

Hyperlipidämie bei Diabetikern

Welche Grenzwerte gelten, wie müssen Sie behandeln?

VON U. C. BROEDL, M. LEHRKE, K. G. PARHOFER

Die diabetische Dyslipoproteinämie ist gekennzeichnet durch erhöhte Nüchterntriglyzeride, erniedrigtes HDL-Cholesterin und kleine dichte LDL-Partikel. Da sie mit einem deutlich erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht, ist eine frühzeitige und konsequente Therapie des metabolischen Syndroms/Typ-2-Diabetes (Gewichtsabnahme, Lifestyle-Modifikation, ggf. medikamentöse antidiabetische Behandlung) indiziert. Je nach Lipidkonstellation ist eine zusätzliche Pharmakotherapie mit Statinen, Fibraten oder Nikotinsäure nötig.



MMW-Fortbildungsinitiative: Diabetologie für den Hausarzt

Regelmäßiger Sonderteil der MMW-Fortschritte der Medizin

Herausgeber:

Fachkommission Diabetes in Bayern – Landesverband der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Dr. med. Hans-J. Lüddecke (1. Vorsitzender) Cosimastr. 2 D-81927 München

Redaktion:

Priv.-Doz. Dr. M. Hummel (Koordination); Prof. Dr. L. Schaaf (wissenschaftliche Leitung); Prof. Dr. P. Bottermann; Prof. Dr. M. Haslbeck; alle München.

Priv.-Doz. Dr. med. U. C. Broedl

Medizinische Klinik und Poliklinik II, Campus Großhadern, München



— Atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse sind die Haupttodesursache bei Diabetikern. Ein wesentlicher Risikofaktor ist die atherogene Dyslipidämie. Die diabetische Dyslipoproteinämie ist integraler Bestandteil des metabolischen Syndroms bzw. des Typ-2-Diabetes. Sie ist klassischerweise durch erhöhte Triglyzeride bei erniedrigtem HDL-Cholesterin gekennzeichnet.

In der Framingham Offspring Study [1] fanden sich bei 22,6% der männlichen Diabetiker Triglyzeride über 250 mg/dl (2,9 mmol/l), bei 43,9% ein HDL-Cholesterin unter 35 mg/dl (0,9 mmol/l) und bei 11,7% die Kombination aus hohen Triglyzeriden/erniedrigtem HDL-Cholesterin. Bei weiblichen Diabetikern lagen in 29,3% erhöhte Triglyzeride, in 37,7% ein erniedrigtes HDL-Cholesterin und in 23,4% beide Lipidveränderungen vor.

Lipidzielwerte bei Diabetes mellitus

Nachdem die diabetische Dyslipoproteinämie mit einem deutlich erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht [3], ist eine konsequente Behandlung unverzichtbar. Entsprechend den Leit-

linien der Amerikanischen Diabetesgesellschaft (ADA) und den Konsensusleitlinien der Europäischen Kardiologen- und der Europäischen Diabetesgesellschaft (ESC/EASD) gelten für Typ-1- und Typ-2-Diabetiker als Therapieziele

- ein LDL-Cholesterin < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) (ggf. ≤ 70 mg/dl [1,8 mmol/l] bei Hochrisikopatienten),
- HDL-Cholesterin > 40 mg/dl (1,0 mmol/l) bei Männern und > 50 mg/dl (1,3 mmol/l) bei Frauen sowie
- Triglyzeride < 150 mg/dl (1,7 mmol/l) [4, 5].

- Priv.-Doz. Dr. med. Uli C. Broedl, Dr. med. Michael Lehrke, Prof. Dr. med. Klaus G. Parhofer, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Campus Großhadern, Universität München

Pathogenese

Wie entsteht die diabetische Dyslipoproteinämie?

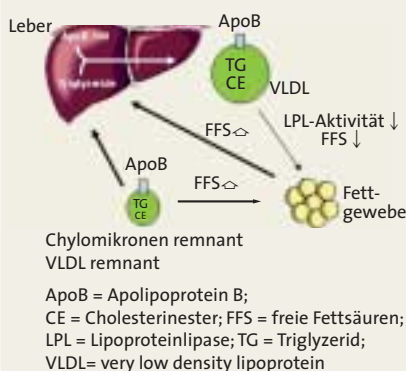


Abb. 1 Pathogenese der diabetischen Dyslipoproteinämie

Zentraler pathogenetischer Faktor für die atherogene Dyslipidämie ist die systemische Insulinresistenz [2]. Lange vor der klinischen Manifestation eines pathologischen Glukosestoffwechsels kommt es dadurch zu einer gesteigerten Lipolyse und einem vermehrten Anfall freier Fettsäuren. Diese führen neben einer im Rahmen der hepatischen Insulinresistenz gesteigerten hepatischen Endozytose triglyzeridreicher Lipoproteine (Chylomikronen und VLDL remnants), einer gesteigerten de-novo-Lipogenese und einer verminderten Degradation von Apolipoprotein B, dem Hauptapolipoprotein der VLDL- und LDL-Partikel, zu

