

# Veränderungen des Lipidstoffwechsels bei Diabetes mellitus und deren mögliche Bedeutung für das koronare Risiko

P. Cremer<sup>1</sup>, C. Freiberg<sup>2</sup>, Dorothea Nagel<sup>1</sup>, Birgitta Boettcher<sup>1</sup>, D. Seidel<sup>1</sup> und B. Willms<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institut für Klinische Chemie am Klinikum Großhadern (Direktor: Prof. Dr. med. D. Seidel), Ludwig-Maximilians-Universität München

<sup>2</sup>Fachklinik für Diabetes und Stoffwechselkrankheiten (Leitender Arzt: Prof. Dr. med. B. Willms), Bad Lauterberg im Harz

Teile dieser Veröffentlichung sind zugleich Bestandteil der Dissertationsschrift von Herrn Clemens Freiberg.

**Zusammenfassung:** Eine nicht optimale Diabeteseinstellung bedingt intraindividuelle atherogene Veränderungen im Fettstoffwechselbefund. Sie führt zu erhöhten Serumkonzentrationen triglyzeridreicher Lipoproteine (VLDL, Chylomikronen, Remnants) sowie zur HDL-Verminderung. Dagegen sind die Einflüsse auf die Serumkonzentrationen von LDL und Lp(a) allenfalls gering und inkonsistent. Hypertriglyzeridämien und HDL-Verminderungen beim nicht optimal eingestellten Diabetiker erfordern daher primär die Optimierung der Diabeteseinstellung. Demgegenüber sind erhöhte LDL- und Lp(a)-Konzentrationen als diabetesunabhängig anzusehen.

Changes in lipid metabolism in patients with diabetes mellitus and their possible impact on the coronary risk

**Summary:** Inadequate control of diabetes mellitus induces atherogenic changes in lipid metabolism, which are characterized by increased serum levels of triglyceride rich lipoproteins (VLDL, chylomycrons, remnants) and decreased HDL levels.

However, in contrast to this, the concentrations of LDL and Lp(a) are not influenced to any clinically relevant extent. Hypertriglyceridemia and low HDL levels in patients with inadequately controlled diabetes mellitus primarily demand improvement of the diabetic situation, increased levels of LDL or Lp(a) have to be considered independent to diabetes.

**Schlüsselwörter:** Diabetes mellitus, Lipoproteine, Lp(a), HbA<sub>1c</sub>

**Key words:** diabetes mellitus, lipoproteins, Lp(a), HbA<sub>1c</sub>  
Diab. Stoffw. 3 (1994) 66 - 70

Fettstoffwechselstörungen und Diabetes mellitus zählen zu den primären Risikofaktoren der Atherosklerose und treten überproportional häufig kombiniert auf (7, 14). Da sich die primären Risikofaktoren der Atherosklerose in ihrer atherogenen Wirkung bekanntlich potenzieren, verdient der Fettstoffwechsel des Diabetikers in diagnostischer und therapeutischer Hinsicht besonderes klinisches Interesse.

Zur korrekten Bewertung von Veränderungen des Fettstoffwechselbefundes in Abhängigkeit von der Diabeteseinstellung ist es zweifellos unzureichend, die Diagnostik auf lediglich orientierende Fettstoffwechselparameter wie Gesamtcholesterin und Triglyzeride zu beschränken. Vielmehr ist es zwingend erforderlich, die verschiedenen Trans-

portformen der Lipide im Blut, die Lipoproteine, differenziert zu berücksichtigen.

Als entscheidende atherogene Komponente im Fettstoffwechsel müssen nach dem heutigen Wissensstand die Low-density-Lipoproteine (LDL) angesehen werden (3, 4, 16). Auch die Lipoprotein-komponente Lp(a) muß als gefäßschädigend gelten (1, 16). Demgegenüber sind die High-density-Lipoproteine (HDL) als gefäßschützend einzuschätzen (3, 4, 16). Unklar bleibt bislang die Rolle der großen und heterogenen Gruppe der triglyzeridreichen Lipoproteine (Chylomikronen, VLDL, Remnants) (3, 4). Nach den Ergebnissen epidemiologischer Studien scheint die Bedeutung dieser Partikel als Risikofaktor für Koronarerkrankungen eher gering. Es muß jedoch betont werden,

