

Extrakardiale Manifestation der Lipoprotein(a)-Erhöhung – Gehäuftes Auftreten von peripherer arterieller Verschlusskrankheit und Stenosen der Arteria carotis

Frank van Buuren · Julia Alexia Sommer ·
Tanja Kottmann · Dieter Horstkotte ·
Klaus Peter Mellwig

Online publiziert: 10. Februar 2015
© The Author(s) 2015. This article is published with open access at Springerlink.com

Zusammenfassung

Einleitung Ein Zusammenhang zwischen erhöhten Lp(a)-Werten und der Inzidenz der KHK ist eindeutig belegt. Die Bedeutung einer Lp(a)-Erhöhung für die Entstehung einer Arteriosklerose mit extrakardialer Manifestation ist bisher nur wenig untersucht. Inwieweit ein erhöhter Lp(a)-Wert als eigenständiger Risikofaktor für das Auftreten einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) und einer Stenose der Arteria carotis interna (ACIS) gesehen werden kann, war Ziel der vorliegenden Untersuchung.

Methodik In unserer Klinik wurde über 5 Jahre bei 31.734 konsekutiven Patienten ein Lp(a)-Wert bestimmt. Hiervon wurden 1411 Patienten retrospektiv für diese Studie rekrutiert. Die Patienten wurden nach Matching hinsichtlich Alter, Geschlecht und übriger Risikofaktoren in sechs etwa gleich große Gruppen gemäß des erhobenen Lp(a)-Wertes eingeteilt. Wir bestimmten die Häufigkeit einer pAVK und einer ACIS. Keiner der Patienten hatte ein LDL > 130 mg/dl oder ein HbA1c \geq 6,1 %.

Ergebnisse In der Gruppe mit Lp(a)-Werten < 2 mg/dl betrug die Häufigkeit einer relevanten pAVK 1,9 % (ACIS 2,8 %), bei Lp(a) 23–29 mg/dl 7,3 % (6,1 %), 30–60 mg/dl 9,0 % (8,3 %), 60–91 mg/dl 11,4 % (7,9 %), 91–110 mg/dl 8,6 % (6,0 %) und > 110 mg/dl 12,7 % (10,9 %).

Zusammenfassung Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Lp(a)-Konzentration und dem Auftreten einer nichtkardialen Arteriosklerose. Bereits Lp(a)-Konzentrationen < 30 mg/dl führen zu einem gehäuften Auftreten sowohl einer pAVK wie auch einer ACIS. Die aktuellen Grenzwertempfehlungen müssen zwingend angepasst werden, da bereits im Vergleich der Gruppen mit niedrig- und hochnormalen Werten deutliche Unterschiede dokumentiert wurden.

Schlüsselwörter Lipoprotein(a) · Lp(a) · Risikofaktor · periphere arterielle Verschlusskrankheit · Stenose

Extracardiac manifestation of elevated lipoprotein(a) levels – cumulative incidence of peripheral arterial disease and stenosis of the carotid artery

Abstract

Background Elevated lipoprotein(a) (Lp(a)) levels are an accepted risk factor for coronary heart disease. The role of Lp(a) in the development of extracardiac arteriosclerosis like peripheral arterial disease (PAD) and stenosis of the arteria carotis (ACIS) has hardly been documented so far. We aimed to investigate the incidence of extracardiac arteriosclerosis in individuals with elevated Lp(a) values.

Methodik In our center, we measured Lp(a) levels in 31,734 consecutive patients over 5 years. Of these, 1411 patients were selected retrospectively for the presented analysis. Patients were matched according to age, sex, and other accepted cardiovascular risk factors and were assigned to 6 groups according to their Lp(a) values. Retrospectively, we analysed the incidence of PAD and ACIS.

Results In the group with Lp(a) values < 2 mg/dl the incidence of PAD was 1.9 % (ACIS 2.8 %), in the group with Lp(a) 23–29 mg/dl 7.3 % (6.1 %), 30–60 mg/dl 9.0 % (8.3 %), 60–91 mg/dl 11.4 % (7.9 %), 91–110 mg/dl 8.6 % (6.0 %) and > 110 mg/dl 12.7 % (10.9 %). None of the patients had LDL levels > 130 mg/dl or HbA1c 6.1 %.

Dr. F. van Buuren, MBA (✉) · J. A. Sommer · T. Kottmann ·
D. Horstkotte · K. P. Mellwig
Klinik für Kardiologie, Herz- und Diabeteszentrum NRW,
Ruhr Universität Bochum,
Georgstr. 11,
32545 Bad Oeynhausen, Deutschland
E-Mail: fvbuuren@hdz-nrw.de

Conclusion Elevated Lp(a) levels seem to be associated with an increased incidence of PAD and ACIS. Even Lp(a) concentrations between 23 and 29 mg/dl show a threefold increased risk of PAD when compared to patients with Lp(a) <2 mg/dl. However, these findings have to be verified in large prospective studies. In this context cut-off values have to be reevaluated as well.