einer vermehrten VLDL-Produktion bei gleichzeitig reduziertem VLDL-Abbau (Triglyzeriderhöhung) durch verminderte Aktivität des Enzyms Lipoproteinlipase (Abb. 1). Durch cholesterinestertransferprotein-(CETP)-vermittelten Austausch von VLDL-Triglyzeriden und HDL-Cholesterin werden triglyzeridreiche HDLs generiert, die rascher katabolisiert werden (HDL-Cholesterinerniedrigung). Gleichermaßen entstehen durch CETP triglyzeridreiche, cholesterinesterdepletierte LDL-Partikel, die zu kleinen, dichten, atherogenen LDLs hydrolysiert werden (small dense LDL).

Ob bei allen Diabetikern diese strengen Lipidzielwerte sinnvoll sind, wird diskutiert. Diabetiker scheinen v. a. dann ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko zu haben, wenn gleichzeitig Komponenten des metabolischen Syndroms vorliegen. Nach Ansicht der Autoren ist es akzeptabel, LDL-Cholesterinwerte bis zu 130 mg/dl (3,3 mmol/l) zu tolerieren, wenn keine Atherosklerose oder Nephropathie und keine weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren vorliegen (Tab. 1).

Therapie der Insulinresistenz

Von großer Bedeutung für die Behandlung der diabetischen Dyslipidämie ist die Verbesserung der Insulinresistenz bzw. Optimierung der diabetischen Stoffwechsellaage.

Diätetische Restriktion

Anzustreben ist eine Gewichtsabnahme/-normalisierung durch eine diä-

tische Restriktion entsprechend den Leitlinien der Deutschen Adipositas Gesellschaft (ggf. besteht die Notwendigkeit einer speziellen diätetischen Therapie – je nach Lipidkonstellation). Kohlenhydratarme Kostformen wie die Atkinsdiät ermöglichen eine rasche Gewichtsabnahme mit anfänglich guter Compliance. Nach zwölf Monaten unterscheidet sich der Gewichtsverlauf jedoch nicht mehr von dem einer ausgewogenen hypokalorischen Mischkost.

Hinsichtlich des Lipidmetabolismus führen kohlenhydratarme Kostformen – im Vergleich zu fettreduzierten Diäten – nach zwölf Monaten zu einer stärkeren Triglyzeridreduktion (– 31 mg/dl) bei gleichzeitigem Anstieg von Gesamtcholesterin (+ 10,1 mg/dl) und LDL-Cholesterin (+ 7,7 mg/dl). HDL-Cholesterin wird nicht signifikant unterschiedlich beeinflusst [6].

Allgemeine Lebensstiländerung

Die diätetische Restriktion sollte im Rahmen allgemeiner Lebensstiländerungen erfolgen (regelmäßige körperliche Aktivität, Beendigung eines Nikotinabusus, Alkoholreduktion/-abstinenz).

Medikamentöse Behandlung

Zusätzlich kann eine medikamentöse Behandlung notwendig sein. Dabei haben die zur Therapie des Typ-2-Diabetes verwendeten Zweitgeneration-Sulfonylharnstoffe (z. B. Glibenclamid, Glimepirid), Glinide und Glukosidasehemmer (z. B. Acarbose) keinen wesentlich unterschiedlichen Einfluss auf LDL- und HDL-Cholesterin [7]. Metformin reduziert LDL-Cholesterin um ca. 10 mg/dl (0,3 mmol/l), beeinflusst HDL-Cholesterin jedoch kaum.

Glitazone bewirken eine Zunahme von HDL-Cholesterin um 3–5 mg/dl (~ 0,1 mmol/l) bei einem Anstieg des LDL-Cholesterins (Rosiglitazon > Pioglitazon) um durchschnittlich 10 mg/dl (0,3 mmol/l). Während es unter Rosiglitazon zu einem Anstieg der Triglyzeride (im Durchschnitt um 10 mg/dl [0,1 mmol/l]) kommt, führt Pioglitazon zu einem stärkeren Triglyzeridabfall (~ 26 mg/dl [0,3 mmol/l]) als Metformin (~ 10 mg/dl [0,1 mmol/l]). Im Vergleich zu Zweitgeneration-Sulfonylharnstoffen ist unter Repaglinide und Acarbose eine deutliche Triglyzeridreduktion (10–30 mg/dl [0,1–0,3 mmol/l]) zu beobachten.

