

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

**Diabetes mellitus ist assoziiert
mit einer erhöhten
Plättchenaggregation:
Pathophysiologische Aspekte und
Rolle der antithrombotischen
Therapie**

Viktor A, Schulte DM

Guoni-Berthold I, Berger HJ

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2011; 18

(5-6), 126-133

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

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

Diabetes mellitus ist assoziiert mit einer erhöhten Plättchenaggregation: Pathophysiologische Aspekte und Rolle der antithrombotischen Therapie

A. Viktor¹, D. M. Schulte², I. Gouni-Berthold², H. J. Berger^{2,3}

Kurzfassung: Diabetes mellitus (DM) ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für atherothrombotische Ereignisse wie Schlaganfall und Herzinfarkt. Chronische Inflammation, eine endotheliale Dysfunktion, eine chronische Thrombozytenhyperaggregabilität und ein erniedrigtes fibrinolytisches Potenzial sind entscheidende Faktoren der Pathogenese erhöhter kardiovaskulärer Ereignisse beim Diabetiker. Prospektive Studien zeigen, dass eine Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse durch ASS bei Patienten mit DM weniger effektiv ist. Vor diesem Hintergrund arbeitet diese Übersichtsarbeit die pathophysiologischen Aspekte einer erhöhten Plättchenaggregation, als Folge eines Diabetes mellitus, heraus und beschreibt in diesem Zusammenhang die Rolle der klinisch etablierten antithrombozytären Substanzen.

Schlüsselwörter: Diabetes mellitus, Plättchen, endotheliale Dysfunktion, Atherosklerose, thrombotische Ereignisse, koronare Herzerkrankung, antithrombotische Therapie, ASS-Resistenz, Clopidogrel-Low- und Non-Responder, Prasugrel, Ticagrelor

Abstract: Diabetes mellitus is associated with an increased platelet aggregation: pathophysiological aspects and the role of antithrombotic therapy. Diabetes mellitus is associated with an increased risk of atherosclerotic vascular disorders, including coronary, cerebrovascular, and peripheral artery disease. Chronic inflammation, endothelial dysfunction, decreased fibrinolysis and increased platelet activation play a critical role in the pathogenesis of

cardiovascular events. Aspirin reduces the risk of thrombotic events in a broad range of patients with vascular disease. Prospective trials show that the efficacy of low-dose aspirin in patients with diabetes appears to be substantially lower than in individuals without diabetes. Purpose of this article is to discuss the pathophysiological mechanisms underlying the increased platelet activation observed in a diabetic milieu. Moreover, the important role of additional antithrombotic substances is highlighted. **J Kardiol 2011; 18: 126–33.**

Key words: diabetes mellitus, platelets, endothelial dysfunction, atherosclerosis, thrombotic events, coronary artery disease, antithrombotic therapy, ASS resistance, clopidogrel low- and non-responder, prasugrel, ticagrelor

■ Hintergrund

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind in den Industrienationen unverändert eine der bedeutendsten Ursachen für vorzeitige Invalidität und Tod. Dies gilt für beide Geschlechter gleichermaßen. Als Hauptursache für die koronare Herzerkrankung (KHK) wird neben familiären bzw. genetischen Belastungen in ganz erheblichem Maße auch der Lebensstil der westlichen Industrienationen verantwortlich gemacht. Hier sind besonders die fettreiche, ballaststoffarme Ernährung, Übergewicht und eine geringe körperliche Aktivität zu nennen, die häufig als Folge zur Manifestation eines Typ-2-Diabetes mellitus führen. So prognostiziert die „International Diabetes Foundation“ ein Ansteigen der Prävalenz des Typ-2-Diabetes mellitus in den westlichen Industrienationen von 246 Millionen im Jahr 2007 auf 380 Millionen im Jahr 2025. Ca. 30 % der im Jahr 2000 geborenen Menschen werden im Laufe ihres Lebens einen Diabetes mellitus entwickeln.

Diabetes mellitus – eine kardiovaskuläre Erkrankung

Das hohe Risiko, an kardiovaskulären Ereignissen zu erkranken, macht den Diabetes mellitus zu einem KHK-Äquivalent. Ein Großteil der Diabetiker verstirbt an den Folgen eines atherothrombotischen Events. So werden Diabetiker in die gleiche Risikogruppe eingeschlossen wie Patienten mit über-

lebtem Schlaganfall oder Herzinfarkt. Atherothrombotische Ereignisse, meist manifestierend als akutes Koronarsyndrom, sind die häufigste Todesursache des Diabetikers. Dies zeigt uns die Notwendigkeit einer effektiven pharmakologischen Beeinflussung der Progression der Atherosklerose. Die Akzeleration der Atherosklerose beim Diabetiker ist die Folge von endothelialer Dysfunktion, Inflammation, oxidativem Stress und Dyslipidämie [1].

Thrombozytenfunktion und Diabetes mellitus

Zahlreiche Studien belegen, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus eine erhöhte Plättchenaggregation vorliegt. So konnten die Untersuchungen von Bridges et al. bereits 1965 eine Thrombozytenhyperaggregabilität in Abhängigkeit vom Glukosespiegel nachweisen [2]. Die Korrelation zwischen erhöhter Plättchenaggregation und Blutglukosekonzentration und dem glykosylierten Hämoglobin (HbA_{1c}) konnte in aktuellen Studien bestätigt werden [3, 4]. Eine Hyperaggregabilität der Thrombozyten ist aber, wie Sagel et al. in seinen 1975 publizierten Daten zeigte, bereits bei einer gestörten Glukosetoleranz nachzuweisen [5].

Der Stellenwert der Thrombozyten zeigt sich in diesem Zusammenhang nicht nur in der durch Plaqueruptur initiierten Aggregation mit der Folge eines okklusiven intrakoronaren Thrombus. Vielmehr scheinen die Thrombozyten auch als Mediator eine chronische Inflammation zu triggern und damit als zentraler Mechanismus das Fortschreiten der Atherosklerose zu beeinflussen und somit letztlich auch an der Ursache thromboembolischer Ereignisse beteiligt zu sein (Abb. 1).

