

Triglyzeride in der kardiovaskulären Sekundärprävention

H. W. Hahmann

Zusammenfassung

Die Bedeutung von Hypertriglyzeridämien wird in der Praxis oft unterschätzt. Bringt ein Aufnahmelabor mit stark erhöhten Triglyzeriden den medizinischen Anfänger auf internistischen Stationen noch in Verlegenheit, lernt er bald von erfahrenen Kollegen, dass man nur ein paar Tage abwarten müsse, da sich dies unter Klinikbedingungen wieder rasch normalisiere; außerdem seien die meisten erhöhten Triglyzeridspiegel sekundärer Genese. Das ist aber nur bedingt richtig. Bei vielen Patienten mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen besteht eine als Risikofaktor durchaus bedeutsame Hypertriglyzeridämie, die unterschätzt wird und daher unbehandelt bleibt. Dadurch wird das Potenzial einer optimalen Sekundärprävention häufig nicht voll ausgeschöpft. Durch die in der Tat große Variabilität der Triglyzeridspiegel und die Heterogenität der Ursachen ist es nicht der numerische Wert, der den Behandlungsbedarf eines Patienten signalisiert, wie wir das vom LDL (Low Density Lipoprotein) oder auch von der arteriellen Hypertonie gewöhnt sind, sondern die dahinter stehende

Krankheit, die wir diagnostizieren und dann mit geeigneten Mitteln, sei es durch Lebensstiländerung oder medikamentös, konsequent behandeln sollten. Wer bei dieser Strategie nach den inzwischen gewohnten, durch große kontrollierte Studien abgesicherten Evidenzen sucht, verkennt allerdings, dass es sich bei der Behandlung erhöhter Triglyzeride um vergleichsweise individualisierte Maßnahmen handelt, für die sich kaum die üblichen hohen Probandenzahlen rekrutieren lassen. Wir ergänzen unsere evidenzbasierte Handlungsweise also durch eine individualisierte Therapie, von der wir uns eine weitere Verbesserung unseres Behandlungserfolges erwarten. Gleichwohl müssen wir uns dabei auf gut abgesicherte, epidemiologische und pathophysiologische Erkenntnisse stützen können.

Schlüsselwörter: Triglyzeride – Kardiovaskuläre Risikofaktoren – Sekundärprävention – Fettstoffwechsel-Störung

Atherogenität erhöhter Triglyzeridspiegel

Zahlreiche Studien haben die Bedeutung der Hypertriglyzeridämie als kardiovaskulären Risikofaktor erkennen lassen. Nach der PROCAM-(Prospective Cardiovascular Münster-)Studie steigern erhöhte Triglyzeride ebenso wie erhöhte LDL-Spiegel, erniedrigtes HDL (High Density Lipoprotein), hoher systolischer Blutdruck, Diabetes mellitus und Nikotinkonsum die Wahrscheinlichkeit kardiovaskulärer Ereignisse und zählen damit zu wichtigsten behandelbaren Risikofaktoren (Tabelle 1). Die PROCAM-Daten zeigen, dass hoch signifikant mehr Probanden innerhalb von zehn Jahren eine koronare Herzkrankheit (KHK) entwickeln, wenn die Triglyzeride über 200 mg/dl liegen (33,6 versus 21,0%; Abbildung 1). Bei erhöhtem Cholesterinspiegel und gleichzeitig unter 35 mg/dl erniedrigtem HDL ist die Bedeutung der Triglyzeride für die Zehnjahresinzidenz kardiovaskulärer Ereignisse besonders hoch (Abbildung 2) [1, 2, 5].

Die epidemiologische Bedeutung der Triglyzeride [5, 10, 13]

wird durch verschiedene pathobiochemische Mechanismen untermauert. Dabei kommt den „Small-dense-LDL“ eine besondere Bedeutung zu. Es herrscht eine weitgehende Übereinstimmung darüber, dass Lipoproteinpartikel umso atherogener sind, je geringer ihre Größe ist (Abbildung 3). Die Durchmesser der LDL-Partikel variieren zwischen 35 und 20 nm. Die kleinen, dichten und folglich besonders atherogenen LDL korrelieren mit großer Konsistenz positiv mit triglyzeridreichen Dyslipoproteinämien, aber auch typischen Kofaktoren der Atherogenität wie Bewegungsmangel, Adipositas und Insulinresistenz. Umgekehrt vermindert die Triglyzeridsenkung die Small-dense-LDL-Fraktion zugunsten günstigerer, größer und weniger dichter LDL-Partikel. Ebenso wirken Fibrate und Nikotinsäure als mehr oder weniger triglyzeridspezifische Pharmaka. Sie führen zu einem Shift der kleinen, dichten zu größeren LDL-Partikeln, während Statine alle Subfraktionen gleichmäßig senken [3, 8].

Sekundäre Hypertriglyzeridämien

Sekundäre Hypertriglyzeridämien kommen so häufig vor, dass der Kliniker nicht selten leichtfertig eine sekundäre Ursache unterstellt, wenn er erhöhte Triglyzeridwerte feststellt. Besonders oft werden erhöhter Alkoholkonsum, Fehl-

ziehungsweise überkalorische Ernährung oder das Vorhandensein eines Diabetes mellitus als Ursache betrachtet (Tabelle 2). Bessern sich die Werte unter der vermeintlich günstigen Krankenhauskost, sieht er seine Vermutung in der Regel bestätigt und verfolgt das Problem nicht weiter. In der Tat sind die angenommenen Zusammenhänge häufig richtig. Ähnlich verhalten sich allerdings auch eigenständige, höchst risikorelevante Formen wie die familiäre Dysbetalipoproteinämie, gelegentlich die familiär kombinierte Hyperlipoproteinämie und in jedem Fall die Hypertriglyzeridämie beim metabolischen Syndrom beziehungsweise bei Typ-II-Diabetes und Adipositas.

Varianz der Triglyzeridspiegel

Was den Umgang mit den Triglyzeriden schwierig macht, ist ihre Inkonstanz. Dies bedeutet, dass sich das Leitsymptom erhöhte Triglyzeride häufig als leicht flüchtig erweist, vor allem im Falle der stationären Behandlung eines Patienten, zum Beispiel im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms mit den üblichen intensivmedizinischen und interventionellen Maßnahmen, die alle mit einer Nahrungskarenz verbunden sind. Eine ähnliche Auswirkung auf erhöhte Triglyzeridspiegel kann eine Rehabilitationsbehandlung mit Reduktionskost

und körperlichem Training haben. LDL-Werte werden üblicherweise – leitliniengerecht – mit einem CSE-(Cholesterinsynthaseenzym-)Hemmer heruntertitriert. Eine triglyzeridreiche Fettstoffwechsel-Störung, die nach wenigen Tagen stationärer Rehabilitationsbehandlung verschwunden ist, wird gewöhnlich nicht behandelt. Es ist geradezu die Regel, dass vermeintlich passager erhöhte Triglyzeridwerte nicht weiter abgeklärt werden, selbst wenn bei einer früh manifestierten Arterioskleroseerkrankung und spärlichem Risikoprofil die Ätiologie des Geschehens unklar bleibt.

Triglyzeride sprechen mehr und kurzfristiger als andere Lipid-

Nicht beeinflussbare Risikofaktoren

- Familienanamnese (Myokardinfarkt in jungem Alter)
- Alter
- Geschlecht
- Genetische Prädisposition

Beeinflussbare Risikofaktoren

- LDL-Cholesterin
- HDL-Cholesterin
- Triglyzeride
- Systolischer Hypertonus
- Diabetes mellitus
- Rauchen

Tab. 1: Nicht beeinflussbare und beeinflussbare Risikofaktoren (nach PROCAM-Studie [1]).

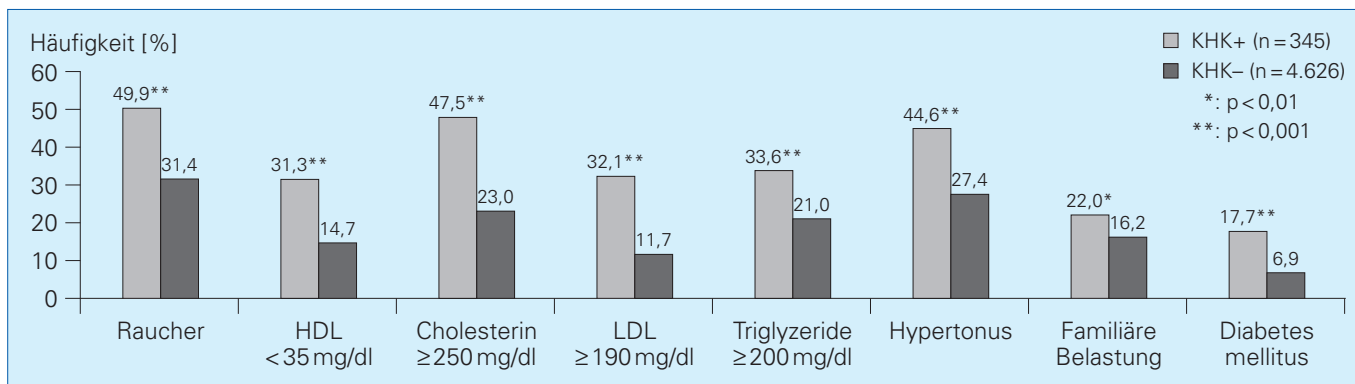


Abb. 1: PROCAM-Studie: Häufigkeit von Risikofaktoren in den Gruppen mit (+) beziehungsweise ohne (-) neu aufgetretene KHK im Nachbeobachtungszeitraum von zehn Jahren [1, 2].

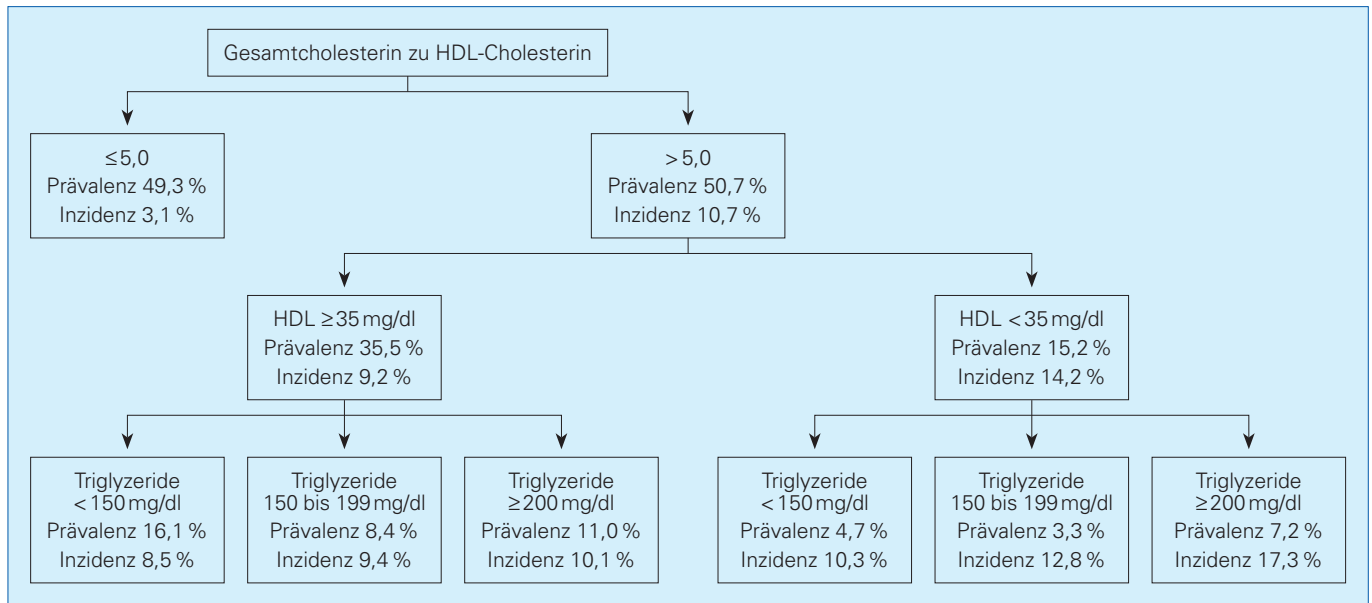


Abb. 2: Herzinfarktrisiko innerhalb von zehn Jahren gemäß Daten der PROCAM-Studie [1, 2].

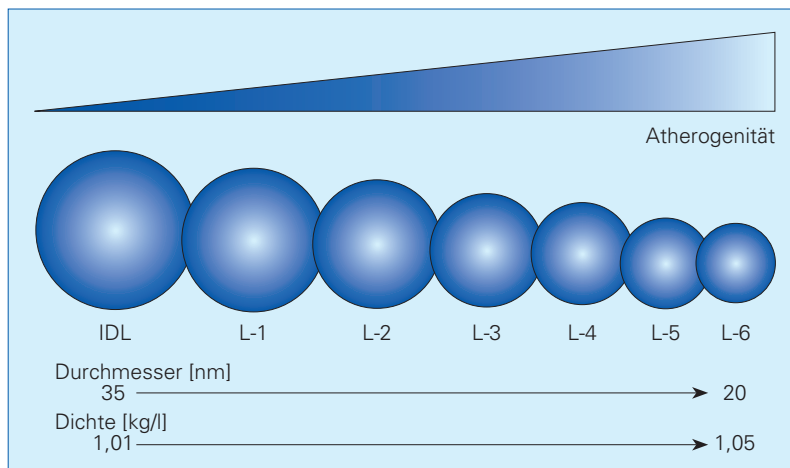


Abb. 3: Größenvariabilität der LDL-Partikel – von den IDL (Intermedium Density Lipoproteins) bis hin zu den Small-dense-LDL [3, 8].

fraktionen auf die Ernährung an. Damit verschwinden aber nicht nur die irrelevanten Hypertriglyzeridämien, es scheiden sich dabei auch nicht – wie häufig angenommen – primäre Formen von den häufigen sekundären, zum Beispiel durch Alkohol oder Fehlernährung bedingten Hypertriglyzeridämien. Auch durchaus risikorelevante Krankheitsentitäten werden auf diese Weise bis zur Unkenntlichkeit verschleiert.

Wissenschaftlich herrscht die Meinung vor, dass die Atherogenität besonders durch postpran-

dial erhöhte Triglyzeridspiegel gekennzeichnet sei. Wenngleich viele experimentelle Befunde für diese Hypothese sprechen, gibt es derzeit noch keine standardisierte „Lipidbelastung“ – analog zur „Glukosebelastung“ –, die dem Kliniker ein praktikables Mittel zur Diagnostik einer postprandialen Hypertriglyzeridämie an die Hand gibt.

Erfahrungsgemäß hilft in diesem Dilemma nicht selten die Anamnese weiter. Viele Patienten wissen, dass ihre Triglyzeride bereits früher immer wieder erhöht

waren. Diese Information ist ein wichtiges Indiz für die Relevanz einer triglyzeridreichen Fettstoffwechsel-Störung, wenn häufige sekundäre Ursachen für triglyzeridreiche Hyperlipoproteinämien (Tabelle 2) ausgeschlossen werden können.

Unterschiede zur LDL-Senkung

Die Variabilität und Vielschichtigkeit des Problems Hypertriglyzeridämie bedingt einen wesentlichen Unterschied zu dem üblichen Umgang mit LDL-Cholesterin in der Sekundärprävention. Bekanntlich ist bestens belegt, dass kardiovaskuläre Arterioskleroseerkrankungen mit zunehmendem LDL-Spiegel häufiger vorkommen und assoziierte Morbidität und Mortalität sinken, wenn die LDL-Werte nicht medikamentös, zum Beispiel durch eine Ilium-Bypass-Operation, oder durch Statine nachhaltig und ausreichend gesenkt werden (Abbildung 4) [6, 7, 11, 12, 14–18]. Daraus haben sich Zielgrößen für eine LDL-Senkung bei erhöhtem Risiko für oder bereits manifesten kardiovaskulären Erkrankungen etabliert (LDL <100 mg/dl,

optional <70 mg/dl), denen in Leitlinien das Niveau einer IA-Empfehlung zukommt. Im Vergleich dazu erscheinen die Empfehlungen zur Senkung der Triglyzeride (<200 mg/dl) und Anhebung des HDL (>40 mg/dl) eher unverbindlich und werden derzeit kaum umgesetzt.

Es macht bei der Inkonstanz der Triglyzeride in der weit überwiegenden Mehrzahl der Fälle keinen Sinn, Triglyzeride aus Präventionsgründen in ähnlicher Weise herunterzutitrieren, wie das mit LDL geschieht. Vielmehr gilt es, eine gegebenenfalls hinter dem Laborbefund stehende Krankheitsentität zu diagnostizieren und adäquat zu behandeln. Dafür liegen naturgemäß zum jetzigen Zeitpunkt keine überzeugenden „Megastudien“ vor, wie dies für die LDL-Senkung der Fall ist. Die per se berechtigte

Frage, ob unsere gegebenenfalls eingeleitete Therapie der Hypertriglyzeridämie im individuellen Fall evidenzbasiert sei, müssen wir daher häufig mit Nein beantworten. Die Begründung für unser Vorgehen kann nur darin bestehen, dass wir jeweils eine bestimmte Stoffwechselkrankheit behandeln, die nach allgemeinem Konsens behandlungsbedürftig ist und für die immerhin gesicherte Therapiestrategien existieren. Deshalb ist die Behandlung triglyzeridreicher Hyperlipoproteinämien im Vergleich zur LDL-Senkung die deutlich anspruchsvollere Aufgabe, die ein Kenntnis der typischen, mit erhöhten Triglyzeridspiegeln einhergehenden Dyslipoproteinämien und ihrer Behandlungsoptionen voraussetzt [4].

erhöhten Triglyzeriden aufgefallen. Bei der routinemäßig durchgeführten Hyperlipoprotein-Bestimmung waren die Triglyzeride mehrfach auf über 400 mg/dl erhöht, HDL immer leicht erniedrigt. Unter der vom Patienten gewünschten Therapie mit Fenofibrat ließ sich der Triglyzeridspiegel praktisch halbieren, jedoch nicht komplett normalisieren (Tabelle 3).

Fazit: Es handelt sich mit großer Wahrscheinlichkeit um eine familiäre Hypertriglyzeridämie (Typ-IV-Hyperlipoproteinämie nach Fredrickson). Diese Erkrankung geht nicht mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einher. Eine Behandlung ist nicht zwingend erforderlich, es sei denn, es kommt bei zusätzlichen sekundären Belastungen wie Typ-II-Diabetes, Alkoholkonsum oder Fehlbeziehungweise Überernährung zur Eskalation. Triglyzeride können dann bis weit über 1.000 mg/dl ansteigen. Dabei besteht ein beträchtliches Pankreatitisrisiko, das eine Behandlung notwendig macht. Man spricht dann von einer Typ-V-Hyperlipoproteinämie nach Fredrickson.

Fall 2: Familiär kombinierte Hyperlipoproteinämie

Es handelt sich um einen 53-jährigen Patienten, bei dem anlässlich eines Nicht-ST-Hebungsinfarktes eine koronare Eingefäßerkrankung diagnostiziert wurde (Tabelle 4). Der Patient ist Nichtraucher, mit 86 kg bei 182 cm Körpergröße leicht übergewichtig, familienanamnestisch lässt sich bei Bruder und Vater des Patienten ebenfalls eine früh manifestierte KHK festmachen. Die Lipoproteinwerte des Bruders weisen ein ähnliches Muster auf wie die des Patienten: Die Triglyzeride sind regelmäßig zwischen 350 und 400 mg/dl erhöht, HDL erniedrigt, gleichzeitig liegt eine deutliche Erhöhung von Gesamtcholesterin und LDL vor. Auch der Apolipoprotein-B-(ApoB-) Spiegel ist mit 190 mg/dl erhöht. Triglyzeride und HDL lassen sich mit einer Fibrattherapie günstig beeinflussen. Der LDL-Spiegel bleibt erhöht (zum Zeitpunkt

Fallbeispiele

Im Folgenden soll diese Problematik an einigen typischen Fallbeispielen erläutert werden:

Fall 1: Familiäre Hypertriglyzeridämie

Ein 72-jähriger, 170 cm großer, 77 kg schwerer Patient befindet sich seit mehreren Jahren im Rahmen einer erweiterten Vorsorge in kardiologischer Kontrolle. Es besteht eine gut eingestellte und unkompliziert behandelbare arterielle Hypertonie ohne kardiovaskuläre Folgeerkrankungen. Eine KHK wurde angiografisch ausgeschlossen. Die Familienanamnese ist hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen unauffällig, mehrere Verwandte seien aber mit

- Erhöhter Alkoholkonsum
- Diabetes mellitus
- Anorexie
- Niereninsuffizienz
- Hypothyreose
- Einnahme bestimmter Medikamente:
 - Hydrochlorothiazid und andere Diuretika
 - Betarezeptorenblocker
 - Östrogene
 - Kortikoide

Tab. 2: Häufige Ursachen sekundärer triglyzeridreicher Hyperlipoproteinämien [4].

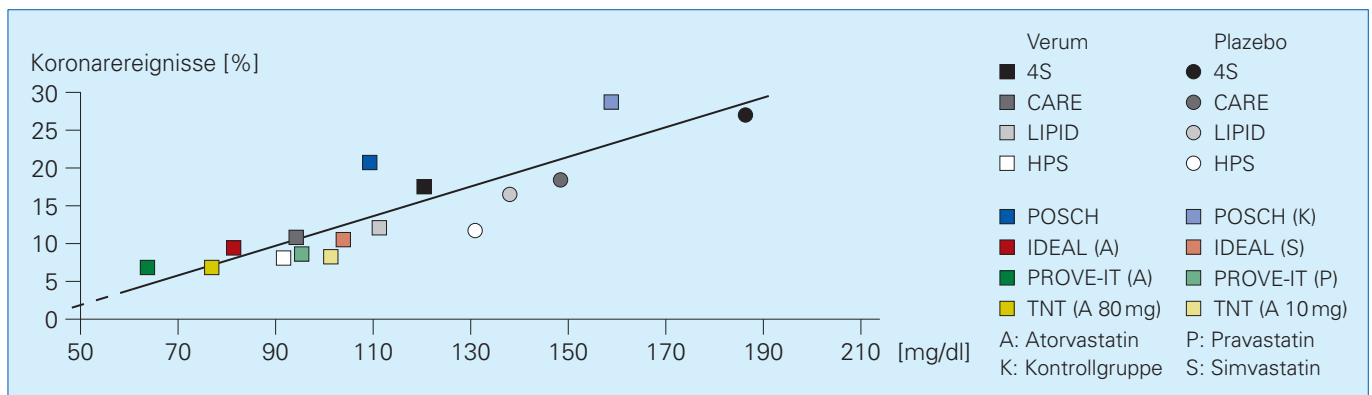


Abb. 4: Studien zur Sekundärprävention: Beziehung zwischen Koronareignissen und erreichten LDL-Werten (CARE: Cholesterol and Recurrent Events; IDEAL: Incremental Decrease in End Points Through

Aggressive Lipid Lowering; POSCH: Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias; PROVE-IT: Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy; TNT: Treating to New Targets) [6, 7, 12, 14–18].

der Untersuchung des Patienten waren Inhibitoren der Hydroxymethylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase („Statine“) noch nicht verfügbar.

Fazit: Es handelt sich mit großer Wahrscheinlichkeit um eine familiär kombinierte Hyperlipoproteinämie, die mit einem stark erhöhten Risiko für früh manifestierte KHK einhergeht. Die Diagnosestellung ergibt sich aus dem typischen Lipoproteinstmuster, in diesem Fall im Sinne einer Hyperlipoproteinämie Typ IIb nach Fredrickson mit erhöhten Triglyzeriden, erniedrigtem HDL und ebenfalls erhöhtem LDL. Weiterer charakteristischer Punkt ist die Familienanamnese mit teilweise unterschiedlichen Fettstoffwechsel-Störungen und prämaturer Arteriosklerose. In der Behandlungsära mit Statinen imponieren diese Patienten dadurch, dass sie unter der Statintherapie immer wieder durch persistierend erhöhte Triglyzeridspiegel, oft mit erniedrigten HDL-Spiegeln, auffallen. Patienten mit diesem Krankheitsbild sind mit einer Statinmonotherapie nach allgemeiner Überzeugung in der Regel nur unzureichend eingestellt.

