



Dieser Artikel ist Bestandteil der multimedialen Fortbildung Lipidologie der D·A·CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e.V. Die Fortbildung stellt in 10 Modulen die zentralen Themen der Lipidologie basierend auf der aktuellen wissenschaftlichen Evidenz und konsentierten Expertenempfehlungen vor.

Zu dieser Übersichtsarbeit gibt es auch einen [Kurzvortrag \(Video\)](#) und einen [Foliensatz](#). Das gesamte Modul der Fortbildung (sowie zukünftig weitere Module) finden Sie unter: www.dach-praevention.eu/fortbildung-lipidologie/

Dieser Artikel ist erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (DMW):

Müller-Wieland et al. Pathophysiologische Prinzipien von Dyslipoproteinämien. Dtsch Med Wochenschrift 2021; 146: e103-e112. DOI 10.1055/a-1516-2441

[Link zum Artikel](#)

MODUL 1

Pathophysiologische Prinzipien von Dyslipoproteinämien

Dirk Müller-Wieland, Martin Merkel, Marlo Verket, Winfried März, Arnold von Eckardstein

Die effektive Reduktion atherogener Lipoproteine hat dazu beigetragen, dass die Rate an Arteriosklerose-bedingten kardiovaskulären Komplikationen in den letzten 50 Jahren in etwa halbiert wurde. Dennoch werden in den nächsten Jahren kardiovaskuläre Erkrankungen weltweit die häufigste Todesursache sein. Der Fokus dieser Übersicht liegt daher auf der klinischen Bedeutung der Pathophysiologie von Veränderungen im Lipid- und Lipoproteinstoffwechsel.

Einleitung

Den meisten akuten Koronarsyndromen liegt eine Thrombose aufgrund von Erosion oder Ruptur atherosklerotischer Plaques zugrunde, und meist tritt sie ohne vorhergehende klinische Warnzeichen ein. Daher müssen kardiovaskuläre Hochrisikopatienten identifiziert werden. Dies sind neben Patienten mit primärer (meist familiärer) Hypercholesterinämie unter anderem Betroffene mit klinisch manifester Herzerkrankung, einem Diabetes mellitus oder weiteren Risikofaktoren, wie z. B. arterielle Hypertonie [1].

Im Auftrag der „Deutsch-Österreichisch-Schweizer (D-A-CH) Gesellschaft Prävention von Herz- und Kreislauferkrankungen e. V.“ erscheint in der DMW eine Serie kurzer Übersichten zu verschiedenen klinisch relevanten Themen des Fettstoffwechsels. Die Übersichten werden auch auf der Website (www.dach-praevention.eu) zugänglich sein. Den Auftakt bildet dieser Beitrag zum Thema „Pathophysiologie“. Weitere Übersichten werden folgen zu Themen wie:

- Statintherapie,
- Labordiagnostik,
- genetische Dyslipoproteinämien mit Schwerpunkt familiäre Hypercholesterinämie,
- Effekte von Ernährung, Adipositas und körperlicher Aktivität auf den Lipidstoffwechsel,
- Therapieoptionen zur LDL-C-Senkung zusätzlich zu Statinen,
- Rolle und klinische Bedeutung der Triglyzeride (TG), des Lp(a) und der High-Density-Lipoproteine (HDL) und
- Update zur Lipoproteinapherese.

Aufgrund dieser Gliederung sind die Schwerpunkte der vorliegenden Übersichtsarbeit die Prinzipien der Entstehung von Dyslipoproteinämien.

ABKÜRZUNGEN

ASCVD	Atherosclerotic Cardiovascular Disease
CE	Cholesterinester
CETP	Cholesterinester-Transferprotein
HDL	High-Density-Lipoprotein
HL	hepatische Lipase
HSL	hormonsensitive Lipase
IDL	Intermediate-Density-Lipoprotein
LCAT	Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase
Lp(a)	Lipoprotein(a)
LPL	Lipoproteinlipase
MTTP	mikrosomales Triglyzerid-Transferprotein
TG	Triglyzeride
VLDL	Very-Low-Density-Lipoprotein

Prinzipien der Entstehung von Dyslipoproteinämien

Fettstoffwechselstörungen sind in aller Regel asymptomatisch, außer bei bereits bestehenden kardiovaskulären Komplikationen oder ggf. akuter Pankreatitis bei schwerer Hypertriglyzeridämie [1]. Daher sollte immer auf klinische Zeichen möglicher sekundärer Ursachen wie z. B. Adipositas, Diabetes mellitus, Hypothyreose und eingeschränkte Nierenfunktion geachtet bzw. diese ausgeschlossen oder ggf. behandelt werden.

Die Regulation des Lipid- und Lipoproteinstoffwechsels und ihre möglichen primären und sekundären pathophysiologischen Veränderungen sind sehr komplex [1–6]. Die grundsätzliche Funktion der Lipoproteine ist der Transport von Lipiden vom Ort ihrer Aufnahme oder Synthese zum Ort des Verbrauchs. Demnach werden klassischerweise 3 Transportwege unterschieden, nämlich die von exogenen und endogenen Lipiden sowie der reverse Cholesterin-Transport. Die Abb. 1 zeigt eine schematische Übersicht.

