

# Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

## Vorlesung: Lipidstoffwechsel



QR Code / Link für diese Vorlesung:  
[www.klichi.uni-muenster.de/folien.pdf](http://www.klichi.uni-muenster.de/folien.pdf)

Prof. Dr. med. Paul Cullen

Medizinisches Versorgungszentrum  
für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie,  
Hygiene und Umweltmedizin

Dr. Lör, Prof. Cullen und Kollegen

Hafenweg 11

48155 Münster

[p.cullen@labor-muenster.de](mailto:p.cullen@labor-muenster.de)

[www.klichi.uni-muenster.de](http://www.klichi.uni-muenster.de)



Wintersemester 2022/23

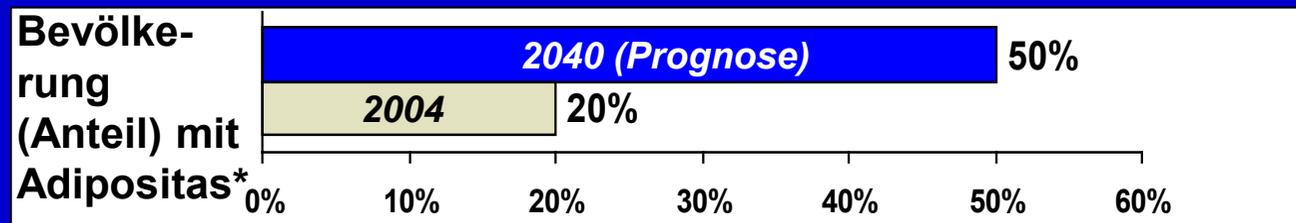
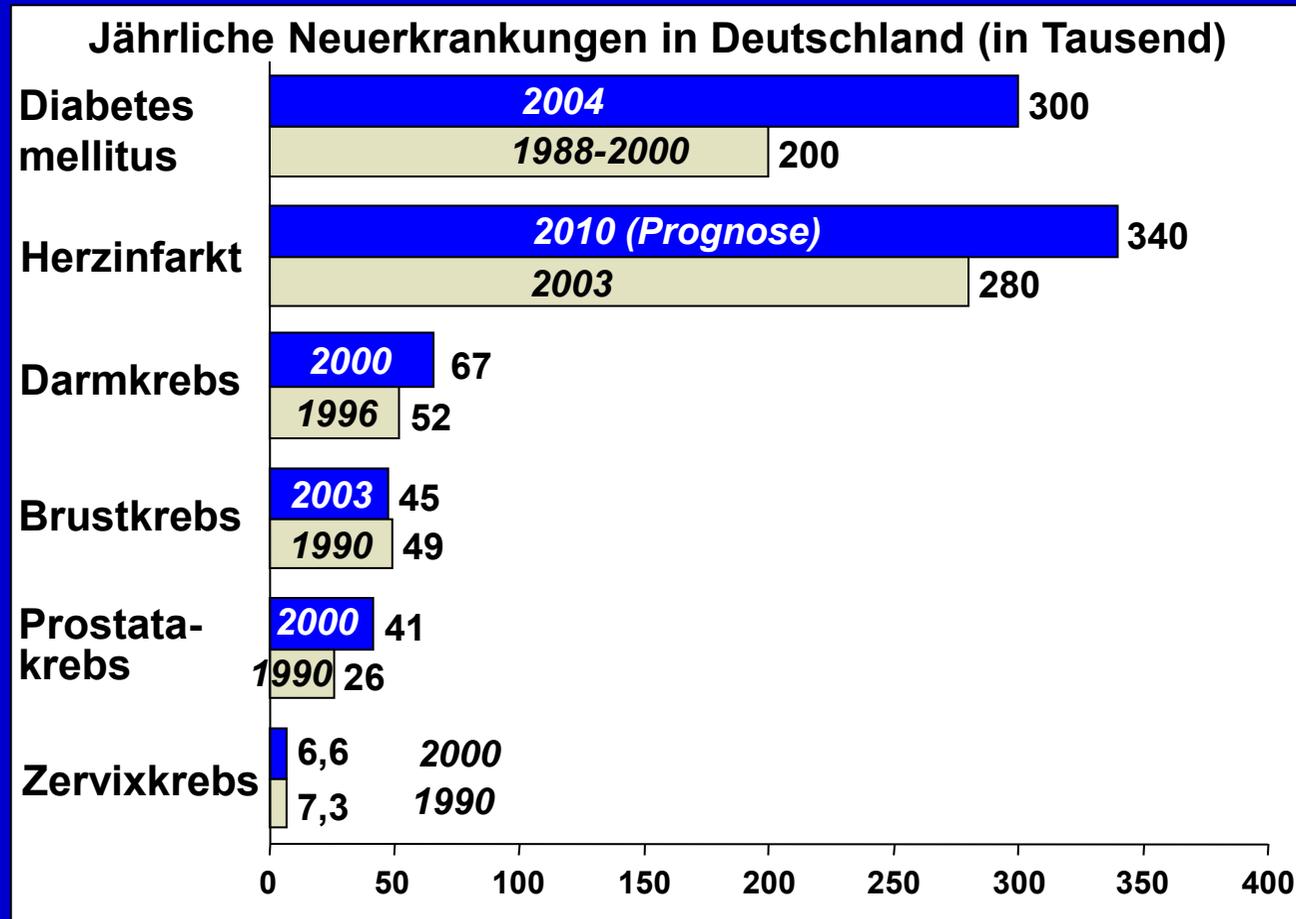
## **Weltweit**

**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

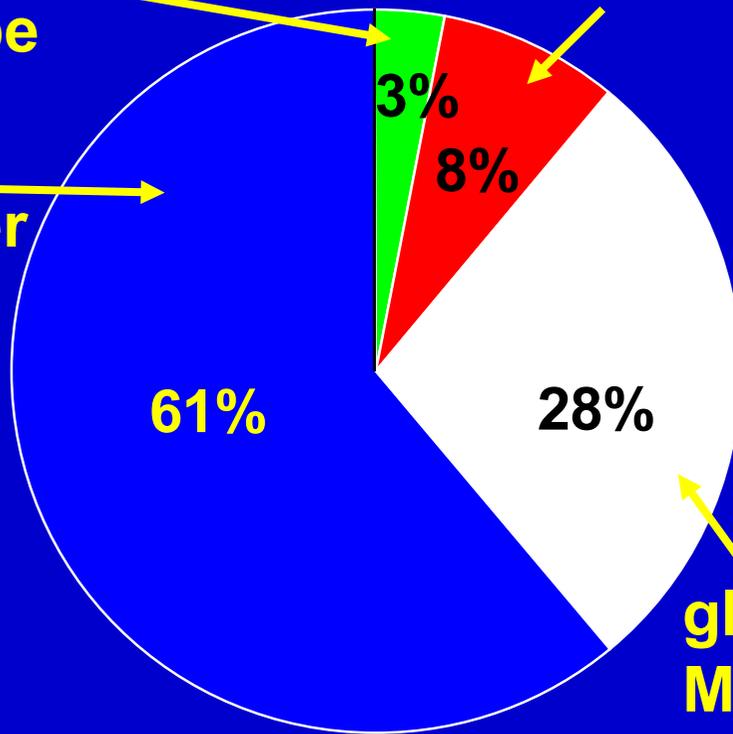
*Sterben Ihrer Meinung nach an einem Herzinfarkt mehr Männer, mehr Frauen oder gleich viel Männer und Frauen?*

