

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Lipide und Diabetes

Georg P, Ludvik B

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2000; 7

(12), 519-522

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Lipide und Diabetes

P. Georg, B. Ludvik

Atherosklerose ist eine der häufigsten Komplikationen bei Diabetes und verantwortlich für erhöhte Morbidität und Mortalität. Diabetische Dyslipidämie führt zu erhöhten Triglyzeridspiegeln und zu verringerten HDL-Cholesterinspiegeln. Die LDL-Cholesterin-Konzentration unterscheidet sich zwar quantitativ nicht signifikant zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern, allerdings zeigen Typ-2-Diabetiker typischerweise überwiegend kleine, dichte LDL-Partikel mit größerer Affinität für Oxidation. Epidemiologische Studien haben gezeigt, daß Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 ohne kardiovaskuläre Erkrankungen in der Anamnese dasselbe Risiko für kardiale Ereignisse wie Nichtdiabetiker mit vorbestehender Herzkrankheit haben. Die erhöhte Inzidenz kardialer Erkrankungen bei Diabetikern, die höhere Sterblichkeitsrate und die höhere 1-Jahres-Mortalität bei Patienten mit Myokardinfarkt weisen deutlich auf die Wichtigkeit einer lipidsenkenden Therapie hin. Leider fußen die Grundlagen der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen bei Diabetikern lediglich auf pathophysiologischen Untersuchungen, interventionellen Studien an Nichtdiabetikern und Post-hoc-Subgruppenanalysen bei Diabetikern. Daher sind noch viele Fragen betreffend die Therapie der diabetischen Dyslipidämie offen. Jedenfalls aber zeigen die Studien, daß Cholesterinsenkung bei Diabetes mellitus Typ-2-Patienten zumindest so effektiv wie bei Nichtdiabetikern ist. Resultate von prospektiven Lipidsenkungs-Studien bei Diabetikern werden daher mit großem Interesse erwartet.

*Atherosclerosis is a major complication of diabetes being responsible for the increased morbidity and mortality in these patients. Diabetic dyslipidaemia comprises elevated triglyceride levels as well as decreased HDL cholesterol levels. LDL cholesterol is quantitatively not significantly different from non-diabetic subjects, however, there is a preponderance of small dense LDL particles with a greater susceptibility to oxidation. Epidemiological studies have shown that patients with type-2 diabetes mellitus with no history of cardiovascular disease, have the same risk for cardiac events as non-diabetic patients with pre-existing coronary disease have. The increased incidence of cardiovascular disease (CVD) in diabetes, the greater case fatality and 1-year mortality in patients with myocardial infarction strongly suggest that preventive lipid lowering therapy is of great importance. Unfortunately, the rationale for prevention of CVD in patients with diabetes is obtained only from pathophysiological evidence, interventional studies in non-diabetic populations and post-hoc subgroup analyses in diabetic patients. Therefore, many questions regarding the therapy of diabetic dyslipidaemia still remain open. However, these studies suggest that lowering cholesterol in patients with type-2 diabetes is at least as effective as in a non-diabetic population. Results from prospective lipid lowering trials in patients with diabetes are therefore awaited with great interest. **J Kardiol 2000; 519–522.***

Mehr als 100 Millionen Menschen weltweit sind von Diabetes betroffen, und Inzidenz und Prävalenz steigen weiterhin an. Bis zum Ende des 20. Jahrhunderts wird erwartet, daß weltweit mehr als eine Milliarde Menschen an Diabetes leiden wird [1]. Die meisten dieser Patienten sind vom Typ-2-Diabetes betroffen, der unter den Diabetikern ein um das 2- bis 4fache höheres Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen als Haupttodesursache mit sich bringt [2–4]. Diabetische Patienten mit Myokardinfarkt weisen außerdem eine höhere Sterblichkeitsrate [5] und 1-Jahres-Mortalität auf [6].

