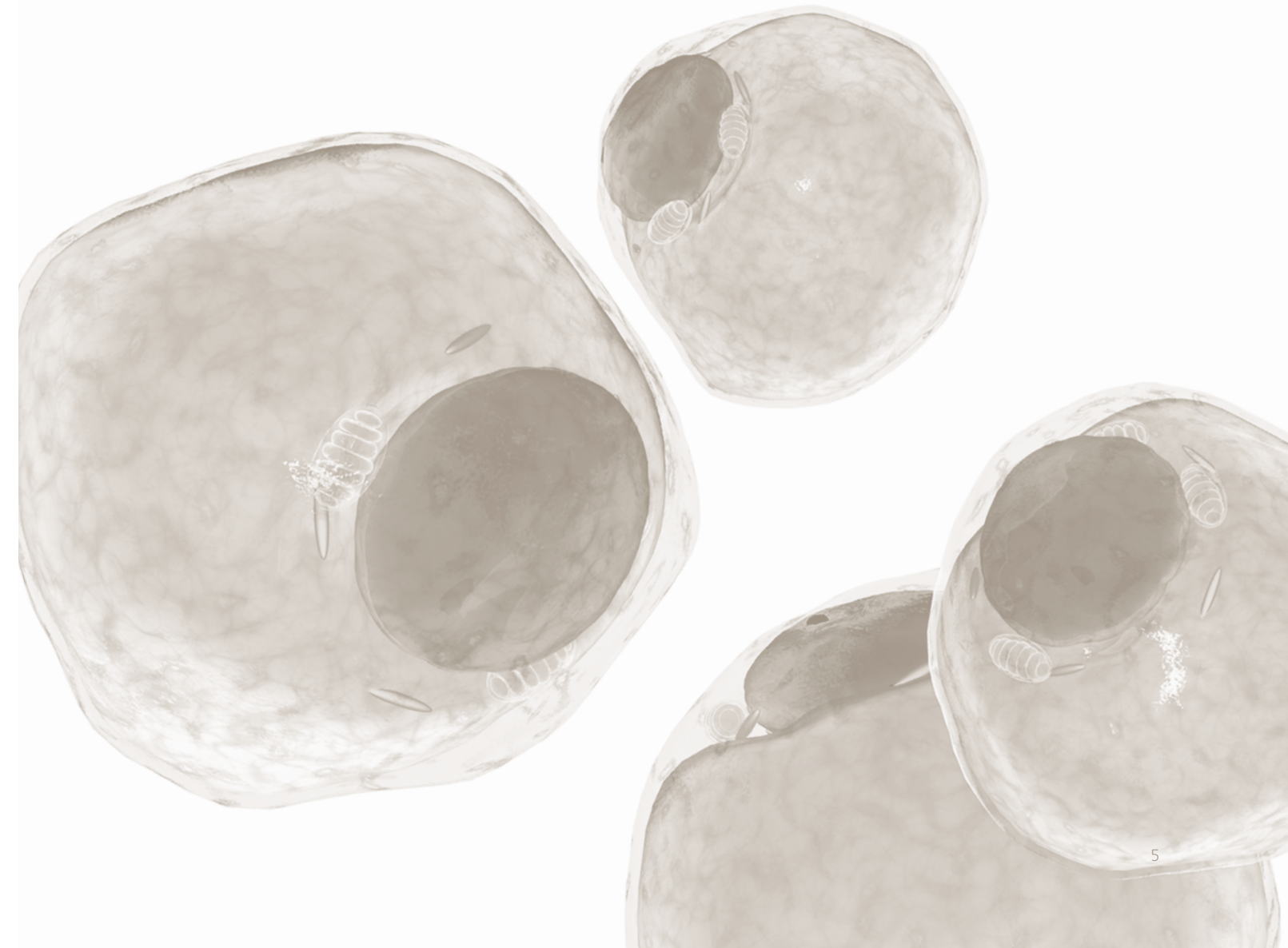
**Nina Beikert &
Fabian Raddatz**
Geschäftsführung
Labor Berlin Services

PD Dr. Dr. Andreas Weimann
Medizinische Leitung
Labor Berlin Services

**Nora Wintrich &
Annett Dauchert**
Leitung Customer Relations
Labor Berlin Services

Dr. Christian Meisel
Leitung MVZ
Labor Berlin Services

Prof. Dr. med. Michael Walter
Direktor
Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
Universitätsmedizin Rostock



Fettstoffwechselstörungen sind neben Bluthochdruck, Diabetes, Nikotinkonsum, Übergewicht und Alter die größten Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, welche in Deutschland zu den Haupttodesursachen zählen. Sie beruhen meist auf einer Kombination aus erblichen und beeinflussbaren Faktoren wie Fehlernährung und Bewegungsmangel.

Da erhöhte oder abnorme Fette das Risiko anderer Faktoren verstärken, ist eine Behandlung extrem effektiv. Sowohl die Lebenserwartung als auch die Lebensqualität können hierdurch deutlich gesteigert werden. Bei ausgeprägter familiärer Belastung müssen Verwandte ersten Grades ebenfalls untersucht werden.

Cholesterinwerte sind oft aufgrund erblicher Belastung erhöht. Ca. 2/3 des Cholesterins werden vom Körper selbst hergestellt und lassen sich daher – im Gegensatz zu den Triglyzeriden – durch Ernährungs-umstellung kaum beeinflussen. Andererseits ist nicht jede Erhöhung von Cholesterin und Triglyzeriden mit einem hohen Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen verbunden. Mit einer Messung von LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeriden und wenigen weiteren Daten kann das Gesamtrisiko der jeweiligen Fettstoffwechselstörung und die optimale Therapie zu- meist bereits festgelegt werden (LDL, Lipoproteine niedriger Dichte; HDL, Lipoproteine hoher Dichte).

Diese Broschüre gibt einen Überblick über häufige und auch seltene Fettstoffwechselstörungen und fasst Möglichkeiten zur gezielten und abgestuften Labordiagnostik sowie individuellen Behandlungsmöglichkeiten in Abhängigkeit des Gesamtrisikos zusammen.

Für die Unterstützung bei der Erstellung der Broschüre bedanke ich mich bei allen Kolleginnen und Kollegen, insbesondere bei Frau Prof. Dr. Steinhagen-Thiessen.

Prof. Dr. med. Michael Walter

Bedeutung

Einteilung von Fettstoffwechselstörungen

Man unterscheidet eine isolierte LDL-Cholesterin-Erhöhung von einer Triglyzerid-Erhöhung und einer kombinierten (gemischten) Hyperlipidämie mit gleichzeitig erhöhten Cholesterin- und Triglyzerid-Konzentrationen. Eine niedrige HDL-Konzentration ist – insbesondere in Kombination mit erhöhten Triglyzeriden – als weiterer unabhängiger Risikofaktor zu werten.

i Diese pragmatische Einteilung hat sich in der Klinik bewährt, da man – ohne die exakten molekularen Hintergründe zu kennen – mit wenigen, preisgünstigen Analysen bereits grob zuordnen kann, wie die Störung zustande kommt, wie sie zu therapieren ist und wie das Ansprechen auf Medikamente sowie Lifestyle- und Ernährungsumstellung voraussichtlich sein wird.

Störungen mit Erhöhung der Triglyzeride können oft durch Ernährungsumstellung und körperliche Bewegung gut behandelt werden. Hauptgrund hierfür

ist die gute Beeinflussbarkeit der Triglyzeride durch die Nahrungszufuhr sowie der für die Triglyzeridspaltung verantwortlichen Lipase-Aktivität durch regelmäßige Bewegung. Nur bei extrem hohen Triglyzeriden ist dies nicht möglich. Isolierte Cholesterin-Erhöhrungen können durch Ernährung und Sport in den meisten Fällen nur um maximal 10 % gesenkt werden. Ein Grund hierfür ist die starke körpereigene Cholesterin-Synthese (ca. 70 %).

Insbesondere überalterte oder modifizierte LDL, aber auch Abbauprodukte der Chylomikronen und der Lipoproteine sehr niedriger Dichte (VLDL) – sogenannte Remnants – können durch Aufnahme in Makrophagen zu Schaumzellbildung und Atherosklerose beitragen (Abb. 1 und 2).

Eine Reihe von Erkrankungen, z. B. eine Schilddrüsen-Funktionsstörung, kann sekundär zu Fettstoffwechselstörungen führen. Beim Vorliegen einer sekundären Ursache sollte primär die Grunderkrankung therapiert werden, soweit dies möglich ist. Auch Medikamente (Betablocker, Thiazide) können die Lipide sekundär beeinflussen.

Tabelle 1: Einteilung von Fettstoffwechselstörungen

Konstellation	Atherosklerose-risiko	Anteil genetisch bedingter Ursachen	Genetisch induzierbar durch	Sekundär induzierbar durch	Beeinflussbarkeit durch Diät/Sport
Nur (LDL-) Cholesterin erhöht	Hoch	Hoch	Familiäre Hypercholesterinämie, Polygene Hypercholesterinämie	Hypothyreose, Cholestase	Gering
Cholesterin + Triglyzeride erhöht*	Hoch	Variabel	Familiär-Kombinierte Hyperlipidämie, Remnant-Hyperlipidämie	Diabetes, Nieren-, Leber-, Stoffwechsel-Erkrankung u. a.	Hoch
Nur Triglyzeride erhöht**	Variabel	Hoch	Lipoproteinlipase-Mangel	Diabetes, Nieren-, Leber-, Stoffwechsel-Erkrankung u. a.	Variabel

* Atherosklerose-Risiko steigt mit HDL-Erniedrigung;
** Erhöhtes Pankreatitis-Risiko bei Triglyzeride > 1000 mg/dl

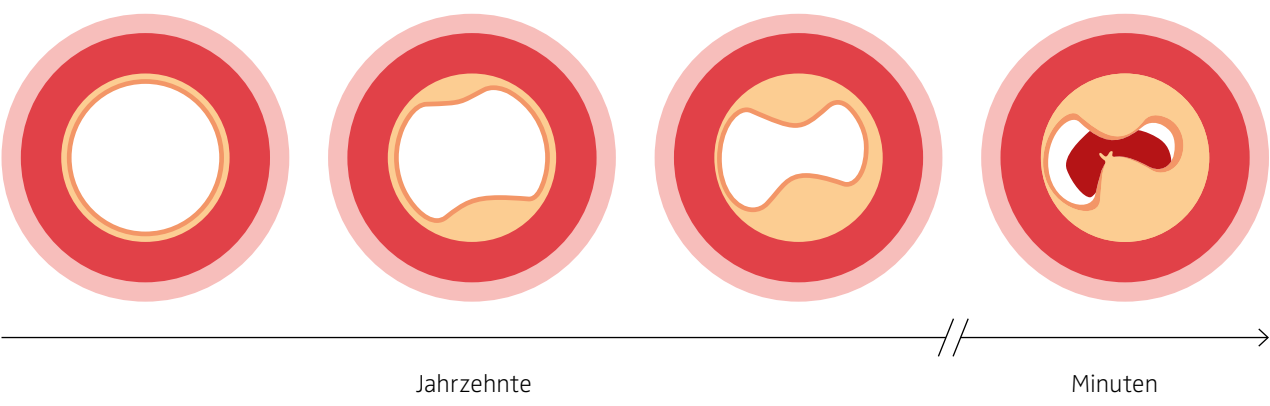


Abbildung 1: Atherosklerose.
Die Entstehung der Atherosklerose ist ein chronischer Prozess über viele Jahrzehnte

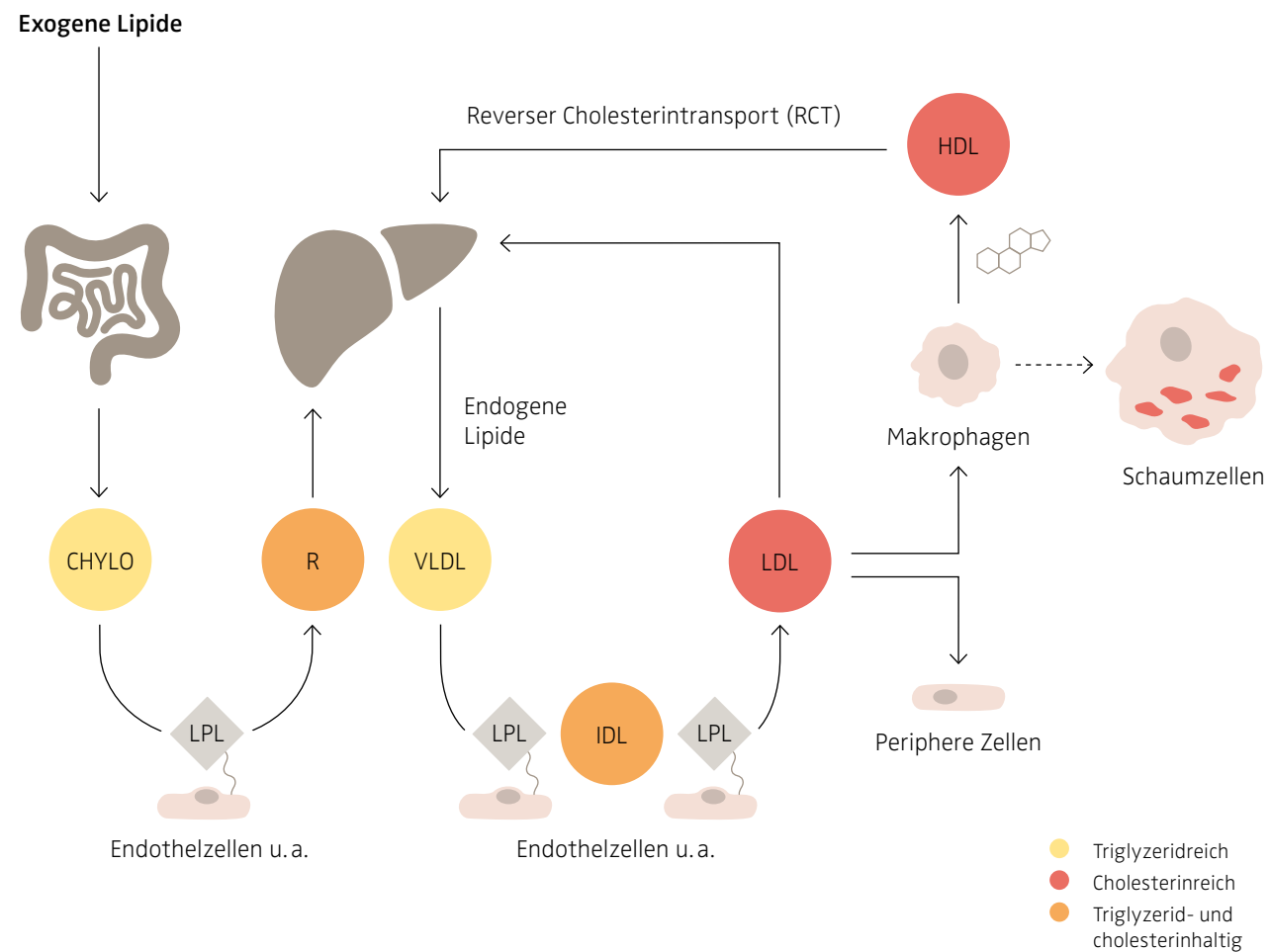


Abbildung 2: Lipoproteinstoffwechsel.

Triglyzeridreiche Lipoproteine (gelb) sind die in den Darmzellen zusammengesetzten Chylomikronen (Chylo) und die in der Leber gebildeten VLDL. Cholesterinreiche Lipoproteine (rot) sind die LDL und HDL. LDL entstehen im Blut via IDL (Lipoproteine intermediärer Dichte) aus VLDL – unter Beteiligung von Lipoproteinlipasen – und gehen zu ca. 70 % zur Leber zurück; ca. 30 % werden von peripheren Zellen aufgenommen. Überalterte und modifizierte LDL sowie

Abbauprodukte der Chylomikronen (Chylomikronen-Remnants, R), und IDL sind atherogen und können bei verschiedenen Störungen im Blut dann akkumulieren. Sie werden von Makrophagen aufgenommen und führen zur Schaumzellbildung und Atherosklerose. Partiiell kann Cholesterin aus Makrophagen und anderen Zellen von den HDL aufgenommen und zur Leber transportiert werden (Reverser Cholesterintransport, RCT).



Familiäre Hypercholesterinämien

Familiäre Hypercholesterinämie

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine angeborene Störung, die durch extreme Erhöhung des LDL-Cholesterins im Plasma und frühzeitige Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit charakterisiert ist. Die FH gehört in Deutschland zu den häufigsten genetischen Störungen (Häufigkeit ca. 1:250) und wird oft nicht oder viel zu spät erkannt.

Die Erkrankung ist durch eine Störung im Abbau der Lipoproteine niedriger Dichte (LDL) charakterisiert (Abb. 3). Die Erforschung der FH hat zur Entdeckung des LDL-Rezeptors geführt und die Grundlagen für die Entwicklung der HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) gelegt. Diese unterdrücken die zelluläre Cholesterinsynthese, was zur Hochregulierung der noch vorhandenen LDL-Rezeptoren und dadurch zur LDL-Senkung im Blut führt (Abb. 4). Bei einem LDL-Rezeptor-Defekt ist diese Hochregulierung nicht oder nur unzureichend wirksam.

Neben Mutationen des LDL-Rezeptors können genetische Defekte des Apolipoproteins B-100 (Apo B-100) und der Protease Proprotein conver-

tase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) Erhöhungen des LDL-Cholesterins verursachen. Apo B-100 ist Struktur- und Andockprotein der LDL-Partikel an den LDL-Rezeptor. PCSK9 reguliert den LDL-Rezeptor-Abbau.

Die klinische Diagnose FH wird gestellt bei erhöhtem LDL-Cholesterin ($> 190 \text{ mg/dl}$ [$4,9 \text{ mmol/l}$] für Erwachsene und $> 155 \text{ mg/dl}$ [$4,0 \text{ mmol/l}$] für Kinder unter 16 Jahren) und familiärer Häufung von Hypercholesterinämie bzw. positiver Familienanamnese für eine koronare Herzkrankheit (Herzinfarkte < 55 Jahre männlich, < 65 Jahre weiblich). Bei sehr jungen Kindern gelten ggf. niedrigere Grenzwerte. Das zusätzliche Vorliegen von rötlichen oder gelben Fettablagerungen in der Haut (z. B. als Xanthelasma an den Augenlidern oder Xanthome an der Achillessehne) oder eines Arcus corneae im Alter unter 45 Jahren macht eine FH noch wahrscheinlicher (Abb. 5). Goldstandard ist die Identifikation des zugrundeliegenden Gendefekts.

