

T. MEINERTZ ■ P. RÖSEN ■ A. SCHÖMIG ■ D. TSCHÖPE ■ D. ZIEGLER ■ (Hrsg.)

Diabetes und Herz

T. MEINERTZ P. RÖSEN A. SCHÖMIG
D. TSCHÖPE D. ZIEGLER (Hrsg.)

Diabetes und Herz

Mit 132 überwiegend farbigen Abbildungen
und 61 Tabellen

STEINKOPFF
DARMSTADT



Prof. Dr. THOMAS MEINERTZ
Universitätskrankenhaus Eppendorf
Medizinische Klinik III
Herzzentrum
Martinistraße 52
20246 Hamburg

Prof. Dr. PETER RÖSEN
Prof. Dr. DAN ZIEGLER
Deutsches Diabetes-Zentrum
Leibnitz-Institut
an der Heinrich-Heine-Universität
Auf'm Hennekamp 65
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. ALBERT SCHÖMIG
Deutsches Herzzentrum München
Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen
Lazarettstraße 36
80636 München

Prof. Dr. DIETHELM TSCHÖPE
Herz- und Diabeteszentrum NRW
Ruhr-Universität Bochum
Georgstraße 11
32545 Bad Oeynhausen

ISBN 3-7985-1382-1 Steinkopff Verlag Darmstadt

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek
Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Steinkopff Verlag Darmstadt
ein Unternehmen von Springer Science+Business Media
www.steinkopff.springer.de

© Steinkopff Verlag Darmstadt 2005
Printed in Germany

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Redaktion: Sabine Ibkendanz Herstellung: Klemens Schwind
Zeichnungen: Günther u. Oliver Hippmann, Schwarzenbruck
Umschlaggestaltung: Erich Kirchner, Heidelberg
Satz: K+V Fotosatz GmbH, Beerfelden
Druck und Bindung: Universitätsdruckerei Stürtz, Würzburg

SPIN 10905586 85/7231-5 4 3 2 1 0 – Gedruckt auf säurefreiem Papier

Vorwort

Der kardiovaskuläre Tod ist „die Nummer 1“ der Sterblichkeitsursachen bei Patienten mit Diabetes mellitus. Bei mehr als zwei Dritteln aller Patienten mit einem koronaren Ereignis finden sich Störungen des Kohlehydratstoffwechsels; umgekehrt erleiden drei Viertel aller Diabetiker akute ischämische Gefäßereignisse und versterben daran. Allzu häufig ist der Herzinfarkt Erstsymptom eines nichterkannten Diabetes mellitus, während der Diabetes mellitus symptomfrei bleibt und häufig viele Jahre übersehen und in seiner Gefährlichkeit unterschätzt wird. Dabei ist die Entwicklung alarmierend. Die Inzidenz von Patienten mit Diabetes mellitus, und hier besonders von Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus im Rahmen des weiter gefassten metabolischen Syndroms, steigt kontinuierlich bzw. exponentiell. Analog zur internationalen Entwicklung ist davon auszugehen, dass aktuell 40% der Bevölkerung im Alter von 55–74 Jahren in der Bundesrepublik Deutschland Störungen des Kohlehydratstoffwechsels aufweisen. Dabei geht es nicht nur um bevölkerungs- oder krankenhausstatistische Maßzahlen, sondern insbesondere auch um den dadurch ausgelösten volkswirtschaftlichen Schaden. Diabetiker erleiden nicht nur häufiger die genannten Gefäßereignisse, sondern bedürfen häufigerer und intensiverer Interventionsverfahren, deren Prognose durch die spezielle Pathophysiologie dieser Patienten dramatisch verschlechtert wird. Die daraus abzuleitenden medizinischen und gesellschaftlichen Kosten der „Volkskrankheit Diabetes“ werden die Stabilität unseres Gesundheitssystems in Frage stellen.

Daher stellen Fachgesellschaften, Verbände, Stiftungen und nicht zuletzt die Gesundheitspolitik den Diabetes mellitus allgemein und insbesondere die Problematik des „herzkranken Diabetikers“ zunehmend in den Mittelpunkt der Aufmerksamkeit, denn katastrophale Defizite in Vorsorge, Akutversorgung und Nachsorge bedürfen dringend der Korrektur. Dies ist auch der Geist, der die Herausgeber des vorliegenden Werkes zum Thema „Diabetes und Herz“ inspirierte, ein Fachbuch vorzulegen, das durch die Multidisziplinarität der Beiträge eine moderne Wissensschnittstelle zwischen den an der Versorgung dieses Erkrankungsbildes beteiligten Fächern darstellen soll. Dabei werden neben dem Verständnis der speziellen Pathophysiologie auch Möglichkeiten und vor allem Notwendigkeiten einer interdisziplinären Zusammenarbeit aufgezeigt. Der übergeordnete Gedanke ist es, am Beispiel der schicksalhaften Verkettung von Diabetes und koronarer Herzkrankheit zu demonstrieren, wie eine Integration des Versorgungsprozesses von der Prävention über die Intervention bis zur Rehabilitation zum Nutzen der betroffenen Patienten organisiert werden kann und muss.

Das Wissen ist sowohl in der pathophysiologischen, der klinischen und der versorgungsmedizinischen Ebene durchaus umfangreich und ist in zahlreichen Schriften und Publikationen der zuständigen Fachgesellschaften niedergelegt. Umso schwieriger war es, die Trennung des Wissens und des klinischen Versorgungsprozesses zu überwinden und eine gemeinschaftliche Anstrengung zwischen kardiologisch und diabetologisch tätigen Ärzten oder allgemeiner zwischen Präventions- und Interventionsmedizin zu organisieren, um die vorhandene Wissensbasis – erstmals im deutschsprachigen Raum – in ihrer gesamten Komplexität darzustellen. Al-

len beitragenden Kolleginnen und Kollegen ist an dieser Stelle großer Dank dafür auszusprechen, dass sie sich dieser Aufgabe gestellt haben. Es ist die Hoffnung der Herausgeber, dass Sie, liebe Leserinnen und Leser, diese Anstrengung mit Ihrem Interesse für das vorliegende Buch würdigen und dass Sie in Ihren Erwartungen hoffentlich mehr als ausreichend bestätigt werden.

Hamburg, Düsseldorf, München und Bad Oeynhausen
im Oktober 2004

T. MEINERTZ
P. RÖSEN
A. SCHÖMIG
D. TSCHÖPE
D. ZIEGLER

Inhaltsverzeichnis

1 Epidemiologie, Risikofaktoren, Genetik

EDITOREN: D. TSCHÖPE, P. RÖSEN

1.1 Epidemiologie koronarer Ereignisse bei Diabetes mellitus	3
W. KOENIG, C. MEISINGER, H. LÖWEL	
1.1.1 Prävalenz der Glukosestoffwechselstörungen (manifeste Diabetes mellitus, pathologische Glukosetoleranz, metabolisches Syndrom)	3
1.1.2 Risikofaktoren für den inzidenten Typ-2-Diabetes-mellitus	4
1.1.3 Das kardiovaskuläre Risiko bei Typ-2-Diabetes-mellitus	4
1.1.4 Der akute Myokardinfarkt beim Typ-2-Diabetiker	6
1.1.5 Therapie des akuten Myokardinfarkts beim Diabetiker	8
1.1.6 Langzeitprognose des Diabetikers nach akutem Myokardinfarkt	8
1.1.7 Zusammenfassung	9
1.2 Risikofaktoren	13
1.2.1 Lipide	13
M. HANEFELD, T. TEMELKOVA-KURKTSCHIEV	
1.2.2 Arterielle Hypertonie bei Diabetes mellitus	26
W. MOTZ, E. ZANDER	
1.2.3 Diabetes mellitus und das Gerinnungssystem	40
K. HUBER, D. TSCHÖPE	
1.2.4 Inflammation	55
A. BIERHAUS, P. M. HUMPERT, G. RUDOFSKY, T. CHAVAKIS, T. WENDT, A. HAMANN, P.P. NAWROTH	
1.2.5 Metabolismus	65
A. BIERHAUS, P.P. NAWROTH	
1.3 Typ-2-Diabetes-mellitus – eine durch die Umwelt modifizierbare Erbkrankheit	75
T. H. LINDNER, C. WANNER	
1.3.1 Epidemiologische Besonderheiten	75
1.3.2 Genetische Prädisposition + modifizierende Umweltfaktoren = komplexe Erkrankung	76
1.3.3 Probleme bei der Aufklärung der genetischen Prädisposition des Typ-2-Diabetes	77
1.3.4 Assoziationsstudien (Fall-Kontroll-Studien)	79
1.3.5 Kopplungsstudien/Genomscans	81
1.3.6 Klassischer, polygener Typ-2-Diabetes-mellitus	89
1.3.7 Abschließende Betrachtungen	92

2 Pathobiochemie und Pathophysiologie

EDITOREN: P. RÖSEN, D. ZIEGLER

2.1 Stoffwechsel des Herzens bei Diabetes	101
P. RÖSEN	
2.1.1 Der Stoffwechsel des Herzens: Interaktion von Glukose und Fettsäuren, Wirkung von Insulin	101
2.1.2 Metabolische Adaptation im diabetischen Herzen	108
2.1.3 Fettsäuren als Regulatoren der Genexpression	109
2.1.4 Glukoseregulierte Genexpression	112
2.1.5 Maladaptation des Herzens bei Diabetes	114
2.1.6 Schlussfolgerung und Zusammenfassung	115
2.2 Endotheliale Dysfunktion als Ursache der kardialen Vaskulopathie	122
T. LAUER, M. KELM	
2.2.1 Einleitung	122
2.2.2 Grundlagen zur Anatomie und Physiologie des Endothels	122
2.2.3 Pathophysiologie des Endothelstoffwechsels	124
2.2.4 Diagnostik der endothelialen Dysfunktion	129
2.2.5 Therapie der endothelialen Dysfunktion	131
2.2.6 Prognostische Relevanz der endothelialen Dysfunktion	134
2.3 Rolle der extrazellulären Matrix und der myozytären Kalziumhomöostase für die Entwicklung von diastolischer und systolischer Dysfunktion bei Diabetes	140
C. TSCHÖPE, R. VETTER	
2.3.1 Extrazelluläre Matrix im diabetischen Herzen	140
2.3.2 Kardiale Kalziumhomöostase bei Diabetes mellitus	145

3 Das Syndrom des diabetischen Herzens

EDITOREN: D. ZIEGLER, T. MEINERTZ

3.1 Diabetische Herzmuskelerkrankung	157
G. POGÁ TSA	
3.1.1 Symptome der diabetischen Herzmuskelerkrankung	157
3.1.2 Vorbeugung und Therapiemöglichkeiten	167
3.2 Kardiovaskuläre autonome diabetische Neuropathie	174
D. ZIEGLER	
3.2.1 Einleitung	174
3.2.2 Epidemiologie	174
3.2.3 Prognose	176
3.2.4 Morphologische Befunde	178
3.2.5 Klinisches Bild	179
3.2.6 Diagnostik	184
3.2.7 Therapie	193
3.2.8 Zusammenfassung	198
3.3 Koronare Herzerkrankung: Klinik und Diagnostik	207
B. L. HERRMANN, R. ERBEL	
3.3.1 Einleitung/Epidemiologie	207
3.3.2 Definition der koronaren Herzerkrankung	208
3.3.3 Ätiologie und Risikofaktoren	208
3.3.4 Klinisches Bild	209