## Umfrage

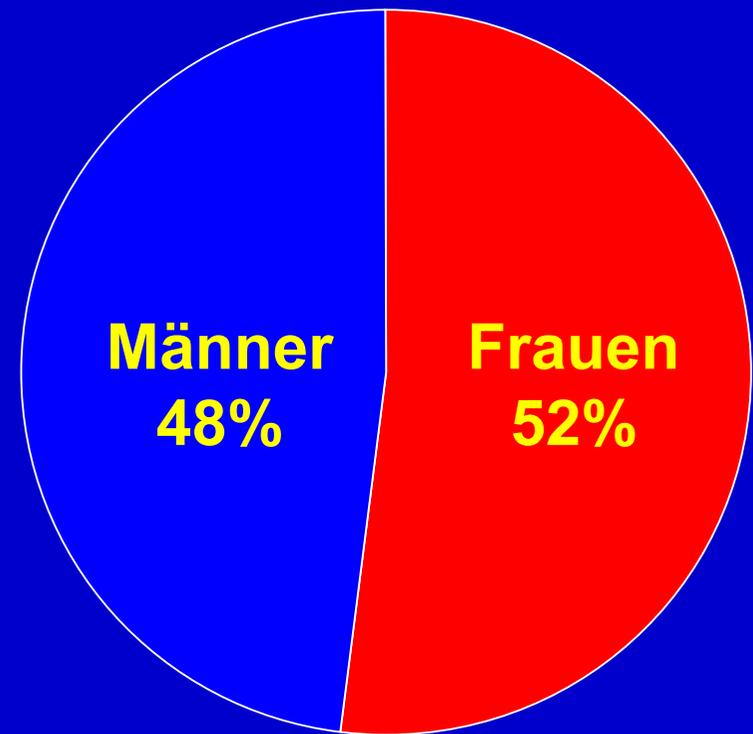
mehr  
Frauen

keine  
Angabe

mehr  
Männer



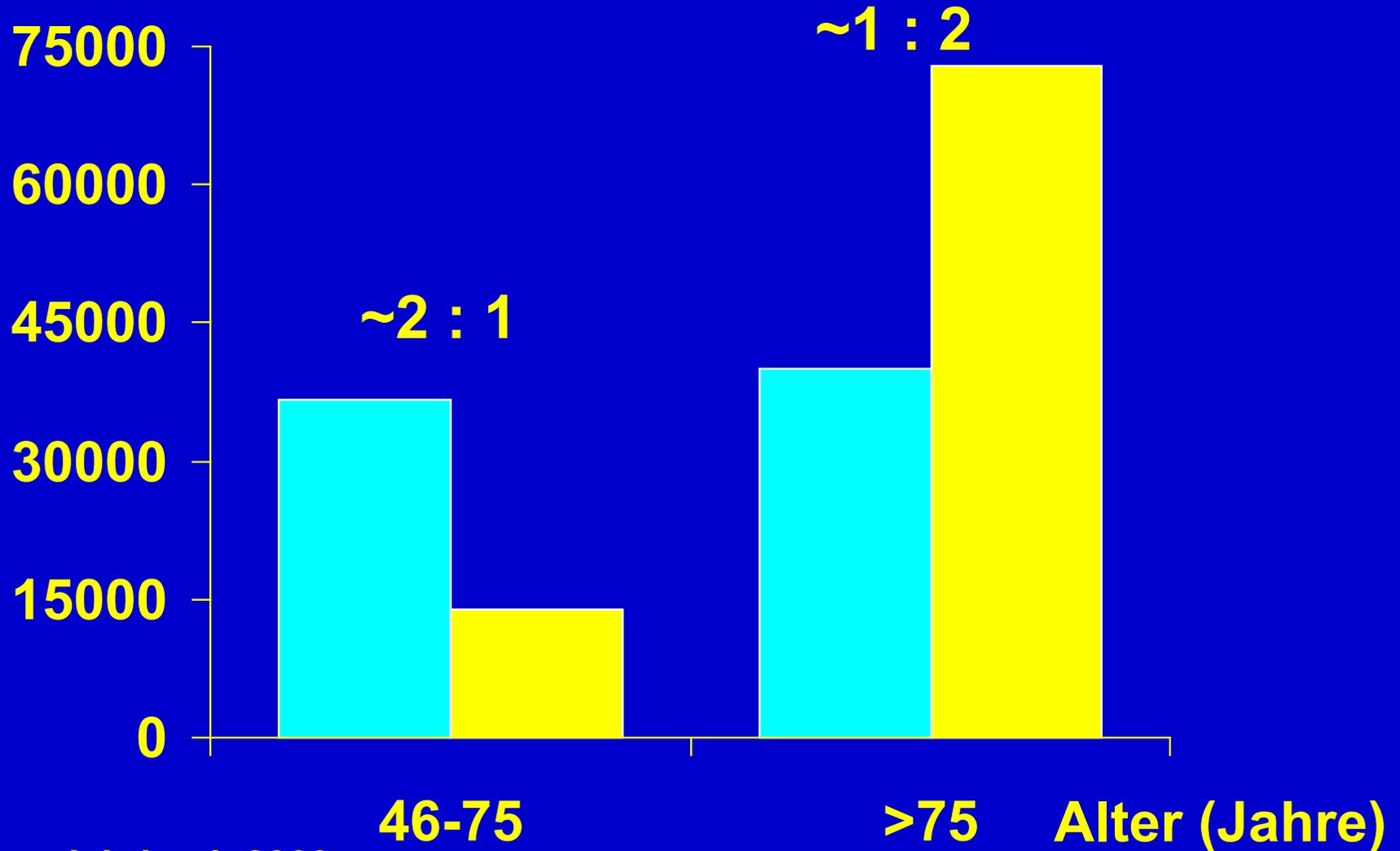
## Realität



# Tödliche Herzinfarkte in Deutschland (2001)

Sterbefälle

Männer : Frauen



# *Notwendigkeit für eine präventive Kardiologie*

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

# KHK: Warum Primärprävention?

**100 erste Myokardinfarkte**



**66 werden im Krankenhaus aufgenommen**



**52 werden entlassen**



**50 überleben**

**Gesamtmortalität: 50%**

# PROCAM



# Die PROCAM-Studie

Ergebnisse bei Personen mit einem  
Nachbeobachtungsintervall von 10 Jahren

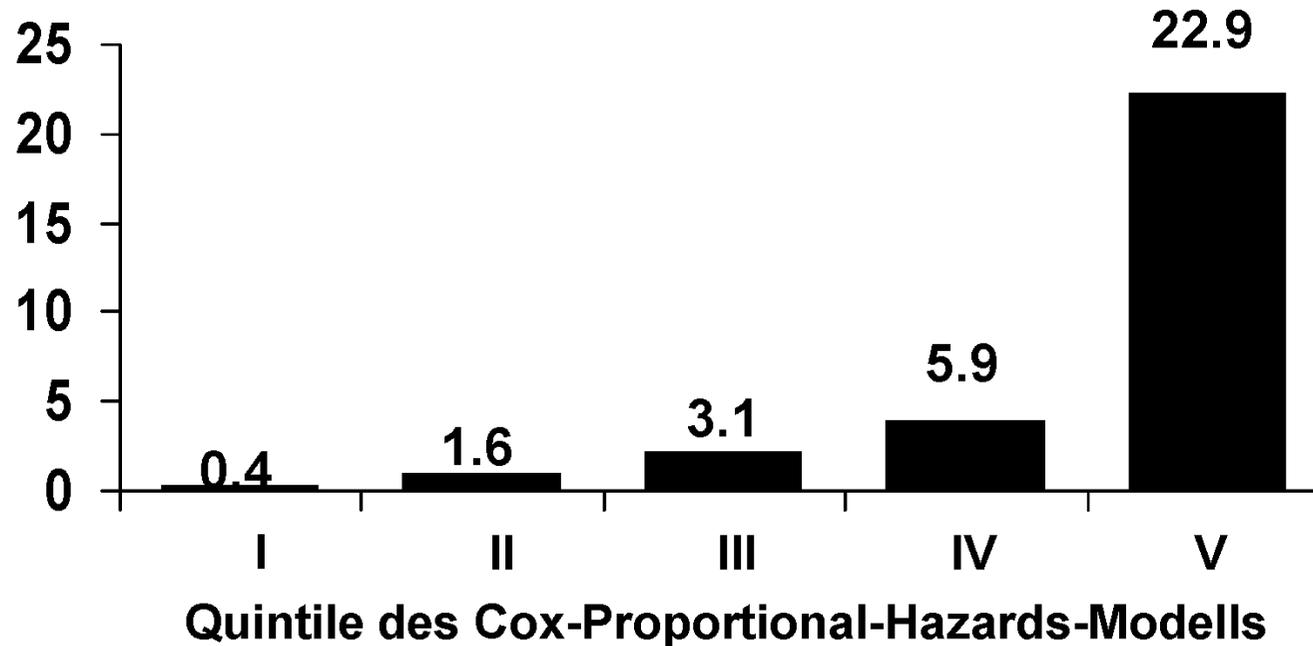
	<u>Männer</u>	<u>Frauen</u>
<b>Alter</b>	<b>35-65</b>	<b>45-65</b>
<b>Teilnehmer</b>	<b>7152</b>	<b>2334</b>
<b>Nichttödlicher Herzinfarkt und koronare (KHK) Todesfälle</b>	<b>406</b>	<b>40</b>
<b>Zerebrovasculäre Ereignisse (ZVE)</b>	<b>65</b>	<b>15</b>
<b>andere Todesfälle (außer KHK und ZVE)</b>	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

# *Ranking der Risikofaktoren*

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

# PROCAM-Algorithmus

MI (%) in 10 Jahren



Unabhängig Variablen: Alter, systolischer Blutdruck, LDL-C, HDL-C, Triglyzeride, Diabetes mellitus, Rauchen, positive Familienanamnese für MI

406 tödliche und nicht-tödliche Myokardinfarkte in 7,152 Männer im Alter zwischen 35 u. 65 Jahre

# PROCAM Score

	Punkte		Punkte		Punkte
<b>Alter (Jahren)</b>		<b>Diabetiker</b>		<b>LDL-Cholesterin (mmol/L)</b>	
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	<b>Systolischer</b>		4,2-5,0	13
56-60	20	<b>Blutdruck (mmHg)</b>		>5,0	18
61-65	23	<120	0		
		120-139	2	<b>Triglyzeride (mmol/L)</b>	
<b>Positive Familien-</b>		140-159	4	<1,15	0
<b>anamnese</b>		160-189	7	1,15-1,72	2
Nein	0	>189	10	1,73-2,3	3
Ja	4			>2,3	4
		<b>HDL-Cholesterin (mmol/L)</b>			
<b>Zigarettenraucher</b>		< 0,9	10		
Nein	0	0,9-1,15	7		
Ja	8	1,15-1,4	4		
		>1,4	0		

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

# PROCAM Risiko-Score: 10-Jahres Daten

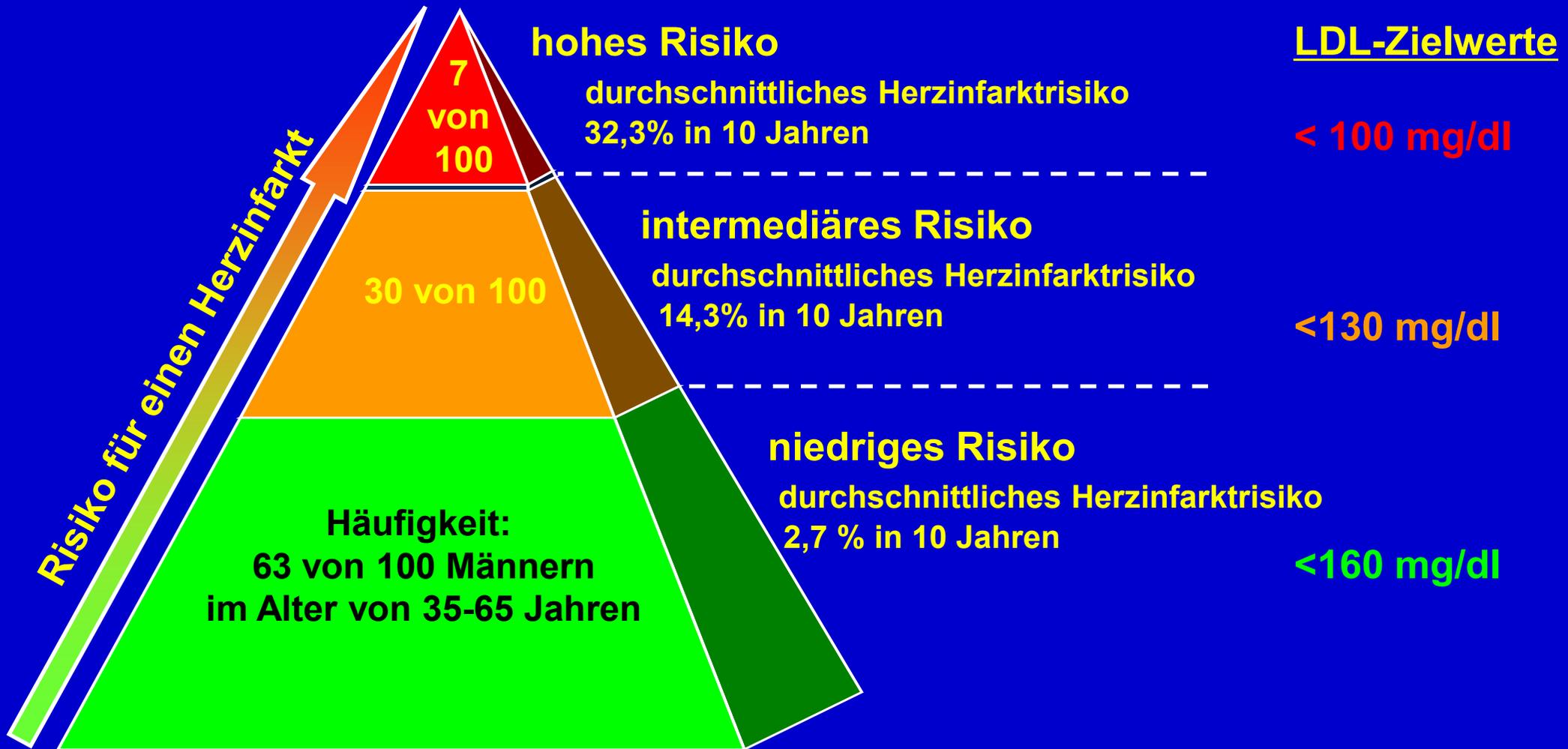
<b>Punktzahl</b>	<b>10-Jahres Risiko (%)</b>	<b>Punktzahl</b>	<b>10-Jahres Risiko (%)</b>
£20	<1	42	7,4
21	1,1	43	8,0
22	1,2	44	8,8
23	1,3	45	10,2
24	1,4	46	10,5
25	1,6	47	10,7
26	1,7	48	12,8
27	1,8	49	13,2
29	2,3	50	15,5
30	2,4	51	16,8
31	2,8	52	17,5
32	2,9	53	19,6
33	3,3	54	21,7
34	3,5	55	22,2
35	4,0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