Fall 3: Familiäre Dysbetalipoproteinämie

Es handelt sich um einen 49-jährigen, adipösen Patienten (Body-Mass-Index 30 kg/m²), der bei koronarer Zweigefäßerkrankung einen Hinterwandinfarkt erlitt. Bei Aufnahme in die Rehabilitationsklinik war er mit 20 mg Atorvastatin täglich behandelt und fiel durch Cholesterin 108 mg/dl, LDL 36 mg/dl, HDL 37 mg/dl und Triglyzeride 104 mg/dl auf (Tabelle 5). Atorvastatin wurde abgesetzt, der Patient hatte zwischenzeitlich vier Kilogramm an Gewicht abgenommen; Cholesterin betrug jetzt 130 mg/dl, Triglyzeride 89 mg/dl, HDL 131 mg/dl und LDL 89 mg/dl. Auch Lipoprotein(a) war niedrig. Die Ursache der früh manifestierten Erkrankung erschien zunächst rätselhaft. Auf anamnestisches Befragen wird angegeben, dass die Triglyzeride in der Vergangenheit auf 700 mg/dl erhöht waren, LDL-Cholesterin dabei 380 mg/dl betrug. Darauf erfolgte eine Bestimmung des ApoE-Polymorphismus, bei welcher der Typ ApoE-2/2 gesichert wurde. Damit konnte die Diagnose einer familiären Dysbetalipoproteinämie (Typ-III-Hyperlipoproteinämie nach Fredrickson) gestellt werden.

Fall 4: Familiäre Dysbetalipoproteinämie

Ein 73-jähriger Patient kam nach Myokardinfarkt mit koronarer Eingefäßerkrankung in die Rehabilitationsbehandlung. Unter Atorvastatin 20 mg betrug Gesamtcholesterin 91 mg/dl, Triglyzeride 79 mg/dl, HDL 47 mg/dl und LDL 39 mg/dl, anamnestisch waren die Triglyzeride über 400 mg/dl (Tabelle 6). Ohne Lipidsenkung fanden sich normale Werte bei ebenfalls niedrigem LDL. Auch hier wurde auf-

grund der niedrigen LDL-Spiegel und der anamnestisch erhöhten Triglyzeride eine Bestimmung des ApoE-Polymorphismus durchgeführt, die ein ApoE-2/2 ergab. Damit war auch hier die familiäre Dysbetalipoproteinämie nachgewiesen.

Fazit (Fallbeispiele 3 und 4): Die familiäre Dysbetalipoproteinämie geht mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko einher. Sie ist gekennzeichnet durch eine Variante des ApoE, die ApoE-2-Homozygotie. Die aus der Lymphe dem Blut zufließenden Chylomikronen können nur verzögert in die Leber aufgenommen werden (exogener Fettstoffwechsel). Dadurch kommt es zu zirkulierenden Chylomikronen-Remnants, die je länger sie im zirkulierenden Blut verweilen immer mehr Triglyzeride abgeben und ihren Durchmesser so weit verringern, bis sie in ihrer Größe dem LDL ähneln und damit ein beträchtliches atherogenes Potenzial entwickeln. Die Störung ist in der Regel dadurch charakterisiert, dass die LDL-Spiegel eher niedrig sind. Die Höhe der Triglyzeride variiert sehr stark mit dem aktuellen Lebensstil. Die Erkrankung ist aber wegen hohem Arterioskleroserisiko per se behandlungsbedürftig. Auf Nikotinsäure und Fibrat sprechen die Patienten sehr gut an, Gewichtsreduktion, Alkoholkarenz und gegebenenfalls die Optimierung einer Diabeseinstellung tragen dazu bei, die Störung unter Kontrolle zu halten. Nach Expertenmeinung gibt es aber an ihrer Behandlungsbedürftigkeit keinen Zweifel. Bei früh manifestierter KHK lässt sich mit der Diagnosestellung die Ursache der prämaturen Arteriosklerosemanifestation quasi absichern.

Metabolisches Syndrom

Der Symptomenkomplex – gleich, ob als Krankheitsentität oder nicht – ist eine häufige Herausforderung für ärztliches Handeln, insbesondere

Fall 1 ApoE-3/3	Unbehandelt [mg/dl]	Unter Therapie [mg/dl]
Cholesterin	226	220
Triglyzeride	411	211
HDL	33	40
LDL	152	152

Tab. 3: Familiäre Hypertriglyzeridämie (Typ-IV-Hyperlipoproteinämie nach Fredrickson).

Fall 2 ApoE-4/3	Unbehandelt [mg/dl]	Unter Fenofibrat [mg/dl]
Cholesterin	285	245
Triglyzeride	366	125
HDL	28	36
LDL	222	189
ApoB	190	162

Tab. 4: Familiär kombinierte Hyperlipoproteinämie.

Fall 3 ApoE-2/2	Anamnestisch [mg/dl]	Unter Atorvastatin 20 mg [mg/dl]	Unter Diät (-4 kg) [mg/dl]
Cholesterin	390	108	130
Triglyzeride	700	104	89
HDL	-	37	31
LDL	-	36	89
Lp(a)	-	-	3

Tab. 5: Familiäre Dysbetalipoproteinämie (Typ-III-Hyperlipoproteinämie nach Fredrickson; Lp(a): Lipoprotein(a)).

Fall 4 ApoE-2/2	Anamnestisch [mg/dl]	Unter Atorvastatin 20 mg [mg/dl]	Ohne Lipidsenker [mg/dl]
Cholesterin	-	91	112
Triglyzeride	>400	79	92
HDL	-	47	52
LDL	-	39	52

Tab. 6: Familiäre Dysbetalipoproteinämie (Typ-III-Hyperlipoproteinämie nach Fredrickson).

re in der kardiovaskulären Sekundärprävention. Abdominale Adipositas, assoziiert mit arterieller Hypertonie, Prämanifestation oder Manifestation eines Typ-II-Diabetes, im Hintergrund Insulinresistenz und Begleitphänomene wie nicht alkoholinduzierte Steatosis hepatis oder obstruktives Schlafapnoesyndrom sind hinreichend bekannt. Als typisches Lipoproteinmuster gelten geringfügig erhöhte LDL-Spiegel, mäßig erhöhte Triglyzeride und erniedrigte HDL-Spiegel. Wenn über die Wertigkeit einer Triglyzeriderhöhung diskutiert wird, gilt für das metabolische Syndrom die vorherrschende Expertenmeinung, dass erhöhte Triglyzeride in diesem Fall als atherogen gelten. Die Ursachen liegen in der bereits beschriebenen Koinzidenz von Triglyzeriderhöhung und Small-dense-LDL-Partikeln. Gleichzeitig ist eine Verknüpfung zu inflammatorischen Parametern gegeben, die ebenfalls mit dem Arterioskleroserisiko verbunden sind. Ob die Triglyzeriderhöhung unabhängig von der Insulinresistenz oder lediglich ein Marker dieses mehrdimensionalen Prozesses ist, lässt sich derzeit wohl kaum beantworten. Die Behandlung ist nicht an erster Stelle eine lipidologisch medikamentöse. Notwendig ist es, die Insulinresistenz durch Bewegung und Gewichtsreduktion zu vermindern. Eine optimierte Diabeteseinstellung, die nach Möglichkeit die Adipositas und damit die Ursache der Insulinresistenz nicht verstärkt, senkt in der Regel auch die Triglyzeride. Wenn nach einem Myokardinfarkt bei Patienten mit metabolischem Syndrom trotz dieser Maßnahmen eine Hypertriglyzeridämie persistiert, ist eine Kombinationstherapie des Statins mit spezifischen Medikamenten zur Triglyzeridsenkung zu erwägen. Ob das Exzessrisiko des Diabetikers durch Hinzunahme von medikamentösen Maßnahmen wie Fibraten, Nikotinsäure oder Omega-3-Fettsäuren wirklich zu beeinflussen ist, muss noch untersucht werden. Dennoch ist das metabolische Syndrom ein typischer Symptomenkomplex, bei dem die Triglyzeride nicht außer Acht gelassen werden dürfen.

Empfehlungen in der Sekundärprävention

- *Passager erhöhte Triglyzeridspiegel nicht ignorieren, besonders wenn eine früh manifestierte Arteriosklerose, ein Diabetes mellitus oder metabolisches Syndrom oder eine entsprechende Familienanamnese vorliegt.*
- *Bei der Anamnese gezielt nach früher mehr oder weniger stark erhöhten Triglyzeridspiegeln („die anderen Fette“) fahnden, auch nach komplexeren Fettstoffwechsel-Störungen in der Familie. In einzelnen Fällen hilft die Rückfrage beim Hausarzt.*
- *Auch unter Statinbehandlung auffällig niedrige LDL-Spiegel beachten.*
- *Immer versuchen, hinsichtlich einer potenziell triglyzeridreichen Fettstoffwechsel-Störung zu einer Diagnose zu kommen und dann eine Behandlungsentscheidung zu treffen, die dem Patient und seinen weiterbehandelnden Ärzten bekannt gegeben werden sollte.*
- *Wichtig ist der Blick auf die HDL-Werte, weil ein Großteil eigenständig behandlungsbedürftiger Hypertriglyzeridämien mit erniedrigten HDL-Werten einhergeht. Überhaupt ist die inverse Beziehung zwischen HDL und Triglyzeriden ein pathobiochemisches Prinzip mit Relevanz für die Atherogenität dieser Störungen.*
- *Hilfreich kann in Verdachtsfällen die Bestimmung des ApoE-Polymorphismus sein, wobei wegen der bekannten Assoziation mit dem Morbus Alzheimer wichtig und neuerdings auch gesetzlich vorgeschrieben ist, vorher das Einverständnis des Patienten einzuholen und sich gegebenenfalls in der Befundübermittlung an Patient und behandelnden Arzt auf die Aussage zu beschränken, dass eine ApoE-2/2-Homozygotie nachgewiesen beziehungsweise ausgeschlossen wurde.*
- *In Problemfällen empfiehlt sich die Anbindung an eine Fettstoffwechsel-Ambulanz.*

Diskussion

Bei der Behandlung triglyzeridreicher Hyperlipoproteinämien gibt es deutliche Unterschiede zum Umgang mit LDL-Erhöhung, auch und gerade in der Sekundärprävention. Die wichtigste Besonderheit ist die hohe Prävalenz sekundärer Formen und die starke Variabilität der Triglyzeride. Die Behandlungsindikation ergibt sich nicht aus einem numerischen Messwert, sondern aus der zugrunde liegenden Diagnose. Daher ist es wichtig, dass die Störung einem Krankheitsbild zugeordnet wird und dieses gezielt behandelt wird. Aus der Sicht einer auf den individuellen Patienten bezogenen kardiovaskulären Sekundärprävention ist der in letzter Zeit diskutierte Standpunkt, die Triglyzeride bei der Laborbestimmung außer Acht zu lassen, nicht akzeptabel [9]. Vor dem Hintergrund, dass die Vorteile einer evidenzbasierten Standardtherapie heute einer Vielzahl von Patienten risikomindernd zugute kommen, das heißt die Standardtherapie weitgehend ausgeschöpft wird, liegen die Chancen für eine weitere Optimierung und der sekundärpräventiven Behandlung mehr denn je in individualisierten Strategien. Daher ist nicht zu unterschätzen, dass mit einem vermehrten Augenmerk auf die Triglyzeride eine individuelle Risikoabschätzung und Therapie erfolgen kann. Dies ist umso wichtiger unter dem Gesichtspunkt, dass durch die Verfügbarkeit eines besser verträglichen Nikotinsäurepräparats, von Fibraten mit moderner Galenik und hoch konzentrierter und gereinigter Omega-3-Fettsäuren bessere therapeutische Möglichkeiten für die Behandlung triglyzeridreicher Fettstoffwechsel-Störungen gegeben sind.

Summary Triglycerides in Secondary Prevention of Cardiovascular Disease

The significance of hypertriglyceridaemia is often underestimated in the daily medical practice. Ele-

vated triglyceride levels frequently use to normalise after few days of inpatient treatment and are expected to be caused secondarily. But several common genetic disorders of hypertriglyceridaemia cause premature coronary artery disease. This disorders warrant aggressive interventions to reduce the cardiovascular risk. By the indeed big variability of the levels of triglycerides and the heterogeneity of the causes it is not the numerical value which signals the need of treatment of a patient as we are accustomed by the low density lipoprotein (LDL) or also by the arterial hypertension, but diagnose the illness standing behind it, which we and then with suitable means, it is by life style change or drugs, should strictly treat. Who looks with this strategy, however, for the usual in the meantime – by big controlled studies for secured evidence, misjudges that it concerns with the treatment of raised triglycerides comparatively individualised measures for which hardly the usually high number of participants of a mega study can be recruited. We complement

with it our evidence-based action manners with an individualised therapy from which we can expect an improvement of our success of treatment. Besides, anyhow we must be able to rest on well secured epidemiological and pathophysiological knowledge.

Keywords: Triglycerides – Cardiovascular risk factors – Secondary prevention – Lipid disorders

Literatur

1. Assmann G, Cullen P, Schulte H: PROCAM Risiko Score: www.chd-taskforce.com, Zugriff am 11.03.2010.
2. Assmann G, Cullen P, Schulte H: Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Circulation* 105 (2002) 310–315.
3. Ayyoubi AF, McGladdery SH, McNeely MJ et al.: Small, dense LDL and elevated apolipoprotein B are the common characteristics for the three major lipid phenotypes of familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23 (2003) 1289–1294.
4. Brunzell JD: Hypertriglyceridemia. *N. Engl. J. Med.* 357 (2007) 1009–1017.
5. Brunzell JD, Schrott HG, Motulsky AG et al.: Myocardial infarction in the familial forms of hypertriglyceridemia. *Metabolism* 25 (1976) 313–320.
6. Buchwald H, Campos CT, Boen JR et al.: Disease-free intervals after partial ileal bypass in patients with coronary heart disease and hypercholesterolemia: report from the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *J. Am. Coll. Cardiol.* 26 (1995) 351–357.
7. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al.: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 350 (2004) 1495–1504.
8. Edwards KL, Mahaney MC, Motulsky AG et al.: Pleiotropic genetic effects on LDL size, plasma triglyceride, and HDL cholesterol in families. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 19 (1999) 2456–2464.
9. Emerging Risk Factors Collaboration: Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *J. Am. Med. Ass.* 302, 18 (2009) 1993–2000.

10. Genest JJ, Martin-Munley SS, Mc-Namara JR et al.: Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 85 (1992) 2025–2033.

11. Gohlke H, Kübler W, Mathes P et al.: Empfehlungen zur umfassenden Risikoverringerung für Patienten mit koronarer Herzkrankung, Gefäßkrankungen und Diabetes. *Z. Kardiol.* 90 (2001) 148–149.

12. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360 (2002) 7–22.

13. Hopkins PN, Heiss G, Ellison RC et al.: Coronary artery disease risk in familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia: a case-control comparison from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Circulation* 108 (2003) 519–523.

14. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al.: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 352 (2005) 1425–1435.

15. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N. Engl. J. Med.* 339 (1998) 1349–1357.

16. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ et al.: Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *J. Am. Med. Ass.* 294, 19 (2005) 2437–2445.

17. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al.: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N. Engl. J. Med.* 335 (1996) 1001–1009.

18. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344 (1994) 1383–1390.

2
Prof. Dr.
H. W. Hahmann
Waldburg-Zeil
Kliniken
Schwabenland
Waldburg-
allee 3–5
88316 Isny-
Neutrauchburg
Tel.: 07562/
711300
Fax: 07562/
711395
E-Mail: harry.
hahmann@wz-
kliniken.de

Pathogenese und Ätiologie der familiären Dyslipoproteinämie

Zusammenfassung

Die Atherosklerose und ihre Folgen, Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) sowie ihre kardiale Manifestation in Form der koronaren Herzkrankheit (KHK), sind heute für nahezu 50 % der Todesfälle in den westlichen Industrienationen verantwortlich. Die Daten groß angelegter prospektiver sowie epidemiologischer Interventionsstudien konnten einen statistisch signifikanten Zusammenhang von Lipidstoffwechsel-Störungen als kardiovaskulären Risikofaktor aufzeigen. Während die atherogene Rolle von LDL (Low Density Lipoprotein) und die antiatherogenen Eigenschaften von HDL (High Density Lipoprotein) unumstritten sind, wurde die Bedeutung erhöhter Serumtriglyzeride für die Atherogenese kontrovers diskutiert und angezweifelt. Einen wesentlichen Faktor für diese kontroverse Diskussion stellt die Tatsache dar, dass völlig unterschiedliche Mechanismen zu erhöhten Triglyzeriden führen können, die ihrerseits ein völlig unterschiedliches Ausgangsrisiko mit sich bringen. Eine häufige Ursache für eine Triglyzeriderhöhung sind „Ernährungsfehler“, sei es in der Gestalt, dass keine zwölfstündige Nahrungskarenz vor der Blutentnahme eingehalten wurde, oder sei es, dass der Betreffende einen erhöhten Alkoholkonsum betreibt.

Zudem finden sich erhöhte Triglyzeride häufig bei Patienten mit schlecht eingestelltem Diabetes mellitus, bei der Einnahme bestimmter Medikamente (Steroide, orale Kontrazeptiva etc.) und aufgrund einer Reihe von genetischen Defekten, zum Beispiel der Lipoproteinlipase, von Apolipoprotein A 5 (ApoA-5) und Apolipoprotein E (ApoE) oder Defekten des VLDL-(Very Low Density Lipoprotein-)Rezeptors.

Neuere Daten aus Tiermodellen und der Nachweis triglyzeridreicher Lipoproteine in atherosklerotischen Läsionen deuten darauf hin, dass erhöhte Serumtriglyzeride durchaus einen Risikofaktor für KHK darstellen können. Eine besondere Form der Hyperlipoproteinämie, die mit einem hohen kardiovaskulären Risiko einhergeht und bei der es zu einer Anhäufung cholesterin- und triglyzeridreicher Remnant-Partikel kommt, ist die sogenannte Typ-III-Hyperlipoproteinämie nach Fredrickson oder familiäre Dyslipoproteinämie. Im Folgenden gehen wir auf den Triglyzeridstoffwechsel im Allgemeinen sowie auf die klinischen Aspekte und genetischen Faktoren bei der Pathogenese der Typ-III-Hyperlipoproteinämie näher ein.

Schlüsselwörter: Atherosklerose – Triglyzeridstoffwechsel – Typ-III-Hyperlipoproteinämie – Apolipoprotein E

Einleitung

Erhöhte Serumtriglyzeridspiegel kommen isoliert oder gemeinsam mit einer begleitenden Erhöhung des Serumcholesterins – als sogenannte kombinierte Hyperlipoproteinämie – vor. Die Indikation für die Behandlung sowie die Behandlungsmaßnahmen bei einer gesicherten Hypertriglyzeridämie hängen in erster Linie vom Auslösefaktor ab sowie vom vorhandenen klinischen Risiko. Während geringfügig erhöhte Nüchterntriglyzeridspiegel (<200 mg/dl) in der Regel nicht mit einem erhöhten Risiko für eine KHK einhergehen, können mäßig erhöhte Serumtriglyzeride (200 bis 500 mg/dl) bei einer kombinierten Hyperlipoproteinämie bereits ein Risikofaktor für eine sich schon früh manifestierende KHK sein. Massive isolierte Hypertriglyzeridämien (>1.000 mg/dl), wie man sie bei der Chylomikronämie findet, sind dagegen weniger mit einem erhöhten KHK-Risiko assoziiert, allerdings ist hier das Risiko für eine akute und chronische Pankreatitis mit abdominalen Beschwerden extrem erhöht.

In der Regel sind erhöhte Triglyzeride auch ein Marker für assoziierte Lipidstoffwechsel-Störungen, zum Beispiel niedrige HDL-Spiegel und das Vorhandensein von hoch atherogenen Small-dense-LDL-Partikeln (LDL-Partikel mit geringer Dichte), wie man sie beim metabolischen Syndrom findet. Wir se-

*M. Soufi
B. Kurt
J. R. Schäfer*

2

hen in einem niedrigen HDL-Spiegel eine Art Langzeitmarker bei Hypertriglyzeridämien, vergleichbar mit dem Wert des glykierten Hämoglobins beim Diabetiker. Nach Normalisierung der Triglyzeridspiegel steigt ein sekundär erniedrigter HDL-Spiegel wieder an.

Umgekehrt findet sich eine Hypertriglyzeridämie gelegentlich auch bei einer genetisch bedingten Störung des HDL-Stoffwechsels, zum Beispiel bei der familiären Hypoalphalipoproteinämie (vererbter Mangel an HDL). In anderen Fällen wie bei der familiär kombinierten Hyperlipoproteinämie konnte bisher kein definierter genetischer Defekt nachgewiesen werden. Eine besondere Form der kombinierten Hyperlipoproteinämie, bei der es durch die Akkumulation atherogener Lipoproteine zu frühzeitiger Atherosklerose kommen kann, ist die Typ-III-Hyperlipoproteinämie auf dem Boden eines ApoE-Defektes.

Triglyzeride und Atherosklerose

Während die atherogene Rolle von LDL und die antiatherogenen Eigenschaften von HDL unumstritten sind, wurde die Beteiligung der triglyzeridreichen Lipoproteine bei der Atherogenese angezweifelt [1,3]. Studien konnten zeigen, dass der positive Zusammenhang zwischen Triglyzeriden und kardiovaskulären Ereignissen an Bedeutung verlor, wenn bei Multivarianzanalysen Faktoren wie Übergewicht, HDL-Erniedrigung und Diabetes mellitus berücksichtigt wurden. Allerdings sind solche Analysen wegen der engen Verzahnung der genannten Faktoren nicht unproblematisch. Kaum ein Patient mit erhöhten Triglyzeriden hat hohe HDL-Spiegel. In anderen Studien wie der Kopenhagen Male Study konnte jedoch nach Berücksichtigung anderer Risikofaktoren im Rahmen einer Multivarianzanalyse eine signifikante Korrelation zwischen erhöhten Triglyzeridspiegeln und KHK-Risiko nachgewiesen werden [10]. Hier zeigt sich, dass

erhöhte Plasmakonzentrationen triglyzeridreicher Lipoproteine einen unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung einer Atherosklerose darstellen können.

Wir gehen heutzutage davon aus, dass die Atherogenität der triglyzeridreichen Lipoproteine durch die primäre Ursache (zum Beispiel Diabetes mellitus, Alkohol, Steroide, Gene) wesentlich mitbestimmt wird. Es ist davon auszugehen, dass Triglyzeride, die aufgrund einer vermehrten Neusynthese (wie bei Patienten mit Diabetes mellitus) erhöht sind, eine andere Atherogenität aufweisen als eine Triglyzeriderhöhung infolge eines gestörten Abbaus (wie bei Patienten mit Lipoproteinlipasedefekten). Somit sind die metabolischen und funktionellen Eigenschaften entscheidend, die wiederum die ausgeprägte Heterogenität des Krankheitsbildes Hypertriglyzeridämie erklären. Für das Schicksal der Lipoproteine in der Zirkulation ist nicht allein die Dichte des Partikels, sondern dessen Apolipoprotein-Zusammensetzung und Größe verantwortlich.

