

Triglyzeride – Aktuelle Bewertung als Risikomarker und Therapieziele

Martin Merkel¹, Dirk Müller-Wieland², Ulrich Laufs³, Klaus G. Parhofer⁴

¹ Endokrinologikum Hamburg und Semmelweis-Universität Hamburg

² Klinik für Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin (Med. Klinik I) und Klinik für Pneumologie und Internistische Intensivmedizin (Med. Klinik V), Uniklinik RWTH Aachen

³ Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Leipzig

⁴ Medizinische Klinik IV – Großhadern, Klinikum der Universität München



Vortrag
und Foliensatz
zum Thema



Erhöhte Triglyzeride und mit ihnen assoziierte lipidologische Veränderungen – kleine dichte LDL, Restpartikel (Remnants), erniedrigtes HDL-Cholesterin – sind ein wichtiger, unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor. Insbesondere bei Diabetes mellitus wird die Hypertriglyzeridämie als wesentliche Ursache der hohen kardiovaskulären Morbidität und Letalität angesehen. Sehr hohe Triglyzeridspiegel können eine akute Pankreatitis verursachen. Dieser Artikel gibt eine Übersicht über den aktuellen wissenschaftlichen Stand von Pathogenese und klinischer Bedeutung der Hypertriglyzeridämien.

Abkürzungen

DHA	Docosahexaensäure
EAS	Europäische Arteriosklerose-Gesellschaft
EPA	Eicosapentaensäure
FCS	Familiäres Chylomikronämie-Syndrom
GWAS	genomweite Assoziationsstudien
LPL	Lipoproteinlipase

Einleitung

Spätestens seit einer Metaanalyse von Austin u. Mitarb. [1] ist bekannt, dass erhöhte Plasma-Triglyzeride mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergehen. Während diese Assoziation unbestritten ist, konnte ein kardiovaskulärer Benefit für Triglyzerid-senkende Therapiestrategien bisher nicht zweifelsfrei erwiesen werden. Weiterhin ist unklar, ob die triglyzeridreichen Lipoproteine selbst oder ihre metabolischen Folgen, Remnant-Partikel und kleine dichte LDL in Verbindung mit erniedrigtem HDL-Cholesterin, für die Entstehung der Atherosklerose verantwortlich sind. Während bei leicht bis mäßig erhöhten Triglyzeriden das kardiovaskuläre Risiko im Vordergrund steht, können stark erhöhte Triglyzeride eine akute Pankreatitis verursachen.

Epidemiologie und Definition

Hypertriglyzeridämien sind sehr häufig auftretende Fettstoffwechsel-Störungen und finden sich bei bis zu 10 % der erwachsenen Menschen [2]. In der klinischen Praxis haben die meisten betroffenen Patienten als Ursache eine Insulinresistenz oder einen manifesten Diabetes mellitus; bei dieser Erkrankung sind die erhöhten Triglyzeride und ihre metabolischen Folgen eine zentrale Ursache für die Entstehung des kardiovaskulären Risikos. Angesichts der weltweit dramatischen Zunahme von Adipositas, metabolischem Syndrom

und Diabetes mellitus Typ 2 [3] kann die klinische Bedeutung von Hypertriglyzeridämien gar nicht hoch genug bewertet werden.

Merke

Hypertriglyzeridämien sind häufig.

Die Triglyzeridspiegel sind intra- und interindividuell außerordentlich variabel. Das macht eine Unterscheidung zwischen normal und pathologisch schwierig. **Abb. 1** (oben) zeigt einen aktuellen Vorschlag der Europäischen Arteriosklerose-Gesellschaft (EAS) zur Einteilung der Triglyzeridspiegel nach klinischer Relevanz [4]. Anders als andere lipidologische Parameter, wie beispielsweise LDL-Cholesterin, unterliegen Triglyzeride nicht einer Gauß'schen Normalverteilung. Plasmawerte reichen von < 88 mg/dl (1 mmol/l) bis > 20 000 mg/dl (220 mmol/l) (**Abb. 1**, unten).

Die einzelnen Grenzwerte sind naturgemäß arbiträr. Die Einteilung in **Abb. 1** würdigt die Tatsache, dass unter 100 mg/dl (1,2 mmol/l) keine signifikanten metabolischen Folgen erhöhter Triglyzeride (kleine dichte LDL, Remnants, niedriges HDL) nachweisbar sind. Dies ändert sich graduell bis in einen Bereich zwischen 500 und 880 mg/dl (5,7–10 mmol/l); konsekutiv steigt das kardiovaskuläre Risiko. Oberhalb dieses Bereichs steht, am ehesten wegen der zunehmenden Chylomikronämie, die Gefahr einer akuten Pankreatitis im Vordergrund; das kardiovaskuläre Risiko wird eher geringer [4].

Merke

Ab einem Triglyzeridspiegel von 100 mg/dl (1,2 mmol/l) steigt das kardiovaskuläre Risiko kontinuierlich bis 500–880 mg/dl (5,7–10 mmol/l) an; oberhalb dieses Bereichs wächst die Gefahr einer akuten Pankreatitis.

