

Hypertriglyzeridämie

Aktuelle Fragen der Lipidtherapie (2. Teil)

Verschiedene Studien haben eindeutig bewiesen, dass die Triglyzeride einen unabhängigen Risikofaktor für KHK darstellen. Deshalb werden die Nüchtern-Triglyzeridwerte zur Schätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos verwendet.

WALTER F. RIESEN

Triglyzeride werden im Blut hauptsächlich in den Chylomikronen und VLDL transportiert. Die übrigen Lipidfraktionen enthalten in der Regel nur geringe Triglyzeridmengen. Bei der Bestimmung der gesamten Plasmatriglyzeride werden die Konzentrationen der Chylomikronen und der VLDL addiert. Der Plasmatriglyzeridspiegel ist das Ergebnis von intestinaler Resorption, körpereigener Synthese und Abbau, die genetischen und erworbenen Einflüssen unterliegen.

Formen von Hypertriglyzeridämien

Entsprechend den Ursachen lassen sich Hypertriglyzeridämien in genetische und erworbene Formen einteilen. Eine Übersicht über genetische Hypertriglyzeridämien ist in *Tabelle 1* wiedergegeben. Die familiäre Hypertriglyzeridämie (FHTG) kommt mit einer Bevölkerungsprävalenz von 0,2 Prozent relativ häufig vor und wird autosomal-dominant vererbt. Deshalb sollen, wenn hohe Triglyzeride gefunden werden und erworbene Gründe ausgeschlossen sind, alle erstgradig verwandten Familienmitglieder (Eltern, Geschwister, Kinder) untersucht werden. Die Gesamt- und LDL-Cholesterinwerte liegen gewöhnlich im normalen Bereich. HDL-Cholesterin kann deutlich reduziert sein (1). Bei der Mehrzahl der Personen mit FHTG sind die Triglyzeride in den VLDL enthalten, und die Werte liegen gewöhnlich unter 8 mmol/l. Einige Personen mit FHTG zeigen stark erhöhte Triglyzeridwerte von meist > 10 mmol/l; bei ihnen sind sowohl VLDL als auch Chylomikronen vermehrt. Das Risiko einer koronaren Herzkrankheit (KHK) ist bei verschiedenen Familien mit FHTG unterschiedlich. Die FHTG ist

Merksätze

- Hypertriglyzeridämien können vererbt oder erworben sein.
- Relativ häufig mit einer Bevölkerungsprävalenz von 0,2 Prozent ist die familiäre Hypertriglyzeridämie (FHTG) anzutreffen, bei der die Triglyzeriderhöhung mit einer VLDL-Vermehrung einhergeht.
- Eine seltenere Variante der FHTG zeigt starke Triglyzeriderhöhungen, wobei sowohl VLDL als auch Chylomikronen vermehrt sind.
- Selten ist das familiäre Chylomikronämie-Syndrom (FCS).
- Häufige erworbene Gründe für Hypertriglyzeridämien sind Adipositas, Alkohol, Diabetes mellitus, Nierenkrankheiten und Medikamente.
- Triglyzeriderhöhungen stellen einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor dar.
- Bei Hypertriglyzeridämien soll entsprechend der Risikosituation interveniert werden: TG > 1,7 mmol/l bei Diabetes mellitus und metabolischem Syndrom und TG > 5,0 mmol/l bei allen Personen.
- Bei Werten > 10,0 mmol/l besteht die Gefahr einer akuten Pankreatitis.
- Die Behandlung stützt sich in erster Linie auf Lebensstiländerungen (Kost, Bewegung).
- Als Medikamente kommen infrage: Fibrate, Nikotinsäure, Omega-3-Fettsäuren und Statine.

ein Prädiktor für KHK bei Familien, bei welchen der Indexpatient eine vorzeitige KHK hatte (2), nicht aber in Familien, bei denen der Indexpatient keine KHK aufweist (3). Die FHTG muss von anderen Formen der Hypertriglyzeridämien, insbesondere der familiären kombinierten Hyperlipidämie (FKHL), unterschieden werden (2). Diese ist mit einer Bevölkerungsprävalenz von