daß in allen bislang verfügbaren epidemiologischen Studien die Gruppe der triglyzeridreichen Lipoproteine zu wenig differenziert erfaßt und deshalb wohl unterbewertet wurde. Nach pathophysiologischen Überlegungen ist den Lipolyseprodukten von VLDL und Chylomikronen, den Remnant-Partikeln, durchaus die Rolle atherogener Faktoren zuzuschreiben. Dies gilt weit weniger für nicht metabolisierte VLDL und für die Chylomikronen. Solange für die routinemäßige Fettstoffwechsel-diagnostik, wie sie in der Präventivmedizin zum Einsatz kommt, keine differenzierteren Methoden zur Erfassung triglyzeridreicher Lipoproteine verfügbar sind, muß diese heterogene Gruppe als potentiell atherogen eingeschätzt werden (3, 4).



**Diabetesbedingte Veränderungen im Lipoproteinbefund: Pathophysiologie**

Für die Veränderungen im Fettstoffwechselbefund bei diabetischer Stoffwechsellage (absoluter oder relativer Insulinmangel bzw. periphere Insulinresistenz) kommt naheliegenderweise dem Insulin zentrale Bedeutung zu. Dieses Hormon beeinflusst nicht nur den Glukosestoffwechsel, sondern es weist auch zahlreiche Angriffspunkte im Stoffwechsel der Lipoproteine auf (Abb. 1):

- Insulin beeinflusst direkt stimulierend die hepatische VLDL-Synthese. Zugleich hemmt Insulin diesen Stoffwechselvorgang indirekt durch eine Einschränkung der Fettgewebslipolyse, was eine verminderte Bereitstellung freier Fettsäuren, eines wichtigen Substrates der hepatischen VLDL-Synthese, zur Folge hat (7, 11, 12).
- Insulin ist ein wesentlicher Aktivator der Lipoproteinlipase im Plasma, des Schlüsselenzyms für die Umsetzung von VLDL in VLDL-Remnants (IDL) sowie für die Metabolisierung von Chylomikronen zu eliminationsfähigen Chylomikronenremnants. Insulin stimuliert über dieses Enzym somit den Katabolismus triglyzeridreicher Lipoproteine sowie die Entstehung von Remnant-Partikeln und LDL (7, 11).
- Dabei der Lipolyse triglyzeridreicher Lipoproteine Spaltprodukte entstehen (unter anderem die Apoproteine C III und E), die für die Bildung biologisch aktiver HDL aus inaktiven Vorstufen benötigt werden, stimuliert Insulin indirekt auch die HDL-Produktion. Zugleich wird ein direkter stimulierender Einfluß des Insulins auf den HDL-Katabolismus für möglich erachtet (7, 11, 12).
- Insulin fördert die Interaktion zwischen LDL und dem LDL-Rezeptor und somit die physiologische, hepatische LDL-Elimination aus dem Blut. Zugleich begünstigt Insulin aber auch die Oxidierbarkeit der LDL-Partikel und ihre Affinität zu extrahepatischen Geweben (Peripherie), d. h. ihre extrazelluläre Speicherung in der Gefäßwand.