3.4 Myokardinfarkt: Klinik und Diagnostik 230
 W. OTTER, W. DOERING, E. STANDL, O. SCHNELL

3.4.1 Einführung 230

3.4.2 Klassifikation 230

3.4.3 Prognostische Aspekte 231

3.4.4 Klinische Aspekte der ungünstigen Prognose 233

3.4.5 Diagnostik 240

3.4.6 Ausblick 245

4 Intensivmedizin

EDITOREN: T. MEINERTZ, A. SCHÖMIG

4.1 Diabetiker und akutes Koronarsyndrom 255
 C. HEESCHEN, C. HAMM

4.1.1 Einleitung 255

4.1.2 Kardiovaskuläres Risiko 255

4.1.3 Klinische Präsentation 257

4.1.4 Pathophysiologie des akuten Koronarsyndroms 257

4.1.5 Medikamentöse Behandlung des akuten Koronarsyndroms 259

4.1.6 Zusammenfassung 267

4.2 Interventionelle Kardiologie 272
 M. HAUKE, V. BASSIGNANA, F.-J. NEUMANN

4.2.1 Anatomische und gefäßbiologische Besonderheiten 272

4.2.2 Katheterintervention 274

4.2.3 Antithrombozytäre Begleittherapie 277

4.2.4 Metabolische Kontrolle und Restenose nach Katheterintervention 281

4.2.5 Spezielle Krankheitsbilder 282

4.2.6 Praktische Konsequenzen 287

4.3 Chirurgische Intervention 296
 D. BIRNBAUM

4.3.1 Klinische und pathophysiologische Charakteristika des herzchirurgischen Patienten 296

4.3.2 Ergebnisse der Herzchirurgie 300

4.3.3 Perioperatives Management 301

4.3.4 Diabetische Wundheilungsstörung 304

4.3.5 Zusammenfassung und Perspektive 306

5 Prävention, Rehabilitation, Nachsorge

EDITOREN: D. TSCHÖPE, D. ZIEGLER

5.1 Risikofaktorenintervention 311

5.1.1 Lebensstil und Bewegung 311
 H. GOHLKE

5.1.2 Ernährung 328
 M. TOELLER

5.1.3 Vitamine 342
 F. RINNINGER

5.1.4 Antihyperglykämika 354
 S. JACOB

5.1.5 Lipide	362
D. MÜLLER-WIELAND, W. KRONE	
5.1.6 Hypertonie	377
G. SCHERNTHANER	
5.2 Gerinnungstherapie	397
C. DIEHM, H. LAWALL	
5.2.1 Antikoagulanzen	397
5.2.2 Thrombozytenfunktionshemmer	399
Sachverzeichnis	403

Autorenverzeichnis

Dr. V. BASSIGNANA
Herz-Zentrum Bad Krozingen
Südring 15
79189 Bad Krozingen

Dr. ANGELIKA BIERHAUS
Universitätsklinikum Heidelberg
Abteilung Innere Medizin I
Bergheimer Straße 58
69115 Heidelberg

Prof. Dr. DIETRICH BIRNBAUM
Universitätskliniken Regensburg
Herz-, Gefäß- und Thoraxchirurgie
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg

Dr. T. CHAVAKIS
Universitätsklinikum Heidelberg
Abteilung Innere Medizin I
Bergheimer Straße 58
69115 Heidelberg

Prof. Dr. CURT DIEHM
Klinikum Karlsbad-Langensteinbach GmbH
Abteilung für Innere Medizin
Guttmanstraße 1
76307 Karlsbad

Prof. Dr. WITTICH DOERING
KH München Schwabing
Klinik Innere Medizin 2
Kölner Platz 1
80804 München

Prof. Dr. RAIMUND ERBEL
Universitätsklinik Essen
Abteilung für Innere Medizin
Hufelandstraße 55
45122 Essen

Prof. Dr. HELMUT GOHLKE
Herzzentrum Bad Krozingen
Klinische Kardiologie II
Südring 15
79189 Bad Krozingen

Priv.-Doz. Dr. A. HAMANN
Universitätsklinikum Heidelberg
Abteilung Innere Medizin I
Bergheimer Straße 58
69115 Heidelberg

Prof. Dr. CHRISTIAN W. HAMM
Kerckhoff-Klinik GmbH
Abteilung für Kardiologie
Benekestraße 2-8
61231 Bad Nauheim

Prof. Dr. MARKOLF HANEFELD
GWT der TU Dresden mbH
Zentrum für Klinische Studien
Forschungsbereich Endokrinologie
und Stoffwechsel
Fiedlerstraße 34
01307 Dresden

Dr. M. HAUKE
Herz-Zentrum Bad Krozingen
Südring 15
79189 Bad Krozingen

Dr. CHRISTOPHER HEESCHEN
Universitätskrankenhaus Frankfurt
Molekulare Kardiologie
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt/Main

Dr. BURKHARD L. HERRMANN
Universitätsklinik Essen
Abteilung für Endokrinologie
Hufelandstraße 55
45122 Essen

Prof. Dr. KURT HUBER
Wilhelminenspital
3. Medizinische Abteilung
Mont-Leart-Straße 37
A-1060 Wien, Österreich

Dr. P. M. HUMPERT
Universitätsklinikum Heidelberg
Abteilung Innere Medizin I
Bergheimer Straße 58
69115 Heidelberg

Priv.-Doz. Dr. STEPHAN JACOB
Albert-Schweitzer-Klinik
Vaskuläre Medizin
Diabetologie und Endokrinologie
Parkstraße 10
78126 Königsfeld

Prof. Dr. MALTE KELM
Medizinische Klinik und Poliklinik
Abteilung für Kardiologie, Pneumologie
und Angiologie
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. WOLFGANG KOENIG
Medizinische Universitätsklinik
und Poliklinik
Abteilung für Innere Medizin
Robert-Koch-Straße 8
89081 Ulm

Prof. Dr. WILHELM KRONE
Universität zu Köln
Klinik II und Poliklinik für Innere Medizin
Joseph-Stelzmann-Straße 9
50924 Köln

Dr. THOMAS LAUER
Medizinische Klinik und Poliklinik
Abteilung für Kardiologie, Pneumologie
und Angiologie
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf

Dr. HOLGER LAWALL
Klinikum Karlsbad-Langensteinbach GmbH
Abteilung für Innere Medizin
Guttmanstraße 1
76307 Karlsbad

Priv.-Doz. Dr. TOM H. LINDNER
Medizinische Universitätsklinik Würzburg
Schwerpunkt Nephrologie
Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg

Dr. HANNELORE LÖWEL
GSF-Forschungszentrum für Umwelt
und Gesundheit
Institut für Epidemiologie
Ingolstädter Landstraße 1
85764 Neuherberg

Prof. Dr. THOMAS MEINERTZ
Universitätskrankenhaus Eppendorf
Medizinische Klinik III
Herzzentrum
Martinistraße 52
20246 Hamburg

Dr. CHRISTA MEISINGER
GSF-Forschungszentrum
für Umwelt und Gesundheit
Institut für Epidemiologie
Ingolstädter Landstraße 1
85764 Neuherberg

Prof. Dr. WOLFGANG MOTZ
Herz- und Diabeteszentrum
Mecklenburg Vorpommern
Klinikum Karlsburg
Greifswalder Straße 11
17495 Karlsburg

Prof. Dr. DIRK MÜLLER-WIELAND
Deutsches Diabetes-Zentrum
Leibnitz-Institut
an der Heinrich-Heine-Universität
Auf'm Hennekamp 65
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. PETER P. NAWROTH
Universitätsklinikum Heidelberg
Abteilung Innere Medizin I
Bergheimer Straße 58
69115 Heidelberg

Prof. Dr. FRANZ-JOSEF NEUMANN
Herz-Zentrum Bad Krozingen
Südring 15
79189 Bad Krozingen

Dr. WOLFGANG OTTER
Klinik Innere Medizin 2
KH München Schwabing
Kölner Platz 1
80804 München

Prof. Dr. G. POGÁTSA
St. Johann Spital
Postfach 561
H-1539 Budapest, Ungarn

Prof. Dr. FRANZ RINNINGER
Universitäts-Krankenhaus Eppendorf
Medizinische Klinik I
Martinistraße 52
20246 Hamburg

Prof. Dr. PETER RÖSEN
Deutsches Diabetes-Zentrum
Leibnitz-Institut
an der Heinrich-Heine-Universität
Auf'm Hennekamp 65
40225 Düsseldorf

Dr. G. RUDOFISKY
Universitätsklinikum Heidelberg
Abteilung Innere Medizin I
Bergheimer Straße 58
69115 Heidelberg

Prof. Dr. GUNTRAM SCHERNTHANER
KH Rudolfstiftung
1. Medizinische Abteilung
Juchgasse 25
A-1030 Wien, Österreich

Priv.-Doz. Dr. OLIVER SCHNELL
Klinik Innere Medizin 3
KH München Schwabing
Kölner Platz 1
80804 München

Prof. Dr. med. ALBERT SCHÖMIG
Deutsches Herzzentrum München
Klinik für Herz-
und Kreislauferkrankungen
Lazarettstraße 36
80636 München

Prof. Dr. EBERHARD STANDL
Klinik Innere Medizin 3
KH München Schwabing
Kölner Platz 1
80804 München

Dr. T. TEMELKOVA-KURKTSCHIEV
GWT der TU Dresden mbH
Zentrum für Klinische Studien
Forschungsbereich Endokrinologie
und Stoffwechsel
Fiedlerstraße 34
01307 Dresden

Dr. MONIKA TOELLER
Deutsches Diabetes-Zentrum
Leibnitz-Institut
an der Heinrich-Heine-Universität
Klinische Abteilung
Auf'm Hennekamp 65
40225 Düsseldorf

Priv.-Doz. Dr. CARSTEN TSCHÖPE
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Abteilung für Kardiologie
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin

Prof. Dr. DIETHELM TSCHÖPE
Herz- und Diabeteszentrum NRW
Ruhr-Universität Bochum
Georgstraße 11
32545 Bad Oeynhausen

Priv.-Doz. Dr. ROLAND VETTER
Universitätsklinikum Benjamin Franklin
Institut für Klinische Pharmakologie
und Toxikologie
Garystraße 5
14195 Berlin

Prof. Dr. CHRISTOPH WANNER
Medizinische Universitätsklinik Würzburg
Schwerpunkt Nephrologie
Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg

Dr. T. WENDT
Universitätsklinikum Heidelberg
Abteilung Innere Medizin I
Bergheimer Straße 58
69115 Heidelberg

Dr. E. ZANDER
Herz- und Diabeteszentrum
Mecklenburg Vorpommern
Klinikum Karlsburg
Greifswalder Straße 11
17495 Karlsburg

Prof. Dr. DAN ZIEGLER
Deutsches Diabetes-Zentrum
Leibnitz-Institut
an der Heinrich-Heine-Universität
Auf'm Hennekamp 65
40225 Düsseldorf

1 Epidemiologie, Risikofaktoren, Genetik

EDITOREN: D. TSCHÖPE, P. RÖSEN

1.1 Epidemiologie koronarer Ereignisse bei Diabetes mellitus

W. KOENIG, C. MEISINGER, H. LÖWEL

Kardiovaskuläre Erkrankungen und insbesondere die koronare Herzkrankheit (KHK) stellen die prognostisch wesentlichen Komplikationen eines Typ-2-Diabetes-mellitus (DM) und damit auch die Haupttodesursache dieser Patientengruppe dar [1–3]. Die zahlenmäßige Zunahme von Typ-2-Diabetikern in den Industrieländern basiert zum einen auf der zunehmenden Lebenserwartung und dem steigenden Anteil Hochbetagter. Zum anderen ist die bereits im jüngeren Alter zu beobachtende Gewichtszunahme bei unzureichender körperlicher Aktivität als Hauptrisikofaktor für Glukosestoffwechselstörungen auch in Deutschland alarmierend [4, 5]. Bis zum Jahre 2025 rechnet man weltweit mit einem Anstieg des Typ-2-DM von 135 Mio. (1995) auf 300 Mio. Patienten [6]. Allein in den USA geht man von derzeit über 16 Mio. Patienten mit bekanntem Typ-2-DM aus [7].

1.1.1 Prävalenz der Glukosestoffwechselstörungen (manifestes Diabetes mellitus, pathologische Glukosetoleranz, metabolisches Syndrom)

Weltweit wird mit einer Zunahme der Prävalenz eines DM von 4% (1995) auf 5,4% (2025) [6] gerechnet. Dabei wird der Anstieg in den Entwicklungsländern aufgrund der noch bevorstehenden Altersumstrukturierung dramatischer verlaufen als in den Industrieländern. Der Typ-2-DM zeigt bei Männern und bei Frauen eine deutliche Zunahme mit dem Alter. Während bei den 45- bis 54-Jährigen etwa 4% diese Erkrankung aufweisen, sind es bei den 65- bis 74-Jährigen bereits 11%. Diese im Raum Augsburg während der Jahre 1984–1995 an 6725 Männern

und 6703 Frauen erhobenen Häufigkeiten sind gut vergleichbar mit den Daten aus dem für Gesamtdeutschland repräsentativen Bundesgesundheitsurvey 1998 an 2937 Männern und 3116 Frauen. Im Rahmen des in der Region Augsburg durchgeführten KORA-2000-Survey wurde erstmals für Deutschland bei 1353 repräsentativ ausgewählten Männern und Frauen im Alter zwischen 55 und 74 Jahren ein standardisierter oraler Glukosetoleranztest (OGTT) durchgeführt [8]. Damit war eine genaue Charakterisierung der Probanden bezüglich einer krankhaften Veränderung des Glukosestoffwechsels möglich. Neun Prozent der Männer und 8% der Frauen hatten einen bekannten Typ-2-DM. Überraschenderweise wurde bei weiteren 9,7% der Männer und 6,9% der Frauen ein Typ-2-DM neu entdeckt. Der Prozentsatz derjenigen mit einer pathologischen Glukosetoleranz betrug 16,8% bei den Männern und 16% bei den Frauen. Weitere 9,8% der Männer und 4,5% der Frauen wiesen eine gestörte Nüchternglukose („impaired fasting glucose“, IFG) auf. Diese Daten zeigen, dass die Häufigkeit einer Glukosestoffwechselstörung in der Bevölkerung der Bundesrepublik bislang deutlich unterschätzt wurde. Aufgrund der weiteren Zunahme der Anzahl Hochbetagter in Deutschland ist zu erwarten, dass die Zahl der Personen mit Glukosestoffwechselstörungen noch drastisch ansteigen wird.