Ziel der vorliegenden Übersichtsarbeit ist die Darstellung pathophysiologischer Aspekte der erhöhten Plättchenaggre-

Eingelangt am 14. Oktober 2010; angenommen nach Revision am 15. Dezember 2010. Aus der ¹Klinik für Kardiologie, Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf, der ²Klinik II und Poliklinik für Innere Medizin, Universität zu Köln und der ³Medizinischen Klinik II, Krankenhaus Merheim, Kliniken der Stadt Köln gGmbH

Korrespondenzadresse: Dr. med. Achim Viktor, Klinik für Kardiologie, Evangelisches Krankenhaus, D-40217 Düsseldorf, Kirchfeldstraße 40; E-Mail: achim.viktor@uk-koeln.de

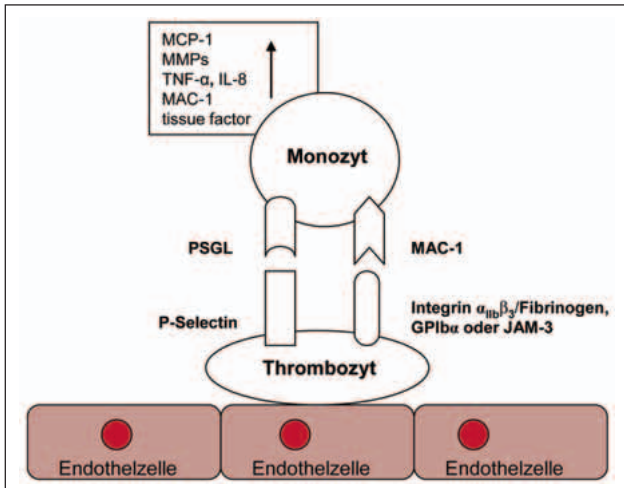


Abbildung 1: Interaktion von Thrombozyten und Monozyten. Induzierte Freisetzung von Chemokinen, Zytokinen und prokoagulatorischem Tissue factor sowie eine Hochregulation und Aktivierung von Adhäsions-Rezeptoren und Proteasen. Damit triggern diese Plättchen-Monozyten-Aggregate die Formation atherosklerotischer Läsionen. Mod. nach [6].

gation beim Diabetiker als Ursache gehäufte kardiovaskulärer Ereignisse, sowie die Diskussion der Ursachen und Konsequenzen einer erhöhten Low- bzw. Nonresponder-Rate unter der Einnahme der etablierten antithrombozytären Substanzen ASS und Clopidogrel.

■ Klinische Manifestation der Atherosklerose beim Diabetiker

Das Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 erhöht die Inzidenz einer KHK auf das 2–4-Fache gegenüber der Normalbevölkerung [7]. Haffner et al. [8] konnten nachweisen, dass Diabetiker, die keine Hinweise für eine KHK aufweisen, annähernd ähnlich häufig kardiovaskuläre Ereignisse erleiden wie nicht-diabetische Patienten nach einem Myokardinfarkt. Diabetiker, die bereits einen Myokardinfarkt überlebt haben, hatten eine 3-fach erhöhte Ereignisrate mit einer 7-Jahres-Mortalität von 42 %. In der 2003 veröffentlichten Hoorn-Studie wurden diese Ergebnisse bestätigt [9]. So zeigte eine Betrachtung von Diabetikern mit Zustand nach einer PTCA bzw. PCI (percutaneous coronary intervention) eine erhöhte Rate postprozeduraler Komplikationen mit einem erhöhten Bedarf einer erneuten Revaskularisation im Vergleich zum Nicht-Diabetiker [10]. Ähnliche Ergebnisse zeigte die Studie von Hueb et al. [11], die den Einfluss von Diabetes mellitus auf das 5-Jahres-Überleben von Patienten mit Mehrgefäß-KHK untersuchten. Sie zeigten für Diabetiker eine erhöhte kardiale Mortalität sowohl in der medikamentös behandelten Gruppe als auch in den Interventionsgruppen mit Z. n. PCI oder CABG (coronary artery bypass grafting).

Patienten mit Diabetes mellitus zeigen ein 1–3-fach erhöhtes Risiko für das Erleiden eines Apoplex. Darüber hinaus zeigt sich die Todesrate als Folge eines Infarkts beim Diabetiker erhöht [12]. Die Inzidenz der PAVK zeigt sich beim Diabetiker im Vergleich zum Nicht-Diabetiker mehr als 2× so häufig [13] und ist als Manifestation einer systemischen Atherosklerose ein unabhängiger Prädiktor für kardio- und zerebrovaskuläre ischämische Ereignisse.

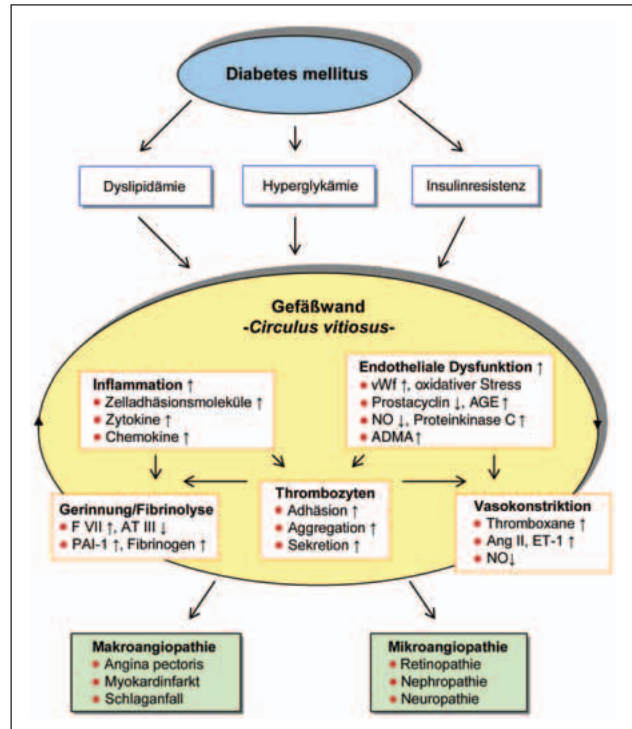


Abbildung 2: Zusammenfassung der Pathogenese der diabetischen Angiopathie.

■ Diabetes – ein prothrombotischer Zustand

Pathophysiologisch kann die Erkrankung Diabetes mellitus als ein prothrombotischer Zustand betrachtet werden (Abb. 2). Dieser ist durch chronische Thrombozytenhyperaggregabilität [14], erniedrigtes fibrinolytisches Potenzial [15], endotheliale Dysfunktion [16] und durch einen Zustand chronischer Inflammation gekennzeichnet.

Untersuchungen an Thrombozyten von an Diabetes mellitus erkrankten Patienten zeigen eine Volumenzunahme der Thrombozyten (median platelet volume, MPV) [17], die möglicherweise durch eine Stammzellendysfunktion der Megakaryozyten oder durch eine chronische Aktivierung entstanden sind. Die Oberfläche der Thrombozyten mit vergrößertem MPV weisen eine erhöhte Anzahl und Aktivität von Glykoprotein-Rezeptoren auf. So zeigt sich eine erhöhte Expression von GPIIb/IIIa (Fibrinogen-Rezeptor) [18], von GPIb-IX (von Willebrand-Faktor-Rezeptor) [19] sowie von GPIa/IIa (Kollagen-Rezeptor). Weiter zeigt sich eine erhöhte Expression von CD62 (P-Selectin) und CD63 [20]. Ein erhöhtes MPV ist ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines Myokardinfarktes [21].

