

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II, Großhadern,
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. B. Göke

Die Auswirkungen von Atorvastatin versus Fenofibrat auf Lipoproteinprofil, LDL-Subtypenverteilung, Entzündungsmarker und hämorheologische Parameter bei Typ-2-Diabetikern mit gemischter Hyperlipoproteinämie

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Robert Johannes Alexander Frost

aus München

2003

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. K.G. Parhofer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. D. Seidel
Priv. Doz. Dr. med. F. Tatò
Prof. Dr. med. R. Lorenz

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. C. Otto

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 30.10.2003

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung	6
B. Methoden	11
1. Patienten	11
2. Studiendesign	11
3. Analytische Methoden	12
3.1. Blutentnahme und Probenaufbereitung	12
3.2. Lipoproteine	12
3.2.1. Gesamtcholesterin	12
3.2.2. Triglyzeride	13
3.2.3. HDL- / HDL ₂ - / HDL ₃ -Cholesterin	13
3.2.4. LDL-Cholesterin	14
3.2.5. VLDL-Cholesterin / VLDL-Triglyzeride	14
3.2.6. Apolipoprotein B, Apolipoprotein A-1 und Lipoprotein (a)	15
3.2.7. LDL-Subtypen	15
3.3. Entzündungsparameter	18
3.3.1. Hoch-sensitives C-reaktives Protein	18
3.3.2. Fibrinogen	19
3.4. Hämorheologie	19
3.4.1. Hämatokrit	19
3.4.2. Erythrozytenaggregation	20
3.4.3. Erythrozytenflexibilität	20
3.4.4. Vollblutviskosität	21
3.4.5. Plasmapviskosität	22
4. Statistik	23
C. Ergebnisse	23
1. Patienten	23
2. Lipoproteine und LDL-Subtypen	25
3. Entzündungsparameter	34

4. Hämorheologie	36
4.1. Erythrozytenaggregation	38
4.2. Erythrozytenflexibilität	38
4.3. Plasmaviskosität	40
4.4. Vollblutviskosität	41
D. Diskussion	43
1. Lipoproteine	43
1.1. Triglyzeride	44
1.2. HDL-Cholesterin	45
1.3. LDL-Cholesterin	46
1.4. LDL-Subtypen	46
2. Entzündungsparameter	50
2.1. Hoch-sensitives C-reaktives Protein	50
2.2. Fibrinogen	53
3. Hämorheologie	56
3.1. Erythrozytenaggregation	57
3.2. Erythrozytenflexibilität	59
3.3. Plasmaviskosität	60
3.4. Vollblutviskosität	62
E. Zusammenfassung	63
F. Literaturverzeichnis	65
G. Anhang	80
Patientenbefragungsbogen	80
Abkürzungsverzeichnis	81
Danksagung	83
Lebenslauf	84
Publikationsliste	85

A. Einleitung

Diabetes mellitus ist mit erhöhter Morbidität und Mortalität verbunden. Ursächlich hierfür ist vor allem eine gehäufte und agravierte Manifestation atherosklerotischer Erkrankungen (Fuller 1996). So zeigen Diabetiker im Vergleich zu Nicht-Diabetikern die 2-4-fache Inzidenz für eine koronare Herzerkrankung (Kannel 1979, Stamler 1993). Auch haben Diabetiker ohne vorbestehenden Infarkt ein gleich hohes Risiko für einen Myokardinfarkt wie Nicht-Diabetiker, die bereits einen Myokardinfarkt überlebt haben (Haffner 1998). Darüber hinaus ist bei Diabetikern die Mortalität nach einem Myokardinfarkt deutlich erhöht (Miettinen 1998).

Man vermutet, dass das erhöhte Risiko insbesondere auch durch Änderungen im Lipoproteinmetabolismus verursacht wird (Assmann 1988). So ist eine unbehandelte Dyslipoproteinämie bei Diabetikern ein stärkerer Risikofaktor als bei Patienten ohne Diabetes (Pyörälä 1997). Die typische Dyslipoproteinämie bei Typ-2-Diabetikern ist durch eine Hypertriglyzeridämie, ein niedriges HDL-Cholesterin und eine meist normale oder nur gering erhöhte LDL-Cholesterin-Konzentration charakterisiert (UKPDS 1997). Verglichen mit Patienten mit normalem Glucosemetabolismus haben Patienten mit Typ-2-Diabetes jedoch eine veränderte LDL-Subklassenverteilung mit einem erhöhten Anteil kleiner, dichter LDL-Partikel. Die Anzahl mitteldichter und großer LDL-Partikel ist dagegen reduziert. In-vitro Experimente und epidemiologische Studien implizieren, dass kleine, dichte LDL-Partikel atherogener als mitteldichte oder große LDL-Partikel sind (Austin 1988, La Belle 1990, Mykkanen 1999, Nigon 1991, Tribble 1992, Watts 1993, Williams 2003). Dies könnte ein entscheidender Faktor für die gesteigerte Atherosklerose-Inzidenz bei Diabetikern und damit ein interessanter therapeutischer Ansatzpunkt sein.

Eine Möglichkeit, das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei Diabetikern zu senken, ist die Korrektur der Hyperglykämie. Eine Blutzuckereinstellung mit Sulphonylharnstoffen (Howard 1985), α -Glukosidase-Inhibitoren (Okada 1995) oder Metformin (Hermann 1991) korrigiert jedoch nur teilweise den gestörten Lipoproteinmetabolismus, so dass in der Regel eine zusätzliche Therapie der Dyslipoproteinämie nötig ist (Parhofer 2002).

Im letzten Consensus-Statement (2001) des „Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults“ wurde empfohlen, das Vorhandensein eines Diabetes mellitus als gleichwertiges Risiko zu einer vorbestehenden KHK zu bewerten und

folglich einen LDL-Cholesterin-Zielwert von <100 mg/dl anzustreben. Dieser LDL-Cholesterin-Zielwert basiert allerdings nicht auf Daten aus Studien mit Diabetikern, sondern auf Empfehlungen für die sekundäre Prävention bei Patienten ohne Diabetes.

Außerdem ist fraglich, ob nicht eine noch über den Zielwert hinaus gehende LDL-Cholesterin-Senkung vorteilhaft sein könnte. So zeigte sich bei normoglykämischen Patienten in der kürzlich veröffentlichten Heart Protection Studie (2002) auch in der Untergruppe mit einem LDL-Cholesterin-Basiswert <100 mg/dl unter Simvastatin-Therapie eine ähnliche Mortalitäts-Reduktion wie bei den Patienten mit höheren LDL-Cholesterin-Ausgangswerten. Des Weiteren konnte bei Patienten mit stabiler KHK in der „Atorvastatin Versus Revascularization Treatment (AVERT)“-Studie eine aggressive LDL-Cholesterin-Reduktion (80mg Atorvastatin) bis durchschnittlich 77mg/dl die Inzidenz erneuter ischämischer Ereignisse deutlich stärker senken als eine Angioplastie mit konventioneller LDL-Cholesterin-Reduktion auf 119mg/dl (Pitt 1999).

Eine mögliche Medikamentengruppe zur Behandlung einer diabetischen Dyslipoproteinämie sind die Statine, für die gezeigt wurde, dass sie die Atherosklerose-bezogene Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Diabetes mellitus reduzieren (Pyörälä 1997, Sacks 1996).

Statine (Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin und Atorvastatin) hemmen in der Leber kompetitiv die Konversion von 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA) zu Mevalonsäure und damit den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der Cholesterin-Biosynthese. Durch den hieraus resultierenden intrazellulären Cholesterinmangel wird die Anzahl der LDL-Rezeptoren auf der Leberzelloberfläche erhöht. Dies führt zu einer gesteigerten Aufnahme von LDL-Partikeln aus dem Blut und somit zu einer Reduktion der LDL-Cholesterin-Konzentration im Blut.

Auf der anderen Seite sind Fibrate (Clofibrat, Gemfibrozil, Fenofibrat, Bezafibrat, Etofibrat, Ciprofibrat) Medikamente, die Triglyzeridkonzentrationen verringern und HDL-Cholesterin erhöhen können. Fibrate aktivieren Transkriptionsfaktoren im Zellkern, die als sog. Peroxisomen-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPARs) bezeichnet werden (Staels 1998, Watts 1999). Durch die Aktivierung des vornehmlich in der Leber exprimierten $PPAR\alpha$ kommt es zu einer vermehrten Genexpression der Apolipoproteine A-I und A-II (VuDac 1997) und damit zu einer gesteigerten Synthese von HDL-Partikeln. Außerdem führt die Aktivierung von $PPAR\alpha$ zu einer verminderten Genexpression des Apolipoproteins C-III (Hertz 1995) und damit über die Steigerung der Lipoproteinlipaseaktivität (Schoonjans 1996)

zu einem vermehrten Abbau Triglyzerid-reicher Lipoproteine. Darüber hinaus wird eine verminderte Synthese von Triglyzeriden und freien Fettsäuren induziert, was eine Reduktion der VLDL-Produktion in der Leber zur Folge hat.

In neueren Studien wurde gezeigt, dass Fibrate bei Patienten mit niedrigem HDL-Cholesterin und erhöhten Triglyzeriden die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu reduzieren vermögen (Rubins 1999). Die DAIS-Studie, als erste große für Diabetiker konzipierte Lipidstudie, zeigte, dass Fenofibrat den angiographischen Progress einer KHK bei Typ-2-Diabetikern verringert (2001). Es ist jedoch fraglich, wie gut die Befunde aus koronaren Angiogrammen mit dem tatsächlichen Risiko für einen Myokardinfarkt korrelieren, da der Stenosegrad einer Koronararterie wenig über die Gefahr einer Plaqueruptur aussagt (Libby 1997).

Statine und Fibrate besitzen zahlreiche pleiotrope Effekte und können so über das Lipidsenkungspotential hinaus das atherogene Risikoprofil senken. Von besonderem Interesse sind dabei u.a. Auswirkungen auf hämorheologische Parameter, da epidemiologische Studien eine Verbindung zwischen einer abnormalen Hämorheologie und einem erhöhten Atherosklerose-Risiko zeigen konnten. Vor allem erhöhte Fibrinogenspiegel scheinen hierbei eine Schlüsselrolle zu spielen (Kannel 1987, Ernst 1993, Danesh 1998). Wie sich zeigte, ist die Höhe der Plasma-Fibrinogenkonzentration ein unabhängiger Risikoindikator für die Mortalität von Patienten mit KHK (Benderly 1996). Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 haben charakteristischerweise erhöhte Fibrinogenkonzentrationen (Ganda 1992). Auch die Plasmaviskosität (Sweetnam 1996, Koenig 1998), welche u.a. durch die Fibrinogenkonzentration beeinflusst wird, stellt ebenso wie die Vollblutviskosität (Lee 1998, Lowe 1997) einen unabhängigen kardiovaskulären Risikoprädiktor dar. In 2 Studien war zudem eine niedrigere Erythrozytenaggregation bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (Neumann 1991) bzw. bei Patienten mit unterschiedlichen Atherosklerose-Formen (Resch 1991) mit einer besseren Prognose assoziiert. Außerdem haben mehrere Studien einen Zusammenhang zwischen der Konzentration des C-reaktiven Proteins, welche neben der Fibrinogenkonzentration ein weiterer Marker der chronischen Gefäßentzündung ist (Sinisalo 2000), und einer koronaren Herzerkrankung gezeigt (Ridker 2001).

Ein Problem ist, dass die bisher vorhandenen Daten zur medikamentösen Lipidsenkung in Bezug auf klinische Endpunkte wie Mortalität vornehmlich aus der retrospektiven Analyse diabetischer Subgruppen sekundärer Präventionsstudien gewonnen wurden. Die dabei

eingeschlossenen Diabetiker hatten nicht das Profil einer typischen diabetischen Dyslipoproteinämie. So forderten die Einschlusskriterien meist erhöhte LDL-Cholesterin-Konzentrationen und kaum erhöhte Triglyzerid-Konzentrationen. Eine Extrapolierung dieser Daten auf die große Gruppe von Diabetikern mit gemischter Hyperlipoproteinämie ist deshalb nur eingeschränkt möglich.

Für die Statine gibt es vier derartiger Subgruppenanalysen aus sekundären Präventionsstudien: Die Heart-Protection-Studie (2002), die LIPID-Studie (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease; 1998), die CARE-Studie (Cholesterol and Recurrent Events; Sacks 1996) und die Scandinavian Simvastatin Survival Studie (4S; Pyörälä 1997). Alle vier wiesen einen Nutzen der Statin-Therapie (Pravastatin bzw. Simvastatin) nach, welcher in der LIPID-Studie allerdings nicht ganz das statistische Signifikanzniveau erreichte und in der CARE-Studie nur durch Ausweitung der Endpunkte signifikant wurde.

Für die Fibrate gibt es mit der Helsinki Heart Study eine Primärpräventions-Studie (Koskinen 1992). Die Untergruppe der mit Gemfibrozil behandelten Diabetiker zeigte einen Trend zu verringerten kardiovaskulären Ereignissen, der jedoch keine statistische Signifikanz erreichte. Eine Borderline-Signifikanz ergab sich für die kardiovaskuläre Risikoreduktion in der diabetischen Subgruppe der VA-HIT-Studie (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial; Rubins 1999, Rubins 2001). Hier wurden auch Patienten mit normaler LDL-Cholesterin-Konzentration, aber erniedrigtem HDL-Cholesterin, einer typischen Konstellation bei Typ-2-Diabetes, mit Gemfibrozil behandelt.

Es stellt sich nun die Frage, ob ein Statin oder ein Fibrat das Medikament der 1. Wahl bei einer Dyslipoproteinämie bei Typ-2-Diabetikern sein sollte. Interpretiert man die heutige Datenlage, könnte man folgern, dass ein Diabetiker mit erhöhtem LDL-Cholesterin von der Therapie mit einem Statin (4S) und ein Diabetiker mit erniedrigtem HDL und erhöhten Triglyzeriden von einem Fibrat (VA-HIT) am meisten profitieren könnte. Wie aber soll die große Gruppe der Diabetiker mit gemischter Hyperlipoproteinämie, d.h. (leicht) erhöhtem LDL-Cholesterin und erhöhten Triglyzeriden, behandelt werden? Die Therapie mit einem Statin würde zweifelsohne das LDL-Cholesterin reduzieren, aber nur wenig die Triglyzeride senken oder das HDL-Cholesterin erhöhen. Die Behandlung mit einem Fibrat würde andererseits die HDL-/Triglyzerid-Veränderung korrigieren, wäre aber nicht wirksam genug, das LDL-Cholesterin auf den für Diabetiker empfohlenen Zielwert zu senken. Patienten mit

einem besonders hohen kardiovaskulären Risiko könnte man in so einem Fall mit einer Kombinationstherapie aus Statin und Fibrat behandeln. Solange es aber keinen Nachweis für die Sicherheit und Effektivität dieser Therapie aus Endpunktstudien gibt, sollte diese nur mit äußerster Vorsicht und Zurückhaltung gegeben werden, vor allem vor dem Hintergrund des vor kurzem wegen fataler Rhabdomyolysen insbesondere in der Kombinationstherapie mit Gemfibrozil vom Markt genommenen Cerivastatins.

Insgesamt fehlen also noch aussagekräftige, prospektive klinische Endpunktstudien, die die Effektivität einer medikamentösen Lipid-senkenden Therapie sowohl zur Primärprävention als auch zur Sekundärprävention einer KHK bei Patienten mit Diabetes mellitus belegen.

Für 2005 werden die Ergebnisse aus der sog. Collaborative AtoRvastatin Diabetes Studie (CARDS) erwartet, einer Endpunktstudie, bei der 2838 Typ-2-Diabetiker mit Atorvastatin behandelt werden (Colhoun 2002). Ähnlich strukturiert ist die ASPEN-Studie, deren Ergebnisse 2003 erwartet werden.

Mit der Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD)-Studie gibt es auch für Fenofibrat eine klinische Endpunktstudie. Erste Ergebnisse der Studie, bei der 9795 Diabetiker eingeschlossen wurden, werden für 2005 erwartet.

Diese Placebo-kontrollierten Studien werden zeigen, ob durch Fibrat- bzw. Statin-Therapie das Mortalitätsrisiko von Typ-2-Diabetikern gesenkt werden kann. Ist das -wie heute angenommen- mit beiden Medikamentengruppen möglich, wird es möglicherweise nach wie vor nicht klar sein, von welcher Form der Lipid-senkenden Therapie Patienten mit diabetischer Dyslipoproteinämie am meisten profitieren.

In der vorliegenden Studie wurde deshalb in einem Cross-over Design der Einfluss eines HMG-CoA-Reduktase Hemmers (Atorvastatin) und eines Fibrates (Fenofibrat) auf sog. Surrogatparameter bei Typ-2-Diabetikern mit gemischter Hyperlipoproteinämie untersucht. Surrogatparameter sind Parameter, die mit der Entstehung einer Atherosklerose bzw. erhöhtem Mortalitätsrisiko assoziiert sind. Die Hoffnung ist, durch positive Beeinflussung dieser Parameter das Morbiditäts- bzw. Mortalitätsrisiko der Patienten mit Typ-2-Diabetes senken zu können. Durch das Cross-over Design ist der direkte Vergleich der beiden Medikamente möglich. Ein Schwerpunkt der Arbeit lag neben den Veränderungen im Lipoproteinprofil auf dem bisher wenig untersuchten Einfluss der beiden Medikamente auf die LDL-Subtypenverteilung, Entzündungsmarker und hämorrheologische Parameter. Atorvastatin, als am stärksten Cholesterin-senkendes Statin, wurde 1997 in Deutschland unter

dem Handelsnamen Sortis[®] zugelassen. Fenofibrat kam bereits 1978 unter dem Handelsnamen Lipanthyl[®] (jetzt auch Lipidil[®], Normalip pro[®], u.a.) auf den Markt.

B. Methoden

1. Patienten

Patienten aus der Stoffwechselambulanz der Medizinischen Klinik 2 des Klinikums Großhadern und der diabetologischen Fachpraxis Dr. Schuler in München mit Typ-2-Diabetes mellitus und gemischter Hyperlipoproteinämie (LDL-Cholesterin > 135 mg/dl; Triglyzeride > 200 mg/dl) wurden, nachdem sie ihr schriftliches Einverständnis gegeben hatten, in die Studie eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit anderen Formen sekundärer Hyperlipoproteinämien, chronischen Entzündungen, malignen Tumorerkrankungen, nachgewiesener koronarer Herzerkrankung oder unter Therapie mit Cumarinderivaten sowie Raucher. Die Eignung zur Studienteilnahme wurde zusätzlich in einem Patientenbefragungsbogen evaluiert (siehe Anhang). Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians Universität in München gebilligt.

2. Studiendesign

Die Studie wurde in einem prospektiven, randomisierten, cross-over Design durchgeführt. Nach einer sechswöchigen Auswaschphase wurden die Patienten randomisiert, um entweder täglich 10mg Atorvastatin (Sortis[®]) oder 200mg micronisiertes Fenofibrat (Normalip[®]) für die folgenden sechs Wochen zu erhalten. Nach einer weiteren Auswaschphase von sechs Wochen wurden die Patienten dann dem anderen Arm zugeführt, um Fenofibrat bzw. Atorvastatin zu erhalten. Vor und nach jeder Therapiephase wurden Lipoproteinprofil einschließlich der LDL-Subtypenverteilung, hämorrheologische Parameter und Entzündungsmarker bestimmt.

3. Analytische Methoden

3.1. Blutentnahme und Probenaufbereitung

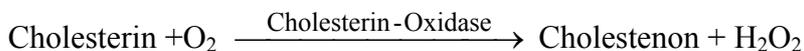
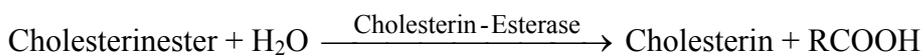
Venöses Blut wurde morgens im Nüchternzustand entnommen. Das Plasma für die rheologischen Untersuchungen wurde durch 10-minütiges Zentrifugieren bei 2000 U/min aus EDTA-Vollblut von den korpuskulären Blutbestandteilen getrennt und anschließend abpipettiert. Zur weiteren Aufreinigung der Erythrozyten wurde der sie bedeckende weiße Leukozytensaum isoliert und bei -80°C für eventuelle genetische Untersuchungen tiefgefroren.

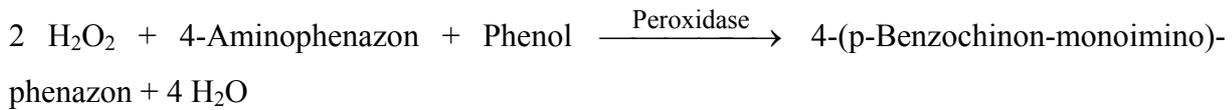
3.2. Lipoproteine

3.2.1. Gesamtcholesterin

Die Bestimmung der Gesamtcholesterinkonzentration erfolgte enzymatisch durch einen Autoanalyser (EPOS, Eppendorf, Hamburg, Deutschland) (Kattermann 1984, Siedel 1983). Dazu wurden $20\mu\text{l}$ EDTA-Plasma zu 2ml Cholesterin-Reagenzlösung (Roche Diagnostics, Mannheim) in eine Küvette pipettiert, durch Auf- und Abpipettieren gemischt, bei Zimmertemperatur für 10 Minuten inkubiert und anschließend im Autoanalyser photometrisch gegen den Reagenzienleerwert die Cholesterin-Konzentration bestimmt. Jeder Wert wurde zweimal gemessen und daraus der Mittelwert gebildet.

Die Cholesterin-Reagenzlösung enthielt als Enzyme eine Cholesterin-Esterase, eine Cholesterin-Oxidase und eine Peroxidase sowie 3,4-Dichlorphenol und 4-Aminophenazon für die Farbreaktion und die für die Bestimmung notwendigen Puffer. Die Reaktionen lassen sich wie folgt darstellen:

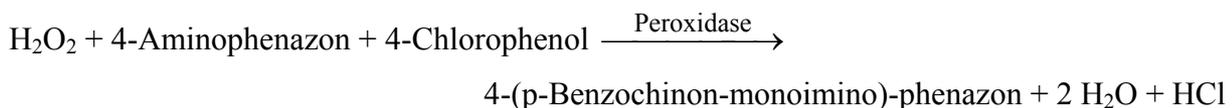
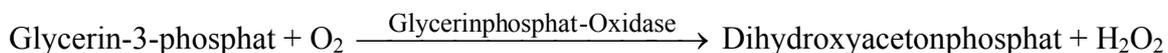
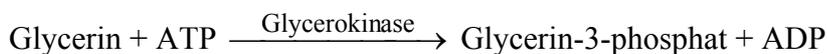
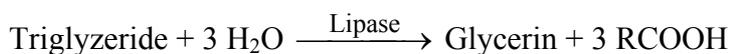




3.2.2. Triglyzeride

Die Bestimmung der Triglyzerid-Konzentration erfolgte enzymatisch durch einen Autoanalyser (EPOS, Eppendorf, Hamburg, Deutschland) analog der Messung des Cholesterins.

Die Triglyzerid-Reagenzlösung enthielt als Enzyme eine Lipase, eine Glycerokinase, eine Glycerinphosphat-Oxidase und eine Peroxidase, 4-Chlorphenol und 4-Aminophenazon für die Farbreaktion und die für den Reaktionsablauf notwendigen Puffer. Die Reaktionen lassen sich wie folgt darstellen:



3.2.3. HDL-/HDL₂-/HDL₃-Cholesterin

Die Bestimmung der Konzentration des High-Density-Lipoprotein-Cholesterins erfolgte durch Fällung und anschließende Messung im Autoanalyser analog der Cholesterinbestimmung.

Es wurden zwei Fällungsreagenzien (Quantolip HDL (HDL₂/HDL₃) Cholesterin Fällungsreagenz, Immuno AG, Heidelberg) unterschiedlicher Polyäthylenglykol-Konzentration in 0,1 mol Phosphatpuffer verwendet. Reagenz A präzipitierte die LDL und VLDL, Reagenz B zusätzlich noch die HDL₂-Subfraktion. Nach Fällung mit Reagenz A blieb dementsprechend die HDL-Fraktion, nach Fällung mit Reagenz B das HDL₃ im Überstand.

Aus der Differenz zwischen HDL-Cholesterin und HDL₃-Cholesterin konnte das HDL₂ berechnet werden.

