

„Diabetes und KHK – optimiertes Therapiemanagement“

„Diabetes und KHK – optimiertes Therapiemanagement“

Samstag, 5. Mai 2007

Kloster Und



Faculty

OA Dr. Heidemarie Abrahamian
KH Hietzing, Wien
3. Medizinische Abteilung

Prim. Univ.-Doz. Dr. Peter Fasching
Geriatrizentrum Baumgarten, Wien

Prim. Univ.-Prof. Dr. Herbert Frank
Landeskrankenhaus Tulln
Abteilung für Innere Medizin

Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Roden
Hanuschkrankenhaus, Wien
Abteilung für Innere Medizin

o. Univ.-Prof. Dr. Otmar Pachinger
Universitätsklinik Innsbruck
Abteilung für Kardiologie

Univ.-Prof. Dr. Hermann Toplak
Universitätsklinik Graz
Medizinische Abteilung

Programm

Vorsitz: H. Frank, H. Toplak

09:00 - 09:25 H. Frank, Tulln
Diabetes und Atherosklerose

09:35 - 10:00 H. Abrahamian, Wien
Kardioprotektive Therapiekonzepte
bei Typ 2 Diabetikern

10:10 - 10:35 P. Fasching, Wien
Der Typ 1 Diabetiker –
neue Therapieaspekte

Pause

11:00 - 11:25 M. Roden, Wien
Der KHK Patient: Guidelines für die
Diabetes Therapie

11:35 - 12:00 O. Pachinger, Innsbruck
Interventionelle Aspekte bei KHK
Patienten mit Diabetes

12:10 - 12:35 H. Toplak, Graz
Das metabolische Syndrom:
Maßnahmen zur Risikoreduktion

Diabetes und Atherosklerose

Herbert Frank

Hyperlipidämie ist ein anerkannter Hauptrisikofaktor für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen und hat beim Typ-2 Diabetiker eine immense Bedeutung durch das besonders hohe kardiovaskuläre Risiko. Nahezu 80% der Diabetiker sterben an kardiovaskulären Risikofaktoren. Die kardiovaskuläre Mortalität von Diabetikern mit niedrigem Cholesterin ist höher als die von Nichtdiabetikern mit erhöhtem Cholesterin. Schon die Ergebnisse der UKPDS zeigen, dass die alleinige Verbesserung der Blutzuckerwerte nicht ausreicht, um das kardiovaskuläre Risiko von Diabetikern signifikant zu reduzieren. Ziel bei Diabetikern muß neben der Senkung der anderen Risikofaktoren, wie Nikotinabusus und Hypertonie vor allem die Senkung des LDL-C sowie Erhöhung des HDL-C sein.

Niedriges HDL-C ist beim metabolischen Syndrom und beim Typ-2 Diabetiker Teil der dyslipidämischen Trias. Dem HDL-C wurde lange Zeit nicht die nötige Bedeutung als eigenständiger Risikofaktor für die KHK geschenkt. Hohes HDL-C hat protektiven Charakter und spricht für reversiblen Cholesterinabtransport aus dem Plaque. 1% LDL-C Reduktion senkt das KHK Risiko um 1%, 1% HDL-C Anstieg senkt jedoch das KHK Risiko um 3%.

Atherosklerose beginnt sehr früh und kann bereits im frühen Alter durch subintimale Lipideinlagerungen diagnostiziert werden. So fanden sich in einer Studie mit 262 Organspendern bereits bei 37% der 20 bis 29 jährigen und bei 60% der 30-39 jährigen Zeichen der Atherosklerose. Die subintimale Lipideinlagerung und deren Zunahme führt zu einem vaskulären Remodelling, wobei das Lumen unverändert bleibt, der Außenumfang des Gefäßes jedoch zunimmt. Bereits bei diesen atheromatösen Vorstufen der manifesten Atherosklerose sollte dringend eine Therapie einsetzen, da wir derzeit auf eine Anzahl von Studien zurückgreifen können, die beweisen, dass eine Plaquestabilisierung, - ja auch eine Plaqueregression bei konsequenter LDL-C Reduktion und gleichzeitiger HDL-C Steigerung erzielt werden kann. Der verkalkte Plaque, also die Atherosklerose, ist das Endstadium der Plaqueeentwicklung und bietet medikamentös keine Möglichkeit mehr so einzugreifen, um den Plaque verkleinern

zu können. Gerade bei einer „Weltepidemie“ wie der Atherosklerose ist die Primärprävention der wichtigste Schritt im Kampf gegen Infarkt und Insult mit enormen volkswirtschaftlichen Einsparungspotential.