Keywords Lipoprotein(a) · Lp(a) · Risk factor · Peripheral artery disease · Stenosis

Einleitung

Die Arteriosklerose hat eine große medizinische und sozio-ökonomische Bedeutung. Ihre kardiale Manifestationsform, die koronare Herzkrankung (KHK), hat eine der höchsten Mortalitäten und Morbiditäten [1, 2]. Obwohl der optimalen Kontrolle den bekannten Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie, Nikotinkonsum und Adipositas großes Interesse geschenkt wird, ist es bisher nicht zu einer wesentlichen Absenkung der Inzidenz einer KHK gekommen. Die Identifikation neuer Risikofaktoren und somit zukünftiger Behandlungsansätze ist also auch weiterhin von großer Bedeutung. Vor diesem Hintergrund wird seit einigen Jahren auch die Relevanz erhöhter Lipoprotein(a)- (Lp(a))-Werte für die Entstehung der Arteriosklerose diskutiert [3, 4]. Hierfür gibt es aktuell keine wirksame pharmakologische Therapie. Die bis Ende 2012 gebräuchliche Nikotinsäure ist inzwischen wieder vom Markt genommen worden, sodass therapeutisch zur Zeit nur die Lipidapherese-therapie in Betracht kommt. Diese kann eine Absenkung um ca. 60% der Lp(a)-Konzentration im Plasma erreichen.

Lipoprotein(a) ist ein in der Leber synthetisiertes Molekül, welches aus zwei mit einer Disulfidbrücke verbundenen Apolipoproteinen besteht [2, 5]. Formal ist Lp(a) ein modifiziertes LDL-Molekül, welches sich durch ein zusätzlich gebundenes Apolipoprotein auszeichnet. Die Lp(a)-Konzentration im Plasma ist genetisch determiniert. Es existieren verschiedene Isoformen, die sich im Wesentlichen durch die Anzahl der sogenannten Kringle-Strukturen unterscheiden. Eher kleine Lp(a)-Isoformen mit einer geringen Anzahl an Kringle-Strukturen haben ein im Vergleich zu großen Isoformen zweifach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines ischämischen Ereignisses [6].

Obwohl die pathophysiologische Rolle von Lp(a) noch nicht vollständig geklärt ist, sind prothrombotische und atherogene Eigenschaften nachgewiesen worden [7]. Lipoprotein(a) kann sich in die Lamina intima von Arterien einlagern und dort zur lokalen Inflammation und zur Bildung von Schaumzellen beitragen [2]. Letztere spielen eine bedeutsame Rolle bei pathophysiologischen Prozessen der Arteriosklerose.

Große epidemiologische Studien in Dänemark zeigten einen eindeutigen Zusammenhang zwischen erhöhten Lp(a)-Werten und der Inzidenz einer KHK [1, 3, 4]. Neuere Studien wiesen zudem eine Assoziation zwischen erhöhten Lp(a)-Werten und einer extrakardialen Manifestation nach. Hierbei haben die periphere arterielle Durchblutungsstörung (pAVK) und eine zerebrale Manifestation im Sinne eines ischämischen Schlaganfalls die größte Bedeutung [5, 8, 9]. Bereits 1993 fand Widmann erste Hinweise, dass ein erhöhter Lp(a)-Wert als eigenständiger Risikofaktor für eine Arteriosklerose zu werten ist [10, 11]. Die Koexistenz anderer Risikofaktoren führte zu einer weiteren Zunahme des Risikos für eine Arteriosklerose. Boras zeigte, dass sich bei Patienten mit Diabetes mellitus und gleichzeitig erhöhtem Lp(a) signifikant häufiger eine Verdickung der Intima media der Arteria carotis nachweisen lässt als bei Diabetikern mit Lp(a)-Werten <30 mg/dl [12, 13]. Hierzu wurden 146 Patienten entsprechend ihres Lp(a)-Spiegels in zwei verschiedene Gruppen unterteilt (Lp(a) > oder ≤30 mg/dl) und über 4 Jahre sonographisch beobachtet. Anfangs bestand kein signifikanter Unterschied in der Intima-Media Dicke der Arteria carotis in beiden Gruppen [12]. Bei der Kontrolle waren die Intima-Media-Dicken der Gruppe mit höherem Lp(a)-Spiegel signifikant größer als jene der Gruppe mit niedrigem Lp(a)-Spiegel (1,24+0,22 vs. 1,15+0,17 mm; $p=0,005$). Die mittlere Zunahme der Intima-Media-Dicke betrug in der Gruppe mit niedrigem Lp(a)-Spiegel nach 4 Jahren 0,12 mm (0,030 mm/Jahr) und in der Gruppe mit höherem Lp(a)-Spiegel 0,17 mm (0,043 mm/Jahr). Auch fanden sich gehäuft kardiovaskuläre Ereignisse in der Gruppe mit erhöhten Lp(a)-Werten, allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant.

