

Journal für
Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

Lipide und Diabetes

Riedl M, Clodi M

Journal für Kardiologie - Austrian

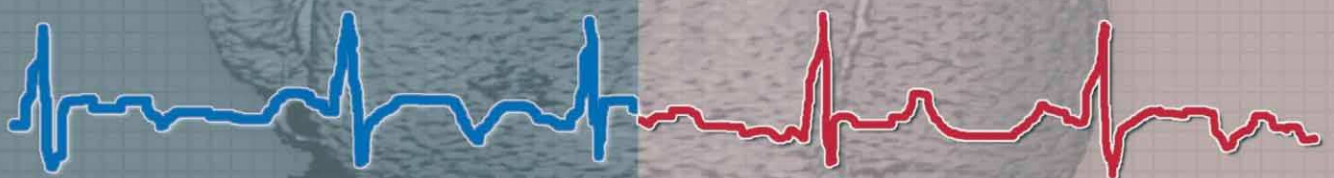
Journal of Cardiology 2002; 9

(7-8), 317-320

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

www.kup.at/kardiologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Lipide und Diabetes

M. Riedl, M. Clodi

Kurzfassung: 2010 werden weltweit ca. 220 Millionen Menschen von Diabetes betroffen sein, und die Inzidenz und Prävalenz steigen weiter an. Die meisten dieser Patienten (90 %) leiden an Typ-2-Diabetes, der ein 2- bis 4fach höheres Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit sich bringt. Die pathogenetische Erklärung für das erhöhte atherosklerotische Risiko beim Diabetes ist noch immer kontroversiell. Von allen Risikofaktoren scheint die derzeit am besten modulierbare Größe in bezug auf Atherosklerose und Diabetes die Dyslipidämie zu sein. Sie ist charakterisiert durch ein moderat erhöhtes Gesamt- und Low Density Lipoprotein (LDL)-Cholesterin, erhöhte Triglyzeride und ein niedriges High Density Lipoprotein (HDL). *Post-hoc*-Analysen der Subgruppen der primären Interventionsstudien Helsinki Heart Study und AFCAPS/TexCAPS und der sekundären Interventionsstudien CARE, 4S, LIPID und VA-HIT sowie die DAIS-Studie zeigen eine hohe Wahrscheinlichkeit,

daß Lipidreduktion das makrovaskuläre Risiko auch bei Diabetikern senkt. Die erhöhte Inzidenz für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Diabetes, die größere Sterblichkeitsziffer und die erhöhte 1-Jahres-Mortalität bei Patienten mit Myokardinfarkt deuten stark darauf hin, daß die präventive Senkung der Lipidspiegel bei Diabetikern mit dem Ziel der Erreichung der Werte für die Sekundärprävention erfolgen sollte. Derzeit laufen mehrere randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien mit Statinen an Diabetikern, wie die ASPEN-, die CARDS- und die ALLHAT-Studie, die hoffentlich Antwort auf derzeit offene Fragen geben werden.

Abstract: Lipids and Dyslipidaemia. Dyslipidaemia is an important component of the metabolic syndrome observed in patients with type 2 diabetes, and is characterized by moderate hypertriglyceridaemia and low levels of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol concen-

trations. It emerges as an important modifiable risk factor for cardiovascular disease in diabetes mellitus. Both total cholesterol and triglyceride levels predict cardiovascular disease in diabetes, and HDL cholesterol may prove to be an even better predictor. Recent clinical trials have supported the use of cholesterol-lowering therapies to reduce cardiovascular events. *Post hoc* analysis of diabetic subgroups in these trials suggested that individuals with diabetes may enjoy substantial risk reduction. However target levels for lipid lowering therapy still do not have clinical proof in patients with diabetes mellitus. Trials prospectively addressing lipid lowering in diabetic patients are under way. Treatment of diabetic dyslipidaemia should be as simple as possible, given the polypharmacy that is often necessary for the patient with diabetes. Therefore single treatment with a statin in adequate dosage is the first choice.

J Kardiologie 2002; 9: 317–20.

■ Einleitung

Weltweit werden im Jahr 2010 ca. 220 Millionen Menschen von Diabetes betroffen sein, und die Inzidenz und Prävalenz steigen weiter an [1, 2]. Die meisten dieser Patienten (90 %) leiden an Typ-2-Diabetes, der ein 2- bis 4fach höheres Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit sich bringt [3, 4]. Das Risiko, einen Herzinfarkt zu erleiden, ist bei Diabetikern so hoch wie bei nichtdiabetischen Patienten nach bereits durchgemachtem Myokardinfarkt, außerdem weisen sie eine erhöhte Mortalität auf [5–7].

