

Klinische Chemie & Laboratoriumsdiagnostik

Vorlesung: Lipide

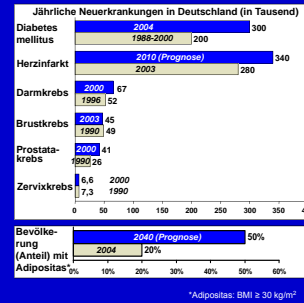


Prof. Dr. med. Paul Cullen
 Medizinisches Versorgungszentrum
 für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie,
 Hygiene und Umweltmedizin
 Dr. Löer, Dr. Treder und Kollegen
 Haffenweg 11
 48155 Münster
 Tel.: 0251 60916-0
 Fax: 0251 60916-164
 cullen@uni-muenster.de
 zlab-lehre.uni-muenster.de

Weltweit
 Kardiovaskuläre Erkrankungen haben
 Infektionskrankheiten zum ersten mal in
 Menschheitsgeschichte verdrängt und sind nun
 Todesursache Nr. 1

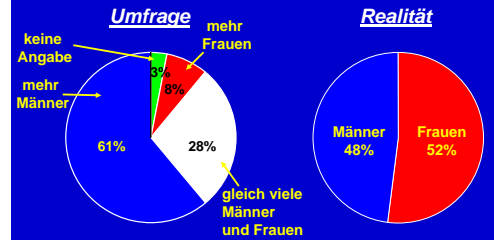
EU
 Jeden Tag sterben annähernd 4.500 Europäer an
 einem Herzinfarkt oder Schlaganfall, d.h.
 durchschnittlich 1 Todesfall alle 20 Sekunden

Inzidenz der durch Prävention beeinflussbaren Erkrankungen

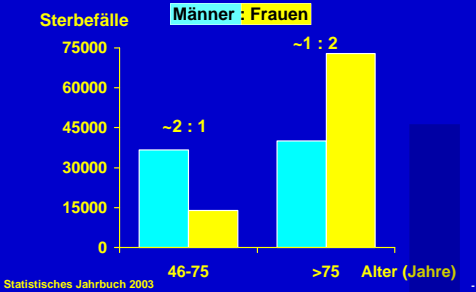


Sterbefälle durch Herzinfarkt

Sterben Ihrer Meinung nach an einem Herzinfarkt mehr Männer, mehr Frauen oder gleich viel Männer und Frauen?



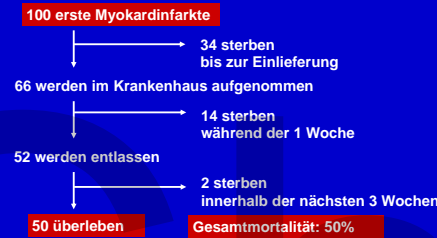
Tödliche Herzinfarkte in Deutschland (2001)



Notwendigkeit für eine präventive Kardiologie

- Ein Drittel aller Fälle von plötzlichem Herztod oder akutem Herzinfarkt treten bei bisher asymptomatischen Personen auf.
- Die Letalität innerhalb 4 Wochen nach Myokardinfarkt beträgt annähernd 50%; der Prozentsatz blieb weitgehend unverändert innerhalb der letzten 10 Jahre (MONICA).

KHK: Warum Primärprävention?



PROCAM



Die PROCAM-Studie

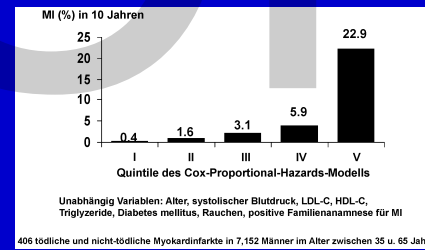
Ergebnisse bei Personen mit einem
 Nachbeobachtungsintervall von 10 Jahren

