

III. Einteilung der Lipidstoffwechselstörungen

Dyslipoproteinämien sind Stoffwechselstörungen, die durch die Konzentrations- und/oder Kompositionsveränderung eines oder mehrerer Lipoproteine im Plasma gekennzeichnet sind.

Lipidstoffwechselstörungen können primäre und/oder sekundäre Ursachen haben. Vor der Diagnose von primären Lipidstoffwechselstörungen müssen daher sekundäre Formen, die z.B. bei Diabetes mellitus, Nieren-, Leber- oder Schilddrüsenerkrankungen auftreten, ausgeschlossen werden.

Die häufigsten Lipidstoffwechselstörungen sind:

- I. Hypercholesterinämie (LDL-Cholesterin erhöht)
- II. kombinierte (gemischte) Hyperlipoproteinämie (LDL-Cholesterin und Triglyzeride erhöht)
- III. Hypertriglyzeridämie (Triglyzeride erhöht)
- IV. HDL-Erniedrigung
- V. Hyperlipoproteinämie(a)

Die Hypercholesterinämie, bedingt durch die Vermehrung der LDL-Partikel im Plasma, ist als Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit (KHK) gesichert [Kannel, Castelli, Gordon et al., 1970]. Der Zusammenhang zwischen erhöhten Triglyzeridwerten und der Entstehung einer Atherosklerose ist aus methodischen Gründen schwer belegbar. Hypertriglyzeridämien, bedingt durch den Anstieg der VLDL oder bestimmter anderer triglyzeridreicher Lipoproteine (Chylomikronen- und VLDL-Remnants), können jedoch bei gleichzeitig erniedrigtem HDL-Cholesterin oder bei abnormer Zusammensetzung der Lipoproteinpartikel ebenfalls zu Gefäßschädigungen führen. Unabhängig von einem möglichen Atheroskleroserisiko besteht bei stark erhöhten Triglyzeridwerten (>1000 mg/dl) die Gefahr eines Chylomikronämiesyndroms mit akuter Pankreatitis und Mikrozirkulationsstörungen.

Die alleinige Bestimmung des Gesamtcholesterins reicht zur vollständigen Beurteilung des Atheroskleroserisikos sowie zur Ableitung von Therapieentscheidungen nicht aus. Als Beleg dafür steht u.a. der Nachweis, daß niedrige HDL-Cholesterin-Serumspiegel (<40 mg/dl) ein unabhängiger Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit sind [Gordon & Rifkind, 1989]. So kann also auch im Einzelfall eine Konzentration des Gesamtcholesterins von unter 200 mg/dl, wenn dabei das HDL-Cholesterin unter 40 mg/dl liegt, mit einem erhöhten Atheroskleroserisiko verknüpft sein.