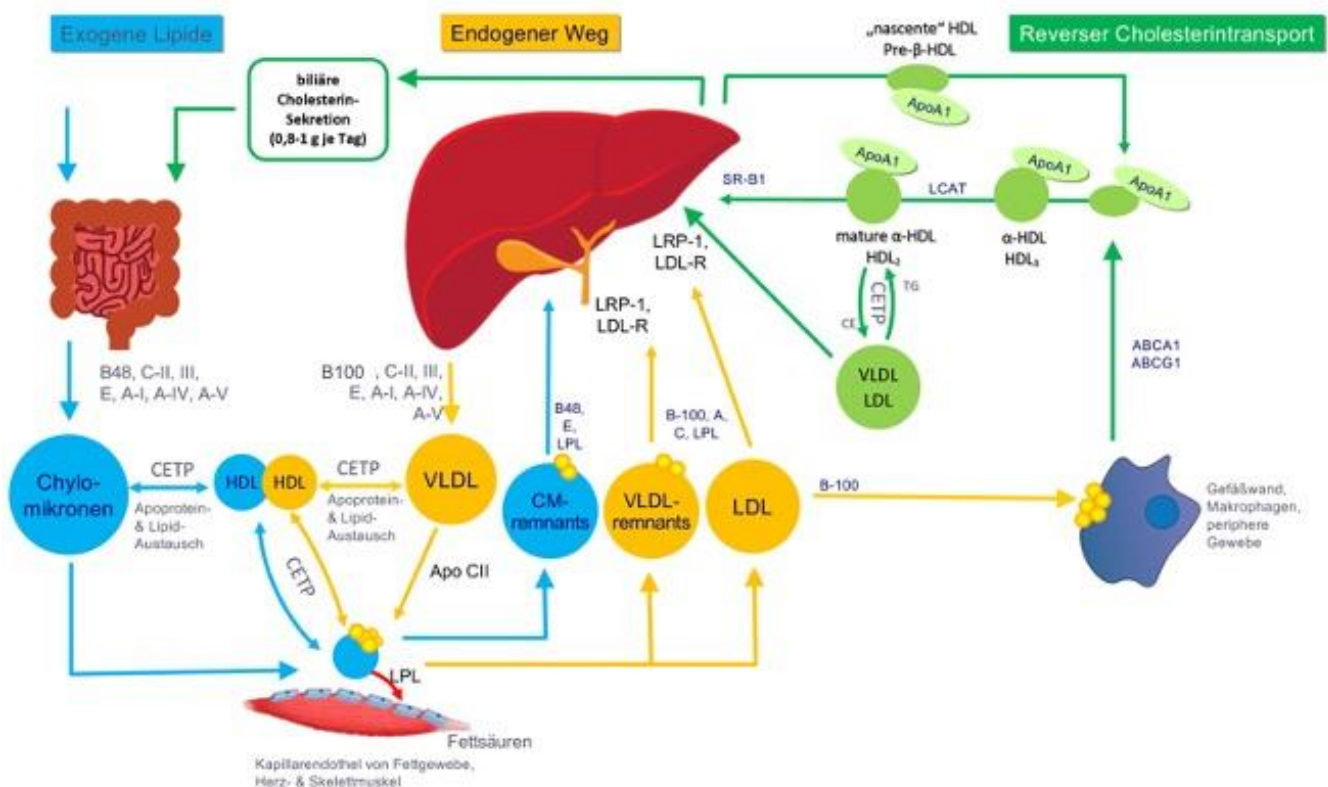


Abb. 1 Lipid- und Lipoproteinstoffwechsel. Es werden 3 Stoffwechselwege unterschieden: Transportweg exogener Lipide (blaue Partikel), Transportweg endogener Lipide (gelbe Partikel) und reverser Cholesterin-Transport (grüne Partikel). Erläuterungen im Text.

STOFFWECHSELWEGE

Exogener (bzw. auch postprandialer) Weg

Der exogene Weg beschreibt den Stoffwechsel diätetischer Lipide, vor allem Fettsäuren. Nach Resorption werden diese in den Enterozyten des Dünndarms in Form von Triglyzeriden, Phospholipiden und Cholesterinestern (CE) verestert. Ebenfalls in den Enterozyten werden diese komplexeren Lipide mithilfe des mikrosomalen Triglyzerid-Transferproteins (MTTP) zusammen mit ApoB-48 (ein „trunkiertes“ ApoB-100) in Chylomikronen assembliert. Diese größten Lipoproteine gelangen über den Ductus thoracicus zunächst in die venöse Blutbahn. Vor allem in den Kapillaren des Fett- und Muskelgewebes werden die TG der Chylomikronen durch die Lipoproteinlipase (LPL) hydrolysiert, sodass die freigesetzten Fettsäuren in die Adipozyten und Myozyten aufgenommen werden können. In den Adipozyten werden sie zur Energiespeicherung re-verestert, in den Myozyten werden sie zur Energiegewinnung genutzt. Durch die Entfernung der TG und den Erwerb von zusätzlichem Cholesterin und Apolipoproteinen entstehen Chylomikronen-Remnants, die über ApoE-Rezeptoren in die Leber aufgenommen werden.