Risikofaktoren für Atherosklerose bei Diabetes

Diabetische Dyslipidämie

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes wird angenommen, daß quantitative und qualitative Normabweichungen der Lipoproteine für das erhöhte Risiko für makrovaskuläre Erkrankungen verantwortlich zu machen sind. Die Insulinresistenz und Hyperglykämie wirken sich auf jede Lipid- und Lipoproteinfraktion aus [7, 8]. Das übliche Erscheinungsbild der Dyslipidämie bei Typ-2-Diabetikern kommt durch erhöhte Triglyzerid- und verminderte HDL-Cholesterinspiegel zum Ausdruck. Die Konzentration des LDL-Cholesterins weicht im allgemeinen nicht signifikant von der bei nichtdiabetischen Patienten ab. Diabetiker können erhöhte Spiegel des Nicht-HDL-Cholesterins (d. h. LDL plus VLDL) aufweisen. Typ-2-Diabetiker verfügen jedoch typischerweise über überwiegend kleine, dichte LDL-Partikel, die möglicherweise einen Beitrag zur Erhöhung der Atherogenität aufgrund einer größeren Affinität gegenüber Oxidation leisten, selbst wenn die absolute LDL-Cholesterinkonzentration nicht signifikant erhöht ist. Die Hypertriglyzeridämie ist meist mittelgradig. Der Medianwert des Triglyzeridspiegels bei Typ-2-Diabetikern liegt bei < 2,3 mmol/l (200 mg/dl),

und 85–95 % der Patienten weisen Triglyzeridspiegel unter 4,5 mmol/l (400 mg/dl) auf [9].

Die Lipidspiegel können genau wie bei Nichtdiabetikern von Faktoren beeinflusst werden, die weder hyperglykämie- noch insulinresistenzbezogen sind, wie zum Beispiel durch Nierenerkrankung, Hypothyreoidismus und genetisch bedingte Lipoproteinerkrankungen. Alkoholmißbrauch und Hormonersatztherapie können auch zur Hypertriglyzeridämie beitragen.

Bei zufriedenstellend eingestellten Patienten mit Typ-1-Diabetes liegt im Vergleich zu Nichtdiabetikern nur ein kleiner Unterschied in den Plasmalipidspiegeln vor. Trotz der guten glykämischen Kontrolle und der nahezu normalen Plasmalipidspiegel werden bei diesen Patienten dennoch beachtliche Normabweichungen in der Lipoprotein-zusammensetzung beobachtet [10, 11].

Hyperglykämie

Bei der Hyperglykämie handelt es sich um einen kardiovaskulären Risikofaktor [12–14], möglicherweise aufgrund der nichtenzymatischen Glykierung von Proteinen [15] und Lipoproteinen, welche ihre atherogene Potenz steigert. Es liegen Hinweise vor, daß die fortgeschrittenen Glykierungsendprodukte die Anfälligkeit von Arterien erhöhen [16]. Anhand vieler Studien konnte gezeigt werden, daß aufgrund von Insulinresistenz auftretende Hyperinsulinämie ein erhöhtes Atheroskleroserisiko mit sich bringt [17–20]. Wie in einigen Studien berichtet wurde, wird angenommen, daß in bezug auf die Diabeteskontrolle ein Hämoglobin-A_{1c}-Gehalt von > 6,2 % das Risiko für eine Herz-Kreislauf-Erkrankung zu steigern vermag [21, 22]. In der UKPDS-Studie (United Kingdom Prospective Diabetes Study) konnte ein erhöhtes kardio-

vaskuläres Risiko von 11 % für jede Zunahme von Hämoglobin-A_{1c} um 1 % nachgewiesen werden.

Blutdruck

Ein erhöhter Blutdruck stellt besonders unter Diabetikern einen bedeutenden Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen dar. In der UKPDS wurde bei einem Anstieg des systolischen Blutdrucks von 10 mmHg ein erhöhtes Herz-Kreislauf-Risiko von 15 % berichtet, wobei es sich um ähnliche Werte wie bei der allgemeinen Bevölkerung handelt [23].

