In Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Lipidologie e. V. (DGFL) - Lipid-Liga

Vorsitzender: Prof. Dr. med. Oliver Weingärtner, Jena

Hypertriglyzeridämien metabolisch behandeln

Inkretinbasierte Therapien als Ergänzung

Benjamin Lechner, LMU München

Hypertriglyzeridämien sind häufig und meist multifaktoriell bedingt. Oft treffen eine genetische Prädisposition, eine übermäßige Energiezufuhr und Bewegungsmangel aufeinander. Die erhöhten Triglyzeride sind dann Ausdruck einer gestörten metabolischen Gesundheit. Ernährung und Bewegung sind die absolut essenzielle Basistherapie. Inkretinbasierte Medikamente können ihre Umsetzung unterstützen und metabolische Treiber der Hypertriglyzeridämie beeinflussen. Ein Fall aus unserer Ambulanz zeigt dieses Potenzial auch bei normalgewichtigen Personen [1, 2].

Fallbeispiel

2018 stellte sich eine 25-jährige Patientin mit extern gemessenen Triglyzeriden von 1.300 mg/dl vor. Bei einem Body-Mass-Index (BMI) von 22 kg/m² bestanden bereits Hinweise auf eine Insulinresistenz: Der HOMA-IR betrug 2,6, der Matsuda-Index 3,7 und der HbA_1c 5,8 %. Trotz Lebensstilmaßnahmen und Fenofibrat schwankten die Triglyzeride im Verlauf zwischen 200 und 2.000 mg/dl. 2022 wurde zudem ein Typ-2-Diabetes festgestellt.

Ab 2023 traten rezidivierende hypertriglyzeridämieassoziierte Pankreatitiden auf. 2025 kam es trotz Fenofibrats, hochdosierter Omega-3-Fettsäuren und intensivierter Insulintherapie zur vierten Episode bei Triglyzeriden von 4.400 mg/dl. Begleitend wurden eine chronische Pankreatitis und eine ausgeprägte metabolische Fettlebererkrankung festgestellt. Die genetische Untersuchung ergab keine monogene Erklärung, jedoch einen homozygoten APOA5-*3-Risikohaplotyp. Klinisch zeigten sich bei einem BMI von 24 kg/m² eine stammbetonte Fettverteilung und eine geringe Muskelmasse.

Nach dem Akutmanagement der Pankreatitis wurde bei Metforminunverträglichkeit eine Therapie mit dem dualen GIP/GLP-1-Rezeptoragonisten Tirzepatid begonnen und auf 5 mg wöchentlich titriert. Nach drei Monaten lagen die Triglyzeride bei 137 mg/dl; Insulin, Fenofibrat und Omega-3-Fettsäuren konnten abgesetzt werden. Nach zwölf Monaten betrugen die Triglyzeride 85 mg/dl und der HbA_1c 5,5 %. Das Gewicht sank um etwa 10 kg und stabilisierte sich bei einem BMI von 20 kg/m². Weitere Pankreatitiden traten während der Nachbeobachtung nicht auf. Unter Tirzepatid gelang eine anhaltende Stabilisierung bei deutlich vereinfachter Therapie und subjektiv gesteigerter Lebensqualität.

Metabolische Ursachen erkennen

Insulinresistenz, ein unzureichend eingestellter Diabetes, Alkohol oder Medikamente können eine genetische Anfälligkeit für erhöhte Triglyzeride bis zur Chylomikronämie verstärken [2].

Bei Insulinresistenz hemmt Insulin die Lipolyse im Fettgewebe unzureichend. Vermehrt freigesetzte Fettsäuren gelangen zur Leber und stehen dort für die Triglyzeridsynthese zur Verfügung. Zusammen mit einer gesteigerten hepatischen Lipidneubildung bei Kalorienüberschuss begünstigt dies die Sekretion triglyzeridreicher Very-Low-Density-Lipoproteine (VLDL). Gleichzeitig erschweren eine erhöhte Apolipoprotein-C-III-Konzentration und eine verminderte Aktivität der Lipoproteinlipase deren Abbau. VLDL und Chylomikronen konkurrieren um begrenzte Abbaukapazitäten; zusätzliche metabolische Belastungen können massive Triglyzeridanstiege auslösen [2]. Auch bei ausgeglichener Energiebilanz kann eine hohe Fruktosezufuhr die hepatische Lipidneubildung steigern [3].