Anfänglich ging man davon aus, dass nur stark erhöhte Lp(a)-Werte von mehr als 35 mg/dl zu einer relevanten Erhöhung des kardiovaskulären Risikos führen [14]. Inzwischen wird dieses kontrovers diskutiert und die Festlegung eines neuen Grenzwertes unter Berücksichtigung der Forschungsergebnisse der letzten Jahre steht noch aus. Die Beurteilung, inwieweit ein erhöhter Lp(a)-Wert als eigenständiger Risikofaktor für das Auftreten einer extrakardialen Manifestation der Arteriosklerose in Form einer pAVK oder einer Stenose der Arteria carotis interna (ACIS) gesehen werden kann, war Ziel der vorliegenden Untersuchung.

Patienten und Methoden

Im Herz- und Diabeteszentrum Bad Oeynhausen wurde über 5 Jahre bei 31.734 konsekutiven Patienten der Lp(a)-Wert bestimmt [15]. Hiervon wurden 1411 Patienten retrospektiv für diese Studie rekrutiert. Die Einschlusskriterien für die Studien waren bekannter Koronarstatus und angiologischer Status, ein vorliegender Lp(a)-Wert und ein Lipidstatus. Ausschlusskriterien waren ein HbA1c ≥6,1% und

LDL > 130 mg/dl. Somit wurde ein typisches Patientenkollektiv einer universitären kardiologischen Klinik untersucht.

Die Patienten wurden nach Matching hinsichtlich Alter, Geschlecht und übriger Risikofaktoren in sechs etwa gleich große Gruppen gemäß des erhobenen Lp(a)-Wertes eingeteilt. Die entsprechenden Referenzbereiche des Lp(a) lagen bei Gruppe 1: ≤ 2 mg/dl, Gruppe 2: 23–29 mg/dl, Gruppe 3: 30–60 mg/dl, Gruppe 4: 61–90 mg/dl, Gruppe 5:

91–110 mg/dl und Gruppe 6: > 110 mg/dl (Tab. 1). Die Häufigkeit der übrigen Risikofaktoren in den einzelnen Gruppen war gleich verteilt und ist den Tab. 2 und 3 zu entnehmen.

Die Datenerhebung erfolgte pseudonymisiert unter Einhaltung des Datenschutzes. Bei allen Studienpatienten wurden die in Tab. 4 aufgeführten Parameter erhoben. Hierbei dienten als Quellen die verfügbaren Patientendokumentationen, Katheterbefunde, Echokardiographien, Befunde der Doppler-/Duplexsonographien und die Entlassungsbriefe. Eine Hyperlipidämie wurde als kardialer Risikofaktor angenommen, wenn diese in der Krankenakte anamnestisch vermerkt war oder eine Medikation mit einem CSE-Hemmer bestand. Bei ca. 10% der Patienten lag ein Diabetes mellitus vor. In die Studie wurden nur Patienten mit einem gut eingestellten Diabetes mellitus eingeschlossen (HbA1C-Wert < 6,1%). Wir bestimmten anhand dieser Informationen die Häufigkeit der pAVK und der ACIS.

Die Blutentnahme und die laborchemische Analyse erfolgte im Herz- und Diabetes-Zentrum Bad Oeynhausen.

Tab. 1 Das Gesamtkollektiv umfasste 1411 Patienten. Diese wurden entsprechend der Höhe des Lp(a) in sechs Gruppen unterteilt

Gruppe	Lipoprotein(a) (mg/dl)	Häufigkeit Anzahl	Anteil am Gesamtkollektiv (%)
1	≤ 2	214	15,2
2	23–29	319	22,6
3	30–60	227	16,1
4	61–90	230	16,3
5	91–110	157	11,1
6	> 110	264	18,7
Gesamt	–	1411	100

Tab. 2 Laborparameter in den einzelnen Gruppen (Mittelwert und Standardabweichung)

