

Bezeichnung

Lipoprotein-(a)

Synonym

Lp(a)

Handelsname

Keiner

Pathophysiologie

Lipoprotein(a) bzw. Lp(a) ist ein Dimer, bestehend aus einem LDL-Partikel, welches über eine Disulfidbrücke an Apolipoprotein(a) gebunden ist. Apo(a) weist, besonders in den „Kringel“-Regionen, eine außerordentliche Strukturhomologie zu Plasminogen auf, dem Zymogen des proteolytischen Enzyms Plasmin, welches Fibringerinsel auflöst. Neben der dadurch möglichen Interaktion in der Fibrinolyse kann Lp(a) auch atherogen wirken, wie sein Vorfinden in atherosklerotischen Plaques andeutet. Durch die, teilweise ethnisch bedingte, hohe Variabilität in der Anzahl der (Plasminogen-) Kringelregionen findet sich der Apo(a)-Anteil des Lp(a) und damit das Lp(a), mit stark unterschiedlichen Molekulargewichten. Diese können von 187 bis 662 kDa (Westafrikaner) schwanken. Somit ist die Wahl des Kalibrators (WHO/IFCC SRM2B) (6) und der Einheit (Stoffmengenkonzentration nmol/l anstelle der Masse mg/l) (9,10) für die Vergleichbarkeit der Bestimmungsergebnisse entscheidend (5,7).

Trotz der Ähnlichkeit mit LDL scheint Lp(a) einen von LDL unabhängigen Stoffwechsel aufzuweisen. Dies wird durch die Tatsache bestätigt, dass diätetische Maßnahmen die Konzentration von LDL wohl beeinflussen kann, diejenige von Lp(a) jedoch nicht. Zudem sind lipidregulierende Medikamente, die einen LDL-senkenden Effekt haben, mehrheitlich ohne Einfluss auf die Serum/Plasma-Lp(a)-Werte. Lp(a) wird in der Leber synthetisiert und ist nicht von diätetischen Einflüssen oder dem Alter abhängig (6).

Lp(a) ist ein von allen anderen Lipidparametern unabhängiger Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit, wobei die Risiko-Vorhersage, insbesondere bei gleichzeitiger Erhöhung von Lp(a) und LDL, groß ist. Liegen die Lp(a)-Konzentrationen über 75 nmol/l, steigt das Koronarrisiko um das Doppelte an, bei gleichzeitig erhöhtem LDL um das 6-fache.

Die Rolle von Lp(a) in der Thrombophiliediagnostik ist umstritten.

Im wesentlichen scheint die Lp(a)-Stoffmenge daher genetisch fixiert zu sein, aber:

Lp(a) ist erhöht bei:

- Nephrotischem Syndrom
- Urämikern unter Hämodialyse
- schlecht eingestelltem Diabetes mellitus
- Hypothyreose
- Herzinfarkt-Patienten in der akuten Phase

Lp(a) ist erniedrigt bei:

- Hyperthyreose
- Therapie mit Östrogenen, Niacin und Neomycin

Indikation

- Früherkennung eines Atherosklerose-Risikos, insbesondere in Gegenwart erhöhter LDL-Cholesterin-Werte. Gemäß der Europäischen Atherosklerose Gesellschaft wird die Lp(a)-Bestimmungen bei ausgewählten Risikofällen und bei Patienten mit familiärer Belastung für kardiovaskuläre Erkrankungen empfohlen (11).

Präanalytik

Probentransport und Abnahme:

Siehe hierzu die [Informationen](#) auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie.

Bei der Bestimmung von Lp(a) als Risikofaktor sind akute entzündliche Prozesse auszuschließen, da eine Akute-Phase-Reaktion zu erhöhten Lp(a)-Konzentrationen führt.

Einflussfaktoren:

Ethnie (siehe unten bei Referenzwerten).