Zur Durchführung wurden 100µl EDTA-Plasma mit je 200µl der entsprechenden Fällungsreagenz vermischt, 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und anschließend 15 Minuten bei 3000g zentrifugiert. Im Überstand erfolgte dann nach oben erwähnter Methode die Cholesterinbestimmung. Zur Überprüfung von Präzision und Richtigkeit erfolgte jeweils auch eine Messung mit dem Kontrollserum Immunolip (Immuno AG, Heidelberg).

3.2.4. LDL-Cholesterin

Da die Berechnung der LDL-Cholesterin-Konzentration über die Friedewald-Formel bei hohen Triglyzeridkonzentrationen nicht möglich ist, wurde die LDL-Cholesterin-Konzentration über Ultrazentrifugation bestimmt.

Dazu wurden 3ml EDTA-Plasma mit 3ml NaCl-Lösung von 1,006 g/ml Dichte gemischt, in Zentrifugationsröhrchen pipettiert und nach Verschweißen der Röhrchen 20 Stunden bei 4°C mit 45000 U/min ultrazentrifugiert (Beckman Rotor Ti 50, Beckman, München). Der Überstand (ca. 2ml), in dem die VLDL und Chylomikronen flotierten, konnte dann durch das Schneiden der Zentrifugenröhrchen mit einer speziellen Vorrichtung abgetrennt werden. Im Unterstand wurde anschließend wie beschrieben das Cholesterin bestimmt. Durch Subtraktion des vorher im Plasma bestimmten HDL-Cholesterins ließ sich nun das LDL-Cholesterin berechnen:

$$\text{LDL-Cholesterin} = \text{Cholesterin}_{\text{Unterstand}} - \text{HDL-Cholesterin}_{\text{Plasma}}$$

3.2.5. VLDL-Cholesterin/ VLDL-Triglyzeride

Das VLDL-Cholesterin und die VLDL-Triglyzeride wurden aus dem Überstand nach Ultrazentrifugation analog oben beschriebener Cholesterin/Triglyzerid-Bestimmungen gemessen.

3.2.6. Apolipoprotein B, Apolipoprotein A-1 und Lipoprotein (a)

Die Bestimmung von ApoB-, ApoA-1- und Lp(a)- Konzentrationen erfolgte nephelometrisch unter Verwendung von Reagenzien von Behring (Marburg, Deutschland). Um Assaydrifts zu vermeiden, erfolgte die Messung in einem Ansatz am Ende der Studie aus tiefgefrorenen Plasmaproben.

Hierzu wurde das Nephelometer (Behringwerke, Marburg, Deutschland) mit einer Probenkassette bestückt, die je 200µl EDTA-Plasma der zu bestimmenden Proben sowie 5ml Antiserum mit spezifischen Antikörpern gegen humanes Apolipoprotein bzw. Lipoprotein (a) und die benötigte Puffer- (N Reaktionspuffer) und Verdünnungslösung (N Diluens) enthielt. Im Nephelometer wurden den jeweiligen Plasmaproben dann automatisch die notwendigen Mengen an Antiserum, Puffer- und Verdünnungslösung zugesetzt. In Abhängigkeit von der Konzentration der Apolipoproteine streuen die gebildeten immunchemischen Komplexe einfallendes Licht. Gemessen wurde vollautomatisch gegen einen Standard (N Apolipoprotein-Standard-Serum, Behring) bekannter Konzentration.

3.2.7. LDL-Subtypen

Zur Bestimmung der LDL-Subtypen-Verteilung wurden die einzelnen LDL-Subfraktionen durch isopyknische Dichtegradienten-Ultrazentrifugation aufgetrennt (Chapman 1981, Schamberger 2000).

Das Prinzip der Dichtegradienten-Ultrazentrifugation beruht darauf, dass die Wanderung von Teilchen im Zentrifugalfeld sowohl von den Eigenschaften der aufzutrennenden Partikel als auch von den Eigenschaften der verwendeten Zentrifugationslösung abhängt. Für die Sedimentationsgeschwindigkeit v gilt hierbei folgende Gleichung (Strickland 1982):

$$v = \frac{d^2 \cdot (p_p - p_l) \cdot g'}{18\mu}$$

d = Teilchendurchmesser, p_p = Dichte des Teilchens, p_l = Dichte der Zentrifugationslösung,
 μ = Viskosität der Lösung, g' = Gravitationsfeld

Demnach sinkt ein Teilchen, dessen Dichte höher als die Dichte der Zentrifugationslösung ist ($\rho_p > \rho_l$) mit einer bestimmten Geschwindigkeit ($v > 0$), während es im umgekehrten Fall ($\rho_p < \rho_l$) schwimmt.

In der vorliegenden Studie wurde ein fünfschichtiger Dichtegradient als Zentrifugationslösung verwendet, der sich aus fünf Salzlösungen unterschiedlicher Dichte zusammensetzte (Abbildung 1).

d = 1,006 g/ml	}	3 ml	NaCl
d = 1,019 g/ml	}	2,5 ml	NaCl + KBr
d = 1,063 g/ml	}	2 ml	NaCl + KBr
d = 1,21 g/ml	}	3 ml	Plasma / Standard + KBr
d = 1,26 g/ml	}	2 ml	NaCl + KBr

Abbildung 1: Aufbau des Dichtegradienten

Der diskontinuierliche Dichtegradient wurde dabei über eine Schlauchpumpe (Fa. Ismatec) mit 2ml NaCl/KBr-Lösung ($d=1,26$ g/ml), 3ml Plasma ($d=1,21$ g/ml), 2ml NaCl/KBr-Lösung ($d=1,063$ g/ml), weiteren 2,5ml einer NaCl/KBr-Lösung ($d=1,019$ g/ml) und 2ml einer NaCl-Stammlösung ($d=1,006$ g/ml) in mit Polyvinylalkohol beschichteten Zentrifugenröhrchen aufgebaut.

Die Dichte des Plasmas wurde zuvor durch Zugabe von 0,996g KBr auf 1,21 g/ml angehoben. Die Stammlösung mit der Dichte 1,006 g/ml wurde durch Zugabe von 8,38 g/l NaCl zu Aqua bidest gewonnen. Zusätzlich wurde NaN_3 (0.1%) und EDTA (0.04%) zur Verhinderung von Bakterienwachstum zugemischt. Die Lösung mit der Dichte 1,019 g/ml wurde durch Zugabe von 1,824g KBr, die Lösung mit der Dichte 1,063 g/ml durch Zugabe von 8,222g KBr und die Lösung mit der Dichte 1,24 g/ml durch Zugabe von 37,56g KBr zu je 100ml NaCl-

Stammlösung gewonnen. Die Mischungsverhältnisse wurden dabei über die Radding-Steinberg-Formel ausgerechnet:

$$[\text{g/ml}] = \frac{d_2 - d_1}{1 - (v \cdot d_2)}$$

d_1 = vorhandene Dichte, d_2 = gewünschte Dichte, v = Konstante

Die Dichten wurden mittels eines Präzisionsdensitometers (Anton Paar DMA 38, Graz, Österreich) überprüft.

Zur Aufrechterhaltung des Dichtegradienten war eine Beschichtung der Zentrifugenröhrchen mit Polyvinylalkohol nötig. Dazu wurden 6g Polyvinylalkohol (Merck) in 150ml bidestilliertem H₂O unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurden über einen Tropftrichter 150ml Isopropanol (Merck) zugegeben und unter Rühren bis zur vollständigen Reaktion der Alkohole (Aufklaren der Lösung) erhitzt. Zur Beschichtung wurden die Zentrifugationsröhrchen (Ultra-Clear, 14 x 95mm) 15min mit dem auf Raumtemperatur abgekühlten Alkoholgemisch inkubiert, dann getrocknet und schließlich über Nacht mit H₂O bidest gefüllt und wiederum getrocknet.

Die Ultrazentrifugation wurde bei 15°C und 40000 Umdrehungen/min über 48h in einem Beckmann SW 40 Ti-Rotor durchgeführt. Wichtig war hierbei, die Röhrchen vorsichtig in den Rotor einzuhängen und aus ihm herauszunehmen, damit es nicht zu einer Durchmischung des Dichtegradienten kam. Aus diesem Grund erfolgte die Deceleration des Rotors ohne Bremse. Da der Rotor Platz für sechs Zentrifugenröhrchen bot, konnten pro Lauf sämtliche Plasmaproben (Lagerung bei -80°C) eines Patienten (vor/nach Fenofibrat und vor/nach Atorvastatin) gleichzeitig verarbeitet werden und damit inter-assay-Schwankungen verhindert werden. Die zwei verbleibenden Rotorplätze wurden mit Standardlösungen aufgefüllt, die statt der 3ml Plasma 3ml durch 0,966 KBr auf eine Dichte von 1,21 g/ml angehobene NaCl-Stammlösung enthielten und damit eine Vergleichsmöglichkeit zwischen den einzelnen Ultrazentrifugenläufen boten.

Nach Zentrifugation wurden aus den Plasmalösungen -beginnend an der Oberfläche jedes Gradienten- durch fortlaufende Aspiration mit einer Eppendorf-Pipette 15 Fraktionen von je 0,5ml isoliert. Die Fraktionen 5-11 (als LDL-1 bis LDL-7 bezeichnet) enthielten die LDL-Subfraktionen und beziehen sich auf die folgenden Dichtebereiche:

LDL-Subfraktion	Dichtebereich [g/ml]	LDL-Subgruppe
LDL-1	1,020-1,024	große, leichte LDL
LDL-2	1,025-1,029	
LDL-3	1,030-1,034	intermediäre LDL
LDL-4	1,035-1,040	
LDL-5	1,041-1,047	kleine, dichte LDL
LDL-6	1,048-1,057	
LDL-7	1,058-1,066	

In jeder dieser Fraktionen wurde der Cholesteringehalt (wie oben beschrieben) mit dem Autoanalyser gemessen.

Von den Standardlösungen wurden nach Zentrifugation je sieben Mal der jeweils oberste Milliliter in ein Eppendorfgefäß abpipettiert. Anschließend wurde mit dem Präzisionsdensitometer in jeder Fraktion die Dichte bei 15°C bestimmt und daraus die Standardkurve errechnet.

3.3. Entzündungsparameter

3.3.1. Hoch-sensitives C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein wurde in einem Mikropartikel-basiertem Assay unter Benutzung zweier unterschiedlich großer Mikropartikel, die kovalent an zwei monoklonale Antikörper unterschiedlicher Reaktivität gebunden sind (Cobas Integra 700, Roche Diagnostics, Basel, Schweiz), präzipitiert und anschließend turbometrisch bei einer Wellenlänge von 552 nm bestimmt (Eda 1998). Diese Untersuchungen wurden freundlicherweise von Dr. C. Engelschalk (Institut für Klinische Chemie am Klinikum Großhadern der Universität München) durchgeführt.

3.3.2. Fibrinogen

Die Fibrinogenkonzentration wurde durch Nephelometrie (Behringwerke, Marburg, Deutschland) unter Benutzung spezifischer Antikörper gegen humanes Fibrinogen (Behring, Marburg, Deutschland) bestimmt. Um Assaydrifts zu vermeiden, wurden die Plasmaproben bei -80°C tiefgefroren und am Ende der Studie in einem Ansatz gemessen.

Die Messung erfolgte dabei analog der Bestimmung der Apolipoproteine unter Verwendung von 2ml Antiserum von Kaninchen gegen humanes Fibrinogen.

3.4. Hämorheologie

Sämtliche rheologischen Messungen wurden innerhalb der ersten drei Stunden nach Blutentnahme durchgeführt, um einer Verfestigung der Plasmaprotein-Erythrozyten-Verbindungen unter EDTA-Antikoagulation vorzubeugen.

3.4.1. Hämatokrit

Der Hämatokrit (HK) wurde mit einer Kapillarhämatokritzentrifuge (Hettich, Tuttlingen, Deutschland) bestimmt. Um Fehler zu vermeiden, erfolgten jeweils Doppelbestimmungen. Auf einen Hämatokrit von 45% standardisiertes Vollblut wurde durch Vermischung von 1ml Plasma mit 0,895ml Erythrozytenkonzentrat gewonnen. Anschließend wurde in der Kapillarhämatokritzentrifuge überprüft, ob der HK tatsächlich 45% betrug. Abweichungen wurden dabei dahingehend korrigiert, dass eine Erhöhung bzw. Erniedrigung des HKs um einen 1% Punkt durch Zugabe von $19\mu\text{l}$ Erythrozytenkonzentrat bzw. Plasma erreicht werden kann.

4.4.2. Erythrozytenaggregation

Die Erythrozytenaggregation wurde photometrisch im Infrarotbereich bei nativem und standardisiertem Hämatokrit durch ein Erythrozytenaggregometer Typ MA1 (Myrenne GmbH, Roetgen, Deutschland) gemessen (Schmid-Schönbein 1981). Die Messungen wurden in Stase M und bei niedriger Scherrate M1 (3 s^{-1}) durchgeführt.

Bei Messung in Mode M, das heißt in Stase, wird die Probe für 10 Sekunden einem Schergrad von $600/\text{s}$ ausgesetzt, um die Erythrozyten völlig zu trennen. Nach dem anschließenden abrupten Stopp relaxieren die Erythrozyten von der ellipsoiden Form wieder in die bikonkave Scheibenform, was die Erythrozyten zur Aggregation anregt. Der Erythrozytenaggregationsprozess erfolgt nach dem Stopp in mindestens drei Schritten: Erstens eine Desorientierung der durch die Scherkräfte tropfenförmig deformierten Erythrozyten. Zweitens eine Kollision der Erythrozyten, zuerst vermutlich durch zufällige Bewegungen, dann durch die Sedimentation unter der Schwerkraft. Drittens starke Annäherung der Membranen benachbarter Erythrozyten, wodurch die klassische „Rouleaux“, die Basiseinheit aller Arten der Erythrozytenaggregation, gebildet wird. Durch diese sehr regelmäßige parallele Ausrichtung der Membranen entstehen vergleichsweise große Adhäsionsflächen zwischen zwei benachbarten Erythrozyten.

Zur Messdurchführung musste zuerst ein Abgleich des Photometers erfolgen, d.h. die Grundtransmission der Messkammer, bestehend aus einer Platte aus einem Kunststoffobjektträger (oben) und einem Kegel (unten), wurde erfasst und gespeichert. Dann wurden je $20\mu\text{l}$ Vollblut aus EDTA beschichteten Röhrchen in die Messkammer pipettiert und drei Messungen durchgeführt. Danach wurde die Messkammer mit Zellstoff und Aqua bidest gereinigt. Dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt und anschließend der Mittelwert aus diesen 9 Messungen errechnet. Analog wurden die Messungen bei standardisiertem HK je in Stase M und niedriger Scherrate M1 durchgeführt.

3.4.3. Erythrozytenflexibilität

Die Erythrozytenflexibilität bzw. das Strömungsverhalten der Erythrozyten wurde photometrisch mit einem Rheodyn SSD-Laser Shear Stress Diffractometer (Myrenne GmbH,

Roetgen, Deutschland) bestimmt. Dazu wurden 30µl EDTA-Blut in 2ml hochvisköser Dextranlösung (Viskosität 24 mPas bei 23°C, Osmolarität 300 mosmol/ml, pH-Wert 7,4) suspendiert und über eine Einfüllspritze in die Messkammer des Gerätes blasenfrei injiziert. Anschließend wurde die Suspension durch Rotation einer kontinuierlich von 0,3 bis 60 Pa ansteigenden Scherbeanspruchung ausgesetzt und dabei in festgesetzten Intervallen die Erythrozyten-Elongation gemessen. Vor Durchführung der anschließenden zwei Kontrollmessungen wurde die Suspension durch Zurückziehen über die Einfüllspritze neu durchmischt, um einer Veränderung der Messergebnisse aufgrund von Entmischungsvorgängen vorzubeugen. Abschließend wurden Einfüllvorrichtung und Messkammer mit H₂O bidest gereinigt.

Die Messung der durch Scherung induzierten Elongation der Erythrozyten beruht auf der Tatsache, dass die in der sog. „viskometrischen Strömung“ generierten Kräfte auf die mitschwimmenden Erythrozyten übertragen werden und sich diese dadurch in Abhängigkeit von der Scherkraft stromlinienförmig von der bikonkaven Scheibe in ein Ellipsoid verformen. Die Elongation E lässt sich dabei nach folgender Formel berechnen:

$$E = \frac{L - B}{L + B}$$

L = Länge der Erythrozyten, B = Breite der Erythrozyten

In Ruhe ist E = 0, da die Erythrozyten durch den Laser dann als runde (L = B) Streukeulen projiziert werden.

Eine Voraussetzung für die hohe Flexibilität der Erythrozyten ist ihr sog. Oberflächen-Exzess, d.h. in der diskoiden Form steht mehr Membranfläche zur Verfügung als für das eingeschlossene Zellvolumen nötig wäre.

3.4.4. Vollblutviskosität

Die Vollblutviskosität wurde mit einem Contraves 30 low shear Rotationsviskosimeter (Contraves AG, Zürich, Schweiz) unter von 1 s⁻¹ bis 115 s⁻¹ kontinuierlich ansteigenden

Scherraten gemessen. Dazu wurde ein Milliliter Vollblut in den Messbecher pipettiert und eventuelle Luftblasen entfernt. Die Temperatur der Messsubstanz wurde mit einer automatischen Heizeinheit auf 37°C erwärmt und dann konstant gehalten.

Das Prinzip der Messung beruht darauf, dass durch Rotation des Messbechers auch die in ihn gefüllte Messsubstanz in Rotation gesetzt wird. In Abhängigkeit von der Viskosität der Messsubstanz wird ein Drehmoment auf einen, an einem frei drehbaren Schwenksystem befestigten, Messkörper ausgeübt. Die dadurch erzeugte Auslenkung des Messkörpers wird durch eine photoelektrische Anordnung registriert.

Die Ergebnisse wurden jeweils durch Doppelbestimmungen bestätigt. Bei Differenzen zwischen den Messergebnissen von mehr als 0,05 mPas wurde die Probe verworfen und die Messung wiederholt. Zur Bestimmung der Vollblutviskosität war ein schnelles Arbeiten nötig, um ein falsch hohes Ergebnis durch eine beginnende Gerinnung zu vermeiden. Die Vollblutviskosität wurde sowohl bei nativem Hämatokrit (native BV) als auch nach Standardisierung mit autologem Plasma / Erythrozyten auf einen Hämatokrit von 0,45 (standardisierte BV) bestimmt. Die Standardisierung erfolgte, um den Einfluss des Hämatokrits auf die Vollblutviskosität zu vereinheitlichen und damit eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu ermöglichen.

3.4.5. Plasmaviskosität

Mit der Plasmaviskositätsmessung werden -wie bei der Blutsenkungsgeschwindigkeit-Veränderungen in der Plasmaeiweißzusammensetzung (insb. der sog. „Akut-Phase-Proteine“) erfasst.

Die Plasmaviskosität wurde analog der Vollblutviskosität mit dem Rotationsviskosimeter gemessen. Es erfolgten ebenfalls Doppelbestimmungen, wobei nur Messdifferenzen bis 0,02 mPas toleriert wurden.

Zusätzlich wurde die Plasmaviskosität mit einem Kapillarviskosimeter (Cavis, Raczek Analysetechnik, Wedemark, Deutschland) gemessen. Die Viskosität ist dabei proportional zu der Zeit, die das Plasma zur Passage einer definierten Kapillare braucht.

Zur Messung wurde das Gerät auf einen Druck von $0,695 \pm 0,005$ mPas für destilliertes Wasser bei einer Temperatur von 37°C geeicht. Es erfolgten Doppelbestimmungen mit je $800\mu\text{l}$ Plasma – unterbrochen durch eine Spülung mit Aqua bidest und dabei weiterer Überprüfung der Eichung. Die Endreinigung des Gerätes erfolgte durch dreimaliges Spülen mit 5ml Deconex Reinigungskonzentrat (Novoglas Labortechnik, Bern) und anschließend dreimalig Aqua bidest.

4. Statistik

Die Ergebnisse sind als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Nicht-normalverteilte Parameter werden als Median mit Maximum und Minimum angegeben. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte dabei mit dem Kolmogorov-Smirnov und dem Shapiro-Wilk-Test. Die statistischen Analysen wurden mit SPSS 10.0 (SPSS Software, München, Deutschland) unter Verwendung des Wilcoxon matched-pairs signed-rank test durchgeführt. Korrelationen wurden mit dem Spearman-Test berechnet. Prozentuale Veränderungen sind als Mittelwert der paarweisen prozentualen Veränderungen dargestellt.

C. Ergebnisse

1. Patienten

13 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und gemischter Hyperlipoproteinämie wurden in die Studie eingeschlossen. Ein Patient brach die Studie wegen milden Muskelschmerzen unter Fenofibrat-Therapie ohne Erhöhung der Kreatinkinase ab. Ein anderer Patient schied aus persönlichen Gründen aus der Studie aus. Die übrigen 11 Patienten beendeten die Studie und tolerierten beide Studienmedikationen problemlos. Die Patienten-Charakteristika sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1: Patienten-Charakteristika

männlich/weiblich	5/8
Alter	60 ± 6,8 Jahre
BMI	30,0 ± 3,0 kg/m ²
HbA _{1c}	7,3 ± 1,1%
Diabetes-Dauer	12 ± 7 Jahre

Tabelle 2 zeigt die Basiswerte der Parameter der Serumchemie. Bis auf die Glucose lagen sämtliche Parameter im Normbereich und zeigten keinen signifikanten Unterschied zum Zeitpunkt vor Therapie mit Atorvastatin im Vergleich zum Zeitpunkt vor Therapie mit Fenofibrat.

Tabelle 2: Serumanalyse vor Therapie

	Vor Atorvastatin	Vor Fenofibrat		Normwerte
Glucose [mg/dl]	194 ± 65	184 ± 55	n.s.	55 - 100
Na [mmol/l]	139 ± 2	139 ± 2	n.s.	135 - 150
K [mmol/l]	4,7 ± 0,5	4,4 ± 0,4	n.s.	3,5 - 5,0
Kreatinin [mg/dl]	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	n.s.	0,5 - 1,2
Harnstoff [mg/dl]	32 ± 9	31 ± 4	n.s.	9 - 50
Harnsäure [mg/dl]	5,6 [3,3 - 7,1]	5,3 [2,4- 6,3]	n.s.	3,5 - 7,0
AP [U/L]	113 ± 24	117 ± 23	n.s.	50 - 190
yGT [U/L]	20 [11 - 82]	20 [10 - 92]	n.s.	4 - 28
GOT [U/L]	10 [7 - 16]	11 [8 - 37]	n.s.	5 - 17
GPT [U/L]	15 [9 - 34]	16 [10 - 46]	n.s.	5 - 24
CK [U/L]	35 [15 - 116]	36 [13 - 147]	n.s.	<80

Tabelle 3 zeigt die Veränderungen der Parameter der Serumchemie unter Atorvastatin- versus Fenofibrat-Therapie. Verabreichung von Atorvastatin führte zu einer Senkung des Serumkalium-Spiegels. Fenofibrat bewirkte einen signifikanten Anstieg der Konzentration von Kreatinin und Harnstoff um 10% bzw. 15%, während Atorvastatin keinen Einfluss auf die Nierenfunktionsparameter hatte. Fenofibrat-Therapie führte des Weiteren zu einer Senkung des Harnsäurespiegels und der Konzentration der alkalischen Phosphatase. Der nicht signifikante Anstieg der CK beruht auf zwei Patienten, deren CK-Spiegel sich unter Fenofibrat zwar deutlich erhöhten, aufgrund niedriger Basiswerte jedoch im Normbereich blieben.

Tabelle 3: Veränderungen der Serumchemie unter Therapie

	Nach Atorvastatin		Nach Fenofibrat		AS vs. FF
Glucose	+6%	n.s.	+/-0%	n.s.	n.s.
HbA _{1c}	+2%	n.s.	+2%	n.s.	n.s.
Natrium	+/-0%	n.s.	+/-0%	n.s.	n.s.
Kalium	-8%	p<0,01	+1%	n.s.	n.s.
Kreatinin	-1%	n.s.	+10%	p<0,01	p<0,05
Harnstoff	+/-0%	n.s.	+15%	p<0,05	n.s.
Harnsäure	-1%	n.s.	-18%	p<0,05	n.s.
Alk. Phosphatase	+6%	n.s.	-23%	p<0,01	p<0,01
yGT	+12%	n.s.	-12%	n.s.	n.s.
GOT	-1%	n.s.	+4%	n.s.	n.s.
GPT	+5%	n.s.	+9%	n.s.	n.s.
CK	+/-0%	n.s.	+25%	n.s.	n.s.

