

Lipidkontrolle nicht vergessen

Abnorme Lipidprofile auch bei Diabetikern behandlungsbedürftig

Eigentlich weiss man seit bald 100 Jahren, dass abnorme Blutfette (auch) bei Diabetikern eine Rolle für das kardiovaskuläre Risiko spielen. Ziel und Therapie sind jedoch immer noch Gegenstand von Diskussionen.

Sowohl bei den HDL- als auch den Triglyzeridwerten lassen sich im Gegensatz zum LDL deutliche Unterschiede zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern ausmachen. So ergab beispielsweise die Kohortenstudie PROCAM (siehe *Infokasten*), dass Diabetiker weniger HDL und mehr Triglyzeride im Serum aufweisen. Dies mache diese beiden Lipidparameter zu interessanten therapeutischen Angriffspunkten bei Diabetikern, sagte Professor Arnold von Eckardstein von der Universität Zürich. Auch Beobachtungsstudien sprächen dafür. So seien ungünstige Triglyzerid- und HDL-Werte bei Diabetikern nicht nur mit dem bekannten höheren kardiovaskulären Risiko assoziiert, sondern auch mit Nephropathie, Retinopathie und Neuropathie. Für das LDL fanden sich entsprechende Assoziationen bis anhin nur für das kardiovaskuläre und das Neuropathierisiko.

Triglyzeride bei Diabetikern

Während Statine in erster Linie das LDL senken, steigern Fibrate auch das HDL und senken die Triglyzeride. In Studien konnten Fibrate das kardiovaskuläre Risiko im Durchschnitt zwar trotzdem nicht verringern, bei bestimmten Subgruppen aber schon, wie von Eckardstein sagte. Er erwähnte in diesem Zusammenhang die ACCORD-Lipid-Studie, wonach sich in einer Subgruppe, nämlich bei Patienten mit einem hohen Triglyzeridwert ($\geq 2,3$ mmol/l) und einem tiefen HDL-C ($\leq 0,9$ mmol/l), eine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse von 17 auf 12 Prozent zeigte, wenn Fenofibrat zusätzlich zu Simvastatin gegeben wurde. Diabetiker mit niedrigem HDL-C und Hypertriglyzeridämie könnten demnach im Sinne einer personalisierten Medizin von Fibraten, allein oder in Kombination mit einem Statin, profitieren, sagte von Eckardstein. Wichtig ist an dieser Stelle der Hinweis, dass die Schweizerische Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA) in ihren Empfehlungen ausdrücklich darauf hinweist, dass bestimmte Fibrate nicht mit Statinen kombiniert werden dürfen und die Kombination von Gemfibrozil mit einem Statin kontraindiziert ist (www.agla.ch). Den Grenzwert für In-

terventionen bezüglich Triglyzeriden setzt die AGLA für Diabetiker bei $> 1,7$ mmol/l.

Diabetiker-HDL ist «anders»

Beim LDL ist die Ansicht «je tiefer, umso besser» weithin akzeptiert. Für den HDL-Wert sei hingegen ein «je höher, umso besser» nicht unbedingt richtig, meinte von Eckardstein. Es zeige sich vielmehr, dass sich etwa ab einem HDL-Wert von 1,3 bis 1,6 mmol/l ein Plateau bezüglich günstiger kardiovaskulärer Effekte einstelle.

Kürzlich publizierte Experimente in Zellkulturen zeigen überdies, dass sich HDL-Partikel von gesunden Personen von denjenigen der Diabetiker funktional unterscheiden.



Arnold von Eckardstein

PROCAM-Studie

Die PROCAM-Studie (Prospective Cardiovascular Münster Study) ist eine 1978 initiierte, prospektive Kohortenstudie mit Schwerpunkt Herz- und Gefässerkrankungen. Zu den Teilnehmern der Studie gehören Angestellte grosser Unternehmen und Behörden im Radius von etwa 100 km um die Stadt Münster im Nordwesten Deutschlands. Bis Juli 2007 hatten rund 50 000 Personen (31 376 Männer und 18 624 Frauen) im Alter zwischen 16 und 78 Jahren an der Untersuchung teilgenommen. Im Abstand von vier Jahren wird bei allen Studienteilnehmern per Anschreiben ermittelt, ob diese zwischenzeitlich erkrankt sind und welcher Art diese Erkrankung ist. Ausgeschlossen werden von dieser Nachbeobachtung Personen, die bereits vor der Erstuntersuchung einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall erlitten hatten. Wenn ein Teilnehmer im Beobachtungszeitraum gestorben ist, einen Herzinfarkt oder Schlaganfall erlitten hat, an Krebs erkrankt ist oder sich eine andere schwere Erkrankung entwickelt hat, werden zur Sicherung der Diagnose oder Todesursache die Aufzeichnungen des Krankenhauses und des behandelnden Arztes angefordert. Alle Dokumente werden von unabhängigen Experten ausgewertet.