Die Empfehlungen des National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel III (ATP III), unterstützt durch eine Anzahl von Studien, besagt eine LDL-C Senkung von 100mg/dL auf 70mg/dL für Patienten mit hohem KHK Risiko. Die europäischen Gesellschaften favorisieren sogar LDL-C Werte von unter 70mg/dL. Bereits Studien aus den 90 Jahren wie 4S, CARE, LIPID, HPS, aber auch primäre Präventionsstudien wie ASCOT-LLA, AFCAPS und WOSCOPS zeigten eindrucksvoll den Zusammenhang zwischen LDL-C Senkung und Verringerung der KHK Ereignisse. In der Cholesterol and Recurrent (CARE) Studie waren 4200 Patienten nach Myokardinfarkt eingeschlossen (LDL Wert von 139mg/dL) und wurden in eine Pravastatin und Placebo Gruppe aufgeteilt. Nach 5 Jahren fand sich in der Statin Gruppe eine 24% Reduktion für nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder Tod und eine 27% Reduktion für aortokoronare Bypassoperation (ACBP) oder PTCA.

Klinisch-angiographische Studien unterstrichen die multifaktoriellen Effekte einer Statintherapie über die Wirkung der antiinflammatorischen Effekte, der Reversibilität der endothelialen Dysfunktion, der Verringerung der Thrombogenität, der HDL Steigerung bis hin zur Plaquestabilisierung und -regression. Sogar bei Hochrisiko-Patienten mit Ausgangs LDL-C < 100mg/dL konnte durch weitere LDL-C Senkung um 37% eine signifikante Risikoreduktion erreicht werden. Diesen zusätzlichen Nutzen einer LDL-C Senkung unter 100 mg/dL konnte die TNT Studie belegen. KHK Patienten mit einer LDL-C Senkung auf 77mg/dL hatten im Vergleich zu denen mit einer LDL-C Senkung auf 98mg/dL eine Risikoreduktion schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse um 22%.

Die REVERSAL Studie war eine der ersten Studien, welche die direkte Auswirkung einer hochdosierten Statintherapie auf den atheromatösen Plaque unter-

suchte. In der REVERSAL Studie wurde Pravastatin 40mg mit Atorvastatin 80mg hinsichtlich des Einflusses auf die Plaqueprogression verglichen und zeigte einen überlegenen Vorteil der Atorvastatin 80mg Therapie hinsichtlich einer Plaquestabilisierung. Im PROVE-IT-TIMI 22 Trial fand sich eine 16% Risikoreduktion durch Atorvastatin 80mg im Vergleich zu Pravastatin 40mg mit einer gleichzeitigen höheren LDL-C Senkung auf 62mg/dL. Andere bildgebende Studien mit IVUS, Duplex oder MR konnten bei Carotisplaques und Atherosklerose der Aorta beweisen, dass mit der

signifikanten LDL-C Senkung durch Statin-Therapie atheromatöse Plaques stabilisiert werden können und keine weitere Plaquezunahme aufwies. So auch in der ASTEROID Studie, bei der signifikant plaquestabilisierende Effekte unter 40mg Rosuvastatin bis hin zur Regression des Plaquevolumens in den am meisten betroffenen Stellen der Koronarien mittels IVUS dokumentiert werden konnte ($p < 0.001$ im Vergleich zur baseline Messung). Diese plaquestabilisierende Effekte werden durch Vermehrung der fibrösen Plaquebestandteile auf Kosten der lipidhaltigen erzielt.