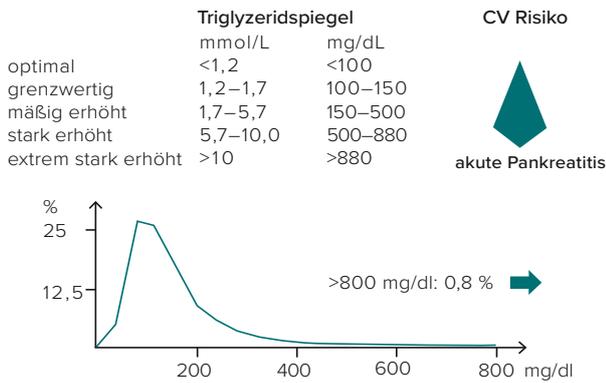


Abb. 1 Triglyzeridspiegel im Plasma. Oben: Einteilung nach klinischer Bedeutung (nach Daten aus [4]). Unten: Verteilung in einem Kollektiv von 15 000 stationären Patienten (eigene Daten).

Physiologische und pathophysiologische Aspekte

Physiologie und Pathophysiologie der triglyzeridreichen Lipoproteine wurde bereits an anderer Stelle dieser Serie ausführlich dargestellt [5]. Die Triglyzerid-Serumkonzentration ist postprandial reguliert. Es ist wichtig zu verstehen, dass mit den verfügbaren Labormethoden in der Routine nicht zwischen den intestinalen, ApoB-48-haltigen Chylomikronen und den hepatischen, ApoB-100-haltigen VLDL unterschieden werden kann. Somit ist es kaum möglich, mit einem einmaligen Lipidstatus Rückschlüsse auf die Genese der Fettstoffwechsel-Störung zu ziehen.

Anders als das LDL-Cholesterin sind die Triglyzeridspiegel – auf Grundlage einer individuellen genetischen Prädisposition – sehr stark von Lebensstil und Begleiterkrankungen abhängig. Das Spektrum ist hierbei breit: Eine schwerste Hypertriglyzeridämie (über 880 mg/dl bzw. 10 mmol/l) kann sowohl primär nutritiv (z. B. Alkoholabusus) als auch durch eine Grunderkrankung (z. B. entgleister Diabetes mellitus) oder durch eine Chylomikronämie (z. B. homozygoter Defekt der Lipoproteinlipase, LPL) entstehen.

In der klinischen Praxis hat es sich bewährt, zwischen der schweren multifaktoriellen Hypertriglyzeridämie (Synonym: multifaktorielles Chylomikronämie-Syndrom) und dem Familiären Chylomikronämie-Syndrom (FCS) zu unterscheiden. Diese Begrifflichkeiten bedürfen einer Präzisierung, da bei jeder schweren Triglyzerid-Erhöhung sowohl Chylomikronen als auch VLDL nachweisbar sind und die Übergänge fließend sind. Dennoch soll diese Unterscheidung hier beibehalten werden.

Bei der multifaktoriellen Hypertriglyzeridämie entsteht die Erkrankung auf Grundlage einer individuellen Akkumulation multipler, Triglyzerid-erhöhender Polymorphismen. Hierbei können eine Vielzahl unterschiedliche Gene beteiligt sein [6]; in Studien kann diese genetische Belastung mithilfe von Scores quantifiziert werden [7]. Auslöser für die Manifestation der Fettstoffwechsel-Störung sind dann Umweltfaktoren (Ernährung, vor allem Fruktose und Alkohol), Krankheiten (v. a. Adipositas, Insulinresistenz, Diabetes mellitus) oder andere Einflüsse (Medikamente, Schwangerschaft) (**Abb. 2**).

Unter metabolischen Gesichtspunkten entsteht die multifaktorielle Hypertriglyzeridämie sowohl durch eine vermehrte hepatische VLDL-Produktion als auch durch eine reduzierte plasmatische Triglyzerid-Hydrolyse, jeweils genetisch und/oder sekundär bedingt [5]. Auch bei dieser Erkrankung können die Triglyzeride außerordentlich hoch sein – und es können sowohl Chylomikronen als auch VLDL nachgewiesen werden.

Merke

Das kardiovaskuläre Risiko bei erhöhten Serum-Triglyzeriden ist durch die Entstehung atherogener Folgepartikel erhöht, bei extremen Triglyzeridwerten kann es zu einer akuten Pankreatitis kommen.

Das FCS entsteht durch schwere homozygote oder kombiniert heterozygote Mutationen in den Genen zentraler Mediatoren des plasmatischen Fettstoffwechsels. Durch Funktionsverlust von Lipoproteinlipase (LPL, bei weitem am häufigsten), ApoC2, ApoA5, GPIHBP1 und/oder LMF-1 (Abkürzungen s. Legende zu **Abb. 2**) kommt es insbesondere zu einer defekten plasmatischen Hydrolyse der triglyzeridreichen Lipoprotein-Chylomikronen und VLDL. Die großen Lipoproteine bleiben im Plasma, die Triglyzeridspiegel können sehr stark steigen und sind nur kaum therapeutisch zugänglich.

