

Erweiterte Lipoproteindiagnostik mittels NMR-Spektroskopie

LipoComplete®

Klinische Bedeutung

Die Messung von Lipiden im Blut ist fester Bestandteil der Routinediagnostik. Als Basisdiagnostik zum Screening auf die weit verbreiteten Fettstoffwechselstörungen und zur KHK-Risikostratifizierung werden i.d.R. Triglyceride, Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin im Serum bestimmt. Mit diesen vier Parametern ist eine praxistaugliche Klassifizierung von Lipidstoffwechselstörungen (Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Kombinierte Hyperlipoproteinämie, HDL-Mangel), eine kardiovaskuläre Risikoabschätzung und ein Therapiemonitoring zum großen Teil möglich. Limitationen ergeben sich aus der Tatsache, dass Lipoproteine äußerst komplexe Partikel sind, die neben Triglyceriden und Cholesterin zahlreiche andere Bestandteile wie Phospholipide, freies und verestertes Cholesterin, Apolipoproteine, Enzyme und fettlösliche Vitamine enthalten. Aufgrund ihrer unterschiedlichen Zusammensetzung bilden die Lipoproteine im Blut ein Kontinuum von sehr großen, leichten, lipidreichen bis sehr kleinen, dichten, proteinreichen Partikeln. Inner-

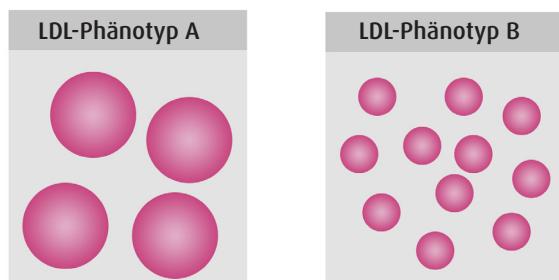
halb der Hauptlipoproteinklassen VLDL, LDL und HDL gibt es demzufolge weitere Subklassen, die sich in Größe, Dichte und Partikeleigenschaften unterscheiden. Die gleiche LDL-Cholesterinmenge kann beispielsweise in wenigen großen oder in vielen kleinen LDL-Partikeln verpackt sein (Abb. 1). Dieser Unterschied ist von hoher klinischer Relevanz. In zahlreichen Studien hat sich gezeigt, dass kleine, dichte LDL (small, dense LDL = sdLDL) wesentlich atherogener als größere, leichtere LDL sind. Die Dominanz von kleinen, dichten LDL wurde deshalb vom NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) als ein eigenständiger, neuer Risikofaktor für Atherosklerose anerkannt. Darüber hinaus hat die Subklasse der größeren, leichteren HDL (HDL-2) eine bessere protektive Wirkung als die der kleineren, dichteren HDL (HDL-3).

Insgesamt zeigt eine wachsende Zahl wissenschaftlicher Publikationen, dass die Berücksichtigung von Lipoprotein-Subklassen und Lipoprotein-Partikeleigenschaften zu einer verbesserten Risikostratifizierung und Vorhersagekraft kardiovaskulärer Ereignisse beitragen kann. Die Existenz unterschiedlich pro- bzw. antiatherogener LDL- bzw. HDL-Subklassen kann zumindest zum Teil einige scheinbar paradoxe Beobachtungen erklären. So haben z.B. die meisten Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) einen nur leicht erhöhten oder sogar „normalen“ LDL-Cholesterinspiegel. Andererseits ist ein höheres LDL-Cholesterin nicht zwangsläufig mit einem höheren KHK-Risiko assoziiert. Auch aus einem hohen HDL-Cholesterinspiegel folgt nicht immer ein geringeres KHK-Risiko. Funktionelle, subklassenspezifische Eigenschaften der HDL-Partikel, die größtenteils noch ungeklärt sind, scheinen hierbei eine größere Bedeutung zu haben als das totale HDL-Cholesterin.

Labordiagnostik

Aus oben genannten Gründen kann es deshalb sinnvoll sein, die Basisdiagnostik zu erweitern und die Lipoprotein-Partikel bezüglich ihrer Subklassen, ihres Durchmessers und ihrer Partikelkonzentration zu charakterisieren. Zurzeit gibt es allerdings keine generell akzeptierte Referenzmethode für die Bestimmung von

Abb. 1. Lipoprotein-Partikel und ihre Eigenschaft



LDL-Phänotyp A	=	LDL-Phänotyp B
LDL-Cholesterin	<	LDL-Cholesterin
LDL-Partikelanzahl	<	LDL-Partikelanzahl
LDL-Durchmesser (25,5 - 27,5 nm)	>	LDL-Durchmesser (24,2 - 25,5 nm)
LDL-Dichte (1,025 - 1,040 g/ml)	<	LDL-Dichte (1,040 - 1,064 g/ml)
Atherogenität << Atherogenität (3-7fach)		

Die gleiche LDL-Cholesterinmenge kann in wenigen großen, leichten LDL-Partikeln (links) oder in vielen kleinen, dichten LDL-Partikeln (rechts) verpackt sein, was signifikante Auswirkungen auf die Atherogenität hat.