Unter normalen Bedingungen werden die triglyzeridreichen Lipoproteine hydrolysiert und von den Zellen aufgenommen. In den Zellen werden die in den Lipoproteinen transportierten Triglyzeride zur Energiegewinnung oder das Cholesterin zum Beispiel für die Hormonbeziehungsweise Membransynthese verwendet. Zu den triglyzeridreichen Lipoproteinen gehören die Chylomikronen, VLDL und deren jeweilige Remnants. Chylomikronen und VLDL-Remnants sind Abbauprodukte triglyzeridreicher Lipoproteine und enthalten als solche auch einen größeren Cholesterinanteil. Die Aufnahme der Lipoproteine erfolgt überwiegend über Zellrezeptoren, denen Apolipoproteine als Liganden dienen. Ist die Aufnahme der Lipoproteine aufgrund ihrer Apolipoprotein-Zusammensetzung oder durch einen Zellrezeptordefekt gestört, wird der Abbau der Lipoproteine verzögert. Dadurch verlängert sich deren Verweildauer im Plasma, wodurch sie atherogen wirken können. Während Chylomikronen aufgrund ihrer Größe kaum

in der Lage sind, die endotheliale Barriere der Intima zu überwinden, können die viel kleineren cholesterinreichen VLDL-Remnants mit zellulären Strukturen der Gefäßwand interagieren und zu einer Cholesterinablagerung im Subendothelialraum führen. Bei Patienten mit KHK konnte man die angiografisch festgestellte Progression der Erkrankung und klinische Ereignisse mit kleinen VLDL und IDL (Intermediate Density Lipoproteins) in Verbindung bringen, was auf die Atherogenität von Lipolyseprodukten triglyzeridreicher Lipoproteine hindeutet. Ebenso konnte gezeigt werden, dass postprandiale Lipoproteine zur Schaumzellentstehung beitragen und in arteriosklerotischen Plaques nachweisbar sind. Allein die Tatsache, dass Patienten mit gestörtem Remnant-Katabolismus bei einer familiären Dysbetalipoproteinämie (Typ-III-Hyperlipoproteinämie) frühzeitig Arteriosklerose entwickeln, spricht für die ausgesprochene Atherogenität dieser Lipoproteine. Eine zentrale Rolle im Katabolismus von Chylomikronen und VLDL-Remnants besitzt ApoE.

Triglyzeridstoffwechsel

Die Verstoffwechslung triglyzeridreicher Lipoproteine erfolgt auf einem exogenen und endogenen Stoffwechselweg (Abbildungen 1 und 2). Der Transport von mit der Nahrung aufgenommenen Triglyzeriden erfolgt durch Chylomikronen. Diese enthalten als Apolipoprotein-Bestandteile ApoA-1, ApoA-2, ApoA-4 und ApoB-48. Nach Zufuhr von Nahrungslipiden erfolgt die Bildung der Chylomikronen in den Darmmukoszellen. Von dort gelangen sie über den Ductus thoracicus in den großen Kreislauf. Beim Eintritt ins Blut geben sie die Apolipoproteine ApoA-4 und ApoA-1 ab und nehmen dafür die Apolipoproteine ApoC und ApoE auf. Nach Bindung an den VLDL-Rezeptor hydrolysiert die auf den Endothelzellen lokalisierte Lipoproteinlipase anschließend aus den Chylomik-

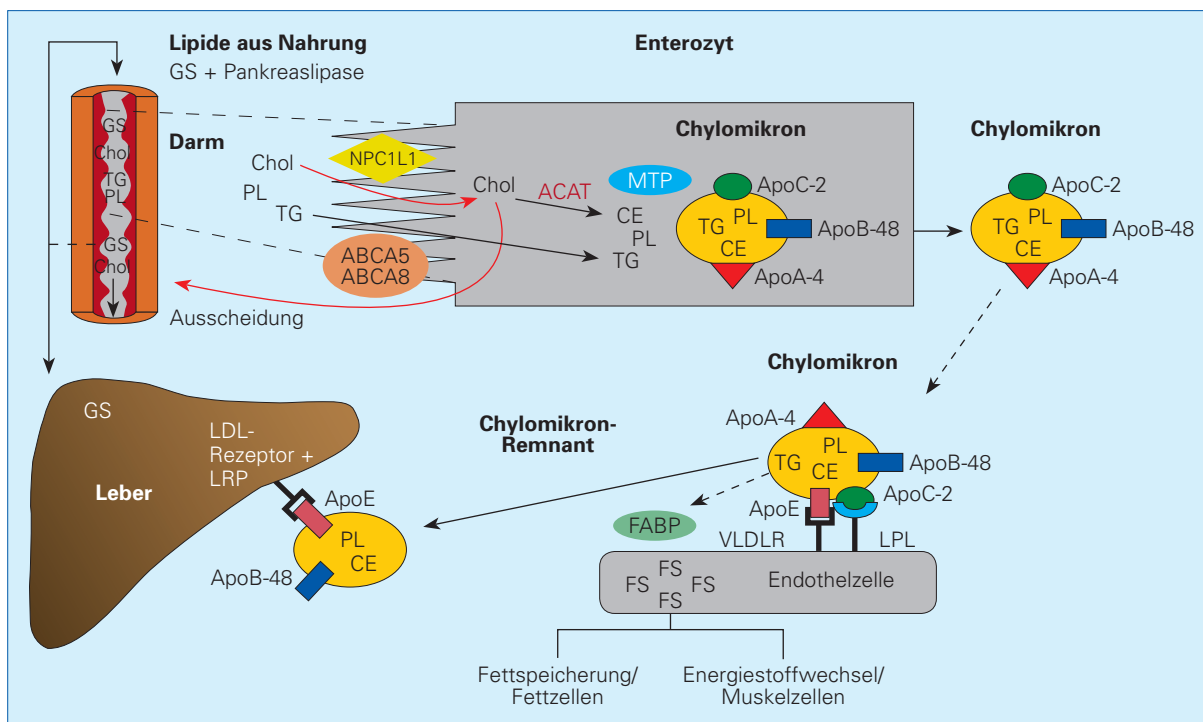


Abb. 1: Exogenes Lipidtransportsystem: Stoffwechselweg der Chylomikronen (ABCA: ATP bindender Kassettentransporter 5 beziehungsweise 8; Apo: Apolipoprotein; ACAT: Cholesterolacyltransferase; ATP: Adenosintriphosphat; CE: Cholesterinester; Chol:

Cholesterin; FABP: Fatty Acid Binding Protein; FS: freie Fettsäuren; GS: Gallensäuren; LPL: Lipoproteinlipase; MTP: mikrosomales Triglyceridtransferprotein; NPC1L1: Niemann-Pick C1-Like Protein 1; PL: Phospholipide; TG: Triglyzeride; VLDLR: VLDL-Rezeptor).

ronen die Triglyzeride. Die daraus generierten Fettsäuren werden vor allem vom Fettgewebe und von den Muskelzellen aufgenommen. Überschüssige Oberflächenbestandteile wie freies Cholesterin, Phospholipide, ApoA-1 und ApoC werden freigesetzt, wobei Lipoproteinkomplexe der HDL-Klasse entstehen. Die Chylomikronen-Remnants, die aus ApoB-48, ApoE und Cholesterinestern bestehen, werden anschließend von der Leber via ApoE-Bindung an den LDL-Rezeptor und das LDL-LRP (LDL Receptor Related Protein) durch Endozytose aufgenommen und abgebaut.

Endogen von der Leber synthetisierte Lipide oder von ihr aufgenommene Lipide werden in Form von VLDL, die ApoB-100, ApoE und ApoC enthalten, von der Leber an das Blutplasma abgegeben. Durch die hydrolytische Aktivität der Lipoproteinlipase entstehen kleinere, cholesterinreichere und triglyzeridärmere Partikel, die als VLDL-Remnants be-

ziehungsweise als IDL bezeichnet werden. Diese werden von der Leber aufgenommen oder, zum Teil unter Abspaltung von ApoE und ApoC, zu LDL umgewandelt. Die weitere Umwandlung zu LDL erfolgt durch die Aktivität der Lipoproteinlipase oder der hepatischen Lipase. ApoB-100 verbleibt während des gesamten Prozesses im Partikel. Die LDL liefern vor allem Cholesterin, aber auch fettlösliche Vitamine an die peripheren Zellen. Ein großer Teil der LDL wird aber von der Leber über LDL-Rezeptoren wieder aufgenommen und katabolisiert.

Struktur und Funktion von ApoE

ApoE besitzt eine Schlüsselrolle im Lipoproteinstoffwechsel und reguliert den Katabolismus von Chylomikronen- und VLDL-Remnants. Die ApoE-Untersuchung ist in der klinischen Diagnostik ein wichtiges Mittel zur Beurteilung von Prädispositionen und zur Einschätzung von Hyperlipidämien.

ApoE ist ein 299 Aminosäuren großes Glykoprotein, das reich an Argininresten ist. Hauptsynthesorte sind Leber, Niere und Milz. Das ApoE-Gen umfasst 3,7 kb, besteht aus vier Exonen und ist zytogenetisch auf Chromosom 19 lokalisiert. Röntgenstrukturdaten von ApoE ergaben, dass seine aminoterminalen Region aus vier Alpha-Helices besteht und Helix 4 die Bindungsstelle für den LDL-Rezeptor beinhaltet (Aminosäuren 136 bis 150), die eine große Homologie zur entsprechenden Bindungsstelle von ApoB aufweist [2]. ApoE ist Bestandteil von Chylomikronen, VLDL, IDL und HDL. Es vermittelt die Lipoproteinaufnahme in die Leber, stimuliert die VLDL-Produktion, moduliert die Hydrolyse der VLDL- und Chylomikronen-Triglyzeride und reguliert durch Bindung an den LDL-Rezeptor und LRP den Katabolismus der VLDL- und Chylomikronen-Remnants. Zudem wirkt ApoE bei der Regeneration des peripheren Nervengewebes und

bei der Immunregulation mit [12]. In der Bevölkerung existiert ein Polymorphismus des ApoE, der durch drei unterschiedliche ApoE-Allele (e2, e3, e4) hervorgerufen wird [22]. Diese codieren für sechs unterschiedliche ApoE-Phänotypen, drei homozygote (E-2/2, E-3/3, E-4/4) und drei heterozygote (E-2/3, E-2/4, E-3/4). Die Normalform wird durch das ApoE-e3-Allel codiert und kommt mit 77,3 % am häufigsten in der Bevöl-

kerung vor. Die Allele e2 (7,7 %) und e4 (15 %) unterscheiden sich vom Wildtyp-e3-Allel durch den Austausch von Aminosäuren an zwei Positionen, die aus Punktmutationen im ApoE-Gen resultieren [16,23]. Bei ApoE-4 findet sich in Position 112 Arginin anstelle von Cystein und bei ApoE-2 in Position 158 Cystein statt Arginin (Abbildung 3). Der ApoE-Polymorphismus beeinflusst sowohl den endogenen, als auch den exo-

genen Cholesterintransport. Bei ApoE-2-Trägern finden sich niedrigere Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel, die sich durch eine verringerte Konversion VLDL beziehungsweise IDL zu LDL und zum anderen durch eine gesteigerte LDL-Rezeptorsynthese in der Leber erklären lassen. Durch die vermehrte Expression von LDL-Rezeptoren können zwar die cholesterinreichen LDL-Partikel aufgenommen werden, nicht aber die triglyzerid- und cholesterinreichen ApoE-2-haltigen Chylomikronen- und VLDL-Remnants, die in der Folge vermehrt im Plasma verbleiben.

Ein umgekehrter Prozess trifft auf das ApoE-4 zu. Hier werden Chylomikronen- und VLDL-Remnants vermehrt aufgenommen, wodurch es zu einer gesteigerten Konversion von VLDL zu LDL kommt. Durch den Überschuss von Cholesterin in der Leber wird die Anzahl der hepatischen LDL-Rezeptoren vermindert und die LDL-Konzentration im Blutplasma steigt an. ApoE ist also maßgeblich an der Eliminierung von Lipoproteinen aus dem Blutplasma beteiligt. In der klinischen Diagnostik wird der ApoE-Polymorphismus durch isoelektrische Fokussierung von Plasma [6] oder auf genetischer Ebene nachgewiesen [8].

Entstehung und Klinik der Typ-III-Hyperlipoproteinämie

Die Typ-III-Hyperlipoproteinämie ist eine primäre Lipidstoffwechsel-Störung, die mit einer Häufigkeit von ein bis fünf Fällen auf 10.000 Personen auftritt und autosomal-rezessiv vererbt wird. Die klinische Manifestation der Krankheit beginnt meist im Alter von über 30 Jahren. Männer sind in der Regel zwei- bis dreimal häufiger betroffen als Frauen, und die Krankheit manifestiert sich bei ihnen früher.

Wegweisend in der Labordiagnostik ist die präparative Ultrazentrifugation, bei der sich ei-

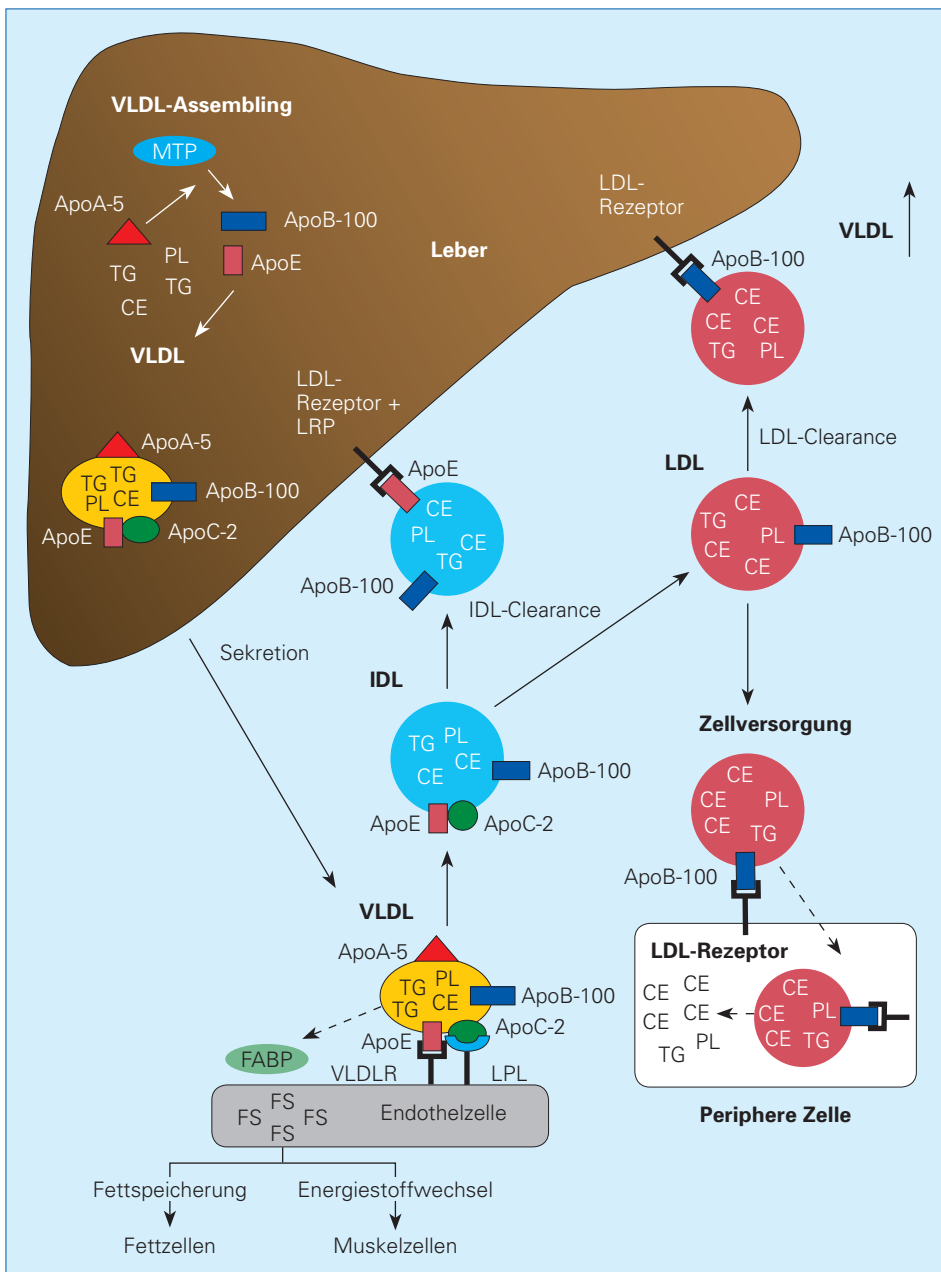


Abb. 2: Endogener Lipidstoffwechsel zur Versorgung der peripheren Zellen mit Triglyzeriden und Cholesterin: VLDL-LDL-Stoffwechselweg.

ne erhöhte Konzentration von VLDL und IDL bei verringerter LDL-Konzentration zeigt. Des Weiteren finden sich erhöhte Serumtriglyzeride. Charakteristisch ist das Auftreten von Beta-VLDL, die in der Lipidelektrophorese nicht nur in die normale Präbetaposition, sondern auch in die Betaposition migrieren (Broad Beta Band), weswegen die Typ-III-Hyperlipoproteinämie auch als Dysbetalipoproteinämie bezeichnet wird. Die Beta-VLDL setzen sich aus Lipoproteinen der intestinalen Chylomikronen- und hepatischen VLDL-Remnants zusammen (ApoB-48 und ApoB-100). Der zugrunde liegende genetische Defekt ist in mehr als 90 % Homozygotie für das ApoE-2-Allel. Durch die schlechtere Bindung von ApoE-2 an den LDL-Rezeptor und das LRP kommt es zur Akkumulation von atherogenen Chylomikronen- und VLDL-Remnants.

Für eine klinisch manifeste Typ-III-Hyperlipoproteinämie ist die ApoE-2-Homozygotie zwar praktisch immer eine notwendige, jedoch keine hinreichende Bedin-

gung. Erst wenn ein zusätzlicher auslösender Faktor wie ein genetischer Defekt für eine Lipidstoffwechsel-Störung, hormonelle Dysfunktionen, Hypothyreose oder ein Diabetes mellitus hinzukommt, entsteht das Vollbild der Typ-III-Hyperlipoproteinämie.

Dagegen kann in sehr seltenen Fällen eine genetische Variante des ApoE eine Typ-III-Hyperlipidämie auslösen. Es reicht dann bereits das heterozygote Vorliegen dieser Variante für die vollständige Ausbildung des Krankheitsbildes aus. Vor Kurzem konnten wir eine neuartige Mutation des ApoE identifizieren (ApoE Marburg), die bei den heterozygoten Merkmals-trägern obligat zu einer schweren Hypertriglyzeridämie führt [21].

Die Typ-III-Hyperlipoproteinämie ist somit eine multifaktorielle Erkrankung, bei der auf der Basis einer ApoE-2-Homozygotie zusätzliche auslösende Faktoren zur pathologischen Ausbildung benötigt werden. Das klinische Erscheinungsbild zeigt eine Hyperpigmentierung der Handlinien, Palmarxanthome, unter Umständen auch tuberös-eruptive Xantho-

me und eine sich schon in jungen Jahren manifestierende generalisierete Atherosklerose mit KHK und PAVK.

Krankheitsauslösende Kofaktoren

Wie bereits erwähnt, ist die autosomal-rezessiv vererbte Typ-III-Hyperlipoproteinämie eine multifaktorielle Erkrankung, die auf Basis des genetischen Defektes einer ApoE-2-Homozygotie zusätzliche auslösende Faktoren zur pathologischen Ausbildung benötigt. Da nahezu 90 % aller homozygoten ApoE-2-Träger normolipämisch sind, wurde lange nach einem relevanten Kofaktor gesucht, der in Kombination mit dem ApoE-2-Allel erst zur Ausprägung einer Hypertriglyzeridämie bei Typ-III-Hyperlipoproteinämie führt [11]. Ein solcher relevanter Faktor scheint ApoA-5 zu sein, welches kürzlich entdeckt wurde und ausschließlich in der Leber exprimiert wird [14]. In Tiermodellen und genetischen Studien mit unterschiedlichen Populationen konnte gezeigt werden, dass ApoA-5 die Triglyzeridkonzentrationen im Plasma moduliert [15]. Der exakte

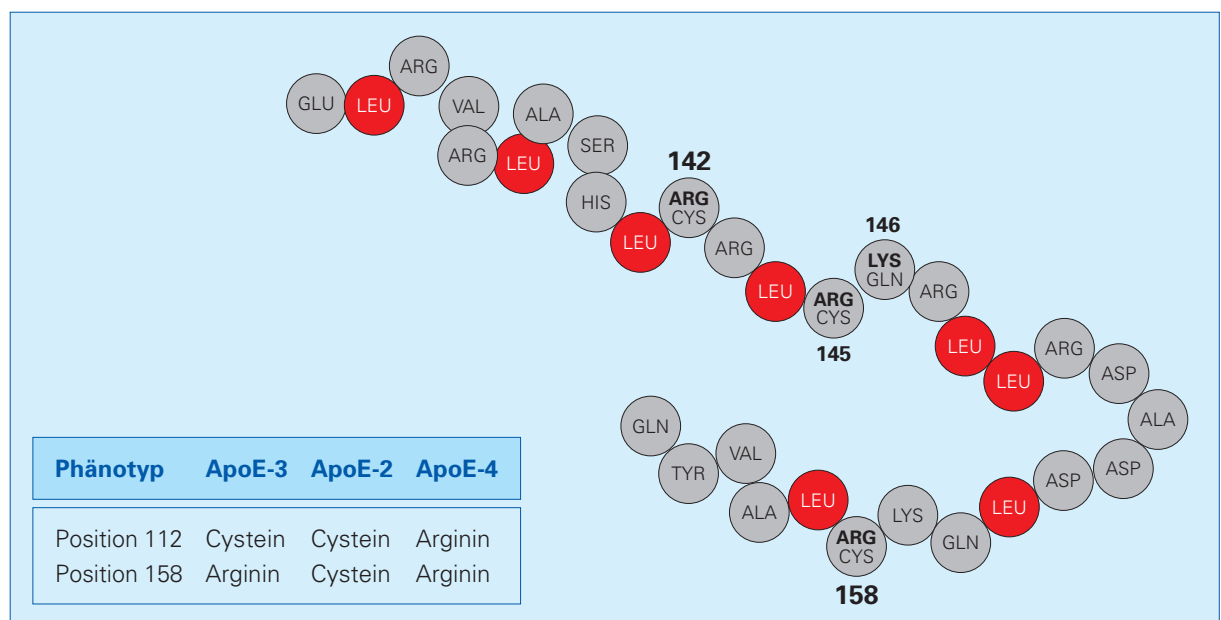


Abb. 3: LDL-Rezeptorbindungsregion von ApoE. Die Tabelle zeigt den ApoE-Polymorphismus, der durch Austausch der Aminosäuren an den Positionen 112 und 158 hervorgerufen wird. Der Wildtyp (ApoE-3) weist an Position 112 die Aminosäure Cystein auf und an Position 158 die Aminosäure Arginin. Die Isoform ApoE-2 weist an beiden Positionen die Aminosäure

Cystein auf, während bei ApoE-4 beide Positionen durch die Aminosäure Arginin besetzt sind. Natürlich vorkommende, aber seltene Mutationen der positiv geladenen Aminosäuren (Position 145/146) in diesem Bereich bewirken eine verminderte Bindung von ApoE an den LDL-Rezeptor und führen ebenfalls zur Typ-III-Hyperlipoproteinämie.

Mechanismus der durch ApoA-5 vermittelten Triglyzeridsenkung und die möglichen Interaktionen mit ApoE und Lipoproteinlipase bei der Hydrolyse triglyzeridreicher Lipoproteine sind bisher jedoch noch nicht sicher geklärt.

