

# Kleine, dichte LDL als Risikofaktor für die Atherosklerose

## Quantitative Analyse mit der LipoDens®-Methode

### Klinischer Hintergrund

Der kausale Zusammenhang zwischen erhöhtem LDL-Cholesterin (Low Density Lipoprotein) und Atherosklerose mit ihren fatalen Folgen wie Herzinfarkt und Schlaganfall gilt heute als gesichert. Es hat sich jedoch gezeigt, dass der LDL-Cholesterinspiegel alleine als Vorhersageparameter für das Eintreten einer kardiovaskulären Erkrankung nur bedingt geeignet ist. So haben z. B. die meisten Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) einen nur leicht erhöhten oder sogar „normalen“ LDL-Cholesterinspiegel. Andererseits erleiden ca. 20 % der Patienten mit einer Hypercholesterinämie viel später einen Herzinfarkt, als es aufgrund des erhöhten LDL-Cholesterinspiegels zu erwarten wäre.

Diese scheinbaren Widersprüche sind unter anderem dadurch zu erklären, dass die LDL keine einheitliche Lipoproteinfraktion darstellen, sondern aus mehreren Subfraktionen bestehen, die sich in ihrer Größe und Dichte unterscheiden. Die gleiche LDL-Cholesterinmenge kann entweder in wenigen großen oder aber in vielen kleinen LDL-Partikeln verpackt sein, was weitreichende Konsequenzen hat.

In zahlreichen epidemiologischen Studien hat sich gezeigt, dass bei den meisten Menschen (ca. 70–90 % der Gesamtbevölkerung) die großen, leichten LDL überwiegen. Diese Situation entspricht dem Normal-Typ und wird als LDL-Phänotyp A bezeichnet. 10–30 % der Bevölkerung weisen dagegen bevorzugt kleine, dichte LDL (sdLDL = small, dense LDL) auf, was dem LDL-Phänotyp B entspricht. Eine Dominanz der kleinen, dichten LDL erhöht das Herzinfarkt-Risiko um das 3–7-fache und zwar unabhängig vom LDL-Cholesterinspiegel. Bei 40–50 % aller Patienten mit einer KHK wurden vermehrt kleine, dichte LDL gefunden, ohne dass das LDL-Cholesterin auffällig erhöht war. Dabei korrelierte die Höhe des sdLDL-Cholesterinspiegels positiv mit dem Schweregrad der KHK. Die Vorhersagekraft der kleinen, dichten LDL für ein zukünftiges koronares Ereignis übertraf darüber hinaus die der Gesamt-LDL deutlich.

### Das Wichtigste auf einen Blick

Die Dominanz von kleinen, dichten LDL gilt heute als ein eigenständiger, neuer Risikofaktor für Atherosklerose. LipoDens® ist eine etablierte, selbst entwickelte Methode zur Analyse sämtlicher Lipoproteinsubklassen mittels Ultrazentrifugation, die eine quantitative Analyse der stark atherogenen, kleinen, dichten LDL-Partikel ermöglicht. Der LipoDens®-Befund beinhaltet eine ausführliche Interpretation mit grafischer Darstellung.

Es gilt heute als sicher, dass kleine, dichte LDL wegen ihrer besonderen Eigenschaften wesentlich atherogener als größere, leichtere LDL sind, sodass eine Dominanz von kleinen, dichten LDL als ein eigenständiger, neuer Risikofaktor für Atherosklerose vom NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) anerkannt wurde. Eine zusammenfassende Übersicht der Eigenschaften verschiedener LDL-Partikel ist in Abbildung 1 gegeben.

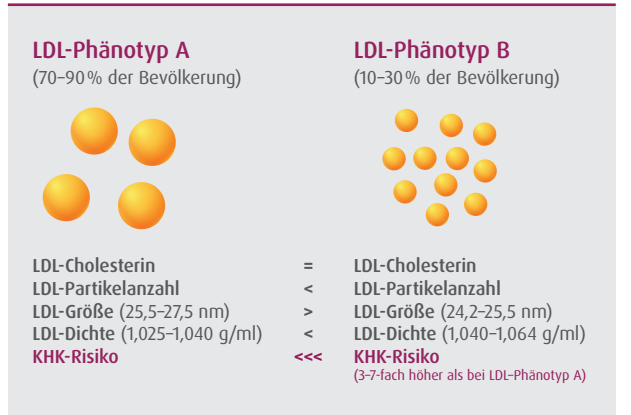


Abb. 1. Die gleiche LDL-Cholesterinmenge kann in wenigen großen, leichten LDL-Partikeln (LDL-Phänotyp A) oder in vielen kleinen, dichten LDL-Partikeln (LDL-Phänotyp B) verpackt sein.