Daten des „Third National Health and Nutrition Examination Survey“ (NHANES) 1988–1994 ergaben eine Prävalenz des bekannten DM von 5,1% bei amerikanischen Erwachsenen über 20 Jahren. Die Prävalenz des unentdeckten DM (Nüchternglukosewert von ≥ 126 mg/dl) lag bei 2,7%, und für die gestörte Nüchternglukose (IFG, d. h. zwischen 110 und < 126 mg/dl) fand sich eine Prävalenz von 6,7%. Während die Raten bei Männern und Frauen wiederum vergleichbar waren, lagen diese bei der hispanischen US-Bevölkerung 1,6- bzw. 1,9fach höher. Basierend auf

den Kriterien der „American Diabetes Association“ (ADA) [9] war eine Zunahme der Prävalenz eines DM (bekannt und unbekannt) bei den 40- bis 74-Jährigen von 8,9% in den Jahren 1976–1980 auf 12,3% im Zeitraum 1988–1994 festzustellen [10].

Bei einer älteren amerikanischen Bevölkerung (>65 Jahre), die 1989 im Rahmen der „Cardiovascular Health Study“ (CHS) untersucht wurde, ergab sich nach ADA-Kriterien eine Prävalenz des unbehandelten DM von 7,7% bei weißen und von 2,7% bei farbigen Amerikanern. Eine gestörte Nüchtern glukose ergab sich bei 14,6% bzw. 16,1% [11]. Besonders häufig fand sich ein DM bei Amerikanern indianischer Abstammung. In der 45- bis 74-jährigen Bevölkerung lag hier die altersadjustierte Prävalenz bei Männern zwischen 33 und 65% und bei Frauen zwischen 40 und 72%; die Häufigkeit der gestörten Nüchtern glukose war mit 14–17% derjenigen der amerikanischen Bevölkerung vergleichbar [12].

Unlängst veröffentlichte Daten aus der NHANES-Studie III [13] zeigen darüber hinaus eine starke Zunahme der Prävalenz des metabolischen Syndroms, sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen. Während die Häufigkeit bei 30- bis 39-jährigen Männern und Frauen 12 und 16% betrug, lag sie bei 50- bis 59-jährigen Personen bereits bei 35% und erreichte den Gipfel bei 60- bis 69-Jährigen mit 45%.

1.1.2 Risikofaktoren für den inzidenten Typ-2-Diabetes-mellitus

Im Rahmen der MONICA-KORA-Augsburg-Kohortenstudie 1985–1998 wurden die Risikofaktoren für einen neu aufgetretenen Typ-2-DM bei einer großen Zahl von Männern und Frauen prospektiv quantifiziert [5]. Erwartungsgemäß war die Adipositas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) bei den Frauen am stärksten mit einem neu aufgetretenen DM assoziiert (relatives Risiko: 4,9). Das entsprechende relative Risiko bei den Männern lag bei 3,2. Weitere wesentliche Risikofaktoren waren eine arterielle Hypertonie und ein ungünstiger Quotient aus Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin sowie eine diabetische Familienanamnese. Daten der prospektiven MRFIT-Studie [14] haben eindrücklich gezeigt, dass die Mortalität an kardiovaskulären Erkrankungen sehr eng mit der An-

zahl der Risikofaktoren korreliert. Bei Diabetikern war dieser Zusammenhang sehr viel stärker ausgeprägt als bei Nichtdiabetikern (NDM). Fanden sich bei Diabetikern alle 3 Risikofaktoren (Rauchen, Hyperlipoproteinämie und arterielle Hypertonie), so lag deren Mortalität über einen Zeitraum von 12 Jahren nahezu 2,5fach höher als bei Nichtdiabetikern. Eine Übersicht über die wesentlichen Kohortenstudien zum inzidenten Typ-2-DM gibt Tabelle 1.

1.1.3 Das kardiovaskuläre Risiko bei Typ-2-Diabetes-mellitus

Aus der Framingham-Studie ist seit Ende der 1970er Jahre bekannt, dass Diabetiker ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen aufweisen als Nichtdiabetiker [38]. Damals fand sich bei 45- bis 74-Jährigen nach einem Follow-up von 20 Jahren in multivariablen Analysen ein 1,7fach erhöhtes Risiko für KHK bei den Männern und eine 2,1fache Erhöhung bei den Frauen. Besonders drastisch erhöht war das Risiko bei gleichzeitigem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie, einer Hypercholesterinämie, Rauchen und dem Vorhandensein von Anzeichen einer linksventrikulären Hypertrophie im EKG.

In der „Evans County Studie“ [39] zeigte sich ebenfalls eine deutliche Übersterblichkeit an KHK bei Frauen mit DM, während dies bei Männern in multivariablen Analysen nicht der Fall war. Demgegenüber fand sich in der Tecumseh-Studie [40] nach einem Follow-up von 18 Jahren bei über 40-Jährigen eine 3fache erhöhte KHK-Mortalität bei Männern und Frauen mit DM im Vergleich zu Nichtdiabetikern. Das relative Risiko für Diabetiker, an einer KHK zu versterben, lag im „Chicago Heart Association Detection Project“ [41] bei 35- bis 64-Jährigen nach einem Follow-up von 9 Jahren sogar noch höher (Männer: 3,8; Frauen: 4,7; adjustiert für Alter, Cholesterinwert, Blutdruck, Rauchen, pathologisches EKG und Ausbildung). Auch in der repräsentativen NHANES-I-Kohorte [42] war die altersadjustierte Mortalität bei Diabetikern beiderlei Geschlechts doppelt so hoch wie bei Nichtdiabetikern. Dabei waren 75% der Todesfälle bei Männern und 57% bei Frauen auf kardiovaskuläre Ursachen zurückzuführen. Das

Tabelle 1. Ausgewählte Kohortenstudien zum inzidenten Typ-2-Diabetes-mellitus

Studie	Basisstudie (Jahr)	Studienregion	Studienpopulation	Follow-up	Outcome Diabetes	Zitat
Zutphen Study	1960	Zutphen, Niederlande	878 Männer Alter: 40–59 Jahre	25 Jahre	Typ-2	[15]
University of Pennsylvania Study	1962	Pennsylvania, USA	5990 Männer Alter: 39–68 Jahre	14 Jahre	Typ-2	[16]
Israel Ischemic Heart Disease Study	1963	Israel	10 059 Männer Alter: ≥40 Jahre	5 Jahre	Typ-2	[17]
Normative Aging Study	1963	USA	2280 Männer Alter: 20–80 Jahre	18 Jahre	Typ-2	[18]
The Honolulu Heart Program	1965	Oahu, Hawaii, USA	8006 Männer Alter: 45–68 Jahre	25 Jahre	Typ-2 HIÄ	[19, 20]
Göteborg Study	1967	Göteborg, Schweden	792 Männer Alter: 54 Jahre	13,5 Jahre	Typ-2 IGT	[21, 22]
Bengtsson et al.	1968–1969	Göteborg, Schweden	1462 Frauen Alter: 38, 46, 50, 54 oder 60 Jahre	12 Jahre	Typ-2	[23]
Uppsala Study	1970–1973	Uppsala Schweden	1860 Männer	10 Jahre	Typ-2	[24]
Framingham Study	1971–1974	Framingham, Massachusetts, USA	906 Männer und 1282 Frauen Alter: ≥50 Jahre	8 Jahre	Typ-2	[25]
Rancho Bernardo Cohort	1972–1974	Rancho Bernardo, Kalifornien, USA	6155 Männer und Frauen Alter: 30–79 Jahre	14 Jahre	Typ-2	[26]
Nurses' Health Study	1976	11 Bundesstaaten der USA	121 700 Frauen Alter: 30–55 Jahre	8 Jahre	Typ-2	[27, 28, 29, 30]
Finnmark Study	1977–1978	Finnmark, Norwegen	6098 Männer und 5556 Frauen Alter: 35–52 Jahre	12 Jahre	Typ-2	[31]
British Regional Heart Study	1978–1980	Großbritannien	7735 Männer Alter: 40–59 Jahre	12,8 Jahre	Typ-2	[32]
San Antonio Heart Study	1979–1982	San Antonio, Texas, USA	2217 Männer und Frauen Alter: 25–64 Jahre	8 Jahre	Typ-2 IGT	[33]
Physicians' Health Study	1982	USA	22 071 Männer Alter: 40–84 Jahre	5 Jahre	Typ-2	[34]
Iowa Study	1986	Iowa, USA	41 837 Frauen Alter: 55–69 Jahre	2 Jahre	Typ-2	[35]
Finland Study	1986–1988	Kuopio, Ost-Finnland	1300 Männer und Frauen Alter: 65–74 Jahre	3,5 Jahre	Typ-2	[36]
Pitt County Study	1988	Pitt County, North Carolina, USA	1784 Männer und Frauen Alter: 25–50 Jahre	5 Jahre	Typ-2	[37]
MONICA-Augsburg Cohort Study	1984/1985 1989/1990 1994/1995	Region Augsburg, Süddeutschland	3052 Männer und 3115 Frauen Alter: 35–74 Jahre	7,6 Jahre	Typ-2	[5]

HIÄ = Hyperinsulinämie, IGT = „Impaired Glucose Tolerance“ = eingeschränkte Glukosetoleranz

relative Sterberisiko an KHK betrug 2,8 für Männer und 2,5 für Frauen. Ähnliche Raten wurden unlängst aus einem bevölkerungsbezogenen Diabetesregister nach einem Follow-up von 6 Jahren berichtet [43]. Eine besondere Hochrisikogruppe für KHK stellen Amerikaner indianischer Herkunft dar: In der „Strong Heart Study“ [44] fand sich bei 45- bis 74-jährigen Indianern nach einem mittleren Follow-up von 4,2 Jahren eine nahezu doppelt so hohe Inzidenzrate wie bei weißen Amerikanern, was wahrscheinlich auf die hohe Prävalenz des DM in dieser Gruppe zurückzuführen ist. Eine Erhöhung des glykosilierten Hämoglobins um 1% bei älteren Patienten mit manifestem DM führte in der „Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy“ [45] zu einer Zunahme der koronaren Mortalität um etwa 10%.

In einer kürzlich publizierten Metaanalyse, die 10 prospektive Studien umfasste, fanden Lee et al. [46] bei Personen mit DM ein relatives Sterberisiko von 2,58 für Frauen und von 1,85 für Männer im Vergleich zu Nichtdiabetikern.

Nicht nur der manifeste Typ-2-DM, sondern auch bereits eine pathologische Glukosetoleranz ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen assoziiert. Ältere Daten aus der Whitehall-Studie [47] und der „Paris Prospective Study“ [48] ergaben bei Personen mit einem pathologischen oralen Glukosetoleranztest (OGTT) nach einem Follow-up von 10–11 Jahren ein doppelt so hohes Risiko, an einer KHK zu versterben, wie bei Personen mit einem normalen Glukosebelastungstest. Neuere Daten aus den USA [49] zeigen eine um 15–54% erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei pathologischer Glukosetoleranz. Bei einer älteren Population (65 Jahre) zeigte sich bei normalem Nüchternblutzuckerwert (≤ 109 mg/dl) und pathologischem OGTT (140–199 mg/dl) ein um 27% erhöhtes Risiko für koronare Ereignisse (tödlicher und nichttödlicher Infarkt und koronarer Tod) über einen Beobachtungszeitraum von 8,5 Jahren [50].