III.1 Primäre Dyslipoproteinämien

- Familiäre Hypercholesterinämie (FH): Diese Erkrankung ist durch einen autosomal-dominanten Erbgang gekennzeichnet. Die Störung liegt im LDL-Rezeptor-Gen. Bis heute sind schon über 800 verschiedene Mutationen bekannt. Bei den heterozygoten Fällen sind die LDL-Cholesterinwerte meist >220 mg/dl. Betroffene haben in mehr als 50% der Fälle bereits mit 50 Jahren eine koronare Herzkrankheit (KHK). Homozygote Fälle (selten) entwickeln regelhaft schon vor dem 20. Lebensjahr eine KHK. Typisches klinisches Merkmal für die FH sind die tendinösen Xanthome (Sehnenxanthome). Xanthelasmen oder Arcus lipoides corneae treten ebenfalls häufig in Verbindung mit einer FH sind aber nicht pathognomonisch. Neben den LDL-Rezeptor Mutationen sind weitere monogene Störungen bekannt, die zu erhöhten LDL-Spiegeln führen. Hierzu zählt der familiäre Apolipoprotein-B-100-Defekt (FDB), der autosomal dominant vererbt wird und klinisch ähnlich wie die FH durch eine Hypercholesterinämie, tendinöse Xanthome und eine frühzeitige Arteriosklerose charakterisiert ist. Der FDB wird hauptsächlich durch Punktmutationen im Codon 3500 bzw. 3531 des Apo B-100 Gens hervorgerufen [Hansen PS et al. 1997]. Weiterhin finden sich die autosomal rezessive Hypercholesterinämie (Mutation im ARH Gen), drei homozygot betroffene Schwestern werden in unserer Ambulanz behandelt [Thomas HP et al. 2004] und die 7Alpha-Hydroxylase Defizienz (CYP7A Gen) [Pullinger CR et al. 2003].
- Familiäre kombinierte Hyperlipidämie: Sie zeichnet sich durch eine Überproduktion von ApoB-haltigen Partikeln aus und ist relativ häufig (1:200). Sie kann sich je nach zusätzlicher Veranlagung und exogenen Faktoren klinisch eher als Hypercholesterinämie oder als Hypertriglyzeridämie manifestieren. Bei Verwandten besteht auch ein variables Manifestationsspektrum [Shoulders CC et al. 2004]
- Typ III-Hyperlipoproteinämie (Remnant Hyperlipidämie): Es handelt sich klinisch um eine Vermehrung der LDL- und Chylomikronen-Remnants, einerseits infolge verminderter Klärung (Apo E2), andererseits wegen einer zusätzlichen Überproduktion (z.B. diätetisch). Meistens ist die Erkrankung mit einer Apo E2-Homozygotie vergesellschaftet. Apo E2 bindet praktisch gar nicht am LDL-Apo-B-E-Rezeptor (im Gegensatz zum Apo E3). Die Apo E2-Homozygotie ist nicht selten (ca. 1/100) in der Bevölkerung. Es ist noch ein auslösender Faktor nötig, damit eine Remnant-Hyperlipidämie auftritt (z.B. Diabetes mellitus oder Alkoholkonsum). Die Abwesenheit von ApoE 2/2 schließt die Diagnose FDBL jedoch nicht aus, da auch andere Mutationen im ApoE auch diese Störung auslösen können. Neben den klinischen Parametern kann die

Diagnose durch Messung der VLDL-C mittels Ultrazentrifugation und die Errechnung der Ratio von VLDL-C:Gesamtplasma-Triglyzeriden. Eine Ratio größer 0,3 ist konsistent mit der Diagnose FDBL. Klinisch zeichnet sich die Erkrankung durch eine frühzeitige Atherosklerose aus. Es imponieren häufig gelbliche Handlinien (Xanthoma striata palmarum) und manchmal Sehnenxanthome oder eruptive Xanthome [Smelt AH und de Beer F 2004]

- Familiäre Hypertriglyzeridämie kann durch eine familiäre Lipoproteinlipasedefizienz bedingt sein. Hierbei handelt es sich um eine seltene Erkrankung, die durch einen angeborenen Mangel an Lipoproteinlipase hervorgerufen wird. Betroffene Personen können Chylomikronen nicht adäquat abbauen, so daß eine Hyperchylomikronämie postprandial und nüchtern resultiert. Klinische Zeichen können eruptive Xanthome und eine akute Pankreatitis sein. Eine weitere genetische Ursache kann die familiäre Apo CII-Defizienz sein. Apo CII ist verantwortlich für die Aktivierung der Lipoprotein-Lipase. Die Erkrankung führt zu einer massiven Chylomikronämie mit eruptiven Xanthomen und kann mit rezidivierenden Pankreatitiden einhergehen [Olivecrona G und Beisiegel U 1997]
- Hypoalphalipoproteinämie (Tangier disease): Der vererbte Mangel an HDL führt zu einer starken Vermehrung von intrazellulären Cholesterylestern in Makrophagen und Schwann-Zellen. Im Serum können Spuren eines abnormen HDL nachgewiesen werden. Es kommt zu einer Ablagerung von Cholesterinestern im retikulo-endothelialen System (gelbe Tonsillen, Hepatosplenomegalie) [Assmann, von Eckardtstein, Brewer 1995] Fish eye disease: Infolge des Fehlens eines Isoenzym der Lecithin-Acyl-Transferase (LCAT) kommt es zum Mangel an HDL. Auffällig können Korneatrübungen imponieren ("gesottene Fischaugen"). Eine frühzeitige Atherosklerose ist häufig.
- Hyperlipoproteinämie(a): Die Höhe des Lipoprotein(a) Spiegels ist primär genetisch determiniert. Die Variabilität der Höhe des Lp(a) wird größtenteils durch unterschiedliche Allele am Apo(a) Genlocus erklärt. Es besteht eine inverse Beziehung zwischen der Größe der Apo(a) Isoform und der Lp(a) Konzentration. Die Verteilung der Lp(a) Spiegel variiert zwischen ethnischen Gruppen. In afrikanischen Bevölkerungsgruppen ist Lp(a) normalverteilt, in europäischen und asiatischen Bevölkerungsgruppen ist Lp(a) linksschief zu den niedrigeren Werten verteilt. Hohe Lipoprotein(a)-Spiegel gehen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einher. Lp(a) akkumuliert insbesondere in arteriosklerotisch veränderten Arterienwänden. Dies konnte postmortem und in vivo nachgewiesen werden [Reblin, Meyer et al. 1995]. Es werden verschiedene Mechanismen

