



In Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V.  
Vorsitzender: Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Klör, Gießen

## Unbehandelter Typ-1-Diabetes

# Extreme Hypertriglyzeridämie

Michael M. Hoffmann, Brigitte König, Karl Winkler

Der Triglyzeridspiegel im Blut wird durch das Wechselspiel zwischen Synthese und dem Abbau von triglyzeridreichen Lipoproteinen reguliert. Dabei handelt es sich um Chylomikronen, welche in den Enterozyten gebildet werden und das Nahrungsfett widerspiegeln, bzw. die von der Leber gebildeten VLDL („very low density lipoprotein“). Der Abbau der Triglyzeride erfolgt in erster Linie durch die endothelständige Lipoproteinlipase, die insbesondere in Geweben mit hohem Triglyzeridbedarf, wie der Herz- und Skelettmuskulatur und dem Fettgewebe, exprimiert wird.

Für ihre volle Aktivität benötigt die Lipoproteinlipase den Kofaktor Apolipoprotein CII, darüber hinaus wird die Lipoproteinlipase durch die Apolipoproteine CIII, AV und die Proteine ANGPTL 3 und 4 („angiopoietin like protein“) extrazellulär in ihrer Aktivität reguliert [1]. Genetische Defekte der Lipoproteinlipase oder der mit ihr inter-

agierenden Proteine können zu extremer Hypertriglyzeridämie führen, mit Triglyzeridspiegeln von weit über 1.000 mg/dl [2].

Stark erhöhte Triglyzeride findet man darüber hinaus auch bei übermäßigem Alkoholkonsum sowie bei metabolischem Syndrom und schlecht eingestelltem Typ-2-Diabetes.

Auch wenn inzwischen die atherogene Potenz der Triglyzeride anerkannt ist [3] und Eingang in die Leitlinien gefunden hat [4], ist bei extremer Hypertriglyzeridämie primär das Risiko einer Pankreatitis bedeutsam.

### Fallbericht

Bei einem 23-jährigen Patienten wurde ein Typ-1-Diabetes-mellitus diagnostiziert, zur Einstellung des Diabetes wurde er stationär eingewiesen. Bei Einweisung klagte er über Schwindel, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, immer wieder Übelkeit und manchmal Erbrechen in der Nacht.

Der Patient hat eine Alkohol- und Drogenanamnese und rauchte zum Zeitpunkt der Einweisung eine Schachtel Zigaretten/Tag. Sein Vater hatte drei Schlaganfälle, seine Mutter sei gesund, ein Bruder von drei Geschwistern hatte ebenfalls einen Schlaganfall. Vorbefunde des Patienten von 0,92 mmol/l (81 mg/dl) Triglyzeride und 4,52 mmol/l (174 mg/dl) Gesamtcholesterin schließen eine familiäre Lipidstoffwechselstörung aus.

### Klinischer Befund

Körpergröße 180 cm, Körpergewicht 80 kg, BMI 24,7 kg/m<sup>2</sup>, Blutdruck 110/80 mmHg. Die Laborwerte sind in **Tab. 1** gezeigt. Leber und Nierenparameter befanden sich im Normbereich. Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin (HDL-C) und LDL-Cholesterin (LDL-C) konnten aufgrund der Lipämie nicht valide bestimmt werden.

Nach Einleitung einer Insulintherapie sanken die Triglyzeride innerhalb von 5 Tagen deutlich auf 1,39 mmol/l (122 mg/dl), bei einem Gesamtcholesterin von 8,22 mmol/l (316 mg/dl). Im weiteren Verlauf normalisierten sich die Lipidwerte weiter, sodass der Patient mit unauffälligen Lipidwerten und einer Nüchtern glukose von 8,8 mmol/l (158 mg/dl) nach sechs Wochen entlassen wurde. Mit einem Wert von 93,3 mmol/mol (10,7 %) ist der HbA<sub>1c</sub> deutlich im Abfallen begriffen.

### Triglyzeridstoffwechsel und Insulin

Für die schnelle Normalisierung des Lipidstoffwechsels nach Beginn der Insulintherapie kommen zwei Mechanismen in Frage: Wie oben schon erwähnt

Parameter		Patient	Referenzbereich
Glukose	mmol/l	12,54	3,3–5,6
	mg/dl	226	60–100
HbA <sub>1c</sub>	mmol/molHb	141	< 53,2
	%	15,1	< 5,7
C-Peptid	nmol/l	0,096	0,1–0,78
	µg/l	0,29	0,3–2,35
Triglyzeride	mmol/l	59,2	< 1,7
	mg/dl	5.193	< 150
Natrium	mmol/l	129	136–145
Kalium	mmol/l	3,3	3,5–5,1

unterliegt die Lipoproteinlipase, das Schlüsselenzym der Lipolyse von triglyzeridreichen Lipoproteinen im Plasma, einer mannigfaltigen Regulation.