Alter	Männer		Frauen	
	35-65	45-65	35-65	45-65
Teilnehmer	7152	2334		
Nichttödlicher Herzinfarkt und koronare (KHK) Todesfälle	406	40		
Zerebrovasculäre Ereignisse (ZVE)	65	15		
andere Todesfälle (außer KHK und ZVE)	295	58		
Todesfälle durch Krebs	160	39		

Ranking der Risikofaktoren

Ranking	Risikofaktor	R
1.	Alter	0.2418
2.	LDL-Cholesterin	0.1935
3.	Rauchen	0.1552
4.	HDL-Cholesterin	-0.1003
5.	Systolischer Blutdruck	0.0975
6.	Diabetes mellitus	0.0781
7.	Familiäre Belastung	0.0477
8.	Triglyzeride	0.0426

PROCAM-Algorithmus



PROCAM Score

Punkte	Punkte	Punkte
Alter (Jahren)	Diabetiker	LDL-Cholesterin (mmol/L)
35-39: 0	Nein: 0	< 2,6: 0
40-45: 6	Ja: 5	2,6-3,4: 5
46-50: 11		3,4-4,2: 9
51-55: 16	Systolischer Blutdruck (mmHg)	4,2-5,0: 13
56-60: 20	< 120: 0	> 5,0: 18
61-65: 23	120-139: 2	Triglyzeride (mmol/L)
	140-159: 4	< 1,15: 0
Positive Familienanamnese	160-189: 7	1,15-1,72: 2
Nein: 0	> 189: 10	1,73-2,3: 3
Ja: 4		> 2,3: 4
Zigarettenraucher	HDL-Cholesterin (mmol/L)	
Nein: 0	< 0,9: 10	
Ja: 8	0,9-1,15: 7	
	1,15-1,4: 4	
	> 1,4: 0	

Assmann, Cullen, Schulte
 Circulation, 2002; 105:310

PROCAM Risiko-Score: 10-Jahres Daten

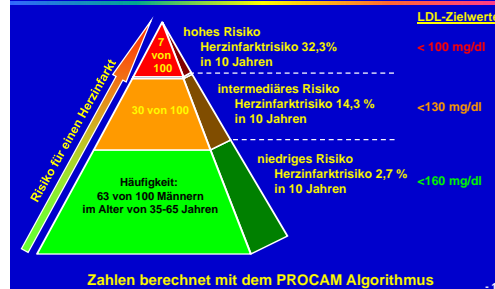
Punktzahl	10-Jahres Risiko (%)	Punktzahl	10-Jahres Risiko (%)
20	<1	42	7,4
21	1,1	43	8,0
22	1,2	44	8,8
23	1,3	45	10,2
24	1,4	46	11,0
25	1,6	47	10,7
26	1,7	48	12,8
27	1,8	49	13,2
28	2,0	50	15,5
29	2,3	51	16,8
30	2,4	52	17,5
31	2,5	53	19,6
32	2,9	54	21,7
33	3,3	55	22,2
34	3,5	56	23,8
35	4,0	57	25,1
36	4,2	58	28,0
37	4,6	59	29,4
38	5,1	60	30,0
39	5,7		
40	6,1		
41	7,0		

Assmann G, Cullen P, Schulte H. Circulation 2002;105:310-315

Meta-Analyse: 14 Statin-Studien bei 90.056 Personen

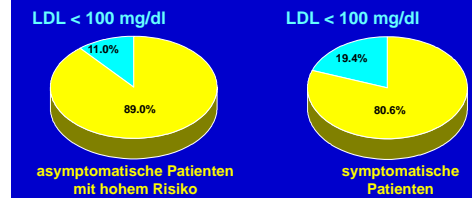
- Die Absenkung des LDL-C mit Statinen um 1mmol/l (39mg/dl) führt unabhängig vom LDL-C vor Behandlung zu einer Reduktion
- der Gesamtmortalität um 12%,
 - der koronaren Mortalität um 19%,
 - Koronarer Ereignisse (nicht tödlicher Herzinfarkt oder Koronartod) um 23%,
 - der Inzidenzrate des Schlaganfalls um 17%.