# *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%.**

# Herzinfarkttrisiko bei Männern ohne Herzbeschwerden und LDL-Cholesterin-Zielwerte



Zahlen berechnet mit dem PROCAM Algorithmus

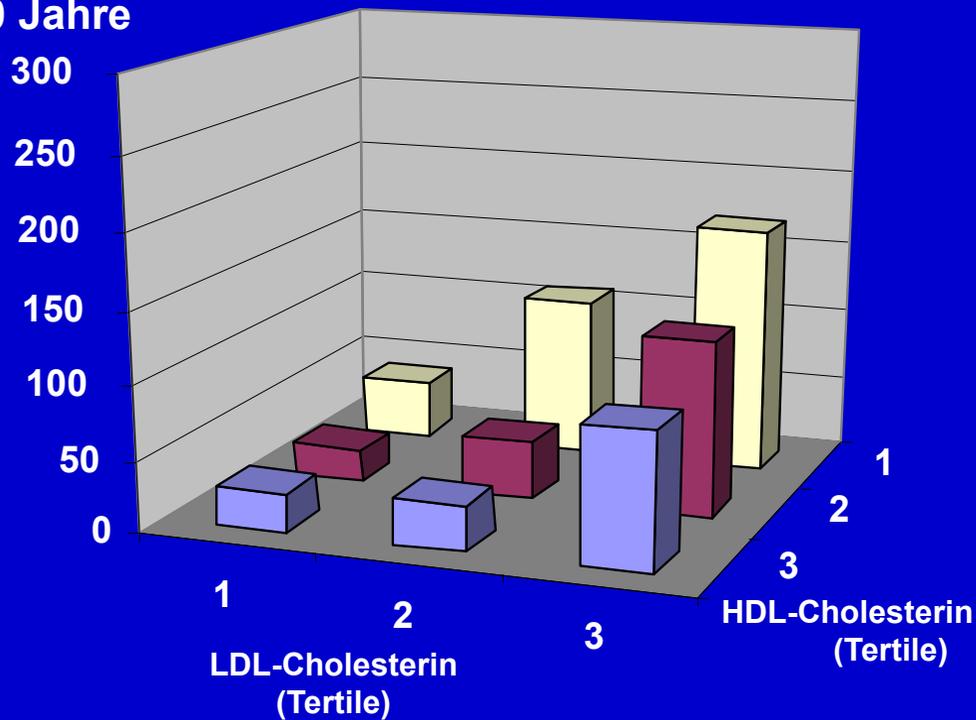
# PROCAM

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

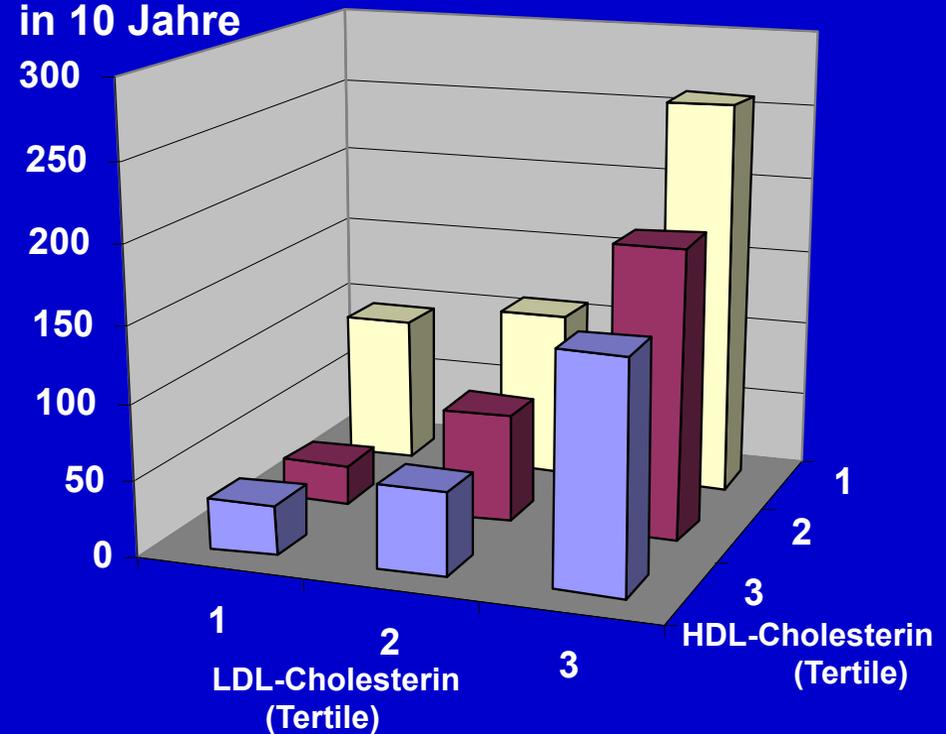
**Normoglykämie**  
(n = 4103, 240 Ereignisse)