Trotz dieser Fülle von im Wesentlichen konsistenten Daten ist es allerdings erst einer Studie von Haffner et al. [51] zu verdanken, dass sich die Bewertung des Typ-2-DM als Hochrisikogruppe für kardiovaskuläre Komplikationen durchsetzte. In dieser Studie fanden sich kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit manifestem Typ-2-DM ohne anamnestischen Myokardinfarkt (MI) ebenso so häufig wie bei Patienten ohne DM, die jedoch bereits einen MI durchgemacht hatten. Dies betraf alle wesentlichen kli-

nischen Endpunkte, wie MI, Schlaganfall und kardiovaskulären Tod. Die 7-Jahres-Inzidenzraten des MI bei nichtdiabetischen Patienten mit und ohne vorherigen MI betrugten in einer finnischen Population 18,8% bzw. 3,5%, wohingegen die Raten bei Patienten mit Typ-2-DM mit und ohne durchgemachtem MI bei 45% bzw. 20,2% lagen. Somit fand sich bei Typ-2-Diabetikern nach MI ein 2,5fach erhöhtes Risiko, über die nächsten 7 Jahre einen derartigen Endpunkt zu erleiden, wie bei Nichtdiabetikern nach MI. Auf Basis dieser Daten wurde der Typ-2-DM von der „American Heart Association“ als KHK-Äquivalent definiert und als solches in die neuen ATP-III-Leitlinien aufgenommen (ATP = Adult Treatment Panel) [52]. Demzufolge müsste ein Patient mit Neumanifestation eines Typ-2-DM ebenso aggressiv behandelt werden wie ein Nichtdiabetiker, der eine koronare Herzerkrankung bzw. einen Zustand nach MI aufweist. Allerdings wird diese Studie derzeit kontrovers diskutiert. Evans et al. [53], die einen ähnlichen Ansatz verfolgten, sahen in einer deutlich größeren Studie bei Nichtdiabetikern nach gerade durchgemachtem akutem MI ein nahezu 3fach höheres Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Patienten mit neu diagnostiziertem Typ-2-DM, jedoch ohne anamnestischen Infarkt. Allerdings bleibt trotz dieser Diskrepanzen unbestritten, dass Diabetiker im Vergleich zu Nichtdiabetikern ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen aufweisen. Das besonders hohe Risiko für koronare Ereignisse bei Patienten mit Typ-2-DM und bekannter KHK ließ sich auch in anderen Populationen dokumentieren, wie z. B. in der Placebogruppe der 4-S-Studie [54] und insbesondere für Frauen in der „Nurses' Health Study“ [55].

Personen mit Typ-2-DM [56] oder gestörter Glukosetoleranz [57] und klinisch asymptomatischen Atherosklerosemanifestationen stellen eine weitere besondere Hochrisikogruppe für zukünftige koronare Ereignisse dar.

1.1.4 Der akute Myokardinfarkt beim Typ-2-Diabetiker

Im Rahmen des WHO-MONICA-Projekts („Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease“), welches seit 1996 als KORA-Projekt („KOoperative Gesund-

heitsforschung in der Region Augsburg“) weitergeführt wird, wurden in einer süddeutschen Bevölkerung repräsentative Daten zu Häufigkeit und kardiovaskulären Komplikationen des Typ-2-DM erhoben [58].

Durch die MONICA-KORA-Querschnittsstudien 1984/1985, 1989/1990, 1994/1995 und 1999/2001 stehen repräsentative Zufallsstichproben zur Verfügung, die aus den rund 400 000 25- bis 74-jährigen Einwohnern der Region Augsburg (n=17 700) ausgewählt wurden. Integraler Bestandteil des WHO-MONICA-KORA-Projekts ist ein bevölkerungsbasiertes Herzinfarktregister, in welchem seit 1985 sämtliche nichttödlichen und tödlichen Herzinfarktfälle bei den Einwohnern in der Region Augsburg nach standardisierten Kriterien erfasst werden.

Daten des MONICA-KORA-Projekts Augsburg zeigen in überzeugender Weise das massiv erhöhte Infarktrisiko beim Diabetiker im Vergleich zum Nichtdiabetiker. Bei 25- bis 74-jährigen Männern mit DM ist das Risiko für einen MI ungefähr 3,7-mal höher als bei Nichtdiabetikern, bei diabetischen Frauen liegt das relative Risiko sogar bei 5,9 im Vergleich zu Nichtdiabetikerinnen. Betrachtet man die absoluten Zahlen pro 100 000 Einwohner, so finden sich bei 65- bis 74-jährigen männlichen Diabetikern etwa

4800 Myokardinfarkte im Vergleich zu 1200 bei den Nichtdiabetikern und bei den Frauen etwa 2500 Infarkte bei den Diabetikern im Vergleich zu 400 bei den Nichtdiabetikern [58]. Sieht man sich die Überlebensstruktur der Infarktpatienten im Rahmen des bevölkerungsbasierten Herzinfarktregisters der Region Augsburg 1985–2000 (n=15 383) in Tabelle 2 an, so fällt auf, dass sowohl bei den Patienten ohne (33%) oder mit bekanntem DM (37%) als auch bei Nichtdiabetikern mindestens ein Drittel der Patienten vor Erreichen des Krankenhauses versterben.

Weitere 26% der Diabetiker und 16% der Nichtdiabetiker versterben – ohne Unterschied nach Geschlecht – innerhalb der ersten 24 h nach Krankenhausaufnahme. Demgegenüber ist die Zahl der Sterbefälle vom 2. bis zum 28. Tag nach Eintreten des MI-Ereignisses mit 6% bei den Diabetikern und 4% bei den Nichtdiabetikern vergleichsweise gering. Dies bedeutet, dass letztlich nur 32% der Diabetiker und 47% der Nichtdiabetiker mindestens 4 Wochen nach einem MI überleben (DM vs. NDM relatives Risiko: 0,69; 95%-Konfidenzintervall: 0,66–0,72).

Ähnliche Daten bezüglich der Übersterblichkeit von Diabetikern nach einem akuten Infarkt wurden auch aus anderen Studien berichtet [59]. Die allgemein etablierte, auf Troponinbestim-

Tabelle 2. 28-Tages-Überleben pro 100 Herzinfarktpatienten nach Infarktverlaufsstadien, inklusive prähospitaler Herztodesfälle mit und ohne Diabetes mellitus (n=13 383), Alter: 25–74 Jahre. MONICA-KORA-Augsburg-Herzinfarktregister 1985/2000

	Anzahl	Verstorbene in % der Altersgruppe			28 Tage Überlebende in %
		Prähospitalphase	<24 h im Krankenhaus	2.–28. Tag nach Klinikaufnahme	
■ Diabetiker					
25–54	514	38,5	14,8	2,1	44,6
55–64	1321	35,7	23,5	4,8	36,0
65–74	2944	36,9	31,3	6,0	25,7
25–74 stand¹	4779	36,8	26,0	5,9	32,3
■ Nichtdiabetiker					
25–54	2308	25,2	8,5	2,1	64,3
55–64	3284	29,8	13,1	3,9	53,3
65–74	5012	37,0	21,1	5,0	36,9
25–74 stand¹	10 604	32,7	16,4	4,1	46,8
■ MH RR²		1,10	1,62	1,61	0,69
(95%-KI)		(1,05; 1,15)	(1,53; 1,72)	(1,39; 1,86)	(0,66; 0,72)
DM vs. NDM					

¹ gewichtete Altersstruktur aller Herzinfarktpatienten 1985/2000: 25–54 Jahre 0,1834; 55–64 Jahre 0,2994; 65–74 Jahre 0,5172

² Mantel-Haenszel-gewichtetes relatives Risiko, je Verlaufsstadium – Diabetiker vs. Nichtdiabetiker

KI = Konfidenzintervall, DM = Diabetes mellitus, NDM = kein Diabetes mellitus

mungen basierende erweiterte Diagnostik bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom sollte mit einer Blutglukosemessung bei Aufnahme, auch im postprandialen Zustand („random blood glucose“ >198 mg/dl bzw. 11 mmol/l), verbunden werden, um eine Glukosestoffwechselstörung möglichst frühzeitig zu identifizieren und effektiv zu therapieren. Möglicherweise könnte dadurch die hohe Übersterblichkeit der Diabetiker gegenüber den Nichtdiabetikern am ersten Krankenhaustag erfolgreich überwunden werden [60, 61].

Unlängst veröffentlichte Daten aus einer schwedischen Population [62] legen zusätzlich nahe, dass diese hohe Akut- und Langzeitletalität durch eine frühzeitige, vor Auftreten des akuten MI einsetzende aggressive Therapie mit Aspirin und Statinen bzw. Angiotensinkonversionsenzym- (ACE-)Hemmern deutlich gesenkt werden kann.

1.1.5 Therapie des akuten Myokardinfarkts beim Diabetiker

Betrachtet man die medikamentöse Therapie beim Diabetiker mit akutem MI im zeitlichen Verlauf (1985/1987 vs. 1995/1997), so fällt auf, dass sich in diesem Zeitraum wesentliche, durch die Ergebnisse klinischer Studien gesicherte Therapieverfahren durchgesetzt haben. So nahm die Häufigkeit der Verordnung von Aspirin, β -Blockern und ACE-Hemmern im zweiten Zeitraum (1995/1997) im Vergleich zum ersten (1985/1987) deutlich zu. Weitere eindeutige Trends waren für die Häufigkeit der Therapie mittels Thrombolyse sowie der Durchführung invasiver Maßnahmen, wie Akut-PTCA und Notfall-Bypassoperation, erkennbar [63].

1.1.6 Langzeitprognose des Diabetikers nach akutem Myokardinfarkt

Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei Diabetikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern deutlich niedriger. Diabetiker haben im Vergleich zu Nichtdiabetikern nach einem akuten koronaren Ereignis ein etwa 80% höheres Risiko, im Ver-

lauf der nächsten 5 Jahre zu versterben. Obwohl dieser Unterschied zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern über die vergangenen 15 Jahre im Wesentlichen gleich geblieben ist, zeigt sich doch in den letzten Jahren bei beiden Gruppen eine Verbesserung der Prognose. Während im Zeitraum 1985/1992 80% der Nichtdiabetiker, aber nur 64% der Diabetiker überlebten, waren dies im Zeitraum 1993/1997 87% bzw. 69%. Dies ist wahrscheinlich auf die häufiger durchgeführten interventionellen Maßnahmen und die aggressivere medikamentöse Therapie zurückzuführen. Die Durchführung einer Thrombolyse wie auch eine Langzeitmedikation mit β -Blockern und Aspirin waren bei beiden Gruppen, d. h. Diabetikern und Nichtdiabetikern, mit einer deutlichen Reduktion (um etwa 20–30%) des relativen Mortalitätsrisikos assoziiert. Eine Aussage bezüglich Statinen und ACE-Hemmern ließ sich aufgrund der unzureichend langen Beobachtungszeiten noch nicht mit Sicherheit treffen [63].

Auch die Daten des OASIS-Registers [64], in dem 8013 Patienten, davon 21% mit Typ-2-DM, über 2 Jahre nach einem akutem Koronarsyndrom nachbeobachtet wurden, zeigen ganz eindeutig eine erhöhte kardiovaskuläre Komplikationsrate und Letalität bei Diabetikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern. Interessanterweise ließ sich auch bei dieser Gruppe, d. h. bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und Nicht-ST-Elevations-MI, dasselbe Muster nachweisen, welches sich auch in der Studie von Haffner et al. [51] gezeigt hatte. Patienten mit Typ-2-DM, jedoch ohne bekannte KHK, wiesen eine Letalität von 13% auf im Vergleich zu 12,8% bei den Nichtdiabetikern, die bereits eine KHK in der Vorgeschichte hatten. Weitere vergleichbare Ereignisraten fanden sich für zusätzliche Endpunkte, wie kardiovaskulärer Tod, neu aufgetretener ST-Elevations-MI und Schlaganfall, sowie auch für eine neu aufgetretene Herzinsuffizienz. Im Rahmen einer multivariaten Analyse war der Typ-2-DM nach Alter und dem Vorhandensein einer Herzinsuffizienz drittstärkster Prädiktor für die Langzeitletalität nach akutem Koronarsyndrom. Die Raten in diesen Analysen wurden sowohl für die Einnahme von β -Blockern und Kalziumantagonisten als auch für die Durchführung einer antithrombotischen Therapie adjustiert. Das relative Risiko zu versterben war für Diabetiker im Vergleich zu Nichtdiabetikern um etwa 60% höher; die Wahrscheinlichkeit, einen kardiovaskulären Tod zu erleiden,

war um etwa 50% erhöht. Ähnliche Daten wurden auch aus der GUSTO-II-b-Studie für die Kurzzeitprognose von Patienten mit akutem Koronarsyndrom berichtet [65].