Tabelle 1: **Genetische Hypertriglyzeridämien (12)**

	Familiäre Hypertriglyzeridämie (FHTG)	Schwere Hypertriglyzeridämie im Erwachsenenalter beginnend	frühzeitig beginnend
Einteilung nach Fredrickson	Typ IV	Typ V	Typ I
Manifestation	Erwachsenenalter	Erwachsenenalter	Kinder-/Jugendalter
Erhöhte Lipoproteine	VLDL	VLDL und Chylomikronen	Chylomikronen
Lipidprofil	TG ++ TC --/+ LDL-C HDL-C	TG ++++ TC ++/+++ LDL-C HDL-C	TG ++++ TC +/++ LDL-C HDL-C
Körperliche Zeichen	keine	retinale Lipämie, eruptive Xanthome	retinale Lipämie, eruptive Xanthome
Assoziierte Befunde	Übergewicht, Glukoseintoleranz	Übergewicht, Glukoseintoleranz Pankreatitis, Parästhesien	Pankreatitis
Erbgang	autosomal dominant	polygenetisch	autosomal rezessiv
Defekt	Überproduktion hepatischer Triglyzeride; molekularer Defekt unbekannt	Überproduktion von VLDL-Triglyzeriden, verzögerter Katabolismus von Chylomikronen und VLDL-Partikeln; molekularer Defekt unbekannt	Lipoprotein-Lipase-Mangel, Apo-C-II-Mangel
Geschätzte Bevölkerungsprävalenz	1:500	1:1000	1:1 000 000
KHK-Risiko	+/-	+/-	0

0,5 Prozent die häufigste primäre Fettstoffwechselstörung. Sie ist durch eine moderate Erhöhung der Plasmatriglyzeride und des Plasmacholesterins sowie ein vermindertes HDL-Cholesterin gekennzeichnet. Eine weitere genetische Ursache für Hypertriglyzeridämie ist der Mangel an Lipoproteinlipase (LPL) oder an ihrem Aktivator Apolipoprotein C-II. Es handelt sich dabei um das seltene autosomal rezessiv vererbte familiäre Chylomikronämie-Syndrom (Hyperlipoproteinämie Typ I nach Fredrickson). Dieses ist durch stark erhöhte Triglyzeride gekennzeichnet. Sie sind in Chylomikronen gebunden, welche wegen des Lipoproteinlipase-Mangels nicht abgebaut werden. Grosse Mengen von Chylomikronen, die normalerweise im Nüchternplasma nicht vorkommen, häufen sich an. Das familiäre Chylomikronämie-Syndrom geht oft mit wiederholten Episoden akuter Pankreatitis einher, die akut lebensbedrohend sind und zu chronischer Pankreasinsuffizienz führen können.

Schwere Hypertriglyzeridämien (Chylomikronämien) können aber auch sporadisch auftreten (im Erwachsenenalter) oder in erworbener Form.

Neben den genetischen Formen von Hypertriglyzeridämien existieren auch erworbene. Die sechs häufigsten Gründe für erworbene Hypertriglyzeridämien sind neben Adipositas exzessiver Alkoholkonsum, exogene Östrogene oder Östrogenagonisten,

schlecht kontrollierter Diabetes mellitus, Betablocker, Kortikosteroide und terminale Niereninsuffizienz. Medikamente, die eine Hypertriglyzeridämie bewirken können, listet *Tabelle 2* auf. Bei Triglyzeridwerten > 10 mmol/l sind erworbene Gründe für hohe Triglyzeride von einer genetischen Ursache überlagert. Weniger häufige Gründe für erworbene Triglyzeriderhöhungen sind nephrotisches Syndrom, Albuminurie, Hypothyreose, Lebererkrankungen, Hämochromatose, Hyperparathyreoidismus, Glykogenspeicherkrankheit oder Retinoidtherapie.