diskutiert, die Inkorporation von Lp(a) in die Gefäßwand vermitteln. Ein wichtiger Aspekt ist hierbei die Interaktion zwischen Lp(a) und dem fibrinolytischen System. Apo(a) konkurriert mit Plasminogen um die gleichen Rezeptoren auf den Endothelzellen und bindet Fibrin, welches kompetitiv die Plasminogenbindung hemmt. Beide Mechanismen könnten die Ablagerung von Lp(a) in der Arterienwand ermöglichen. Ein anderer Mechanismus könnte die Bindung von Lp(a) an die Glycosaminoglycane und an Fibronectin im Gefäßgewebe sein. Ein weiterer möglicher Mechanismus wäre die Aufnahme durch Makrophagen nach Oxidation der Lp(a) Partikel.

III.2 Sekundäre Dyslipoproteinämien

Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie

Häufige Ursachen für sekundäre Hyperlipoproteinämien sind Hypothyreose, Diabetes mellitus, nephrotisches Syndrom, Alkoholkonsum, Cholestase, Einnahme von Oestrogenen, Glucocorticoiden, Psychopharmaka.

Erläuterungen zu den sekundären Hyperlipidämien:

- Diabetes mellitus Typ 1: bei neu manifestierten unbehandelten Typ-1-Diabetikern oder ketoazidotischer Entgleisung eines IDDM findet man eine sekundäre Hyperlipidämie. Das dabei vorliegende absolute Insulindefizit führt zum Aktivitätsverlust der Lipoproteinlipase und zum Anstieg der Triglyceridlipase. Dadurch ist die Chylomikronen- und VLDL-Clearance bei absolutem Insulinmangel stark verlängert. Es kommt zu einem Anstieg der VLDL und der Chylomikronen [Hanefeld, Temelkova-Kurktschiev, 2000].
- Diabetes mellitus Typ 2: häufig ausgeprägte Dyslipidämie, die durch einen Anstieg der Triglyceride und einen Abfall des HDL-Cholesterins charakterisiert ist; der Anstieg des Serumcholesterins ist nur relativ gering. Durch Adipositas und Überernährung sind vermehrt freie Fettsäuren (FFS) im Blut vorhanden; diese fördern die Produktion von VLDL. Die Lipoprotein-Lipaseaktivität ist bei schlecht eingestellten Typ 2-Diabetikern vermindert, was die VLDL-Konzentration weiter steigert. Die Zusammensetzung von VLDL und auch von LDL ist zudem abnorm. Es liegen kleine LDL-Partikel mit hoher Dichte vor, sogenannte “small dense LDL”. Diese sind besonders atherogen. In der Regel findet sich diese Konstellation beim metabolischen Syndrom [Eckel, Grundy, Zimmet 2005].
- Als nichtalkoholische Steatosis Hepatis (NASH) wird ein fortgeschrittenes Stadium der Fettleber bezeichnet, bei dem kein Alkoholmissbrauch vorliegt. Die Insulinresistenz spielt eine zentrale Rolle bei der Entwicklung der Steatosis hepatis. NASH stellt die hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms dar und ist häufig mit einer Hyperlipidämie assoziiert [Medina et al. 2004].
- Bei Alkohol(über)konsum treten relativ häufig Hyperlipidämien auf, besonders eine Hypertriglyceridämie. Meistens handelt es sich um Individuen, die zusätzlich eine Hyperlipidämie haben. Unter Alkoholeinfluss werden in der Leber relativ mehr freie Fettsäuren in VLDL eingebaut. Mässiger Alkoholkonsum führt bei Individuen ohne

Veranlagung zu Hyperlipidämie zu einem diskreten Anstieg des HDL-Cholesterins, betrifft vorwiegend die HDL-3- und nicht so sehr die kardioprotektive HDL-2-Fraktion.