Als Behandlungsziele werden bei der FH eine LDL-Cholesterin-Senkung von über 50 % oder ein LDL-Cholesterin $< 55 \text{ mg/dl}$ ($1,4 \text{ mmol/l}$), bei Kindern

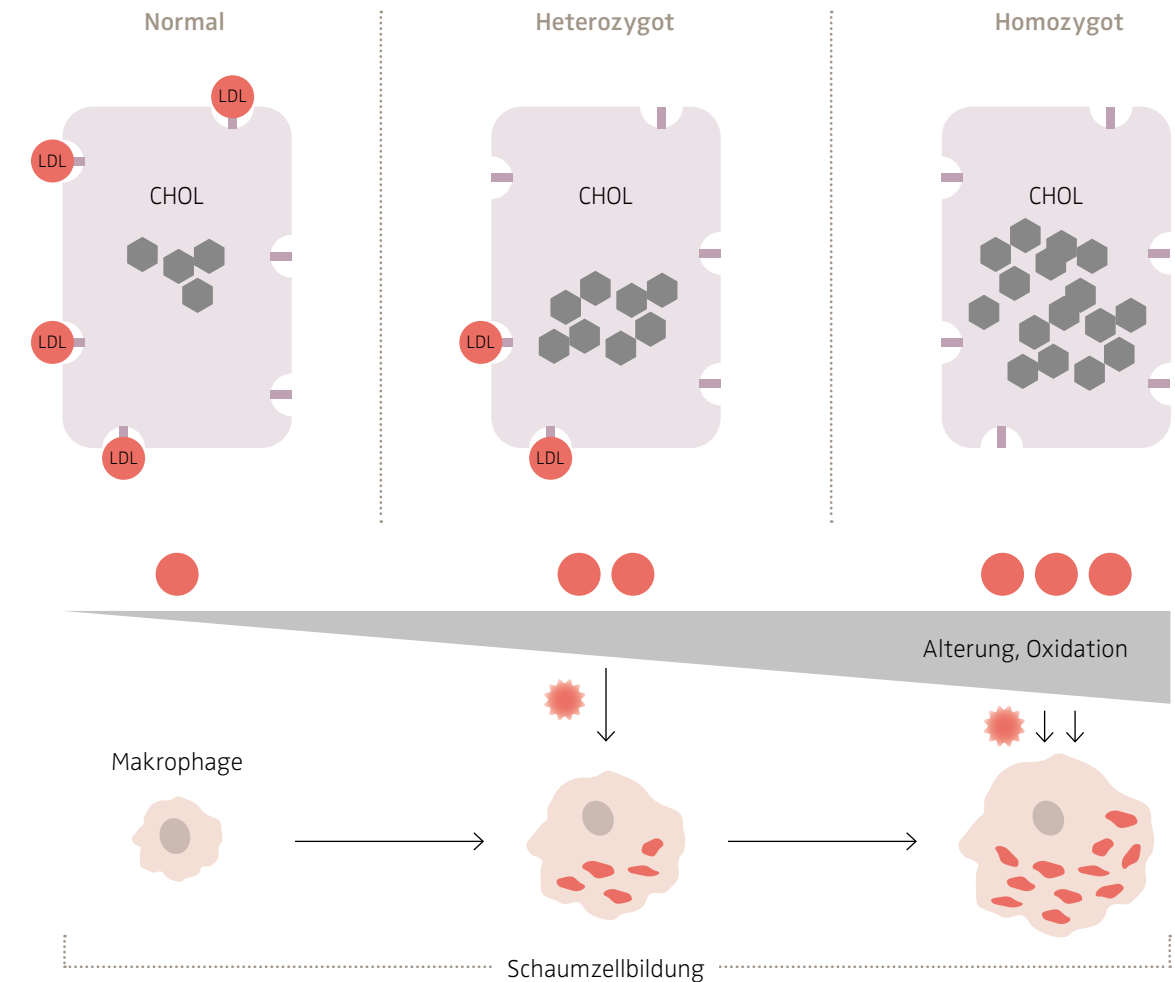


Abbildung 3: Familiäre Hypercholesterinämie (FH).

Bei heterozygoten FH-Patienten liegt eine verminderte LDL-Rezeptor-Aktivität auf Leberzellen und anderen Zellen vor (bei klassischer FH ca. 50 % der normalen Aktivität). Dadurch akkumuliert LDL-Cholesterin im Blut, es kommt zu einer Überalterung der LDL mit Oxidation von Lipiden und Aufnahme der oxidierten LDL in Mak-

rophagen mit Schaumzellbildung. Bei homozygoten FH-Patienten kommt es zu einer extremen Akkumulation von LDL-Partikeln im Blut mit Herzinfarkten bereits im Kindesalter, sofern keine Therapie erfolgt. Da die zelluläre Cholesterinbiosynthese hochreguliert wird, ist die Cholesterinversorgung in LDL-Rezeptor-tragenden peripheren Körperzellen ausgeglichen.

< 100 mg/dl (2,6 mmol/l) empfohlen. Bei bereits nachgewiesener Atherosklerose gilt nach den neuen ESC-Richtlinien von 2019 immer ein niedriger Zielwert von < 55 mg/dl (1,4 mmol/l).

Das erhöhte LDL-Cholesterin kann bei Patienten mit FH durch Ernährung nicht ausreichend abgesenkt werden; es besteht immer die Notwendigkeit einer

In Studien glich sich das Myokardinfarktrisiko statinbehandelter FH-Patienten dem der Allgemeinbevölkerung an. Unbehandelt erleiden jedoch mindestens 60 % aller FH-Patienten in ihrem Leben frühzeitig einen Herzinfarkt, einhergehend mit einer deutlich reduzierten Lebenserwartung.

Therapie mit Statinen.

Als besonders effektiv gilt das Kaskaden-Screening, bei dem das LDL-Cholesterin bei allen Verwandten ersten Grades gemessen wird. Wenn bei Familienangehörigen LDL-Cholesterin > 190 mg/dl (4,9 mmol/l) oder eine vorzeitige koronare Herzkrankheit (KHK, bei Frauen < 60 Jahre, bei Männern < 55 Jahre) oder Xanthome vorliegen, kann die klinische Diagnose FH gestellt werden.



Die molekulargenetische Identifizierung des Defekts (Tabelle 4, S. 35) ist der Goldstandard und immer notwendig, wenn die Diagnosestellung durch Familienuntersuchung nicht eindeutig möglich ist. Hilfreich zur Diagnosesicherung sind auch Scores wie der Dutch Lipid Score.

Polygene Hypercholesterinämie

Dieser Fettstoffwechselstörung liegen mild ausgeprägte Defekte in unterschiedlichen Genen zugrunde (u.a. im Gen für den LDL-Rezeptor, dort oft im Promotorbereich). Sie führen zu einer moderaten Erhöhung der LDL-Cholesterin-Konzentration. Mit Überlastung des Stoffwechsels durch Manifestationsfaktoren kommt es zu einer mehr oder weniger stark ausgeprägten LDL-Hypercholesterinämie. Solche Manifestationsfaktoren sind eine zu hohe Zufuhr an gesättigten Fettsäuren, Schilddrüsenfunktionsstörungen und manchmal Medikamente.



Bei etwa 40 % aller Hypercholesterinämien liegt eine polygene Ursache zugrunde. Sie ist neben dem metabolischen Syndrom die häufigste Fettstoffwechselstörung und für einen beträchtlichen Teil aller Herzinfarkte verantwortlich.

Ist eine fehlerhafte Ernährung der Manifestationsfaktor und das LDL-Cholesterin nur leicht erhöht, kann durch Korrektur eine Verringerung der LDL-Cholesterin-Konzentration bis in den Normbereich erreicht werden. Da parallel oft weitere Risikofaktoren vorliegen, die das Globalrisiko zusätzlich erhöhen, müssen jedoch oft LDL-Cholesterin-Werte erreicht werden, die durch eine Ernährungsumstellung allein nicht erreicht werden können.



Abbildung 4: Patient mit familiärer Hypercholesterinämie und Arcus corneae.

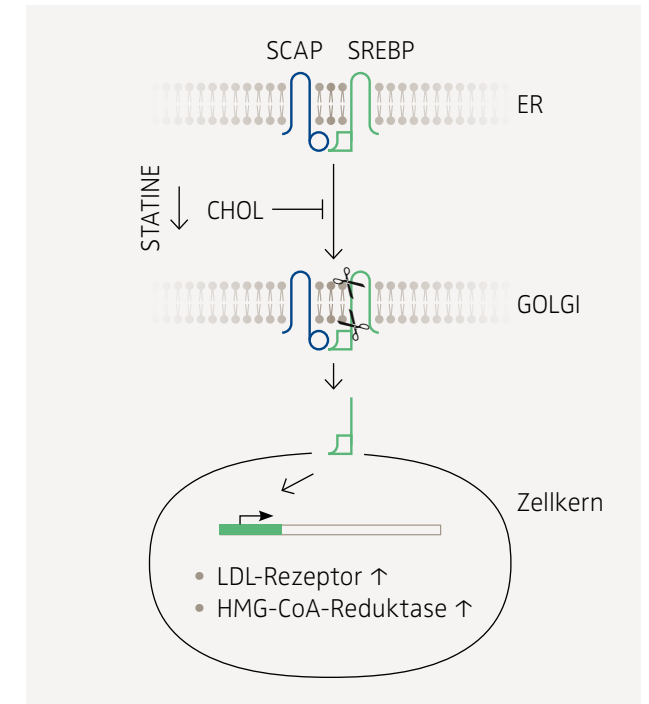


Abbildung 5: Familiäre Hypercholesterinämie (FH). Wirkung der Statine (Inhibitoren der zellulären Cholesterinbiosynthese). Wenn die zelluläre Cholesterinkonzentration sinkt, wird ein Proteinkomplex (SCAP/SREBP), der als Cholesterinsensor fungiert, vom Endoplasmatischen Retikulum (ER) zum Golgi-Apparat transportiert, wo Proteasen SREBP spalten. Das lösliche Spaltprodukt ist ein Transkriptionsfaktor, der im Zellkern u. a. zu einer Hochregulierung der LDL-Rezeptor-Expression führt. Dadurch können auch heterozygote FH-Patienten unter Statintherapie normale LDL-Werte erreichen.

Seltene Hypercholesterinämien

Autosomal rezessive Hypercholesterinämie

Von der autosomal dominanten FH, bei der alle Patienten (mit einem oder zwei betroffenen Allelen) Krankheitssymptome zeigen, ist die seltene autosomal rezessive Hypercholesterinämie abzugrenzen. Bei dieser Erkrankung müssen zwei Allele des LDL-Rezeptor-Adapterproteins 1 (LDLRAP1) defekt sein, um zum Ausbruch zu gelangen. Die Gesamtmenge der LDL-Rezeptoren ist normal, aber deren Verteilung auf der Zellmembran gestört. Die Klinik ist vergleichbar mit der FH (zur Diagnostik siehe Tabelle 4, S. 35).

Sitosterolämie (Synonyme: Phytosterolämie, ABCG5/ABCG8-Defekt)

Bei der Sitosterolämie ist der Anteil der im Blut zirkulierenden pflanzlichen Cholesterin-Moleküle auf etwa 15 % erhöht (normal 1 %). Diese Moleküle sind für die Gefäße besonders schädigend. Ursache der Erkrankung sind Mutationen in einem von zwei be-

nachbarten Genen, ABCG5 oder ABCG8. Diese Mutationen führen dazu, dass pflanzliche Sterole, z. B. aus Nüssen und Samen, nicht effektiv in die Galle und in den Darm ausgeschieden werden (Abb. 6).

Beim Auftreten von Haut-Xanthomen (Abb. 7) im Kleinkind- bis Jugendalter sollte immer eine Sitosterolämie ausgeschlossen werden.

Die meisten, aber nicht alle Patienten mit Sitosterolämie haben erhöhte LDL-Cholesterin-Konzentrationen. Der Plasma-Cholesterinspiegel reagiert – ganz anders als bei der FH – sehr gut auf eine Cholesterin-Restriktion in der Nahrung. Die Therapie besteht in einer Diät mit niedrigem Anteil an Pflanzensterolen und Cholesterin. Falls erforderlich, kann die Ausscheidung in die Galle mit dem Medikament Ezetimib und/oder einem Ionenaustauscherharz gefördert werden (Tabelle 4, S. 35). Heterozygote Patienten (ca. 4 – 13 %, je nach Ethnien) sind normalerweise gesund, haben aber bei überdurchschnittlichem Verzehr von Pflanzensterolen ein potenziell erhöhtes Atheroskleroserisiko.

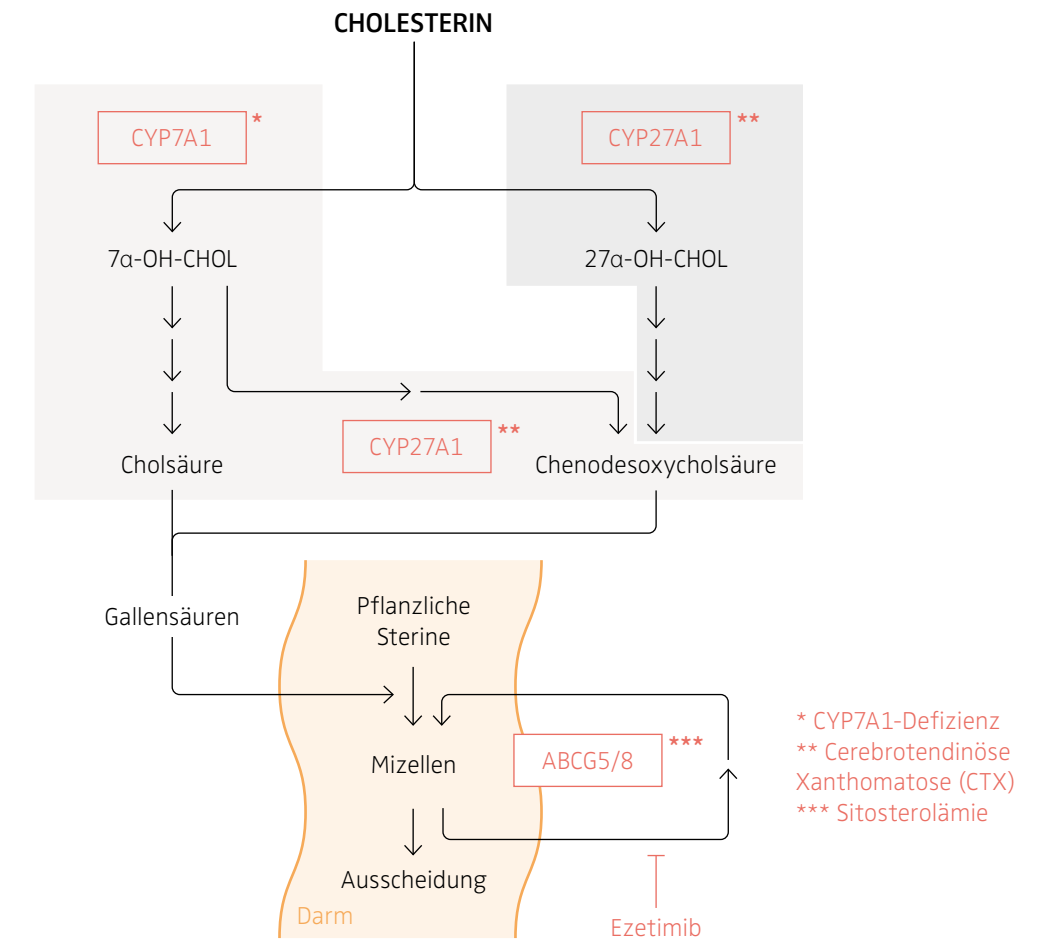


Abbildung 6: Sitosterolämie (ABCG5/8-Defekt), CTX (CYP27A1-Defekt) und 7α-Hydroxylase-Defekt.

Bei der Sitosterolämie ist aufgrund einer Mutation in ABCG5 oder ABCG8 der Anteil pflanzlicher atherogener Cholesterin-Moleküle im Blut erhöht, weil im Darm resorbierte atherogene pflanzliche Sterole nicht ausreichend ausgeschieden werden können. CTX und 7α-Hydroxylase (CYP7A1)-Mangel betreffen Enzyme der Gallensäuresyn-

these. Bei CYP7A1-Mangel ist nur der klassische Weg betroffen, bei CTX sowohl der klassische als auch der alternative. Bei CTX führt der Defekt zu einer starken sekundären Bildung von Galle-Alkoholen und Cholestanol, das sich in Sehnen, Gehirn und Gefäßwänden ansammelt. Betroffen sind zumeist Kinder. CYP7A1-Defekte führen zu Hypercholesterinämie mit ansonsten aber milderer klinischer Ausprägung.



Insgesamt muss der Verzehr von Pflanzensterolen zur Cholesterinsenkung (manche "Functional-Food-Produkte", besonders Margarine) kritisch beurteilt werden, da atherogene Effekte bei Personen mit ABCG5/8-Mutationen (4–13 % der Bevölkerung) nicht ausgeschlossen werden können.



Abbildung 7: Sitosterolämie-Patient mit Xanthelasmen.

Cerebrotendinöse Xanthomatose (CTX, CYP27A1-Defekt, Cholesterin-27-Hydroxylase-Defekt)

Ein anderer Defekt mit Xanthomen trotz normaler oder sogar erniedrigter Cholesterin-Plasmakonzentrationen ist die cerebrotendinöse Xanthomatose (CTX). Sie betrifft Mutationen im CYP27A1-Gen (2q33-qter), das für die Cholesterin-27-Hydroxylase kodiert.

Der Enzymdefekt unterbricht die Gallensäure-Synthese, sekundär werden Cholesterin und Cholestanol vermehrt gebildet und hierdurch degenerative Prozesse im Gehirn und in der Augenlinse ausgelöst. Erste klinische Symptome sind bei schweren Defekten im Säuglingsalter Cholestase (Gallstau) oder ein chronischer Durchfall oder in bereits frühem Alter eine Linsentrübung. Bei einer rechtzeitigen Diagnosestellung und Therapie mit Chenodesoxycholsäure, Cholsäure oder Statinen besteht eine normale Lebenserwartung.



Beim Auftreten von Haut-Xanthomen im Kleinkind- bis Jugendalter sollte man immer eine Sitosterolämie ausschließen. Bei der Kombination aus Xanthomen und neurologischen Symptomen sollte an eine cerebrotendinöse Xanthomatose gedacht werden.

