



# Kardiovaskuläre Erkrankungen bei Diabetes

## Inflammationsmodulation als neue Therapieoption

### Hintergrund

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind hauptverantwortlich für die erhöhte Morbidität und Mortalität der Patienten mit Diabetes. Das Risiko für eine akute vaskuläre Minderperfusion – ob manifestiert als akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Extremitätenischämie – ist bei Diabetespatienten erhöht, und die Prognose nach einem Akutereignis ist schlechter als bei Patienten ohne Diabetes mellitus.

Gefäßinflammation und ein prothrombogenes Milieu sind als Hauptmechanismen kardiovaskulärer Erkrankungen identifiziert. Im Vergleich zu nicht an Diabetes erkrankten Menschen laufen diese Prozesse bei von dieser Stoffwechselerkrankung Betroffenen jedoch infolge von Insulindefizienz und Hyperglykämie beschleunigt ab. Das Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen in der Initiierung und Progression der Atherosklerose ist essenziell, um effektive Präventions- und Therapiemaßnahmen der diabetesassoziierten kardiovaskulären Erkrankung zu entwickeln. Möglicherweise kann dann die multifaktorielle Therapie, die laut STENO-2 [9] für die Behandlung des Typ-2-Diabetes von großer Bedeutung ist, um eine weitere Therapiensäule, die die Inflammation adressiert, erweitert werden.

### Inflammationsmechanismen beim Diabetes mellitus

#### Inflammation

Die von Stern et al. postulierte „common soil hypothesis“ besagt, dass Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen Endzustände mit gleichen Vorläufern sind [24]. Größen wie Hyperglykämie, Insulinresistenz, oxidativer Stress und Dyslipidämie tragen zur Entwicklung beider Krankheitszustände wesentlich bei. All diese Faktoren lösen eine niedrigschwellige Entzündung (Inflammation) aus, die als gemeinsame Endstrecke von Insulinresistenz, Diabetes mellitus und kardiovaskulärer Erkrankung akzeptiert ist [12, 15]. Charakteristisch für die Inflammation sind erhöhte Plasmaspiegel an Zytokinen, Chemokinen und Akute-Phase-Proteinen, wie z. B. des CRP (C-reaktives Protein); all diese Faktoren sind bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ebenfalls erhöht [5].

#### » Für eine Inflammation typische Faktoren sind auch bei Typ-2-Diabetes erhöht

Es liegt nahe, durch therapeutische Eingriffe in inflammatorische Signalwege sowohl Atherosklerosefolgerkrankungen als auch den Diabetes mellitus zu bekämpfen. Hierfür ist ein genaueres Verständnis der Pathophysiologie der diabetesassoziierten Inflammationskaskaden notwendig, an deren Ausgang die die beiden wichtigsten Faktoren in der

Pathophysiologie des Diabetes mellitus, Hyperglykämie und Insulinresistenz, stehen, die multiple proinflammatorische Vorgänge in Gang setzen (▣ Abb. 1).

