

© oporkka - 123rf.com

Diagnostik und Therapie von Hypertriglyzeridämien

Prof. Dr. med. Werner O. Richter

In der Diskussion um die Entstehung von Herzinfarkten fällt immer wieder die Frage, ob Cholesterin hierbei überhaupt eine entscheidende Rolle spielt. Schließlich gibt es weitere Risikofaktoren, wie zum Beispiel das Rauchen und auch den Bluthochdruck. Betrachtet man jedoch den Entwicklungsprozess von Arteriosklerose in der Blutgefäßwand wird deutlich: Ohne Cholesterin gibt es keine Arteriosklerose.

Die Entwicklung der Arteriosklerose beginnt in dem kleinen Spalt zwischen der inneren Auskleidung des Herzkranzgefäßes, dem Endothel, und den Muskelzellen, dem subendothelialen Raum. Wenn das Endothel geschädigt wird, beispielsweise durch Zigarettenrauchen oder Bluthochdruck, kann es die Gefäßwand nicht mehr schützen. Es kommt zur Einwanderung von weißen Blutzellen, die sich in Makrophagen umwandeln. Makrophagen können unbegrenzt Cholesterin aufnehmen. Wenn sie sich damit „überfressen“, werden sie zu Schaumzellen. Diese fangen dann an, Gewebshormone zu produzieren. Als Folge wandern glatte Muskelzellen in den subendothelialen Raum ein. Ein Teil von ihnen ändert die Funktion und bildet Bindegewebsfasern, es kommt zur Sklerose. Die Ansammlung der Schaumzellen und die Produktion von Bindegewebsfasern

kann zu einer Einengung des Blutgefäßes führen und schließlich – insbesondere wenn sich ein Blutgerinnsel anlagert – zum Verschluss des Herzkranzgefäßes. Der Herzinfarkt ist eingetreten. Aber nur etwa jeder sechste Herzinfarkt (15 %) entwickelt sich so. In den meisten Fällen entsteht der Herzinfarkt auf anderem Wege: Die Ansammlung von Schaumzellen, die das Blutgefäß meist nur gering einengt, ist gegenüber dem Blut nur noch durch eine dünne Haut aus Bindegewebe und dem Endothel getrennt. Wenn die Abdeckung des „Fettes“ zu dünn wird, kann es zum Einreißen der Abdeckung und in der Folge zur Entleerung der cholesterinhaltigen Einlagerungen in die Blutbahn kommen. Dies ist leider nicht als günstig zu bezeichnen, denn 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.

Ohne zu viel Cholesterin in der Blutgefäßwand gibt es also keine Arteriosklerose.



Was haben Triglyzeride mit der Arteriosklerose zu tun?

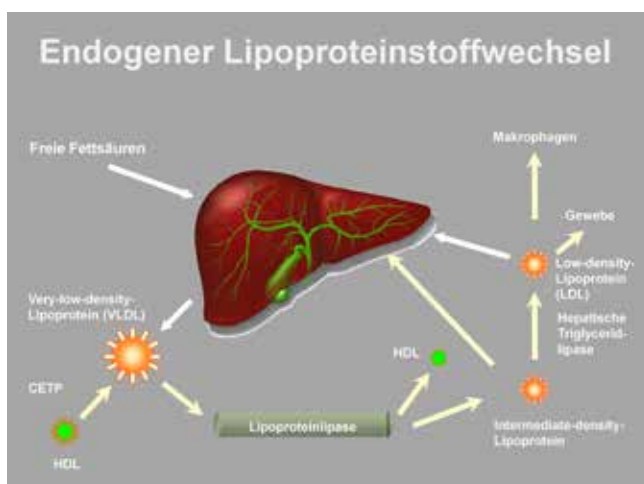
Liegen erhöhte Triglyzeridspiegel vor, muss zur Risikobeurteilung unabdingbar überlegt werden, was diese Fettstoffwechselstörung für die Cholesterinbilanz in der Blutgefäßwand bedeutet. Die Höhe der Triglyzeridkonzentration scheint dabei nicht der entscheidende Faktor zu sein. Dies konnte schon 1998 zum ersten Mal gezeigt werden. 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 Triglyzeriden das höchste Risiko für eine ischämische Herzkrankheit aufwiesen [1]. Bei weiterer Analyse ihrer Daten fanden die Autoren, dass Teilnehmer mit Triglyzeridwerten zwischen 140 und 220 mg/dl das maximale Risiko hatten. Höhere und niedrigere Werte waren mit einem geringeren Risiko verknüpft. Die Erklärung der Autoren war, dass nicht die Höhe der Triglyzeridkonzentration im Blut, sondern die Komposition der triglyzeridreichen Lipoproteine das Risiko bestimmt.