Ein normaler BMI schließt diese Störungen nicht aus. Bei unserer Patientin war die Insulinresistenz bereits Jahre vor der Diabetesdiagnose erkennbar. Entscheidend ist deshalb die Beurteilung des metabolischen Phänotyps einschließlich Fettverteilungsmuster, Muskelmasse, Insulin- und Glukosestoffwechsel und Leberfett (**Abb. 1**).

Lebensstil und inkretinbasierte Therapie verbinden

Ernährung und regelmäßige Bewegung sind die absolut essenzielle und hoch wirksame Grundlage der Behandlung. Dazu gehören Alkoholkarenz, der Verzicht auf zuckerreiche Getränke und rasch resorbierbare Kohlenhydrate sowie die Vermeidung einer übermäßigen Energiezufuhr und hoch verarbeiteter, energiedichter Lebensmittel. Bei Übergewicht ist eine Gewichtsabnahme anzustreben. Körperliche Aktivität kann unabhängig vom Gewichtsverlust viszerales Fett reduzieren [4]. Eine kohlenhydratreduzierte Ernährung kann bereits vor einer Gewichtsabnahme Triglyzeride und weitere Merkmale der atherogenen Dyslipidämie verbessern [5].

Die Wirkung dieser Maßnahmen reicht über den Triglyzeridwert hinaus. Mit einer verbesserten Energiebilanz und der Abnahme viszeraler und ektoper Fettdepots können sich sämtliche Komponenten des metabolischen Syndroms sowie Begleiterkrankungen wie die metabolische Dysfunktions-assoziierte steatotische Lebererkrankung (MASLD) und obstruktive Schlafapnoe