	Lp(a)-Gruppe (mg/dl)					
	≤ 2	23–29	30–60	61–90	91–110	> 110
Alter (Jahre)	57,5 ± 17,2	63,8 ± 14,8	65,1 ± 13,7	66,2 ± 12,1	65,2 ± 12,1	65,5 ± 11,3
BMI (kg/m ²)	26,0 ± 4,1	26,7 ± 4,3	26,2 ± 4,3	27,1 ± 3,8	26,7 ± 3,8	27,1 ± 4,0
Lp(a) (mg/dl)	1,7 ± 0,4	25,7 ± 2,0	44,2 ± 9,1	78,8 ± 9,2	98,8 ± 5,7	147,5 ± 28,4
Gesamtchol. (mg/dl)	175,6 ± 29,1	170,0 ± 28,8	174,9 ± 28,9	174,5 ± 26,4	172,6 ± 24,6	181,9 ± 24,8
HDL (mg/dl)	53,9 ± 16,4	48,4 ± 14,0	51,6 ± 15,5	50,2 ± 13,8	49,3 ± 12,4	51,2 ± 13,8
LDL (mg/dl)	97,2 ± 20,9	98,9 ± 20,7	100,1 ± 18,9	100,9 ± 17,1	102,6 ± 17,6	106,2 ± 15,6
Homocystein (µmol/l)	12,5 ± 4,0	14,2 ± 5,6	14,3 ± 5,7	13,2 ± 4,7	14,5 ± 5,6	14,1 ± 5,3

BMI body mass index, HDL high density lipoprotein, LDL low density lipoprotein

Tab. 3 Risikofaktoren in den einzelnen Gruppen (%)

Gruppe	Nikotin (%)	ExNikotin (%)	aHT (%)	NIDDM (%)	IDDM (%)	FA (%)
Lp(a) ≤ 2 mg/dl	6,2	14,2	45,5	1,4	0,5	11,3
Lp(a) 23–29 mg/dl	11,5	23,6	67,8	7,9	0,9	14,1
Lp(a) 30–60 mg/dl	5,6	18,8	74,2	5,7	3,3	15,5
Lp(a) 61–90 mg/dl	7,7	23,6	76,8	7,3	1,4	20,5
Lp(a) 91–110 mg/dl	10,8	25,7	81,1	4,1	0,0	14,9
Lp(a) > 110 mg/dl	6,2	25,0	83,8	6,6	3,5	23,3

aHT arterielle Hypertonie, NIDDM nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus, IDDM insulinabhängiger Diabetes mellitus, FA Familienanamnese

Tab. 4 In der Studie erhobene Parameter

Gruppe	Erfasste Parameter
Basisparameter	Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht
Laborparameter	Lp(a), Gesamtcholesterin, HDL, LDL, Triglyceride, Homocystein
Anamnestische Parameter	KHK, stattgehabte Revaskularisation (PTCA oder ACVB), Myokardinfarkt und dessen Lokalisation
Kardiale Risikofaktoren	Nikotinabusus, Fettstoffwechselstörung, arterielle Hypertonie, familial Disposition, Diabetes mellitus
Kardialer Status	Koronarstatus, linksventrikuläre Funktion, Vitien
Extrakardiale Anamnese	pAVK (inkl. erfolgter Interventionen) Carotisstenosen (inkl. erfolgter Interventionen), TIA
Medikamentenanamnese	Statine, Ezetimib

PTCA perkutane transluminale Coronarangioplastie, ACVB operative Myokardrevaskularisation, pAVK periphere arterielle Verschlusskrankheit, TIA transitorische ischämische Attacke

Für die Laboranalysen des Instituts für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin gelten folgende Referenzbereiche: Gesamtcholesterin 120–220 mg/dl, LDL < 135 mg/dl, HDL 35–55 mg/dl und Homocystein 5–12 µmol/l.

Statistische Auswertung

Die Daten wurden mithilfe von SPSS für Windows, Version 20.0 (SPSS Inc., U.S.A.) statistisch ausgewertet. Dabei wurden die kontinuierlichen Variablen als Mittelwerte \pm Standardabweichungen sowie Mediane dargestellt, wohingegen die Streumaße als Standardabweichungen bzw. Quartile angegeben wurden. Es erfolgte eine Testung der kontinuierlichen Variablen hinlänglich ihrer Normalverteilung mit dem Kolmogorow-Smirnow-Test. Wurden mehr als zwei unabhängige, nicht normalverteilte Stichproben miteinander verglichen, erfolgte dies mittels des H-Test nach Kruskal und Wallis. Bei einem signifikanten Ergebnis der ANOVA wurde zur weiteren Differenzierung im Anschluss der Bonferroni-Test mit multipler t-Testung durchgeführt. Die Korrelation zwischen 2 Parametern wurde anhand Spearman-Rho angegeben. Bei allen angewandten Tests wurde eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung erstellt. Dabei wurde für alle statistischen Tests ein p -Wert < 0,05 als statistisch signifikant angenommen.