Sitosterolämie und CTX werden durch massenspektrometrische Bestimmung der Nicht-Cholesterin-Sterole im Plasma diagnostiziert. Goldstandard ist die Sequenzierung der ABCG5/8-Membrantransporter bzw. der Cholesterin-27-Hydroxylase (Tabelle 4, S. 35). Ob auch heterozygote Individuen ein erhöhtes Risiko aufweisen, wird derzeit diskutiert. Auch bei Erwachsenen sollte an diese Störung gedacht werden, wenn bei ausgeprägten Xanthomen die Cholesterin-Konzentrationen normal oder nur leicht erhöht sind.

7 α -Hydroxylase (CYP7A1)-Mangel

Ein genetisch bedingter Mangel an Cholesterin-7 α -Hydroxylase (CYP7A1) führt ebenfalls zu einer verminderten Gallensäurebiosynthese, betroffen ist jedoch – im Gegensatz zu CTX – nur der klassische Weg der Gallensäurebildung (Abb. 6). Patienten mit 7 α -Hydroxylase-Mangel haben aufgrund der gestörten Cholesterinausscheidung über die Galle eine verminderte LDL-Rezeptor-Expression in der Leber und infolgedessen eine Hypercholesterinämie. Patienten mit diesem Defekt sprechen auf eine Behandlung mit Statinen gut an.

Andere (seltene) Ursachen

Hypercholesterinämien in Kombination mit Leber- oder Milzvergrößerung, Transaminasen-Erhöhungen, Nebennierenverkalkungen, neurologischen Störungen oder Entwicklungsstörungen sollten immer in einer Lipid-Spezialambulanz weiter abgeklärt werden. Es könnten seltene Speicherkrankheiten wie Saure-Lipase-Mangel (Wolman-Krankheit oder die milde Form: Cholesterinester-Speicherkrankheit) vorliegen, die bei milden Defekten oft lange unentdeckt bleiben.

Kombinierte Hyperlipidämien

Bei der kombinierten Hyperlipoproteinämie sind außer einer Gesamtcholesterin- bzw. LDL-Cholesterin-Erhöhung die Triglyzeride erhöht, häufig kombiniert mit einer HDL-Cholesterin-Erniedrigung. Ursache hierfür ist oft ein metabolisches Syndrom, das neben der polygenen Hypercholesterinämie die häufigste Lipidstoffwechselstörung darstellt. Primäres Ziel ist bei diesen Patienten eine Ernährungsumstellung und regelmäßige körperliche Betätigung. Erblisch bedingte Störungen mit dieser Kombination sind die familiäre kombinierte Hyperlipidämie und die Dysbetalipoproteinämie.

Metabolisches Syndrom

Beim metabolischen Syndrom besteht ein Cluster von Risikofaktoren, deren Festlegung in den unterschiedlichen Definitionen leicht unterschiedlich ist und von denen nicht immer alle vorhanden sein müssen:

- Taillenumfang > 102 cm bei Männern bzw. > 88 cm bei Frauen

- Nüchtern-Triglyzeride > 150 mg/dl (1,7 mmol/l)
- Blutdruck > 130/85 mmHg
- HDL < 40 mg/dl (1,05 mmol/l) bei Männern bzw. < 50 mg/dl (1,25 mmol/l) bei Frauen
- Nüchtern-Glukose > 110 mg/dl (5,6 mmol/l) oder Diabetes mellitus.

Personen, die mindestens drei der fünf Kriterien erfüllen, haben ein metabolisches Syndrom (NCEP-ATP-III-Definition). Die Einzelfaktoren sind oft nur mäßig verändert.



Das Risiko der Patienten mit metabolischem Syndrom wird in Risiko-Scores oft unterschätzt. Die Patienten haben ein deutlich erhöhtes Risiko für koronare Herzkrankheit (2,5-fach) und – soweit noch nicht vorhanden – für die Entwicklung eines Diabetes mellitus.

In anderen Definitionen werden strengere Grenzwerte für Nüchtern-Glukose angegeben: < 100 mg/dl (IDF, International Diabetes Foundation) oder alternative/zusätzliche Kriterien berücksichtigt: BMI > 30 kg/m² (WHO) und Albuminausscheidung im Urin >

20 µg/min bzw. Albumin-Kreatinin-Ratio > 30 mg/g (WHO).

Den beim metabolischen Syndrom erhöhten Triglyzerid-Konzentrationen kommt eine besondere Bedeutung zu. Ursache der Erkrankung ist eine vermehrte Aufnahme von Fettsäuren und einfachen Kohlehydraten. Dadurch kommt es zur vermehrten Bildung von triglyzeridreichen VLDL-Partikeln in der Leber, mit der Entstehung von triglyzeridreichen gefäßwandschädigenden „small dense“-LDL (Abb. 8).

Außerdem entstehen triglyzeridreiche HDL, die vermehrt über die Niere ausgeschieden werden, was zu niedrigen HDL-Konzentrationen führt.



Typisch für das metabolische Syndrom ist die sogenannte Lipid-Trias, bestehend aus LDL-Cholesterin-Erhöhung, Triglyzerid-Erhöhung und HDL-Erniedrigung.

Um sich vor einer Überladung mit Fetten zu schützen, setzen die Fettzellen Botenstoffe frei, die die Aufnahme weiterer Fettsäuren und Glukose und somit das weitere Aufblähen der Fettzellen (Adipozyten) hemmen, aber auch eine Entzündung verursachen. Diese ist zunächst lokal begrenzt auf den viszeralen Bereich (Bauch), später aber im ganzen Organismus wirksam und begünstigt die Entzündung der Gefäße (Atherosklerose) und der Leber (Fettleber-Hepatitis).

Familiäre kombinierte Hyperlipidämie (FCH)

Die familiäre kombinierte Hyperlipidämie (FCH) ist eine genetische Störung, die dem überwiegend durch Fehlernährung bedingten metabolischen Syndrom sehr ähnlich ist. Charakterisiert durch die Erhöhung der LDL-Cholesterin- und/oder Triglyzerid-Konzentration bei mindestens zwei Mitgliedern derselben Familie, besteht deutliche Variabilität des Lipidphänotyps und erhöhtes KHK-Risiko. Die Krankheit wird dominant vererbt, d. h., bereits bei einem betroffenen Allel kommt die Krankheit zum Ausbruch.



Die FCH ist eine häufige Störungen bei Patienten mit KHK (10 %). Wegen der Variabilität der Laborparameter (intraindividuell und auch intrafamiliär) und der oft nur mäßig erhöhten Lipidwerte wird diese Krankheit häufig nicht erkannt und unzureichend behandelt.

Die Ursachen sind nicht genau geklärt. Vermutet wird die gleichzeitige Mutation einiger weniger Gene (oligogenetische Erkrankung), die die Stoffwechselwege betrifft, welche auch an der Entstehung des metabolischen Syndroms beteiligt sind.

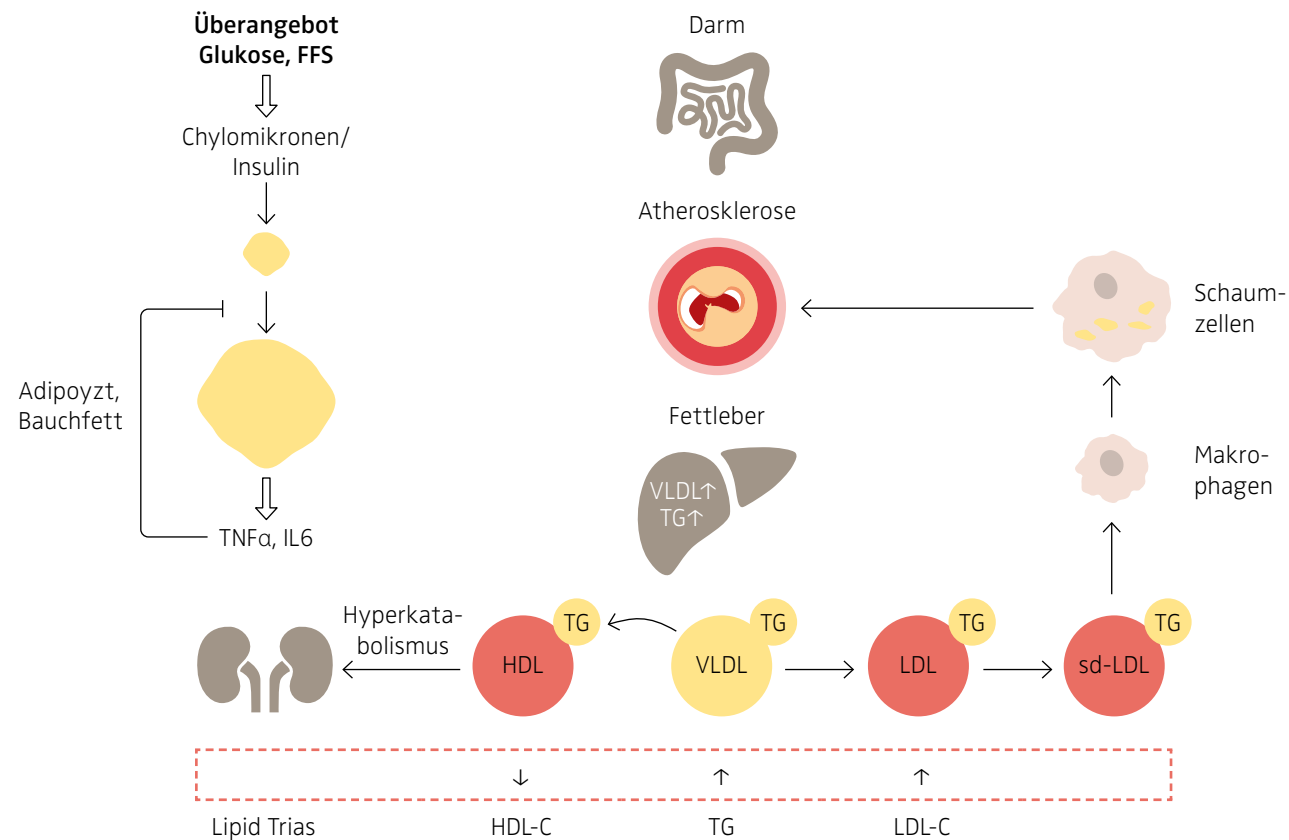


Abbildung 8: Entstehung des metabolischen Syndroms.

Ein Überangebot von freien Fettsäuren (FFS) und Glukose führt zur Vergrößerung von abdominalen Fettzellen. Die regulatorische Freisetzung von Entzündungs-Mediatoren (IL6, TNFα und andere) verhindert eine weitere Aufnahme von Fettsäuren und Glukose und bewirkt somit einen Wachstumsstopp. Hierdurch wird zwar zunächst die Entstehung von Nekrosen (Zelluntergang) unterdrückt. Langfristig werden jedoch durch eine lokale, später systemische Entzündung Prozesse wie Fettleber (Steatohepatitis) und Atherosklerose gefördert. Durch die dauerhaft erhöhte Insulinausschüttung entsteht eine verminderte Insulinwirkung (Insulin-Resistenz). Die überschüssigen FFS führen in der Leber zur Verfettung und

vermehrten Bildung ungewöhnlich triglyzeridreicher VLDL. Aus den VLDL entstehen im Blut triglyzeridreiche LDL (small dense LDL, sd-LDL), die vermehrt von Makrophagen aufgenommen werden, was ebenfalls zur Atherosklerose beiträgt. HDL-Mangel entsteht durch vermehrte Ausscheidung besonders triglyzeridreicher HDL in der Niere und ist somit primär Symptom der Störung, fördert aber auch direkt den ungünstigen Prozess durch verminderte protektive Effekte der HDL. Die Störung kann im Plasma durch die auch als Lipid-Trias bezeichnete Kombination aus hohen Triglyzeriden (TG), hohem LDL-Cholesterin und niedrigem HDL-Cholesterin (HDL-C) erkannt werden.

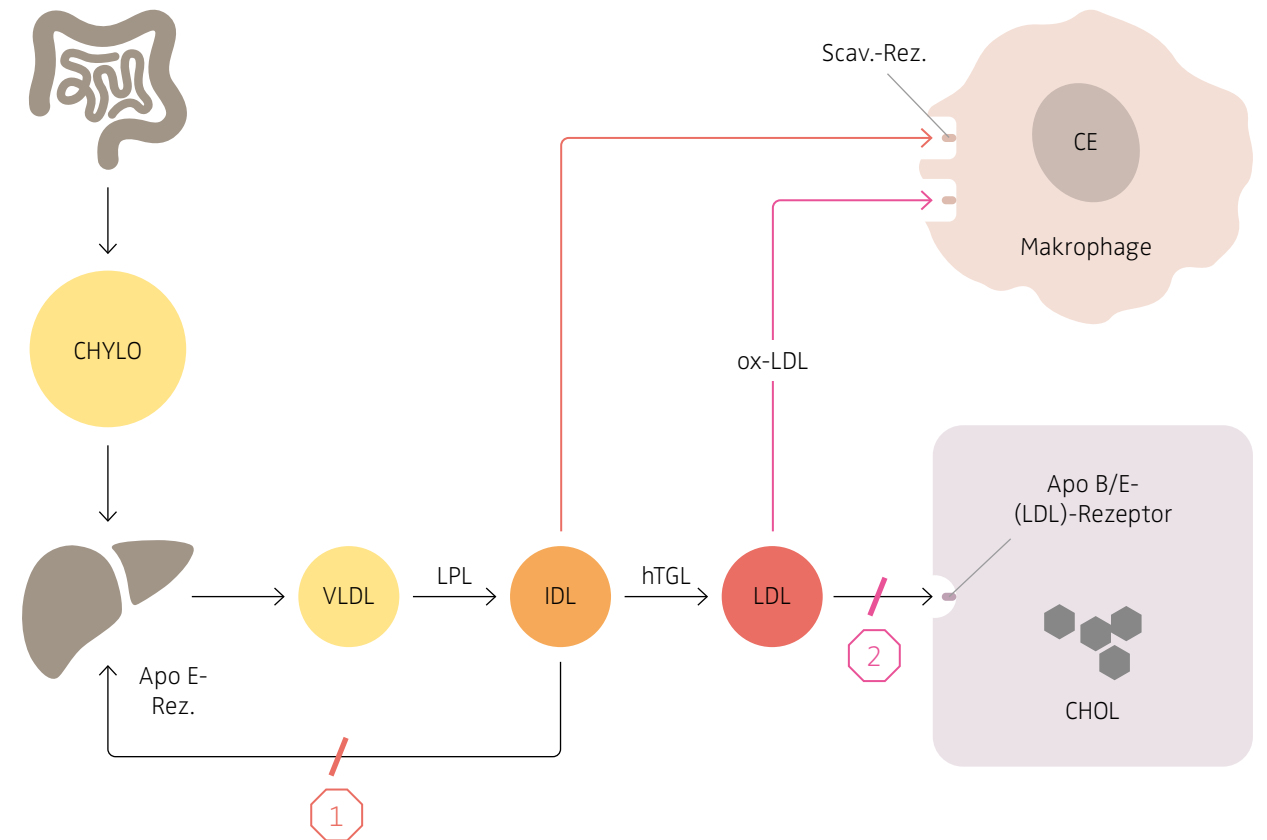


Abbildung 9: Pathomechanismus bei Dysbetalipoproteinämie (1) und familiärer Hypercholesterinämie (2).

(1) Beim Apolipoprotein-Polymorphismus E2/E2 führt die verminderte Interaktion des Liganden Apo E2 mit dem Apo E-Rezeptor auf Leberzellen (bei Vorliegen weiterer Trigger-Faktoren wie Übergewicht und verminderter LPL-Aktivität) zur Akkumulation von IDL (Intermediate Density Lipoproteinen), die dann vermehrt und unreguliert über Scavenger-Rezeptoren der Makrophagen aufgenommen werden und diese zu Schaumzellen umwandeln.

Ohne Vorliegen solcher Co-Faktoren haben Personen mit Apo E2-Allel tendenziell niedrigere Cholesterinwerte, u. a. aufgrund einer kompensatorischen Hochregulierung des LDL-Rezeptors auf Leberzellen und einer verminderten Umwandlung von IDL in LDL. (2) Bei familiärer Hypercholesterinämie kommt es aufgrund eines defekten LDL-Rezeptors zu einer Akkumulation von LDL und einer längeren Verweilzeit im Blut mit dann vermehrter Bildung von oxidierten Partikeln und einer vermehrten Aufnahme der oxidierten LDL (ox-LDL) ebenfalls über Scavenger-Rezeptoren der Makrophagen.

Dysbetalipoproteinämie (Synonyme: Typ-III-Hyperlipoproteinämie, Broad-Beta-Disease, Remnant-Hyperlipidämie)

Bei dieser Störung liegt immer eine Homozygotie für die Apo-E-Isoform E2 vor (E2/E2 = 1 % der Bevölkerung; E2/E3 = 12 %, E2/E4 = 3 %, E3/E3 = 62 %, E3/E4 = 20 %, E4/E4 = 2 %), bei der an Position 158 die Aminosäure Arginin gegen Cystein ausgetauscht ist. Durch diese Mutation kommt es zu einer gestörten Interaktion des Apolipoproteins E mit dem Rezeptor und damit zu einem verzögerten Abbau der VLDL und der VLDL-Remnants (Lipoprotein intermediärer Dichte, IDL) (Abb. 9). Es müssen zum Ausbruch immer Trigger wie Übergewicht, Diabetes mellitus, Schilddrüsenunterfunktion etc. hinzukommen.

Auch bei heterozygotem Auftreten (E2/E3 oder E2/E4) sind oft die Triglyzeride tendenziell erhöht, das Cholesterin jedoch ist in aller Regel erniedrigt, sofern keine Dysbetalipoproteinämie entsteht. Die Anwesenheit eines E4-Allels führt (aufgrund einer besseren Aufnahme der Remnants und sekundär verminderter LDL-Rezeptor-Expression) zu leicht höheren LDL-Cholesterin-Konzentrationen.



Bei Vorliegen einer Dysbetalipoproteinämie sind Gesamtcholesterin und Triglyzeride erhöht. Klinisch können sich Xanthome (Lipideinlagerungen) der Haut an den Handinnenflächen oder an den Augenlidern (Xanthelasma) sowie eine frühzeitige Atherosklerose entwickeln. Die Behandlung besteht in der Behandlung der Trigger-Faktoren.