Aktuelle Daten zeigen, dass ApoA-5 einerseits die Produktion triglyzeridreicher Lipoproteine wie VLDL reduziert, andererseits die Lipoproteinlipase-Aktivität stimuliert [17]. In einer Studie mit hypertriglyzeridämischen Patienten aus dem Kollektiv der Marburger Präventions-Allianz konnte unsere Arbeitsgruppe belegen, dass ApoA-5 einen wesentlichen Kofaktor für die Typ-III-Hyperlipoproteinämie bei ApoE-2/2 darstellt. Von sieben hypertriglyzeridämischen ApoE-2/2-Trägern zeigten sechs Patienten zusätzlich eine heterozygote ApoA-5-S19W-Mutation [20]. Dieser Befund ist insofern von Bedeutung, da ApoE-2/2 in der Normalbevölkerung mit einer Häufigkeit von 0,6 % vorkommt und nur 10 % dieser ApoE-2/2-Träger eine Hypertriglyzeridämie entwickeln. Interessanterweise liegt die Frequenz von ApoA-5-S19W in der Normalbevölkerung bei 10,9 %, was der Häufigkeit der durch ApoE-2/2 induzierten Hypertriglyzeridämie entspricht. Wir folgern aus diesen Daten, dass ApoA-5 ein wichtiger Kofaktor für die Ausprägung einer Hypertriglyzeridämie bei ApoE-2/2-Trägern ist. Diese Befunde wurden in einer weiteren Studie von Kollegen in Hamburg bestätigt [4]. In anderen Studien fanden sich dagegen einzelne Patienten, die sehr wohl die Kombination von ApoE-2/2 und ApoA-5-S19W aufweisen, ohne jedoch an einer Hypertriglyzeridämie zu erkranken, sodass unser Konzept hierdurch infrage gestellt wird. Zur endgültigen Klärung sind weitere Studien erforderlich [7, 18]. Unabhängig davon ist es sinnvoll, im Rahmen der erweiterten Lipiddiagnostik bei Abklärung einer Hypertriglyzeridämie und/oder Typ-III-Hyperlipoproteinämie neben ApoE auch auf Defekte des ApoA-5 zu achten.

Nicht medikamentöse Therapie

Wie bei allen Lipidstoffwechsel-Störungen, so ist auch bei der Typ-III-Hyperlipoproteinämie eine ausführliche Diätberatung und eine Optimierung modifizierbarer Lebensstilfaktoren erforderlich. Häufig wird jedoch eine Kombination aus Diät, Lebensstiloptimierung und medikamentöser Therapie erforderlich sein. Bei Patienten mit Übergewicht, gestörtem Glukosestoffwechsel und übermäßigem Alkoholgenuß liegt der Schwerpunkt in lebensstiländernden Maßnahmen mit Gewichtsabnahme, Diät und Alkoholkarenz. Die diätetischen Maßnahmen entsprechen weitgehend den Empfehlungen bei Patienten mit Diabetes mellitus. Eine Gewichtsreduktion sowie die Steigerung der sportlichen Aktivität bewirkt eine deutliche Senkung der Serumlipide bei Typ-III-Hyperlipoproteinämie, führt zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität und kann unter Umständen zu einer völligen Normalisierung des Stoffwechsels führen. Eine Fülle von Daten zeigt, dass körperliche Aktivität das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse reduziert [24]. Die zugrunde liegenden Mechanismen werden derzeit diskutiert. Es wird vermutet, dass körperliche Aktivität die Aktivität der Lipoproteinlipase im Fettgewebe und Muskel ansteigen lässt. Dadurch wird die Clearance der Chylomikronen und VLDL sowie deren Remnants beschleunigt, was zu einer Senkung der freien Fettsäuren sowie zu einem Anstieg des HDL-Cholesterins und zur Normalisierung des LDL-Subtypenmusters führt. Die Senkung der freien Fettsäuren scheint uns dabei ein wesentlicher Schutzfaktor zu sein. Wir konnten nachweisen, dass es durch freie Fettsäuren zur kompletten Apoptose endothelialer Zellen kommen kann [9] – ein Mechanismus, den wir im Rahmen der „Marburger Hypothese der Atherogenese“ als einen wesentlichen Risikofaktor

für die Entstehung der KHK betrachten [19].

Als entscheidende diätetische Maßnahme zur Senkung der LDL-Cholesterinkonzentration im Plasma ist eine Reduzierung der Aufnahme gesättigter Fette, im Wesentlichen der Transfettsäuren, anzustreben. Der beste Effekt auf das Lipidprofil wird erzielt, wenn gesättigte Fettsäuren durch einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren ersetzt werden. Grundsätzlich führt ein isokalorischer Ersatz gesättigter Fettsäuren durch ungesättigte Fettsäuren zu einer LDL-Senkung, ohne dabei die HDL-Konzentration zu senken. Da Alkohol die Triglyzeridsynthese in der Leber stimuliert und außerdem durch Inhibition der Lipoproteinlipase den plasmatischen Abbau von Chylomikronen und VLDL verzögert, ist die Zufuhr von Alkohol auf ein Minimum zu beschränken. Häufig reicht allein eine mehrwöchige Alkoholkarenz aus, um die Triglyzeriderhöhung deutlich zu verbessern.

Medikamentöse Therapie

Eine zusätzliche medikamentöse Therapie der Typ-III-Hyperlipoproteinämie ist erforderlich, wenn die Patienten trotz Lebensstil- und Ernährungsumstellung die angestrebten Lipoproteinparameter nicht erreichen. Als lipidsenkende Medikamente können Fibrate, Nikotinsäure und Statine eingesetzt werden. Welche Therapie indiziert ist, hängt von der Schwere, der Klinik und dem Alter der betroffenen Patienten ab.

Fibrate

Fibrate stimulieren den nukleären PPAR-(Peroxisome Proliferator-activated Receptor)- α . Diese Aktivierung führt zu einer Reihe von Veränderungen im Lipidstoffwechsel. In der Leber senken Fibrate die Freisetzung von freien Fettsäuren und vermindern die Triglyzeridsynthese, wodurch die Produktion von VLDL inhibiert

wird. Durch die Triglyzeridsenkung wird gleichzeitig eine Erhöhung der HDL-Cholesterinspiegel im Plasma erreicht. Zur Therapie der Typ-III-Hyperlipoproteinämie steht eine Reihe unterschiedlicher Fibrate zur Verfügung, die häufig zu einer Normalisierung der Lipidwerte führen kann. Aufgrund der bescheidenen Datenlage, die derzeit aus großen Interventionsstudien für die Fibrate vorliegen, ist der Einsatz von Fibraten in den letzten Jahren deutlich zurückgegangen und spielt gegenüber dem Einsatz von Statinen kaum noch eine Rolle.

Nikotinsäure

Als Alternative zu den Fibraten bieten sich Nikotinsäurepräparate an. Nikotinsäure hemmt die Lipolyse im Fettgewebe und vermindert dadurch den Zustrom freier Fettsäuren zur Leber. Dieses führt zu einer verringerten VLDL-Produktion. Daneben greift Nikotinsäure in den HDL-Stoffwechsel ein und erhöht den HDL-Cholesterinwert um bis zu 20 %. Unter der Therapie mit Nikotinsäure reduzieren sich VLDL- und Triglyzeridkonzentration um bis zu 40 %. Das LDL-Cholesterin wird um 20 % gesenkt. Zu Beginn der Therapie mit Nikotinsäure kommt es bei vielen Patienten zur Ausbildung einer Flush-Symptomatik; diese Nebenwirkung ist der Hauptgrund, warum die Nikotinsäure bei der Therapie der Typ-III-Hyperlipoproteinämie bisher nur begrenzt eingesetzt wurde. Durch die Kombination von Nikotinsäure und Laropiprant kann die Nebenwirkung „Flush“ aber deutlich verringert werden, sodass jetzt erstmals eine verträgliche Nikotinsäureeinnahme in einer therapeutisch zielführenden Dosierung von 2.000 mg erfolgen kann.

Statine

Neben den bereits genannten Präparaten werden Statine zur Therapie der Typ-III-Hyperlipoproteinämie eingesetzt. Vertreter wie Rosuvastatin, Atorvastatin, Simvastatin, Lovastatin, Fluvastatin

und Pravastatin hemmen in der Leber die Konversion von Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA) zu Mevalonsäure, den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Cholesterinbiosynthese, der durch das Enzym HMG-CoA-Reduktase katalysiert wird. Als Folge dieser Inhibition kommt es zu einer gesteigerten LDL-Rezeptorsynthese, die zu einer vermehrten Aufnahme von LDL-Partikeln und VLDL-Remnants in die Leber führt. Unter der Therapie mit Statinen lassen sich die Plasma-LDL-Spiegel um bis zu 60 % und die Triglyzeridspiegel um 32 bis 56 % senken. Statine stellen somit eine sehr wirksame Therapieoption für die Typ-III-Hyperlipoproteinämie dar, da sie besonders effektiv das Cholesterin der Remnants senken (für Atorvastatin bis zu 70 %).

Bei besonders schwer zu therapeutierenden Fällen von Typ-III-Hyperlipoproteinämie können Statine mit Nikotinsäure oder Fibraten kombiniert eingesetzt werden. Allerdings sollte die Kombination mit dem Fibrat Gemfibrozil vermieden werden, da hier das Risiko für eine Myopathie und Rhabdomyolyse sehr hoch ist. Falls klinisch erforderlich, kann eine Kombinationsbehandlung von Fibraten mit den Statinen Fluvastatin und Pravastatin erwogen werden. Dabei sollten die Leberwerte und Kreatinkinase jedoch regelmäßig kontrolliert und auf die Nebenwirkung Myalgie und Rhabdomyolyse mit Dunkelverfärbung des Urins hingewiesen werden. Generell sollte die Statin/Fibrat-Kombination eine Ausnahmeoption bleiben und nur unter kritischer Indikationsstellung erfolgen.

Studien zur Kombinationstherapie mit Statinen und Nikotinsäure bei Patienten mit schweren gemischten Hyperlipoproteinämien ermittelten im Schnitt LDL-Senkungen von 25 bis 44 % und eine Reduktion der Triglyzeridkonzentrationen um 30 bis 36 %, während die HDL-Cholesterinkonzentration um durchschnittlich 36 % zunahm. Wie bei der Statin/Fibrat-Kombination sind auch bei

der Statin/Nikotinsäure-Kombination Vorsichtsmaßnahmen zu treffen (regelmäßige Kontrolle von Leberwerten und Kreatinkinase).

Omega-3-Fischölpräparate

Die Omega-3-Fettsäuren gehören zur Familie der Linolensäuren. Es handelt sich um essenzielle, langkettige, mehrfach ungesättigte Fettsäuren, deren wichtigsten biologischen Vertreter die Gamma-linolensäure, Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) sind.

Die kardioprotektive Wirkung der Omega-3-Fettsäuren wurde schon früh in epidemiologischen Studien an der Inuitbevölkerung Grönlands nachgewiesen. Sie zeigten, dass die Eskimos trotz ihrer traditionellen, cholesterin- und fettreichen Ernährung mit Wal-, Robben- und Fischfleisch niedrige Serumcholesterin- und Triglyzeridspiegel sowie eine sehr geringe Inzidenz für Atherosklerose aufwiesen.

Aus diesen Erkenntnissen leiteten sich im Wesentlichen die Ernährungsstrategien zur Verhinderung kardiovaskulärer Krankheiten bei Patienten mit Hyperlipidämien ab, die eine reduzierte Zufuhr gesättigter Fette bei gleichzeitig erhöhter Zufuhr von DHA und EPA aus Fisch oder Fischölen über die Nahrung empfehlen. Auf diese Weise können bei diesen Patienten Gesamtcholesterin- und LDL-Plasmaspiegel reduziert werden. Die Senkung der Triglyzeride durch Omega-3-Fettsäuren ist sowohl bei normal als auch hyperlipidämischen Personen bekannt und geht mit einem erfreulichen Anstieg der HDL-Spiegel einher.

Allerdings muss für eine effektive Triglyzeridsenkung eine relativ hohe Zufuhr an Omega-3-Fettsäuren erfolgen, die in vielen „Billigpräparaten“ nicht erreicht wird. Auch die Zusammensetzung und der Oxidationsgrad der unterschiedlichen Fettsäureanteile kann nach Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. H. Rupp, Marburg, erheblich variieren. Daher ist die Auswahl der Präparate

von grundlegender Bedeutung. So konnte in einer Reihe kleinerer Studien gezeigt werden, dass bei einer Zufuhr von 3,4 g EPA/DHA eine Triglyzeridsenkung von 30 bis 45 % zu erzielen war.

Omega-3-Fettsäuren senken auch bei Patienten mit Typ-III-Hyperlipoproteinämie die Triglyzeridspiegel eindrucksvoll. Der physiologische Effekt der Omega-3-Fettsäuren auf die Plasma-LDL- und Plasma-HDL-Spiegel ist bislang noch nicht vollständig aufgeklärt, die triglyzeridsenkende Wirkung scheint allerdings auf verschiedenen Ebenen zu liegen. Es wird vermutet, dass Omega-3-Fettsäuren die Lipolyse von freien Fettsäuren aus peripherem Gewebe reduzieren, wodurch die Konzentration freier Fettsäuren im Plasma sinkt und in der Leber weniger Triglyzeride und VLDL gebildet werden. Ebenso gibt es Hinweise darauf, dass Enzyme der

hepatischen Triglyzeridsynthese inhibiert werden.

Zum Einsatz von Omega-3-Fettsäuren existieren zudem einige klinische Endpunktstudien. So zeigte die in Italien an mehr als 11.000 Herzinfarktpatienten durchgeführte GISSI-(Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico-) Präventionsstudie einen Rückgang des plötzlichen Herztodes, der kardiovaskulären Mortalität sowie der Gesamtmortalität [5]. Interessanterweise traten die Effekte bereits nach drei bis vier Monaten unter der relativ niedrigen (und für eine Triglyzeridsenkung viel zu niedrigen) Dosis von 1.000 mg Omega-3-Säurenethylester auf [13]. Inwieweit diese überaus günstigen Effekte auch bei den Patienten greifen, die nach heutigem Standard mit einer optimalen Begleitmedikation nach suffizienter kardiovaskulärer Revaskularisa-

tion versorgt werden, ist derzeit offen. Dessen unbenommen, wird die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren von zahlreichen Leitlinien nach Herzinfarkt (1 g) sowie zur Triglyzeridsenkung (in deutlich höheren Dosierungen) in Erwägung gezogen. Insofern stellt diese Stoffklasse insgesamt einen interessanten und häufig unterschätzten Therapieansatz dar.

Ausblick

Die Hypertriglyzeridämie ist ein wichtiger Risikoindikator, unklar ist jedoch, ob sie einen eigenständigen Risikofaktor für die KHK darstellt. Häufig ist die Hypertriglyzeridämie wegen der wechselseitigen Interaktionen im Lipidstoffwechsel mit erniedrigten HDL-Spiegeln und/oder einem schlecht eingestellten Diabetes mellitus vergesellschaftet, die dann

den kausalen Risikofaktor für die KHK darstellen, zum Beispiel beim metabolischen Syndrom. Eine spezielle Form der kombinierten Hyperlipidämie mit Triglyzerid- und Cholesterinerhöhung ist die Typ-III-Hyperlipoproteinämie nach Fredrickson oder familiäre Dysbetalipoproteinämie. Sie führt zu einer Störung des Metabolismus von Chylomikronen- und VLDL-Remnants und wird autosomal-rezessiv auf der genetischen Basis einer ApoE-2-Homozygotie vererbt. Betroffene Patienten haben ein sehr hohes Risiko, eine PAVK, KHK oder einen Schlaganfall zu erleiden. Liegt eine Typ-III-Hyperlipoproteinämie vor, ist es wichtig, frühzeitig mögliche Folgeerkrankungen abzuklären. Daher empfiehlt es sich, die Betroffenen eingehend kardiologisch beziehungsweise angiologisch zu untersuchen. Die Typ-III-Hyperlipoproteinämie lässt sich in aller Regel sehr gut durch diätetische Maßnahmen behandeln. Es ist empfehlenswert, die Ernährung von gesättigten tierischen auf ungesättigte pflanzliche Fette umzustellen. Durch regelmäßige Bewegung kann der Cholesterinspiegel zusätzlich gesenkt werden. Mittel der ersten Wahl bei notwendiger medikamentöser Therapie sind Omega-3-Fischölpräparate, Nikotinsäure, Statine und Fibrate.

Summary Pathogenesis and Etiology of Type III Hyperlipoproteinaemia

Atherosclerosis and its resultant diseases like stroke, peripheral arterial disease (PAVK) and its cardiac manifestation in coronary heart disease (KHK), is responsible for 50 % of all deaths in western industrialized nations. Data from large prospective and epidemiologic interventional studies consistently showed that hyperlipidaemia is a cardiovascular risk factor. As the atherogenic role of low density lipoprotein (LDL) and the antiatherogenic properties of high density lipoprotein (HDL) are undisputed,

the impact of plasma triglycerides on atherogenesis is under discussion for a long time. One reason for this long-lasting discussion is clearly the fact, that hypertriglyceridaemia can be caused by a variety of different reasons, such as blood drawing in non-fasting state, an increase consumption of alcohol, poorly controlled diabetes mellitus or different drugs, such as steroid hormones or hormonal contraceptives.

However, data from animal models and detection of triglyceride rich lipoproteins in atherosclerotic indicate that increased serum triglycerides are risk factors for KHK. A specialized type of hyperlipidaemia that is strongly associated with a high risk for atherosclerosis, due to the impaired clearance of cholesterol and triglyceride rich remnant particles, is type III hyperlipoproteinaemia by Fredrickson, also termed familial dyslipoproteinaemia. In this paper we describe triglyceride metabolism and the clinical aspects and genetic factors underlying the pathogenesis of type III hyperlipoproteinaemia.

Keywords: Atherosclerosis – Triglyceride metabolism – Type III hyperlipoproteinaemia – Apolipoprotein E

Diese Arbeit ist Herrn Prof. Dr. H. Kaffarnik gewidmet, einem Pionier der Erforschung des Triglyzeridstoffwechsels und der familiären Dyslipidämien.

Literatur

1. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A et al.: High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 124 (1996) 11–20.
2. Boren J, Lee I, Zhu W et al.: Identification of the low density lipoprotein receptor-binding site in apolipoprotein B100 and the modulation of its binding activity by the carboxyl terminus in familial defective apo-B100. *J. Clin. Invest.* 101 (1998) 1084–1093.
3. Davey Smith G, Neaton JD, Wentworth D et al.: Mortality differences between black and white men in the USA: contribution of income and other risk factors among men screened for the MRFIT. MRFIT Research Group. *Multiple Risk Factor Intervention Trial.* *Lancet* 351 (1998) 934–939.
4. Evans D, Seedorf U, Beil FU: Polymorphisms in the apolipoprotein A5 (APOA5) gene and type III hyperlipidemia. *Clin. Genet.* 68 (2005) 369–372.
5. GISSI Prevenzione Investigators: Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results

of the GISSI prevenzione trial. *Lancet* 354 (1999) 447–455.

6. Hackler R, Schaefer JR, Motzny S et al.: Rapid determination of apolipoprotein E phenotypes from whole plasma by automated isoelectric focusing using PhastSystem and immunofixation. *J. Lipid Res.* 35 (1994) 153–158.
7. Henneman P, van der Sman-de Beer, Moghaddam PH et al.: The expression of type III hyperlipoproteinaemia: involvement of lipolysis genes. *Eur. J. Hum. Genet.* 17 (2009) 620–628.
8. Hixson JE, Vernier DT: Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *J. Lipid Res.* 31 (1990) 545–548.
9. Hufnagel B, Dworak M, Soufi M et al.: Unsaturated fatty acids isolated from human lipoproteins activate protein phosphatase type 2Cbeta and induce apoptosis in endothelial cells. *Atherosclerosis* 180 (2005) 245–254.
10. Jeppesen J: Triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol, and risk of ischemic heart disease: a view from the Copenhagen Male Study. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 1 (2003) 33–53.
11. Mabley RW, Huang Y, Rall SC et al.: Pathogenesis of type III hyperlipoproteinaemia (dysbetalipoproteinaemia). Questions, quandaries, and paradoxes. *J. Lipid Res.* 40 (1999) 1933–1949.
12. Mabley RW, Rall SC: Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 1 (2000) 507–537.
13. Marchioli R, Marfisi RM, Borrelli G et al.: Efficacy of n-3 polyunsaturated fatty acids according to clinical characteristics of patients with recent myocardial infarction: insights from the GISSI-Prevenzione trial. *J. Cardiovasc. Med.* 8, 1 (2007) 34–37.
14. Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA et al.: An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science* 294 (2001) 169–173.
15. Pennacchio LA, Rubin EM: Apolipoprotein A5, a newly identified gene that affects plasma triglyceride levels in humans and mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23 (2003) 529–534.
16. Rall SCJ, Mabley RW: The role of apolipoprotein E genetic variants in lipoprotein disorders. *J. Intern. Med.* 231 (1992) 653–659.
17. Schaap FG, Rensen PC, Vosbol PJ et al.: ApoAV reduces plasma triglycerides by inhibiting very low density lipoprotein-triglyceride (VLDL-TG) production and stimulating lipoprotein lipase-mediated VLDL-TG hydrolysis. *J. Biol. Chem.* 279 (2004) 27941–27947.
18. Schaefer JR: Unraveling hyperlipidemia type III (dysbetalipoproteinaemia), slowly. *Eur. J. Hum. Genet.* 17 (2009) 541–542.
19. Schaefer JR, Klumpp S, Maisch B et al.: Why does atherosclerosis occur where it occurs? *Atherosclerosis* 180 (2005) 417–418.
20. Schaefer JR, Sattler AM, Hackler B et al.: Hyperlipidemia in patients with apolipoprotein E 2/2 phenotype: apolipoprotein A5 S19W mutation as a cofactor. *Clin. Chem.* 50 (2004) 2214.
21. Soufi M, Hackler R, Sattler AM et al.: Nachweis einer neuen Variante des Apolipoprotein E (Leu141Met) bei einem Patienten mit therapierefraktärer Hyperlipidämie (Abstract). *Med. Klin.* 96 (2001) 196.
22. Utermann G, Hees M, Steinmetz A: Polymorphism of apolipoprotein E and occurrence of dysbetalipoproteinaemia in man. *Nature* 269 (1977) 604–607.
23. Utermann G, Steinmetz A, Weber W: Genetic control of human apolipoprotein E polymorphism: comparison of one- and two-dimensional techniques of isoprotein analysis. *Hum. Genet.* 60 (1982) 344–351.
24. Williams PT: Reductions in incident coronary heart disease risk above guideline physical activity levels in men. *Atherosclerosis* (2009) in Druck.

**Für die
Verfasser:
Prof. Dr. med.
J. R. Schaefer
Zentrum für
Innere Medizin,
Kardiologie
Philipps-
Universität
Marburg,
Baldinger-
straße 1
35033 Marburg
Tel.: 06421/
5866462
Fax: 06421/
5867019
E-Mail: juergen.
schaefer@staff.
uni-marburg.de**

Rolle der Triglyzeride beim metabolischen Syndrom

M. Hanefeld
A. Heidenreich
F. Schaper

Zusammenfassung

Die Hypertriglyzeridämie als Bestandteil des metabolischen Syndroms korreliert eng mit viszeraler Adipositas und Typ-II-Diabetes als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Ein hoch atherogenes Lipoproteinprofil beinhaltet typischerweise die Kombination aus Hypertriglyzeridämie, erniedrigtem HDL-(High Density Lipoprotein-)Cholesterin, erhöhtem Small-dense-LDL(-Low Density Lipoprotein) und erhöhtem Apolipoprotein B (ApoB). Dabei sollte die Behandlung erhöhter Triglyzeride immer individuell unter Berücksichtigung der jeweiligen atherogenen Risikokonstellation erfolgen. Allgemeines Behandlungsziel ist die Senkung der Triglyzeride unter den international gültigen Grenzwert von 150 mg/dl (1,70 mmol/l). Zur medikamentösen Therapie der Hypertriglyzeridämie liegen mehrere prospektive randomisierte Studien vor. Die optimale Behandlungsmethode kann anhand eines zuvor erarbeiteten Fünf-Punkte-Plans ganzheitlich – unter Beachtung von Ernährung, Lebensweise, familiärer Belastungen etc. – zusammengestellt und individuell durchgeführt werden.