**Glukoseintoleranz oder  
Diabetes mellitus**  
(n = 713, 85 Ereignisse)

Inzidenz pro 1.000  
in 10 Jahre



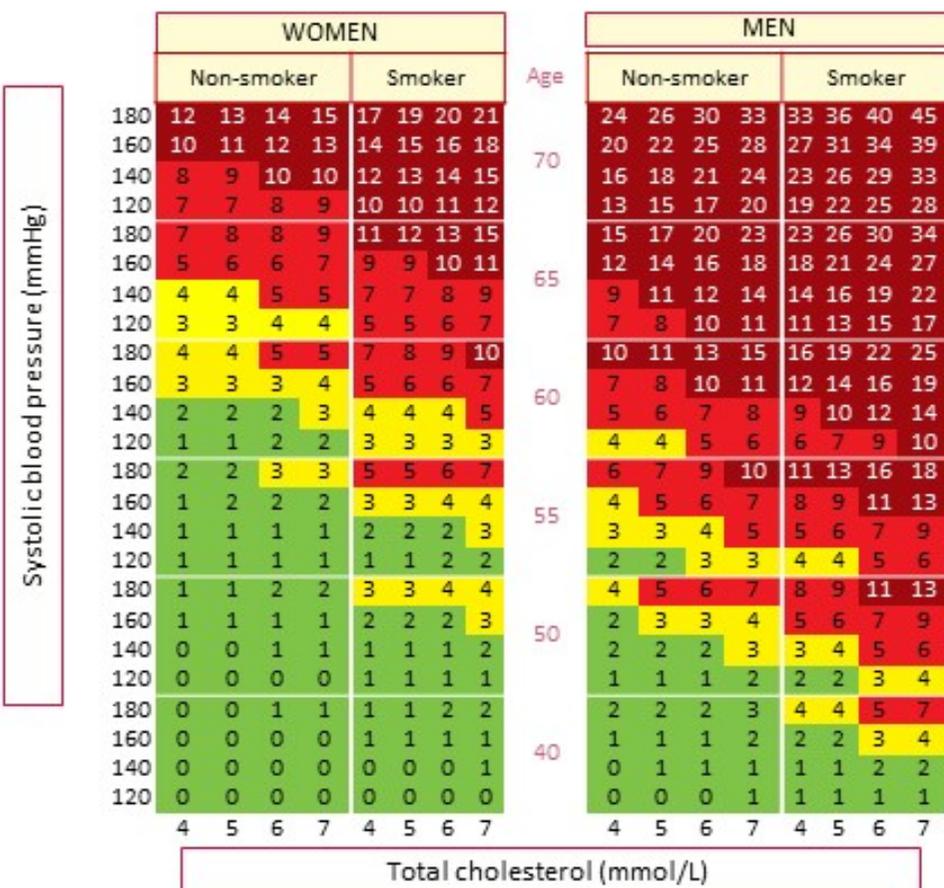
Inzidenz pro 1.000  
in 10 Jahre



# SCORE Cardiovascular Risk Chart

## 10-year risk of fatal CVD

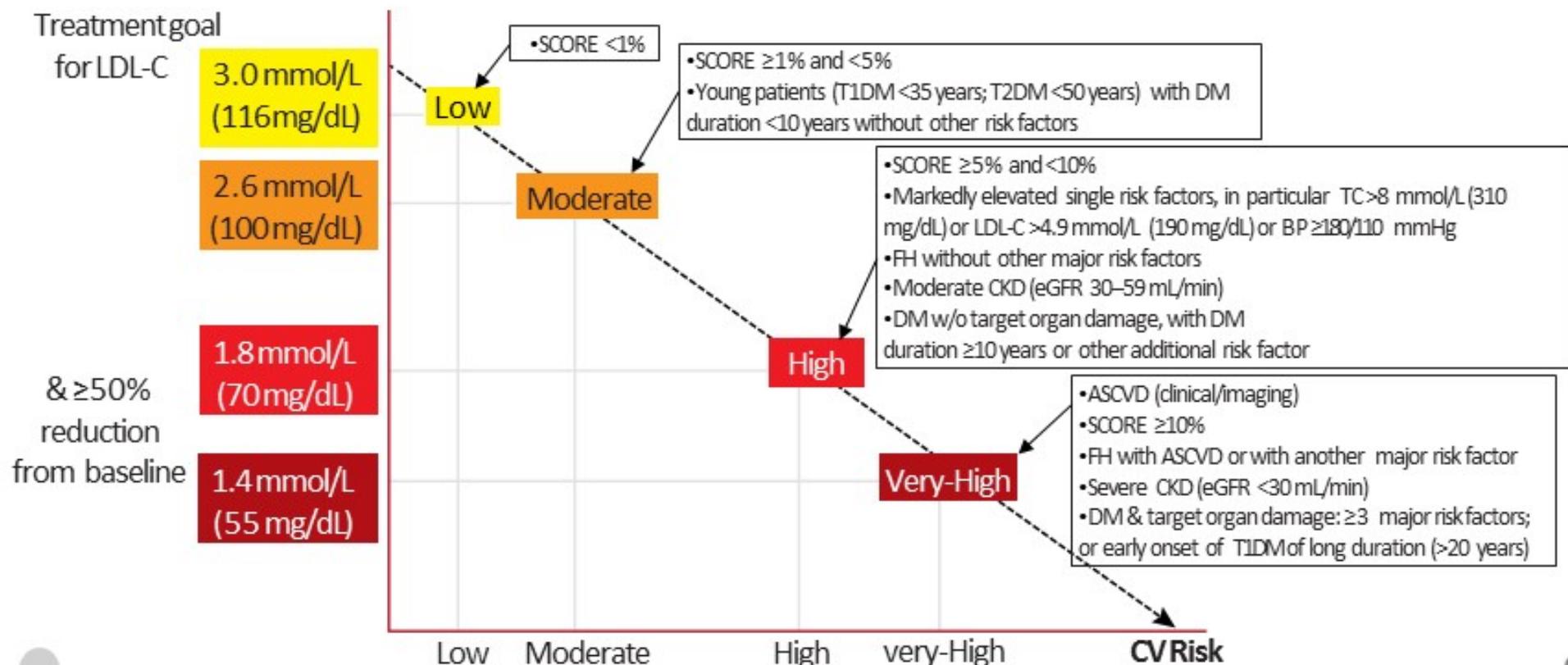
### High-risk regions of Europe



## SCORE chart for European populations at high cardiovascular disease risk



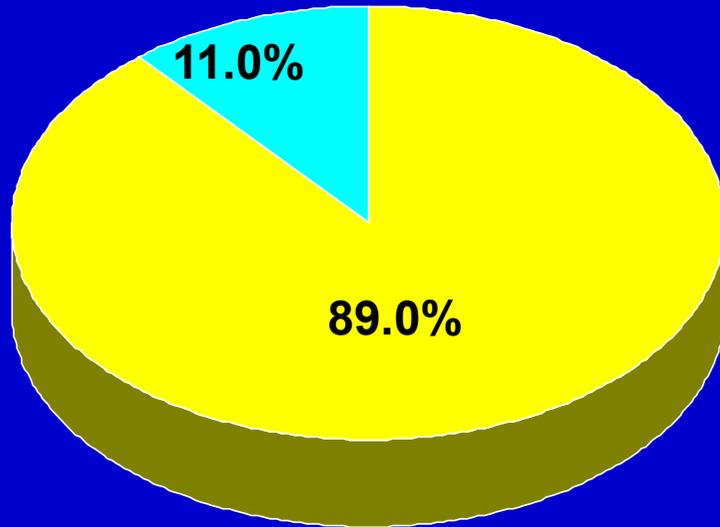
# Central Illustration Upper panel Treatment goals for low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) across categories of total cardiovascular disease risk



# *LDL-Zielwerte werden nicht erreicht*

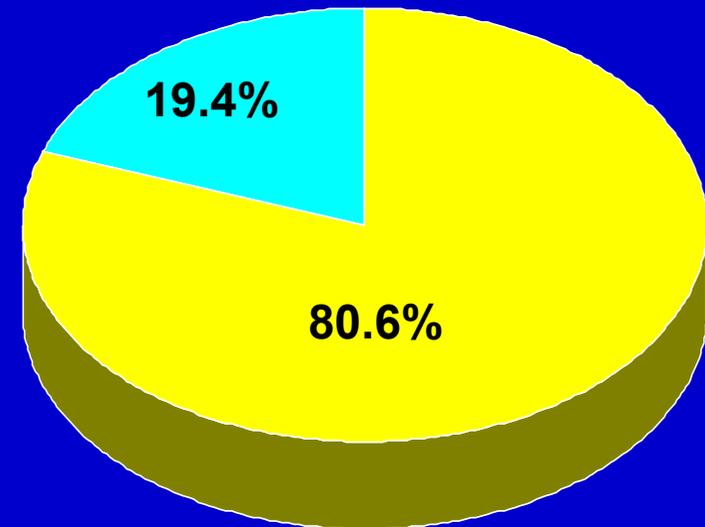
## • Hochrisikopatienten

LDL < 100 mg/dl



**asymptomatische Patienten  
mit hohem Risiko**

LDL < 100 mg/dl



**symptomatische  
Patienten**

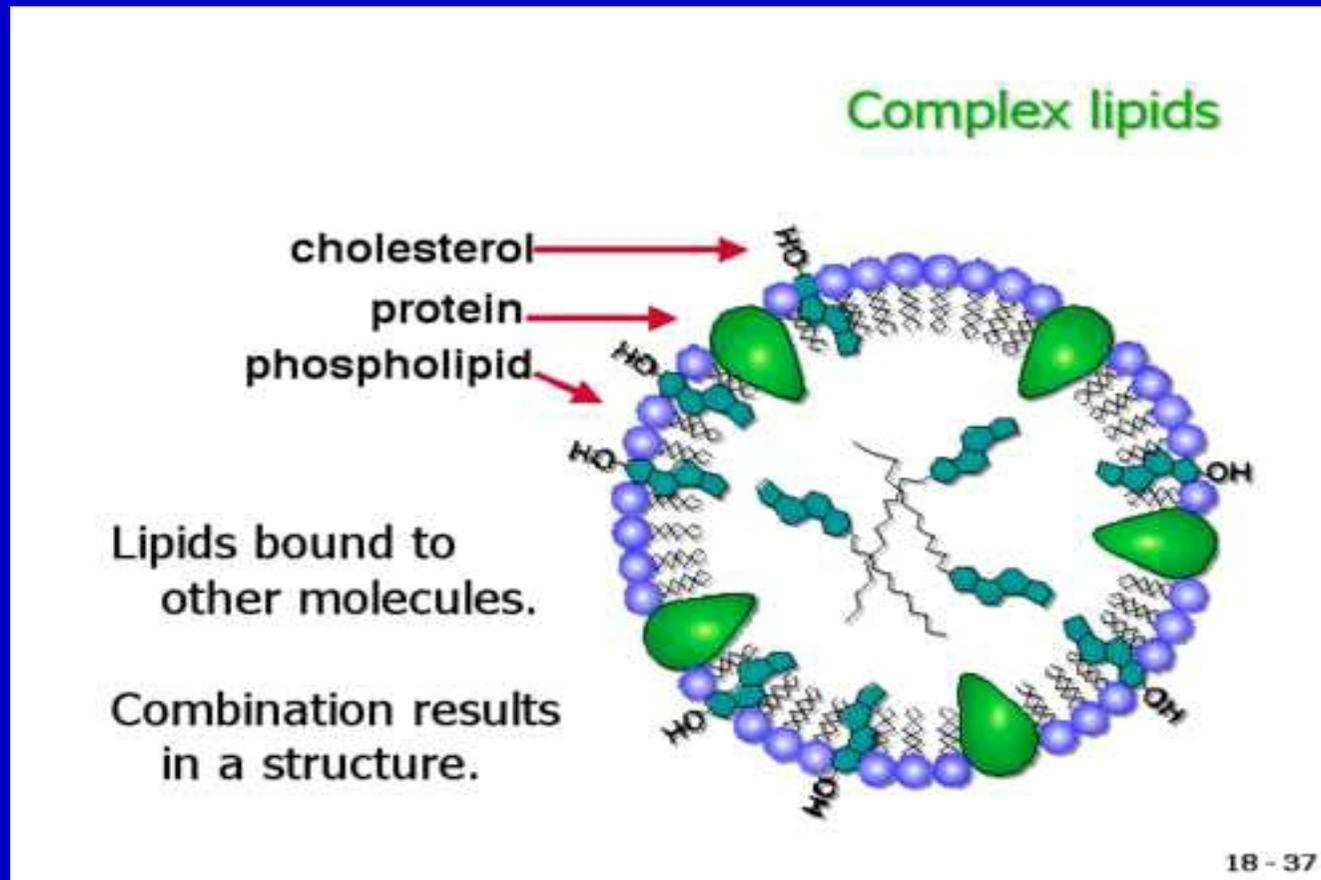
# *LDL-Zielwerte werden nicht erreicht*

## **Risiken einer Statin-Therapie**

- **Myositis bis zur Myopathie (neuer Test auf Polymorphismus im *Solute carrier organic anion transporter family member 1B1* (SCLO1B1)-Gen; C-Allel-Träger zeigen erhöhte Statinkonzentrationen)**
- **Brustkrebs bei Frauen\***
- **Andere Krebsarten**
- **Neuropathie**
- **Störungen des Gedächtnisses und der Konzentration**
- **Generalisierte Schmerzen**
- **Depression und Reizbarkeit**

