

Vaskuläre Komplikationen bei Diabetes

Wie man sie verhindern oder aufschieben kann

Diabetes ist fast immer mit vaskulären Komplikationen verbunden, die die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen und die Lebenserwartung verkürzen können. Durch Präventionsmassnahmen, eine frühzeitige Diagnose und ein intensives Therapiemanagement kann die Progression der Gefässschädigungen verhindert oder deutlich verzögert werden.

BRITISH MEDICAL JOURNAL

Diabetes reduziert die Lebenserwartung um fünf bis zehn Jahre, wobei vorzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen die Hauptursachen für Morbidität und Mortalität sind. Diabetes ist zudem die häufigste Ursache für Nierentransplantationen (weltweit), Blindheit bei Personen unter 65 und nichttraumatische Amputationen. Mit dem Beginn von Gefässschädigungen reduziert sich die Lebensqualität des Patienten, vor allem, wenn sowohl mikro- als auch makrovaskuläre Komplikationen auftreten.

Mit dem heutigen Wissen könnten die meisten der vaskulären Zerstörungsprozesse verhindert oder verzögert und die daraus resultierenden Beeinträchtigungen minimiert werden.

Pathophysiologie

Sowohl metabolische als auch hämodynamische diabetesbedingte Veränderungen tragen zur Entwicklung vaskulärer Komplikationen bei. Zunächst tritt eine intrazelluläre Hyperglykämie auf. Dadurch werden biochemische und hämodynamische Prozesse initiiert, bei denen Signalmoleküle und Wachstumsfaktoren aktiviert werden. Als Folge dieser Entgleisungen treten Gewebeschädigungen auf. Genetische Prädispositionen und externe beschleunigende Faktoren tragen zusätzlich zur Entwicklung von vaskulären Komplikationen bei.

Merksätze

- Diabetiker haben eine um fünf bis zehn Jahre reduzierte Lebenserwartung, hauptsächlich aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen.
- Mikrovaskuläre Komplikationen wie Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie tragen ebenfalls zu vorzeitiger Morbidität und Mortalität bei.
- Das Risiko für vaskuläre Komplikationen kann durch strenge Kontrolle von Blutzucker und Blutdruck sowie durch ein intensives Management der Risikofaktoren deutlich verringert werden.
- Eine frühzeitige Diagnose durch jährliches Screening ermöglicht sofortige Intervention, wodurch Endstadien vermieden oder hinausgezögert werden können.
- Ein multifaktorieller Ansatz mit einem intensiven Management der Risikofaktoren reduziert die Progression von mikro- und makrovaskulären Komplikationen.

Bei wem treten Komplikationen auf?

Das Risiko für Komplikationen variiert. Für die Entstehung von mikrovaskulären Erkrankungen wie Retinopathie, Nephropathie oder Neuropathie sind die Dauer des Diabetes, die glykämische Kontrolle und die Blutdruckkontrolle massgebliche Faktoren. Für die Entwicklung einer Nephropathie gibt es zudem eine genetische Prädisposition mit unbekanntem Mechanismus.

Die wichtigsten Risikofaktoren für makrovaskuläre Komplikationen wie kardiovaskuläre Erkrankungen sind Rauchen, Bluthochdruck, hohe Lipidwerte und Albuminurie.

Makrovaskuläre Erkrankungen

Im Zusammenhang mit Diabetes findet man in allen Altersgruppen eine überdurchschnittliche Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen, vor allem jedoch bei jungen Menschen mit Diabetes Typ 1. Prämenopausale Frauen mit Diabetes

büssen ihren Schutz vor kardiovaskulären Erkrankungen ein. Bei Diabetes-Typ-2-Patienten ist das Risiko für einen Herzinfarkt oder Schlaganfall 2- bis 5-mal höher als in der restlichen Bevölkerung.

Nephropathie

Etwa die Hälfte aller Diabetespatienten entwickelt eine Mikroalbuminurie. Bei einem Drittel der Betroffenen resultiert daraus eine Proteinurie, bei einem weiteren Drittel bleibt die Mikroalbuminurie bestehen, und beim restlichen Drittel normalisiert sich die Albuminexkretion wieder. Hat sich eine Proteinurie entwickelt, ist die Progression zu einem Endstadium der Nierenerkrankung nicht mehr aufzuhalten. 20 bis 50 Prozent aller Nierentransplantationen werden bei Diabetespatienten vorgenommen.