Für die Entstehung von kleinen dichten LDL, Remnants und niedrigem HDL als Folge hoher Triglyzeridspiegel ist zumindest eine rudimentäre plasmatische Hydrolyse der triglyzeridreichen Lipoproteine notwendig. Dementsprechend entstehen die atherogenen Lipoproteine bei einer schweren familiären Chylomikronämie nicht; bei dieser Erkrankung ist das kardio-vaskuläre Risiko nicht signifikant erhöht. Allerdings können die großen, nicht oder kaum hydrolysierten triglyzeridreichen Lipoproteine eine akute Pankreatitis bewirken.

Merke

Ein FCS entsteht durch genetische Defekte der plasmatischen Triglyzerid-Hydrolyse, die multifaktorielle Hypertriglyzeridämie durch Lebensstil, Grunderkrankungen und polygene Veranlagung. Die Übergänge zwischen beiden Entitäten sind fließend.

Diagnostik

In der klinischen Routine liegt meist ein zufällig abgenommener Lipidstatus, unabhängig vom Zeitpunkt der letzten Mahlzeit vor. Dies ist für den wichtigsten kardio-vaskulären Risikofaktor, das LDL-Cholesterin, auch ausreichend, da dieser Plasmaspiegel nur unwesentlich von den letzten Nahrungsaufnahmen beeinflusst wird.

Bei der Beurteilung der Triglyzeridspiegel ist das anders. Diese steigen postprandial durch die unmittelbare Chylomikronämie und die dann folgende hepatische VLDL-Synthese in Ausmaß und Dauer individuell unterschiedlich an. Anders als z. B. der postprandiale Blutzucker ist der Abfall der Triglyzeride deutlich langsamer und hält u. U. länger als 4 Stunden an. Einige Autoren argumentieren sogar, dass die

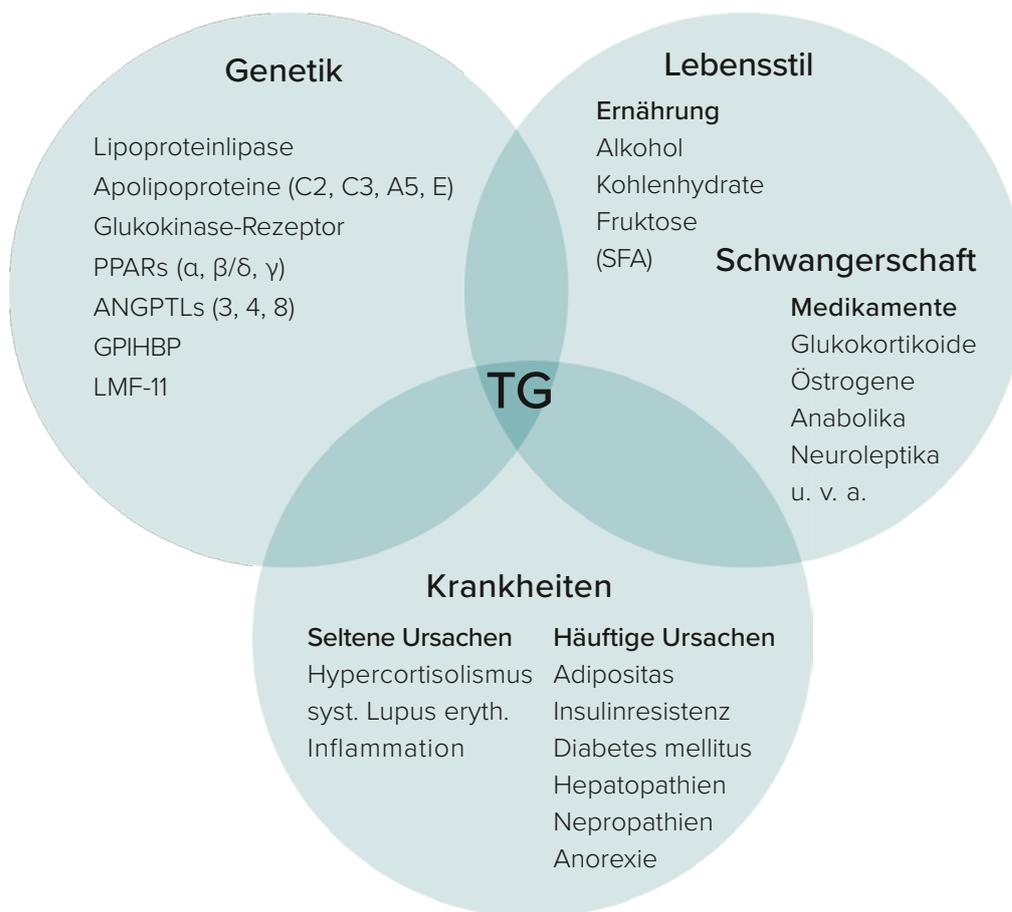


Abb. 2 Multifaktorielle Entstehung von Hypertriglyzeridämien. Der Einfluss der einzelnen Kategorien ist individuell sehr unterschiedlich; die Höhe der Triglyzeridspiegel lässt nur sehr bedingt auf eine spezifische Genese schließen. GPIHBP1: Glycosylphosphatidylinositol anchored HDL binding protein 1; LMF-1: Lipase maturation factor 1; PPAR: Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren; ANGPTL: Angiopoietin-like Proteine, SFA: gesättigte Fettsäuren.