# Was sind Lipoproteine?

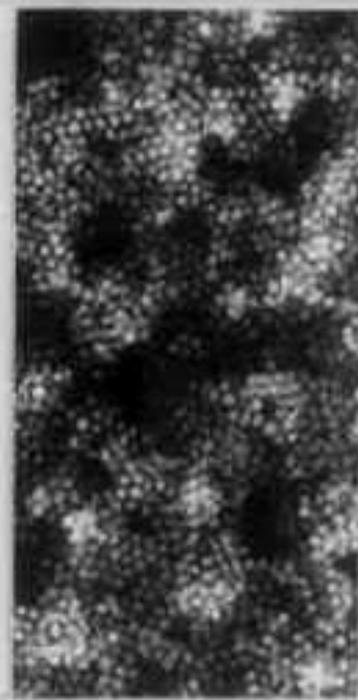
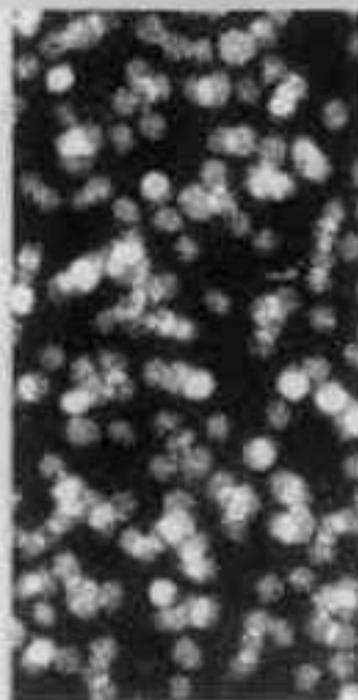
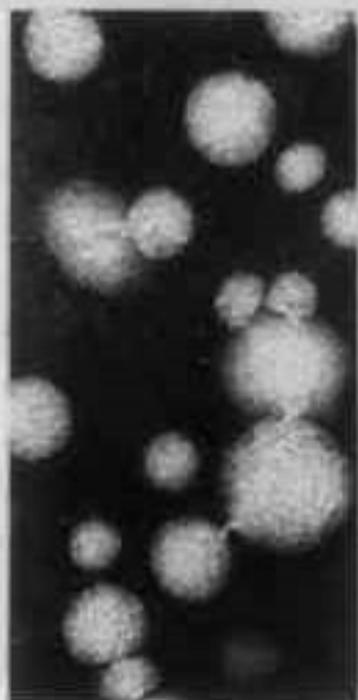
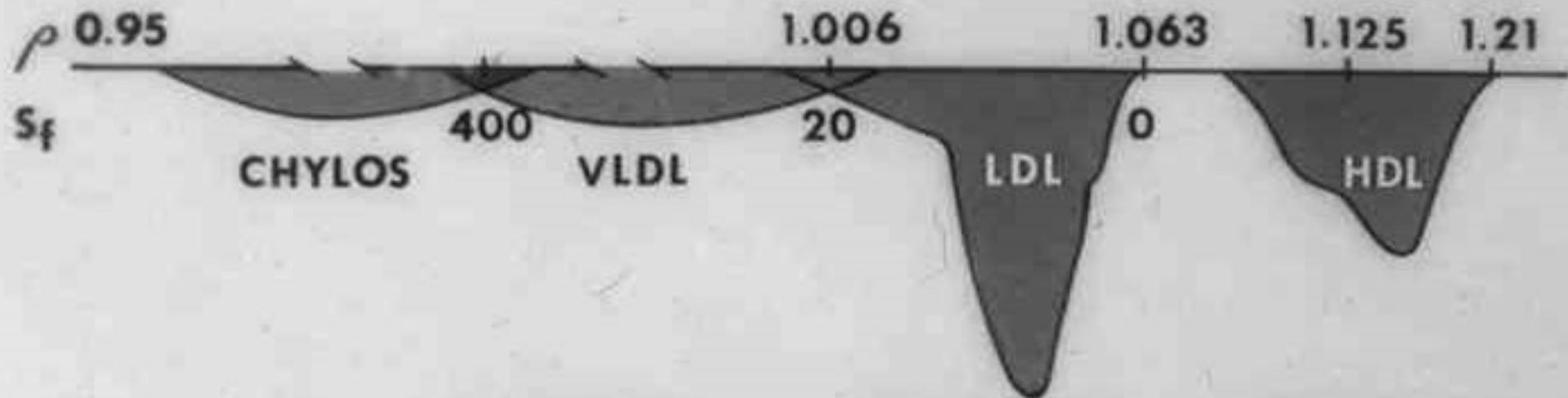
Lipoproteine sind Komplexe aus Eiweiß und Lipiden



# Was machen Lipoproteine?

## Transport fettlöslicher Verbindungen:

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



1000 Å

# Funktionen der Apolipoproteine

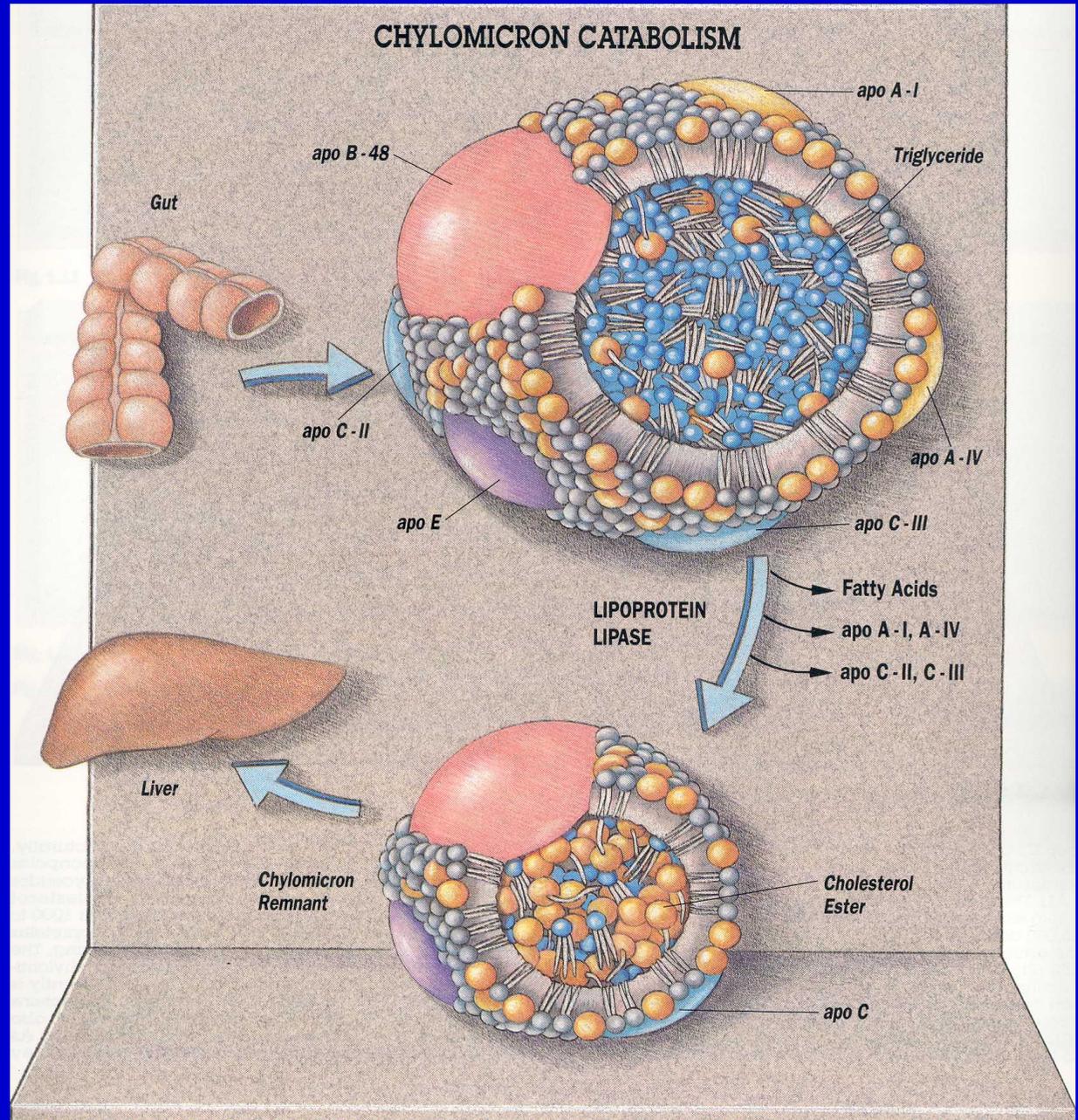
- Bilden die Membranstruktur der Lipoproteine
- Transportieren Lipide  
und steuern den Austausch von Lipiden zwischen den Lipoproteinen
- Aktivieren/inhibieren Enzyme
- Molekulares Adressensystem:  
steuern Andocken der Lipoproteine an Zielorgane/-zellen

