

Fettstoffwechselstörungen

Labor-Basisuntersuchungen zur Diagnostik und Therapiekontrolle

1. Analyte

Gesamt-Cholesterin (Serum)

Methode: Cholesterin CHOD-PAP, enzymatischer Farbstest, Roche Diagnostics

Triglyceride (Serum)

Methode: Triglyceride GPO-PAP, enzymatischer Farbstest, Roche Diagnostics

HDL-Cholesterin (Serum)

Methode: HDL-C plus 2. Gen., homogener enzymatischer Farbstest, Roche Diagnostics

LDL-Cholesterin (Serum)

Methode: LDL-C plus 2. Gen., homogener enzymatischer Farbstest, Roche Diagnostics

Für die Therapieziele spielt die Bestimmung des LDL-Cholesterins die herausragende Rolle.

2. Präanalytik

Nur die Kenntnis und Bewertung aller präanalytischen Einflussgrößen entscheidet, ob ein bestimmtes Messergebnis Krankheitswert besitzt, als Risikofaktor angesehen werden sollte bzw. für die Therapiekontrolle hilfreich ist. Für die Verlaufskontrolle und Kontrollfrequenz sollten die biologische intraindividuelle Variabilität sowie die Halbwertszeiten der Analyte Beachtung finden.

Halbwertszeiten

Die VLDL (very low density lipoproteins) mit ca. 8 h und die IDL (intermediate density lipoproteins) mit ca. 24 h haben als Lipoproteine mit hohem bzw. beträchtlichem Triglyceridgehalt relativ kurze Halbwertszeiten. Die LDL-Halbwertszeiten reichen von 1,5 bis 7 Tage, die von HDL noch etwas länger⁹.

Biologische intraindividuelle Variabilität

Nach MARCOVINA et al.1994⁷ und WINKLER et al.2007⁹ kann die biologische intraindividuelle Variabilität für Gesamt-Cholesterin, LDL- u. HDL-Cholesterin eher < 10 % bis ca. 15 % angenommen werden. Bei Triglyceriden ist mit Schwankungen von ca. 30 % bis 50 % und mehr zu rechnen. Daher sollten erstmalig auffällige Ergebnisse nach 1 – 2 Wochen zur Verifizierung unter ganz analogen Rahmenbedingungen durch Wiederholungsanalytik erneut bestimmt werden. Im Rahmen einer Therapiekontrolle (Diät, Medikation) sollten Wiederholungsanalysen erst nach etwa 4 bis 6 Wochen (ca. 4 Halbwertszeiten) durchgeführt werden.

Alters- und Geschlechtsabhängigkeit:

Für Gesamt-Cholesterin, Triglyceride, HDL- u. LDL-Cholesterin ist eine gewisse Altersabhängigkeit, für LDL- und HDL-Cholesterin auch eine Geschlechtsabhängigkeit bekannt^{2,3,5,6,8,9}. Diese Referenzbereiche treten im Erwachsenenalter für die Bewertung gegenüber den Ziel- und Idealwerten der Konsensusleitlinien (NCEP 2004) in den Hintergrund⁴. Insbesondere bei älteren Patienten kann die Kenntnis eines Altersganges der Analyte bei der Wichtung von Laborergebnissen im gesamten Lipidanalytensystem hilfreich sein.

Nahrungsaufnahme

Die Einhaltung einer mindestens 12-stündigen Nahrungskarenz vor der Blutentnahme für eine Fettstoffwechselanalytik ist dringend zu empfehlen. Vor allem die Werte für die Triglyceride und das LDL-Cholesterin sind stark vom Zeitpunkt der letzten Nahrungsaufnahme abhängig. Für die Triglyceride kann im Falle eines sehr üppigen, fettreichen Mahls oder bei übergewichtigen Patienten selbst die empfohlene Karenzzeit noch zu knapp sein^{1,9}.

Alkohol

Individuell unterschiedlich ausgeprägt führt regelmäßiger und mäßiger Alkoholenuss zum Anstieg des HDL-Cholesterins und der Triglyceride sowie zum Abfall des LDL-Cholesterins^{1,5,8}.

Rauchen

Rauchen führt zu LDL-Cholesterin- und Triglyceriderhöhungen sowie zum Abfall der HDL-Cholesterinkonzentration^{1,5,8}.

Körperliche Anstrengungen

2 bis 3 h vor der Blutentnahme sollten größere körperliche Anstrengungen unterbleiben, da diese infolge einer Hämokonzentration die Cholesterinkonzentration um etwa 6 % steigen lassen¹.