Nüchtern-Triglyzeridspiegel nicht von klinischer Relevanz seien, da die meisten Individuen sich aus Sicht der Plasmalipide in einem permanenten postprandialen Zustand befinden. Eine standardisierte, diagnostische Triglyzeridbelastung (z. B. sog. „Gießener Trunk“) hat sich nicht durchgesetzt.

Dennoch ist die Bestimmung der Nüchtern-Triglyzeride für die Diagnostik wichtig. Nur nach mindestens 12-stündiger Nahrungskarenz und längerer, womöglich mehrtägiger Alkoholkarenz kann der niedrigste mögliche Triglyzeridspiegel bestimmt werden. Dieser hilft vor allem bei der Differenzierung zwischen einer zuvorderst genetisch bedingten und einer primär alimentären oder sekundären Hypertriglyzeridämie und hat oft auch einen hohen edukativen Effekt für den Patienten.

Aus der Pathogenese wird klar, dass bei einer Hypertriglyzeridämie der Ausschluss bzw. die Therapie sekundärer auslösender Faktoren von zentraler Bedeutung ist. Insbesondere Alkoholgebrauch, spezielle Ernährungsgewohnheiten und Medikationen müssen erfasst werden. Ausgeschlossen werden müssen ein Diabetes mellitus (ggf. Insulinresistenz/metabolisches Syndrom), hormonelle Veränderungen (v. a. Hypothyreose, bei klinischem Verdacht auch ein Hypercortisolismus), Lebererkrankungen, Niereninsuffizienz, generalisierte Entzündungen und ggf. eine Schwangerschaft.

Merke

Diagnostik: Nüchtern-Triglyzeridspiegel und Ausschluss alimentärer und sekundärer Ursachen.

Das atherogene Potenzial des Lipidstoffwechsels lässt sich aus der Höhe der Triglyzeridspiegel nur schlecht ableiten. Ab etwa 400 mg/dl (4,5 mmol/l) kann auch die Plasmakonzentration des LDL-Cholesterins weder durch die Friedewald-Formel berechnet noch sicher direkt bestimmt werden. Da alle atherogenen Lipoproteine ApoB enthalten, kann hier eine Bestimmung dieses Lipoproteins hilfreich sein. Zusätzlich sollte das Non-HDL-Cholesterin (Gesamt-Cholesterin minus HDL-Cholesterin) berechnet werden. Beides, ApoB-Spiegel und Non-HDL-Cholesterin, werden als Therapieziele bei der lipidologischen kardiologischen Prävention verwendet.

Merke

Bestimmung von ApoB und Berechnung des Non-HDL-Cholesterins zur Einschätzung der Atherogenität des Lipidstoffwechsels

In Einzelfällen kann eine Lipid-Elektrophorese (z. B. bei Verdacht auf Dysbetalipoproteinämie) diagnostisch hilfreich sein. Eine direkte, beispielsweise kernspintomografische Bestimmung einzelner Unterklassen der Lipoproteine (Small-Dense-LDL, VLDL- oder LDL-Subklassen) ist wissen-

Tab. 1 Unterscheidung von multifaktorieller Hypertriglyzeridämie und Familiärem Chylomikronämie-Syndrom (Tab.nach Daten aus [8]).

Multifaktorielle Hypertriglyzeridämie	Familiäres Chylomikronämie-Syndrom
Triglyzeride <160 mg/dl (1,8 mmol/l) dokumentiert	Nüchtern-Triglyzeride mehrfach >800 mg/dl (9 mmol/l)
Sekundärfaktoren (insbes. Diabetes, Adipositas)	Keine Sekundärfaktoren
Keine Pankreatitis-Anamnese	Pankreatitis-Anamnese
Positive Familienanamnese für Hypertriglyzeridämie	Keine schwere Hypertriglyzeridämie bei den Eltern, da autosomal rezessiv
Ansprechen auf Lipidsenker	Kein bzw. kaum Ansprechen auf Lipidsenker
Beginn im Erwachsenenalter	Beginn in Kindheit/Adoleszenz

schaftlichen Fragestellungen vorbehalten. Bei Verdacht auf ein FCS erfolgt eine genetische Untersuchung, da ein Nachweis dieser Erkrankung erweiterte therapeutische Möglichkeiten erschließt.

Im Einzelfall ist es nicht einfach, bei stark erhöhten Triglyzeriden zwischen einer multifaktoriellen oder einer primär genetischen Ursache zu unterscheiden. In **Tab. 1** sind Aspekte zur Differenzierung nach [8] aufgeführt. Die Basis ist ein dort dargestelltes, recht spezifisches und sensitives Punktesystem zur Unterscheidung der Erkrankungen.

Hypertriglyzeridämie und Arteriosklerose

Seit den 1990er-Jahren wurden umfangreiche Daten mit epidemiologischer und genetischer Evidenz zur Atherogenität triglyzeridreicher Lipoproteine publiziert. Eine Assoziation erhöhter Plasma-Triglyzeridspiegel mit Herzinfarkt, Schlaganfall, Aortenstenose und Gesamtmortalität wurde in vielfältigen Studien nachgewiesen [9, 10].

In genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) für kardiovaskuläre Erkrankungen wurden bis zu 100 Genorte mit Beeinflussung der Triglyzeridspiegel identifiziert [6, 11]. Durch Mendel-Randomisierungen für ApoA5, ApoC3, Lipoproteinlipase und verschiedene Angiopietin-like Proteine (Typ 3, 4, 8) konnten Plasma-Triglyzeride nicht nur als unabhängiger, sondern auch als kausaler Risikofaktor definiert werden [4].

Hierbei ist weiterhin nicht klar, ob das atherogene Potenzial durch die triglyzeridreichen Lipoproteine selbst oder durch ihre metabolischen Folgen (Remnants, Small-Dense-LDL, niedriges HDL) entsteht. Sämtliche Entitäten wurden in klinischen Studien als unabhängige kardiovaskuläre Risikofaktoren identifiziert. In-vitro- und tierexperimentelle Daten lassen eine Kausalität bei der Atherogenese annehmen.

Das durch Plasma-Triglyzeride verursachte Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall lässt sich beispielsweise aus Daten der Copenhagen General Population Study mit über 100 000 Individuen abschätzen: Im Vergleich zu Triglyzeridspiegeln unter 88 mg/dl (1 mmol/l) verdreifacht sich das Herzinfarktrisiko bei Werten zwischen 176 und 264 mg/dl (2–3 mmol/l) und vervierfacht sich oberhalb von > 440 mg/dl (5 mmol/l). Der Anstieg des Schlaganfall-risikos ist etwa halb so stark [4, 12–14].

Merke

Oberhalb eines Triglyzeridspiegels von 88 mg/dl (1 mmol/l) besteht ein atherogenes Potenzial, das mit der Bildung von Remnants, Small-Dense-LDL und niedrigem HDL einhergeht.

Merke

Die klinisch häufigen moderaten Triglyzeriderhöhungen stellen einen wichtigen kardiovaskulären Risikofaktor dar – unabhängig von der Höhe des LDL-Cholesterins oder einer Behandlung mit Statinen.

Hypertriglyzeridämie und akute Pankreatitis

Die Genese der durch triglyzeridreiche Lipoproteine verursachten akuten Pankreatitis ist nicht sicher geklärt. Wahrscheinlich spielen lokale perfusionsstörende Faktoren der Lipoproteine im Pankreas eine wichtige Rolle; der Lipoproteindurchmesser könnte ebenfalls von pathophysiologischer Bedeutung sein. Gerade bei Patienten mit FCS ist das Risiko einer akuten Pankreatitis stark erhöht. Mitunter führt diese Komplikation im früheren Lebensalter zur Erstdiagnose der Fettstoffwechsel-Störung [15]. Prospektive Daten der Copenhagen General Population Study und der Copenhagen City Heart Study konnten allerdings zeigen, dass das Risiko einer akuten Pankreatitis bereits oberhalb eines zufälligen Plasma-Triglyzeridspiegels von 177 mg/dl (2 mmol/l) ansteigt, mit einer stärkeren relativen Risikoerhöhung (HR, Hazard Ratio) als für kardiovaskuläre Erkrankungen, bei natürlich niedrigem absolutem Risiko [14]. Andere pankreas-schädigende Konditionen wie Alkoholkonsum, Medikamente oder hormonelle Störung könnten hier gleichzeitig ursächlich sein.

Merke

Von klinischer Bedeutung ist, dass der Triglyzerid-Schwellenwert, bei dem eine akute Pankreatitis entsteht, interindividuell sehr unterschiedlich ist, aber individuell recht konstant bleibt.

Therapeutische Strategien

Therapieziele und therapeutisches Vorgehen zur kardiovaskulären Prävention

Für erhöhte Triglyzeride gibt es in den aktuellen Leitlinien zur lipidologischen kardiovaskulären Prävention keine klar definierten Zielwerte [16]. Eine Ursache hierfür ist, dass der kardiovaskuläre Nutzen der klassischen Triglyzerid-senkenden Therapiestrategien nicht eindeutig nachgewiesen ist (Ausnahme Eicosapentaensäure-Ethylester, s. u.). Vor diesem Hintergrund erfolgt die lipidologische Therapie zur kardiovaskulären Prävention wie bei normotriglyzeridämischen

Patienten, es werden lediglich Non-HDL-Cholesterin und ggf. ApoB als sekundärer Zielwert zur Optimierung hinzugezogen. Sowohl Statine als auch Ezetimib, Bempedoinsäure und PCSK9-Inhibitoren senken neben dem LDL-Cholesterin auch ApoB und Non-HDL-Cholesterin. Eine Zusammenfassung der risikoadaptierten Therapieziele bietet **Tab. 2** [16].

Merke

Die zielwertgerechte kardiovaskuläre Prävention erfolgt grundsätzlich wie bei normotriglyzeridämischen Patienten.

