Journal für
Kardiologie
Austrian Journal of Cardiology
Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauferkrankungen

Die Bedeutung der postprandialen Hyperglykämie als kardiovaskulärer Risikofaktor

Hoppichler F

Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology 2002; 9 (12), 545-547

Homepage:
www.kup.at/kardiologie
Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

ÖKG Österreichische Kardiologische Gesellschaft
Offizielles Partnerjournal der ÖKG

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®
Member of the ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des Österreichischen Herzfonds

ACVC Association for Acute CardioVascular Care
In Kooperation mit der ACVC

Indexed in ESCI part of Web of Science
Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz
P.b.b. 02Z031105M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21 Preis: EUR 10,–

Journal für
Kardiologie

e-Abo kostenlos

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal
Journal für Kardiologie

- ✔ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✔ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✔ ist jederzeit abrufbar
- ✔ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✔ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✔ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✔ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

www.kup.at/kardiologie

Die Bedeutung der postprandialen Hyperglykämie als kardiovaskulärer Risikofaktor

F. Hoppichler

Kurzfassung: Im Hinblick auf das hohe mikro- und makrovaskuläre Risiko von Typ-2-Diabetikern fordern Experten immer vehementer eine möglichst frühzeitige Diagnose und Therapie. Neben den prognostisch wichtigen Zielwerten für den Nüchternblutzucker und für das HbA1c rückt dabei die Vermeidung postprandialer Blutzuckerspitzen immer mehr ins Zentrum therapeutischer Bestrebungen. Der HbA1c-Wert wird nicht nur durch die Nüchtern-, sondern auch durch die postprandialen Blutzuckerspitzen mitbestimmt. Eine Reduktion des HbA1c-Wertes vermindert die diabetische Spätkomplikationsrate, wie die UKPDS darstellen konnte. Im folgenden werden die Epidemiologie und die Therapie der postprandialen Hyperglykämie mit Schwerpunkt auf die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 dargestellt.

Abstract: The impact of postprandial hyperglycaemia as a cardiovascular risk factor.
With respect to the significantly increased risk for microangiopathic and cardiovascular complications in patients with diabetes early diagnosis and strict treatment of hyperglycaemia is of great importance. Both, fasting glucose values as well as postprandial hyperglycaemia, are related to HbA1c values. Large landmark studies, like the UKPDS for type 2 diabetes, could clearly demonstrate that an improved glycaemic control results in a significant reduction of diabetic late complications. In this manuscript we have summarised epidemiologic data about the link between postprandial hyperglycaemia and the increased risk for diabetic late complications, as well as therapeutic regimens especially with respect to postprandial hyperglycaemia in type 2 diabetes. **J Kardiol 2002; 9: 545–7.**

Einleitung

Die DCCT-Studie als klassische Studie bei Typ 1-Diabetikern konnte nachweisen, daß eine intensivierte Insulintherapie im Vergleich zur konventionellen Therapie zu einer signifikanten Verbesserung der glykämischen Kontrolle und zu einer Reduktion aller mikrovaskulären Endpunkte führt. Die Retinopathie konnte unter der intensivierten Insulintherapie um 76 %, die Mikroalbuminurie um 39 %, die Albuminurie um 54 % und die Neuropathie um 60 % gesenkt werden [1]. Die striktere glykämische Kontrolle war allerdings mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden. Zu ähnlich günstigen Ergebnissen einer verbesserten glykämischen Kontrolle kommt die UKPDS bei Typ-2-Diabetikern [2]. Eine HbA1c-Reduktion von 0,9 % in der sogenannten intensiv behandelten Gruppe resultierte in einer 12%igen Reduktion aller diabetischen Endpunkte (Abb. 1).