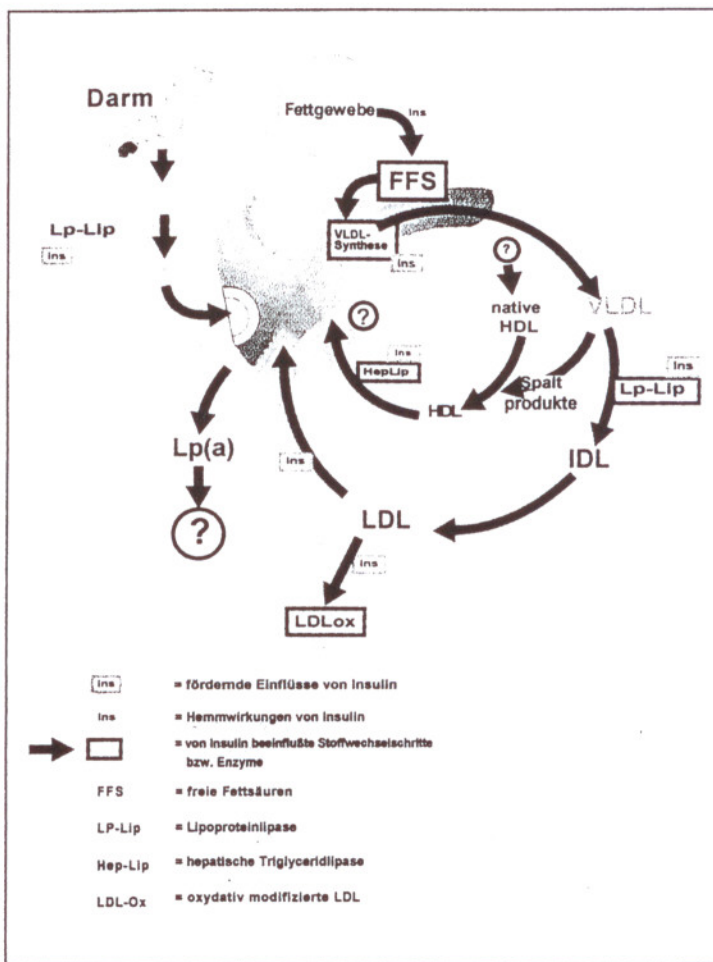


Abb. 1. Einflüsse des Insulins auf den Lipoproteinstoffwechsel. Erläuterungen siehe Text.

Damit fördert Insulin - und diese Eigenschaft scheint insbesondere in der Hyperinsulinämie bei peripherer Insulinresistenz Bedeutung zu erlangen - auch die LDL-Elimination aus dem Blut über potentiell atherogene Stoffwechselwege (sog. Scavenger Pathway) (7, 11, 16).

- Die Einflüsse des Insulins auf die Synthese und den Katabolismus des Lp(a) sind bislang praktisch unbekannt. Zu welchen Konsequenzen diese komplexen, teilweise einander entgegengesetzten Wirkungen des Insulins auf den Lipoproteinstoffwechsel im Insulinmangel bzw. bei peripherer Insulinresistenz letztendlich führen, ist nicht einfach abzuschätzen, zumal bestimmte Folgeerscheinungen des absoluten oder relativen Insulinmangels zusätzliche Einflüsse auf den Fettstoffwechsel nehmen:
- *Hyperglykämien* bedingen ähnlich wie beim Hämoglobin auch eine ver-

mehrte Glykierung von Lipoproteinen, so insbesondere auch von LDL (7, 11). Hieraus resultiert eine reduzierte Affinität zum LDL-Rezeptor und somit eine potentiell gestörte hepatische LDL-Elimination aus dem Blut mit nachfolgendem LDL-Anstieg und der Gefahr eines vermehrten LDL-Einstroms in atherogene, periphere Stoffwechselwege (7, 11, 16).

- In ähnlicher Weise wirkt sich auch der Umstand aus, daß die bei diabetischer Stoffwechsellage gestörte Lipolyse der VLDL zur Bildung *abnorm triglyzeridreicher LDL-Partikel* führt, die ebenfalls eine reduzierte Affinität zum hepatischen LDL-Rezeptor aufweisen (7, 11).
- Die beim Diabetiker häufige *Albuminurie* bedingt eine unspezifisch gesteigerte hepatische Synthese für Proteine und Lipoproteine. Sie kann so zu erhöhten VLDL- und LDL-Konzentrationen im Blut führen (8, 11).

Die Einflüsse einer nicht optimalen



**Tabelle 1**  
 Entwicklung des HbA<sub>1c</sub> sowie der wichtigsten Fettstoffwechselfparameter im longitudinalen Verlauf bei Diabetikern von der stationären Aufnahme in eine Diabetes-Fachklinik (Termin A) über die stationäre Entlassung (Termin E) bis zu einer drei Monate später erfolgenden Nachuntersuchung (Termin N). Angegeben sind Mediane mit 10 und 90% Perzentilen für die einzelnen Variablen bei Termin A sowie (in Form des Differenzmedians und der zugehörigen 10 und 90% Perzentilen) deren Veränderung von Termin A nach Termin E bzw. Termin N.  
 Die Darstellung erfolgt getrennt für Patienten mit Typ-I-Diabetes (Gruppe 1) und Typ-II-Diabetes (Gruppe 2) sowie in einer zusammengefaßten, alle Patienten berücksichtigenden Gesamtgruppe (Gruppe G).

