

Fettstoffwechselstörungen – Labor-Basisuntersuchungen zur Diagnostik und Therapiekontrolle

1. Analyte:

- **Gesamt-Cholesterin** (Serum), EDV-Kürzel: **CHOL**
Methode: Cholesterin CHOD-PAP, enzymatischer Farbttest, Roche Diagnostics GmbH
- **Triglyceride** (Serum), EDV-Kürzel: **TG**
Methode: Triglyceride GPO-PAP, enzymatischer Farbttest, Roche Diagnostics GmbH
- **HDL-Cholesterin** (Serum), EDV-Kürzel: **HDL**
Methode: HDL-C plus 2nd gen., homog. enzymat. Farbttest, Roche Diagnostics GmbH
- **LDL-Cholesterin** (Serum), EDV-Kürzel: **LDL**
Methode: LDL-C plus 2nd gen., homog. enzymat. Farbttest, Roche Diagnostics GmbH

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.

2.1. 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 Triglyceridanteil relativ kurze Halbwertszeiten. Die LDL-Halbwertszeiten reichen von 1,5 bis 7 Tagen, die von HDL noch etwas länger (9).

2.2. Biologische intraindividuelle Variabilität:

Nach MARCOVINA et al.1994 (7) und WINKLER et al.2007 (9) kann die biologische intraindividuelle Variabilität für Gesamt-Cholesterin, LDL- u. HDL-Cholesterin eher $\leq 10\%$ bis ca. 15 % angenommen werden. Bei Triglyceriden ist mit Schwankungen von ca. 30 % bis zu 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.

2.3. 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 Hintergrund (4). Insbesondere bei älteren Patienten kann die Kenntnis eines Altersganges der Analyte bei der Wichtung von Laborergebnissen im gesamten Lipidanalytensystem hilfreich sein.

2.4. Nahrungsaufnahme:

Die Einhaltung einer mindestens 12-stündigen Nahrungskarenz vor der Blutentnahme für eine Fettstoffwechselanalytik ist dringend zu empfehlen. Für die Triglyceride kann im Falle eines sehr üppigen, fettreichen Mahls oder bei übergewichtigen Patienten selbst diese Karenzzeit noch zu knapp sein (1, 9).

2.5. Alkohol:

Individuell unterschiedlich ausgeprägt führt regelmäßiger und mäßiger Alkoholgenuss zum Anstieg des HDL-Cholesterins und der Triglyceride sowie zum Abfall des LDL-Cholesterins (1, 5, 8).

2.6. Rauchen:

Rauchen führt zu LDL-Cholesterin- und Triglyceriderhöhungen sowie zum Abfall der HDL-Cholestetrikonzentration (1, 5, 8).

2.7. 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 lassen (1).

2.8. 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).

2.9. 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).

2.10 Probenart:(1, 3, 5, 6, 8)

- Serum: Material der 1. Wahl;

Die Ziel- und Richtwerte zur Beurteilung des Lipidstatus basieren überwiegend auf Serumanalysen.

- Heparin-Plasma: ggf. mögliches Alternativmaterial
- EDTA-Plasma: nur für Gesamt-Cholesterin und Triglyceride ggf. Alternativmaterial;
LDL- und HDL-Cholesterin sind erniedrigt
- Citrat-Plasma: für die Roche Assays nicht zugelassen;
deutlich erniedrigte Werte (ca. 14%) für CHOL, TG, HDL, LDL
- Fluorid-Plasma: für die Roche-Assays nicht zugelassen;
deutlich erniedrigte Werte für CHOL, TG, HDL, LDL

2.11. Klinische Einflussgrößen:

2.11.1. Medikamente:(1, 8, 9)

Medikamentengruppe:	CHOL	TG	HDL
nichtselektive β -Blocker ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität	\leftrightarrow	\uparrow 20-35 %	\downarrow 15 %
β_1 -selektive β -Blocker ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität	\leftrightarrow	(\uparrow)	\leftrightarrow
β -Blocker mit intrinsischer sympathomimetischer Aktivität	\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

Heparinisierung:

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 ist (1).

2.11.2. 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 sind (1).

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.

2.11.3. 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 Zwei- bis Vierfache, Cholesterin (HDL, LDL) das ca. 1,5-fache der Werte von Nichtschwangeren.

2.11.4. Sekundäre Hyperlipoproteinämien:

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

Cholesterin und Triglyceride \uparrow

- Nephrotisches Syndrom
- Multiples Myelom

Cholesterin \uparrow

- Hyperthyreose
- Cholestase
- Anorexia nervosa

Triglyceride \uparrow

- Diabetes mellitus
- chronische Niereninsuffizienz
- Alkoholabusus

3. Zielwerte und Referenzwerte:

Die nachfolgenden Tabellen geben für die relevanten Analyte die Zielwerte nach NCEP ATP III (2004) sowie Referenzbereiche nach Alter und Geschlecht an.