2. Lipoproteine

Beide Medikamente reduzierten die Konzentration des Gesamtcholesterins signifikant (p<0,005) um 24% (Atorvastatin) bzw. 16% (Fenofibrat) (Tabelle 4). Atorvastatin bewirkte

darüberhinaus eine Senkung (-29%, $p < 0,01$) der LDL-Cholesterin-Konzentration in die Nähe des gewünschten Zielwertes von 100 mg/dl, wohingegen unter Fenofibrat-Therapie die LDL-Cholesterin-Konzentration mit 146 mg/dl (-11%, $p = 0,07$) um fast 50% über dem Zielwert lag. Bei der Triglyzerid-Konzentration dagegen wurde nur unter Therapie mit Fenofibrat eine Reduktion (AS: -4%, $p = 0,51$; FF -39%, $p < 0,005$) unter den Zielwert von 200 mg/dl erreicht. Ähnlich wurde die Konzentration von VLDL-Cholesterin und VLDL-Triglyzeriden nur durch Fenofibrat signifikant reduziert (-53%, $p < 0,005$ bzw. -51%, $p < 0,005$). Die HDL-Cholesterin-Konzentration nahm unter beiden Medikamenten zu (AS: +10%, $p < 0,05$; FF: +11%, $p = 0,06$). Zusätzlich bewirkten sowohl Atorvastatin (-28%) als auch Fenofibrat (-20%) eine signifikante Abnahme der Konzentration des Apolipoprotein B ($p < 0,01$). Der marginale Anstieg der Apolipoprotein A-1-Konzentration war nicht signifikant (AS: $p = 0,07$; FF: $p = 0,47$).

Tabelle 4: Lipoprotein-Konzentrationen unter Atorvastatin- bzw. Fenofibrat-Therapie

	Atorvastatin			Fenofibrat		
	vor (mg/dl)	unter (mg/dl)	Veränderung (%)	vor (mg/dl)	unter (mg/dl)	Veränderung (%)
Gesamtcholesterin	259±46	195±42	-24***	270±48	222±24	-16***
LDL-Cholesterin	158±34	111±35	-29**	170±42	146±22	-11
HDL-Cholesterin	46,8±9,4	51,1±10,4	+10*	50,6±12,6	55,1±11,6	+11
HDL ₂ -Cholesterin	12,9±5,5	13,5±4,3	+11	14,6±5,2	12,8±3,7	-5
HDL ₃ -Cholesterin	33,9±5,0	37,7±6,8	+12	36,0±8,5	42,3±8,1	+20**
Triglyzeride	233 (145-651)	210 (116-300)	-4	253 (137-358)	152 (72-247)	-39***
VLDL-Triglyzeride	236±152	186±68	-3	238±72	112±53	-53***
VLDL-Cholesterin	53,6±45,0	33,3±9,7	-10	50,5±28,0	22,0±8,8	-51***
Lipoprotein (a)	13,4±11,7	17,2±12,8	+29	14,0±14,3	14,0±13,7	+6
Apolipoprotein B	152±19,8	110±25,2	-28**	154±22,4	122±19,6	-20**
Apolipoprotein A1	144±20,7	148±21,9	+3	146±20,4	150±28,7	+2

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,005

Abbildung 2 und 3 zeigen die prozentualen Veränderungen der Lipidparameter im Vergleich zwischen Atorvastatin und Fenofibrat. Atorvastatin senkte neben dem LDL-Cholesterin auch das Gesamtcholesterin signifikant stärker, Fenofibrat dagegen war signifikant potenter in der Senkung der Triglyzeride, der VLDL-Triglyzeride und des VLDL-Cholesterins.

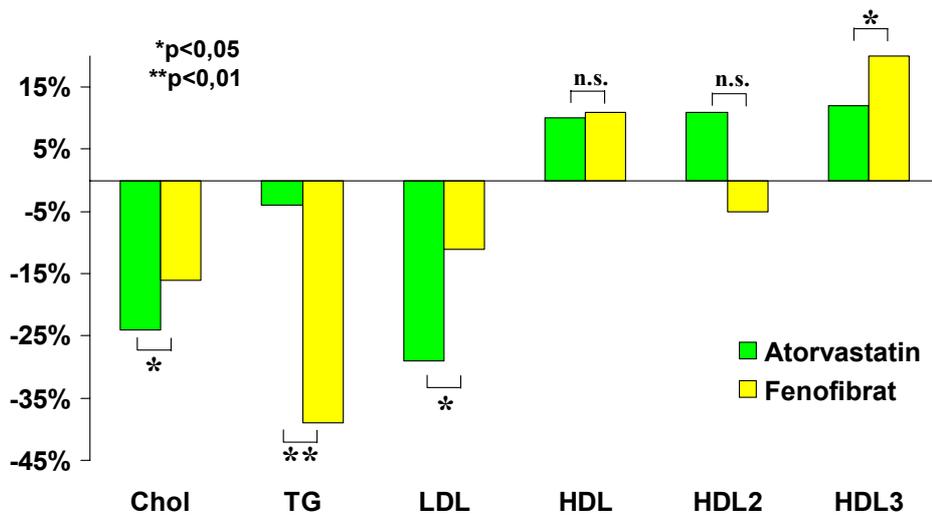


Abbildung 2: Prozentuale Veränderungen der Lipidparameter unter Atorvastatin versus Fenofibrat / 1

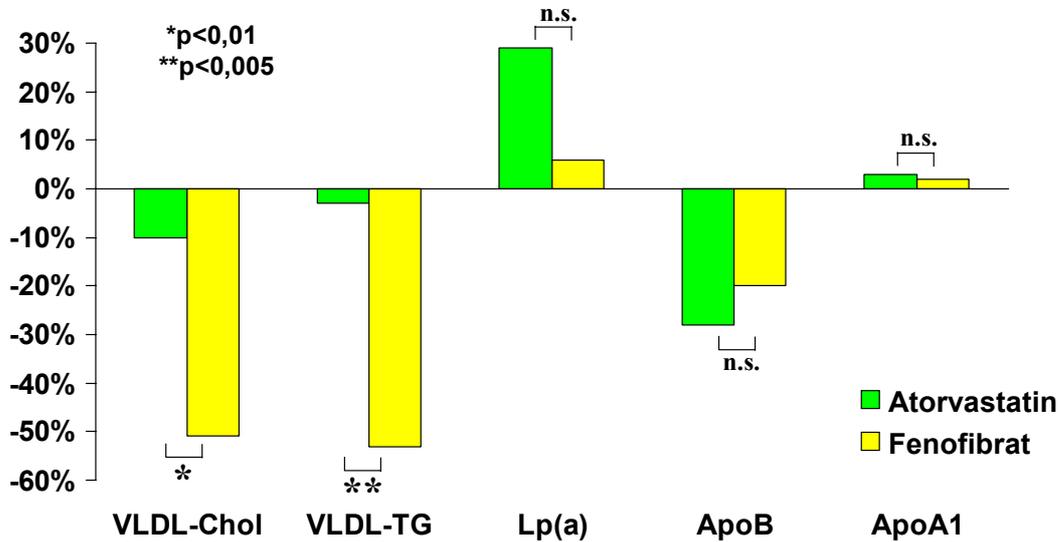


Abbildung 3: Prozentuale Veränderungen der Lipidparameter unter Atorvastatin versus Fenofibrat / 2

LDL-Subtypen

Die Atorvastatin-Therapie veränderte die LDL-Subtypen-Verteilung nicht, während Fenofibrat eine relative Reduktion kleiner, dichter LDL (Fraktionen 5, 6 und 7: -18%, -25%, -22%, alle $p < 0,05$) zu Gunsten mitteldichter LDL (Fraktionen 3 und 4: +45%, +54%, beide $p < 0,01$) bewirkte. Das LDL in Fraktion 2 (große, leichte LDL) blieb während der Fenofibrat-Therapie unverändert, wohingegen die Fraktion 1, welche die größten LDL-Partikel enthält, um 14% reduziert wurde (Abbildung 4).

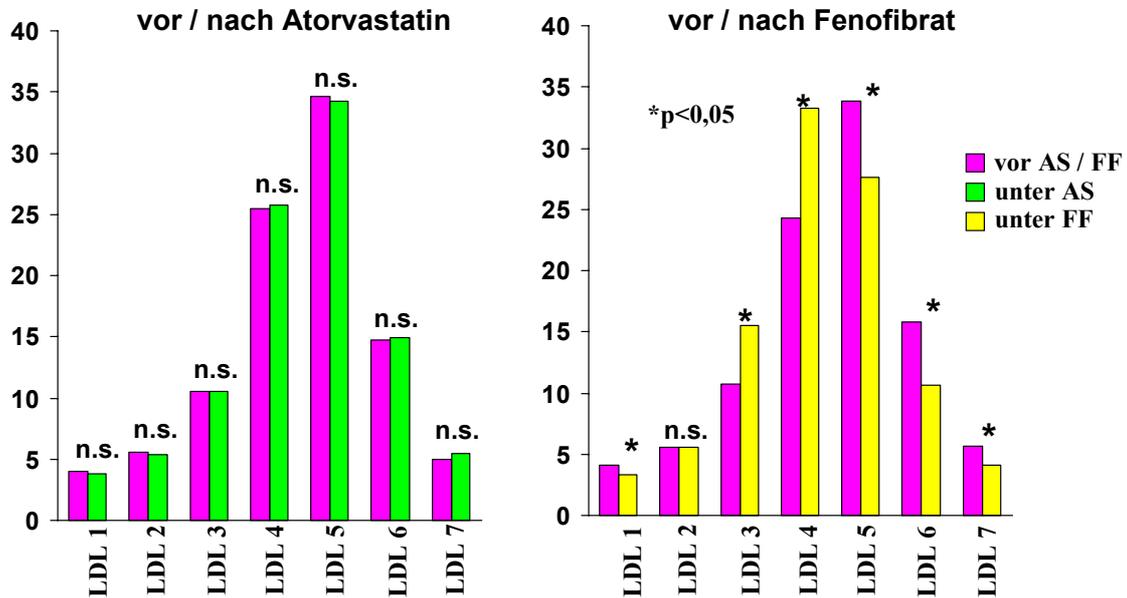


Abbildung 4: Prozentuale LDL-Subtypenverteilung vor / nach Atorvastatin bzw. Fenofibrat

In Abbildung 5 und 6 sind die prozentualen Veränderungen der absoluten LDL-Subtypen-Cholesterinkonzentrationen (in mg/dl) unter Atorvastatin bzw. Fenofibrat dargestellt. Die absoluten LDL-Subtypen-Cholesterinkonzentrationen wurden errechnet, indem der prozentuale Anteil der einzelnen LDL-Subklassen mit dem zuvor bestimmten Gesamt-LDL-Cholesterin-Gehalt des Plasmas multipliziert wurde. Während unter Atorvastatin-Therapie die Cholesterinkonzentration aller LDL-Subtypen reduziert wurde, nahm unter Fenofibrat-Therapie die Cholesterinkonzentration der kleinen, dichten LDL-Partikel ab, die der mitteldichten jedoch zu.

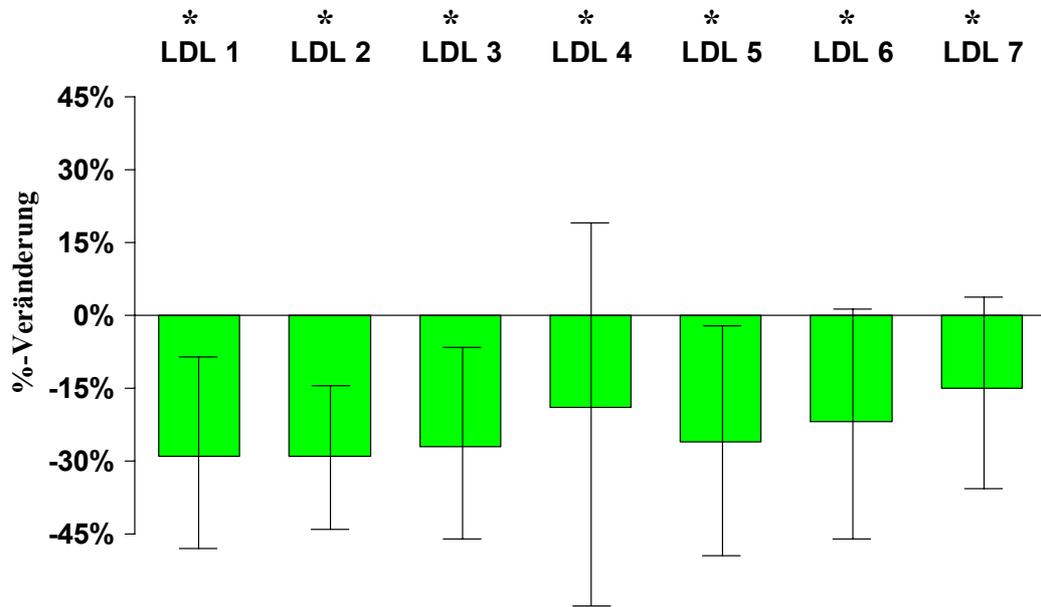


Abbildung 5: Prozentuale Veränderung der Cholesterinkonzentrationen in den einzelnen LDL-Subtypen unter Atorvastatin

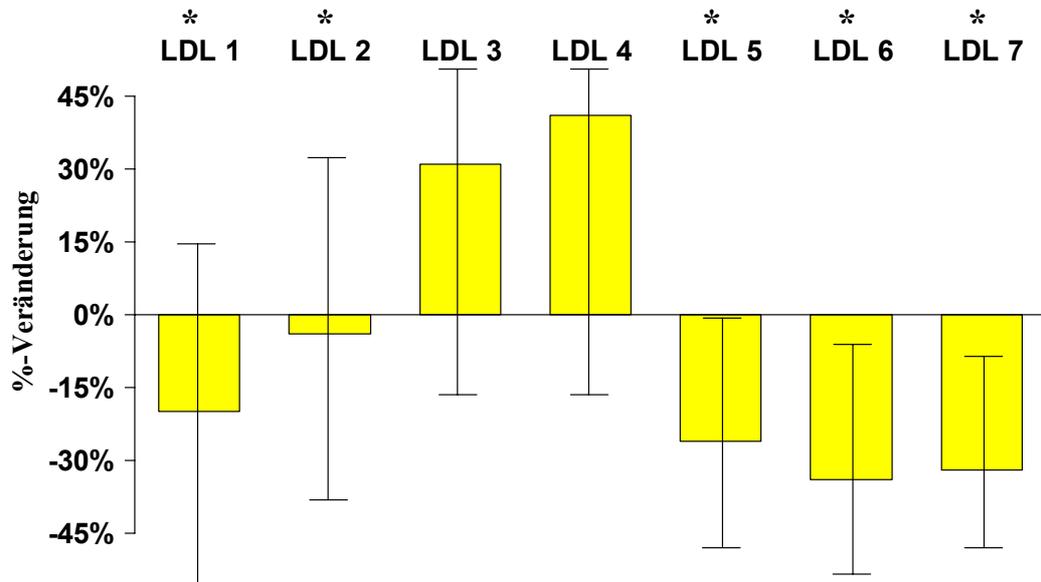


Abbildung 6: Prozentuale Veränderung der Cholesterinkonzentrationen in den einzelnen LDL-Subtypen unter Fenofibrat

Aus Gründen der leichteren Vergleichbarkeit mit anderen Daten in der Literatur erfolgte eine Zusammenfassung der Subtypen 1 und 2 zu den großen, leichten LDL-Partikeln, der Subtypen 3 und 4 zu den intermediären LDL-Partikeln und der Subtypen 5-7 zu den kleinen, dichten LDL-Partikeln. Abbildung 7 zeigt die absoluten Konzentrationen von großen, intermediären und kleinen, dichten LDL-Partikeln vor und nach Therapie mit Atorvastatin bzw. Fenofibrat. Bemerkenswert ist, dass die Konzentration kleiner, dichter LDL unter beiden Medikamenten sehr ähnlich ist (62,8 mg/dl gegenüber 63,0 mg/dl).

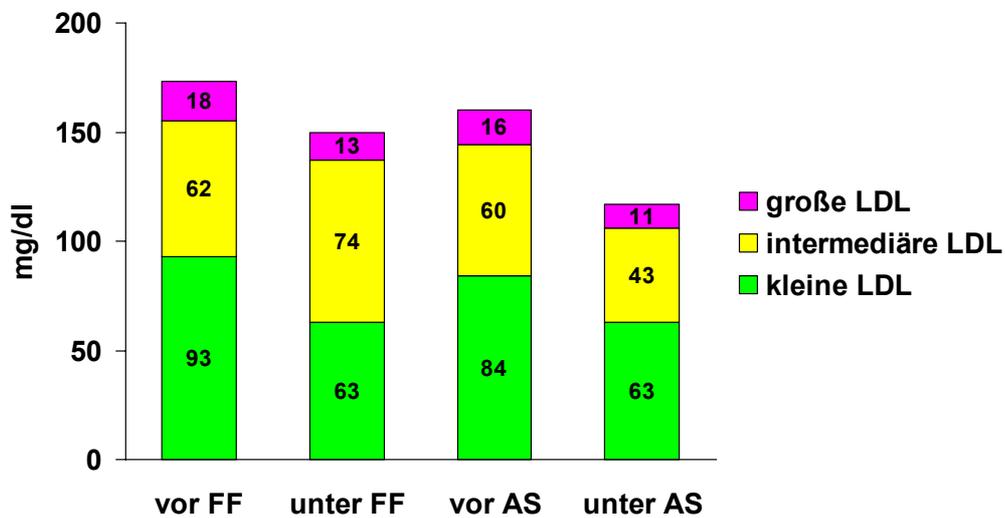


Abbildung 7: Cholesterinkonzentrationen der einzelnen LDL-Subtypen vor bzw. unter Therapie mit Fenofibrat bzw. Atorvastatin

Abbildung 8 zeigt die prozentuale Veränderung der Cholesterinkonzentrationen in den zusammengefassten drei LDL-Subtypen-Gruppen unter Atorvastatin- versus Fenofibrat-Therapie. Auch hier ist unter Atorvastatin die ähnliche prozentuale Verringerung der LDL-Partikel-Konzentrationen über alle Dichtebereiche erkennbar.

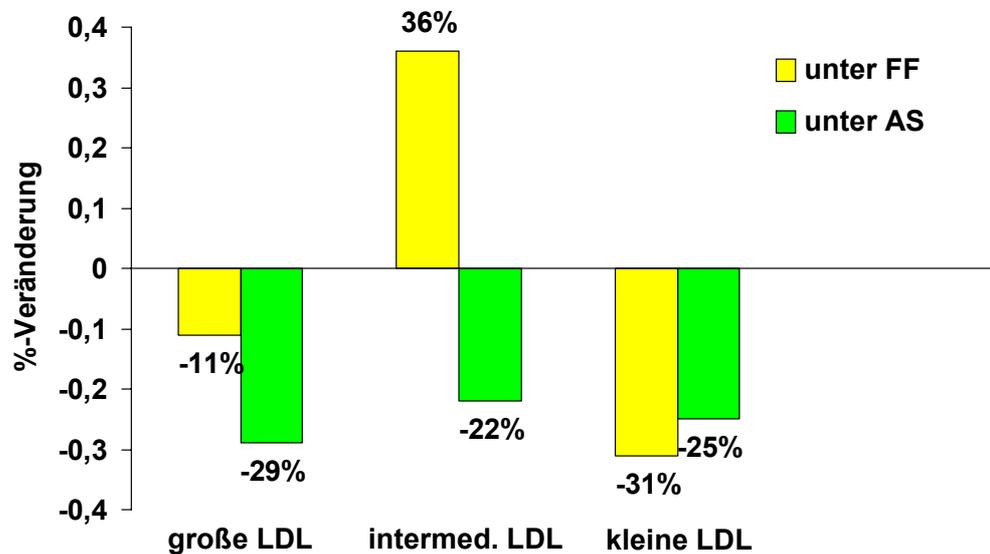


Abbildung 8: Prozentuale Veränderung der Cholesterinkonzentrationen in den 3 LDL-Subtyp-Gruppen unter Therapie

Die Atorvastatin-Therapie führte zwar zu einer prozentual ähnlichen Senkung der Cholesterinkonzentration in den einzelnen LDL-Subtyp-Gruppen, die absolute (mg/dl) Reduktion der Cholesterinkonzentrationen war jedoch in der Gruppe der kleinen, dichten LDL-Partikel am stärksten, da diese bei Typ-2-Diabetikern typischerweise den größten Anteil am Gesamt-LDL-Cholesterin darstellt (Abbildung 9). Interessanterweise zeigte sich dabei in der Verringerung der absoluten Cholesterinkonzentrationen der kleinen, dichten LDL-Partikel kein signifikanter Unterschied zwischen Fenofibrat- oder Atorvastatin-Therapie.

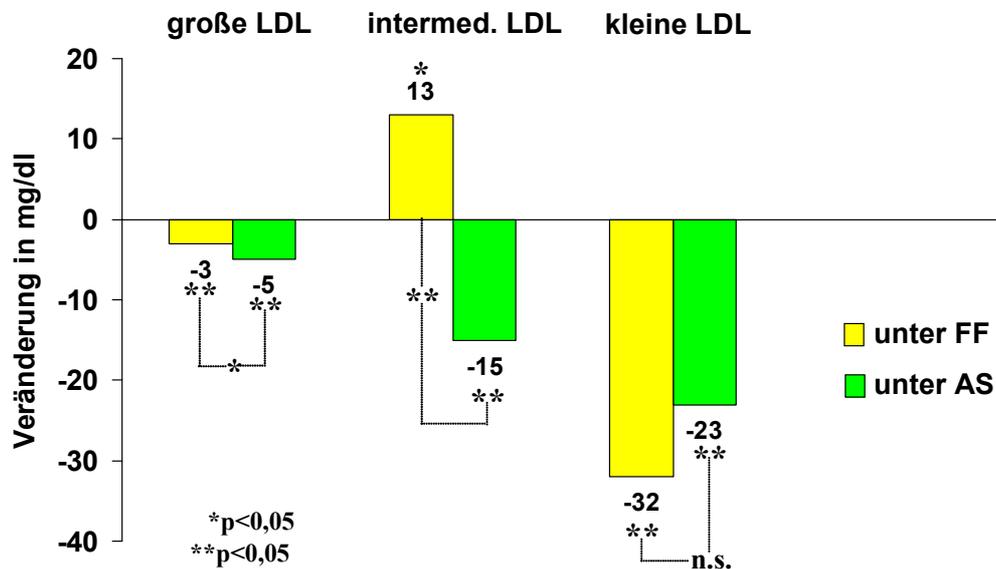


Abbildung 9: Veränderung der absoluten Cholesterinkonzentrationen in den aggregierten LDL-Subtypen unter Fenofibrat- bzw. Atorvastatin-Therapie

3. Entzündungsparameter

Atorvastatin hatte weder einen signifikanten Einfluss auf die Fibrinogenkonzentration (395 ± 39 vs. 393 ± 49 mg/dl, $p=0,86$) noch auf die Konzentration des hsCRP ($0,305$ vs. $0,299$ mg/dl, $p=0,54$). Die hsCRP-Konzentration korrelierte dabei unter Atorvastatin-Therapie gut mit der Fibrinogenkonzentration ($r=0,775$, $p<0,01$). Fenofibrat dagegen reduzierte die Fibrinogenkonzentration signifikant ($p<0,01$) um 15% (394 ± 57 vs. 330 ± 32 mg/dl) und bewirkte eine tendenzielle Senkung der Konzentration des hsCRP ($0,314$ vs. $0,235$ mg/dl, $p=0,14$).

An keinem der Messpunkte hatte ein Patient klinische Zeichen einer Infektion/Entzündung. Entsprechend fand sich auch bei keinem Patient eine Erhöhung der hsCRP-Konzentration auf $>0,5$ mg/dl.

