



LABOR DR. BAYER



Kardiovaskuläre Risikofaktoren –
ein Leitfaden zu Parameterauswahl
und Interpretation

Inhalt

Einleitung	3
Lipide	4
a) Gesamt-Cholesterin	4
b) LDL-Cholesterin	4
c) LDL-Subfraktionen	7
d) Oxidiertes LDL-Cholesterin	10
e) HDL-Cholesterin	12
f) Apolipoproteine	13
g) Lp (a)	15
h) Triglyceride	17
i) Fettsäuren	19
Homocystein	24
Asymmetrisches Dimethylarginin – ADMA	29
hsCRP	32
Lipoprotein-assoziierte Phospholipase A2 (Lp-PLA2)	34
NT-pro BNP	36
Adipokine	39

Einleitung

Klassische Risikofaktoren für die Entwicklung einer Atherosklerose und einer koronaren Herzerkrankung sind

- Dyslipidämien/Hyperlipidämien
- Hypertonie
- metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus
- Adipositas
- Lebensstilfaktoren wie Rauchen, Stress und Bewegungsmangel.

Der Erkennung und Klassifizierung von Dyslipidämien kommt eine wesentliche Rolle für die Abschätzung des individuellen Risikos bezüglich Atherosklerose und koronarer Herzerkrankung zu.

In verschiedenen Studien wurden neben Dyslipidämien Faktoren wie Alter, Geschlecht, Rauchen, Familienanamnese etc. zur Abschätzung des Herzinfarktrisikos herangezogen (z. B. PROCAM-Studie, Framingham-Studie). Die Ergebnisse dieser Studien blieben jedoch unbefriedigend, da zwei Drittel schwerer koronarer Herzerkrankungen im Sinne von Infarkten bei Patienten mit niedrigem rechnerischen Risiko und nur leicht erhöhten oder sogar normalen Lipidwerten auftraten. Hingegen wurde in der Gruppe derjenigen, die nach diesen Algorithmen als Hochrisikopatienten identifiziert wurden, nur etwa ein Drittel aller vorkommenden Herzinfarkte festgestellt. Eine Untersuchung der Basis-Lipidparameter ist daher nicht ausreichend, um Risikopatienten zu identifizieren.

Die Diagnostik der Dyslipidämien/Hyperlipidämien erfordert in jedem Fall die Bestimmung von HDL-Cholesterin (HDL-C) und LDL-Cholesterin (LDL-C) sowie der Triglyceride. Die Lipoproteinklasse LDL ist nicht homogen, sondern umfasst eine Reihe von Unterfraktionen mit unterschiedlicher Atherogenität. Die Bestimmung der LDL-Subfraktion ergänzt die Lipiddiagnostik. Weitere wichtige Parameter sind die Apolipoproteine, das Lp(a) als genetisch determinierter Risikoparameter und das oxLDL als Maß der Lipidperoxidation. Die differenzierte Bestimmung der Fettsäuren kann weitere Lipid-assoziierte Risikokonstellationen aufzeigen.



Metabolite von Aminosäuren wie das im Methionin-Stoffwechsel entstehende Homocystein sowie das aus dem Arginin-Stoffwechsels stammende asymmetrische Dimethylarginin sind Lipid-unabhängige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen.

Das hochsensitive CRP (hsCRP) erbringt zusätzlich zu den klassischen Risikofaktoren Vorteile in der Risikostratifizierung kardiovaskulärer Erkrankungen, da es eine sogenannte „low-grade-inflammation“ im Bereich der Gefäßwand detektieren kann.

Die Phospholipid-assoziierte Phospholipase A2 ist ein weiterer Biomarker entzündlicher Gefäßveränderung und dient der Stabilitätsabschätzung atherosklerotischer Plaques.

Natriuretische Peptide, vor allem NT-pro BNP, erlauben die Erkennung linksventrikulärer Dysfunktionen und korrelieren mit dem Schweregrad einer Herzinsuffizienz.

Adipokine wie Adiponectin und Leptin sind wichtige Biomarker des metabolischen Syndroms und ein Risikoindikator für atherosklerotische Veränderungen.

Akutparameter wie z. B. Troponin T und spezielle genetisch bedingte Störungen des Fettstoffwechsels werden in dieser Übersicht nicht behandelt.

Soweit möglich wird in den einzelnen Kapiteln auch auf therapeutische Ansatzpunkte, vor allem im Hinblick auf Lebensstilmodifikation und Substitution von Mikronährstoffen eingegangen.

Lipide

a) Gesamt-Cholesterin

Cholesterin ist Bestandteil von Zellmembranen und Lipoproteinen sowie eine wichtige Vorläufersubstanz für die Synthese von Steroidhormonen und Gallensäuren. Die endogene Cholesterinsynthese überwiegt in der Regel die nutritive Aufnahme deutlich. Der Sterolring des Cholesterins kann endogen nicht abgebaut werden. Cholesterin wird zur Leber transportiert und dort entweder direkt oder nach Umwandlung in Gallensäuren mit der Galle ausgeschieden.

Die Bestimmung von Gesamt-Cholesterin stellt eine Basisbestimmung im Bereich des Lipidstoffwechsels dar, wobei die individuelle Vorhersagekraft bezüglich des koronaren Risikos eher gering ist, wenn von Extremwerten abgesehen wird. Dies beruht im Wesentlichen darauf, dass Cholesterin hauptsächlich in 2 Proteinklassen transportiert wird, HDL (Apo A-haltig) und LDL (Apo B-haltig), die in der Pathogenese, z. B. koronarer Herzerkrankungen, unterschiedliche Rollen spielen.

Hohes Gesamt-Cholesterin ist daher zunächst Anlass, weitere Untersuchungen des Fettstoffwechsels durchzuführen. Ab einem Wert von ca. 190 mg/dl steigt das KHK-Risiko mit zunehmender Höhe der Cholesterinkonzentration an, wobei weitere Faktoren wie Übergewicht, Hypertonie, Rauchen, Diabetes mellitus, die Konzentrationen von HDL-C und LDL-C etc. zu berücksichtigen sind.



Gesamt-Cholesterin-Werte müssen immer als Komponente eines Risiko-Scores beurteilt werden.

b) LDL-Cholesterin (LDL-C)

Im Nüchternplasma kommen ca. 2/3 des Gesamt-Cholesterins in den LDL-Partikeln vor. Diese haben ein hohes atherogenes Potential und spielen eine zentrale Rolle bei der Initiierung und Progression pathologischer Veränderung in der Gefäßwand, die zur Bildung atherosklerotischer Plaques führen. Neben dem Alter weist LDL-C die engste Assoziation zur Morbidität und Mortalität der koronaren Herzerkrankung auf. Dabei tragen kleine, dichte LDL-Partikel mehr zum atherosklerotischen Risiko bei als große geringerer Dichte (siehe Kapitel LDL-Subfraktionen).

Die kausale Rolle von LDL-C in der Entwicklung und Progression kardiovaskulärer atherosklerotischer Erkrankung ist durch eine Vielzahl von Studien, auch auf der Basis der Mendel'schen Randomisierung belegt (Ference et al., 2017, Holmes et al., 2015, Silverman et al., 2016).

Bereits 2016 wurden die Europäischen Leitlinien für die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen (Piepoli et al., 2016) und die Europäischen Leitlinien für die Behandlung von Fettstoffwechselstörungen (Catapano et al., 2016) neu definiert. Konventionelle „Referenzbereiche“ für LDL-C wurden abgelöst durch Ziel- bzw. Referenzwerte, die aus Ergebnissen von Beobachtungs- oder Interventionsstudien abgeleitet sind und vom kardiovaskulären Risiko abhängig gemacht werden.

Seit der letzten Leitlinie wurde in neuen Studien eine zusätzliche Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch eine weitere Senkung von LDL-C gezeigt (Sabatine et al., 2017, Schwarz et al., 2018). In den neuen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) werden daher die Zielwerte verschärft (Mach et al., 2020):

Die Indikationsstellung zu einer Lipid-senkenden Therapie und die Definition der Zielwerte beruht auf der Einschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos, wobei in den aktuellen Leitlinien das SCORE-System zur Berechnung des 10-Jahres-Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse verwendet wird (Mach, 2020). Das primäre Therapieziel einer Lipid-senkenden Therapie ist das LDL-C.

Für Patienten mit extrem hohem Risiko, definiert durch das Vorliegen einer atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung mit einem zweiten kardiovaskulären Ereignis innerhalb von zwei Jahren nach dem Erstereignis trotz Statin-Therapie mit maximal tolerierter Dosierung soll LDL-C auf < 40 mg/dl ($< 1,0$ mmol/l) gesenkt werden.

Außerdem wird in den Zielwerten bei hohem und sehr hohem Risiko nicht mehr eine Absenkung von LDL-C unter einen bestimmten Schwellenwert **oder** eine 50 %-ige Absenkung, sondern **zusätzlich** eine 50 %-ige Absenkung definiert. Die in *Tabelle 1* aufgeführten Zielwerte sind in *Abbildung 1* graphisch veranschaulicht.

Auf aktuelle Kommentare zu den Leitlinien darf hingewiesen werden (Katzmann et al., 2019, Weingärtner et al., 2020).

Risikokategorie	Zielwerte für LDL-C
Niedriges Risiko	
Score-Risiko < 1 %	< 116 mg/dl bzw. < 3,0 mmol/l
Moderates Risiko	
Score-Risiko ≥ 1 , < 5 % Typ1-DM < 35 Jahren oder Typ2-DM < 50 Jahren, Dauer < 10 Jahre, keine weiteren RF	< 100 mg/dl bzw. < 2,6 mmol/l
Hohes Risiko	
Score-Risiko ≥ 5 , < 10 % Deutlich erhöhter RF, wie LDL-C > 190 mg/dl, RR $\geq 180/110$ mm Hg FH GFR 30–59 ml/min/1,73 m ² Typ 1/2-DM ohne Organschäden, seit ≥ 10 Jahren oder mit zusätzlichem RF	< 70 mg/dl bzw. < 1,8 mmol/l und ≥ 50 % LDL-C-Senkung
Sehr hohes Risiko	
Score-Risiko > 10 % ASCVD klinisch oder durch Bildgebung dokumentiert FH mit ASCVD oder 1 weiterer prominenter RF GFR < 30 ml/min/1,73 m ² DM mit Endorganschäden, ≥ 3 RF oder Typ1-DM > 20 Jahre	< 55 mg/dl bzw. < 1,4 mmol/l und ≥ 50 % LDL-C-Senkung

Tabelle 1: Zielwerte für LDL-C in Abhängigkeit vom individuellen kardiovaskulären Risiko nach SCORE
SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation zur Ermittlung des 10-Jahres-Risiko für die kardiovaskuläre Mortalität (Mach et al., 2020), LDL-C = LDL-Cholesterin, DM= Diabetes mellitus, RF=Risikofaktor, RR= Blutdruck, FH= Familiäre Hypercholesterinämie, GFR= glomeruläre Filtrationsrate, ASCVD= Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung

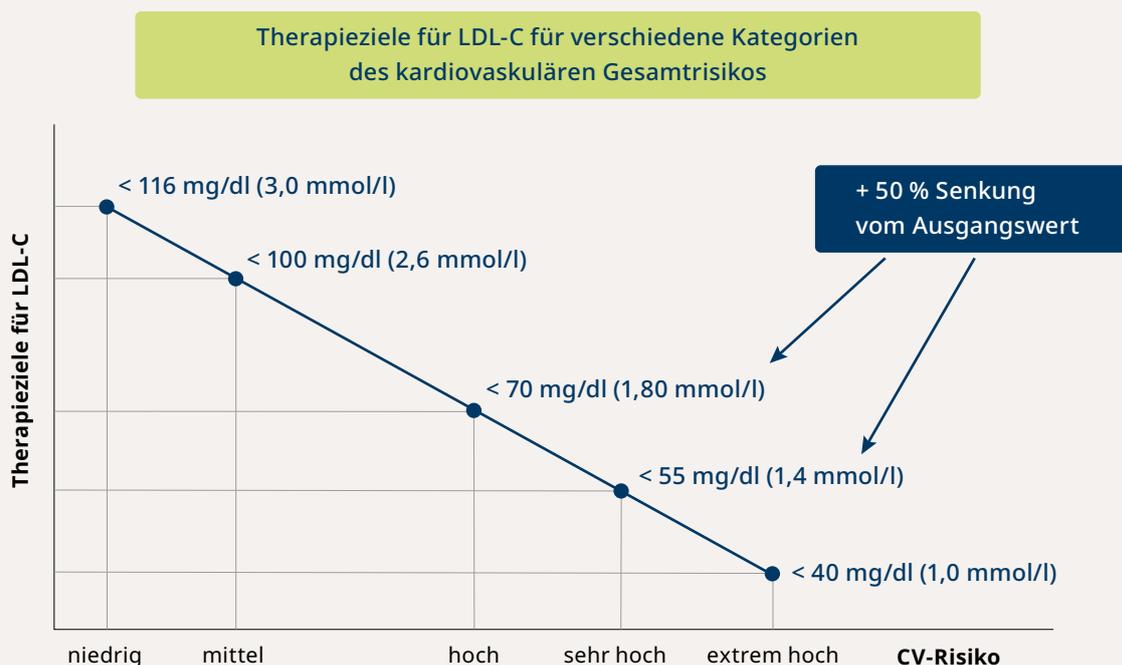


Abbildung 1: Therapieziele für LDL-C in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Risiko (CV-Risiko) (nach Mach et al., 2020).
Zur Risikoeinstufung siehe auch Tabelle 1 und Erläuterungen im Text.

Zusätzliche diagnostische Maßnahmen

Apolipoprotein B (Apo B) ist das wichtigste Strukturprotein der Nicht-HDL-Lipoproteine und ermöglicht eine Abschätzung aller atherogenen Lipoproteine (LDL-C, Triglycerid-reiche Lipoproteine und Lp (a)). Eine ergänzende Bestimmung dieser Parameter (*siehe Kapitel Lp (a) und Apolipoproteine*) sowie von HDL-C und der LDL-Subfraktionen ist zu empfehlen.



Ernährung, Lebensstil und medikamentöse Therapie

Bei Dyslipidämien kann mit einer Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren in einer Dosierung von 2–4 g/die eine Triglycerid-Senkung um ca. 25–40 % erreicht werden.

Allgemein empfohlen wird eine regelmäßige körperliche Aktivität, Verzehr von Ballaststoffen, Reduktion der Kohlenhydratzufuhr, Vermeidung von Übergewicht und kein Alkohol- und Tabak-Abusus. Allerdings fehlen hierzu kontrollierte Studien.

Im Rahmen der **medikamentösen Therapie** stehen Statine weiterhin in Vordergrund mit einer LDL-C-Senkung um ca. 30–60 %. Bei nicht erreichtem Therapieziel können zusätzlich Cholesterinabsorptionshemmer, Fibrate, PCSK-9-Inhibitoren und weitere Wirkstoffe zum Einsatz kommen. Eine ausführliche Darstellung der therapeutischen Möglichkeiten findet sich bei Mach et al. (2020). *Siehe hierzu auch „Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen“ der DGFF (Lipid-Liga) – www.lipid-liga.de.*



LDL-C ist der wichtigste Risikomarker für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen und primäres Ziel einer lipidsenkenden Therapie. Zielwerte für LDL-C beruhen auf der Einschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos.

LITERATUR:

Catapano A. L. et al.: ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: The task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016; 253: 281–344.

Ference, B. A. et al.: Low density lipoprotein cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiological, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur. Heart J.* 2017; 38: 2459–2472

Holmes M. V. et al.: Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur. Heart J.* 2015; 36: 539–550

Katzmann, J. L. et al.: European dyslipidemia guidelines 2019: what's new? *Herz* 2019; 44: 688–695

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

Piepoli M. F. et al.: European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J.* 2016; 37: 2315–81.

Sabatine, M. S. et al.: Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376: 1713–1722

Schwartz, G. G. et al.: Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379: 2097–2107

Silverman, M. G. et al.: Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions. A systematic review and meta analysis. *JAMA* 2016; 316: 1289–1297

Weingärtner, O. et al.: Kommentar zu den Leitlinien (2019) der ESC/EAS zur Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien. *Kardiologie* 2020; 14: 256–266

c) LDL-Subfraktionen

Die LDL-Subklassen

Die Lipoproteinklassen VLDL, LDL und HDL sind nicht homogen, sondern können in eine Reihe von Unterfraktionen mit unterschiedlichen biologischen Funktionen aufgetrennt werden. Für die Entwicklung einer Atherosklerose ist daher nicht nur die absolute Konzentration von LDL-C bestimmend, sondern die Eigenschaften der LDL-Partikel, insbesondere Größe und Dichte. Dabei hat sich gezeigt, dass kleine, dichte LDL (small dense LDL = sdLDL) wesentlich atherogener sind als größere, leichtere LDL. Die Erhöhung von sdLDL muss daher als eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Atherosklerose und koronaren Herzerkrankung angesehen werden. Hohe sdLDL gehen häufig einher mit niedrigem HDL und Hypertriglyceridämie und sind nicht selten assoziiert mit metabolischem Syndrom und Typ-2-Diabetes.

Atherogenität der sdLDL

(Stanculesco et al., 2023)

- Geringere Affinität zum LDL-Rezeptor und verlangsamter LDL-Abbau
- Bis zu fünf Mal längere Verweilzeit im Plasma
- Höhere Affinität zu Proteoglykanen der Gefäßwand
- Penetrieren aufgrund ihres geringeren Durchmessers leichter Lücken des Gefäßendothels
- Leichter oxidierbar mit vermehrter Bildung von ox. LDL
- Rufen vermehrt Makrophagenreaktionen mit Schaumzellbildung hervor.

Diagnostik

Eine differenzierte Bestimmung der LDL-Unterfraktionen ist durch Lipoproteinelektrophorese möglich. Dabei wird LDL in sieben Unterfraktionen aufgeteilt, wobei die kleinen dichten LDL-Subfraktionen der Klassen 3 bis 6 (in Abbildung 2 rot markiert) mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden sind.

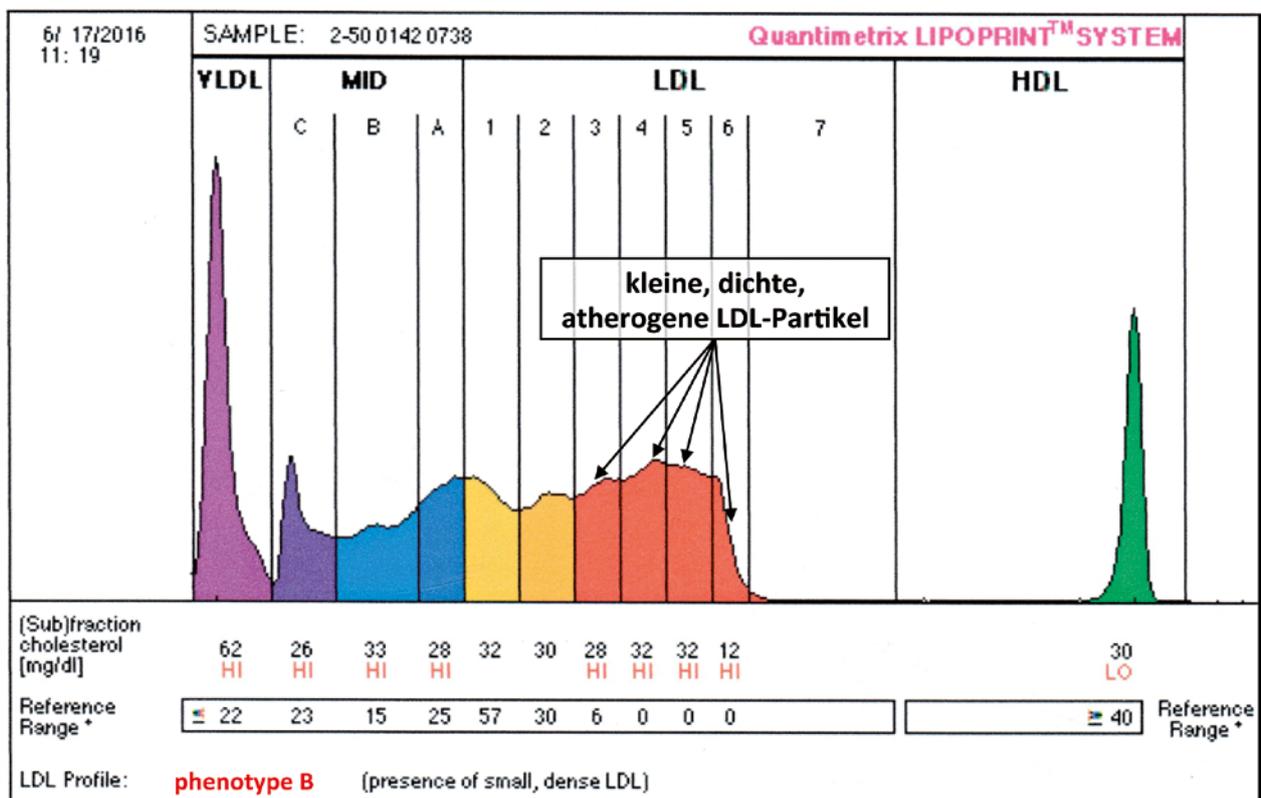


Abbildung 2: Bei dem 52 Jahre alten Patienten besteht seit längerem eine bekannte Hyperlipidämie mit einer Cholesterinkonzentration von 348 mg/dl, LDL-Erhöhung, HDL-Verminderung (30 mg/dl) und Triglyceriderhöhung (219 mg/dl). Der Patient hat eine ausgeprägte Verschiebung zugunsten der kleinen, dichten LDL-Partikel. Es wurde der Phänotyp B festgestellt, der mit einem drei- bis fünffach erhöhten atherogenen Risiko einhergeht.