Weitere Risikofaktoren

Alle Faktoren, die zur Erhöhung des Risikos für eine atherosklerotische Gefäßerkrankung bei Nichtdiabetikern beitragen, haben faktisch auch den gleichen Effekt bei Diabetikern. Zu diesen Faktoren zählen Rauchen, erhöhte Homocysteinspiegel und mehrere Koagulationsanomalien.

Plasmalipide und Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin

Der Zusammenhang zwischen dem Plasma-Gesamtcholesterin und dem kardiovaskulären Risiko ist gut belegt. Die Ergebnisse einer 12jährigen Verlaufskontrolle mit 316.099 Männern, die sich der Screening-Untersuchung für die MRFIT-Studie (Multiple Risk Factor Intervention Trial) unterzogen, zeigten eine starke Beziehung zwischen den Serumcholesterinspiegeln und der kardiovaskulären Mortalität. Die Sterblichkeitsziffern bewegten sich im Bereich von 7,7 pro 10.000 Personenjahren für Männer mit Serumcholesterinspiegeln von 3,6 bis 4,1 mmol/l bis 54,4 pro 10.000 Personenjahre für Männer mit Cholesterinspiegeln über 8,3 mmol/l [24]. Das kardiovaskuläre Risiko wird durch weitere Faktoren, wie zum Beispiel Rauchen, Hypertonie und Diabetes, signifikant modifiziert. Die MRFIT-Studie ergab auch, daß das absolute Todesrisiko für Diabetiker mindestens um das Dreifache höher ist als für Nichtdiabetiker und daß dieses Verhältnis durch die Serumcholesterinwerte noch verstärkt wird [25]. Die UKPDS-Studie erbrachte weitere Hinweise, daß ein Zusammenhang zwischen kardiovaskulärem Risiko und LDL- und HDL-Cholesterinspiegeln bei nichtinsulinabhängigem Diabetes mellitus (NIDDM) vorliegt [26]. Jede Steigerung des LDL-Cholesterins um 1 mmol/l erhöhte das kardiovaskuläre Risiko um das 1,57fache.

HDL-Cholesterin

Ein umgekehrtes Verhältnis zwischen Plasma-HDL-Cholesterin und dem kardiovaskulären Risiko wurde für beide Geschlechter gefunden [27]. Die Framingham-Studie zeigte ein fast um das 6fache erhöhtes Myokardinfarktrisiko bei Frauen mit HDL-Cholesterinspiegeln von < 1,2 mmol/l im Vergleich zu Frauen mit HDL-Cholesterinspiegeln von > 1,7 mmol/l. Auch in der UKPDS-Studie wurde ein umgekehrtes Verhältnis mit HDL beobachtet, mit einem 1,15fachen relativen kardiovaskulären Risiko, das mit jeder HDL-Cholesterinabnahme von 0,1 mmol/l einherging. Unter den Männern in der Helsinki Heart Study war ein LDL/HDL-Verhältnis von > 5 der ausgeprägteste Prädiktionswert für kardiale Ereignisse [28].

Triglyzeride

Erhöhte Triglyzeridwerte erscheinen in univariaten Analysen häufig als ein Risikofaktor, obwohl diese Relation in multivariaten Analysen zur Kontrolle des HDL-Cholesterins abgeschwächt wird oder gar verschwindet. Diese