Die Abbildungen 10 und 11 demonstrieren die Veränderung der Fibrinogen- bzw. hsCRP-Konzentration unter Atorvastatin- bzw. Fenofibrat-Therapie.

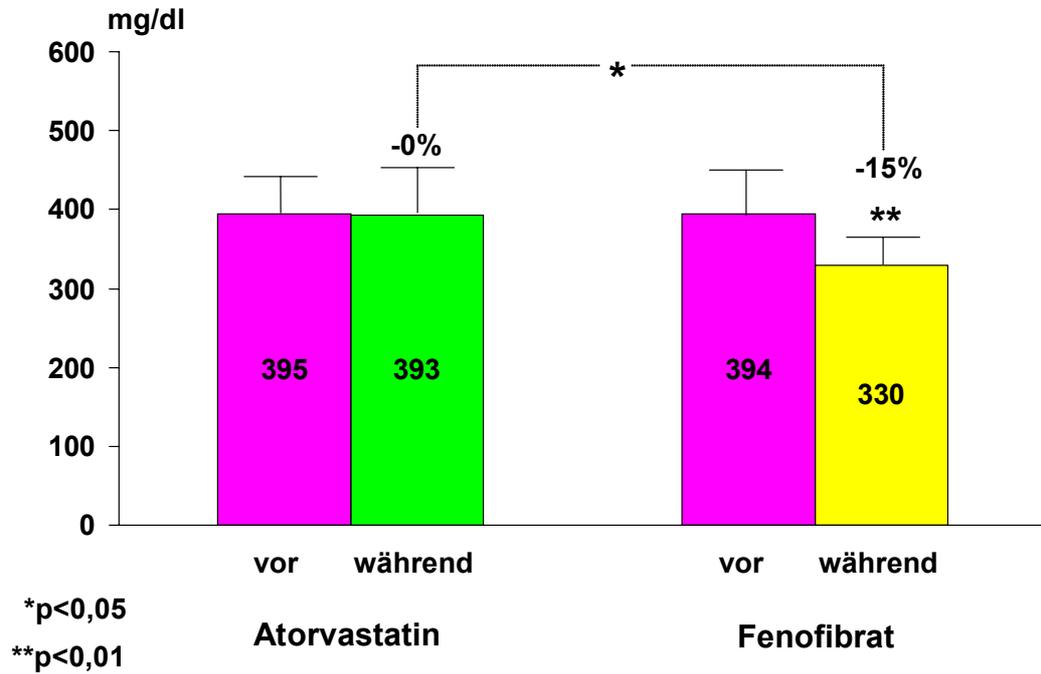


Abbildung 10: Veränderung der Fibrinogenkonzentration unter Atorvastation versus Fenofibrat

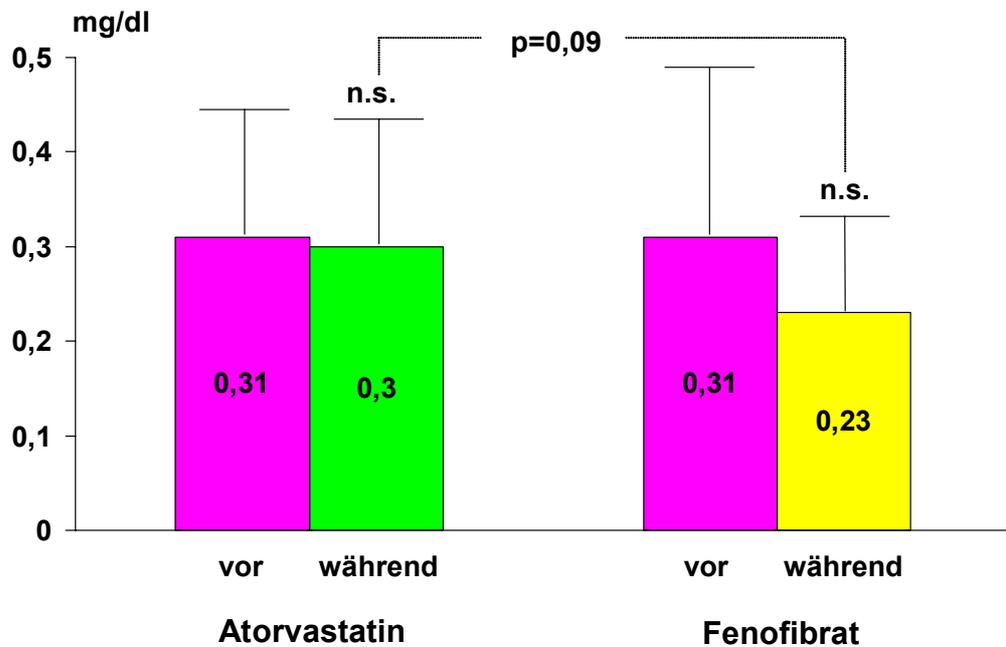


Abbildung 11: Veränderung des hoch-sensitiven C-reaktiven Proteins unter Atorvastatin versus Fenofibrat

4. Hämorheologie

Atorvastatin beeinflusste hämorheologische Parameter in einem weit geringeren Ausmaß als Fenofibrat. Tabelle 5 zeigt einen Überblick über die Veränderung der hämorheologischen Parameter unter Atorvastatin- bzw. Fenofibrat-Therapie.

Tabelle 5: Hämorheologische Parameter während Atorvastatin- bzw. Fenofibrat-Therapie

	Atorvastatin			Fenofibrat		
	vor	während	Veränderung (%)	vor	während	Veränderung (%)
Hämatokrit (%)	42,6±3,6	42,0±3,0	-1	42,7±2,9	41,9±2,7	-2*
Plasmaviskosität (mPas)	1,35±0,04	1,34±0,05	-1	1,36±0,06	1,32±0,05	-3**
Native Vollblutviskosität (mPas)						
Scherrate 8 /s	6,87±1,15	6,72±0,97	-1	6,79±1,10	6,38±0,89	-6*
Scherrate 113 /s	4,41±0,40	4,36±0,30	-1	4,42±0,49	4,26±0,40	-3
Stand. Vollblutviskosität (mPas)						
Scherrate 8 /s	7,94±0,89	7,87±0,39	0	8,05±0,86	7,49±0,52	-6*
Scherrate 113 /s	4,78±0,33	4,75±0,21	0	4,80±0,35	4,61±0,31	-4
Native Erythrozytenaggregation (U)						
Stase	7,03±1,43	7,76±1,36	+12	7,43±1,19	6,66±1,43	-10
Scherrate 3/s	11,8±2,2	12,4±1,7	+7	12,4±2,2	10,6±2,2	-13**
Stand. Erythrozytenaggregation (U)						
Stase	6,36±1,17	6,68±1,25	+6	6,46±1,45	5,43±1,36	-15*
Scherrate 3/s	10,3±1,5	10,7±1,8	+4	10,6±2,0	9,1±1,9	-14*

*p<0,05; **p<0,01

4.1. Erythrozytenaggregation

Abbildung 12 demonstriert die prozentuale Veränderung der Erythrozytenaggregation unter Therapie. Fenofibrat führte sowohl in Stase als auch bei einer Scherrate von 3/s zu einer signifikanten Reduktion der nativen und der auf Hk 45% standardisierten Erythrozytenaggregation um -10% bis -15% . Atorvastatin bewirkte dagegen tendenziell einen leichten Anstieg der Erythrozytenaggregation. Die Veränderungen der Erythrozytenaggregation waren jeweils unter Fenofibrat-Therapie signifikant besser.

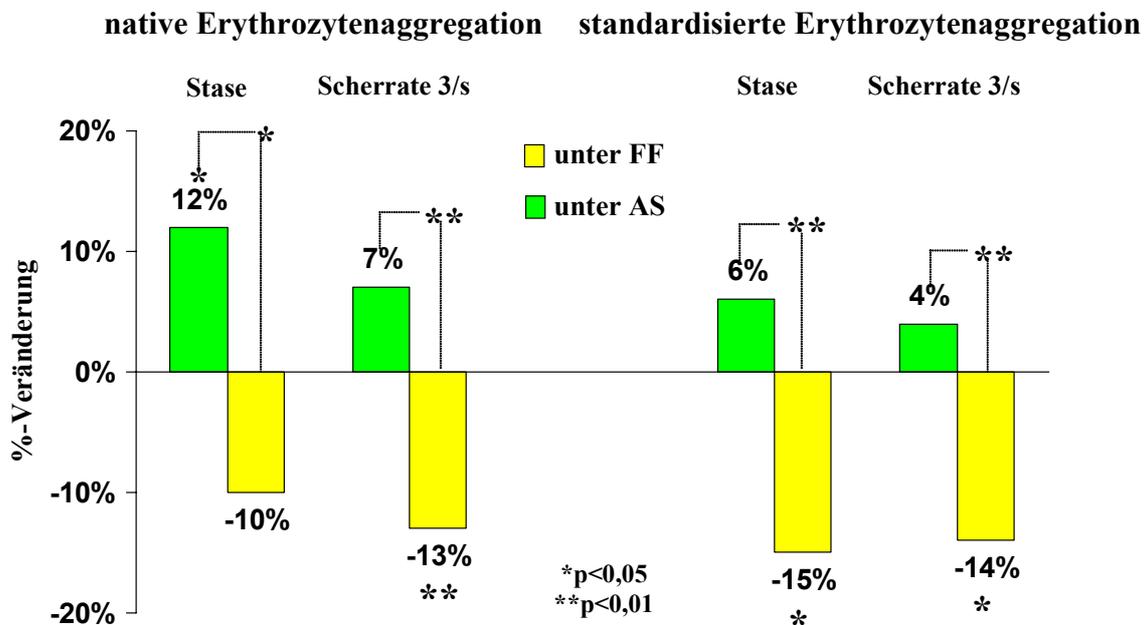


Abbildung 12: Prozentuale Veränderung der nativen und standardisierten Erythrozytenaggregation unter Therapie mit Atorvastatin versus Fenofibrat

4.2. Erythrozytenflexibilität

Abbildung 13 zeigt die durch Scherkräfte induzierte Elongation der Erythrozyten als Maß für ihre Flexibilität vor und nach Fenofibrat-Einnahme. Die Elongation erhöht sich dabei in sigmoidalem Verlauf mit zunehmendem Schergrad und nähert sich schließlich einem

Grenzwert an. Dieser Grenzwert der Verformbarkeit ist bei 60 Pa jedoch noch nicht erreicht, da die Elongation immer noch zunimmt. Fenofibrat erhöhte im Bereich niedriger Scherraten die Erythrozytenverformbarkeit signifikant um bis zu 24%. In Bereichen höherer Scherraten konnte der geringe Anstieg der Erythrozyten-Elongation dagegen nicht mehr das Signifikanzniveau erreichen.

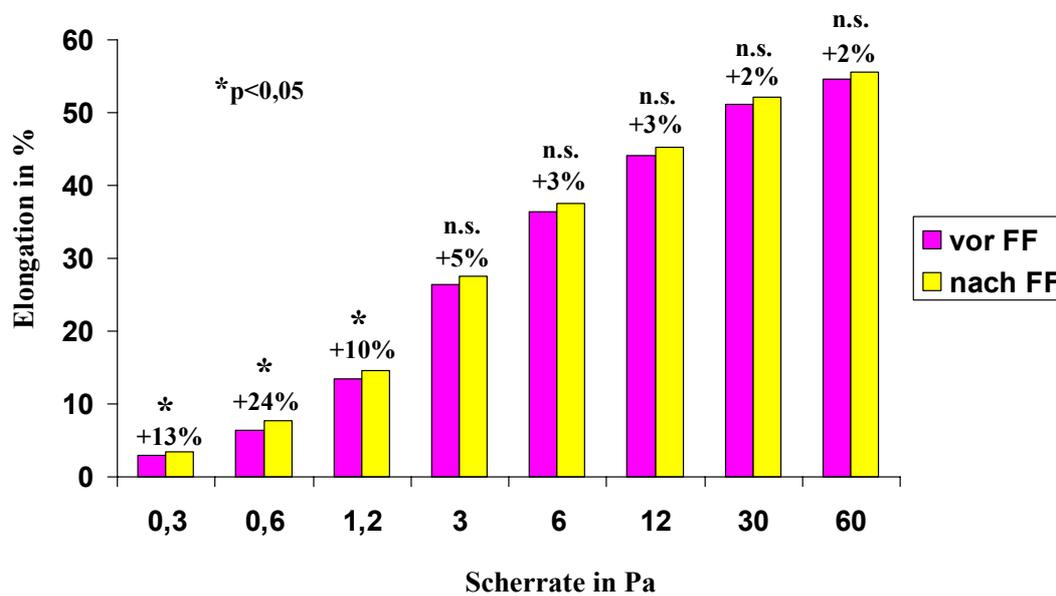


Abbildung 13: Erythrozyten-Elongation vor und nach Fenofibrat-Therapie

Abbildung 14 demonstriert analog die Erythrozyten-Elongation vor und nach Atorvastatin-Therapie. Hier zeigte sich über alle Scherraten ebenfalls ein leichter, jedoch nicht signifikanter Anstieg.

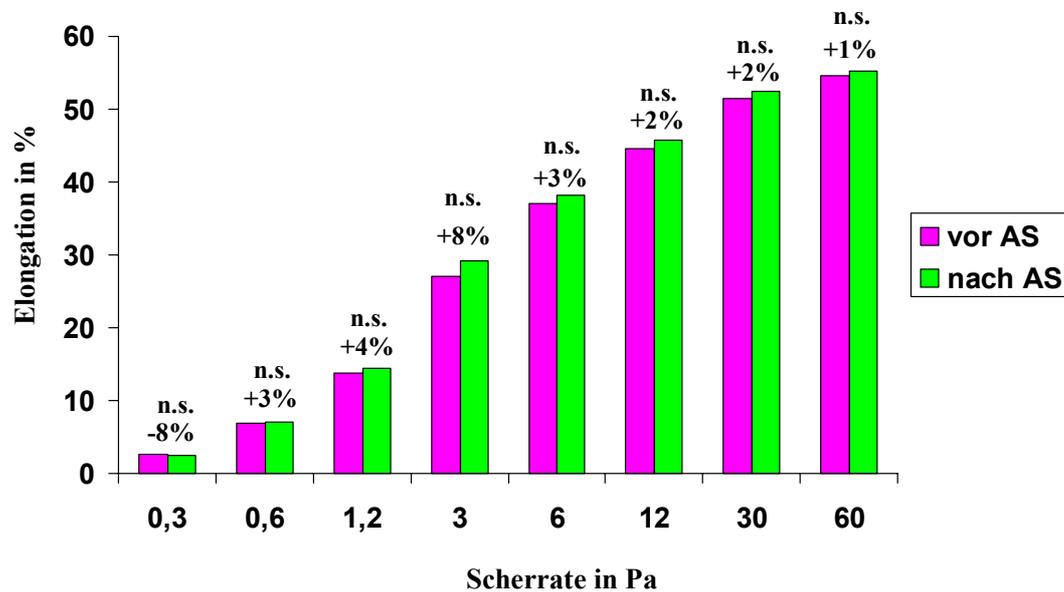


Abbildung 14: Erythrozyten-Elongation vor und nach Atorvastatin-Therapie

4.3. Plasmaviskosität

Sowohl bei Messung mit dem Rotations- als auch mit dem Kapillarviskosimeter ergab sich unter Einnahme von Fenofibrat eine signifikante Reduktion der Plasmaviskosität um 3% (Abbildung 15). Die Reduktion der Plasmaviskosität zeigte dabei tendenziell eine Korrelation zur Reduktion der Fibrinogenkonzentration ($r=0,544$; $p=0,08$). Atorvastatin dagegen konnte die Plasmaviskosität nicht signifikant senken, was jedoch keinen signifikanten Unterschied zur Fenofibrat-Therapie darstellte. Die vergleichbaren Messresultate von Kapillar- und Rotationsviskosimeter bestätigen die Reproduzierbarkeit der Messungen mit unterschiedlichen Geräten.

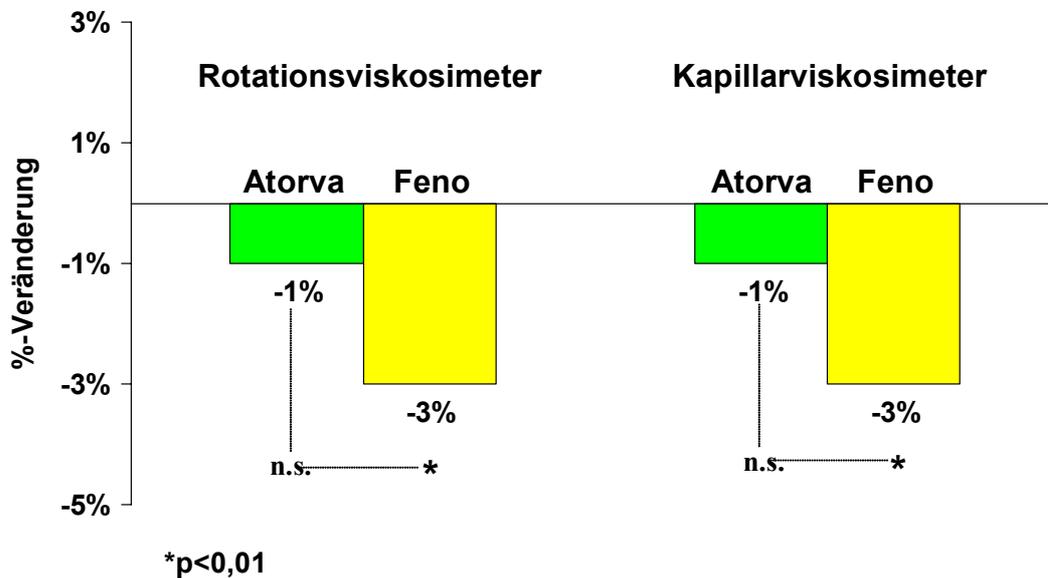


Abbildung 15: Prozentuale Veränderung der Plasmaviskosität unter Atorvastatin versus Fenofibrat

4.4. Vollblutviskosität

Auch die Vollblutviskosität nahm unter Fenofibrat ab, während Atorvastatin kaum einen Einfluss auf diesen Parameter hatte. Abbildung 16 zeigt die prozentuale Veränderung der nativen, Abbildung 17 die der auf Hk 45% standardisierten Vollblutviskosität. Die native Vollblutviskosität korrelierte dabei mit dem Hämatokrit ($r=0,88$; $p<0,01$). Die Reduktion der Vollblutviskosität unter Fenofibrat war jedoch gleichermaßen in nativem wie standardisiertem Blut nachweisbar. Die Verbesserung der Vollblutviskosität unter Fenofibrat-Therapie stellte dabei insbesondere im Bereich niedriger Scherraten einen signifikanten Unterschied zur Therapie mit Atorvastatin dar.

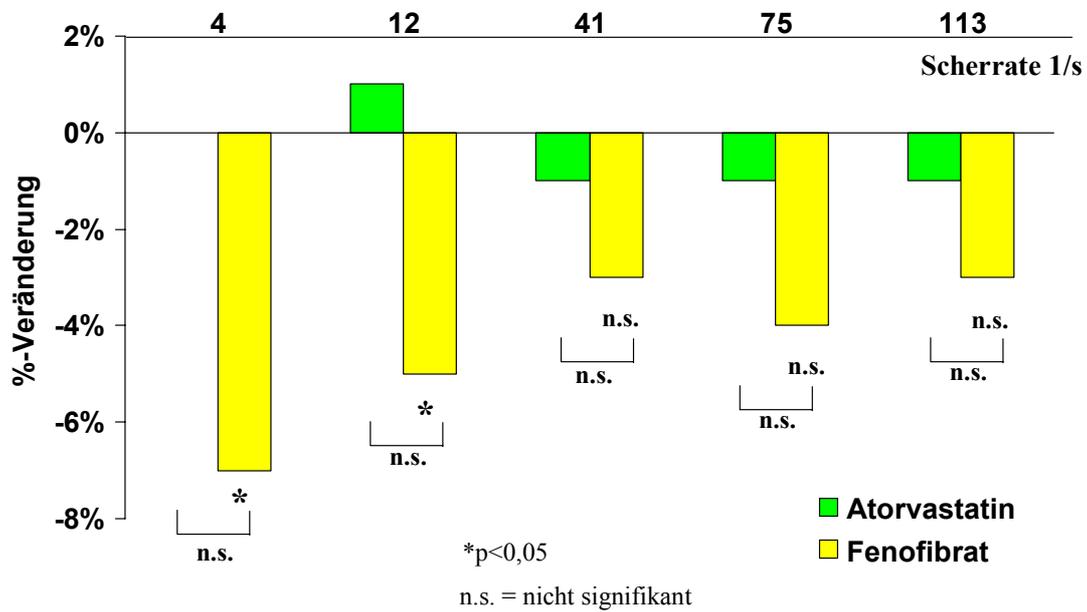


Abbildung 16: Prozentuale Veränderung der nativen Vollblutviskosität unter Atorvastatin- versus Fenofibrat-Therapie in Abhängigkeit der Scherrate

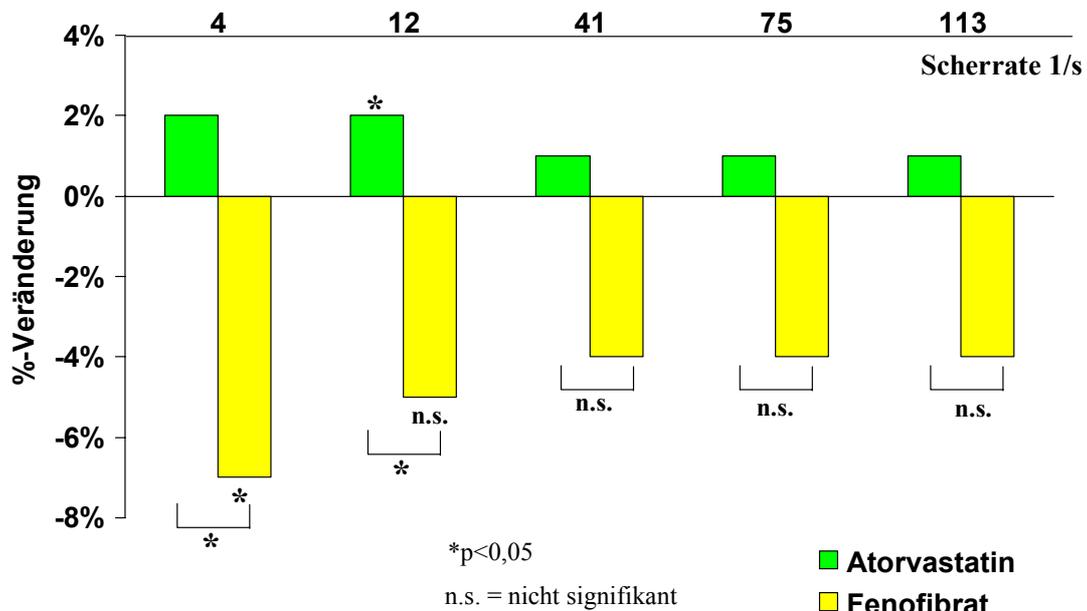


Abbildung 17: Prozentuale Veränderung der standardisierten Vollblutviskosität unter Atorvastatin- versus Fenofibrat-Therapie in Abhängigkeit der Scherrate

D. Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss von Atorvastatin- versus Fenofibrat-Therapie auf Lipoproteinprofil, LDL-Subtypen, Entzündungsmarker und hämorrheologische Parameter bei Typ-2-Diabetikern mit gemischter Hyperlipoproteinämie untersucht. Beide Studienmedikationen wurden dabei problemlos toleriert. Die Erhöhungen der Nierenfunktionsparameter unter Fenofibrat-Einnahme sind in gutem Einklang mit anderen publizierten Daten. So fand sich in den meisten Studien ein reversibler Anstieg der Kreatininkonzentration um 8-18% (Broeders 2000), der jedoch zumindest bei Patienten mit normaler oder nur leicht eingeschränkter Nierenfunktion nicht mit Veränderungen im renalen Plasmafluss oder der glomerulären Filtrationsrate einhergeht, sondern wohl eher eine erhöhte endogene Kreatininproduktion -in der Regel ohne assoziierte klinische oder histologische Myopathie- reflektiert (Hottelart 2002). Auch Reduktionen der Konzentration der alkalischen Phosphatase sind unter Therapie mit den meisten Fibraten gut bekannt und wohl PPAR α vermittelt, wobei die klinische Bedeutung letztendlich unklar ist (Ganotakis 2002).