Körperlage

Ein kurzfristiger Übergang vom Liegen zum Stehen (< 10 min) führt infolge der Hämokonzentration zu Cholesterinerhöhungen zwischen 8 – 10 %. Bei Änderungen von der stehenden in die liegende Position treten diese Veränderungen erst nach ca. 30 Minuten auf^{1,3}.

Venenstauung

Es sollten Blutentnahmen nach kurzer Venenstauzeit (< 1 min) vorgenommen werden. Bereits bei Venenstauungen von 2 Minuten steigt Gesamt-Cholesterin um ca. 5 %. Stauungen von ca. 5 Minuten steigern die Serumlipidwerte um 10 bis 15 %¹.

Probenart^{1, 3, 5, 6, 8}

Serum ist das Material der 1. Wahl; die Ziel- und Richtwerte zur Beurteilung des Lipidstatus basieren überwiegend auf Serumanalysen. Heparin-Plasma stellt ggf. ein mögliches Alternativmaterial dar, EDTA-Plasma kann nur für Gesamt-Cholesterin und Triglyceride benutzt werden, LDL- und HDL-Cholesterin sind darin erniedrigt, ungeeignet sind Citrat-Plasma bzw. Fluorid-Plasma wegen deutlich erniedrigter Werte für CHOL, TG, HDL, LDL

Klinische Einflussgrößen

Medikamente^{1,8,9}

Medikamentengruppe:	CHOL	TG	HDL
nichtselektive β -Blocker ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität	\leftrightarrow	\uparrow 20-35 %	\downarrow 15 %
andere β -Blocker	\leftrightarrow	\leftrightarrow / (\uparrow)	\leftrightarrow
Thiazid-Diuretika	\uparrow 5-10 %	\uparrow 15 – 27 %	\leftrightarrow
Schleifendiuretika	\uparrow 5 %	\uparrow / \leftrightarrow	\downarrow 15 %
Amiodaron	(\uparrow)	\downarrow / \uparrow	\leftrightarrow
Östrogene	\leftrightarrow	\uparrow 30 – 80 %	\uparrow
Glukokortikoide	\uparrow 8-17 %	$\uparrow\uparrow$	-
Glukokortikoide langfristig	-	-	\uparrow 36-38 %

\uparrow = erhöht; \downarrow = erniedrigt; \leftrightarrow = kaum bzw. keine Änderung

Bei der Behandlung mit Heparinen ist eine zuverlässige Messung der Lipoproteine ist kaum möglich, da infolge einer drastischen lipolytischen Aktivität durch unfraktionierte Heparine, etwas weniger durch niedermolekulare Heparine, die Lipoproteinzusammensetzung stark verändert ist¹.

Traumen, Infektionen, Entzündungen, Sepsis, Akute-Phase-Reaktion

In der Regel sind Fettstoffwechseluntersuchungen in solchen Krankheitsphasen nicht sinnvoll, da die ermittelten Lipoproteinwerte / -verhältnisse für langfristige Zustände nicht repräsentativ sind¹.

Sollte beim akuten Myokardinfarkt (AMI) ggf. Lipoproteinanalytik erforderlich sein, ist zu beachten, die Blutentnahme vor der Patientenheparinisierung und spätestens innerhalb von 12 bis 24 h nach dem Ereignis vorzunehmen. Die Lipoproteine sind bei AMI i.d.R. über Tage bis zu mehreren Wochen deutlich abgesenkt, ehe die Ausgangswerte wieder erreicht werden.

Schwangerschaft

Die Serumlipidfraktionen steigen i.d.R. im Verlauf der Schwangerschaft an^{1,3}. Am Ende (36. bis 40. SSW) werden die höchsten Werte erreicht; Triglyceride das 2 - 4fache, Cholesterin (HDL, LDL) das ca. 1,5-fache der Werte von Nichtschwangeren.

Sekundäre Hyperlipoproteinämien

Häufige Ursachen für zeitweise oder permanente Erhöhungen der Cholesterin- und/oder Triglyceridkonzentration infolge sekundärer Hyperlipoproteinämien^{8,9}:

Cholesterin und Triglyceride ↑	Cholesterin ↑	Triglyceride ↑
- Nephrotisches Syndrom	- Hyperthyreose	- Diabetes mellitus
- Multiples Myelom	- Cholestase -	- chronische Niereninsuffizienz
- Anorexia nervosa	- Alkoholabusus	

3. Referenzwerte und Zielwerte

Die Referenzbereiche für das Cholesterin sowie die Zielwerte nach NCEP ATP III (2004)⁴ für die relevanten Analyte sind in den nachfolgenden Tabellen angegeben.