	Referenzbereich ^①	Patient 1	Patient 2
Cholesterin	< 200	225	188
HDL	> 40	74	42
LDL	< 116 ^②	135	120
Triglyceride	< 150	88	135
VLDL	< 22	17	14
MID C	< 23	16	19
MID B	< 15	13	10
MID A	< 25	21	13
LDL 1	< 57	51	25
LDL 2	< 30	27	12
LDL 3	< 6	3	8
LDL 4	0	0	10
LDL 5	0	0	15
LDL 6	0	0	9
LDL 7	0	0	0
Phänotyp		A	B

Tabelle 2: LDL-Subklassen bei 2 Patienten: ^①Angaben in mg/dl, ^②wenn keine sonstigen Risikofaktoren vorliegen

Bei **Patient 1** besteht eine Cholesterinerhöhung auf der Basis eines erhöhten LDL. Die Bestimmung der LDL-Subfraktionen zeigt jedoch überwiegend größere, leichte LDL-Fraktionen. Demgemäß kann der Patient dem Phänotyp A zugeordnet werden. Trotz der erhöhten Werte für Gesamtcholesterin und LDL geben die LDL-Subfraktionen keine Indikation für ein erhöhtes atherogenes Risiko.

Patient 2 weist normale Werte für Cholesterin einschließlich HDL und LDL sowie für die Triglyceride auf. Die Bestimmung der LDL-Subfraktionen zeigte jedoch erhöhte Konzentrationen der kleinen, dichten LDL-Partikel (sdLDL) der Gruppen 3, 4, 5 und 6. Demgemäß muss der Patient dem LDL-Phänotyp B zugeordnet werden, der mit einem erhöhten atherogenen Risiko assoziiert ist.

Die LDL-Subklassenprofile können wie folgt eingeteilt werden:

- „**LDL-Phänotyp A**“ mit höheren Konzentrationen großer, weniger dichter LDL-Partikel (kein erhöhtes atherogenes Risiko) und
- „**LDL-Phänotyp B**“ mit erhöhter Konzentration kleiner, dichter LDL-Partikel (erhöhtes atherogenes Risiko).

Die Bedeutung der Bestimmung der LDL-Subfraktionen kann anhand von zwei Fallbeispielen aus unserem Labor dargestellt werden (Tabelle 2).

Was prädisponiert für den Phänotyp B mit erhöhtem atherogenem Risiko?

Die Prävalenz des Phänotyp B mit hohem sdLDL steigt mit dem Alter an. Während bei Männern unter 20 Jahren nur in 5 bis 10 % der Fälle der Phänotyp B gefunden wird, ist dies bei zirka 30 % der Männer in einem Alter über 50 Jahre der Fall.

Eine ganze Reihe von prädisponierenden Faktoren gehen mit einer Erhöhung von sdLDL und dem Phänotyp B einher, was eine Indikation zur Bestimmung der LDL-Subfraktionen darstellt:

- Diabetes mellitus Typ 2
- Metabolisches Syndrom mit Insulinresistenz
- Hypertriglyceridämie und HDL-Erniedrigung
- Familiäre kombinierte Hyperlipoproteinämie
- Hämodialyse, Peritonealdialyse
- Kohlenhydratreiche Kost
- Niedrige körperliche Aktivität.

sdLDL und kardiovaskuläre Erkrankungen

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass hohe sdLDL ein wichtiger Biomarker hinsichtlich des Risikos für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen sind (Chaudhary et al., 2017; Silbernagel et al., 2022; Stanculescu et al., 2023). So wurde in der Quebec Cardiovascular Study in einer 13-jährigen Beobachtungszeit festgestellt, dass hohe sdLDL ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen sind (St-Pierre et al., 2005). In der ARIC-Studie ergab sich eine von anderen Risikofaktoren unabhängige Erhöhung des Risikos für koronare Herzerkrankungen von 51 % für hohe sdLDL (höchstes gegen niedrigstes Quartil) mit höheren Werten für Diabetes-Patienten im Vergleich zu Nicht-Diabetikern (Hoogeveen et al., 2014). Auch in der MESA-Studie (Tsai, M. Y. et al., 2014) wurde für Patienten mit hohem sdLDL (höchstes gegen niedrigstes Quartil) eine deutliche Risikoerhöhung für koronare Herzerkrankungen gefunden, auch nach Berücksichtigung anderer Risikofaktoren wie HDL-C, LDL-C, Triglyceride, etc. Eine Übersicht über die Studien findet sich bei Stanculescu et al., 2023.

Therapeutische Ansatzpunkte: Ernährung, körperliche Aktivität, medikamentöse Therapie

Bei Vorliegen des LDL-Phänotyps B mit hohen Werten für sdLDL wird eine Lebensstilmodifikation mit Ernährungsumstellung, Kalorienrestriktion und erhöhter körperlicher Aktivität als „first line“ therapeutische Option angesehen (Nikolic et al., 2013).

Ernährung

Lange Zeit wurde versucht, das kardiovaskuläre Risiko durch Ernährungsformen mit einer Verminderung des Fettgehaltes (low fat) zu reduzieren. Dabei wurde jedoch häufig die verminderte Fettaufnahme durch eine höhere Aufnahme von Kohlenhydraten ersetzt. Besonders eine hohe Aufnahme leicht verfügbarer einfacher Zucker mit hohem glykämischen Index (Glukose, Fruktose) kann dabei zu negativen Auswirkungen auf den Lipidstoffwechsel führen bis hin zu einer kohlenhydratinduzierten Hypertriglyceridämie.



Körperliche Aktivität

Durch eine Erhöhung der körperlichen Aktivität kann die Mortalität bezüglich koronarer Herzerkrankungen deutlich reduziert werden. Dies geht in der Regel auch mit einer Veränderung des Lipidprofils einher, ferner mit einer Reduktion der VLDL und einem Anstieg von HDL sowie einer Abnahme des Anteils der kleinen dichten LDL (sdLDL)-Partikel. Vielfältige Möglichkeiten zur Erhöhung der körperlichen Aktivität bei Ausdauerbelastung im aeroben Bereich kommen infrage wie zum Beispiel Radfahren, Nordic Walking und Joggen.

Eine Kombination aus diätetischen Maßnahmen und erhöhter körperlicher Aktivität hat signifikante Effekte auf den Lipoproteinstoffwechsel mit einer Absenkung der sdLDL.

Medikamentöse Therapie

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus konnte sowohl durch Ezetimib (10 mg/die), Simvastatin (20 mg/die) oder durch eine Kombination von Ezetimib plus Simvastatin eine Reduktion von sdLDL um 20, 24 beziehungsweise 33 % erreicht werden (Winkler et al., 2012). Die Daten zu neueren therapeutischen Ansätzen wie CETPi sind uneinheitlich. Eine ausführlichere Darstellung der therapeutischen Optionen findet sich bei Nikolic et al., 2013 und Stanculescu et al., 2023).



Die Bestimmung der LDL-Subfraktionen erweitert die Lipiddiagnostik. Hohes sdLDL ist ein wichtiger zusätzlicher Biomarker zur Erkennung von Risiko-Patienten für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen.

LITERATUR:

Chaudhary, R. et al.: Low density lipoprotein 4: a novel predictor of coronary artery disease severity. *Curr. Med. Res. Opin.* 2017; 33: 1979–1984

Dutheil, F. et al.: Atherogenic sub-fractions of lipoproteins in the treatment of metabolic syndrome by physical activity and diet – the RESOLVE trial. *Lipids in Health and Disease* 2014; 13: 112–121

Hoogeveen, R. C. et al.: Small dense low-density lipoprotein cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: The atherosclerotic risk in communities (ARIC) study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34: 1069–1077

Lamarche, B. et al.: Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec cardiovascular study. *Circulation* 1997; 95: 69–75

Nikolic, D. et al.: Lipoprotein sub-fractions in metabolic syndrome and obesity: Clinical significance and therapeutic approaches. *Nutrients* 2013; 5: 924–948

Otvos, J.D. et al.: Low-density lipoprotein and high-density lipoprotein particle sub-classes predict coronary events and are favourable changed by gemfibrozil therapy in the veterans affair high-density lipoprotein intervention trial. *Circulation* 2006; 28: 1556–1563

Silbernagel, G. et al.: The LDL apolipoprotein B- to-LDL cholesterol ratio: association with cardiovascular mortality and a biomarker of small, dense LDLs. *Biomedicines* 2022; 10: 1302

Stanculescu, L. A. et al.: Exploring the association between low-density lipoprotein subfractions and major adverse cardiovascular outcomes – a comprehensive review. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24: 6669

St-Pierre, A. C. et al.: Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men: a 13-year-follow-up data from the Quebec cardiovascular study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002, 25: 553–559

Tsai, M. Y. et al., New automated assay of small dense low-density lipoprotein cholesterol identifies risk of coronary heart disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34: 196–201

Winkler, K. et al.: Ezetimibe alone and in combination lowers the concentration of small, dense low-density lipoproteins in type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2012; 220: 189–193

d) oxidiertes LDL-Cholesterin (oxLDL)**Lipidperoxidation**

Sauerstoff-Radikale und andere reaktive Sauerstoff-Spezies entstehen als Nebenprodukte des Sauerstoff-Stoffwechsels, z. B. im Rahmen des mitochondrialen Elektronentransports. Sie sind unerlässlich für die Immunabwehr und werden durch neutrophile Granulozyten und Makrophagen gebildet. Exogene und endogene Faktoren begünstigen die Entstehung dieser reaktiven Sauerstoffspezies, wie ionisierende Strahlung, Ozon, Zigarettenrauch, verschiedene Arzneimittel, aber auch akute und chronisch entzündliche Prozesse. Wenn ein Ungleichgewicht zwischen Oxidantien und ihren Gegenspielern, den Antioxidantien, besteht, können alle Strukturen des menschlichen Organismus, Kohlenhydrate, Proteine und Lipide angegriffen werden und es kommt zu Veränderungen an der DNA. oxLDL ist dabei ein Marker für die Lipidperoxidation.

oxLDL und Atherosklerose

Während hohe Konzentrationen von Antioxidantien in der Blutzirkulation die Oxidation von LDL verhindern können, ist dieser antioxidative Schutz in der Gefäßwand häufig nicht ausreichend. Bei der Lipidoxidation entsteht Malondialdehyd (MDA), eine Substanz mit kurzer Halbwertszeit, die in der Lage ist, LDL anzugreifen. Das entstehende oxLDL/MDA-Addukt ist ein stabiler Marker, der die oxidativen Schädigungen an den Lipiden und damit die oxidative Stoffwechsellage darstellt.

Die Oxidation von Lipoproteinen ist ein initialer Schritt bei der Entwicklung einer Atherosklerose. Das oxidativ verändertes LDL kann durch Läsionen im Gefäßendothel in die Intima eindringen, induziert eine vermehrte Einwanderung von Immunzellen wie Monozyten und Makrophagen und geht mit einer sog. „low-grade inflammation“ einher. Es entstehen Schaumzellen, die zu einer Progression des Geschehens führen und die Entstehung atherosklerotischer Plaques begünstigen, in denen sich die Lipid-überladenen Schaumzellen ablagern.

Klinische Bedeutung bei atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen

oxLDL ist ein unabhängiger Risikoindikator der koronaren Herzerkrankung und ist nicht assoziiert mit anderen Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, Hypertonie oder Rauchgewohnheiten (Amaki et al., 2004). Dabei ist oxLDL unabhängig vom LDL-C. Die klinische Relevanz

von oxLDL zur Abschätzung des Atherosklerose-Risikos wurde durch Studien an Diabetes-Patienten gezeigt (Pfützner et al., 2009). Es besteht Korrelation zwischen der Höhe von oxLDL und atherogenen kleinen, dichten LDL-Partikeln (Takahashi et al., 2009 – *siehe auch Kapitel LDL-Subfraktionen*). Beim akuten Koronarsyndrom korreliert der Schweregrad der Erkrankung sowohl mit der Höhe von oxLDL wie auch von Homocystein (Koubaa et al., 2010 – *siehe auch Kapitel Homocystein*). OxLDL ist ein wichtiger Prädiktor für akute koronare Herzerkrankungen (Meisinger et al., 2005).

Sowohl initial hohe Konzentrationen von oxLDL, wie auch von hsCRP waren in der CHANCE-Studie mit einem erhöhten Schlaganfall-Risiko assoziiert (Qin et al., 2022). Es konnte auch gezeigt werden, dass oxLDL ein prädiktiver Marker für die mit einer Einlagerung von Bindegewebe und Fettgewebe in den Herzmuskel einhergehende arrhythmogene Kardiomyopathie darstellt (Sommariva et al., 2021). Nach den Ergebnissen einer neuen Meta-Analyse stellt oxLDL einen wichtigen Biomarker für die Risikostratifizierung kardiovaskulärer Erkrankungen dar, insbesondere bei Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen (Hong et al., 2022).

Therapeutische Ansatzpunkte

Bei hohen Konzentrationen von oxLDL kommt eine Gabe lipophiler Antioxidantien, insbesondere Vitamin E sowie von Carotinoiden in Frage, wenngleich die Studienlage uneinheitlich ist (Khatana et al., 2020). Auch sekundäre Pflanzenstoffe wie Polyphenole, z. B. Resveratrol, üben einen Oxidationsschutz gegenüber Lipiden aus (Malek-mohammad et al., 2019). Eine Lakto-Ovo-vegetarische Ernährung führte im Vergleich zu einer Mischkost zu einer leichten, aber statistisch signifikanten Absenkung von oxLDL (Djekic et al., 2020).

Statine führen zu einer Senkung von oxLDL, nicht jedoch von Antikörpern gegen oxLDL (Jamialahmadi et al., 2022).



Die Oxidation von Lipoproteinen ist ein wichtiger Schritt für Initiation und Progression der Atherosklerose. OxLDL ist ein Marker der Lipidperoxidation und Risikoindikator für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen.



LITERATUR:

Amaki, T. et al.: Circulating malondialdehyde modified LDL is a biochemical risk marker for coronary artery disease. *Heart* 2004; 90: 1211–1213

Djekic, D. et al.: Effects of a vegetarian diet on cardiometabolic risk factors, gut microbiota, and plasma metabolome in subjects with ischemic heart disease: a randomized, crossover study. *J. Am. Heart Assoc.* 2020; 9: e016518. DOI: 10.1161/JAHA.120-016518

Hong, C. G. et al.: Oxidized low density lipoprotein associates with cardiovascular disease by a vicious cycle of atherosclerosis and inflammation: a systemic review and meta-analysis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9: doi: 10.3389/fcvm.2022.1023651

Jamialahmadi, T. et al.: The effects of statin therapy on oxidized LDL and its antibodies: a systematic review and meta-analysis. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2022; doi: 10.1155/2022/7850659

Khatana, C. et al.: Mechanistic insights into the oxidized low-density lipoprotein-induced atherosclerosis. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020; doi:10.1155/2020/5245308

Malek-mohammad, K. et al.: Antioxidants and atherosclerosis: mechanistic aspects. *Biomolecules* 2019; 9: 301; doi:10.3390/biom9080301

Meisinger, C. et al.: Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for coronary heart disease events in healthy, middle-aged men from the general population. *Circulation* 2005; 112: 651–657

Pfützner, A. et al.: Differences in the results and interpretation of oxidized LDL cholesterol by two ELISA assays – an evaluation with samples from the PIOstat study. *Clin. Lab* 2009; 55, 275–281

Qin, X. et al.: Joint high level of oxidized low-density lipoprotein and high-sensitivity C-reactive protein are associated with recurrent stroke and poor functional outcome in minor stroke or transient ischemic attack. *J. Am. Heart Assoc.* 2022; 11: e027665. doi: 10.1161/JAHA.122.027665

Sommariva, E. et al.: Oxidizes LDL-dependent pathway as new pathogenic trigger in arrhythmogenic cardiomyopathy. *EMBO Mol. Med.* 2021; 13: e14365.

Takahashi, R. et al.: Circulating malondialdehyde-modified low-density lipoprotein is strongly associated with very small low-density lipoprotein cholesterol concentrations in healthy men. *Clin. Chim. Acta* 2009; 399: 74–78

Koubaa, N. et al.: Association of the C677T-MTHFR polymorphisms with homocysteine, ox-LDL levels, and thiolactonase activities in the severity of coronary syndrome. *Clin. Appl. Thromb. Hemost* 2010; 16: 515–521

e) HDL-Cholesterin (HDL-C)

Physiologische Funktionen

Ca. 1/3 des Gesamt-Cholesterins kommt im Plasma in den HDL-Partikeln vor. HDL spielt eine wesentliche Rolle (Übersicht bei von Eckardstein et al., 2023)

- beim reversen Transport von Cholesterin aus den Makrophagen zur Leber, wo es über die Gallenwege enteral ausgeschieden werden kann.
- beim Endothelschutz, da es die Anheftung von Monozyten an das Endothel hemmt und endotheliale Reparaturmechanismen unterstützt sowie antiaggregatorische und antikoagulatorische Wirkungen ausübt.
- beim antioxidativen Schutz. Die mit HDL assoziierte Esterase Paraoxonase 1 (PON1) hemmt die Entstehung von Lipidperoxiden.
- durch antiinflammatorische Wirkungen mit Entzündungshemmung.

Zu beachten ist, dass unter HDL eine sehr heterogene Gruppe von Lipoproteinen zusammengefasst wird, die auch biochemisch unterschiedliche Funktionen haben können (Grammer et al., 2016). Der im Labor gemessene Cholesterinanteil von HDL (HDL-C) trägt zudem nur ca. 25% zur Masse von HDL bei. Eine Messung der HDL-Subklassen könnte hier weitere diagnostische Informationen liefern (Silbernagel et al., 2017).

HDL-C als Risikoindikator für kardiovaskuläre Ereignisse

Niedriges HDL-C

Niedriges Plasma-HDL-C ist mit einem erhöhten Risiko für die koronare Herzkrankheit und atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert (Madsen et al., 2021; von Eckardstein et al., 2022) und korreliert mit kardiovaskulären Ereignissen bei Statin-Patienten (Boekholdt et al., 2013). Der Zusammenhang zwischen HDL-C und Risiko ist nicht linear. Steigt HDL-C über ca. 60 mg/dl, ist keine weitere Verbesserung der Prognose mehr nachzuweisen (Di Angelantonio et al. 2009).

Auch die Effekte von Pharmaka, die HDL-C erhöhen, wie z. B. Fibrate oder Niacin (Group et al., 2014) auf kardiovaskuläre Ereignisse sind inkonsistent. Niedriges HDL-C kann als Folge metabolischer Erkrankungen auftreten und ist häufig mit einer Hypertriglyceridämie assoziiert. Alkoholkonsum, Rauchen, Bewegungsmangel und Übergewicht begünstigen niedriges HDL-C.

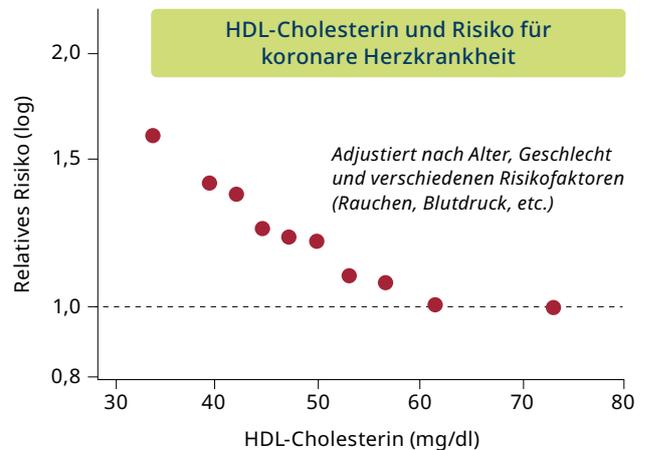


Abbildung 3: HDL-C-Konzentrationen und KHK-Risiko, nach Di Angelantonio et al., 2009 und März, 2017, modifiziert

Hohes HDL-C

Zahlreiche neuere Studien zeigen, dass nicht nur niedriges, sondern auch hohes Plasma-HDL-C mit Werten über 80 mg/dl mit einer erhöhten Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität assoziiert ist (Liu et al., 2022, Trimarco et al., 2022).

Die Beziehungen zwischen HDL-C und kardiovaskulärer Mortalität zeigen, insbesondere bei Männern, einen „U-förmigen“ Verlauf mit erhöhten Risiken bei sehr niedrigen und sehr hohen Werten.

Hohes HDL-C kann nicht mehr als „Schutzfaktor“ eingestuft werden und der früher häufig angegebene Quotient LDL-C/HDL-C ist nicht mehr sinnvoll.

HDL-C und nicht-kardiovaskuläre Erkrankungen

Niedriges HDL-C kann bei Patienten mit metabolischem Syndrom und Diabetes Typ 2 nachgewiesen sowie mit systemischen Entzündungsprozessen im Zusammenhang stehen (März et al., 2017). Wahrscheinlich ist HDL-C hier nur ein Risikoindikator und kein ätiologisch relevanter Faktor (Grammer, 2016).

Hohes HDL-C wurde mit einem erhöhten Risiko für Demenz einschließlich M. Alzheimer assoziiert (Kjeldsen et al., 2022), wobei keine Hinweise auf eine genetische Kausalität gefunden wurden.



Niedriges HDL-C ist ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse, wobei hohe Werte keinen Schutzfaktor darstellen. Auch sehr hohe Werte von HDL-C können ein Risikoindikator sein. Eine Berechnung des Verhältnisses LDL-C/HDL-C ist obsolet.