# Lipoproteinstoffwechsel

- **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

# Chylomikronen- Stoffwechsel

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



## 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

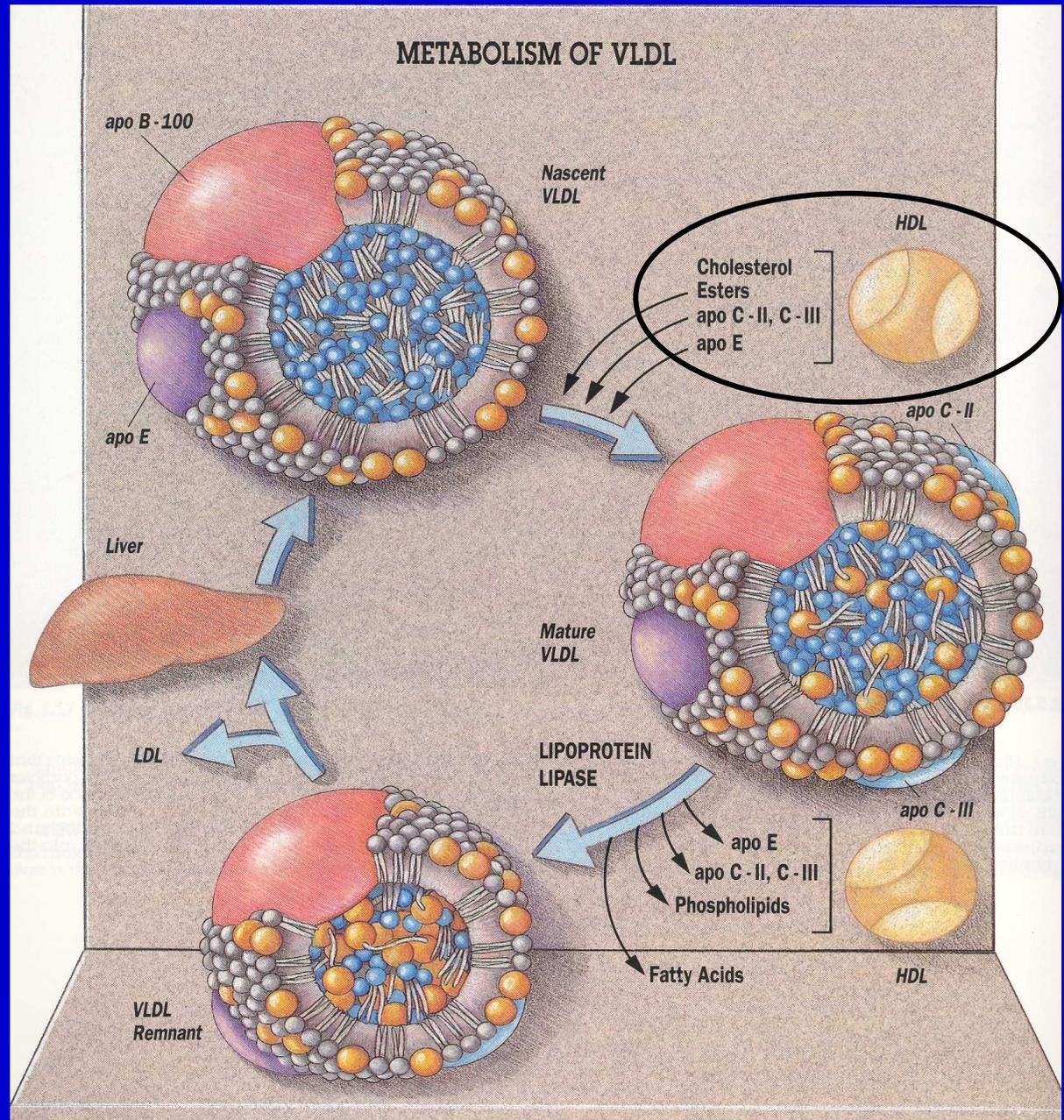


# Lipoproteinstoffwechsel

- 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 Cholesterinester und Apolipoproteinen, reverser Cholesterintransport

