

Risikofaktoren und Atherogenese: Diabetes mellitus und seine Beziehung zum Fettstoffwechsel

D. Seidel, München

Atherogenese:

Die Atherosklerose ist Folge eines multifaktoriellen Geschehens. Die bekannteste Erkrankung, auf deren Boden sich frühzeitig eine Atherosklerose, speziell eine Koronarsklerose entwickelt, ist die Familiäre Hypercholesterinämie, die zuerst 1938 durch den norwegischen Arzt Carl Müller beschrieben wurde [1]. Die alleinige Ursache dieser schweren Erbkrankheit, die zu einer massiven Erhöhung des LDL-Cholesterins im Blut der Patienten führt, ist ein defekter LDL-Rezeptor.

Klinische, zellbiologische und biochemische Daten bis hin zur molekulargenetischen Ebene, gerade der letzten 20 Jahre, haben uns gelehrt, daß die wesentlichsten und stärksten Risikofaktoren der Atherosklerose, die Hypercholesterinämie, die Hypertonie, die Hyperfibrinogenämie, der Diabetes mellitus und das Zigarettenrauchen zu sehr ähnlichen Störungen der Gefäßwand führen können.

Das initiale Ereignis der Atherogenese ist eine Funktionsstörung des Endothels der Arterien, die durch eben diese Faktoren provoziert wird. Sie bewirken für sich alleine oder synergistisch eine Vasokonstriktion, eine Zelladhäsion und Zellinfiltration von Blutzellen in die Gefäßwand, und sie steigern die Proliferation von Gefäßwandzellen. Bemerkenswert ist, daß zur Lipidakkumulation und zur Plaquebildung das Überschreiten einer Schwellenkonzentration für LDL notwendig zu sein scheint. Diese ist wohl individuell verschieden, liegt aber etwa im Bereich von 100 mg/dl.

Die LDL-Fraktion transportiert 70% des Gesamtcholesterins, sie wirkt endotheltoxisch, aktiviert Thrombozyten, Monozyten und glatte Muskelzellen, bewirkt eine Vasokonstriktion, erniedrigt die Membranfluidität von Zellen und stimuliert die Synthese und Freisetzung verschiedener Wachstumsfaktoren. Besonders atherogen werden die Partikel erst durch eine biologische Modifika-

tion. Hierbei handelt es sich zunächst um eine Oxydation der ungesättigten Fettsäuren, im weiteren Verlauf einer Kettenreaktion werden insbesondere die Epsilon-Aminogruppen der Lysinreste des Apo B betroffen. Es kommt zu einer Fragmentierung dieses Apoproteins, mit der Bildung einer Vielzahl von Peptiden niedrigen Molekulargewichtes. Als Schrittmacher der zellvermittelten Lipidperoxydation werden zelluläre Lipoxygenasen diskutiert. Eine Glykosilierung des Apoprotein B erhöht seine Tendenz zur Oxydation. Antioxydativ wirkende Stoffe, wie die Vitamine A und E, die sich am LDL-Molekül befinden, sind in der Lage, den Oxydationsprozeß zu hemmen und wirken daher inhibierend auf die LDL-Aufnahme und Speicherung des LDL-Cholesterins durch Makrophagen und andere Scavenger-Zellen.

Das Lp(a) ist ein dem LDL sehr ähnlich strukturiertes Lipoprotein, das im Unterschied zum LDL eine, über eine Disulfidbrücke gebundene, zweite Eiweißkomponente, das Apo(a) enthält. Diese zeigt ein hohes Maß an Homologie zum Plasminogen. Lp(a) inhibiert die Apo B-vermittelte LDL-Rezeptoraufnahme, es inhibiert und moduliert die Funktion des Plasminogen und es bindet an die extrazelluläre Matrix der Gefäßwand. Lp(a) ist ein vom LDL unabhängiger KHK-Prädiktor, besonders bei jüngeren Menschen und bei gleichzeitig erhöhtem LDL.