Abschwächung kann auf die enge, inverse metabolische Relation zwischen HDL und den triglyzeridreichen Lipoproteinen zurückzuführen sein. In der Framingham Heart Study mit einer 14jährigen Verlaufskontrolle galten die Triglyzeridspiegel bei 50- bis 69jährigen Frauen als ein unabhängiger Risikofaktor [29]. Die Signifikanz der Hypertriglyzeridämie als ein Risikofaktor bei Patienten mit nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus wurde auch von den in der Paris Prospective Study erhobenen Daten unterstützt [30]. Ein erhöhtes Risiko für die ischämische Herzkrankheit bei Männern im mittleren und höheren Lebensalter und den höchsten Triglyzeridspiegel-Tertilen zeigt die Copenhagen Male Study mit einer Verlaufskontrolle von 8 Jahren [8]. An dieser Studie nahmen 2906 weiße Männer teil, die initial nicht an einer klinischen kardiovaskulären Erkrankung litten. Die Baseline-Lipidmessungen bei Nahrungskarenz und andere Risikofaktoren für Herzerkrankungen wurden von jedem Patienten erfaßt. Kumulative Inzidenzraten für erste Ereignisse, die auf eine Herzerkrankung hindeuteten, wurden bei 4,6 % für das niedrigste, 7,7 % für das mittlere und 11,5 % für das höchste Drittel der Triglyzeridspiegel gefunden. Nach Bereinigung für Alter, BMI, Alkohol, Rauchen, körperliche Aktivität, Hypertonie, nichtinsulinabhängigen Diabetes mellitus, soziale Klasse, LDL- und HDL-Cholesterin lagen die relativen Risiken für eine ischämische Herzerkrankung bei 1,5 für das niedrigste Drittel und 2,2 für das mittlere bzw. das höchste Drittel der Triglyzeridspiegel. In diesem Bericht war die Nüchtern-Hypertriglyzeridämie, unabhängig von anderen Risikofaktoren, einschließlich HDL-Cholesterin, ein starker Prädiktor für eine Herz-Kreislauf-Erkrankung. Obwohl der Triglyzeridstatus als ein unabhängiger Risikofaktor umstritten bleibt, stellen erhöhte Triglyzeridwerte eine wichtige Komponente des metabolischen Syndroms, einschließlich postprandialer Hyperlipidämie, Insulinresistenz, Hyperglykämie, Hyperinsulinämie, niedrigen HDL-Cholesterins, kleiner dichter LDL-Cholesterinpartikel, erhöhter LDL-Oxidation und Adipositas dar [31].

Lipidreduktion und Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Typ-2-Diabetes mellitus

Lipid-Interventionsstudien bei Diabetes – post-hoc-Analysen

Bisher wurden keine prospektiven klinischen Studien zu den Wirkungen einer lipidsenkenden Therapie auf die Prävention der auf Diabetiker konzentrierten kardiovaskulären Erkrankungen durchgeführt. Eine Reihe großer klinischer Studien haben jedoch auch eine kleine NIDDM-Population eingeschlossen. Die Helsinki Heart Study, eine primäre Interventionsstudie, untersuchte den Effekt einer Behandlung der Hyperlipidämie mit Gemfibrozil bei Männern im mittleren Lebensalter [32]. Bei mit Gemfibrozil behandelten Patienten traten weniger kardiale Ereignisse auf (3,4 % der Diabetiker) als in der Placebogruppe (10,5 % der Diabetiker). Die aus 135 Patienten bestehende diabetische Studienpopulation war jedoch zu klein, um den Unterschied statistisch signifikant zu machen [33].

Bei den beiden anderen Studien, der CARE-Studie (Cholesterol and Recurrent Events) [34, 35] und der 4S-Studie (Scandinavian Simvastatin Survival Study) [36], handelte es sich um sekundäre Interventionsstudien mit Pravastatin bzw. Simvastatin. Diese beiden Präparate gehören der Inhibitorgruppe der Hydroxymethylglutaryl-CoA-Reduktase an. An der CARE-Studie nahmen 586 Patienten mit vorbestehendem Typ-2-Diabetes mellitus teil. Bedeutende koronare Ereignisse traten bei 37 % der Diabetiker unter Place-

bo und 29 % der Patienten unter Pravastatin mit einer relativen Risikoabnahme von 25 % auf. In die 4S-Studie wurden 202 Typ-2-Diabetiker aufgenommen, die nach dem Zufallsprinzip entweder mit Simvastatin oder Placebo behandelt wurden. In der Behandlungsgruppe unter Placebo traten bedeutende koronare Ereignisse bei 63 % im Vergleich zu 32 % in der Simvastatin-Gruppe auf. Die relative Risikoabnahme für eine kardiovaskuläre Erkrankung lag in der 4S-Studie bei 55 %.