Plättchen von Diabetikern zeigen in der Phospholipidmembran, getriggert durch intrazellulär niedrigere Spiegel von Glutathion und anderen Antioxidantien, eine höhere Konzentration von Arachidonsäurederivaten mit vermehrter Bildung von TxA_2 und PGH_2 . Eine vermehrte Bildung von TxA_2 konnte sowohl in vitro mit plättchenreichem Plasma [22] als auch in vivo [23], dokumentiert durch eine erhöhte Urinausscheidung, gezeigt werden. Die erhöhte Bildung von TxA_2 führt zu einem erhöhten Thrombozytenumsatz und einer erhöhten Fibrinogenbindung. Weiter kommt es zu einer ver-

mehrten Freisetzung von Plättchenfaktor 4 und β -Thromboglobulin, zu einer vermehrten Produktion von Faktor-VIII-Antigen und zu einer erhöhten Expression von Thrombospondin (α -Granula), was insgesamt zu einer erhöhten Plättchenaggregation führt.

Auf den aktivierten Thrombozyten werden ebenfalls vermehrt CD40-Liganden exprimiert [24]. Diese binden an die Endothelzellen und Monozyten und stimulieren so die Tissue-factor-Produktion, die Synthese von Adhäsionsmolekülen, Chemokinen und die Aktivierung von Matrixmetalloproteinasen (MMP). Der CD40-Ligand induziert auch ein Entzündungssignal in den Zellen der Gefäßwand und fördert durch die Stimulation von GPIIb/IIIa die Expression von CD40 und P-Selektin [25].

Ein veränderte Ca^{2+} -Homöostase findet sich in den Thrombozyten von Diabetikern. Hier konnte eine reduzierte $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -ATPase-Aktivität und eine erhöhte Ca^{2+} -ATPase nachgewiesen werden, welche zu einer erhöhten intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration und damit einer erhöhten Plättchenaktivität führt [26]. Ca^{2+} -ATPasen stellen eine mögliche Verbindung zwischen oxidativem Stress, Dysregulation des Ca^{2+} -Haushaltes, der Proteasenaktivität und somit der Plättchenaktivierung dar. Der Grund dafür liegt möglicherweise in einer Regulation der Ca^{2+} -ATPase durch eine Tyrosin-Phosphorylierung [27].

Eine weitere Ursache für die endotheliale Dysfunktion und Inflammation [28] bei Diabetikern ist die nicht-enzymatische Glykosylierung von Proteinen und Lipiden (advanced glycation end products, AGE), eine erhöhte Aktivierung der Proteinkinase-C (PKC), eine verminderte Stickstoffmonoxid- (NO-) Produktion, oxidativer Stress und hämodynamische Veränderungen. Diese Ursachen werden im folgenden Text in Bezug zur Plattenaggregation erläutert.

Die endotheliale NO-Produktion und Bioverfügbarkeit ist beim Patienten mit Diabetes mellitus bedingt durch rezidivierende Hyperglykämie als Folge einer Insulinresistenz und erhöhten Spiegeln freier Fettsäuren reduziert. NO, eine vasodilatierende Substanz, wird in den Endothelzellen durch die endotheliale Isoform der NO-Synthase (eNOS) gebildet. NO wirkt antiatherosklerotisch durch eine Reduktion der Adhäsion von Monozyten und Leukozyten an das Endothel, Reduktion der Produktion freier Sauerstoffradikale (ROS) und Inhibierung der Oxidation von „low density lipoprotein“ (LDL-) Cholesterin. So konnten Balletshofer et al. [29] eine Assoziation zwischen der flussassoziierten Vasodilatation als Marker für die Endothelfunktion einerseits und der Insulinsensitivität andererseits nachweisen. Es wurde gezeigt: je besser die Insulinsensitivität, desto besser auch die Endothelfunktion, bzw. je schlechter die Insulinsensitivität, desto schlechter die Endothelfunktion. Weiter konnte gezeigt werden, dass es bedingt durch die Hyperglykämie zu einer erhöhten Produktion von Diacylglycerol, einem „lipid second messenger“, kommt, was zu einer Aktivierung von verschiedenen Isoformen der Proteinkinase-C (PKC) führt [30]. Die Folge ist eine erhöhte Aktivität verschiedener Oxidasen (z. B. NAD(P)H-Oxidase, Xanthinoxidase) mit vermehrter Bildung freier Sauerstoffradikale. Diese Superoxydanionen und NO reagieren zu

Peroxynitrit, worauf eine Oxidation von Tetrahydrobiopterin, dem Co-Faktor der NO-Synthetase, folgt. Damit ist die NO-Synthetase entkoppelt und produziert statt NO in vermehrtem Maße Superoxydanionen, womit ein *Circulus vitiosus* entsteht. Eine erhöhte Aktivität an PKC inhibiert auch die Aktivität von Phosphatidylinositol-3-Kinase-Pathways (PI3-K), mit der Folge einer gestörten Phosphorylierung der eNOS und führt somit zu einer verminderten NO-Produktion. Für den PI3-K-Pathway spielt auch die Insulinwirkung eine wichtige Rolle. Denn es konnte gezeigt werden, dass Insulin in seinen Zielorganen sowohl den PI3-K-Pathway als auch den mitogen-aktivierten Proteinkinase-Pathway (MAPK) stimuliert [31]. Die Aktivierung des PI3-K-Pathway ist für die insulinvermittelte Glukoseaufnahme in das Zielorgan und für die Regulation der insulinabhängigen endothelialen NO-Produktion verantwortlich. Eine verminderte Aktivität des PI3-K-Pathway, bedingt durch einen erhöhten Spiegel an PKC, führt zu einer vermehrten Stimulation des MAPK-Pathways. Über diesen Weg stimuliert Insulin das Zellwachstum von glatten Muskelzellen und die Migration von Monozyten.

Eine weitere Folge der erhöhten Aktivität des PKC ist ein Ansteigen des Endothelin-1-Spiegels (ET-1). Hieraus resultiert eine Störung der Mikrozirkulation und eine Induktion der Expression proinflammatorischer Zytokine. Es zeigen sich erhöhte Spiegel des „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) und des „transforming growth factor“ TGF- β (steigern die Kollagen- und Fibronektinbildung). Durch die Hyperglykämie-bedingte Stimulation der PKC kommt es auch zu einer vermehrten Bildung der induzierbaren Cyclooxygenase-2 (COX-2) [32]. Dies führt zu einer Verschiebung des Gleichgewichtes von vasodilatierenden (Prostaglandin I_2) zu vasoconstringierenden, proatherogenen Prostanoiden (Thromboxan A_2).

Untersuchungen an Diabetikern zeigen eine verminderte fibrinolytische Aktivität als Folge erhöhter Spiegel von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) [33]. PAI-1 gehört zum Typ der Serin-Proteaseinhibitoren. Seine Hauptfunktion besteht in der Hemmung des gewebspezifischen Plasminogen-Aktivators, dem wesentlichsten proteolytischen Aktivator des Plasminogens.