Störfaktoren

High-Dose-Hook-Effekt: Bis zu einer Lipoprotein(a)-Konzentration von 450 nmol/l tritt kein falsches Ergebnis auf. In sehr seltenen Fällen kann eine Gammopathie, insbesondere vom Typ IgM (Waldenström-Makroglobulinämie), zu unzuverlässigen Ergebnissen führen.

Rheumafaktoren: Keine wesentliche Beeinflussung bis 1200 IU/ml.

Plasminogen: Keine Beeinflussung bis 150 mg/dl. Apo B keine Beeinflussung bis 200mg/dl nachgewiesen

Einheit

Ab dem 05.05.2014:

nmol/L

Umrechnung, auf den Standard SRM2B bezogen:

- $\text{nmol/L} \cdot 0,4167 = \text{mg/dl}$.
- $\text{mg/dl} \cdot 2,39 = \text{nmol/l}$.

Bis zum 05.05.2014:

mg/dl

Probenmaterial

Im Serum, entnommen mit Standard-Probenentnahmeröhrchen:



Referenzbereiche

Ab dem 05.05.2014:

Lp(a)-Serumkonzentrationen bei Gesunden weisen eine asymmetrische Verteilung auf. So weisen Weiße und Asiaten um das 2 bis 4-fach niedrige Lp(a)-Konzentrationen als (Süd-) Inder und Schwarze auf. Die Referenzwerte können daher nur für definierte ethnische Gruppen gelten.

- 45 nmol/l, was der 75%-Perzentile bei 230 „normalen“ Kontrollpersonen entspricht, wurden anhand von 1255 Patienten als Cut-off als Risikofaktor für alle Krankheitsgruppen ermittelt (14).
- Basierend auf die Framingham –Studie gelten 75 nmol/l als Grenzwert für ein erhöhtes Risiko, wobei bis zu 68% der schwarzen Bevölkerung Lp(a)-Konzentrationen über diesen Grenzwert liegen, hingegen liegen nur 25% der weißen Bevölkerung über diesem Grenzwert. (15).
- Das European Atherosclerosis Society Consensus Panel (EAS) empfiehlt für "Caucasier" einen empfohlenen Bereich von < 50 mg/dl was, bei einem Umrechnungsfaktor von mg/l zu nmol/l von 3,17 etwa 159 nmol/l entspricht; bei einem Umrechnungsfaktor von 2,39 (SRM2B) entspricht dies etwa 120nmol/l (16).

Ab dem 5.10.2010:

Lp(a)-Serumkonzentrationen bei Gesunden weisen eine asymmetrische In einer Referenzwertstudie mit 341 augenscheinlich gesunden kaukasischen Europäern wurden folgende Mittelwerte ermittelt:

Männer (n = 154): 9 mg/dl (0,09 g/l)

Frauen (n = 187): 11 mg/dl (0,11 g/l)

Werte über ca. 30 mg/dl (0,3 g/l) werden mit einem höheren Atheroskleroserisiko assoziiert.

Quellen:

Dati F, Metzmann E: Proteins. Laboratory testing and clinical use. Diasys Diagnostic Systems GmbH, Holzheim, Germany (2005), S. 531.

Houlston R et al. Biochemistry and clinical significance of lipoprotein (a). Ann Clin Biochem 1988; 25: 499-503.

Loscalzo J et al. Lipoprotein (a)/A Unique Risk Factor for Atherothrombotic Disease. Arteriosclerosis 1990; 10: 672-679.

Bis zum 5.10.2010:

Die Referenzbereiche sind alters- und geschlechtsunabhängig.

Es gilt: < 30 mg/dl

Quelle:

Dati F, Metzmann E: Proteins. Laboratory testing and clinical use. Diasys Diagnostic Systems GmbH, Holzheim, Germany (2005), S. 531.

Methode/Meßverfahren/Gerät

Ab dem 1.1.2017: Photometrische Bestimmung am Cobas 8000 (Bereichslabor Michelsberg Cobas 6000) mit den Modulen c501/c502/c702/e801 und dem Reagenz der Firma Roche.