Die Höhe der Triglyzeridkonzentration im Blut bestimmt nicht das Risiko für den Herzinfarkt, sondern die Zusammensetzung der triglyzeridreichen Lipoproteine, also der Partikel, die im Blut die Triglyzeride enthalten und transportieren.

Die Rolle der Leber

Abbildung 1 ist für das Verständnis von Fettstoffwechselbefunden von entscheidender Bedeutung, ganz besonders gilt dies für die Hypertriglyzeridämie. Über die Blutbahn werden der Leber freie Fettsäuren zugeführt. Diese stammen entweder aus der Nahrung oder aus dem Fettgewebe. Der Leber werden über beide Quellen permanent Fettsäuren angeboten. Sie hat nun zwei Möglichkeiten:

- Sie deckt mit den Fettsäuren ihren Energiebedarf, unterzieht die Fettsäuren also der Beta-Oxidation.
- Wenn sie die Fettsäuren nicht verbrennt, muss sie daraus Triglyzeride bilden, die mit den VLDL (Very Low Density Lipoproteins) ins Blut abgegeben werden. Da diese Lipoproteine sehr triglyzeridreich sind, steigt damit die Triglyzeridkonzentration im Blut an. In welchem Ausmaß dies geschieht, hängt von der Geschwindigkeit der Verstoffwechslung ab.



› Abbildung 1: Endogener Lipidprotein-Stoffwechsel.

Was bestimmt in der Leber, wie viele Fettsäuren verbrannt und wie viele in Triglyzeride umgewandelt werden? Hier kommen andere Nahrungsbestandteile ins Spiel, die von der Leberzelle bevorzugt zur Energiegewinnung herangezogen werden – Alkohol und Kohlenhydrate. Werden der Leber Alkohol oder Kohlenhydrate gleichzeitig mit Fett angeboten, nimmt sie nicht das Fett zur Energiegewinnung. Die Fettsäuren bleiben ungenutzt liegen und müssen als Triglyzeride über die VLDL ins Blut freigesetzt werden. Die VLDL werden im Blut durch die Lipoproteinlipase, die an den Endothelzellen der Kapillaren lokalisiert ist, zu den triglyzeridärmeren Intermediate-density Lipoproteinen (IDL) verstoffwechselt. Die dabei frei werdenden Triglyzeride können entweder im Fettgewebe gespeichert oder von der Muskulatur verstoffwechselt werden. Bei diesem Prozess werden jedoch auch neue funktionstüchtige HDL-Vorläufer generiert. Um die komplette Umwandlung in IDL rasch zu schaffen, muss die Lipoproteinlipase jedoch eine bestimmte Aktivität aufweisen. Ist diese vermindert wie bei der Insulinresistenz oder aufgrund einer genetischen Ursache, werden die VLDL vom Enzym nur „angefressen“. Diese sogenannten Remnants der VLDL können ab einem bestimmten „Angefressenheitsgrad“ in die Blutgefäßwand eindringen und Cholesterin zu den Makrophagen bringen. Gleiches gilt übrigens auch für die inkompletten Abbauprodukte der Chylomikronen.

Die IDL können bereits an den LDL-Rezeptor an den Leberzellen binden, es entstehen daraus über die hepatische Triglyzeridlipase auch die LDL. Diese werden entweder rezeptorabhängig in die Leber oder in die peripheren Gewebe aufgenommen. Diese Rezeptoren sind jedoch sättigbar, das heißt, ab einer bestimmten Konzentration im Blut müssen die LDL von Makrophagen eliminiert werden. Der an den Makrophagen für die Aufnahme von Cholesterin verantwortliche Scavenger-Rezeptor ist nicht sättigbar, nimmt also alles angebotene Cholesterin auf. Dies ist einer der Wege, wie Cholesterin in die Herzkranzgefäßwand kommt und dort die Cholesterinbilanz negativ verändert. Der zweite Weg wäre die direkte Interaktion von abnorm zusammengesetzten VLDL oder VLDL-Abbauprodukten mit den Makrophagen.

