

Jan Eden Volkmer
Dr. med.

Einfluss von Atorvastatin auf die Aktivität der Lipoproteinlipase und das Lipidprofil bei Patienten mit diabetischer Dyslipidämie

Geboren am 13.06.1977 in Hamburg
3. Staatsexamen am 18.11.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Klaus A. Dugi

Patienten mit einem Typ 2 Diabetes haben eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität. Eine der Hauptursachen ist vermutlich die diabetische Dyslipidämie. Diese ist vor allem durch ein erniedrigtes HDL-Cholesterin und einen erhöhten Plasmatriglyzeridspiegel charakterisiert. Patienten mit einem nicht ausreichend therapierten Diabetes mellitus zeichnen sich häufig durch eine besonders ausgeprägte Dyslipidämie aus.

Die Lipoproteinlipase (LPL) besetzt durch die Hydrolyse von Triglyzeriden in zirkulierenden Lipoproteinen eine zentrale Position im Fettstoffwechsel. Bei Patienten mit einem schlecht eingestellten Diabetes findet sich häufig eine erniedrigte LPL-Aktivität, die daher als Mitursache der diabetischen Dyslipidämie angesehen wird. Eine erniedrigte LPL-Aktivität steht außerdem im Verdacht über verschiedene Mechanismen pro-atherogen zu wirken. Daher könnte sie einen vermittelnden Faktor bei der erhöhten kardiovaskulären Mortalität von Diabetikern darstellen. Prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Studien haben gezeigt, dass durch eine Therapie mit Statinen das kardiovaskuläre Risiko von Diabetikern gesenkt werden kann. Neben ihrer Funktion als Cholesterinsenker besitzen Statine auch einen reduzierenden Effekt auf die Plasmatriglyzeridkonzentration. Welcher Mechanismus dem triglyzeridsenkenden Effekt zugrunde liegt ist bisher nicht ausreichend verstanden. Daher war es Ziel der vorliegenden Arbeit zu untersuchen, ob sich bei Typ 2 Diabetikern unter einer Statingabe eine erhöhte LPL-Aktivität einstellt und ob diese mit Veränderungen des Lipidprofils assoziiert ist.

Es wurden 61 Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2, die in der Diabetes Ambulanz der Universitätsklinik Heidelberg in Behandlung waren, für die Studie rekrutiert. Sie wurden in zwei Gruppen randomisiert und bekamen über acht Wochen entweder 40 mg Atorvastatin (n= 41) oder Placebo (n= 20) am Tag. Vor und nach dieser Behandlung wurden je 10 ml EDTA-Blut vor und zehn Minuten nach intravenöser Injektion von 60 IU Heparin pro Kg Körpergewicht gewonnen und ohne Unterbrechung der Kühlkette zentrifugiert, aliquotiert und bei -80°C gelagert. Durch einen aufwändigen biochemischen Assay wurde die LPL-Aktivität, unter Herstellung einer künstlichen Emulsion, bestimmt. Parallel wurde versucht eine Optimierung des Assays mittels einer modifizierten Variante des Verfahrens, bei der ein monoklonaler LPL-Antikörper eingesetzt wurde, an 64 Proben zu erzielen.

Während es in der Placebogruppe zu keinen signifikanten Veränderungen kam, führte die Behandlung mit Atorvastatin zu einer Reduktion des Gesamtcholesterins um 30 % (von 6.1 ± 1.4 auf 4.1 ± 1.3 mmol/L (von 235.1 ± 54.1 auf 158.3 ± 50.2 mg/dl), $p < 0.0001$), des LDL-Cholesterins um 45 % (von 4.1 ± 1.1 auf 2.3 ± 0.9 mmol/L (von 158.3 ± 42.5 auf 88.8 ± 34.7 mg/dl), $p < 0.0001$) und des VLDL-Cholesterins um 40 % (von 1.1 ± 1.6 auf 0.7 ± 0.7 mmol/L (von 42.5 ± 61.8 auf 25.9 ± 25.5 mg/dl), $p < 0.05$). Daneben ergab sich auch eine signifikante Senkung der Plasmatriglyzeridkonzentration um 20 % (von 2.2 ± 2.1 auf 1.8 ± 1.5 mmol/L (von 193.0 ± 184.2 auf 157.9 ± 131.6 mg/dl), $p < 0.05$) und somit eine Verbesserung der für Diabetiker typischen Dyslipidämie. Die Untersuchung, ob bei diesen Veränderungen die LPL

eine Rolle spielen könnte, zeigte in der Tat, dass nach der achtwöchigen Therapie mit Atorvastatin die LPL-Aktivität im Vergleich zum Ausgangswert um 25 % angestiegen war (von 171.9 ± 17.7 auf 213.0 ± 28.1 nmol/ml/min, $p < 0.01$). Die Enzymaktivität in der Placebogruppe war hingegen unverändert geblieben. In einer Regressionsanalyse zeigte sich ein hochsignifikanter ($p < 0.01$) Zusammenhang zwischen dem Anstieg der LPL-Aktivität und dem Abfall des Plasmatriglyzeridspiegels. Das Bestimmtheitsmaß (R^2), welches das Ausmaß dieser Beziehung beschreibt, betrug 0.37. Statistisch gesehen lassen sich demnach 37 % der Triglyzeridreduktion durch die mittels Atorvastatin erzielte Erhöhung der LPL-Aktivität erklären. Beim Methodenvergleich ergab sich eine hochsignifikante Korrelation der mit den jeweiligen Verfahren gemessenen LPL-Aktivitäten ($r = 0.7$, $p < 0.001$), so dass die bestimmten Werte als valide angesehen werden können.

Der Mechanismus wie Statine zu einer erhöhten LPL-Aktivität führen können ist unklar. Die vorliegende Studie zeigt, dass Einflüsse auf die Apolipoproteine C-II und C-III sowie Veränderungen der Insulinsensitivität wahrscheinlich nicht ursächlich sind. Am ehesten handelt es sich um einen intrazellulären Mechanismus, bei dem die Statingabe über eine Senkung der intrazellulären Cholesterinkonzentration zu einer Erhöhung der so genannten Sterol Response Element Binding Proteins führt und damit indirekt über ein Sterol Regulatory Element im Promotor des LPL-Gens eine vermehrte LPL-Synthese bewirkt. Es konnte in der vorliegenden Studie zum ersten Mal nachgewiesen werden, dass bei Typ 2 Diabetikern eine Statintherapie zu einer Steigerung der LPL-Aktivität führen kann. Somit liefert sie einen möglichen Mechanismus um den günstigen Einfluss dieser Medikamente auf die diabetische Dyslipidämie zu erklären. Da eine höhere LPL-Aktivität als anti-atherogen gilt, könnte sie einen Teil der Reduktion der kardiovaskulären Morbidität erklären, welche vor kurzem in großen Statinstudien mit Typ 2 Diabetikern nachgewiesen wurde.