Allerdings weist nicht nur der Patient mit manifestem Typ-2-DM eine deutlich schlechtere Prognose bezüglich kardiovaskulärer Komplikationen auf als der Nichtdiabetiker mit und ohne bereits durchgemachtem MI, sondern es zeigt sich, dass eine nahezu lineare Beziehung zwischen der Einstellung des Glukosestoffwechsels und dem Mortalitätsrisiko besteht. Daten der EPIC-Norfolk-Studie [66] an über 4600 Männern im Alter von 45–79 Jahren haben dies eindrucksvoll belegt. Dies bedeutet, dass auch Patienten mit einer pathologischen Glukosetoleranz bereits ein stark erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen aufweisen. Besonders vor dem Hintergrund der hohen Rate an nicht bekannten Diabetikern und Personen mit pathologischer Glukosetoleranz ist deshalb als Konsequenz zu fordern, dass Männer wie auch Frauen ab dem 40. Lebensjahr auf eine Glukosestoffwechselstörung hin untersucht werden sollten.

Die Prognose des Patienten mit Typ-2-DM kann nur weiter verbessert werden, wenn eine möglichst frühzeitige intensive medikamentöse Prävention erfolgt. Am besten sollte allerdings die Entstehung einer diabetischen Stoffwechsellaage durch einen aktiven Lebensstil, regelmäßige körperliche Aktivität und das Vermeiden von Übergewicht verhindert werden [67]. Sind Risikofaktoren einmal vorhanden, so verdient die Kombination eines DM und einer arteriellen Hypertonie besondere Beachtung. Diese Patienten zeigen das höchste Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen und profitieren am stärksten von einer intensiven medikamentösen Therapie [68].

1.1.7 Zusammenfassung

Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus haben ein signifikant höheres Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen als Nichtdiabetiker. Infarktpatienten mit Typ-2-DM weisen im Vergleich zu NDM-Patienten mit akutem Myokardinfarkt eine um etwa 60–80% erhöhte Akut- und 5-Jahres-Letalität auf. Während der Prognoseunterschied zwischen MI-Patienten mit und ohne DM über die Zeit gleich blieb, zeigte sich in

den letzten Jahren eine Zunahme der Überlebensraten für Krankenhauspatienten mit MI, wahrscheinlich als Ergebnis einer aggressiveren interventionellen und medikamentösen Akuttherapie. Nach wie vor verstirbt jedoch mehr als ein Drittel der Patienten außerhalb einer Klinik und weitere 16% (NDM) bis 26% (DM) überleben den ersten Krankenhaustag nicht. Die Prognose von Patienten mit Typ-2-DM kann am ehesten verbessert werden, wenn eine möglichst frühzeitige Diagnostik, gefolgt von einer evidenzbasierten Risikoprävention, durchgeführt wird. Neue Chancen, auch für Diabetiker, bietet die auf Troponinmessungen basierte MI-Diagnostik, insbesondere wenn ebenso frühzeitig eine Bestimmung der Blutglukose durchgeführt und ggf. sofort eine blutzuckersenkende Therapie eingeleitet wird. Am besten sollte allerdings die Entstehung einer diabetischen Stoffwechsellaage durch einen aktiven Lebensstil, regelmäßige körperliche Aktivität und das Vermeiden von Übergewicht verhindert werden. Sind zusätzliche Risikofaktoren einmal vorhanden, so verdient die Kombination eines DM oder auch bereits einer gestörten Glukosetoleranz mit einer arteriellen Hypertonie besondere Beachtung. Diese Patienten zeigen das höchste Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen und profitieren am stärksten von einer intensivierten medikamentösen Therapie.

Literatur

1. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC, Sowers JR (1999) Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 100:1134–1146
2. Duckworth WC (2001) Hyperglycemia and cardiovascular disease. *Current Atherosclerosis Reports* 3:383–391
3. Beckman JA, Creager MA, Libby P (2002) Diabetes and Atherosclerosis. *Epidemiology, pathophysiology, and management*. *JAMA* 287:2570–2581
4. Hense HW, Filipiak B, Döring A, Stieber J, Liese A, Keil U (1998) Ten-year trends of cardiovascular risk factors in the MONICA Augsburg Region in Southern Germany: results from the 1984/85, 1998/90 and 1994/95 surveys. *Cardiovasc Dis Prev* 1:318–327
5. Meisinger C, Thorand B, Schneider A, Stieber J, Döring A, Löwel H (2002) Sex differences in risk factors for incident type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 162:82–89

6. King H, Aubert RE, Herman WH (1998) Global burden of diabetes, 1995–2025. *Diabetes Care* 21:1414–1431
7. Howard BV, Rodriguez BL, Bennett PH, Harris MI, Hamman R, Kuller LH, Pearson TA, Wylie-Rosett J (2002) Prevention Conference VI. Diabetes and Cardiovascular Disease. Writing Group I: Epidemiology. *Circulation* 105:e132–e137
8. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Löwel H, Meisinger C, Holle R, Giani G (2003) High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA Survey 2000. *Diabetologia* 46:182–189
9. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (1997) Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 20:1183–1202
10. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd-Hold DD (1998) Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. *Diabetes Care* 21:518–524
11. Wahl PW, Savage PJ, Psaty BM, Orchard TJ, Robbins JA, Tracy RP (1998) Diabetes in older adults: comparison of 1997 American Diabetes Association classification of diabetes mellitus with 1985 WHO classification. *Lancet* 352:1012–1015
12. Lee ET, Howard BV, Savage PJ, Cowan LD, Fabsitz RR, Oopik AJ, Yeh J, Go O, Robbins DC, Welty TK (1995) Diabetes and impaired glucose tolerance in three American Indian populations aged 45–74 years. *Diabetes Care* 18:599–610
13. Ford ES, Giles WH, Dietz WH (2002) Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 287:356–359
14. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D (1993) Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 16:434–444
15. Feskens EJM, Kromhout D (1989) Cardiovascular risk factors and the 25-year incidence of diabetes mellitus in middle-aged men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 130:1101–1108
16. Helmrich SP, Ragland DR, Leung R, Paffenbarger RS (1991) Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 325:147–152
17. Medalie JH, Papier CM, Goldbourt U, Herman JB (1975) Major factors in the development of diabetes in 10000 men. *Arch Intern Med* 135:811–817
18. Cassano PA, Rosner B, Vokonas PS, Weiss ST (1992) Obesity and body fat distribution in relation to the incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 136:1474–1486
19. Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL, Yano K, Hwang LJ, Fong KO, Marcus EB (1995) Incidence and predictors of Diabetes in Japanese-American Men. The Honolulu Heart Program. *Ann Epidemiol* 5:33–43
20. Burchfiel CM, Curb D, Arakaki R, Abbott RD, Sharp DS, Rodriguez BL, Yano K (1996) Cardiovascular risk factors and hyperinsulinemia in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Ann Epidemiol* 6:490–497
21. Ohlson LO, Larsson B, Björntorp P, Eriksson H, Svärdsudd K, Welin L, Tibblin G, Wilhelmsen L (1988) Risk factors for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Thirteen and one-half years of follow-up of the participants in a study of Swedish men born in 1913. *Diabetologia* 31:798–805
22. Ohlson LO, Larsson B, Eriksson H, Svärdsudd K, Welin L, Tibblin G (1987) Diabetes mellitus in Swedish middle-aged men: The study of men born in 1913 and 1923. *Diabetologia* 30:386–393
23. Bengtsson C, Blohmé G, Lapidus L, Lindquist O, Lundgren H, Nyström E, Petersen K, Sigurdsson JA (1984) Do antihypertensive drugs precipitate diabetes? *BMJ* 289:1495–1497
24. Skarfors ET, Selinus I, Lithell HO (1991) Risk factors for developing non-insulin dependent diabetes: a 10 year follow up of men in Uppsala. *BMJ* 303:755–760
25. Wilson PWF, Anderson KM, Kannel WB (1986) Epidemiology of diabetes mellitus in the elderly. The Framingham Study. *Am J Med* 80 (Suppl 5A):3–9
26. Holbrook TL, Barrett-Connor E, Wingard DL (1990) A prospective population-based study of alcohol use and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 132:902–909
27. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, Arky RA, Speizer FE (1990) Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. *Am J Epidemiol* 132:501–513
28. Manson JE, Rimm E, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Krolewski AS, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE (1991) Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet* 338:774–778
29. Rimm EB, Manson J, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE (1993) Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. *Am J Public Health* 83:211–214
30. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Arky RA, Hennekens CH, Speizer FE (1988) A prospective study of moderate alcohol drinking and risk of diabetes in women. *Am J Epidemiol* 128:549–558
31. Njolstad I, Arnesen E., Lund-Larsen PG (1998) Sex differences in risk factors for clinical diabetes mellitus in a general population: a 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Am J Epidemiol* 147:49–58
32. Perry IJ, Wannamethee SG, Walker MK, Thomson AG, Whincup PH, Shaper AG (1995) Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men. *BMJ* 310:560–564
33. Morales PA, Mitchell BD, Valdez RA, Hazuda HP, Stern MP, Haffner SM (1993) Incidence of NIDDM and impaired glucose tolerance in hypertensive subjects. The San Antonio Heart Study. *Diabetes* 42:154–161

34. Manson JE, Nathan DM, Krolewski AS, Stampfer MJ, Willett WC, Hennekens CH (1992) A prospective study of exercise and incidence of diabetes among US male physicians. *JAMA* 268:63–67
35. Kaye SA, Folsom AR, Sprafka JM, Prineas RJ, Wallace RB (1991) Increased incidence of diabetes mellitus in relation to abdominal adiposity in older women. *J Clin Epidemiol* 44:329–334
36. Mykkänen L, Kuusisto J, Pyörälä K, Laakso M (1993) Cardiovascular disease risk factors as predictors of Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in elderly subjects. *Diabetologia* 36:553–559
37. James SA, Jamjoum L, Raghunathan TE, Strogatz DS, Furth ED, Khazanie PG (1998) Physical activity and NIDDM in African-Americans. The Pitt County Study. *Diabetes Care* 21:555–562
38. Kannel WB, McGee DL (1979) Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: The Framingham Study. *Diabetes Care* 2:120–126
39. Heyden S, Heiss G, Bartel G, Hames CG (1980) Sex differences in coronary mortality among diabetics in Evans County, Georgia. *J Chron Dis* 33:265–273
40. Butler WJ, Ostrander LD, Carman WJ, Lamphier DE (1985) Mortality from coronary heart disease in the Tecumseh Study. Long-term effect of diabetes mellitus, glucose tolerance and other risk factors. *Am J Epidemiol* 121:541–547
41. Pan WH, Cedres LB, Liu K, Dyer A, Schoenberger JA, Shekelle RB, Stamler R, Smith D, Collette P, Stamler J (1986) Relationship of clinical diabetes and asymptomatic hyperglycemia to risk of coronary heart disease mortality in men and women. *Am J Epidemiol* 123:504–516
42. Kleinman JC, Donahue RP, Harris MI, Finucane FF, Madans JH, Brock DB (1988) Mortality among diabetics in a national sample. *Am J Epidemiol* 128:389–401
43. Roper NA, Bilous RW, Kelly WF, Unwin NC, Connolly VM (2001) Excess mortality in a population with diabetes and the impact of material deprivation: longitudinal, population based study. *BMJ* 322:1389–1393
44. Howard BV, Lee ET, Cowan LD, Devereux RB, Galloy JM, Go OT, Howard WJ, Rhoades ER, Robbins DC, Sievers ML, Welty TK (1999) Rising tide of cardiovascular disease in American Indians. The Strong Heart Study. *Circulation* 99:2389–2395
45. Klein R (1995) Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 18:258–268
46. Lee WL, Cheung AM, Cape D, Zinman B (2000) Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men. *Diabetes Care* 23:962–967
47. Fuller JH, Shipley M, Rose G, Jarrett RJ, Keen H (1983) Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia: The Whitehall Study. *BMJ* 287:867–870
48. Eschwege E, Richard JL, Thibault N, Ducimetiere P, Warnet JM, Cla JR, Rosselin GE (1985) Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels: The Paris Prospective Study, ten years later. *Horm Metabol Res (Suppl)* 15:41–46
49. Saydah SH, Loria CM, Eberhardt MS, Brancati FL (2001) Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the U.S. *Diabetes Care* 24:447–453
50. Smith NL, Barzilay JI, Shaffer D, Savage PJ, Heckbert SR, Kuller LH, Kronmal RA, Resnick HE, Psaty BM (2002) Fasting and 2-hour postchallenge serum glucose measures and risk of incident cardiovascular events in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 162:209–216
51. Haffner SE, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M (1998) 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* 339:229–234
52. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) (2001) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *J Am Med Assoc* 285:2486–2497
53. Evans JMM, Wang J, Morris AD (2002) Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 324:939–943
54. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjeksus J, Faergemann O, Olsson AG, Thorgeirsson G (1997) Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 20:614–620
55. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE, Nathan DM, Manson JE (2001) The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med* 161:1717–1723
56. Kuller LH, Velentgas P, Barzilay J, Beauchamp NJ, O’Leary DH, Savage PJ (2000) Diabetes mellitus. Subclinical cardiovascular disease and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:823–829
57. Barzilay JI, Spiekerman CF, Kuller LH, Burke GL, Bittner V, Gottdiener JS, Brancati FL, Orchard TJ, O’Leary DH, Savage PJ (2001) Prevalence of clinical and isolated subclinical cardiovascular disease in older adults with glucose disorders. *Diabetes Care* 24:1233–1239
58. Löwel H, Stieber J, Koenig W, Thorand B, Hörmann A, Gostomzyk J, Keil U (1999) Das Diabetes-bedingte Herzinfarkttrisiko in einer süddeutschen Bevölkerung: Ergebnisse der MONICA-Augsburg-Studien 1985–1994. *Diab Stoffw* 8:11–21
59. Timmis AD (2001) Diabetic heart disease: clinical considerations. *Heart* 85:463–469
60. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, Gardener MJ, Merry H, Cox JL, on behalf of the ICONS Investigators (2002) Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol* 40:1748–1754

61. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L, Malmberg K (2002) Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 359:2140–2144
62. Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Ljungdahl L, Prütz KG (2002) Cardiovascular prevention before admission reduces mortality following acute myocardial infarction in patients with diabetes. *J Intern Med* 251:325–330
63. Löwel H, Koenig W, Engel S, Hörmann A, Keil U (2000) The impact of diabetes mellitus on survival after myocardial infarction: can it be improved by drug treatment? Results of a population-based myocardial infarction register follow-up study. *Diabetologia* 43:218–226
64. Malmberg K, Yusuf S, Hertzog CG, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A, for the OASIS Registry Investigators (2000) Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 102:1014–1019
65. McGuire DK, Emanuelsson H, Granger CB, Ohmann ME, Moliterno DJ, White HD, Ardissino D, Box JW, Califf RM, Topol EJ, for the GUSTO-IIb Investigators (2000) For the GUSTO-IIb investigators. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO-IIb Study. *Eur Heart J* 21:1750–1758
66. Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A, Day N (2001) Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 322:1–6
67. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Pirakka P, Keinänen-Kiukkaanniemi S, Laaksa M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M, for the Finnish Diabetes Prevention Study Group (2001) Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344:1343–1350
68. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED (2001) Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. An update. *Hypertension* 37:1053–1059

1.2 Risikofaktoren

1.2.1 Lipide

M. HANEFELD,
T. TEMELKOVA-KURKTSCHIEV

Einleitung

Erhöhung der Triglyzeridwerte, niedrige „high-density-lipoprotein“- (HDL-) Cholesterin-Spiegel und chemische Modifikationen der Lipoproteine, insbesondere die Bildung kleiner, dichter „low-density“-Lipoproteine (LDL) sind typisch für den Diabetes. Die Kombination aus Hypertriglyzeridämie, niedrigem HDL-Cholesterin-Wert und „small dense LDL“ wird auch als „Lipidtrias“ bezeichnet. Sie findet sich als Teil des metabolischen Syndroms (Abb. 1) [34] sowohl bereits in den Typ-2-Diabetes-Vorstadien – bei gestörter Glukosetoleranz (IGT) und gestörter Nüchternglukoseverwertung (IFG) – als auch bei manifestem Typ-2-Diabetes [73]. Gleiches gilt für den schlecht eingestellten Typ-1-Diabetes [51]. Hypertriglyzeridämie und niedriger HDL-Cholesterin-Wert sind andererseits signifikante unabhängige Prädiktoren eines Typ-2-Diabetes [48, 62]. Beim klinischen Diabetes eskaliert die Lipidtrias in Abhängigkeit von der Qualität der Glukosekontrolle im Sinne eines Circulus vitiosus. Dabei verändern sich die Konzentrationen des Gesamt- und des LDL-Cholesterins nur wenig. Selbst bei akzeptabel eingestellten Diabetikern mit HbA_{1c}-Werten von 7–8% sind somit sekundäre Abweichungen in den Konzentrationen der Blutlipide stets zu berücksichtigen. Hinzu kommen chemische Modifikationen der Lipoproteinsubfraktionen: Oxidierung, Glykierung, Triglyzeridanreicherung, α -Tocopherol-Verarmung etc., die Abbau, intravasalen Transfer und Atherogenität der LDL er-

heblich steigern. Hierin liegt eine wesentliche Ursache, warum Diabetiker bei gleichen Lipidwerten eine höhere kardiovaskuläre Mortalität aufweisen [65]. Lipide sind bei Diabetikern Hauptrisikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität. Dabei spielen erhöhte Triglyzeridwerte und niedrige HDL-Cholesterin-Spiegel neben dem LDL-Cholesterin eine prominente Rolle. Die Situation wird zusätzlich kompliziert durch den Cluster von Begleit- und Folgekrankheiten und die dafür erforderliche Polypragmasie mit ihren Rückwirkungen auf das Lipoproteinspektrum.

Epidemiologie

■ Dyslipidämien bei Typ-1-Diabetes

Bei optimal (HbA_{1c} < 6,5%) eingestelltem Typ-1-Diabetes weichen die Konzentrationen der Lipidtrias nicht von denen bei Stoffwechselgesunden ab. Bei diesen Patienten finden sich sogar häufig hohe HDL-Cholesterin-Werte und niedrige Triglyzeridspiegel, was auf den Insulineffekt auf die Lipasen zurückgeführt wird [15]. Ein anderes Bild bietet sich jedoch bei ungenügender HbA_{1c}-Wert-Kontrolle (> 7–8%). Hier findet sich in einem hohen Prozentsatz das Hypertriglyzeridämie-/„Low-HDL“-Syndrom [69]. Während die LDL-Cholesterin- und Gesamtcholesterinwerte in der DCCT-Studie – eine Interventionsstudie bei Typ-1-Diabetes – bei guter Diabeteskontrolle niedriger waren als bei Vergleichspersonen [75], berichten im Gegensatz Winocour et al. [81], dass bei erwachsenen Typ-1-Diabetes-Patienten die Prävalenz der Hypercholesterinämie 27% betrug, was zumindest zum Teil auf die unzureichende Diabeteseinstellung zurückzuführen war. Die Prävalenz der Hypertriglyzeridämie betrug in dieser Studie 27%. Für Europa liegen die umfangreichsten Daten mit der „EURO-DIAB-IDDM-

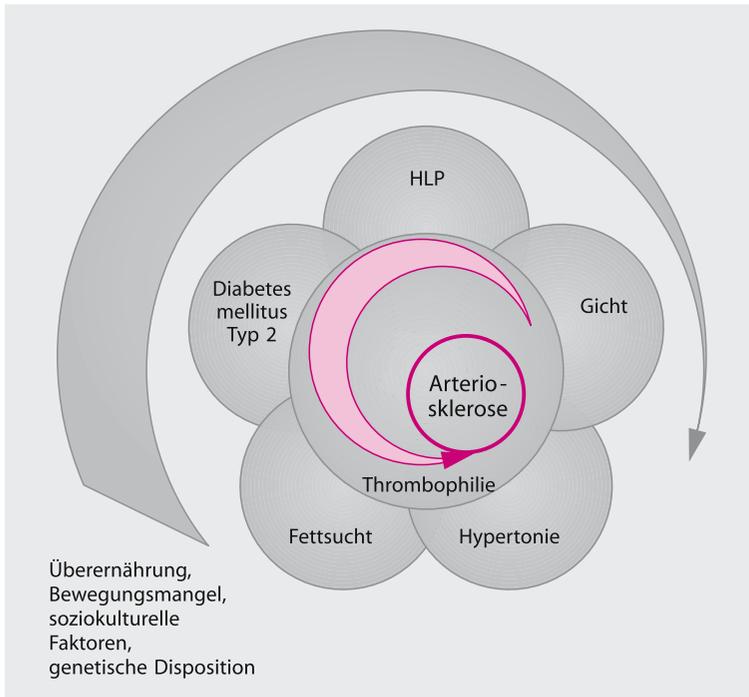


Abb. 1. Das metabolische Syndrom [34], HLP = Hyperlipoproteinämie

Complications-Study“ [45] vor. In dieser Studie wurden 3159 Patienten in 31 Zentren analysiert. Die Prävalenz der Hypercholesterinämie (LDL-C > 3,35 mmol/l) betrug bei Männern und Frauen 45%. Im Gegensatz hierzu wurde für die Hypertriglyzeridämie (> 1,7 mmol/l) ein deutlicher Geschlechtsunterschied beobachtet: 12% bei Männern und 8% bei Frauen. Es ließ sich ein deutlicher Einfluss des HbA_{1c}-Wertes, des Rauchens und von Komponenten des metabolischen Syndroms auf das Lipidspektrum nachweisen. In dem Maße, in dem Typ-1-Diabetiker mit zunehmendem Alter ein metabolisches Syndrom mit zentraler Fettsucht entwickelten, glich sich ihr Lipoproteinspektrum dem bei Typ-2-Diabetes an. Die sekundäre Dyslipoproteinämie ließ sich durch Optimierung der Insulineinstellung korrigieren [16]. Mit den Fortschritten in der Diabeteskontrolle und der dadurch erreichten Lebensverlängerung in den Bereich von Stoffwechselgesunden sind auch beim Typ-1-Diabetes kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere Infarkte, zur häufigsten Todesursache geworden. In einer der wenigen prospektiven Studien zu dieser Frage waren bei den Typ-1-Diabetikern der Joslin-Klinik LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Blutdruck und Albuminurie unabhängige Prädiktoren der koronaren Herzkrankheit [16].

■ Dyslipidämien bei Prädiabetes und Typ-2-Diabetes

Arteriosklerose und Glukoseintoleranz entwickeln sich parallel, lange bevor die Diagnose „Diabetes“ gestellt wird [20]. Eine Vielzahl prospektiver Studien belegen, dass bereits die IGT mit einer exzessiven kardiovaskulären Mortalität assoziiert ist [12]. Dies weist auf eine eigenständige Rolle der postprandialen Hyperglykämie für die Atherogenese hin [32]. Bereits bei IFG und IGT lassen sich jedoch auch ein Anstieg der Triglyzeridwerte und ein Abfall des HDL-Cholesterinspiegels nachweisen, während die Gesamt- und LDL-Cholesterinwerte im Durchschnittsniveau bleiben (Abb. 2), wie aus den Daten der RIAD-Studie deutlich wird [72]. Konsistente Befunde wurden auch aus der Bothnia-Studie berichtet [46, 77]. In dieser Studie wurde eindrucksvoll eine enge Verbindung zwischen metabolischem Syndrom, Dyslipidämie, Glukosetoleranz und Koronarkrankheiten dokumentiert. Bereits bei IFG und IGT lassen sich Verschiebungen in den LDL-Subfraktionen in Richtung kleiner, dichter LDL nachweisen [58], wie sie für den manifesten Diabetes typisch sind. Die Lipidtrias lässt sich somit bei 20–40% der Personen mit IGT und IFG nachweisen [61].