Kardiovaskuläres Risiko

Störungen im Triglyzeridmetabolismus sind oft für Erhöhungen des Gesamtcholesterins verantwortlich, weil bei Kauasiern in den VLDL und den IDL ebenfalls namhafte Mengen an Cholesterin vorkommen. Erhöhte Triglyzeridwerte gehen mit einer beträchtlichen Heterogenität der Lipoproteine einher. Diese umfassen die etwas weniger artherogenen VLDL zu einem geringeren Anteil, Chylomikronen (diese werden aber normalerweise sehr rasch eliminiert – die Halbwertszeit beträgt bei Abwesenheit genetischer Störungen zirka 5 Minuten) sowie die mehr atherogenen, teilweise abgebauten Remnantpartikel. Dazu kommt, dass Triglyzeriderhöhungen praktisch immer mit HDL-Erniedrigungen und mit Small-dense-LDL vergesellschaftet

Tabelle 2: **Triglyzeriderhöhende Medikamente**

Östrogene
 Betablocker
 Glukokortikoide
 Retinoide
 HIV-Proteaseinhibitoren

sind, was die Analyse des Risikofaktors Triglyzeride erschwert. In einer Metaanalyse mit 10 800 Frauen und 46 000 Männern, in der unter anderem Daten der Lipid Research Clinics und der PROCAM-Studie enthalten waren, wurde in einer univariaten Analyse eine Risikozunahme von 76 Prozent bei Frauen und 32 Prozent bei Männern pro mmol/l Triglyzeridzunahme beobachtet (4). Nach Korrektur für HDL-Cholesterin blieb eine 37-prozentige Risikozunahme bei Frauen ($n = 6300$) und eine 14-prozentige Risikozunahme bei Männern ($n = 22\,300$). Die Resultate der Copenhagen Male Study (5) und der Physicians' Health Study (6) sind mit den Schlussfolgerungen dieser Metaanalyse konsistent. Die PROCAM-Studie zeigte ebenfalls, dass Nüchterntriglyzeride ein unabhängiger Risikofaktor für KHK-Ereignisse sind, unabhängig von HDL- und LDL-Werten (7). Die verschiedenen Studien haben eindeutig bewiesen, dass die Triglyzeride einen unabhängigen Risikofaktor für KHK darstellen. Entsprechend werden die Nüchtern-Triglyzeridwerte in den Scores und Algorithmen der AGLA (Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose) und der IAS (International Atherosclerosis Society) zur Schätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos verwendet (8, 9). Gemäss den Daten der PROCAM-Studie rangieren die Triglyzeride allerdings nach Alter, LDL-Cholesterin, Rauchen, HDL-Cholesterin, erhöhtem Blutdruck, Diabetes und positiver Familienanamnese für KHK erst an achter Stelle. Ein besonders hohes Risiko tragen Personen mit metabolischem Syndrom, das erhöhte Triglyzeride, erhöhten Blutdruck, niedriges HDL-Cholesterin, viszerale Obesitas und gestörte Glukosetoleranz umfasst. Erhöhte Triglyzeridkonzentrationen gehen häufig mit anderen proatherogenen und prothrombogenen Zuständen einher (10).

Postprandiale Triglyzeridwerte sind möglicherweise aussagekräftiger als Nüchternwerte, da die Chylomikronenremnants, die proatherogen wirken, im postprandialen Zustand unter Umständen verschieden lang vorhanden sind. Es gibt aber noch zu wenige Studien, um hier Empfehlungen auszusprechen. Sowohl grenzwertig erhöhte als auch eindeutig erhöhte Triglyzeridkonzentrationen erfordern Aufmerksamkeit, insbesondere in Gegenwart anderer Risikofaktoren.