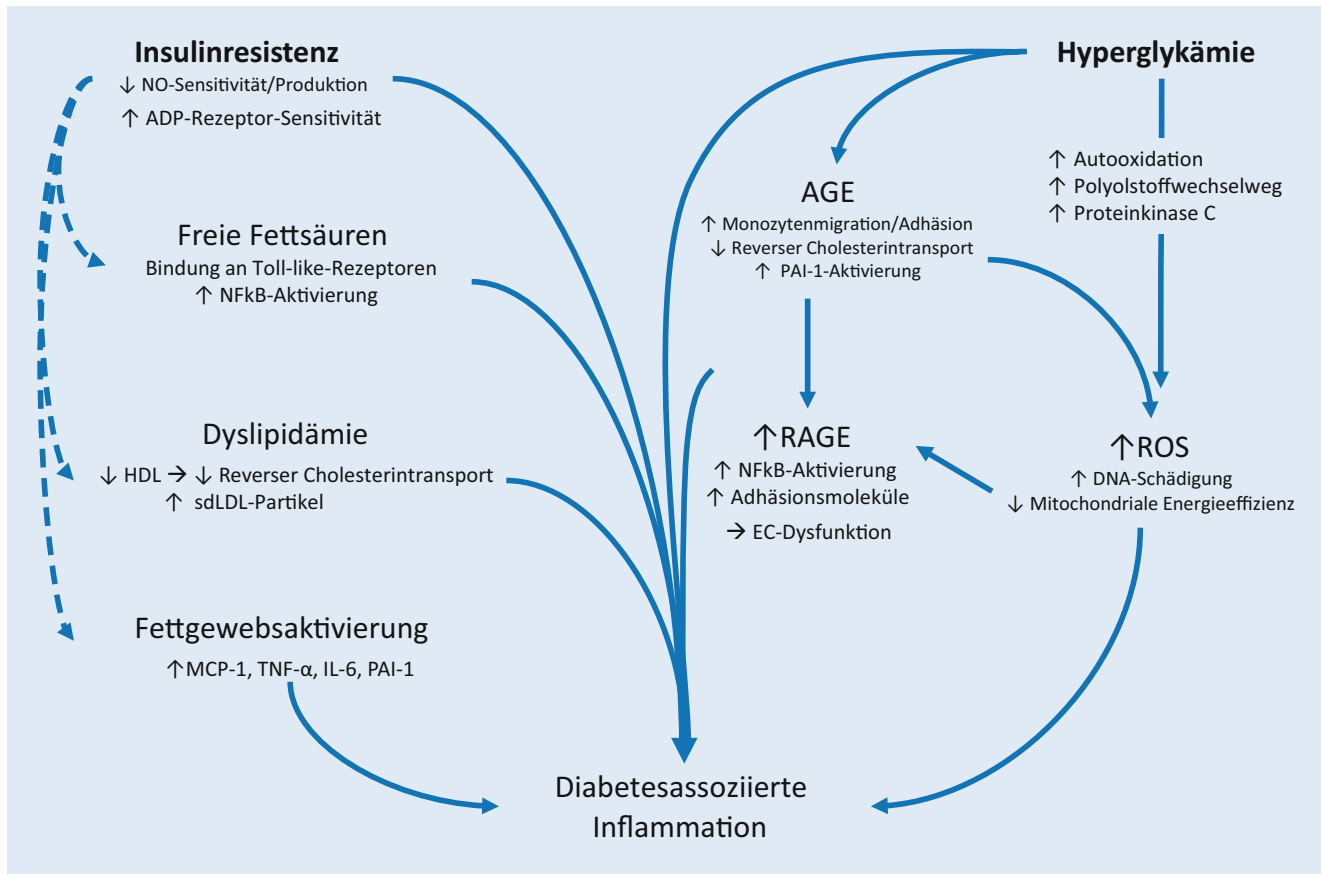
### Pathomechanismen der diabetesassoziierten Inflammation

#### Reaktive Sauerstoffspezies und verminderte Verfügbarkeit von Stickstoffmonoxid

Die reduzierte Verfügbarkeit von Stickstoff (Stickstoffmonoxid: NO) und erhöhte Level reaktiver Sauerstoffspezies („reactive oxygen species“ [ROS]) spielen bei diabetesassoziierten Gefäßerkrankungen eine grundlegende Rolle. Insulinresistenz vermindert die NO-Produktion und damit die Gefäßdilatation. Gleichzeitig kommt es zu einer übermäßigen Gefäßsteifigkeit infolge erhöhter Vasokonstriktorenproduktion – z. B. von Endothelin-1 – und, infolge eines Umbaus glatter Muskelzellen, von kontraktilen zu proliferativen Eigenschaften. Darüber hinaus hat die verminderte NO-Verfügbarkeit eine verstärkte Thrombozytenaktivierung zur Folge.

#### » Bei hyperglykämischem Zellmilieu werden vermehrt Superoxide gebildet

Im diabetischen Tiermodell wurde nachgewiesen, dass es bei NO-Synthase-Hemmung zur verstärkten Bindung des prothrombogenen Fibrinogens an Thrombozyten und zur erhöhten Ex-



**Abb. 1** ▲ Pathomechanismen der diabetesassoziierten Inflammation. Erläuterungen s. Text, *ADP* Adenosindiphosphat, *AGE* „advanced glycation endproducts“, *DNA* Desoxyribonukleinsäure, *EC* Endothelzelle, *HDL* „high density lipoprotein“, *IL* Interleukin, *LDL* „low density lipoprotein“, *MCP-1* „monocyte-chemoattractant protein-1“, *NFκB* „nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells“, *NO* Stickstoffmonoxid, *PAI* Plasminogenaktivatorinhibitor, *RAGE* „receptor for advanced glycation endproducts“, *ROS* reaktive Sauerstoffspezies, *sdLDL* „small dense LDL“, *TNF* Tumor-Nekrose-Faktor

pression von Adhäsionsmolekülen (z. B. P-Selektin und CD40L [Ligand des CD40-Rezeptors; CD: „cluster of differentiation“]) auf Endothelzellen kommt [21].