Anders als bei isolierten Erhöhungen des LDL-Cholesterins spielen bei Hypertriglyzeridämien die Behandlung von ursächlichen Erkrankungen (Beispiel: Einstellung eines Diabetes) sowie Ernährungs- und Lebensstilmaßnahmen (Beispiel: Gewichtsabnahme, Ernährungsumstellung, Alkoholkarenz) eine besondere Rolle.

Lebensstil und Diät

Leichte bis mittelschwere Hypertriglyzeridämien sprechen meist gut auf Lebensstilmaßnahmen, Ernährungsumstellung und ggf. die Therapie ursächlicher Erkrankungen an. In der klinischen Praxis spielen eine Gewichtsreduktion, Alkoholkarenz, Reduktion fruktosehaltiger Lebensmittel und ggf. die Einstellung eines Diabetes mellitus eine große Rolle. Der grundsätzliche Benefit dieser Therapieansätze ist evident, obwohl unter formalen Gesichtspunkten der kardiovaskuläre Nutzen der hierdurch erreichten Triglyzeridsenkung nicht belegt ist. **Tab. 3** stellt verschiedene Maßnahmen, ihre Effektivität und Evidenz nach [16] zusammen.

Medikamente

Fibrate

Die klassischen Triglyzerid-senkenden Medikamente sind Fibrate; mit ihnen kann eine Reduktion um 20–40 % gelingen. Eine signifikante Verminderung kardiovaskulärer Endpunkte konnte jedoch nur in älteren Studien (vor der Statin-Ära; VA-HIT, HHS) belegt werden; die neueren Fibrat-Studien hatten ein neutrales Ergebnis. Bei Einsatz gemeinsam mit Statinen wird der kardiovaskuläre Nutzen allenfalls nach Adjustierung sichtbar (FIELD, ACCORD) [17]. Ein vielversprechender Kandidat war der PPAR-Modulator Pemafibrat; die kardiovaskulären Endpunktstudien wurde Anfang 2022 abgebrochen. Eine Weiterentwicklung erfolgt nur noch zur Therapie der Steatosis hepatis.

Merke

Fibrate werden zur kardiovaskulären Prävention nur in Ausnahmefällen (z. B. Statin-Intoleranz) eingesetzt. Nikotinsäure wird nicht mehr eingesetzt.

Omega-3-Fettsäuren

Omega-3-Fettsäuren können die Plasma-Triglyzeride senken. Für die herkömmlichen Präparate mit Mischungen aus Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) (1–2 g/d) konnte auch in einer großen Metaanalyse kein kardiovaskulärer Benefit nachgewiesen werden [18]; diese werden nicht mehr zur kardiovaskulären Prävention eingesetzt. Auch eine Studie mit einer hochdosierten Kombination von EPA

Tab. 2 Lipidologische Therapieziele zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Zusätzlich wird eine Senkung des LDL-Cholesterins um mindestens 50 % zum Ausgangswert gefordert (Tab. nach Daten aus [16]).

Risiko-Kategorie	LDL-C	Non-HDL-C	ApoB
Sehr hohes Risiko	<55mg/dl <1,4 mmol/l	<85mg/dl <2,2mmol/l	>65 mg/dl
Hohes Risiko	<70mg/dl <1,8 mmol/l	<100 mg/dl <2,6 mmol/l	<80 mg/dl
Moderates Risiko	<100mg/dl <2,6 mmol/l	<130 mg/dl <3,3 mmol/l	<100 mg/dl

LDL-C: LDL-Cholesterin; Non-HDL-C: Non-HDL-Cholesterin

Tab. 3 Einfluss von Lebensstil- und Diätmaßnahmen auf die Plasma-Triglyzeride (Tab. nach Daten aus [16], dort auch Quellen).

Maßnahme	Effektstärke	Evidenzgrad
Übergewicht reduzieren	<5%	A
Alkoholkonsum reduzieren	>10%	A
Erhöhung der körperlichen Aktivität im Alltag	5-10%	A
Reduktion der Kohlenhydrate in der Nahrung	5-10%	A
Supplementierung von n-3 mehrfach ungesättigten Fetten	5-10%	A
Reduktion von Mono- und Disacchariden in der Nahrung	5-10%	B
Ersatz gesättigter Fette durch einfach oder mehrfach ungesättigte Fette	<5%	B

Evidenzgrade: A multiple Studien/Metaanalysen; B: einzelne Studien

und DHA (STRENGTH, 4 g/d) zeigte keine kardiovaskuläre Risikoreduktion [19], selbst in der Subgruppe mit den höchsten EPA-Plasmaspiegeln (oberstes Terzil) [20].

Hochdosierter (4 g/d) Eicosapentaensäure-Ethylester in Reinform stellt eine Ausnahme dar. Sowohl in JELIS (1,8 g/d, bei Hypercholesterinämie) [21] als auch in REDUCE-IT (4 g/d, bei erhöhten Triglyzeriden) [22] konnte eine Senkung des Risikos für kardiovaskuläre Endpunkte, zusätzlich zu Statinen, um bis zu 25 % belegt werden. Die Effekte von EPA sind vermutlich multifaktoriell, d. h. nur zu einem geringeren Anteil durch die Triglyzeridsenkung von ca. 20 % vermittelt [23, 24]. Rechenmodelle der Zulassungsbehörden [25] und eine spezifische Auswertung der Copenhagen City General Population Study [26] widerlegten auch methodische Zweifel weitgehend. Aktuell ist offen, inwieweit die protektiven Effekte von EPA mit Omega-3-Fettsäure-Plasmakonzentrationen korrelieren.