Variable	Gr.	n	Basiswert Termin A Median (10, 90% Perc.)	Veränderung (Differenzmedian, 10 u. 90% Perzentile)	
				Von Termin A nach E	Von Termin A nach N
LDL-Chol. (mg/dl)	1	41	115 ( 86, 165)	-12 (+ 5, -43)**	-8 (+34, -38) NS
	2	71	134 ( 96, 184)	-14 (+18, -40)**	+ 0,5 (+32, -36) NS
	G	112	130 ( 87, 175)	-14 (+13, -41)**	+ 3 (+32, -33) NS
Triglyzeride (mg/dl)	1	41	92 ( 68, 163)	-11 (+23, -39)*	-6 (+25, -67) NS
	2	71	175 (100, 401)	-35 (+15, -144)**	-32 (+84, -143)**
	G	112	143 ( 75, 325)	-22 (+22, -109)**	-14 (+54, -104)**
HDL-Chol. (mg/dl)	1	41	53 ( 41, 73)	- 3 (+ 4, -11)**	+5 (+15, -8)**
	2	71	41 ( 29, 70)	- 1 (+10, -7) NS	+4 (+13, -7)**
	G	112	45 ( 32, 71)	- 2 (+ 6, -8)**	+5 (+14, -7)**
LDL/HDL-C	1	41	2,1 (1,5, 3,9)	-0,1 (+0,2, -1,0)**	-0,1 (+0,4, -1,0)*
	2	71	3,1 (1,7, 5,1)	-0,2 (+0,3, -1,2)**	-0,2 (+0,7, -1,3)*
	G	112	2,9 (1,6, 4,8)	-0,2 (+ 0,3, -1,1)**	-0,1 (+0,5, -1,2)*
Lp(a) (mg/dl)	1	41	10 ( 4, 46)	0 (- 2, -5) NS	0 (+4, -5) NS
	2	71	11 ( 4, 43)	0 (+7, -5) NS	0 (+6, -6) NS
	G	112	10 ( 4, 45)	0 (+4, -5) NS	0 (+6, -5) NS
HbA <sub>1c</sub> (%)	1	41	8,4 (7, 11,6)	-0,6 (-0,1, -1,7)**	-1,1 (+0,2, -2,8)**
	2	71	9,3 (7, 11,8)	-0,7 (±0, -1,7)**	-1,3 (±0, -4,3)**
	G	112	8,9 (7, 11,8)	-0,7 (±0, -1,6)**	-1,2 (±0, -4,3)**

p-Werte: NS = p > 0,05; \* = p < 0,05; \*\* = p < 0,01  
 (Wilcoxon Rank Test)

Diabeteseinstellung auf den Fettstoffwechsel sind also komplex und ihre letztendlichen Folgen von zahlreichen Begleitumständen abhängig.

Im Regelfall dürften jedoch beim insulinabhängigen Diabetes mellitus (Typ-I-Diabetes) nach pathophysiologischen Überlegungen die folgenden Veränderungen des Fettstoffwechselbefundes im Vordergrund stehen (7, 11):

▪ *Im vollständigen Insulinmangel:* ausgeprägte, nicht selten entgleiste Vermehrung triglyzeridreicher Lipoproteine, insbesondere von Chylomikronen (Chylomikronämie-Syndrom);

LDL und HDL vermindert.

▪ *Partieller Insulinmangel* (bei unzureichender Substitution): triglyzeridreiche Lipoproteine, insbesondere VLDL erhöht. LDL normal bis leicht erhöht, HDL normal.

▪ *Vollständige Substitution:* alle Parameter im Normbereich, HDL weisen eventuell sogar leicht überdurchschnittliche Serumspiegel auf.

Auch beim nicht optimal eingestellten, nicht insulinabhängigen Diabetes mellitus (Typ-II-Diabetes) mit Hyperinsulinämie bzw. relativem Insulinmangel bei peripherer Insulinresistenz

ist der Fettstoffwechselbefund durch erhöhte Serumkonzentrationen triglyzeridreicher Lipoproteine bei gleichzeitig verminderten HDL-Spiegeln geprägt, wobei hierfür die gestörte Lipolyse und - in der Hyperinsulinämie - eine gesteigerte VLDL-Synthese von vorrangiger Bedeutung sein dürften (7, 11, 12). Dagegen ist von wesentlichen Veränderungen der LDL-Konzentration bei nicht optimal eingestelltem Typ-II-Diabetes nicht auszugehen, da sich hier ein reduzierter LDL-Katabolismus und eine reduzierte LDL-Synthese in ihren Auswirkungen gegenseitig kompensieren (7, 11). Allerdings sind labor-diagnostisch bislang kaum erfassbare qualitative Veränderungen der LDL denkbar (Glykierung, abnorme Zusammensetzung), die mit einer reduzierten Affinität dieser Partikel zum hepatischen LDL-Rezeptor und verstärkter Elimination über atherogene Stoffwechselwege einhergehen könnten (7, 16).