Lipoprotein-Subklassen. Die im Einsatz befindlichen Verfahren (Ultrazentrifugation, NMR-Spektroskopie, Gelelektrophorese, HPLC, homogene Assays, Präzipitationsmethoden) basieren auf unterschiedlichen Eigenschaften der Lipoproteine (Dichte, Größe, Ladung), so dass die Ergebnisse der verschiedenen Methoden untereinander nicht vergleichbar sind. Folglich gibt es auch keine einheitliche, standardisierte Nomenklatur für Lipoprotein-Subklassen, deren Bezeichnung i.d.R. willkürlich in Abhängigkeit von der verwendeten Methodik festgelegt wurde.

Das MVZ Labor Ravensburg bietet mit der NMR-Spektroskopie (**LipoComplete®**) eine moderne Analysentechnik für die Bestimmung von Lipoprotein-Subklassen und Lipoprotein-Partikeleigenschaften an. Die Analytik erfolgt in Zusammenarbeit mit der Firma numares AG.

Die NMR-Spektroskopie ist ein rein physikalisches Verfahren, bei dem aus den NMR-Signalen der Methylgruppen von Lipiden die Partikelkonzentration, der Partikeldurchmesser und die Lipidkonzentrationen (Triglyceride, Cholesterin) der Lipoprotein-Partikel mittels patentierter mathematischer Verfahren berechnet werden. NMR-spektroskopische Messungen sind hoch präzise und damit auch langfristig hoch reproduzierbar. Sie erfordern einen geringen personellen Aufwand und können vollautomatisiert in großen Serienlängen (mehrere hundert Proben am Tag) abgearbeitet werden.

Bei LipoComplete® werden folgende Parameter mittels NMR-Spektroskopie bestimmt:

- Triglyceride, Gesamt-Cholesterin, VLDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin
- die Partikelkonzentrationen der Lipoprotein-Subklassen (VLDL, alle LDL, große LDL, kleine LDL, alle HDL, große HDL, kleine HDL)
- der mittlere Partikeldurchmesser der Lipoproteine (VLDL, LDL, HDL)

Indikationen

Obwohl der klinische Nutzen eines erweiterten Lipoproteinprofils noch in Diskussion ist, empfehlen einige Richtlinien und Expertenausschüsse die Messung von Lipoprotein-Subklassen und LDL-Partikeleigenschaften

zur Risikoabschätzung für kardiovaskuläre Erkrankungen und das Patientenmanagement.

Die Bestimmung von Lipoprotein-Subklassen ist bei folgenden Konstellationen 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 Herzinfarktrisiko und unauffälligem Lipidstatus
- Therapiekontrolle, Kontrolle von Diät- und Lifestyle-Maßnahmen

Die LipoComplete®-Methode eignet sich insbesondere für Fragestellungen, bei denen vordergründig die Partikeleigenschaften (Partikelanzahl, Partikelgröße) interessieren (z.B. KHK-Riskostratifizierung, Therapiemonitoring unter Statin-Therapie).

Beurteilung

Der LipoComplete®-Befund beinhaltet neben den Messwerten eine grafische Darstellung der Ergebnisse sowie eine ausführliche Interpretation der Konstellation, ggf. mit Verlaufsbeurteilung und Empfehlungen.

Material und Präanalytik

Für die Analytik werden 1,0 ml Serum (12 h Nahrungskaenz) benötigt. Das Serum sollte bis zur Analytik kühl (4-10 °C), für maximal 5 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.

Abrechnung

Für die moderne Methode der NMR-Spektroskopie gibt es noch keine Abrechnungsziffern, so dass sie nur als reine Selbstzahlerleistung (IGel) erbracht werden kann.

Autor:

PD Dr. med. Dietmar Plonné, MVZ Labor Ravensburg

Für wissenschaftliche Referenzen nehmen Sie bitte direkten Kontakt mit dem Autor auf. Vielen Dank.

Stand: Dezember 2016