Endogener Weg

Der endogene Weg beschreibt den Stoffwechsel der Lipide, die in der Leber gebildet werden. In der Leber werden die Bestandteile der Very-Low-Density-Lipoproteine (VLDL), nämlich TG, Cholesterin, Phospholipide, ApoB-100 und andere Apolipoproteine, gebildet. Die freigesetzten VLDL interagieren über verschiedene Bindungspartner mit dem Endothel vor allem in den Kapillaren der Herz- und Skelettmuskulatur, wo ihre TG durch LPL hydrolysiert werden, um Fettsäuren als Energiequelle bereitzustellen. Dadurch und durch Erwerb von Cholesterin aus HDL entstehen cholesterinreichere VLDL-Remnants, zuerst IDL und dann LDL. Die LDL binden ApoB-100-abhängig an den LDL-Rezeptor, der bei normalen LDL-Cholesterinspiegeln in den meisten Zellen supprimiert ist – aber nicht in der Leber, weil diese durch Produktion von Galle und Lipoproteinen einen hohen und kontinuierlichen Bedarf an Cholesterin hat [7]. Diese Stoffwechselwege werden hormonell (s. u.) und metabolisch u. a. durch eine Reihe Metaboliten-abhängiger Transkriptionsfaktoren reguliert (z. B. SREBP-1c, SREBP-2, LXRs, PPARs, CREB etc.).

Reverser Cholesterin-Rücktransport

Der reverse Cholesterin-Rücktransport wird wesentlich durch HDL-Partikel vermittelt. Er hat die größte Bedeutung für die Entfernung von Cholesterin aus Makrophagen, weil diese Zellen durch eine LDL-Rezeptor-unabhängige Aufnahme von Lipoproteinen und Debris mit Cholesterin überladen werden können [8]. Die HDL werden in Leber und Dünndarm produziert und vermitteln durch Interaktion mit den ATP-Bindungskassetten-Transportern

ABCA1 und ABCG1 den Efflux von freiem Cholesterin. Dieses wird durch die Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT) verestert und mithilfe des Cholesterinester-Transferproteins (CETP) auf VLDL und LDL übertragen, die dann via LDL-Rezeptor in die Leber aufgenommen werden. HDL-Partikel können aber auch Cholesterinester direkt mithilfe des Scavenger-Rezeptors B1 (SR-B1) an die Leber abgeben. So wurde in Mausmodellen und Menschen gezeigt, dass Störungen im SR-B1 mit erhöhtem HDL-Cholesterin und Atherosklerose assoziiert sind; Überexpression des Rezeptors in der Mausleber führte hingegen zu einem gesteigerten Rücktransport und reduzierter Atherogenese [9].

Klassifikation von Dyslipoproteinämien

Es werden aus pathophysiologischer Sicht 4 Klassen von Fettstoffwechselstörungen nach dem Lipid-Phänotyp unterschieden:

- Hypercholesterinämie,
- Hypertriglyzeridämien,
- kombinierte Hyperlipidämien sowie
- Hypolipoproteinämien.

Bei diesen Veränderungen der Blutlipide und Lipoproteine sind primäre von sekundären Formen zu unterscheiden (Tab. 1). Ursächliche Veränderungen betreffen vor allem die Aktivitäten oder Konzentrationen von Rezeptoren, Apolipoproteinen, Enzymen und intrazellulären Transkriptionsfaktoren. Das Ausmaß der Dyslipoproteinämie und die klinischen Manifestationen hängen wesentlich ab vom funktionellen Ausmaß der jeweiligen genetischen oder regulatorischen Defekte, z. B. des LDL- Rezeptors oder ihrer Kombination mit anderen Fehlregulationen.

PRIMÄRE DYSLIPOPROTEINÄMIEN

Im Folgenden werden die primären Lipidveränderungen nur kurz besprochen, da sie Thema späterer Übersichtsarbeiten dieser Serie (siehe Einleitung) sind.

Hypercholesterinämie

Primäre bzw. genetische Störungen des LDL-Rezeptors, der vor allem in der Leber für die Aufnahme und damit Senkung der Plasmakonzentration von LDL-Cholesterin verantwortlich ist, führen in aller Regel zu einer Hypercholesterinämie. Weitere klassische Ursachen für eine familiäre Hypercholesterinämie sind

- Mutationen im APOB-Gen, das für das Bindungsprotein der LDL an den LDL-Rezeptor kodiert, und
- Gain-of-Function-Mutationen im Gen des PCSK9, das die Verfügbarkeit des Rezeptors auf der Zelloberfläche reguliert (die häufigeren Loss-of-Function-Mutationen im PCSK9-Gen sind hingegen mit niedrigen LDL-Cholesterinspiegeln assoziiert; dieser Effekt wird durch PCSK9-Inhibitoren imitiert).

Da das Lipoprotein(a) im Prinzip ein durch Apolipoprotein (a) modifizierter LDL-Partikel ist, können erhöhte Lp(a)- Spiegel auch ein Grund für eine Hypercholesterinämie sein (siehe Tab. 1).

Tabelle 1: Klassifikation der primären und sekundären Fettstoffwechselstörungen nach Lipid-Phänotyp