Auch beim Typ-2-Diabetes beinhaltet die Verbesserung der glykämischen Kontrolle eine Reduktion der postprandialen Blutzuckerwerte. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß der Typ-2-Diabetes nicht nur auf einer gesteigerten Insulinresistenz beruht, sondern auch durch ein gestörtes Insulinsekretionsmuster gekennzeichnet ist. Schon frühzeitig ist ein Verlust der Frühphase der Insulinsekretion (early peak) zu beobachten, während die basalen Insulinwerte bei Insulinresistenz kompensatorisch erhöht sind. In der postprandialen Phase ist das Auftreten einer ausgeprägten Hyperglykämie zu beobachten, welche eine Reihe von pathophysiologischen Veränderungen auslöst, die das Risiko für diabetische Spätkomplikationen erhöhen. So kommt es verbunden mit einer Autoxidation von Glukose zu einer Zunahme des oxidativen Stresses und einer nichtenzymatischen Glykierung von Proteinen, wobei bei Interaktion dieser Advanced Glycosilated End-Products (AGE) mit den zugehörigen Rezeptorstrukturen (RAGE) durch Aktivierung des Transkriptionsfaktors NFκB eine Reihe von gefäßbiologischen Veränderungen bewirken (Abb. 2). Die prolongierte Hyperglykämie ist auch mit einer sogenannten endothelialen Dysfunktion assoziiert (Abb. 3) [3–5]. Die endotheliale Dysfunktion wird durch die Dyslipidämie im Rahmen des Insulinresistenzsyndroms weiter verstärkt. So ist bei defekter Insulinwirkung besonders postprandial eine deutliche Hypertriglyzeridämie zu beobachten sowie die Entste-

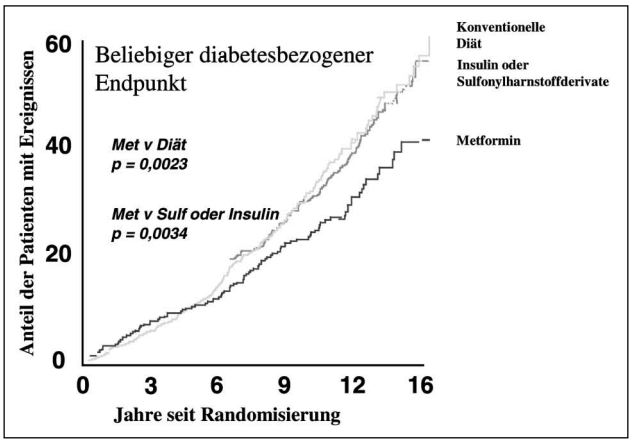

Abbildung 1: Ergebnisse der UKPDS

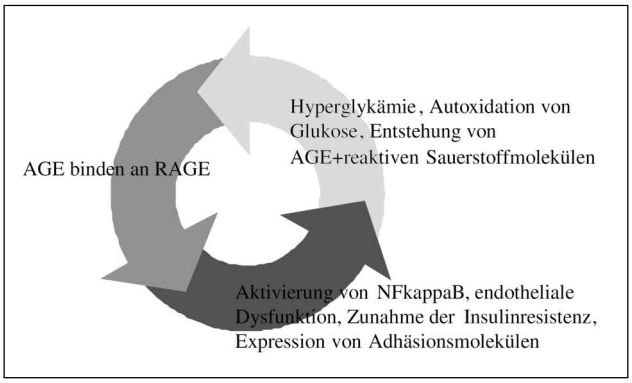

Abbildung 2: Hyperglykämie – oxidativer Streß – vaskuläres Risiko

Aus dem Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Salzburg.
Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Fritz Hoppichler, Vorstand der Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Kajetanerplatz 1, A-5010 Salzburg; E-Mail: friedrich.hoppichler@bbsalz.at

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

hung eines atherogenen Lipoproteinphänotyps mit niedrigem HDL-Cholesterin und kleinen, dichten LDL-Partikeln begünstigt.

Epidemiologische Daten

Eine Reihe von Studien belegt, daß postprandiale Blutzuckerwerte einen unabhängigen Risikofaktor für die Mortalität darstellen. Die DECODE-Studie, die die diagnostischen Kriterien der ADA und WHO für eine gestörte Glukosetoleranz verglich, zeigte, daß nicht die Nüchtern-, sondern die postprandialen Blutzuckerspiegel mit dem Mortalitätsrisiko positiv korrelieren [6]. Für Typ-2-Diabetiker konnte in der Kumamoto-Studie nachgewiesen werden, daß eine intensivierte Insulintherapie und in der Folge eine Reduktion der postprandialen Hyperglykämie von einer signifikanten Verminderung der Spätkomplikationsrate gefolgt ist [7]. Die DIS (Diabetes Intervention-Studie) zeigte unter Einbeziehung von 1139 Patienten mit neu entdecktem Typ-2-Diabetes, daß erhöhte postprandiale Blutzuckerwerte einen Prädiktor für Herzinfarktrate und Mortalität darstellen [8]. Über die Auswirkung einer postprandialen Hyperglykämie auf frühe diagnostische Merkmale einer degenerativen Gefäßerkrankung berichtet die RIAD-Studie [9]. Sie inkludierte 785 Probanden, 15,2 % davon wiesen einen manifesten Diabetes auf. Die IMT (Intima-Media-Dicke) korrelierte positiv mit den postprandialen Blutzuckerwerten, und dies nicht nur in der Gruppe der Diabetiker, sondern auch bei Patienten mit IGT (gestörter Glukosetoleranz) und bei Nichtdiabetikern bzw. bei Personen mit normalen Nüchternblutzuckerwerten [9]. Auf die Bedeutung einer optimierten Kontrolle der postprandialen Blutzukkerwerte bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten mit Typ-2-Diabetes mellitus weist insbesondere die DIGAMI-Studie hin, die belegen konnte, daß Patienten nach einem Myokardinfarkt unter einer Insulintherapie eine signifikant niedrigere Mortalitätsrate aufweisen [10]. Leider finden diese Ergebnisse in der klinischen Praxis noch zu geringe Umsetzung. Weitere Studien zur optimierten Insulintherapie bei besonderen Risikogruppen mit Typ-2-Diabetes mellitus scheinen angezeigt.