Ergebnisse

Nach Matching der Patienten ergaben sich in den sechs einzelnen Lp(a)-Gruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich Gesamtcholesterin, HDL, LDL, Nikotinkonsum, Familienanamnese und Diabetes mellitus.

Eine Zunahme des Risikos für das Entstehen einer pAVK war mit steigendem Lp(a) assoziiert, wobei vor allem die Differenz zwischen der Gruppe mit Lp(a) < 2,0 mg/dl und der Gruppe mit Werten zwischen 23 und 29 mg/dl auffällig war (Tab. 5). Mit zunehmendem Lp(a) stieg die Inzidenz der pAVK weiter an und erreichte den Höchstwert in der Gruppe mit Lp(a)-Werten > 110 mg/dl (12,7%). Zudem bestand ein Zusammenhang zwischen den Lp(a)-Werten und der Häufigkeit einer ACIS. In der Gruppe mit Lp(a)-Werten < 2 mg/dl lag die Inzidenz bei 2,8% (Tab. 5). Patienten mit Lp(a)-Werten > 110 mg/dl hatten in 10,9% der Fälle eine ACIS.

Tab. 5 Häufigkeit von pAVK und ACIS in den 6 Gruppen

Gruppe	pAVK (%; n)	ACIS (%; n)
1	1,9; 4	2,8; 6
2	7,3; 23	6,1; 19
3	9,0; 20	8,3; 18
4	11,4; 26	7,9; 18
5	8,6; 13	6,0; 9
6	12,7; 33	10,9; 28

Diskussion

Das untersuchte Kollektiv repräsentiert die typischen Patienten einer kardiologisch universitären Einrichtung. Der Altersmedian der Patienten mit einem Lp(a) \leq 2 mg/dl lag bei 61,0 Jahren, während der Median der Patienten mit einer Lp(a)-Konzentration \geq 110 mg/dl bei 67,4 Jahren lag, sodass die Patienten in Gruppe 1 signifikant jünger waren. Ein möglicher altersassoziierter Anstieg der Lp(a)-Konzentration ist bisher nicht eindeutig beschrieben worden [3, 4]. Solfrizzi fand Hinweise darauf, dass erhöhte Lp(a)-Werte bei älteren Patienten (> 65 Jahre) nur bei erhöhten LDL-Werten oder koexistentem Diabetes mellitus zu einer Zunahme der Arteriosklerose führt. [16]. Bei einem Lp(a)-Wert von 20 mg/dl und LDL-Werten von > 140 mg/dl stieg das Risiko um das 2,7-Fache, bei zudem bestehendem Diabetes mellitus sogar um das 6,6-Fache. Da die Patienten in der vorliegenden Studie durchschnittlich jünger waren, lassen sich zu den altersassozierten Risiken bei älteren Menschen keine Aussagen machen. Für die Gruppen 2–6 fand sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Alter, sodass vermutet werden kann, dass die erhöhte Inzidenz der peripheren Manifestation der Arteriosklerose den erhöhten Lp(a)-Werten anzulasten ist.

Im untersuchten Kollektiv zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der LDL-Konzentration und der Lp(a)-Konzentration. In der Gruppe mit den Lp(a)-Werten < 2 mg/dl lag der LDL-Wert bei $97,2 \pm 20,9$ mg/dl, in der Gruppe mit LDL-Werten > 110 mg/dl lag das LDL-Cholesterin bei $106,2 \pm 15,6$ mg/dl. Ein ursächlicher Zusammenhang hierfür ist in der Literatur bisher nicht beschrieben worden, allerdings ist bekannt, dass bei gleichzeitiger Erhöhung dieser beiden Parameter mit einem deutlich erhöhten Risiko für eine Arteriosklerose zu rechnen ist [9, 17, 18]. Bedingt durch die Einschlusskriterien können zur Problematik Lp(a) und erhöhtes LDL keine Aussagen gemacht werden, da alle Patienten ein normwertiges LDL aufwiesen.

Im untersuchten Kollektiv lag der Anteil an Patienten mit arterieller Hypertonie in den Gruppen 2 bis 6 bei über 70%, während die Patienten mit einem Lp(a) \leq 2 mg/dl mit 45,5% weitaus weniger häufig betroffen waren. Die zunehmende Häufung der arteriellen Hypertonie mit steigendem Lp(a)-Wert ergibt einen Anhalt für eine erhöhte Hypertonie-Prävalenz. Ursächlich muss eine Zunahme der Gefäßsteifigkeit und damit eine Abnahme der Vasodilatationskapazität diskutiert werden [19]. Diese Effekte konnten bereits von Mellwig nachgewiesen werden [20]. Es wurden hierfür 47 Patienten vor und nach einer Apheresetherapie mittels Positronenemissionstomographie untersucht. Es zeigte sich, dass sich nach Optimierung der Lipidwerte mittels Apherese auch eine erheblich verbesserte koronare Flussreserve sowie ein reduzierter Gefäßwiderstand nachweisen ließen.

Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Da Lp(a) eine Akkumulation von cholesterinhaltigen Strukturen in der Arterienwand begünstigt und aufgrund seiner Konkurrenz mit Plasminogen eine antifibrinolytische Wirkung hat, haben einzelne Autoren bereits eine erhöhte Inzidenz für eine pAVK bei Patienten mit Lp(a)-Erhöhung postuliert [21, 22].

Im untersuchten Kollektiv zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Lp(a)-Konzentration und der Inzidenz einer pAVK. Während von einer peripheren Durchblutungsstörung weniger als 2% der Studienteilnehmer mit einem Lp(a) ≤ 2 mg/dl betroffen waren, erhöhte sich der Anteil an pAVK-Patienten in der Gruppe mit den hoch normalen Werten bereits auf das Dreifache. Insgesamt stieg der Anteil der Betroffenen von 1,9% in Gruppe 1 auf 12,7% in Gruppe 6. Ähnliche Zusammenhänge wurden bereits von anderen Autoren in retrospektiven Analysen beschrieben. So wies Volpato in einer Untersuchung unter 1002 Patienten nach, dass erhöhte Lp(a)-Werte ein unabhängiger Risikofaktor für das Entstehen einer pAVK sind [23]. Das Ausmaß der pAVK war in der Untersuchung, gemessen am Knöchel-Arm-Index, größer je höher die Lp(a)-Werte waren.

Die Lp(a)-Konzentration scheint also in einem engen Zusammenhang zum Auftreten einer pAVK zu stehen. Dieser Effekt ergibt sich in der vorgelegten Untersuchung bereits bei Patienten mit Lp(a)-Werten zwischen 23 und 29 mg/dl. Ähnliche Effekte wurden bereits in der Literatur beschrieben. Hierbei konnte gezeigt werden, dass erhöhte Cholesterinwerte eher eine Häufung der pAVK in den großen Gefäßen bewirken. Nur der Risikofaktor Diabetes mellitus zeigte zudem einen wesentlichen Einfluss auf die kleinen Gefäße (small vessel disease) [24, 25]. Liegen ein Diabetes mellitus und eine Lp(a)-Erhöhung gleichzeitig vor, ist das Risiko, eine pAVK zu entwickeln, ähnlich wie bei der KHK nochmals deutlich erhöht [16]. Zudem besteht für diese Konstellation bei Patienten mit einer pAVK auch eine erhöhte Mortalität [8]. Maca wies in einer Untersuchung unter 700 konsekutiven Patienten nach, dass die Mortalität bei gleichzeitig bestehendem insulinabhängigem Diabetes mellitus und Lp(a)-Werten > 36 mg/dl um das 3-Fache erhöht ist [8]. Bei Lp(a)-Werten unter 36 mg/dl fand sich keine erhöhte Mortalität, was im Gegensatz zu anderen Autoren steht [1, 3, 26–28]. In unserem Kollektiv hatten alle Patienten ein HbA1c $< 6,1\%$ und die Häufigkeit in den einzelnen Gruppen war gleich verteilt.

Ein eindeutiger cut-off-Wert für die Lp(a)-Konzentration konnte bisher nicht festgelegt werden. Angesichts des deutlichen Anstiegs der pAVK-Fälle in unserer Studie ab einem Lp(a)-Wert von 23 mg/dl sollte allerdings die bisher geltende Annahme einer Risikoproggression bei Werten erst ab > 30 mg/dl nochmals diskutiert werden.

Carotisstenose

Die Bedeutung der Lp(a)-Konzentration für das Auftreten einer ACIS wird weiterhin kontrovers diskutiert [29]. Einzelne Autoren wiesen einen Zusammenhang zwischen Lp(a)-Erhöhung und pAVK und KHK nach, dieses konnte aber nicht für den Schlaganfall belegt werden [5]. Hieraus schloss man, dass eine Lp(a)-Erhöhung nicht zu einer generalisierten Arteriosklerose führt, sondern eher punktuell auftritt, was im Kontrast zu dem vermuteten Pathomechanismus steht [2]. Boras konnte zeigen, dass erhöhte Lp(a)-Werte zu einer Verdickung der Intima media in der Arteria carotis führen, sodass es offensichtlich auch im cerebralen Stromgebiet doch zu Reaktionen des arteriellen Systems kommt [12].