Primäre Fettstoffwechselstörungen	Sekundäre Fettstoffwechselstörungen (Beispiele)	Veränderte Lipid- und Lipoprotein-Konzentrationen
Familiäre Hypercholesterinämie	Cholestase	↑↑↑TC, ↑↑LDL-C
Polygene Hypercholesterinämie		↑TC, ↑LDL-C
Dysbetalipoproteinämie	Nephrotisches Syndrom	↑↑↑TC, ↑↑TG ↑↑VLDL-Remnants
Familiär kombinierte Hyperlipidämie (FCHL)	Diabetes mellitus und Insulinresistenz	↑TC, ↑TG, ↑LDL-C, ↑VLDL
Familiäres Chylomikronämie-Syndrom (Defizienz der Lipoproteinlipase oder ihrer Aktivatoren)	Schlecht kontrollierter Diabetes terminale Niereninsuffizienz Schwangerschaft Alkohol Medikamente (z.B. Retinoide, hochdosierte Steroide)	↑↑↑↑TG, ↑↑↑↑Chylomikronen ↓↓↓HDL-C
Familiäre Hypertriglyzeridämie	Insulinresistenz/Metabolisches Syndrom oder Diabetes Niereninsuffizienz Schwangerschaft Alkohol Medikamente	↑TG, ↑VLDL, ↓HDL-C
Isolierte Lipoprotein(a)-Erhöhung		↑-↑↑↑ Lp (a)
HDL-Defizienzen (ApoA-I-Defizienz, Tangier Disease, LCAT-Defizienz, Fischaugenkrankheit)	Sepsis	↓↓↓HDL-C
Hypoalphalipoproteinämie (Heterozygote Formen der HDL-Defizienzen)	Entzündungen, Diabetes	↓↓HDL-C, (↑TG)
A-β-Lipoproteinämie, homozygote Hypobetalipoproteinämie		↓↓↓TC, ↓↓TG, ↓↓↓LDL-C
Hypobetalipoproteinämie Chylomicron retention disease	Sepsis, Leberzirrhose	↓↓↓TC, ↓↓TG, ↓↓LDL-C

TC = Gesamtcholesterin, TG = Triglyzeride, LDL-C = LDL-Cholesterin, HDL-C = HDL-Cholesterin:

↑: mässig erhöht; ↑↑ - stark erhöht (häufig >95. Perzentile), ↑↑↑: extrem erhöht (>99. Perzentile)

↓: mässig erniedrigt; ↓↓ - stark erniedrigt (häufig <5. Perzentile), ↓↓↓: extrem erniedrigt oder nicht messbar (<1. Perzentile)

Merke

Die Aktivität des LDL-Rezeptors in der Leber ist ein Schlüssel im Verständnis zur Pathophysiologie primärer und sekundärer Hypercholesterinämien sowie zur therapeutischen Senkung atherogener Lipoproteine und des kardiovaskulären Risikos.

Hypertriglyzeridämie, kombinierte Hyperlipoproteinämien

Genetische Veränderungen im Abbau von TG-reichen Lipoproteinen (Chylomikrone, VLDL und ihre Remnants) manifestieren sich durch Hypertriglyzeridämie oder kombinierte Hyperlipoproteinämien. Massive Hypertriglyzeridämien (Chylomikronämie-Syndrom) entstehen durch Mutationen im Gen der Lipoproteinlipase (welche die TG hydrolysiert) oder ihrer Aktivatoren ApoA-V oder ApoC-II. Umgekehrt führen Mutationen in den Genen der LPL-Inhibitoren ApoC-III oder des Angiopoietin-like 3-Proteins (ANGPTL3) zu tiefen Triglyzeridspiegeln. Letzteres machen sich auch Antisense-Oligonukleotide oder Antikörper gegen ApoC-III oder ANGPTL3 zunutze.

Kombinierte Hyperlipidämien

Eine typische kombinierte Hyperlipidämie ist die familiäre Dysbetalipoproteinämie bzw. Typ-III-Hyperlipoproteinämie, die durch Erhöhung von Remnant-Partikeln charakterisiert ist. Häufigster Grund hierfür ist die Homozygotie für eine der 3 genetischen Isoformen des Apolipoprotein E, das ApoE2. ApoE vermittelt die Verstoffwechslung der Remnants von Chylomikronen und VLDL durch den LDL-Rezeptor und weitere hepatische Lipoproteinrezeptoren. ApoE2 hat im Vergleich zu den häufigeren Isoformen ApoE3 und ApoE4 eine geringere Affinität zum LDL-Rezeptor, weswegen die Remnants langsamer entfernt werden. Interessanterweise entwickeln aber nicht alle homozygoten ApoE2-Träger eine ausgeprägte Dysbetalipoproteinämie. In der Regel braucht es noch einen zusätzlichen sekundären Grund, wie z. B. Diabetes mellitus, Adipositas oder fettreiche Ernährung. Träger des ApoE4-Allels haben leicht erhöhte LDL-Cholesterinspiegel und ein leicht erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.

Genetische Hypolipoproteinämien

Genetische Hypolipoproteinämien entstehen entweder

- durch einen gesteigerten Katabolismus, z. B.
 - von LDL bei genetisch bedingter reduzierter Aktivität des PCSK9 oder
 - von TG-reichen Lipoproteinen bei einem Mangel an ApoC-III oder ANGPTL3,

oder

- als Folge einer verminderten oder verhinderten Produktion von Lipoproteinen, z. B. wegen eines Mangels an deren essenziellen Strukturproteinen, nämlich ApoA-I für HDL oder ApoB für Chylomikronen, VLDL und LDL,

oder

- durch Störungen von Enzymen und Lipidtransportern, welche bei der Bildung oder Reifung von Lipoproteinen eine Rolle spielen, z. B. MTTP bei TG-reichen Lipoproteinen, oder ABCA1 und LCAT bei HDL.

Merke

Etliche Störungen der Lipoproteinbildung und -reifung, z. B. Defizienzen von ApoB, MTTP oder ABCA1, führen zur vermehrten Lipidspeicherung in der Leber.