Weitere Informationen: www.assmann-stiftung.de

Nach drei Monaten Behandlung mit Nikotinsäure war beim Diabetiker-HDL jedoch wieder eine normale Funktionalität nachweisbar. Die rein quantitative Betrachtung der HDL-Partikel ist also offenbar nicht der Weisheit letzter Schluss.

Von Eckardstein räumte auch mit der allzu einfachen Vorstellung auf, dass das in HDL gemessene Cholesterin Schutzfunktionen ausübe oder dass durch HDL Lipide aus der atherosklerotischen Arterienwand freigesetzt würden. Der Laborparameter «HDL-Cholesterin» ist nur eine indirekte Schätzgrösse der Konzentration und Grösse von HDL-Partikeln. Die mehr als 10 Unterklassen der HDL-Partikel, welche sich aus mehr als 50 Proteinen und hundert von Lipiden zusammensetzen, haben vielmehr pleiotrope Effekte: Sie haben Einfluss auf die Cholesterinhomöostase, Entzündungs- und Oxidationsprozesse, sie stärken die Endothelfunktion und -integrität, spielen bei der Hämostase eine Rolle und fördern nicht zuletzt das Überleben von Betazellen und die Insulinsekretion.

Dyslipidämie als Risikofaktor für Typ-2-Diabetes?

Bis anhin gilt die Dyslipidämie bei Typ-2-Diabetes als Begleiterkrankung, nicht aber als Risikofaktor für die Entstehung eines Diabetes. Neue Erkenntnisse aus Tierversuchen und Zellkulturexperimenten, auch mit menschlichen Inselzellen, lieferten jedoch Hinweise darauf, dass Lipoproteine eine pathophysiologische Rolle bei der Entwicklung der Insulinresistenz, der verminderten Lebensdauer von Betazellen im Pankreas und/oder verminderter Insulinsekretion spielen könnten, sagte von Eckardstein. Falls sich dieser Verdacht in noch laufenden Studien bestätige, seien ein niedriges HDL und/oder Hypertriglyceridämie auch interessante therapeutische Angriffspunkte, um die Konversion eines präklinischen zum manifesten Diabetes mellitus zu verhindern.

Besonders tiefe LDL-Zielwerte für Diabetiker

Dass Statine die kardiovaskulären Risiken bei Diabetikern wie Nicht-Diabetikern verminderten, sei mittlerweile keine Frage mehr, sagte Professor John Betteridge, University College, London Medical School. Für Diabetiker gelte es jedoch noch wesentlich tiefere LDL-Zielwerte als für Nicht-Diabetiker zu erreichen. Betteridge begründete dies mit seiner vor sechs Jahren publizierten CARDS-Studie (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study).

In dieser Studie, die mit 2838 Diabetikern in Grossbritannien und Irland durchgeführt worden war, ergab sich durch die Gabe von 10 mg Atorvastatin pro Tag ein Rückgang kardiovaskulärer Ereignisse, obwohl die Lipidwerte der Patienten gar nicht über den damals gängigen Grenzwerten lagen; ihr LDL-Wert lag nicht über 4,1 mmol/l, die Triglyzeride lagen nicht über 6,9 mmol/l. Mit Plazebo zählte man nach fast fünf Jahren Studiendauer 127 kardiovaskuläre Ereignisse (2,46 pro 100 Personenjahre), mit dem Statin 83 kardiovaskuläre Ereignisse (1,54 pro 100 Personenjahre). Dies entsprach einer relativen Risikoreduktion von 37 Prozent. Auch die Anzahl der Schlaganfälle war geringer: Sie betrug mit Plazebo 39 und mit Atorvastatin 21, was einer relativen Risikoreduktion von 48 Prozent entsprach.

Letztlich führte diese Studie dazu, dass die LDL-Zielwerte für Diabetiker in Grossbritannien auf 2 mmol/l verringert wurden. In der Schweiz liegt der niedrigste LDL-Zielwert bei < 2,6 mmol/l für «Hochrisikopatienten», ohne dass die Diabetiker dabei speziell genannt werden.

Renate Bonifer

Session «Lipid-lowering strategies and diabetes: are all issues solved?», EASD-Kongress Stockholm, 23. September 2010