- Zur Hypercholesterinämie bei Gallengangverschlüssen: 30% des endogenen Cholesterins wird in den Kryptenzellen des Dünndarms, 70% in der Leber synthetisiert. Gallensäuren wirken hemmend auf die Cholesterinsynthese. Bei Gallengangverschluss fällt die Hemmung im Dünndarm weg, und die Synthese wird gesteigert. In der Leber ist die Cholesterinsynthese auch gesteigert.
- Nephrotisches Syndrom: Hypalbuminämie und verminderter onkotischer Druck sind wahrscheinlich verantwortlich für Hypercholesterinämie bzw. erhöhte LDL-Konzentration
- Hypothyreose: Die Erhöhung des LDL-Cholesterins ist durch verminderten LDL-Katabolismus bedingt.
- Menopause: Über Östrogene wird der LDL-Rezeptor stimuliert und der Katabolismus des LDL-Cholesterins beschleunigt. Östrogenmangel bewirkt einen leichten LDL-Cholesterinanstieg und auch einen Abfall des HDL-Cholesterins. Diese Wirkungen werden für den Anstieg des Atheroskleroserisikos nach der Menopause verantwortlich gemacht.

III.3 Lipoproteine und Atherosklerose

Tierexperimentelle Daten, sowie Daten aus Studien an Menschen lassen darauf schließen, dass die „Fatty Streaks“ die initiale Läsion der Atherosklerose sind. Sie entstehen durch einen fokalen Anstieg des Lipoproteingehaltes innerhalb bestimmter Regionen der Intima. Die obere endotheliale Zellschicht der Intima hat Kontakt zum Blut. Eine Hypercholesterinämie fördert die Akkumulation von LDL-Partikeln in der Intima. Dies erklärt auch den frühen Beginn der atherosklerotischen Veränderungen bei Kindern mit homozygoter FH, da bei ihnen extrem hohe LDL-Cholesterinspiegel vorliegen. Diese Anreicherung von Lipoproteinpartikeln wird durch hohe LDL-Cholesterinspiegel begünstigt und Erhöhung der Permeabilität oder durch Lecks im Endothel verstärkt. Die Lipoproteine können sich auch durch Bindung an Bestandteile der extrazellulären Matrix in der Intima ansammeln. An den Orten mit atherosklerotischen Läsionen scheint die Balance der verschiedenen Matrixbestandteile verändert zu sein. Innerhalb der drei Hauptklassen von Proteoglykanen findet man ein relatives Überwiegen von Heparansulfatmolekülen im Vergleich zu Keratansulfat oder Chondroitinsulfat. Dies begünstigt die Bindung und die Retention von Lipoproteinpartikeln und verzögert deren Freisetzung aus initialen Läsionen. Durch die Sequestration in die Intima und die verlängerte Verweildauer wird die oxidative Modifikation der Lipoproteine gefördert.