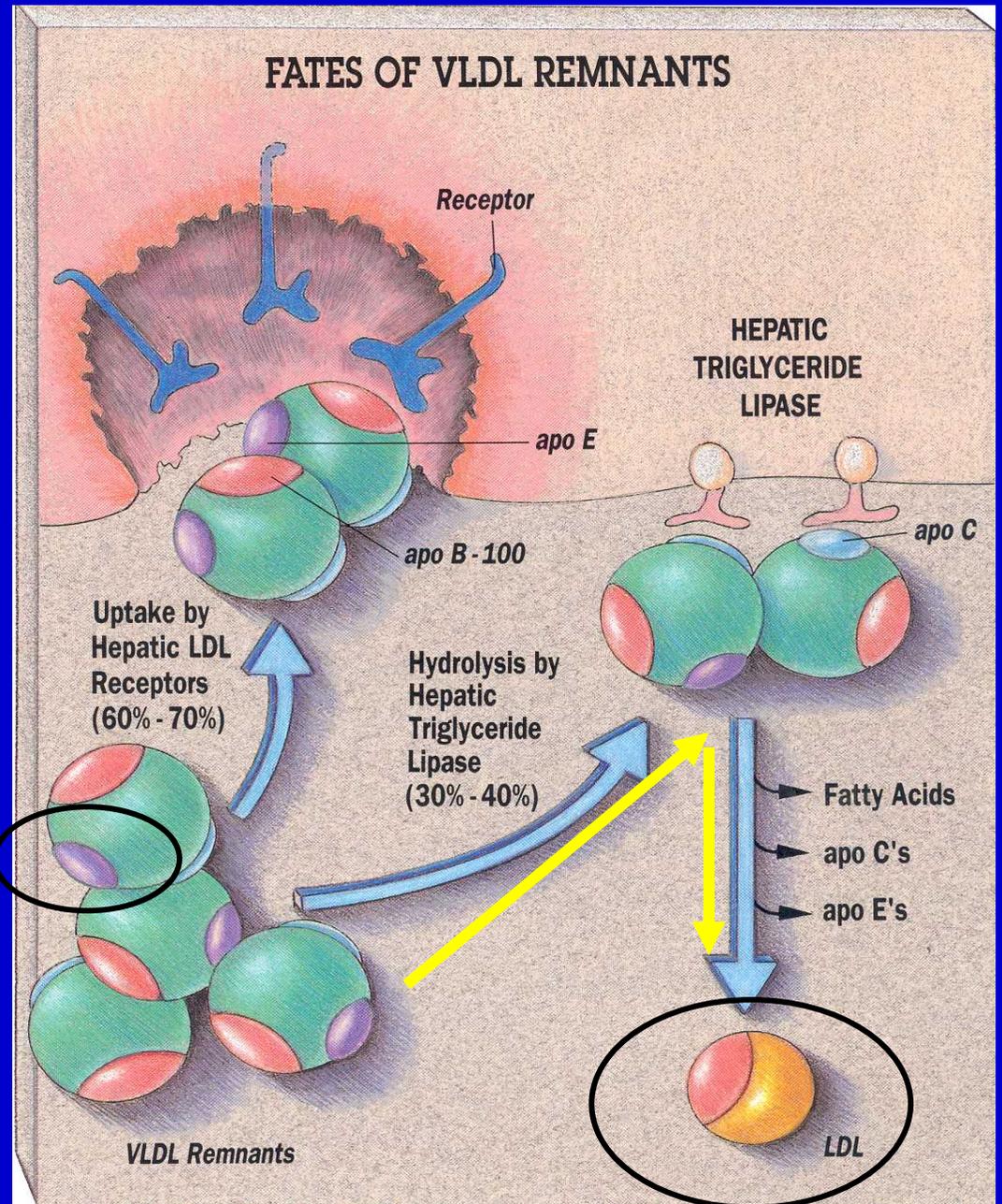
# VLDL- Stoffwechsel

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

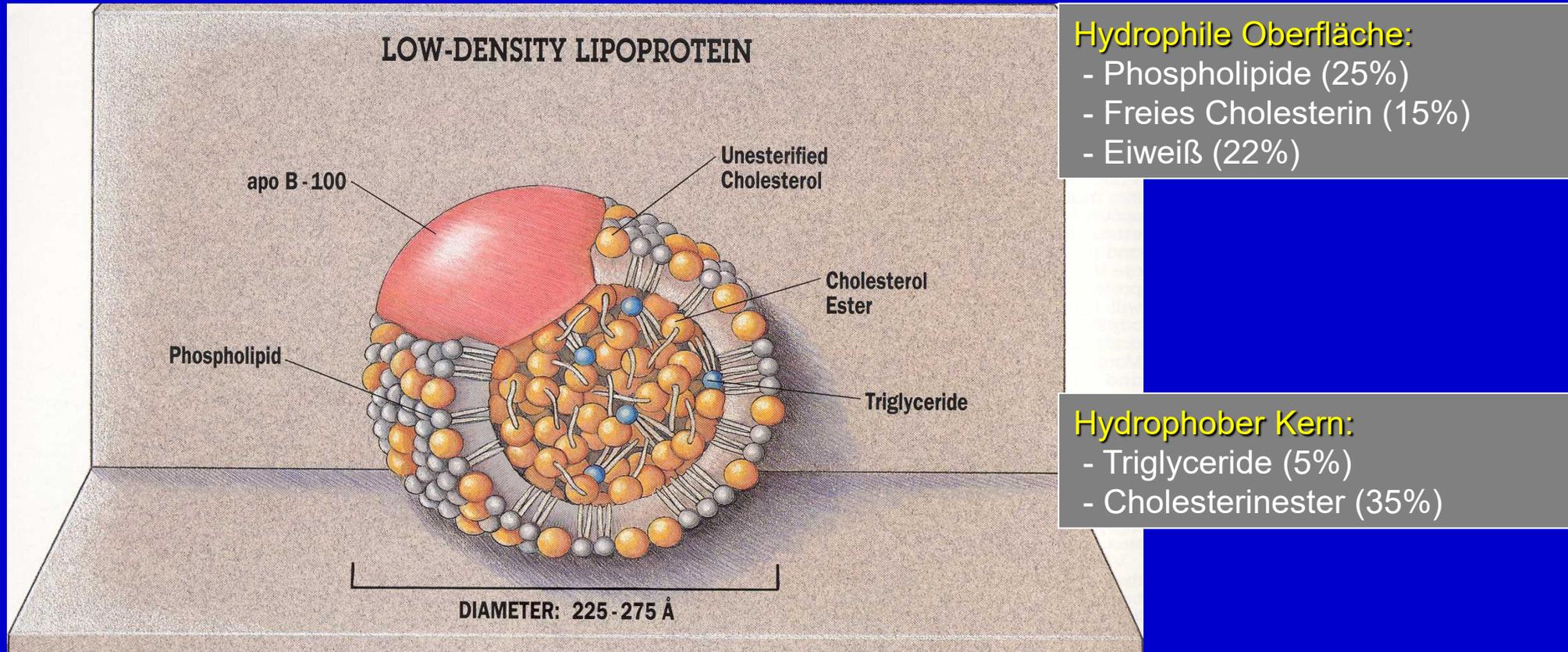


# Umwandlung von VLDL zu LDL

Die hepatische Lipase wandelt IDL zu LDL um

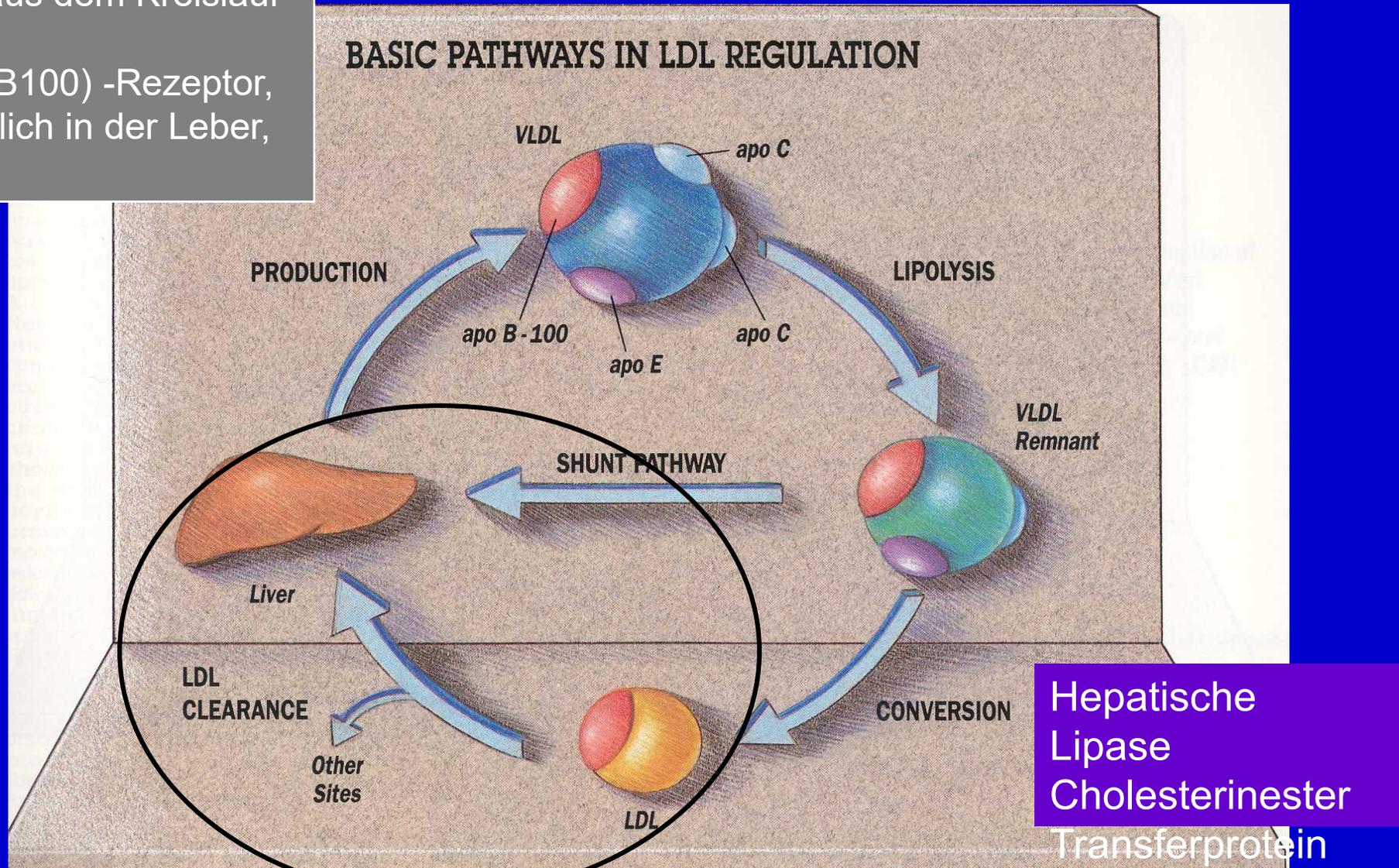


# LDL: cholesterinreich

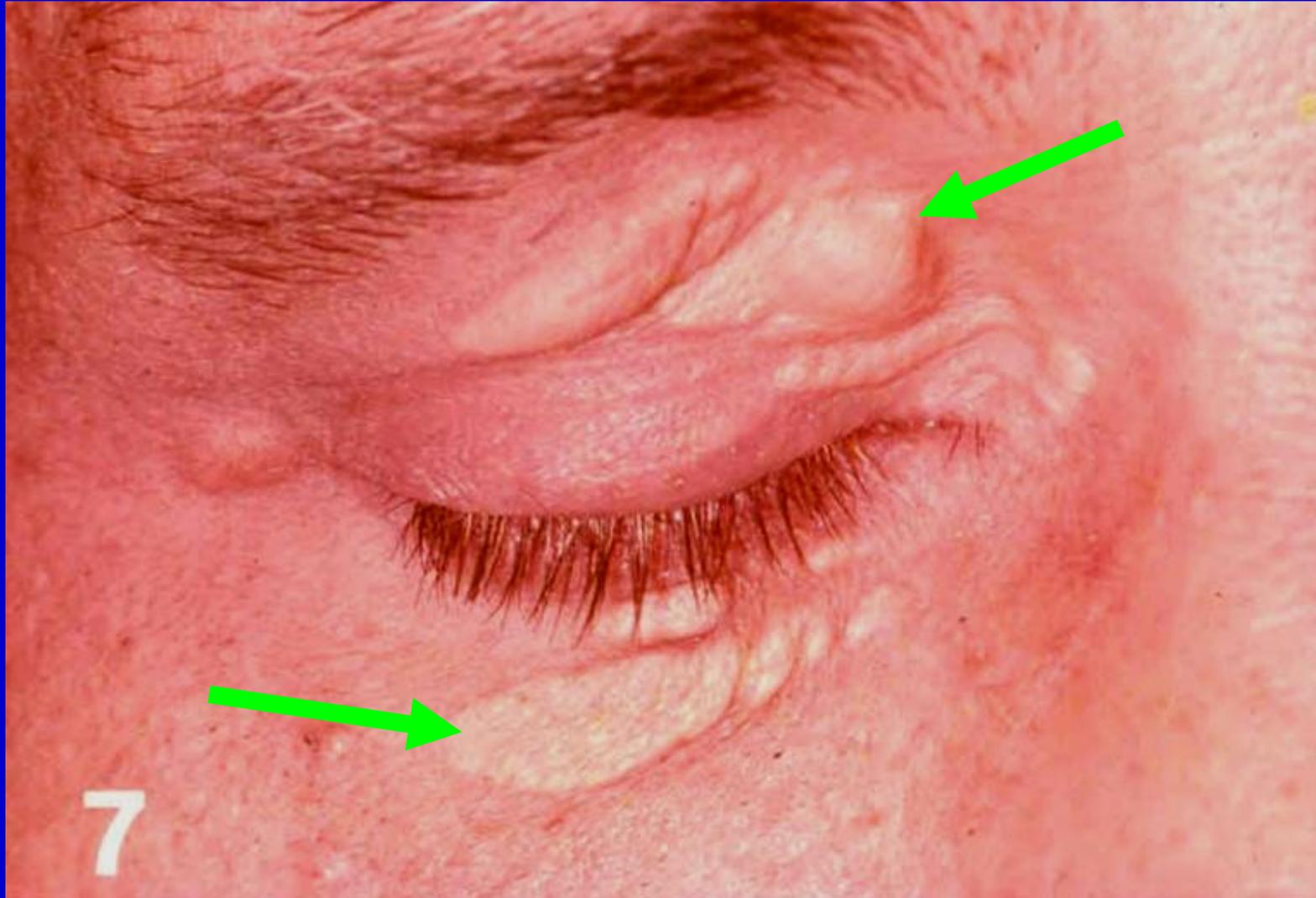


# LDL-Stoffwechsel

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



# Familiäre Hypercholesterinämie Xanthelasmen



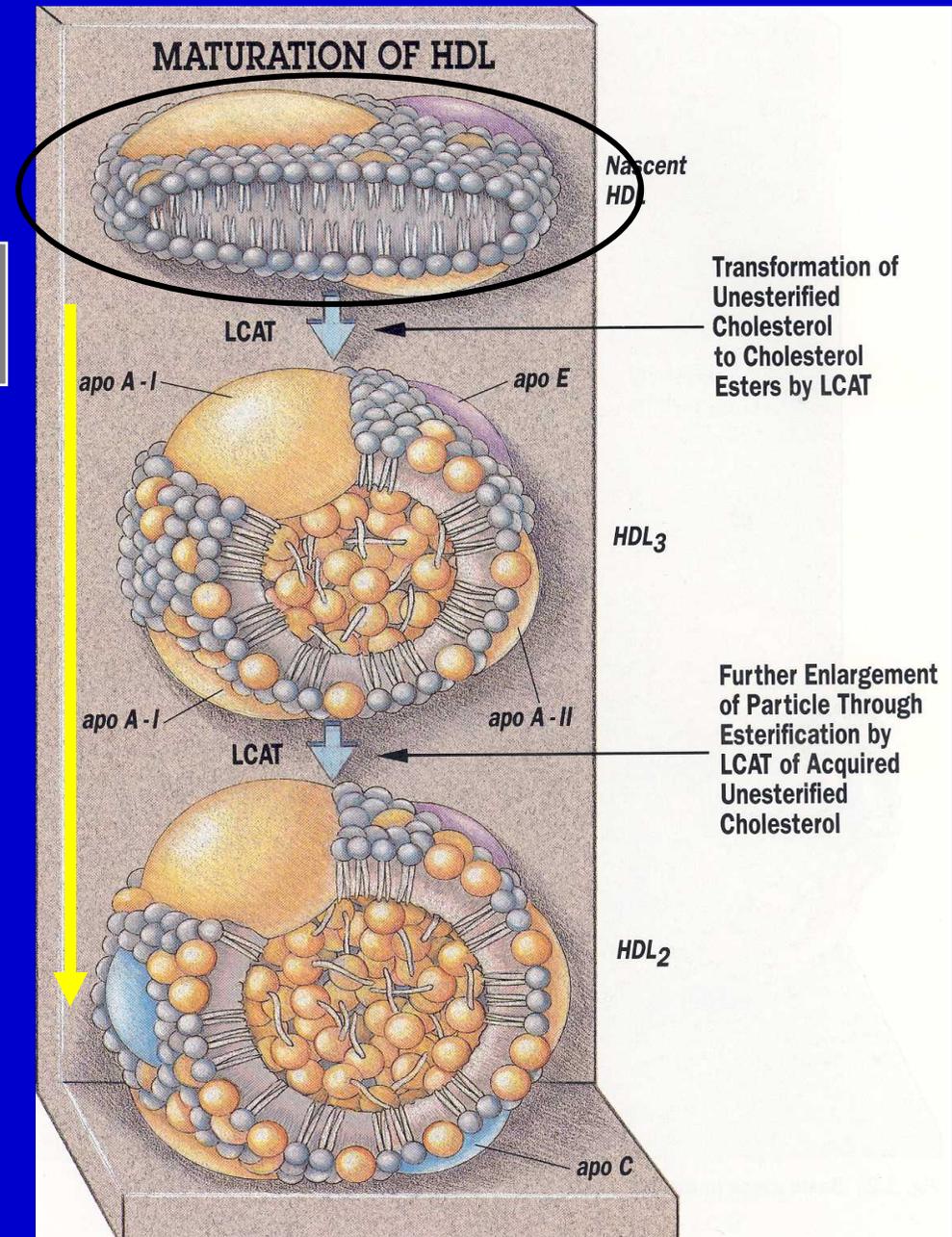
# Lipoproteinstoffwechsel

- 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 Cholesterinester und Apolipoproteinen, reverser Cholesterintransport**