Trotz der begrenzten Aufnahme der Patienten und der kleinen Teilnehmerzahlen deutet diese Studie darauf hin, daß die Behandlung der Hypercholesterinämie bei Diabetikern das Risiko für rezidivierende kardiale Ereignisse bei Patienten mit vorbestehender Koronararterienerkrankung mindestens in dem gleichen Ausmaß wie bei Nichtdiabetikern reduziert.

Laufende Lipid-Interventionsstudien bei Diabetes

Es liegen keine veröffentlichten Daten aus Studien vor, die zur Untersuchung der Wirkungen der Lipidintervention auf die koronare Herzerkrankung speziell bei Diabetikern angelegt sind. Basierend auf den Analysen der Wirkungen der lipidsenkenden Substanzen bei diabetischen Subpopulationen laufen derzeit mehrere Studien. Die FIELD-Studie (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) untersucht die Wirkung der Behandlung mit Fenofibrat auf die KHK-Ereignisse insgesamt und auf die tödlich verlaufenden KHK-Ereignisse bei Männern und Frauen mit Typ-2-Diabetes. Bei einigen Patienten liegt eine vorbestehende Herz-Kreislauf-Erkrankung vor. Für diese Studie werden die folgenden Aufnahmekriterien zugrundegelegt: Triglyzeride $> 1,0$ mmol/l und Gesamtcholesterin $< 6,5$ mmol/l oder $< 5,5$ mmol/l für Patienten mit vorbestehender KHK. Eine weitere Studie, die CARDS-Studie (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), untersucht die Wirkungen einer mindestens 4jährigen Behandlung mit Atorvastatin versus Placebo bei 2120 Patienten mit Typ-2-Diabetes und keiner kardiovaskulären Erkrankung in der Anamnese. Folgende Lipidwerte werden als Aufnahmekriterien für diese Studie zugrundegelegt: Triglyzeride $< 6,78$ mmol/l und LDL-Cholesterin $< 4,14$ mmol/l. Für die ASPEN-Studie (Atorvastatin Study for the Prevention of Endpoints in NIDDM) ist die Rekrutierung von 2250 Diabetikern für eine Behandlung mit 10 mg Atorvastatin vs. Placebo geplant. An der LDS-Studie (Lipids in Diabetes Study) werden 5000 Diabetiker mit normalen oder fast normalen Lipidspiegeln und ohne Hinweis auf eine kardiovaskuläre Erkrankung nach dem Zufallsprinzip der Behandlung mit 0,4 mg Cerivastatin oder 200 mg mikronisiertem Fenofibrat oder einer Kombination der beiden Arzneimittel im Vergleich zu Placebo in einem „ 2×2 “-faktoriellen Design mit einer Verlaufskontrolle von bis zu 4–5 Jahren zugeteilt.

Die DAIS-Studie (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study) ist nahezu abgeschlossen [37]. Das primäre Ziel der Studie ist die Untersuchung, ob die Langzeitbehandlung (mindestens 3 Jahre) mit mikronisiertem Fenofibrat die Regression oder Progression der koronaren Herzerkrankung ändert, was anhand der Angiographie bei Männern und Frauen mit Typ-2-Diabetes bestimmt wurde [38]. In den Aufnahmekriterien erlaubte Lipidparameter sind leichte Hypercholesterinämie, leichte Hypertriglyzeridämie oder beides.