Im Organismus entstehen ROS in den Mitochondrien als Nebenprodukt der Zellatmung. Ein hyperglykämisches Zellmilieu führt zur vermehrten Glykolyse mit nachfolgend erhöhtem Elektronentransport durch die mitochondriale Elektronentransportkette, zur Aktivierung der Proteinkinase C und zum vermehrten Abbau von Glukose über die Polyolkaskade. Gemeinsame Endstrecke ist die vermehrte Produktion von Superoxiden, die Fette, Proteine und Nukleinsäuren oxidieren und damit in ihrer Funktion behindern. So kommt es durch ROS zur DNA-Schädigung und zur Einschränkung der mitochondrialen Atmungskette. Zudem verstärken reakti-

ve Sauerstoffspezies die Bildung von AGE („advanced glycation end product“) und deren Rezeptoren (RAGE [„receptor of advanced glycation products“]; s. unten; [1]).

### „Advanced glycation endproducts“ und deren Interaktion mit Rezeptoren

AGE entstehen durch nichtenzymatische Glykierung von Proteinen, Lipiden oder Nukleinsäuren durch Kohlenhydrate. So resultiert z. B. aus der Glykierung von Hämoglobin das HbA<sub>1c</sub>.

Da es außer dem Abbau durch Makrophagen keine körpereigene Möglichkeit gibt, die AGE-Bildung wieder rückgängig zu machen, modifiziert die Glykierungsreaktion das betroffene Molekül dauerhaft: Es verändert oder verliert seine Funktion. Zudem können sich AGE leicht in Blutgefäßen ablagern und so

die Bildung atherosklerotischer Plaques fördern. AGE binden an Rezeptoren (RAGE), die u. a. auf Monozyten und Endothelzellen exprimiert werden und deren Expression in atherosklerotischen Plaques besonders hoch ist. Die Aktivierung von RAGE auf Endothelzellen führt zur intrazellulären Aktivierung des proinflammatorischen Transkriptionsfaktors NFκB („nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells“), infolgedessen nimmt die Expression von Adhäsionsmolekülen und Zytokinen zu [22]. Eine Folge ist die vermehrte Einwanderung von Leukozyten in die Gefäßwand. In Monozyten vermittelt die AGE-RAGE-Aktivierung eine gesteigerter Sekretion von Tumor-Nekrose Faktor-α (TNF-α) und Interleukin 6 (IL-6; [27]).

Neben RAGE können auch freie Fettsäuren – deren Konzentration bei

Hier steht eine Anzeige.



Insulinresistenz erhöht ist – den proinflammatorischen Transkriptionsfaktor NFκB aktivieren. Freie Fettsäuren binden hierfür u. a. an Toll-like-Rezeptoren, wodurch NFκB aktiviert und inflammatorische Zytokine wie IL-6 und TNF-α sezerniert werden [25].

### Aktivierung des Fettgewebes

Infolge der Insulinresistenz kommt es insbesondere beim Diabetes mellitus Typ 2 zur Expansion des viszeralen Fettgewebes. Dieses ist eine Hauptquelle inflammatorischer Zytokine wie von MCP-1 (Monozyten-chemotaktisches-Protein 1), TNF-α, IL-6, des prokoagulatorischen PAI-1 (Plasminogenaktivatorinhibitor 1; [5]) und der sog. DAMP („damage associated molecular patterns“), zu denen auch AGE und Cholesterin zählen. Produzenten dieser Zytokine im Fettgewebe können sowohl Adipozyten (Zellen des Fettgewebes) als auch gewebeständige Makrophagen sein.

### Diabetische Dyslipidämie

Sowohl die Hyperglykämie als auch die Insulinresistenz tragen zur diabetischen Dyslipidämie bei, deren Charakteristika eine Erhöhung der proatherogenen sdLDL-Partikel (sd: „small dense“, LDL: „low density lipoprotein“) sowie der Triglyzeridspiegel und verminderte HDL-Cholesterin-Konzentrationen (HDL: „high density lipoprotein“) sind. sdLDL-Partikel können wahrscheinlich besser in die Gefäßwand vordringen und sich dort ablagern. Aufgrund der erniedrigten HDL-Spiegel wird weniger Cholesterin zurück zur Leber transportiert und dort weiter verstoffwechselt. Beide Prozesse tragen zum Unterhalt der Atherosklerose und der unterschweligen Inflammation bei.