Diabetes mellitus und Fettstoffwechsel:

Am deutlichsten sichtbar wird die Beziehung zwischen Diabetes mellitus und Fettstoffwechsel durch die Insulinwirkung im postprandialen Fettstoffwechsel (siehe Abbildung 1) bzw. durch die Störung im postprandialen Stoffwechsel bei der Insulinresistenz (siehe Abbildung 2).

Unter normalen Bedingungen hemmt Insulin die Fettgewebslipase und damit die Freisetzung von freien Fettsäuren aus dem Fettgewebe. Es hemmt die VLDL-Synthese in der Leber und aktiviert die Plasmalipoproteinlipase. Somit ist das Insulin der wesentliche Regulator der Konzentration der freien Fettsäuren im Plasma, der hepatischen Triglyzeridsynthese und des Chylomikronenabbaus.

Entsprechend kommt es bei der Insulinresistenz zu einem deutlichen Anstieg der freien Fettsäuren im Plasma, zu einer erhöhten VLDL-Produktion in der Leber und in der Folge zur Hypertriglyzeridämie.

Abbildung 1

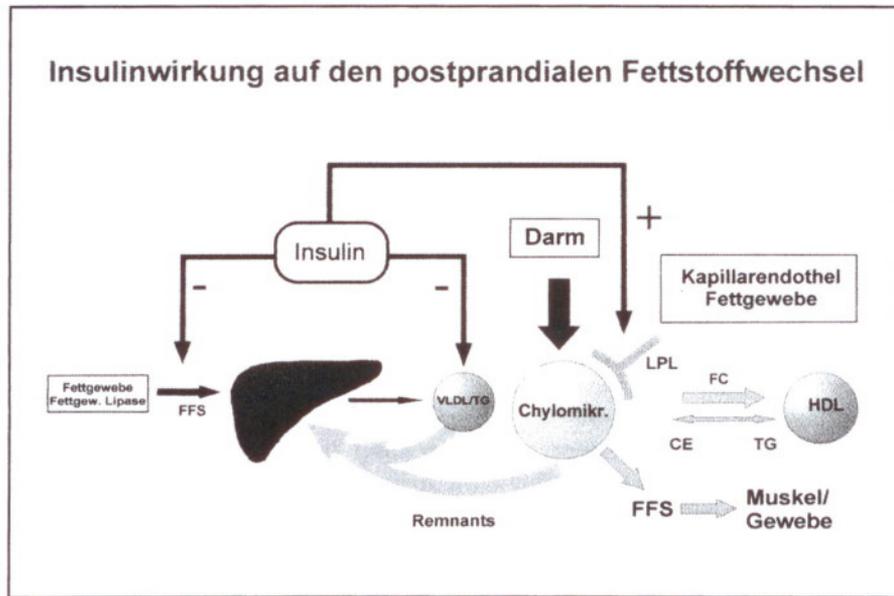
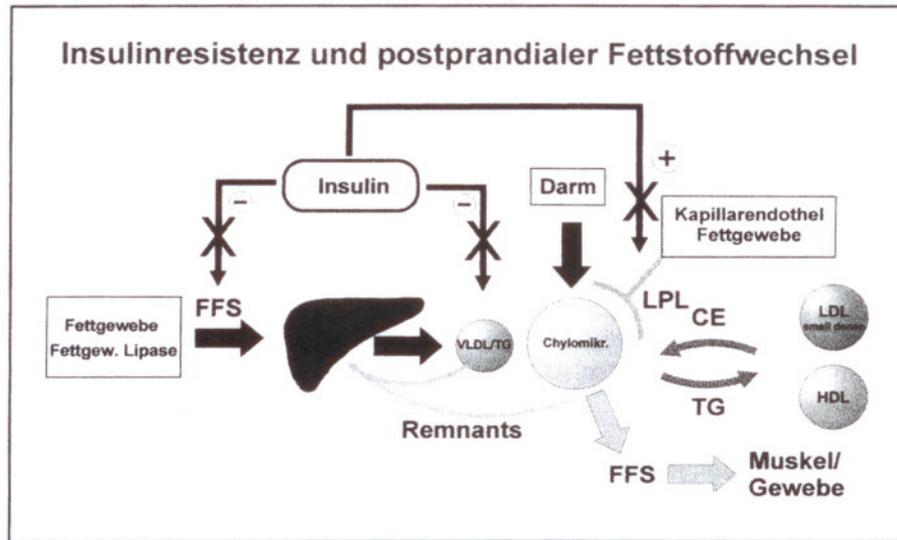