Triglyzeridreiche Lipoproteine können eingeteilt werden in solche, die atherogen sind, und jene, die mit keinem erhöhten Risiko einhergehen.

Atherogen sind:

- Triglyzeridarme VLDL
- Intermediate-density Lipoproteine (bei zu hoher Konzentration)
- Chylomikronen-Remnants (bei zu hoher Konzentration)
- Inkomplette Abbauprodukte der Chylomikronen und der VLDL (Remnants triglyzeridreicher Lipoproteine)

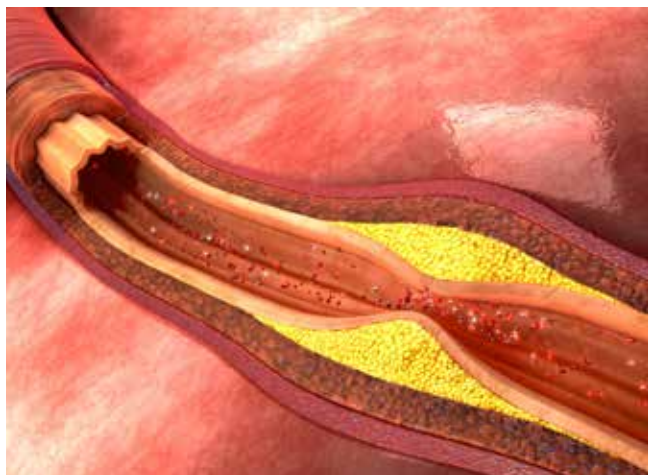
Als nicht-atherogen werden betrachtet:

- Chylomikronen
- Triglyzeridreiche VLDL

Wie können die atherogenen von den nicht-atherogenen Formen unterschieden werden?

Familiäre Hypertriglyzeridämie

Die Leber produziert meist eine „normale“ Anzahl von VLDL, diese sind jedoch triglyzeridreicher. Dies bedeutet, dass in je-



© 7actvestudio 1 - 123rf.com

des VLDL-Partikel mehr Triglyzeride hineingepackt werden. Bei Stoffwechselgesunden liegt das Verhältnis Triglyzerid/Apolipoprotein B-100 in den VLDL bei 4:1, bei Vorliegen dieser Fettstoffwechselstörung ist es circa 18:1. Diese großen triglyzeridreichen Partikel sind ein schlechtes Substrat für das sie abbauende Enzym, die Lipoproteinlipase. Als Folge entstehen wenig LDL. Daher ist die Cholesterinaufnahme über LDL in die Gefäßwand niedrig. Aber die VLDL und ihre Abbauprodukte könnten bereits mit den Makrophagen interagieren und ihr Cholesterin dort abladen. Die großen Mengen an Triglyzeriden in den VLDL erschweren jedoch die Interaktion VLDL/Makrophagen erheblich.

Deswegen ist trotz erhöhter Triglyzeride im Blut die Cholesterinaufnahme in die Herzkranzgefäßwand niedrig. Aufgrund von Familienuntersuchungen ist davon auszugehen, dass diese Veränderung im Fettstoffwechsel mit keinem wesentlich erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht. Die Triglyzeriderhöhung manifestiert sich meist im dritten Lebensjahrzehnt, bedingt durch die altersgemäße Abnahme der Aktivität der Lipoproteinlipase. Vorher, also im Kindesalter, zeigt sie sich häufig als LDL-Cholesterinerhöhung. Der Erbgang ist autosomal-dominant. Dies ist bei der Diagnosestellung sehr hilfreich, denn bei einer autosomal dominant vererbten Fettstoffwechselstörung ohne Risiko ist zu fordern, dass in der Familie nicht vorzeitig eine koronare Herzkrankheit aufgetreten ist (vor dem 60. Lebensjahr bei Verwandten ersten Grades männlichen Geschlechts, vor dem 70. Lebensjahr bei Verwandten ersten Grades weiblichen Geschlechts). Die Häufigkeit in der Bevölkerung liegt bei 1:200.