Die Auswirkungen einer diabetischen Stoffwechsellaage auf die Serumkonzentration und den Metabolismus des Lp(a) können auf pathophysiologischer Grundlage mangels geeigneter Befunde bislang weder für den Typ-I- noch den Typ-II-Diabetes beurteilt werden.

#### Diabetesbedingte Einflüsse auf den Lipoproteinbefund

##### Klinische Beobachtungen

Anhand einer Longitudinalstudie an 41 Patienten mit insulinabhängigem Diabetes mellitus (Typ-I-Diabetes) sowie 71 Patienten mit nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus (Typ-II-Diabetes) und anfangs nicht optimaler Stoffwechseleinstellung konnten wir - basierend auf einer mindestens 14 Wochen dauernden Beobachtungsperiode - die im vorangegangenen Kapitel dargelegten pathophysiologischen Vermutungen bezüglich der Einflüsse einer diabetischen Stoffwechsellaage auf den Fettstoffwechselbefund in der Praxis überprüfen.

Die Beobachtungen sind nachfolgend stets für Patienten mit Typ-I- und Typ-II-Diabetes getrennt dargestellt (Gruppe 1 bzw. 2), außerdem aber auch in



einer alle Patienten umfassenden Gesamtgruppe (Gruppe G). Eine Beeinflussung der Ergebnisse durch lipidsenkende Medikamente war in dieser Studie ausgeschlossen.

Im longitudinalen Verlauf (Tab. 1), d. h. von der stationären Aufnahme (Termin A) über den Zeitpunkt der Entlassung aus der stationären Behandlung (Termin E) bis zu einer drei Monate später durchgeführten Nachuntersuchung (Termin N) ist in allen drei genannten Gruppen eine kontinuierliche und signifikante *Verbesserung der Diabeteseinstellung* anhand des  $HbA_{1c}$  nachweisbar. Auch die Entwicklung der Fettstoffwechselfparameter im longitudinalen Verlauf erweist sich in allen drei genannten Gruppen als relativ einheitlich:

- *LDL-Cholesterin* zeigt einen ausgeprägten, signifikanten Rückgang seiner Serumkonzentration während des stationären Aufenthaltes (von Termin A nach Termin E). Bis zur Abschlußuntersuchung drei Monate nach der Entlassung aus der stationären Behandlung (Termin N) kehren die LDL-Cholesterinwerte aber praktisch wieder auf das Ausgangsniveau zurück, gehen teilweise sogar darüber hinaus. Lediglich bei den Patienten mit Typ-I-Diabetes ist ein geringfügiger, insignifikanter Rückgang des LDL-Cholesterins bei der Abschlußuntersuchung gegenüber den Ausgangswerten zu verzeichnen.
- *Die Triglyzeridkonzentration* fällt während des stationären Verlaufes in allen Gruppen signifikant ab. Drei Monate nach Entlassung aus der stationären Behandlung liegen die Werte gegenüber dem Ende der stationären Phase zwar wieder etwas höher, bleiben jedoch immer noch deutlich - bei den Typ-II-Diabetikern und in der Gesamtgruppe sogar signifikant - unter den Ausgangswerten.
- *Die HDL-Cholesterinkonzentrationen* weisen am Ende des stationären Aufenthaltes einen leichten Rückgang gegenüber den Ausgangswerten auf, der in den Gruppen I (Typ-I-Diabetes) und G (alle Patienten) sogar ein signifikantes Niveau erreicht. Bei der Abschlußuntersuchung drei Monate nach der Entlassung aus der stationären Behand-

lung findet sich hingegen ein markanter und ausgeprägter Anstieg der HDL-Cholesterinwerte gegenüber den Ausgangswerten, der in allen Gruppen signifikant ist.

- *Die LDL-/HDL-Relation* verbessert sich bis zum Ende des stationären Aufenthaltes gegenüber der Ausgangssituation in allen Teilgruppen signifikant. Bei der Abschlußuntersuchung drei Monate nach Entlassung aus der stationären Behandlung ist die Verbesserung des LDL/HDL-Quotienten zwar etwas weniger ausgeprägt, aber immer noch signifikant.

- *Lp(a)* zeigt im longitudinalen Verlauf keinerlei erwähnenswerte Veränderungen.