Die Ergebnisse der MRC/BHF Heart Protection Study [39] mit 40 mg Simvastatin täglich oder Placebo werden auch bald erwartet. Für diese Studie wurden ca. 6000 Diabetiker randomisiert, darunter 4000 Patienten ohne Anzeichen für eine kardiovaskuläre Erkrankung bei der Aufnahme

in die Studie. Eine weitere große Population von 3500 Patienten mit Typ-2-Diabetes und Hypertonie wird in die große ALLHAT-Studie (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) aufgenommen [40]. Die ASCOT-Studie (Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) rekrutiert derzeit Patienten [41].

Die Ergebnisse einer abgeschlossenen, sekundär-präventiven VA-HDL-Cholesterin-Interventionsstudie mit Gemfibrozil, in der ca. 6000 Patienten mit Diabetes randomisiert wurden, werden mit großem Interesse erwartet [42].

Behandlung von Dyslipidämie bei diabetischen Erwachsenen

First-line-Arzneimittel, die bei Patienten mit diabetischer Dyslipidämie mit dem Erscheinungsbild einer Hypercholesterinämie eingesetzt werden, sind die Statine. Sie sind gut verträglich und senken, abhängig von dem verwendeten Statin und der Dosierung, die LDL-Cholesterinspiegel um 25–55 %. Die optimalen LDL-Cholesterinspiegel für Erwachsene mit Diabetes liegen bei $< 2,6$ mmol/l (100 mg/dl), optimale HDL-Cholesterinspiegel sind $> 1,15$ mmol/l (45 mg/dl) und erwünschte Triglyzeridspiegel sind $< 2,30$ mmol/l (200 mg/dl). Höhere Statin-Dosen können auch bei der Senkung des Triglyzeridspiegel mittelgradig wirksam sein und können folglich die Notwendigkeit einer Kombinationstherapie reduzieren. Die Fibrinsäurederivate sind bei der Senkung der Triglyzeridspiegel und Steigerung der HDL-Cholesterinspiegel wirksamer, aber verändern nicht sehr wesentlich die LDL-Cholesterinspiegel. Die Kombination eines Statins und eines Fibrats könnte aufgrund der komplementären Wirkungen auf das Lipidprofil besonders wirksam sein, diese Arzneimittel werden jedoch im allgemeinen wegen des Myopathierisikos nicht zusammen angewendet. Anhand der großen Statin-Studien wie auch mehrerer kleiner randomisierter Studien zur Untersuchung der Statine und Fibrate als eine Kombinationstherapie wurde jedoch kein erhöhtes Myopathie-Risiko nachgewiesen [43].

Typ-1-Diabetiker neigen zu Lipoproteinspiegeln im Normbereich. Ihre Zusammensetzung der Lipoproteine kann abnorm sein, aber die Effekte dieser Normabweichungen auf die Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurden bisher noch nicht in klinischen Studien untersucht. Es liegen nur wenige Daten von Observationsstudien über Lipoproteine und kardiovaskuläre Erkrankungen bei Typ-1-Diabetikern vor. Wenn bei diesen Patienten trotz mangelnder Daten LDL-Cholesterinspiegel über die für Typ-2-Diabetiker empfohlenen Ziele hinausgehend vorliegen, so sollten diese aggressiv behandelt werden [44].

Schlußfolgerung

Atherosklerose stellt bei vorliegendem Diabetes eine beträchtliche Komplikation dar. Studien deuten darauf hin, daß Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen sich keine kardiovaskuläre Vorerkrankung findet, das gleiche Risiko für kardiale Ereignisse haben wie Nichtdiabetiker mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung [45]. Die erhöhte Inzidenz für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Diabetes, die größere Sterblichkeitsziffer und die 1-Jahres-Mortalität bei Patienten mit Myokardinfarkt [5] deuten sehr stark darauf hin, daß die präventive Senkung der Lipidspiegel bei Diabetikern mit dem Ziel der Erreichung der Werte für die Sekundärprävention erfolgen sollte. Leider leitet sich die