Herzinfarktrisiko bei Männern ohne Herzbeschwerden und LDL-Cholesterin-Zielwerte



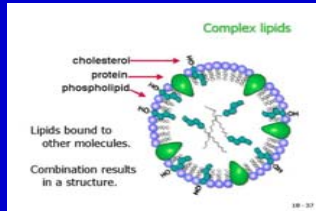
LDL-Zielwerte werden nicht erreicht

• Hochrisikopatienten



Was sind Lipoproteine?

Lipoproteine sind Komplexe aus Eiweiß und Lipiden



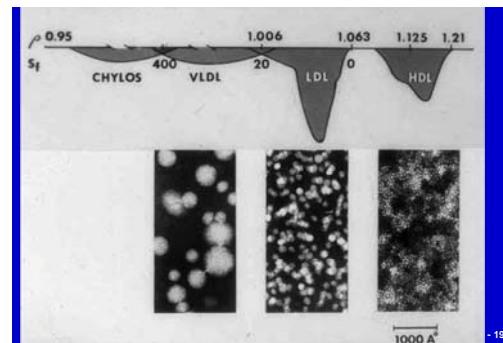
- 17 -

Was machen Lipoproteine?

Transport fettlöslicher Verbindungen:

- Energie (Triglyzeride)
- Zellbaustoffe (Phospholipide, Cholesterin)
- Fettlösliche Vitamine (A, D, K, E)
- Vorstufen:
 - Hormone
 - Eicosanoide
 - Gallensäure

- 18 -



- 19 -

Funktionen der Apolipoproteine

- Bilden die Membranstruktur der Lipoproteine
- Transportieren Lipide und steuern den Austausch von Lipiden zwischen den Lipoproteinen
- Aktivieren/inhibieren Enzyme
- Molekulares Adressensystem: steuern Andocken der Lipoproteine an Zielorgane/-zellen

- 20 -

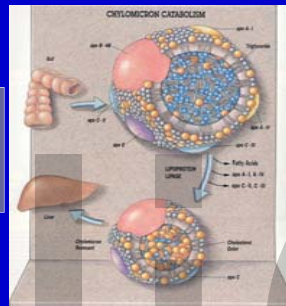
Lipoproteininstoffwechsel

- **Exogener Weg:** Chylomikronen transportieren Nahrungsfette aus dem Magendarmtrakt zur Leber
- Endogener Weg: Transport von Fetten, die in der Leber gebildet werden
- HDL-Stoffwechsel: Transfer von Cholesterinestern und Apolipoproteinen, reverser Cholesterintransport

- 21 -

Chylomikronen-Stoffwechsel

Langkettige Fettsäure werden im Dünndarm zu Triglyzeriden verestert und in Chylomikronen verpackt. Diese enthalten ApoB48 und treten via den Ductus thoracicus in den portalen Kreislauf ein.



Cholesterol and Atherosclerosis, Grundy

- 22 -

Familiäre Hyperchylomikronämie

- Seltene, autosomal rezessive Erbkrankheit (Prävalenz ca. 1:1.000.000) mit der Unfähigkeit, Chylomikronen abzubauen
- Ursache: Defekt des Enzyms Lipoprotein Lipase oder seines Co-Faktors Apolipoprotein C-II
- Merkmale: milchiges Serum, Hepatosplenomegalie, Lipidablagerungen in der Haut
- Behandlung: fettarme Diät
- Risiko: nicht erhöht für Atherosklerose, jedoch deutlich erhöht für akute Pankreatitis



