

Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Typ-2-Diabetes

ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste und verheerendste Komplikation des Diabetes mellitus. Umso rigoroser sollten Blutzucker, Blutdruck und Lipide kontrolliert werden.

Besonders beunruhigend müsse eine folgende Beobachtung, schreibt Arshag D. Mooradian, Diabetologe in St Louis, USA: In einer gross angelegten Studie zeigte sich nach zehnjährigem Follow-up, dass die kardiovaskuläre Mortalität bei nicht-diabetischen Männern (-36,4%) und Frauen (-27,0%) deutlich, bei Diabetikern aber viel weniger (-13,1%) abgenommen und bei Diabetikerinnen (+23,0%) sogar zugenommen hatte. Dies lege den Schluss nahe, dass gewisse Interventionen in der Allgemeinbevölkerung erfolgreich waren, bei Zuckerkranken aber weniger wirksam sind oder bei ihnen sogar schädlich sein können. Ein Beispiel für Letzteres ist die perkutane Angioplastie, die bei Diabetikern (anders als in der Normalbevölkerung) der Bypassoperation unterlegen ist. Auch arterielle Stents und potente Plättchenhemmertherapien müssen noch schlüssig beweisen, dass sie bei Diabetikern ebenso effektiv sind wie bei Nicht-diabetikern. Zur beschleunigten Atherosklerose bei Diabetes tragen viele Risikofaktoren bei,

neben den traditionellen wie Übergewicht, Hypertonie und Dyslipidämie auch die Veränderungen von Lipoproteinen und anderen Schlüsselproteinen durch Zuckeranlagerung und Oxidation, eine gesteigerte Gerinnungsbereitschaft sowie wohl auch die Insulinresistenz.

Modifikationen des Lebensstils

Übergewicht ist bei Typ-2-Diabetikern häufig, und neben dem Body Mass Index sind auch die Fettverteilung (Bauch-/Hüftumfang) und der Verlauf der Gewichtszunahme unabhängige Risikofaktoren. Gewichtskontrolle ist bei Typ-2-Diabetikern ein wichtiges Therapieziel. Eine bescheidene Kalorieneinschränkung mit geringfügiger Gewichtsabnahme – begleitet von gesteigerter körperlicher Betätigung – kann sogar den Beginn des manifesten Diabetes hinauszögern. Lässt sich durch Ernährungsumstellung und besseren körperlichen Trainingszustand keine Gewichtsabnahme um 5 bis 15 Prozent erzielen, sollten wahrscheinlich pharmakologische Optionen oder ein chirurgischer Eingriff erwogen werden. Die beiden zur Gewichtskontrolle zugelassenen Wirkstoffe Sibutramin (Reductil®) und Orlistat (Xenical®) wurden auch bei Typ-2-Diabetikern untersucht und erwiesen sich in der Beeinflussung kardiovaskulärer Risikofaktoren als wirksam.

Die genaue Ursache der erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei Übergewicht ist nicht bekannt, schreibt Mooradian. Beobachtungsstudien deuten zwar auf einen Zusammenhang mit Insulinresistenz und Hyperinsulinämie, aber erhöhte Insulinpiegel durch exogene Insulinzufuhr oder Sulfonylharnstoffe scheinen die Atherosklerose nicht zu fördern.

Merk-sätze

- Diabetiker haben ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.
- Präventiven Ansätzen kommt höchste Bedeutung zu.
- Das Screening auf Risikofaktoren muss frühzeitig erfolgen.
- Die frühzeitige und rigorose Blutdruckkontrolle ist vermutlich die wichtigste therapeutische Strategie.
- Lifestyle-Modifikation mit Gewichtsreduktion und körperlicher Aktivität, Blutzuckerkontrolle und Lipidsenkung sind weitere wichtige Schritte, die individuell festzulegen sind.

Zum Programm der Lifestyle-Modifikation gehört auch die Aufforderung, vom Rauchen und von exzessivem Alkoholkonsum zu lassen. Immerhin gibt es aber auch epidemiologische Studien, die bei mässigem Alkoholkonsum (1–2 Drinks pro Tag) ein verringertes Risiko für Diabetes und Herz-Kreislauf-Todesfälle sahen.

