

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Kongreßbericht: Vasoprotektion beim Diabetiker - Utopie oder Realität

*Journal für Kardiologie - Austrian
Journal of Cardiology 2001; 8 (3)*

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



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,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

VASOPROTEKTION BEIM DIABETIKER – UTOPIE ODER REALITÄT

EINLEITUNG

Am 20. Jänner 2001 fand dieses Symposium in Salzburg statt. Den Vorsitz hatten **Prof. Dr. M. Pichler** (Salzburg) und **Prof. Dr. G. Schernthaner** (Wien) inne.

DIE VORTRÄGE

In der Einführung zeigte **Prof. Dr. Pichler** den Status quo auf: In Deutschland leben geschätzte 5 Millionen Diabetiker. Von diesen sind 30 % zufriedenstellend versorgt, 2 Millionen sind noch gar nicht diagnostiziert. Die Diabetiker erleiden jährlich 27.000 Myokardinfarkte (MCI), 44.000 Schlaganfälle, 8.300 werden dialysepflichtig, 6.000 erblinden, 27.900 Amputationen müssen durchgeführt werden. Das MCI-Risiko des Diabetikers ist 4mal (Männer) bis 6mal (Frauen) so hoch wie das der übrigen Bevölkerung und entspricht dem eines 20 Jahre älteren Nichtdiabetikers. Der Postinfarktverlauf ist schwerer, die Revaskularisierung durch den ausgedehnten Befall der Koronarien bis in die Peripherie schwieriger.

Das Referat von **Prof. Dr. Schernthaner** trug den Titel „Diabetes – eine Hochrisikoerkrankung“. Nicht zuletzt aufgrund der steigenden Lebenserwartung sowie der körperlichen Inaktivität schätzt man, daß die Gesamtzahl der Patienten mit Typ 2-Diabetes von 120 Millionen weltweit im Jahr 1998 auf 215 Millionen im Jahr 2010 ansteigen wird. In den USA leiden 15–20 % der über 60jährigen an Diabetes. Pathogenetisch kommt es – ausgehend vom Normalzustand – zunächst zu einer Zunahme der Insulinresistenz, dann auch zu einer Einschränkung der Insulinsekretion („eingeschränkte Glukosetoleranz“), zuletzt zur Ausbildung des Vollbildes Diabetes. Schon in der

Phase der eingeschränkten Glukosetoleranz ist bei 40 % der Patienten eine makrovaskuläre Erkrankung vorhanden. Dies ist dadurch zu erklären, daß bei diesen Patienten meist multiple Risikofaktoren im Sinne des sog. „metabolischen Syndroms“ kombiniert auftreten:

- Insulinresistenz
- Androide Adipositas
- Hyperinsulinismus
- Lipidstoffwechselstörung: VLDL-Triglyzeride ↑, HDL-Cholesterin ↓, LDL-Cholesterin abnorm (oxidiert)
- Essentielle Hypertonie
- Körperliche Inaktivität
- Gestörte Hämostase
- Glukosetoleranz ↓
- Typ 2-Diabetes

Der Anteil der Diabetiker beträgt bei MCI-Patienten 1/4 (Männer) bzw. 1/3 (Frauen) bei nur 5 % Anteil an der Gesamtbevölkerung. Die 5-Jahres-Mortalität nach einem MCI ist doppelt so hoch wie die der Nichtdiabetiker. Diabetiker erleiden auch 4mal (Männer) bis 8mal (Frauen) häufiger eine Herzinsuffizienz (HI), wobei ein Anstieg des HbA1c um 1 % das HI-Risiko um 15 % erhöht. Umgekehrt entwickeln Patienten mit HI innerhalb von 3 Jahren in 29 % einen Diabetes, was teilweise auf den HI-bedingten Katecholaminanstieg mit konsekutiver Insulinresistenz zurückgeführt wird. Möglicherweise durch Umkehrung dieses Mechanismus konnte in rezenten Studien (HOPE, CAPPP) die Manifestationsrate eines Diabetes durch ACE-Hemmung reduziert werden.

Im Spätstadium ist die Prognose der diabetischen Patienten leider schlecht und durchaus mit einer malignen Erkrankung vergleichbar: So überleben dialysepflichtige Typ 2-Diabetiker laut rezenten Daten aus dem österreichischen Dialyseregister nur zu 13 % über 5 Jahre, wobei es in den letzten 10 Jahren zu keiner

Verbesserung gekommen ist. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Fußamputation ist mit 27 % ähnlich katastrophal.