Schlüsselwörter: Hypertriglyzeridämie – Metabolisches Syndrom – Diabetes mellitus – Lipidstoffwechsel – Statine

Einleitung

Die Hypertriglyzeridämie, definiert als ein Triglyzeridwert > 150 mg/dl (1,7 mmol/l) ist eine weit verbreitete Dyslipidämie in der deutschen Bevölkerung. In der PROCAM-(Prospective Cardiovascular Münster-)Studie wurde bei Berufstätigen für den damals gültigen Grenzwert von 200 mg/dl für Männer eine Prävalenz von 18,6 % und für Frauen von 4,2 % ermittelt [2]. In der DRECAN-(Dresden Cardiovascular Risk and Nutrition-)Studie, die mit identischen Methoden in Dresden durchgeführt wurde, betrug die Prävalenz auf Bevölkerungsebene 22 % bei Männern und 6 % bei Frauen [17]. Die Daten der NHANES-III-(Third National Health and Nutrition Examination Survey-)Studie von 8.814 erwachsenen Amerikanern dokumentierten bei 25 % der Frauen und 35 % der Männer einen Triglyzeridnüchternwert > 150 mg/dl [9]. Die grassierende „Adipositasepidemie“ mit ihren Folgekrankheiten hat wesentlich zu einer weiteren Zunahme der Hypertriglyzeridämien beigetragen. Abgesehen von den familiären, stark genetisch determinierten Dyslipoproteinämien vollzieht sich die rasche Zunahme an leichten und mittleren Triglyzeriderhöhungen im Kontext mit der Zunahme des metabolischen Syndroms [3]. Dem Rechnung tragend,

wurde die Hypertriglyzeridämie in alle aktuellen Definitionen des metabolischen Syndroms als eine der fünf Komponenten aufgenommen und ein international einheitlicher Grenzwert von 150 mg/dl (1,70 mmol/l) im Nüchternplasma etabliert (Tabelle 1) [1].

Bereits 1981 gaben wir eine erste Definition des metabolischen Syndroms, die auch heute noch gültig ist (Abbildung 1): „Wir verstehen darunter das gemeinsame Vorkommen von Fettsucht, Hyper- und Dyslipoproteinämien, Maturity-Onset-(Typ-II-)Diabetes, Gicht und Hypertonie, verbunden mit erhöhter Inzidenz von arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen, Fettleber und Cholelithiasis, das bei Überernährung und Bewegungsmangel auf dem Boden einer genetischen Disposition auftritt. Lässt sich diese Arbeitshypothese bestätigen, dann kann davon eine einheitliche Diagnostik und Prävention dieser gesundheitspolitisch so bedeutsamen Krankheitsgruppe abgeleitet werden [14].“

In einem sehr komplexen Ursachengefüge soziokultureller Fehlentwicklungen und depressiver Befindlichkeitsstörungen in der deutschen Bevölkerung, die eng mit Über- und Fehlernährung sowie Bewegungsmangel assoziiert sind, könnte sich hier ein „Tsunami“ entwickeln, der die großen Erfolge in der kardiovaskulären Risikore-

WHO (1999)	NCEP ACP III (2002)	IDF (2005)
<p>NGT: Insulinresistenz (höchste Quartile des HOMA-Insulinresistenzindex) + zwei der folgenden Kriterien IFG/IGT: Zwei der Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dyslipidämie: Triglyzeride $\geq 1,7$ mmol/l und/oder HDL $< 1,0$ mmol/l bei Frauen; $< 0,9$ mmol/l bei Männern • Hypertonie: $\geq 140/90$ mmHg • Adipositas: Body-Mass-Index > 30 kg/m², Taillen-/Hüftumfangsquotient $> 0,85$ bei Frauen; $> 0,9$ bei Männern • Mikroalbuminurie: ≥ 20 µg/min 	<p>Drei oder mehr der folgenden Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypertriglyzeridämie: Triglyzeride $\geq 1,7$ mmol/l • HDL $< 1,29$ mmol/l bei Frauen; $< 1,04$ mmol/l bei Männern • Hypertonie: $\geq 130/85$ mmHg • Zentrale Adipositas: Bauchumfang > 88 cm bei Frauen; > 102 cm bei Männern • Nüchternplasmaglukose: $\geq 6,1$ mmol 	<p>Zentrale Adipositas: Taillenumfang ≥ 80 cm bei Frauen; ≥ 94 cm bei Männern + zwei der folgenden Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypertriglyzeridämie: Triglyzeride $\geq 1,7$ mmol/l ohne Therapie • HDL $< 1,29$ mmol/l bei Frauen; $< 1,04$ mmol/l bei Männern ohne Therapie • Hypertonie: $\geq 130/85$ mmHg ohne Therapie • Nüchternplasmaglukose: $\geq 5,6$ mmol, oraler Glukosetoleranztest empfohlen

Tab. 1: Definitionen des metabolischen Syndroms nach World Health Organization (WHO), National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ACP III) und International Diabetes Federation (IDF) (HOMA: Homeostasis Model Assessment; IFG: gestörte Nüchternglukose; IGT: gestörte Glukosetoleranz; NGT: normale Glukosetoleranz).

duktion, die durch hoch effektive Behandlung erhöhter LDL-Cholesterinwerte mit Statinen erreicht wurden, zumindest teilweise zunichte machen könnte. Doch selbst in den besten Outcome-Studien mit Statinen bleibt die Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse im Mittel weit unter 50 % [19].

Hypertriglyzeridämie als kardiovaskulärer Risikofaktor

Noch 1980 erschien im New England Journal of Medicine ein Artikel von Hulley, „Epidemiology as guide to clinical decisions. The association between triglyceride and coronary heart disease“, in dem dieser der Hypertriglyzeridämie die Rolle eines eigenständigen Risikofaktors absprach. Sobald man in multivariate epidemiologische Auswertungen das HDL-Cholesterin einbezog, bestand nämlich zwischen HDL-Cholesterin und Triglyzeriden eine enge inverse Korrelation [16]. Inzwischen liegen aber solide Daten aus epidemiologischen Studien [6, 18, 23] und aus

randomisierten kontrollierten prospektiven Studien [20, 22, 26] vor, die zeigen, dass erhöhte Triglyzeride in Verbindung mit viszeraler Adipositas, Typ-II-Diabetes und als Komponente des metabolischen Syndroms einen schwerwiegenden Risikofaktor darstellen, der behandelt werden muss.

Hypertriglyzeridämie mit viszeraler Adipositas

Eine abdominale Adipositas mit erhöhten Triglyzeriden repräsentiert in der klinischen Praxis einen nützlichen Phänotyp, der Anlass sein sollte für eine weiterführende Lipiddiagnostik. Nach den Ergebnissen der Quebec Cardiovascular Study [21] erwies sich diese einfache Kombination als wichtiger Marker für Patienten mit hoch atherogenem Lipoproteinprofil. Despres und seine Arbeitsgruppe wiesen für diesen simplen Phänotyp folgendes hoch atherogenes Lipoproteinprofil als typisch nach: niedriges HDL, erhöhte Triglyzeride, erhöhter Anteil von Small-dense-LDL und Erhöhung von ApoB. Sie sehen in dieser Kombination einen „Indikator für krankes Fettgewebe“.

Hypertriglyzeridämie mit Diabetes mellitus

Besondere Bedeutung als kardiovaskulärer Risikofaktor besitzen moderate Triglyzeriderhöhungen zwischen 150 und < 500 mg/dl in Verbindung mit einem Typ-II-Diabetes [11, 29]. Eine Hypertriglyzeridämie lässt sich bei zirka 50 % der Typ-II-Diabetiker nachweisen (Tabelle 2). Sie ist nach der Hypertonie die häufigste Komponente des metabolischen Syndroms in Verbindung mit Diabetes mellitus [13].

In einer prospektiven Studie mit neu diagnostizierten Typ-II-Diabetikern war nach elf Jahren Verlaufskontrolle die Hypertriglyzeridämie neben postprandialem Blutzucker, erhöhtem Blutdruck, Rauchen und männlichem Geschlecht ein unabhängiger signifikanter Risikofaktor für kardiovaskuläre und Gesamtsterblichkeit (Abbildung 2) [10].

Erhöhte Triglyzeridwerte finden sich bereits zu über 30 % bei Personen mit Prädiabetes. Die Triglyzeridspiegel steigen also bereits, bevor ein Diabetes mellitus diagnostiziert wird. Sie sind in der Phase des Prädiabetes sowohl ein Risikofaktor für die Konversion zum manifesten Diabetes mellitus

als auch für kardiovaskuläre Ereignisse und Schlaganfall [7, 32].

Hypertriglyzeridämie und metabolisches Syndrom

Generell gilt die Aussage, dass Patienten mit metabolischem Syndrom nach den NCEP-ATP-III-Kriterien ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Typ-II-Diabetes aufweisen. In der FIELD-(Fenofibrat Intervention and Event Lowering in Diabetes-) Studie hatten mehr als 80 % der Typ-II-Diabetiker ein metabolisches Syndrom [27], in der DIG-

(Diabetes in Germany-)Studie 75 % [13]. Patienten mit Dyslipoproteinämie (Triglyzeride >200mg/dl) und niedrigem HDL-Cholesterin hatten in einer Subgruppenanalyse der FIELD-Studie über fünf Jahre mit 17,8 % das höchste Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen.

In einer prospektiven Studie bei Patienten mit Herzinfarkt oder akutem Koronarsyndrom erwies sich das Low-HDL/Hypertriglyzeridämie-Syndrom als der wichtigste Risikofaktor für Reinfarkte unter den Komponenten des metabolischen Syndroms [8].

Die epidemiologische Datenlage lässt somit den klaren Schluss zu, dass die Hypertriglyzeridämie in Verbindung mit abdomineller Adipositas, Typ-II-Diabetes oder dem Cluster des metabolischen Syndroms einen schwerwiegenden kardiovaskulären Risikofaktor darstellt.

Pathophysiologische Grundlagen

Die präzise Wertung der Plasmatriglyzeride als kardiovaskulärer Risikofaktor wird erschwert durch komplexe Interaktionen mit den anderen Komponenten des metabolischen Syndroms und die enge Verknüpfung der Triglyzeride mit einem atherogenen Lipoproteinprofil. Die Interaktionen der Triglyzeride mit der Bildung von Small-dense-LDL und dem beschleunigten HDL-Abbau sind in Abbildung 3 dargestellt. Daraus lässt sich ableiten, dass triglyzeridreiche Lipoproteine (Very Low Density Lipoprotein (VLDL), Intermediate Density Lipoprotein) ebenso atherogen wirken wie erhöhte LDL.

In der Folge einer Hypertriglyzeridämie kommt es einerseits zur vermehrten Bildung hoch atherogener Small-dense-LDL, andererseits zu einem beschleunigten Abbau der vasoprotektiven HDL. Dieser erhöhte Turnover triglyzeridangereicherter HDL konnte als wesentliche Ursache des HDL-Mangels bei Prädiabetikern und beim metabolischen Syndrom herausgearbeitet werden [25]. Die viszerale Adipositas führt infolge Insulinresistenz zu einer vermehrten Freisetzung von Fettsäuren und damit zum Triglyzeridanstieg. Darüber hinaus bestehen enge Assoziationen zwischen subklinischer inflammatorischer Aktivität (Anstieg von High-Sensitivity C-reaktivem Protein, Interleukin und Matrix Metalloproteinase 9) und gestörter Fibrinolyse sowie Erhöhung von Fibrinogen und einer Reihe prothrombotischer Moleküle sowie zur Aktivierung von Thrombozyten, wodurch die prothrombogene Aktivität weiter gesteigert werden kann.

2

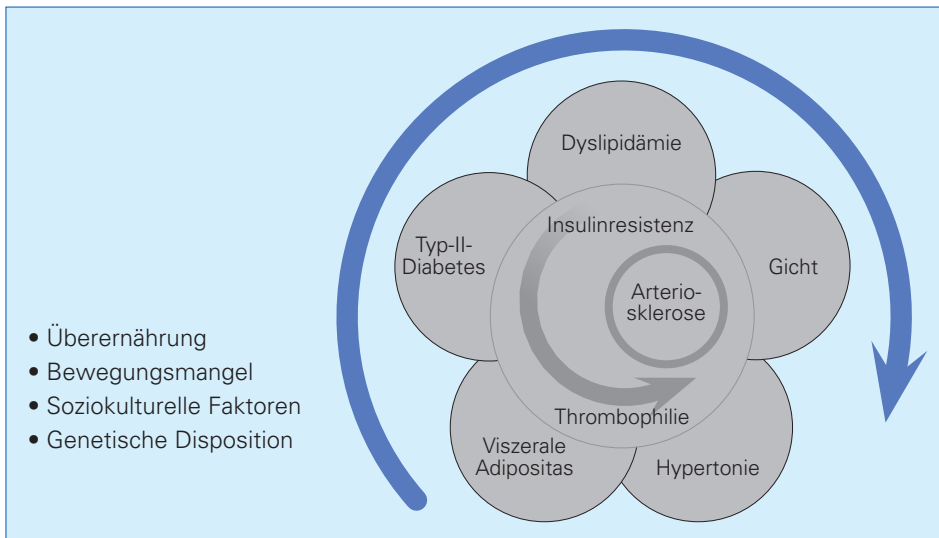


Abb. 1: Metabolisches Syndrom (modifiziert nach [14]).

Komponenten	Häufigkeit [%]		
	Gesamt (n=4.020)	Männer (n=2.140)	Frauen (n=1.880)
Übergewicht	49,8	44,4	55,9
Hypertonie	91,3	91,3	91,4
Hypertriglyzeridämie	55,4	56,5	54,1
Erniedrigtes HDL	9,3	10,0	8,4
Nur Diabetes mellitus	2,4	2,6	2,2
+ eine Komponente	20,5	21,5	19,3
+ zwei Komponenten	35,3	36,4	34,1
+ drei Komponenten	27,2	25,1	29,5
+ vier Komponenten	4,0	4,2	3,8
Komplett ausgeprägtes metabolisches Syndrom	74,4	73,2	75,8

Tab. 2: Prävalenz von Dyslipoproteinämien und Komponenten des metabolischen Syndroms bei einer bevölkerungsbasierten epidemiologischen Studie von Patienten mit Typ-II-Diabetes, nach Daten der DIG-Studie [13].

Studienlage

Im Vergleich zu den umfangreichen kontrollierten Studien zur LDL-Cholesterinsenkung mit Statinen ist die Datenlage für triglyzeridsenkende Medikamente auf wenige Studien beschränkt. In einer älteren Beobachtungsstudie am Patientengut einer großen Lipidambulanz zeigte die Therapie der Hypertriglyzeridämien – unabhängig von den Medikamenten – bezüglich Gesamtmortalität mindestens die gleiche Effektivität wie die Therapie der Hypercholesterinämien [12].

Fibrate

Fibrate wie Gemfibrozil, Fenofibrat und Bezafibrat wurden in einer Reihe randomisierter kontrollierter Studien geprüft. Fibrate, potente PPAR-(Peroxisome Proliferator-activated Receptor-) α -Agonisten, können die Triglyzeride um bis zu 50 % senken und das HDL-Cholesterin um bis zu 20 % anheben.

Die Studie VA-HIT (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial), eine amerikanische, randomisierte und plazebokontrollierte Doppelblindstudie, umfasste 2.531 Patienten mit Herzgefäßerkrankungen in ihrer Vorgeschichte und niedrigem HDL-Cholesterin (durchschnittlich 0,8 mmol/l) sowie niedrigem LDL-Cholesterin (durchschnittlich 2,9 mmol/l). Studienendpunkt war der tödliche oder nicht tödliche Myokardinfarkt. Gegenüber Plazebo sank unter Gemfibrozil (1.200 mg/d) das Neuauftreten von Herzgefäßerkrankungen um 22 %. Weiterhin war eine Erhöhung des HDL-Cholesterins um 0,4 mmol/l zu beobachten. Mit dieser Erhöhung lässt sich die Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse jedoch nur zum Teil erklären [26].

An der FIELD-Studie, einer multinationalen, randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudie, beteiligten sich 9.795 Typ-II-Diabetiker im Alter zwischen 50 und 75 Jahren. Kein Patient wurde vor Eintritt in die Studie mit Statinen behandelt. Studien-

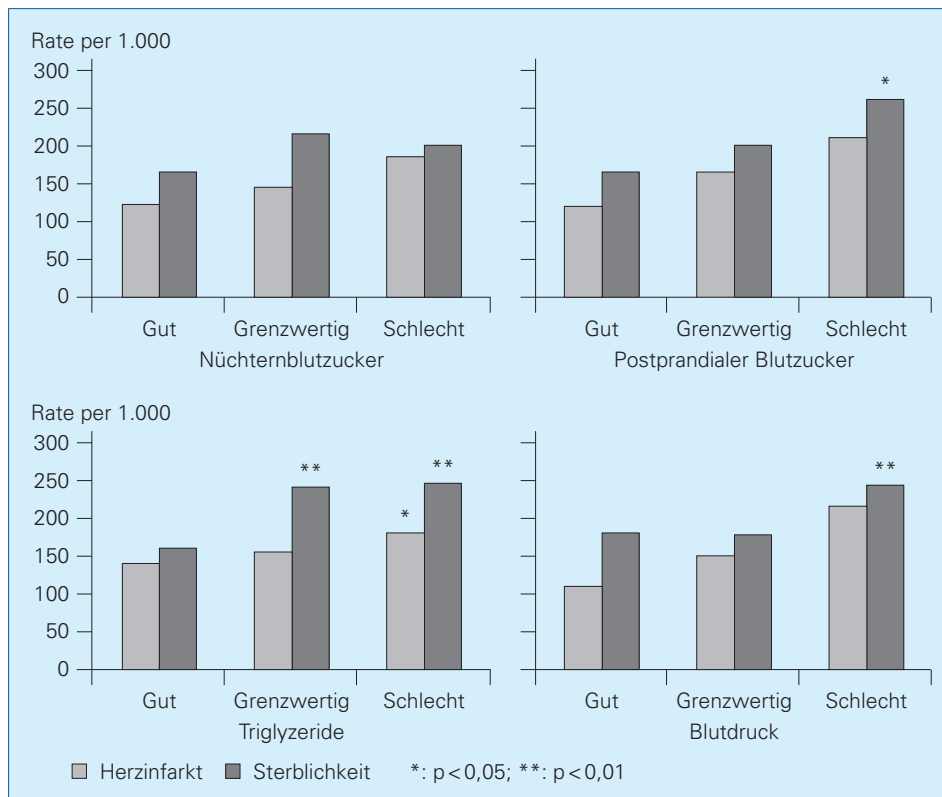


Abb. 2: Inzidenz von Herzinfarkt und Gesamtsterblichkeit in Abhängigkeit von der Qualität der Risikofaktorenkontrolle bei Patienten mit neu manifestiertem Typ-II-Diabetes; nach Daten der Diabetes Interventionsstudie (DIS) [10].

endpunkt der Subgruppenanalyse waren alle kardiovaskulären Ereignisse: tödlicher oder nicht tödlicher Myokardinfarkt, Schlaganfall, operative Revaskularisierung von Herzkranz- oder Karotisgefäßen. Im Vergleich zu Plazebo wurde die Häufigkeit neu auftretender Myokardinfarkte durch die Therapie mit Fenofibrat nicht signifikant reduziert. Allerdings sank die Rate von Revaskularisierungen und Makroangiopathien um rund 20 %. Hierfür könnte der Anstieg des HDL-Cholesterins um 5 % unter Fenofibrat ursächlich sein [20].

Die israelische BIP-(Bezafibrat Infarction Prevention Trial)-Studie war eine randomisierte, plazebokontrollierte und doppelblinde Untersuchung von 3.090 Patienten zwischen 45 und 74 Jahren mit bleibender Angina pectoris oder Myokardinfarkt in ihrer Vorgeschichte sowie folgenden Lipidwerten vor Studieneintritt: HDL \leq 1,6 mmol/l, LDL \leq 4,6 mmol/l, Gesamtcholesterin 4,6 bis 6,4 mmol/l und

Triglyzeride \leq 3,9 mmol/l [4]. Studienendpunkte waren tödlicher und nicht tödlicher Myokardinfarkt oder plötzlicher Tod. Bei dem Vergleich der Wirkung von 400 mg/d Bezafibrat gegenüber Plazebo konnte keine signifikante Reduktion im Auftreten von Myokardinfarkten und plötzlichen Todesfällen festgestellt werden. Jedoch fand sich eine signifikante Erhöhung des HDL um 18 % und eine signifikante Verringerung der Triglyzeride um 21 %. Eine Extensionsanalyse der BIP-Studie der Subgruppe mit metabolischem Syndrom ergab eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse um 29 % für diese Hochrisikogruppe mit Hypertriglyzeridämie [30].

Nikotinsäure

Primärer Endpunkt der amerikanischen, randomisierten und doppelblinden CDP-(Coronary Drug Project)-Studie mit 8.361 Patienten im Alter von 30 bis 64 Jahren mit

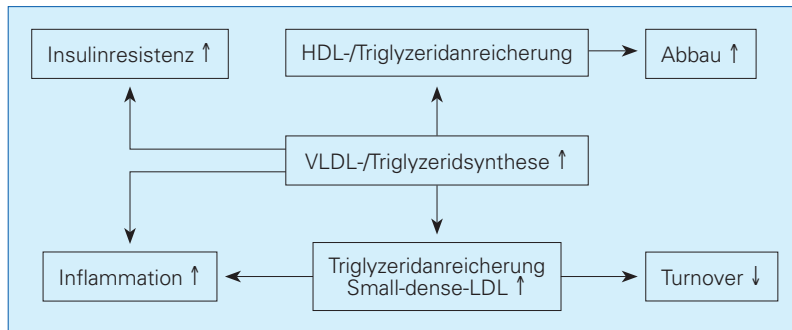


Abb. 3: Rolle der Hypertriglyceridämie in der Ausprägung eines atherogenen Lipoproteinprofils und Folgen für Insulinresistenz und subklinische Inflammation.

- Viszerale Adipositas
- Diäten mit einer positiven Energiebilanz (hohe Fett- beziehungsweise Kohlenhydratzufuhr)
- Unzureichende physische Aktivität
- (Chronischer) Alkoholkonsum
- (Typ-II-)Diabetes mellitus
- Chronische Nierenerkrankungen
- Hypothyreose
- Schwangerschaft: physiologisch erhöhte Triglyzeridkonzentrationen im letzten Trimenon
- Autoimmunopathien (Paraproteinämie, systemischer Lupus erythematodes)
- Medikamente:
 - Kortikosteroide
 - Östrogene (oral)
 - Selektive Östrogenrezeptormodulatoren (Tamoxifen)
 - Antihypertensiva: vor allem nicht kardioselektive Betarezeptorenblocker, Thiazide
 - Isotretinoin
 - Anionenaustauscher
 - Cyclophosphamid
 - Antiretrovirale Therapie, insbesondere gegen Infektion mit HIV (Human Immunodeficiency Virus)
 - Psychiatrische Medikamente: Phenothiazine, Antipsychotika der zweiten Generation

Tab. 3: Begünstigende Faktoren der sekundären Hypertriglyceridämie.