### Therapeutische Inflammationsmodulation bei Diabetes

#### Anti-Interleukin-1β-Therapie: Canakinumab bei Diabetes

Wie oben aufgeführt, legen zahlreiche Arbeiten eine entscheidende Rolle der Inflammation in der Entwicklung sowohl des Diabetes mellitus als auch der

Diabetologe 2018 · 14:393–403 <https://doi.org/10.1007/s11428-018-0365-4>  
© Der/die Autor(en) 2018

Q. Zhou · A. Zirik · F. Willecke

### Kardiovaskuläre Erkrankungen bei Diabetes. Inflammationsmodulation als neue Therapieoption

#### Zusammenfassung

In einer großen Anzahl wissenschaftlicher Publikationen des letzten Jahrzehnts wurde die Inflammation als wesentlicher Kausalfaktor des Diabetes mellitus und der Atherosklerose identifiziert. Im Vergleich zum nicht an Diabetes leidenden Patienten führt der durch Hyperglykämie und Insulinresistenz/-defizienz gekennzeichnete Diabetes mellitus zu einer verstärkten Aktivierung inflammatorischer Zytokine und Zellen und damit einer beschleunigten Atherosklerose. In dieser Übersichtsarbeit werden die wesentlichen Faktoren der diabetesassoziierten Inflammation beschrieben. Im Weiteren wird auf mögliche antiinflammatorische Therapie-

ansätze eingegangen, die möglicherweise das Risiko der diabetischen Makroangiopathie vermindern können.

Die multifaktorielle Therapie des Diabetes mellitus könnte in Zukunft neben Blutzucker- und Cholesterinspiegel- sowie Bluthochdruckkontrolle durch eine antientzündliche Therapie ergänzt werden.

#### Schlüsselwörter

Störungen des Glukosestoffwechsels · Diabetische Komplikationen · Kardiovaskuläres System · Atherosklerose · Antiinflammatorische Substanzen

### Cardiovascular disease in diabetes. Modulation of inflammatory response as a new treatment option

#### Abstract

Over the past decade, a large number of scientific publications have identified inflammation as a major causal factor in diabetes mellitus and atherosclerosis. Compared to nondiabetic patients, activation of inflammatory cytokines and cells are increased in patients with diabetes. This is partly caused by hyperglycemia and insulin resistance/deficiency. In this review, the key factors of diabetes-associated inflammation are described and potential anti-inflammatory therapies that

could potentially reduce the risk of diabetic macroangiopathy are discussed. The multifactorial therapy of diabetes mellitus consisting of blood sugar, cholesterol and high blood pressure control could be supplemented by anti-inflammatory therapies in the future.

#### Keywords

Glucose metabolism disorders · Diabetic complications · Cardiovascular system · Atherosclerosis · Anti-inflammatory agents

Atherosklerose nahen. Ein Beweis, dass eine antiinflammatorische Therapie die Atherosklerose und deren Folgekomplikationen eindämmt, lag bis vergangenes Jahr nicht vor. Die im Sommer 2017 veröffentlichte CANTOS-Studie (Phase 3) beantwortete diese wichtige Frage positiv [19]: In ihr wurden 10.061 Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt und hsCRP („high sensitive C-reactive protein“) über 2 mg/l eingeschlossen und mit dem monoklonalen IL-1β-Antikörper Canakinumab zusätzlich zur etablierten Standardtherapie behandelt. Canakinumab inhibiert das Interleukin-1β, ein Schlüsselzytokin in Inflammationssignalwegen der Atherosklerose und

des Diabetes (■ Tab. 1). Der Kompositionsendpunkt MACE („major adverse cardiac event“: Myokardinfarkt, Apoplex und kardiovaskulärer Tod) war um 15 % im Vergleich zur mit Placebo behandelten Gruppe reduziert. Ein Unterschied in der Gesamtmortalität bestand jedoch nicht. Dies ist vermutlich Folge der leicht erhöhten tödlichen Infektionsrate in der mit Canakinumab behandelten Gruppe.