Lipidanalyte im Serum:

Zielwerte und Bewertungsbereiche gemäß NCEP ATO III (2004)

Analyt	Status	mmol/l	mg/dl
Cholesterin	<u>wünschenswert</u>	< 5,2	< 200
	grenzwertig hoch	5,2 - 6,2	200 - 239
	hoch	≥ 6,2	≥ 240
LDL-Cholesterin	<u>optimal</u>	< 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	hohes Risiko	< 1,0	< 40
	<u>negatives Risiko</u>	≥ 1,6	≥ 60
Triglyceride	<u>geringes Risiko</u>	< 1,7	< 150

LDL-Cholesterin im Serum:

Zielwerte und Entscheidungsgrenzen für therapeutische Lebensstilveränderungen bzw. Medikamenteneinsatz für verschiedene Risikogruppen gemäß NCEP ATP III (2004)

Risikogruppe	LDL-Cholesterin		Lebensstilveränderung		Medikation	
	Zielwert					
	mmol/l		mmol/l	(mg/dl)	mmol/l	(mg/dl)
Hochrisikopatienten	< 2,6	(< 100)	≥ 2,6	(≥ 100)	≥ 3,4	(≥ 130)
					Optional	
					2,6 - 3,3	(100-129)
>2 Risikofaktoren						
10-Jahresrisiko 10-20% u. höher	< 3,4	(< 130)	≥ 3,4	(≥ 130)	≥ 3,4	(≥ 130)
10-Jahresrisiko < 10%	< 3,4	(< 130)	≥ 3,4	(≥ 130)	≥ 4,1	(≥ 160)
0-1 Risikofaktor	< 4,1	(< 160)	≥ 4,1	(≥ 160)	≥ 4,9	(≥ 190)
					Optional	
					4,1 - 4,9	(160-189)

Cholesterin im Serum: Referenzbereiche nach Alter und Geschlecht

Alter	Cholesterin	Cholesterin	Literatur
	mmol/l	mg/dl	
KINDER			
Frühgeb.	0,8 - 2,0	32 - 76	#
≤ 4 Wochen	1,3 - 4,4	50 - 170	##
1 - 12 Monate	1,6 - 4,9	60 - 190	##
≥ 1 Jahr	2,8 - 6,0	110 - 230	##
KINDER, weiblich			
1 - 30 Tage	1,60 - 4,01	62 - 155	###
31 - 182 Tage	1,60 - 3,65	62 - 141	###
183 - 365 Tage	1,97 - 5,59	76 - 216	###
1 - 3 Jahre	2,79 - 4,99	108 - 193	###
4 - 6 Jahre	2,74 - 4,99	106 - 193	###
7 - 9 Jahre	2,69 - 5,43	104 - 210	###
10 - 12 Jahre	2,72 - 5,64	105 - 218	###
13 - 15 Jahre	2,79 - 5,30	108 - 205	###
16 - 18 Jahre	2,38 - 6,05	92 - 234	###
Kinder, männlich			
1 - 30 Tage	1,40 - 3,90	54 - 151	###
31 - 182 Tage	2,09 - 3,80	81 - 147	###
183 - 365 Tage	1,97 - 4,63	76 - 179	###
1 - 3 Jahre	2,20 - 4,71	85 - 182	###
4 - 6 Jahre	2,84 - 5,61	110 - 217	###
7 - 9 Jahre	2,84 - 5,46	110 - 211	###
10 - 12 Jahre	2,72 - 5,77	105 - 223	###
13 - 15 Jahre	2,35 - 5,28	91 - 204	###
16 - 18 Jahre	2,12 - 4,97	82 - 192	###
Erwachsene			
≤ 65 Jahre	< 5,2	< 200	##
> 65 Jahre	< 8,3	< 320	## (##)

Gozzo, M.L. et al.: Clin. Chem. 1998; 44: 683-685

Aufenanger, J. u. R. Kattermann: Lipid- u. Lipoproteinstoffwechsel.
In: Greiling & Gressner (Hrsg.). Lehrbuch der Klinischen Chemie
und Pathobiochemie, Schattauer Stuttgart New York 1995, 300 - 360
Heil, W. Koberstein, R. u. B. Zawta: Referenzbereiche für Kinder und
Erwachsene, Roche Diagnostics GmbH Mannheim 2004

Soldin, S.J. et al.: Pediatric reference ranges. 4th ed. AACC Press
Washington, DC 2003

Heil, W. u. V. Ehrhardt: Referenzbereiche für Kinder und Erwachsene,
Roche Diagnostics GmbH Mannheim 2007

(##) Boulat, O. et al.: Clin. Chim. Acta 1998; 272: 127-135

Literatur:

- (1) Aufenanger, J. u. B. Zawta: 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. u. B. Zawta: 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. u. V. Ehrhardt: Referenzbereiche für Kinder und Erwachsene. 9. Auflage. Roche Diagnostics GmbH, Mannheim 2007
- (7) Marcovina, S.M. et al.: Biological variability of cholesterol, triglyceride, low- and high-density 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

Ansprechpartner für Rückfragen: Herr DC G. Schubert; HA 33435 bzw. 71-33435
Herr DC R. Fritzsche, HA 33439
Herr Dr.rer.nat.A. Liebert, HA 42117 bzw. 71-42117