Blutzuckerkontrolle

Zur Verhütung mikrovaskulärer Komplikationen ist der Wert einer rigorosen Blutzuckerkontrolle bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes unbestritten, hingegen werden hinsichtlich der makrovaskulären Erkrankungen Diskussionen geführt. Dies liegt an teilweise divergierenden Beobachtungen in verschiedenen Interventionsstudien. Eine

Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Typ-2-Diabetes

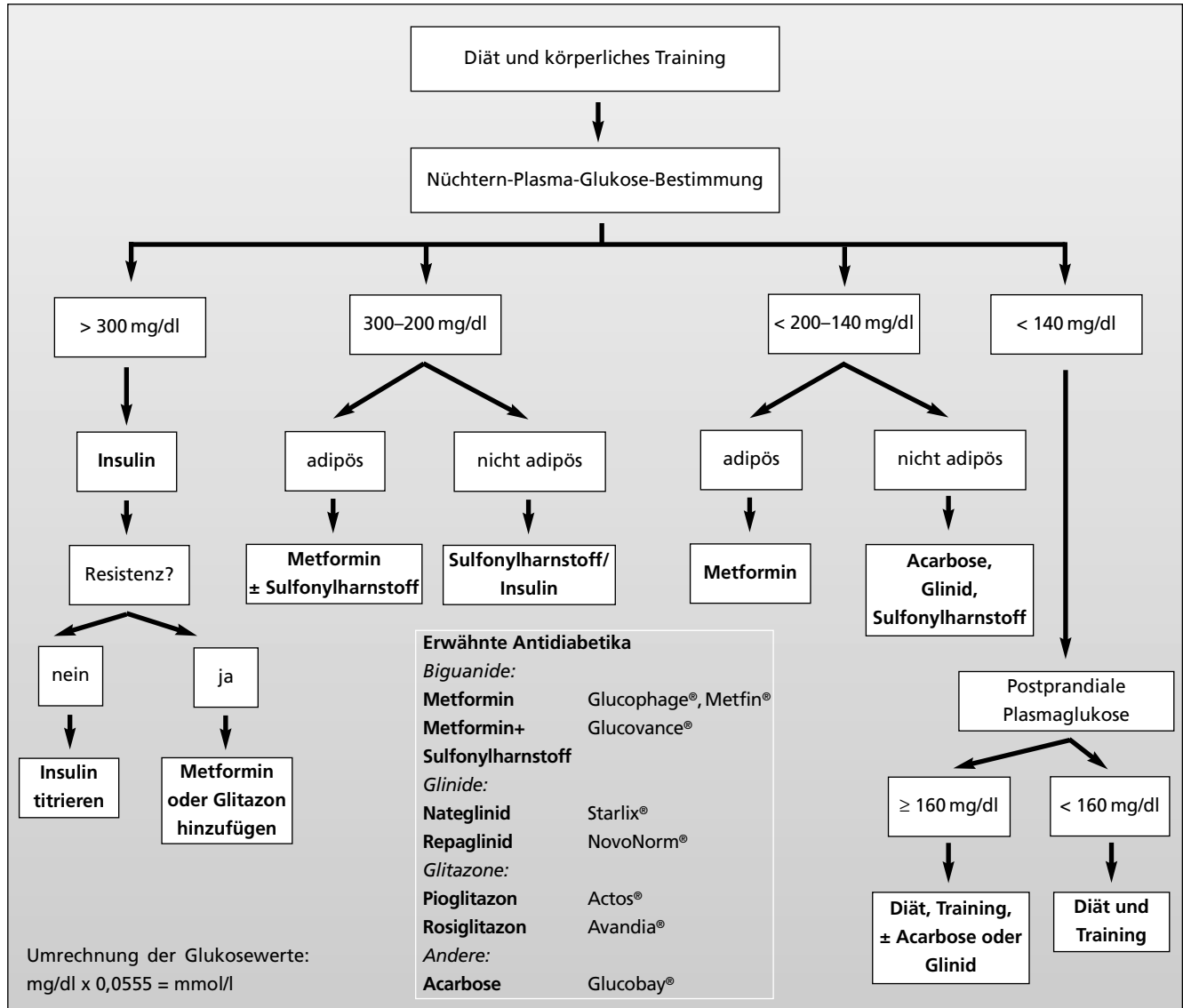


Abbildung: Wege zur Blutzuckerkontrolle im Management des Typ-2-Diabetes

Abnahme des mittleren HbA_{1c} von 7,9 auf 7,0 Prozent führte in der UKPDS-Untersuchung zwar zu einer (statistisch knapp nicht signifikanten) Abnahme der Infarkthäufigkeit von 16 Prozent. Die genauere Analyse zeigte jedoch einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem erreichten HbA_{1c}-Wert und dem Risiko für kardiovaskuläre Todesfälle, und eine neuere epidemiologische Studie sah sogar eine kontinuierliche Beziehung zwischen Todesfällen aller Ursachen und HbA_{1c}-Werten selbst im nichtdiabetischen Bereich. Zurzeit scheint sich auch die postprandiale Hyperglykämie als unabhängiger kardio-

vaskulärer Risikofaktor herauszuschälen. Noch bestehen aber keine allgemein akzeptierten Richtlinien für die postprandialen Blutzuckerzielwerte. Mooradian befürwortet eher eine Grenze unter 160 mg/dl (8,9 mmol/l) eine Stunde postprandial, das American College of Endocrinology empfiehlt als Ziel einen Blutzuckerspiegel zwei Stunden postprandial unter 140 mg/dl (7,8 mmol/l). Die HbA_{1c}-Messung bleibt aber der Goldstandard, und Hauptziel sollte es sein, möglichst tiefe HbA_{1c}-Spiegel zu erreichen, ohne das Hypoglykämierisiko zu erhöhen oder die Lebensqualität zu beeinträchtigen.

Die zur Erreichung dieses Ziels eingesetzte Therapie wird vom klinischen Zustand des Patienten, dem Ausmass der Hyperglykämie, allfälligen Begleiterkrankungen und Kostenüberlegungen bestimmt. Bei Übergewichtigen empfiehlt sich als Initialtherapie Metformin allein oder eine Kombination unter Einschluss von Metformin, sofern keine spezifischen Kontraindikationen vorliegen. Einen Algorithmus für die Therapieeinleitung schlägt die *Abbildung* vor. Das Ansprechen sollte mittels Blutzuckerkontrollen zu Hause überwacht und die Therapie so massgeschneidert werden, dass die Nüchtern- und Postpran-

Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Typ-2-Diabetes

dial-Blutzuckerwerte im individuell festgelegten Rahmen bleiben. Dabei können sich auch die jüngst eingeführten neuen Antidiabetika mit unterschiedlichen Angriffspunkten als hilfreich erweisen.

Dyslipidämie beim Diabetiker

LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin erlauben die beste Risikoabschätzung für koronare Herzkrankheit auch bei Typ-2-Diabetes. Erhöhte LDL-Cholesterinspiegel kommen bei Diabetikern nicht häufiger vor als in der nichtdiabetischen Population, tiefe HDL-Cholesterinwerte sind jedoch bei Zuckerkranken ungefähr doppelt so häufig. Zwar gibt es keine spezifischen Studien bei Diabetikern, die grossen kontrollierten Studien umfassten aber Subgruppen von Menschen mit Diabetes. So sind die Statine auch bei diabetischer Dyslipidämie der Grundpfeiler der Therapie. Daneben haben aber auch drei Studien mit verschiedenen Fibraten (Gemfibrozil, [Gevilon®], Bezafibrat [Cedur®] und Fenofibrat [Lipanthyl®]) übereinstimmend eine therapeutische Rolle für diese Wirkstoffklasse gezeigt.

Die Wahl des Lipidsenkers sollte sich nach dem Lipidprofil nach 6- bis 12-wöchiger intensiver Lifestyle-Beeinflussung richten. Als Faustregel sollte bei Triglyzeridkonzentrationen über 500 mg/dl (5,6 mmol/l) ein Fibrat ins Auge gefasst werden. Liegt bei der Therapiekontrolle der LDL-Cholesterinspiegel über 130 mg/dl (3,4 mmol/l), wird ein Statin hinzugefügt. Liegen die Triglyzeridspiegel initial unter dem genannten Grenzwert und überschreitet das LDL-Cholesterin 130 mg/dl, ist ein Statin Mittel der ersten Wahl. Hier muss die Dosis sorgfältig titriert werden, und allenfalls ist eine Kombination mit einem Fibrat, Austauschharz oder einem Cholesterinaufnahmehemmer (z.B. in Ezetrol®) zu erwägen. Die Kombination Statin plus Fibrat erhöht allerdings das Rhabdomyolyse-Risiko, weshalb dann das Statin niedrig zu dosieren und ein Statin mit dem geringsten Interaktionspotenzial wie Pravastatin (Mevalotin®, Selipran®) vorzuziehen ist.