Somit sind bezüglich der Entwicklung des Fettstoffwechselbefundes unter zunehmend verbesserter Diabeteseinstellung offensichtlich zwei Phasen voneinander abzugrenzen:

Es gibt frühzeitig erkennbare Veränderungen der Lipidparameter, die während des stationären Aufenthaltes (zwischen Termin A und Termin E) deutlich werden. Sie sind charakterisiert durch einen deutlichen Rückgang des LDL-Cholesterin, eine ausgeprägte Abnahme der Triglyzeride und einen leichten HDL-Rückgang in allen Gruppen. Hiervon abzugrenzen sind später sich manifestierende Änderungen der Lipidparameter, die erst bei der Abschlußuntersuchung drei Monate nach Ende des stationären Aufenthaltes (Termin N) deutlich werden: Sie sind in allen Gruppen charakterisiert durch eine immer noch deutliche Triglyzeridsenkung und einen markanten HDL-Anstieg. Eine LDL-Veränderung gegenüber der Ausgangssituation ist in dieser Phase nicht mehr erkennbar. Vermutlich werden die Auswirkungen der verbesserten Diabeteseinstellung auf die Fettstoffwechselfparameter in der frühen (stationären) Behandlungsphase durch direkte Einflüsse des stationären Aufenthaltes (z. B. geänderte Ernährungsweise) überlagert, während sie in der späteren Beobachtungsphase (nach Entlassung aus der stationären Behandlung) unverfälscht erkennbar werden. Es ist davon auszugehen, daß dem Rückgang der Serumkonzentrationen von LDL- und HDL-Cholesterin zwischen den Terminen A und E direkte Einflüsse des stationären Aufenthaltes, dem HDL-Anstieg zwischen den Terminen E und N dagegen Auswirkungen der verbesserten Diabeteseinstellung zugrunde liegen.

Die günstige Entwicklung der Triglyzeride im longitudinalen Verlauf wird offenbar von beiden Einflüssen gemeinsam bedingt, so daß sie partiell (der durch die verbesserte Diabeteseinstellung bedingte Anteil) auch in der späten poststationären Beobachtungsphase erhalten bleibt.

Die günstige Entwicklung des LDL/HDL-Quotienten ist am Ende des stationären Aufenthaltes (Termin E) vor allem eine Folge der LDL-Senkung, bei der Abschlußuntersuchung drei Monate später (Termin N) hingegen überwiegend durch die HDL-Steigerung bedingt.

Die günstige Entwicklung des LDL/HDL-Quotienten ist am Ende des stationären Aufenthaltes (Termin E) vor allem eine Folge der LDL-Senkung, bei der Abschlußuntersuchung drei Monate später (Termin N) hingegen überwiegend durch die HDL-Steigerung bedingt.

### Schlußfolgerungen

Anhand einer Longitudinalstudie an insgesamt 112 Diabetikern läßt sich somit die auf pathophysiologischer Basis zu vermutende Bedeutung der Diabeteseinstellung für den Fettstoffwechselbefund (7, 11, 12) weitgehend bestätigen, präzisieren und erhärten: Eine bessere Diabeteseinstellung (kenntlich an rückläufigen  $HbA_{1c}$ -Werten) führt zu einer Absenkung der Triglyzeride und zu einem Anstieg des HDL-Cholesterins. Diese günstigste Entwicklung des Fettstoffwechselbefundes ist bei Patienten mit initial nicht optimal eingestelltem Typ-II-Diabetes deutlicher ausgeprägt als bei Patienten mit anfangs unzureichend substituiertem Typ-I-Diabetes. Die LDL-Cholesterinkonzentration scheint sich bei Diabetikern während des stationären Aufenthaltes zwar ebenfalls parallel zur Diabeteseinstellung zu verbessern, doch sind hierfür wohl Sekundäreinflüsse verantwortlich, so daß eine Abhängigkeit des LDL-Cholesterins von der Diabeteseinstellung langfristig nicht gegeben ist.

