

*Werner O. Richter*

# Hypertriglyceridämie

*Ein klinischer Leitfaden*

WVG

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart



**Anschrift des Verfassers**  
Prof. Dr. Werner O. Richter  
Institut für Fettstoffwechsel und Hämorheologie  
Blumenstr. 6  
86949 Windach

Die im Buch aufgeführten Angaben zur Medikation wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können Autor und Verlag keine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben übernehmen.

#### **Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek**

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

ISBN 978-3-8047-2451-8

Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Übersetzungen, Nachdrucke, Mikroverfilmungen oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

© 2008 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH,

Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart

[www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de](http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de)

Printed in Germany

Satz: Dörr + Schiller GmbH, Stuttgart

Druck und Bindung: Auer, Donauwörth

Umschlaggestaltung: Atelier Schäfer, Esslingen

# Vorwort

Zwischen der Höhe der Triglyceridkonzentration im Blut und dem kardiovaskulären Risiko (wie häufig beim LDL-Cholesterin oder invers beim HDL-Cholesterin) besteht keine generelle Beziehung. Vielmehr scheint die Zusammensetzung triglyceridreicher Lipoproteine im Blut das kardiovaskuläre Risiko zu bestimmen.

Im National Cholesterol Education Program der USA wurde daher eine Einteilung vorgenommen in triglyceridreiche Lipoproteine, die atherogen sind, und jene, die mit keinem erhöhten Risiko einhergehen.

Atherogen sind:

- Triglycerid-arme Very-low-density-Lipoproteine (VLDL)
- Intermediate-density-Lipoproteine (bei zu hoher Konzentration)
- Chylomikronen-Remnants (bei zu hoher Konzentration)

Als nicht atherogen werden betrachtet:

- Triglycerid-reiche VLDL
- Chylomikronen

Wie unterscheidet man in der klinischen Praxis atherogene von nicht atherogenen Formen, und welche therapeutischen Konsequenzen ergeben sich daraus?

Da nahezu 2/3 der Männer im mittleren Lebensalter erhöhte Triglyceride aufweisen, ist in der Praxis eine Differenzierung obligat. Ohne diese Unterscheidung kann keine zielgerichtete Behandlung und ggf. Risikoreduktion erfolgen.

In jedem Fall geht es aber bei deutlicher Hypertriglyceridämie (>1000 mg/dl oder 11,3 mmol/l) um die Vermeidung eines Chylomikronämie-Syndroms und damit ggf. lebensbedrohlicher Komplikationen. Auch in der Prävention und Behandlung einer Fettleber spielt die Behandlung der Hypertriglyceridämie eine wichtige Rolle.

Dieser kurze klinische Leitfaden soll Ihnen helfen, die richtige Diagnostik und Therapie bei Ihrem Patienten mit Hypertriglyceridämie zu finden.

# Inhalt

Vorwort .....	V
Abkürzungen .....	VIII
Einleitung .....	1
1 Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Atherosklerose) .....	2
2 Triglyceride als entscheidender Risikofaktor der Atherosklerose .....	4
3 Differenzierung atherogener und nichtatherogener Formen	11
3.1 Familiäre Hypertriglyceridämie .....	11
3.2 Familiäre kombinierte Hyperlipidämie .....	12
3.3 Familiäre Dysbetalipoproteinämie .....	16
3.4 Metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2 ...	17
3.5 Sporadische Hypertriglyceridämien .....	19
3.6 Sekundäre Hypertriglyceridämien .....	19
3.7 Chylomikronämie und Chylomikronämie-Syndrom .....	20
4 Diagnostik der Hypertriglyceridämien .....	24
5 Therapie der Hypertriglyceridämien .....	31
5.1 Therapieziele .....	31
5.2 Ernährungstherapie .....	32
5.2.1 Behandlungskonzept .....	35
5.2.2 Wissenschaftliche Begründung der Ernährungs- maßnahmen bei Hypertriglyceridämie .....	38
5.3 Medikamentöse Therapie der Hypertriglyceridämien ....	42
5.3.1 Fibrate .....	43
5.3.2 Nikotinsäure und -derivate .....	46
5.3.3 $\Omega$ -3-Fettsäuren (Omega-3-Säurenethylester 90) .	48
6 Plötzlicher Herztod .....	55
6.1 Freie Fettsäuren .....	56