Merke

Übliche Omega-3-Fettsäure-Präparate spielen keine therapeutische Rolle. Hochdosierte (4 g/Tag), reine Eicosapentaensäure-Ethylester werden von den aktuellen ESC-Leitlinien als Möglichkeit zur kardiovaskulären Prävention empfohlen (Empfehlungsgrad II) [16].

Therapieziele und therapeutisches Vorgehen zur Prävention der akuten Pankreatitis

Extrem hohe Triglyzeride sind, wenn sie zuvorderst genetisch und nicht durch andere ursächliche Konditionen, wie einen entgleisten Diabetes mellitus oder schwere Diätfehler entstanden sind, nur schwer zu therapieren. Fibrate sind in dieser Situation kaum wirksam, der Effekt von Omega-3-Fettsäuren ist variabel. Beide Substanzgruppen sind für diese Indikation zugelassen und können probatorisch angewendet werden.

Basis der Therapie ist eine strenge, Triglyzerid-reduzierende Diät einschließlich eines Fettersatzes durch MCT-Fette (Fettsäuren mit mittlerer Kettenlänge). Diese Ernährungsform wird von den betroffenen Patienten allerdings eher schlecht toleriert – aber die Rate an akuten Pankreatitiden kann signifikant reduziert werden, auch wenn die Plasma-Triglyzeride meist nicht unter 885 mg/dl (10 mmol/l) sinken.

Bei akuter Pankreatitis erfolgt die Triglyzeridsenkung durch Nahrungskarenz mit supportiven Maßnahmen. Unter intensivmedizinischen Bedingungen kann eine Lipidapherese, oder, bei vorhandener Restfunktion der Lipoproteinlipase, eine Heparin-Gabe die Senkung der Triglyzeride beschleunigen, ohne dass hierfür ein klinischer Benefit bewiesen ist.

Erste Daten gibt es zu Volanesorsen, einem ApoC3-Antisense-Oligonukleotid [27]. Volanesorsen kann die Triglyzeride über 70 % senken und ist für Patienten mit genetisch nachgewiesenem FCS und hohem Risiko einer akuten Pankreatitis zugelassen. Die wichtigste Nebenwirkung ist eine Thrombopenie, die unter Umständen dosisbegrenzend ist. Die sehr hochpreisige Substanz sollte nur von Spezialambulanzen eingesetzt werden.

Merke

Bei schweren, genetisch bedingten Hypertriglyzeridämien erfolgt zusätzlich eine Fettsubstitution durch MCT-Fette und in einigen Fällen eine Therapie mit einem ApoC3-Inhibitor.

KERNAUSSAGEN

- Hypertriglyzeridämien sind häufige Fettstoffwechsel-Störungen.
- Moderate bis mäßig starke Hypertriglyzeridämien gehen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einher.
- Die Therapie erfolgt durch Lebensstilmaßnahmen und ggf. Behandlung ursächlicher Erkrankungen.
- Die lipidologische Risikoreduktion erfolgt wie bei normotriglyzeridämischen Patienten durch Statine, Ezetimib, Bempedoinsäure und ggf. PCSK9-Inhibition.
- Eicosapentaensäure-Ethylester (EPA) ist zur kardiovaskulären Risikoreduktion bei erhöhten Triglyzeriden zugelassen.
- Schwerste Hypertriglyzeridämien können eine akute Pankreatitis verursachen und werden zusätzlich durch Fettaustausch (MCT-Fette) und ggf. Volanesorsen therapiert.

Interessenkonflikt

Merkel: Honorare für Vorträge und Beratungen von Sanofi, Amgen, Lilly, MSD, Berlin-Chemie, Böhringer, Astra, Novartis, Akcea, Biomarin, Daiichi-Sankyo, Gilead, Pfizer, Novo, SOBI.

Parhofer: Honorare für Vorträge, Advisory-Board-Tätigkeit, für DMC-Tätigkeit und/oder Forschungsunterstützung von folgenden Unternehmen: Akcea, Amarin, Amgen, Boehringer Ingelheim, Dr. Schär, Daiichi-Sankyo, MSD, Novartis, Regeneron, Sanofi, Silence Therapeutics und SOBI.

Müller-Wieland: Honorare für Vorträge und Beratungen von Amarin, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Sanofi-Pasteur.

Laufs: Honorare für Vorträge oder Beratungen von Amarin, Amgen, Daiichi-Sankyo, Novartis, Sanofi.

Autoren

Hon. Prof. Dr. med. Martin Merkel

ist Ärztlicher Leiter des Endokrinologikum Hamburg und Honorarprofessor der Semmelweis-Universität.