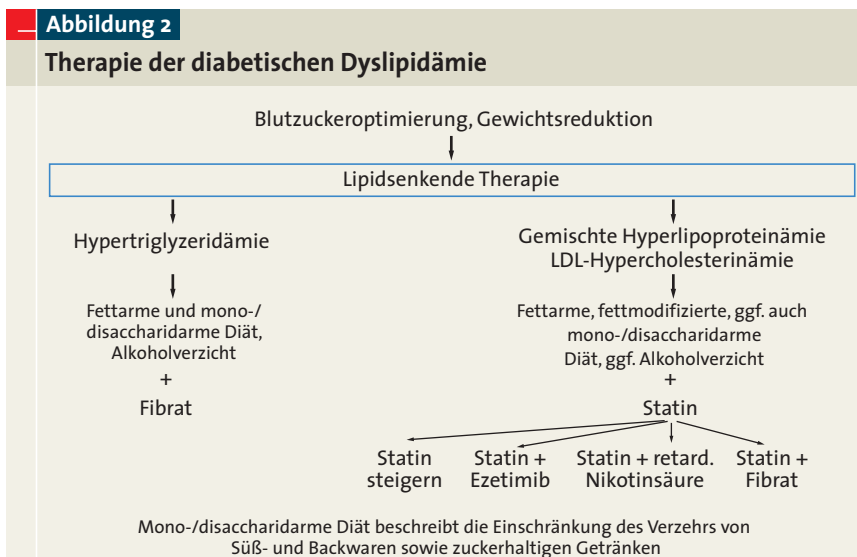
Eine Beurteilung der neueren Antidiabetika (GLP-1-Analoga, DPP-4-Inhibitoren) bzw. des Normalinsulins versus Insulinnanaloga ist aufgrund der unzureichenden Datenlage derzeit nicht abschließend möglich. Byetta® (Exenatide; GLP-1-Analoga) und Januvia® (Sitagliptin; DPP-4-Inhibitor) scheinen jedoch keinen wesentlichen Effekt auf den Lipidstoffwechsel zu haben. Galvus® (Vildagliptin; DPP-4-Inhibitor) hingegen scheint einen günstigen Effekt auf den postprandialen Lipidstoffwechsel aufzuweisen [8]. Konzeptionell mögen kurz wirksame Insulinnanaloga günstiger auf den Lipidmetabolismus wirken als Normalinsulin.

Grundsätzlich sollten neben dem metabolischen Syndrom auch andere

Tabelle 1

Lipidzielwerte bei Diabetes mellitus

LDL-Cholesterin	
- Diabetiker ohne weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren und ohne Atherosklerose	< 130 mg/dl (3,3 mmol/l)
- Standardempfehlung	< 100 mg/dl (2,6 mmol/l)
- Diabetiker mit progredienter KHK	≤ 70 mg/dl (1,8 mmol/l)
HDL-Cholesterin	
- Männliche Diabetiker	> 40 mg/dl (1,0 mmol/l)
- Weibliche Diabetiker	> 50 mg/dl (1,3 mmol/l)
Triglyzeride	< 150 mg/dl (1,7 mmol/l)



sekundäre Ursachen einer Hyperlipidämie (z. B. nephrotisches Syndrom, Hypothyreose, Cholestase, Alkoholabusus etc.) ausgeschlossen werden. Wir empfehlen, die Medikation auf mögliche, den Fettstoffwechsel ungünstig beeinflussende Nebenwirkungen hin zu überprüfen. So könnten z. B. Betablocker und Thiazide die Hypertriglyceridämie verstärken. Handelt es sich allerdings um Beta-1-selektive Betablocker, und beträgt die Thiaziddosis nicht mehr als 12,5–25 mg/Tag, ist der Effekt gering und i. d. R. vernachlässigbar.

Spezielle lipidsenkende Therapie

Zeigt die Optimierung der Blutzuckereinstellung keinen ausreichenden Effekt auf die diabetische Dyslipidämie, ist eine zusätzliche spezifische lipidsenkende Behandlung notwendig. Die Wahl des initialen Lipidsenkens richtet sich nach der Lipidkonstellation. Nach Besserung der diabetischen Stoffwechsellage kann sich das Lipidprofil jedoch verändern (Abnahme der VLDL-Triglyzeride und Anstieg des LDL-Cholesterins).