Eine kürzlich publizierte und an Intensivpatienten durchgeführte Studie stellt die klinische Bedeutung einer exakten normoglykämischen Kontrolle bei diesen Risikopatienten dar [11]. Gegenüber einer herkömmlich behandelten Vergleichspopulation war die Komplikationsrate bei Intensivpatienten, die mittels Insulinperfusortherapie unter einer strikten glykämischen Kontrolle standen, signifikant niedriger. Die Mortalität in der Insulinperfusor-Gruppe betrug 4,6 %, jene in der konventionellen Behandlungsgruppe 8,0 %.

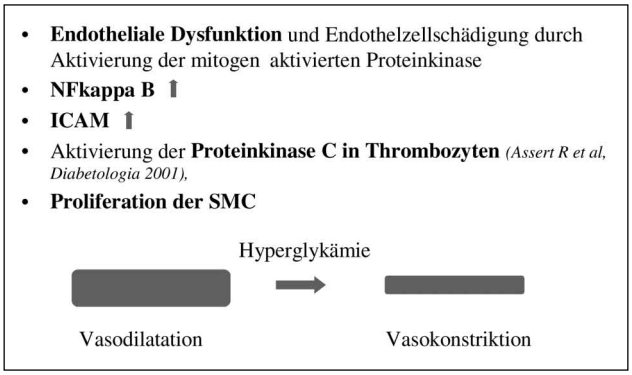

Abbildung 3: Hyperglykämie – Gefäßrisiko

Tabelle 1: Therapieziele bei Typ-2-Diabetes mellitus

Nüchternblutzucker	< 120 mg/dl
Postprandialer Blutzucker	< 160 mg/dl
HbA1c	< 7,0 %
Blutdruck	< 130/85 mmHG (WHO 1999)
LDL-Cholesterin	< 100 mg/dl
Triglyzeride	< 150 mg/dl
HDL-Cholesterin	> 40 mg/dl

Die Therapie der postprandialen Hyperglykämie

Grundlegend kann eine Ernährung mit Vermeiden rasch resorbierbarer Kohlenhydrate und häufigeren kleinen Mahlzeiten dazu beitragen, ausgeprägte Blutzuckerschwankungen zu verringern. Bei einem manifesten Diabetes ist zum Erreichen der Blutzuckerzielwerte (Tab. 1) jedoch meist eine antiglykämische Medikation angezeigt. Einen Wirkschwerpunkt in der postprandialen Phase zeigen Disaccharidasehemmer, Insulinsekretagoga (Glinide und Sulfonylharnstoffderivate) und Normalinsulin bzw. kurzwirksame Insulinanaloga.

Disaccharidasehemmer (Acarbose, Miglitol)

Diese hemmen die intestinale Glukoseaufspaltung und führen zu einer Glättung des Blutzuckertagesprofils. Darüber hinaus wird ein modulierender Effekt von Acarbose auf gastrointestinale Hormone, wie GLP-1, diskutiert.

Die Disaccharidasehemmer waren auch in der Prävention des Typ-2-Diabetes (STOPP-NIDDM) erfolgreich [12]. Die Progression einer beeinträchtigten Glukosetoleranz in einen manifesten Typ-2-Diabetes konnte durch Acarbose signifikant verzögert werden.