Literatur

1. 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
2. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN et al. Clinical review on triGlycerides. *Eur Heart J* 2020; 41: 99–109c. doi:10.1093/eurheartj/ehz785
3. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe. *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2019. Im Internet (Stand: 12.07.2022):* https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/user_upload/06_Gesundheitspolitik/03_Veroeffentlichungen/05_Gesundheitsbericht/gesundheitsbericht_2019.pdf
4. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies – a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2021; 42: 4791–4806. doi:10.1093/eurheartj/ehab551
5. Müller-Wieland D, Merkel M, Verket M et al. [Pathophysiological principles of dyslipoproteinaemia]. *Dtsch Med Wochenschr* 2021; 146: e103–e111. doi:10.1055/a-1516-2441
6. Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature* 2010; 466: 707–713. doi:10.1038/nature09270
7. Johansen CT, Kathiresan S, Hegele RA. Genetic determinants of plasma triglycerides. *J Lipid Res* 2011; 52: 189–206. doi:10.1194/jlr.R009720
8. Moulin P, Dufour R, Averna M et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an “FCS score”. *Atherosclerosis* 2018; 275: 265–272. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.814
9. Kalltoft M, Langsted A, Nordestgaard BG. Triglycerides and remnant cholesterol associated with risk of aortic valve stenosis: Mendelian randomization in the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J* 2020; 41: 2288–2299. doi:10.1093/eurheartj/ehaa172
10. Langsted A, Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A et al. Nonfasting cholesterol and triglycerides and association with risk of myocardial infarction and total mortality: the Copenhagen City Heart Study with 31 years of follow-up. *J Intern Med* 2011; 270: 65–75. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02333.x
11. Schunkert H, König IR, Kathiresan S et al. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 2011; 43: 333–338. doi:10.1038/ng.784
12. Varbo A, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol and risk of ischemic stroke in 112512 individuals from the general population. *Ann Neurol* 2019; 85: 550–559. doi:10.1002/ana.25432
13. Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res* 2016; 118: 547–563. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306249
14. Pedersen SB, Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting Mild-to-Moderate Hypertriglyceridemia and Risk of Acute Pancreatitis. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1834–1842. doi:10.1001/jamainternmed.2016.6875
15. Gaudet D, Blom D, Bruckert E et al. Acute pancreatitis is highly prevalent and complications can be fatal in patients with familial chylomicronemia: Results from a survey of lipidologist. *J Clin Lipidol* 2016; 10: 680–681
16. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019; 41: 111–88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455

Prof. Dr. med. Dirk Müller-Wieland

ist Wissenschaftlicher Leiter des klinischen Studienzentrums (KKS) der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin (Med. Klinik I) und der Klinik für Pneumologie und Internistische Intensivmedizin (Med. Klinik V) der Uniklinik RWTH Aachen.

Prof. Dr. med. Ulrich Laufs

ist Direktor der Klinik und Poliklinik für Kardiologie am UniversitätsklinikumLeipzig.

Prof. Dr. med. Klaus G. Parhofer

ist Leitender Oberarzt der Medizinischen Klinik IV – Großhadern, Klinikum der Universität München.

Korrespondenzadresse

Hon. Prof. Dr. med. Martin Merkel

Endokrinologikum Hamburg

Lornsenstraße 6

22767 Hamburg Deutschland

martin.merkel@amedes-group.com

Asklepios Campus Hamburg, Semmelweis-Universität

Lohmühlenstraße 5

20099 Hamburg Deutschland

17. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D et al. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 57: 267– 272. doi:10.1097/FJC.0b013e318202709f
18. Aung T, Halsey J, Kromhout D et al. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77917 Individuals. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 225–234. doi:10.1001/jamacardio.2017.5205
19. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324: 2268–2280. doi:10.1001/jama.2020.22258
20. Nissen SE, Lincoff AM, Wolski K et al. Association Between Achieved omega-3 Fatty Acid Levels and Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With High Cardiovascular Risk: A Secondary Analysis of the STRENGTH Trial. *JAMA Cardiol* 2021; 6: 1–8. doi:10.1001/jamacardio.2021.1157
21. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090–1098. doi:10.1016/S0140-6736(07)60527-3
22. Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380: 11–22. doi:10.1056/NEJMoa1812792
23. Patel PN, Patel SM, Bhatt DL. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl. *Curr Opin Cardiol* 2019; 34: 721–727. doi:10.1097/HCO.0000000000000678
24. Mason RP, Libby P, Bhatt DL. Emerging Mechanisms of Cardiovascular Protection for the Omega-3 Fatty Acid Eicosapentaenoic Acid. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020; 40: 1135– 1147. doi:10.1161/ATVBAHA.119.313286
25. FDA. FDA Briefing Document. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting November 14, 2019. Im Internet (Stand: 12.07.2022); www.fda.gov/media/132477/download
26. Doi T, Langsted A, Nordestgaard BG. Mineral oil and icosapent ethyl may jointly explain the between arm difference of cardiovascular risk in REDUCE-IT. *Eur Heart J* 2021; 42: 4867– 4868. doi:10.1093/eurheartj/ehab764
27. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med* 2019; 381: 531–542. doi:doi: 10.1056/NEJMoa1715944