

„Kühlschranktest“ bringt die Lösung

Therapierefraktäre Hypertriglyzeridämie

CHRISTEL KÖNIG, BREMEN, WINFRIED MÄRZ, MANNHEIM, GREALD KLOSE, BREMEN

Anamnese

Primär sahen wir einen 57-jährigen Patienten akut stationär mit AV-Knoten-Reentry-Tachykardie. Nebenfundlich war eine arterielle Hypertonie mit gering eingeschränkter Nierenfunktion und eine schwere Hypertriglyzeridämie bekannt, weswegen sich der Patient seit gut sechs Jahren fettarm und kohlenhydratreduziert ernährte. Zusätzlich erhielt der Patient eine lipidsenkende Kombinationstherapie mit einem Fibrat (Gemfibrozil 1 x 600 mg) und Nikotinsäure (2 x 1000 mg). Trotz dieser Maßnahmen lagen die Triglyzeride stets zwischen 1500–2000 mg/dl. Bislang war eine adäquate Senkung nicht gelungen.

Bei der klinischen Untersuchung zeigte sich ein schlanker Patient (58 kg, 1,74 cm, BMI 19,2) in gutem Allgemeinzustand, Leber leicht vergrößert tastbar (sonographisch Steatosis hepatis), ansonsten, bis auf die initiale Tachykardie, kein wegweisend pathologischer Befund, insbesondere keine eruptiven Xanthome.

Lipid-Parameter

Gesamtcholesterin 210 mg/dl, Triglyzeride 1691 mg/dl, HDL-Cholesterin 106 mg/dl, LDL-Cholesterin wurde wegen der hohen Triglyzeride nicht berechnet, ApoA1 209 mg/dl, ApoB 52 mg/dl, ApoE-Genotyp E3/E3, Lp(a) < 100 mg/l.

Bei der genaueren Ernährungsanamnese berichtete der Patient einen moderaten Alkoholkonsum von 1–2 Gläsern Bier pro Tag, hier sahen wir Verbesserungspotential. Das Fibrat wurde wegen des etwas geringeren Interaktionspotentials auf Fenofibrat umgesetzt. Desweiteren wurde die lipidsenkende Medikation noch um Omega-3-Fettsäuren, beginnend in einer Dosis von 2 x 1 g, erweitert. Eine zweitägige, streng kohlenhydrat- und fettarme Kost unter stationären Bedingungen führte zu einer symptomatischen Hypoglykämie ohne erkennbare Änderung des Lipidstatus.

Verlauf

Sechs Monate später wurde der Patient ambulant in unserer Lipidsprechstunde vorgestellt. Er hatte seit dem stationären Aufenthalt bei uns eine strikte Alkoholkarenz eingehalten. Bei einer GFR zwischen 50 und 60 ml/min war ihm zwischenzeitlich zusätzlich zu der fettarmen und kohlenhydratreduzierten Kost eine Proteinrestriktion empfohlen worden. Entsprechend war die Auswahl an Nahrungsmitteln zur Deckung der notwendigen Kalorienzufuhr stark eingeschränkt. Es war zu einer Gewichtsreduktion des bereits zuvor sehr schlanken Patienten um weitere 3 kg gekommen. Trotzdem blieben die Triglyzeride unverändert erhöht (1400–2250 mg/dl). Klinisch beschrieb der Patient eine verminderte Leistungsfähigkeit mit Kollapsneigung. Die Fibrattherapie war aufgrund von steigenden CK-Werten vor zwei Monaten abgesetzt worden.

Mittels Ernährungsprotokollen bestätigte sich eine hypokalorische Ernährung des Patienten. Es wurden normokalo-

rische Kostpläne unter Einsatz von MCT-Fetten erstellt. Der Patient konnte unter dieser Maßnahme leicht an Gewicht zunehmen, die Triglyzeride blieben aber unverändert.

In der Lipidelektrophorese konnten überraschenderweise keine Chylomikronen nachgewiesen werden, auch das VLDL-Cholesterin war mit 2 mg/dl sehr niedrig. Im daraufhin durchgeführten „Kühlschranktest“ blieb das überstehende Serum bernsteinfarben klar, sodass der Verdacht auf eine Pseudohypertriglyzeridämie aufkam. In einer weiteren Probe wurden die Triglyzeride mit der konventionellen Glycerinkinase/Peroxidase-Methode und einer Modifikation dieser Methode, bei der die Lipase erst nach Verbrauch des in der Probe vorhandenen freien Glycerins zugegeben wird, bestimmt. Mit der konventionellen Methode erhielten wir Triglyzeride von 712 mg/dl, mit der modifizierten Methode Triglyzeride von 60 mg/dl. Das freie Glycerin im Plasma war mit 6 mg/dl deutlich erhöht (normal 0,4–2 mg/dl). Somit war von einer Pseudohypertriglyzeridämie bei Glycerinkinase-

mangel auszugehen.