Familiäre kombinierte Hyperlipidämie

Im Gegensatz zur familiären Hypertriglyzeridämie hat die familiäre kombinierte Hyperlipidämie ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko. Sie ist die häufigste definierte Fettstoffwechselstörung bei Patienten mit überlebtem Herzinfarkt vor dem 70. Lebensjahr.

Die Leber produziert eine deutlich erhöhte Anzahl (bis zu vierzig Mal mehr) von VLDL, deren Triglyzeridgehalt nur gering erhöht ist (Verhältnis Triglyzeride zu Apolipoprotein B-100 von 6 bis 8:1). Meist resultiert daraus nur eine mäßige Hypertriglyzeridämie (bei 80 % der betroffenen Patienten), bei Patienten mit hoher Aktivität der Lipoproteinlipase findet sich ein mäßig erhöhtes LDL-Cholesterin.

Drei Mechanismen tragen zum hohen kardiovaskulären Risiko bei, führen also zur deutlich gesteigerten Aufnahme von Cholesterin in die Makrophagen:

1. Da aus jedem VLDL-Partikel ein LDL-Partikel entstehen kann, wird bei Vorliegen dieser Fettstoffwechselstörung eine erheblich gesteigerte Anzahl an LDL gebildet.
2. Dies macht sich jedoch in der Regel an der LDL-Cholesterinkonzentration nicht bemerkbar. Aus den VLDL werden kleine, dichte LDL. Diese werden rasch im Blut oxidiert. Damit ändert sich die räumliche Struktur der Partikel. Folge ist eine verminderte Aufnahme von LDL in die Leber und periphere Zellen. Die Einschleusung von Cholesterin in die Makrophagen in der Blutgefäßwand nimmt zu.
3. Die nur gering erhöhte Menge an Triglyzeriden in den VLDL verhindert nicht die direkte Interaktion der abnorm zusammengesetzten VLDL mit den Makrophagen.

Diese drei Mechanismen verursachen einen so hohen Cholesterin-Input in die Herzkranzgefäßwand, dass selbst ein gut funktionierendes Cholesterinrücktransportsystem (= hohes HDL-Cholesterin) es nicht schafft, das Cholesteringleichgewicht in der Gefäßwand zu erhalten.

Die Häufigkeit dieser hoch-atherogenen Fettstoffwechselstörung liegt in der Bevölkerung bei 1:100. Der Erbgang ist autosomal-dominant.

Einen typischen Befund bei familiärer kombinierter Hyperlipidämie zeigt Tabelle 1. Der selbst betroffene Arzt dachte, dass bei dem niedrigen LDL-Cholesterin und dem günstigen HDL-Cholesterin keine kardiovaskuläre Risikoerhöhung durch die gering erhöhten Triglyzeride bestehen würde. Die positive Familienanamnese für eine vorzeitige koronare Herzkrankheit hätte ihm jedoch den entscheidenden Hinweis geben können: Der Vater war mit 55 Jahren vorzeitig am Herzinfarkt gestorben.

Hans-Georg R., 48 Jahre Koronare Herzkrankheit	
Cholesterin	189 mg/dl
Triglyzeride	214 mg/dl
HDL-Cholesterin	45 mg/dl
LDL-Cholesterin	101 mg/dl
Größe	176 cm
Gewicht	75 kg
Blutdruck	135/85 mmHg
Familienanamnese für KHK	ja
Diabetes mellitus	nein
Diät	nein
Medikamente	nein

› Tabelle 1: Typischer Befund bei Vorliegen einer familiären kombinierten Hyperlipidämie.

Die Analyse der mit Ultrazentrifugation präparierten VLDL zeigte ein Verhältnis der Triglyzeride zu Apolipoprotein B-100 von 7,8 zu 1, die Bestimmung des Apolipoprotein B-100 in den kleinen, dichten LDL ergab 28 mg/dl (normal bis 13 mg/dl). Damit konnte auch biochemisch die Diagnose einer familiären kombinierten Hyperlipidämie gesichert werden.