6.2	Klinisch manifeste KHK und plötzlicher Herztod . . . . .	56
6.3	$\Omega$ -3-Fettsäuren und plötzlicher Herztod . . . . .	57
7	$\Omega$ -3-Fettsäureethylester versus Fischöl . . . . .	64
8	<b>Patientenbeispiele</b> . . . . .	69
8.1	Familiäre Hypertriglyceridämie . . . . .	69
8.2	Chylomikronämie . . . . .	71
8.3	Familiäre Dysbetalipoproteinämie . . . . .	74
8.4	Familiäre kombinierte Hyperlipidämie . . . . .	77
8.5	Metabolisches Syndrom . . . . .	78
9	<b>Spezielle therapeutische Situationen</b> . . . . .	80
9.1	Hypertriglyceridämie im Stadium der Rekompensation . . . . .	80
9.2	Kombination einer LDL-Hypercholesterinämie mit einer Hypertriglyceridämie . . . . .	81
9.3	Hypertriglyceridämie bei heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie . . . . .	82
9.4	Unterschiedliche Ausprägungen der familiären kombi- nierten Hyperlipidämie . . . . .	83
9.5	Fettleber und nichtalkoholische Steatohepatitis . . . . .	85
9.6	HIV-Infektion und AIDS . . . . .	86
9.6.1	„Vorbestehende“ Hypertriglyceridämien . . . . .	86
9.6.2	Lebensweise und Ernährung . . . . .	87
9.6.3	Antivirale Therapie . . . . .	88
9.6.4	Lipodystrophie . . . . .	89
10	<b>Anhang</b> . . . . .	90
10.1	Kleines Glossar zum Fettstoffwechsel . . . . .	90
10.2	Weiterführende Literatur . . . . .	97
	<b>Sachregister</b> . . . . .	104
	<b>Der Autor</b> . . . . .	107

# Abkürzungen

ACAT	Acyl-Cholesterin-Acyltransferase
CETP	Cholesterylester-Transferprotein
DART	Diet and Reinfarction Trial
DHA	Dokosahexaensäure
EPA	Eikosapentaensäure
$\gamma$ -GT	Gammaglutamyl-Transferase
HDL	High-density-Lipoprotein
IDL	Intermediate-density-Lipoprotein
IQR	Interquartile Range, Interquartilbereich
KHK	koronare Herzkrankheit
LCAT	Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase
LDL	Low-density-Lipoprotein
MRFIT	Multiple Risk Factor Intervention Trial
$\Omega$ -3-FS	$\Omega$ -3-Fettsäuren
NNRTI	Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor
NRTI	Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor
PPAR	Perixosome Proliferator-activated Receptors
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
VLDL	Very-low-density-Lipoprotein

# Einleitung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind nach wie vor in den westlichen Industrieländern für etwa die Hälfte aller Todesfälle verantwortlich, auch in der Bundesrepublik Deutschland. Aber man darf nicht nur an die vielen Todesfälle denken. Jeder, der in seiner Familie schon einmal einen Herzinfarkt oder Schlaganfall erlebt hat, weiß, welchen Einschnitt dieses Ereignis für den Betroffenen und die Familie bedeutet.

Bestimmte Risikofaktoren, die durch eine ungünstige Lebensweise ausgelöst oder verschlechtert werden, sind zu einem wesentlichen Teil für die hohe Zahl von Herz-Kreislauf-Erkrankungen verantwortlich. Dazu gehören ohne Zweifel Fettstoffwechselstörungen. Ein Risikofaktor ist keine Krankheit. Aber mit dem Vorhandensein von Risikofaktoren nimmt die Gefahr für das vorzeitige Auftreten von Atherosklerose zu.

Diese Gefahr hängt von folgenden Faktoren ab:

- Wie viele Risikofaktoren liegen vor?
- Wie ausgeprägt ist jeder Risikofaktor?
- Wie lange haben die Risikofaktoren bestanden?

Daraus ist zu ersehen, dass es verschiedene Möglichkeiten gibt, das Risiko zu erkennen und zu verringern:

- Nach Risikofaktoren gezielt fahnden, denn nur dann kann man erkennen, wie lange diese Risikofaktoren bestehen.
- Bestimmte Risikofaktoren ausschalten, oder wenn dies nicht möglich ist,
- die Schwere von Risikofaktoren vermindern.