SEKUNDÄRE URSACHEN VON FETTSTOFFWECHSELSTÖRUNGEN

Sekundäre Hyperlipidämie

Ursachen für eine sekundäre Hyperlipidämie sind Ernährungsfaktoren, z. B.:

- vermehrter Alkoholkonsum,
- Überernährung,
- Diabetes mellitus,
- hypothyreote Stoffwechsellage,
- Niereninsuffizienz,
- Lebererkrankungen sowie
- Therapien mit bestimmten Hormonen und Medikamenten [6].

Die erfolgreiche Behandlung der Grundkrankheit bzw. der auslösenden Faktoren führt meistens zu einer Normalisierung der hierdurch bedingten Veränderungen im Fettstoffwechsel.

Sekundäre Hypercholesterinämie

Auch ausgeprägte sekundäre Hypercholesterinämien sind letztlich Folge der verlangsamten LDL-Entfernung durch den LDL-Rezeptorweg, entweder weil der LDL-Rezeptor herunterreguliert ist oder weil die LDL-Partikel eine abnormale Zusammensetzung haben, wodurch sie weniger gut durch den LDL-Rezeptor erkannt werden.

Eine *Hypothyreose* führt zu einer verminderten LDL-Rezeptoraktivität. Dadurch werden IDL und LDL vermindert eliminiert. Meist ist das LDL-C deutlich erhöht. Bei schweren und lange

bestehenden Formen kann die Hypothyreose auch zu einer Hypertriglyzeridämie führen, weil auch die Lipoprotein-Lipase-Aktivität reduziert ist.

Merke

Schilddrüsenhormone erhöhen die Aktivität des LDL-Rezeptors. Daher muss eine Hypo- oder Hyperthyreose bei Patienten mit ASCVD ausgeschlossen werden.

Bei ausgeprägter *Cholestase* wird ein abnormaler LDL-Partikel gebildet, nämlich das Lipoprotein X (LpX), welches durch die üblichen Laboruntersuchungen nicht vom LDL-C unterscheidbar ist. Besonders häufig kommt es bei der primär biliären Cholangitis (PBC) oder angeborenen Gallenwegserkrankungen (z. B. Allagille-Syndrom) vor. LpX enthält einen ungewöhnlich hohen Anteil an nichtverestertem Cholesterin und Phospholipiden sowie C-Apolipoproteinen und bindet schlecht an LDL-Rezeptoren.

Bei *Akromegalie* sowie *Substitution von Wachstumshormonen* werden ebenfalls Veränderungen des Lipid- bzw. LDL- Cholesterinspiegels beobachtet. Das Wachstumshormon kann zur Induktion des LDL-Rezeptors führen. Entsprechend wurde in einigen Studien bei Patienten mit Wachstumshormonmangel eine leichte Hypercholesterinämie gefunden, die unter Substitutionstherapie rückläufig war. Bei Anwendung in supraphysiologischen Dosen entwickelt sich möglicherweise als Folge der durch das Wachstumshormon induzierten Insulinresistenz auch eine Hypertriglyzeridämie.

INFOBOX

Die Substitutionstherapie postmenopausaler Frauen mit Östrogenen führt zu

- einem Anstieg der TG,
- einer relevanten Abnahme des LDL-Cholesterins und
- einer Erhöhung des HDL-Cholesterins.

Die Reduktion des LDL-Cholesterinspiegels kann im Wesentlichen durch einen Östrogen-induzierten Anstieg der LDL-Rezeptoren in der Leber bedingt sein. Umgekehrt bedingen Gestagene mit androgener Partialwirkung einen Anstieg des LDL-Cholesterinspiegels.

Sekundäre kombinierte Hyperlipidämien und Hypertriglyzeridämien

Hypertriglyzeridämien entstehen häufig multifaktoriell. Der Lebensstil beeinflusst die Plasmaspiegel der TG viel stärker als die von LDL-Cholesterin. Es besteht also ein fließender Übergang zwischen Hypertriglyzeridämien mit fast ausschließlich genetischer

Ursache und sekundären, d. h. durch andere Krankheiten oder Lebensstil bedingte Formen [10].

Grundsätzlich sind 3 Pathomechanismen bekannt, die häufig kombiniert auftreten:

- erhöhte Neusynthese von Lipiden in der Leber und Bildung von VLDL, häufig stimuliert durch Hyperinsulinämie und erhöhte Aufnahme von Fettsäuren bei gesteigerter Lipolyse durch Insulinresistenz,
- reduzierter Abbau der TG durch LPL und
- verminderte hepatische Aufnahme TG-reicher Lipoproteine.

Merke

Die schwerste Komplikation sehr hoher TG (über 800 mg/dL bzw. 10 mmol/L) besonders bei hohem Anteil der großen Chylomikronen sind abdominelle Schmerzzustände und akute Pankreatitiden.

Glukokortikoide (Cushing-Syndrom oder Steroidtherapie) führen zu einer Erhöhung der VLDL, LDL und HDL, mittel- fristig werden HDL₂ erniedrigt. Ursächlich liegen diesen Veränderungen eine Insulinresistenz und damit eine Hemmung der LPL zugrunde.

Beim *nephrotischen Syndrom* werden LDL-C-Erhöhungen, Hypertriglyzeridämie und eine Verminderung der HDL-C-Konzentration beobachtet. Es findet sich eine negative Korrelation zwischen der Serumcholesterin- und Serumalbuminkonzentration bzw. dem onkotischen Druck des Plasmas. Bei maximal stimulierter Proteinsynthese werden freie Fettsäuren vermehrt aus dem Fettgewebe freigesetzt. Möglicherweise liegt zusätzlich eine Abbaustörung durch Verminderung der LPL-Aktivität vor.