Beurteilung

Primärer Therapieansatz bei Hypertriglyzeridämien ist eine sog. „Life-style“-Intervention mit Ernährungsumstellung und Steigerung der körperlichen Aktivität. Wesentliche Aspekte der Ernährungstherapie betreffen Alkoholkarenz, Reduktion von tierischen Fetten, Reduktion von Kohlenhydraten, insbesondere von Ein- und Zweifachzuckern sowie der vermehrte Verzehr von Omega-3-Fettsäuren. Häufig lässt sich bereits durch

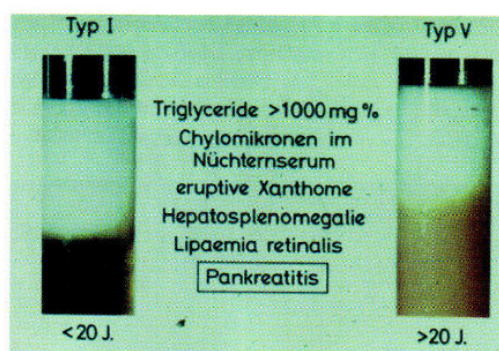


Abb. 1 Im Gegensatz zur Pseudohypertriglyzeridämie durch eine massive Hypertriglyzeridämie veränderter Aspekt des Nüchternserums und mögliche zugrundeliegende primäre Hyperlipoproteinämien. Typ I extrem selten, Lipoproteinlipase- oder Apoprotein CII-Defekt, Manifestation bereits in frühester Kindheit. Typ V primär und sekundär im Erwachsenenalter, durch gleichzeitige VLDL- und Chylomikronenerhöhung immer mit teilweise erheblicher Hypercholesterinämie verbunden.

diese Maßnahmen eine weitgehende Normalisierung der Lipidparameter erreichen. Bei nicht ausreichendem Effekt dieser Basismaßnahmen können zusätzlich Lipidsenker hilfreich sein. Primär kommen hier Fibrate und Nikotinsäure in Betracht.

Sowohl die Genese als auch die klinische Bedeutung von Hypertriglyzeridämien ist heterogen. Bei schweren isolierten Hypertriglyzeridämien stehen weniger die vaskulären Komplikationen im Vordergrund als vielmehr das sog. Chylomikronämiesyndrom, das zu einer erhöhten Blutviskosität führt mit erhöhtem Risiko von krampfartigen Bauchschmerzen und akuten Pankreatitiden. Als kritisch werden Triglyzeride von mehr als 1000 mg/dl angesehen. Das Serum ist durch die Chylomikronen rahmig. Im sog. „Kühlschranktest“ ist dies leicht nachzuweisen, die Chylomikronen rahmen über Nacht auf, das Serum darunter wird klar (Abb. 1). Eine weitere Differenzierung ist mittels Lipidelektrophorese möglich. Die Bestimmung der Triglyzeride erfolgt gewöhnlich nach enzymatischer Aufspaltung der Triglyzeride und weitere Umsetzung des dabei frei werdenden Glycerins. In diese Bestimmung gehen auch üblicherweise geringe Mengen an freiem Glycerin ein, was entweder vernachlässigt oder pauschal abgezogen wird.

Bei einem Glycerinkinase-mangel kommt es zu einer ausgeprägten Erhöhung des freien Glycerins. Da die Triglyzeride über deren Glycerinanteil bestimmt werden, wird eine Hypertriglyzeridämie vorgetauscht. Ein Glycerinkinase-mangel kann in komplexer Form mit anderen Anomalien (X-chomosomale Deletionen, bei denen angeborene adrenale Hypoplasie, Duchenne'sche Muskeldystrophie und Glycerinkinase-mangel in wechselnden Kombinationen auftreten) bereits im Kindesalter manifest werden. In isolierter, meist asymptomatischer Form wird er meist erst im Erwachsenenalter bei Routinelaboruntersuchungen diagnostiziert. Die Bedeutung dieser Stoffwechselstörung ist unklar und eine mögliche Toxizität des freien Glycerins aufgrund der variablen klinischen Symptome schwer abzuschätzen. Konkrete Therapieempfehlungen, in der Literatur kaum zu finden, bestehen lediglich in einer fettnormalen bis leicht fettreduzierten Kost. Da bei Zuständen mit vermehrter Fettmobilisation bzw. fehlender Glucosezufuhr Zustände mit Unwohlsein bis zu Somnolenz sowie Hypoglykämien beschrieben sind, sollte die sonst bei Hypertriglyzeridämie empfohlene Kohlenhydratrestriktion unterbleiben.

Bei unserem Patienten wurden nach Diagnosestellung alle lipidsenkenden Medi-

kamente einschliesslich Omega-3-Fettsäuren abgesetzt. Die Kohlenhydratrestriktion wurde aufgehoben. Klinisch führte dies zu einer Verbesserung des Allgemeinzustands.

Fazit

Bei Patienten mit Hypertriglyzeridämie sollte immer auch der einfach durchführbare sog. „Kühlschranktest“ erfolgen, insbesondere wenn sich durch Ernährungsintervention und medikamentöse Maßnahmen keine Effekte erzielen lassen. Sollte sich im Kühlschranktest ein klarer Überstand zeigen, besteht der dringende Verdacht auf eine Pseudohypertriglyzeridämie, die durch den Nachweis von erhöhtem freiem Glycerin und einer modifizierten Bestimmung der Triglyzeride, ohne Störung durch freies Glycerin im Plasma, bestätigt werden kann.

Literatur unter cardiovasc.de



Korrespondenzadresse:
Dr. med. Christel König
Klinikum Links der Weser
Medizinische Klinik
Lipidsprechstunde
Senator-Wessling-Str. 1
28277 Bremen,
E-Mail: christel.koenig@klinikum-bremen-ldw.de