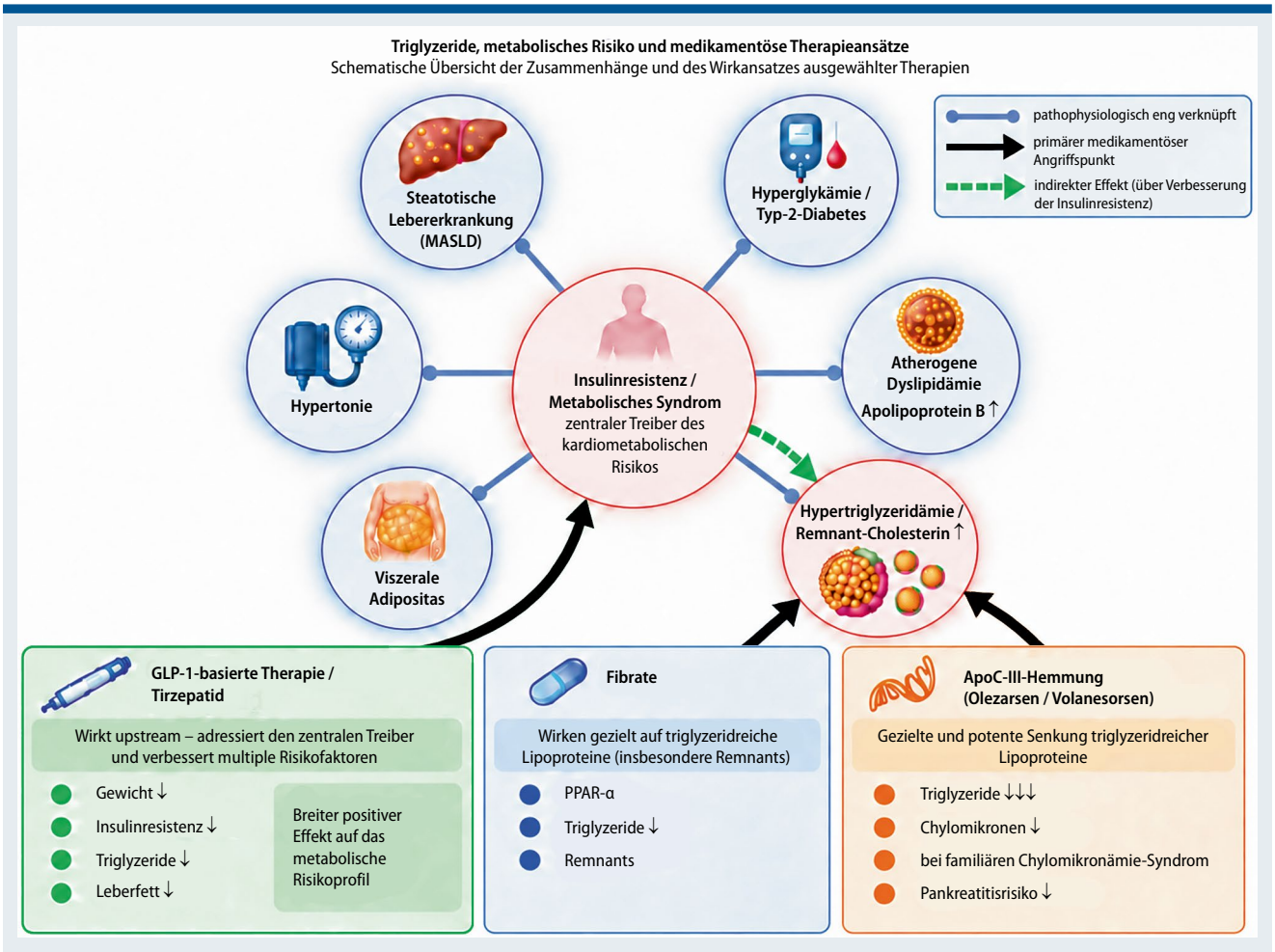


Abb. 1: Schematische Darstellung der pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen Insulinresistenz, Hypertriglyzeridämie und weiteren Komponenten des metabolischen Syndroms sowie der Angriffspunkte verschiedener medikamentöser Therapieansätze.

bessern. Die Herausforderung liegt häufig darin, die Veränderungen dauerhaft umzusetzen.

Hier können GLP-1-Rezeptoragonisten und Tirzepatid die Lebensstilbehandlung unterstützen. Sie vermindern Hunger und Energieaufnahme und erleichtern damit eine anhaltende Kalorienreduktion. Ein wesentlicher Teil ihres metabolischen Nutzens beruht auf Veränderungen, die auch durch eine hypokalorische Ernährung erreicht werden können. Für Tirzepatid sind eine verbesserte Insulinsensitivität sowie eine Abnahme von Leberfett und viszeralem Fett in Humanstudien belegt [6, 7]. In der LEADER-Studie reduzierte Liraglutid bei Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulärem Risiko zudem kardiovaskuläre Ereignisse und die Gesamtmortalität [8].

Lebensstil und Inkretintherapie adressieren somit gemeinsame metabolische Treiber.

Evidenz und klinische Einordnung

Mit der verbesserten Insulinwirkung wird die Lipolyse im Fettgewebe stärker gehemmt und die Fettsäurezufuhr zur Leber vermindert. Eine geringere Energie- und Substratzufuhr kann zudem die hepatische Lipidneubildung reduzieren. Humanstudien zeigen entsprechende Veränderungen des Lipoproteinstoffwechsels: Liraglutid verringerte die Produktion intestinaler Apolipoprotein-B48-haltiger Partikel und die Sekretion von $VLDL_1$-Triglyzeriden; letztere nahm parallel zum Leberfett ab [9]. Unter Tirzepatid sanken Apolipoprotein C-III und große triglyzeridreiche Lipoproteine [10].

In einer explorativen Phase-II-Auswertung senkte Tirzepatid (15 mg) die Triglyzeride nach 26 Wochen bei Ausgangswerten unter 150 mg/dl um 23 %, bei Ausgangswerten ab 150 mg/dl um 43 %, jeweils gegenüber Studienbeginn [10]. Für schwere Hypertriglyzeridämien fehlen belastbare Subgruppendaten. Eine besonders starke Wirkung bei ausgeprägter, reversibler Stoffwechselstörung ist plausibel, lässt sich bislang aber nicht verlässlich quantifizieren.

Unser Fall zeigt eine anhaltende Normalisierung nach Beginn von Tirzepatid, belegt als Einzelbeobachtung jedoch keine Pankreatitisprävention. Bei Typ-2-Diabetes oder zugelassener Indikation zur Gewichtsbehandlung sollte die Therapie unter Berücksichtigung dieses Potenzials gemeinsam mit dem

Patienten erwogen werden. Bei Normalgewicht sind eine ausreichende Nährstoffzufuhr und der Muskelerhalt besonders zu beachten. Nach vorausgegangener Pankreatitis ist Tirzepatid laut Fachinformation vorsichtig anzuwenden; eine absolute Kontraindikation besteht dadurch nicht. Bei Verdacht auf eine Pankreatitis ist die Behandlung abzusetzen, bei bestätigter Diagnose darf sie nicht wieder aufgenommen werden [11].