- Aggressive Therapie der Lipidtrias
- Risikoadjustierte Kontrolle der Glukotrias
- Optimale Blutdruckkontrolle
- Prävention von Gerinnungsstörungen bei kardiovaskulären Komplikationen

Tab. 4: Essenzielle Elemente einer ganzheitlichen Therapie der Dyslipoproteinämie beim metabolischen Syndrom.

stattgehabtem Myokardinfarkt war die Gesamtmortalität; sekundäre Endpunkte waren nicht tödliche kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinsuffizienz oder erneuter Myokardinfarkt. Es wurde die Wirkung von Pferdeöstrogen, Clofibrat, Dextrothyroxin beziehungsweise 3,0g/d Niacin (Nikotinsäure) im Vergleich zu Placebo untersucht. In einer Post-hoc-Analyse konnte insbesondere für die Studienteilnehmer mit metabolischem Syndrom, die Nikotinsäure erhielten (n=1.119), eine signifikante Senkung der Herzinfarktinzidenz und Gesamtmortalität über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 6 beziehungsweise 15 Jahren nachgewiesen werden [5].

HATS (HDL-Atherosclerosis Treatment Study), eine kanadisch-amerikanische, randomisierte Doppelblindstudie, umfasste 160 Männer und Frauen unter 63 beziehungsweise 70 Jahren mit Herzgefäßerkrankungen (mindestens drei Gefäßverengungen von 30 % oder eine 50 %-Stenose) sowie HDL <0,9 mmol/l, LDL <3,75 mmol/l und Triglyzeridwerten <4,5 mmol/l. Primäre Studienendpunkte waren die Zeit bis zum ersten kardiovaskulären Ereignis (Myokardinfarkt, Schlaganfall, operative Revaskularisierung von Herzkranzgefäßen oder Karotiden) sowie die prozentuale Veränderung der Stenose. Untersucht wurde die Wirkung von linear steigend dosiertem Simvastatin plus Nikotinsäure, der Effekt von Antioxidanzien (1.000 mg Vitamin C, 800 I.E. Vitamin E und 25 mg Provitamin A pro Tag) und beiden Medikationen zusammen im Vergleich

zu Placebo. Für Simvastatin/Nikotinsäure konnte verglichen mit Placebo ein geringeres Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (3 versus 24 %) festgestellt werden, zurückzuführen auf einen signifikanten Anstieg des HDL um 26 % sowie ein Absinken des LDL um 42 % [31]. Eine Überlegenheit der Kombinationstherapie Statin/Nikotinsäure gegenüber Statin/Ezetimib hinsichtlich einer Regression vorbestehender arteriosklerotischer Veränderungen an den Halsgefäßen konnte in einer aktuellen Arbeit dargestellt werden [28].

Omega-3-Fettsäuren

Der Einfluss von Omega-3-Fettsäuren wurde und wird in einer Vielzahl kleinerer Studien untersucht. Bisher konnte für eine regelmäßige Einnahme von 4g/d über mindestens sechs Wochen eine Senkung des Triglyzeridspiegels um 25 bis 45 % festgestellt werden. Obwohl sich gleichzeitig die LDL-Werte erhöhten, war kein Anstieg kardiovaskulärer Ereignisse zu verzeichnen. Möglicherweise verändern Omega-3-Fettsäuren die Lipidstruktur triglyzeridreicher Lipoproteine hin zu kleineren Durchmessern. Randomisierte, kontrollierte Untersuchungen stehen hierzu noch aus. Ein zusätzlicher Nutzen einer Substitution von Omega-3-Fettsäuren bei Patienten mit Hypertriglyceridämie konnte für die Verringerung von Herzrhythmusstörungen dokumentiert werden [15]. Ergebnisse hierzu werden 2011 von der ORIGIN-(Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention-)Studie erwartet [24].

Sekundäre Hypertriglyceridämien

Bildung und Abbau triglyzeridreicher Lipoproteine sind stark von Lebensgewohnheiten und Begleitkrankheiten abhängig und unterliegen einem diurnalen Rhythmus. Deshalb sind nur Nüchternwerte nach zwölf Stunden Nahrungskarenz verwertbar. Die wichtigsten Ursachen für sekundäre Hypertriglyceridämien sind

Alkoholabusus und ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus. Daneben muss vor allem an Beta-rezeptorenblocker, Diuretika und eine Vielzahl anderer Medikamente als Ursache für sekundäre Hypertriglyzeridämien gedacht werden (Tabelle 3).

Fazit für die Praxis

Für die Praxis der Diagnostik und Therapie der Hypertriglyzeridämien gelten in besonderem Maße die fünf Regeln der Lipidologie:

1. LDL- und HDL-Cholesterin sowie Triglyzeride immer gemeinsam betrachten.
2. Die Beurteilung des Lipidstoffwechsels erfordert die Bestimmung von Gesamtcholesterin, Triglyzeriden, LDL- und HDL-Cholesterin.
3. Keine Therapieentscheidung ohne Risikobestimmung.
4. Auf familiäre Lipidstoffwechsel-Störungen achten.
5. Den Therapieerfolg am individuellen Zielwert messen.

Das primäre Ziel der Therapie der Lipidtrias bleibt die optimale Senkung des LDL-Cholesterins unter 100 mg/dl. Das gilt auch uneingeschränkt für Patienten mit metabolischem Syndrom inklusive Typ-II-Diabetes. Dabei sind Statine das Mittel der ersten Wahl – mit einer 1a-Evidenz für die hoch effektive Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Es bleibt jedoch ein signifikantes Risiko durch triglyzeridreiche Lipoproteine, den erhöhten Anteil von Small-dense-LDL und einen mit der Hypertriglyzeridämie assoziierten HDL-Mangel, das eine konsequente Therapie, auch der Hypertriglyzeridämie, erforderlich macht. Bei Patienten mit metabolischem Syndrom erfordert das eine ganzheitliche Therapie, die alle Komponenten dieses Krankheitskomplexes einschließt.

Dabei besitzen Ernährungsumstellung, Beseitigung von Übergewicht und physische Konditionierung Priorität. Behandlungsleitlinien (zum Beispiel die sächsischen) empfehlen eine Kombinationsthe-

rapie mit Statinen. Dabei sind retardierte Nikotinsäurepräparate mit wenig Nebenwirkungen (Nikotinsäure/Laropirant) Mittel der ersten Wahl. Die Nikotinsäure/Statin-Kombination zeigt einen additiven therapeutischen Effekt auf die Progression der Arteriosklerose und hat ein exzellentes Sicherheitsprofil. Fenofibrat und Bezafibrat sind bei Hypertriglyzeridämie und metabolischem Syndrom wirksam für ein breites Risikofaktorenspektrum. Diese Optionen eröffnen die Möglichkeit einer individualisierten, maßgeschneiderten Therapie der Hypertriglyzeridämie beim metabolischen Syndrom. Wie die bereits vorliegenden Ergebnisse kontrollierter Studien beweisen, kann damit die Lipidtherapie optimiert werden und das damit verbundene Potenzial der kardiovaskulären Prävention weiter erhöht werden [33]. Wegen der komplexen Interaktionen mit den Krankheiten des metabolischen Syndroms kann dies nur in einem ganzheitlich integrierten Therapiekonzept erfolgreich sein, das Ursachen und alle Komponenten des metabolischen Syndroms einbezieht (Tabelle 4).

Summary Significance of Triglycerides in Metabolic Syndrome

Hypertriglyceridaemia as part of the metabolic syndrome is closely correlated with visceral adiposity and type II diabetes.

The characteristic combination of hypertriglyceridaemia, low HDL (high density lipoprotein-) cholesterol, increased fraction of small dense LDL (low density lipoprotein) and increased apolipoprotein B (ApoB) represents a high risk cluster for cardiovascular disease. Treatment of hypertriglyceridaemia should be performed under consideration of the individual atherogenic risk profile. International guidelines recommend a target value of 150 mg/dl (1.70 mmol/l) for patients with type II diabetes and a high cardiovascular risk. These treatment recommendations are supported by positive outcome of several prospective randomized trials. Optimal

treatment strategies (including lifestyle intervention and lipid lowering drugs) might be individualized using a five-point-schedule.

Keywords: Hypertriglyceridaemia – Metabolic syndrome – Type II diabetes – Dyslipidaemia – Statins

Literatur

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al.: Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Joint scientific statement. Circulation* 120, 16 (2009) 1640–1645.
2. Assmann G, Cullen P, Schulte H: The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur. Heart J.* 19 (1998) A2–A11.
3. Bays HE, Chapman RH, Grandy S: SHIELD Investigators' Group. The relationship of body mass index to diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia: comparison of data from two national surveys. *Int. J. Clin. Pract.* 61, 5 (2007) 737–747.
4. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group: Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation* 102, 1 (2000) 21–27.
5. Canner PL, Furberg CD, McGovern ME: Benefits of niacin in patients with versus without the metabolic syndrome and healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). *Am. J. Cardiol.* 97, 4 (2006) 477–479.
6. Castelli WP: The triglyceride issue: a view from Framingham. *Am. Heart J.* 112, 2 (1986) 432–437.
7. D'Agostino RB, Hamman RF Jr, Karter AJ et al.: Cardiovascular disease risk factors predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care* 27, 9 (2004) 2234–2240.
8. Drexel H, Aczel S, Marte T et al.: Is atherosclerosis in diabetes and impaired fasting glucose driven by elevated LDL cholesterol or by decreased HDL cholesterol? *Diabetes Care* 28, 1 (2005) 101–107.
9. Ford ES, Giles WH, Dietz WH: Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J. Am. Med. Ass.* 287, 3 (2002) 356–359.
10. Hanefeld M, Fischer S, Julius U et al.: Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 39, 12 (1996) 1577–1583.
11. Hanefeld M, Fischer S, Schmechel H et al.: Diabetes Intervention Study. Multi-intervention trial in newly diagnosed NIDDM. *Diabetes Care* 14, 4 (1991) 308–317.
12. Hanefeld M, Hora C, Schulze J et al.: Reduced incidence of cardiovascular complications and mortality in hyperlipoproteinemia (HLP) with effective lipid correction. The Dresden HLP study. *Atherosclerosis* 53, 1 (1984) 47–58.
13. Hanefeld M, Koehler C, Gallo S et al.: Impact of the individual components of the metabolic syndrome and their different combinations on the prevalence of atherosclerotic vascular disease in type 2 diabetes: the Diabetes in Germany (DIG) study. *Cardiovasc. Diabetol.* 6 (2007) 13.
14. Hanefeld M, Leonhardt W: Das metabolische Syndrom. *Dt. Gesundh. Wesen* 36 (1981) 545–551.
15. Hooper L, Thomson RL, Harrison RA et al.: Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *Brit. Med. J.* 332 (2006) 752–760.

Weitere Literaturstellen können bei den Verfassern angefordert werden.

**Für die
Verfasser:
Prof. Dr. med.
M. Hanefeld
Zentrum für
Klinische
Studien,
Forschungs-
bereich Endo-
krinologie und
Stoffwechsel,
GWT-TUD GmbH
Fiedlerstraße 34
01307 Dresden
Tel.: 0351/
4400580
Fax: 0351/
4400581
E-Mail:
hanefeld@
gwtonline-zks.de**

High Density Lipoprotein (HDL) – Funktion, Bedeutung, Therapie

2

Zusammenfassung

Mittlerweile wird HDL nicht nur als bloßer Cholesterintransporter, sondern auch als biologisch aktives Molekül mit antiinflammatorischer Potenz und direkter vasoprotektiver Funktion verstanden. Die Zukunft einer auf das HDL gerichteten Lipidstrategie wird sich wahrscheinlich auf zwei Aspekte konzentrieren. Zum einen wird es – wie schon in der Vergangenheit – darum gehen, den HDL-Spiegel anzuheben. Dabei ist es wesentlich, tatsächlich die HDL-Partikel anzuheben, die nachweislich mit einer geringen Inzidenz der koronaren Herzkrankheit (KHK) assoziiert sind. Zum anderen wird es das Ziel sein, die Qualität des HDL, das heißt seine antiatherogene Potenz zu steigern. Für beide Ansätze sind in erster Linie medikamentöse Strategien in der Erprobung. Ob bestimmte Nahrungsbestandteile ebenfalls die HDL-Qualität beeinflussen können, wurde bislang nicht untersucht.

Ob Patienten wirklich nachhaltig von einer medikamentösen Erhöhung des HDL profitieren, lässt sich derzeit nicht sicher abschätzen, da die Studienlage eine entsprechend differenzierte Betrachtung noch nicht zulässt. Erst

wenn die Daten der AIM-HIGH-(Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes-) Studie und der HPS-(Heart Protection Study)-2-THRIVE-(Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events-)Studie, die beide prospektiv die Wirkung der Nikotinsäure untersuchen, und die Daten des dal-HEART-(Dalcetrapib HDL Evaluation, Atherosclerosis and Reverse Cholesterol Transport-)Programms, das den Effekt einer Kombination aus Statinen und Dalcetrapib untersucht, vorliegen, werden klare Aussagen möglich sein.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sollten vor allem diejenigen Patienten mit einer HDL-Strategie behandelt werden, die ein besonders hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen. So kommen etwa junge Patienten mit bereits sehr ausgedehnten Veränderungen der Koronarien, deren Risiko nicht allein durch ein erhöhtes LDL (Low Density Lipoprotein) zu erklären ist, oder Patienten mit ausgeprägter familiärer Belastung für eine Therapie in Betracht. Diabetiker könnten ebenfalls von einer HDL-Strategie besonders profitieren.

Zu einer zweiten Gruppe könnten Individuen in der Primärprävention mit sehr hohem Risiko hinsichtlich kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität gehören, die noch keine Manifestation ihrer Atherosklerose aufweisen. Dass alle Patienten mit niedrigen HDL-Werten in Zukunft eine pharmakologische Therapie erhalten werden, erscheint – selbst wenn man eine günstige Datenlage voraussetzt – angesichts zunehmender finanzieller Restriktionen im Gesundheitswesen zweifelhaft. Wahrscheinlich werden auch nicht alle Patienten gleichermaßen von einem HDL-wirksamen Medikament profitieren, da alle Studien einheitlich gezeigt haben, dass die Responder-Rate hinsichtlich HDL-Erhöhung sehr unterschiedlich ausfällt. Um hier in Zukunft noch besser und individueller behandeln zu können, wird die Personalized Medicine eine immer größere Rolle spielen.

Schlüsselwörter: Cholesterin – HDL – Koronare Herzkrankheit – AIM-HIGH-Studie – HPS-2-THRIVE-Studie – dal-HEART-Programm

J. Kreuzer

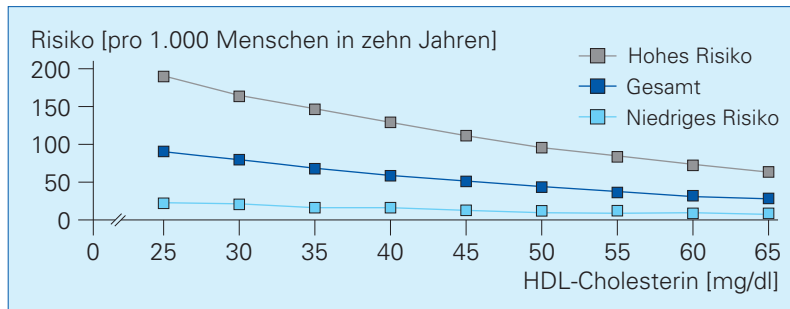


Abb. 1: Geschätztes Risiko koronarer Ereignisse in Abhängigkeit vom HDL-Spiegel (nach Daten der PROCAM-Studie).

Einleitung

Eine Erhöhung der Triglyzeride geht in den meisten Fällen mit einer Erniedrigung des HDL einher. Diese vor allem beim Typ-II-Diabetiker mit Insulinresistenz sehr typische Konstellation ist wesentlich mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden. Lange Zeit war nicht klar, ob die Triglyzeride tatsächlich ein unabhängiger Risikofaktor sind und eine eigenständige proatherogene Wirkung haben oder ob der negative Effekt erhöhter Triglyzeride nicht überwiegend durch das fast immer erniedrigte HDL vermittelt wird. Auch wenn nach Jahren der Diskussion die Triglyzeride als eigenständiger Risikofaktor akzeptiert sind, so ist doch der prädiaktive Wert niedriger HDL-Spiegel in der vaskulären Medizin sicherlich noch stärker. Aus epidemiologischen Studien lässt sich ableiten, dass eine HDL-Erhöhung um 1 mg/dl das kardiovaskuläre Risiko um etwa 3 % reduziert. Obwohl diese epidemiologischen Zusammenhänge seit vielen Jahren bekannt sind, lag der Schwerpunkt einer Lipidtherapie in den letzten Jahrzehnten vor allem auf der Behandlung des erhöhten LDL. Dieser Ansatz wurde durch die Entwicklung der Statine zu einem der erfolgreichsten Verfahren bei der Behandlung einer chronischen Erkrankung überhaupt. Dennoch stößt auch die LDL-Senkung an ihre Grenzen. Trotz effizienter Cholesterinsenkung zeigt ein hoher Prozentsatz

der Patienten mit atherosklerotischen Gefäßerkrankungen unverändert klinische Ereignisse. Welche Rolle dabei erhöhte Triglyzeridspiegel auf der einen und erniedrigte HDL-Spiegel auf der anderen Seite spielen, wird in zukünftigen Studien weiter zu klären sein.

Epidemiologie

Seit mehreren Jahrzehnten ist bekannt, dass niedrige HDL-Spiegel mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko korrelieren. Bereits in Studien aus den 70er-Jahren des letzten Jahrhunderts konnte dieser Zusammenhang nachgewiesen werden [7,8]. In unterschiedlichen Kollektiven ließ sich zeigen, dass zwischen HDL-Spiegel und KHK eine direkte Abhängigkeit besteht (Abbildung 1). Sowohl bei Männern als insbesondere auch bei Frauen gehen niedrige HDL-Spiegel mit einer erhöhten Mortalität einher. So konnte etwa in der PROCAM-(Prospective Cardiovascular Münster-)Studie nachgewiesen werden, dass Männer mit einem erniedrigten HDL-Spiegel < 35 mg/dl zu allen Zeitpunkten ihres Lebens ein höheres Risiko aufweisen, am Myokardinfarkt zu versterben, als an irgend einer anderen Krankheit. Während im Bereich niedriger HDL-Werte eine direkte, lineare Korrelation mit dem kardiovaskulären Risiko besteht, wird dieser Zusammenhang bei steigenden HDL-Spiegeln zusehends geringer.

Struktur des HDL-Moleküls

Das HDL, das vor allem in Leber und Dünndarm synthetisiert wird, ist ein zunächst diskoides, nach Aufnahme von Cholesterin sphärisches Lipoprotein, das sich aus einem Apolipoproteinanteil und einem Lipidanteil, der vor allem aus Cholesterin und Phospholipiden besteht, zusammensetzt. Die Apolipoproteine des HDL sind unter anderem ApoA-1, ApoA-2 und ApoE, wobei ApoA-1 das quantitativ bedeutsamste ist. Je nach Dichte des HDL-Moleküls werden die Subfraktionen HDL, HDL2 und HDL3 unterschieden. Aufgrund unterschiedlicher Methoden zur Bestimmung der Subfraktionen liefern die vorliegenden Studien hinsichtlich der protektivsten Subspezies kein ganz einheitliches Bild. Wahrscheinlich haben jedoch die großen HDL-Spezies (zum Beispiel HDL2b) eine stärkere antiatherogene Potenz als die kleinen (zum Beispiel HDL3).

Hohe Triglyzeridspiegel und niedriges HDL

In Gegenwart hoher Triglyzeridspiegel verändert sich die Struktur des HDL-Partikels: Es kommt zu einer „Überladung“ mit Triglyzeriden. Durch Lipolyse dieser Partikel über hepatische Lipase entstehen sogenannte Remnant-HDL. Diese lipolytisch modifizierten HDL-Spezies werden schneller abgebaut, was zu deutlich geringeren HDL-Spiegeln führt [20]. Dieser Mechanismus ist jederzeit umkehrbar: Wenn die Triglyzeridspiegel sinken, verändert sich die HDL-Struktur erneut; die HDL-Clearance-Rate geht zurück und die HDL-Spiegel im Plasma steigen wieder.

Funktion des HDL

Über eine Bindung an den Adenosintriphosphat-Binding Cassette-

te Transporter A1 (ABC-A1) auf peripheren Zellen kann HDL Cholesterin aufnehmen. Dieses Cholesterin wird über die Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT) verestert und im Inneren des HDL-Moleküls transportiert. Über das Cholesterinester-Transferprotein (CETP) kann das Cholesterin dann an LDL abgegeben werden. Alternativ bindet HDL auch direkt an seinen Rezeptor in der Leber. Über beide Wege kann Cholesterin so aus peripheren Zellen über die Leber wieder aus dem Körper entfernt werden. Dieser Mechanismus beschreibt die Grundzüge des reversen Cholesterintransportes. Neben dieser Funktion hat HDL eine wesentliche Bedeutung als antiinflammatorisch wirksames Lipoprotein. In Gegenwart bestimmter HDL-Spezies ist die Entzündungsreaktion in der Gefäßwand mit der Produktion proinflammatorischer Zytokine deutlich herabgesetzt. Auch die Lipidperoxidation und das Entstehen von biologisch aktiven, oxidierten Lipidfraktionen kann durch HDL verhindert werden. Die protektiven Eigenschaften von HDL werden also nicht nur über den reversen Cholesterintransport, sondern über eine Reihe von weiteren Mechanismen vermittelt.

Neuere Studien lassen es wahrscheinlich erscheinen, dass nicht alle HDL-Partikel hinsichtlich ihrer antiatherosklerotischen Potenz identisch sind. Dies könnte eine Ursache für die individuell großen Unterschiede beim Ausmaß der Atherosklerose – bei sonst vergleichbarem Risikoprofil – sein. Nicht jeder hohe HDL-Spiegel hat automatisch eine vasoprotektive Wirkung [11]. Auch besteht kein direkter linearer Zusammenhang zwischen der Höhe des HDL-Spiegels und dem kardiovaskulären Risiko. Vielmehr wird die Kurve im Verlauf immer flacher, sodass hinsichtlich der protektiven Bedeutung zwar ein großer Unterschied zwischen HDL-Werten von 30 und 40 mg/dl besteht, aber allenfalls nur noch ein kleiner zwischen 60 und 80 mg/dl.

Genetik

Einer Reihe von angeborenen Lipidstoffwechsel-Störungen liegen Defekte in unterschiedlichen Proteinen des HDL zugrunde. Genetische Defekte in HDL-Apoproteinen sind hinsichtlich des HDL-Spiegels entweder neutral oder führen zu einer leichten Erniedrigung. Nicht alle Veränderungen des HDL-Spiegels sind jedoch mit einem erhöhten Atheroskleroserisiko verbunden. Es gibt auch neutrale Mutationen und solche, für die ein protektiver Effekt diskutiert wird, wie etwa beim ApoA-1 Milano. Der überwiegende Teil der niedrigen HDL-Spiegel in der westlichen Welt ist jedoch nicht durch einen singulären Gendefekt wie eine ApoA-1-Mutation bedingt, sondern auf multifaktorielle Ursachen, die unter anderem auch im Lebensstil begründet liegen, zurückzuführen.