### Autor:

PD Dr. med. Dietmar Plonné, Limbach Gruppe

### Literatur:

1. Ai M, Otokozawa S, Asztalos BF, Ito Y et al: Small dense LDL cholesterol and coronary heart disease: results from the Framingham Offspring Study. Clin Chem 2010; 56: 967-76.
2. Brown DJ: New guidelines for low-density lipoprotein levels from the National Cholesterol Education Program (NCEP): a 2004 update. Prog Cardiovasc Nurs 2004; 19: 165.
3. Davies IG, Graham JM, Griffin BA: Rapid separation of LDL subclasses by iodixanol gradient ultracentrifugation. Clin Chem 2003; 49: 1865-72.
4. Diffenderfer MR, Schaefer EJ: The composition and metabolism of large and small LDL. Curr Opin Lipidol 2014; 25: 221-6.
5. Gentile M, Panico S, Mattiello A et al: Association between small dense LDL and early atherosclerosis in a sample of menopausal women. Clin Chim Acta 2013; 426: 1-5.
6. Gerber PA, Berneis K: Regulation of low-density lipoprotein subfractions by carbohydrates. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2012; 15: 381-5.
7. Graham JM, Griffin BA, Davies IG et al: Fractionation of lipoprotein subclasses in self-generated gradients of iodixanol. Methods Mol Med 2001; 52: 51-9.
8. Graham JM, Higgins JA, Gillott T et al: A novel method for the rapid separation of plasma lipoproteins using self-generating gradients of iodixanol. Atherosclerosis 1996; 124: 125-35.
9. Hirayama S, Miida T: Small dense LDL: An emerging risk factor for cardiovascular disease. Clin Chim Acta 2012; 414: 215-24.
10. Hoogeveen RC, Gaubatz JW, Sun W et al: Small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2014; 34: 1069-77.
11. Krauss RM: Lipoprotein subfractions and cardiovascular disease risk. Curr Opin Lipidol 2010; 21: 305-11.
12. Nikolic D, Katsiki N, Montalto G et al: Lipoprotein subfractions in metabolic syndrome and obesity: clinical significance and therapeutic approaches. Nutrients 2013; 5: 928-48.
13. Oravec S, Dukat A, Gavornik P et al: Atherogenic Versus Non-atherogenic Lipoprotein Profiles in Healthy Individuals. Is There a Need to Change Our Approach to Diagnosing Dyslipidemia? Curr Med Chem 2014; 21: 2892-901.
14. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002; 106: 3143-421.
15. Wu L, Parhofer KG: Diabetic dyslipidemia. Metabolism 2014; 63: 1469-79.

Stand: März/2015

Ihr Ansprechpartner:  
**Dr. med. Jana Schuster**  
 FÄ f. Laboratoriumsmedizin  
 E-Mail: [j.schuster@labor-leipzig.de](mailto:j.schuster@labor-leipzig.de)  
 Telefon: +49 341 6565 734

Herausgeber: © Limbach Gruppe SE – 03/2015\_V1

**Pathobiochemie**

Die Ursachen für die starke Atherogenität der kleinen, dichten LDL sind vielfältig. Sie werden langsamer über den LDL-Rezeptor abgebaut und verweilen deshalb doppelt so lange im Blutplasma wie große, leichte LDL. Aufgrund ihrer geringen Größe gelangen kleine, dichte LDL leichter in den subendothelialen Raum der Arterienwände, wo sie mit hoher Affinität an die Proteoglykane der Extrazellulärmatrix binden und akkumulieren. Dort werden sie wegen ihres geringeren Gehalts an Antioxidantien (z. B. Vitamin E) besonders leicht durch die freien Radikale der Entzündungskaskade unter Bildung der extrem atherogenen oxidierten LDL (oxLDL) oxidiert.