Als Konsequenz ergibt sich die dringende Notwendigkeit einer umfassenden Modifikation aller Risikofaktoren möglichst frühzeitig im Krankheitsverlauf: Eine ideale Blutzuckereinstellung würde neben der bekannten Reduktion mikrovaskulärer Komplikationen auch die koronare Mortalität drastisch senken, ist aber langfristig schwer aufrechtzuerhalten, wie die UKPDS-Daten belegen. Eine adäquate (s.u.) antihypertensive Therapie kann die kardiovaskuläre Mortalität um bis zu 60 % reduzieren. Hinsichtlich der Lipide gilt, daß die koronare Mortalität der Diabetiker mit den niedrigsten Cholesterinspiegeln immer noch doppelt so hoch ist wie die der Nichtdiabetiker mit den höchsten Cholesterinspiegeln. Eine Statin-Therapie kann diese Mortalität aber signifikant verringern (CARE-Studie, 4S-Studie).

In der Folge sprach **Prof. Dr. Pilger** (Graz) über „Die Gefäße der Diabetiker: das Endothel – Zielorgan für ein Statin?“ Das Endothel ist eines der größten menschlichen Organe. Es dient der Aufrechterhaltung des dynamischen Gleichgewichts zwischen Vasodilatation und -konstriktion, Wachstumshemmung und -förderung, Antithrombose und Prothrombose, Inflammationshemmung und -förderung sowie Antioxidation und Prooxidation.

Ob die diabetische Angiopathie eine eigenständige Erkrankung (periphere Lokalisation, Kombination mit der Mikroangiopathie) oder eine aufgrund der multiplen Risikofaktoren frühzeitig auftretende „gewöhnliche“ Atherosklerose darstellt, ist derzeit noch ungelöst. Sie ist durch eine Vermehrung der Proliferation glatter Muskelzellen, der Matrixsynthese, der Bindegewebssynthese, von Wachstumsfaktoren, der VLDL-Syn-

these sowie der LDL-Rezeptoraktivität gekennzeichnet. Ebenso ist die Thrombozytenfunktion gesteigert. Die Hyperglykämie erhöht auch durch Vermehrung zirkulierender freier Radikale den oxidativen Streß mit der Folge einer vermehrten NO-Inaktivierung, einer Induktion des Zellwachstums und einer Lipidperoxidation. Letztlich resultiert eine meßbare Endotheldysfunktion, d. h., anstelle der normalen über die Endothelzelle vermittelten Vasodilatation auf Scherstreß oder Azetylcholin kommt es zu einer paradoxen Vaso-
konstriktion) lange vor dem Auftreten morphologischer Gefäßveränderungen. Der Nutzen einer Statin-Therapie liegt nun einerseits in einer starken Absenkung des LDL-Spiegels, andererseits in einer lipidunabhängigen Verbesserung der Endothelfunktion, auf die der folgende Redner, **Prof. Dr. März** (Freiburg), unter dem Titel „Andere Mechanismen der Statine – Utopie oder Realität“ näher einging.

Eine Subgruppenanalyse der WOS-Studie hatte gezeigt, daß im Überlappungsbereich der On-treatment LDL-Cholesterinspiegel (etwa 140–180 mg/dl) die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse trotz vergleichbarer LDL-Spiegel bei Patienten in der Pravachol-Gruppe signifikant geringer als bei Patienten in der Placebo-Gruppe war. Prof. März stellte 3 mögliche Mechanismen zur Erklärung vor:

Plaquestabilisierung: Bekanntermaßen entstehen MCIs meist auf dem Boden primär nicht flußlimitierender (< 50%iger) Stenosen mit allerdings instabiler Plaque. Diese ist durch eine dünne Kappe mit hohem Gehalt an Entzündungszellen und wenig glatten Muskelzellen rupturgefährdet. *In-vitro*-Experimente weisen darauf hin, daß Pravachol im Gegensatz zu den übrigen Statinen die Proliferation glatter Muskelzellen nicht hemmt. Im Tierversuch führt Pravastatin im Vergleich zu Placebo zu einer Abnahme des Makrophagengehalts, der

Verkalkungen sowie der Neovaskularisation von Karotisplaques. Am Menschen wurde an Karotisendarterektomie-Präparaten ebenfalls eine Abnahme von Entzündungszellen sowie von oxidiertem LDL und eine Zunahme von glatten Muskelzellen durch Pravastatin im Gegensatz zu Placebo gezeigt.