Referenzbereiche für Cholesterin im Serum nach Alter und Geschlecht

Alter	Cholesterin (mmol/l)	Cholesterin (mg/dl)	Literatur
Kinder			
Frühgeb.	0,8 - 2,0	32 – 76	10
< 4 Wochen	1,3 - 4,4	50 - 170	11
1 - 12 Monate	1,6 - 4,9	60 - 190	11
bis 14 Jahre	2,8 - 6,0	110 - 230	11
Erwachsene			
> 14 Jahre	< 5,2	< 200	11

Zielwerte und Bewertungsbereiche gemäß NCEP ATP III (2004)

Analyt (Serum)	Status	mmol/l	mg/dl
Cholesterin	wünschenswert	< 5,2	< 200
	grenzwertig hoch	5,2 - 6,2	200 – 239
	hoch	> 6,2	> 240
LDL-Cholesterin	optimal	< 2,6	< 100
	nahe dem Optimum	2,6 - 3,3	100 – 129
	grenzwertig hoch	3,4 - 4,1	130 – 159
	hoch	4,1 - 4,9	160 – 189
	sehr hoch	> 4,9	> 190
HDL-Cholesterin	negatives Risiko	> 1,6	> 60
	hohes Risiko	< 1,0	< 40
Triglyceride	geringes Risiko	< 1,7	< 150

Zielwerte und Entscheidungsgrenzen für therapeutische Lebensstilveränderungen bzw. Medikamenteneinsatz für **LDL-Cholesterin** im Serum bei verschiedenen **Risikogruppen** gemäß NCEP ATP III (2004)⁴

Risikogruppe	LDLCholesterin Zielwert		mit Lebensstilveränderung		mit Medikation	
	mmol/l	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l	mg/dl
hohes Risiko (KHK*, Diabetes mellitus) bzw. 10-Jahresrisiko > 20 %	< 2,6	< 100	> 2,6	> 100	> 3,4 optional 2,6-3,3	> 130 100-129
> 2 Risikofaktoren und 10-Jahresrisiko 10-20%	< 3,4	< 130	> 3,4	> 130	> 3,4	> 130
> 2 Risikofaktoren und 10-Jahresrisiko < 10%	< 3,4	< 130	> 3,4	> 130	> 4,1	> 160
0-1 Risikofaktor	< 4,1	< 160	> 4,1	> 160	> 4,9 optional 4,1-4,9	> 190 160-189

*KHK = koronare Herzerkrankung

Die Risikofaktoren sind im einzelnen

- Alter (Männer: > 45 J; Frauen > 55 J bzw. ab Menopause)
- HDL-Cholesterin < 1,0 mmol/l (40 mg/dl)
- Rauchen
- Hypertonie (= 140/90 mm Hg bzw. therapierter Bluthochdruck)
- positive Familienanamnese für KHK

Ein HDL-Cholesterin >1,55 mmol/l (> 60 mg/dl) neutralisiert einen Risikofaktor, führt daher bei der Berechnung zum Abzug eines Faktors.