Abbildung 2



Die verstärkte Glykosylierung verschiedener Plasmaproteine, insbesondere des Apoprotein B, führt zu einer höheren Empfindlichkeit dieses Apoproteins gegenüber biologischen Modifikations- und Alterationsprozessen. Dieses bewirkt eine höhere Atherogenität der Partikel, bedingt durch einen Verlust seiner Affinität zu dem natürlichen LDL-Rezeptor und einer Steigerung der alternativen Aufnahmemechanismen durch Makrophagen und glatte Muskelzellen. Dieses führt zur Speicherung von Cholesterin in diesen Zellen und damit zur Ausbildung von Schaumzellen im atherosklerotischen Plaque.

Zusammengefaßt führt die Insulinresistenz

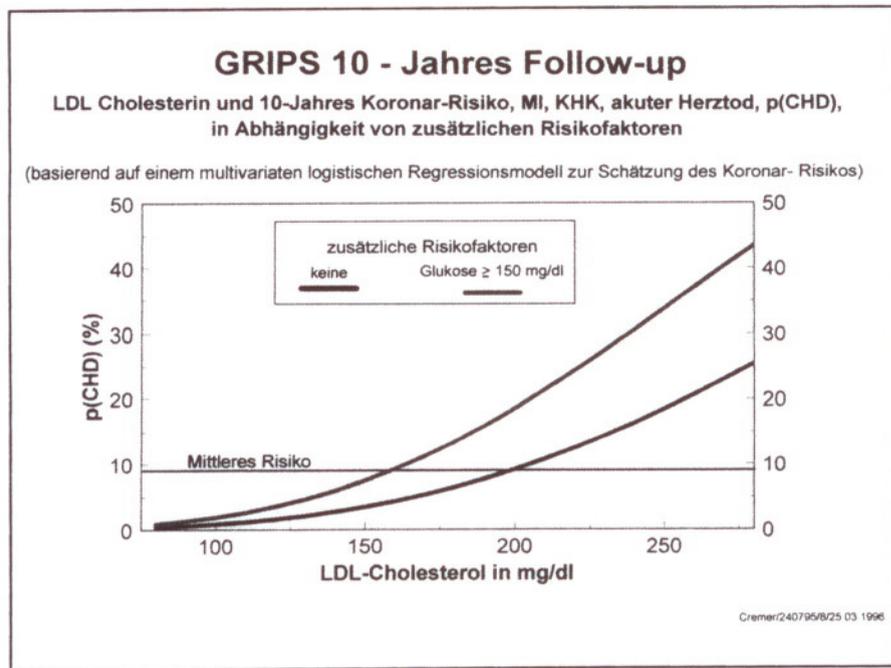
1. zu einer Hypertriglyzeridämie, charakterisiert im wesentlichen durch einen Anstieg der VLDL;
2. zu einem erniedrigten HDL-Cholesterinspiegel im Plasma;
3. zu einem Anstieg der freien Fettsäuren im Blut und in der Folge zur Glukoseverwertungsstörung in der Peripherie (besonders im Muskelgewebe);
4. zur Bildung von "kleinen", besonders atherogenen LDL.