Zuletzt publizierte Arbeiten zeigen jedoch deutlich, dass erhöhte Lp(a)-Werte mit einem gehäuften Auftreten von Schlaganfällen vergesellschaftet sind. Li wies sogar nach, dass die Lp(A)-Konzentration auch mit der cerebralen Defektgröße im Rahmen eines Apoplexes korreliert [30]. Im vorliegenden Kollektiv wurde insgesamt ein erhöhtes Vorkommen einer ACIS mit zunehmender Lp(a)-Konzentration dokumentiert. Schon im Vergleich der ersten beiden Gruppen erhöhte sich die Anzahl der Betroffenen um mehr als das Doppelte. Der Anteil der Patienten mit einer nachgewiesenen ACIS lag mit 6,1% in der zweiten Gruppe noch über dem Anteil in der 5. Gruppe mit 6,0%. Die Studienteilnehmer der Gruppen 3,4 und 6 waren mit 7,9 bis 10,9% am häufigsten betroffen.

Zusammenfassung

Die vorliegende Untersuchung weist einen Zusammenhang zwischen der Lp(a)-Konzentration und dem Auftreten einer nichtkardialen Arteriosklerose nach. Bereits Lp(a)-Konzentrationen < 30 mg/dl führen zu einem gehäuften Auftreten sowohl einer pAVK wie auch einer ACIS. Die aktuellen Grenzwertempfehlungen müssen zwingend angepasst werden, da bereits im Vergleich der Gruppen mit den niedrig- und hochnormalen Werten gravierende Unterschiede dokumentiert wurden. Es sind weitere Studien erforderlich, um gegebenenfalls neue Lp(a)-Grenzwerte zu definieren. Hierbei sollte auch die Häufigkeit der arteriellen Hypertonie und das Ausmaß der Gefäßsteifigkeit untersucht werden. Zudem muss weiter intensiv nach möglichen therapeutischen Optionen geforscht werden, da aktuell nur die Lipidapherese eine Absenkung von Lp(a) im nennenswerten Umfang erzielen kann. Ein zerebraler und peripherer Doppler sollte zu den Standardprozeduren bei Screeninguntersuchungen von Patienten mit erhöhten Lp(a)-Werten gehören.

Interessenkonflikt F. van Buuren erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License which permits any use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and the source are credited.