Wir müssen jedoch, wenn wir auf die Fettstoffwechselstörungen zu sprechen kommen, zur Kenntnis nehmen, dass sie in ihrer Bedeutung nicht so leicht zu beurteilen sind, wie viele glauben. Mit Zahlenbetrachtung allein – je höher, je schlechter – ist es nicht getan. Es erfordert schon mehr Wissen, den Lipid- oder Fettstoffwechselbefund richtig zu interpretieren. Nur dann können die entsprechenden Behandlungsmaßnahmen eingeleitet und das kardiovaskuläre Risiko des Patienten minimiert werden.

# 1 Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Atherosklerose)

Spielt Cholesterin überhaupt eine entscheidende Rolle für die Entstehung von Herzinfarkten? Es gibt ja auch noch andere Risikofaktoren, wie zum Beispiel Zigarettenrauchen und Bluthochdruck. Wenn wir nun aber betrachten, wie sich der Prozess der Atherosklerose in der Blutgefäßwand entwickelt, dann ist klar zu erkennen: ohne Cholesterin keine Atherosklerose.

Die Wand eines Herzkranzgefäßes, das den Herzmuskel mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt, ist aus drei Schichten aufgebaut, von denen jede wichtige Funktionen hat:

- Eine innere Auskleidung (Endothel) sorgt unter anderem dafür, dass sich an der Gefäßwand keine Blutgerinnsel bilden und dass keine krank machenden Partikel in die Blutgefäßwand gelangen.
- Eine Schicht von Muskelzellen, die so genannten glatten Muskelzellen, sind für die Weit- und Engstellung des Herzkranzgefäßes verantwortlich. Sie spielen damit eine wichtige Rolle bei der Anpassung des Blutflusses.
- Eine äußere Schicht, die aus Binde- und Stützgewebe besteht. Über dort vorhandene kleinste Blutgefäße wird die Herzkranzgefäßwand mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt.

Was verändert sich an den Herzkranzgefäßen, wenn sich die einem Herzinfarkt zu Grunde liegende Störung, die Atherosklerose, entwickelt?

Die Entwicklung der Atherosklerose beginnt in dem kleinen Spalt zwischen der inneren Auskleidung, dem Endothel und den Muskelzellen. Man spricht vom subendothelialen Raum. Wenn die innere Auskleidung der Blutgefäße geschädigt wird, beispielsweise durch Zigarettenrauchen, Bluthochdruck oder hohe LDL-Cholesterinspiegel, kann sie die Gefäßwand nicht mehr schützen. Es kommt zur Einwanderung von Blutzellen in den subendothelialen Raum. Die Blutzellen wandeln sich dort in Makrophagen um. Makrophagen sind Fresszellen, sie nehmen alles Cholesterin, das in die Blutgefäßwand kommt, auf. Wenn sie sich damit „überfressen“, werden sie zu Schaumzellen. Diese heißen so, weil

die großen Mengen an Cholesterin in den Zellen unter dem Mikroskop wie Seifenschaum aussehen. Wenn sich die Makrophagen mit Cholesterin überfressen haben, fangen sie plötzlich an, Gewebshormone zu produzieren. Diese gelangen zu den Muskelzellen in der Blutgefäßwand und veranlassen diese, in den Spalt einzuwandern, in dem sich die Makrophagen befinden. Dort beginnen die eingewanderten Muskelzellen ebenfalls, ihre Funktion zu verändern. Viele bilden Bindegewebsfasern, und es kommt zur Sklerose. Da man die Anreicherung der Schaumzellen als Atherom bezeichnet, wird klar, wovon sich die Bezeichnung Atherosklerose ableitet. Die Ansammlung der Schaumzellen und die Produktion von Bindegewebsfasern kann zu einer Einengung des Blutgefäßrohres und schließlich, insbesondere wenn sich ein Blutgerinnsel anlagert, zum Verschluss des Herzkranzgefäßes führen. Der Herzinfarkt ist eingetreten. Aber nur etwa jeder 6. Herzinfarkt entwickelt sich so. In den meisten Fällen entsteht der Herzinfarkt auf anderem Wege: Die Ansammlung von Schaumzellen, die das Blutgefäßrohr meist nur gering einengt, ist gegenüber dem Blut nur noch durch eine dünne Haut aus Bindegewebe getrennt. Wenn die Abdeckung des „Fettes“ durch Bindegewebe zu dünn wird, kann es zum Einreißen der inneren Auskleidung des Blutgefäßes und in der Folge zur Entleerung der cholesterinhaltigen Einlagerungen in die Blutbahn kommen. Als Folge entwickelt sich an der Einrissstelle ein Blutgerinnsel, das je nach Größe das Herzkranzgefäß einengt oder sogar verschließt. Ist Ersteres der Fall, kommt es zu einer Durchblutungsstörung, die sich als stabile oder instabile Angina pectoris äußert. Wird das Herzkranzgefäß ganz verschlossen, tritt ein Herzinfarkt auf. Auch durch eine Einblutung in die Herzkranzgefäßwand kann in diesem Zusammenhang der Blutfluss in der Arterie unterbrochen werden.