Apolipoprotein-E-Polymorphismus (andere Aspekte)

Individuen mit einem Apo-E4-Allel haben ein erhöhtes Risiko, eine Alzheimer-Erkrankung zu entwickeln. Während sich bei 41 % der 50- bis 59-jährigen Apo-E4-Träger fibrilläre Plaques im Gehirn nachweisen lassen, gilt dies für nur 8 % der Gleichaltrigen ohne ein Apo-E4-Allel. Von Nervenzellen (Astrozyten) synthetisiertes Apo E4 transportiert u. a. das Protein Beta-Amyloid langsamer aus dem Gehirn. Weitere pathogenetische Faktoren werden diskutiert.



Nicht jeder Apo-E4-Allel-Träger entwickelt eine Demenz. Bei Kenntnis des Apo-E-Status können rechtzeitig Gegenmaßnahmen wie Beginn von Ausdauersport eingeleitet werden, um das Risiko effektiv zu senken bzw. den Prozess deutlich zu verlangsamen.

Körperlich aktive Apo-E4-Träger haben deutlich weniger Amyloid-Ablagerungen. Auch profitieren Apo-E4-Träger von einer regen geistigen Betätigung und optimal therapierten kardiovaskulären Risikofaktoren. Auch die neuen Risikofaktoren (Homocystein, Vitamin D) sollten hierbei beachtet und ggf. therapiert werden.



Für die Bestimmung des Apo E-Polymorphismus ist eine einfache genetische Untersuchung (APOE-Genotypisierung der Isoformen E2, E3, E4) ausreichend.

Die Sequenzierung des APOE-Gens zum Nachweis seltener Mutationen ist nur für sehr spezielle Fragestellungen erforderlich.

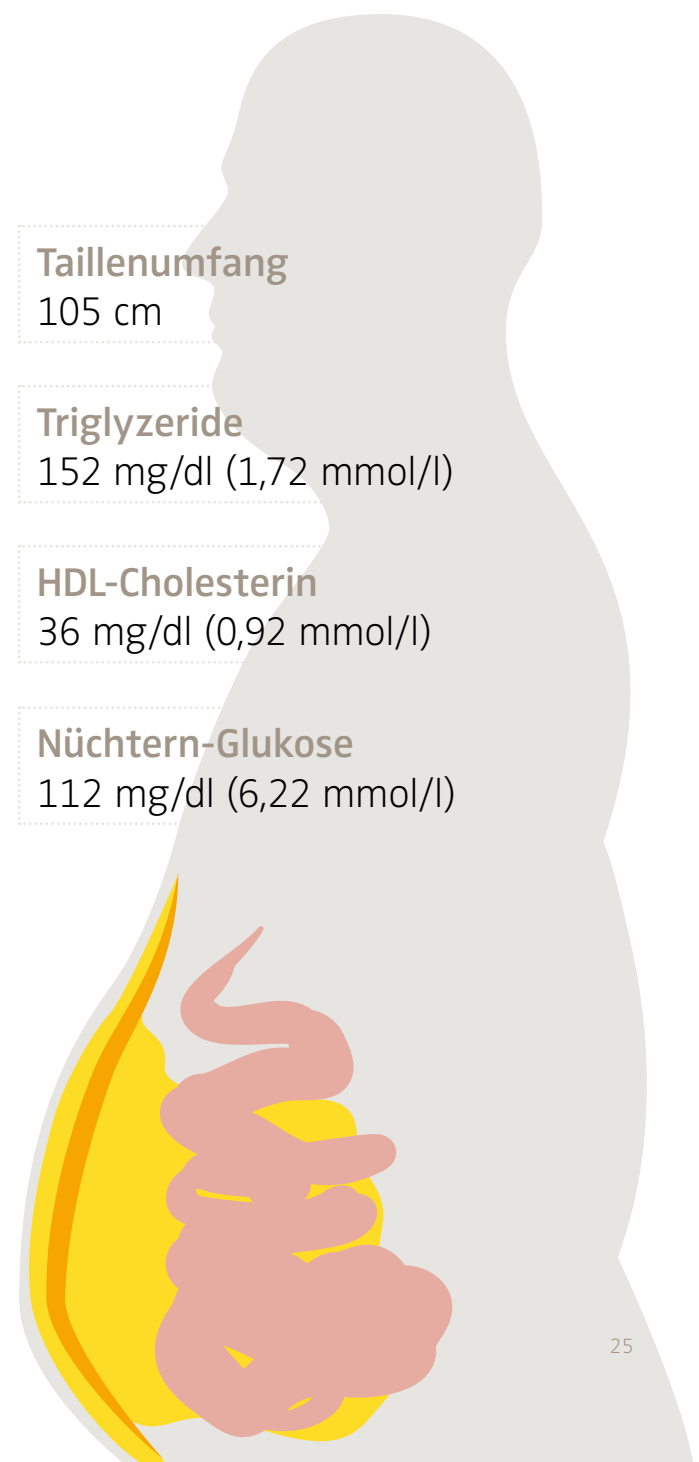
Abbildung 10: Typischer Patient mit Metabolischem Syndrom. Die Einzel-Risikofaktoren sind oft nur mäßig erhöht bei stark erhöhtem Gesamtrisiko (exemplarische Werte).

Taillenumfang
105 cm

Triglyzeride
152 mg/dl (1,72 mmol/l)

HDL-Cholesterin
36 mg/dl (0,92 mmol/l)

Nüchtern-Glukose
112 mg/dl (6,22 mmol/l)



Isolierte Hypertriglyzeridämien

Ähnlich wie bei kombinierten Fettstoffwechselstörungen sprechen reine Hypertriglyzeridämien meist gut auf Lebensstilmodifikationen an. Bei isolierten Hypertriglyzeridämien und normwertigen HDL-Konzentrationen ist das kardiovaskuläre Risiko deutlich geringer als bei anderen Störungen, da weniger atherogene Partikel akkumulieren. Bei Kombination mit HDL-Erniedrigung liegt jedoch ein metabolisches Syndrom oder zumindest eine eingeschränkte Lipolyse vor, mit dann immer erhöhtem kardiovaskulären Risiko.

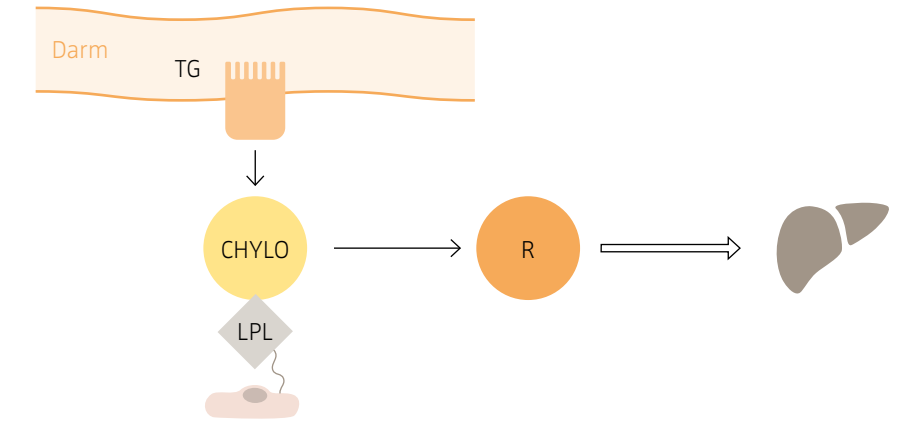
Bei Triglyzeridwerten über 400 mg/dl (4,6 mmol/l) trotz umgesetzter Maßnahmen zur Lebensstilmodifikation können bei erhöhtem Gesamtrisiko ein Fibrat oder Omega-3-Fettsäuren eingesetzt werden. In Betracht kommen dabei am ehesten Fenofibrat (gute Verträglichkeit) oder Gemfibrozil (positive Endpunktstudien; aufgrund gehäufter und zum Teil schwerer Nebenwirkungen i. A. nicht mit Statinen zu kombinieren). Omega-3-Fettsäuren (auch hoch dosiert als Medikament, EPA-Präparat, verfügbar) sind oft eine gute Alternative zu einem Fibrat mit

weniger Nebenwirkungen.

Bei Triglyzerid-Konzentrationen > 1.000 mg/dl muss abgeklärt werden, ob eine seltene genetische Erkrankung wie ein Defekt der Lipoproteinlipase (LPL) vorliegt. Hierbei können die relativ großen Chylomikronen und Chylomikronen-Remnants bei der Interaktion mit Muskel- und Endothelzellen nicht abgebaut werden (Abb. 11). Dadurch wird der Fluss durch die Pankreaskapillaren beeinträchtigt, es kommt zu kleinsten Rupturen und Freisetzung proinflammatorischer Fettsäuren mit Entwicklung von Nekrosen, bis hin zur lebensgefährlichen Pankreatitis.

Bei sehr hohen Triglyzerid-Konzentrationen (>1.000 mg/dl) ist das Pankreatitis-Risiko erhöht. Die betroffenen Patienten müssen daher immer einem Spezialisten überwiesen werden. Ursache sind zumeist angeborene Defekte der LPL oder ihres Co-Faktors Apo C-II.

A. Normaler Metabolismus der Chylomikronen



B. Metabolismus der Chylomikronen bei familiärem Chylomikronämie-Syndrom (FCS)

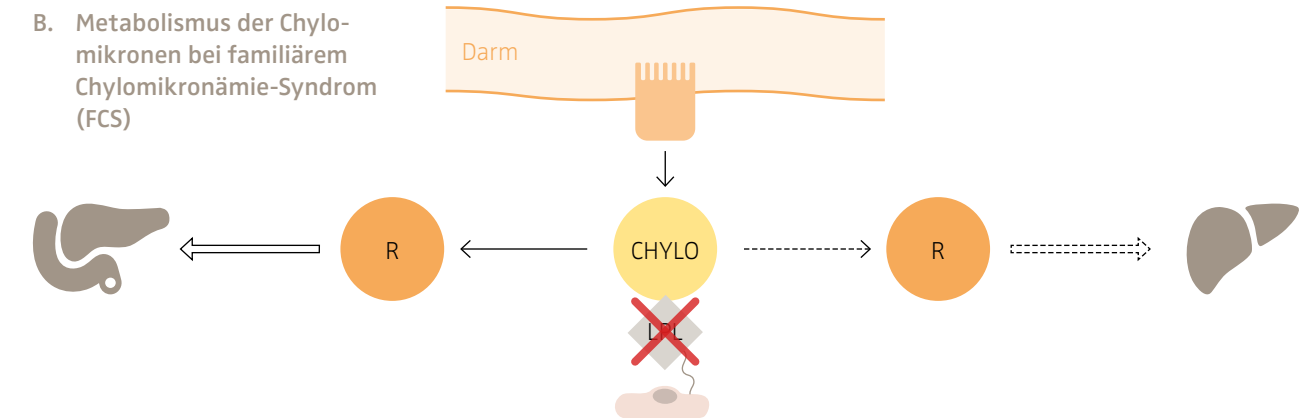


Abbildung 11: Normaler Chylomikronen-Abbau (A) und gestörter Metabolismus bei familiärem Chylomikronämie-Syndrom (B). (Diagnostik siehe Tabelle 4, S. 35) (A) Triglyzeridreiche Chylomikronen (CHYLO) werden nach Aufnahme der im Darm gespaltenen Triglyzeride in den Darmzellen synthetisiert und über den Ductus thoracicus ins venöse System eingespeist. Bei Interaktion mit Lipoproteinlipasen (LPL) der Endothel-, Muskel- und Fettgewebszellen werden die Triglyzeride gespalten und die freien Fettsäuren den Zellen für die Energiegewinnung zur Verfügung gestellt.

Dabei werden sie im Normalfall zu deutlich kleineren Partikeln abgebaut, die dann innerhalb einiger Stunden vollständig von der Leber verstoffwechselt werden. (B) Bei familiärem Chylomikronämie-Syndrom (FCS) aufgrund von LPL-Defekten oder Defekten der LPL-Aktivierung ist dieser Prozess gestört. Die längere Verweildauer sehr großer Chylomikronen und Chylomikronen-Remnants (CR) führt bei Triglyzerid-Konzentrationen > 1.000 mg/dl in den Kapillaren des Pankreas zu Verletzungen und Nekrosen. TG: Triglyzeride; LPL: Lipoproteinlipase.

Die Therapie besteht in absolutem Alkoholverzicht und einer streng fettarmen Diät (maximal 20 g Fett/Tag). Bei Restaktivität der LPL können Fischölpräparate getestet werden. Allerdings können diese bei komplettem LPL-Verlust selbst eine Pankreatitis induzieren und dürfen daher nur bei milden Defekten unter engmaschiger Kontrolle eingesetzt werden.

Bei schweren Verläufen des FCS besteht heute die Möglichkeit der regelmäßigen Injektion des LPL-Gens (Gentherapie mit einem Adenovirus) in einen Muskel, oder die Therapie mit einem Antisense-Molekül, das die mRNA des Gens ApoC3, eines Gegenspielers von LPL, ausschaltet. Patienten mit FCS müssen immer in einer Spezialambulanz mit einer individuell abgestimmten Therapie behandelt werden. In vielen Fällen macht sich ein genetisch bedingtes FCS erst in „Stress“-Situationen, wie bei Schwangerschaft oder starkem Übergewicht, bemerkbar.



Isolierter HDL-Mangel

Eine HDL-Cholesterin-Erniedrigung ist in großen Studien ein wichtiger Risikoindikator (Abb. 12). Da die Hypertriglyzeridämie oft mit einer Erniedrigung des HDL-Cholesterins einhergeht, war lange unklar, ob die Hypertriglyzeridämie oder die HDL-Cholesterin-Erniedrigung für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko verantwortlich ist. Inzwischen weiß man, dass insbesondere triglyzeridreiche Lipoproteine (Remnants und sd-LDL) das kardiovaskuläre Risiko erhöhen und das HDL senken. Erniedrigte HDL-Cholesterin-Werte sind daher bei gleichzeitiger Triglyzerid-Erhöhung Marker einer insgesamt ungünstigen Stoffwechselslage. So ist ein erheblicher Anteil des in Studien gezeigten Zusammenhangs zwischen erniedrigten HDL-Konzentrationen und einem erhöhten Herzinfarktrisiko zu erklären (Abb. 12). Eine HDL-Cholesterin-Erniedrigung allein ist nicht in jedem Fall gefährlich. Hier kommt es auf die zugrunde liegende Ursache und die damit einhergehenden HDL-Struktur und -Funktionalität an. In Einzelfällen können sogar HDL-Erhöhrungen (z. B. bei bestimmten Defekten des Transferproteins CETP) eine atherogene und HDL-Erniedrigungen (z. B. bei der Apolipoprotein-Variante A-I-Milano) eine protektive Wirkung widerspiegeln.



Die Kombination HDL-Erniedrigung/ Triglyzerid-Erhöhung ist immer mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert. Bei einer HDL-Erniedrigung allein kann (bei normalen Triglyzerid-Konzentrationen) nicht oder nur sehr eingeschränkt auf ein mögliches Risiko geschlossen werden. Umgekehrt gleicht ein erhöhtes HDL auch nicht ein erhöhtes LDL in seiner Wirkung aus. Daher ist die Anwendung von LDL/ HDL-Quotienten zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos nicht sinnvoll.

Für HDL konnten in Studien eine Vielzahl von protektiven Effekten gezeigt werden, welche zum Teil auf Effekten beruhen, die nicht direkt im Zusammenhang mit dem Lipoprotein-Stoffwechsel stehen (sogenannte pleiotrope Effekte; Tab. 2). Zu den protektiven Effekten zählen die Mobilisierung von zellulärem (überschüssigem) Cholesterin, die positive Beeinflussung der Blutgerinnung sowie eine durch

Stickstoff-Monoxid vermittelte Erweiterung der Gefäße. Hierbei kommt es vermutlich weniger auf die Konzentration der HDL im Blut als vielmehr auf Zusammensetzung und Funktionalität der HDL-Partikel an. Sport und mediterrane Ernährung mit relativ viel Olivenöl und Fischkonsum haben insgesamt einen günstigen Einfluss auf die HDL-Struktur und -Funktion.

Tabelle 2: Protektive Effekte der HDL

Effekte
Reverser Cholesterintransport
Antiapoptotisch
Antiadhäsiv
Vasodilatativ
Antiinflammatorisch
Antioxidativ
Antithrombotisch
Antidiabetisch
Kardioprotektiv

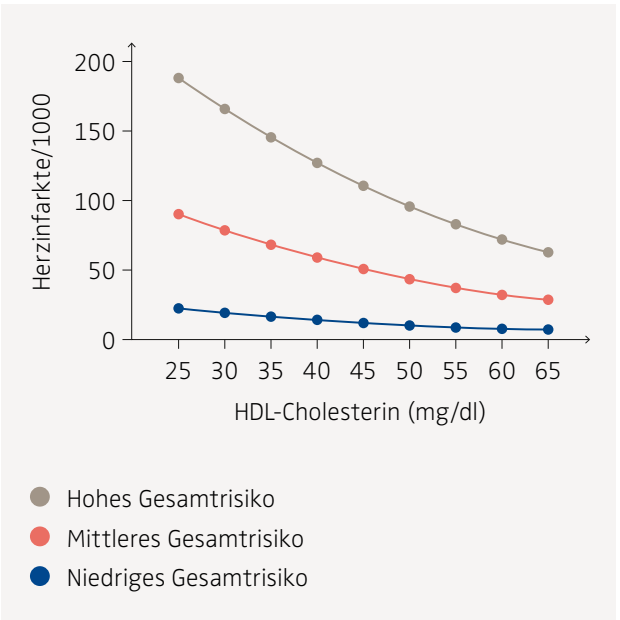


Abbildung 12: Inverse Beziehung zwischen HDL-Cholesterin und Herzinfarkt-Risiko bei unterschiedlichem Gesamtrisiko (PROCAM-Studie).

LDL-Cholesterin-Zielwerte nach aktuellen Leitlinien

Die Absenkung des LDL-Cholesterins durch HMG-CoA-Reduktasehemmer (Synonyme: CSE-Hemmer oder auch Statine, abgeleitet aus dem altgriechischen stásis für Stillstand, Stopp) stellt einen sehr effektiven Ansatz zur Vermeidung kardiovaskulärer Erkrankungen dar. Die Statin-Therapie gehört heute zur Standardmedikation bei jeder Form der Atherosklerose (Sekundärprävention) und wird, wenn entsprechende Risikofaktoren vorliegen, auch in der Primärprävention eingesetzt, also wenn noch keine Zeichen einer Erkrankung sichtbar sind.