Rationale für die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen bei Diabetikern nur von pathophysiologischen Hinweisen, von Interventionstudien bei Nichtdiabetikern und von *Post-hoc*-Untergruppenanalysen bei Diabetikern her. Deshalb bleiben viele Fragen in bezug auf die Behandlung der Blutlipidspiegel bei vorliegendem Diabetes weiterhin offen. Wann soll eine Behandlung eingeleitet werden? Sollte die Behandlung auf dem kardiovaskulären Risiko, auf den Lipidspiegeln oder anderen Faktoren beruhen? Wie niedrig sollte das Ziel für die Cholesterinspiegel angesetzt werden? Soll für die Patienten mit erhöhten Triglyzeridspiegeln als First-line-Behandlung ein Fibrat oder Statin versucht werden, oder sollte eine Kombination angewendet werden? Wie sicher ist die Kombinationstherapie? Sind die Effekte einer Kombinationstherapie komplementär? Gibt es bei diabetischen Patienten irgendwelche besonderen Nebenwirkungen bei der Cholesterinsenkung, besonders wenn aggressivere Regime angewendet werden? Daten von laufenden lipidsenkenden Studien mit Diabetikern werden uns hoffentlich bald die Antworten auf diese Fragen liefern.

Literatur:

- Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 1997; 14 (Suppl 5): S7–S85.
- Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kanal WB. Morbidity and Mortality in diabetes in the Framingham population. *Diabetes* 1974; 23: 105–11.
- Kleinman JC, Donahue RP, Harris MI, Finucane FF, Madans JH, Brock DB. Mortality among diabetics in national sample. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 389–401.
- Krolewski S, Czyzyk A., Janeczko D, Kopczynski J. Mortality from Cardiovascular Diseases among diabetics. *Diabetologia* 1977; 13: 345–50.
- Fava S, Azzopardi J, Muscat HA, Fenech FF. Factors that influence the outcome in diabetic patients with myocardial infarction. *Diabetes Care* 1993; 16: 1615–8.
- Herlitz J, Karlson BW, Edvardsson N, Emanuelsson H, Hjalmarson A. Prognosis in diabetics with chest pain or other symptoms suggestive of acute myocardial infarction. *Cardiology* 1992; 80: 237–45.
- Hulley SB. The associations between triglyceride and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1980; 302: 1383–9.
- Jeppesen J, Hein H, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998; 97: 1029–36.
- Cowie CC, Harris MI. Physical and metabolic characteristics of persons with diabetes. *Diabetes in America*, 2nd ed. National Institutes of Health 1995; 117–64.
- Patti L, Di Marino L, Maffettone A, Roamno G, Annuzzi G, Riccardi G, Rivellesse AA. Very low density lipoprotein subfraction abnormalities in IDDM patients: any effect of blood glucose control? *Diabetologia* 1995; 38: 1419–24.
- Winocour PH, Durrington PN, Bhatnagar D, Ishola M, Arrol S, Mackness M. Abnormalities of VLDL, IDL, and LDL characterize insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 920–8.
- Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyörälä K, Pyörälä M, Forhan A, Eschwege E. High blood glucose concentration as a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men: 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 360–7.
- Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. *Diabetes Care* 1998; 21: 1236–9.
- Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and levels of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1167–72.
- Witztum JL, Koschinsky T. Metabolic and immunological consequences of glycation of low density lipoproteins. *Prog Clin Biol Res* 1989; 304: 219–34.
- Bucala R, Cerami A. Advanced glycosylation: chemistry, biology, and implications for diabetes and aging (Review). *Adv Pharmacol* 1992; 23: 1–34.
- Fontbonne A, Charles MA, Thibault N, Richard JL, Claude JR, Warnet JM, Rosselin GE, Eschwege. Hyperinsulinemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective study, 15 year follow up. *Diabetologia* 1991; 34: 356–61.
- Haffner SM, Miettinen H. Insulin resistance implications for type II diabetes mellitus and coronary heart disease. *Am J Med* 1997; 103: 152–62.
- Pyörälä K, Savolainen E, Kaukola S, Haapakoski J. Plasma insulin as a coronary heart disease risk factor: relationship to other risk factors and the predictive value during 9.5-year follow-up of the Helsinki Policemen Study population. *Acta Med Scand* 1985; 70 (Suppl.): 38–52.
- Welborn TA, Wearne K. Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care* 1979; 2: 154–60.