Im Unterschied zum nephrotischen Syndrom ist die häufigste Fettstoffwechselstörung bei *Niereninsuffizienz* eine Hypertriglyzeridämie, bedingt durch eine Hemmung der LPL. Es wird ein nicht dialysierbarer Inhibitor als Ursache angenommen.

Eine Hemmung der LPL durch Entzündungsmediatoren (v. a. TNF α) bedingt auch die Hypertriglyzeridämie bei *Sepsis*.

Im 1. und 2. Trimenon der *Schwangerschaft* steigt durch den Einfluss der Gestagene vorwiegend LDL, im 3. Trimenon sind durch die Östrogene die TG erhöht. Der Anstieg kann bei suszeptiblen Frauen (z. B. mit Mutationen im LPL- oder APOA5-Gen) massiv sein.

Dyslipidämie bei Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2

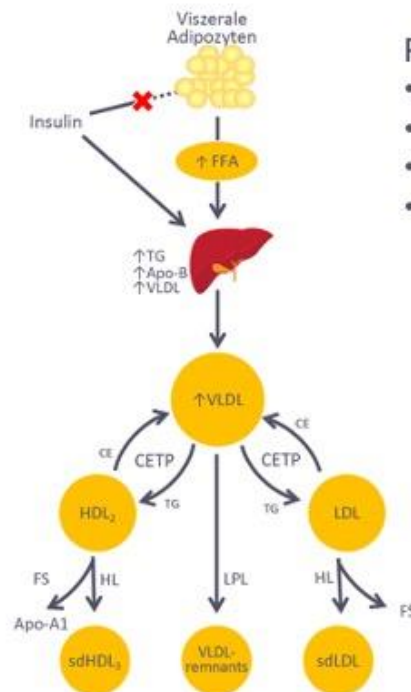
Hypertriglyzeridämie, vermehrte Remnant-Partikel, kleine dichte LDL („small dense“-LDL) und niedriges HDL-C sind die Charakteristiken der hoch atherogenen diabetischen Dyslipidämie (Abb. 2).

Merke

Diabetes mellitus Typ 2 oder Insulinresistenz führen zur Hypertriglyzeridämie u. a. durch Erhöhung der intrazellulären Lipolyse durch HSL in Adipozyten mit erhöhter hepatischer Bildung von TG und Reduktion ihres Abbaus durch verminderte LPL-Aktivität.

Dyslipoproteinämie bei:

- Diabetes
- Metabolischem Syndrom
- Insulinresistenz



Pathophysiolog. Veränderungen:

- Lipolyse erhöht
- Bildung von VLDL erhöht
- Abbau von VLDL reduziert
- HL und CETP erhöht

Abb. 2 Dyslipidämie bei Diabetes. Insulinmangel oder Insulinresistenz führen zu einer Enthemmung der Lipolyse und damit zum Anstieg der freien Fettsäuren (FFA), die konzentrationsabhängig in die Leber gelangen und unter Insulin in TG-reiche Lipoproteine (VLDL) eingebaut werden. In der Folge sind Bildung und Freisetzung der VLDL erhöht bei gleichzeitig reduziertem Abbau durch die insulinabhängige Lipoproteinlipase (LPL). Die Aktivitäten von CETP (Cholesterinester-Transferprotein) und HL (hepatische Lipase) sind ebenfalls erhöht, sodass Lipoproteine mit einem geringeren Lipid- bzw. TG-Anteil entstehen, d. h. sie sind klein und dicht („small dense“, sd). (Details siehe Text). FS: Fettsäure; TG: Triglyzeride.

Die zentralen pathogenetischen Ursachen sind abdominelle Adipositas und Insulinresistenz. Bei viszeraler Adipositas und subklinischer Inflammation werden vermehrt Fettsäuren und Adipokine freigesetzt, die über die Pfortader primär in die Leber gelangen. Die erhöhte lipolytische Aktivität der hormonsensitiven Lipase (HSL) bei peripherer Insulinresistenz spielt hierbei eine signifikante Rolle. Die Leber reagiert auf das vermehrte Fettsäureangebot und die Hyperinsulinämie mit gesteigerter Lipogenese und als Folge davon mit vermehrter VLDL-Synthese und Fettspeicherung (Steatosis). Die Hydrolyse der TG in Chylomikronen und VLDL durch LPL ist verlangsamt, da

- einerseits die VLDL₁ aus der vermehrten hepatischen Sekretion ein schlechtes Substrat für die Hydrolyse sind und
- andererseits die Aktivität der LPL in Muskel- und Fettgewebe durch Insulinresistenz und durch die Adipo- kinwirkung (z. B. IL6, TNF α) vermindert ist.

Die Chylomikronen und VLDL sind vermutlich zu groß, um signifikante endotheliale Schäden und die Bildung atherosklerotischer Plaques zu verursachen. Infolge ihrer Hydrolyse entstehen relativ cholesterinreiche *Restpartikel (Remnants)*, die von der Leber normalerweise rasch aufgenommen werden – bei Patienten mit Insulinresistenz ist dieser Abbau aber verlangsamt [11, 12].

Merke

Eine weitere Folge von Insulinresistenz und Hypertriglyzeridämie ist die verstärkte Bildung von kleinen, dichten LDL-Partikeln (sdLDL).