In allen Studien zu Statinen und in Nicht-Statin-Studien wurde ein nahezu linearer Zusammenhang zwischen der Reduktion des LDL-Cholesterins und der Rate kardiovaskulärer Ereignisse nachgewiesen (Abb. 13).

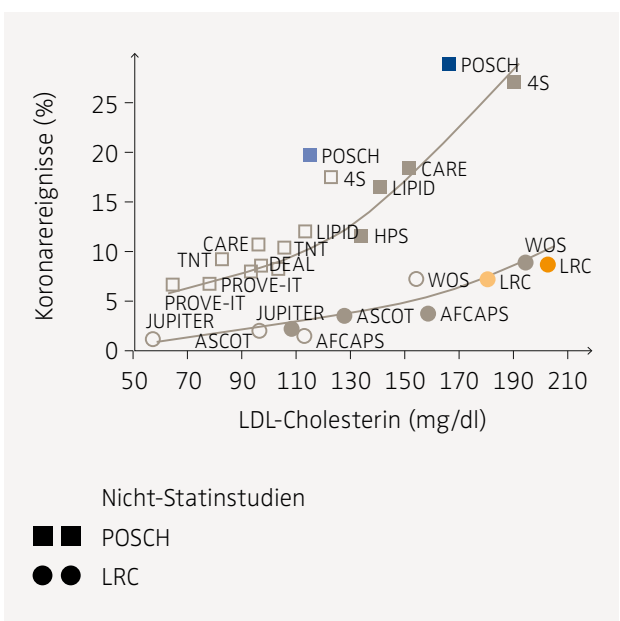
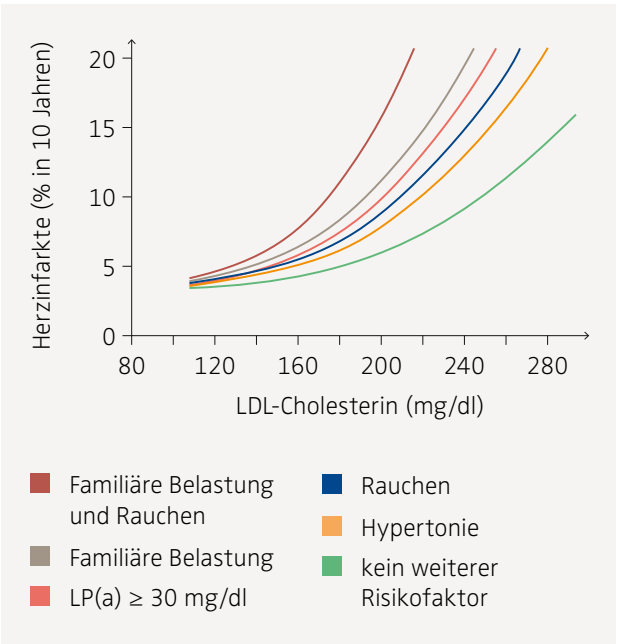
Eine Statin-induzierte LDL-Cholesterin-Senkung um 1 mmol/l (39 mg/dl) führt zu einer mittleren relativen Risikoreduktion von 22 %. Die Risikoreduktion trifft vermutlich für alle LDL-Cholesterin-senkenden

Maßnahmen zu, die zu einer beschleunigten Elimination von LDL-Cholesterin aus dem Plasma führen. Der Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der LDL-Cholesterin-Senkung und der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse ist sowohl bei hohem als auch bei niedrigem Gesamtrisiko gegeben. Patienten mit gleichzeitig vorliegenden anderen Risikofaktoren profitieren jedoch stärker von einer LDL-Senkung (Abb. 14).

Basierend auf groß angelegten Studien lassen sich LDL-Zielwerte definieren (Tabelle 3, S. 34), deren Beachtung Herzinfarkte vermeiden und die Lebenserwartung erhöhen, zum Beispiel LDL-Cholesterin < 55 mg/dl (1,4 mmol/l) bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko. Studien mit bildgebenden Verfahren zeigen, dass bei einem LDL-Cholesterin von < 80 mg/dl eine signifikante Plaquereduktion nachweisbar ist.

Um die LDL-Zielwerte auch bei hohen LDL-Ausgangswerten zu erreichen, ist es zur Vermeidung von Nebenwirkungen besser, ein Statin in niedrigerer

Dosierung mit dem Präparat Ezetimib oder einem Ionenaustauscherharz zu kombinieren. Es findet hier in aufsteigenden Konzentrationen (um Nebenwirkungen zu reduzieren) eine Titration bis zum Erreichen des Zielwerts statt. Auch ist es wichtig, die Zieldosis einschleichend zu erreichen. Vor Beginn der Therapie und in den ersten Wochen (und später bei ggf. auftretenden Muskelschmerzen oder zusätzlichen neuen Medikamenten) sollten die Blutwerte CK, GOT und GPT kontrolliert werden. Patienten mit nachgewiesener Atherosklerose sollten unabhängig vom LDL-Cholesterin-Wert ein Statin einnehmen.



▲ **Abbildung 13: LDL-Cholesterin und Herzinfarkt.** Prozentualer Anteil der Koronareignisse (Herzinfarkt, Herztod) in Abhängigkeit vom LDL-Wert, jeweils behandelt und unbehandelt (untere Kurve Primärpräventions-Studien; obere Kurve Sekundärpräventions-Studien)

◀ **Abbildung 14: Synergistischer Wirkeffekt von LDL mit anderen Risikofaktoren.** Die Effekte sind nicht additiv, sondern verstärken sich gegenseitig. Gezeigt ist das Herzinfarkt-Risiko primär gesunder Männer (40 – 60 Jahre) nach einer Beobachtungszeit von 10 Jahren (nach Cremer et al. Atherosclerosis 1997; 129: 221 – 230, exemplarisch nachgebildet). Da auch die Wirkung anderer Risikofaktoren abgemildert wird, ist eine Senkung von LDL-Cholesterin in sub-normale Bereiche extrem effektiv zur Risikoreduktion.

Tabelle 3: Empfehlungen zu LDL-Zielwerten*

	Sehr hohes Risiko LDL-Zielwert < 55 mg/dl (1,4 mmol/l)	Hohes Risiko LDL-Zielwert < 70 mg/dl (1,8 mmol/l)	Moderates Risiko LDL-Zielwert < 100 mg/dl (2,6 mmol/l)
ESC-SCORE	> 10 %	5 – 10 %	1 – 5 %
PROCAM-Score	> 20 % (+ neue Risikofaktoren)	> 20 %	10 – 20 %
Alternative Kriterien	• Manifeste Atherosklerose • Diabetes mellitus mit Endorganschaden	• Hypertonie (≥ 180/110 mmHg) • Diabetes mellitus ohne Endorganschaden mit Dauer > 10 Jahre oder weiterem Risikofaktor • Moderate Niereninsuffizienz (eGFR 30 – 59 ml/Min./1,73m²) • LDL-CHOL unbehandelt > 190 mg/dl (4,9 mmol/l)	• Junge Diabetes-Patienten (Typ1 < 35 J., Typ2 < 50 J.) ohne weitere Risikofaktoren

* Gemäß 2019 ECS/EAS guidelines
Der ESC-SCORE gibt das Risiko für einen kardial bedingten Todesfall in den nächsten 10 Jahren an. Der PROCAM-Score gibt das Risiko für ein kardial bedingtes Ereignis (Herzinfarkt oder Tod) in den nächsten 10 Jahren an. Die Scores können mit Hilfe der klassischen Risikofaktoren berechnet werden. Bei der höchsten Kategorie des PROCAM-Scores werden zusätzlich die neuen Risikofaktoren hs-CRP, Homocystein und Lp(a) berücksichtigt.

Die aktuellen LDL-Zielwerte nach den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Die genetische Abklärung muss immer gezielt erfolgen nach Fragestellung bei FH und anderen erblichen Lipidstoffwechselstörungen, klinischem Phänotyp sowie Behandlungsmöglichkeit und ist bei Angabe der Fragestellung/Verdachtsdiagnose erstattungsfähig.

Tabelle 4: Genetik bei FH und anderen Fettstoffwechselstörungen

Krankheit	Gen	Phänotyp	Therapie
Familiäre Hypercholesterinämie (FH)	LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1, STAP1, LPA, (APOE, ABCG5, ABCG8, LIPA)	Xanthelasmen, Arcus lipoides corneae, KHK, LDL > 190mg/dl	Statine, Ezetimib, Cholestyramin (Kinder) u.a. neue Ansätze (PC-SK9-Inhibitoren als Antikörper oder siRNA)
Schwere Statinunverträglichkeit bei FH	SLCO1B1, AMPD1, CPT2, COQ2, CYP2D6, PPARA, PGYM, SLC22A8	Statinunverträglichkeit	Anderes Statin, Alternativpräparat wie Bempedoinsäure
Dysbetalipoproteinämie	APOE	Xanthome, KHK, Kombinierte HLP, TG und CHOL erhöht (i.A. 300-400 mg/dl)	Co-Faktoren behandeln, Statine
CESD	LIPA	TG oder CHOL erhöht, Transaminasen > 120 U/l, KHK, Leberinsuffizienz	(Statine), Ezetimib, Ionenaustauscher, Enzymersatz
Phytosterolämie	ABCG5, ABCG8	Xanthelasmen, Sitosterol, Campesterol erhöht, LDL variabel, KHK	Ezetimib, Diät ohne Pflanzensterine
CTX/CYP7A1	CYP27A1, (CYP7A1)	Xanthome, Cholestanol erhöht, Ataxie, LDL variabel, KHK	Chenodeoxycholat, (Statine bei CYP7A1)
Desmosterolämie	DHCR24	Desmosterol erhöht, neurol. Störungen	Statine
Familiäre Lipodystrophien	AGPAT2, BSCL1, LMNA, LIPE, PPARG, PLIN1, CIDEA	Lipatrophie, Hepatomegalie, TG erhöht, Diabetes	Spezialdiät, (Metreleptin), Apo C-III-Antisense-Oligonukleotid
FCS (TG > 1000mg/dl)	LPL, GPIHBP1, APOA5, APOC3, APOC2, LMF1, GPD1	Pankreatitis, (KHK), TG > 1000 mg/dl	LPL-Gen (AAV-Vektor), APO C-III-Antisense-Oligonukleotid, nur bei partieller LPL-Defizienz Fischöl, sonst kontraindiziert (!)
HDL-Dysfunktion	APOA1, ABCA1, LCAT, CETP, SCARB1, LIPC, LIPG	Variabel	Abh. vom Defekt, Statine, Enzymersatz (LCAT)
Niemann Pick Typ C	NPC1, NPC2	Extrem variabel, Hepatomegalie, neurol. Symptome, HDL oft ↓	Miglustat (Enzymersatz)
Hypobeta/Abetalipoproteinämie	APOB, MTTP	Apo B erniedrigt, Symptome (ZNS, Diarrhoe) nur bei Abetalipoproteinämie, sonst protektiv	Spezialdiät bei Abetalipoproteinämie, sonst keine

* Bei Sequenzierung (NGS) auf Überweisungsschein angeben: Nachweis/Ausschluss von ...
■ überwiegend CHOL↑
■ Kombinierte Hyperlipidämie
■ überwiegend TG↑
■ andere Sterine↑
FH, Familiäre Hypercholesterinämie; CESD, Cholesteryl Storage Disease; CTX, Cerebrotendinöse Xanthomatose;
FCS, Familiäres Chylomikronämie-Syndrom

Weitere vaskuläre Risikofaktoren

Um Risikopersonen noch exakter zu definieren, wurden neue (englisch: „emerging“) Risikofaktoren vorgeschlagen, die das kardiovaskuläre Risiko erhöhen, und die bei der Einschätzung der medikamentösen Behandlungsbedürftigkeit im mittleren Risikobereich (ermittelt nach klassischen Risikofaktoren) helfen. Bei diesen neuen Risikofaktoren handelt es sich um Marker, die den entzündlichen Prozess der Atherosklerose widerspiegeln oder begünstigen wie hs-CRP und Homocystein, um Funktionsmarker (eGFR), atherogene Lipide/Lipoproteine (Lp(a), Lp-PLA2) oder Hormone (Vitamin D). Bei einigen dieser Marker (z. B. Vitamin D, Homocystein) ist noch nicht ganz sicher, aber recht wahrscheinlich, dass eine Beeinflussung durch Ernährungsumstellung oder Medikamente das Risiko senkt.

Lipoprotein (a)

Beim Lipoprotein (a), auch LP(a), handelt sich um einen LDL-ähnlichen Partikel, der zusätzlich zu Apolipoprotein B-100 noch das Glykoprotein (a) enthält (Abb. 15). Die Funktion dieses Lipoproteins ist nicht bekannt. Aufgrund struktureller Ähnlichkeiten mit einem Gerinnungsprotein (Plasminogen) wirkt Lp(a) thrombogen, d. h., es verhindert die rechtzeitige Auflösung kleiner Thromben in der Gefäßwand durch Plasminogen.

Der Lp(a)-Spiegel ist fast ausschließlich genetisch bedingt und muss deshalb im Normalfall nur einmal bestimmt werden. Die Konzentration kann jedoch bei akuten Entzündungen ansteigen. Die meisten Menschen haben sehr niedrige Plasmakonzentrationen. Erhöhte Lp(a)-Werte (> 30 mg/dl oder > 75 nmol/l) stehen kausal mit Atherosklerose in Verbindung, können aber weder durch Lebensstilmodifikationen noch mit den meisten verfügbaren Medikamenten signifikant beeinflusst werden.

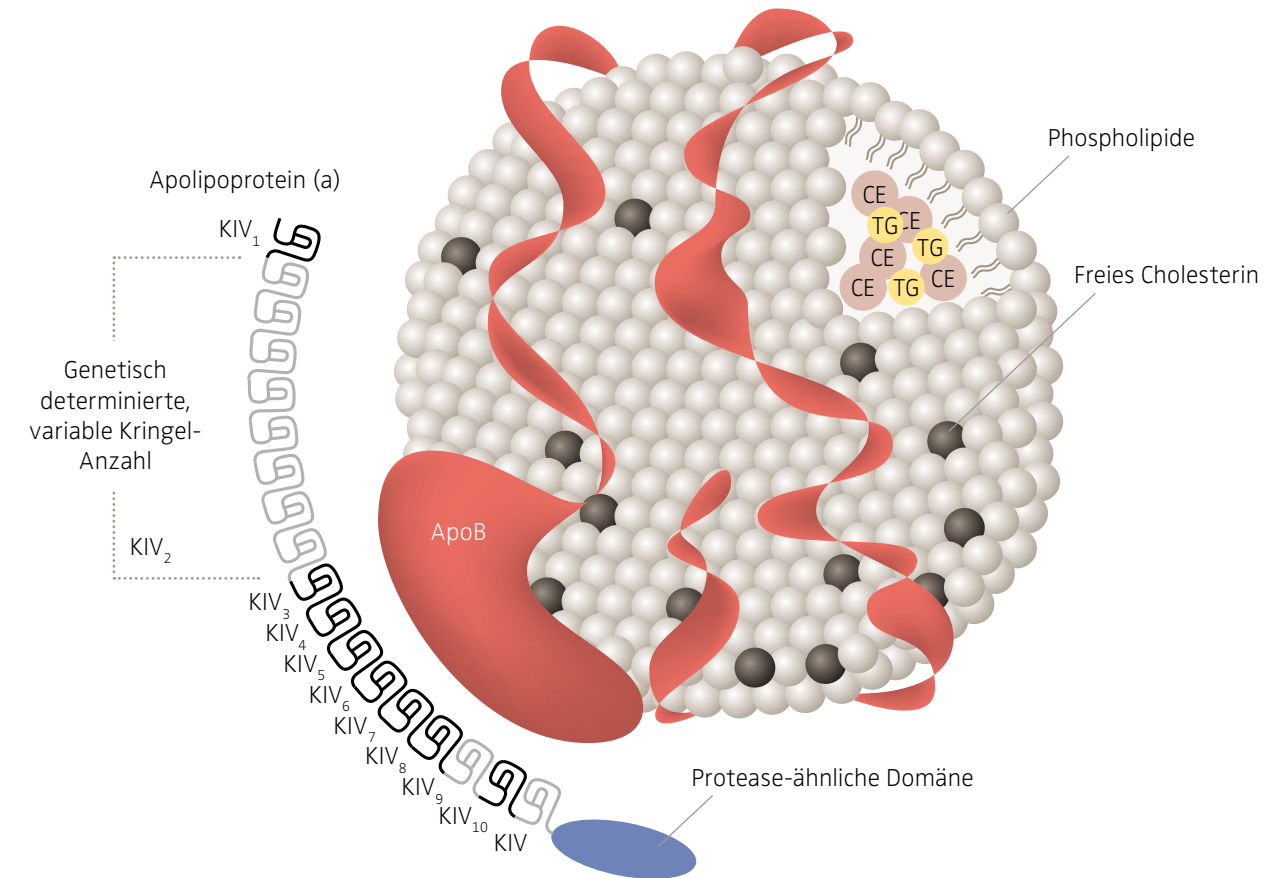


Abbildung 15: Lp(a) als kardiovaskulärer Risikofaktor.

Lp(a) ist ein LDL-ähnliches cholesterinreiches Lipoprotein, das nur im Blut von Menschen und Primaten gefunden wird, und dessen ursprüngliche Funktion nicht bekannt ist. Lp(a) unterscheidet sich von LDL durch ein zusätzliches Protein, das Apolipoprotein (a), das strukturelle Gemeinsamkeiten mit dem Gerinnungsfaktor Plas-

minogen aufweist, diesen hemmt und dadurch thrombogen wirkt. Der interindividuelle Größenunterschied von Lp(a) beruht auf der genetisch festgelegten, unterschiedlichen Anzahl von Untereinheiten („Kringel“ genannt) des Apolipoproteins (a). Mit steigender Zahl an Kringeln nimmt die Größe des Lp(a)-Partikels zu und seine Konzentration im Blut ab.



Die Lp(a)-Konzentration im Plasma sollte immer bei mittlerem kardiovaskulären Risiko (10 – 20 %) oder starker familiärer Belastung für Herzinfarkt, Schlaganfall oder Thrombose gemessen werden, sofern noch nicht eindeutig klar ist, ob eine medikamentöse Therapie (Aspirin, Statin) erforderlich ist.