Verbesserung der Endotheldysfunktion: Aus *In-vitro*-Untersuchungen weiß man, daß alle Statine die NO-Synthese in Endothelzellen erhöhen können. Aufgrund seiner Hydrophilie übt Pravastatin den geringsten Effekt auf die Cholesterinsynthese und somit die Zellproliferation von Endothelzellen und glatten Muskelzellen aus. Im Tierversuch konnte durch Pravastatin im Gegensatz zu Simvastatin und Placebo die paradoxe Vasokonstriktion auf Acetylcholin hintangehalten werden.

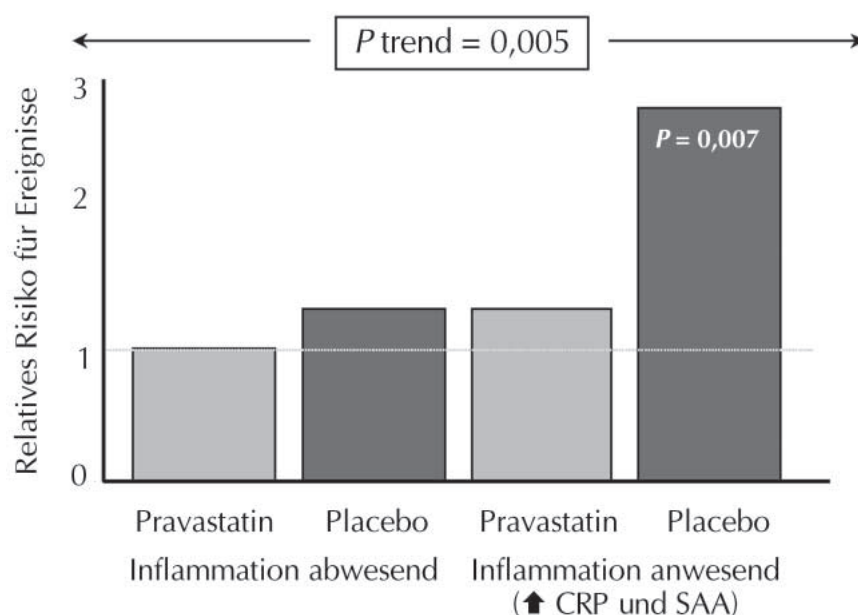
Antiinflammatorische Effekte: Aus epidemiologischen Studien ist ein

starker Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Ereignissen und Entzündungsmarkern, z. B. dem C-reaktiven Protein, bekannt. In einer Subgruppenanalyse der CARE-Studie konnte gezeigt werden, daß die Wirkung von Pravastatin bei erhöhten Inflamationszeichen besonders ausgeprägt war (Abbildung 1).

Als nächster berichtete **Prof. Dr. Singer** (Wien) über „Interaktionen – auch ein Thema beim Diabetiker“. Er wies zunächst darauf hin, daß sich die klinischen Vorteile von Pravastatin in der CARE-Studie (Postinfarktpatienten mit einem Gesamtcholesterin < 240 mg/dl) erst nach 3 Jahren Behandlung zeigten und eine Statin-Therapie somit langfristig eingenommen werden muß.

Es steigt somit die Gefahr von ungünstigen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Die wesentlichsten dieser Effekte entstehen durch den Abbau der meisten Statine

Abbildung 1: Pravastatin-Effekte in der CARE-Studie je nach Entzündungsaktivität (CRP = C-reaktives Protein, SAA = Serum-Amyloid A) (nach Ridker et al. Circulation 1998; 98: 839–44)



über die hepatische Cytochrom P 450-Enzymfamilie (CYP 450). Diese mischfunktionellen Oxygenasen dienen primär dazu, die Wasserlöslichkeit einer Substanz zu erhöhen, um deren renale Ausscheidung zu erleichtern. Pravastatin hat hier Vorteile zu den anderen Statinen, da es aufgrund seiner Hydrophilie nicht wie diese über CYP 450-3A4 (Fluvastatin via CYP 450 2C9) metabolisiert werden muß und somit keine Blutspiegelerhöhungen bei gleichzeitiger Gabe anderer Medikamente zu erwarten sind (Tabelle 1).