Extrem hohe Triglyzeridkonzentrationen (> 10 mmol/l) deuten auf das Vorhandensein von Chylomikronen. In diesem Fall besteht ein erhebliches Risiko einer akuten Pankreatitis, während das koronare Risiko kaum erhöht ist. In der PROCAM-Studie

beispielsweise nahm die Inzidenz der koronaren Ereignisse zwischen 2,3 und 9,1 mmol/l zu. Bei Werten über 9,1 mmol/l nahm sie wieder ab (11). Chylomikronen lassen sich an der starken Trübung des Plasmas (Aufrahmeffekt) erkennen.

Zielwerte für Triglyzeride

Für Triglyzeride lassen sich mangels Evidenz keine generellen Zielwerte zur Reduktion des KHK- beziehungsweise Atheroskleroserisikos aus Studien ableiten. Stattdessen werden bei erhöhten Triglyzeriden folgende Interventionswerte empfohlen:

- > 1,7 mmol/l: Behandlung bei Diabetes mellitus oder metabolischem Syndrom
- > 5,0 mmol/l: Behandlung bei allen Personen
- > 10,0 mmol/l: Primärziel ist die Verhinderung der akuten Pankreatitis; ein lipidologisches Konsilium ist angezeigt.

Behandlung der Hypertriglyzeridämie

Bei allen Schweregraden der Hypertriglyzeridämie ist als Erstes eine Modifikation des Lebensstils angezeigt. Dies insbesondere deshalb, weil im Gegensatz zur Hypercholesterinämie diese Fettstoffwechselstörung in den allermeisten Fällen auf Lebensstiländerungen anspricht. Dazu gehören Gewichtsreduktion bei Übergewicht, Bewegungstraining und eine triglyzeridsenkende Kost. Diese enthält die folgenden Komponenten: Alkoholabstinenz oder zumindest -einschränkung, vermehrte Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren, Einschränkung von Zucker und Zuckeraustauschstoffen (Fruktose, Sorbitol, Xylit).

Erst wenn diese Massnahmen keinen befriedigenden Erfolg zeigen, sollte eine medikamentöse Therapie erwogen werden. Diese kommt gewöhnlich zum Einsatz, wenn die Triglyzeridwerte über 4,0 mmol/l liegen (Ausnahme sind Patienten mit sehr hohem Risiko oder Diabetiker, die Werte unter 1,7 mmol/l haben sollten). Als Medikamente kommen im Wesentlichen Fibrate, Nikotinsäure, Omega-3-Fettsäuren und Statine in Betracht.

Mit Fibraten lassen sich Triglyzeridsenkungen von bis zu 60 Prozent erzielen, mit Nikotinsäure von gegen 40 Prozent. Durch Kombination der medikamentösen Therapie mit Änderungen der Lebensweise kann häufig eine Normalisierung oder annähernde Normalisierung der Triglyzeridwerte erreicht werden. Dies gilt vor allem bei erworbenen Fällen eines Chylomikronämie-Syndroms, welches auf diätetische Massnahmen im Allgemeinen sehr gut anspricht.

Durch die Verabreichung von pharmakologischen Dosen von Omega-3-Fettsäuren kann zum Teil eine Senkung der Triglyzeride von bis zu 70 Prozent erreicht werden. Die hochdosierte Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren kann die Glukosetoleranz verschlechtern. Entsprechende Kontrollen sind deshalb angezeigt.

Auch Statine können die Triglyzeride um bis zu 30 Prozent senken, wobei der Effekt vom Präparat, von der Ausgangskonzentration (je höher, desto grösser die prozentuale Senkung) und der Dosierung abhängt. Die stärkste Triglyzeridsenkung erreicht Atorvastatin (Sortis®). Eine isolierte Hypertriglyzeridämie sollte allerdings nicht mit Statinen behandelt werden.