- 23 -

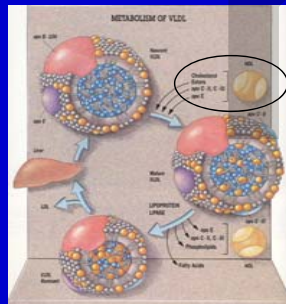
Lipoproteininstoffwechsel

- Exogener Weg: Chylomikronen transportieren Nahrungsfette aus dem Magendarmtrakt zur Leber
- **Endogener Weg: Transport von Fetten, die in der Leber gebildet werden**
- HDL-Stoffwechsel: Transfer von Cholesterinestern und Apolipoproteinen, reverser Cholesterintransport

- 24 -

VLDL-Stoffwechsel

Apo C, Apo E sowie Cholesterinester werden vom HDL im Kreislauf aufgenommen

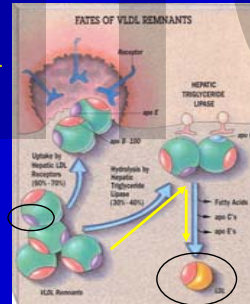


Cholesterol and Atherosclerosis, Grundy

- 25 -

Umwandlung von VLDL zu LDL

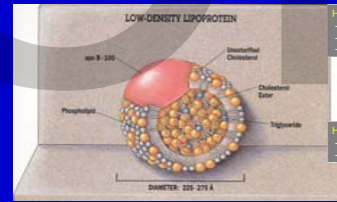
Die hepatische Lipase wandelt IDL zu LDL um



Cholesterol and Atherosclerosis, Grundy

- 26 -

LDL: cholesterinreich



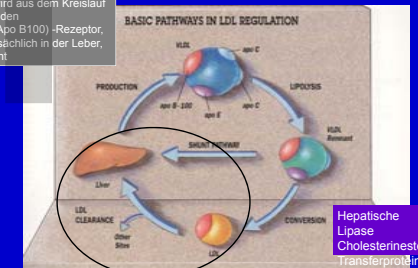
- Hydrophile Oberfläche:
- Phospholipide (25%)
 - Freies Cholesterin (15%)
 - Eiweiß (22%)
- Hydrophober Kern:
- Triglyzeride (5%)
 - Cholesterinester (35%)

Cholesterol and Atherosclerosis, Grundy

- 27 -

LDL-Stoffwechsel

LDL wird aus dem Kreislauf durch den LDL (Apo B100)-Rezeptor, hauptsächlich in der Leber, entfernt



Hepatische Lipase
Cholesterinester
Transferprotein

Cholesterol and Atherosclerosis, Grundy

- 28 -

Familiäre Hypercholesterinämie Xanthelasmen



- 29 -

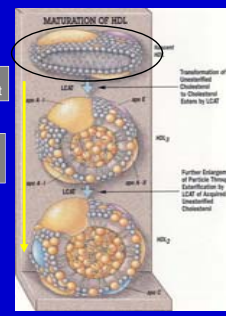
Lipoproteininstoffwechsel

- Exogener Weg: Chylomikronen transportieren Nahrungsfette aus dem Magendarmtrakt zur Leber
- Endogener Weg: Transport von Fetten, die in der Leber gebildet werden
- **HDL-Stoffwechsel: Transfer von Cholesterinestern und Apolipoproteinen, reverser Cholesterintransport**

- 30 -

HDL-Reifung

- HDL wird in diskoider Form von der Leber und vom Darm gebildet
- Durch Aufnahme von Cholesterin, das von LCAT verestert wird, reift HDL zur Kugelform

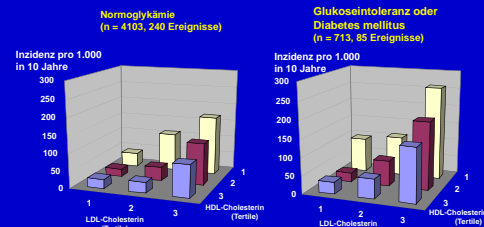


Cholesterol and Atherosclerosis, Grundy

- 31 -

PROCAM

Inzidenz von Myokardinfarkten in Abhängigkeit von HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Glukosestoffwechselstatus



- 32 -