Gering erhöhte oder auch nur grenzwertige Triglyzeride müssen bei positiver Familienanamnese für eine vorzeitige koronare Herzkrankheit als Risikofaktor sehr ernst genommen und konsequent therapiert werden.

Familiäre Dysbetalipoproteinämie

Apolipoprotein E ist notwendig für die Bindung von Chylomikronen-Remnants und IDL an ihre Rezeptoren an den Leberzellen. Bei Apolipoprotein E2 führt der Austausch einer einzigen Aminosäure gegenüber dem „normalen“ Apolipoprotein E3 zum weitgehenden Verlust der Bindungsfähigkeit an die Rezeptoren. Konsequenz ist die Anreicherung von Chylomikronen-Remnants und IDL im Blut. Bei Vorliegen des Apolipoprotein-E-Phänotyps E2/E2 kommt es in Folge zu einem ähnlich stark ausgeprägten Anstieg von Cholesterin und Triglyzeriden im Blut (Verhältnis zwischen 0,8 und 1,2). Dies gilt aber nur bei Verwendung der Maßeinheit mg/dl. Bei Verwendung der Maßeinheit mmol/l muss zunächst Cholesterin durch zwei dividiert werden. Dieser Quotient ist jedoch nur ein Hinweis, dass diese Fettstoffwechselstörung vorliegen kann, meist jedoch der einzige. Eindeutig beweisend ist das Vorliegen der sogenannten breiten Beta-Bande in der Lipidelektrophorese oder des Apolipoprotein-E-Phänotyps E2/E2. Der Apolipoprotein-E-Phänotyp E2/E2 reicht zur Manifestation der familiären Dysbetalipoproteinämie jedoch nicht aus. Erst wenn Faktoren, die eine sekundäre Fettstoffwechselstörung auslösen können (am häufigsten jene aus dem Bereich des Lebensstils), hinzukommen, steigen Cholesterin und Triglyzeride an. Die familiäre Dysbetalipoproteinämie (Häufigkeit 1:10.000) geht mit einem sehr stark erhöhten Risiko für die koronare Herzerkrankung einher. Außerdem kommt es auch häufiger zu peripherer arterieller Verschlusskrankheit und Schlaganfall. Klinisch hinweisend auf das Vorliegen können selten braune Handlinien-Xanthome oder tubero-eruptive Xanthome an druckbelasteten Stellen wie dem Ellenbogen sein.

Metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2

Auch bei guter Einstellung des Blutzuckers finden sich beim nicht insulinabhängigen Diabetes mellitus Typ 2 oder dem Metabolischen Syndrom häufig eine mäßige Hypertriglyzeridämie sowie eine erniedrigte Konzentration an HDL-Cholesterin. Die durchschnittliche Konzentration an LDL-Cholesterin unterscheidet sich nicht von der bei nicht-diabetischen Personen. Allerdings zeigt sich bei einer Reihe der Patienten eine



© Piotr Adamowicz – 123rf.com

erhöhte Konzentration kleiner, dichter LDL. Die VLDL-Produktion in der Leber ist aufgrund eines erhöhten Zustroms von freien Fettsäuren aus dem Fettgewebe zur Leber gesteigert. Ursächlich dafür ist die Insulinresistenz mit verminderter Hemmung der Lipolyse anzunehmen. Gleichzeitig werden die VLDL aber auch vermindert eliminiert, da die Aktivität der Lipoproteinlipase wohl auf der Ebene der Transkription vermindert wird. Als Folge der verminderten Aktivität der Lipoproteinlipase kommt es zur Anreicherung hochatherogener Remnants triglyzeridreicher Lipoproteine. Diese sprechen wie die kleinen, dichten LDL nicht auf die Gabe von LDL-cholesterinsenkenden Medikamenten an. Hier hat die Ernährungstherapie also eine sehr wichtige Funktion, nur sie kann die Parameter wirksam beeinflussen.

Die erniedrigte HDL-Cholesterinkonzentration ist zum Teil indirekte Folge der Hypertriglyzeridämie. Es werden beim verzögerten Stoffwechsel der VLDL weniger HDL-Vorläufer gebildet und der Cholesterinestertransfer von HDL auf VLDL ist verstärkt. Außerdem beeinflussen Insulinresistenz und die erhöhte Konzentration freier Fettsäuren bei Diabetes mellitus den Cholesterinrücktransport ungünstig.