Ab dem 05.05.2014:

Diese Methode wurde gegen das IFCC-Referenzmaterial SRM2B für nmol/L standardisiert.

Ab dem 5.10.2010: Immun - Turbidimetrie am Cobas 6000 der Firma Roche mit dem Reagenz der Firma Roche.

Bis zum 5.10.2010: Immun - Nephelometrie am Dade Behring Nephelometer II (BN II)

Analysenfrequenz

Ab dem 9.3.2016:

- Einmal pro Woche.

Bis zum 8.3.2016:

- Täglich, an Routinetagen

Literatur/Quelle der Referenzbereiche

1. Thomas L. Labor und Diagnose 2005, 6. Auflage Seite 237.
2. Dati F, Metzmann E: Proteins. Laboratory testing and clinical use. Diasys Diagnostic Systems GmbH, Holzheim, Germany (2005), S. 531.
3. Houlston R et al. Biochemistry and clinical significance of lipoprotein (a). *Ann Clin Biochem* 1988; 25: 499-503.
4. Loscalzo J et al. Lipoprotein (a)/A Unique Risk Factor for Atherothrombotic Disease. *Arterio-sclerosis* 1990; 10: 672-679.
5. Genser B. Lipoprotein (a) and risk of cardiovascular disease--a systematic review and meta analysis of prospective studies. *Clin Lab.* 2011; 57(3-4): 143-56.
6. R. Siekmeier. Lipoprotein(a) – Structure, Epidemiology, Function and Diagnostics of a Cardiovascular Risk Marker. *The Open Clinical Chemistry Journal*, 2008, 1, 79-91.
7. Pia R. Kamstrup. Lipoprotein(a) and ischemic heart disease—A causal association? A review. *Atherosclerosis* 211 (2010) 15–23.
8. Francesco Dati. First WHO/IFCC International Reference Reagent for Lipoprotein(a) for Immunoassay – Lp(a) SRM 2B. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42(6): 670–676.
9. Santica M. Marcovina, Effect of the Number of Apolipoprotein(a) Kringle 4 Domains on Immunochemical Measurements of Lipoprotein(a) CLIN. CHEM. 41/2, 246-255 (1995)
10. Santica M. Marcovina. Differences in Lp[a] concentrations and apo[a] polymorphs between black and white Americans. *J. Lipid.* 1996. 37: 2569-2585.
11. Zeljko Reiner. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal* (2011) 32, 1769–1818.
12. Josep M. Simo. Instability of Lipoprotein(a) in Plasma Stored at -70 °C: Effects of Concentration, Apolipoprotein(a) Genotype, and Donor Cardiovascular Disease. *Clinical Chemistry* 47:9 1673–1678 (2001).
13. Demetrios S. Sgoutas. Effect of Freezing and Thawing of Serum on the Immunoassay of Lipoprotein(a) CLIN. CHEM. 38/9, 1873-1877 (1992).
14. Gregory T. Jones, Plasma Lipoprotein(a) Indicates Risk for 4 Distinct Forms of Vascular Disease. *Clinical Chemistry* 53: 4679–685 (2007).
15. Sotirios Tsimikas. Relationship of Oxidized Phospholipids on Apolipoprotein B-100 Particles to Race/Ethnicity, Apolipoprotein(a) Isoform Size, and Cardiovascular Risk Factors Results From the Dallas Heart Study. *Circulation.* 2009; 119: 1711-1719.
16. Børge G. Nordestgaard¹, M. John Chapman, Kausik Ray, Jan Boren, Felicità Andreotti, Gerald F. Watts, Henry Ginsberg, Pierre Amarengo, Alberico Catapano, Olivier S. Descamps, Edward Fisher, Petri T. Kovanen, Jan Albert Kuivenhoven, Philippe Lesnik, Luis Masana, Zeljko Reiner, Marja-Riitta Taskinen, Lale Tokgözoğlu, and Anne Tybjaerg-Hansen, for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *European Heart Journal* (2010) 31, 2844–2853