Eine weitere charakteristische Konstellation bei Diabetes sind ein erniedrigtes HDL-Cholesterin (HDL-C) sowie erhöhte Triglyzerid- und LDL-Cholesterin-Werte. Als Folge entstehen erhöhte Spiegel an freien Fettsäuren. Grund hierfür ist die Insulinresistenz der Adipozyten, wodurch die Insulin-vermittelte Suppression der Lipolyse gestört ist und es so zu einer erhöhten Freisetzung von FFA kommt. Das erniedrigte HDL-C führt zur vermehrten Lipidoxidation im LDL-C-Partikel. Die Folge der oxidierten Phospholipide im LDL-C ist eine stimulierte Produktion von „monocyte chemotactic protein-1“ (MCP-1), Interleukin-8 (IL-8) und „macrophage colony-stimulating factor“ (MCS-F), was zu einer erhöhten Adhäsion von Monozyten an die Endothelzelloberfläche führt [34]. Folge der erhöhten Spiegel von MCP-1 ist ein erhöhter „cross-talk“ zwischen Adipozyten und Monozyten via Chemokin-Rezeptor 2 (CCR-2), was zu einer erhöhten transendothelialen Migration von Monozyten/Makrophagen in das Fettgewebe und in der Folge zur Induktion der Bildung von TNF- α ,

IL-6 und MCP-1 führt und damit einen *Circulus vitiosus* unterhält.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus werden erhöhte Spiegel an asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA) gemessen. Diese Substanz ist dem L-Arginin chemisch ähnlich, blockiert die NOS und damit die Bildung von NO. Erhöhte ADMA-Spiegel sind assoziiert mit dem Auftreten von Atherosklerose, PAVK, Insult und Herzinsuffizienz [35]. ADMA steigert die Bildung von freien Sauerstoffradikalen, erhöht die Monozyten- und Thrombozytenadhäsivität an das Endothel und aktiviert NF- κ B.

Ein ganz entscheidender Mechanismus in der Progression der Atherosklerose bei Diabetikern ist der Anstieg der nicht-enzymatischen Glykolisierung von Proteinen und Lipiden mit der Bildung und Ablagerung von „advanced glycation end-products“ (AGE) [36] (Abb. 3). Durch die Glykosylierung der Membranproteine der Thrombozyten verändern diese ihre Membranfluidität [37]. Hierdurch sind die Membranrezeptoren den verschiedenen Stimulatoren länger ausgesetzt, was zu einer Hypersensitivität der Thrombozyten beiträgt. Durch die Ablagerung von AGE im Endothel kommt es zu einer gestörten Integration und Funktion von Gefäßen, hierdurch wird eine Adhäsion von Monozyten, Makrophagen und Thrombozyten an das Endothel begünstigt. Die Interaktion von AGE mit ihrem Rezeptor (RAGE) an der Endothelzelloberfläche führt zu Bildung von ROS, was den Transkriptionsfaktor NF- κ B aktiviert. Folge dieser Aktivierung ist eine durch NF- κ B induzierte Expression und Produktion der verschiedenen Zytokine, Chemokine und Adhäsionsmoleküle. Laborchemisch können erhöhte Werte für TNF- α , TNF- β , IL-1, IL-6, IL-8 und Interferon- γ bestimmt werden [7]. Die ebenfalls durch den Transkriptionsfaktor induzierte Expression von Tissue factor durch Monozyten führt zu einer prokoagulatorischen Oberfläche. Es kommt in der Folge zu einer vermehrten Interaktion von Monozyten mit dem Endothel. Weiter zeigt sich eine erhöhte Expression von Mac-1 (Integrin-Untereinheit; CD11b/CD18) mit der Folge einer erhöhten Plättchen-Monozyten-Aggregation [38]. Nach Gawaz et al. [6] triggern diese Plättchen-Monozyten-Aggregate die Formation atherosklerotischer Läsionen. Die durch die Interaktion zwischen P-Selectin/PSGL-1 und Mac-1/Integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$ bedingte Adhäsion induziert eine Freisetzung von proatherogenen Proteinen (z. B. CD40L, IL-1 β), die Inkorporation aus Plättchen stammender Produkte (z. B. PF4), einer Differenzierung der Monozyten in Makrophagen und führen so zu einem fortgesetzten inflammatorischen Prozess auf Gefäßwandebene mit der Folge der Progression des vaskulären Remodellings.

Gegenstand aktueller Untersuchungen sind Mikropartikel (MPs). Dies sind Vesikel aus Zellmembranbestandteilen, die von einer aktivierten Zelle in das Blut freigesetzt werden. Aufgrund ihrer Größe werden diese Vesikel als Mikropartikel bezeichnet. Beim Diabetiker sind erhöhte Spiegel mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert. Besonders negativ geladene Phospholipide als Bestandteile der MPs stellen die Bindungsstellen für aktivierte Gerinnungsfaktoren dar [39]. MPs könnten Signalwege induzieren, die zu einer Leukozytenaktivierung führen. Weiter kann durch die MP-

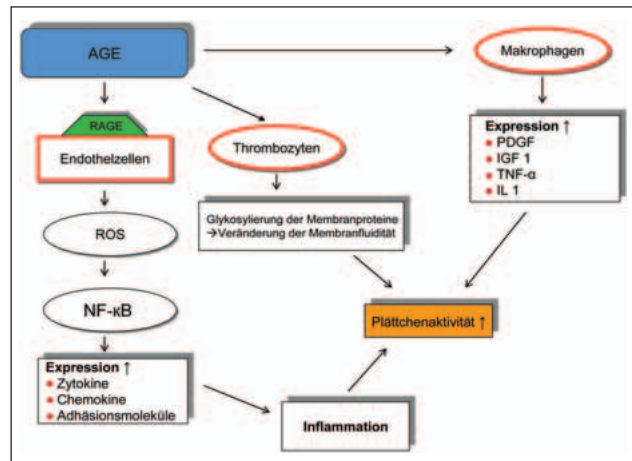


Abbildung 3: Rolle von AGE für die Plättchenaktivität.

Freisetzung eine Stimulation der Neoangiogenese, eine Induktion der Apoptose in Endothelzellen und in glatten Muskelzellen sowie eine Induktion der TxA₂-Sekretion mit anschließender Vasokonstriktion beobachtet worden [40].

■ Rolle der antithrombotischen Substanzklassen

Eine Vielzahl von Studien zeigt den sicheren und kosteneffektiven Nutzen einer antithrombozytären Therapie zur Sekundärprophylaxe von kardiovaskulären Ereignissen beim nicht an Diabetes mellitus erkrankten Patienten. Aktuelle Daten zeigen, dass es im Kollektiv der Diabetiker eine erhöhte Zahl an Non- bzw. Low-Responder auf die Einnahme von ASS und Clopidogrel gibt [41]. Vor dem Hintergrund erhöhter Instent-Stenosen bei deutlich gesteigerter Stent-Implantationsrate (ca. 280.000 Stentimplantationen in 2007) gewinnen die aktuellen Nachweise zum variablen Ansprechen auf die Einnahme von ASS und Clopidogrel immer mehr an klinischer Bedeutung. Wir unterscheiden hier die Patienten mit reduziertem Ansprechen (Low-Responder) von den Patienten mit fehlendem Ansprechen, einer sog. Resistenz (Non-Responder). Die Inzidenz ist von der Art des verwendeten Plättchenfunktionstests abhängig. Die Häufigkeit der in den jeweiligen Studien dokumentierten Non-Responder (die Studien waren unabhängig von einem vorliegenden Diabetes mellitus) schwankt zwischen 5 und 45 % für Therapie mit ASS und zwischen 4 und bis 30 % für die Therapie mit Clopidogrel [42–44]. Neuere Evidenzen belegen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Rate an Non-Respondern unter Diabetikern [45].