LITERATUR:

Boekholdt, S. M. et al: Levels and changes of HDL-cholesterol and apolipoprotein A-1 in relation to risk of cardiovascular events among statin-treated patients: a meta-analysis. *Circulation* 2013; 128: 1504–1512

Di Angelantonio et al.: Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 303: 1993–2000

Grammer, T. et al.: „Residuales Risiko“: Wie wichtig sind High-Density-Lipoproteine und Triglyceride? *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2016; 141: 870–877

Group, H. T. C. et al.: Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N. Eng. J. Med.* 2014; 371: 203–212

Kjeldsen, E. W. et al.: HDL cholesterol concentrations and risk of atherosclerotic cardiovascular disease – insights from randomized clinical trials and human genetics. *Biochem. Biophys. Acta Mol. Cell. Biol. Lipids* 2022; 1867: 159063. doi: 10.1016/j.bbailip.2021.159063

Liu, C. et al.: Association between high-density lipoprotein cholesterol levels and adverse cardiovascular outcomes in high-risk populations. *JAMA Cardiol.* 2022; 7: 672–580

Madsen C. M. et al.: Novel insights from human studies on the role of high-density lipoprotein in mortality and noncardiovascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2021; 41: 128–140

März, W. et al.: Klinische Bedeutung des HDL-Cholesterins. *Herz* 2017; 42: 58–66

Silbernagel, G. et al.: High-density lipoprotein subclasses, coronary artery disease and cardiovascular mortality. *Clin. Chem.* 2017; 63: 1886–1896

Trimarco V. et al: High HDL (high density lipoprotein) cholesterol increases cardiovascular risk in hypertensive patients: *Hypertension* 2022; 79: 2355–2363

von Eckardstein, A. et al.: High-density lipoprotein revisited: biological functions and clinical relevance. *Eur. Heart J.* 2022: ehac605, doi: 10.1093/eurheartj/ehac605

von Eckardstein, A. et al.: HDL – Quo vadis. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2023; 148: 627–625

f) Apolipoproteine

Vorkommen und Funktionen

Apo-Lipoproteine sind die Eiweißbestandteile der Lipoproteine und spielen eine wichtige Rolle als Transportproteine von Lipiden. Von besonderer Bedeutung sind Apo A1 und Apo B. Apo A1 ist das Hauptprotein der HDL-Fraktion, Apo B das wichtigste Strukturprotein der Nicht-HDL-Lipoproteine (VLDL, LDL, Lp (a)). Apolipoproteine werden überwiegend in der Leber synthetisiert und dienen dem Transport der Lipide. Sie haben folgende Funktionen:

- Strukturgebung der Lipoproteine
- Ligand zur Interaktion mit Rezeptoren, z. B. Apo B vermittelt als Ligand für den LDL-Rezeptor den intrazellulären Abbau von LDL
- Aktivierung oder Inhibierung von Enzymen des Lipidstoffwechsels

Apo B liegt in zwei Formen vor, Apo B-100 (> 95 %) und Apo B-48. ApoB-100 wird in der Leber synthetisiert und ist in den LDL (ca. 90 %) und den VLDL (ca. 10 %) enthalten. ApoB-48 wird im Darm gebildet.

Apo A1 wird in der Darmmukosa sowie in der Leber gebildet und korreliert mit der Konzentration der HDL-Partikel.

Klinische Bedeutung

Apo B enthaltende Lipoproteine spielen eine zentrale Rolle bei Initiierung und Progression atherosklerotischer Veränderungen, da sie mit einem Durchmesser von < 70 nm die Endothelbarriere leicht überwinden können. Die Messung von Apo B erlaubt die Abschätzung der Anzahl atherosklerotisch wirksamer Plasma-Bestandteile. Während LDL-C und Apo B meist in einer engen Korrelation stehen, können bei bestimmten Patienten (*siehe nächster Absatz*) die LDL-C Konzentration die Apo B-haltigen Lipoproteine und damit das Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen unterschätzen (Mach et al., 2020).

In den ESC/EAS-Leitlinien (Mach et al., 2020) wird daher die Bestimmung von Apo B zur Risikostratifizierung atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen empfohlen, insbesondere bei Patienten mit Hypertriglyceridämie, Diabetes, Übergewicht, metabolischem Syndrom und sehr niedrigem LDL-C, da es eine Abschätzung aller atherogenen Lipoproteine (LDL-C, Triglycerid-reiche Lipoproteine und Lp (a)) ermöglicht. Gleichzeitig wurden erstmals Zielwerte für Apo B definiert, die sich am kardiovaskulären Risiko orientieren (siehe hierzu Kapitel LDL-C).

Risikokategorie	Zielwerte für Apo B
Moderates Risiko	< 100 mg/dl
Hohes Risiko	< 80 mg/dl
Sehr hohes Risiko	< 65 mg/dl

Tabelle 3: Zielwerte für Apo B in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Risiko (Mach et al., 2022). Definition der Risikokategorien siehe Tabelle 1 im Kapitel LDL-C.

Verschiedene klinische Studien zeigen, dass Apo B ein unabhängiger Risikofaktor für künftige kardiovaskuläre Ereignisse ist (Lamarche et al., 1996; St-Pierre et al., 2006).

Auf der Basis neuerer Studien wird die prädiktive Aussagekraft von Apo B für kardiovaskuläre Risiken im Vergleich zu LDL-C als höher eingestuft (Übersicht bei Glavinovic et al., 2022).

Ein erhöhtes LDL-Apo B/LDL-C-Verhältnis war in der LURIC-Studie mit einer erhöhten kardiovaskulären Sterblichkeit assoziiert und kann das mit kleinen, dichten LDL-Partikeln (siehe Kapitel LDL-Subklassen) verbundene atherogene Risiko widerspiegeln (Silbernagel et al., 2022).

Ratio Apo B/Apo A1

Hohe Werte von Apo B sind mit einem erhöhten Risiko für Arteriosklerose und koronare Herzerkrankungen assoziiert, ebenso wie niedrige Werte von Apo A1. Das Verhältnis Apo B/Apo A1 kann daher ein wichtiger Risikoindikator sein.

Bei Patienten nach perkutaner Koronarintervention mit einem LDL-C < 70 mg/dl erwies sich das Verhältnis Apo B/Apo A1 als wichtiger Prädiktor für schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Jung et al., 2021) ebenso wie hinsichtlich des Auftretens eines akuten Koronarsyndroms bei Dialyse-Patienten (Chen et al., 2021).

Apo B bei therapeutischen Interventionen

Ein Teil der Patienten mit normalem LDL-C, insbesondere unter Statin-Therapie haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. In Ergänzung zum LDL wird die Bestimmung von Apo B empfohlen (Brunzell et al., 2008). Bei einer Therapie mit Statinen/Ezetimib/PCSK9-Inhibitoren soll Apo B ein besserer klinischer Marker für kardiovaskuläre Risiken sein als LDL-C (Sniderman et al., 2021) und hat sich auch in einer weiteren Studie an Statin-Patienten im Vergleich zu LDL-C als überlegen in Hinblick auf das verbleibende Risiko für Gesamtmortalität und Herzinfarkt erwiesen (Johannesen et al., 2021).



Die Bestimmung der Apolipoproteine, vor allem Apo B, ergänzt und erhöht die diagnostische Aussagekraft von LDL-C und wird zur Risikostratifizierung kardiovaskulärer atherosklerotischer Erkrankungen empfohlen.

LITERATUR:

Brunzell J. D. et al.: Lipoprotein management in patients with cardiovascular risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. J. A. Coll. Cardiol 2008; 51: 1512–1514.

Chen, T. et al.: Apo A1/Apo B ratio and acute coronary syndrome among peritoneal dialysis patients. Ren. Fail. 2021; 43: 737–742

Glavinovic, T. et al.: Physiological bases for the superiority of apolipoprotein B over low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol as a marker of cardiovascular risk. J. Am. Heart Assoc. 2022; 11:e025858. doi: 10.1161/JAHA.122.025858

Johannesen, C. D. L. et al: Apolipoprotein B and non-HDL-cholesterol better reflect residual risk than LDL-cholesterol in statin-treated patients. J. Am. Coll. Cardiol. 2021; 77: 1439–1450

Jung, H. W. et al.: Comparison of apolipoprotein B/A1 ratio, TC/HDL-C, and lipoprotein (a) for predicting outcomes after PCI. PLOS One 2021; 16:e0254677. doi: 10.1371/journal.pone.0254677

Lamarche, B. et al.: Apolipoprotein A-1 and B-levels and the risk of ischemic heart disease during a 5 year follow up of men in the Quebec cardiovascular study. Circulation 1996; 94: 273–278

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

Silbernagel, G. et al.: The LDL Apolipoprotein B-to LDL cholesterol ratio: association with cardiovascular mortality and a biomarker of small, dense LDLs. Biomedicines 2022; 10: 1302

Sniderman, A. et al.: An update of apolipoprotein B. Curr. Opin. Lipidol 2021; 32: 226–230

St-Pierre et al.: Apolipoprotein B, low density lipoprotein cholesterol, and the long-term risk of coronary heart disease in men. Am. J. Cardiol. 2006; 97: 997–1001

g) Lp (a)

Einleitung

Lipoprotein (a) – Lp (a) – ist ein Low Density Lipoprotein (LDL), an dessen Apoprotein B ein weiteres Apolipoprotein – Apo (a) – über eine Disulfidbrücke gebunden ist. Lp (a) wird in der Leber gebildet und die Plasmakonzentrationen werden primär über die Syntheserate bestimmt.

Das im Jahre 2022 publizierte „consensus statement“ der European Atherosclerosis Society (EAS) (Kronenberg et al., 2022c) hat eine Neubewertung der Bedeutung von Lp (a) für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen vorgenommen und die Aufnahme in ein Risikoscreening empfohlen, da mit den bisher etablierten Parametern das Risiko für Patienten mit hohem und sehr hohem Lp (a) unterschätzt werden kann. Danach sollte Lp (a) mindestens einmal im Leben bestimmt werden mit wiederholten Testungen bei Patienten mit sehr hohem Lp (a) und mit familiärer Hypercholesterinämie. Dies wird auch in den aktuellen Richtlinien der ESC/EAS berücksichtigt (Mach et al., 2020).

Pathogenetische Eigenschaften

- Assoziiert mit Mikrokalzifikationen der Aortenklappe möglicherweise durch Induktion der alkalischen Phosphatase (AP)
- Hemmung der Bindung von Plasminogen an Fibrinogen und Inhibierung der Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin
- Aktivierung von Entzündungszellen und glatten Muskelzellen in der Gefäßwand nach Bindung an Glykoproteine. Proinflammatorische Wirkungen auch durch Phospholipidoxidation.

In der Summe dieser Effekte fördert Lp (a) atherosklerotische Plaques und die Entstehung einer Atherosklerose (Siekmeier et al., 2007).

Lp(a) und koronare Herzerkrankungen

Hohe Lp (a) Konzentrationen werden in ca. 10–20 % der europäischen Bevölkerung gefunden (Kamstrup, 2021) und sind der stärkste genetisch determinierte Risikofaktor für frühzeitige Atherosklerose und koronare Herzerkrankungen (Kronenberg, 2022a). Es bestehen ethnische Unterschiede. Lp (a) stellt einen von anderen Lipidparametern (auch LDL-C) unabhängigen Risikofaktor dar. Bei zunehmenden Konzentrationen besteht ein stetig ansteigendes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Vor allem gleichzeitige Erhöhungen von LDL-C und Lp (a) spiegeln ein erheblich erhöhtes Risiko wider, wobei hohes Lp (a) möglicherweise die LDL-C-senkende Wirkung von Statinen beeinträchtigen kann (Miltiados et al., 2006).

Zahlreiche Studien, auch mit Mendel'scher Randomisierung, haben gezeigt, dass Lp (a) ein kausaler Risikofaktor für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen ist (z. B. Erquo et al., 2009; Genser et al., 2011; Kamstrup et al., 2009, Übersicht bei Kronenberg 2022a, Kronenberg 2022b, Kronenberg et al., 2022c, Kronenberg et al., 2023). Dies betrifft mit absteigendem Risiko (Kronenberg et al., 2023):

- Herzinfarkt
- Kalzifizierende Aortenklappenstenose, einschließlich Progredienz (Zheng et al., 2019).
- Schlaganfall
- Herzversagen
- Kardiovaskuläre und Gesamtmortalität

Verschiedene Grunderkrankungen wie nephrotisches Syndrom, schlecht eingestellter Diabetes, Hypothyreose und Einnahme von Gestagenen gehen häufig mit erhöhten Lp (a)-Werten einher. Eine Absenkung findet sich bei Hyperthyreose, Sepsis (Akute-Phase-Reaktion) und nach Einnahme von Androgenen und Östrogenen. Dies zeigt, dass Lp (a) nicht allein genetisch determiniert ist.

Klassische Risikofaktoren für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen wie hohes LDL-C, hohe Triglyceride, Übergewicht, Hypertonie und Rauchen beeinflussen Lp (a) nicht signifikant.

Indikationen zur Lp (a)-Bestimmung

- Frühzeitige Atherosklerose
- Familiäre Hypercholesterinämie
- Progrediente Atherosklerose trotz guter LDL-C-Einstellung
- Lp (a)-Erhöhung in der Familie

Grenzwerte und Risikoeinschätzung

Im EAS-Statement von 2010 (Nordestgaard et al., 2010) wurde noch ein Schwellenwert für Lp (a) von 50 mg/dl für eine Erhöhung des 10-Jahres-Risikos für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen benannt. In einer aktuellen Arbeit (Kronenberg, 2022b) wird folgende Risikoeinschätzung vorgenommen

bis 30 mg/dl	<i>Risiko wenig wahrscheinlich</i>
30–50 mg/dl	<i>Grauzone</i>
> 50 mg/l	<i>Risiko wahrscheinlich</i>

Dabei ist für die Risikobewertung das Vorliegen weiterer Risikofaktoren zu berücksichtigen.

Allerdings zeigen Studien auf Basis der Daten der UK-Biodatenbank (Patel et al., 2021), dass bereits ab einem Medianwert von 7 mg/dl für Lp (a) ein kontinuierlich ansteigendes Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen besteht (Abbildung 4).

Therapeutische Ansatzpunkte

Diätetische Maßnahmen und Lebensstil-Änderungen (z. B. körperliche Aktivität), die zu einer Senkung von LDL führen, beeinflussen Lp (a) in aller Regel nicht. Gleiches gilt für die meisten Lipidsenker, die zur Reduktion von LDL führen. Für Statine wird bei manchen Patienten sogar ein Anstieg von Lp (a) beobachtet (Tsimikas, 2017). Nikotinsäure und ihre Derivate führen zu passageren Senkungen. Eine geringgradige, ebenfalls nur passagere Absenkung von Lp (a) wurde durch N-Acetylcystein in einer Dosierung von 2–4 g/die beschrieben.

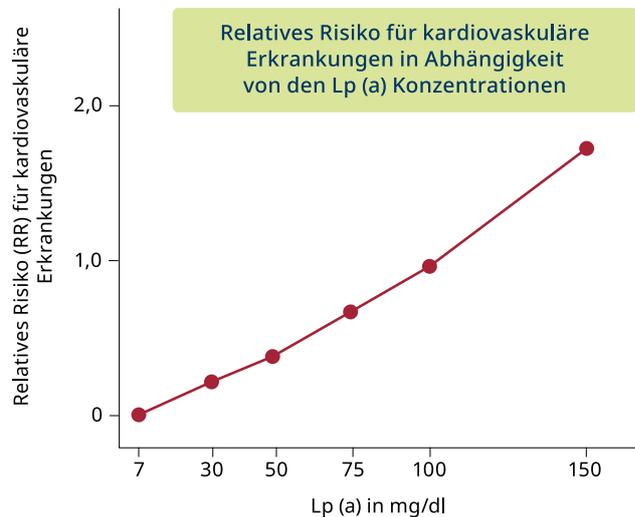


Abbildung 4: Relatives Risiko (RR) für kardiovaskuläre Erkrankungen in Abhängigkeit von den Lp (a) Konzentrationen im Serum, nach Daten der UK National Biobank (Kronenberg et al., 2023, Patel et al., 2021) modifiziert

PCSK-9-Inhibitoren können eine Senkung von Lp (a) in Abhängigkeit von der Höhe der Ausgangskonzentrationen um bis zu 10–30 % bewirken (Shapiro et al., 2019; Blanchard et al., 2022).

Als ultima ratio kann eine Senkung von Lp (a) durch Lipidapherese erreicht werden (Pokrovsky et al., 2016). Da die Konzentrationen von Lp (a) nach der Apherese rasch wieder ansteigen, ist eine dauerhafte Anwendung erforderlich.



Lp (a) ist ein von anderen Lipidparametern unabhängiger, genetisch determinierter Risikofaktor für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen. Es besteht eine zunehmende Risikoerhöhung bei ansteigenden Werten. Eine Aufnahme in ein entsprechendes Risikoscreening wird empfohlen.

LITERATUR:

Blanchard, V. et al.: The size of apolipoprotein (a) is an independent determinant of the reduction in lipoprotein (a) induced by PCSK9 inhibitors. *Cardiovas. Res.* 2022; 118: 2103–2011

Erqou, S. et al.: Lipoprotein (a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke and mortality. *JAMA* 2009; 302: 412–423

Genser, B. et al.: Lipoprotein (a) and risk of cardiovascular disease – a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Clin. Lab.* 2011; 57: 143–156

Kamstrup P. R. et al.: Genetically elevated lipoprotein (a) and risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009; 301: 2331–2339

Kamstrup, P. R.: Lipoprotein (a) and cardiovascular disease. *Clin. Chem.* 2021; 67: 154–166

Kronenberg, F.: Lipoprotein (a). In: *Prevention and treatment of atherosclerosis: Improving state-of-the-art management and search for novel targets.* Springer 2022a, PMID: 36122123 doi: 10.1007/164_2021_504

Kronenberg, F.: Lipoprotein (a) measurement issues: are we making a mountain out of the molehill. *Atherosclerosis* 2022b; 349: 123–135

Kronenberg, F. et al.: Lipoprotein (a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerotic Society consensus statement. *Eur. Heart J.* 2022c; 43: 3915–3946

Kronenberg, F. et al.: Frequent questions and responses on the 2022 lipoprotein (a) consensus statement of the European Atherosclerotic Society. *Atherosclerosis* 2023; 374: 107–120

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

Miltiados, G. et al.: Plasma lipoprotein (a) levels and LDL-cholesterol lowering response to statin therapy in patients with familial hypercholesterolemia. *Annals of Clinical & Laboratory Science* 2006; 36: 353–355

Nordestgaard, B. G. et al.: Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2844–2853

Patel, A. P. et al: Lp (a) concentrations and incident atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from a large national Biobank. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2021; 41: 465–474

Pokrovsky, S. N. et al.: Lipoprotein (a) apheresis. *Curr. Opin. Lipidol.* 2016; 27: 351–358

Shapiro, M. D. et al.: Relationship between low density lipoprotein cholesterol and lipoprotein (a) lowering in response to PCSK9 inhibition with evolocumab. *J. Am. Heart Ass.* 2019; 8: e10932, doi: 10.1161

Siekmeier, R. et al.: Lipoprotein (a) – Struktur, Epidemiologie und Funktion. *J. Lab. Med.* 2007; 31: 109–124

Tsimikas, S.: A test in context: Lipoprotein (a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69: 692–711

Zheng, K. H. et al.: Lipoprotein (a) and oxidized phospholipids promote valve calcification in patients with aortic stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019; 73: 2150–2162

h) Triglyceride**Vorkommen, Aufnahme, Speicherung**

Triglyceride sind Ester des dreiwertigen Alkohols Glycerin mit 3 Fettsäuren. Sie können eine Vielzahl unterschiedlicher gesättigter, einfach ungesättigter und mehrfach ungesättigter Fettsäuren enthalten. Mengenmäßig besonders häufig sind Fettsäuren mit 16 bis 20 Kohlenstoffatomen. Die kaum wasserlöslichen Triglyceride werden im Plasma gebunden an Lipoproteine transportiert. Besonders Triglyceridreich sind die Chylomikronen und die Very Low Density Lipoproteins (VLDL).

Die Nahrungsaufnahme ist die wesentliche Quelle der im Plasma zirkulieren Triglyceride. Im Duodenum werden die Nahrungsfette durch Gallensalze emulgiert und durch Lipasen zu Monoglyceriden und freien Fettsäuren gespalten. Nach Resorption der freien Fettsäuren und Monoglyceride werden in der Mukosa die Triglyceride resynthetisiert und durch Chylomikronen zu Geweben transportiert bzw. im Fettgewebe gespeichert.

Der Triglycerid-Stoffwechsel dient der Versorgung extrahepatische Organe mit Fettsäuren.

Hypertriglyceridämien

Die bei genetisch determinierten Dyslipoproteinämien auftretenden schweren Hypertriglyceridämien (z. B. Chylomikronämie Fredrickson Typ I bis V) sollen hier nicht behandelt werden.

Weitaus häufiger sind geringer ausgeprägte Triglycerid-Erhöhungen in einem Bereich zwischen 200 und 500 mg/dl, die mit Alkoholabusus, Übergewicht, metabolischem Syndrom und Diabetes Typ 2 einhergehen. Häufig findet sich dabei eine Fettleber. Auch eine Einnahme von Östrogenen und Diuretika kann zu hohen Triglycerid-Konzentrationen führen. Postprandial findet sich ein Anstieg der Triglyceride.

Hohe Triglyceride gehen einher mit folgenden pathogenen Wirkungen (Toth, 2021):

- Proinflammatorische Wirkungen durch reaktive Sauerstoffspezies
- Assoziation mit einem Anstieg von kleinen, dichten LDL-Partikeln
- Insulinresistenz
- Vermehrte Expression von Adhäsionsmolekülen
- Produktion von Gerinnungsfaktoren
- Endotheliale Dysfunktion mit verminderter NO-Produktion

Triglyceride und koronare Herzkrankheit

Erhöhte Triglycerid-Konzentrationen sind mit atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen und häufig mit hohem LDL-C sowie niedrigen HDL-C assoziiert.