Abweichungen vom Normbereich in den 3 wichtigsten Lipidfraktionen fanden sich bei neu

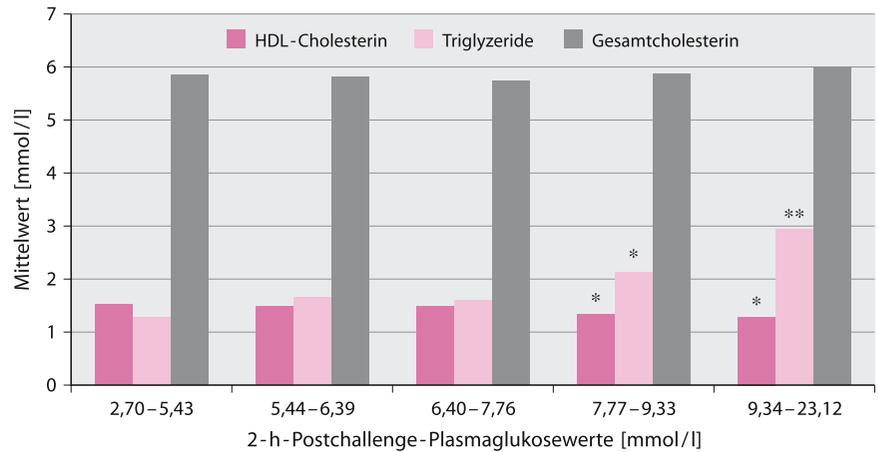


Abb. 2. Blutlipidkonzentrationen der 2-h-Postchallenge-Plasmaglukosewerte in Quintilen: die RIAD-Studie [73 a]

Tabelle 1. Prävalenz verschiedener Hyperlipidämietypen bei neu entdeckten Typ-II-Diabetikern nach der Diabetesinterventionsstudie (DIS)

Hyperlipidämie-type	Konzentration [mg/dl]	Prävalenz bei Männern (n=606) [%]	Prävalenz bei Frauen (n=479) [%]	Signifikanz
A	TC 200–250 +TG <200	30,2	30,5	ns
B	TC 250–300 +TG <200	12,4	13,4	ns
C	TC <200 +TG 200–500	3,5	3,5	ns
D	TC 200–300 +TG 200–500	13,5	16,5	ns
E	TC >300 und/oder TG >500	1,3	0,42	ns
Total		60,9	64,3	ns

TC = Gesamtcholesterin, TG = Triglyzeride, ns = nicht signifikant

diagnostizierten Typ-2-Diabetikern der Diabetesinterventionsstudie (DIS) bei 68% der Männer und 70% der Frauen (Tabelle 1) [5, 19]. Dabei steht das Hypertriglyzeridämie/„Low-HDL“-Syndrom im Vordergrund. In der DIS konnten wir bei 14,3% der Männer einen HDL-Cholesterin-Wert <35 mg/dl und bei 17,9% der Frauen einen HDL-Cholesterin-Wert <40 mg/dl feststellen [36]. Vergleichbare Daten liegen aus der Literatur vor [2, 11, 52, 53]. Noch höhere Prävalenzen der Dyslipidämie werden aus den USA

berichtet (Tabelle 2). So hatten 58% der Afroamerikaner und 54% der Kaukasier ein „High-risk-LDL-Cholesterin“ [9]. Gleichzeitig hatten 41% der Afroamerikaner und 73% der Kaukasier einen zu niedrigen HDL-Cholesterinwert und gehören somit der Hochrisikokategorie an. Im Gegensatz hierzu wiesen nur 6% der Afroamerikaner und 13% der Kaukasier einen Triglyzeridwert auf, der ein Hochrisiko anzeigt. Diese Werte weichen deutlich von denen von Mittel- und Norddeuropäern ab, die in einem hohen Prozentsatz ein Hypertriglyzeridämie/„Low-HDL“-Syndrom aufweisen. In der Studie von Cook wurde bei 34% der weißen US-Amerikaner die komplette Lipidtrias beobachtet [9]. Dies ist weitgehend deckungsgleich mit finnischen Beobachtungen [52, 53, 61] und Daten der DIS [19].

■ Lipoproteinphänotypen

Der schlecht eingestellte Diabetes kann alle Phänotypen der Lipoproteinklassifikation imitieren, von der moderaten Hypercholesterinämie bis zur Chylomikronämie. Dies gilt besonders dann, wenn zu einem schlecht eingestellten Diabetes Alkoholabusus, eine latente Hypothyreose oder eine Adipositas hinzukommen. Tabelle 2 fasst die wichtigsten Ursachen für sekundäre Hyperlipidämien bei Diabetes zusammen.

Häufig sind auch genetische Störungen im Stoffwechsel triglyzeridreicher Lipoproteine und der HDL mit einer Disposition zum Diabetes verknüpft. Bezieht man dies auf die Prävalenzdaten des metabolischen Syndroms, so könnte die Koinzidenz bei etwa 30% liegen. Ist trotz optimaler Behandlung der Grund- und Begleit-

Tabelle 2. Sekundäre Dyslipoproteinämien bei Diabetes

Ursache	HLP-Phänotyp	Therapie
■ Entgleister Diabetes	VLDL ↑, IDL ↑, HDL ↓	HbA _{1c} < 6,5, zumeist Insulin
■ Adipositas	VLDL ↑, HDL ↓	Gewichtsreduktion
■ Latente Hypothyreose	IDL ↑, LDL ↑	Thyroxinsubstitution
■ Alkoholabusus	VLDL ↑, HDL ↑	Entwöhnung
■ Pankreatitis	VLDL ↑	Fibrate
■ Chronische Niereninsuffizienz	VLDL ↑, LDL ↑	Statine

HLP=Hyperlipoproteinämie, VLDL=„very low density“-Lipoprotein, IDL=„intermediate density“-Lipoprotein, HDL=„High-density“-Lipoproteine, LDL=„Low-density“-Lipoproteine

krankheiten keine Normalisierung des Lipoproteinspektrums erreichbar, muss von einer genetischen Kopplung ausgegangen werden. Vice versa sind Hypertriglyzeridämie und niedrige HDL-Cholesterin-Werte signifikante unabhängige Prädiktoren des Diabetes und sollten Veranlassung zur Durchführung eines OGTT (oraler Glukosetoleranztest) sein, besonders dann, wenn eine familiäre Belastung bezüglich Typ-2-Diabetes hinzukommt.

Die Lipoprotein-(a)-Konzentrationen und die Verteilung von Apolipoprotein-(a)-Polymorphismen unterscheiden sich zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern [10] nicht. Es konnte aber vor kurzem in einer großen Studie bei Typ-2-Diabetikern nachgewiesen werden, dass verschiedene Lipoprotein-(a)- und Apolipoprotein-(a)-Polymorphismen eng mit dem Koronarrisiko bei diesen Patienten assoziiert sind [25]. Eine ausführliche Analyse der Lipoprotein-(a)-Epidemiologie bei Diabetes wurde von Haffner publiziert [31].

Eine Erhöhung der Konzentration der „Remnant-Partikel“ und der kleinen, dichten LDL sowie ein isolierter HDL-Mangel finden sich auch bei Patienten mit normalen Gesamt- und LDL-Cholesterin-Werten und/oder Triglyzeridspiegeln [82]. Deshalb sollten stets die Lipidtrias, LDL-Cholesterin, Triglyzeride und HDL-Cholesterin bei Diabetikern bestimmt werden.

Eine verbesserte Bewertung der Triglyzeride als Risikofaktor und der LDL-Subfraktionen lässt sich durch die zusätzliche Messung des ApoB-Proteins erreichen. Das dyslipidämische Profil bei Typ-2-Diabetes ist durchaus nicht einheitlich. Nach Untersuchungen der Gruppe um Sniderman [64] waren in einer großen Kohortenstudie bei Typ-2-Diabetikern mit normalen LDL-Cholesterin-Werten die ApoB-Werte erhöht und die LDL-Partikel-Größe verringert. Die

ApoB-Konzentration war generell gegenüber Nichtdiabetikern signifikant erhöht. Unter Hinzuziehung des ApoB lässt sich eine verbesserte Phänotypisierung der Dyslipoproteinämien bei Diabetes vornehmen. Danach findet sich bei 20% der Typ-2-Diabetiker ein Hypertriglyzerid-/Hyper-ApoB-Typ. Dieser gewinnt zusätzliche atherogene Potenz, da er einen hohen Anteil von „Small-dense“-LDL und niedrige HDL-Werte impliziert. Damit wird eine Hochrisikogruppe markiert, die einer besonders intensiven Therapie bedarf. Hier kann bei ungenügendem Effekt eines Statins die Kombination mit einem Fibrat oder einem Nikotinsäurepräparat erforderlich sein.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Dyslipoproteinämie eine häufige Begleiterin des Diabetes ist und bei Typ-2-Diabetes 60–80% der Patienten betrifft. In einem hohen Prozentsatz finden sich Kombinationen im Sinne der Lipidtrias und eine ApoB-Wert-Erhöhung. Lipoprotein-(a-) und die Apolipoprotein-(a)-Phänotypen sind zusätzliche Risikoindikatoren; ihre Prävalenz unterscheidet sich aber nicht von der bei Stoffwechselgesunden.

Pathophysiologie der Fettstoffwechselstörungen bei Diabetes mellitus

■ Lipoproteinstoffwechsel bei Typ-1-Diabetes

Die Anomalien des Lipoproteinstoffwechsels bei Typ-1-Diabetes sind Folge eines absoluten Insulindefizits. Bei Insulinmangel wird die Aktivität der Lipoproteinlipase vermindert, und damit kommt es zu einer verlängerten Clearance und einer erhöhten Konzentration an Chylomikronen und VLDL-Partikel (Abb. 3). Des Weiteren

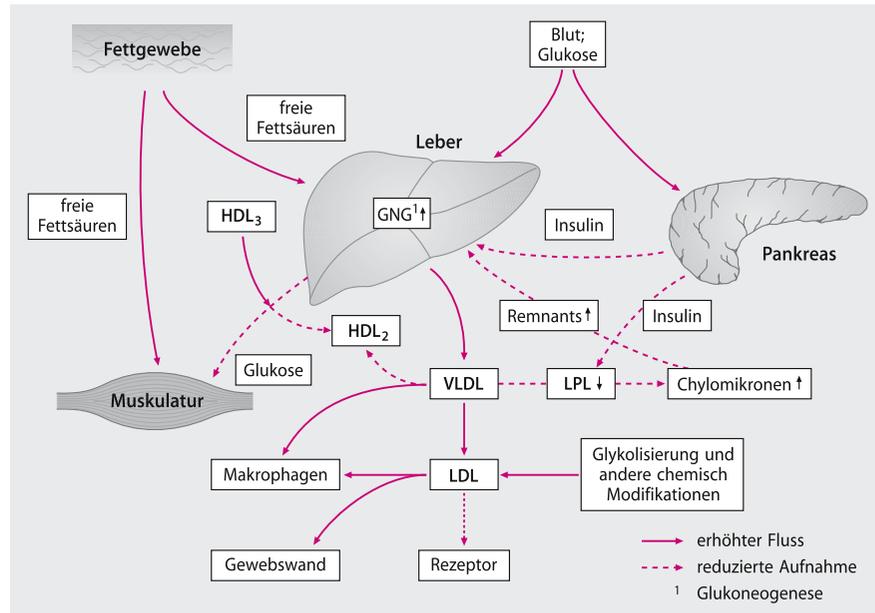


Abb. 3. Pathophysiologie des Lipoprotein-Stoffwechsels bei Insulinmangel (Typ-1-Diabetes). Aus [40 a]. HDL₃ = „high density“-Lipoprotein 3, HDL₂ = „high density“-Lipoprotein 2, VLDL = „very low density“-Lipoprotein, LPL = Lipoproteinlipase, LDL = „Low-density“-Lipoproteine

wird auch die VLDL-Synthese in der Leber infolge eines erhöhten Substratangebots von Glukose und freien Fettsäuren gesteigert [41].

Die beim Insulindefizit herabgesetzte Lipoproteinlipaseaktivität führt auch zu verminderter HDL-Bildung. Studien über die Kinetik der HDL lassen vermuten, dass die Glykierung deren Abbau steigert. Die HDL₃-Fraktion ist bei schlecht eingestelltem Typ-1-Diabetes reicher an Triglyzeriden und ärmer an ApoA₁. Durch diese veränderte Zusammensetzung wird die Kapazität für den Cholesterinrücktransport erheblich vermindert.

Bei schlechter Glykämie steigt der LDL-Cholesterin-Spiegel als Folge einer herabgesetzten LDL-Rezeptor-Bindung sowie der unter Insulinmangel beobachteten Erhöhung der ApoB-Synthese an. Bei HbA_{1c}-Werten >7% wurde eine veränderte Zusammensetzung der LDL-Partikel im Sinne einer Triglyzeridanreicherung und einer Verschiebung zu kleinen, dichten LDL beschrieben [81]. Glykierung und chemische Modifikationen der LDL-Fraktion sind bei einer schlechten Qualität der Glukosekontrolle besonders ausgeprägt [66].