Klinische Bewertung des Lipoproteinprofils beim Diabetiker:

Die Beobachtungsdaten der **Göttinger Risiko-, Inzidenz- und Prävalenz-Studie (GRIPS)**, einer prospektiven Kohortenstudie an ca. 6000 Männern im Alter von 40-60 Jahren über einen Zeitraum von jetzt 10 Jahren [2], zeigen in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse zur Abschätzung des koronaren Risikos, daß Patienten mit Nüchternglukosewerten > 150 mg/dl im Vergleich zu Nichtdiabetikern ein identisches Risiko bei ca. 45 mg niedrigeren LDL-C tragen (200 im Vergleich zu 155 mg/dl) (siehe Abbildung 3).

Oder umgekehrt liegt bei gleichem LDL-C (200 mg/dl) das zu erwartende 10-Jahres-Risiko beim Diabetiker doppelt so hoch wie beim Nichtdiabetiker (10 % gegenüber 20 %).

Abbildung 3



Die Abbildung 4 (rechts oben) zeigt die besondere Bedeutung des LDL-C und des Lp(a) zur Abschätzung des koronaren Risikos beim Diabetiker im Vergleich zum Nichtdiabetiker.

Bei LDL-C-Werten von > 157 mg/dl (oberste Tertile der Gesamtgruppe) ist bei einem Diabetiker mit einer Wahrscheinlichkeit für ein koronares Ereignis von über 30 % im Verlauf von 10 Jahren zu rechnen (Kontrollgruppe ca. 20%). Ähnliches gilt für Lp(a) in der obersten Tertile (> 18 mg/dl) (> 30 % Risiko für den Diabetiker gegenüber ca. 15 % für den Nichtdiabetiker).

Entsprechendes gilt nun aber nicht für die Triglyzeride und das HDL-Cholesterin. Beide Parameter zeigen nur für einen Nichtdiabetiker eine Beziehung zum koronaren Risiko, nicht aber für den Diabetiker (siehe Abbildung 5, rechts unten).

Abbildung 4

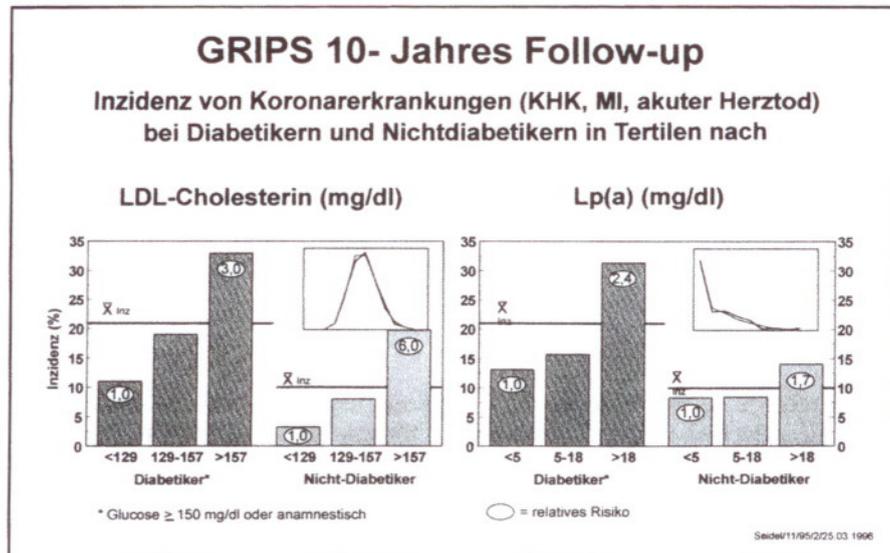
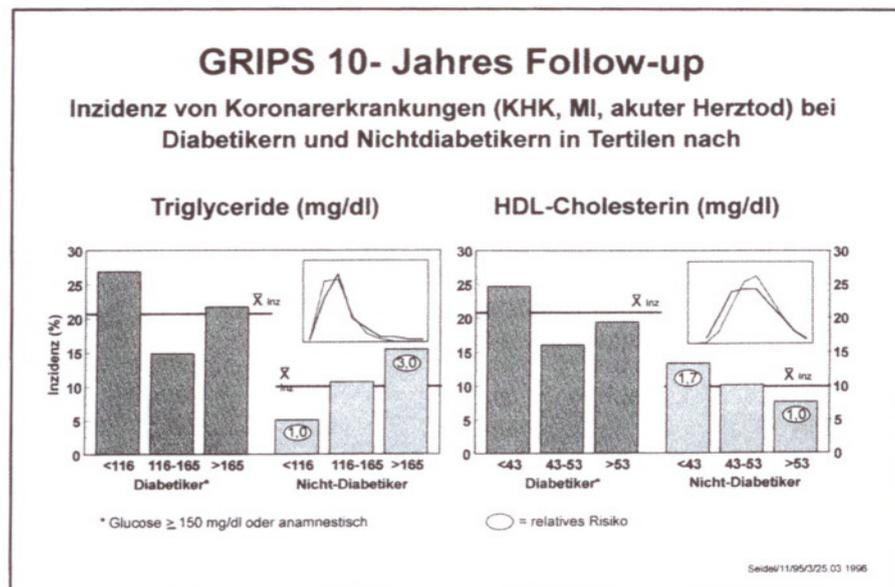