- Folsom AR, Szklo M, Stevens J, Liao F, Smith R, Eckfeldt J. A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose, and diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 935–42.
- Jarrett RJ, Keen H. Hyperglycaemia and diabetes mellitus. *Lancet* 1976; 2: 1009–12.
- Mac Mahon S, Peto R., Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765–74.
- Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316 099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Group. *Arch Intern Med* 1992; 152: 56–64.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–44.
- Turner RC, Millins H, Neil HAW, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR for the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study. *BMJ* 1998; 316: 823–28.
- Abbott RD, Wilson P, Kannel WB, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol, total cholesterol screening, and myocardial infarction. The Framingham Study. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 207–11.
- Manninen V, Elo MO, Frick MH, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Mäenpää H, Mäkelä M, Mänttari M, Norola S, Pasternack A, Pikkariainen J, Romo M, Sjöblom T, Nikilä EA. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 1988; 260: 641–51.
- Castelli WP. Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. *Am J Cardiol* 1992; 70 (Suppl): 3H–9H.
- Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F, Richard JL, Ducimetiere P, Thibault N, Warnet JM, Claude JR, Rosselin GE. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989; 32: 300–4.
- Grundy SM. Small LDL, atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. *Circulation* 1997; 97: 1029–36.
- Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V. Helsinki Heart Study: primary- prevention trial with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia: safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 323: 1237–45.
- Koskinen P, Manttari M, Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Frick MH. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 1992; 15: 820–5.
- Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moye LA, Howard BV, Howard WJ, Davis BR, Cole TG, Pfeffer MA, Braunwald E. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial. *Circulation* 1998; 98: 2513–19.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, McFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia: West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301–7.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–9.
- Steiner G, for the DAIS Project Group. The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS): a study conducted in cooperation with the World Health Organisation. *Diabetologia* 1996; 39: 1655–61.
- McLaughlin PR, Gladstone P. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS): quantitative coronary angiographic analysis of coronary artery atherosclerosis. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998; 44: 249–256.
- Heart Protection Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease: early safety and efficacy experience. *Eur Heart J* 1999; 20: 725–41.
- Davis BR, Cutler JA., Gordon DJ, Furberg CD, Wright JT, Cushman WC, Grimm RH, La Rosa J, Whelton PK, Perry HM, Alderman MH, Ford CE, Oparil S, Francis C, Proschan M, Pressel S, Black HR, Hawkins CM. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Am J Hypertens* 1996; 9: 342–60.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H. Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial (ASCOT). *Am J Hypertens* 1998; 16 (Suppl 2).
- Rubins HB, R.Obins SJ, Collins D for the Veterans Affairs Cooperative Studies Program High-Density Lipoprotein Intervention Trial Study Group. Baseline Characteristics of normocholesterolemic men with coronary artery disease and low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 1996; 78: 572–5.
- Shepherd J. Fibrates and statins in the treatment of hyperlipidaemia: an appraisal of their efficacy and safety. *Eur Heart J* 1995; 16: 5–13.
- American Diabetes Association. Management of Dyslipidemia in Adults With Diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (Supplement 1): S57–S60.
- Haffner SM, Lehto S, Rönemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–34.

Nachdruck aus: Journal of Clinical and Basic Cardiology 2000; 3: 159–62.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)