Lebensstil und HDL

Die Lebensgewohnheiten tragen signifikant zur Konzentration des HDL im Blut bei (Tabelle 1). Für eine Anhebung des HDL-Spiegels durch eine Lebensstilumstellung sind vor allem Ernährung, Gewichtsreduktion, Beendigung des Nikotinkonsums und regelmäßige körperliche Aktivität von wesentlicher Bedeutung. Moderater Alkoholkonsum führt zu einer HDL-Erhöhung von zirka 10 %, stärkerer Alkoholgenuss steigert das HDL nicht weiter [5]. Körperliche Aktivität kann das HDL um bis zu 15 % ansteigen lassen. Oftmals wird jedoch das Ausmaß der notwendigen Aktivität unterschätzt. So ist für eine Steigerung des HDL um 10 bis 15 % das Leistungsäquivalent von etwa 30 km Joggen/Woche notwendig [10]. Der Effekt einer konsequenten fettarmen Diät ist bei Patienten mit niedrigem HDL nicht einheitlich. Während Patienten mit sehr hohen Triglyzeridwerten und niedrigem HDL durch eine kalorien- und fettreduzierte Diät eine Reduktion der Triglyzeride und

Positiver Einfluss

- Körperliche Aktivität
- Moderater Alkoholgenuss
- Östrogene
- Triglyzeridsenkung
- Gewichtsreduktion

Negativer Einfluss

- Rauchen
- Übergewicht
- Ernährung (reich an mehrfach ungesättigten Fettsäuren)
- Hypertriglyzeridämie
- Gestagene
- Androgene
- Kortikosteroide
- Diabetes mellitus
- Konsumierende Erkrankungen, Malignome
- Akute Entzündungsreaktionen
- Cholestase
- Männliches Geschlecht

Tab. 1: Faktoren, die den HDL-Spiegel beeinflussen.

eine Erhöhung des HDL erfahren können, kann eine sehr fettarme Diät bei Menschen ohne erhöhte Triglyzeridspiegel auch zu einer Erniedrigung des HDL führen. Untersuchungen bei Fastenden haben nachgewiesen, dass Fasten sowohl zu einer Senkung des LDL wie auch des HDL führt.

Medikamentöse Therapie

Die Wirkstoffe, die derzeit für eine HDL-Steigerung zur Verfügung stehen sind Statine, Nikotinsäure und Fibrate. Sie setzen an unterschiedlichen Punkten des HDL-Stoffwechsels an und können zu HDL-Erhöhrungen zwischen 15 und 30 % führen.

Statine

Statine können zu einer mäßigen Erhöhung des HDL um maximal 5 bis 15 % führen, bei einzelnen Patienten tritt allerdings sogar eine HDL-Erniedrigung auf. Der Effekt der Statine auf das HDL

ist bei Weitem nicht einheitlich – weder bei allen Statinen noch bei allen Patienten. Ob die HDL-Erhöpfung zum klinischen Nutzen der Statine beiträgt, kann nicht beurteilt werden, da diese unter Statintherapie immer auch mit einer LDL-Senkung einhergeht. Umgekehrt ließ sich jedoch nachweisen, dass niedrige HDL-Spiegel auch dann das kardiovaskuläre Risiko negativ beeinflussen, wenn das LDL durch Statine deutlich gesenkt wurde [16]. Über welchen Mechanismus Statine das HDL erhöhen, ist unklar.

Nikotinsäure

Derzeit handelt es sich bei der Nikotinsäure um die wirksamste verfügbare Substanz zur HDL-Erhöpfung. Der maximale Therapieeffekt tritt langsam ein, manchmal erst nach einem Jahr. Es sind Steigerungen um bis zu 35 % beobachtet worden, im Mittel sind 20 bis 30 % realistisch. Obwohl es eine Vielzahl von Erklärungen zum HDL-steigernden Effekt der Nikotinsäure gibt, ist der exakte Mechanismus nach wie vor nicht gänzlich verstanden. Eine wichtige Rolle könnte aber die Hemmung der Lipolyse sowie eine Steigerung des ApoA-1-Plasmaspiegels sein. Der klinische Einsatz der Nikotinsäure wird vor allem durch die Nebenwirkungen (Flush, Transaminasenanstieg) limitiert. Die Galenik des verwendeten Nikotinsäurepräparats ist für Wirkung und Nebenwirkungen von wesentlicher Bedeutung

Fibrate

Aktuell sind in Deutschland mehrere, hinsichtlich ihres Interaktions- und Wirkungsprofils etwas unterschiedliche Fibrate verfügbar. Das ebenfalls den Fibraten zugerechnete Gemfibrozil nimmt dabei eine Sonderstellung ein. Fibrate führen zu einer Hemmung der Lipolyse und gleichzeitig zu einer Steigerung der Transkription des ApoA-1-Gens. Für Gemfibrozil konnte eine Stabilisierung der ApoA-1-Messenger-Ribonukleinsäure nachgewiesen werden. Der HDL-steigernde Effekt der Fibrate ist unterschiedlich; bei isolierter Hyper-

cholesterinämie ist jedoch eine Steigerung von etwa 10 bis 15 % anzunehmen. Die Verträglichkeit der Fibrate ist in der Regel gut, bei der Kombination mit Statinen muss – je nach Substanz und Dosis der beiden Medikamente – auf Erhöhungen der Kreatinkinase und Myopathien geachtet werden.

Studienlage

Während mittlerweile an über 90.000 Patienten, die in prospektiven randomisierten Studien untersucht wurden, der klinische Benefit einer Statintherapie zweifelsfrei nachgewiesen wurde [1], fehlen vergleichbare Daten für den therapeutischen Nutzen einer HDL-Erhöpfung. Für Gemfibrozil gibt es zwei Endpunktstudien, für die Nikotinsäure gibt es Surrogatendpunkt-Studien und mit dem Coronary Drug Project eine bedingt aussagefähige klinische Studie. Die Ergebnisse der großen Phase-III-Studien AIM-HIGH und HPS-2-THRIVE zur Kombination Nikotinsäure/Simvastatin werden in wenigen Jahren vorliegen. Für die Fibrate liegt mit der FIELD-(Fenofibrat Intervention and Event Lowering in Diabetes-)Studie eine weitere Endpunktstudie vor, der Effekt des Fenofibrats auf das HDL war jedoch sehr gering. Ein deutlicher Anstieg des HDL ließ sich in der BIP-(Bezafibrate Infarction Prevention-)Studie unter Bezafibrat nachweisen.

VA-HIT

Die VA-HIT-(Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial-)Studie untersuchte an insgesamt 2.531 Männern mit KHK, niedrigem HDL (<40 mg/dl) und niedrigem LDL (<140 mg/dl) den Effekt einer Gemfibroziltherapie auf HDL und kardiovaskuläre Ereignisse [15]. Es konnte nachgewiesen werden, dass es zu einer signifikanten Reduktion um 22 % nach fünf Jahren kam. Ob dieser Effekt der Gemfibroziltherapie auch nachweisbar gewesen wäre, wenn die Patienten ein Statin eingenommen hätten, lässt

sich anhand dieser Studie nicht entscheiden. Bemerkenswert war, dass es zu einer Verbesserung des kombinierten Endpunktes trotz des nur geringen Anstiegs (6 %) des HDL-Cholesterins kam.

Helsinki Heart Study

Im Rahmen dieser Primärpräventionsstudie wurden 4.081 Männer mit Non-HDL-Cholesterin >200 mg/dl über fünf Jahre mit Gemfibrozil behandelt. Dies führte zu einer Senkung des LDL um 6 %, gleichzeitig zu einer deutlichen HDL-Erhöpfung und einer Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse um 34 %.

Coronary Drug Project

In dieser Sekundärpräventionsstudie wurde in einem der Therapiearme der Nutzen der Nikotinsäure zur kombinierten LDL-Senkung und HDL-Steigerung in der Vor-Statin-Ära im Zeitraum von 1966 bis 1975 untersucht. Eingeschlossen wurden Männer nach stattgehabtem Myokardinfarkt. Während des eigentlichen Studienzeitraums kam es zu keinen signifikanten Effekten auf die Mortalität. In einer Nachbeobachtungsphase, die allerdings nicht mehr Teil des prädefinierten Studienprotokolls war, ließ sich eine Senkung der Mortalität bei den mit Nikotinsäure behandelten Patienten zeigen [3].

ARBITER und HATS

Eine Kombination aus Statin und Nikotinsäure führte im Vergleich zur Statinmonotherapie zu einer Verringerung des Plaqueswachstums – sowohl an der Arteria carotis als auch an den Koronargefäßen. Dies belegen die Ergebnisse der ARBITER-(Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol-)Studie [18] beziehungsweise der HATS-(HDL Atherosclerosis Treatment Study-)Studie [2]. Die Studiendauer betrug bis zu zwei Jahre. Auch wenn es sich nur um Surrogatendpunkte handelte und die Zahl der Studienteilnehmer nur wenige Hundert betrug, ist es zumindest ermutigend, nach nur

ein bis zwei Jahren bereits einen biologischen Effekt der Therapie ausmachen zu können. In der kürzlich publizierten ARBITER-6-Studie wurde nachgewiesen, dass die Kombination von Simvastatin mit Nikotinsäure, nicht aber mit Ezetimib, zu einer Abnahme der Intima-Media-Dicke (IMT) der Karotis innerhalb von 14 Monaten führte. Auch wenn die Reduktion der IMT sehr diskret war, so ist dies doch ein weiterer wichtiger Hinweis darauf, dass Nikotinsäure nicht nur alleine wie etwa in der Helsinki Heart Study, sondern auch in Kombination mit Statinen eine antiatherogene Wirkung entfaltet [19].

FIELD

Diese Studie prüfte an insgesamt 9.795 Patienten, welchen Effekt die Therapie mit Fenofibrat auf kardiovaskuläre Ereignisse von Diabetikern mit Hypertriglyceridämie bewirkt. Nach fünf Jahren zeigte sich ein signifikanter Effekt auf die Rate an nicht tödlichen Myokardinfarkten und Revaskularisationen. Insgesamt blieben die Ergebnisse jedoch deutlich hinter den Erwartungen zurück. Der Abfall der Triglyzeride betrug 27,3 %, der Anstieg des HDL war mit 2,1 % wahrscheinlich zu gering, um einen deutlicheren Benefit der Therapie nachzuweisen.

BIP

In der initialen Phase der BIP-Studie, einer Untersuchung zur Wirkung von Bezafibrat bei Patienten mit KHK, konnte kein Effekt einer Fibratbehandlung nachgewiesen werden. Bemerkenswert war jedoch, dass zehn Jahre nach Ende der Studie diejenigen, die unter Bezafibrat mit einem ausgeprägten HDL-Anstieg (> 8 mg/dl) reagiert hatten, eine hochsignifikant reduzierte Mortalität aufwiesen [6].

Zukünftige Therapien

CETP-Inhibitoren

In Studien von Kastelein [9] und Nissen [13] konnte mit Torcetrapib, einem CETP-Inhibitor, die HDL-Konzentration um bis zu

70 % angehoben werden. Allerdings führte der CETP-Inhibitor in beiden Untersuchungen (Kastelein: IMT der Arteria carotis; Nissen: Plaquegröße an den Koronarien) nicht zu einer Verringerung der atherosklerotischen Gefäßveränderungen. In der Endpunktstudie wurde die Mortalität in der Sekundärprävention durch Torcetrapib erhöht. Ein Teil dieser negativen Effekte wird auf eine blutdrucksteigernde Wirkung des Torcetrapib zurückgeführt.

Es lässt sich derzeit nicht entscheiden, ob das Prinzip der CETP-Inhibition der falsche Weg zur HDL-Erhöhung ist oder andere Faktoren ursächlich waren. Die CETP-Inhibition führt zu deutlich erhöhten HDL-Spiegeln, allerdings über den Preis eines verminderten HDL-Turnover und somit „alter“ HDL-Partikel. Alternativ könnte der fehlende positive Effekt des Torcetrapibs auch auf eine toxische Wirkung der Substanz zurückzuführen sein. In einer tierexperimentellen Studie ließ sich sogar eine plaquedestabilisierende Wirkung der Substanz nachweisen [4].

Aktuell sind zwei weitere CETP-Inhibitoren in der klinischen Phase-III-Prüfung: Dalcetrapib und Anacetrapib. Dalcetrapib führt nicht zu einer kompletten CETP-Inhibition, sodass es denkbar ist, dass der Effekt auf den Nettocholesterinfluss anders als beim Torcetrapib sein wird. Ebenso führen beide Substanzen nicht zu einer Erhöhung des Blutdrucks. Die Ergebnisse entsprechender klinischer Studien werden in den nächsten Jahren erwartet.

Rekombinantes HDL

Zwei Studien haben den Einsatz von rekombinantem HDL beim Menschen untersucht. Im Jahre 2003 veröffentlichten Nissen und Mitarbeiter eine Arbeit, in der mittels seriellem intrakoronarem Ultraschall (ICUS) der Effekt einer mehrfachen, intravenösen Gabe von rekonstituiertem HDL, dessen Lipoproteinfraktion aus ApoA-1 Milano bestand, untersucht wurde [14]. Bei insgesamt 123 Patienten konnte gezeigt werden, dass

es durch die Infusion zu einem leichten Rückgang der Plaquegröße um 1,06 % nach fünf Wochen kam. Ursprünglich wurde vermutet, dass die Anwesenheit von ApoA-1 Milano auf dem synthetischen HDL maßgeblich für diesen Effekt verantwortlich war. Mittlerweile ließ sich jedoch in Zellkulturexperimenten nachweisen, dass es hinsichtlich des reversen Cholesterintransportes keine wesentlichen Unterschiede zwischen normalem ApoA-1 und ApoA-1 Milano gibt.

In der ERASE-(Effect of Reconstituted HDL on Atherosclerosis – Safety and Efficacy-)Studie wurde ebenfalls rekonstituiertes HDL eingesetzt. Mittels ICUS ließ sich auch hier ein reduzierender Effekt auf die Plaquegröße nachweisen [17]. Die Abnahme war jedoch geringer ausgeprägt als erwartet.

Ob die Beobachtungszeiträume und die Therapiedauer in beiden Studien noch zu kurz waren, wird diskutiert. Klinische Endpunkte fehlen für den Einsatz von rekonstituiertem HDL noch vollständig. Die Einführung dieses Behandlungsprinzips in die klinische Routine ist in den nächsten Jahren noch nicht zu erwarten. Beide Studien belegen jedoch – als „Proof of Principle“ – die antiatherogene Wirkung einer HDL-Steigerung.

HDL-Modifikation

Neben der HDL-Steigerung ist die HDL-Modifikation ein wesentlicher therapeutischer Ansatzpunkt für die Zukunft. Die zugrunde liegende Idee ist, das HDL-Molekül in seinen antiinflammatorischen Eigenschaften noch zu verbessern. Im Tierversuch an Mäusen, die eine ausgeprägte Atherosklerose entwickelten, wurde das oral verfügbare ApoA-I-Mimetikum D-4F dem Trinkwasser zugefügt. Bei D-4F handelt es sich um einen Teil des ApoA-1-Proteins. Das Peptid wird aus rechtsdrehenden Aminosäuren synthetisiert, um bei oraler Aufnahme die enzymatische Degradation im Darm zu verhindern. In den Tierversuchen ließ sich nachweisen, dass bei den

behandelten Mäusen, anders als bei den Kontrollmäusen, nahezu keine Atherosklerose mehr auftrat [12]. Ob sich dieser Effekt auf den Menschen übertragen lässt, ist allerdings unklar – entsprechende Daten fehlen.

Summary High Density Lipoprotein (HDL) – Function, Significance, Therapy

Triglyceride elevation in most instances goes along with low HDL (high density lipoprotein) cholesterol levels. Epidemiological studies have demonstrated a strong inverse relation between HDL and cardiovascular risk. Each increase of HDL of 1 mg/ml leads to a risk reduction of 3 %. Despite the clear epidemiological data, only little is known about the effect of pharmaceutical strategies to raise HDL levels. After two decades of statin treatment to lower LDL (low density lipoprotein) cholesterol, we are only beginning to understand, the importance of HDL for cardiovascular prevention. Future studies will help to further establish the role of HDL for the development as well as for the regression of atherosclerosis.

Keywords: Cholesterol – HDL – Cardiovascular risk – AIM-HIGH study – HPS-2 study – dal-HEART program

Literatur

1. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. for the Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366 (2005) 1267–1278.
2. Brown BG, Zhao XQ, Chait A et al.: Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 345 (2001) 1583–1592.
3. Cammer PL, Berge KG, Wenger NK et al.: Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J. Am. Coll. Cardiol.* 8 (1986) 1245–1255.
4. de Haan W, de Vries-van der Weij J, van der Hoorn JWA et al.: Torcetrapib does not reduce atherosclerosis beyond atorvastatin and induces more proinflammatory lesions than atorvastatin. *Circulation* 117 (2008) 2515–2522.
5. Gaziano JM, Buring JE, Breslow JL et al.: Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 329 (1993) 1829–1834.
6. Goldenberg I, Boyko V, Tennenbaum A et al.: Long-term benefit of high-density lipoprotein cholesterol-raising therapy with bezafibrate: 16-year mortality follow-up of the bezafibrate infarction prevention trial. *Arch. Intern. Med.* 169 (2009) 508–514.
7. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ et al.: High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 79 (1989) 8–15.
8. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC et al.: High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am. J. Med.* 62, 5 (1977) 707–714.
9. Kastelein JJ, van Leuwen SI, Burgess L et al.: RADIANCE 1 Investigators. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.* 356 (2007) 1620–1630.
10. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD et al.: Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N. Engl. J. Med.* 347 (2002) 1483–1492.

11. Lee JM, Choudhury RP: Prospects for atherosclerosis regression through increase in high-density lipoprotein and other emerging therapeutic targets. *Heart* 93 (2007) 559–564.
12. Navab M, Anantaramaiah GM, Hama S et al.: Oral administration of an Apo A-I mimetic peptide synthesized from D-amino acids dramatically reduces atherosclerosis in mice independent of plasma cholesterol. *Circulation* 105 (2002) 290–292.
13. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ et al.: ILLUSTRATE Investiga. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 356 (2007) 1304–1316.
14. Nissen SE, Tsumoda T, Tuzcu EM et al.: Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronar syndromes: a randomized controlled trial. *J. Am. Med. Ass.* 290 (2003) 2292–2293.
15. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al.: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N. Engl. J. Med.* 341 (1999) 410–418.
16. Scotland Coronary Prevention Study Group: Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 97 (1998) 1440–1445.
17. Tardif JC, Grégoire J, L'Allier PL et al.: Effects of Reconstituted High Density Lipoprotein Infusion on Coronary Atherosclerosis ERASE. *J. Am. Med. Ass.* 297 (2007) 1675–1682.
18. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ et al.: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 110 (2004) 3512–3517.
19. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ et al.: Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N. Engl. J. Med.* 361 (2009) 2113–2122.
20. Xiao C, Watanabe T, Zhang Y et al.: Enhanced cellular uptake of remnant high-density lipoprotein particles: A mechanism for high-density lipoprotein lowering in insulin resistance and hypertriglyceridemia. *Circ. Res.* 103 (2008) 159–166.

**Prof. Dr. med.
J. Kreuzer
Abteilung für
Kardiologie und
Intensivmedizin
St. Vincenz
Krankenhaus
Limburg
Auf dem
Schafsberg
65549 Limburg
Tel.: 06431/
292-4301
Fax: 06431/
292-4322
E-Mail:
j.kreuzer@
st-vincenz.de**

Aktuelle Therapieoptionen bei Hypertriglyzeridämien

C. von Schacky

Zusammenfassung

Wissenschaftliche Fachgesellschaften sind uneins, ob erhöhte Triglyzeride (>150 oder >200 mg/dl) ein eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor sind. Entsprechend gehen die Empfehlungen auseinander, ob erhöhte Triglyzeride eine eigenständige Behandlungindikation bei erhöhtem kardiovaskulärem Risiko sind. Allerdings besteht bei erhöhtem kardiovaskulärem Risiko fast immer eine Indikation zu einer LDL (Low Density Lipoprotein) senkenden Statinbehandlung, die auch Triglyzeride reduziert. Eine weitere Senkung der Triglyzeride wird durch die in der kardiovaskulären Prävention üblichen Maßnahmen zum Lebensstil erreicht: Kalorienrestriktion, körperliche Aktivität etc. sowie durch eine verbesserte Einstellung eines Diabetes mellitus. Bei hohen Triglyzeriden oder besonders hohem kardiovaskulärem Risiko lassen sich Triglyzeride mit der zusätzlichen Gabe von Omega-3-Fettsäuren, Nikotinsäure und Fibraten weiter senken.

Schlüsselwörter: Hypertriglyzeridämie – Pankreatitis – LDL – Kardiovaskuläre Prävention

Einleitung

Die Höhe der Triglyzeride im Serum wird häufig bestimmt. Erhöhte Triglyzeride finden sich bei vielen Patienten. Dennoch besteht Unsicherheit, welche Bedeutung erhöhte Triglyzeride haben und welche Konsequenz aus diesem Laborbefund zu ziehen ist. Hier wird versucht, den gegenwärtigen Stand des klinisch relevanten Wissens für den Praxisalltag aufzubereiten.

Primäre und sekundäre Hypertriglyzeridämien

Triglyzeride werden nach zwölf Stunden Fasten bestimmt. Gemäß National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) gelten Triglyzeride ab 150 mg/dl als erhöht und >500 mg/dl als stark erhöht (Tabelle 1) [14]. Die Klassifikation nach Fredrickson wird nicht mehr verwendet.

Primäre Hypertriglyzeridämien sind selten (Tabelle 2) [4,18]. Sehr häufig sind dagegen die sekundären Hypertriglyzeridämien (Tabelle 3). Aufgrund der hohen Prävalenz der Ursachen und begünstigenden Umstände der Hypertriglyzeridämie ist es nicht verwunderlich, dass bei 30 % der Erwachsenen und bei 42,8 % der über 50-Jährigen erhöhte Triglyzeridspiegel festgestellt werden [2]. In der Praxis wirkt sich die Unterscheidung zwischen

primärer und sekundärer Hypertriglyzeridämie jedoch kaum auf die Behandlung aus.

Biochemie

Triglyzeridreiche Lipoproteine, seien sie endogenes VLDL oder exogene Chylomikronen, werden vermehrt produziert und/oder vermindert abgebaut. Per se gelten sie nicht als atherogen. Durch Wirkung einer Lipoproteinlipase verlieren diese Lipoproteine Triglyzeride und werden durch das Cholesterinester-Transferprotein mit Cholesterin angereichert. Die sich ergebenden VLDL- und Chylomikronenreste („Remnants“) hält man für atherogen [2,10].

Pankreatitis

Hohe Triglyzeridspiegel sind selten die Ursache einer Pankreatitis (maximal 7 %). Das Risiko nimmt mit steigenden Messwerten zu, wobei 1.000 mg/dl häufig als Schwellenwert genannt wird. Neben den üblichen Symptomen einer Pankreatitis (Übelkeit, Oberbauchschmerzen) weisen Xanthome und eine retinale Lipämie auf die Diagnose hin, die mit Bestimmung der Lipase und bildgebenden Verfahren abgesichert wird. Ursächlich sollen Störungen der pankreatischen Mikrozirkulation durch die Chylomikronen sein [4,18].

Kardiovaskuläre Risikostratifizierung

In zahlreichen großen Studien waren erhöhte Triglyzeride (≥ 150 oder 200 mg/dl) mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit, eine Manifestation der koronaren Herzkrankheit (KHK) zu erleiden, verbunden [10]. Dies galt auch nach statistischer Korrektur für die üblichen Risikofaktoren wie Alter, Gewicht, Rauchen, Bluthochdruck, erhöhtes LDL, niedriges HDL etc. Das spricht dafür, dass erhöhte Triglyzeride einen unabhängigen Risikofaktor für die KHK darstellen [10]. Da allerdings nicht für alle Risikofaktoren korrigiert werden kann, bleibt eine gewisse Unsicherheit, ob erhöhte Triglyzeride tatsächlich ein eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor sind. Algorithmen zur Risikostratifizierung wie der Framingham-Index oder der PROCAM-(Prospective Cardiovascular Münster-)Score verwenden unter anderem die Triglyzeridspiegel, um das kardiovaskuläre Risiko zu errechnen [6, 13]. Im Gegensatz dazu hält die US-amerikanische Preventive Services Task Force (USPSTF) eine Bestimmung der Triglyzeride zur Erfassung des kardiovaskulären Risikos für unbelegt, der ESC-(European Society for Cardiology-) Risiko-Score verwendet die Triglyzeride ebenfalls nicht [7, 15].