In Anbetracht dieser vielversprechenden Studie mit neuartigem Therapieansatz stellte sich die Frage, ob durch die Inhibition der Inflammation mittels IL-1β-Antikörpern

**Tab. 1** Wirkmechanismus und antiinflammatorische Effekte aktuell eingesetzter Antidiabetika

Wirkstoff	Wirkmechanismus	Antiinflammatorische Effekte
DPP-4-Inhibitor	Hemmt DPP-4-Aktivität, erhöht postprandiale Sekretion von Inkretinen	↓ Proinflammatorische Zytokine ↓ CRP Große klinische Studien bislang negativ für kardiovaskuläre Endpunkte
GLP-1-Rezeptor-Agonist	Aktiviert GLP-1-Rezeptor	↓ Proinflammatorische Zytokine ↓ CRP Positive kardiovaskuläre Endpunkte für Liraglutid (LEADER-Studie)
SGLT-2-Inhibitor	Hemmt SGLT-2 in den proximalen Nierentubuli	Unklar; positive kardiovaskuläre Endpunkte für Empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME) und Dapagliflozin (DECLARE-TIMI)
Statine	Hemmen HMG-CoA-Synthase, pleiotrope Effekte	↓ LDL-Cholesterin ↓ Proinflammatorische Zytokine ↓ CRP Verschiedene klinische Studien mit positivem kardiovaskulärem Outcome
Canakinumab	Antikörperbasierte Hemmung von IL-1β	↓ Proinflammatorische Zytokine wie IL-6 und hsCRP Reduktion MACE im Gesamtkollektiv Kein zusätzlicher Benefit bei Diabetespatienten
Insulin	Glukoseaufnahme	↑ Endotheliales NO ↓ Proinflammatorische Zytokine (?) Effekt auf diabetesassoziierte Inflammation umstritten

CRP C-reaktives Protein, DPP Dipeptidylpeptidase, GLP-1 „glucagon-like peptide 1“, HMG-CoA Hydroxymethylglutarylkoenzym A, hsCRP „high sensitive CRP“, IL Interleukin, LDL „low density lipoprotein“, MACE „major adverse cardiac event“, NO Stickstoffmonoxid, SGLT-2 „sodium dependent glucose transporter 2“

1. kardiovaskuläre Ereignisse in Patienten mit Diabetes mellitus reduziert werden und
2. sich die Progression des Prädiabetes zum Diabetes aufhalten lässt.

Die kürzlich auf dem Kongress des ACC („American College of Cardiology“) in Orlando veröffentlichte Subgruppenanalyse bestätigte diese Hoffnungen jedoch nicht [8]. Obwohl es unter Canakinumab zur einer Reduktion von hsCRP und IL-6 in Diabetespatienten kam, zeigte sich im Vergleich zu den nicht an dieser Stoffwechselerkrankung leidenden Patienten ein ähnliches Ausmaß der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (HR [„hazard ratio“] 0,85, 95 %-KI [95 %-Konfidenzintervall] 0,70–1,03 vs. HR: 0,81 95 %-KI: 0,49–1,35). Zwar war initial eine Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Spiegels festzustellen, im weiteren Studienverlauf war die Inzidenz an neu diagnostiziertem Diabetes mellitus im Vergleich zur mit Placebo behandelten Gruppe jedoch gleich.

Über die Schlussfolgerung dieser Analyse wird kontrovers diskutiert. Eine mögliche Erklärung ist, dass weitere/andere Inflammationssignalwege zur Entwicklung des Diabetes beitragen.

### Cholesterinsyntheseenzymhemmer (Statine)

In den Leitlinien wird eine strenge Kontrolle des LDL-Cholesterin-Spiegels mit Zielwerten <100 mg/dl für die meisten Diabetespatienten bzw. <70 mg/dl für Hochrisikopatienten gefordert. Statine sind Medikamente der ersten Wahl, um diese Zielwerte zu erreichen. Darüber hinaus besitzen sie pleiotrope Effekte, über die z. B. antiinflammatorische Reaktionen vermittelt werden (■ Tab. 1).

In der „Jackson heart study“ mit 3340 Afroamerikanern wurde eine Korrelation zwischen einer hohen hsCRP-Konzentration und der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 festgestellt [7]. Gleichzeitig ergab eine Subanalyse der

LookAHEAD-Studie, dass die CRP-Konzentration bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Übergewicht durch eine zusätzlich zur Lebensstilmodifikation verabreichte Statintherapie effizient gesenkt wurde [2]. Diese Daten verdeutlichen die Bedeutung von Inflammation bei Diabetespatienten.