Neuropathie

Diabetiker haben ein Lebenszeitrisiko von 30 bis 50 Prozent für eine periphere Neuropathie, wobei 10 bis 20 Prozent der Betroffenen schwere Symptome entwickeln. Die periphere Neuropathie trägt zur Entwicklung von Fussgeschwüren und zu Amputationen der unteren Gliedmassen bei. Etwa 50 Prozent der männlichen Diabetespatienten leiden unter erektiler Dysfunktion, bei Männern ohne Diabetes sind es etwa 15 bis 20 Prozent. Andere Neuropathien wie Amyotrophie oder trunkale Mononeuropathie treten selten auf, beeinträchtigen die Lebensqualität und die Lebenserwartung jedoch erheblich.

Prävention

Das Risiko für die Entstehung von vaskulären Komplikationen kann durch intensives Management der Risikofaktoren minimiert werden.

Glukosekontrolle

Sowohl im Diabetes control and complications trial (DCCT) zu Diabetes Typ 1 als auch in der UK prospective diabetes study (UKPDS) zu Diabetes Typ 2 wurde beobachtet, dass das Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen umso geringer wurde, je niedriger der Spiegel an glykiertem Hämoglobin war. Der Wert für glykiertes Hämoglobin sollte daher, unter Vermeidung von Hypoglykämie, so niedrig wie möglich gehalten werden. Bei Patienten, die Insulin erhalten, sollten Werte von < 7 Prozent, bei denen, die kein Insulin erhalten, Werte von < 6,5 Prozent angestrebt werden.

Blutdruckkontrolle

Auch der Blutdruck sollte bei Diabetikern so niedrig wie möglich sein. Optimale Zielwerte (< 130/80) sind schwer zu erreichen und erfordern mindestens drei Antihypertensiva. Am besten sind Medikamente geeignet, die einmal täglich genommen werden und über 24 Stunden wirken.

Lipide

Zur Senkung der Blutfettwerte sind für alle Diabetespatienten über 60 Jahre Statine empfehlenswert. Bei Diabetikern unter 60

sollten Statine jedoch Personen mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse vorbehalten bleiben.

Rauchen

Für Diabetiker ist die Beendigung des Rauchens zur Senkung des kardiovaskulären Risikos und des Risikos für mikrovaskuläre Komplikationen von essenzieller Bedeutung.

Aspirin

Obwohl es noch keine Studien zur Primärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen bei Diabetikern gibt, wird allgemein niedrig dosiertes Aspirin für Patienten über 40 Jahre empfohlen.

Lebensstil

Alle Diabetespatienten sollten zur Reduzierung ihres Gewichts (wenn notwendig), zu gesunder Ernährung und zu ausreichend Bewegung angeregt werden.

Diagnose und Screening von Komplikationen

Komplikationen müssen so früh wie möglich diagnostiziert werden, um Endstadien wie Blindheit oder Nierenversagen hinauszuzögern oder zu verhindern. Eine frühe Diagnose kann durch ein systematisches, strukturiertes, jährliches Screening ermöglicht werden.

Makrovaskuläre Erkrankungen: Die Untersuchung auf makrovaskuläre Erkrankungen stützt sich hauptsächlich auf die Erhebung der Symptome von Angina oder Claudicatio.

Retinopathie: Eine beginnende Retinopathie kann mittels retinaler Photographie durch die erweiterte Pupille diagnostiziert werden.

Nephropathie: Zur frühen Diagnose einer Nephropathie werden jährlich Urinalalbumin- und Serumkreatininwerte gemessen. Bei positivem Ergebnis sollten die Messungen zweimal innerhalb der nächsten drei Monate wiederholt werden, um den Trend der Albuminexkretion zu ermitteln. Auch die glomeruläre Filtrationsrate gibt Aufschluss über Funktionsstörungen der Niere aufgrund vaskulärer Komplikationen.

Neuropathie und periphere arterielle Erkrankungen

Zur Diagnose der Entwicklung eines diabetischen Fusses müssen Informationen zu den vier klassischen Risikofaktoren Deformation, Neuropathie, Ischämie und Infektion erhoben werden. Dazu stellt der Arzt Fragen nach früheren Ulzerationen oder Amputationen und untersucht die Füße. Die Ermittlung einer Neuropathie kann mit einem 10-g-Monofilament, einer 128-Hz-Stimmgabel und einem Biothesiometer sowie einem nichttraumatischen Pin-Prick-Test durchgeführt werden. Die Erhebung der arteriellen Zirkulation erfolgt durch Messungen des Fusspulses. Fragen nach erektiler Dysfunktion geben ebenfalls Hinweise auf periphere vaskuläre Schädigungen.

Management von Komplikationen im Frühstadium

Wie zur Prävention sind auch für das Management von bereits aufgetretenen Gefässveränderungen regelmässige Untersuchungen

die wichtigste Grundlage. Mit intensiver Kontrolle und Einstellung von Blutzucker, Blutdruck und Lipiden kann das Risiko für Progressionen von deutlich reduziert werden.