Ein sehr wichtiger intrazellulärer Regulator ist dabei das Insulin. Postprandial sorgt das Insulin für eine Hochregulation der Lipoproteinlipase im Fettgewebe, sodass ein Teil der Nahrungsfette durch die Adipozyten aufgenommen werden kann. Im Gegenzug kommt es bei einem ausgeprägten Insulinmangel zu einer erhöhten Freisetzung von Lipoproteinlipase im Herzen, wobei die verstärkte Fettsäureaufnahme im Herzen den Ausfall der Lipoproteinlipase in den Adipozyten nicht kompensieren kann.

Neben der Regulation der Lipoproteinlipase spielt das Insulin auch eine große Rolle bei der Sezernierung von VLDL aus der Leber. Normalerweise inhibiert Insulin im postprandialen Stadium die Bildung von VLDL, sodass im Plasma die Chylomikronen bevorzugt hydrolysiert werden [5]. Bei einem Insulinmangel fällt diese Inhibition weg und die Leber sezerniert permanent VLDL, die zudem einen höheren Triglyzeridgehalt als gewöhnlich aufweisen. Des Weiteren wird die Bildung von Apolipoprotein CIII gesteigert, die zu einer Verschlechterung der Aufnahme von Remnant-Partikeln in der Leber führt. In der Summe führt dies zu einer Hypertriglyzeridämie.

Die Normalisierung des Insulinspiegels verbessert die Triglyzeridhydrolyse durch die Lipoproteinlipase, verstärkt die Aufnahme von Remnant-Partikeln in die Leber durch Reduktion der Apolipoprotein-CIII-Synthese und verringert die Sezernierung von triglyzeridreichen VLDL.

Die senkende Wirkung von Insulin auf die Plasmatriglyzeride wird auch bei der Therapie einer akuten Pankreatitis aufgrund extensiv erhöhten Triglyzeriden eingesetzt. Um die Senkung der Triglyzeride zu beschleunigen, wird dabei neben Insulin oft auch zusätzlich Heparin gegeben, um die endothelialständige Lipoproteinlipase kurzfristig freizusetzen und die Hydrolyse der Triglyzeride zu beschleunigen [6].

## Fazit

- Bei entgleistem Diabetes mellitus sollten unbedingt die Triglyzeride kontrolliert werden.
- Umgekehrt sollte bei stark erhöhten Triglyzeriden auch immer ein Diabetes als Ursache ausgeschlossen werden.
- Kommt es bei entgleistem Diabetes zu einer massiven Triglyzeriderhöhung, ist diese in der Regel bei verbesserter Einstellung des Patienten schnell rückläufig und bedarf keiner speziellen lipidsenkenden Therapie.
- Bei andauernder Triglyzeriderhöhung kann man ergänzend zur Insulintherapie ein Fibrat (Bezafibrat oder Fenofibrat) geben, welches über seine PPAR $\alpha$ -Wirkung die Lipoproteinlipase hoch- und das Apolipoprotein CIII nach unten reguliert und so den Abbau der Triglyzeride fördert. Da Statine lediglich die Aufnahme von LDL fördern und mitunter zu einer Triglyzeriderhöhung führen, sind sie in diesem Fall kontraindiziert.

## Literatur

1. Li Y, He PP, Zhang DW, Zheng XL, Cayabyab FS, Yin WD et al. Lipoprotein lipase: from gene to atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014;237(2):597–608
2. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Aversa M et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(8):655–66
3. Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res*. 2016;118(4):547–63
4. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;253:281–344
5. Sparks JD, Sparks CE, Adeli K. Selective hepatic insulin resistance, VLDL overproduction, and hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(9):2104–12
6. Kuchay MS, Farooqui KJ, Bano T, Khandelwal M, Gill H, Mithal A et al. Heparin and insulin in the management of hypertriglyceridemia-associated pancreatitis: case series and literature review. *Arch Endocrinol Metab*. 2017, doi: 10.1590/2359-3997000000244



**PD Dr. rer. nat. Michael M. Hoffmann**  
Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin  
Universitätsklinikum Freiburg  
Hugstetter Str. 55  
79106 Freiburg  
michael.marcus.hoffmann@uniklinik-freiburg.de

**Dr. med. Brigitte König und Prof. Dr. med. Karl Winkler**  
Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin,  
Medizinische Fakultät,  
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg



Weitere Infos auf  
[springermedizin.de](http://springermedizin.de)

Auf [springermedizin.de/cardiovasc](http://springermedizin.de/cardiovasc) finden Sie weitere Beiträge aus der Lipidsprechstunde, unter anderem diese Themen (Suche auch über das Archiv der Zeitschrift):

### Statinmyopathie. Wann ist ein Gentest sinnvoll?

Beim einem Patienten mit Hypercholesterinämie stellte sich heraus, dass er eine generelle Statinunverträglichkeit hat. Wie lässt sich der richtige Therapieansatz finden?

### Aortenstenose und Lipoproteinämie(a). Ein Fall für die Lipoprotein-Apherese

Diskutiert wird der Fall einer Patientin mit Hyperlipoproteinämie(a) und Dyspnoe bei mittlerer Belastung.

### Patient mit schwerstem Chylomikronämiesyndrom

Bei einem Patienten mit dieser besonders schweren Form einer Hypertriglyzeridämie kam es zu kardialen Spätkomplikationen.