1. Lipoproteine

Sowohl Atorvastatin als auch Fenofibrat verbesserte in der untersuchten Gruppe von Typ-2-Diabetikern mit gemischter Hyperlipoproteinämie die Lipoproteinkonzentrationen. Atorvastatin bewirkte eine signifikante Reduktion des Gesamtcholesterins (-24%), LDL-Cholesterins (-29%), Apolipoproteins B (-28%) und aller LDL-Cholesterin-Subfraktionen, nicht jedoch Triglyzerid-reicher Partikel. Fenofibrat dagegen reduzierte neben dem Gesamtcholesterin (-16%) und dem Apolipoprotein B (-20%) noch die Triglyzeride (-39%), das VLDL-Cholesterin (-51%) und die VLDL-Triglyzeride (-53%). Die Reduktion des LDL-Cholesterins war zwar nicht signifikant, jedoch bewirkte die Therapie mit Fenofibrat eine Umverlagerung von kleinen, dichten LDL-Partikeln zu intermediären. So waren die absoluten Cholesterin-Konzentrationen in kleinen, dichten LDL unter beiden Medikamenten vergleichbar. In der vorliegenden Studie war der Anstieg des HDL-Cholesterins unter Atorvastatin (+10%) und Fenofibrat (+11%) ähnlich. Damit verbunden war ein marginaler,

jedoch nicht signifikanter Anstieg (AS:+3% vs. FF:+2%) des Apolipoprotein A-1, dem hauptsächlichsten Strukturprotein des HDL-Cholesterins.

1.1. Triglyzeride

In den letzten Jahren wird die Triglyzerid-Konzentration zunehmend als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor angesehen (Austin 1999, Jeppesen 1998, Karpe 1999). Typ-2-Diabetiker haben häufig erhöhte Triglyzerid-Konzentrationen (UKPDS 1997).

Es ist bekannt, dass Fibrate die Konzentration Triglyzerid-reicher Partikel verringern können. Des Weiteren führte die Therapie mit Fibraten sowohl in primären (Frick 1987) als auch sekundären (Rubins 1999) Präventionsstudien zu einer Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte, wobei die Patienten mit den höchsten Triglyzerid-Konzentrationen am meisten profitierten. Die in der vorliegenden Studie unter Fenofibrat erzielte Reduktion der Triglyzerid-Konzentration von 39% liegt im Bereich anderer bisher publizierter Studien mit Typ-2-Diabetikern, die unter Fenofibrat-Therapie Triglyzerid-Reduktionen von 30-45% fanden (Athyros 2002 Diabetes Care, DAIS 2001, Feher 1999, Idzior-Walus 2000, Tan 2001). Bei den Statinen wird insbesondere Atorvastatin ein Triglyzerid-senkender Effekt zugeschrieben. Ursächlich hierfür ist eine verringerte Sekretion Apolipoprotein B-haltiger Lipoproteine (Burnett 1997). Dabei scheint die Reduktion der Triglyzeride unter Atorvastatin Dosis-abhängig zu sein. In Studien mit Patienten mit Diabetes mellitus und gemischter Hyperlipoproteinämie wurden unter Atorvastatin-Therapie die Triglyzerid-Konzentrationen um 20-25% (10mg), 30% (20mg) und 35% (40mg) gesenkt (Athyros 2002 Diabetes Care, DALI 2001, Insull 2001, Pontrelli 2002). In der vorliegenden Studie war dagegen die geringe Abnahme der Triglyzeride unter Atorvastatin-Gabe nicht signifikant. Neben der relativ kleinen Patientenzahl mag dafür die niedrige Atorvastatin-Dosis von 10mg/d verantwortlich sein. Eine höhere Dosis hätte möglicherweise zu einer signifikanten Reduktion der Triglyzeride geführt.

1.2. HDL-Cholesterin

Eine erniedrigte HDL-Cholesterin-Konzentration ist bei jeder LDL-Cholesterin-Konzentration mit einem erhöhten KHK-Risiko assoziiert (Assmann 1996, Castelli 1988). Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus haben häufig eine erniedrigte HDL-Cholesterin-Konzentration (Steiner 1999). Eine Erhöhung des HDL-Cholesterins um je 1mg/dl senkt das Risiko für die Entstehung einer KHK um 2% bei Männern und 3% bei Frauen (Gordon 1989). In der VA-HIT-Studie konnte gezeigt werden, dass eine HDL-Cholesterin-Erhöhung und eine Triglyzeridsenkung unter Fibrat-Therapie auch ohne eine LDL-Cholesterin-Reduktion das Risiko koronarer Ereignisse senken kann (Rubins 1999). Unter Fenofibrat-Therapie fanden sich bei verschiedenen Dyslipoproteinämien regelmäßig HDL-Cholesterin-Anstiege zwischen 15 und 30% (Després 2001), bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zwischen 9 und 24% (Athyros 2002 Diabetes Care, DAIS 2001, Feher 1999, Kirchgässler 1998, Tan 2001). Der in unserer Studie beobachtete HDL-Cholesterin-Anstieg von 11% lag damit im unteren zu erwartenden Bereich. Ausschlaggebend hierfür war vermutlich der mit 51 mg/dl relativ hohe basale HDL-Cholesterin-Wert im untersuchten Patientenkollektiv, denn Fenofibrat ist umso potenter in der HDL-Cholesterin-Erhöhung je niedriger der Ausgangswert ist (Poulter 1999). Eine derartige inverse Korrelation zwischen HDL-Cholesterin-Erhöhung und basalem HDL-Cholesterin-Wert besteht zwar auch bei Statinen, aber sie ist wesentlich schwächer ausgeprägt (Branchi 2002, Després 2001). Hätten die Patienten der vorliegenden Studie eine niedrigere basale HDL-Cholesterin-Konzentration und damit ein höheres kardiovaskuläres Risiko gehabt, wäre die Therapie mit Fenofibrat bezüglich der HDL-Cholesterin-Erhöhung einer Atorvastatin-Therapie möglicherweise überlegen gewesen.

In Studien mit Patienten mit Diabetes mellitus und gemischter Hyperlipoproteinämie erhöhte eine Atorvastatin-Therapie das HDL-Cholesterin um 0-9% (Athyros 2002 Diabetes Care, DALI 2001, Insull 2001, Pontrelli 2002). In unserer Studie lag die HDL-Cholesterin-Erhöhung (+10%) unter Atorvastatin damit im oberen zu erwartenden Bereich. Da für Atorvastatin eine negative Dosis-Wirkungs-Beziehung, d.h. geringere HDL-Cholesterin-Anstiege bei höheren Dosen, diskutiert wird (Wierzbicki 2002), hätte eine höhere Atorvastatin-Dosis möglicherweise zu einem geringeren HDL-Cholesterin-Anstieg geführt.

Während der Anstieg des HDL-Cholesterins unter Fenofibrat ausschließlich durch eine Erhöhung des HDL₃-Cholesterins bedingt war, fand sich unter Atorvastatin eine äquivalente Zunahme des HDL₂- und HDL₃-Cholesterins.

1.3. LDL-Cholesterin

In Studien mit Typ-2-Diabetikern fanden sich unter Fenofibrat-Therapie unveränderte, aber auch bis zu 20% reduzierte LDL-Cholesterin-Konzentrationen (Athyros 2002 Diabetes Care, DAIS 2001, Feher 1999, Idzior-Walus 2000, Tan 2001). Verantwortlich für den bei Diabetikern in der Regel geringen Effekt von Fenofibrat auf das LDL-Cholesterin ist das häufige Vorliegen einer gemischten Hyperlipoproteinämie mit erhöhten Triglyzerid-Konzentrationen. Bei Patienten mit isolierter LDL-Cholesterin-Erhöhung finden sich unter Fenofibrat-Therapie dagegen stärkere LDL-Cholesterin-Reduktionen (-13% bis -35%) (Keating 2002).

Unter Atorvastatin-Therapie fanden sich bei Diabetikern regelmäßig, starke, Dosis-abhängige Reduktionen des LDL-Cholesterins zwischen -35% bis -40% (10mg und 20mg) und -50% (80mg) (Athyros 2002 Diabetes Care, DALI 2001, Insull 2001, Pontrelli 2002). Die in der vorliegenden Studie beobachtete Reduktion des LDL-Cholesterins von -11% unter Fenofibrat und -29% unter Atorvastatin liegt damit im üblichen Rahmen und verdeutlicht die Überlegenheit des Statins bezüglich dieses Parameters. Dies ist von besonderer klinischer Bedeutung, da die medikamentöse Mortalitätsreduktion in den großen prospektiven Lipidstudien auch bei Diabetikern mit einer Verringerung des LDL-Cholesterin-Spiegels assoziiert war (Pyörälä 1997, Sacks 1996, Heart Protection Studie 2002).

1.4. LDL-Subtypen

Eine Mortalitätsreduktion durch eine medikamentöse Beeinflussung der LDL-Subtypen wurde bisher noch nicht nachgewiesen. Jedoch wird angenommen, dass kleine, dichte LDL-Partikel besonders atherogen sind. So haben kleine, dichte LDL aufgrund einer im Vergleich zu mitteldichten LDL geringeren Affinität zum LDL-Rezeptor eine verlängerte plasmatische

Verweildauer (Nigon 1991) und sind damit besonders anfällig für oxidative Modifikationen (Tribble 1992). Des Weiteren haben kleine, dichte LDL eine höhere Affinität, an Intimaproteoglykane zu binden (La Belle 1990). Diese Effekte zusammen bewirken eine verstärkte Aufnahme kleiner, dichter LDL durch Makrophagen, welche dann zu den sog. Schaumzellen transformieren (Chapman 1998).

Patienten mit Typ-2-Diabetes haben nicht nur erhöhte Konzentrationen an kleinen, dichten LDL-Partikeln, sondern sie sind durch verstärkte Glykosylierung und Oxidation auch atherogener (Kreisberg 1998). Von einer qualitativen Verbesserung des LDL-Subtypenprofils z.B. durch Verringerung der kleinen, dichten LDL-Partikel sollten Patienten mit Typ-2-Diabetes folglich besonders profitieren, weshalb in der vorliegenden Studie der Einfluss von Atorvastatin und Fenofibrat auch auf die LDL-Subtypen untersucht wurde.

Unter Atorvastatin zeigte sich dabei keine Beeinflussung der prozentualen LDL-Subtypenverteilung. Da die kleinen, dichten LDL-Partikel jedoch mit 53% den größten Anteil am LDL-Cholesterin darstellten, wurden sie in absoluten Werten (mg/dl) am stärksten gesenkt. Fenofibrat dagegen führte zu einer Umverlagerung der kleinen, dichten LDL zu den mitteldichten, so dass trotz nur mäßiger Reduktion der Gesamt-LDL-Cholesterin-Konzentration die kleinen, dichten LDL-Partikel auf ein unter Atorvastatin-Therapie vergleichbares Maß abgesenkt wurden. Der Blutzuckerspiegel blieb dabei unter beiden Medikamenten konstant und dürfte damit keinen Einfluss auf die Veränderungen der LDL-Subtypenverteilung gehabt haben. Man kann erwarten, dass für Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit die Verringerung der absoluten Menge der kleinen, dichten LDL sowohl durch Reduktion (Atorvastatin) als auch durch Umverteilung (Fenofibrat) nützlich ist. Sind jedoch neben den besonders atherogen kleinen, dichten LDL auch die mitteldichten und großen LDL atherogen, könnte hypothetisiert werden, dass eine Atorvastatin-Therapie, die alle LDL reduziert, wirkungsvoller in der Verringerung des LDL-Cholesterin-vermittelten Risikos für die Atherosklerose ist als Fenofibrat, welches lediglich die kleinen, dichten LDL vermindert.

Es ist seit langem bekannt, dass erhöhte Triglyzeridkonzentrationen mit einem erhöhten Anteil kleiner, dichter LDL einhergehen (Austin 1990). So war auch bei unseren Patienten die Reduktion der kleinen, dichten LDL unter Fenofibrat mit der Verringerung der Triglyzeride assoziiert ($r=0,831$, $p<0,01$). Möglicherweise könnte demnach eine höher-dosierte Atorvastatin-Therapie über eine Verringerung der Triglyzeride ebenfalls eine Veränderung

der LDL-Subtypenverteilung bewirken. So fanden Pontrelli et al. (2002) in einer cross-over Studie mit ähnlichem Patientenkollektiv (Typ-2-Diabetes und gemischte Hyperlipoproteinämie) unter täglich 80mg Atorvastatin eine Verringerung der Triglyzerid-Konzentration um 35%. Gleichzeitig zeigte sich eine Erhöhung des LDL-Partikel-Durchmessers von 25,3 nm auf 26,5 nm verbunden mit einem Shift zu größeren und leichteren LDL-Subklassen. Auch bei männlichen, nicht jedoch weiblichen, Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie zeigte sich unter 40mg Atorvastatin ein Anstieg des LDL-Partikel-Durchmessers von 26,4 nm auf 26,9 nm und unter einer Dosiserhöhung auf 80mg weiter auf 27,0 nm (Hoogerbrugge 1999). Die Triglyzeridreduktion betrug dabei sowohl unter 40mg als auch unter 80mg 35%. Die in diesen Studien zur Bestimmung der LDL-Subtypen benutzte Gradientengelelektrophorese (GGE) hat gegenüber der von uns verwendeten Dichtegradienten-Ultrazentrifugation (DGUZ) jedoch den Nachteil, auf einer primär qualitativen Datenerhebung zu beruhen und deshalb nur eine eingeschränkte Aussage über die wichtigen tatsächlichen Konzentrationen der einzelnen LDL-Subtypen zu ermöglichen.

Ähnlich zu unseren Ergebnissen beobachteten (Dichtegradienten-Ultrazentrifugation) Guerin et al. (2000) bei nicht-diabetischen Patienten mit kombinierter Hyperlipidämie (n=18), dass die Behandlung mit niedrig-dosiertem Atorvastatin (10mg) eine Abnahme aller LDL-Subfraktionen hervorruft, welches ausgedrückt in absoluter Lipoproteinmasse ebenfalls besonders betont in den Fraktionen der kleinen, dichten LDL war. Susaki et al. (2002) fanden dagegen bei 15 Patienten (10-20mg Atorvastatin täglich) mit gemischter Hyperlipoproteinämie (2 davon mit familiärer Hypercholesterinämie) eine signifikante Abnahme der kleinen, dichten LDL bei unveränderten großen, leichten LDL. Dies mag jedoch auch an der etwas ungewöhnlichen Auswertung ihrer Ergebnisse liegen. So teilten sie ihre mit GGE gewonnenen Daten zuerst anhand von Peaks in 7 Fraktionen, um sie anschließend lediglich in die Fraktionen „große LDL“ (Fraktion 1 und 2) und „kleine LDL“ (Fraktionen 3-7) zusammenzuführen. Geiss et al. (2001) wiederum beschreiben (DGUZ) bei gesunden Kontrollpersonen (n=10) und Patienten mit Hypercholesterinämie (n=9) unter Atorvastatin-Therapie (10mg) sogar eine stärkere Reduktion der großen, leichten als der kleinen, dichten LDL-Partikel. Sie hypothetisieren je nach zugrunde liegender Hyperlipoproteinämie verschiedene Effekte von Atorvastatin auf den LDL-Subtyp, verursacht durch unterschiedliche Einflüsse der zahlreichen potentiellen Effekte von Atorvastatin auf den LDL-Subtypen-Metabolismus wie verringerter Cholesterolestertransfer von HDL auf VLDL

(Guerin 2000), reduzierte Aktivität der hepatischen Lipase und der Lipoproteinlipase (Hoogerbrugge 1999), Hochregulation des LDL-Rezeptors (Lea 1997) und verminderte Apolipoprotein B-Sekretion (Burnett 1997). In Anbetracht der widersprüchlichen Datenlage sollte jedoch auch berücksichtigt werden, dass aufgrund der aufwendigen Methodik (insbesondere DGUZ) zur Bestimmung der LDL-Subtypen sämtliche publizierten Studien nur kleine Patientenkollektive rekrutiert haben. Außerdem sind die Messmethoden zur Erhebung der LDL-Subklassen noch so wenig standardisiert, dass nur unter kontrollierten Bedingungen erhobene Daten wirkliche Aussagekraft haben. So gab es in den Studien von Hoogerbrugge et al., Susaki et al. und Guerin et al. keine Kontrollgruppen mit Placebo oder Vergleichsmedikament.

Nach momentaner Datenlage scheint demnach eine Veränderung des LDL-Subtypenprofils bei Diabetikern unter niedrig-dosierter Atorvastatin-Therapie unwahrscheinlich, wohingegen unter Triglyzerid-senkender Atorvastatin-Hochdosistherapie prozentuale Reduktionen der kleinen, dichten LDL beobachtet wurden. Vermutlich führt dabei unter hoch-dosierter Atorvastatin-Therapie eine reduzierte Produktion von VLDL-1-Partikeln zu einer verminderten Synthese von Vorläufermolekülen der kleinen, dichten LDL (Millar 1998, Packard 1997).

Für den unter Fenofibrat-Therapie beobachteten Shift in der LDL-Subtypenverteilung könnte eine reduzierte Cholesterin-Ester-Transferprotein (CETP) Aktivität ursächlich sein. So war bei nicht-diabetischen Patienten mit gemischter Hyperlipoproteinämie die Normalisierung der atherogenen LDL-Subtypenverteilung (DGUZ) unter Fenofibrat-Therapie mit einem verringerten Plasmacholesterinester-Transfer von HDL zu VLDL assoziiert (Guerin 1996). CETP überträgt im Austausch mit Triglyzeriden Cholesterinester von HDL-Partikeln auf ApoB-haltige Lipoproteine und verringert so den Rücktransport von Cholesterin aus dem peripheren Gewebe zur Leber. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass das CETP-Gen eine der Determinanten der LDL-Subtypenverteilung ist (Talmud 2000).

Sowohl in der Studie von Guerin et al. (1996) als auch in der vorliegenden Studie wurden unter Fenofibrat-Therapie zusätzlich die größten und leichtesten LDL (LDL-1: $d=1,020-1,024$ g/ml) reduziert. Möglicherweise handelt es sich dabei lediglich um ein methodisches Problem im Sinne einer Verunreinigung der LDL-1-Fraktion mit den nur geringfügig weniger dichten IDL ($d=1,018-1,019$ g/ml) und VLDL ($d= <1,018$ g/ml), welche unter Fenofibrat stark reduziert wurden.

Feher et al. (1999) fanden (DGUZ) bei Typ-2-Diabetikern unter Therapie mit mikronisiertem Fenofibrat neben einer Verringerung der kleinen, dichten LDL und einem Anstieg der mitteldichten LDL auch eine Erhöhung der großen, leichten LDL. Der Anstieg der großen, leichten LDL lässt sich dabei wohl durch die Benutzung einer verschobenen LDL-Subtypenklassifikation erklären. So wurden einerseits die größten und leichtesten LDL (Dichte von 1,020-1,025 g/ml) nicht berücksichtigt, andererseits dafür LDL-Partikel der Dichte 1,030-1,034 g/ml, die in der Regel zur Fraktion der mitteldichten LDL gerechnet werden, noch den großen, leichten LDL zugeordnet. Dies zeigt, wie sehr Methodenvielfalt und Klassifikationsunterschiede die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen bezüglich der LDL-Subtypen einschränken. Des Weiteren ist nach wie vor unklar, inwieweit die verschiedenen LDL-Partikel überhaupt festen LDL-Subtypen bestimmter Größen- und Dichteklassen zugeordnet werden können oder ob die Heterogenität der LDL-Partikel nicht eher einen fließenden Übergang darstellt, wie es durch die Verteilung in Dichtegradienten-Ultrazentrifugationen suggeriert wird. Im letzteren Fall wäre nämlich jede Einteilung in Dichte- und Größenklassen –zumindest bis zum Vorliegen einer allgemein anerkannten Klassifikation- als relativ willkürlich anzusehen.

Eine kürzlich veröffentlichte repräsentative Subgruppen-Analyse (n=25) der DAIS-Studie zeigte bei Typ-2-Diabetikern unter Fenofibrat-Therapie auch nach drei Jahren noch einen im Vergleich zur Placebo-Gruppe (n=21) erhöhten LDL-Partikel-Durchmesser (GGE) (Vakkilainen 2002).

2. Entzündungsparameter

2.1 Hoch-sensitives C-reaktives Protein

Der atherosklerotische Prozess wird zunehmend auch als eine Entzündungsreaktion verstanden und ist mit erhöhten Konzentrationen an Entzündungsmarkern wie dem C-reaktiven Protein (CRP) vergesellschaftet (Berliner 1995, Ross 1999). CRP ist ein sogenanntes Akute-Phase-Protein, dessen Konzentration bei Entzündung, Infektion oder Gewebsverletzung, induziert u.a. durch die proinflammatorischen Cytokine Interleukin-1, Tumor-Nekrose-Faktor α und Interleukin-6, ansteigt (Gabay 1999). Dabei ist das CRP

allerdings wohl nicht nur ein unspezifischer Marker einer systemischen Entzündungsreaktion und der Atherosklerose, sondern spielt möglicherweise auch eine direkte Rolle in der Pathogenese der Atherosklerose. So konnte gezeigt werden, dass CRP in den Endothelzellen u.a. die Synthese von Adhäsionsmolekülen (Pasceri 2000) und Monozyten-Chemoattractant-Protein 1 (Pasceri 2001), welches eine Schlüsselrolle bei der Migration von Monozyten und T-Zellen in die Gefäßwand spielt, stimuliert. Außerdem findet man CRP in atherosklerotischen Plaques, nicht aber in der gesunden Gefäßwand (Reynolds 1987). Mehrere Studien konnten erhöhte CRP-Plasmakonzentrationen sowohl bei scheinbar gesunden Individuen (Koenig 1999, Ridker 1997, Ridker 2001 Circulation), als auch bei Patienten nach Myokardinfarkt (Ridker 1998) oder mit instabiler Angina pectoris (Havertake 1997, Biasucci 1999) als Risikoindikator für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse identifizieren. Insulinresistenz (Hak 1999) und Diabetes mellitus (Ford 1999) sind mit erhöhten CRP-Konzentrationen assoziiert, welche die mögliche Rolle einer chronischen subklinischen Entzündung in der Diabetogenese und dem Insulin-Resistenz-Syndrom verdeutlichen (Festa 2000).

Bei nicht-diabetischen Patienten konnte bereits gezeigt werden, dass die unter Statin-Therapie beobachtete kardiale Risikoreduktion auch CRP-assoziiert ist. So führte in der CARE-Studie eine fünf-jährige Therapie mit Pravastatin zu einer LDL-Cholesterin unabhängigen Verringerung der CRP-Konzentration um 22% (verglichen mit Placebo sogar um 40%) (Ridker 1999), was insbesondere bei Patienten mit hohen CRP-Spiegeln mit einer Risikoreduktion bezüglich weiterer kardiovaskulärer Ereignisse verbunden war (Ridker 1998).

Ähnlich reduzierte eine fünf-jährige Lovastatin-Therapie in einer Studie mit 5742 Patienten die CRP-Konzentration um 15% (Ridker 2001 N Engl J Med). Dabei konnte innerhalb von fünf Jahren pro 43 Patienten mit niedrigen Cholesterin-Spiegeln aber erhöhten CRP-Spiegeln ein kardiales Ereignis vermieden werden, während dazu 983 Patienten mit niedrigen Cholesterin- und CRP-Spiegeln nötig waren.

Weniger aussagekräftige Daten gibt es bisher bezüglich einer Atorvastatin-Therapie. So bewirkte in der „Treat to target“-Studie (3T) die Therapie mit Atorvastatin (20-40mg) oder Simvastatin (20-40mg) innerhalb von 12 Monaten bei 60% der nicht-diabetischen Patienten (n=60) eine Abnahme der CRP-Konzentration. Bei den übrigen blieb sie jedoch ohne Einfluss oder führte sogar zu einem Anstieg (Strandberg 1999).