Dafür eignen sich Kombinationen von Statinen mit Fibraten oder Nikotinsäure (Niaspan®) bei gleichzeitiger starker Erhöhung von Cholesterin und Triglyzeriden. Die Kombination Statin-Fibrat ist mit einem erhöhten Myopathierisiko vergesellschaftet, das sowohl innerhalb der Statine als auch innerhalb der Fibrate unterschiedlich ist. Gemfibrozil (Gevilon®) darf nicht mit Statinen kombiniert werden. Evidenz bezüglich Sicherheit existiert insbesondere für Fluvastatin (Lescol®) und Fenofibrat (Lipanthyl®)(13). ■

Korrespondenz:

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen
Institut für Klinische Chemie und Hämatologie
Kantonsspital St. Gallen
9007 St. Gallen

Interessenlage: Die Beiträge dieser Serie entstehen mit Unterstützung der Firma Pfizer AG.

Literatur

1. Brunzell JD, Albers JJ, Chait A, et al. Plasma lipoproteins in familial combined hyperlipidemia and monogenic familial hypertriglyceridemia. *J Lipid Res* 1983; 24: 147-155.
2. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, et al. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973; 52: 1533-1568.
3. Brunzell JD, Schrott HG, Motulsky AG, et al. Myocardial infarction in the familial forms of hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1976; 25: 313-320.
4. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: A meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213-219.
5. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, et al. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: An eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998; 97: 1029-1036.
6. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, et al. A prospective study of triglyceride level, low-density-lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1996; 276: 882-888.
7. Assmann G, Schulte H, Funke H, von Eckardstein A. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998; 19 (suppl M): M8-M19.
8. Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA), <http://www.agla.ch>
9. International Atherosclerosis Society: Harmonized Guidelines on prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases, full report. <http://www.athero.org>
10. Rader DJ, Rosas S. Management of selected lipid abnormalities. Hypertriglyceridemia, low HDL cholesterol, lipoprotein (a), in thyroid and renal disease and post transplantation. *Med Clin North Am* 2000; 84: 43-61.
11. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein (a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1179-1184.
12. Riesen WF, Miserez R. Familiäre Formen von Hyperlipidämien in: Atheroskleroseprävention: Diagnostik und Therapie von Risikofaktoren, Hgb Battegay E, Nosedá G, Riesen WF, Huber 2007.
13. Farnier M, Salko T, Isaacsohn JL, Troendle AJ, Desager S, Gonasun L. Effects of baseline level of triglycerides on changes in lipid levels from combined fluvastatin+fibrate (bezafibrate, fenofibrate, or gemfibrozil). *Am J Cardiol* 2003; 92(7): 794-797.

ECHO

«Q» ODER DIE ABZOCKER AUS DEN EIGENEN REIHEN

LESERZUSCHRIFT ZUM EDITORIAL IN ARS MEDICI 14/07, SEITE 665

Lieber Herr Kollege Altorfer

Was ich nie versäume zu lesen, sind in ARS MEDICI Ihre Sprüche unter «Rosenbergstrasse 115».

Sie müssen eine ganz besondere Gabe haben, dass Sie die Wahrheit so elegant und humoristisch anprangern können, sodass wahrscheinlich auch die direkt Betroffenen sich nie bei Ihnen beschweren.

Ihr Artikel in ARS MEDICI vom Juli 2007: «Q» oder die Abzocker aus den eigenen Reihen» hat mich nun aber extrem direkt berührt. Nicht nur, weil bei älteren Kollegen langsam eine gewisse Resistenz gegen die von oben diktierte Weiterbildung aufgetreten ist, sondern speziell deshalb, weil ich – 70-jährig und mit dem Ultraschall seit 1968 vertraut – mich noch einmal für fünf Jahre zertifizieren sollte. Natürlich unter Beilage eines Einzahlungsscheines usw.

Ihr Artikel hat mich nun veranlasst, auf diese Zertifizierung zu verzichten (obschon ich die geforderten Kurse und Unterlagen beisammen hätte), und ich werde auch aus den entsprechenden Gremien austreten.

Ich kann nur hoffen, dass Sie solch positive Urteile auch von anderen Ärzten erhalten haben oder noch bekommen werden, und ich hoffe auch, dass Sie der Ärzteschaft mit Ihrem Humor noch lange erhalten bleiben.

Dr. med. H.U. Hafner