### » Es besteht ein Zusammenhang zwischen Diabetes und Inflammation sowie kardiovaskulären Komplikationen

Die umfangreichste Untersuchung zu Statinen und Inflammation findet sich in der JUPITER-Studie, in welcher Rosuvastatin in der Primärprävention vaskulärer Ereignisse bei Menschen mit erhöhtem hsCRP untersucht wurde [17]. In dieser randomisierten, plazebokontrollierten Arbeit wurden 17.802 gesunde Probanden über 50 (Männer) bzw. 60 Jahre (Frauen) mit einem LDL-Cholesterin-Spiegel <130 mg/dl und hsCRP >2 mg/dl mit 20 mg Rosuvastatin oder mit Placebo behandelt. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 1,9 Jahren wurde die Studie abgebrochen, da sich für den primären Endpunkt Herzinfarkt, Schlaganfall, Revaskularisierung, Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina pectoris oder Tod durch kardiovaskuläre Ursache eine 44%ige relative Risikoreduktion ergab. Zusätzlich zur Senkung des LDL-Cholesterin-Spiegels um etwa 50 % nahm unter Rosuvastatin auch der hsCRP-Wert um 37 % ab. Diese Ergebnisse unterstreichen die pleiotropen Effekte der Statine und verdeutlichen nochmals den Zusammenhang von Inflammation und kardiovaskulären Komplikationen. Zu erwähnen ist allerdings die höhere Inzidenz von De-novo-Diabetes-Fällen unter Rosuvastatin.

Zur weiteren Evaluation wurde 2012 eine Subanalyse durchgeführt. Die Studienpopulation aus der JUPITER-Studie war zu diesem Zeitpunkt bereits über 5 Jahre beobachtet worden. Die Auswertung ergab, dass das Diabetesrisiko nur für Probanden mit weiteren Risikofaktoren für die Manifestation dieser Erkrankung (z. B. BMI [Body-Mass-Index]

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.





dex] >30 kg/m<sup>2</sup>, erhöhter Nüchternblutzuckerspiegel, HbA<sub>1c</sub> >6 %) erhöht war [18].

Interessanterweise scheint der antiinflammatorische Effekt unter den einzelnen Statinen unterschiedlich zu sein. So weisen 10 mg Atorvastatin eine stabilere und effizientere Senkung des hsCRP auf als 40 mg Simvastatin [20].

## Natrium-Glukose-Kotransporter-2-Inhibitoren

Die SGLT-2-Inhibitoren (SGLT-2: „sodium dependent glucose transporter 2“) hemmen die Resorption von Glukose im proximalen Tubulus der Niere, wodurch es zu einer Reduktion der Plasmaglukosekonzentration kommt (■ Tab. 1). Präklinische Studien ergaben, dass SGLT-2-Inhibitoren die Spiegel inflammatorischer Marker, wie z. B. IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1 und CRP, reduzieren.

Es gibt bisher keine klinischen Studien, in denen der Effekt der SGLT-2-Inhibition allein auf Inflammationsmarker untersucht wurde. In der viel diskutierten EMPA-REG OUTCOME-Studie wurde eine 38%ige Reduktion kardiovaskulärer Todesfälle bei Diabetespatienten mit kardiovaskulärer Erkrankung unter der Behandlung mit Empagliflozin beschrieben [29]. Die Ursache dieser beeindruckenden Reduktion der Mortalität ist nicht eindeutig verstanden. So ist es denkbar, dass es glukoseabhängig zur einer verminderten Inflammation kommt. Obwohl es sich bei der kardioprotektiven Wirkung um einen Klasseneffekt zu handeln scheint [13], ist der zugrunde liegende Mechanismus noch weitgehend ungeklärt.

## Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren/glukagonähnliches Protein 1

GLP-1 („glucagon-like peptide 1“) sind Inkretine, die abhängig von der Nahrungsaufnahme die Insulinfreisetzung stimulieren und gleichzeitig die Glukagonsekretion und damit die hepatische Glukoneogenese inhibieren. Das endogene GLP-1 wird durch die Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) abgebaut. Letztere wird durch DPP-4-Inhibito-

ren gehemmt, wodurch sich die Halbwertszeit der körpereigenen Inkretine verlängert (■ Tab. 1).

Ein anderer Ansatz ist die subkutane Injektion von GLP-1-Analoga, die DPP-4-resistent sind (■ Tab. 1). Hier existieren inzwischen Präparate mit langer Halbwertszeit (z. B. Liraglutid zur 1-maligen Gabe am Tag) bzw. Depotpräparate, die 1-mal pro Woche appliziert werden (z. B. Dulaglutid).