Behandlungsindikationen

Pankreatitis

Ist eine Pankreatitis durch eine Hypertriglyzeridämie ausgelöst worden, müssen die Triglyzeridspiegel rasch gesenkt werden, was zunächst durch die konventionelle Akuttherapie der Pankreatitis mit Nahrungskarenz erreicht wird. Die später beschriebenen Behandlungsoptionen beugen dem erstmaligen und dem Wiederauftreten einer durch Hypertriglyzeridämie bedingten Pankreatitis vor, wobei die nicht medikamentösen Maßnahmen Vorrang vor den Medikamenten haben. Ziel ist es, die Trigly-

zeride auf < 1.000 mg/dl, besser < 500 mg/dl, zu senken. Aufgrund des seltenen Auftretens der Erkrankung ist dies aber schlecht belegt.

Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko

Zahlreiche Maßnahmen, die LDL reduzieren, senken auch Triglyzeride. Einheitlich empfehlen die Leitlinien eine Senkung des LDL auf < 100 mg/dl, optional auf < 70 mg/dl [6, 7, 13]. Uneinigkeit herrscht darüber, ob gegebenenfalls noch eine eigenständige Indikation zum Senken der Triglyzeridspiegel auf Werte < 150 mg/dl besteht.

In den Leitlinien zur sekundären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen der American Heart Association (AHA) wird bei Triglyzeriden zwischen 200 und 499 mg/dl empfohlen, das Non-HDL-Cholesterin (Gesamtcholesterin minus HDL) auf < 130 mg/dl zu senken [13]. Weder die ESC noch die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK) empfehlen, aus einer Triglyzeridmessung eine therapeutische Konsequenz zu ziehen [6, 7]. Allerdings wird geraten, bei der Auswahl eines LDL-senkenden Medikaments die Triglyzeride zu berücksichtigen. Die NCEP-ATP-III-Leitlinien empfehlen, bei Personen mit Hypertriglyzeridämie und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko zunächst das LDL auf < 100 mg/dl zu senken. Sollten danach die Triglyzeride noch oberhalb von 150 mg/dl liegen, sollte über zusätzliche Maßnahmen zum Senken der Triglyzeride entschieden werden [14]. Hintergrund dieser Uneinigkeit unter den Leitlinien ist vermutlich die Tatsache, dass erhöhte Triglyzeride – wie bereits erwähnt – bislang nicht sicher als unabhängiger Risikofaktor identifiziert wurden. Außerdem zeigten große randomisierte Interventionsstudien bei Personen mit Hypertriglyzeridämie bislang keine eindeutige Reduktion klinisch relevanter Endpunkte wie Tod, kardiovaskulärer Tod oder tödlicher Myokardinfarkt [1]. Das persönliche Fazit des Autors aus den uneinheitlichen Aussagen der Leitlinien ist, bei

Klassifikation	Serumtriglyzeride [mg/dl]
Normal	< 150
Grenzwertig erhöht	150 bis 199
Erhöht	200 bis 499
Stark erhöht	≥ 500

Tab. 1: Klassifikation der Hypertriglyzeridämie nach NCEP ATP III [14].

Familiäre Chylomikronämie und primäre gemischte Hyperlipidämie

- Triglyzeride > 1.000 mg/dl
- Xanthome
- Retinale Lipämie
- Hepatosplenomegalie
- Rezidivierende Oberbauchbeschwerden
- Erhöhtes Pankreatitisrisiko

Familiäre Hypertriglyzeridämie

- Triglyzeride 200 bis 1.000 mg/dl
- Isolierte VLDL-Erhöhung
- LDL normal oder niedrig
- HDL niedrig
- Kardiovaskuläres Risiko erhöht

Familiär kombinierte Hyperlipoproteinämie

- Hohe Spiegel von VLDL und LDL
- Niedrige Spiegel von HDL

Familiäre Dysbetalipoproteinämie

- Sehr selten
- Beta-VLDL erhöht (equimolare Erhöhung von Gesamtcholesterin und Triglyzeriden)
- Plasma-LDL erniedrigt
- Xanthome an den Streckseiten der Extremitäten
- Kardiovaskuläres Risiko erhöht

Tab. 2: Primäre Hypertriglyzeridämien (HDL: High Density Lipoprotein; VLDL: Very Low Density Lipoprotein).

Werten ≥ 500 mg/dl, zusätzlich zur LDL-Senkung, nach einer kürzeren Phase des nicht medikamentösen Therapieversuchs die im Folgenden diskutierten Medikamente zur Triglyzeridsenkung anzuwenden. Bei Werten < 500 mg/dl sollten nicht medikamentöse Maßnahmen ausgeschöpft werden, um die Triglyzeride in den Zielbereich < 150 mg/dl zu senken. Bei Patienten mit besonders hohem kardiovaskulärem Risiko oder wenn die nicht medi-

- Übergewicht
- Positive Kalorienbilanz (hyperkalorische Ernährung, geringe körperliche Aktivität)
- Metabolisches Syndrom
- Diabetes mellitus (insbesondere ein schlecht eingestellter Typ-II-Diabetes)
- Erheblicher Alkoholkonsum
- Nicht alkoholbedingte Fettleber
- Nephrotisches Syndrom
- Hypothyreose
- Paraproteinämien
- Autoimmunerkrankungen
- Schwangerschaft (drittes Trimester)
- Cushing-Syndrom
- Andere seltene Stoffwechselerkrankungen (zum Beispiel Lipodystrophie)
- Bestimmte Medikamente: Steroide, Östrogene, Tamoxifen, Thiazide, Cyclosporin, antiretrovirale Substanzen, bestimmte Psychopharmaka etc.

Tab. 3: Ursachen und begünstigende Umstände der sekundären Hypertriglyzeridämie (modifiziert nach [4, 10, 18]).

- Rasches Gehen (30 bis 40 min, zirka 6,5 km/h)
- Bahnen schwimmen (20 min)
- Fahrrad fahren (30 min, zirka 16 km/h)
- Laub rechen (30 min)
- Schwere Hausarbeit (zum Beispiel Fenster putzen, 30 min)
- Gesellschaftstanz (30 min)

Tab. 4: Möglichkeiten, die körperliche Aktivität zu steigern (modifiziert nach [14]).

kamentösen Maßnahmen auch nach längerer Zeit nicht zum Ziel führen, kann eine zusätzliche medikamentöse Therapie sinnvoll werden.

Nicht medikamentöse Therapie

Mehrere Ursachen der Hypertriglyzeridämie sind im Lebensstil begründet und daher einer Änderung zugänglich (Tabelle 3). Im Vordergrund stehen Gewichtsreduktion und eine Steigerung der körperlichen Aktivität. Realistisches Ziel einer Gewichtsreduktion ist der Verlust von 1 kg Körpergewicht alle 14 Tage. Das ist

möglich durch Reduktion der täglichen Kalorienzufuhr um 500 bis 800 kcal mit einer mäßig kalorienreduzierten Mischkost. Gleichzeitig sollte die körperliche Aktivität gesteigert werden – nicht nur, um die Muskelmasse zu erhalten, sondern auch, um den Kalorienverbrauch zu steigern und so die negative Kalorienbilanz zu verstärken [6]. Möglichkeiten, die körperliche Aktivität zu steigern, finden sich in Tabelle 4. In der Regel senkt eine Gewichtsreduktion von 5 bis 10 % die Triglyzeride bereits deutlich und hat weitere positive Effekte wie eine Verminderung der Insulinresistenz [10]. Dies verringert andere Komponenten des metabolischen Syndroms und auch eine nicht alkoholbedingte Fettleber. Wird ein erheblicher Alkoholkonsum reduziert, so wird nicht nur die Kalorienzufuhr vermindert, sondern es werden auch Organe entlastet.

Eine Verbesserung der Behandlung anderer Erkrankungen, insbesondere eines schlecht eingestellten Typ-II-Diabetes, drückt sich auch in niedrigeren Triglyzeridspiegeln aus. Eine Reduktion oder das Beenden einer Behandlung mit den in Tabelle 3 genannten Medikamenten, falls möglich, wird ebenfalls die Triglyzeride senken.

Eine vermehrte Aufnahme der Omega-3-Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) senkt dosisabhängig die Triglyzeride [13, 14]. Dies kann durch vermehrten Verzehr von fettem Fisch (Lachs, Makrele etc.), aber auch durch Supplementierung mit Fischölkapseln erreicht werden. Da die Reduktion der Triglyzeride durch EPA und DHA dosisabhängig ist und deswegen bis zu 4 g pro Tag üblich sind, werden mit fettem Fisch oder niedrig konzentrierten Fischölpräparaten Kalorienmengen aufgenommen, die langfristig kontraproduktiv werden. Dies kann es erforderlich machen, ein hierfür zugelassenes Fischölkonzentrat als Medikament einzusetzen.

Zusammenfassend sind die nicht medikamentösen Behandlungsformen der Hypertriglyzeridämie bekannte Komponenten der kardiovaskulären Prävention,

wie sie einhellig von den kardiologischen Fachgesellschaften propagiert werden [6, 7, 13].

Medikamentöse Therapie

Der Einsatz triglyzeridsenkender Medikamente sollte dann ergänzend zu den nicht medikamentösen Maßnahmen erwogen werden, wenn diese allein die Triglyzeride nicht ausreichend reduzieren. Eingesetzt werden Statine, Omega-3-Fettsäuren, Fibrate und Nikotinsäure.

Statine

Statine senken Triglyzeride um 10 bis 40 % [4, 13]. Viele Patienten mit einer Hypertriglyzeridämie haben ohnehin eine Indikation für eine Statintherapie, die als Ziel ein LDL < 100 mg/dl, bei hohem kardiovaskulären Risiko < 70 mg/dl, anstreben sollte [6, 7, 13]. Bis das Ziel-LDL erreicht ist, kann die Statindosis bei Beachtung von Kontraindikationen und Verträglichkeit bis zur maximal zugelassenen Dosierung gesteigert werden. Substanzen, die sich in der kardiovaskulären Prävention besonders bewährt haben, sind Simvastatin, Atorvastatin und Rosuvastatin; sie konnten in Interventionsstudien die kardiovaskulären Endpunkte nachweislich reduzieren [12]. Aufgrund ihrer guten Verträglichkeit und Sicherheit kann die Indikation großzügig gestellt werden, insbesondere bei Substanzen, die nicht mehr unter Patentschutz stehen. Die American Diabetes Association (ADA) empfiehlt beispielsweise die Statintherapie bei allen Diabetespatienten über 40 Jahren, unabhängig vom Lipidstatus, wenn sie einen kardiovaskulären Risikofaktor aufweisen [3]. Sind unter der Statinbehandlung die Triglyzeride noch über 150 bis 200 mg/dl, sollte nach Ansicht der AHA die Therapie gesteigert werden oder durch Zugabe von Omega-3-Fettsäuren, Nikotinsäure oder Fibraten erweitert werden, bis das „Non-HDL-Cholesterin“ weniger als 130 mg/dl beträgt [13]. Diese Empfehlung

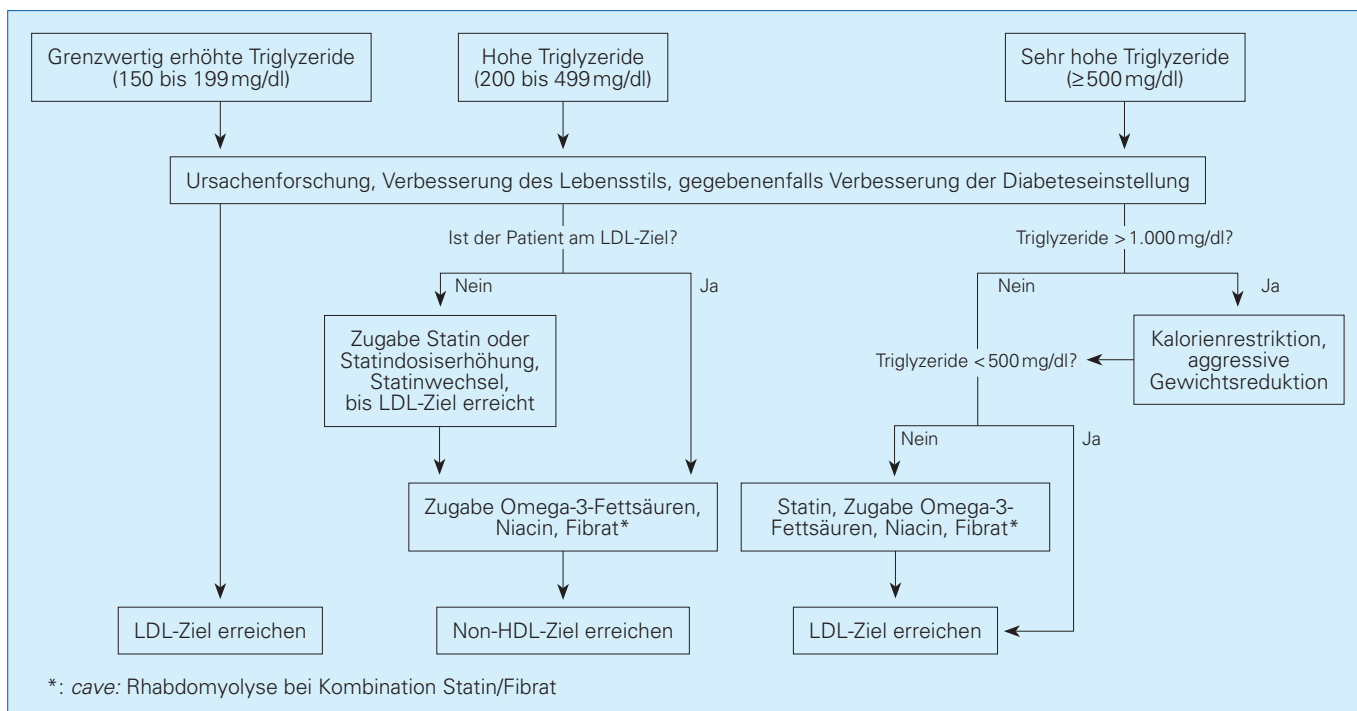


Abb. 1: Algorithmus zur Behandlung der Hypertriglyceridämie (modifiziert nach [11]).

wird aber von den europäischen und deutschen kardiologischen Gesellschaften nicht geteilt [6, 7].

Omega-3-Fettsäuren

In Deutschland sind hoch konzentrierte EPA- und DHA-Ethylester (zirka 850 mg pro 1 g Kapsel) zur Behandlung einer endogenen Hypertriglyceridämie als Arzneimittel in einer Dosierung von bis zu vier Kapseln pro Tag zugelassen (Omacor®, Zodin®). Triglyzeride werden dosisabhängig bis zu 50 % gesenkt [16]. Die Verträglichkeit liegt nach Interventionsstudien auf Placeboniveau [5]. Nach aktuellen Metaanalysen vermindern EPA und DHA in der kardiovaskulären Prävention Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität um 13 bis 35 %, wozu die Senkung der Triglyzeride möglicherweise beiträgt [17]. Dieser Effekt konnte in einer bislang unpublizierten deutschen Interventionsstudie mit geringer Aussagekraft nicht reproduziert werden (gemäß persönlicher Mitteilung von Prof. Dr. J. Senges, Ludwigshafen). Die Kombination von EPA und DHA mit anderen Lipidsenkern ist unproblematisch.

Nikotinsäure

Nikotinsäurederivate senken Triglyzeride um 20 bis 50 %, erhöhen HDL um 20 bis 30 % und senken LDL um 5 bis 25 % [4, 11]. Überzeugende Daten zu einer Reduktion klinisch relevanter Endpunkte liegen bisher allerdings nicht vor. Nikotinsäurederivate verursachen in den therapeutisch wirksamen Dosierungen häufig eine vasomotorisch bedingte Flush-Symptomatik, was durch eine einschleichende Dosierung gemildert werden kann [11]. Seit 2009 ist die Kombination von Niacin mit Laropiprant zugelassen. Durch diesen Wirkstoff werden die vasomotorischen Nebenwirkungen des Niacins deutlich gemildert. Interventionsstudien prüfen derzeit den Einfluss des Kombinationspräparats auf klinische Endpunkte.

Fibrate

Fibrate senken Triglyzeride um bis zu 60 %, steigern HDL um 15 bis 25 %, erhöhen aber auch LDL um 5 bis 30 % [4, 11]. In einer aktuellen systematischen Metaanalyse von 20 relevanten Studien

blieb die Gesamtmortalität unverändert, aber die nicht tödlichen Myokardinfarkte reduzierten sich um 22 % [1]. Da Gemfibrozil, insbesondere in Kombination mit einem Statin, die Wahrscheinlichkeit einer Rhabdomyolyse um den Faktor zehn erhöht – und dies für Fenofibrat nicht im gleichen Maße zutrifft, wird bei uns fast ausschließlich Fenofibrat verwendet. In Kombination mit einem Statin ist jedoch auch hier auf Anzeichen einer Rhabdomyolyse zu achten. Ein Arm der ACCORD-(Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-) Studie prüft bei Diabetikern, ob Fenofibrat klinische Endpunkte senken kann [1].

Diskussion

Obwohl die Triglyzeride Bestandteil des Framingham-Index und des PROCAM-Score sind, besteht immer noch Unsicherheit darüber, ob Triglyzeridspiegel tatsächlich als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor zu betrachten sind. Dies könnte durch

2
Prof. Dr. med.
C. von Schacky
Präventive
Kardiologie
Medizinische
Klinik und
Poliklinik
Innenstadt
Klinikum der
Universität
München
Ziemssen-
straße 1
80336 München
Tel.: 089/
51602165
Fax: 089/
51602194
E-Mail:
Clemens.
vonschacky
@med.uni-
muenchen.de

Berechnungen der C-Statistics und der Reklassifizierung, was für neue Biomarker gefordert wird, geklärt werden [8, 9]. Mit der C-Statistics kann man erkennen, ob die Bestimmung eines weiteren Biomarkers, zusätzlich zur Erfassung der konventionellen Risikofaktoren, einen messbaren Informationsgewinn bringt (bestimmt als Area under the Curve). Bei der Reklassifizierung wird geprüft, ob die Bestimmung des weiteren Biomarkers das kardiovaskuläre Risiko einer Person über die konventionelle Risikostratifizierung hinaus so viel genauer erfasst, dass sich eine therapeutische Konsequenz daraus ableiten lässt. Bei einer am 8. Februar 2010 durchgeführten Literatursuche waren solche Arbeiten für Triglyzeride nicht auffindbar. Solange nicht zweifelsfrei geklärt ist, ob erhöhte Triglyzeridspiegel eigenständig zum kardiovaskulären Risiko beitragen, wird die Uneinigkeit der Fachgesellschaften, damit auch die Unsicherheit im klinischen Alltag, fortbestehen.

Bei Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko wird die Entscheidung für eine triglyzeridsenkende Therapie leichter fallen als bei Patienten mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko. Das Ergebnis der erwähnten Metaanalyse (Reduktion nicht tödlicher Myokardinfarkte bei gleichbleibender Gesamtmortalität) [1] kann keine generelle Therapieentscheidung begründen. Hinzu kommt, dass weder Daten noch Empfehlungen vorliegen, wie hoch das Risiko eines Patienten sein sollte. Der Zielwert der Triglyzeride (<200 beziehungsweise <150 mg/dl) ist ebenfalls noch unklar. Hier werden die Ergebnisse laufender Studien, zum Beispiel der ACCORD-Studie, weitere Klärung bringen [1].

Zweifelsfrei besteht eine Behandlungsindikation bei Pankreatitis, zur Prävention einer erneuten, eventuell auch einer ersten Pankreatitis. Die Leitlinien schlagen einen Zielwert <500 mg/dl, auf jeden Fall <1.000 mg/dl, vor.

Fazit

Die Unsicherheit zur Behandlung einer Hypertriglyzeridämie liegt zum Teil daran, dass noch nicht abschließend geklärt ist, ob erhöhte Triglyzeride tatsächlich ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor sind, weshalb die einschlägigen Fachgesellschaften keine einhelligen Empfehlungen in ihren Leitlinien geben. Eine Behandlungsindikation besteht bei und nach Pankreatitis, eventuell auch zu ihrer Vorbeugung. In der Kardiologie besteht das Primat der LDL-Senkung mit einem Statin. Die Entscheidung zur Therapie einer Hypertriglyzeridämie wird bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko leichter fallen als bei Patienten mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko. Laufende Studien werden weitere Klärung bringen. Ist die Entscheidung zur Behandlung gefallen, sollten nicht medikamentöse Optionen ausgeschöpft werden, bevor die Entscheidung zu einer medikamentösen Therapie – gemäß Stufenplan (Abbildung 1) – fällt.

Summary

Current Treatment Options for Hypertriglyceridaemia

Whether elevated triglycerides (>150 or >200 mg/dl) constitute an independent cardiovascular risk factor, is not agreed upon by scientific societies. Therefore, recommendations on treating elevated triglycerides are not unanimous. However, elevated cardiovascular risk almost always calls for statin treatment, which also lowers triglycerides. A further reduction can be achieved by changes in lifestyle generally recommended in cardiovascular prevention: restriction of caloric intake, physical activity and others, and by improving treatment of diabetes mellitus. In case of high triglycerides or high cardiovascular risk, triglycerides may further be lowered by omega-3 fatty acids, niacin and fibrates.

Keywords: Hypertriglyceridaemia – Pancreatitis – LDL – Cardiovascular prevention

Literatur

1. Abourbih S, Filion KB, Joseph L et al.: Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Am. J. Med.* 122, 10 (2009) 962.e1–e8.
2. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM et al.: NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 52 (2003) 1210–1214.
3. American Diabetes Association: Executive summary: standards of medical care in diabetes – 2010. *Diabetes Care* 33, 1 (2010) 4–10.
4. Ferns G, Keti V, Griffin B: Investigation and management of hypertriglyceridaemia. *J. Clin. Pathol.* 61 (2008) 1174–1183.
5. Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP et al.: Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 372, 9645 (2008) 1223–1230.
6. Gohlke H, Albus C, Bömer G et al.: Pocket-Leitlinien: Risikoadjustierte Prävention von Herz-Kreislauferkrankungen (2007). leitlinien.dgk.org/images/pdf/leitlinien_pocket/2007_pll_8_berz-kreislauferkrankungen.pdf.
7. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. for the fourth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur. Heart J.* 28 (2007) 2375–2414.
8. Helfand M, Buckley DI, Freeman M et al.: Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 151 (2009) 496–507.
9. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK et al.: Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 119 (2009) 2408–2416.
10. Jacobson TA, Miller M, Schaefer EJ: Hypertriglyceridemia and cardiovascular risk reduction. *Clin. Ther.* 29 (2007) 763–777.
11. Oh RC, Lanier JB: Management of hypertriglyceridemia. *Am. Fam. Physician* 75 (2007) 1365–1371.
12. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G et al.: Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 370, 9602 (2007) 1829–1839.
13. Smith SC, Allen J, Blair SN et al.: AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 113, 22 (2006) 2363–2372.
14. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 106, 25 (2002) 3143–3421.
15. US Preventive Services Task Force: odphp.osophs.dhhs.gov/pubs/guidceps/PDF/CH02.PDF
16. von Schacky C: A review of omega-3 ethyl esters for cardiovascular prevention and treatment of increased blood triglyceride levels. *Vasc. Health Risk Manag.* 2, 3 (2006) 251–262.
17. von Schacky C: Cardiovascular disease prevention and treatment. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 81 (2009) 193–198.
18. Yuan G, Al-Shali K, Hegele RA: Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *Can. Med. Assoc. J.* 176, 8 (2007) 1113–1120.