In der Women's Health Studie (Bansal et al., 2007) wurden bei Frauen die postprandialen Triglycerid-Konzentrationen in Terzilen (1: < 104; 2: 105–170, 3: > 171 mg/dl) eingeteilt. Das relative Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse betrug in Terzil 2 (gegenüber 1) 1,44 und in Terzil 3 1,98.

In der Copenhagen City Heart Studie mit einer Beobachtungszeit von bis zu 26 Jahren ergab sich bei ansteigenden Triglycerid-Konzentrationen ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkt, ischämische Herzerkrankungen und Gesamt-Mortalität bei Männern und Frauen (Nordestgaard et al., 2007) sowie ein erhöhtes Schlaganfall-Risiko (Freiberg et al., 2008). In einer weiteren Studie ergab sich unter Zugrundelegung eines Schwellenwertes von 175 mg/dl für die postprandialen Triglycerid-Konzentrationen bei höheren Konzentrationen eine Risikoerhöhung um den Faktor 1,88 für kardiovaskuläre Ereignisse (White et al., 2015). Eine Übersicht über die epidemiologischen Studien findet sich bei Farnier et al., 2021.

Die Assoziationen zwischen erhöhten Triglycerid-Konzentrationen und dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignissen werden allerdings bei Adjustierung auf weitere Risikofaktoren deutlich abgeschwächt (Grammer et al., 2016). Ob hohe Triglyceride einen kausalen Beitrag zur Pathogenese atherosklerotischer kardiovaskulärer

Erkrankungen leisten (Toth, 2021), was Studien mit Mendel'scher Randomisierung nahelegen (Tada et al., 2018) ist umstritten (Mach et al., 2020). Möglicherweise handelt es sich um einen Indikator für durch Apo-B-haltige Lipoproteine vermittelte Risiken (FERENCE et al., 2019; Mach et al., 2020).

Hohe Triglyceride sind möglicherweise kein kausaler Risikofaktor, aber dennoch ein wichtiger Risikoindikator für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen, was eine weitere diagnostische Abklärung erfordert.

Therapeutische Ansatzpunkte

Eine **Lebensstilmodifikation** mit Ernährungsumstellung, Kalorienrestriktion, Gewichtsreduktion und erhöhter körperlicher Aktivität kann als „first line“ therapeutische Option angesehen werden.

Eine hohe Aufnahme leicht verfügbarer einfacher Zucker mit hohem glykämischen Index (Glukose, Fruktose) kann zu einer kohlenhydratinduzierten Hypertriglyceridämie führen. Eine kohlenhydratreduzierte Ernährung kann erhöhte Triglyceride senken ebenso wie eine individuell angepasste Erhöhung der körperlichen Aktivität. Bei Hypertriglyceridämie und bestehender Fettleber kommt auch ein Leberfasten nach WORM in Frage (www.nikolai-worm.de).

Mikronährstoffe mit eindeutig Triglycerid-senkender Wirkung sind längerkettige Omega-3-Fettsäuren z. B. in Form von Fischöl oder Krillöl. Ein Rückgang erhöhter Triglycerid-Konzentrationen um 30 % und mehr konnte durch Gabe von 4 g EPA+DHA/die erreicht werden, gleichzeitig kam es zur Senkung von Apolipoprotein B (Skulas-Ray et al., 2019). Bei Patienten mit sehr hohen Triglycerid-Konzentrationen (500–1500 mg/dl) konnte mit einer Gabe von 4 g/die Krillöl eine Reduktion der Triglyceride um 26 % nachgewiesen werden (Mozaffarian et al., 2022).

In der randomisierten, doppelt-blinden, Placebo-kontrollierten REDUCE-IT Studie (Bhatt et al., 2019) wurden Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes oder anderen Risikofaktoren unter Statin-Therapie zusätzlich 4 g Icosapentethyl, ein aufgereinigter EPA-Ethylester, oder Placebo gegeben.

Nach einer 5-jährigen Beobachtungszeit wurde eine 25 % relative Risikoreduktion für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen unter EPA-Gabe festgestellt sowie eine Senkung der Triglyceride um 20 %. Allerdings wurde unter der EPA-Gabe eine höhere Häufigkeit von Vorhofflimmern (5,3 % gegenüber 3,9 % bei Placebo) festgestellt.

Bei den **medikamentösen Maßnahmen** haben Statine nur geringe Effekte auf die Triglyceride, im Vordergrund stehen Fibrate und Nikotinsäure (Grammer et al., 2016), wobei Nikotinsäure-Präparate als zugelassene Arzneimittel derzeit in Deutschland nicht mehr zur Verfügung stehen (wohl aber als Nahrungsergänzungen).



Hypertriglyceridämien gehen häufig mit Alkoholabusus, Übergewicht, metabolischem Syndrom und Diabetes Typ 2 einher und sind ein wichtiger Risikoindikator für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen. Langkettige Omega-3-Fettsäuren können zur Senkung auch sehr hoher Triglyceride beitragen.

LITERATUR:

Bansal, S. et al.: Fasting compared with non-fasting triglycerides and risk of cardiovascular events. JAMA 2007; 298: 309–316

Bhatt, D. L. et al: Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. N. Engl. J. Med. 2019; 380: 11–22

Franier, M. et al.: Triglycerides and risk of atherosclerotic cardiovascular disease: an update: Arch. Cardiovasc. Dis. 2021; 114: 132–139

Ference, B. A. et al.: Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease. JAMA 2019; 312: 364–373

Freiberg, J. J. et al.: Non-fasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. JAMA 2008; 300: 2142–2152

Grammer, T. et al.: „Residuales Risiko“: Wie wichtig sind High-Density-Lipoproteine und Triglyceride? Dtsch. Med. Wochenschr. 2016; 141: 870–877

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

Mozaffarian, D. et al.: Effectiveness of a novel ω -3 krill oil agent in patients with severe hypertriglyceridemia: a randomized clinical trial. JAMA Netw. Open 2022; 5: e2141898 doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.41898

Skulas-Ray, A. C. et al.: Omega-3 fatty acids for the management of hypertriglyceridemia: a science advisory from the American Heart Association. Circulation 2019; 140: e673–e691, doi: 10.1161

Tada, H. et al.: Serum triglycerides and atherosclerotic cardiovascular disease: Insights from clinical and genetic studies. Nutrients 2018; 10: 1789–1796

Toth, P. P.: Triglycerides and atherosclerosis. J. Am. Coll. Cardiol. 2021; 77, 3042–3045

White K. T. et al.: Identifying an optimal cut-point for the diagnosis of hypertriglyceridemia in the non-fasting state. Clin. Chem. 2015; 61: 1156–1163

i) Fettsäuren

Bedeutung und Struktur

Fettsäuren haben eine wichtige biomedizinische Bedeutung. Sie sind Energieträger, Baustoffe der Biomembranen von Zellen, und Metabolite der Fette wie Prostaglandine oder Leukotriene sind hormonähnliche Substanzen mit wichtigen Regulationsfunktionen.

Nach einer groben Klassifikation können Fettsäuren in gesättigte, einfach ungesättigte und mehrfach ungesättigte Fettsäuren unterteilt werden (*Abbildung 5*).

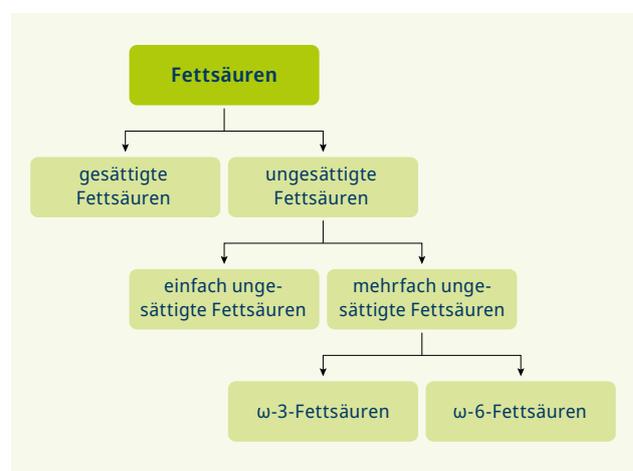


Abbildung 5: Einteilung der Fettsäuren in gesättigte, einfach ungesättigte und mehrfach ungesättigte Fettsäuren

Von besonderer biomedizinischer Bedeutung sind die mehrfach ungesättigten Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren. Aus Eicosapentaensäure (EPA – Omega-3) und Arachidonsäure (AA – Omega-6) werden Eicosanoide gebildet, die antagonistische Wirkungen haben (Abbildung 6).

Diagnostik

Mit der Gaschromatographie bzw. Gaschromatographie/Massenspektrometrie steht eine moderne Methode zur Bestimmung der Fettsäuren zur Verfügung. Bestimmt werden können die freien Fettsäuren und die Gesamtfettsäuren in Serum, Erythrozyten oder auch in Geweben wie dem Fettgewebe.

Neben der Bestimmung der einzelnen Fettsäuren ist das Verhältnis verschiedener Gruppen von Fettsäuren von besonderer diagnostischer Bedeutung. Es handelt sich um

- der Omega-6-/Omega-3-Quotient
- der Quotient AA/EPA
- der Omega-3-Index

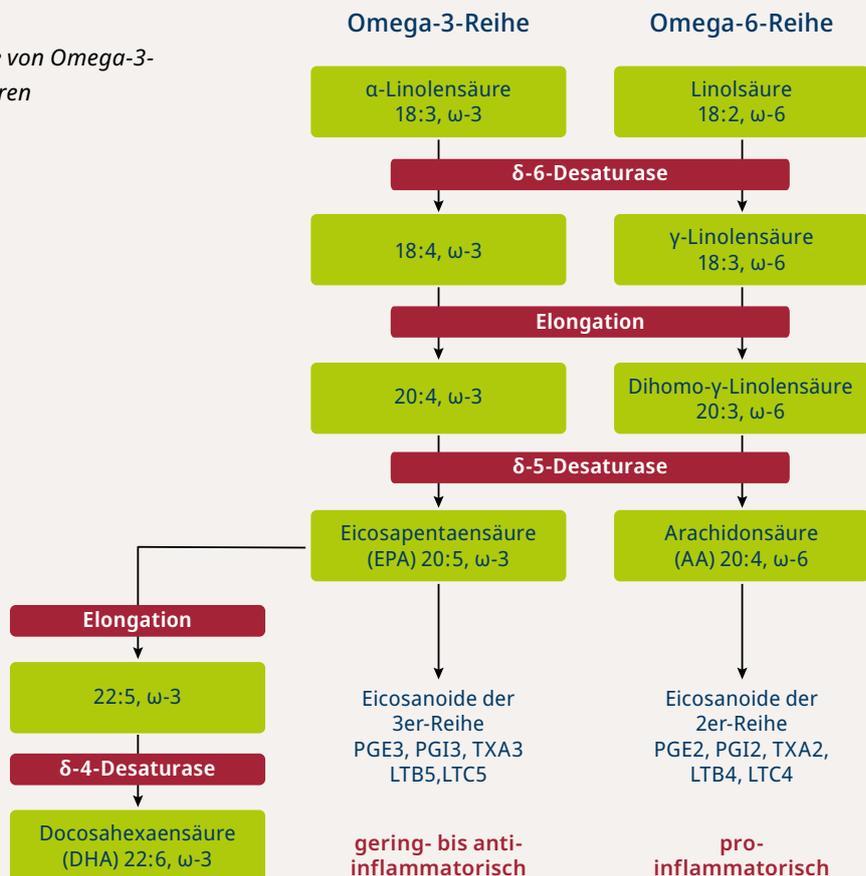
Diese werden in *Abbildung 7* anhand eines Serum-Befundes dargestellt.

Der Omega-3-Index

Der Omega-3-Index stellt einen kardiovaskulären Risikomarker dar. Zahlreiche epidemiologische Studien zeigen, dass die Versorgungslage bezüglich der langkettigen Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA mit einer ganzen Reihe kardiovaskulärer Ereignisse invers korreliert ist wie plötzlicher Herztod, schwere ischämische Herzerkrankungen, tödlicher und nicht tödlicher Herzinfarkt. Zur Charakterisierung der Versorgungslage mit langkettigen Omega-3-Fettsäuren wurde der Omega-3-Index etabliert, der sich wie folgt errechnet:

$$\text{Omega-3-Index} = \frac{\text{EPA (mg/l)} + \text{DHA (mg/l)}}{\text{alle Fettsäuren (mg/l)}}$$

Abbildung 6: Metabolisierungswege von Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren



Untersuchung	Ergebnis	Vorwert	Referenzbereich	Einheit	
Mehrfach ungesättigte Fettsäuren Omega 3					
18:3w3 alpha-Linolensäure	27.0		15 - 33	mg/l	
20:5w3 Eicosapentaensäure (EPA)	18.0▼		20 - 60	mg/l	
22:6w3 Docosahexaensäure (DHA)	35.0▼		50 - 110	mg/l	
Mehrfach ungesättigte Fettsäuren Omega 6					
18:2w6 Linolsäure	1031.0		780 - 1170	mg/l	
18:3w6 gamma-Linolensäure	15.0		7 - 25	mg/l	
20:3w6 Bishomo-γ-Linolensäure	41.0		37 - 75	mg/l	
20:4w6 Arachidonsäure (AA)	385.0▲		185 - 340	mg/l	
Quotienten					
Ges./Unges.-Fettsäuren-Quotient	0.55		0.4 - 0.6		
O6/O3-FS-Quotient	18.4▲		5 - 14		
Arachidon-/Eicosapentaensäure-Quotient	21.4▲		< 4		
Omega-3-Index	1.4▼		6.0 - 8.0	%	

Indikator für die Nahrungsaufnahme mehrfach ungesättigter Fettsäuren

Biomarker der Entzündungsbereitschaft

Kardiovaskulärer Risikomarker

Abbildung 7: Teil eines Fettsäurebefundes im Serum mit den Quotienten als wichtige diagnostische Kriterien

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Primärprävention

Eine große Zahl epidemiologischer Studien zeigt, dass die Aufnahme bzw. die Blutkonzentrationen der langkettiger Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA mit einem verminderten Risiko für verschiedene kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert ist. Die ersten Studien wurden bereits Anfang dieses Jahrhunderts publiziert (Physicians' Health Study, Albert et al., 2002). Eine neuere umfangreiche Metaanalyse auf der Basis von 32 Beobachtungsstudien zeigte eine Risikoreduktion von 7 % (höchstes gegen niedrigstes Terzil) bei einer höheren Aufnahme langkettiger Omega-3-Fettsäuren (Chowdhury et al., 2014). In einer Auswertung von 19 Kohortenstudien waren höhere Serumkonzentrationen von EPA und DHA und auch von α -Linolensäure mit einer ca. 10 %-igen Risikoreduktion bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert (Del Gobbo et al., 2016).

Auf Basis einer Bestimmung von EPA und DHA in den Erythrozyten (Omega-3-Index) ergaben sich sowohl in der Women's Health Initiative Memory Study (Harris et al., 2017) als auch in der in Deutschland durchge-

fürten LURIC-Studie (Kleber et al., 2016) eine Risikoabsenkung von ca. 10 % hinsichtlich der Gesamtmortalität bei höheren Werten. Die LURIC Studie an Patienten mit höherem kardiovaskulären Risiko, bei denen eine Koronarangiografie vorgesehen war, konnte bei einer Beobachtungszeit von bis zu 20 Jahren eine Verminderung der kardiovaskulären Mortalität von bis zu 38 % (höchstes gegen niedrigstes Terzil) festgestellt werden.

Im Rahmen der „Framingham Heart Study“, einer prospektiven Beobachtungsstudie, wurden 2500 Teilnehmer mit einem mittleren Alter von 66 Jahren, die keine schweren kardiovaskulären Erkrankungen aufwiesen, auf die erythrozytären Konzentrationen von EPA und DHA untersucht und im Mittel 7,3 Jahre beobachtet. Höhere Konzentrationen von EPA und DHA (Omega-3-Index) waren mit einem deutlich verminderten Risiko für Gesamt-Mortalität und schwere kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert (Harris et al., 2018). Vergleicht man die Teilnehmer in dem höchsten Quintil (> 6,8) mit dem niedrigsten (< 4,2) für den Omega-3-Index ergab sich

ein 34 % niedriges Risiko für Tod jeglicher Ursache und ein 39 % niedrigeres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Auf der Basis von Dosisfindungsstudien haben die Autoren berechnet, dass eine tägliche Aufnahme von 1300 mg EPA + DHA erforderlich ist, um den Omega-3-Index von dem niedrigsten in das höchste Quintil anzuheben. Dies würde einer wünschenswerten Aufnahme von ca. 9000 mg EPA + DHA pro Woche entsprechen, was z. B. durch Verzehr von ca. 350–400 g Lachs bzw. die Einnahme von Supplementen oder eine Kombination von beidem erreicht werden kann. Durch Laboranalysen kann das Erreichen der in *Tabelle 4* dargestellten Zielwerte abgesichert werden.

Es muss darauf hingewiesen werden, dass es sich bei den benannten Studien ganz überwiegend um Beobachtungsstudien bzw. prospektive Kohortenstudien und nicht um randomisierte kontrollierte Studien handelt, was die Aussagekraft im Hinblick auf die Primärprävention einschränkt (Abdelhamid, 2020; Siscovick et al., 2017).

Sekundärprävention

Die in Italien durchgeführte GISSI-Studie (Marchioli et al., 2002) stellte einen Meilenstein in der Erforschung der Bedeutung der Omega-3-Fettsäuren in der Sekundär-Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen dar. Patienten mit Z. n. einem weniger als 3 Monate zurückliegendem Herzinfarkt erhielten zusätzlich zu einer Standardtherapie 1 g EPA + DHA. Nach 3 Monaten konnte ein Rückgang des plötzlichen Herztods um 47 % und der Gesamtmortalität um 41 % festgestellt werden. In einer japanischen Studie (Yokoyama et al., 2007) erhielten Patienten mit Hypercholesterinämie nur Statine oder zusätzlich 1,8 g EPA. In der Fettsäuregruppe wurde bei Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen im Vergleich zur Statingruppe eine Reduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse um 19 % erreicht. Neuere Studien (Rauch et al., 2010, Bosch et al., 2012; Bowman et al., 2018) fanden hingegen bei der Gabe von langkettigen Omega-3-Fettsäuren in einer Dosis von 1 g/die keine signifikanten Ergebnisse

bei Patienten mit Z. n. Herzinfarkt, mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und mit Diabetes. Elagizi et al. (2021) weisen darauf hin, dass die in der italienischen bzw. japanischen Studie erhobenen positiven Daten an einer Bevölkerung erhoben wurden, die a priori relativ gut mit Omega-3-Fettsäuren versorgt war (im Gegensatz zu mittel- und nordeuropäischen Populationen), so dass bereits bei einer täglichen Zufuhr von 1 g EPA und DHA die für einen Therapieerfolg erforderlichen Blutkonzentrationen erreicht werden konnten. Außerdem wurden die Standardtherapien seit den ersten Studien deutlich verbessert. In der REDUCE-IT-Studie wurden 4 g/die Icosapent-Ethyl (EPA) bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder Diabetes mellitus (Boden et al., 2020) im Vergleich zu Placebo gegeben. Bei einer mittleren Beobachtungszeit von 3,9 Jahren kam es zu einer 30 %-igen Absenkung primärer Endpunkte wie Tod aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse, nicht-tödlicher Herzinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall.

Elagizi et al. (2021) diskutieren in ihrer ausführlichen Arbeit, dass sowohl die primäre Versorgungslage mit langkettigen Omega-3-Fettsäuren, wie auch die gegebene Dosierung bestimmende Faktoren für den Therapieerfolg sind. Bernasconi et al. (2021) belegen die Dosisabhängigkeit hinsichtlich der protektiven Wirkungen.

Die Studienlage ist uneinheitlich, was verschiedene Ursachen haben kann:

- Nicht vergleichbare Studienpopulationen
- Eingesetzte Supplemente nur begrenzt vergleichbar
- Unterschiedliche Dosierung
- Unterschiedliche Dauer der Gabe
- Unterschiedliche Ausgangswerte bezüglich EPA und DHA
- Fehlende Laborkontrollen
- Unterschiedliche Ernährungsweisen
- Individuelle Faktoren

	Betrachtetes Risiko	Hohes Risiko	Moderates Risiko	Niedriges Risiko	Literatur
EPA + DHA Serum Score	Tödliche ischämische Herzkrankheit	< 3.5	3.5–4.5	> 4.5	Lemaitre et al., 2003
EPA + DHA Ery Score (Omega-3-Index)	Herzinfarkt	< 5.2	5.2–8.0	> 8.0	Harris und von Schacky, 2004

Tabelle 4: Zielwerte für langkettige Omega-3-Fettsäuren in Serum und Erythrozyten (nach Laidlaw et al., 2014), modifiziert

Uneinheitliche Studienlage – was sind die Konsequenzen für die Praxis?

Für eine zusätzliche Zufuhr langkettiger Fettsäuren stehen Supplemente auf der Basis von Fischöl, Krillöl und Algenöl zur Verfügung. Die Bioverfügbarkeit von EPA und DHA unterscheidet sich dabei stark. Bei der Verordnung bzw. bei der Beratung des Patienten kann daher empfohlen werden, den Fettsäurestatus festzustellen und die Erfolge der Substitution durch Kontrollanalysen zu überwachen (Bayer et al., 2023).

Der Omega-3-Index (Summe von EPA + DHA, bezogen auf die Gesamt-Fettsäuren) kann eine wichtige Kenngröße zur individuellen Optimierung einer Gabe von Omega-3-Fettsäuren sein. Bezogen auf die erythrozytären Konzentration ist ein Omega-3-Index > 8 anzustreben (Elagizi et al, 2021), wobei von Schacky (2020) einen Zielbereich von 8–11 benennt.

Für Serum und Erythrozyten wurden die nachfolgenden Zielbereiche – *Tabelle 4, Seite 22, unten*– angegeben (nach Laidlaw et al., 2014).