Diese oxidativ veränderten Lipoproteinpartikel können eine lokale Entzündungsreaktion auslösen, die weitere Schritte in der Ausbildung einer atherosklerotischen Läsion verursacht. Die verstärkte Expression zahlreicher leukozytärer Adhäsionsmoleküle führt zur Rekrutierung von Monozyten im Bereich der beginnenden arteriellen Läsion. Die Gefäßwand produziert als Reaktion auf die veränderten Lipoproteine u.a. das Chemokin Macrophage Chemoattractant Protein1 (MCP-1). Die Monozyten durchdringen die Endothelschicht, sobald sie mit den arteriellen Endothelzellen über Interaktion mit den Adhäsionsrezeptoren in Kontakt kommen, wandeln sich in Makrophagen um und breiten sich schließlich in der Intima aus. Zusätzlich zu den modifizierten Lipoproteinen sind Zytokine (Proteine, die als Entzündungsmediatoren wirken) in der Lage, die Expression von Adhäsionsmolekülen, die bei der Aktivierung der Makrophagen eine Rolle spielen, zu regulieren. So können die Zytokine Interleukin (IL) 1 und Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) α die Expression von Leukozytenadhäsionsmolekülen auf den Endothelzellen induzieren oder verstärken. Die Umwandlung von Monozyten in Makrophagen ist nach der Anreicherung von extrazellulären Lipiden der zweite Schritt in der Ausbildung der „Fatty Streaks“.

Die Makrophagen im wachsenden „Fatty Streak“ exprimieren Rezeptoren für die veränderten Lipoproteine (Scavenger-Rezeptoren). Die Lipoproteine werden über eine rezeptorvermittelte Endozytose aufgenommen. Es entstehen Schaumzellen indem sich das Zytoplasma der Makrophagen mit Fetttropfen anfüllt. Bei der Aufnahme von Lipiden (u.a. ox-LDL) aus dem Extrazellulärraum können Makrophagen über den Scavenger-Rezeptor Lipoproteine aus der sich entwickelnden atherosklerotischen Läsion entfernen.

Der reverse Cholesterintransport, der durch die High-Density-Lipoproteine (HDL) vermittelt wird, ist ein unabhängiger Mechanismus um Lipide aus dem Atherom zu entfernen.

Wenn die Menge der Lipide, die in der Arterienwand eingelagert werden, die Menge der Lipide, die von den Makrophagen aus der Arterienwand entfernt werden, übersteigt findet eine Lipidakkumulation und eine Atherombildung statt. Makrophagen spielen eine wichtige Rolle in der Dynamik der Lipidakkumulation in der Arterienwand. Einige der Schaumzellen gehen innerhalb der wachsenden Intimaläsion zugrunde. Dies ist der Apoptose, dem programmierten Zelltod zuzuschreiben. Der Untergang der Schaumzellen führt zur Bildung eines lipidreichen Zentrums in der atherosklerotischen Plaque. Makrophagen, die modifizierte Lipoproteine aufgenommen haben, bilden Zytokine und Wachstumsfaktoren, durch die weitere zelluläre Ereignisse bei der Entwicklung von atherosklerotischen Läsionen ausgelöst werden, wie z.B. die Proliferation von glatten Muskelzellen. Weitere Zytokine, z. B. Interferon (IFN) γ , das aus aktivierten T-Zellen innerhalb der Läsionen stammt, können die

glatte Muskelzellproliferation und Synthese von interstitiellem Kollagen hemmen. Die Atherogenese ist von einer komplexen Balance zwischen Mediatoren, die eine Ausbildung der Läsionen fördern, und anderen Faktoren, die den atherogenen Prozess verlangsamen, abhängig. Glatte Muskelzellen synthetisieren den Großteil der extrazellulären Matrix von komplexen atherosklerotischen Läsionen. Dies ist wahrscheinlich die Ursache dafür, dass sich aus den „Fatty Streaks“ eine fibröse Läsion entwickelt. Zytokine und Wachstumsfaktoren, die von modifizierten Lipoproteinen stimuliert werden, sowie andere Faktoren aus der Gefäßwand und den infiltrierenden Makrophagen können die Funktion der glatten Muskelzellen modulieren und die Migration der glatten Muskelzellen stimulieren. Untersuchungen zeigen, dass sich die „Fatty Streaks“ unter einem morphologisch intakten Endothel entwickeln. Bei fortgeschrittenen Läsionen finden sich mikroskopische Bruchstellen im Endothel, an denen sich Mikrothromben anlagern können.