Abbildung 5



Diagnostische und therapeutische Konsequenz:

Die hier dargestellten Ergebnisse zeigen, in dieser Deutlichkeit erstmals, daß dem LDL-C in bezug auf das koronare Risiko beim Diabetiker wie beim Nichtdiabetiker die größte Bedeutung zukommt. Der Diabetiker trägt bei vergleichbarem LDL-C ein 2-3fach höheres koronares Risiko als der Nichtdiabetiker. Entsprechend ist die therapeutische Zielgröße in der Therapie des Fettstoffwechsels beim Diabetiker gleich dem des Nichtdiabetikers das LDL-C. Entsprechend gilt als zu empfehlende LDL-C-Konzentration für Diabetiker in jedem Falle ein Wert von < 150 mg/dl, besser < 100 mg/dl.

Zusammenfassung:

Die frühzeitige Atherosklerose als Grundlage fast aller kardiovaskulären Erkrankungen ist ohne jeden Zweifel ein multifaktorielles Geschehen. Dieses ist bei allen präventiven Überlegungen und Maßnahmen zu beachten. Unter der Vielzahl der erkannten oder diskutierten Risikofaktoren spielt das Plasmacholesterin - genauer das LDL-Cholesterin (LDL-C) - bei der Entstehung der koronaren Herzerkrankung eine ursächliche und dominierende Rolle. Es ist im wesentlichen das Cholesterin der LDL-Fraktion, das unter pathologischen Bedingungen in der Gefäßwand zur Ablagerung kommt. Die biologische Antwort der Gefäßwand auf erhöhte LDL-Werte ist aber von Mensch zu Mensch sehr unterschiedlich. So zeigen die meisten Menschen mit einer frühzeitigen koronaren Herzerkrankung oder einem Herzinfarkt eine Hypercholesterinämie. Es entspricht aber auch der allgemeinen ärztlichen Erfahrung, daß es durchaus Menschen gibt, die trotz einer Hypercholesterinämie bei gesunden Koronargefäßen sehr alt werden können. Dieser Umstand zwingt uns, bei der Abschätzung des individuellen Risikos und bei Erwägungen zur Behandlung einer Fettstoffwechselstörung besonders der familiären KHK-Belastung und den anderen Risikofaktoren Aufmerksamkeit beizumessen; eine Forderung, die sich gerade auch auf den Diabetes mellitus bezieht, nachdem dieser das koronare Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko 2-3fach steigert.

Literatur

1. Müller, Carl (1938) Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. Acta Medica Scandinavica, Suppl. 89: 75-84
2. Cremer P., Nagel D., Labrot B., Muche R., Elster H., Mann H., Seidel D. (1991) Göttinger Risiko-, Inzidenz- und Prävalenz-Studie (GRIPS). Springer, Berlin, Heidelberg, New York.