Statin-Monotherapie

Bei primär oder sekundär nach Optimierung der diabetischen Stoffwechsellage bestehender LDL-Hypercholesterinämie > 100 mg/dl (2,6 mmol/l) (ggf. > 70 mg/dl [1,8 mmol/l] bei Hochrisikopatienten bzw. > 130 mg/dl [3,3 mmol/l] bei Patienten ohne Atherosklerose und ohne weitere Risikofaktoren) ist ein Statin die Therapie der Wahl. Bezüglich der LDL-Cholesterinsenkung sind 10 mg Atorvastatin, 20 mg Simvastatin, 40 mg Lovastatin, 40 mg Pravastatin und 80 mg Fluvastatin in etwa vergleichbar (ca. 30–40%ige LDL-Cholesterinreduktion) [9]. Jede Dosisverdopplung führt zu einer weiteren, 6%–10%igen Abnahme.

Bei Unverträglichkeit eines Statins wird vor dem Substanzklassenwechsel ein Versuch mit anderen Statinen (besonders Fluva- oder Pravastatin, die eine geringerezytochromassozierte Medikamenteninteraktion aufweisen) empfohlen.

Statin + Ezetimib

Die Kombination Statin + Ezetimib, einem selektiven Cholesterinabsorp-

Nützliche Internetadressen

American Diabetes Association (ADA): www.diabetes.org

Deutsche Adipositas Gesellschaft: www.adipositas-gesellschaft.de

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG): www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (DGFF): www.lipid-liga.de

European Association for the Study of Diabetes (EASD): www.easd.org

tionshemmer (Hemmung des intestinalen Niemann-Pick-C1-Like-1-Transporters), führt zu einer stärkeren LDL-Cholesterinabsenkung als die Dosissteigerung der Statinmonotherapie. Derzeit liegen zu Ezetimib keine Endpunktstudien bzgl. der Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse vor.

Fibrate

Bei Hypertriglyceridämie/HDL-Cholesterin-Erniedrigung mit LDL-Cholesterin im Zielbereich (< 100 mg/dl [2,6 mmol/l]) ist ein Fibrat zu empfehlen. Die Datenlage hinsichtlich einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse in der Primär- und Sekundärprävention ist aber deutlich schlechter als bei den Statinen.

Gemischte Hyperlipoproteinämie

Bei Diabetikern mit gemischter Hyperlipoproteinämie (Erhöhung von LDL-Cholesterin und Triglyzeriden), besonders mit zusätzlicher KHK, sollte eine Statin + Fibrat-Kombination erwogen werden, wenn die Zielwerte durch ein Statin allein nicht erreicht werden.

Unter Statin + Gemfibrozil wurden in der Vergangenheit schwere Rhabdomyolysen beobachtet (Gemfibrozil erhöht den Statinplasmaspiegel durch Hemmung der Statinglukuronidierung). In der Kombinationstherapie sollte daher Fenofibrat der Vorzug gegeben werden, das nicht mit dem Statinmetabolismus interferiert. In der „Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)“-Studie wird geprüft, ob die

Kombinations- einen Vorteil gegenüber einer Statin-Monotherapie bringt.

Statin und retardierte Nikotinsäure

Auch die Kombination „Statin und retardierte Nikotinsäure“ ist aufgrund der komplementären Effekte sinnvoll. Nikotinsäure ist das z. Zt. am stärksten HDL-Cholesterin-erhöhende Medikament. Es weist zugleich einen LDL-Cholesterin- und triglyzeridsenkenden Effekt auf.

Eine häufige Nebenwirkung der Nikotinsäure ist die Flushsymptomatik. Sie kann durch ASS gemildert werden. Derzeit sind Kombinationspräparate aus Nikotinsäure und einem Prostaglandin-Rezeptorantagonisten (Laropirant) in Entwicklung, um diese Nebenwirkung zu vermeiden. Retardierte Nikotinsäure kann auch bei Diabetikern sicher ohne signifikante Verschlechterung der Blutzuckereinstellung eingesetzt werden [11]. Es existieren bislang jedoch keine Daten hinsichtlich eines möglichen Benefits der Kombination- gegenüber einer Statin-Monotherapie in der Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse.

In der „Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes (AIM HIGH)“-Studie wird der Effekt einer Kombination- (Simvastatin + Niaspan) versus einer Statin-Monotherapie in der Sekundärprävention untersucht.

Das therapeutische Vorgehen bei diabetischer Dyslipoproteinämie ist in Abb. 2 zusammengefasst.

Literatur unter mmw.de

Für die Verfasser:

Priv.-Doz. Dr. med. Uli C. Broedl, Med. Klinik und Poliklinik II, Campus Großhadern, Marchioninstr. 15, D-81377 München, E-Mail: uli.broedl@med.uni-muenchen.de

Keywords

Diabetic Dyslipidemia: Which Target Levels and Treatment Options Exist for Diabetics?

Diabetic Dyslipidemia – Metabolic Syndrome – Type 2 Diabetes – Target Levels – Treatment