Acetylsalicylsäure (ASS) und „ASS-Resistenz“

Pharmakologisch führt die Einnahme von ASS zu einer irreversiblen Acetylierung der Cyclooxygenase und damit zur Hemmung der Bildung von Thromboxan A₂. Eine Dosis zwischen 75 und 150 mg ist effektiv in der Sekundärprävention von kardiovaskulären Ereignissen und zeigt in dieser Dosis die geringste Blutungskomplikation. Höhere Dosen (500–1500 mg/d) erbringen keinen zusätzlichen Benefit bei gleichzeitig erhöhten Nebenwirkungen. Für ASS konnte in 5 randomisierten Studien gezeigt werden, dass die Einnahme zur Primärprävention zu einer Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse um 4–44 % führt [46]. Die Studien waren unab-

hängig von einem vorliegenden Diabetes mellitus, sodass die durch Studiendaten belegten Nachweise einer Wirksamkeit von ASS in der Primärprophylaxe, speziell bei Diabetikern, dürftig ist.

Eine aktuelle Meta-Analyse von De Berardis et al. von 2009 zeigt, dass die primäre Prävention von kardiovaskulären Ereignissen durch die Einnahme von ASS bei Patienten mit Diabetes mellitus weniger effektiv ist [47].

So zeigte die JPAD-Studie (Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes) [48], die den Einsatz des Thrombozytenaggregationshemmers ASS zur Primärprophylaxe atherosklerotischer Folgeerkrankungen bei 2539 Patienten mit Typ-2-Diabetes über 4,4 Jahre entweder mit 81–100 mg ASS oder Placebo untersuchte, ein enttäuschendes Ergebnis: 68 der Patienten mit ASS vs. 86 Patienten der Kontrollgruppe erlitten ein kardiovaskuläres Ereignis. Dies entspricht einer nicht-signifikanten Risikoreduktion durch die Einnahme von ASS um 20 % ($p = 0,16$). Lediglich für eine Subgruppe von Patienten mit einem Alter > 65 Jahren fand sich eine relative Risikoreduktion von 32 % (45 vs. 59 Fälle; $p = 0,047$) zugunsten der Therapie mit ASS für atherosklerotische Ereignisse. Insgesamt ist aber festzuhalten, dass die Studie nicht ausreichend gepowert war. Die zu erwartende Ereignisrate wurde enorm überschätzt – die reale Ereignisrate betrug nur weniger als ein Drittel der angenommenen Ereignisrate.

Zu ähnlichen Ergebnissen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und asymptomatischer PAVK kam die POPADAD-Studie (Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes) [49]. In dieser Studie wurden 1276 Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes mellitus und einer asymptomatischen PAVK untersucht. Symptomatische Herz-Kreislauf-Erkrankungen waren ein Ausschlusskriterium. Die Teilnehmer erhielten täglich 2 Tabletten, entweder 100 mg ASS oder Placebo bzw. Placebo oder eine Mischung antioxidativer Vitamine und Spurenelemente. Die primären Endpunkte Tod an koronarer Herzkrankheit (KHK) oder Schlaganfall, nicht-tödlicher Herzinfarkt oder Schlaganfall oder eine Amputation oberhalb des Knöchels, waren nach einem Median von 6,7 Jahren nahezu identisch im Vergleich ASS vs. Placebo. Auch für die Rate kardialer Todesfälle oder tödlicher Schlaganfall war kein Vorteil erkennbar. Betrachtet man die Daten zur Sekundärprävention nach einem kardiovaskulären Ereignis, so zeigen diese im Vergleich zu Nicht-Diabetikern ein schlechteres Outcome für Diabetiker unter antithrombotischer Therapie. Auch hier ist die Aussagekraft bei vorliegender Studiengröße eingeschränkt.

Die Ursache der „ASS-Resistenz“ liegt wahrscheinlich in einer verminderten Sensitivität der Thrombozyten von Diabetikern für eine antithrombotische Therapie mit ASS begründet. Der genaue Mechanismus dieser „ASS-Resistenz“ ist bisher nicht bekannt. Mögliche Erklärungsansätze sind ein erhöhter Thrombozyten-Turnover, eine erhöhte inflammatorische Aktivität (Inflammation induziert COX-2-Expression in Monozyten-Makrophagen als eine zusätzliche Quelle für Endoperoxide und folglich für die Bildung von Thromboxan A_2), eine durch die Hyperglykämie bedingte Glykosy-

lierung der Plättchenmembran, eine Tachyphylaxie bei Langzeittherapie und eine COX-unabhängige erhöhte Produktion von Thromboxan. Aber auch die Faktoren Stress, Hypercholesterinämie und eine bestehende Hypertonie könnten die „ASS-Resistenz“ bei Patienten mit Diabetes mellitus fördern.

Thienopyridine

Die derzeit vorliegenden Daten zeigen, dass 4–30 % der Patienten mit koronarer Stent-Implantation nicht adäquat auf eine Behandlung mit Clopidogrel ansprechen und damit ein erhöhtes Risiko für subakute Stentthrombosen aufweisen. Clopidogrel ist ein Thienopyridinderivat, das über eine Hemmung des P2Y₁₂-ADP-Rezeptors die Thrombozytenaggregation hemmt. Es wird die ADP-abhängige Degranulation der dichten Granula sowie der α -Granula verhindert. Die Hemmung ist irreversibel und die volle Aggregationsfähigkeit wird nur durch Neubildung der Thrombozyten erreicht. Die Substanz ist gut verträglich und in der Sekundärprävention wirksamer als ASS (CAPRIE-Studie; [50]), allerdings bei höheren Kosten. Zur Effektivität der Therapie mit den Thienopyridinen Ticlopidin und Clopidogrel bei Diabetikern sind nur wenige Studiendaten zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse vorhanden. Eine retrospektive Analyse der CAPRIE-Studie (20 % der Patienten hatten einen Diabetes mellitus) unter besonderer Betrachtung der Patienten mit Diabetes mellitus und einer Vorgeschichte mit einem atherothrombotischen Ereignis zeigte für die Therapie mit Clopidogrel (75 mg) eine höhere Effektivität in der Verhinderung wiederkehrender ischämischer Ereignisse gegenüber der Therapie mit ASS (325 mg) [51]. Aktuell wird nach den ESC-PCI-Leitlinien und ESC-STEMI-Leitlinien (ST-Hebungsinfarkt) aus dem Jahr 2008 bzw. 2010 die Gabe von Clopidogrel nach initialer Aufsättigung von 600 mg mit der Erhaltungsdosis von 75 mg bei „Respondern“ für die Dauer von 12 Monaten empfohlen [52].