Kardiovaskuläre Erkrankungen: Vor allem sollten Patienten, deren Symptome auf eine kardiovaskuläre Erkrankung hinweisen, regelmässig untersucht werden. Der Nutzen von Statinen zur Sekundärprävention ist bei Diabetikern besonders ausgeprägt.

Retinopathie: Zur Überwachung einer Retinopathie können häufige Untersuchungen erforderlich sein. Bei Sehstörungen sollte der Patient an einen Ophthalmologen überwiesen werden.

Nephropathie: Diabetiker mit beginnender Nephropathie sollten lang wirkende, einmal täglich einzunehmende ACE-Inhibitoren oder Angiotensinrezeptorblocker, titriert bis zur maximal verträglichen Dosis, erhalten. Wenn erforderlich, können auch zusätzliche Antihypertensiva wie Aldosteronantagonisten zur engen Kontrolle des Blutdrucks gegeben werden. Für Patienten mit Proteinurie oder einer glomerulären Filtration von $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ wird ein Zielwert von 125/75 mmHg empfohlen.

Neuropathie: Patienten, deren Füsse ein hohes Risiko für Geschwüre und Gangrän aufweisen, sollten Schulungen und Unterstützung bei der Fusspflege erhalten. Zudem benötigen sie eine prophylaktische Fusspflege oder spezielles Schuhwerk. Diese Massnahmen können das Risiko einer Amputation um 30 bis 50 Prozent senken.

Bedeutung des multifaktoriellen Managements

Eine kleine randomisierte klinische Studie mit Diabetes-Typ-2-Patienten demonstrierte die Wichtigkeit eines multifaktoriellen Therapiemanagements. Eine Gruppe, die nach einem intensiven Therapiekonzept behandelt wurde, erhielt Anweisungen zum Lebensstil sowie Aspirin und ACE-Hemmer, verbunden mit strengen Zielwerten für Blutzucker, Blutdruck und Lipide. Eine Vergleichsgruppe wurde nach konventionellen Zielvorgaben behandelt. Über einen Zeitraum von acht Jahren konnte in der intensiv gemanagten Gruppe das Risiko für die Progression von mikro- und makrovaskulären Erkrankungen um 40 bis 60 Prozent gesenkt werden.

Wie gut ist das Therapiemanagement bei Diabetes?

Weltweit werden bei den meisten Diabetikern Therapieziele nicht erreicht und Medikamente nicht richtig gegeben. Screeningprogramme für Retinopathie und Nephropathie sind nur spärlich vorhanden oder existieren gar nicht. Viele Patienten zeigen eine schlechte Compliance bezüglich Veränderungen ihres Lebensstils, bei der Teilnahme an einem Screening oder der Einnahme von Medikamenten. Erwartungsgemäss treten bei Patienten mit der schlechtesten Compliance auch die ungünstigsten gesundheitlichen Folgen ein.

Wie kann die Situation verbessert werden?

Zur Prävention und zur Minimierung von diabetischen Komplikationen sind einige Veränderungen notwendig. Dazu gibt es inzwischen vielfältige Ansätze. Unter der Schirmherrschaft der österreichischen Präsidentschaft hat die Europäische Union einen nationalen Aktionsplan für die Versorgung von Diabetikern entwickelt. In Finnland sind solche Pläne bereits in Kraft getreten. In Grossbritannien konnte durch das Konzept «payment by result» (Bezahlung nach Erfolg) eine Verbesserung in der Erreichung vorgegebener Zielwerte sichergestellt werden. Insgesamt erlangten die Arztpraxen 93,2 Prozent aller möglichen Punkte für Diabetes. Erfreuliche Fortschritte sind zu erwarten, wenn die Zielwerte für Blutzucker, Lipide und Blutdruck allgemein optimiert werden. ■

Marshall Sally M, Flyvbjerg Allan: Prevention and early detection of vascular complications of diabetes, *BMJ*, Vol 333, 2. September 2006, 475-480.

Interessenkonflikte: Sally M. Marshall erhielt Honorare von Novo Nordisk für die Organisation von Schulungen und für die Teilnahme an Konferenzen. Sie war Mitglied der International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force.

Allan Flyvbjerg erhielt Honorare von Abbott, Dänemark, Astra Zenica R&D, GlaxoSmithKline Dänemark, Novo Nordisk A/S Dänemark, Pfizer Dänemark, Roche Pharmaceuticals und Sanofi-Aventis/Bristol-Myers Squibb Dänemark für Vorträge bei Schulungen für Krankenschwestern und Ärzte. Er arbeitete als Berater für Pfizer International, Roche Pharmaceuticals, Sanofi-Aventis/Bristol-Myers Squibb Dänemark und Taisho Pharmaceuticals.

Petra Stölting