■ Lipoprotein-Stoffwechsel bei Typ-2-Diabetes

Störungen der Regulation des Lipoproteinmetabolismus beim Typ-2-Diabetes sind viel komple-

xer als beim Typ-1-Diabetes. Dabei spielen Insulinresistenz sowie ein vom Stadium der Krankheit abhängiger, variabler Insulin Spiegel eine wichtige Rolle (Abb. 4). Personen mit IGT sowie Typ-2-Diabetiker zeigen auch Jahre nach der Diagnosestellung eine im Vergleich zu normglykämischen Personen absolute Erhöhung des Nüchterninsulinpiegels [39]. Allerdings besteht stets ein relatives Insulindefizit, wobei die Störung der frühen Insulinsekretionsphase im Vordergrund steht. Erst im Spätstadium der Krankheit mit dem absoluten Versagen der Insulinsekretion, wenn die Patienten insulinpflichtig werden, nähern sich die Verhältnisse den für Typ 1 beschriebenen an.

Die häufigste Lipoprotein Störung bei Typ-2-Diabetes ist die Erhöhung der VLDL-Spiegel [67]. Dies ist sowohl Folge einer erhöhten VLDL-Produktion als auch einer verminderten VLDL-Clearance [50]. Die Überproduktion kann als Ergebnis eines gesteigerten Substratflusses, insbesondere von Glukose und freien Fettsäuren zur Leber, gesehen werden. Weiterhin wird die VLDL-Synthese durch den vorhandenen relativen Hyperinsulinismus eskaliert [56]. In CLAMP-Studien wurde eine signifikant positive Korrelation zwischen VLDL-Triglyzeriden und der Insulinresistenz, unabhängig von der Insulinkonzentration, festgestellt [1, 41]. Dies lässt eher einen direkten Zusammenhang zwischen

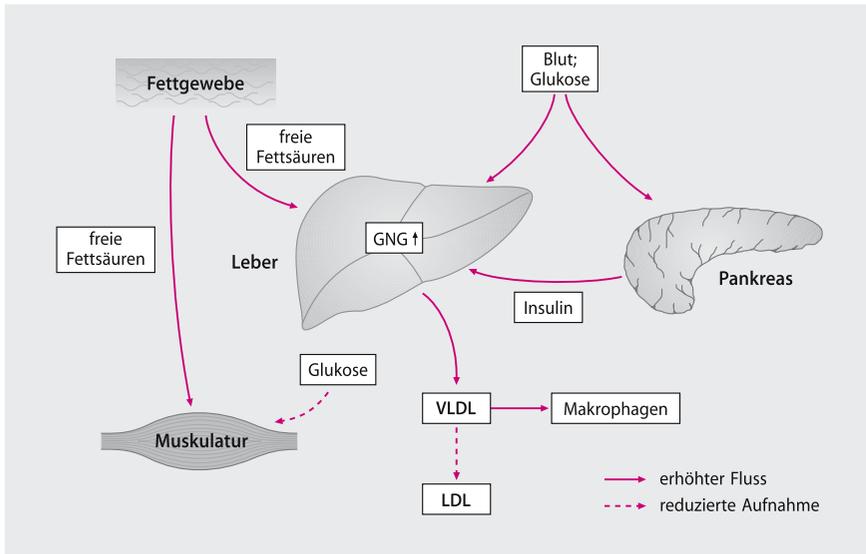


Abb. 4. Pathophysiologie des Lipoprotein-Stoffwechsels bei Typ-2-Diabetes mit Insulinresistenz und relativem Hyperinsulinismus. Aus [40 a]. VLDL = „very low density“-Lipoprotein, LDL = „low-density“-Lipoproteine, GNG Glukoneogenese

der VLDL-Wert-Erhöhung und der Insulinresistenz, als mit der Insulinkonzentration per se vermuten. Vieles spricht dafür, dass beim Typ-2-Diabetes v. a. in der Muskulatur intrazellulär ein relatives Insulindefizit infolge der Insulinresistenz besteht, das eine verringerte Lipoproteinlipaseaktivität bedingt. Dies würde den verminderten VLDL-Abbau trotz erhöhter Insulinkonzentrationen im Nüchternplasma erklären.

Typ-2-Diabetiker bilden größere, triglyzeridreichere VLDL-Partikel [27, 70]. Als Ursache für das gestörte Verhältnis von Triglyzeriden zu ApoB in den VLDL wird der unterschiedliche Einfluss von Störungen der Insulinsekretion und der Insulinsensitivität auf die VLDL-Triglyzeridsynthese und die ApoB-Produktion bei Typ-2-Diabetes angenommen. Der Anstieg des Anteils größerer VLDL stimmt mit den Beobachtungen eines gestörten direkten Abbaus von VLDL überein [50]. Kinetische Studien belegen eine verminderte Konversion von großen, triglyzeridreichen Partikeln zu LDL [57]. Der Triglyzerid/ApoB-Quotient steigt ebenso wie das ApoC-III/-C-II-Verhältnis parallel zum HbA_{1c} an [23]. Interessanterweise wird die abnorme VLDL-Zusammensetzung selbst bei normoglykämischen Typ-2-Diabetikern nicht ganz ausgeglichen. Aus mehreren Studien folgt, dass modifizierte, triglyzeridreiche VLDL genauso atherogen wirken können wie die cholesterolreichen LDL [26]. Es wurde eine verstärkte Aufnahme

dieser VLDL durch Makrophagen beschrieben [17, 57].

Die Gesamt- und LDL-Cholesterin-Konzentration beim Typ-2-Diabetes liegen im Bereich derjenigen von Stoffwechselgesunden. Die wichtigste Anomalie betrifft die Zusammensetzung der LDL. LDL-Partikel weisen in Abhängigkeit von der Qualität der Diabeteseinstellung und dem aktuellen Triglyzeridspiegel einen erhöhten Anteil an Triglyzeriden auf [71]. Die triglyzeridreichen LDL-Partikel werden zu kleinen, dichterem LDL abgebaut, welche besonders atherogen sind [4]. Selbst gut eingestellte, normotriglyzeridämische Typ-2-Diabetiker zeigen eine Tendenz zur Erhöhung des Anteils der kleinen, dichten LDL. Parallel zum Triglyzeridspiegel steigt die Konzentration von „small dense“ LDL (Abb. 5) [71]. Modifizierte LDL sind durch eine verschlechterte LDL-Rezeptor-Bindungsfähigkeit charakterisiert [76]. Dass es dennoch nicht zu einem Anstieg des LDL-Cholesterin-Wertes kommt, erklärt sich aus der Tatsache, dass ein hoher Anteil der VLDL nicht in LDL umgewandelt wird, sondern direkt von den Makrophagen und der Leber abgebaut wird (s. Abb. 4).

Die gestörte Rezeptorbindung der „small dense“ LDL mit dem LDL-Rezeptor führt zu einer verlängerten Verweildauer im Plasma [24]. Dies begünstigt chemische Modifikationen, wie Oxidierung und Glykosylierung [4], was letztlich zu einer erhöhten Eliminierung über atherogene

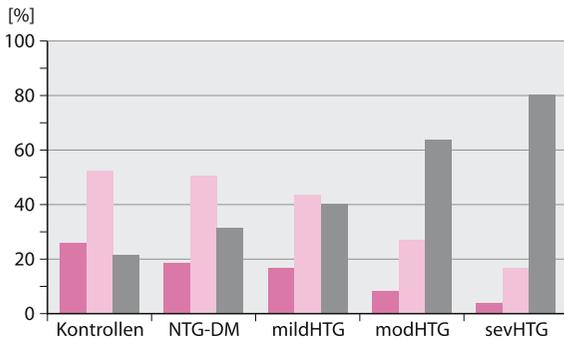


Abb. 5. LDL-Subfraktionsprofil bei Typ-2-Diabetes mit normalen Triglyzeridwerten NTG-DM, sowie mit milder (mildHTG), moderater (modHTG) und schwerer Hypertriglyzeridämie (sevHTG) im Vergleich zu normotriglyzeridämischen nichtdiabetischen Kontrollen [71]

Makrophagen und glatte Muskelzellen und zur Ablagerung des LDL-Cholesterins in der Arterienwand führt [24].

Untersuchungen des HDL-Metabolismus beim Typ-2-Diabetes haben eine reduzierte HDL-, insbesondere eine verminderte HDL₂-Cholesterin-Synthese nachgewiesen [28]. Ebenso wurden Störungen in der Zusammensetzung der HDL-Partikel festgestellt, die einen erhöhten Triglyzeridanteil, ein erhöhtes Cholesterin-Protein-Verhältnis und ein niedrigeres ApoA₁-Niveau einschließen [43]. Diese Veränderungen können die reverse Cholesteroltransportkapazität der HDL reduzieren. Kinetische Untersuchungen der HDL bei Diabetesvorstadien (IGT) ergaben einen erhöhten HDL-Turnover, der nach Ansicht der Autoren die niedrigen HDL-Cholesterin-Werte bei Diabetesmanifestation erklärt [57a].

Diabetische Dyslipidämie und Arterioskleroserisiko

Die Lipoproteinanomalien beim Diabetes mellitus spielen zweifellos eine entscheidende Rolle in der Entwicklung arteriosklerotischer Komplikationen und haben deshalb seit langem die Aufmerksamkeit der Ärzte und Wissenschaftler auf sich gezogen. Bereits 1927 postulierte Joslin: „Ich glaube der Hauptgrund für die vorzeitige Entwicklung der Atherosklerose beim Diabetes, der das Erreichen eines höheren Lebensalters verhindert, ist ein Übermaß an Fett, ein Übermaß an Fett im Körper (Übergewicht), ein Übermaß an Fett in der Nahrung und ein Übermaß an Fett im Blut“ [47].

Epidemiologische Studien weisen nach, dass die Hypertriglyzeridämie beim Diabetes im Vergleich zu Nichtdiabetikern nicht nur häufiger auftritt, sondern auch ein unabhängiger Risikofaktor für die Inzidenz von makrovaskulären Erkrankungen bei Diabetikern ist [67]. Beispielsweise belegte die „WHO Multinational Study“ bei Typ-2-Diabetikern den Zusammenhang zwischen breiten, tiefen Q-Wellen im EKG und der Cholesterin- und Triglyzeridkonzentration [80]. In der PROCAM-Studie wurde die Hypertriglyzeridämie als selbstständiger Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit herausgearbeitet [13]. Die Raten der wichtigsten Koronareignisse stiegen in der PROCAM-Studie parallel mit dem Anstieg der Triglyzeridkonzentration bis 9 mmol/l an, während eine weitere Erhöhung der Triglyzeridwerte nicht mit einer zusätzlichen Eskalation des Risikos verbunden war [13]. Besonders erhöht war das Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit (KHK) bei der Kombination aus Hypertriglyzeridämie (>2,3 mmol/l) und hohem LDL-HDL-Verhältnis (>5).

Mehr und mehr Beweise belegen, dass erhöhte Triglyzeridspiegel beim Typ-2-Diabetes eine größere Atherogenität als in der übrigen Bevölkerung besitzen. Die Studien DIS [40], AFCAPS/TexCAPS [14], „Paris Prospective“ [21] und PROCAM [3] demonstrierten, dass erhöhte Triglyzeridwerte und niedrige HDL-Cholesterin-Spiegel bei Diabetikern unabhängige Risikofaktoren für die Arteriosklerose darstellen.

Die Diabetesinterventionsstudie (DIS) postulierte, dass die Hypertriglyzeridämie ein herausragender prädisponierender Faktor für den Myokardinfarkt beim Typ-2-Diabetes darstellt [35]. DIS ist eine prospektive Studie bei 1139 neu diagnostizierten Typ-2-Diabetikern, welche zu Beginn der Studie allein mit Diät ausreichend kontrolliert waren. Die 11-Jahres-Follow-up-Daten zeigten, dass in der Multivarianzanalyse die Triglyzeridkonzentration eine unabhängige Determinante sowohl für die Gesamt mortalität als auch für den Myokardinfarkt darstellte [32]. Interessanterweise unterschieden sich die während der Studie verstorbenen Diabetiker von den Überlebenden signifikant bezüglich der Triglyzeridwerte zu Beginn der Studie. Weiterhin zeigten die Patienten mit schlechter Triglyzeridwerteeinstellung zu Beginn der Studie eine signifikant höhere Myokardinfarktrate und eine höhere kardiovaskuläre Mortalität im Vergleich zu normotriglyzeridämischen Diabetikern [37].