Fazit: In der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen dürfte eine individuelle Therapie erforderlich sein, die sich an den erreichten Blutkonzentrationen orientiert.



Die langkettigen Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA spielen eine wichtige Rolle bei der Primär- und Sekundär-Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Die Erhebung eines Fettsäure-Status erlaubt eine individuell optimierte Supplementierung und dient der Therapiekontrolle.

LITERATUR:

- Abdelhamid, A. S. et al.: Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; 3: CD003177, doi: 10.1002/14651858.CD003177.pub.5
- Albert, Ch. M. et al.: Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and risk of sudden death. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1113–1118
- Bayer, W. et al.: Langkettige Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA – Anwendungsgebiete, Supplementierung, Dosierung, Diagnostik. *Ernährung & Medizin* 2023; 38: 163–172
- Bernasconi A. A. et al.: Effect of omega-3- dosage on cardiovascular outcomes: An updated meta-analysis and meta-regression of interventional trials. *Mayo Clin. Proc.* 2021; 96: 304–313
- Boden, W. E. et al.: Profound reductions in first and total cardiovascular events with icosapent ethyl in the REDUCE-IT trial: why these results usher in a new era in dyslipidaemia therapeutics. *Eur. Heart J.* 2020; 41, 2304–2312
- Bosch, J. et al. (ORIGIN Trial Investigators): n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia; *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 309–318
- Bowman, L. et al. (ASCEND Study Collaborative Group): Effects of n-3- fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379: 1540–1550
- Chowdhury, R. et al.: Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2014; 160: 398–406
- Del Gobbo L. C. et al.: ω-3 polyunsaturated fatty acid biomarkers and coronary heart disease. Pooling project of 19 cohort studies. *JAMA Intern. Med.* 2016; 176: 1155–1166
- Elagizi, A. et al.: An update on omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular health. *Nutrients* 2021; 13: 204
- Harris, W. S. and von Schacky, C.: The omega-3 index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev. Med.* 2004; 39: 212–220
- Harris, WW. S. et al.: Red blood cell polyunsaturated fatty acids and mortality in the Women’s Initiative Memory Study. *J. Clin. Lipidol.* 2017; 11: 250–259
- Harris W. S. et al.: Erythrocyte long-chain omega-3 fatty acid levels are inversely associated with mortality and with incident cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. *J. Clin. Lipidol.* 2018; 12: 718–727
- Kleber, M. E. et al.: Omega-3- fatty acids and mortality in patients referred for coronary angiography. The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis* 2016; 252: 175–181
- Laidlaw, M. et al.: A randomized clinical trial to determine the efficacy of manufacturer’s recommended doses of omega-3- fatty acids from different sources in facilitating cardiovascular disease risk reduction. *Lipids in Health and Disease* 2014; 13: 99
- Lemaitre, R. N. et al.: n-3 polyunsaturated fatty acids, fatal ischemic heart disease, and nonfatal myocardial infarction in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 77: 319–325
- Marchioli, R. et al.: Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell’Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105: 1897–1903
- Rauch, B. et al.: OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effects of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010; 122: 2152–2159
- Siscovick, D. S. et al.: Omega-3 polyunsaturated fatty acid (fish oil) supplementation and the prevention of clinical cardiovascular disease: A science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135: e867–e884
- von Schacky, C.: Omega-3 Index in 2018/19. *Proc. Nutr. Soc.* 2020; 11: 1–7
- Yokoyama, M. et al.: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): A randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090–1098

Homocystein

Stoffwechsel

Homocystein ist eine nicht-proteinogene, schwefelhaltige Aminosäure, die als Intermediärprodukt im Methioninstoffwechsel entsteht. Da Homocystein stark zytotoxisch ist, wird seine Konzentration physiologischer Weise über mehrere Stoffwechselwege niedrig gehalten:

- Die Remethylierung zu Methionin. Dabei nimmt Homocystein eine Methylgruppe von 5-Methyltetrahydrofolat auf. Für diesen Stoffwechselweg werden Folsäure und Vitamin B12 (Vitamin B 12-abhängiges Enzym Methionin-Synthase) benötigt.
- Die Transsulfurierung zu Cystathionin und weitere Umwandlung in harnfähige Endprodukte. Dieser Stoffwechselweg ist von Vitamin B6 abhängig.

Ursachen der Homocysteinerhöhung

Verschiedene Ursachen führen zu einer Homocystein-erhöhung, die mit erheblichen klinischen Konsequenzen einhergeht:

- **Homozygote Homocystinurie.** Zugrunde liegt ein homozygoter Defekt im Cystathionin- β -Synthase-Gen mit starkem Verlust dieser Enzymaktivität. Die Prävalenz in Europa beträgt zirka 1:100.000 bis 1:200.000. Die Plasma-Homocystein-Konzentrationen bei diesen Patienten liegen meist über 100 $\mu\text{mol/l}$. In der Regel tritt eine sehr frühzeitige Arteriosklerose auf, viele Patienten haben vor dem 30. Lebensjahr einen Herzinfarkt und die Lebenserwartung liegt unter 50 Jahren.
- Die **heterozygote Homocystinurie** hat in der europäischen Bevölkerung eine Prävalenz von 1:100 bis 1:300. Diese Patienten weisen nur moderate Erhöhungen des Homocysteins auf, meist unter 30 $\mu\text{mol/l}$ bei einem Grenzwert von 10 $\mu\text{mol/l}$.

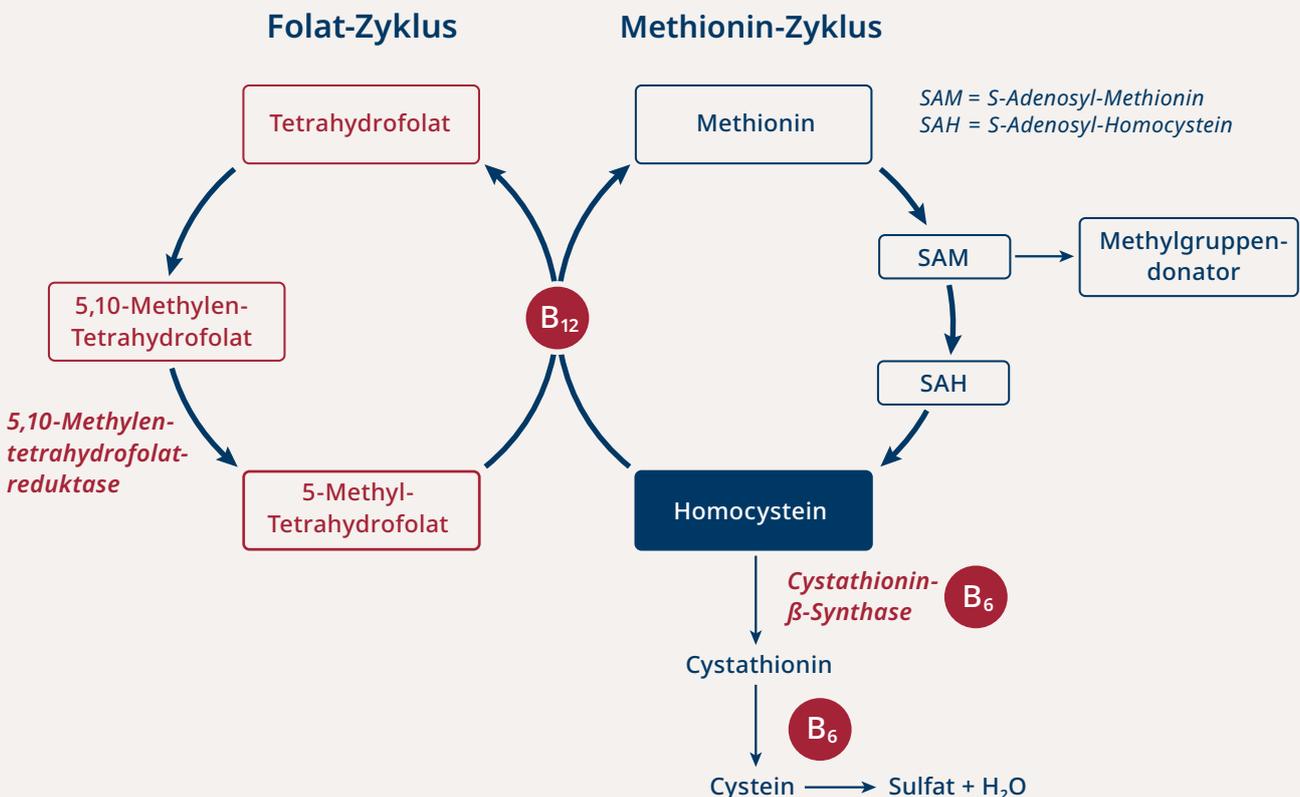


Abbildung 8: Vereinfachter Stoffwechsel des Homocysteins. Die beteiligten Vitamine sind rot gekennzeichnet.

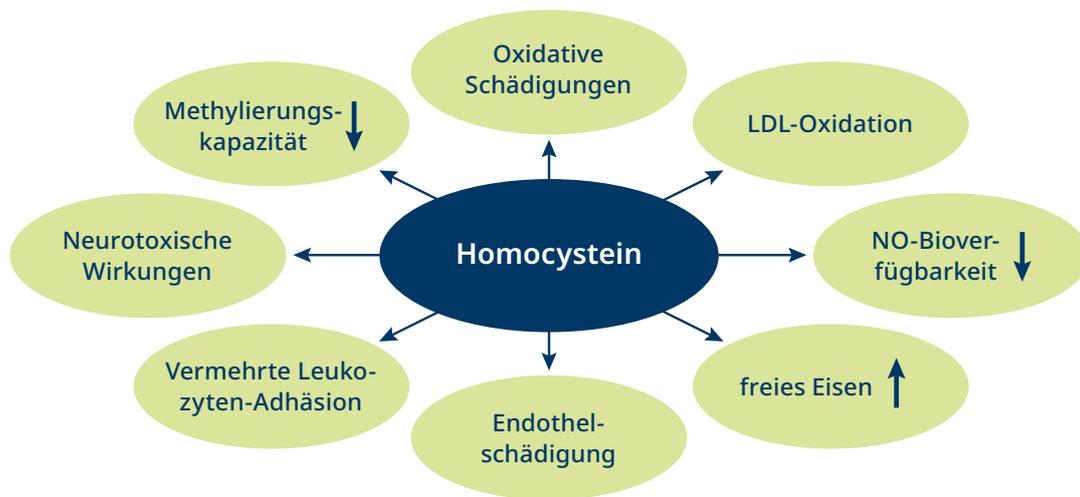


Abbildung 9: Pathogenetische Wirkungen von Homocystein

- **Mutationen im MTHFR-Gen** (Methylentetrahydrofolatreduktase). Durch einen Basentausch (C→T, Wildtyp CC) kommt es zu einer Einschränkung der Remethylierung von Homocystein (Raghubeer and Matsha, 2021). Ca. 15 % der deutschen Bevölkerung sind Träger der homozygoten Variante TT, ca. 40 % der heterozygoten Variante CT.
- **Vitaminmangel.** Eine Vitaminunterversorgung mit den im Homocystein-Stoffwechsel wichtigen Vitaminen B6, B12 und Folsäure ist die häufigste Ursache einer Homocysteinerhöhung.
- **Chronische Nierenerkrankungen.** Diese gehen einher mit einer verminderten Remethylierung von Homocystein zu Methionin.

Pathogenetische Wirkungen von Homocystein

Homocystein hat eine primär prooxidative Wirkung, was seine pathogenen Wirkungen teilweise erklären kann. Es kommt zu einer gesteigerten Bildung von Hydroxyl-Radikalen und anderen reaktiven Sauerstoff-Spezies sowie zu einer erhöhten LDL-Oxidation. Dies kann auch zu neurotoxischen Effekten führen. Die atherogenen Wirkungen umfassen Endothelschädigung, erhöhte Schaumzellbildung, verminderte NO-Bioverfügbarkeit, vermehrte Leukozytenadhäsion und Gerinnungsaktivierung.

Neben seiner Gefäß-schädigenden Wirkung führt hohes Homocystein auch zu einer Beeinträchtigung der Methylierungs-Kapazität, was z. B. für die DNA-Synthese von entscheidender Bedeutung ist.

Grenzwerte für Homocystein

Homocysteinerhöhung ist ein Risikofaktor für mehrere Organsysteme, wobei eine Risikoerhöhung mit zunehmendem Anstieg von Homocystein besteht. Dabei kann eine Risikoerhöhung ab etwa 10 µmol/l festgestellt werden (Stanger et al., 2003). Bei Werten von 10–12 µmol/l besteht Handlungsbedarf (*siehe therapeutische Ansatzpunkte*) bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren, bei Werten über 12 µmol/l besteht genereller Handlungsbedarf (Stanger et al., 2003)

Homocystein und kardiovaskuläre Erkrankungen

a) Epidemiologische Studien

Bereits 2002 wurde in einer Metaanalyse auf der Basis von 92 Einzelstudien (Wald, D.S. et al., 2002) gezeigt, dass eine kausale Beziehung zwischen einer Homocysteinerhöhung und kardiovaskulären Erkrankungen besteht, wobei ein Homocysteinanstieg um 5 µmol/l das Risiko

- für ischämische Herzerkrankungen um 37 %
- das Risiko für Schlaganfall um 62 %
- das Risiko für tiefe Venenthrombosen um 60 %

erhöhte. Aufgrund dieser Analyse sollte eine Homocysteinsenkung um 3 µmol/l mit einer Risikominderung

- von 16 % für ischämische Herzerkrankungen
- von 24 % für Schlaganfall

einhergehen.

In weiteren Studien und Metanalysen wurden signifikante Assoziationen zwischen dem Serum-Homocystein und dem Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen gefunden (Fournier et al. 2015, Wald et al., 2011; Xu et al.; 2017). In der letztgenannten Studie an Hypertonie-Patienten wurde eine dosis-abhängige Risikoerhöhung durch Homocystein für Herzinfarkt und Gesamtmortalität gefunden, wobei sich eine Abhängigkeit zum MTHFR-Genotyp ergab.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz wurden signifikant höhere Homocystein-Konzentrationen im Vergleich zu Kontrollen gefunden mit den höchsten Werten in den NYHA-Gruppen III und IV (Jin et al., 2021). Erhöhtes Homocystein findet sich auch bei Patienten mit COPD, was zumindest teilweise die erhöhten kardiovaskulären Risiken dieser Patienten erklären kann (Zinellu et al., 2023).

b) Interventionsstudien in der Sekundärprävention

Trotz der klaren Zusammenhänge zwischen erhöhten Homocystein-Konzentrationen und kardiovaskulären Erkrankungen bleiben die Ergebnisse von Interventionsstudien insgesamt unbefriedigend. Zu nennen sind beispielhaft drei Studien:

- In der NORVIT Studie wurden Patienten mit frischem Herzinfarkt über drei Jahre mit verschiedenen Kombinationen von B-Vitaminen behandelt (Bonaa et al., 2006). Endpunkt waren schwere kardiovaskuläre Ereignisse.
- In der Hope-2 Studie wurden Patienten mit vaskulären Erkrankungen oder Diabetes mit einer Kombination von B-Vitaminen behandelt. Die Endpunkte waren Herzinfarkt und/oder kardiovaskulärer Tod (Lonn et al., 2006).
- In der SEARCH Studie wurden Patienten mit z. n. Herzinfarkt mit Folsäure und Vitamin B12 behandelt. Endpunkt waren schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Armitage et al., 2010).

Obwohl in allen drei Studien eine deutliche Senkung der Homocystein-Konzentrationen erreicht werden konnte, konnten keine signifikanten Effekte im Hinblick auf die Endpunkte festgestellt werden. Auch eine Meta-Analyse (Cochrane) ergab keine signifikanten Ergebnisse einer Homocystein-senkenden Therapie auf Endpunkte wie Herzinfarkt (Marti-Carvajal et al., 2017).

Studien in Bereich der Sekundärprävention unterliegen einer erheblichen Problematik, da eine umfangreiche Basisedikation durchgeführt wurde, der diagnostische Power häufig nicht ausreichend ist, und, vor allem, dass Patienten mit hohen, normalen und eher niedrigen Homocystein-Konzentrationen in die einzelnen Studienarme eingeschlossen wurden. Eine Homocystein-Erhöhung war in der Regel kein Eingangskriterium.

Zum Design der NORVIT-Studie: Eingeschlossen wurden insgesamt 3.749 Männer und Frauen innerhalb von sieben Tagen nach einem akuten Herzinfarkt. Diese wurden in vier Gruppen eingeteilt, die, **vollkommen unabhängig von den Homocystein-Konzentrationen**, verschiedene Kombinationen von B-Vitamin oder Placebo erhielten.

Endpunkte der vierzig Monate dauernden Studie war Reinfarkt, Schlaganfall oder plötzlicher Herztod infolge einer koronaren Herzerkrankung. Die Auswertung ergab keine positiven Effekte der B-Vitamingabe auf die primären Endpunkte trotz einer Homocysteinsenkung um bis zu 27 %.

In einer im Jahr 2009 publizierten Studie (Mager, A. et al., 2009) wurde ein anderer Studienansatz gewählt. Aufgenommen in die Studie wurden Patienten mit bestehender koronarer Herzerkrankung. Die Auswertung der Studie berücksichtigte die Homocystein-Konzentrationen zu Studienbeginn, wobei Homocystein-Konzentrationen > 15 µmol/l als erhöht definiert wurden. 140 der insgesamt 492 Patienten erhielten eine B-Vitamingabe mit 15 bis 35 mg Folsäure pro Woche und 1 bis 3 mg Vitamin B12 pro Woche. Bei den Patienten mit Homocysteinerhöhung unter Gabe der B-Vitamine betrug die Mortalitätsrate 4 %, während die nicht mit B-Vitaminen behandelten Patienten mit Homocysteinerhöhung eine Mortalitätsrate von 32 % aufwiesen ($p < 0,001$, Risikoerhöhung um den Faktor 4). Die Patienten mit Homocystein-Konzentrationen unter 15 µmol/l wiesen hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen behandelter und unbehandelter Gruppe auf. Diese Studie zeigt, dass nur Patienten mit erhöhten Homocystein-Konzentrationen von einer Medikation mit B-Vitaminen im Sinne einer signifikanten Verminderung des Mortalitätsrisikos bei bestehender koronarer Herzerkrankung profitieren.

Homocystein und Schlaganfall

Nach der 1998 in den USA und Kanada eingeführten landesweiten Folsäurefortifikation von Getreideprodukten konnte das Schlaganfallrisiko um ca. 10 % gesenkt werden (Yang et al., 2006), was mit einer Senkung der Homocystein-Konzentrationen einherging. Nach einer Meta-Analyse (Wang et al., 2007) konnte im Rahmen einer Sekundärprävention das Schlaganfall-Risiko um 18 % gesenkt werden, wurde die Substitution länger als drei Jahre durchgeführt, ergab sich eine Risikoreduktion um 29 %.

Zahlreiche weitere Studien wurden positive Wirkungen einer Supplementierung mit Folsäure bzw. B-Vitaminen auf das Schlaganfall-Risiko nachgewiesen (Dong et al., 2015; Spence, 2016), wobei Abhängigkeiten vom MTHFR-Genotyp zu berücksichtigen sind (Holmes et al., 2011). Eine positive, jedoch nicht-lineare Assoziation ergab sich in der NHANES-Studie zwischen den Plasma-Homocystein-Konzentrationen und der Schlaganfall-Häufigkeit (Zhang et al.; 2023) und auch eine Meta-Analyse auf der Basis von über 3.000 Teilnehmern zeigt signifikant höhere Homocystein-Konzentrationen bei Schlaganfall-Patienten im Vergleich zu Kontrollen (Zhang et al., 2020).

Bei Patienten mit Schlaganfall-Rezidiven konnten Zusammenhänge von erhöhtem Lp (a) und Homocystein gezeigt werden, was mit einer gegenseitigen Risiko-Verstärkung einhergehen kann (Feng et al., 2023).

Homocystein und Vorhofflimmern

In der ARIC und in der MESA-Studie wurden Zusammenhänge zwischen Vorhofflimmern und erhöhtem Homocystein gefunden, nicht jedoch für den C677T-MTHFR-Polymorphismus (Kubota et al., 2019).

Hinweise zur Präanalytik

Homocystein kommt in den Blutzellen in deutlich höherer Konzentration als im Serum vor und wird auch nach Blutentnahme aktiv aus den Zellen heraus transportiert und erscheint dann erhöht im Plasma. Es ist daher erforderlich, innerhalb von 30 min. nach Blutentnahme die Probe zu zentrifugieren und das Plasma/Serum abzutrennen. Dann besteht eine Stabilität von mehreren Tagen.

Therapeutische Ansatzpunkte

Die Vitamine B6, B12 und Folsäure spielen eine zentrale Rolle im Stoffwechsel des Homocysteins, wobei therapeutisch Folsäure im Vordergrund steht. Nach Dosisfindungsstudien wird eine maximale Homocysteinsenkung durch 800 µg Folsäure/die erreicht, wobei bereits bei 400 µg/die 90 % des maximalen Effekts erreicht werden. Zusätzliche Gabe von Vitamin B12 (400 µg/die) führte zu einer weiteren Absenkung um 7 %, zusätzliche Gabe von Vitamin B6 hatte keine weiteren Effekte (Homocystein Lowering Trialists' Collaboration, 2005). Andere Studien ergeben vergleichbare Ergebnisse (Tighe et al., 2011).

Die D.A.CH.-Liga Homocystein (Stanger et al., 2003) empfiehlt folgende tägliche Dosierungen:
Folsäure: 200–800 µg, Vitamin B12: 3–100 µg, Vitamin B6: 2–6 mg

Sollte nach 4–6 Wochen keine Absenkung des Homocysteins unter 10 µmol/l werden, kann eine Dosiserhöhung wie folgt empfohlen werden:
Folsäure: 1–5 mg, Vitamin B12: 100–600 µg, Vitamin B6: 6–25 mg

Diese Dosierungsempfehlungen gelten nicht für Patienten mit manifesten Nierenerkrankungen.