Literatur

- Kamstrup PR (2010) Lipoprotein(a) and ischemic heart disease—a causal association? A review. *Atherosclerosis* 211:15–23
- Erqou S, Kaptoge S, Perry PL et al, Emerging Risk Factors Collaboration (2009) Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 302:412–423
- Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG (2013) Extreme lipoprotein (a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 19:1146–1156
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarenco P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovane PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Tybjaerg-Hansen A, European Atherosclerosis Society Consensus Panel (2010) Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 31:2844–2853
- Hopewell JC, Clarke R, Parish S, Armitage J, Lathrop M, Hager J, Collins R, Heart Protection Study Collaborative Group (2011) Lipoprotein(a) genetic variants associated with coronary and peripheral vascular disease but not with stroke risk in the Heart Protection Study. *Circ Cardiovasc Genet* 4:68–73
- Ezhov MV, Safarova MS, Afanasieva OI, Kukharchuk VV, Pokrovsky SN (2014) Lipoprotein(a) level and apolipoprotein(a) phenotype as predictors of long-term cardiovascular outcomes after coronary artery bypass grafting. *Atherosclerosis* 235:477–482
- Laschkolnig A, Kollerits B, Lamina C, Meisinger C, Rantner B, Stadler M, Peters A, Koenig W, Stöckl A, Dähnhardt D, Böger CA, Krämer BK, Fraedrich G, Strauch K, Kronenberg F (2014) Lipoprotein (a) concentrations, apolipoprotein (a) phenotypes, and peripheral arterial disease in three independent cohorts. *Cardiovasc Res* 103:28–36
- Maca T, Mlekusch W, Doweik L, Budinsky AC, Bischof M, Minar E, Schillinger M (2007) Influence and interaction of diabetes and lipoprotein (a) serum levels on mortality of patients with peripheral artery disease. *Eur J Clin Invest* 37:180–186
- Prior M, Arosio E, Ferrari M, Lucchese L, Guidi GC, Bosello O (1995) Lipoprotein(a) and general risk factors in patients with angiographically assessed peripheral arterial disease. *Int Angiol* 14:357–363
- Widmann MD, Sumpio BE (1993) Lipoprotein (a): a risk factor for peripheral vascular disease. *Ann Vasc Surg* 7:446–451
- Tyrrell J, Cooke T, Reilly M, Colgan M, Moore D, Shanik DG, Bergin C, Feely J (1992) Lipoprotein [Lp(a)] and peripheral vascular disease. *J Intern Med* 232:349–352
- Boras J, Ljubic S, Car N, Metelko Z, Petroveckí M, Lovrencic MV, Reiner Z (2010) Lipoprotein(a) predicts progression of carotid artery intima-media thickening in patients with type 2 diabetes: a four-year follow-up. *Wien Klin Wochenschr* 122:159–164
- Wollesen F, Dahlén G, Berglund L, Berne C (1999) Peripheral atherosclerosis and serum lipoprotein(a) in diabetes. *Diabetes Care* 22:93–98
- Rifai N, Ma J, Sacks FM, Ridker PM, Hernandez WJ, Stampfer MJ, Marcovina SM (2004) Apolipoprotein(a) size and lipoprotein(a) concentration and future risk of angina pectoris with evidence of severe coronary atherosclerosis in men: the Physicians' Health Study. *Clin Chem* 50:1364–1371
- Sommer JA (2015) Die Bedeutung der Lipoprotein (a) Erhöhung für die Entstehung der Arteriosklerose. Dissertation Universität Bochum. Eingereicht 2015
- Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM, Capurso C, D'Introno A, Torres F, Baldassarre G, Capurso A (2002) Relation of lipoprotein(a) as coronary risk factor to type 2 diabetes mellitus and low-density lipoprotein cholesterol in patients > or = 65 years of age (The Italian Longitudinal Study on Aging). *Am J Cardiol* 89:825–829
- Song P, Seok JM, Kim WS, Lee YT, Kim DK, Kim GM (2011) Increased lipoprotein(a) is associated with polyvascular disease in patients undergoing coronary artery bypass graft. *Atherosclerosis* 219:285–290
- Bea AM, Mateo-Gallego R, Jarauta E, Villa-Pobo R, Calmarza P, Lamiquiz-Moneo I, Cenarro A, Civeira F (2014) Lipoprotein(a) is associated to atherosclerosis in primary hypercholesterolemia. *Clin Invest Arterioscler* 26:176–183
- Ghorbani A, Rafieian-Kopaei M, Nasri H (2013) Lipoprotein (a): more than a bystander in the etiology of hypertension? A study on essential hypertensive patients not yet on treatment. *J Nephropathol* 2:67–70
- Mellwig KP, van Buuren F, Schmidt HK, Wielepp P, Burchert W, Horstkotte D (2006) Improved coronary vasodilatory capacity by H.E.L.P. apheresis: comparing initial and chronic treatment. *Ther Apher Dial* 10:510–517
- Dionysiou-Asteriou A, Papastamatiou M, Vatalas I, Bastounis E (2000) Serum Lp(a) lipoprotein levels in patients with atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 20:57–60
- Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N (2001) Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 285:2481–2485
- Volpato S, Vigna GB, McDermott MM, Cavalieri M, Maraldi C, Lauretani F, Bandinelli S, Zuliani G, Guralnik JM, Fellin R, Ferrucci L (2010) Lipoprotein(a), inflammation, and peripheral arterial disease in a community-based sample of older men and women (the InCHIANTI study). *Am J Cardiol* 105:1825–1830
- Aboyans V, Criqui MH, Denenberg JO, Knoke JD, Ridker PM, Fronck A (2006) Risk factors for progression of peripheral arterial disease in large and small vessels. *Circulation* 113:2623–2629
- Tselmin S, Julius U, Müller G, Fischer S, Bornstein SR (2009) Cardiovascular events in patients with increased lipoprotein(a) – retrospective data analysis in an outpatient department of lipid disorders. *Atherosclerosis Suppl* 10:79–84
- Rosada A, Kassner U, Vogt A, Willhauck M, Parhofer K, Steinhagen-Thiessen E (2014) Does regular lipid apheresis in patients with isolated elevated lipoprotein(a) levels reduce the incidence of cardiovascular events? *Artificial Organs* 38:135–141
- Leebmann J, Roeseler E, Julius U et al, Pro(a) LiFe Study Group (2013) Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid lowering therapy, lipoprotein(a)- hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study. *Circulation* 128:2567–2576
- Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG (2009) Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 301:2331–2339

29. Gurdasani D, Sjouke B, Tsimikas S, Hovingh GK, Luben RN, Wainwright NW, Pomilla C, Wareham NJ, Khaw KT, Boekholdt SM, Sandhu MS (2012) Lipoprotein(a) and risk of coronary, cerebrovascular, and peripheral artery disease: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32:3058–3065
30. Li SY, Gao Y, Ma WN, Wang HC, Zhou G, Guo WC, Liu YH (2014) The relationship between serum lipoprotein (a) levels and ischemic stroke risk: a cohort study in the Chinese population. *Inflammation* 37:686–693