Die meist normale LDL-Cholesterinkonzentration ist also als Resultat zweier gegenläufiger Mechanismen anzusehen:

- Die verminderte Aktivität der Lipoproteinlipase bewirkt eine geringere Synthese der LDL.
- Die Elimination der LDL über die LDL-Rezeptoren ist vermindert. Dies ist Folge einer verminderten Bindung der LDL, die auf einer nicht enzymatischen Glykosilierung des Apolipoproteins B-100 als auch auf einer veränderten Zusammensetzung der LDL beruht.

In der Praxis sollte durch drei Fragen versucht werden, das atherosklerotische Risiko zu differenzieren:

Triglyzeride erhöht:	
1. Metabolisches Syndrom	
Nein	
2. Vorzeitig aufgetretene koronare Herzkrankheit in der Familie	
Ja	Nein
Familiäre kombinierte Hyperlipidämie	Familiäre Hypertriglyzeridämie
3. Ausschluss einer familiären Dysbetalipoproteinämie	
Cholesterin/Triglyzeridquotient 0,8–1,2 (mg/dl) Cholesterin: 2/Triglyzeridquotient 0,8–1,2 (mmol/l)	
Lipidelektrophorese oder Apolipoprotein E-Typisierung	

› Tabelle 2: Diagnostik bei erhöhten Triglyzeriden.

In Zweifelsfällen kann durch biochemische Untersuchungen in Speziallabors die Ursache und Bedeutung der Hypertriglyzeridämie geklärt werden.

Bei hohem kardiovaskulärem Risiko muss mindestens eine Triglyzeridkonzentration unter 150 mg/dl angestrebt werden.



© fahing - 123rf.com

Ernährung

Konsequente und dauerhafte Ernährungsmaßnahmen sind für die Senkung des atherogenen Risikos unabdingbar und professionelle Hilfe durch Ernährungsfachkräfte ist hier sehr wünschenswert. Die Prinzipien der Ernährungsmaßnahmen fasst die Tabelle 2 zusammen.

Stufe 1	Ausschluss von Angstkrankheit, postprandialer Hypoglykämie, extremem Ausdauersport und Schlafapnoe
Stufe 2	Ausgewogener Energiehaushalt, Körpergewichtskontrolle, Alkoholverzicht, mehrere Mahlzeiten pro Tag, „mehr“ körperliche Aktivität
Stufe 3	Verteilung von Kohlenhydraten, Fett und Eiweiß im Verhältnis 40:40:20 Prozent der Energie, keine mittelkettigen Fettsäuren
Stufe 4	Fettmodifikation
Stufe 5	Gezielte weitere Maßnahmen

› Tabelle 2: Ernährungs- und Lebensstilmaßnahmen nach dem Konzept 40:40:20.

Literatur

1. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998; 97(11): 1029-36. doi: 10.1161/01.cir.97.11.1029. Erratum in: *Circulation* 1998 May 19; 97(19): 1995

Professor Dr. med. Werner O. Richter

Institut für Fettstoffwechsel und Hämorheologie, Pegnitz
E-Mail: ifh-richter@t-online.de



Fructophan und Betadianin

Fructose-Intoleranz und Histamin-Unverträglichkeit



Rundum gut versorgt bei erhöhtem Nährstoffbedarf

Fructophan Kapseln

Ergänzt den täglichen Bedarf an Folsäure, Zink und Tryptophan bei fructosearmer Kostform aufgrund einer Fructose-Intoleranz oder Fructozucker-Malabsorption. 60 Kapseln PZN 11535098

Betadianin Kapseln

DAO-Kofaktoren zur Ergänzung einer histaminarmen Kost bei Histamin-Unverträglichkeit. Mit Vitamin B6 und C, Zink, Magnesium, Kupfer und Tryptophan. 60 Kapseln PZN 12479835



Patientenbroschüren anfordern

Fructophan und Betadianin Individuelle Lösungen aus der Apotheke

Jetzt informieren und kostenlose Patientenbroschüren für die Sprechstunde anfordern:

www.bauchvital.de