Bei erhöhter Konzentration von VLDL und Chylomikronen werden deren Triglyzeride durch das Cholesterinester-Transferprotein (CETP) im Austausch gegen Cholesterinester vermehrt auf HDL und LDL übertragen. Ausschlaggebend ist hierbei das Konzentrationsgefälle der TG. Die LDL-ständigen Triglyzeride werden durch die bei Insulinresistenz erhöhte hepatische Lipase gespalten, hierbei bleiben sdLDL übrig. Diese sdLDL können leicht in das Endothel eindringen und haben eine längere Halbwertszeit als normales LDL-Eigenschaften, die möglicherweise eine erhöhte Atherogenität begründen.

Die *Erniedrigung des HDL-Cholesterins* bei Hypertriglyzeridämie und diabetischer Dyslipidämie entwickelt sich ähnlich der sdLDL-Bildung. Erhöhte Plasma-Triglyzeride in VLDL oder Chylomikronen führen zu einem vermehrten CETP-vermittelten Austausch von Triglyzeriden von den Triglyzerid-reichen Lipoproteinen gegen Cholesterinester auf große HDL₂. Diese Triglyzeride werden dort wiederum durch die hepatische Lipase (HL) hydrolysiert. So entstehen kleinere HDL₃-Partikel (sdHDL), die rasch metabolisiert werden

und nicht mehr für den reversen Cholesterintransport und den Endothelschutz zur Verfügung stehen. Apolipoprotein A-I kann dann von den kleinen HDL dissoziieren, wird renal filtriert und in den renal-tubulären Zellen degradiert. Als Folge ist bei Patienten mit einer diabetischen Dyslipidämie gleichzeitig das HDL-Cholesterin im Plasma niedrig. Zusätzlich tragen verminderte Aktivitäten von ABCA1 sowie verminderte Transfers von Oberflächenbestandteilen der Chylomikronen und VLDL auf HDL zur Erniedrigung des HDL-Cholesterins bei.

Merke

Insulin reguliert direkt und indirekt wesentliche Schritte bei der Synthese von VLDL, beim Abbau derer Triglyzeride durch Lipasen sowie bei der Entfernung ihrer Remnants durch die Leber.

Patienten mit *Typ-1-Diabetes* und guter Blutzuckereinstellung weisen normale, oft sogar niedrignormale Cholesterin- und Triglyzeridkonzentrationen im Serum auf. Insulin hemmt die Lipolyse und stimuliert die Aktivität des LDL-Rezeptors sowie den Abbau TG-reicher Lipoproteine durch die Lipoproteinlipase. Bei unzureichender Insulineinstellung finden sich daher erhöhte Konzentrationen an VLDL, die vermehrt synthetisiert und vermindert eliminiert werden.

SEKUNDÄRER HDL-MANGEL UND ANDERE SEKUNDÄRE HYPOLIPIDÄMIEN

Wichtigste sekundäre Ursachen eines niedrigen HDL-C sind Hypertriglyzeridämie und – zumindest teilweise damit verknüpft – ein manifester Typ-2-Diabetes (s. o.) oder Insulinresistenz. HDL ist auch ein negatives Akute-Phase-Protein, sodass *akute Entzündungen* zu niedrigem HDL-C führen können. HDL werden in der Leber und im Dünndarm produziert; folglich führen Erkrankungen, welche die Syntheseleistungen dieser Organe einschränken, zu ausgeprägtem HDL-Mangel. Hier sind zu nennen

- Leberzirrhose,
- akutes Leberversagen,
- hypoxische Leberschädigungen (z. B. bei Rechtsversagen) oder
- entzündliche Darmerkrankungen.

Unter den Medikamenten führen *Androgene und Anabolika* zu den stärksten Absenkungen des HDL-Cholesterins.

Krebserkrankungen, insbesondere wenn sie mit Gewichtsverlust einhergehen, führen zu niedrigen Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterinkonzentrationen.

Merke

Das Tumorwachstum erfordert erhebliche Mengen an Cholesterin. Entsprechend ist der LDL-Rezeptorbesatz an Tumorzellen sehr hoch.

Darüber hinaus finden sich bei Tumorleiden häufiger Hypertriglyzeridämien. Dabei scheint eine Hemmung des Katabolismus der VLDL durch Beeinflussung der Lipoproteinlipase über Wachstumsfaktoren und Zytokine eine Rolle zu spielen.

Bei *Herzinfarkt, Schlaganfall oder akuten fieberhaften Erkrankungen* (akute Phase) fallen innerhalb von 24-48 h die Konzentrationen von Cholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin im Blut deutlich ab. Möglicherweise sind diese negativen Akute-Phase-Effekte durch die vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen, Kortikosteroiden und Zytokinen verursacht. Die Myelopoese wird durch Cholesterin gefördert. Bei HDL wirkt zudem die Verdrängung von ApoA-I durch das Akute-Phase-Protein Serum Amyloid A (SAA), welches bei akuten Entzündungen bis zu 40 % des HDL-Proteoms ausmachen kann. Erst 4-8 Wochen nach dem akuten Ereignis haben die Lipoproteine wieder ihre ursprünglichen Konzentrationen erreicht.