Auch wenn die AHA/ASA Leitlinien von 2021 zur Schlaganfall-Prävention keine Empfehlungen zur Homocystein-Senkung enthalten, empfehlen Brown et al. (2023) eine Überarbeitung der Empfehlungen mit Aufnahme einer Homocystein-Senkung durch Gabe von Folsäure und Vitamin B12 in Form der **bioaktiven Verbindungen L-Methyl-Folat und Methyl-Cobalamin**. Smith and Refsum (2021) empfehlen bei Homocystein-Konzentrationen über 11 µmol/l eine therapeutische Intervention im Sinne einer Krankheitsprävention.

Unter den Lebensstilfaktoren ist Rauchen zu vermeiden. Raucher weisen signifikant höhere Homocystein-Konzentrationen als Nichtraucher auf (O'Callaghan et al., 2002) und es konnte bei Rauchern in weiten Bereichen eine fast lineare Erhöhung des kardiovaskulären Risikos mit steigenden Homocystein-Konzentrationen nachgewiesen werden.



Homocysteinerhöhung ist ein Risikofaktor für kardiovaskuläre atherosklerotische Erkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall. Erhöhte Konzentrationen können durch Gabe der B-Vitamine Folsäure, Vitamin B6 und B12 abgesenkt werden.

LITERATUR:

- Armitage, J. M. et al.: Effects of homocysteine lowering with folic acid plus vitamin B12 vs. placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: A randomized trial. *JAMA* 2010; 303: 2486–2494
- Boona K. H. et al.: Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1578–1588
- Brown, C. et al.: Homocystein reduction for stroke prevention: Regarding the recent AHA/ASA 2021 prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Pharmacogenomics Pers. Med.* 2023; 16: 895–900
- Dong, H. et al.: Efficacy of supplementation with B-vitamins for stroke prevention: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLOS One* 2015; 10: e0137533
- Feng, Z. et al.; Elevated homocysteine intensify the effect of lipoprotein (a) on stroke recurrence. *J. Am. Heart Assoc.* 2023; 12: e026707. doi: 10.1161/JAHA.122026707
- Fournier, P. et al.: Homocysteine in chronic heart failure. *Clin. Lab.* 2015; 61: 1137–1145
- Holmes, M. V. et al.: Effect modification by population dietary folate on the association between MTHFR genotype, homocysteine, and stroke risk: a meta-analysis of genetic studies and randomized trials. *Lancet* 2011; 378: 584–594
- Homocystein Lowering Trialists' Collaboration: Dose dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of randomized trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82: 806–812
- Jin, N. et al.: Elevated homocysteine levels in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2021; 100: e26875
- Lonn, E. et al.: Homocysteine lowering with folic acid and B-vitamins in vascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1567–1577
- Kubota, Y. et al.: Homocysteine and incident atrial fibrillation: the atherosclerosis risk in communities study and the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Heart Lung Circ.* 2019; 28: 615–622
- Mager A. et al.: Impact of homocysteine-lowering vitamin therapy on long-term outcome of patients with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2009; 104: 745–749
- Marti-Carvajal et al.: Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 8: CD006612
- O'Callaghan, P. et al.: Smoking and plasma homocysteine. *Eur. Heart J.* 2002; 23: 1580–1586
- Raghubeer, S. and Matsha, T. E.: Methylentetrahydrofolate (MTHFR), the one-carbon cycle, and cardiovascular risks. *Nutrients* 2021; 13: 4562. doi 10.3390/nu13124562
- Smith, A. D. and Refsum, H.: Homocysteine – from disease bio-marker to disease prevention. *J. Intern. Med.* 2021; 290: 826–854
- Spence, J. D.: Homocysteine lowering for stroke prevention: Unravelling the complexity of evidence. *Int. J. Stroke* 2016; 11: 744–747
- Stanger, O. et al.: Konsensuspapier der D.A.CH.-Liga Homocystein über den rationellen klinischen Umgang mit Homocystein, Folsäure und B-Vitaminen bei kardiovaskulären und thrombotischen Erkrankungen – Richtlinien und Empfehlungen. *J. Kardiol.* 2003; 10: 190–199
- Tighe, P. et al.: A dose-finding trial of the effect of long-term folic acid intervention: implications for food fortification policy. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 93: 11–18
- Wald, D. S. et al.: Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from meta-analysis. *BMJ* 2002; 325: 1202
- Wald, D. S. et al.: Reconciling the evidence on serum homocysteine and ischemic heart disease: a meta-analysis. *PLOS One* 2011; 6: e16473
- Wang, X. et al.: Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 1876–1882
- Xu, B. et al.: Homocysteine and all-cause mortality in hypertensive adults without pre-existing cardiovascular conditions: Effect modification by MTHFR C677T polymorphism. *Medicine* 2017; 96: e5862
- Yang, Q. et al.: Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation* 2006; 113: 1335–1343
- Zhang, P. et al.: Association between homocysteine and B-vitamins and stroke: a cross-sectional study. *Front. Neurol.* 2023; 14:1184141. doi.103389/fneur.2023.1184141
- Zhang, T. et al.: The association between homocysteine and ischemic stroke subtype in Chinese: a meta-analysis. *Medicine* 2020; 99:e19467
- Zinellu, A. et al.: A systematic review and meta-analysis of homocysteine concentrations in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Exp. Med.* 2023; 23: 751–758

Asymmetrisches Dimethylarginin – ADMA

ADMA und vasculäres Endothel

Stickstoffmonoxid (NO) wird enzymatisch aus L-Arginin unter dem Einfluss von NO-Synthasen (NOS) gebildet. Asymmetrisches Dimethylarginin – ADMA – ist ein Metabolit der Aminosäure Arginin und entsteht als Nebenprodukt des Eiweiß-Stoffwechsels. ADMA hemmt die Wirkung der NO-Synthase, sodass die Bildung von NO aus Arginin beeinträchtigt wird. Es sind mindestens vier Isoformen von NOS bekannt. iNOS wird in den Makrophagen gebildet, nNOS im Gehirn (Neurotransmitter), mtNOS in Mitochondrien und eNOS in den vasculären Endothelzellen. Das dort entstehende NO ist einer der wichtigsten vasoaktiven Mediatoren.

Dem Gefäßendothel kommt eine zentrale Rolle bei der Aufrechterhaltung eines physiologischen Gefäßdrucks und der Gefäßstruktur zu. Das von den Endothelzellen sezernierte NO ist an zahlreichen regulatorischen Vorgängen im Bereich des kardiovaskulären Systems beteiligt, wobei eine ausgeprägte Vasodilatation hervorzuheben ist. Neben den gefäßerweiternden Eigenschaften mit Blutdruckabsenkung wirkt NO als Thrombozytenaggregationshemmer, hemmt die Adhäsion von Monozyten und Leukozyten am Gefäßendothel, die Proliferation von glatten Muskelzelle, vermindert die Oxidation von LDL-Cholesterin und inhibiert die Bildung von Superoxidradikalen.

Bei Vorliegen einer verminderten NO-Aktivität oder NO-Verfügbarkeit spricht man von einer Endotheldysfunktion.

ADMA-Stoffwechsel – Zusammenhänge mit Homocystein

Im Rahmen des Proteinabbaus entstehen neben Arginin auch methylierte Derivate, wie z. B. ADMA (aber z. B. auch symmetrisches Dimethylarginin – SDMA). ADMA hemmt die Aktivität der NO-Synthasen und ist damit ein Gegenspieler zum L-Arginin. Das Konzentrationsverhältnis von ADMA zu L-Arginin bestimmt die Aktivität der NO-Synthasen und beeinflusst damit die vasculären Funktionen. Der Abbau von ADMA erfolgt über das Enzym N,N-Dimethyl-Dimethylaminohydrolase (DDAH). Niedrige Aktivität von DDAH führt zu einem Anstieg von ADMA (Stühlinger et al., 2005).

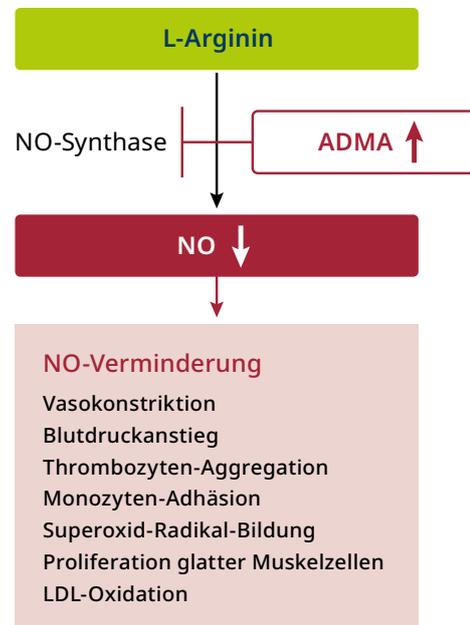


Abbildung 10: Unter der Einwirkung von NO-Synthasen entsteht NO aus Arginin, erhöhte Konzentrationen von ADMA vermindern die NO-Bildung. NO-Vermindering beeinflusst dann die vasculäre Funktionen negativ

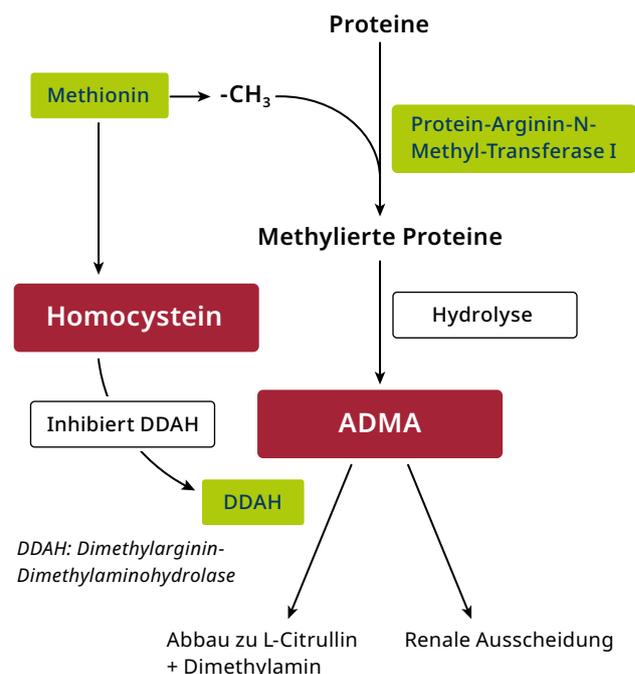


Abbildung 11: Bildung von ADMA und Interaktionen mit Homocystein, modifiziert nach Stühlinger et al., 2005

Damit ergeben sich Zusammenhänge mit dem Homocystein-Stoffwechsel, da Homocystein das Enzym DDAH inhibiert. Hohe Homocystein-Konzentrationen können daher eine Akkumulation von ADMA bewirken. Gleichzeitig ist Methionin als metabolischer Vorläufer von Homocystein ein wichtiger Methylgruppen-Donator und begünstigt die Bildung methylierter Proteine und Aminosäure-Derivate wie ADMA. ADMA kann renal eliminiert werden und eine eingeschränkte Nierenfunktion geht meist mit erhöhten Konzentrationen von ADMA einher.

Wirkungen von ADMA

Erhöhte ADMA Konzentrationen führen zu denselben Wirkungen, die sich auch bei einer verminderten NO-Produktion ergeben:

- Vasokonstriktion, Blutdruckanstieg
- Abnahme der kardialen Auswurfleistung
- Absenkung des renalen Blutflusses und der glomerulären Filtrationsrate
- Endothel-Aktivierung mit verstärkter Expression von Adhäsionsmolekülen, NF-kappa-B-Aktivierung, Produktion von ROS (reactive oxygen species) und nachfolgender Endothel-Dysfunktion

Atherosklerose

Die oben aufgeführten Mechanismen sind eng involviert in Initiation und Progression der Atherosklerose (Dowsett et al., 2020) und führen zur Plaque-Bildung. Studien zeigen enge Korrelationen zwischen ADMA und der Intima-media-Dicke der Carotis (z. B. Furuki et al., 2007).

ADMA und koronare Herzerkrankungen

Es bestehen Zusammenhänge zwischen erhöhten Konzentrationen von ADMA und der Inzidenz von koronaren Herzerkrankungen. Patienten in der höchsten Terzile der ADMA-Konzentrationen wiesen in einer Studie ein um den Faktor 2.6 höheres Risiko für koronare Herzerkrankungen im Vergleich zu den Patienten in der niedrigsten Terzile auf (Schulze et al., 2006). Die Höhe der ADMA-Konzentrationen ist auch mit der Prognose korreliert. In einer 5-jährigen Beobachtungsstudie an Patienten mit Koronarerkrankungen (mindestens

eine Stenose nach Koronarangiographie) hatten die Patienten im höchsten Terzil der ADMA-Konzentrationen ein um 2.5 höheres Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse verglichen mit dem niedrigsten Terzil (Schnabel et al., 2005).

Meta-Analysen (Xuan et al.; 2016, Willeit et al., 2015) bestätigen, dass hohe ADMA-Konzentrationen mit einem erhöhten Risiko für koronare Herzerkrankungen und schlechter Prognose einhergehen. Pan et al. (2020) fanden auf der Basis von 10 ausgewerteten Studien, dass hohe ADMA-Werte (höchste gegen niedrigste Quintil) mit einer Risikoerhöhung für die Gesamtmortalität um den Faktor 2.38 einhergingen.

Nach Daten der EPIC-Studie (Wirth et al., 2017) geht eine Verdopplung der ADMA-Konzentrationen mit einem um 60 % höheren Risiko für eine chronische Herzinsuffizienz einher und bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz steigt die 3-Monats Mortalität bei hohen ADMA-Konzentrationen um den Faktor 2 an (Potocnjak et al., 2018). Nach den Ergebnissen der LURIC Studie ist erhöhtes ADMA prädiktiv für die Gesamt- und die kardiovaskuläre Mortalität (Zelzer et al., 2017).

Schlaganfall

Schlaganfall-Patienten haben signifikant höhere ADMA-Konzentrationen als Kontrollen (Nishiyama et al., 2010), wobei Korrelationen zu erhöhten Homocystein-Konzentrationen bestehen (Petrova et al., 2015). Sowohl erhöhtes ADMA als auch erhöhtes Homocystein können wichtige Prädiktoren für das Schlaganfall-Risiko sein (Leong et al., 2008, Yoo and Lee, 2001).

Andere Erkrankungen

Erhöhtes ADMA ist auch assoziiert mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Hypertonie, Diabetes Typ 2, Fettstoffwechselstörungen, Übergewicht und erektiler Dysfunktion. Eine eingeschränkte Nierenfunktion geht praktisch durchgängig mit erhöhtem ADMA einher.

Bei Übergewichtigen wurden erhöhte ADMA-Konzentration im Vergleich zu Normalgewichtigen nachgewiesen (0.71 vs. 0.58 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0.05$), wobei gleichzeitig eine enge Korrelation zu erhöhten Neopterin-Konzentrationen bestand (Avci et al., 2020).

Therapeutische Ansatzpunkte

Eine ganze Reihe von Medikamenten führt zu einer verstärkten Freisetzung von NO wie z. B. Amylnitrit oder Nitroglycerin. Derselbe Mechanismus liegt der Gabe von L-Arginin zu Grunde, was z. B. zu einer verbesserten endothelialen Funktion (Bai et al., 2009) und einer Absenkung des Blutdrucks (Dong et al., 2011) führt. Dies gilt insbesondere für L-Arginin in Retardform, um eine konstante Erhöhung der Arginin-Spiegel zu erreichen, da L-Arginin in nicht-retadierter Form nur eine Halbwertszeit von ca. 1 Stunde aufweist. Auch eine kombinierte Gabe von L-Arginin mit L-Citrullin (Khalaf et al., 2019, Rashid et al., 2020) kann Vorteile aufweisen, da die nicht-proteinogene Aminosäure L-Citrullin im Harnstoffzyklus zu L-Arginin weiter metabolisiert werden kann. Mit einer Kombination von L-Arginin und Vitamin C konnte bei Patienten mit COVID-19 ein signifikanter Anstieg des L-Arginin/ADMA-Quotienten erreicht werden (Calvani et al., 2023).



Erhöhte ADMA-Konzentrationen führen zu einer Inhibierung der endogenen NO-Synthese, sind ein Biomarker für die endotheliale Dysfunktion und ein Prädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall.

LITERATUR:

- Avcı, E. et al.: Crucial markers showing the risk of coronary artery disease in obesity: ADMA and neopterin. *J. Med. Biochem.* 2020; 39: 452–459
- Bai, Y. et al.: Increase in fasting vascular endothelial function after short term oral L-arginine is effective, when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 89: 77–84
- Calvani, R. et al.: Effects of L-arginine plus vitamin C supplementation on L-arginine metabolism in adults with long COVID: secondary analysis of a randomized trial: *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24: 5078 doi: 10.3390/ijms24065078
- Dong, J. Y. et al.: Effect of oral L-arginine supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am. Heart J.* 2011; 162: 959–965
- Dowsett, L. et al: ADMA: A key player in the relationship between vascular dysfunction and inflammation in atherosclerosis. *J. Clin. Med.* 2020; 9. 3026 doi. 10.3390/jcm9093026
- Furuki, K. et al.: Plasma levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) are related to intima-media thickness of carotid artery: an epidemiological study. *Atherosclerosis* 2007; 191: 206–210
- Khalaf, D. et al.: The effects of oral L-arginine and L-citrulline supplementation on blood pressure. *Nutrients* 2019; 11: 1679 doi: 10.3390/nu11071679
- Leong, T. et al.: Asymmetric dimethylarginine independently predicts fatal and nonfatal myocardial infarction and stroke in women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28: 961–967
- Nishiyama, Y. et al.: Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a possible risk marker for ischemic stroke. *J. Neurol. Sci.* 2010; 290, 12–15
- Pan, W. et al.: Prognostic value of asymmetric dimethylarginine in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Biomed. Res. Int.* 2022:6960107 doi: 10.1155/2020/6960107
- Petrova, J. J. et al.: ADMA -a possible marker for early therapeutic outcome in acute stroke. *Clin. Lab.* 2015; 61: 1653–1658
- Potocnjak, I. et al.: Serum concentrations of asymmetric and symmetric dimethylarginine are associated with mortality in acute heart failure patients. *Int. J. Cardiol.* 2018; 261: 109–113
- Rashid, J. et al.: Therapeutic potential of citrulline as an arginine supplement: a clinical pharmacology review. *Pediatr. Drugs* 2020; 22: 279–293
- Schnabel, R. et al.: Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease. *Circ. Res.* 2005; 97: 1–7
- Schulze, F. et al: Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the influence of ADMA concentration (CARDIAC) study. *Am. Heart J.* 2006; 152: e1–8
- Stühlinger M. C. et al.: Asymmetric dimethyl-L-arginine (ADMA): a possible link between homocysteine and endothelial dysfunction. *Current Drug Metab.* 2005; 6: 3–14
- Willeit, P. et al.: Asymmetric dimethylarginine and cardiovascular risks: systematic review and meta-analysis of 22 prospective studies. *J. Am. Heart Assoc.* 2015, 4: e001833
- Wirth, J. et al.: Higher serum asymmetric dimethylarginine is related to higher risk of heart failure in the EPIC-Potsdam study. *Amino Acids* 2017; 1: 173–182
- Xuan, C. et al.: Levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, and risk of coronary artery disease: a meta-analysis based on 4713 participants. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2016; 5: 502–510
- Yoo, J. H. and Lee, S. C.: Elevated levels of plasma homocysteine and asymmetric dimethylarginine in elderly patients with stroke. *Atherosclerosis* 2001; 158: 425–430
- Zelzer, S. et al.: Myeloperoxidase, asymmetric dimethyl-arginine and the renin-angiotensin-aldosterone-system in cardiovascular risk patients: cross-sectional findings from the Ludwigshafen risk and cardiovascular health (LURIC) study. *Clin. Biochem.* 2017; 50: 739–745

hsCRP

CRP und systemische Entzündung (high grade inflammation)

CRP gehört zu den Akute-Phase-Proteinen und ist ein wichtiger Laborparameter für die Erkennung und Therapiekontrolle von akuten, insbesondere bakteriellen Infekten. Bakterielle Endotoxine sind die wichtigsten Auslöser der Akute-Phase-Reaktion. Proinflammatorische Zytokine, wie z. B. IL-6 stimulieren die Leberzellen, vermehrt Akut-Phasen-Proteine, wie CRP zu bilden. Bereits wenige Stunden nach Beginn der Infektion kommt es zu einem raschen Anstieg des CRP auf das 10- bis 100-fache der Referenzbereiche, wobei Werte bis zu 100 mg/l und höher gemessen werden können. Die Höhe des CRP-Wertes korreliert mit der Entzündungsaktivität. Stadien-abhängig erhöhte CRP-Werte treten auch bei Autoimmunerkrankungen, wie z. B. bei rheumatoider Arthritis oder M. Crohn sowie bei nekrotischen Gewebeschädigungen auf.

CRP und low-grade-inflammation

Davon abzugrenzen sind moderate Erhöhungen der CRP-Werte, die einen wichtigen Risikoindikator für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen darstellen und häufig im Zusammenhang mit Adipositas, metabolischem Syndrom und Typ-2-Diabetes nachzuweisen sind. Entzündungsprozesse spielen eine wichtige Rolle bei Entstehung und Verlauf der Atherosklerose. CRP kann in der Gefäßwand die Expression von Adhäsionsmolekülen induzieren und Komplementfaktoren aktivieren. Pathologische Lipidablagerungen können eine inflammatorische Immunantwort bewirken. Dabei spielt oxidativ verändertes LDL-Cholesterin (*oxLDL* – siehe entsprechendes Kapitel) eine zentrale Rolle. Es geht mit der Bildung von Schaumzellen einher und begünstigt die Entstehung atherosklerotischer Plaques. CRP erhöht den Effekt von oxLDL durch Hochregulation von LOX-1 (Lectin-like oxidized LDL receptor 1).