Die Therapie besteht in einer optimalen Beeinflussung aller anderen Risikofaktoren, insbesondere des LDL-Cholesterins, das die Wirkung hoher Lp(a)-Werte verstärkt. Bei extrem hohen Werten kommt eine LDL-Senkung mit Statinen oder PCSK9-Inhibitoren oder eine Lipidapherese in Betracht. Das einzige Alternativpräparat (Nikotinsäure), das Lp(a) moderat gesenkt hat, wurde wegen in Studien nicht gezeigtem Nutzen vom Markt genommen. Es gibt jedoch erste erfolgreiche Studien zur Lp(a)-Senkung mit Antisense-Oligonukleotiden. Ein entsprechendes Präparat steht kurz vor der Zulassung.

Homocystein

Homocystein ist eine Aminosäure des Methioninstoffwechsels. Bei Patienten mit gravierenden Enzymdefekten im Methioninstoffwechsel füh-

ren Blutkonzentrationen > 100 µmol/l bereits im jugendlichen Alter zu schweren atherosklerotischen Gefäßveränderungen, Demenz und Knochendeformationen. In den letzten Jahren wurde in vielen Studien gezeigt, dass auch moderat erhöhte Homocysteinkonzentrationen ab etwa 10 µmol/l mit einem erhöhten Risiko für Herzinfarkt, Schlaganfall, Thrombose und Demenzerkrankungen einhergehen. Das Risiko steigt überproportional bei gleichzeitigem Vorliegen von Bluthochdruck oder Rauchen.

Wie die Zellschädigung bei Homocystein-Erhö-
hung zustande kommt, ist nicht eindeutig geklärt. Vermehrter oxidativer Stress und Begünstigung der Amyloidbildung werden als Folge erhöhter Werte diskutiert. Ursachen für eine moderate Hyperhomocysteinämie sind milde Enzymdefekte, ein Mangel der Co-Faktoren Folsäure, Vitamin B12 oder B6 und eine chronische Niereninsuffizienz (weil die Niere ein zentrales Organ des Homocystein-Abbaus ist). Die Erniedrigung der Vitaminspiegel kann zustande kommen durch verminderte Nahrungsaufnahme (Vegetarier, Ältere, Darmerkrankungen, Hypothyreose) oder Wechselwirkungen mit dem Stoffwechsel (Raucher, Alkoholiker, Nierenfunktionsstörung, starker Kaffeeconsum, Medikamente). In Interventionsstudien konnte durch eine kombinierte Einnahme von Folsäure, Vitamin B12 und B6 das Schlaganfallrisiko um bis zu 25 % gesenkt werden. Die Bestimmung der Homocystein-Plasmakonzen-

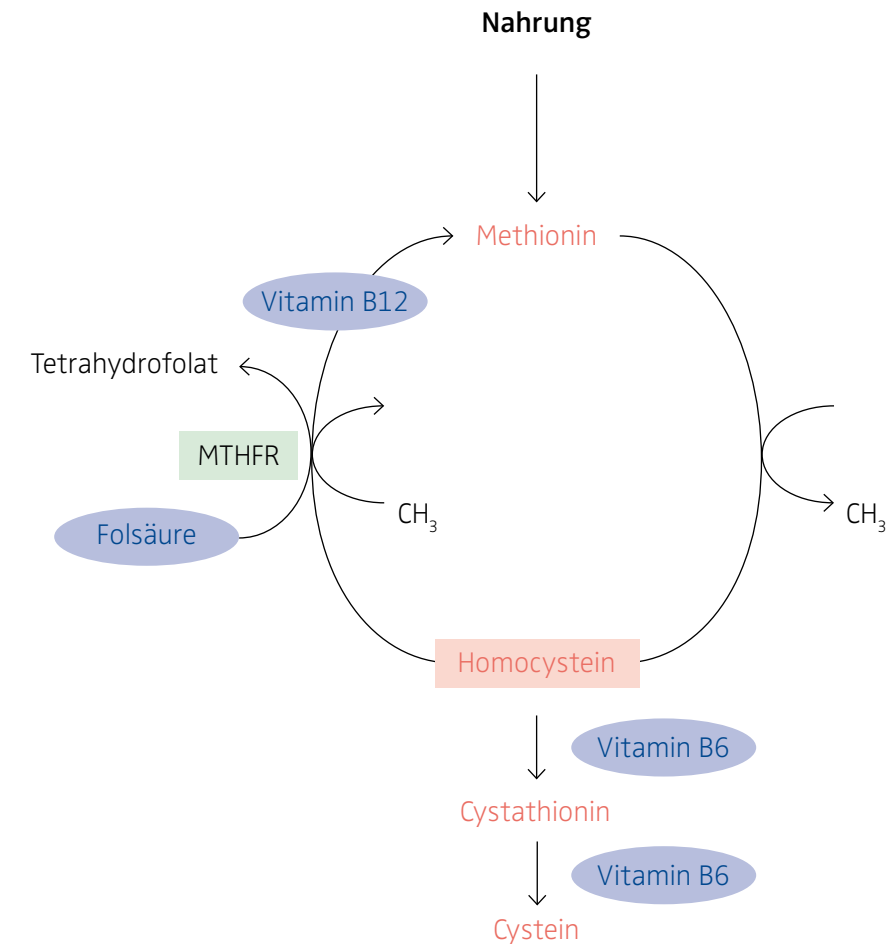


Abbildung 16: Homocystein-Stoffwechsel und Homocystein als kardiovaskulärer Risikofaktor.

Homocystein ist eine Aminosäure des zellulären Methioninstoffwechsels. Bei Patienten mit schweren Enzymdefekten in MTHFR (Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase) führen Blutkonzentrationen > 100 µmol/l bereits in der Jugend zu schweren atherosklerotischen

Gefäßveränderungen. Auch vergleichsweise geringe Erhöhungen auf > 10 µmol/l sind mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert. Die erhöhten Werte können durch vermehrte Zufuhr der Co-Faktoren Folsäure, Vitamin B12 und B6 reduziert werden, einhergehend mit einer Risikoreduktion für Schlaganfall und möglicherweise auch Herzinfarkt und Alzheimer-Demenz.



Anzustreben sind Werte $< 10 \mu\text{mol/l}$. Bei Werten $> 10 \mu\text{mol/l}$ sollte besonders auf eine Ernährung geachtet werden, die reich an Folsäure, Vitamin B12 und B6 ist. Ab $12 \mu\text{mol/l}$ sollte insbesondere bei Personen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko die zusätzliche Einnahme eines Präparates empfohlen werden (Folsäure $0,2 - 0,5 \text{ mg}$; Vitamin B12 $10 - 30 \mu\text{g}$; Vitamin B6 $2 - 10 \text{ mg}$), mit Kontrolle der Werte nach 4 – 6 Wochen.

tration wird daher empfohlen für Patienten mit erhöhtem Risiko für vaskuläre und neurodegenerative Erkrankungen, Personen mit milden kognitiven Störungen und Risikogruppen für Vitaminmangel.

Da Folsäure das Wachstum von Tumorzellen unterstützt, wurde diese Supplementierung von einigen kritisch beurteilt. Nach 5 Jahren Supplementierung in relativ hohen Dosierungen haben sich in Studien jedoch keine negativen Auswirkungen gezeigt. In den USA und Kanada konnte seit der 1998 eingeführten Folsäure-Anreicherung von Getreideprodukten das Schlaganfallrisiko um etwa 10 % gesenkt werden, ohne bislang erkennbare negative Auswirkungen. In Ländern, in denen Brot nicht mit Folsäure

angereichert wird, wird die empfohlene Aufnahme von Folsäure, Vitamin B6 und B12 zum Teil deutlich unterschritten.



Die Bestimmung von Homocystein sollte unter Beachtung der Präanalytik durchgeführt werden, da ansonsten fälschlich hohe Werte gemessen werden (Transport der Probe ins Labor gekühlt oder mit Stabilisator).

Sofern eine Supplementierung bei nachgewiesener Homocystein-Erhöhung und/oder Vitaminmangel erfolgt, gilt diese Supplementierung daher als sicher. Der Plasmaspiegel von Homocystein und ggf. der substituierten Vitamine sollte jedoch kontrolliert und eine Überdosierung vermieden werden.

Marker der Nierenfunktion

Eine eingeschränkte Nierenfunktion wird oft nicht erkannt, ist aber ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Labormarker zum Erkennen einer eingeschränkten Nierenfunktion wie Kreatinin, berechnete GFR (glomeruläre Filtrationsrate) und Eiweißausscheidung im Urin (Mikroalbumin) sollten immer bei folgenden Personen untersucht werden: Personen mit Bluthochdruck, Diabetes mellitus, familiärer Belastung, mittlerem oder hohem kardiovaskulären Risiko.



Bei beginnender Einschränkung der Nierenfunktion ist die Messung von Cystatin der Messung des Kreatinins deutlich überlegen. Bei Personen mit wenig Muskelmasse oder Querschnittslähmung ist Kreatinin nicht geeignet zur Beurteilung der Nierenfunktion.

Hs-CRP

Die Atherosklerose ist eine chronisch entzündliche Erkrankung, wobei die Entzündung durch alle bekannten Risikofaktoren direkt oder indirekt gefördert wird (Abb. 17). Bei mittlerem kardiovaskulären Risiko und Unklarheit, ob eine medikamentöse Therapie begonnen werden soll, ist die Messung des hochsensitiven C-reaktiven Proteins (hs-CRP) hilfreich. CRP ist ein Entzündungsmarker, der bei Entzündungen der Gefäßwand gering bis mäßig ansteigt. Die Beteiligung von Entzündungsprozessen an der Pathogenese der Atherosklerose ist seit langem bekannt. Ein hs-CRP-Wert von weniger als 1 mg/l deutet auf ein geringes Infarktrisiko hin.



Erhöhte hs-CRP-Konzentrationen ($> 3 \text{ mg/l}$) sind Marker einer akuten Gefäßerkrankung, können jedoch auch durch kurzfristige harmlose Erkrankungen wie Erkältung verursacht sein. Daher sollte eine Messung bei erhöhten Werten nach 2 Wochen wiederholt werden.

Lp-PLA 2

Die Lipoprotein-assoziierte Phospholipase A 2 (Lp-PLA 2) spielt als gefäßspezifischer Entzündungsmarker eine Rolle in der Entstehung instabiler arterieller Plaques. Menschen mit erhöhten Lp-PLA-2-Werten haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, ähnlich wie bei hs-CRP. Lp-PLA 2 wird in instabilen Plaques weitgehend unabhängig von systemischen Entzündungen produziert. Es kann eine Alternative oder Ergänzung zum hs-CRP für Patienten mit mittlerem bis hohem Herzinfarkt- oder Schlaganfallrisiko sein, ist in der Klinik derzeit jedoch wenig verbreitet.

Andere Faktoren

Von anderen möglichen Risikofaktoren haben die Fibrinogen-Erhöhung, der Vitamin-D-Mangel (zur Kontrolle sind die 25-OH-Vitamin-D-Werte ausreichend) sowie bestimmte Gen-Polymorphismen eine Bedeutung. Die Fibrinogen-Erhöhung sowie die Genetik (siehe unter Scores) können wie auch alle weiteren Risikofaktoren helfen, Patienten mit mittlerem Gesamtrisiko besser bezüglich der Therapiebedürftigkeit zu differenzieren. Ein manifester Vitamin-D-Mangel sollte zum Schutz des Herz-Kreislauf-Systems immer behandelt werden (z.B. durch Sonne, Ernährung, ggf. auch Substitution).

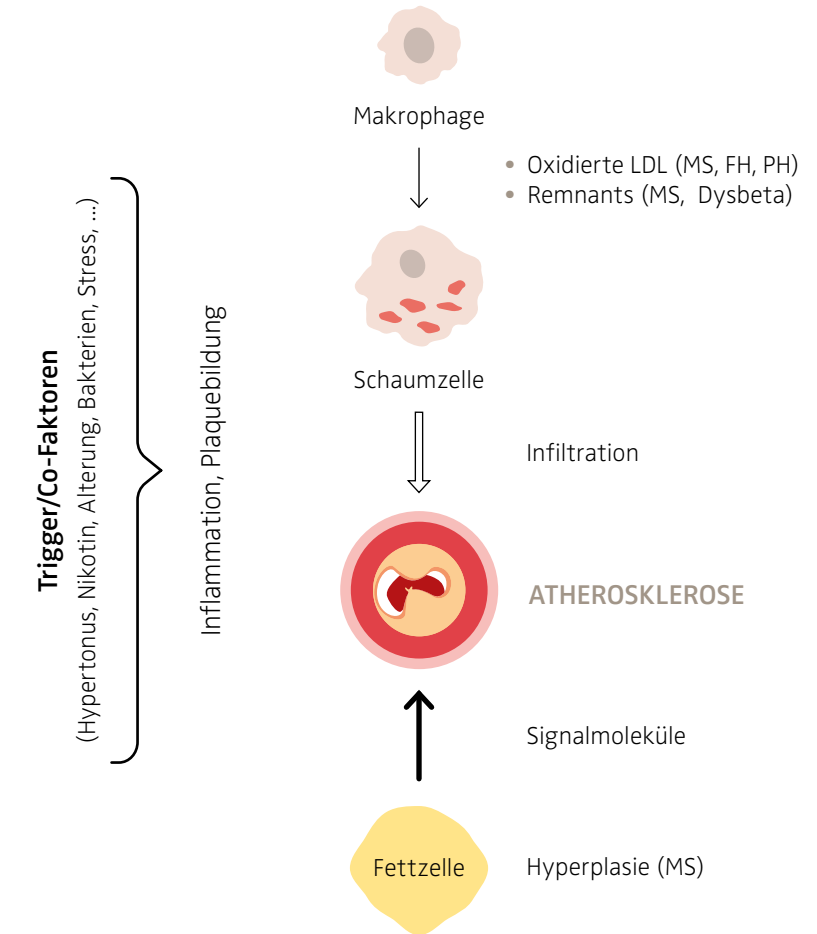


Abbildung 17: Atherosklerose ist eine entzündliche Erkrankung. Die Beteiligung von Entzündungsprozessen an der Pathogenese der Atherosklerose wurde bereits 1856 von Rudolf Virchow aufgrund lichtmikroskopischer Untersuchungen vermutet. Spätestens seit der CANTOS-Studie (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcome Study), in der die Behandlung mit einem starken entzündungshemmenden Mittel einen zusätzlichen Nutzen bei der Atherosklerosetherapie zeigte (Ridker et al., NEJM 2017; 377:

1119 – 1131), gilt dies als gesichert. Eine Inflammation kann auf lokaler Ebene durch Einwanderung von Makrophagen und Schaumzellbildung erfolgen, auf systemischer Ebene durch Entzündungssignale aus aufgeblähten Fettzellen (bei metabolischem Syndrom einhergehend mit Fettleber) oder auch durch Krankheitserreger und andere Risikofaktoren.
MS, Metabolisches Syndrom; FH, Familiäre Hypercholesterinämie; PH; Phytosterolämie; Dysbeta, Dysbetalipoproteinämie

Risiko-Scores

Für Personen über 35 Jahre mit mehr als einem Risikofaktor wurden Risiko-Scores etabliert, die das 10-Jahres-Risiko für Herzinfarkt oder Tod abschätzen. Diese Risiko-Scores ermöglichen die Identifizierung von Personen mit einem erhöhten Gesamtrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen aufgrund mehrerer moderat erhöhter oder einzelner stärker erhöhter Risikofaktoren.

Scores eignen sich nicht für Patienten mit sehr hohem Risiko, die unmittelbar einer intensiven Behandlung zugeführt werden müssen, insbesondere also nicht für Patienten mit koronarer Herzkrankheit, Diabetes mellitus, chronischer Nierenerkrankung und zusätzlich starker Ausprägung eines Risikofaktors.

Die große Mehrzahl der ersten Herzinfarkte ereignet sich jedoch bei Personen mit einer mittleren Ereigniswahrscheinlichkeit, also mit 10 – 20 % nach dem PROCAM-Algorithmus (Abb. 18) oder mit einem Wert

von 2 – 5 % für kardiovaskulären Tod nach dem European Society of Cardiology Systematic Coronary Risk Evaluation (ESC-SCORE; Abb. 19). Bei diesen Personen ergibt sich oft die Frage, ob über Allgemeinmaßnahmen hinaus eine medikamentöse Therapie gerechtfertigt ist. Hier können die Scores und auch neue („emerging“) Risikofaktoren hilfreich sein.

Die im Internet verfügbaren Scores unterscheiden sich geringfügig in der Aussagekraft, sodass gelegentlich die Berechnung mit beiden Systemen sinnvoll ist. Beim ESC-SCORE werden eher blutdruckabhängige Endpunkte wie Schlaganfall und periphere Gefäßerkrankung etwas stärker abgebildet, im PROCAM-Score die eher cholesterinabhängigen Ereignisse wie Herzinfarkt. Der PROCAM-Score berücksichtigt auch die neuen Risikofaktoren hs-CRP, Homocystein und Lp(a).

- Folgende Patientengruppen haben ein höheres Risiko, als es in den Scores berechnet wird:**
- Patienten mit stark ausgeprägter Familienanamnese für Herzinfarkt
 - Patienten mit metabolischem Syndrom
 - Patienten mit asymptomatischer Atherosklerose, aber bereits verdickter Intima media der Arteria carotis.

Ein Nachteil aller Score-Systeme ist, dass sie primär für die mittleren Altersgruppen und Männer konzipiert wurden. Dennoch haben sie sich zur Festlegung der LDL-Cholesterin-Zielwerte und zur Veranschaulichung der Auswirkungen einer gesünderen Lebensweise bewährt.

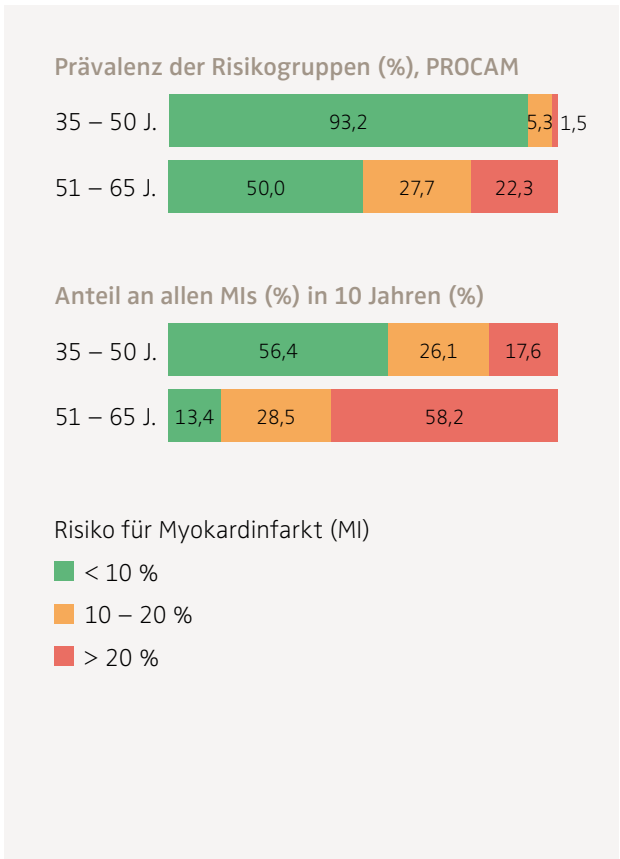


Abbildung 18: Einteilung in Risikogruppen mithilfe des PROCAM-Scores.