Wiklund et al. (2002) fanden nur unter Atorvastatin, nicht jedoch unter Simvastatin-Therapie eine Reduktion des CRP. Dabei war die CRP-Reduktion bereits nach 6-wöchiger Therapie mit 20mg Atorvastatin signifikant, wurde aber durch anschließende Dosiserhöhung auf 40mg und 80mg noch verstärkt. Als Ursache vermuten die Autoren v.a. einen direkten Effekt auf die CRP-Produktion in der Leber, da lokal im Endothel synthetisierte Entzündungsparameter wie das Cytokin Interleukin-6 unverändert blieben.

In einer kleinen (n=22) cross-over Studie bei ebenfalls nicht-diabetischen Patienten fand sich dagegen sowohl nach 6-wöchiger Therapie mit 10mg Atorvastatin als ähnlich auch unter Simvastatin oder Pravastatin eine signifikante Reduktion der CRP-Konzentration (Jialal 2001). Auch in dieser Studie zeigte sich keine signifikante Änderung der Interleukin-6-Konzentration im Plasma, wobei die Autoren anmerken, dass diese aufgrund der großen circadianen Schwankungen des Interleukin-6 nur schwer nachweisbar wäre.

Im Gegensatz dazu zeigte sich in der vorliegenden Studie mit Typ-2-Diabetikern innerhalb der sechs-wöchigen Therapiephase mit 10mg Atorvastatin keine Veränderung der CRP-Konzentration. Limitierend muss erwähnt werden, dass gerade bei stärker schwankenden Parametern wie dem CRP die Aussagekraft bei der kleinen Patientenzahl begrenzt ist.

Dennoch sind diese Daten in guter Übereinstimmung mit einer kürzlich veröffentlichten Studie mit 80 Typ-2-Diabetikern (Tan 2002). Auch hier hatte die tägliche Einnahme von 10mg Atorvastatin innerhalb von drei Monaten keinen signifikanten Einfluss auf die CRP-Konzentration, wohingegen eine Dosiserhöhung auf 20mg nach weiteren 3 Monaten eine signifikante Reduktion des CRP hervorrief. Möglicherweise sind demnach positive Effekte auf den Risikoprädiktor CRP bei Diabetikern erst nach mehrmonatiger höher-dosierter Atorvastatin-Therapie nachweisbar.

Unklar bleibt letztlich, ob die unter längerfristiger Statin-Therapie beobachtete CRP-Reduktion Folge einer verringerten systemischen Entzündungsreaktion ist oder einen direkten Effekt der Statine auf die CRP-Synthese darstellt.

Während sich in unserer Studie unter Atorvastatin-Therapie keine Veränderung der CRP-Konzentration zeigte, führte Fenofibrat-Therapie tendenziell zu einer Reduktion des CRP. Dies ist in guter Übereinstimmung mit den einzigen beiden bisher veröffentlichten Studien zum Einfluss von Fenofibrat auf die CRP-Konzentration, die bei nicht-diabetischen Patienten mit Hyperlipidämie nach 4 (Staels 1998) bzw. 10 Wochen (Malik 2001) Therapie mit Fenofibrat eine signifikante Reduktion des CRP beobachteten.

Bei anderen Fibraten sind die Ergebnisse widersprüchlicher. So fand unter Bezafibrat-Therapie weder Cortellaro et al. (2000) noch Gómez-Gerique et al. (2002) eine Veränderung des CRP.

Zukünftige Studien müssen zeigen, ob die unter Atorvastatin- bzw Fenofibrat-Therapie beobachteten Absenkungen des CRP-Spiegels mit zur kardiovaskulären Risikoreduktion beitragen.

2.2. Fibrinogen

Auch der Fibrinogen-Spiegel, ein weiterer Entzündungsparameter, wurde bei hypercholesterinämischen Patienten als unabhängiger kardiovaskulärer Risikoprädiktor identifiziert (Kannel 1987, Ernst 1993, Danesh 1998, Thompson 1995) und ist bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 typischerweise erhöht (Ganda 1992). Dabei reflektiert der erhöhte Fibrinogen-Spiegel wohl nicht nur die atherosklerotische Entzündungsreaktion, sondern könnte auch einen direkten Beitrag in der Pathogenese der Atherosklerose leisten. So stimuliert Fibrinogen die Migration und Proliferation glatter Muskelzellen, begünstigt die Thrombozytenaggregation und ist Bestandteil atherosklerotischer Plaques (Folsom 1997).

Fenofibrat-Therapie senkte in der vorliegenden Studie signifikant den Fibrinogen-Spiegel um 15%, was in guter Übereinstimmung zu Studien bei Nicht-Diabetikern steht (Serna 1999).

Vermutlich ist der Hauptangriffspunkt der Fibrate, nämlich die Aktivierung von PPAR-alpha, für die Verringerung der Fibrinogenkonzentration verantwortlich (Kockx 1999). So findet sich unter Fenofibrat-Therapie auch eine PPAR-alpha-vermittelte Reduktion der Konzentration von Interleukin-6 (Delerive 1999), einem Induktor der hepatischen Fibrinogensynthese (Staels 1998). Einzig das strukturell von anderen Fibraten unterschiedliche Gemfibrozil scheint die Fibrinogenkonzentration nicht reduzieren zu können (Mussoni 2000).

Inwieweit dagegen Atorvastatin die Fibrinogenkonzentration beeinflusst, ist bei normoglykämischen Patienten eine lange Debatte. Die folgende Tabelle zeigt die bisherige Datenlage:

Autor	n	%Veränd. Fibrinogen	Dyslipopro- teinämie	Methode	kontrolliert
Marais 1997	22	+44%	HC	Ø Angabe	nein
Bertolotto 1999	20	bis +26% Ø Veränd	HC	Immunnephel. Clauss	nein
Wierzbicki 2000	89	+22%	65% mit HC	Inimmuno- turbidimetrie	nein
Nair 1998	23	+19%	Ø Angabe	Clauss	nein
Wierzbicki 1999	201	+12-20%	HC	?	ja
Malik 2001	29	+16%	MHL	Clauss	ja
Wierzbicki 2001	130	+6-16%	HC	Inimmuno- turbidimetrie	ja
Banyai 2001	12	+5%	HC	Clauss	nein
Davidson 1997	730	+4%	HC	Clauss	ja
Jones 1998	196	Ø Veränd.	HC	Immun- nephelometrie	ja
Otto 2000	9	Ø Veränd.	HC	Immun- nephelometrie	ja
Bakker 1996	56	Ø Veränd.	HTG	Funktioneller Test	ja
Rosenson 2001	84	Ø Veränd.	HC	Clauss	ja
Athyros 2002	134	Ø Veränd.	MHL	?	ja
Athyros 1998	15	-21%	MHL	Funtioneller Test	ja

HC = Hypercholesterinämie, HTG = Hypertriglyzeridämie, MHL = gemischte Dyslipidämie

Da der Fibrinogenspiegel bei Patienten mit Hypercholesterinämie einen unabhängigen kardiovaskulären Risikoprädiktor darstellt, könnte gefolgert werden, dass ein in einigen Studien unter Atorvastatin-Therapie beobachteter Fibrinogenanstieg einen negativen Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko hat. Somit wäre der unter Pravastatin- und Simvastatin-Therapie beobachtete Nutzen (Sacks 1996, Pyörälä 1997) möglicherweise nur eingeschränkt

auf das bisher noch nicht in großen Langzeitstudien mit klinischen Endpunkten getestete Atorvastatin übertragbar.

Auffällig ist jedoch, dass Anstiege des Fibrinogens vor allem in unkontrollierten Studien (keine Kontrollgruppe mit Placebo oder Vergleichsmedikament) gefunden wurden. Da es bei der Fibrinogenbestimmung immer noch keinen ubiquitär verfügbaren Messstandard gibt, ist zu befürchten, dass es in unkontrollierten Untersuchungen zu Assay-drifts, also messtechnisch bedingten Konzentrationsanstiegen oder -abfällen kommt. So stieg in der Studie von Bertolotto et al. (1999) unter Atorvastatin-Gabe der mit Immunnephelometrie gemessene Fibrinogenspiegel um bis zu 26% an, wurden die selben Proben jedoch nach der Clauss-Methode gemessen, fand sich zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Veränderung des Fibrinogenspiegels. Ein weiterer Störfaktor in unkontrollierten Studien können jahreszeitliche Schwankungen der Fibrinogenkonzentration sein (Otto 1996, Frohlich 1997).

In der vorliegenden cross-over Studie mit Typ-2-Diabetikern wurden alle Plasma-Proben bei -80°C tiefgefroren und am Schluß der Studie in einem analytischen Ansatz gemessen. Dabei fand sich unter Atorvastatin-Therapie keine Veränderung des Fibrinogens. Limitierend muss erwähnt werden, dass sehr hohe Triglyzeridkonzentrationen die Bestimmung der Fibrinogenkonzentration durch Immunnephelometrie beeinflussen können (Rossi 1988). So könnte die starke Triglyzeridreduktion unter Fenofibrat-Therapie die Fibrinogenidentifizierung im immunonephelometrischen Assay erhöht haben. Die Triglyzeridkonzentration unserer Patienten lag durchschnittlich jedoch bei lediglich 250mg/dl. Außerdem würde ein derartiger Effekt zur Unterschätzung der Fibrinogenabsenkung unter Fenofibrat führen. Da Atorvastatin-Therapie die Triglyzeridkonzentration nicht signifikant reduzierte, wäre ein derartiger Effekt hier sowieso vernachlässigbar klein. Des Weiteren fand sich weder unter Atorvastatin noch unter Fenofibrat eine Korrelation zwischen der Triglyzerid- und der Fibrinogenänderung (AS: $r=-0,21$, $p=0,51$; FF: $r=0,14$, $p=0,68$).

Unser Ergebnis steht in gutem Einklang mit einer kürzlich publizierten Studie, bei der die Therapie eines ähnlichen Patientenkollektivs (Typ-2-Diabetiker ($n=40$) mit gemischter Hyperlipoproteinämie) mit Atorvastatin (20mg) ebenfalls keine Veränderung des Fibrinogens bewirkte (Athyros 2002 Diabetes Care).

Auch in einer randomisierten Plazebo-kontrollierten, cross-over Studie von Rosenson et al. (2001) mit nicht-diabetischen Patienten, bei der die Fibrinogenkonzentration im Gegensatz zu den meisten anderen Studien primärer Endpunkt war, fand sich unter Atorvastatin-Therapie

kein Einfluss auf die Fibrinogenkonzentration. Außerdem zeigte sich kein signifikanter Unterschied zur Fibrinogenkonzentration unter Fluvastatin-, Lovastatin-, Pravastatin- oder Simvastatin-Therapie. Ebenso in der CURVES-Studie, die bei 534 Patienten mit Hypercholesterinämie fünf Statine verglich, zeigten sich weder bei den 196 mit Atorvastatin behandelten Patienten noch bei den mit anderen Statinen behandelten Patienten statistisch signifikante Veränderungen der Fibrinogenkonzentration (Jones 1998). In der bisher größten Studie, bei der 730 hypercholesterinämische Patienten über 52 Wochen mit Atorvastatin (10-20mg) behandelt wurden, fand sich zwar ein geringer Anstieg der Fibrinogenkonzentration um 4%, dieser unterschied sich statistisch jedoch nicht von der mit Lovastatin behandelten Kontrollgruppe (Davidson 1997).

Insgesamt kann nach momentaner Datenlage davon ausgegangen werden, dass Atorvastatin-Therapie weder bei Diabetikern noch normoglykämischen Patienten einen signifikanten Einfluss auf die Fibrinogenkonzentration ausübt.

3. Hämorheologie

Eine medikamentöse lipidsenkende Therapie verbessert nicht nur die Lipoprotein-konzentrationen, sondern kann je nach Medikament auch mit pleiotropen Effekten verbunden sein. So ist bekannt, dass HMG-CoA-Reduktase-Hemmer neben Entzündungsparametern auch Thrombogenitätsparameter günstig beeinflussen können und die endotheliale Funktion verbessern (Vaughan 1996, Bellosta 2000). Die pleiotropen Effekte von Fibraten sind am ehesten PPAR vermittelt (Fruchart 2001). In dieser Studie untersuchten wir deshalb auch, ob bzw. zu welchem Ausmaß die beiden Medikamente hämorheologische Parameter bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus beeinflussen. Unter hämorheologischen Parametern versteht man Determinanten der Blutfließeigenschaften wie Erythrozytenaggregation, Erythrozytenflexibilität, Plasma- und Vollblutviskosität.

3.1. Erythrozytenaggregation

Die Bedeutung einer isolierten Erhöhung der Erythrozytenaggregation (RCA) ist bis heute nicht eindeutig geklärt, jedoch ist sie ein Risikomarker für Patienten mit atherosklerotischen Erkrankungen. So hatten Patienten mit instabiler Angina pectoris eine höhere Erythrozytenaggregierbarkeit als Patienten mit stabiler Angina pectoris (Neumann 1989). Außerdem identifizierte eine höhere Erythrozytenaggregierbarkeit jene Patienten mit instabiler Angina pectoris, die ein erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt hatten (Neumann 1991). Auch Patienten mit Diabetes mellitus haben eine erhöhte Aggregationsneigung der Erythrozyten (Le Devehat 1990).

Fenofibrat reduzierte in der vorliegenden Studie sowohl die native als auch die auf Hk 45% standardisierte RCA in Stase und bei niedriger Scherrate (3/s) zwischen 10% und 15%. Dies ist am wahrscheinlichsten durch die Abnahme der Fibrinogenkonzentration induziert. So fand sich eine Assoziation zwischen der Abnahme der Fibrinogenkonzentration und der Reduktion der nativen RCA (für M: $r = 0,688$; $p < 0,02$ und für M_1 : $r = 0,536$; $p = 0,09$). Fibrinogen kann gleichzeitig an zwei verschiedene Erythrozyten binden und so eine Aggregation der Erythrozyten induzieren (Chien 1976). Aber auch andere hochmolekulare Proteine wie alpha2-Makroglobulin, der Haptoglobin-Hämoglobin-Komplex oder IgM und Lipide mit hohem Molekulargewicht wie LDL und VLDL haben derartige vernetzende Eigenschaften (Jay 1990, Martinez 1996, Sloop 1997, Vaya 1993). Folglich könnte auch die Halbierung der VLDL-Konzentration unter Fenofibrat-Therapie zur Verringerung der Erythrozytenaggregation beigetragen haben. Des Weiteren wurde eine negative Korrelation zwischen der Erythrozytenaggregation und der HDL-Cholesterinkonzentration beschrieben (Otto 1996, Ruhenstroth-Bauer 1987). Vermutlich sind die kleinen HDL-Partikel (5-12nm) nicht in der Lage, die Erythrozyten miteinander zu vernetzen, können aber die Rezeptoren auf der Erythrozytenmembran besetzen und so eine Aggregation der Erythrozyten durch größere Partikel (wie LDL) verhindern (Sloop 1997). Möglicherweise hat der unter Fenofibrat hervorgerufene Anstieg der HDL-Cholesterinkonzentration demnach ebenfalls zur Reduktion der Erythrozytenaggregierbarkeit beigetragen.

Auch der Hämatokrit hat einen Einfluss auf die Erythrozytenaggregation. Da in der vorliegenden Studie die Reduktion der Erythrozytenaggregation bei nativem Blut ähnlich der

bei auf Hk 45% standardisierten Blutes war, blieb die geringe Reduktion des Hämokrits unter Fenofibrat-Therapie jedoch wohl ohne Einfluss auf die RCA.

In einer Studie mit Patienten mit KHK (n=27) oder Hypertonus (n=8) zeigte sich unter Fenofibrat-Therapie ebenfalls eine Reduktion der Erythrozytenaggregation (Leschke 1989), wohingegen die Verringerung der Erythrozytenaggregierbarkeit bei Patienten mit familiärer Hypertriglyzeridämie (n=15) nicht signifikant war (Otto 1996).

Unter Atorvastatin-Therapie fand sich bei unseren Patienten keine Änderung der Erythrozytenaggregation bzw. bei nativem Hämokrit in Stase sogar einen Anstieg. Dies ist in guter Übereinstimmung mit der Tatsache, dass sich gleichzeitig weder das Fibrinogen, die VLDL noch der Hämokrit änderte. Möglicherweise könnte eine höherdosierte Atorvastatin-Gabe, die in einigen Studien zu einer Reduktion der VLDL führte (Athyros 2002 Diabetes Care, DALI 2001, Pontrelli 2002), auch eine Reduktion der Erythrozytenaggregation bewirken. So fand sich bei Patienten (n=12) mit Langzeit-LDL-Apherese Behandlung wegen familiärer Hypercholesterinämie unter 80mg Atorvastatin bei konstantem Hämokrit und geringfügig gestiegenem Fibrinogenspiegel eine Reduktion der Erythrozytenaggregation um 12-17% zusammen mit einer Reduktion der Triglyzeride um 18% (Banyai 2001). Jedoch erhöhte sich auch die HDL-Konzentration um 7,5% und könnte über die beschriebene inverse Korrelation ebenfalls zur Verringerung der Erythrozytenaggregation beigetragen haben, wenngleich sich ein derartiger Effekt in unserem Patientenkollektiv nicht darstellen ließ. In einer anderen Studie ebenfalls bei LDL-Apherese-Patienten (n=9) führte der Wechsel von Simvastatin (40mg) auf Atorvastatin (40mg) dagegen zu einem Anstieg der Erythrozytenaggregation in Stase um 19%, welcher mit einem unter Atorvastatin-Therapie geringeren HDL-Spiegel korreliert war (Otto 2000). Während es für Simvastatin- und Atorvastatin-Therapie keine weiteren publizierten Daten gibt, führte 3-monatige Therapie mit Lovastatin bei 15 Patienten mit Typ II Hyperlipoproteinämie zu einer signifikanten Senkung der Erythrozytenaggregation (Koppensteiner 1990).

Insgesamt bleibt der Einfluss der Statine und im Besonderen von Atorvastatin auf die Erythrozytenaggregation widersprüchlich.

3.2. Erythrozytenflexibilität

Die Verformbarkeit der Erythrozyten hängt sowohl von der Viskoelastizität und Fluidität der Plasmamembran als auch von der Viskoelastizität des Cytosols ab (Chien 1978). Patienten mit Diabetes mellitus zeigen eine verminderte Erythrozytenflexibilität (Schmid-Schönbein 1976, Hanss 1983) und zwar in Abhängigkeit von der Qualität der Blutzuckereinstellung (Symeonidis 2001). Außerdem finden sich Modifikationen in der Lipidzusammensetzung der Plasmamembran der Erythrozyten und zwar insbesondere im Cholesterin/Phospholipid-Verhältnis (Garnier 1990, Stuart 1987). Auch die im Vergleich zu normoglykämischen Individuen erhöhte intrazelluläre Na^+ -Konzentration wurde mit erhöhter Erythrozyten-Rigidität in Verbindung gebracht (Garnier 1995). Da die Plasmalipide in einem dynamischen Gleichgewicht mit den Membranlipiden der Blutzellen stehen, könnten Veränderungen der Plasmalipide einen Einfluss auf die Lipidzusammensetzung der Plasmamembran der Erythrozyten haben (Lijnen 1992). So konnte bei hypercholesterinämischen Patienten unter Lovastatin-Therapie eine signifikante Verbesserung der Erythrozyten-Deformierbarkeit erreicht werden, die mit einer Abnahme des Cholesteringehalts der Erythrozytenmembran verbunden war (Koppensteiner 1990, Levy 1992).

Auch Atorvastatin-Therapie bewirkte in der vorliegenden Arbeit tendenziell über alle Scherbereiche eine gleichbleibend geringe, allerdings nicht signifikante Verbesserung der Erythrozyten-Elongation. Unter der Erythrozyten-Elongation versteht man die Eigenschaft des in Ruhe als bikonkave Scheibe vorliegenden Erythrozyten sich bei steigender Scherbeanspruchung zunehmend ellipsoid zu verformen. Sie stellt damit ein direktes Maß der Erythrozyten-Flexibilität dar. Aufgrund der nur geringen Veränderungen der Erythrozyten-Elongation unter Atorvastatin-Therapie in der vorliegenden Studie sind größere Patientenkollektive nötig, um mögliche signifikante Unterschiede zu identifizieren.

Sollte die Rigidität der Erythrozyten tatsächlich maßgeblich von der Lipidzusammensetzung der Erythrozytenmembran abhängen und sollte diese durch eine Verringerung der Plasmalipide positiv beeinflussbar sein, könnte man hypothetisieren, dass eine höher dosierte Atorvastatin-Therapie, die Flexibilität der Erythrozyten positiver beeinflussen könnte. Bisher gibt es dazu jedoch keine aussagekräftigen Daten.

In einer Studie mit 9 Patienten mit KHK und schwerer heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, die wöchentlich mit LDL-Immunoabsorptions-Apherese behandelt

wurden, zeigte sich bezüglich der Erythrozytenfiltrierbarkeit, als einem weiterem Maß der Erythrozyten-Flexibilität, kein Unterschied zwischen zusätzlicher Atorvastatin- (40mg) versus Simvastatin-Therapie (40mg) (Otto 2000).

In einer doppel-blinden Studie mit Patienten mit ebenfalls Typ-2-Diabetes mellitus (n=22) zeigten nach 4 Monaten 6 der 11 mit 20mg Pravastatin behandelten Individuen eine Normalisierung der Erythrozytenflexibilität, während es in der Plazebogruppe nur 2 von 11 waren (Miossec 1999). Auch hier war der Unterschied jedoch nicht statistisch signifikant.

Noch weniger Daten wurden zum Einfluss von Fibraten auf die Erythrozytenflexibilität publiziert. Unter 6-monatiger Therapie mit dem in Deutschland nicht verwendeten Binifibrat verbesserte sich bei 30 hyperlipidämischen Patienten die Erythrozyten-Deformierbarkeit (Labios 1999). In der vorliegenden Studie führte auch die Fenofibrat-Therapie tendenziell bei allen Scherbereichen zu einer erhöhten Erythrozytenflexibilität, besonders deutlich (10-24%) und signifikant war dies jedoch nur im Bereich niedriger Scherraten. Otto et al. (1996) hingegen fanden unter 2-monatiger Fenofibrat-Therapie weder bei 15 Patienten mit familiärer Hypertriglyzeridämie noch bei 8 Patienten mit familiärer Dysbetalipoproteinämie eine signifikante Veränderung der Erythrozyten-Filtrierbarkeit. Diese und andere bisher veröffentlichten Studien haben den Nachteil, die Erythrozyten-Filtrierbarkeit gemessen zu haben, welche störanfällig und weniger gut reproduzierbar ist. Die von uns mittels Laserdiffraktometer bestimmte Verformbarkeit (Elongation) der Erythrozyten ist dagegen gut reproduzierbar und ermöglicht darüber hinaus eine Aussage zur Erythrozyten-Flexibilität bei verschiedenen physiologisch vorkommenden Scherbereichen.

Sowohl durch Statin- als auch Fibrat-Therapie scheint also ein positiver Einfluss auf die Erythrozytenflexibilität möglich. Ob dadurch auch das Atheroskleroserisiko günstig beeinflusst werden kann, ist noch unklar.

3.3. Plasmaviskosität

Eine erhöhte Plasmaviskosität bewirkt einen gestörten mikrozirkulatorischen Blutfluss, eine erhöhte Thrombose-Neigung und durch verstärkten Scher-Stress Schädigungen an der Blut-Endothel-Schnittstelle. Außerdem führt sie, insbesondere in poststenotischen Bereichen, zu verstärkten Interaktionen der Plasmaproteine mit dem Endothel (Rosenson 1993). So zeigten

in einer prospektiven Studie mit nahezu 5000 männlichen Patienten, nach Standardisierung für die wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren, jene 20% der Individuen mit der höchsten Plasmaviskosität verglichen mit der untersten Quintile ein 2,3-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten einer KHK (Sweetnam 1996). Dabei erhöhte sich bei jedem Fibrinogen-Spiegel mit steigender Plasmaviskosität die Inzidenz für eine KHK. Des Weiteren korreliert eine erhöhte Plasmaviskosität mit dem angiographischen Schweregrad einer koronaren Stenose (Junker 1998), dem Risiko für einen Myokardinfarkt bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (Fuchs 1987) und der Mortalität nach einem Myokardinfarkt (Martin 1991). Die Plasmaviskosität ist charakteristischerweise bei Patienten mit Diabetes mellitus erhöht (Rosenson 2001).