Im Anschluß referierte **Doz. Dr. Weitgasser** (Salzburg): „Fokus Praxis – Wie sollte der Diabetiker therapiert werden?“ Beim Typ 2-Diabetes ist eine multifaktorielle Therapie nötig, die meist aus mehreren Medikamenten besteht, die noch dazu jahrelang eingenommen werden müssen. Um die Patienten dazu zu motivieren, sollten die erwiesenen Vorteile der Medikation betont werden, die da sind:

- Blutzuckereinstellung: Reduktion des HbA1c um 1 % senkt das Risiko mikrovaskulärer Komplikationen um 30 %.
- Blutdruckeinstellung: Senkung des systolischen Blutdrucks um 10 mm Hg reduziert das Auftreten mikro- und makrovaskulärer Komplikationen um 35 %.
- Lipidsenkung: Adäquate Lipidsenkung reduziert das Auftreten von MCIs um 25–55 %, die Mortalität um 43 %.
- Aspirin: Die Gabe von 75–325 mg ASS tgl. reduziert die Häufigkeit

Tabelle 1: Medikamente, die via CYP 450-3A4 metabolisiert werden

- Atorvastatin, Cerivastatin, Lovastatin, Simvastatin
- Ketokonazol, Itrakonazol
- Clarithromycin, Erythromycin
- Diltiazem, Verapamil, Nifedipin, (Mibefradil)
- Cyclosporin
- Äthinylöstradiol

von MCIs um 28 %, von Schlaganfällen um 18 %.

- ACE-Hemmer: Die Gabe von ACE-Hemmern vermindert diabetische Nierenschäden um 42 %, MCI und Tod um 22 %.
- Augenfunduskontrollen: Die Durchführung regelmäßiger Kontrolluntersuchungen reduziert das Auftreten von schweren Visuseinschränkungen um 60–70 %.
- Fußpflege: Regelmäßige Inspektion und korrekte Pflege vermindern diabetische Fußschäden um 50–60 %.

RELEVANTE ASPEKTE FÜR DIE PRAXIS

Aufgrund der UKPDS-Daten ist beim übergewichtigen Typ 2-Diabetiker als erstes Medikament nach der Diät Metformin einzusetzen, wenn keine Kontraindikationen bestehen. Über die Jahre kommt es allerdings mit jeglicher Therapie zu einer Verschlechterung der Zuckereinstellung, sodaß Kombinationstherapien nötig sind. Die neuen Gruppen der Glinide und der Glitazone wurden positiv bewertet, letztere sind in der Kombination mit Metformin zugelassen. Langzeitdaten mit diesen Medikamenten existieren aber noch nicht.

In der Blutdrucktherapie des Diabetikers waren die Daten der Beta-blocker und der ACE-Hemmer hinsichtlich klinischer Endpunkte in mehreren Studien (CAPPP, UKPDS) gleich gut, in der HOPE-Studie profitierten Diabetiker besonders von Ramipril. Positive Endpunktstudien können außerdem noch Kalziumantagonisten (SYST-EUR) sowie Diuretika (SHEP) aufweisen.

Zur Lipidsenkung bei Diabetikern existieren 2 größere Studien: dabei wurde die diabetische Subgruppe der CARE- sowie der 4S-Studie untersucht. Die erzielten Senkungen des

LDL-Cholesterins waren zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern vergleichbar, der absolute klinische Nutzen bei den Diabetikern aufgrund des höheren Ausgangsrisikos größer.

Acetylsalicylsäure wird laut der Amerikanischen Diabetesgesellschaft für alle Diabetiker empfohlen, die mindestens einen der folgenden Risikofaktoren aufweisen: familiäre KHK-Belastung, Rauchen, Hypertonie, Adipositas, Albuminurie, Hyperlipidämie.

Die anzustrebenden Idealwerte für Typ 2-Diabetiker sind:

- Nüchternblutzucker 80–120 mg/dl
- Präprandialer Blutzucker 90–130 mg/dl
- HbA1c < 7 %
- Body Mass Index < 25 kg/m²
- Gesamtcholesterin < 200 mg/dl
- LDL-Cholesterin < 100–115 mg/dl
- HDL-Cholesterin > 55 mg/dl (Frauen) bzw. > 45 mg/dl (Männer)
- Triglyzeride < 200 mg/dl
- Blutdruck < 130/85 mmHg

Jüngst konnte in der ersten Studie mit multifaktoriellem Ansatz (Blutzuckereinstellung, Blutdruckeinstellung, Lipidsenkung, Aspirin, ACE-Hemmer) eine Reduktion diabetes-spezifischer Endpunkte gezeigt werden (STENOTYP 2).

In der abschließenden Zusammenfassung hob **Prof. Dr. Pichler** nochmals die Wichtigkeit einer umfassenden Behandlung aller kardiovaskulärer Risikofaktoren des Diabetikers hervor.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Thomas Weber
II. Interne Abteilung mit Kardiologie und Intensivstation
Allgemeines Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern
A-4600 Wels, Grieskirchnerstraße 42

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