Prospektive Studien erlauben die Einteilung von primär Gesunden in Risikogruppen. Scores sind insbesondere bei mittelalten Personen geeignet, valide Vorhersagen zu treffen. Bei jüngeren Patienten ist dies mit den jetzigen Markern nur eingeschränkt möglich. Eine bessere Differenzierung gelingt durch Einbeziehung weiterer Faktoren. Bei jüngeren Personen sollte der Familienanamnese besondere Bedeutung zukommen, da sich eine genetische Veranlagung hierdurch am besten erkennen lässt. Im PROCAM-Score werden heute bereits zusätzlich die neuen Risikofaktoren hs-CRP, Homocystein und Lp(a) mitberücksichtigt.

Genetik-Score

Es wurden mehr als 300 Genorte nachgewiesen, die signifikant mit Atherosklerose assoziiert sind (Vilne B, Schunkert H, Front Cardiovasc Med 2018). Leider hat jede der möglichen Varianten nur einen sehr geringen Einfluss auf das Gesamtrisiko. Kürzlich wurde jedoch ein Algorithmus beschrieben, der mithilfe der wichtigsten (sehr häufigen) 27 Gen-Varianten eine Klassifizierung in genetische Risikogruppen erlaubt. (Mega et al., Lancet 2015;385,2264)



Personen mit einem hohen Genetikrisiko profitieren relativ und absolut deutlich mehr von einer Statin-Therapie als Personen mit niedrigem oder mittleren Risiko.

ESC-SCORE	LDL (in mg/dl und mmol/l)				
	< 70 < 1,8	70 bis < 100 1,8 bis < 2,5	100 bis < 155 2,5 bis < 4,0	155 bis < 190 4,0 bis < 4,9	> 190 > 4,9
≤ 1 %					
≥ 1 % bis < 5 %					
≥ 5 % bis < 10 % oder hohes Risiko					
≥ 10 % oder sehr hohes Risiko					

- Keine Intervention
- Lebensstiländerung
- Medikamentöse Therapie, abh. vom Gesamtrisiko
- Medikamentöse Therapie bei Patienten nach Herzinfarkt
- Sofortige medikamentöse Therapie

Abbildung 19: Intervention in Abhängigkeit von LDL-Cholesterin und ESC-Score Ergebnis.

Der ESC-SCORE unterscheidet sich in der Ereignisvorhersage vom PROCAM-Score. Während beim PROCAM-Score die Wahrscheinlich-

keit für kardiale Ereignisse (Herzinfarkt oder Tod) vorausgesagt wird, wird beim ESC-SCORE das Risiko für einen kardial bedingten Todesfall in den nächsten 10 Jahren angegeben. Auch findet zum Teil eine leicht unterschiedliche Gewichtung der Risikofaktoren statt.

Allgemeine Therapie von Fettstoffwechselstörungen

Grundlage jeder Therapie von Fettstoffwechselstörungen ist ein gesunder Lebensstil (Nikotinverzicht, körperliche Aktivität) und eine mediterrane Diät: Austausch von tierischen gegen pflanzliche, überwiegend ungesättigte Fettsäuren, regelmäßiger Fischkonsum. Andere Risikofaktoren müssen beachtet und – soweit möglich – therapiert werden (Abb. 20 und 21). Bestimmte Lebensmittel haben sich darüber hinaus als besonders gesundheitsfördernd erwiesen (Tabelle 5).



Der Effekt einer Lebensstilmodifikation bei isolierter Hypercholesterinämie ist begrenzt. Allerdings führt eine mediterrane Kost mit zusätzlicher Gabe von Olivenöl oder Nüssen immer zu einer relativen Risikoreduktion um circa 30 %.

Isolierte Hypercholesterinämie

Erhöhte LDL-Cholesterin-Werte können durch Ernährungsumstellung um maximal 10 – 15 % gesenkt werden. Die reduzierte Zufuhr gesättigter Fettsäuren, also tierischer Fette, spielt die größte Rolle.

Der Effekt des über die Ernährung zugeführten Cholesterins ist gering.

Störungen mit Hypertriglyzeridämien

Körperliche Aktivität Gelenkschonende Ausdauersportarten wie z. B. Nordic Walking, Fahrradfahren, Wassergymnastik, Schwimmen etc.) mit einer Dauer von ca. 120 Min./Woche (z. B. 3 – 4 x/Woche à mindestens 30 Min.) verbessert darüber hinaus alle Lipidstoffwechselstörungen, die mit Hypertriglyzeridämie einhergehen, da die Lipoproteinlipase-Aktivität gesteigert wird. Alkohol sollte allenfalls gelegentlich und in Maßen genossen werden. Darüber hinaus ist eine Kohlenhydrat- und Fett-modifizierte Diät wichtig.



Der Ersatz einfacher Kohlenhydrate durch komplexe Kohlenhydrate (Vollkornprodukte, Gemüse, Obst) sowie der Ersatz gesättigter Fettsäuren durch gesunde Öle wie Olivenöl, Rapsöl und Omega-3-Fettsäuren (enthalten in Kaltwasserfischen) kann Triglyzerideabsenkungen bis zu 50 % bewirken.

HDL-Erniedrigung

Ein niedriger HDL-Cholesterin-Spiegel ist bei gleichzeitigem Vorliegen einer Hypertriglyzeridämie ein Marker für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Bei allen anderen Personen ist der HDL-Spiegel nicht zwangsläufig mit der Entstehung einer Atherosklerose verknüpft. Eine Lebensstilmodifikation ist in jedem Fall günstig für verbesserte HDL-Werte.



Lebensstilmodifikationen, insbesondere eine mediterrane Diät und Steigerung der körperlichen Aktivität, spielen eine wichtige Rolle zur positiven Beeinflussung der HDL. Hierdurch kann die HDL-Funktionalität verbessert und auch die HDL-Konzentration leicht angehoben werden.

Seltene genetisch bedingte Stoffwechselerkrankungen mit Lipidveränderungen (Tabelle 4, S. 35) sollten immer in einer Spezialambulanz behandelt werden.

Abbildung 20: Basistherapie jeder Fettstoffwechselstörung. Alle Krankheiten, die die Fette sekundär beeinflussen, sollten optimal therapiert werden. Eine fettmodifizierte Ernährung mit einem Ersatz von einfachem Zucker und gesättigten Fettsäuren durch komplexe Zucker und günstige Fettsäuren (Olivenöl, Rapsöl, Kaltwasserfisch) ist zunächst wichtiger als eine Kalorienreduktion. Körperliche Aktivität wirkt sich bei allen Fettstoffwechselstörungen mit Hypertriglyzeridämie günstig aus und ist auch bei anderen Störungen gefäßprotektiv und lebensverlängernd.



Kausale Behandlung sekundärer Ursachen

- Diabetes einstellen
- Hypothyreose behandeln
- Kontrazeption ändern u.a.



Hypokalorische und lipidsenkende Diät

fettarme Ernährung mit Ballaststoffen und ungesättigten Fettsäuren



Ausschaltung beeinflussbarer Risikofaktoren

- Rauchen einstellen
- Alkohol reduzieren
- Hypertonie behandeln



Körperliche Aktivität

Ausdauertraining zur erhöhten Lipidverbrennung und Lipoprotein Modifikation

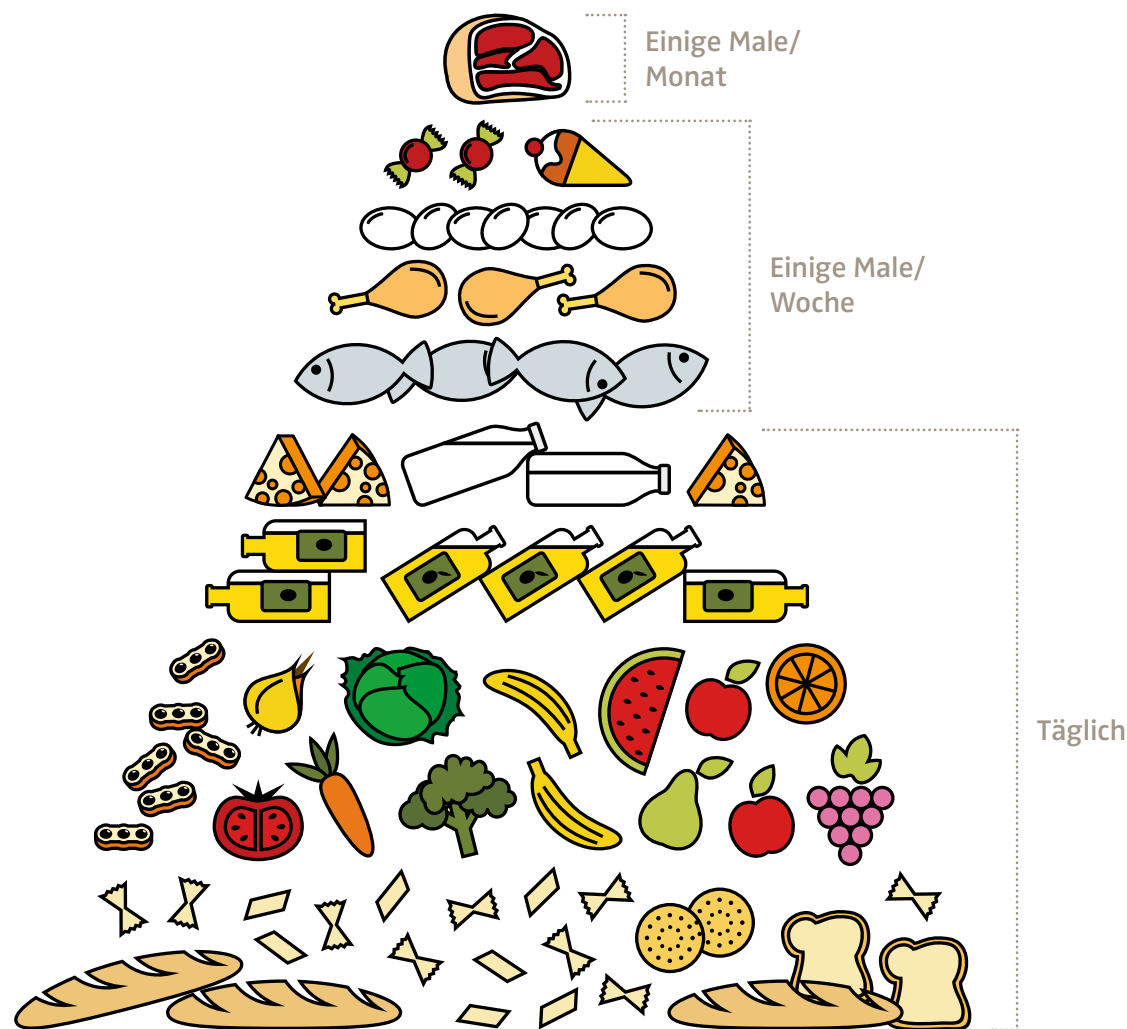


Abbildung 21: Mediterrane Ernährung.
Die mediterrane Ernährung mit viel Obst und Gemüse, Fisch, weniger gesättigten Fettsäuren und dafür viel Olivenöl ist ideal zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Insbesondere die „archaischen“ Fette (Fischöl, pflanzliche Öle aus Raps, Oliven, Leinsamen, Algen) haben u. a. durch Bildung hormonähnlicher Substanzen zahlreiche

günstige Effekte auf die Blutgefäße und andere Organe, die sich nur teilweise in den heute routinemäßig messbaren Blutwerten widerspiegeln. Der Ersatz schnell resorbierbarer Zucker durch komplexe Zucker bei Alkoholrestriktion ist insbesondere zur Behandlung des metabolischen Syndroms geeignet.

Tabelle 5: Kardioprotektive Superfoods

Äpfel	An apple a day keeps the doctor away: Äpfel enthalten Antioxidantien, Vitamine und Mineralien, die bei der Senkung des Blutdrucks und der Vorbeugung von Herzerkrankungen helfen.
Blaubeeren	Blaubeeren sind in der Lage, freie Radikale zu beseitigen, die Atherosklerose und auch Krebserkrankungen mit verursachen.
Chiasamen	Chiasamen wirken aufgrund ihres hohen Anteils an Antioxidantien und Omega-3-Fettsäuren gefäß- protektiv und lipidsenkend.
Dunkle Schokolade	Dank der Flavanole kann dunkle Schokolade (durch den hohen Kakaoanteil) die Elastizität der Blutgefäße erhöhen und den Blutdruck senken.
Erdbeeren	Erdbeeren enthalten ebenfalls kardioprotektive Flavenoide und zusätzlich (wie auch Äpfel und Kapern) Substanzen, die überalterte, sogenannte senescente Zellen beseitigen helfen.
Granatäpfel	In Granatäpfeln findet sich eine hocheffektive Mischung von Antioxidantien, die helfen, die Oxidation von Plaque in den Wänden der Arterien sehr effektiv zu verhindern.
Grünkohl	Durch den hohen Anteil an Antioxidantien, Ballaststoffen und Omega-3-Fettsäuren ist Grünkohl kardioprotektiv und wirkt Atherosklerose und Herzinsuffizienz vorbeugend entgegen.
Knoblauch	Knoblauch senkt den Blutdruck über Angiotensinhemmung und verringert und stabilisiert Plaques.
Kurkuma	Das in Kurkuma enthaltene Curcumin wirkt entzündungshemmend, Blutdruck senkend und wirkt einer Herzhypertrophie (Vergrößerung) entgegen.
Lachs	Lachs senkt durch den hohen Anteil an Omega-3-Fettsäuren das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, indem er den Triglyzeridspiegel im Körper senkt und die Blutgerinnung günstig beeinflusst.
Linsen	Hülsenfrüchte (insbesondere Linsen) senken den Blutdruck und sind reich an Eiweiß, Magnesium und Kalium. Sie helfen das Risiko für Plaquebildung in den Blutgefäßen zu reduzieren.
Mandeln	Mandeln senken das LDL-Cholesterin, sind jedoch nicht geeignet bei Sitosterolämie.
Orangen	Durch den Pektingehalt können Orangen die Cholesterinabsorption hemmen. Das in ihnen enthaltene Kalium kann bedingt den Blutdruck stabilisieren.
Rotwein	Rotwein in sehr geringen Mengen kann sich günstig auf das Lipidprofil und die Blutgerinnung auswirken. Mehr als 1–2 Glas Wein pro Tag hat allerdings gegenteilige (negative) Effekte.
Rüben	Rüben sind eine Quelle für Folsäure und Betain und bewirken dadurch eine Senkung des Homocysteinspiegels.
Sardinen	Die in Sardinen und anderen Kaltwasserfischen enthaltenen Omega-3-Fettsäuren senken den Triglyzeridspiegel und wirken anti-entzündlich.
Walnüsse	Walnüsse sind reich an protektiven Omega-3-Fettsäuren und in der Lage, den Cholesterinspiegel zu senken.

Medikamentöse Therapie von Fettstoffwechselstörungen

Aufgrund der synergistischen Wirkung der LDL mit anderen Risikofaktoren hat die medikamentöse LDL-Reduktion mit Statinen eine besondere Bedeutung für die Risikoreduktion, auch wenn die Ernährungsumstellung immer die Basistherapie darstellt. Im Mittel verringert – auch bei Älteren – eine Senkung des Cholesterins um 1 % das Herzinfarktrisiko um 2 %. In der 4S-Studie senkte eine 5-jährige Statin-Therapie die Gesamtsterblichkeit um 30 %.

Statine gehören heute bei allen Patienten mit bereits manifester Atherosklerose, bei Diabetikern und bei Patienten mit einem bedeutenden Risikofaktor zur Basistherapie. Die AFCAPS/TexCAPS-Studie hat die Bedeutung der LDL-Reduktion auch in der Primärprävention (also ohne bereits klinisch feststellbare Gefäßveränderungen) verdeutlicht.



Weit ungünstiger als bei anderen Risikofaktoren werden in Deutschland nur ca. 40 % aller Patienten mit Hypercholesterinämie und hohem Risiko leitliniengetreu therapiert, d.h. auf LDL-Cholesterin-Konzentrationen mit der höchsten Lebenserwartung eingestellt.