Für die Bildung kleiner, dichter LDL spielen neben genetischen Komponenten (35-45 %) weitere Faktoren wie Alter, Geschlecht, Ernährung, körperliche Aktivität, Hormone und Medikamente eine entscheidende Rolle. Der wichtigste metabolische Faktor, der die Variabilität der LDL-Größe zu ca. 50 % bestimmt, sind die Triglyzeride. Die vermehrte Bildung kleiner, dichter LDL ist fast ausschließlich oberhalb einer Triglyzeridkonzentration von 130 mg/dl (1,47 mmol/l) zu beobachten. Sehr häufig wird ein vermehrter Anteil kleiner, dichter LDL im Zusammenhang mit einer moderaten Hypertriglyzeridämie (> 180 mg/dl [ $> 2,0$  mmol/l]) bei normalem LDL- und verringertem HDL-Cholesterin gefunden. Diese Lipidstoffwechselstörung stellt eine eigenständige Dyslipoproteinämie dar, die wegen ihrer besonders hohen Atherogenität als Atherogener Lipoprotein-Phänotyp (ALP) bezeichnet wird. Aus epidemiologischer Sicht ist der ALP wahrscheinlich der häufigste lipidassoziierte Risikofaktor für die koronare Herzerkrankung.

**LipoDens®-Methode**

Zurzeit gibt es keine generell akzeptierte Referenzmethode für die Bestimmung der LDL-Subklassen. Die im Einsatz befindlichen Methoden (Ultrazentrifugation, NMR-Spektroskopie, Gelelektrophorese, HPLC, homogene Assays, Präzipitationsmethoden) basieren auf unterschiedlichen Eigenschaften der LDL-Subklassen (Dichte, Größe, Ladung), weshalb ihre Ergebnisse untereinander nicht vergleichbar sind. Als „Goldstandard“ in der Lipoproteinanalytik gilt allerdings nach wie vor die Ultrazentrifugation.

Aus diesem Grund bietet die Limbach Gruppe SE eine selbst entwickelte Methode zur Analyse sämtlicher Lipoproteinsubklassen mittels Dichtegradient-Ultrazentrifugation an (Abbildung 2 und 3). Die Methode mit dem Namen LipoDens® (Lipoprotein Density Profile) kann neben der Bestimmung der LDL-Subklassen auch für die phänotypische Abklärung sämtlicher Lipoproteinstoffwechselstörungen eingesetzt werden. Es gibt prinzipiell keinerlei Einschränkungen für die korrekte quantitative Analytik, sodass z. B. auch extrem lipämische Seren analysiert werden können.

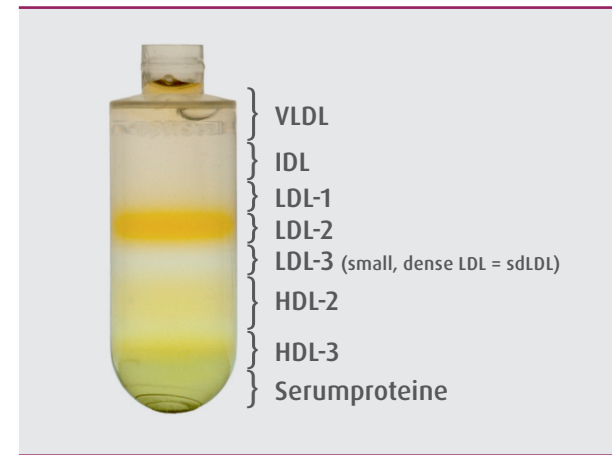


Abb. 2. Typisches Trennmuster der Lipoproteinsubklassen im LipoDens®-Dichtegradienten nach Ultrazentrifugation. Es folgt die Gewinnung von 20 Fraktionen, in denen die gewünschten Parameter (Triglyzeride, Cholesterin, LDL direkt, HDL direkt und Dichte) gemessen werden.