Im weiteren Verlauf der Atherosklerose nimmt das Bindegewebe immer mehr zu, und schließlich treten Verkalkungen auf. Daher auch die Bezeichnung „Gefäßverkalkung“.

Ohne Cholesterin gibt es also keine Atherosklerose. Genau genommen handelt es sich um eine gestörte Cholesterinbilanz in der Herzkranzgefäßwand. Cholesterinüberladene Makrophagen, eine Bindegewebsvermehrung und die Anreicherung von glatten Muskelzellen in der Herzkranzgefäßwand sind in diesem Prozess von wesentlicher Bedeutung.

## 2 Triglyceride als entscheidender Risikofaktor der Atherosklerose

Auch wenn man die Hypertriglyceridämie betrachtet, ist es zur Risikobeurteilung unabdingbar, zu überlegen: Was bedeutet diese Fettstoffwechselstörung für die Cholesterinbilanz in der Blutgefäßwand? Die Höhe der Triglyceridkonzentration scheint dabei nicht der entscheidende Faktor zu sein.

So war es in mehr als 70 prospektiven Kohortenstudien (s.u.) nicht möglich, die Höhe der Triglyceridkonzentration im Blut als unabhängigen Risikofaktor für kardiale Ereignisse herauszuarbeiten. Insbesondere nach Korrektur für das HDL-Cholesterin und andere bekannte Risikofaktoren konnte meist keine eindeutige Beziehung nachgewiesen werden. In einer Meta-Analyse von ausgewählten Studien (z.B. 17 Studien bei Männern) konnten Austin und Mitarbeiter (1998) eine Beziehung finden: Pro 88 mg/dl (1 mmol/l) höhere Triglyceride stieg das kardiovaskuläre Risiko um 14%. Zum Vergleich: Diese Risikozunahme findet sich statistisch auch bei einem Anstieg des LDL-Cholesterins um 3 mg/dl (0,08 mmol/l). Da der Risikoanstieg mit der Triglyceridkonzentration so gering war, sprechen die Ergebnisse den Autoren des National Cholesterol Education Program der USA (Grundy et al., 2004; Expert Panel, 2001) zufolge dafür, dass bestimmte Hypertriglyceridämien mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergehen.

### **Definition: Kohortenstudie**

Einer bestimmten Anzahl von Personen wird Blut abgenommen, die Triglyceride gemessen, und dann über Jahre beobachtet, ob diese Personen an der koronaren Herzkrankheit sterben oder ein entsprechendes Ereignis überleben.

Die Baltimore Coronary Observational Long-Term Study (Miller et al., 1998) zeigte an 740 Patienten mit koronarangiographisch nachgewiesener koronarer Herzkrankheit, dass Triglyceridspiegel von mehr als 100 mg/dl (1,13 mmol/l) in 18 Jahren mit einem um 50% erhöhten

Risiko für ein erneutes Ereignis (n = 199, Tod, nichttödliche Herzinfarkte, durchgeführte Revaskularisationsmaßnahmen) einhergingen. Dieses Ergebnis hilft aber in der klinischen Praxis kaum weiter, hat doch die Vielzahl der Patienten jenseits des 30. Lebensjahrs Triglyceride über 100 mg/dl (1,13 mmol/l).