Diagnostisch werden zur Erfassung der dabei nachzuweisenden CRP-Konzentrationen im Bereich von 0,1–5 mg/l hoch sensitive Tests benötigt, die als hsCRP bezeichnet werden.

Klinische Bedeutung

Bereits um die Jahrtausendwende durchgeführte Studien (Ridker et al., 1997, 2000, 2001) zeigen, dass erhöhte CRP-Konzentrationen mit einem 2-fach erhöhten Risiko für Schlaganfall, einem 3-fach erhöhten Risiko für Herzinfarkt und einem 4-fach erhöhten Risiko für periphere Verschlusskrankheiten assoziiert sind (Vergleich höchstes vs. niedrigstes Quintil). Dabei gelten folgende Grenzwerte für hsCRP (Pearson et al., 2003).

hsCRP (mg/l)	Risiko
< 1,0	Niedriges Risiko
1,0–3,0	Moderates Risiko
> 3,0	Hohes Risiko

Tabelle 5: Risikoeinstufung für hsCRP-Werte
(nach Pearson et al., 2003)

Es besteht eine unabhängige Korrelation zwischen CRP und künftigen koronaren Ereignissen und CRP ist ein unabhängiger Risikoindikator der koronaren Herzerkrankung. Die low grade inflammation ist nicht nur mit kardiovaskulären Ereignissen, sondern auch einer endothelialen Dysfunktion korreliert (Verma et al., 2005).

Eine von Studien und Meta-Analysen bestätigt hsCRP als wichtigen Biomarker für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen und seine Bedeutung für die Risikoprävention (z. B. Kaptoge et al., 2010, Kaura et al., 2022, Romero-Cabrera et al., 2022).

Von besonderer Bedeutung sind gleichzeitige Erhöhungen mehrerer Risikofaktoren. In der Women's Health Study war eine gleichzeitige Erhöhung von LDL-C und hsCRP mit dem höchsten Risiko für akute kardiovaskuläre Ereignisse in einer 8-jährigen Beobachtungszeit assoziiert (Ridker et al., 2002). Auch eine gleichzeitige Erhöhung hsCRP (> 2 mg/l) und Lp (a) (> 50 mg/dl) geht mit einem stark erhöhten Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen und erhöhter Gesamt-Mortalität einher (Zhang et al., 2021a). Inflammatorische Veränderungen können das kardiovaskuläre Risiko zusätzlich zu den Veränderungen im Lipidstoffwechsel erhöhen, woraus sich auch therapeutisch eine sog. „dual target“-Strategie ableiten lässt (Wong et al., 2022).

Therapeutische Ansatzpunkte

Statine senken nicht nur LDL-C, sondern auch hsCRP, was in einer Meta-Analyse für zahlreiche Statine gezeigt wurde (Zhang et al., 2022). Dabei konnten nicht nur Senkungen von hsCRP um bis zu 40% nachgewiesen werden, sondern auch eine Verbesserung klinischer Endpunkte. Die CRP-senkende und antiinflammatorische Wirkung ist dabei ein Lipid-unabhängiger Effekt. Patienten mit niedrigem CRP unter Statintherapie haben eine bessere Prognose als solche mit höherem CRP und dies unabhängig von der Höhe von LDL-C. Unter Statin-Therapie sollte daher das CRP mitgemessen werden (Ridker et., 2005).

In einer Meta-Analyse konnte gezeigt werden, dass Chrom-Supplementierung in einer Dosis von 200–1000 µg/die, z. B. in Form von Chrompicolinat zu einer Absenkung von hsCRP führt (Zhang et al., 2021b).



hsCRP kann eine „low-grade-inflammation“ im arteriellen Endothel anzeigen, ist ein wichtiger, Lipid-unabhängiger Risikoindikator für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen und sollte in die Risikoprävention integriert werden.

LITERATUR:

Kaura, A. et al.: Mortality risk prediction of high-sensitivity C-reactive protein in suspected acute coronary syndrome: a cohort Study. PLOS Med. 2022; 19: e1003911, doi: 10.1371/journal.pmed.1003911

Kaptoge, S. et al.: Emerging risk factors collaboration: C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis: Lancet 2010; 375: 132–140

Pearson, T. A. et al.: Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for health care professionals from the Center of Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation 2003; 107, 499–511

Ridker, P. M. et al.: Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N. Eng. J. Med. 1997; 336: 973–979

Ridker, P. M. et al.: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in woman. N. Eng. J. Med. 2000; 342: 836–843

Ridker, P. M. et al.: High-sensitivity C-reactive Protein. Circulation 2001; 103, 1813–1818

Ridker, P. M. et al.: Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol in the prediction of first cardiovascular events. N. Engl. J. Med. 2002; 347: 1557–1565

Ridker, P. M. et al.: C-reactive protein levels and outcome after statin therapy. N. Eng. J. Med. 2005; 352: 20–28

Romero-Cabrera, J. L. et al.: A systematic review and meta-analysis of advances biomarkers for predicting incident cardiovascular disease among asymptomatic middle-aged adults. Int. J. Mol. Sci. 2022; doi: 10.3390/ijms232113540

Verma, S. et al.: C-reactive protein comes of age. Nature Clinical Practice 2005; 2: 29–36

Wong, N. D. et al.: Atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment: An American Society for Preventive Cardiology clinical practice statement. Am J. Prev. Cardiol. 2022; doi: 10.1016/j.ajpc/2022.100335

Zhang, W. et al.: High-sensitivity C-reactive protein modifies the cardiovascular risk of lipoprotein (a): Multi-Ethnic study of atherosclerosis. J. Am. Coll. Cardiol. 2021a; 78: 1083–1094

Zhang, X. et al.: Effect of chromium supplementation on hs-CRP, TNF-α and IL-6 as risk factor for cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized-controlled trials. Complement Ther. Clin. Pract. 2021b; doi 10.1016/j.ctcp.2020.101291

Zhang, J. et al.: The effect of various types and doses of statins on C-reactive protein levels in patients with dyslipidemia or coronary heart disease: a systemic review and network meta-analysis. Front. Cardiovasc. Med. 2022, doi: 10.3389/fcvm.2022.936817

Lipoprotein-assoziierte Phospholipase A2 (Lp-PLA2)

Das Enzym Lp-PLA2, auch Platelet activating factor acetylhydrolase (PAF-AH) genannt, wird u. a. in atherosklerotischen Plaques von fettbeladenen Makrophagen (Schaumzellen) gebildet. Nach Abgabe in das Blut zirkuliert es an Lipoproteine gebunden, ca. 70–80 % finden sich in den LDL und 20–30 % in den HDL. Innerhalb der LDL reichert sich das Enzym vorwiegend in den kleinen, dichten LDL an (*siehe Kapitel LDL-Subfraktionen*).

In der Gefäßwand spaltet Lp-PLA2 Phospholipide, wobei Phosphatidylcholin entsteht, und es oxidiert Fettsäuren (Rosenson et al., 2012). Infolge der pro-oxidativen Situation kommt es zur verstärkten Expression pro-atherogener Adhäsionsmoleküle auf dem Endothel, was zu entzündlichen Gefäßveränderungen beiträgt.

Pathogenetische Bedeutung von Lp-PLA2

Die Serum-Konzentration von Lp-PLA2 steigt parallel zu den im arteriellen Endothel ablaufenden Entzündungsprozessen an. Im Gegensatz zu Parametern wie CRP (*siehe dieses Kapitel*) oder anderen Markern wie z. B. TNF α , wird Lp-PLA2 nicht von systemischen Entzündungen beeinflusst und stellt daher einen gefäßspezifischen Biomarker für endotheliale Entzündungsprozesse dar. Erhöhte Werte lassen auch Rückschlüsse auf die Plaque-Stabilität zu und korrelieren mit instabilen atherosklerotischen Plaques. Bei Patienten mit transitorischen ischämischen Attacken ist hohes Lp-PLA2 mit einer erhöhten Plaque-Vulnerabilität assoziiert, vor allem bei einem Alter von unter 60 Jahren (Qin et al., 2020).

Klinische Bedeutung von Lp-PLA2

Nach den European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention (Perk et al., 2012) kann Lp-PLA2 zur Risikoabschätzung für schwere kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkt und Schlaganfall herangezogen werden und ergänzt damit die bekannten Risikomarker.

Werte von Lp-PLA2 im höchsten Terzil bzw. Quartil im Vergleich zur niedrigsten Gruppe gehen mit einem in etwa um den Faktor 1,5–2 erhöhten Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall einher (Ballantyne et al., 2005; Hotoum et al., 2010; Thompson et al., 2010, Winkler et al., 2007).

Auch in Meta-Analysen wurde bestätigt, dass eine höhere Lp-PLA2-Aktivität ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronaren Herzerkrankungen ist (Li et al., 2017) und mit einem erhöhten Schlaganfall-Risiko in der Allgemeinbevölkerung einhergeht (Tian et al., 2017, Zhang et al., 2022).

Sowohl hohes Lp-PLA2 wie auch hohes hsCRP und vor allem eine Kombination beider Veränderungen gehen mit einem erhöhten Risiko für Carotis-Stenosen einher (Liu et al., 2018).

Lp-PLA2 ist auch ein wertvoller Biomarker, um bei Patienten mit metabolischem Syndrom und Typ 2 Diabetes Individuen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko zu identifizieren (De Stefano et al., 2019).

Medikamentöse Einflüsse

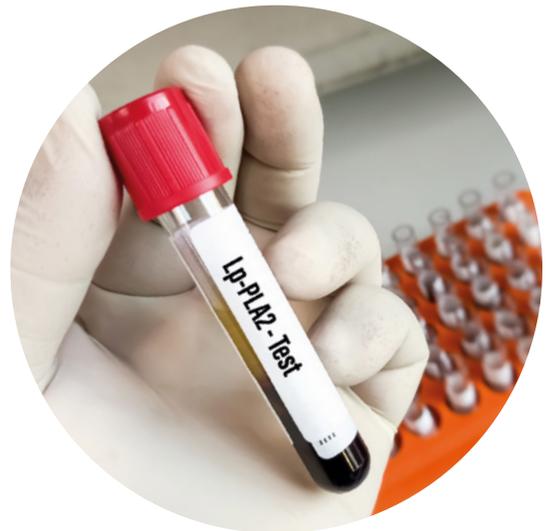
Statine, wie z. B. Atorvastatin (Krebs et al., 2016) und Pravastatin (White et al., 2013) führen zu einer signifikanten Reduktion von Lp-PLA2, wobei in der Studie von White et al. auch eine Reduktion schwerer koronarer Ereignisse über eine Beobachtungszeitraum von einem Jahr nachgewiesen werden konnte. Auch Fibrate, Nikotinsäure und Omega-3-Fettsäuren können Lp-PLA2 absenken. Darapladib, ein selektiver oral einzunehmender Inhibitor von Lp-PLA2 führt zwar zu einer signifikanten Reduktion von Lp-PLA2, die klinischen Ergebnisse sind jedoch widersprüchlich (siehe z. B. Wallentin et al., 2016). In zwei großen Phase-III-Studien konnten die primären Endpunkte nicht erreicht werden (Huang et al., 2020).

Hinweise zur Präanalytik

Die Proben sollten innerhalb von zwei Stunden zentrifugiert und der Überstand in ein separates Röhrchen überführt werden. Die Proben sollten dann gekühlt oder tiefgekühlt transportiert werden.



Lp-PLA2 ist ein Marker endothelialer Entzündungsprozesse. Hohe Werte weisen auf eine Instabilität atherosklerotischer Plaques hin und dienen der Risikoabschätzung für kardiovaskuläre Ereignisse.



LITERATUR:

- Ballantyne, C. M. et al.: Lipoprotein-associated phospholipase A2, high sensitive C-reactive protein, and risk of ischemic stroke in middle-aged men and women in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. Arch. Intern. Med. 2005; 65: 2479–2484
- De Stefano A. et al.: Lp-PLA2, a new biomarker of vascular disorders in metabolic diseases. Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2019; 33: 2058738419827154
- Hatoum, I. et al.: Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and incident coronary heart disease among men and women with type 2 Diabetes. Diabetes 2010; 59: 1239–1243
- Huang, F. et al.: Lipoprotein-associated phospholipase A2: the story continues. Med. Res. Rev. 2020; doi: 10.1002/med.21597
- Krebs, A. et al.: Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and low-density lipoprotein subfractions after a 2-year treatment with atorvastatin in adolescents with type 1 diabetes. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2016; 29: 1181–1186
- Li, D. et al.: Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risks of coronary heart disease and ischemic stroke in the general population: a systematic review and meta-analysis. Clin. Chim. Acta 2017; 471: 38–45
- Liu, H. et al.: Association between high-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-associated phospholipase A2 and carotid atherosclerosis: A cross sectional study. J. Cell. Mol. Med. 2018; 10: 5145–5150
- Perk, J. et al.: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practise. Eur. Heart J. 2012; 33: 1635–1701
- Qin, Y. et al.: Association between plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 and plaque vulnerability in TIA patients with unilateral middle cerebral artery stenosis. Front. Neurol. 2020; doi: 10.3389/fneur.2020.574036
- Rosenson, R. S. et al.: Modulation of oxidative stress, inflammation, and atherosclerosis by lipoprotein-associated phospholipase A2. J. Lipid Res. 2012; 53: 1767–1782
- Thompson A. et al.: Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. Lancet 2010; 3675: 1536–1544
- Tian, Y. et al.: The associations of stroke, transient ischemic attack, and/or stroke-related recurrent vascular events with lipoprotein-associated phospholipase A2: a systematic review and meta-analysis. Medicine 2017; 96: e9413
- Wallentin, L. et al.: Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is a marker of risk but not a useful target for treatment in patients with stable coronary disease. J. Am. Heart Assoc. 2016; 5: e003407
- White, H. D. et al.: Changes in lipoprotein-associated phospholipase A2 activity predict coronary events and partly account for the treatment effects of pravastatin: results from the long-term intervention with pravastatin in ischemic disease study. J. Am. Heart Assoc. 2013; 2: e000360
- Winkler, K. et al.: Lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts 5-year cardiac mortality independent of established risk factors and adds prognostic information in patients with low and medium high sensitivity C-reactive protein (The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study). Clin. Chem. 2007; 53 : 1440–1447
- Zhang, S. et al.: Biological properties and clinical significance of lipoprotein-associated Phospholipase A2 in ischemic stroke. Cardiovasc. Ther. 2022; doi: 10.1155/2022/3328574

NT-pro BNP

Die natriuretischen Peptide gehören zu einem spezifischen endokrinen System, mit dem der Herzmuskel die Diurese, die Natriurese und damit die gesamte Wasser- und Elektrolyt-Homöostase des Körpers beeinflusst. Es handelt sich vor allem um 3 Peptide: Das atriale natriuretische Peptid (ANP), das in den Atrien gebildet wird, das B-Typ natriuretische Peptid, das in den Ventrikeln gebildet wird und das C-Typ natriuretische Peptid mit den Bildungsstätten Hirn und ZNS. BNP ist das stabilste und herzspezifischste dieser Verbindungen.

BNP wird in den Kardiomyozyten als ein aus 134 Aminosäuren (AS) bestehendes Prä-Pro-Hormon synthetisiert, aus dem ein 108 AS umfassendes Prä-Hormon (pro-BNP) entsteht. Pro-BNP wird in ein aktives Fragment (NT-pro BNP) und in die physiologisch aktive Form BNP gespalten. BNP und NT-pro BNP werden bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion äquimolar in den Kreislauf abgegeben. Wegen der deutlich höheren Stabilität steht die Messung von NT-pro BNP im Vordergrund, was einen Postversand der Proben mit einer Stabilität von drei Tagen bei RT für Serum erlaubt.

BNP und NT-pro BNP werden durch glomeruläre Filtration ausgeschieden, sodass es bei eingeschränkter Nierenfunktion zu höheren Werten kommt. Bei Patienten mit einer GFR < 60 ml/min/1,73 m² wird eine Anpassung der Grenzwerte erforderlich (Castiglione et al., 2022). Es bestehen Rassenunterschiede mit höheren Werten in der weißen Bevölkerung (Whitman et al., 2019). Auch genetische Polymorphismen (Seidemann et al., 2017) beeinflussen die Werte von NT-pro BNP. Übergewichtige haben niedrigere Konzentrationen natriuretischer Peptide (Mueller et al., 2019).

Die natriuretischen Peptide werden von den Atrien und Ventrikeln bei steigendem kardialen Stress vermehrt abgegeben. Sie sind Antagonisten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und greifen in die Regulation des Wasser- und Elektrolythaushalts des Organismus ein. Ihre Freisetzung ist eine Antwort des Herzmuskels auf einen Dehnungsreiz, also ein hohes Füllvolumen des Myokards. In der Folge kommt es zu einer verstärkten Diurese durch Steigerung der glomerulären Filtration, was der Dehnung des Myokards entgegenwirkt. Vor allem bei linksventrikulärer Dysfunktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEF, < 50 %) kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung dieser Peptide mit nachfolgend ansteigenden Blut-Konzentrationen (Castiglione et al., 2022).

Klinische Bedeutung

a) Ausschluss bzw. Diagnose einer Herzinsuffizienz

Bei abnehmender Funktion des linken Ventrikels und zunehmendem Schweregrad einer Herzinsuffizienz gemäß NYHA (New York Heart Association)-Klassifikation steigt die Konzentration des zirkulierenden NT-pro BNP und steht in Korrelation mit der Einteilung gemäß NYHA-Klassen (Braunwald, 2023, Whitman et al., 2019). Die Bestimmung stellt daher einen wichtigen Test im Rahmen der Diagnose und Einstufung einer Herzinsuffizienz dar (Castiglione et al., 2022, Chow et al., 2017). Inverse Beziehungen bestehen zwischen der Höhe der Konzentrationen von NT-pro BNP und der Ejektionsfraktion.

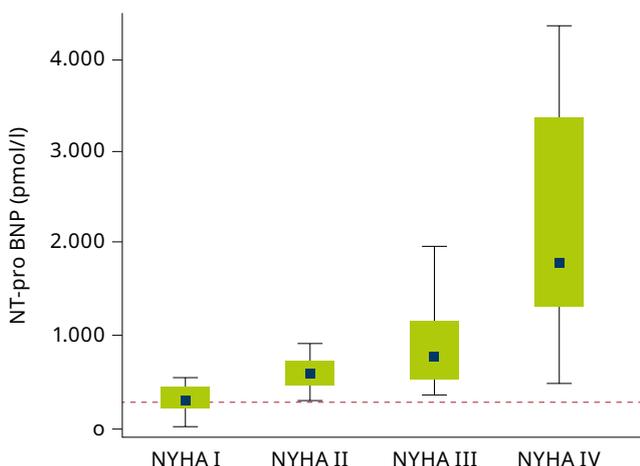


Abbildung 12: NT-pro BNP-Konzentrationen bei Patienten mit Herzinsuffizienz in Abhängigkeit von der NYHA-Klassifikation, modifiziert nach Hermann-Arnhof et al., 2005

Oberer Referenzbereich des verwendeten Testes

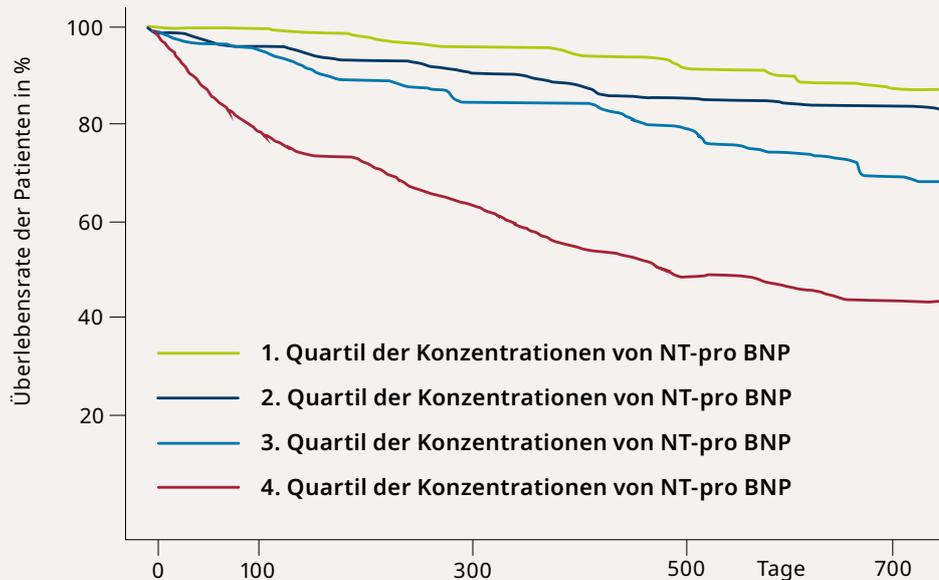


Abbildung 13: Kaplan-Meier Überlebens-Kurven bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz in Abhängigkeit von den initialen Konzentrationen von NT-pro BNP, modifiziert nach von Haehling et al., 2007

Abbildung 12 stellt die Konzentrationen von NT-pro BNP bei Patienten mit Herzinsuffizienz nach NYHA-Klassifikation dar.