In der weiteren Folge können sich aberrante Geflechte von Mikrogefäßen entwickeln, die ihrerseits wieder als Eintrittspforte für die Makrophagen in das Atherom dienen. Sie können aber auch brechen und zu fokalen Hämorrhagien führen. Die Gefäßlecks führen zur in situ Thrombose und zur Bildung von Thrombin aus Prothrombin. Neben der Rolle bei der Blutgerinnung kann das Thrombin viele Aspekte der Gefäßzellfunktion modulieren, wie die Stimulation von Zytokinen und die Produktion von Wachstumsfaktoren in Endothelzellen. Komplexe Atherome haben häufig einen primär fibrösen Charakter mit einem Mangel an glatten Muskelzellen im Gegensatz zu den zellreichen weniger fortgeschrittenen Läsionen. Dieser relative Mangel an glatten Muskelzellen in fortgeschrittenen Atheromen kann durch das Überwiegen von zytostatischen Mediatoren, wie TGF- β und INF- γ bedingt sein, welche die Proliferation der glatten Muskelzellen hemmen. Im fortgeschrittenen Atherom können glatte Muskelzellen ebenso wie Makrophagen der Apoptose unterliegen.

In der atherosklerotischen Plaque findet sich eine komplexe Balance zwischen Aufnahme und Entfernung von Lipoproteinen und Leukozyten, Zellproliferation und Zelltod, extrazellulärer Matrixproduktion und Remodeling sowie Kalzifizierung und Neovaskularisation. Diese zellulären Ereignisse werden durch zahlreiche, häufig kompetitive Signale getriggert.

Der Zusammenhang zwischen atherogenen Risikofaktoren und der veränderten Funktion der Gefäßwand und infiltrierenden Makrophagen wird zunehmend für die komplexe Pathogenese von atherosklerotischen Läsionen verantwortlich gemacht. Je höher die LDL-Konzentration, desto höher die Wahrscheinlichkeit, daß sich eine Atherosklerose entwickelt oder daß eine bestehende Atherosklerose voranschreitet.

III.4 Strategie der Prävention von Fettstoffwechselstörungen

Drei europäische Fachgesellschaften (European Atherosclerosis Society (EAS), European Society for Cardiology (ESC), European Society for Hypertension (ESH) u.a.) haben Empfehlungen zur Prävention der Atherosklerose formuliert [The International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease, 1998]. Diese wurden zur Grundlage der im Ergebnisteil dargestellten Analysen genommen, da sie zum Zeitpunkt der Datenerhebung maßgeblich waren. Neue europäische Richtlinien wurden 2003 etabliert (Siehe Kapitel V.1).

Grundsätze

Die Fachgesellschaften empfehlen eine Intervention, wenn das absolute 10 Jahres-Risiko für eine koronare Herzkrankheit 20% übersteigt (absolutes Risiko 2% pro Jahr). Das absolute Risiko unterscheidet sich in den verschiedenen Ländern Europas. Zum Beispiel besteht ein relativ geringeres alterskorrigiertes Risiko in der Schweiz, Frankreich und Griechenland im Vergleich zu nördlicher gelegenen Ländern. Zudem liegen unterschiedliche nationale Gegebenheiten im Gesundheitswesen vor. Unter Berücksichtigung von Richtwerten regen die EAS/ESC/ESH deshalb die Formulierung von eigenständigen Empfehlungen zur Abklärung und Behandlung von Dyslipidämien in verschiedenen Ländern an. Das Risikofaktoren-Konzept zielt auf die Behandlung nicht nur von Lipidwerten ab, sondern es beruht auf einer Gesamtbeurteilung des individuellen Risikoprofiles und danach einer ganzheitlichen Risikomodifikation. Je höher das absolute Gesamtrisiko, desto konsequenter soll eine Therapie durchgeführt werden.

Ein hohes lipidabhängiges Risiko für die Entstehung und Weiterentwicklung einer Atherosklerose liegt vor bei:

- manifester koronarer, peripherer oder zerebraler Atherosklerose,
- Diabetes mellitus (besonders Typ 2),
- besonders stark ausgeprägten einzelnen Risikofaktoren (z.B. familiäre Hypercholesterinämie) und
- gleichzeitigem Vorliegen mehrerer Risikofaktoren (z.B. metabolisches Syndrom).

Bei der Beurteilung von Risikofaktoren der Atherosklerose sollen folgende Punkte berücksichtigt werden:

- Prognose des Patienten,
- Festlegung der möglichen absoluten Risikoreduktion,
- Festlegung des Behandlungsziels,
- Auswahl der Behandlungsart,

- Motivation und Compliance des Patienten und
- Beratung von gefährdeten Familienangehörigen 1. Grades und ggf. 2. Grades.