Die pathogenetische Erklärung für das erhöhte atherosklerotische Risiko beim Diabetes ist noch immer kontroversiell [8], jedoch ist der Diabetes mellitus ein starker, unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen [9]. Spezifische diabetische Risikofaktoren, wie die Hyperglykämie, sind ebenso isolierte kardiovaskuläre Risikofaktoren [10–12], und zwar möglicherweise aufgrund der nichtenzymatischen Glykierung von Proteinen [13] und Lipoproteinen, die ihre atherogene Potenz steigert. Es liegen Hinweise vor, daß die fortgeschrittenen Glykierungsendprodukte die Anfälligkeit von Arterien erhöhen [14]. Auch die durch Insulinresistenz auftretende Hyperinsulinämie bringt ein erhöhtes Atheroskleroserisiko mit sich [15–18].

Es konnte gezeigt werden, daß eine verbesserte Blutglukoseeinstellung sowohl den Beginn als auch das Fortschreiten von mikrovaskulären Komplikationen um 30–70 % (Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie) bei Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes verbesserte, der Effekt auf makrovaskuläre Ereignisse jedoch gering war [19, 20]. Eine verbesserte Glukosekontrolle durch Sulfonylharnstoffe oder Insulin-

therapie verringerte das Risiko, einen Myokardinfarkt zu erleiden um 16 % (95 % CI 0–29) in 3867 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in der UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), beziehungsweise konnte ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko von 11 % für jede Zunahme des HbA_{1c} um 1 % nachgewiesen werden [21, 22].

Ein erhöhter Blutdruck stellt besonders unter Diabetikern einen bedeutenden Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen dar. In der UKPDS konnten durch strenge RR-Kontrolle eine 44%ige Reduktion des Schlaganfalls, eine 21%ige Verringerung des Herzinfarkttrisikos sowie ein Rückgang der pAVK gezeigt werden [23]. Weiters verzögert eine antihypertensive Therapie das Fortschreiten der Retinopathie [24]. Die HOT-Studie wies klare Zielwerte für die Blutdruckkontrolle von Diabetikern nach.

Von allen Risikofaktoren scheint die derzeit am besten modulierbare Größe in bezug auf Atherosklerose und Diabetes die Dyslipidämie zu sein.

■ Diabetische Dyslipidämie

Die diabetische Dyslipidämie ist charakterisiert durch ein moderat erhöhtes Gesamt- und Low Density Lipoprotein (LDL)-Cholesterin, erhöhte Triglyzeride und ein niedriges High Density Lipoprotein (HDL). Gesamtcholesterin und Triglyzeride sind Risikofaktoren für die KHK bei Diabetikern [9, 25, 26]. Das HDL ist wahrscheinlich der beste Prädiktor, hier sind die Daten derzeit aber limitiert [27, 28].

Das übliche Erscheinungsbild der Dyslipidämie bei Typ 2-Diabetikern kommt durch erhöhte Triglyzerid- und verminderte HDL-Cholesterinspiegel zum Ausdruck [29]. Der LDL-Spiegel ist bei Typ 2-Diabetikern mit guter metabolischer Kontrolle nicht erhöht. Hypertriglyzeridämie entsteht durch erhöhte hepatische VLDL-Produktion und einen verminderten Katabolismus von triglyzeridreichen Partikeln. Insulin-

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin III, Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Martin Clodi, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, AKH-Wien, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien; E-Mail: martin.clodi@univie.ac.at