Non-Responder auf die duale antithrombozytäre Therapie mit ASS und Clopidogrel

Eine duale antithrombozytäre Therapie mit Clopidogrel und ASS nach Implantation eines Drug-eluting Stents ist ein Eckpfeiler der Therapie zur Prävention einer In-Stent-Stenose. Die CURE-Studie zeigte für die Kombinationstherapie Clopidogrel (75 mg/d) plus ASS (75–325 mg/d) bei Patienten nach einem akuten Koronarsyndrom eine relative Risikoreduktion von 20 % gegenüber der Standardtherapie mit ASS (75–325 mg/d). Gori et al. zeigten in ihrer Arbeit einen Anteil von 6 % Non-Respondern auf eine duale antithrombozytäre Therapie mit ASS und Clopidogrel, wobei in diesen Untersuchungen innerhalb des Untersuchungskollektivs nicht nach Vorliegen eines Diabetes mellitus unterschieden wurde [53]. So ist anzunehmen, dass die Rate der Non-Responder für eine duale antithrombozytäre Therapie beim Patienten mit Diabetes mellitus deutlich höher liegen wird. Das Vorliegen einer ASS-Resistenz erhöht die Wahrscheinlichkeit des Nichtansprechens auf Clopidogrel. So zeigten Lev et al. [54] für 47 % der gegen ASS resistenten Patienten ein Nichtansprechen auf Clopidogrel.

Prasugrel

Bei nachgewiesener Resistenz in einem Plättchenfunktions-test scheinen die Erhöhung der Loading- oder Erhaltungsdosis

dosis oder der Einsatz alternativer Thienopyridine wie CD-747 (Prasugrel) oder aber Nicht-Thienopyridin-P2Y₁₂-Antagonisten eine mögliche Strategie zu sein. Prasugrel ist ein P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonist der 3. Generation, der wie Clopidogrel selektiv und irreversibel den ADP-P2Y₁₂-Rezeptor blockt. Der Vorteil von Prasugrel liegt in dem pharmakologischen Profil. Es wird effektiver in den aktiven Metaboliten verstoffwechselt, sodass Prasugrel bedingt durch einen schnelleren und zuverlässigeren Wirkungseintritt insbesondere für Patienten mit STEMI eine Alternative darstellt. Die TRITON-TIMI-38-Studie [55] zeigte besonders bei Diabetikern netto einen klinischen Benefit durch Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel. Die noch nicht publizierten Daten der OPTIMUS-3-Studie zeigen für die Dosierung 10 mg Prasugrel im Vergleich zur Dosierung von 150 mg Clopidogrel nach 7 Tagen eine stärkere Hemmung der Plättchenaggregation der 35 untersuchten Diabetiker. Die aktuellen Leitlinien für Patienten mit STEMI empfehlen nach dem Expertenkonsensus des NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) den bevorzugten Einsatz von Prasugrel bei PCI wegen STEMI, insbesondere bei Diabetikern, sowie bei Patienten mit stattgehabter Stentthrombose unter Clopidogrel. Der kürzlich im *New England Journal of Medicine* veröffentlichte Artikel zur CURRENT-OASIS7-Studie, mit insgesamt mehr als 25.000 eingeschlossenen Patienten, zeigt, dass nach Beginn des akuten Koronarsyndroms die Gabe der doppelten Dosis von Clopidogrel mit 150 mg/Tag für 7 Tage keinen Vorteil im Hinblick auf den kombinierten Endpunkt kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt, Apoplex 30 Tage nach Randomisierung bringt [56]. Zu erwähnen ist eine erhöhte dokumentierte Blutungskomplikation in dieser Gruppe. Im Gegensatz dazu zeigte die in *The Lancet* simultan veröffentlichte Subgruppenstudie mit 17.000 Patienten, die eine koronare Intervention (PCI) erhielten, dass der primäre Endpunkt (4,5 vs. 3,9 %) wie auch die Zahl der gesicherten Stentthrombosen signifikant in der Gruppe mit der doppelten Clopidogrel-Dosis gesenkt wurde [57]. In dieser Studie war der Benefit der doppelten Clopidogrel-Dosis bei den Diabetikern nicht mehr evident.

Ticagrelor

Die kürzlich vorgestellten Ergebnisse von PLATO-STEMI weisen auf die Wirksamkeit des reversiblen P2Y₁₂-ADP-Rezeptorantagonisten Ticagrelor mit deutlich verkürzter Wirkungsdauer und somit erhöhter Steuerbarkeit hin [58]. Die Studie mit 8430 Patienten demonstriert eine im Vergleich zu Clopidogrel signifikante Senkung des primären kombinierten Endpunktes aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Apoplex bei gleichzeitig signifikant reduzierten Stentthrombosen ohne erhöhte Gesamtblutungsraten. Ähnliche Ergebnisse konnten Wallentin et al. (2009) in der veröffentlichten Studie mit 18.624 Patienten mit akutem Koronarsyndrom zeigen [59]. Nach 12 Monaten zeigte sich der primäre kombinierte Endpunkt bei Patienten mit Ticagrelor 9,8 % vs. 11,7 % mit Clopidogrel (Hazard ratio 0,84; $p = 0,001$) reduziert. Ein direkter Vergleich der Rate des Myokardinfarkts zeigte ebenfalls ein signifikantes Ergebnis von 5,8 % vs. 6,9 % ($p = 0,005$). Für das Auftreten eines Apoplex konnten aber keine signifikanten Effekte gezeigt werden (1,5 % vs. 1,3 %; $p = 0,22$). Das Auftreten von schweren Blutungen unterschied sich in beiden Untersuchungsgruppen nicht (11,6 % vs. 11,2 %;

$p = 43$). Insbesondere die Subgruppen-Analyse der Diabetiker mit 4662 untersuchten Patienten ergab einen Vorteil von Ticagrelor vs. Clopidogrel mit verringerten Ischämieereignissen bei Patienten mit einem Akuten Koronarsyndrom ohne Dokumentation einer erhöhten relevanten Blutungsneigung [60].

Fazit

Festzuhalten ist, dass eine strenge Einstellung aller kardiovaskulären Risikofaktoren zu fordern ist, um die Inflammation auf der Gefäßebene und damit die Progression der Atherosklerose mit Ansteigen des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern. So zeigt die aktuelle Untersuchung von Singla et al. [61] eine Korrelation des Ansprechens auf eine duale antithrombozytäre Therapie in Abhängigkeit der Qualität der Einstellung der Blutzuckerwerte. Auch können pleiotrope Effekte der zur Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren eingesetzten Medikamente die Plättchenaggregation günstig beeinflussen. So kann durch eine pharmakologische Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) eine günstige Modulation der Plättchenaggregation beim Patienten mit Diabetes mellitus erreicht werden [62]. Aktuelle Untersuchungen von Lev et al. [63] an Patienten mit nachgewiesener ASS-Resistenz zeigten nach einem Therapiebeginn mit Omega-3-Fettsäuren ein verbessertes Ansprechen auf ASS, resultierend in einer reduzierten Plättchenaggregation.