Perspektive

Abschließend soll als Ausblick darauf hingewiesen werden, dass pathophysiologische Veränderungen des Fettstoffwechsels nicht allein nur relevant für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen sind, sondern auch für andere metabolische Veränderungen, z. B. Insulinresistenz, Lipoatrophien und Adipositas, entzündliche, maligne sowie neurodegenerative Erkrankungen. Nach erfolgreicher Entwicklung kardioprotektiver Therapien durch Senkung atherogener Lipoproteine in den vergangenen Jahren stellen weitere Schlüsselschritte des Fettstoffwechsels möglicherweise daher auch neue „Drug Targets“ zur künftigen Behandlung metabolisch bedingter „Komplikationen“ anderer Erkrankungen dar [4, 5, 8].

KERNAUSSAGEN

- Erhöhte Konzentrationen atherogener Lipoproteine sind ein kausaler Risikofaktor für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen.
- Primäre Formen der Hypercholesterinämie haben wegen der bereits lebenslangen LDL-Erhöhung (höhere kumulative LDL-Exposition für die Gefäßwand) ein deutlich höheres ASCVD-Risiko.
- Sekundäre Veränderungen des Lipid- und Lipoproteinstoffwechsels (z. B. bei Diabetes oder Hypothyreose) müssen ausgeschlossen oder behandelt werden.
- Regulative Schlüsselschritte in der Pathophysiologie des Fettstoffwechsels und der atherosklerotischen Plaques sind „Drug-Targets“ für bestehende und neue Lipid- und Lipoprotein-modifizierende Therapien.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Autorinnen/Autoren

Professor Dr. med. Dirk Müller-Wieland

Endokrinologe und Diabetologe. Klinisch-wissenschaftlicher Schwerpunkt: Störungen des Fettstoffwechsels und erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Diabetes mellitus. 1997 Universitätsprofessur in Köln. 2001 Lehrstuhl für Klinische Biochemie der HHU in Düsseldorf. 2006–2015 Chefarzt der I. Med. Klinik an der Asklepios Klinik St. Georg in Hamburg. Seit 2016 an der Medizinischen Klinik des UK der RWTH Aachen.

Prof. Dr. med. Martin Merkel

1999–2007 Facharztausbildung und Spezialisierung in Gastroenterologie sowie Endokrinologie/Diabetes. 2008 Oberarzt Asklepios Klinik St. Georg. 2016 Ärztlicher Leiter endokrinologikum Hannover und Honorarprofessor der Semmelweis-Universität. Seit 2017 Ärztlicher Leiter des endokrinologikum Hamburg. Klinische und wissenschaftliche SP: Endokrinologie, Diabetes, Fettstoffwechsel, seltene Stoffwechselkrankheiten.

Marlo Verket, MSPH

Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Medizinischen Klinik I, Universitätsklinikum RWTH Aachen (Direktor: Prof. Dr. N. Marx), zudem tätig als Data-Scientist im klinischen Studienzentrum. In 04/2021 Erwerb des M.Sc. Public Health an der Heinrich-Heine-Universität,

Düsseldorf. In 06/2012 Erwerb des B.Sc. Biopsychology der University of California, Santa Barbara, USA.

Univ. Prof. Dr. med. Winfried März

Universitätsprofessor am Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik der Medizinischen Universität Graz (A) und Arbeitsgruppenleiter an der Medizinischen Klinik V der Universitätsmedizin Mannheim. SP: Genetik, Pathophysiologie und Behandlung von Fettstoffwechselerkrankungen sowie Genetik von Herz-, Gefäß- und Nierenerkrankungen. Direktor der SYNLAB-Akademie. Etablierung von CaReHigh.

Arnold von Eckardstein

Facharzt für Labormedizin. Seit 2001 Ordentlicher Professor für Klinische Chemie an der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich und Direktor des Instituts für Klinische Chemie des UniversitätsSpitals Zürich. Forschungs-SP: Risikofaktoren und Biomarker für Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen sowie Struktur, Funktion, Stoffwechsel und Regulation von HDL und Sphingolipiden. Chefherausgeber von Atherosclerosis.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dirk Müller-Wieland
Medizinische Klinik I Universitätsklinikum RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen
Deutschland
dirmueller@ukaachen.de

Literatur

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
2. Ridker PM. LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions. Lancet 2014; 384: 607-617.
3. Brandts J, Ray KK. LDL-Cholesterol lowering strategies and population health-time to move to a cumulative exposure model. Circulation. 2020, 20 Jan. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119043406
4. Boren J, Chapman MJ, Krauss RM et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic

insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society consensus panel. *Eur Heart J.* 2020; 0:1-28.

5. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature* 2021; 592: 524-533.
6. Merkel M, Müller-Wieland D, von Eckerdstein A. Fettstoffwechsel. In: *Klinische Pathophysiologie*. Hrsg. Blum HE, Müller-Wieland D. 2018 Thieme Verlag Stuttgart, New York, S200-231.
7. Goldstein JL and Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell.* 2015; 161: 161-172.
8. Rohatgi A, Westerterp M, Eckardstein von A. et al. HDL in the 21st century. A multifunctional roadmap for future HDL research. *Circulation.* 2021; 143: 2293-2309.
9. Irene G-R, Cesar M, Fernando C, Ana C. SR-B1, a key receptor involved in the progression of cardiovascular disease: A perspective from mice and human genetic studies. *Biomedicine.* 2021; 9, 612. doi.org/10.3390/biomedicine9060612.
10. Laufs U, Parhofer K, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J.* 2020; 41: 99-109.
11. Heeren J, Scheja L. Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism. *Mol Metab.* 2021; 101238. doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101238
12. Taskinen MR, Boren J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis.* 2015; 239: 483-495.