In der Copenhagen Male Study (2906 Männer, 53–74 Jahre alt, 8 Jahre beobachtet), fand sich das überraschende Ergebnis, dass Männer mit einem hohen HDL-Cholesterin und mäßig erhöhten Triglyceriden das höchste Risiko für eine ischämische Herzkrankheit aufwiesen (s. Tab. 2.1). Bei weiterer Analyse ihrer Daten fanden die Autoren, dass Teilnehmer mit Triglyceridwerten zwischen 140 und 220 mg/dl (1,6 und 2,5 mmol/l) das höchste Risiko hatten. Höhere und niedrigere Werte waren mit einem geringeren Risiko verknüpft. Die Erklärung der Autoren ist, dass nicht die Höhe der Triglyceridkonzentration im Blut, sondern die Zusammensetzung der triglyceridreichen Lipoproteine das Risiko bestimmt. Möglicherweise ist dann der Zustrom von Cholesterin in die Gefäßwand so groß, dass selbst bei hoher HDL-Cholesterinkonzentration kein ausreichender Cholesterinausstrom gewährleistet ist.

Tab. 2.1 Relatives Risiko für ischämische Herzkrankheiten in der Copenhagen Male Study (2906 Männer, 53–74 Jahre alt, 8 Jahre beobachtet, multivariate Analyse, Mediane) (Jeppesen et al., 1998).

HDL-Cholesterin [mg/dl]	Triglyceride [mg/dl]		
	77 (0,88 mmol/l)	117 (1,33 mmol/l)	216 (2,45 mmol/l)
38,7 (1 mmol/l)	1	1,6	2,1
51,0 (1,32 mmol/l)	1	1,8	2,1
68,1 (1,76 mmol/l)	1	1,1	2,7
Insgesamt	1	1,5	2,2

**Beachte!**

Die entscheidende Aussage dieser Studie ist daher, dass nicht die Höhe der Triglyceride das Risiko für den Herzinfarkt bestimmt, sondern die Zusammensetzung der triglyceridreichen Lipoproteine, also der Partikel, die im Blut die Triglyceride enthalten und transportieren.

Die Wertung der Triglyceridkonzentration als kardiovaskulärer Risikofaktor wird, im Vergleich zum LDL-Cholesterin, auch dadurch erschwert, dass die spontane Tag-zu-Tag-Schwankung sehr ausgeprägt ist. Wie Abbildung 2.1 zeigt, können bei wöchentlicher Blutabnahme ohne jede Intervention Triglyceridkonzentrationen zwischen 170 mg/dl (1,9 mmol/l) und 530 mg/dl (6,0 mmol/l) gemessen werden. Was ist die typische Triglyceridkonzentration dieser jungen Patientin? Würde sie in eine prospektive Kohortenstudie aufgenommen und die Blutabnahme in Woche 2 erfolgt sein, würde man ihr Risiko in der Beobachtungszeit 170 mg/dl zuordnen; hätte man die Blutabnahme in Woche 10 durchgeführt, wären es hingegen 530 mg/dl.

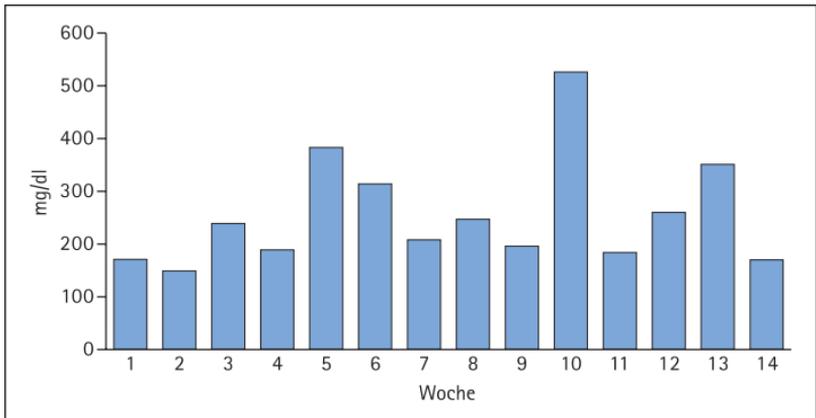


Abb. 2.1: Verlauf der Triglyceride bei wöchentlicher Abnahme ohne jede Intervention (Patientin K.K., \*11.9.1982).

Auch der Zeitpunkt der Blutabnahme erschwert Vergleiche. Im Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) erhielten 2809 Männer eine Testmahlzeit, die mittlere Triglyceridkonzentration war danach um nahezu 100 mg/dl (1,13 mmol/l) höher (s. Tab. 2.2). Bereits bei Nüchternabnahme hatten 31% der Männer eine Triglyceridkonzentration über 200 mg/dl (2,3 mmol/l), nach der Testmahlzeit waren es 61%.