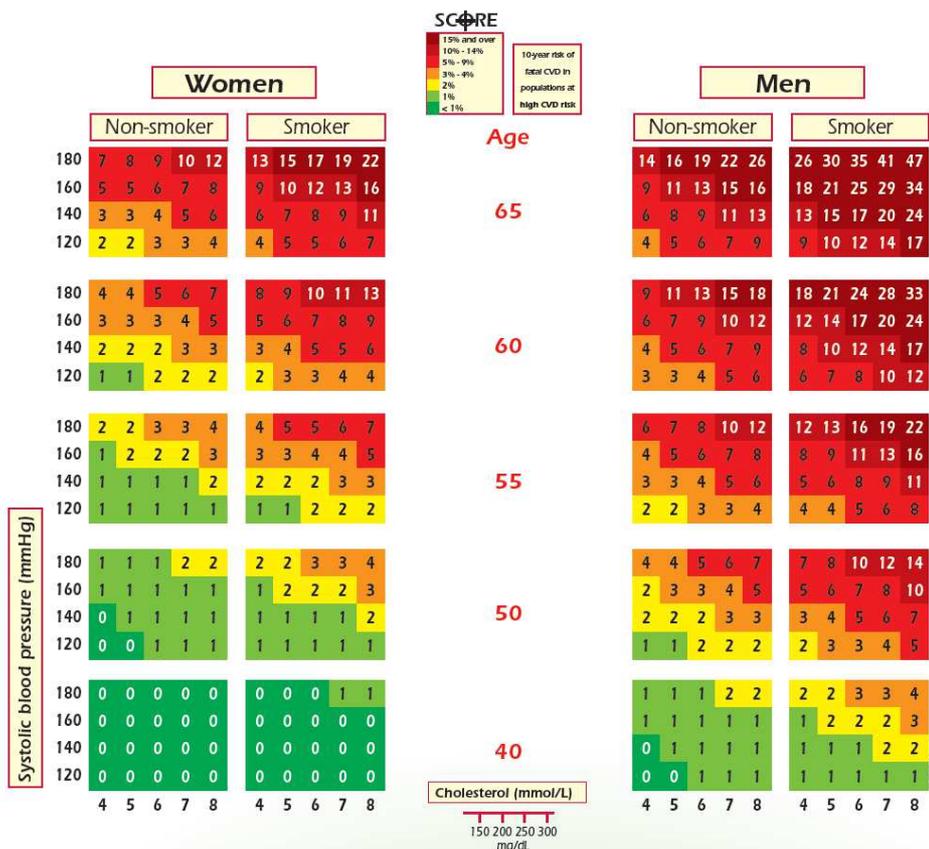


Abb.: Abschätzung des kardiovaskulären 10-Jahres-Risiko auf der Grundlage des Systematic COronary Risk Evaluation für Hochrisikoländer (inkl. Deutschland), Quelle: <http://www.escardio.org/communities/EACPR/Documents/score-charts-2012.pdf>

Das 10-Jahres-Risiko, eine kardiovaskuläre Erkrankung bzw. sogar ein größeres kardiovaskuläres Ereignis (z.B. Infarkt) zu erleiden, wird durch Vorhersagemodelle bestimmt, die aus Studiendaten ermittelt wurden (z.B. SCORE, PROCAM, FRAMINGHAM). Bei der Berechnung finden jeweils Alter, Geschlecht, Cholesterinwert, Rauchen und Blutdruck Eingang (s. Abb.).

4. Literatur

1. Aufenanger J, Zawta B: Basiswissen Labordiagnostik - Lipoproteinstoffwechsel. Roche Diagnostics GmbH, Mannheim 11840398990(2)-0104-1.5 CD
2. Boulat O et al.: Clinical chemistry variables in normal elderly and healthy ambulatory populations: comparison with reference values. Clin. Chim. Acta 1998; 272: 127-135
3. Einer G, Zawta B: Präanalytikfibel. 2. Auflage, J.A. Barth, Leipzig – Heidelberg 1991
4. Grundy S. M. et al.: NCEP Report. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004;110: 227-239
5. Guder W G et al.: Proben zwischen Patient und Labor. Einfluss präanalytischer Faktoren auf die Qualität von Laboratoriumsbefunden. GIT Verlag GmbH, Darmstadt 1999 bzw. Samples from the patient to the laboratory, 3rd ed. Weinheim: Wiley 2003
6. Heil W, Ehrhardt V: Referenzbereiche für Kinder und Erwachsene. 9. Auflage. Roche Diagnostics GmbH, Mannheim 2007
7. Marcovina S M et al.: Biological variability of cholesterol, tricycleride, low- and highdensity lipoprotein cholesterol, lipoprotein(a), and apolipoproteins AI and B. Clin.Chem. 1994; 40: 574-578
8. Thomas L (Hrsg.): Labor und Diagnose. 6. Auflage, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main 2005; 229-230
9. Winkler K et al.: Lipide und Dyslipoproteinämien-Differentialtherapie von Fettstoffwechselstörungen in Fallbeispielen. UNI-MED Verlag AG, Bremen, London, Boston 2007
10. Gozzo M L et al.: Clin. Chem. 1998; 44: 683-685
11. Aufenanger J, Kattermann R: Lipid- u. Lipoproteinstoffwechsel. In: Greiling & Gressner(Hrsg.). Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, Schattauer Stuttgart New York 1995, 300 – 360 (Heil W, Koberstein R, Zawta B: Referenzbereiche für Kinder und Erwachsene, Roche Diagnostics GmbH Mannheim 2004)

Ansprechpartner für Rückfragen: Dr. rer. nat. D. Pohlens
Tel. 0371 333 33439, E-Mail: d.pohlens@skc.de