## » DPP-4-Hemmer senken den Blutzucker und bessern Inflammation, Lipidprofil und arterielle Steifigkeit

Für DPP-4-Inhibitoren wurde sowohl in präklinischen als auch in mehreren kleinen Studien gezeigt, dass sie neben einer effizienten Senkung des Blutzuckerspiegels auch inflammatorische Parameter (z. B. hsCRP), das Lipidprofil (LDL-Cholesterin) und die arterielle Steifigkeit verbessern [4, 6]. Überraschenderweise wurde bislang in den großen randomisierten kontrollierten kardiovaskulären Studien kein Vorteil für die DPP-4-Inhibitoren Sitagliptin, Saxagliptin oder Alogliptin bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte gefunden [11, 23, 28]. Diesbezüglich muss allerdings kritisch erwähnt werden, dass die Beobachtungsdauer in diesen Studien relativ kurz war und dass sie v. a. als Nichtunterlegenheitsstudien hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen konzipiert waren, um die kardiovaskuläre Sicherheit der Medikamente nachzuweisen.

Auch für GLP-1-Analoga liegen Untersuchungen vor, in denen gezeigt wurde, dass sie inflammatorische Biomarker positiv beeinflussen. So wurde nach einer 14-wöchigen Applikation von Liraglutid eine signifikante Senkung von hsCRP, IL-6, TNF- $\alpha$  und PAI-1 demonstriert [3].

Der positive Effekt wurde auch in der LEADER-Studie bestätigt. Hierbei wurden 9340 Erwachsene mit Typ-2-Diabetes und erhöhtem Risiko für eine Herzkrankung mit Liraglutid bzw. Plazebo behandelt. Patienten mit Liraglutidbehandlung wiesen u. a. ein um 13 % geringeres Risiko hinsichtlich des primären

kombinierten Endpunktes aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt oder nichttödlichem Schlaganfall auf [14]. Ob es sich hierbei um einen Klasseneffekt handelt oder ob die Wirkung substanzspezifisch ist, wird sich in den Studien zu Dulaglutid und Semaglutid zeigen.

## Insulin

In einer Reihe von Veröffentlichungen wurden auch für Insulin antiinflammatorische Eigenschaften nahegelegt. So ist kommt es unter Insulinbehandlung zu einer Erhöhung der endothelialen NO-Konzentration und einer Abnahme proinflammatorischer Zytokine [26]. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass die glukoseunabhängige Wirkung von Insulin schwer zu differenzieren ist.

In einer klinischen Studie mit Typ-2-Diabetes-Patienten waren die IL-6- und hsCRP-Plasmaspiegel unter Insulintherapie bei gleich ausgeprägter Kontrolle der Glukosespiegel reduziert. Trotz verbesserter Glukosekonzentrationen zeigte sich hingegen in der LANCET-Studie keine Verbesserung inflammatorischer Biomarker bei mit Insulin behandelten Patienten [16]. Obwohl unter Insulin die Häufigkeit mikrovaskulärer Komplikationen vermindert ist, nimmt die kardiovaskuläre Mortalität nicht ab, wie in der ORIGIN-Studie gezeigt wurde [10].

Zusammenfassend ist die Datenlage bezüglich antiinflammatorischer Eigenschaften von Insulin kontrovers zu diskutieren.

## Fazit für die Praxis

- Patienten mit Diabetes mellitus stellen eine Hochrisikopopulation für kardiovaskuläre Erkrankungen dar.
- Die gezielte Modulation von inflammatorischen Signalmolekülen zusätzlich zum optimalen Lebensstil, HbA<sub>1c</sub>- und LDL-Cholesterin-Wert kann bei diesen Patienten therapeutisch genutzt werden, um das kardiovaskuläre Risiko weiter zu reduzieren.
- Während in der JUPITER-Studie neben einer Senkung des hsCRP-Werts auch der LDL-Cholesterin-



Spiegel reduziert wurde, zeigte die CANTOS-Studie erstmals, dass eine rein antientzündliche Therapie ohne Effekt auf den Cholesterinwert die kardiovaskuläre Mortalität bei Hochrisikopatienten reduziert.