In der vorliegenden Arbeit wurde die Plasmaviskosität unter der Behandlung mit Fenofibrat signifikant reduziert. Auch bei Patienten mit familiärer Dysbetalipoproteinämie (Otto 1996 Metabolism) und KHK (Leschke 1989) zeigte sich unter Fenofibrat-Therapie eine verringerte Plasmaviskosität.

Die wichtigste Determinante der Plasmaviskosität scheint -selbst bei hypertriglyzerämischen Patienten- die Fibrinogenkonzentration zu sein (Otto 2000 Metabolism). Folglich ist es wahrscheinlich, dass die Verringerung der Plasmaviskosität in Bezug zu der unter Fenofibrat beobachteten Abnahme der Fibrinogenkonzentration steht ($r = 0,544$, $p = 0,08$) (Serna 1999). Auch ein Einfluss der Triglyzeride auf die Plasmaviskosität wurde diskutiert, aber die Abnahme der Plasmaviskosität korrelierte nicht mit der Reduktion der Triglyzeride ($r = 0,091$, $p = 0,789$). Dies ist in guter Übereinstimmung mit der Tatsache, dass bei Patienten mit familiärer Hypertriglyzeridämie weder postprandiale Triglyzeridanstiege noch eine 52% Senkung der Triglyzeride unter Gemfibrozil-Therapie eine Veränderung der Plasmaviskosität bewirkten (Otto 1997).

Bei den Statinen wurden für Pravastatin (Jay 1990, Lowe 2000) und Lovastatin (Koppensteiner 1990, Martinez 1996) bei nicht-diabetischen Patienten Reduktionen der Plasmaviskosität gezeigt. Für Atorvastatin ist die Datenlage bisher weniger aussagekräftig. Ein Anstieg der Fibrinogenkonzentration wie von Wierzbicki et al. (1998) beobachtet, könnte einen Anstieg der Plasmaviskosität bewirken. In unserer Studie jedoch führte Atorvastatin-Therapie weder zu einer Veränderung der Plasmaviskosität noch der Fibrinogenkonzentration. Hoch-dosierte Atorvastatin-Therapie (80mg) hatte in zwei Studien bei normoglykämischen Patienten sogar eine Reduktion der Plasmaviskosität um 6% bzw. 10% zur Folge (Banyai

2001, Dujovne 2000). Da der Fibrinogenspiegel in beiden Studien konstant blieb bzw. sogar leicht anstieg, müssen andere Faktoren dafür verantwortlich sein. So wurde z.B. ein linearer Zusammenhang zwischen der Plasmaviskosität und der Konzentration des Gesamtcholesterins und des Apolipoprotein B beschrieben (Koenig 1992) und in der West of Scotland Coronary Prevention Study (Lowe 2000) korrelierte die Reduktion der Plasmaviskosität unter Pravastatin-Therapie mit der Verringerung des LDL-Cholesterins.

3.4. Vollblutviskosität

Die Vollblutviskosität hängt u.a. von der Plasmaviskosität, dem Hämatokrit, der Erythrozytenaggregationsneigung und der Erythrozytenverformbarkeit ab (Mayer 1966). Die Vollblutviskosität ist bei niedrigen Scherraten höher als bei hohen, da im Bereich niedriger Scherraten bzw. Fließgeschwindigkeiten Erythrozytenaggregate die Viskosität erhöhen. Bei ansteigenden Fließgeschwindigkeiten dissoziieren die Erythrozytenaggregate zunehmend, so dass die Vollblutviskosität bei hohen Scherraten vor allem durch Plasmaviskosität, Hämatokrit und Erythrozytenverformbarkeit bestimmt wird.

In der Edinburgh Artery Study (n=1592) war die Vollblutviskosität ein Prädiktor für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (Lowe 1997). Außerdem haben Patienten mit erhöhter Blutviskosität nach Myokardinfarkt ein größeres Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen (Jan 1975).

Die Einnahme von Fenofibrat bewirkte in der vorliegenden Studie eine Reduktion der Vollblutviskosität. Der unter Fenofibrat-Therapie leicht verringerte Hämatokrit kann dafür nicht verantwortlich sein, da die Viskositätsreduktion des auf HK 45% standardisierten Vollbluts ähnlich war. Ausschlaggebend waren am ehesten die Reduktion der Plasmaviskosität sowie die Verringerung der Erythrozytenaggregation. Die erniedrigte Vollblutviskosität bei gleichzeitiger Erhöhung des HDL ist des Weiteren gut vereinbar mit der Beobachtung, dass die HDL-Cholesterinkonzentration invers mit der Vollblutviskosität korreliert (Stamos 1999). Die Tatsache, dass die Reduktion der Vollblutviskosität bei niedrigen Scherraten mit bis zu 7% besonders deutlich war, könnte am ehesten an der verringerten Erythrozytenaggregation liegen.

Auch bei Patienten mit familiärer Dysbetalipoproteinämie fand sich unter Fenofibrat-Therapie über alle Scherbereiche eine reduzierte Vollblutviskosität, nicht signifikant war die Viskositätsabnahme jedoch bei Patienten mit familiärer Hypertriglyzeridämie (Otto 1996 Metabolism).

Da Atorvastatin weder die Plasmaviskosität noch den Hämatokrit oder die Erythrozytenaggregation beeinflusste, erstaunt es nicht, dass auch die Vollblutviskosität unverändert blieb. Wie schon erwähnt, könnte eine höhere Dosis von Atorvastatin über die verstärkte Lipidreduktion u.a. möglicherweise die Erythrozytenaggregation günstig beeinflussen und so eine Reduktion der Vollblutviskosität bewirken. So führte bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie eine tägliche Dosis von 80mg Atorvastatin zu einer Reduktion der Vollblutviskosität je nach Scherrate um 7-17% (Banyai 2001).

E. Zusammenfassung

Eine Dyslipoproteinämie ist bei Patienten mit Diabetes mellitus ein starker Risikofaktor für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen. Die typische diabetische Dyslipoproteinämie ist durch eine Hypertriglyzeridämie, ein niedriges HDL-Cholesterin und ein oft nur gering erhöhtes LDL-Cholesterin mit einem Vorherrschen kleiner, dichter LDL-Partikel gekennzeichnet. Es ist unklar, ob bei diesen Patienten eine Therapie mit Statinen oder Fibraten wirkungsvoller in der Reduktion des durch die diabetische Dyslipoproteinämie vermittelten Risikos ist.

Im Rahmen einer randomisierten Cross-over-Studie haben wir bei 13 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und gemischter Hyperlipoproteinämie die je 6-wöchige Gabe von Atorvastatin (10mg/d) mit der von Fenofibrat (250mg/d) verglichen.

Atorvastatin senkte das LDL-Cholesterin um 29% durch prozentual ähnliche Reduktion aller LDL-Subfraktionen, so dass bereits bei der niedrigen Dosis von 10mg/d ein Großteil der Patienten den LDL-Cholesterin-Zielwert von 100 mg/dl erreichen konnte. Fenofibrat hatte dagegen nur einen geringen Effekt auf die LDL-Cholesterin-Konzentration, induzierte jedoch eine Umverteilung kleiner dichter, besonders atherogener LDL-Partikel (-31%) zu weniger atherogenen, mitteldichten LDL-Partikeln (+36%). Bemerkenswerterweise war die absolute

Cholesterinkonzentration in kleinen, dichten LDL-Partikeln unter Therapie mit beiden Medikamenten vergleichbar. Beide Medikamente induzierten des Weiteren einen Anstieg des HDL-Cholesterins (AS: +10%, FF: +11%). Fenofibrat bewirkte außerdem eine starke Reduktion der Triglyzerid-Konzentration (-39%), während Atorvastatin in der niedrigen Dosierung von 10mg/d keine statistisch signifikante Auswirkung auf die Konzentration Triglyzerid-reicher Lipoproteine zeigte.

Die Therapie mit Fenofibrat verbesserte zusätzlich hämorheologische Parameter. So reduzierte sie die Fibrinogenkonzentration um 15%, was mit einer Abnahme der Plasmaviskosität um 3% assoziiert war. Dies führte -zusammen mit einer Verbesserung der Erythrozytenaggregation (-10% bis -15%)- auch zu einer Verringerung der nativen und standardisierten Vollblutviskosität in Abhängigkeit des Scherbereichs um 3% bis 7%. Des Weiteren scheint Fenofibrat insbesondere im Bereich niedriger Scherraten die Erythrozyten-Flexibilität verbessern zu können. Die Atorvastatin-Therapie dagegen beeinflusste in der vorliegenden Studie hämorheologische Parameter kaum.

Statistisch signifikante Auswirkungen auf das hoch-sensitive C-reaktive Protein konnten unter beiden Medikamenten nicht nachgewiesen werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl Fenofibrat als auch Atorvastatin den Lipoproteinmetabolismus bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und gemischter Hyperlipoproteinämie verbessern können, jedoch verschiedene Bereiche beeinflusst werden. Fenofibrat ist -neben dem positiven Effekt auf hämorheologische Parameter- insbesondere in der Reduktion Triglyzerid-reicher Lipoproteine überlegen, weshalb es bei dominierender Hypertriglyzeridämie Medikament der 1. Wahl sein sollte. Atorvastatin ist dagegen viel potenter in der Reduktion des LDL-Cholesterins, so dass Typ-2-Diabetiker mit dominierender LDL-Erhöhung eher von einer Statin-Therapie profitieren dürften.

F. Literaturverzeichnis

Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988;116:1713-1724

Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 1996;124(suppl):S11-S20

Athyros VG, Papageorgiou AA, Hatzikonstandinou HA, Athyrou VV, Kontopoulos AG. Effect of atorvastatin versus simvastatin on lipid profile and plasma fibrinogen in patients with hypercholesterolaemia. A pilot, randomized, double-blind, dose-titrating study. *Clin Drug Invest* 1998;16:219-27.

Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, Demitriadis DS, Pehlivanidis AN, Kontopoulo AG. Atorvastatin versus four statin-fibrate combinations in patients with familial combined hyperlipidaemia. *J Cardiovasc Risk*. 2002 Feb;9(1):33-9.

Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, Demitriadis DS, Pehlivanidis AN, Kontopoulo AG. Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia. *Diabetes Care* 2002;25(7):1198-1202

Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988; 260:1917-1921.

Austin MA, King M, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990;82(2):495-506

Austin MA. Epidemiology of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1999;83:13F-16F.

Bakker-Arkema RG, Davidson MH, Goldstein RJ, Davignon J, Isaacsohn JL, Weiss SR, Keilson LM, Brown WV, Miller VT, Shurzinske LJ, Black DM. Efficacy and safety of a new HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin in patients with hypertriglyceridemia. *JAMA* 1996;275:128-133.

Banyai S, Banyai M, Falger J, Jansen M, Alt E, Derfler K, Koppensteiner R. Atorvastatin improves blood rheology in patients with familial hypercholesterolemia (FH) on long-term LDL apheresis treatment. *Atherosclerosis* 2001;159:513-19

Bellosta S, Ferri N, Bernini F, Paoletti R, Corsini A. Non-lipid-related effects of statins. *Ann Med* 2000;32:164-76

Benderly M, Graff E, Reicher-Reiss H, Behar S, Brunner D, Goldbourt U. Fibrinogen is a predictor of mortality in coronary heart disease patients. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996 Mar;16(3):351-6.

- Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Watson AD, Lusis AJ. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation and genetics. *Circulation* 1995;91:2488-96
- Bertolotto A, Bandinelli S, Ruocco L, Faro AL, Penno G, Navalesi R. More on the effect of atorvastatin on plasma fibrinogen levels in primary hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1999;143:455-7.
- Betteridge DJ. Lipid-lowering trials in diabetes. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:619-23
- Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuffi AG, Buffon A, Summaria F, Ginnetti F, Fadda G, Maseri A. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999;99:855-60
- Branchi A, Fiorenza AM, Torri A, Muzio F, Berra C, Colombo E, Dalla Valle E, Rovellini A, Sommariva D. Atorvastatin increases HDL cholesterol in hypercholesterolemic patients. Evidence of a relationship with baseline HDL cholesterol. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2002;12(1):24-8
- Broeders N, Knoop C, Antoine M, Tielemans C, Abramowicz D. Fibrate-induced increase in blood urea and creatinine: Is gemfibrozil the only innocuous agent? *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1993-99
- Burnett JR, Wilcox LT, Telford DE, Kleinstiver SJ, Barrett PHR, Newton RS, Huff MW. Inhibition of HMG-CoA reductase by atorvastatin decreases both VLDL and LDL apoB production in miniature pigs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2489-2600.
- Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease: the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol* 1988;4(suppl):5A-10A
- Chapman MJ, Goldstein S, Lagrange D, Laplaud PM. A density gradient ultracentrifugal procedure for the isolation of the major lipoprotein classes from human serum; *J Lipid Res* 1981; 22:339-358.
- Chapman MJ, Guerin M, Bruckert E: Atherogenic dense low-density lipoproteins. Pathophysiology and new therapeutic approaches. *Eur Heart J* 1998;19(suppl A):A24-A30
- Chien S, Usami S, Dellenback RJ, Gregersen MI, Nanninga LB, Guest MM. Blood viscosity: influence of erythrocyte aggregation. *Science* 1976;157:829-831.
- Chien S, Sung K, Skalak R, Usami S, Tozeren A. Theoretical and experimental studies on viscoelastic properties of erythrocyte membrane. *Biophys J* 1978;24:463-87
- Colhoun HM, Thomason MJ, Mackness MI, Maton SM, Betteridge, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Fuller JH. Design of the Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study (CARDS) in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2002;19(3):201-11.

Cortellaro M, Cofrancesco E, Boschetti C, Cortellaro F, Mancini M, Mariani M, Paoletti R. Effects of fluvastatin and bezafibrate combination on plasma fibrinogen, t-plasminogen activator inhibitor and C-reactive protein levels in coronary artery disease patients with mixed hyperlipidemia (FACT study). *Thromb Haemost* 2000;83:549-53

Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention (DALI) study group. The effect of aggressive versus standard lipid lowering by atorvastatin on diabetic dyslipidemia: the DALI study: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes and diabetic dyslipidemia. *Diabetes Care* 2001;24(8):1335-41

Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1477-82

Delerive P, De Bosscher K, Besnard S, Vanden Berghe W, Peters JM, Gonzales FJ, Fruchart JC, Tedgui A, Haegeman G, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha negatively regulates the vascular inflammatory gene response by negative cross-talk with transcription factors NF-kappaB and AP-1. *J Biol Chem*. 1999;274(45):32048-54.

Després JP. Increasing high-density lipoprotein cholesterol: an update on fenofibrate. *Am J Cardiol* 2001;88(suppl):30N-36N

Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes. *Lancet* 2001;357:905-910

Dujovne CA, Harris WS, Altman R, Overhiser RW, Black DM. Effect of Atorvastatin on hemorheologic-hemostatic parameters and serum fibrinogen levels in hyperlipidemic patients. *Am J Cardiol* 2000;85:350-53

Eda S, Kaufmann J, Roos W, Pohl S. Development of a new microparticle-enhanced turbidimetric assay for C-reactive protein with superior features in analytical sensitivity and dynamic range. *J Clin Anal* 1998;12:137-144

Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a metaanalysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993;118:956-963.

Expert Panel on Detection Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497

Feher MD, Caslake M, Foxton J, Cox A, Packard CJ. Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronised fenofibrate. *Diabetes Metab Res Rev* 1999;15:395-399

Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102(1):42-7

- Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997;96:1102-1108
- Ford CS. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999;22:1971-77
- Frick MH, Elo H, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V. Helsinki Heart Study. Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987;317:1237-1245
- Frohlich M, Sund M, Russ S, Hoffmeister A, Fischer HG, Hombach V, Koenig W. Seasonal variations of rheological and hemostatic parameters and acute-phase reactants in young, healthy subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2692-97
- Fruchart JC, Staels B, Duriez P. PPARs, metabolic disease and atherosclerosis. *Pharmacol Res.* 2001;44(5):345-52. Review
- Fuller JH, Stevens LK, Wang SI. International variations in cardio-vascular mortality associated with diabetes mellitus; the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Ann Med* 1996;28:319-322
- Fuchs J, Weinberger I, Teboul A, Rotenberg Z, Joshua H, Agmon J. Plasma viscosity and hematocrit in the course of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1987;8:1195-1200
- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-54. Review
- Ganda OP, Arkin CF. Hyperfibrinogenemia. An important risk factor for vascular complications in diabetes. *Diab Care* 1992;15:1245-1250.
- Ganotakis E, Tsimihodimos V, Bairaktari E, Rizos E, Athyros V, Seferiades C, Elisaf M. Effects of various fibrates on serum alkaline phosphatase activity. *Atherosclerosis* 2002;165:187-188
- Garnier M, Attali JR, Valensi P, Delatour-Hanss E, Gaudey F, Koutsouris D. Erythrocyte deformability in diabetes and erythrocyte membrane lipid composition. *Metabolism* 1990;39(8):794-98
- Garnier M, Zkhir F, Marc B, Pariès J, Attali JR, Valensi P. Red blood cell sodium content in NID diabetic patients with hemorheological abnormalities. *Clin Hemorheol* 1995;15:325-333
- Geiss HC, Otto C, Schwandt P, Parhofer KG. Effect of Atorvastatin on low-density lipoprotein subtypes in patients with different forms of hyperlipoproteinemia and control subjects. *Metabolism* 2001;50(8):983-988

Gómez-Gerique JA, Ros E, Oliván J, Mostaza JM, Vilardell M, Pintó X, Civeira F, Hernández A, da Silva PM, Rodríguez-Botaro A, Zambón D, Lima J, Díaz C, Aristegui R, Sol JM, Chaves J, Hernández G, ATOMIX Investigators. Effect of atorvastatin and bezafibrate on plasma levels of C-reactive protein in combined (mixed) hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2002;162:245-51

Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, Jacobs DR Jr, Bangdiwala S, Tyroler HA. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989 Jan;79(1):8-15

Guerin M, Bruckert E, Dolphin PJ, Turpin G, Chapman MJ. Fenofibrate reduces plasma cholesteryl ester transfer from HDL to VLDL and normalises the atherogenic, dense LDL profile in combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:763-772.

Guerin M, Lassel TS, Goff WL, Farnier M, Chapman MJ. Action of Atorvastatin in combined hyperlipidemia – preferential reduction of cholesteryl ester transfer from HDL to VLDL1 particles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:189-197.

Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä 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;339:229-234

Hak A, Stehouwer CDA, Bots ML, Polderman KH, Schalkwijk CG, Westendorp ICD, Hofman A, Witteman JCM. Association of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1986-91

Hanss M, Attali JR, Helou C. Erythrocyte deformability and diabetes. *Clin Hemorheol* 1983;3:383-91

Havertake F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB, for the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study group. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997;349:462-6

Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360(9326):7-22

Hermann LS, Kjellstrom T, Nilsson-Ehle P. Effects of metformin and glibenclamide alone and in combination on serum lipids and lipoproteins in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Metabol* 1991;17:174-9

Hertz R, Bishara-Shieban J. Mode of action of peroxisome proliferators as hypolipidemic drugs, suppression of apolipoprotein C-III. *J Biol Chem* 1995; 270:13470-13475.

Hoogerbrugge N, Jansen H. Atorvastatin increases low-density lipoprotein size and enhances high-density lipoprotein cholesterol concentration in male, but not in female patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1999;146:167-174

- Hottelart C, El Esper N, Rose F, Achard JM, Fournier A. Fenofibrate increases creatininemia by increasing metabolic production of creatinine. *Nephron* 2002;92:536-541
- Howard BV, Xiaoren P, Harper I, Foley JE, Cheung MC, Taskinen MR. Effect of sulfonylurea therapy on plasma lipids and high-density lipoprotein composition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1985;79:78-85
- Idzior-Walus B, Sieradzki J, Rostworowski W, Zdzienicka A, Kawalec E, Wójcik J, Zarnecki A, Blane G. Effects of comiconised fenofibrate on lipid and insulin sensitivity in patients with polymetabolic syndrome x. *Eur J Clin Invest* 2000;30(10):871-8
- Insull W, Kafonek S, Goldner D, Zieve F on behalf of the ASSET Investigators. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin (10mg) with simvastatin (10mg) at six weeks. *Am J Cardiol* 2001;87:554-559
- Jan KM, Chien S, Bigger JT. Observations on blood viscosity changes after acute myocardial infarction. *Circulation* 1975;51:1079-84
- Jay RH, Ramplly MW, Betteridge DJ. Abnormalities of blood rheology in familial hypercholesterolemia: effects of treatment. *Atherosclerosis* 1990;85:249-56
- Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischaemic heart disease. An eight year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998;97:1029-1036.
- Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001;103:1933-35
- Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D, for the CURVES investigators. Comparative dose efficacy study of atorvstatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES Study). *Am J Cardiol* 1998;81:582-87.
- Junker R, Heinrich J, Ulbrich H, Schulte H, Schonfeld R, Kohler E, Assmann G. Relationship between plasma viscosity and the severity of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:870-875
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham Study. *Diabetes Care* 1979;2:120-6
- Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1987;258:1183-1186.
- Karpe F. Postprandial lipoprotein metabolism and atherosclerosis *J Intern Med* 1999;246:341-355.

Kattermann R, Jaworek D, Moller G, Assmann G, Bjorkhem I, Svensson L, Borner K, Boerma G, Desager JP, et al. Multicenter study of a new enzymatic method of cholesterol determination. *J Clin Chem Clin Biochem* 1984;22: 245-251.

Keating GM, Ormrod D. Micronised fenofibrate: an updated review of its clinical efficacy in the management of dyslipidaemia. *Drugs* 2002;62(13):1909-44. Review

Kirchgässler KU, Schmitz H, Bach G. Effectiveness and tolerability of 12-week treatment with micronised fenofibrate 200mg in a drug-monitoring programme involving 9884 patients with dyslipidaemia. *Clin Drug Invest* 1998;15:197-204

Kockx M, Gervois PP, Poulain P, Derudas B, Peters JM, Gonzalez FJ, Princen HM, Kooistra T, Staels B. Fibrates suppress fibrinogen gene expression in rodents via activation of the peroxisome proliferator-activated receptor- α . *Blood* 1999;93(9):2991-8.

Koenig W, Sund M, Ernst E, Mraz W, Hombach V, Keil U. Association between rheology and components of lipoproteins in human blood. Results from the MONICA Project. *Circulation* 1992;85:2197-2204

Koenig W, Sund M, Filipiak B, Döring A, Löwel H, Ernst E. Plasma viscosity and the risk of coronary heart disease: results from the MONICA-Augsburg Cohort Study 1984 to 1992. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:768-72

Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A, Hutchinson WL, Pepys MB. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. *Circulation* 1999;99:237-42

Koppensteiner R, Minar E, Ehringer H. Effect of lovastatin on hemorheology in type II hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1990;83:53-8

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;15:820-25

Kreisberg RA. Diabetic dyslipidemia. *Am J Cardiol* 1998;82:67U-73U

La Belle M, Krauss RM. Differences in carbohydrate content of low density lipoproteins associated with low density lipoprotein subclass patterns. *J Lipid Res* 1990;31:1577-1588.

