

## **Adipositas, Metabolisches Syndrom und kardiovaskuläres Risiko Intensiv 2007**

21.7.2007

### Neue Erkenntnisse zur Therapie der Dyslipoproteinämie

K. Parhofer

Fettstoffwechselstörungen spielen für die Entstehung und Unterhaltung des Atheroskleroseprozesses eine zentrale Rolle. Bei klassischen Dyslipoproteinämien stehen häufig Veränderungen der Konzentration ganz im Vordergrund. So ist bei der familiären Hypercholesterinämie durch die sehr hohe Konzentration an LDL-Partikeln eine Dysbalance zwischen endothelialer oder subendothelialer Cholesterinablagerung und Abräummechanismen für die Plaquebildung verantwortlich. Bei ausgeprägten HDL-Erniedrigungen kommt es hingegen durch einen gestörten Cholesterinrücktransport zu einer Lipidakkumulation und damit zur Plaquebildung. Im Gegensatz dazu sind bei Dyslipoproteinämien im Rahmen des Metabolischen Syndroms oder des Typ 2 Diabetes nicht nur quantitative sondern vor allem auch qualitative Veränderungen nachweisbar. Daher spiegeln in dieser Situation die Lipidkonzentrationen nur bedingt das Atheroskleroserisiko wider. Am wichtigsten und sicherlich auch am besten untersucht ist hierbei das Vorhandensein kleiner, dichter LDL-Partikel. Diesen Partikeln kommt eine besondere Atherogenität zu. Da die Bestimmung der kleinen, dichten LDL-Partikel sehr aufwendig ist, kommt sie als Routineverfahren nicht in Betracht. Bei der Konstellation Metabolisches Syndrom/Diabetes mellitus Typ 2 mit gleichzeitiger Hypertriglyceridämie und HDL-Erniedrigung, muss allerdings davon ausgegangen werden, dass auch normwertige LDL-Cholesterinkonzentrationen mit einem erheblichen Risiko assoziiert sind, da dieses LDL-Cholesterin vor allem kleine, dichte LDL-Partikel widerspiegelt.

Eine Optimierung des Lipidprofils in dieser Situation muss also darauf abzielen, sowohl die quantitativen, wie auch die qualitativen Veränderungen zu verbessern. Auch wenn Statine primär das LDL-Cholesterin absenken, also eine Veränderung behandeln, die in dieser Situation meist nicht im Vordergrund steht, kommt dieser Medikamentengruppe eine zentrale Rolle in der Behandlung zu. Durch die Absenkung der LDL-Spiegel sinkt auch die Konzentration an kleinen, dichten LDL-Partikeln. Gleichzeitig vermittelt die Absenkung des LDL-Cholesterins, wie viele Studien gezeigt haben, unabhängig von der Ausgangssituation einen klinischen Nutzen. Hinsichtlich der anderen Lipidveränderungen (Hypertriglyceridämie, qualitative Veränderungen, erniedrigtes HDL-Cholesterin, etc) stehen Lebensstilmaßnahmen sowie eine bessere Blutzuckereinstellung im Vordergrund. Unklar ist, in wie weit Patienten von einer zusätzlichen medikamentösen Behandlung (also Kombinationsbehandlung mit Statin) profitieren. In Betracht kommt hierzu die Kombination mit einem Cholesterinresorptionshemmer (Ezetrol), mit Niacin (Niaspan) oder mit einem Fibrat (z.B. Fenofibrat). Die Kombination mit einem Cholesterinresorptionshemmer führt vor allem zu einer weiteren Absenkung des LDL-Cholesterinspiegels. Wie oben ausgeführt steht bei diesen Patienten allerdings eine LDL-Cholesterinerhöhung meist nicht im Vordergrund. Die Kombination mit Niacin erscheint aus lipidologischer Sicht sinnvoll, allerdings ist diese Kombination relativ Nebenwirkungs-beladen, so dass sie von den Patienten häufig nicht längerfristig eingenommen wird. Bezüglich der Kombination Statin mit Fibrat bestehen ebenfalls Bedenken wegen einer erhöhten Nebenwirkungsrate (Myopathie), obwohl diese in klinischen Studien nur sehr selten auftritt. Daraus kann abgeleitet werden, dass bei entsprechender Aufmerksamkeit (auf Patienten- und Arztseite) die schwerwiegenden Nebenwirkungen (Rhabdomyolyse) nicht auftreten. Allerdings ist die aus lipidologischer

Sicht interessante Kombination Statin mit Fibrat auch deshalb problematisch, weil die Fibrattherapie beim Diabetiker keine überzeugenden Ergebnisse geliefert hat.

Zusammenfassend muss auch beim Patienten mit Metabolischem Syndrom, bzw. Typ 2 Diabetes vor einer Lipidtherapie das Gesamtrisiko abgeschätzt werden. In Abhängigkeit von diesem Risiko sollte ein LDL-Cholesterinziel definiert werden und gegebenenfalls unter Verwendung von Statinen angestrebt werden. Unabhängig davon sollte auch versucht werden, die qualitativen Veränderungen sowie die Hypertriglyceridämie und die HDL-Cholesterinerniedrigung gut einzustellen. Hierzu kommt neben Lebensstilmaßnahmen und einer guten Blutzuckereinstellung vor allem eine Statin-basierte Behandlung (entweder als Monotherapie oder als Kombinationstherapie) in Betracht. Lediglich bei Patienten mit isolierter Hypertriglyceridämie (LDL-Cholesterin vor Behandlung bereits im Zielbereich) kann auch eine Fibratmonotherapie erwogen werden.