Insulinsekretagoga

Glinide und Sulfonylharnstoffderivate steigern durch ihre Bindung an die Beta-Zellen die pankreatische Insulinsekretion. Glinide (Repaglinide, Nateglinide) wirken rasch und über einen kurzen Zeitraum von etwa 2 Stunden. Ihre Wirkung ist vom externen Glukosemilieu abhängig, das Hypoglykämierisiko liegt deshalb niedriger als insbesondere bei den älteren Sulfonylharnstoffderivaten. Die kurze Wirkdauer der Glinide macht eine mehrmals tägliche Einnahme vor den Hauptmahlzeiten notwendig.

Sulfonylharnstoffderivate stehen seit Jahrzehnten im klinischen Einsatz bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus. Vor allem die UKPDS konnte eine Reduktion der diabetischen Spätkomplikationsrate darstellen.

Ein Vorteil der neueren Sulfonylharnstoffderivate, wie Gliclazid und Glimepirid, besteht darin, daß sie nicht irreversibel an den Sulfonylharnstoffrezeptor binden, sondern eine rasche Dissoziation zeigen und damit zu einer vom externen Glukosemilieu abhängigen kurzfristigen Steigerung der Insulin-

sekretion beitragen. Aufgrund dieser Wirkkinetik verbessern diese Sulfonylharnstoffderivate wie auch Glinide die Frühphase der Insulinsekretion.

Insulinsekretagoga werden bei Verschlechterung der glykämischen Kontrolle mit Medikamenten, die die Insulinresistenz beeinflussen, kombiniert (Metformin, Glitazone).

Insulin

Die Indikation zur Insulintherapie beim Typ-2-Diabetiker ergibt sich bislang bei einem Nichterreichen der Blutzuckerzielwerte durch eine Therapie mit oralen Antidiabetika (Sekundärversagen). Dabei können die oralen Antidiabetika durch eine Insulintherapie erweitert werden, wie z. B. bei einem Beibehalten der Verabreichung von Insulinsekretagoga untertags und der Gabe eines Depotinsulins am Abend, um erhöhte Nüchternblutzuckerwerte zu beeinflussen.

Wie bereits angeführt, profitieren Patienten nach einem Myokardinfarkt entsprechend den Daten der DIGAMI-Studie von einer frühzeitigeren Insulintherapie. Einen besonders günstigen Effekt auf die postprandiale Hyperglykämie weisen kurzwirksame Insulinanaloga (Insulin Lyspro und Aspart) auf. Über die kardiovaskulären Effekte dieser Analoga bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 liegen bislang keine Studiendaten vor.

Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1)

Eine in Zukunft möglicherweise in der Therapie der postprandialen Hyperglykämie zur Anwendung kommende Substanz stellt GLP-1 dar. Das sogenannte Inkretin-GLP-1 erhöht die Insulinsekretion und reduziert die Plasmaglukagonspiegel.

Zusammenfassend muß festgehalten werden, daß eine suffiziente Kontrolle der postprandialen Blutzuckerwerte einen wesentlichen Teil zur optimalen diabetischen Therapie darstellt.

Literatur

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977–86.

2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837–53.

3. Porte Jr D, Schwarzt MW. Diabetes complications: why is glucose potentially toxic? Science 1996; 272: 699–700.

4. Ceriello A. Acute hyperglycaemia and oxidative stress generation. Diabet Med 1997; 14 (Suppl 3): 45–9.

5. Cerielleo A. The emerging role of postprandial hyperglycaemic spikes in the pathogenesis of diabetic complications. Diabetic Med 1998; 15: 188–93.

6. The DECODE study group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. Lancet 1999; 354: 617–21.

7. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progession of diabetic microvascular complication in japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Practice 1995; 28: 103–7.

8. Hanefeld M, Temelkova-Kurktschiev T. The postprandial state and the risk of atherosclerosis. Diabetic Med 1997; 14: S6–S11.

9. Hanefeld M, Koehler C, Henkel E, Fuecker K, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T. Postchallenge hyperglycaemia related more strongly than fasting hyperglycaemia with carotid intima-media thickness: the RIAD Study. Risk Factors in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes. Diabetic Med 2000; 17: 835–40.

10. Malmberg K, Norhammer A, Wedel H, Ryden L. Glyceometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. Circulation 1999; 99: 2626–32.

11. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruynickx F, Schetz M, Vlasselaer D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 2001; 354: 1359–67.

12. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOPP-NIDDM randomised trial. Lancet 2002; 358: 2072–7.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☑ **Medizintechnik-Produkte**

Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik

Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH

Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH

InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ **Bestellung e-Journal-Abo**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**