Die Beeinflussung von Risikofaktoren soll:

- Morbidität und Mortalität infolge Atherosklerose vermindern,
- die Anzahl notwendiger Abklärungen und Revaskularisationsmaßnahmen (perkutane transluminale koronare Angioplastie, aortokoronarer Bypass) reduzieren,
- die Lebensqualität und die mittlere Lebenserwartung ohne Beeinträchtigung durch Folgen kardiovaskulärer Erkrankungen verbessern,
- alle modifizierbaren Risikofaktoren betreffen und
- bei hohem individuellem Risiko, z.B. bei mehreren Risikofaktoren oder genetischen Dyslipidämien, intensiv erfolgen.

III.5 Präventive Therapieoptionen:

Ernährungsumstellung

Die Basis einer lipidsenkenden Therapie besteht in einer Ernährungsumstellung [The International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease, 1998]. Alle Patienten sollen eine professionelle individuelle Ernährungsberatung erhalten, bei der das kardiovaskuläre Risikoprofil berücksichtigt wird. So kann die Ernährungsumstellung je nach Patient u. a. folgende Ziele beinhalten: Gewichtsreduktion, Blutdrucksenkung, Lipidsenkung sowie Verbesserung der Blutglucosewerte. Die Ernährungsumstellung richtet sich nach der zugrunde liegenden Erkrankung. Als Basismaßnahme für eine gesunde Ernährung gelten folgende allgemeinen Empfehlungen: Die zugeführte Gesamtfettmenge sollte nicht mehr als 30% der Gesamtenergiezufuhr überschreiten, wobei die Aufnahme von gesättigten Fettsäuren maximal bei einem 1/3 der Gesamtfettmenge liegen sollte. Die Gesamtzufuhr von Cholesterin sollte unter 300 mg pro Tag liegen, bei Patienten mit fam. Hypercholesterinämie idealerweise unter 200 mg pro Tag. Die vermehrte Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren, z.B. in Form von Seefisch wirkt sich positiv auf den Fettstoffwechsel aus. Der Speiseplan sollte abwechslungsreich sein. Bevorzugt sollten Obst, Gemüse, Vollkornprodukte, Fisch, mageres Fleisch und Milchprodukte mit niedriger Fettstufe empfohlen werden und die Kalorienzufuhr sollte so gewählt sein, dass das Idealgewicht erreicht, bzw. aufrechterhalten wird.

Medikamentöse Therapie

Die Art und Dosierung der medikamentösen Therapie sollte zu einer nachhaltigen Lipidsenkung führen. In Studien, die eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch Statine nachwiesen, wurden das LDL-C über Jahre um mindestens 20% gesenkt [Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994; Shepherd, Cobbe, Ford et al., 1995; Sacks, Pfeffer, Moyer et al., 1998; Downs, Clearfield, Weis et al., 1998]. Allerdings besteht über das Ausmaß der notwendigen Senkung des LDL-C noch kein Konsens. Entsprechende Studien zur Festlegung des optimalen Ausmaßes der Lipidsenkung laufen derzeit.

Reduktionen von kardialer und/oder Gesamtmortalität wurden insbesondere unter Behandlung mit Statinen nachgewiesen [Shepherd, Cobbe, Ford et al., 1995; Sacks, Pfeffer, Moyer et al., 1998; Downs, Clearfield, Weis et al., 1998; Scandinavian Simvastatin Survival Study Group 1994]. Daher ist diese Substanzklasse das Mittel der Wahl bei der Behandlung der Hypercholesterinämie. Dennoch gibt es im Einzelfall, vor allem bei wesentlicher Erhöhung der Triglyzeride (z.B. >400 mg/dl), durchaus Einsatzmöglichkeiten für andere Lipidsenker, allen voran die Fibrate. Die Wahl des Medikamentes richtet sich deshalb auch nach dem Dyslipidämie-Typ, der Wirksamkeit, der Verträglichkeit, der medikamentösen Interaktionen und der Sicherheit bei langdauerndem Gebrauch.