Die ADA (American Diabetes Association) empfiehlt die Einnahme von Aspirin (75–162 mg/d) als Primärprophylaxe bei Diabetikern mit Typ 1 oder Typ 2 bei vorliegendem erhöhten kardiovaskulären Risiko (pos. Familienanamnese, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Dyslipoproteinämie, Albuminurie) und einem Alter von > 50 Jahren beim Mann und > 60 Jahre bei Frauen [64]. Liegt eine ASS-Unverträglichkeit vor, kann die Therapie mit Clopidogrel 75 mg/d durchgeführt werden.

Die Ergebnisse zweier aktuell laufender Studien zur Primärprophylaxe eines kardiovaskulären Ereignisses werden uns weiterführende Informationen zum Stellenwert der Low-dose-Aspirintherapie beim Diabetiker liefern. Die ACCEPT-D-Studie (Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes) ist eine Open-label-Studie mit einem geplanten Einschluss von 5170 Diabetikern, die anhand verschiedener Subgruppen (Geschlecht, Alter, Lipidwerten etc.) die Primärprophylaxe von ASS (100 mg/d) in Kombination mit Simvastatin untersuchen [65]. ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) mit einem geplanten Einschluss von 10.000 Patienten untersucht doppelblind die Primärprophylaxe einer täglichen Einnahme von 100 mg ASS im Vergleich zur Placebogabe bei Diabetikern (Typ 1 und 2, Alter > 40 Jahre) ohne vorheriges vaskuläres Ereignis [66]. Im Rahmen dieser Studie werden auch Effekte einer zusätzlichen Einnahme von Omega-3-Fettsäuren untersucht.

Nach den aktuellen gemeinsamen Leitlinien der „European Society of Cardiology“ (ESC) und „European Association for Cardio-Thoracic Surgery“ (EACTS) (2010) zur myokardialen

Revaskularisation wird unabhängig vom Vorliegen von Diabetes mellitus nach einer elektiven PCI als antithrombozytären Therapie ASS (Evidenz IB) in Kombination mit Clopidogrel (Evidenz IA) empfohlen. Nach PCI bei einem Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) kann neben der oben genannten Therapie auch der Einsatz von Prasugrel (Evidenz IIaB) oder Ticagrelor (Evidenz IB) statt Clopidogrel (Evidenz IB, mit 600 mg Aufsättigung IC) für eine Therapiedauer von 9–12 Monaten erfolgen. Bei einem ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI) hat der Einsatz von Prasugrel wie auch Ticagrelor den Evidenzlevel IB, für Clopidogrel gilt weiterhin Evidenzlevel IC [67].

■ Zusammenfassung

- Diabetes mellitus (DM) ist aufgrund einer chronischen Thrombozytenhyperaggregabilität, eines erniedrigten fibrinolytischen Potenzials, einer endothelialen Dysfunktion und einer chronischen Inflammation mit einem erhöhtem kardiovaskulären Risiko assoziiert (Abb. 2).
- Resultierende thrombotische Ereignisse sind die häufigsten Gründe für Morbidität und Mortalität.
- Die Hemmung der Plättchenaggregation durch die Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) zur Primärprophylaxe von kardiovaskulären Ereignissen zeigt sich beim Patienten mit Diabetes mellitus weniger effektiv.
- Eine strenge Einstellung aller kardiovaskulären Risikofaktoren ist zu fordern, um die chronische Inflammation auf der Gefäßebene und damit die Progression der Atherosklerose zu verhindern und damit eine günstige Modulation der Plättchenaggregation zu erreichen.
- Weiterführende Studien zum Stellenwert der Primärprophylaxe der Low-dose-Aspirintherapie beim Diabetiker sind zu initiieren.
- Wünschenswert ist eine individuell an das gemessene Ansprechen angepasste plättchenhemmende Medikation (Monitoring).
- Mit den P2Y₁₂-ADP-Rezeptorantagonisten Prasugrel und Ticagrelor gibt es vielversprechende Entwicklungen, die die Behandlung von Risikopatientengruppen (z. B. Patienten mit Diabetes mellitus) verbessern könnten.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–26.
- Bridges JM, Dalby AM, Milliar JH, et al. An effect of d-glucose on platelet stickiness. *Lancet* 1965; 42: 75–7.
- Shechter M, Bairey Merz CN, Paul-Labrador MJ, et al. Blood glucose and platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 300–7.
- Schneider DJ. Factors contributing to increased platelet reactivity in people with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 525–7.
- Sagel J, Colwell JA, Crook L, et al. Increased platelet aggregation in early diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1975; 82: 733–8.
- Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest* 2005; 115: 3378–84.
- Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA* 2002; 287: 2570–81.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. 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.
- Becker A, Bos G, de Veegt F, et al. Cardiovascular events in type 2 diabetes: comparison with nondiabetic individuals without and with prior cardiovascular disease. 10-year follow up of the Hoorn-Study. *Eur Heart J* 2003; 24: 1406–13.
- Kip KE, Faxon DP, Detre KM, et al. Coronary angioplasty in diabetic patients: the National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996; 94: 1818–25.
- Hueb W, Gersh BJ, Costa F, et al. Impact of diabetes on five-year outcomes of patients with multivessel coronary artery disease. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 93–9.
- Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke: prospective study of the middle-aged Finnish population. *Stroke* 1996; 27: 210–5.
- Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, et al. The 1999–2000 National Health and Nutrition Examination Survey: Prevalence of lower-extremity disease in the U.S. adult population ≥ 40 years of age with and without diabetes: 1999–2000 National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004; 27: 1591–7.
- Vinik AI, Erbas T, Park TS, et al. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diab Care* 2001; 24: 1476–85.
- Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications* 2001; 15: 44–54.
- Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 816–23.
- Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, et al. Mean platelet volume in type 2 diabetic patients. *J Diab Complications* 2004; 18: 173–6.
- Keating FK, Sobel BE, Schneider DJ. Effects of increased concentrations of glucose on platelet reactivity in healthy subjects and in patients with and without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1362–5.
- Tschöppe D, Roesen P, Kaufmann L, et al. Evidence for abnormal platelet glycoprotein expression in diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1990; 20: 166–70.
- Eibl N, Krugluger W, Steit G, et al. Improved metabolic control decreases platelet activation markers in patients with type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 205–9.
- Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991; 338: 1409–11.
- Halushka PV, Mayfield R, Wohltmann HJ, et al. Increased platelet arachidonic acid metabolism in diabetes mellitus. *Diabetes* 1981; 30: 44–8.
- Tomaselli L, Cerletti C, de Gaetano G, et al. Normal platelet function, but increased platelet activation in vivo in diabetic patients. *Thromb Haemost* 1990; 64: 604.
- Jinchuan Y, Zonggui W, Jiming C, et al. Upregulation of CD40-CD40 ligand system in patients with diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 2004; 339: 85–90.
- Freedman JE, Loscalco J. Platelet-monocyte aggregates. Bridging thrombosis and inflammation. *Circulation* 2002; 105: 2130–2.
- Li Y, Woo V, Bose R. Platelet hyperactivity and abnormal Ca²⁺ homeostasis in diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: 1480–9.
- Randriamboavonjy V, Pistrosch F, Bock B, et al. Platelet sarcoplasmic endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase and μ -calpain activity are altered in type 2 diabetes mellitus and restored by rosiglitazone. *Circulation* 2008; 117: 52–60.
- Alexandraki KI, Piperi C, Ziakas PD, et al. Cytokine secretion in long-standing diabetes mellitus type 1 and 2: Associations with low-grade systemic inflammation. *J Clin Immunol* 2008; 28: 314–21.
- Bailetshofer BM, Rittig K, Stock J, et al. Insulin resistant young subjects at risk of accelerated atherosclerosis exhibit a marked reduction in peripheral endothelial function early in life but not differences in intima-media thickness. *Atherosclerosis* 2003; 348: 383–93.
- Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation* 2003; 108: 1527–32.
- Hsueh WA, Quinones MJ. Role of endothelial dysfunction in insulin resistance. *Am J Cardiol* 2003; 92: 10–7.
- Consentino F, Eto M, de Paolis P, et al. High glucose causes upregulation of cyclooxygenase 2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells. *Circulation* 2003; 107: 1017–23.
- Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med* 2007; 262: 157–72.
- Assmann G, Gotto AM. HDL-cholesterol and protective factors in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: 8–14.
- Börger RH. Asymmetrische Dimethylarginin als kardiovaskulärer Risikofaktor. *Dtsch Med Wschr* 2004; 129: 820–4.
- Takeuchi M, Yanase Y, Matsuura N. Immunological detection of a novel advanced glycation end product. *Mol Med* 2001; 7: 783–91.
- Winocour PD, Watala C, Kinglugh-Rathbone RL. Membrane fluidity is related to the extent of glycation of proteins, but not to alterations in the cholesterol to phospholipid molar ratio in isolated platelet membranes from diabetic and control subjects. *Thromb Haemost* 1992; 67: 567–71.
- Gawlowski T, Stratmann B, Stirban AO, et al. AGEs and methylglyoxal induce apoptosis and expression of Mac-1 on neutrophils resulting in platelet-neutrophil aggregation. *Thromb Res* 2007; 121: 117–26.
- George FD. Microparticles in vascular disease. *Thromb Res* 2008; 122 (Suppl 1): S55–S59.
- Morel O, Kessler L, Ohlmann P, et al. Diabetes and the platelet: Toward new therapeutic paradigms for diabetic atherothrombosis. *Atherosclerosis* 2010; 212: 367–76.
- Scheen AJ, Legrand D. Aspirin and clopidogrel resistance in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2006; 27: 2900.
- Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 961–5.
- Muller I, Besta F, Schulz C, et al. Prevalence of clopidogrel nonresponders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003; 89: 783–7.
- Serebruany VL, Steinhilb SR, Berger PB, et al. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 246–51.
- Angiolillo DJ, Suryadevara S. Aspirin and clopidogrel: efficacy and resistance in diabetes mellitus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 375–88.
- Lauer MS. Clinical practice. Aspirin for primary prevention of coronary events. *N Engl J Med* 2002; 346: 1468–74.
- De Berardis G, Sacco M, Strippoli G, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b4531.
- Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in

patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300: 1234–41.

49. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group, Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: Factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337: 1030–44.

50. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–39.

51. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90: 625–8.

52. Silber S, Borggrefe M, Hasenfuß G, et al. Kommentare zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI). *Der Kardiologe* 2010; 84–92.

53. Gori AM, Marcucci R, Migliorini A, et al. Incidence and clinical impact of dual non-responsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 734–9.

54. Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 27–33.

55. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel – Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008; 118: 1626–36.

56. The CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparison of clopidogrel and aspirin

in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010; 363: 936–42.

57. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomized factorial trial. *Lancet* 2010; 376: 1233–43.

58. James S, Akerblom A, Cannon CP, et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J* 2009; 157: 599–605.

59. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. (PLATO Investigators). Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–57.

60. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al. For the PLATO study group. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010; 31: 3006–16.

61. Singla A, Antonino MJ, Bliden KP, et al. The relation between platelet reactivity and glycemic control in diabetic patients with cardiovascular disease on maintenance aspirin and clopidogrel therapy. *Am Heart J* 2009; 158: 784e1–6.

62. Skowasch D, Tuleta I, Viktor A, et al. Diabetes mellitus is associated with increased ex vivo-platelet aggregation and decreased response to aspirin – antithrombotic potential of ACE-inhibitors and AT1-antagonists. *Platelets* 2009; 20: 358–9.

63. Lev EI, Solodky A, Harel N, et al. Treatment of aspirin-resistant patients with omega-3 fatty acids versus aspirin dose escalation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 114–21.

64. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2010. *Diab Care* 2010; 33 (Suppl 1): S11–S61.

65. De Berardis G, Sacco M, Evangelista V, et al. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials* 2007; 8: 21.

66. British Heart Foundation. ASCEND. Available at: <http://www.cts.uo.ac.uk/ascend>. Accessed December 16, 2009.

67. European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions, Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliquet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirllet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schali MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D; ESC Committee for Practice Guidelines, Vahanian

A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P; EACTS Clinical Guidelines Committee, Kolh P, Alfieri O, Dunning J, Elia S, Kappetein P, Lockowandt U, Sarris G, Vouhe P, Kearney P, von Segesser L, Agewall S, Aladashvili A, Alexopoulos D, Antunes MJ, Atalar E, Brutel de la Riviere A, Doganov A, Eha J, Fajadet J, Ferreira R, Garot J, Halcox J, Hasin Y, Janssens S, Kervinen K, Laufer G, Legrand V, Nashef SA, Neumann FJ, Niemela K, Nihoyannopoulos P, Noc M, Piek JJ, Pirk J, Rozenman Y, Sabate M, Starc R, Thielmann M, Wheatley DJ, Windecker S, Zembala M. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010; 31: 2501–55.

■ Fragen zum Text

- 1) Nennen Sie Gründe für die Akzeleration der Atherosklerose beim Diabetiker.
- 2) Nennen Sie Gründe für die reduzierte endotheliale NO-Produktion und Bioverfügbarkeit beim Patienten mit Diabetes mellitus.
- 3) Nennen Sie die charakteristische Konstellation der Dyslipidämie beim Diabetiker.
- 4) Welchen Evidenzlevel besitzen Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor bei einem ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI)?

Lösung

Richtige Lösung von S. 133:

- Antwort 1: Ursache der Progression der Atherosklerose sind eine endotheliale Dysfunktion, eine erhöhte Inflammation, oxidativer Stress und eine Dyslipidämie.
- Antwort 2: Die endotheliale NO-Produktion und Bioverfügbarkeit ist bedingt durch rezidivierende Hyperglykämie als Folge einer Insulinresistenz und erhöhten Spiegeln freier Fettsäuren reduziert.
- Antwort 3: Erniedrigtes HDL-Cholesterin (HDL-C), erhöhte Triglyzerid- und LDL-Cholesterin-Werte.
- Antwort 4: Prasugrel wie auch Ticagrelor Evidenzlevel IB, für Clopidogrel Evidenzlevel IC [67].

[!\[\]\(c507f772dba2b921f86777f01218e570_img.jpg\) Zurück](#)

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