mangel (Typ 1-Diabetes) wie auch Insulinresistenz (Typ 2-Diabetes) schwächen die Funktion der Lipoproteinlipase, dem Schlüsselenzym im Abbau der Triglyzeride. Die Hypertriglyzeridämie ist meist mittelgradig. Der Medianwert des Triglyzeridspiegels bei Typ 2-Diabetikern liegt bei $< 2,3$ mmol/l (200 mg/dl), 85–95 % der Patienten weisen Triglyzeridspiegel unter 4,5 mmol/l (400 mg/dl) auf. Die Dysfunktion der Lipoproteinlipase führt zur Hypertriglyzeridämie nüchtern und postprandial mit konsekutiver Störung von LDL in Größe und Dichte [30]. Dies führt bei Diabetikern zu einem verstärkten CETP (Cholesterinester Transfer-Protein)-mediierten Austausch von Cholesterinestern von LDL- und HDL-Partikeln gegen Triglyzeride von VLDL und Chylomikronen und damit zur Anreicherung von LDL und HDL mit Triglyzeriden. Weiters entsteht durch Hydrolyse durch die hepatische Lipase, deren Aktivität bei Diabetikern erhöht ist, die Formation von kleinen, dichten LDL- und HDL-Partikeln. Zahlreiche Studien zeigten für die kleinen, dichten LDL-Partikel ein erhöhtes KHK-Risiko [31–33]. Sie scheinen an die Zellwand stärker zu binden als natives LDL [34] sowie zur Erhöhung der Atherogenität aufgrund einer größeren Affinität gegenüber Oxidation und Glykierung beizutragen [35, 36], selbst wenn die absolute LDL-Cholesterinkonzentration nicht signifikant erhöht ist.

Die HDL-Konzentrationen sind bei Diabetes mellitus meist erniedrigt und deren antioxidative Kapazität ist eingeschränkt. Hier mag eine Störung im RCT (Reverser Cholesterin-Transport) mit seinen Schlüsselenzymen (CETP und LCAT) [37] vorliegen. *In vitro* scheint das HDL von Diabetikern weniger effizient im Cholesterinabbau aus der Peripherie zu sein.

Weiters ist das Lipoprotein(a), eines der atherogensten Lipoproteine, bei Diabetes mellitus Typ 2 ebenso signifikant erhöht [38, 39].

Bei zufriedenstellend eingestellten Patienten mit Typ 1-Diabetes liegt im Vergleich zu Nichtdiabetikern nur ein kleiner Unterschied in den Plasmalipidspiegeln vor. Trotz der guten glykämischen Kontrolle und der nahezu normalen Plasmalipidspiegel werden bei diesen Patienten dennoch beachtliche Normalabweichungen in der Lipoproteinzusammensetzung beobachtet [40, 41].

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

Weiters gilt, daß alle Risikofaktoren, die zur Erhöhung des Risikos für eine atherosklerotische Gefäßerkrankung bei Nichtdiabetikern beitragen, faktisch auch den gleichen Effekt bei Diabetikern haben. Zu diesen Faktoren zählen Rauchen, erhöhter Homocysteinspiegel und mehrere Gerinnungsanomalien.

■ Lipid-Interventionsstudien bei Diabetes

Bisher wurden nur wenige prospektive klinische Studien zu den Wirkungen einer lipidsenkenden Therapie auf die Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen bei Diabetikern durchgeführt. Eine Reihe großer klinischer Studien hat jedoch

auch kleine Diabetes mellitus Typ 2-Population eingeschlossen.

Post-hoc-Analysen der Subgruppen der primären Interventionsstudien Helsinki Heart Study und AFCAPS/TextCAPS und der sekundären Interventionsstudien CARE, 4S, LIPID und VA-HIT zeigen eine hohe Wahrscheinlichkeit, daß Lipidreduktion das makrovaskuläre Risiko auch bei Diabetikern senkt [42–44]. Die Helsinki Heart Study ergab eine nicht-signifikante Risikoreduktion von 68 % (95 % CI –46–93) durch Gemfibrozil bei 135 Diabetikern [42]. In der AFCAPS/TextCAPS ergab Lovastatin ebenso eine nichtsignifikante Reduktion von 44 % (95 % CI –92–83) der Inzidenz von koronaren Ereignissen bei 155 Typ 2-Diabetikern [45].