Insulinsensitizer wie Pioglitazon haben unabhängig vom Effekt auf den Blutzucker auch einen günstigen Einfluss auf Triglyzerid- und HDL-Cholesterinwerte, der als willkommener Zusatz zur Lipidsenktherapie wirken kann. Die heute sehr stringenten Zielwerte – LDL-Cholesterin < 100 mg/dl, Triglyzeride < 150 mg/dl, Non-HDL-Cholesterin < 130 mg/dl laut ATP-III des amerikanischen National Cholesterol Education Program – erreichen leider sehr viele Patienten nicht.

Blutdruckkontrolle

Auch zu diesem Thema hat die grosse UKPDS-Untersuchung Leitplanken gesetzt. Die intensiv behandelte Gruppe erreichte einen mittleren Blutdruck von 144/82 mm Hg, die konventionell behandelte 154/87 mm Hg. Trotz dieses relativ geringfügigen Unterschieds resultierte eine beachtliche Risikoreduktion für diabetesbedingte Todesfälle um 32 Prozent, für Hirnschlag um 44 Prozent und für Herzinsuffizienz um 56 Prozent. Bei den 583 diabetischen Patienten der Syst-Eur-Studie wurde eine dem nichtdiabetischen Kollektiv vergleichbare Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse um 34 Prozent nachgewiesen. Aus der HOT-Studie lässt sich schliessen, dass ein diastolischer Zielblutdruck unter 80 mmHg zu einer noch grösseren Risikoverminderung führt, als wenn man sich mit 90 oder 85 mmHg zufrieden gibt.

Die Wahl des oder der Wirkstoffe hängt von etlichen Variablen ab. Allgemein werden heute als First-line-Therapie ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Blocker empfohlen, wenn eine Nephropathie vorliegt. Bei bereits bestehender kardiovaskulärer Erkrankung werden Betablocker empfohlen, sofern sich beim Patienten nicht Probleme mit der Hypoglykämie-Erkennung ergeben. Einige Studien fanden, dass Dihydropyridin-Kalziumantagonisten die Progression der Nephropathie weniger effektiv hemmen und daher nur verabreicht werden sollten, wenn die Alternativen nicht eingesetzt werden können.

Antioxidanzien

Theoretische Überlegungen und gewisse epidemiologische Beobachtungen machen eigentlich den Einsatz von Antioxidanzien (etwa Vitamin E) zur Bekämpfung der Atherosklerose attraktiv, Interventionsstudien ergeben jedoch ein ernüchterndes Bild, ja sogar Hinweise auf schädliche Effekte. Heute ist es somit vernünftig, keine Vitamin- oder Mineralstoffzusätze zu verordnen, die über den täglichen Bedarf hinausgehen.

Plättchenhemmung

Typ-2-Diabetes ist assoziiert mit erhöhter Aggregation der Thrombozyten und verringert fibrinolytischer Aktivität. Die Hemmung der Blutplättchen durch Acetylsalicylsäure (ASS) hat sich entsprechend in der Verhütung kardiovaskulärer Ereignisse als effektiv erwiesen, wobei nur über die Dosierung gestritten wird: Bei den meisten Patienten seien 325 mg/Tag indiziert – treten unakzeptable Hautblutungen auf, kann auch eine geringere Dosis von 100 mg/Tag (oder noch darunter?) eingesetzt werden.

Als sehr nützliche Alternative hat sich Clopidogrel (Plavix®) profiliert, das ASS überlegen sein soll. Wird Letztere nicht vertragen oder ist unter ASS-Prophylaxe ein kardiovaskuläres Ereignis aufgetreten, ist Clopidogrel sicher in Betracht zu ziehen. ●

Arshag D. Mooradian (Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Department of Internal Medicine, St Louis University School of Medicine, St Louis/USA): Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 2003; 163: 33–40.

Halid Bas

Interessenkonflikte werden in der Originalpublikation nicht deklariert.