Wird der LDL-Zielwert durch Lebensstilmodifikationen nicht erreicht, ist eine Statin-Therapie der erste Schritt der medikamentösen Behandlung. Wird der Zielwert nach 2–3 Wochen nicht erreicht, sollte eine Dosisanpassung erfolgen. Bei Patienten mit stark erhöhtem Risiko und positiver Familienanamnese sollte unmittelbar mit einer Statin-Therapie begonnen werden. Reicht diese Therapie nicht aus, kann eine Kombination mit Ezetemib (10 mg) und dem ATP-Citrat-Lyase-Inhibitor Bempedoinsäure erfolgen (Abb. 22). Reicht auch diese Kombination nicht aus, sind seit 2015 für Patienten mit extremen LDL-Erhöhungen PCSK9-Inhibitoren (Antikörper oder

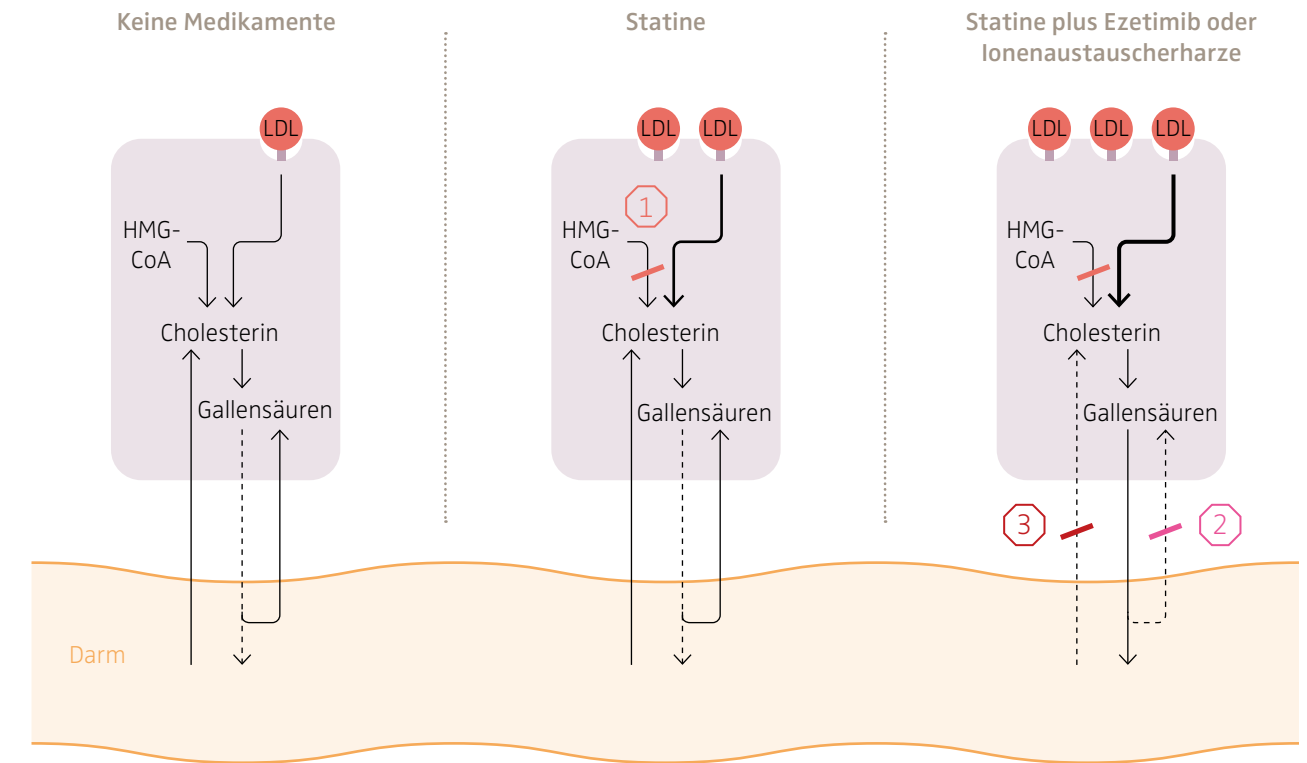


Abbildung 22: Medikamentöse Therapie von Fettstoffwechselstörungen.

Die Cholesterinsynthesehemmer (Statine) sind die wichtigsten Medikamente zur Behandlung isolierter Hypercholesterinämien und auch kombinierter Hyperlipidämien zur Risikoreduktion. Sie wirken durch Hemmung der HMG-CoA-Reduktase (1) sekundär mit vermehrter Synthese von LDL-Rezeptoren auf Leberzellen, die das zusätzlich aufgenommene LDL-Cholesterin dann über die Galle

ausscheiden. Andere Medikamente, die das Cholesterin senken, sind Ionenaustauscherharze, die das Cholesterin in der Galle binden, seine Wiederaufnahme verhindern (2) und somit vermehrt ausscheiden, sowie Ezetimib, das die Aufnahme von Cholesterin im Darm direkt hemmt (3). Eine Kombination von zwei Substanzklassen kann den cholesterinsenkenden Effekt erhöhen und die Nebenwirkungsrate senken.

siRNA) verfügbar. Diese neuen Medikamente können LDL-Cholesterin um bis zu 60 % sowie Lp(a)-Spiegel geringfügig senken. In keinem Fall sollte eine Statin-Therapie bei Krankenhausaufenthalt, operativen Eingriffen etc. unterbrochen werden. Als Ultima Ratio kann bei anderweitig nicht behandelbarer LDL-Erhöhung die Lipidapherese eingesetzt werden.

Außer Simvastatin und Atorvastatin ist seit 2009 Rosuvastatin als wirksamstes Statin in Deutschland zugelassen. Pravastatin und Fluvastatin werden von einigen Patienten besser vertragen, sind aber deutlich weniger wirksam als Rosuvastatin. Andere Medikamente des Patienten sollten beachtet werden. Durch Interferenz mit ähnlichen Abbauwegen können Inhibitoren des CYP3A4-Abbaus wie Makrolidantibiotika, HIV-Protease-Inhibitoren, Cimetidin oder Verapamil die Konzentration von Simvastatin, Lovastatin, Cerivastatin und Atorvastatin steigern. Inhibitoren des CYP2C9-Abbaus wie Amiodaron, Fluconazol oder Isoniazid steigern die Konzentration von Fluvastatin. Nur Pravastatin, Rosuvastatin und Pitavastatin werden nicht über CYP-Proteine verstoffwechselt. Pravastatin ist ein Statin, das nicht die Blut-/Hirn-Schranke passiert und daher keine zentralen Nebenwirkungen aufweist. Der Stoffwechsel der Statine wird zudem durch verschiedene Genvarianten beeinflusst. Die Verträglichkeit der einzelnen Statine ist individuell stark verschieden, sodass bei Unverträglichkeiten ggf. verschiedene



Die Untersuchung von Genvarianten (SLCO1B1, ABCG2, ABCB1, HMG-CoA-R), die den Stoffwechsel der Statine regulieren, kann helfen, die Auswahl des individuell passenden Statins und dessen Dosierung festzulegen.

Präparate ausgetestet werden müssen. Auch eine genetische Abklärung von Unverträglichkeiten ist möglich (Tabelle 4, S. 35).

Bei ca. 10–20 % aller Patienten treten zumeist leichte Nebenwirkungen, insbesondere Muskelschmerzen auf (CK-Kontrolle ist daher wichtig). Eine Erhöhung der Transaminasen und der Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT) kann bei Fehlen von Muskelschmerzen bis zum Zweifachen bis Dreifachen, die der CK bis zum Dreifachen des oberen Referenzwertes toleriert werden. Bei Leberfunktionsstörungen muss ggf. die Dosis reduziert werden; diese sind aber nicht *per se*



Die Statin-Dosis sollte insbesondere bei relativer Unverträglichkeit langsam gesteigert werden, um die Verträglichkeit zu erhöhen. Vor sowie 2 und 4 Wochen nach Therapiebeginn müssen CK und Leberwerte kontrolliert werden, um Unverträglichkeiten zu erkennen.

eine Kontraindikation. Gerade diese Patienten haben oft auch ein hohes Atheroskleroserisiko.

Bei kombinierten Störungen steht die Ernährungsumstellung im Vordergrund. Allerdings werden auch bei diesen Patienten bei hohem Risiko Statine eingesetzt. Ebenfalls sind Medikamente aus der Gruppe der Fibrate (z. B. Fenofibrat) geeignet, bei kombinierten Störungen mit hohem Risiko (insbesondere bei Diabetikern) das Risiko zu senken. Erfolgreich werden auch Fischölpräparate zur Senkung der Triglyzeride eingesetzt.



Statine können gut mit Ezetimib kombiniert werden. Die Kombination mit einem Fibrat sollte nur in Ausnahmefällen unter engmaschiger Kontrolle möglicher Nebenwirkungen bei Hochrisikopatienten erfolgen, da die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen bei dieser Kombination steigt. Bei manchen Präparaten ist diese Kombination kontraindiziert.

Auch wenn einige Statine und Fibrate einen (leichten) HDL-steigernden Effekt haben, gibt es derzeit keine Medikamente, die das HDL-Cholesterin spezifisch gefäßprotektiv beeinflussen. Allein körperliche Betätigung (ca. 120 Min./Woche) ist hierzu in der Lage, einhergehend mit einer mediterranen Diät.

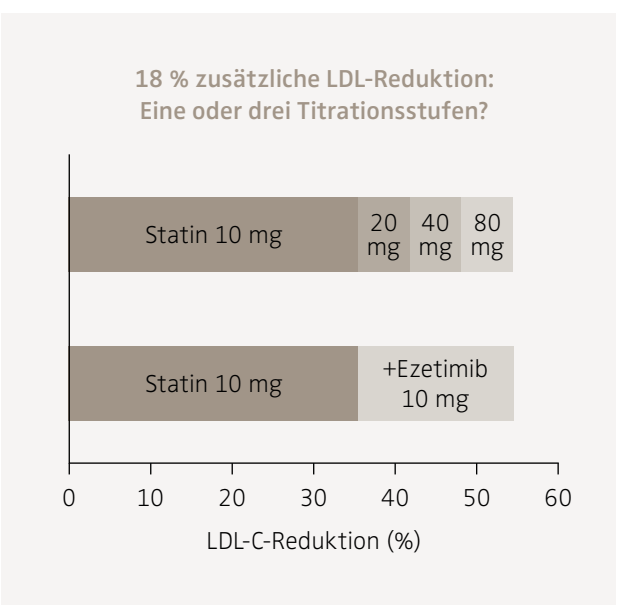


Abbildung 23: Kombinierte Therapie von Fettstoffwechselstörungen.

Bei zunehmender Dosissteigerung von Statinen steigt auch die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen. Gleichzeitig wird der zusätzliche LDL-senkende Effekt mit jeder Dosis-Verdopplung geringer. Daher ist es in diesen Fällen manchmal günstiger, zwei Cholesterin-Senker mit jeweils unterschiedlichem Wirkprinzip (in dann jeweils deutlich geringerer Dosierung) zu kombinieren, statt ein Medikament in sehr hoher Dosierung einzunehmen.

Kontrolle von Fettstoffwechselstörungen

Zum Basis-Lipidstatus sollten heute immer Cholesterin, Triglyzeride, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin zählen, da die Differenzierung in LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin heute sehr preisgünstig automatisiert erfolgt. Durch die Bestimmung von LDL und HDL kann ein leicht erhöhtes Gesamtcholesterin besser eingeordnet und auch ein metabolisches Syndrom besser erkannt werden.

Neue („emerging“) Risikofaktoren sollten immer dann mitbestimmt werden, wenn Patienten ein mittleres Gesamtrisiko aufweisen und sie dadurch in eine höhere (ggf. medikamentös behandlungsbedürftige) Gruppe fallen könnten. Einige dieser Faktoren sollten im Verlauf weiter kontrolliert werden, um eine Therapie oder das Fortschreiten des atherosklerotischen Prozesses besser beurteilen zu können (Homocystein oder Vitamin D bei Vitaminsubstitution; hs-CRP bei antiinflammatorischer Therapie).



Insbesondere bei Beginn einer lipid-senkenden Medikation müssen auch die Leberwerte und die Creatin-Kinase (CK) kontrolliert werden, um reversible Nebenwirkungen wie Leberfunktionsstörung oder eine Muskelschädigung (Myopathie) frühzeitig zu erkennen. TSH muss einmalig vor Therapiebeginn bestimmt werden, um eine Schilddrüsenfunktionsstörung auszuschließen.

Tabelle 6: Laboruntersuchungen bei Hyperlipidämie: Wann und wie oft?

Basis-Lipidstatus (Cholesterin, Triglyzeride, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin)	Ohne medikamentöse Therapie: alle 3 Jahre bei unauffälligem Lipidstatus oder bei Veränderungen wie Menopause, starker Gewichtszunahme, neuer chronischer Krankheit; jährlich bei Patienten mit erhöhtem Risiko oder bei Stoffwechselstörung Mit medikamentöser Therapie: vor sowie 2 und 4–6 Wochen nach Therapiebeginn, bei klinischen Beschwerden ggf. auch früher, danach alle 3–6 Monate
Lp(a)	Einmalig, bei Patienten mit mittlerem Gesamtrisiko zur besseren Risikoabschätzung
hs-CRP	Einmalig, bei Patienten mit mittlerem Gesamtrisiko zur besseren Risikoabschätzung; in Diskussion: bei allen Patienten mit erhöhtem Risiko zur Therapiekontrolle, insbesondere bei antiinflammatorisch wirkenden Medikamenten
Homocystein	Einmalig, bei Patienten mit mittlerem Gesamtrisiko und in allen Risikogruppen für Homocysteinerhöhung (Niereninsuffizienz, Veganer, Darmerkrankungen, Alkoholismus) zur besseren Risikoabschätzung; bei Patienten mit Homocystein > 12 µmol/l Kontrolle 3 Monate nach Ernährungsumstellung/Therapiebeginn; danach ca. 1×/Jahr
eGFR, Albumin im Urin	Bei allen Patienten mit mittlerem Gesamtrisiko und in allen Risikogruppen für Nierenfunktionsstörung (Bluthochdruck, Diabetes mellitus, familiäre Belastung, Personen > 65 Jahre) zur besseren Risikoabschätzung
Kreatinkinase (CK), GOT, GPT, γ-GT	Vor sowie 2 und 4–6 Wochen nach Behandlungsbeginn, danach nur bei klinischen Symptomen

Abkürzungsverzeichnis

ABCG	Adenosine triphosphate binding cassette transporter subfamily G
AFCAPS/TexCAPS	Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study
Apo	Apolipoprotein
CHOL	Cholesterin
CK	Kreatinkinase
CR	Chylomikronen-Remnants
CSE	Cholesterin-Syntheseezym
CTX	Cerebrotendinöse Xanthomatose
CYP	Cytochrom P450
CYP7A1	Cholesterin-7-Alpha-Hydroxylase-Gen
CYP27A1	Cholesterin-27-Hydroxylase-Gen
eGFR	Geschätzte (estimated) Glomeruläre Filtrationsrate
ESC	European Society of Cardiology
FFS	Freie Fettsäure
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
g-GT	Gamma-Glutamyltransferase, auch Gamma-GT
GLU	Glukose
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HDL	Lipoproteine hoher Dichte (high density lipoprotein)
HMG-CoA(-R)	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A(-Reduktase)
hs-CRP	Hochsensitives C-reaktives Protein
HTGL	Hepatische Triglyzeridlipase
IDL	Lipoproteine intermediärer Dichte (intermediate density lipoprotein), Remnants der VLDL
IL	Interleukin
Lp(a)	Lipoprotein (a)
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Lipoproteine niedriger Dichte (low density lipoprotein)
LDLRAP1	LDL-Rezeptor-Adapterprotein 1
LPL	Lipoproteinlipase
Lp-PLA 2	Lipoprotein-assoziierte Phospholipase A 2
MTHFR	Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase
NGS	Next generation sequencing
PCSK9	Proproteinkonvertase Subtilisin Kexin Typ 9
PL	Phospholipid
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
sd-LDL	Small dense LDL
SLC01B1	Solute carrier organic anion transporter family member 1B1
TG	Triglyzerid
TNFa	Tumornekrosefaktor α
VLDL	Lipoprotein sehr geringer Dichte (very low density lipoprotein)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Atherosklerose	S. 9
Abbildung 2:	Lipoproteinstoffwechsel	S. 10
Abbildung 3:	Familiäre Hypercholesterinämie (FH), Pathomechanismus	S. 13
Abbildung 4:	Familiäre Hypercholesterinämie (FH), Statinwirkung	S. 15
Abbildung 5:	Patient mit familiärer Hypercholesterinämie und Arcus corneae	S. 15
Abbildung 6:	Sitosterolämie (ABCG5/8-Defekt), CTX (CYP27A1-Defekt) und 7α-Hydroxylase-Defekt	S. 17
Abbildung 7:	Sitosterolämie-Patient mit Xanthelasmen	S. 18
Abbildung 8:	Entstehung des metabolischen Syndroms	S. 22
Abbildung 9:	Pathomechanismus bei Dysbetalipoproteinämie und familiärer Hypercholesterinämie	S. 23
Abbildung 10:	Typischer Patient mit Metabolischem Syndrom	S. 25
Abbildung 11:	Normaler Chylomikronen-Abbau und gestörter Metabolismus bei familiärem Chylomikronämie-Syndrom	S. 27
Abbildung 12:	Inverse Beziehung zwischen HDL-Cholesterin und Herzinfarkt-Risiko bei unterschiedlichem Gesamtrisiko (PROCAM-Studie)	S. 31
Abbildung 13:	LDL-Cholesterin und Herzinfarkt	S. 33
Abbildung 14:	Synergistischer Wirkeffekt von LDL mit anderen Risikofaktoren	S. 33
Abbildung 15:	Lp(a) als kardiovaskulärer Risikofaktor	S. 37
Abbildung 16:	Homocystein-Stoffwechsel und Homocystein als kardiovaskulärer Risikofaktor	S. 39
Abbildung 17:	Atherosklerose ist eine entzündliche Erkrankung	S. 43
Abbildung 18:	Einteilung in Risikogruppen mithilfe des PROCAM-Scores	S. 45
Abbildung 19:	Intervention in Abhängigkeit von LDL-Cholesterin und ESC-Score Ergebnis	S. 46
Abbildung 20:	Basistherapie jeder Fettstoffwechselstörung	S. 49
Abbildung 21:	Mediterrane Ernährung	S. 50
Abbildung 22:	Medikamentöse Therapie von Fettstoffwechselstörungen	S. 53
Abbildung 23:	Kombinierte Therapie von Fettstoffwechselstörungen	S. 55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Einteilung von Lipidstoffwechselstörungen	S. 9
Tabelle 2:	Protektive Effekte der HDL	S. 31
Tabelle 3:	Empfehlungen zu LDL-Zielwerten	S. 34
Tabelle 4:	Genetik bei FH und anderen Lipidstoffwechselstörungen	S. 35
Tabelle 5:	Kardioprotektive Superfoods	S. 51
Tabelle 6:	Laboruntersuchungen bei Hyperlipidämie: Wann und wie oft?	S. 57

Verwendete Quellen

Die Angaben zu den Lipid-Zielwerten beruhen auf den wissenschaftlichen Quellen der ESC/EAS-Leitlinien:

Mach F et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020;41:111-188.

Feingold KR. Introduction to Lipids and Lipoproteins. www.endotext.org (Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors). South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.

Joseph JJ et al. Comprehensive Management of Cardiovascular Risk Factors for Adults With Type 2 Diabetes: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2022;145:e722–e759.

Kronenberg F et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. European Heart Journal 2022;43, 3925–3946.

Schaefer EJ et al. The biochemical and genetic diagnosis of lipid disorders. Curr Opin Lipidol 2019;30:56-62.

The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC).

2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. European Heart Journal 2020;41,407-477.

Programme zur Berechnung der genannten Risiko-Scores sind im Internet verfügbar, zum Beispiel unter: <https://www.herzcheck.org/esc-risikorechner> oder <https://www.assmann-stiftung.de/procam-tests>

Zusätzlich nutzt diese Broschüre umfangreiche weitere Fachliteratur, die auf Anfrage mitgeteilt werden kann.