Bei den anderen Studien, der CARE-Studie (Cholesterol and Recurrent Events) [43] und der 4S-Studie (Scandinavian Simvastatin Survival Study) [44], handelte es sich um sekundäre Interventionsstudien mit Pravastatin bzw. Simvastatin. Diese beiden Präparate gehören der Inhibitorgruppe der Hydroxymethylglutaryl-CoA-Reduktase an. An der CARE-Studie nahmen 586 Patienten mit vorbestehendem Typ 2-Diabetes mellitus teil. Bedeutende koronare Ereignisse traten bei 37 % der Diabetiker unter Placebo und 29 % der Patienten unter Pravastatin mit einer relativen Risikoabnahme von 25 % (95 % CI 0–44) auf. In die 4S-Studie wurden 202 Typ 2-Diabetiker aufgenommen, die nach dem Zufallsprinzip entweder mit Simvastatin oder Placebo behandelt wurden. In der Behandlungsgruppe unter Placebo traten bedeutende koronare Ereignisse bei 63 % im Vergleich zu 32 % in der Simvastatin-Gruppe auf. Die relative Risikoabnahme für eine kardiovaskuläre Erkrankung lag in der 4S-Studie bei 55 % (95 % CI 26–73). In der LIPID-Studie konnte durch Pravastatin eine 19%ige Reduktion (25 % CI –10–41) bei 782 Diabetikern erzielt werden. Die VA-HIT-Studie zeigte gute Effekte auch für Fibrate [46]. Ähnlich waren die Ergebnisse der DAIS-Studie. Hier wurden 418 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, und durch die Therapie mit Fenofibrat kam es zu einer signifikanten Reduktion von angiographisch verifizierten koronaren Läsionen [47].

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

Basierend auf den Analysen der Wirkungen der lipidsenkenden Substanzen bei diabetischen Subpopulationen laufen derzeit mehrere randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien mit Statinen an Diabetikern im Alter von 40–80 Jahren, z. B. die ASPEN-Studie (Atorvastatin as Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) und die CARDS-Studie (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study). ASPEN ist multinational und inkludiert 2421 Patienten mit und ohne Herzerkrankungen. CARDS ist eine primäre Interventionsstudie an 2120 Patienten mit Diabetes mellitus. Beide Studien untersuchen die Wirkungen einer mindestens 4jährigen Behandlung mit Atorvastatin 10 mg versus Placebo mit den Endpunkten: ASPEN: kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Revaskularisation, ACBP und Insult; CARDS: Myokardinfarkt, ACBP oder Revaskularisation.

Eine weitere große Gruppe von 3500 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Hypertonie wurde in die ALLHAT-Studie (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack trial) aufgenommen [48].

Die MRC/BHF Heart Protection Study [49, 50] untersucht die Wirkung von 40 mg Atorvastatin an ca. 6000 Diabetikern, darunter 4000 Patienten ohne Anzeichen für kardiovaskuläre Erkrankungen, bei der Aufnahme in die Studie.

Die FIELD-Studie (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) untersucht die Wirkung der Behandlung mit Fenofibrat auf die KHK-Ereignisse insgesamt und auf die tödlich verlaufenden KHK-Ereignisse bei Männern und Frauen mit Typ 2-Diabetes.

■ Behandlung bei diabetischen Erwachsenen

Die Therapie sollte so einfach wie möglich sein, das heißt, daß ein Medikament der Behandlung mit einer Kombination aus verschiedenen Substanzen vorzuziehen ist. First-line-Arzneimittel bei Patienten mit diabetischer Dyslipidämie mit dem Erscheinungsbild der Hypercholesterinämie sind die Statine. Sie sind gut verträglich und senken nicht nur die LDL-Cholesterinspiegel, sondern auch die Triglyzeride. In Abhängigkeit vom verwendeten Statin und der Dosierung senken sie die LDL-Cholesterinspiegel um 25–60 %. Die empfohlenen LDL-Cholesterinspiegel für Erwachsene mit Diabetes liegen bei < 100 mg/dl (< 2,59 mmol/l), empfohlene HDL-Cholesterinspiegel sind > 45 mg/dl (> 1,15 mmol/l) [51].

Höhere Statindosen können auch bei der Senkung des Triglyzeridspiegels wirksam sein (22–45 % mit verschiedenen Statinen und Dosierungen) und folglich die Notwendigkeit einer Kombinationstherapie reduzieren.

Die Toxizität der Statine bei Diabetes mellitus scheint nicht gesteigert zu sein. Der Diabetes dürfte also keinen Risikofaktor für die Rhabdomyopathie darstellen.

Die Fibrinsäurederivate sind bei der Senkung des Triglyzeridspiegels und der Steigerung der HDL-Cholesterinspiegel wirksamer, verändern aber die LDL-Werte nicht wesentlich.

Die Kombination eines Statins und eines Fibrats ist wegen der komplementären Wirkung wahrscheinlich besonders wirksam, diese Kombination sollte aber wegen des Myopathierisikos nur unter strenger Kontrolle angewendet werden.