Selbst bei noch symptomloser linksventrikulärer Dysfunktion gemäß NYHA-Klasse I werden im Vergleich zu Gesunden höhere Konzentrationen von NT-pro BNP gefunden. Bei hoher diagnostischer Sensitivität mit einem hohen negativ prädiktiven Wert von $> 97\%$ kann NT-pro BNP zur Ausschlussdiagnostik einer Herzinsuffizienz eingesetzt werden. Leitlinien der European Society of Cardiology – ESC – (Ponikowski et al., 2016, McDonagh et al., 2022) nennen einen Schwellenwert von 125 ng/l zum Ausschluss einer **chronischen Herzinsuffizienz**. Bei **akuter Herzinsuffizienz** sind alters- und geschlechtsabhängige Referenzbereiche zu beachten mit deutlich ansteigenden Werten mit zunehmendem Alter (Luchner et al., 2017).

b) Prognosebeurteilung bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Erhöhtes NT-pro BNP geht bei Patienten mit Herzinsuffizienz und akutem Koronarsyndrom mit erhöhter Mortalität einher und initial hohes NT-pro BNP ist mit schlechter Langzeitprognose assoziiert (von Haehling et al., 2017).

Die Überlebensraten von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz in Abhängigkeit von den initialen Konzentrationen von NT-pro BNP sind in *Abbildung 13* dargestellt und belegen die Bedeutung dieses Markers als Prädiktor der Mortalität bei diesen Patienten.

In einer Meta-Analyse konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass die Konzentrationen von NT-pro BNP sowohl bei Patienten mit wie ohne bekannte chronische Herzinsuffizienz mit der Langzeitprognose für schwere kardiovaskuläre Ereignisse korreliert sind (Hendricks et al., 2022). Nach ESC und UK-NICE Leitlinien sind erhöhte Werte von NT-pro BNP ein Marker für erhöhte Sterblichkeit, wobei die Spezifität z. B. bei Frauen über 70 Jahren eingeschränkt ist (Gierula et al., 2019).

c) Z. n. Herzinfarkt

Bei Patienten mit einem kurz zurückliegenden Herzinfarkt steht NT-pro BNP und Korrelation zur Infarktgröße und zur Mortalität (Beltowski, 2019, Mayr et al., 2011).

d) Vorhofflimmern

Patienten mit Vorhofflimmern weisen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe auch nach Standardisierung auf verschiedene Risikoparameter höhere Werte von NT-pro BNP auf, sowohl mit als auch ohne Vergrößerung des linken Vorhofs (Zhao et al., 2021). In einer weiteren Studie erwies sich NT-pro BNP als Prädiktor für das Wiederauftreten des Vorhofflimmerns nach Lungen-Venen-Isolation (Kryoballon) (Blessberger et al., 2022).

Fazit:

Bei Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz, Z. n. Herzinfarkt, Herzklappenerkrankungen, Vorhofflimmern oder Lungenembolie haben natriuretische Peptide, wie NT-pro BNP eine hohe prädiktive Aussagekraft im Hinblick auf schwere kardiovaskuläre Ereignisse, Hospitalisierung und Sterblichkeit (Mueller et al., 2019).

e) Indikationen

Die Indikationen zur Bestimmung von NT-pro BNP können wie folgt zusammengefasst werden:

- Ausschlussdiagnostik einer linksventrikulären Dysfunktion, z. B. bei Patienten mit entsprechender klinischer Symptomatik wie Dyspnoe
- Prognoseabschätzung bei Patienten mit Herzinsuffizienz, Z. n. Herzinfarkt und Vorhofflimmern
- Therapiemonitoring

Die Werte müssen immer im Zusammenhang mit Anamnese und Klinik interpretiert werden.



Hohe Werte von NT-pro BNP sind ein Marker der linksventrikulären Dysfunktion und können eine Herzinsuffizienz anzeigen. Bei manifesten Koronarerkrankungen sind hohe Werte mit schlechter Prognose korreliert.

LITERATUR:

Beltowski, J.: Short-term follow-up BNP level and risk stratification after myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2019; 291: 173–174

Blessberger, H. et al.: NT-pro-BNP as a predictor for recurrence of atrial fibrillation after primary cryoballoon pulmonary vein isolation. *J. Clin. Med.* 2022; 11: 7400. Doi: 10.3390/jcm11247400

Braunwald, E.: Heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013; 1: 1–20

Castiglione, V. et al.: Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Failure Rev.* 2022; 27: 625–643

Chow, S. L. et al.: Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement of the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135: e1054–e1091

Gierula, J. et al.: Prospective evaluation and long-term follow-up of patients referred to secondary care based upon natriuretic peptide levels in primary care. *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcome* 2019; 5, 218–224

Hendricks, S. et al.: Higher BNP/NT-pro BNP levels stratify prognosis equally well in patients with and without heart failure: a meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2022; 5: 3198–3209

Hermann-Arnhofer K. M. et al.: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of possible cardiovascular disease in severely obese individuals. Comparison with patients in different stages of heart failure. *Clin. Chem.* 2005; 51: 138–143

Luchner, A. et al.: Indications and clinical implications of the use of the cardiac markers BNP and NT-pro BNP. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2017; 142: 346–355

Mayr, A. et al.: Predictive value of NT-pro BNP after acute myocardial infarction: relation with acute and chronic infarct size and myocardial function. *Int. J. Cardiol.* 2011; 147, 118–123

McDonagh, T. A. et al.: 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2022; 24: 4–131

Mueller, C. et al.: Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur. J. Heart Fail.* 2019; 21: 715–731

Ponikowski, P. et al.: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur. Heart J.* 2016; 37: 2129–2200

Seidelmann, S. P. et al.: An NPPB promotor polymorphism associated with elevated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and lower blood pressure, hypertension and mortality. *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 6: e005257. doi: 10.1161/JAHA.116005257

Von Haehling, S. et al.: Comparison of midregional pro-atrial natriuretic peptide with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in predicting survival in patients with chronic heart failure. *J. A. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 1973–1980

Whitman, I. R. et al.: NT-pro BNP as a mediator of the racial difference in incident atrial fibrillation and heart failure. *J. Am. Heart Assoc.* 2019; 8: e10868

Zhao, X et al.: NT pro-BNP can be used as a risk predictor of clinical atrial fibrillation with or without left atrial enlargement. *Clin. Cardiol.* 2022; 45: 68–74

Adipokine

Das Fettgewebe ist ein endokrines Organ und bildet eine ganze Reihe von Fettgewebshormonen, die als **Adipokine** bezeichnet werden. Zu ihnen gehören als Leitsubstanzen Adiponectin und Leptin. Weitere vom Fettgewebe gebildete Signalstoffe sind Hepcidin, Resistin und Visfatin. Auch Mediatorstoffe wie Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6) oder Plasminogen-Aktivator-Protein (PAI) werden im Fettgewebe gebildet und können im weiteren Sinne zu den Adipokinen gezählt werden.

Während Adiponectin und Leptin speziell von den Adipozyten gebildet und in die Zirkulation abgegeben werden, erfolgt die Sekretion von Zytokinen durch andere Zellen des Fettgewebes wie Makrophagen oder infiltrierte Monozyten.

Adipokine sind wichtige Regulatoren des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels, sie beeinflussen die Insulinsensitivität und die Appetitregulation und modulieren inflammatorische Prozesse. Adipokine können daher ein Bindeglied zwischen Insulinresistenz und Adipositas sowie metabolischem Syndrom und Diabetes sein.

Leptin und Adiponectin haben antagonistische Funktionen. Während hohes Leptin mit einer erhöhten Fettzellmasse korreliert und einen Biomarker für das metabolische Syndrom darstellt, hat Adiponectin Schutzfunktionen gegenüber atherogenen Veränderungen und ist mit der Entwicklung eines metabolischen Syndroms invers korreliert. Die Leptin/Adiponectin-Ratio ist daher ein wichtiges diagnostisches Kriterium für das metabolische Syndrom.

Adiponectin

Adiponectin wird praktisch ausschließlich von Adipozyten gebildet. Es entfaltet seine Wirkung über Rezeptoren wie Adipo-R-1 (vom Skelettmuskel und anderen Geweben exprimiert) sowie Adipo-R-2 (von Hepatozyten exprimiert).

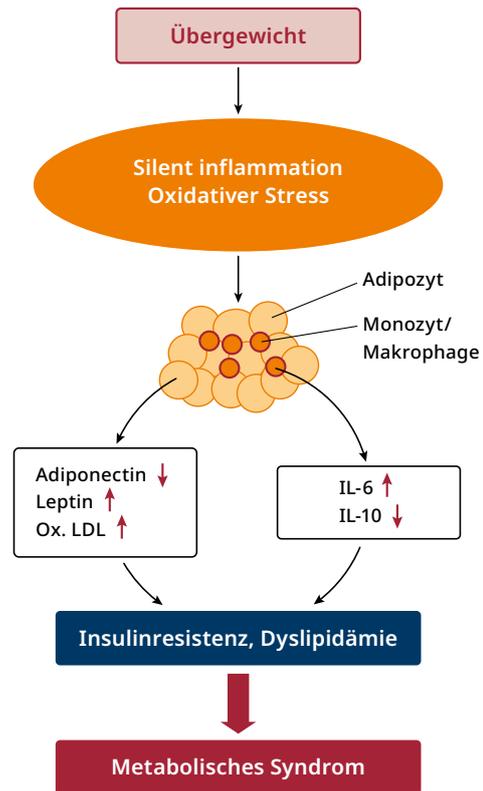


Abbildung 14: Übergewicht, oxidativer Stress und metabolisches Syndrom mit beteiligten Biomarkern, modifiziert nach Srikanthan et al., 2016

Seine Wirkungen lassen sich wie folgt zusammenfassen (Khoramipour et al, 2021):

- Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion und Lipogenese
- Stimulierung der Insulinsekretion und der Glukoseaufnahme der Muskulatur
- Erhöhung der Insulinempfindlichkeit, wobei seine Sekretion durch Insulinsensitizer stimuliert wird, was möglicherweise deren Wirkung erklären kann
- Entzündungshemmende Wirkung durch Blockierung der Aktivierung von NF- κ -B, Verminderung der Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine wie IL-6 und TNF- α und Stimulierung des anti-inflammatorischen Zytokins IL-10
- Verminderung der Oxidation von LDL-C.

Übergewichtige und Patienten mit metabolischem Syndrom haben in der Regel niedrige Adiponectin-Konzentrationen. Gleiches gilt für Patienten mit essentieller Hypertonie. Entzündungsvorgänge hemmen die Sekretion von Adiponectin und niedriges Adiponectin kann ein Marker für Veränderungen im Sinne einer „silent inflammation“ sein (Abbildung 14).

Adiponectin ist negativ korreliert mit BMI und Hüftumfang, viszeralem Fett, Serum-Triglyceriden, Nüchtern-glukose sowie systolischem und diastolischem Blutdruck. Damit kann Adiponectin ein wichtiger Marker für metabolisches Syndrom, Insulinresistenz, Typ-2-Diabetes, Atherosklerose, inflammationsbedingte Gefäßschädigung und koronare Herzerkrankungen sein.

Leptin

Leptin wird hauptsächlich in den Adipozyten gebildet, in geringeren Mengen aber auch in anderen Geweben. Rezeptoren für Leptin konnten in Neuronen verschiedener Bereiche des Hypothalamus identifiziert werden. Eine Gruppe dieser Neuronen produziert appetitstimulierende Neuropeptide wie Neuropeptid-Y (NPY), was durch Leptin unterdrückt wird.

Leptin hat folgende Funktionen:

- Hemmung der Nahrungsaufnahme
- Stimulierung des Energieverbrauchs
- Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion und Fettsäuresynthese
- Aktivierung der Fettsäureoxidation in Leber und Muskel
- Stimulierung der Insulinsekretion und Glukoseaufnahme von Leber und Muskulatur
- Stimulierung der Sekretion inflammatorischer Zytokine.

Lange Zeit wurde angenommen, dass Leptin ein appetitzügelndes Medikament sein könnte. Man musste jedoch feststellen, dass adipöse Personen erhöhte Leptinkonzentrationen haben und wahrscheinlich eine Leptinresistenz aufweisen. Dabei kann die physiologische Wirkung des Leptins auf Zielneuronen unterbleiben.

Die Leptin-Konzentrationen im Serum korrelieren direkt mit der Fettmasse des Organismus. Hohes Leptin ist daher ein Indikator für eine erhöhte Fettzellmasse. Dementsprechend bestehen direkte Korrelationen zu BMI, Hüftumfang und weiteren entsprechenden Markern.

Erhöhtes Serum-Leptin ist ein Biomarker für das metabolische Syndrom und korreliert mit Übergewicht, Insulinresistenz, Herzinsuffizienz sowie schweren Koronarerkrankungen und Schlaganfall (Puurunen et al., 2017). Bei Gestationsdiabetes konnten signifikant erhöhte Leptin-Konzentrationen bei gleichzeitig deutlich vermindertem Adiponectin festgestellt werden.

Leptin moduliert Immunfunktionen und hat eine primär proinflammatorische Wirkung. Hohe Serumkonzentrationen von Leptin wurden auch bei Autoimmunerkrankungen wie systemischem Lupus erythematoses, multipler Sklerose, rheumatoider Arthritis und Psoriasis gemessen und können in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen und deren Progression eine wichtige Rolle spielen. Auch andere Adipokine sind in diese Regulationsprozesse involviert, was die Auswirkungen metabolischer Dysfunktionen auf das Immunsystem belegt.

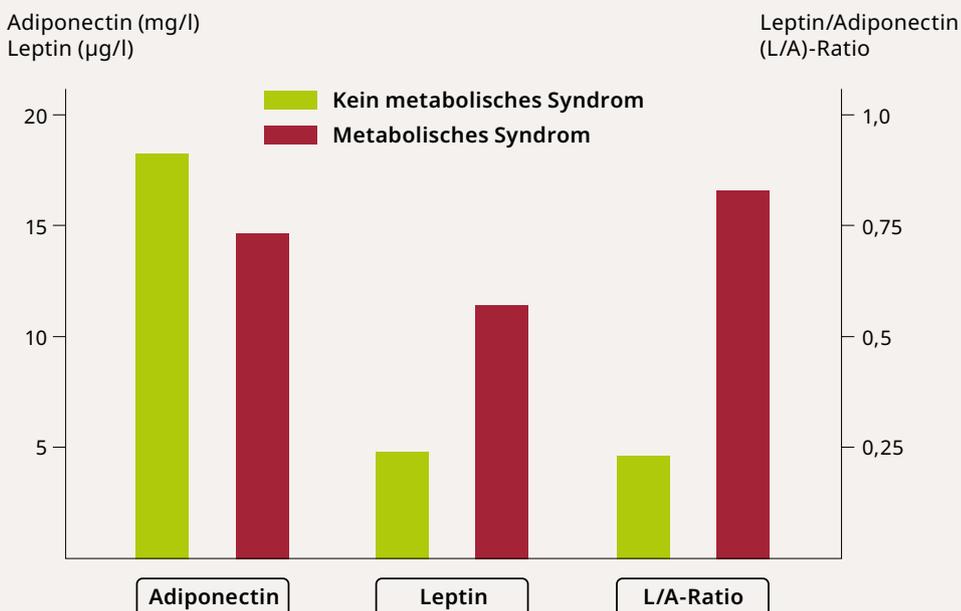


Abbildung 15: Adiponectin, Leptin und Leptin/Adiponectin (L/A)-Ratio bei Patienten mit und ohne metabolisches Syndrom, modifiziert nach van Tienhoven-Wind et al.; 2017

Leptin/Adiponectin-Ratio

Die Leptin/Adiponectin-Ratio kann ein besserer Marker für das metabolische Syndrom im Vergleich zu den Einzelwerten von Leptin und Adiponectin sein. Die Leptin/Adiponectin-Ratio ist auch ein Marker für arteriosklerotische Veränderungen und korreliert mit der Intima-Media-Dicke der Karotis wie dies z. B. bei Psoriasis-Patienten gezeigt wurde (Yan et al., 2022).

Übergewichtige wiesen deutlich häufiger ein stark erhöhtes Leptin/Adiponectin-Verhältnis auf als Normalgewichtige, wobei sich Korrelation zu erhöhten Serum-Amyloid-Konzentrationen ergaben (Frühbeck et al., 2019). Die Autoren bezeichnen dieses Verhältnis einen guten Indikator für kardiometabolische Risiken, assoziiert mit einem metabolischen Syndrom.

Patienten mit metabolischem Syndrom wiesen eine um zirka 3,5 höhere Leptin-/Adiponectin-Ratio (L/A-Ratio) auf (van Tienhoven-Wind et al., 2017). Dies verdeutlicht die Bedeutung dieser Ratio als Biomarker für das metabolische Syndrom (*Abbildung 15*).

Ernährung und Supplementierung

Eine Erhöhung der Adiponectin-Konzentrationen kann durch Kalorienreduktion mit Gewichtsabnahme erreicht werden, idealerweise kombiniert mit einer individuell angepassten Erhöhung der körperlichen Aktivität.

Fischkonsum und Einnahme von langkettigen Omega-3-Fettsäuren führen zu Anstiegen von Adiponectin, ebenso wie eine sog. mediterrane Diät. Unter Einnahme von 3 g Fischöl pro Tag für zwei Monate kam es zu einem im Mittel 23 %-igen Anstieg von Adiponectin (Barbosa et al., 2017). Auch eine aktuelle Übersichtsarbeit auf der Basis von 31 Studien bestätigt einen Anstieg der Adiponectin- und eine Verminderung der Leptin-Konzentrationen unter Gabe von EPA+DHA in Dosierungen von 0,5–4,2 g/die (Rausch et al., 2021).

Die Therapie mit Insulinsensitizern bei Diabetikern erhöht die Konzentration von Adiponectin.



Adiponectin und Leptin sind wichtige Biomarker für metabolisches Syndrom, Insulinresistenz und Atherosklerose. Ein erhöhtes Leptin/Adiponectin-Verhältnis ist damit ein Indikator für kardiometabolische Risiken. Langkettige Omega-3-Fettsäuren haben günstige Wirkungen.

LITERATUR:

- Adja, R. et al.: Differential effects of leptin and adiponectin in endothelial angiogenesis. *J. Diabetes Res.* 2015; doi: 10.1155/2015/648239
- Barbosa, M. M. et al.: The benefits of omega-3-supplementation depend on adiponectin basal level and adiponectin increase after the supplementation. A randomized clinical trial. *Nutrition* 2017; 34: 7–13
- Frühbeck, G. et al.: Adiponectin-leptin-ratio is a functional biomarker of adipose tissue inflammation. *Nutrients.* 2019; 11: 454 doi: 10.3390/nu 11020454
- Khoramipour, K. et al.: Adiponectin: Structure, physiological functions, role in diseases, and effects of nutrition. *Nutrients* 2021; 13: 1180. doi: 10.3390/nu13041180
- Puurunen, V. P. et al.: Leptin predicts short-term major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease. *Ann. Med.* 2017; 48 : 448–454
- Rausch, J. et al.: Systematic review of marine-derived omega-3-fatty acid supplementation effects on leptin, adiponectin and the leptin-to-adiponectin ratio. *Nutr. Res.* 2021; 85: 135–152
- Srikanthan, K. et al.: A systematic review of metabolic syndrome biomarkers: A panel for early detection, management, and risk stratification in the West Virginian population. *Int. J. Med. Sci.* 2016; 13: 25–38
- van Tienhoven-Wind et al.: Increased leptin/adiponectin ratio relates to low-normal thyroid function in metabolic syndrome. *Lipids in Health and Disease* 2017; 16: 6
- Yan, H. et al.: Serum leptin and adiponectin: Indicators of cardiovascular disease secondary to psoriasis. *Indian J. Dermatol.* 2022; 67: 109–114
- Versini, M. et al.: Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13: 981–1000
- Xu, J. et al.: Maternal circulating concentrations of tumor necrosis factor-alpha, leptin, and adiponectin in gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Scientific World Journal* 2014; doi: 10.1155/2014/926932

Impressum

Autor

Dr. rer. nat. Wolfgang Bayer

Verantwortlich

Prof. Dr. med. MSc. Matthias Willmann

Herausgeber

LABOR DR. BAYER
Kompetenzzentrum für komplementär-
medizinische Diagnostik der SYNLAB
MVZ Leinfelden-Echterdingen GmbH

Nikolaus-Otto-Straße 6
D-70771 Leinfelden-Echterdingen

Telefon +49 711 164 18-0
Telefax +49 711 164 18-18
info@labor-bayer.de
www.labor-bayer.de

© 2024 SYNLAB Holding Deutschland GmbH

Bildnachweise

Titelseite: ©Siarhei/stock.adobe.com
Seite 3: ©Charlie's/stock.adobe.com
Seite 6: ©peterschreiber.media/stock.adobe.com
Seite 9: ©Jacek Chabraszewski/stock.adobe.com
Seite 11: ©Halfpoint/stock.adobe.com
Seite 35: ©MdBabul/stock.adobe.com

Gestaltung und Satz

Himbeerrot GmbH, Ludwigsburg

Labor Dr. Bayer – Ihr Speziallabor für Diagnostik in der Naturheilkunde und Präventivmedizin

Weiterführende Fachinformationen & Publikationen:

- Allergiediagnostik
- Aminosäuren
- Fettsäuren
- Hormone/Neurotransmitter
- Immundiagnostik
- Infektionsdiagnostik
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren
- Mineralstoffe und Spurenelemente
- Nahrungsmittelunverträglichkeiten
- Nutrigenomik
- Oxidativer/nitrosativer Stress
- Mitochondrienfunktionstestung
- Säure-Basen-Haushalt
- Schwermetalle
- Speicheldiagnostik
- Stuhldiagnostik
- Vitamine

**Rufen Sie uns an oder schreiben Sie uns,
wir beraten Sie gern.**

**Telefon +49 711 164 18-0
info@labor-bayer.de**

LABOR DR. BAYER
Kompetenzzentrum für komplementärmedizinische Diagnostik
der SYNLAB MVZ Leinfelden-Echterdingen GmbH
Nikolaus-Otto-Straße 6
D-70771 Leinfelden-Echterdingen