Die Frage, ob die Diabeteseinstellung einen bedeutsamen Einfluß auf die Serumkonzentration des Lp(a) nimmt,



war bislang in der Literatur sehr widersprüchlich beantwortet worden (2, 5, 6, 8, 10, 13). In diesem Zusammenhang muß darauf hingewiesen werden, daß die Lp(a)-Konzentration weitgehend genetisch vorbestimmt ist und daß bislang kaum Einflüsse bekannt sind, die zu intraindividuellen Varianzen der Lp(a)-Serumkonzentration führen (1, 10, 15). Deshalb waren Einzelbeobachtungen, die auf eine Abhängigkeit der Lp(a)-Konzentration von der diabetischen Stoffwechsellaage hindeuteten, von besonderem klinischem Interesse (2, 5, 8), blieben aber nicht unwidersprochen (6, 13). Unsere Beobachtungen zeigen eindeutig, daß eine intraindividuelle Abhängigkeit des Lp(a) von der Diabeteseinstellung nicht besteht.

Bei optimierter Diabeteseinstellung darf eine anhaltende, klinisch relevante Wirkung auf den Fettstoffwechsel langfristig also nur bezüglich der Beseitigung von Hypertriglyzeridämien und HDL-Verminderungen erhofft werden. Eventuell bestehende Erhö-

hungen der Lp(a)- oder LDL-Konzentration sind als diabetesunabhängig anzusehen.

#### Literaturverzeichnis

1. Armstrong VW: Lipoprotein (a): Charakterisierung eines besonderen Lipoproteins und dessen mögliche klinische Bedeutung. *Therap Umschau* 47 (1990) 492-498
2. Bruckert E, Davidoff P, Grimaldi A, Truffert J, Giral P, Doumth R, Thervet F, de Gennes JL: Increased Serum Levels of Lp(a) in Diabetes Mellitus and Their Reduction With Glycemic Control. *JAMA* 263 (1990) 35-36 (Letter)
3. Cremer P, Nagel D, Labrot B, Muche R, Elster H, Mann H, Seidel D: Göttinger Risiko-, Inzidenz- und Prävalenzstudie (GRIPS). Springer, Heidelberg (1991)
4. Cremer P, Nagel D: Diagnostische Strategien zur Beurteilung von Fettstoffwechselstörungen und zur therapeutischen Zielsetzung. *Internist* 33 (1992) 32-37
5. Haffner S M, Tuttle KR, Rainwater DL: Decrease of Lipoprotein (a) With Improved Glycemic Control in IDDM Subjects. *Diabetes Care* 14 (1991) 302-307
6. Haffner S M, Tuttle K R, Rainwater DL: Lack of Change of Lipoprotein (a) Concentration With Improved Glycemic Control in Subjects With Type II Diabetes. *Metabolism* 41 (1992) 116-120
7. Howard BV: Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lip Res* 28 (1987) 613-628
8. Jenkins A J, Steele J S, Janus ED, Best JD: Increased Plasma Apolipoprotein (a) Levels in IDDM Patients With Microalbuminuria. *Diabetes* 40 (1991) 787-90
9. Jensen T, Stender S, Deckert T: Abnormalities in Plasma Concentrations of Lipoproteins and Fibrinogen in Type I Diabetic Patients With Urinary Albumin Secretion. *Diabetologica* 31 (1988) 142-45
10. Kostner GM, Karádi I: Lipoprotein Alterations in Diabetes Mellitus. *Diabetologica* 31 (1988) 717-22
11. Kostner G M, Krempler F: Lipoprotein (a). *Current Opinion in Lipidology* 3 (1992) 279-84
12. Reaven G M: Abnormal Lipoprotein Metabolism in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Amer J Med* 83 (suppl. 3 A) (1987) 31-40
13. Ritter M M, Loscar M, Richter W O, Schwandt P: Lipoprotein (a) in diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 214 (1993) 45-54
14. Ruderman N B, Haudenschild C: Diabetes As an Atherogenic Factor. *Progr Cardiovasc Dis.* 26 (1984) 373-412
15. Seidel D, Neumeier D, Cremer P, Nagel D (1992): Lipoprotein (a) in Internal Medicine. In: *Atherosclerosis IX*; Hrsg. v. Stein O, Eisenberg S, Stein Y. R + L Creative Communications Ltd; Tel Aviv, Israel; (1992) 127-130
16. Seidel D: Risikofaktoren der Atherogenese: Mechanismen ihrer Wirkung und klinische Bewertung *Dtsch Ärzteblatt* 90 (1993) A, 2307-1315

#### Korrespondenzadresse:

Dr. med. P. Cremer  
Oberarzt am Institut für Klinische Chemie  
(Direktor Prof. Dr. med. D. Seidel)  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Klinikum Großhadern  
Marchioninstraße 15, 81377 München