Labios M, Martínez M, Vayá A, Gabriel F, Guir V, Aznar J. Effect of a modified fibrate (Biniwas Retard) on hemorheological alterations in hyperlipemic patients. *Clin Hemorheol Microcirc* 1999;21(2):79-85

Lea AP, McTavish D. Atorvastatin. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of hyperlipidemias. *Drugs* 1997;53:828-847

Le Devehat C, Vimeux M, Bondoux G, Khodabandehlou T. Red blood cell aggregation in diabetes mellitus. *Int Angiol* 1990;9(1):11-15

- Lee AJ, Mowbray PI, Lowe GD, Rumley A, Fowkes FG, Allan PL. Blood viscosity and elevated carotid intima-media thickness in men and women: the Edinburgh Artery Study. *Circulation*. 1998;97(15):1467-73
- Leschke M, Höffken H, Schmidtsdorff A, Blanke H, Egbring R, Joseph K, Strauer BE. Einfluß von Fenofibrat auf Fibrinogenkonzentration und Blutfluidität. *Dtsch Med Wochenschr* 1989;114:939-944
- Levy Y, Leibowitz R, Aviram M, Brook JG, Cogan U. Reduction of plasma cholesterol by lovastatin normalizes erythrocyte membrane fluidity in patients with severe hypercholesterolaemia. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34:427-430
- Libby P, Geng YJ, Sukhova GK, Simon DI, Lee RT. Molecular determinants of atherosclerotic plaque vulnerability. *Ann N Y Acad Sci* 1997;811:134-145
- Lijnen P, Fagard R, Staessen J, Thijs L, Amery A. Erythrocyte membrane lipids and cationic transport systems in men. *J Hypertens* 1992;10:1205-1211
- Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-1357
- Lowe GD, Lee AJ, Rumley A, Price JF, Fowkes FG. Blood viscosity and risk of cardiovascular events: the Edinburgh Artery Study. *Br J Haematol*. 1997;96(1):168-73.
- Lowe G, Rumley A, Norrie J, Ford I, Shepherd J, Cobbe S, Macfarlane P, Packard C. Blood rheology, cardiovascular risk factors, and cardiovascular disease: the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Thromb Haemost* 2000;84/4:553-8
- Malik J, Melenovsky V, Wichterle D, Haas T, Simek J, Ceska R, Hradec J. Both fenofibrate and atorvastatin improve vascular reactivity in combined hyperlipidaemia (fenofibrate versus atorvastatin trial-FAT). *Cardiovasc Res* 2001;52(2):290-98
- Marais AD, Firth JC, Bateman ME, Byrnes P, Martens C, Mountney J. Atorvastatin: an effective lipid-modifying agent in familial hypercholesterolemia; *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1527-31.
activators. *J Biol Chem* 1997; 272:28210-28217.
- Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991;338:1409-11
- Martinez M, Vaya A, Marti R, Gil L, Lluch I, Carmena R, Aznar J. Erythrocyte membrane cholesterol/phospholipid changes and hemorheological modifications in familial hypercholesterolemia treated with lovastatin. *Thromb Res* 1996;83:375-88
- Mayer GA, Fridrich J, Newell J, Szivek J. Plasma components and blood viscosity. *Biorheology* 1966;3:177

Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mahonen M, Niemela M, Haffner SM, Pyörälä K, Tuomilehto J. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care* 1998;21:69-75

Millar JS, Packard CJ: Heterogeneity of apolipoprotein B-100-containing lipoproteins: what we have learnt from kinetic studies. *Curr Opin Lipid* 1998;9:197-202

Miller NE, Hammett F, Saltissi S, Rao S, Van Zeller H, Coltation J, Lewis B. Relation of angiographically defined coronary artery disease to plasma lipoprotein subfractions and apolipoproteins. *Br Med J* 1981;282:1741-1744

Miossec P, Zkhiri F, Pariès J, David-Dufilho M, Devynck MA, Valensi PE. Effect of pravastatin on erythrocyte rheological and biochemical properties in poorly controlled type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 1999;16(5):424-30

Mussoni L, Mannucci L, Sirtori C, Pazzucconi F, Bonfardeci G, Cimminiello C, Notarbartolo A, Scafidi V, Bittolo Bon G, Alessandrini P, Nenci G, Parise P, Colombo L, Piliago T, Tremoli E. Effects of gemfibrozil on insulin sensitivity and on haemostatic variables in hypertriglyceridemic patients. *Atherosclerosis* 2000;148:397-406

Mykkanen L, Kuusisto J, Haffner SM, Laakso M, Austin MA. LDL size and risk of coronary heart disease in elderly men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(11):2742-8.

Nair DR, Papadakis JA, Jagroop IA, Mikhailidis DP, Winder AF. Statins and Fibrinogen. *Lancet* 1998;351:1430.

Neumann FJ, Tillmanns H, Roebruck P, Zimmermann R, haupt HM, Kubler W. Haemorrhological abnormalities in unstable angina pectoris: a relation independent of risk factor profile and angiographic severity. *Br Heart J*. 1989;62(6):421-8

Neumann FJ, Katus HA, Hoberg E, Roebruck P, Braun M, Haupt HM, Tillmanns H, Kübler W. Increased plasma viscosity and erythrocyte aggregation: indicators of an unfavourable clinical outcome in patients with unstable angina pectoris. *Br Heart J* 1991;66:425-30

Nigon F, Lesnik P, Rouis M, Chapman MJ. Discrete subspecies of human low density lipoproteins are heterogeneous in their interaction with the cellular LDL receptor. *J Lipid Res* 1991;32:1741-1753.

Okada S, Ishii K, Tanokuchi S, Hamada H, Ichiki K, Ota Z. Effect of alpha-glucosidase inhibitor in combination with sulphonylurea compounds on lipid profile in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Int Med Res* 1995;23:492-6

Otto C, Ritter MM, Soennichsen AC, Schwandt P, Richter WO. Effects of n-3 fatty acids and fenofibrate on lipid and hemorrheological parameters in familial dysbetalipoproteinemia and familial hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1996;45(10):1305-11

Otto C, Donner MG, Schwandt P, Richter WO. Seasonal variations of hemorrheological and lipid parameters in middle-aged healthy subjects. *Clin Chim Acta* 1996;256:87-94

Otto C, Pschierer V, Soennichsen AC, Schwandt P, Richter WO. Postprandial hemorrheology and apolipoprotein B metabolism in patients with familial hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1997;46:1299-1304

Otto C, Richter OW, Schwandt P. Contribution of fibrinogen and lipoproteins to plasma viscosity in hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia: Evaluation by selective depletion of low-density lipoproteins or fibrinogen. *Metabolism* 2000;49(6):810-13

Otto C, Geiss HC, Donner MG, Parhofer KG, Schwandt P. Influence of atorvastatin versus simvastatin on fibrinogen and other hemorrheological parameters in patients with severe hypercholesterolemia treated with regular immunoabsorption apheresis. *Ther Apheresis* 2000 Jun;4(3):244-8.

Packard CJ, Shepherd J: Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1997;17:3542-3556

Parhofer KG, Laubach E, Geiss HC, Otto C. Einfluss einer verbesserten Blutzuckereinstellung auf den Lipidspiegel bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. *Dtsch Med Wochenschr* 2002;127(18):958-62

Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-2168

Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ETH. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001;103:2531-34

Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, Eisenberg D, Shurzinske L, McCormick LS. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999;341(2):70-6

Pontrelli L, Parris W, Adeli K, Cheung RC. Atorvastatin treatment beneficially alters the lipoprotein profile and increases low-density lipoprotein particle diameter in patients with combined dyslipidemia and impaired fasting glucose/type 2 diabetes. *Metabolism* 2002;51(3):334-342

Poulter N. The impact of micronized fenofibrate on lipid subfractions and on reaching HDL-target levels in 7098 patients with dyslipidaemia. *Br J Cardiol* 1999;6:682-685

Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergemann 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;20:614-620.

Resch KL, Ernst E, Matrai A, Buhl M, Schlosser P. Can rheologic variables be of prognostic relevance in atherosclerotic disease? *Angiology* 1991;42:963-70

Reynolds GD, Vance RP. C-reactive protein immunohistochemical localization in normal and atherosclerotic human aortas. *Arch Pathol Lab Med* 1987;111:265-69

Ridker PM, Cushman M, Stampfer M, Russell MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9

Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Moye LA, Goldmann S, Flaker GC, Braunwald E, for the cholesterol and recurrent events (CARE) investigators. Inflammation, pravastatin and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998;98:839-44

Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999;100(3):230-5

Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM Jr. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344(26):1959-65

Ridker PM. High-sensitive C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103:1813-18

Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events. VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1585-91

Rosenson RS. Viscosity and ischemic heart disease. *J Vasc Med Biol* 1993;4:206-212

Rosenson RS, Tangney CC, Schaefer EJ. Comparative study of HMG-CoA reductase inhibitors on fibrinogen. *Atherosclerosis* 2001;155:463-66

Rosenson RS, Shott S, Lu L, Tangney CC. Hypertriglyceridemia and other factors associated with plasma viscosity. *Am J Med* 2001;110(6):488-92

Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115-26. Review

Rossi E, Mondonico P, Lombardi A, Preda L. Method for the determination of functional (clottable) fibrinogen by the new family of ACL coagulometers. *Thromb Res* 1988;52(5):453-68

Rubins HB, Sander JR, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341: 410-418.

Ruhenstroth-Bauer G, Mössmer G, Ottl J, Koenig-Erich S, Heinemann G. Highly significant negative correlations between erythrocyte aggregation value and serum concentration of high density lipoprotein cholesterol in a sample from a normal population and in patients with coronary heart disease. *Eur J Clin Invest* 1987;17(3):275-9

Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnols JMO, Wun CC, David BR, Braunwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels; *N Engl J Med* 1996; 335:1001-1009.

Sasaki S, Kuwahara N, Kunitomo K, Harada S, Yamada T, Azuma A, Takeda K, Nakagawa M. Effects of atorvastatin on oxidized low-density lipoprotein, low-density lipoprotein subfraction distribution, and remnant lipoprotein in patients with mixed hyperlipoproteinemia. *Am J Cardiol* 2002;89:386-389

Schamberger BM, Geiss HC, Ritter MM, Schwandt P, Parhofer KG. Influence of LDL-Apheresis on LDL-subtypes in patients with coronary heart disease and severe hyperlipoproteinemia. *J Lipid Res* 2000;41(5):727-33.

Schmid-Schönbein H, Volger E. Red-cell aggregation and red-cell deformability in diabetes. *Diabetes* 1976;25:897-902 (suppl 2).

Schmid-Schönbein H, Volger E, Teitel P, Kiesewetter U, Dauer U, Heilman L. New haemorheological techniques for the routine laboratory. *Recent Adv Cardiovasc Dis* 1981;2:27S-39S.

Schoonjans K, Peinado-Onsurbe J, Lefebvre AM, Heymann RA, Briggs M, Deeb S, et al.. PPAR alpha and PPAR gamma activators direct a distinct tissue-specific transcriptional response via PPRE in the lipoprotein lipase gene. *EMBO J* 1996;15:5336-5348.

Serna de la G, Cadarso C. Fenofibrate decreases plasma fibrinogen, improves lipid profile and reduces uricemia. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66(2):166-172.

Siedel J, Hägele EO, Ziegenhorn J, Wahlefeld AW. Reagent for the enzymatic determination of serum total cholesterol with improved lipolytic efficiency. *Clin Chem* 1983;29:1075-1080

Sinisalo J, Paronen J, Mattila KJ, Syrjala M, Alftan G, Palosuo T, Nieminen MS, Vaarala O. Relation of inflammation to vascular function in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2000;149:403-11

Sloop GD, Garber DW. The effects of low-density lipoprotein and high-density lipoprotein on blood viscosity correlate with their association with risk of atherosclerosis in humans. *Clin Sci (Lond)*. 1997;92(5):473-9

Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation*. 1998;98(19):2088-93. Review.

Staels B, Koenig W, Habib A, Merval R, Lebret M, Torra IP, Delerive P, Fadel A, Chinetti G, Fruchart JC, Najib J, Maclouf J, Tedgui A. Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPARalpha but not by PPARgamma activators. *Nature* 1998;393(6687):790-3.

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

Stamos TD, Rosenson RS. Low high density lipoprotein levels are associated with an elevated blood viscosity. *Atherosclerosis*. 1999;146(1):161-5

Steiner G. Risk factors for macrovascular disease in type 2 diabetes. Classic lipid abnormalities. *Diabetes Care* 1999;(suppl 3):C6-C9

Steiner G. The use of fibrates and of statins in preventing atherosclerosis in diabetes. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:611-17

Steiner G. Treating lipid abnormalities in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001;88(suppl):37N-40N

Strandberg TE, Vanhanen H, Tikkanen MJ. Effect of statins on C-reactive protein in patients with coronary artery disease. *Lancet* 1999;353:118-119

Strandberg TE, Vanhanen H, Tikkanen MJ. Associations between change in C-reactive protein and serum lipids during statin treatment. *Ann Med* 2000;32:579-83

Strickland RD. Centrifuges and centrifugation. *In Handbook of Clinical Chemistry, Volume I.* Werner M (Herausgeber). CRC Press, Boca Raton, Florida, 463-468,1982

Stuart J, Juhan-Vague I. Erythrocyte rheology in diabetes mellitus. *Clin Hemorheol* 1987;7:239-245

Sweetnam PM, Thomas HF, Yarnell JW, Beswick AD, Baker IA, Elwood PC. Fibrinogen, viscosity and the 10-year incidence of ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 1996;17:1814-20

Symeonidis A, Athanassiou G, Psiroyannis A, Kyriazopoulou V, Kapatais-Zoumbos K, Missirlis Y, Zoumbos N. Impairment of erythrocyte viscoelasticity is correlated with levels of glycosylated haemoglobin in diabetic patients. *Clin Lab Haematol* 2001;23(2):103-9

Talmud PJ, Edwards KL, Turner CM, Newman B, Palmen JM, Humphries SE, Austin M. Linkage of the cholesterol ester transfer protein (CETP) gene to LDL particle size. *Circulation* 2000;101:2461-2466

Tan CE, Chew LS, Tai ES, Chio LF, Lim HS, Loh LM, Shepherd J. Benefits of micronised fenofibrate in type 2 diabetes mellitus subjects with good glycemic control. *Atherosclerosis* 2001;154:469-474

Tan KC, Chow WS, Tam SC, Ai VH, Lam CH, Lam KS. Atorvastatin lowers C-reactive protein and improves endothelium-dependent vasodilation in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):563-8

Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, van de Loo JC. Haemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995;332:635-41

Tribble DL, Holl LG, Wood PD, Krauss RM. Variations in oxidative susceptibility among 6 low density lipoprotein subfractions of differing density and particle size. *Atherosclerosis* 1992;93:189-199.

UK Prospective Diabetes Study 27. Plasma lipids and lipoproteins at diagnosis of NIDDM by age and sex. *Diabetes Care* 1997;20:1683-87

Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC, Perttunen-Nio H, Taskinen MR. Fenofibrate lowers plasma triglycerides and increases LDL particle diameter in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(3):627-628

Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet* 1996;348:1079-1082

VuDac N, Chopin-Delannoy S, Gervois P, Bonnelye E, Martin G, Fruchart JC, Laudet V, Staels B. The nuclear receptors peroxisome proliferator-activated receptor α and Rev-erba mediate the species-specific regulation of apolipoprotein A-I expression by fibrates. *J Biol Chem* 1998;273:25713-25720.

Vaya A, Martinez M, Carmena R, Aznar J. Red blood cell aggregation and primary hyperlipoproteinemia. *Thromb Res* 1993;72:119-26

Warnick, GR, Albers JJ. A comprehensive evaluation of the heparin-manganese precipitation procedure for estimating high density lipoprotein cholesterol. *J Lipid Res* 1978;19:65-76.

Watts GF, Mandalia S, Brunt JN, Slavin BM, Coltart DJ, Lewis B. Independent associations between plasma lipoprotein subfraction levels and the course of coronary artery disease in the St. Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Metabolism* 1993;42:1461-1467.

Watts GF, Dimmitt SB. Fibrates, dyslipoproteinemia and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipid* 1999;10:561-574.

Wierzbicki AS, Lumb PJ, Semra YK, Crook MA. Effect of atorvastatin on plasma fibrinogen. *Lancet* 1998;351:569-70.

Wierzbicki AS, Lumb PJ, Semra Y, Chik G, Christ ER, Crook MA. Atorvastatin compared with simvastatin-based therapies in the management of severe familial hyperlipidaemias. *QJM* 1999;92:387-94.

Wierzbicki AS, Lumb PJ, Chik G, Crook MA. Fibrinogen response with simvastatin versus atorvastatin in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2001;87(3):338-40, A9

Wierzbicki AS, Mikhailidis DP. Dose-response effects of atorvastatin and simvastatin on high-density lipoprotein cholesterol in hypercholesterolaemic patients: a review of five comparative studies. *Int J Cardiol* 2002;84:53-57

Wiklund O, Mattsson-Hultén L, Hurt-Camejo E, Oscarsson J. Effects of simvastatin and atorvastatin on inflammation markers in plasma. *J Intern Med* 2002;251:338-347

Williams PT, Superko HR, Haskell WL, Alderman EL, Blanche PJ, Holl LG, Krauss RM. Smallest LDL particles are most strongly related to coronary disease progression in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(2):314-21

Patientenbefragungsbogen

Sehr geehrte/r Frau / Herr bitte übergeben Sie folgenden Bogen,
nachdem Sie ihn ausgefüllt haben, Ihrem Arzt.
Unklare Fragen wird Ihnen Ihr Arzt gerne erklären.

Geburtsdatum:

Gewicht:

Größe:

Raucher? ja / nein falls ja, wie viele Zigaretten ?

Ist ein erhöhter Blutdruck bekannt? ja / nein seit

Besteht ein Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit)? ja / nein seit

Besteht eine Nierenerkrankung? ja / nein seit

Bestehen Erkrankungen oder wurden durchgemacht, die mit einer Arterienverkalkung
(Arteriosklerose) im Zusammenhang stehen, wie

- Angina pectoris (Schmerz im Herzbereich) ja / nein seit?
- Herzinfarkt ja / nein wann?
- Schlaganfall ja / nein wann?
- Arterielle Verschlußkrankheit („Schaufensterkrankheit“) ja / nein seit?

Familienanamnese: Ist eine der folgenden Erkrankungen in Ihrer Familie (Großeltern, Eltern,
Geschwister) bekannt? (Wenn ja, bei wem)

- Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit) ja / nein bei
- Fettstoffwechselstörung (Erhöhung der Blutfette, Cholesterinerhöhung) ja / nein bei
- Bluthochdruck ja / nein bei
- Herzinfarkt ja / nein bei
- Schlaganfall ja / nein bei
- Arterielle Verschlußkrankheit ja / nein bei

Leiden oder litten Sie an einer malignen Tumorerkrankung (Krebs)?

ja / nein falls ja, welche ?

Wurden Sie schon einmal operiert und falls ja, wegen was?

.....

Gibt es Medikamente, - die Sie regelmäßig

ja / nein welche?

- die Sie zu Zeit einnehmen?

ja / nein welche?

Vielen Dank für Ihre Bemühungen!

München, den

Abkürzungen

ADP	Adenosin-Diphosphat
AP	alkalische Phosphatase
Apo	Apolipoprotein
AS	Atorvastatin
ATP	Adenosin-Triphosphat
C	Celcius
CK	Creatinkinase
d	Dichte
DGUZ	Dichtegradienten-Ultrazentrifugation
dl	Deziliter
EDTA	Äthylendiamintetraessigsäure
RCA	Erythrozytenaggregation
FF	Fenofibrat
g	Gramm
GGE	Gradientengel-Elektrophorese
yGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (= Aspartat-Aminotransferase)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (= Alanin-Aminotransferase)
h	Stunde
HbA _{1c}	glykosiliertes Hämoglobin
HC	Hypercholesterinämie
HCl	Salzsäure
HDL	High-densitiy-lipoprotein
Hk	Hämatokrit
HMG-CoA-Reduktase	Hydroxymethylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
H ₂ O bidest.	Zweifach destilliertes Wasser
hsCRP	hoch-sensitives C-reaktives Protein
HTG	Hypertriglyzeridämie
Ig	Immunglobulin
K	Kalium

KBr	Kaliumbromid
KHK	koronare Herzerkrankung
l	Liter
LDL	Low-density-lipoprotein
Lp(a)	Lipoprotein (a)
IL	Interleukin
μ	Mikro-
mg	Milligramm
MHL	gemischte Hyperlipoproteinämie
ml	Milliliter
mPas	Millipascal
n	Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
NaN ₃	Natriumazid
n.s.	nicht-signifikant
p	Wahrscheinlichkeit
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor
PV	Plasmaviskosität
r	Korrelationskoeffizient
s	Sekunde
U/min	Umdrehungen pro Minute
U/L	Units pro Liter (Enzymaktivität)
VLDL	Very-low-density-lipoprotein

Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. B. Göke unter dessen Leitung ich diese Arbeit an der Medizinischen Klinik II der Ludwig-Maximilians-Universität München fertigstellen konnte.

Herrn Professor Dr. med. P. Schwandt und Herrn Privat-Dozent Dr. med. K. Parhofer danke ich für die Überlassung des Themas und die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes in den Laboratorien der Arbeitsgruppe Stoffwechsel der Medizinischen Klinik II der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Herrn Doktor med. C. Otto und Herrn Privat-Dozent Dr. med. K. Parhofer gilt mein größter Dank für die zahlreichen Anregungen, die stete Unterstützung, Diskussionsbereitschaft, Aufmunterung und Förderung.

Herrn Doktor med. H.C. Geiß danke ich für die stete Unterstützung bei der Durchführung, Auswertung und Diskussion der LDL-Subtypen-Messungen. Auch Frau Doktor med. B. Schamberger möchte ich an dieser Stelle für Ihre Anregungen bei der technischen Durchführung der LDL-Subtypen-Messungen danken.

Herrn Doktor med. C. Schuler bin ich zu großem Dank für seine unterstützende Suche nach geeigneten Patienten verpflichtet, ohne die diese Arbeit vielleicht nicht beendet werden hätte können.

Herrn Doktor med. C. Engelschalk möchte ich für die Unterstützung bei der Durchführung der hsCRP-Messungen danken.

Den Mitarbeitern der Laboratorien der Arbeitsgruppe Stoffwechsel, insbesondere Frau I. Biller-Friedmann, gilt mein großer Dank für ihre stete Hilfsbereitschaft und Einweisung in einen Großteil der Messmethoden.

Schließlich möchte ich mich bei den 13 Probanden für ihre Bereitwilligkeit, an dieser klinischen Untersuchung teilzunehmen, bedanken.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Frost, Robert Johannes Alexander
 Anschrift: Hubertusweg 36, 85540 Haar, Email: robert_@gmx.de
 Geburtstag/-ort: 16.09.1973 in München
 Familienstand: ledig

Ausbildung:

seit 10.01 Fortsetzung des AiP als Stipendiat im MD/PhD-Programm der
 Universität Würzburg

04.01 – 10.01 AiP in der Kardiologie des Klinikums Innenstadt der LMU, München
 1994 - 2000 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität
 in München

Praktisches Jahr:

06.00 – 09.00 Dermatologische Klinik der LMU (Prof. Plewig)
 04.00 – 05.00 Department of Internal Medicine, “Barnes-Jewish”-
 Hospital, Washington University, St. Louis, USA
 02.00 – 04.00 Med. Klinik 2, Klinikum Großhadern, LMU
 10.99 – 02.00 Allgemein- und Gefäßchirurgie, Universitäts-
 krankenhaus „San Cecilio“, Granada, Spanien

1995 - 1997 Studium der Betriebswirtschaftslehre an der Fernuniversität in Hagen;
 Abschluß: Vordiplom

1980 - 1993 Grundschule und Ernst-Mach-Gymnasium in Haar

Sonstiges:

Sprachen: Englisch und Spanisch; Schulkenntnisse in Latein und Französisch
 Interessen: Sport (Schwimmen, Tauchen, Tennis, Wandern)
 Rucksackreisen (z.B. Kambodscha, Birma, Indonesien, Botswana)

Publikationen (in Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit)**Orginalartikel:**

Frost RJ, Otto C, Geiss HC, Schwandt P, Parhofer KG. Effects of atorvastatin versus fenofibrate on lipoprotein profiles, low-density lipoprotein subfraction distribution, and hemorheologic parameters in type 2 diabetes mellitus with mixed hyperlipoproteinemia. *Am J Cardiol.* 2001;87(1):44-8.

Empen K, **Frost RJ**, Geiss HC, Otto C, Parhofer KG. Differential effects of fenofibrate versus atorvastatin on the concentrations of E-selectin and vascular cellular adhesion molecule-1 in patients with type 2 diabetes mellitus and mixed hyperlipoproteinemia. *eingereicht*

Kongreßbeiträge (Auswahl):

Frost RJ, Otto C, Geiss HC, Parhofer KG, Schwandt P. Effects of atorvastatin versus fenofibrate on lipoproteins, LDL-subfraction distribution and hemorheology in type 2 diabetic patients with mixed hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 2000;151:13

Otto C., **Frost RJ**, Geiss HC, Schwandt P, Parhofer KG. Effekt von Atorvastatin oder Fenofibrat auf Lipoproteine, LDL-Subfraktionen und Hämorrhologie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. *Med Klin* 2001;96:195s