- Laut STENO-2 ist eine multifaktorielle Therapie für die Behandlung des Typ-2-Diabetes von großer Bedeutung. Neben den bereits enthaltenen Therapiesäulen, Kontrolle des HbA<sub>1c</sub>-Werts, des Blutdrucks und der Cholesterinkonzentration, könnte künftig die antientzündliche Therapie eine weitere Säule der Behandlung darstellen.

## Korrespondenzadresse



**Prof. A. Zirlik**  
Klinik für Kardiologie und Angiologie I, Universitäts-Herzzentrum Freiburg – Bad Krozingen, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg  
Hugstetter Str. 55,  
79106 Freiburg, Deutschland  
andreas.zirlik@universitaets-herzzentrum.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** Q. Zhou, A. Zirlik und F. Willecke geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

## Literatur

1. Basta G, Schmidt AM, De Caterina R (2004) Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc Res* 63:582–592
2. Belalcazar LM, Haiffner SM, Lang W et al (2013) Lifestyle intervention and/or statins for the reduction of C-reactive protein in type 2 diabetes: from the look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring)* 21:944–950
3. Courreges JP, Vilsboll T, Zdravkovic M et al (2008) Beneficial effects of once-daily liraglutide, a human glucagon-like peptide-1 analogue, on cardiovascular risk biomarkers in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 25:1129–1131
4. Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA et al (2010) Effects of sitagliptin or metformin added to pioglitazone monotherapy in poorly controlled type 2 diabetes mellitus patients. *Metabolism* 59:887–895
5. Donath MY, Shoelson SE (2011) Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 11:98–107
6. Duvnjak L, Blaslov K (2016) Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors improve arterial stiffness, blood pressure, lipid profile and inflammation parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 8:26
7. Effoe VS, Correa A, Chen H et al (2015) High-sensitivity C-reactive protein is associated with incident type 2 diabetes among African Americans: the Jackson Heart Study. *Diabetes Care* 38:1694–1700
8. Everett BM, Donath MY, Pradhan AD et al (2018) Anti-inflammatory therapy with canakinumab for the prevention and management of diabetes. *J Am Coll Cardiol*. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.002>
9. Gaede P, Vedel P, Larsen N et al (2003) Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348:383–393
10. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR et al (2012) Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 367:319–328
11. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al (2015) Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373:232–242
12. Hess K, Grant PJ (2011) Inflammation and thrombosis in diabetes. *Thromb Haemost* 105(Suppl 1):S43–S54
13. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ et al (2017) Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs. *Circulation* 136:249–259 (The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors))
14. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al (2016) Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375:311–322
15. Olefsky JM, Glass CK (2010) Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol* 72:219–246
16. Pradhan AD, Everett BM, Cook NR et al (2009) Effects of initiating insulin and metformin on glycemic control and inflammatory biomarkers among patients with type 2 diabetes: the LANCET randomized trial. *JAMA* 302:1186–1194
17. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al (2008) Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 359:2195–2207
18. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al (2009) Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 373:1175–1182
19. Ridker PM, Everett BM, Thuren T et al (2017) Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 377:1119–1131
20. Sathyapalan T, Atkin SL, Kilpatrick ES (2010) Disparate effects of atorvastatin compared with simvastatin on C-reactive protein concentrations in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 33:1948–1950
21. Schafer A, Alp NJ, Cai S et al (2004) Reduced vascular NO bioavailability in diabetes increases platelet activation in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:1720–1726
22. Schmidt AM (2017) 2016 ATVB plenary lecture: receptor for advanced glycation endproducts and implications for the pathogenesis an treatment of cardiometabolic disorders: spotlight on the macrophage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 37:613–621
23. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al (2013) Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 369:1317–1326
24. Stern MP (1995) Diabetes and cardiovascular disease. The “common soil” hypothesis. *Diabetes* 44:369–374
25. Suganami T, Tanimoto-Koyama K, Nishida J et al (2007) Role of the Toll-like receptor 4/NF-kappaB pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:84–91
26. Sun Q, Li J, Gao F (2014) New insights into insulin: the anti-inflammatory effect and its clinical relevance. *World J Diabetes* 5:89–96
27. Vlassara H, Brownlee M, Manogue KR et al (1988) Cachectin/TNF and IL-1 induced by glucose-modified proteins: role in normal tissue remodeling. *Science* 240:1546–1548
28. White WB, Bakris GL, Bergenstal RM et al. (2011) EXamination of cArdiovascular outcoMes with alogliptIN versus standard of carE in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome (EXAMINE): a cardiovascular safety study of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 162:620–626.e1
29. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al (2015) Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373:2117–2128

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.