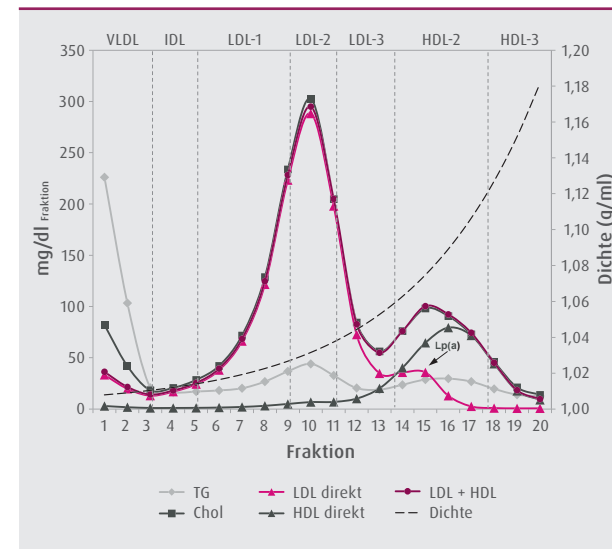


Abb. 3. Konzentrationen der Triglyzeride (TG), des Gesamtcholesterins (Chol), des LDL-Cholesterins (LDL direkt) und des HDL-Cholesterins (HDL direkt) in den LipoDens®-Fraktionen. Zusätzlich sind die Summe aus LDL-Cholesterin + HDL-Cholesterin (LDL + HDL) sowie die Dichten der Fraktionen dargestellt. Der zweite LDL-direkt-Peak im HDL-2-Dichtebereich entspricht dem Lp(a).

**Indikation**

Die Bestimmung von kleinen, dichten LDL ist bei folgenden Fragestellungen indiziert:

- Erweiterte Risikostratifizierung bei Diabetes mellitus Typ 2, Metabolischem Syndrom, Insulinresistenz, PCOS (polyzystisches Ovarsyndrom), Dialysepatienten, chronischer Niereninsuffizienz
- Diagnose eines ALP (Atherogener Lipoprotein-Phänotyp) bei erhöhten Triglyzeriden mit gleichzeitig vermindertem HDL- und unauffälligem LDL-Cholesterin
- Verifizierung der Verdachtsdiagnose auf eine familiäre kombinierte Hyperlipoproteinämie (FKHL)
- Weiterführende Abklärung bei Patienten mit erhöhtem familiären Herzinfarktisiko und unauffälligem Lipidstatus
- Therapiekontrolle, Kontrolle von Diät- und Lifestyle-Maßnahmen
- Diagnose von Dyslipoproteinämien (z. B. Typ III Hyperlipoproteinämie nach Fredrickson)

**Befundbewertung**

Die LipoDens®-Analyse beinhaltet neben den Messwerten (Triglyzeride, Gesamt-Cholesterin, LDL-Chol, HDL-Chol, LDL/HDL-Quotienten, VLDL-Chol, IDL-Chol, LDL-1-Chol, LDL-2-Chol, LDL-3-Chol, HDL-2-Chol, HDL-3-Chol, Lp(a)-Chol, sdLDL-Anteil, non-HDL-Cholesterin, Triglyzerid/HDL-Quotient) eine ausführliche Interpretation des Befundes mit grafischer Darstellung.

**Interpretationsbereiche der LipoDens®-Methode**

Absolute Konzentration des sdLDL-Cholesterins	
sdLDL-Cholesterin	Interpretation
< 48 mg/dl (< 1,23 mmol/l)	normal
48-55 mg/dl (1,23-1,42 mmol/l)	grenzwertig hoch
> 55 mg/dl (> 1,42 mmol/l)	erhöht
Anteil des sdLDL-Cholesterins am LDL-Cholesterin	
sdLDL-Anteil	Interpretation
< 35 %	LDL-Phänotyp A (normal)
35-50 %	LDL-Phänotyp I (intermediärer Typ)
> 50 %	LDL-Phänotyp B (überwiegend sdLDL)

Für die mittels LipoDens®-Methode gemessene Fraktion der kleinen, dichten LDL (sdLDL) gelten die in der Tabelle angegebenen Interpretationsbereiche.

**Präanalytik**

Für die Analytik werden 2,0 ml Nüchternserum (12 h Nahrungskarenz) benötigt. Das Serum sollte bis zur Analytik kühl (4-10 °C), für maximal drei Tage gelagert werden. Eine längerfristige Lagerung muss tiefgefroren bei -80 °C erfolgen, eine Temperatur von -20 °C ist nicht geeignet. EDTA- und Heparinplasma sind ungeeignet.

Hinweise zu Präanalytik und Abrechnung					
Probenmaterial	2 ml Serum				
Probentransport	Standardtransport				
Methode	Ultrazentrifugation (LipoDens®)				
	EBM		GOÄ	1-fach	1,15-fach
LipoDens®-Lipoproteinprofil	32060/32061/32062 32063/7 x 32246	€ 72,40	8 x 3562/3563/3564/ 8 x 3565/3727	€ 81,58	€ 93,82
Budgetbefreiungsziffer	keine				

Webversion Webversion Webversion