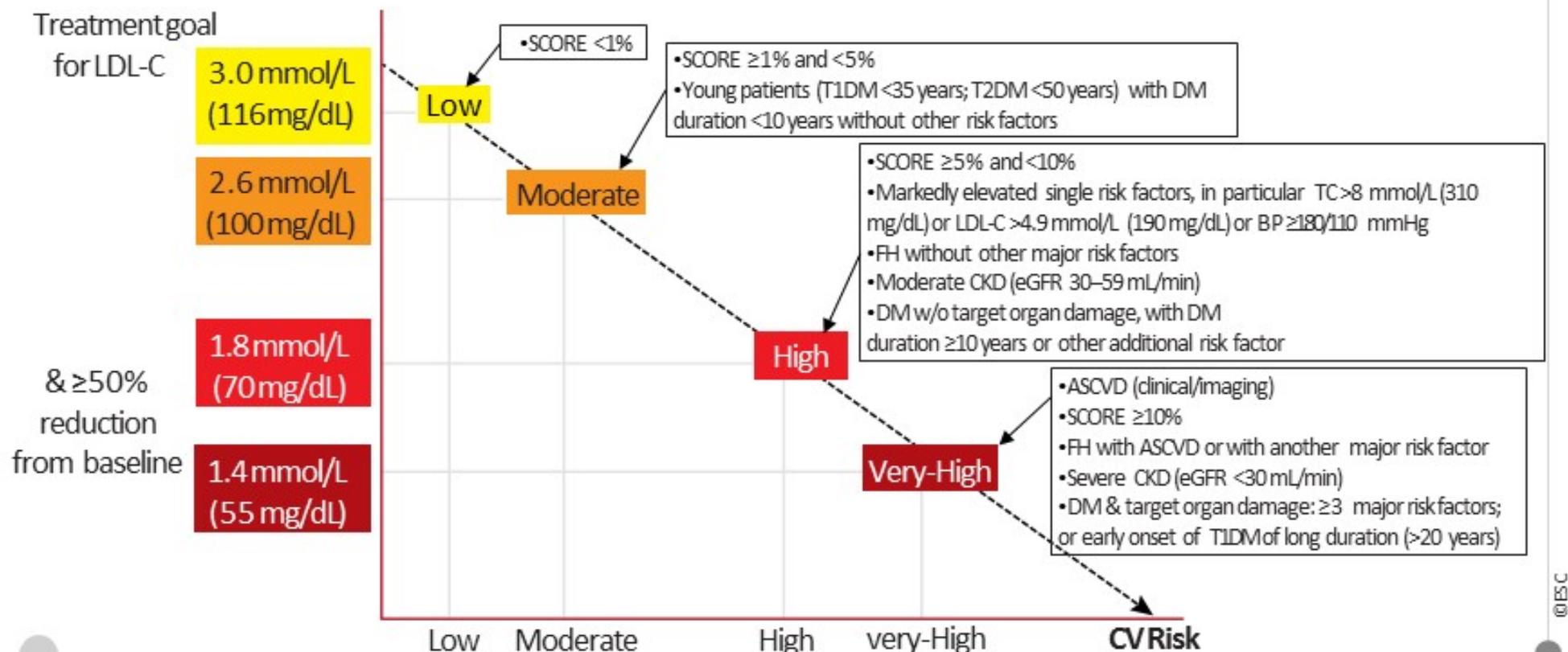
# HDL-Reifung

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



# Central Illustration Upper panel Treatment goals for low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) across categories of total cardiovascular disease risk



# Intervention strategies as a function of total cardiovascular risk and untreated low-density lipoprotein cholesterol levels

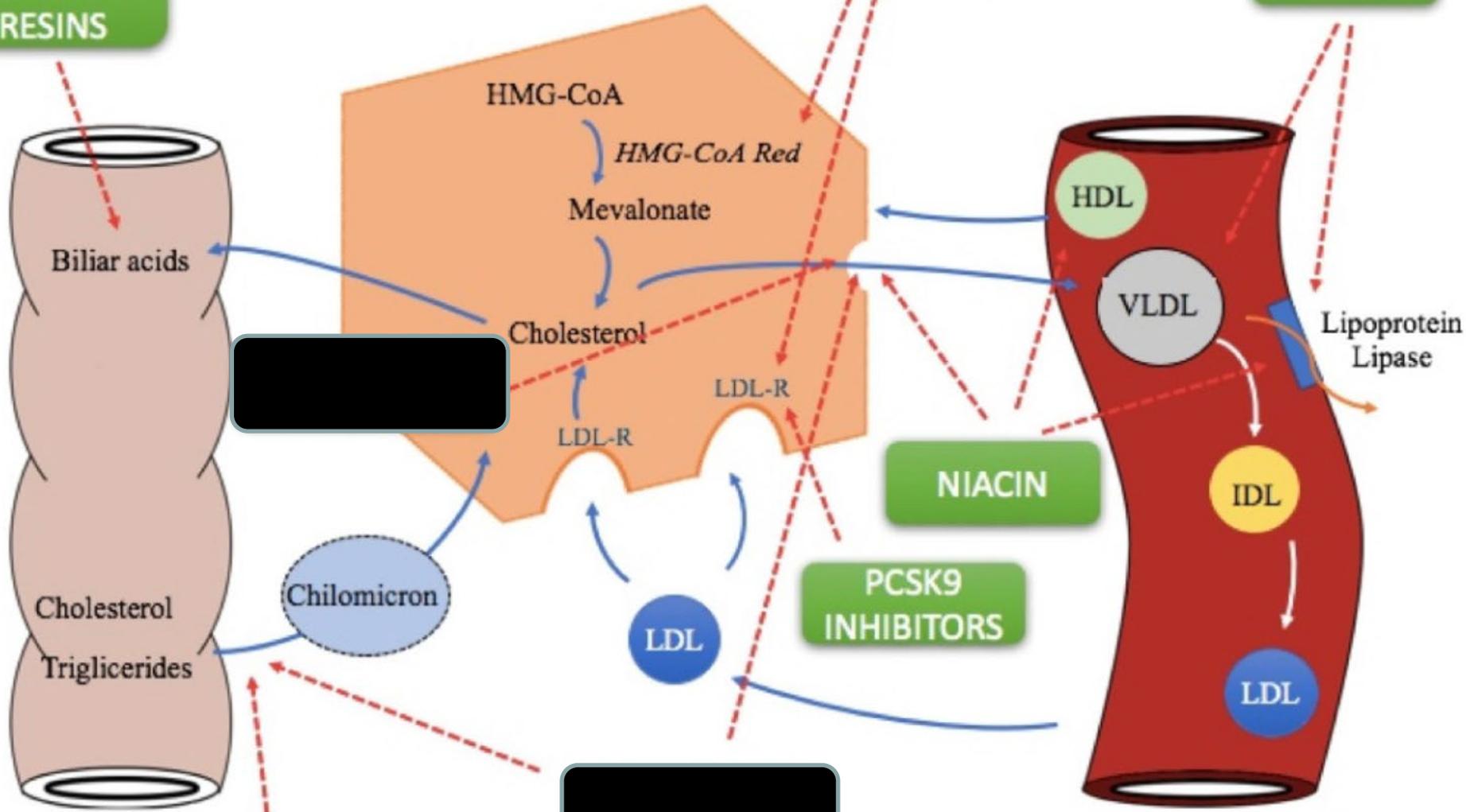
Total CV risk (SCORE) %		Untreated LDL-C levels					
		<1.4 mmol/L (55 mg/dL)	1.4 to <1.8 mmol/L (55 to <70 mg/dL)	1.8 to <2.6 mmol/L (70 to <100 mg/dL)	2.6 to <3.0 mmol/L (100 to <116 mg/dL)	3.0 to <4.9 mmol/L (116 to <190 mg/dL)	≥4.9 mmol/L (≥ 190 mg/dL)
Primary Prevention	<1 low-risk	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A
	≥1 to <5, or moderate risk	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A
	≥5 to <10, or high-risk	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A
≥10, or at very-high risk due to a risk condition	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	
Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	IIa/B	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A	
Secondary Prevention	Very-high risk	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A

©ESC

ANIONIC EXCHANGE RESINS

STATINS

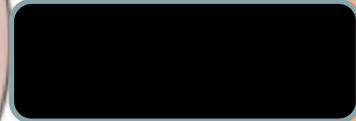
FIBRATES



EZETIMIBE

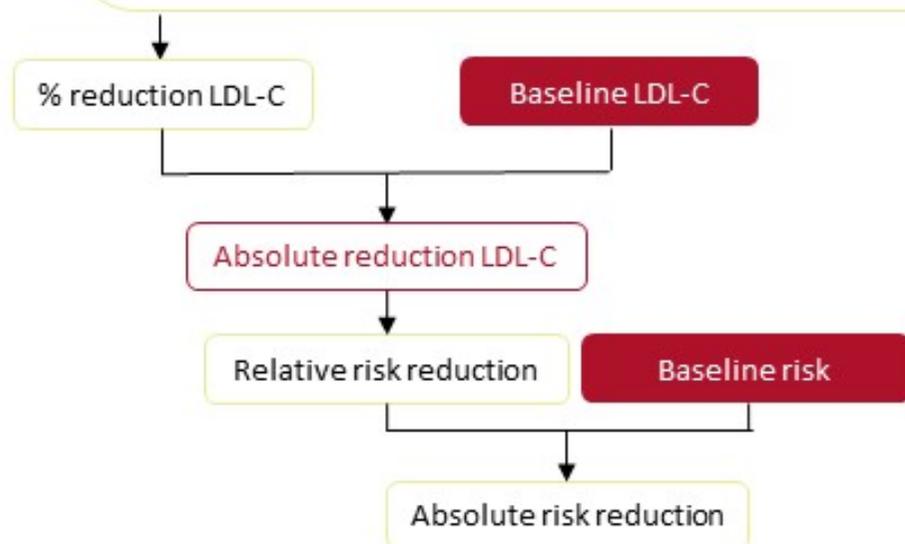
NIACIN

PCSK9 INHIBITORS



### Intensity of lipid lowering treatment

Treatment	Average LDL-C reduction
Moderate intensity statin	≈ 30%
High intensity statin	≈ 50%
High intensity statin plus ezetimibe	≈ 65%
PCSK9 inhibitor	≈ 60%
PCSK9 inhibitor plus high intensity statin	≈ 75%
PCSK9 inhibitor plus high intensity statin plus ezetimibe	≈ 85%



## Expected clinical benefit of low-density lipoprotein cholesterol lowering therapies

LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol;  
PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.