Gezielte Triglyzeridsenkung vs. metabolische Behandlung

Fibrate senken Triglyzeride, ein belastbarer randomisierter Nachweis der Pankreatitisprävention bei schwerer Hypertriglyzeridämie fehlt jedoch [2]. In großen randomisierten Studien wurde zudem kein zusätzlicher kardiovaskulärer Nutzen gegenüber einer statinbasierten Behandlung in der jeweiligen Gesamtpopulation gezeigt [12, 13].

Für Olezarsen ist eine Pankreatitisprävention belegt: In der gemeinsamen Auswertung der Studien CORE und CORE2 sank die Rate akuter Pankreatitiden gegenüber Placebo um 85 % [14]. Dieser klinisch hoch relevante Nutzen ersetzt jedoch nicht die Behandlung der häufig zugrunde liegenden metabolischen Störung. Ein mit Lebensstilmaßnahmen und Inkretintherapie vergleichbarer breiter metabolischer Nutzen ist für diesen lipidsenkenden Ansatz bislang nicht belegt. Die Olezarsen-Therapie ist zudem mit rund 337.000 Euro Jahrestherapiekosten (Preisstand März 2026) sehr kostenintensiv.

Bei metabolisch bedingter Hypertriglyzeridämie sollten daher die metabolischen Treiber frühzeitig und konsequent behandelt werden. Bei anhaltend hohem Pankreatitisrisiko ist ergänzend eine spezifische triglyzeridsenkende Therapie erforderlich.

Fazit

- Ernährung und Bewegung sind die absolut essenzielle Basistherapie der metabolisch bedingten Hypertriglyzeridämie.
- Auch bei Normalgewicht können Insulinresistenz und gestörte Fettverteilung eine schwere Hypertriglyzeridämie wesentlich mitverursachen.
- Inkretinbasierte Therapien erleichtern eine anhaltende Kalorienreduktion und adressieren mehrere metabolische Treiber. Ihr Potenzial sollte bei passender Indikation genutzt werden.
- Die Senkung des Triglyzeridwerts ersetzt nicht die Behandlung der metabolischen Störung. Die metabolische Therapie und die gezielte Pankreatitisprävention ergänzen sich.

Literatur

1. Lechner B et al. Cardiovasc Diabetol Endocrinol Rep. 2026;12:50
2. Saadatagah S et al. J Clin Lipidol. 2025;19:723-36
3. Schwarz JM et al. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:2434-42
4. Gepner Y et al. Circulation. 2018;137:1143-57
5. Krauss RM et al. Am J Clin Nutr. 2006;83:1025-31
6. Heise T et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10:418-29
7. Gastaldelli A et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10:393-406
8. Marso SP et al. N Engl J Med. 2016;375:311-22
9. Taskinen MR et al. Diabetes Obes Metab. 2021;23:1191-201
10. Wilson JM et al. Diabetes Obes Metab. 2020;22:2451-9
11. European Medicines Agency. Mounjaro: EPAR – Product information. Abschnitte 4.1 und 4.4. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_en.pdf. Zugriff am 21.09.2026
12. ACCORD Study Group. N Engl J Med. 2010;362:1563-74
13. Das Pradhan A et al. N Engl J Med. 2022;387:1923-34
14. Marston NA et al. N Engl J Med. 2026;394:429-41
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss über Olezarsen (Chylomikronämiesyndrom). 21.05.2026. Abschnitt 2.4, Therapiekosten; Stand Lauer-Taxe 15.03.2026. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-12639/2026-05-21_AM-RL-XII_Olezarsen_D-1278_TrG.pdf.



Dr. med.
Benjamin Lechner
Funktionsoberarzt im Bereich Diabetologie und Stoffwechsel
Medizinische Klinik und Poliklinik IV
LMU Klinikum,
Ziemssenstr. 5
80336 München
benjamin.lechner@med.uni-muenchen.de