■ Schlußfolgerung

Die Einführung der Statine war sowohl für Patienten mit Hypercholesterinämie als auch für Diabetiker ein wichtiger Schritt zur Senkung des Risikos, an atherosklerotischer Makroangiopathie zu erkranken. Die erhöhte Inzidenz für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Diabetes, die größere Sterblichkeitsziffer und die erhöhte 1-Jahres-Mortalität bei Patienten mit Myokardinfarkt deuten sehr stark daraufhin, daß die präventive Senkung der Lipidspiegel bei Diabetikern mit dem Ziel der Erreichung der Werte für die Sekundärprävention erfolgen sollte. Leider leitet sich die Rationale für die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen bei Diabetikern hauptsächlich von Interventionsstudien bei Nichtdiabetikern und von *Post-hoc*-Untergruppenanalysen bei Diabetikern ab.

Einige laufende klinische Studien werden uns zusätzliche Informationen über die Verwendung der Statine bei Diabetikern liefern.

Hoffentlich können diese Studien einige der brennenden Fragen beantworten: Wann soll eine Behandlung eingeleitet werden? Sollte eine Hypertriglyzeridämie zuerst mit einem Fibrat oder mit einem Statin behandelt werden? Wann ist eine Kombinationstherapie sinnvoll? Gibt es bei diabetischen Patienten besondere Nebenwirkungen der Cholesterinsenkung? Sollte sich die Behandlung geschlechterspezifisch unterscheiden? Welche Bedeutung hat HDL? Wie sollten ältere Patienten behandelt werden?

Außerdem werden diese und andere Studien die Frage klären, ob die momentanen Empfehlungen der amerikanischen und europäischen Gesellschaften bezüglich der Cholesterin- und Triglyzeridzielwerte noch unterboten werden müssen.

Literatur

1. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 1997; 14 (Suppl 5): S1–85.
2. Zimmet PZ. Diabetes epidemiology as a tool to trigger diabetes research and care. *Diabetologia* 1999; 42: 499–518.
3. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes* 1974; 23: 105–11.
4. Krolewski AS, Czyzyk A, Janeczko D, Koczynski J. Mortality from cardiovascular diseases among diabetics. *Diabetologia* 1977; 13: 345–50.
5. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–34.
6. Fava S, Azzopardi J, Muscat HA, Fenech FF. Factors that influence outcome in diabetic subjects with myocardial infarction. *Diabetes Care* 1993; 16: 1615–8.
7. Herlitz J, Karlson BW, Edvardsson N, Emanuelsson H, Hjalmarson A. Prognosis in diabetics with chest pain or other symptoms suggestive of acute myocardial infarction. *Cardiology* 1992; 80: 237–45.
8. Nathan DM, Meigs J, Singer DE. The epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: how sweet it is ... or is it? *Lancet* 1997; 350 (Suppl 1): S14–S19.
9. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–44.
10. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyorala K, Pyorala M, Forhan A, Eschwege E. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 360–7.
11. Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1236–9.
12. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1167–72.
13. Witztum JL, Koschinsky T. Metabolic and immunological consequences of glycation of low density lipoproteins. *Prog Clin Biol Res* 1989; 304: 219–34.
14. Bucala R, Cerami A. Advanced glycosylation: chemistry, biology, and implications for diabetes and aging. *Adv Pharmacol* 1992; 23: 1–34.
15. Fontbonne A, Charles MA, Thibault N, Richard JL, Claude JR, Warnet JM, Rosselin GE, Eschwege E. Hyperinsulinaemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective Study, 15-year follow-up. *Diabetologia* 1991; 34: 356–61.
16. Haffner SM, Miettinen H. Insulin resistance implications for type II diabetes mellitus and coronary heart disease. *Am J Med* 1997; 103: 152–62.
17. Pyorala K, Savolainen E, Kaukola S, Haapakoski J. Plasma insulin as coronary heart disease risk factor: relationship to other risk factors and predictive value during 9 1/2-year follow-up of the Helsinki Policemen Study population. *Acta Med Scand Suppl* 1985; 701: 38–52.
18. Welborn TA, Wearne K. Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care* 1979; 2: 154–60.
19. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Update. DCCT Research Group. *Diabetes Care* 1990; 13: 427–33.
20. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837–53.
21. Folsom AR, Szklo M, Stevens J, Liao F, Smith R, Eckfeldt JH. A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose, and diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 935–42.
22. Jarrett RJ, Keen H. Hyperglycaemia and diabetes mellitus. *Lancet* 1976; 2: 1009–12.
23. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer

- A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765–74.
24. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A, Rogulja-Pepeonik Z, Fuller JH. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet* 1998; 351: 28–31.
25. Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F, Richard JL, Ducimetiere P, Thibault N, Warnet JM, Claude JR, Rosselin GE. Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989; 32: 300–4.
26. Uusitupa MI, Niskanen LK, Siitonen O, Voutilainen E, Pyorala K. Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia* 1993; 36: 1175–84.
27. Laakso M, Lehto S, Penttila I, Pyorala K. Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Circulation* 1993; 88: 1421–30.
28. Lehto S, Ronnema T, Haffner SM, Pyorala K, Kallio V, Laakso M. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 1354–9.
29. Syvanne M, Taskinen MR. Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1997; 350 (Suppl 1): S120–S123.
30. Taskinen MR, Lahdenpera S, Syvanne M. New insights into lipid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 1996; 28: 335–40.
31. Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 1996; 276: 875–81.
32. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, Blanche PJ, Holl LG, Sacks FM, Hennekens CH. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1996; 276: 882–8.
33. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, Despres JP. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation* 1997; 95: 69–75.
34. Hurt-Camejo E, Camejo G, Rosengren B, Lopez F, Ahlstrom C, Fager G, Bondjers G. Effect of arterial proteoglycans and glycosaminoglycans on low density lipoprotein oxidation and its uptake by human macrophages and arterial smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 569–83.
35. de Graaf J, Hak-Lemmers HL, Hectors MP, Demacker PN, Hendriks JC, Stalenhoef AF. Enhanced susceptibility to in vitro oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 298–306.
36. Tribble DL, Holl LG, Wood PD, Krauss RM. Variations in oxidative susceptibility among six low density lipoprotein subfractions of differing density and particle size. *Atherosclerosis* 1992; 93: 189–99.
37. Quintao EC, Medina WL, Passarelli M. Reverse cholesterol transport in diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16: 237–50.
38. Clodi M, Oberbauer R, Waldhausl W, Maurer G, Kostner GM, Kostner K. Urinary excretion of apo(a) fragments in NIDDM patients. *Diabetologia* 1997; 40: 1455–60.
39. Clodi M, Oberbauer R, Bodlaj G, Hofmann J, Maurer G, Kostner K. Urinary excretion of apolipoprotein(a) fragments in type 1 diabetes mellitus patients. *Metabolism* 1999; 48: 369–72.
40. Patti L, Di Marino L, Maffettone A, Romano G, Annuzzi G, Riccardi G, Rivellese AA. Very low density lipoprotein subfraction abnormalities in IDDM patients: any effect of blood glucose control? *Diabetologia* 1995; 38: 1419–24.
41. Winocour PH, Durrington PN, Bhatnagar D, Ishola M, Arrol S, Mackness M. Abnormalities of VLDL, IDL, and LDL characterize insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 920–8.
42. Koskinen P, Manttari M, Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Frick MH. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 1992; 15: 820–5.
43. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moye LA, Howard BV, Howard WJ, Davis BR, Cole TG, Pfeffer MA, Braunwald E. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators. *Circulation* 1998; 98: 2513–9.
44. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. 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* 1997; 20: 614–20.
45. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Krueger W, Gotto Jr AM. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615–22.
46. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Witt TJ, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410–8.
47. Steiner G. The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS): a study conducted in cooperation with the World Health Organization. The DAIS Project Group. *Diabetologia* 1996; 39: 1655–61.
48. Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ, Furberg CD, Wright JT Jr, Cushman WC, Grimm RH, LaRosa J, Whelton PK, Perry HM, Alderman MH, Ford CE, Oparil S, Francis C, Proschan M, Pressel S, Black HR, Hawkins CM. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ALLHAT Research Group. *Am J Hypertens* 1996; 9: 342–60.
49. Armitage J, Collins R. Need for large scale randomised evidence about lowering LDL cholesterol in people with diabetes mellitus: MRC/BHF heart protection study and other major trials. *Heart* 2000; 84: 357–60.
50. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death: early safety and efficacy experience. *Eur Heart J* 1999; 20: 725–41.
51. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–97.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR KARDIOLOGIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 6 Ausgaben) zum
Preis von € 60,- (Stand 1.1.2010)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