Kardioprotektive Therapiekonzepte bei Typ 2 Diabetikern

Heidemarie Abrahamian

Diabetes mellitus ist mit einem hohem Risiko für das Auftreten von pathologischen funktionellen und strukturellen Gefäßveränderungen verbunden. Endotheliale Dysfunktion, reduzierte vaskuläre Compliance und schließlich Atherosklerose sind für die hohe kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität verantwortlich. Innerhalb der letzten 3 Jahrzehnte hat generell die kardiovaskuläre Mortalität in vielen Ländern abgenommen. Allerdings ist bei diabetischen Patienten eine derartige Reduktion kaum zu bemerken. Typ 2 Diabetes erhöht das relative Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses 2-4-fach verglichen mit dem Risiko in der nicht-diabetischen Population.

Die klinischen Vorteile der Therapie-Optimierung der klassischen Risikofaktoren, wie Hypertonie und Dyslipidämie sind ausreichend in großangelegten Studien mit Statinen und Antihypertensiva dokumentiert. Neben den traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren kommen beim diabetischen Patienten auch nicht-traditionelle Risikofaktoren wie Insulinresistenz, Insulinspiegel und Hyperglykämie ins Spiel.

Der Einfluss der Blutzuckerkontrolle auf makrovaskuläre Ereignisse ist in den letzten Jahren gut dokumentiert. Sowohl erhöhte Nüchtern-Blutzuckerwerte als auch erhöhte postprandiale Blutzuckerwerte, die sich in tieferen HbA1c-Werten verbergen, können für die Entwicklung der Makroangiopathie eine nicht unerhebliche Rolle spielen.

Insulinresistenz ist viele Jahre vor klinischer Manifestation des Diabetes präsent und ist mit anderen atherogenen Risikofaktoren wie Hypertonie, Dyslipidämie und einem prokoagulatorischen Status assoziiert. Da makrovaskuläre Gefäßschädigungen aufgrund pathophysiologischer Veränderungen entstehen, die im Rahmen des Insulinresistenzsyndroms (IRS) auftreten, könnte orale Antidiabetika die die Insulinresistenz senken und die damit erheblichen Einfluss auf verschiedene Faktoren des IRS nehmen, in der Primär- und Sekundärprävention ein besonderer Stellenwert zukommen. Diese und ähnliche Hypothesen wurden sowohl für Biguanide als auch für Glitazone in mehreren Studien geprüft und in mehreren Bereichen bereits bestätigt. Die

PROactive (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events) study ist die derzeit größte, bereits publizierte Studie, die dieser Fragestellung nachgeht. 2605 Patienten erhielten Pioglitazon und 2633 Placebo. Der definierte sekundäre Endpunkt der Studie, der sich aus Tod (alle Ursachen), Myokardinfarkt oder cerebralen ischämischen Insult zusammensetzt, konnte in der Pioglitazon-Gruppe signifikant reduziert werden. Zusätzlich resultierte die Gabe von Pioglitazon in anderen günstigen metabolischen Veränderungen wie signifikanter Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, Verbesserung des Lipidprofils und deutliche Reduktion der Notwendigkeit eine Insulintherapie zu beginnen. Auch für Rosiglitazon, das zweite derzeit verfügbare Glitazon konnten in mehreren Studien günstige Effekte auf das atherosklerotische Risikoprofil bei Patienten mit Diabetes mellitus dokumentiert werden. Diese günstigen Wirkungen umfassen neben Verbesserung der Blutzuckerwerte die Reduktion von hsCRP und Mikroalbumin, den Anstieg von Adiponektin, günstige Wirkungen auf den Fettstoffwechsel u.a.

Allerdings müssen vor Therapiebeginn mit Glitazonen Kontraindikationen bezüglich Herzinsuffizienz beachtet werden.

Aus der bisherigen Datenlage zur kardiovaskulärprotektiven Therapie bei diabetischen Patienten kann konkludiert werden, dass es sinnvoll ist Statine, moderne Antihypertensiva, Antikoagulantien und selektiv auch bestimmte orale Antidiabetika zur Senkung der Glykämie und der Insulinresistenz sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention einzusetzen.

Lit:

1. Dormandy JA et al; Secondary Prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study. *Lancet* 2005, 366: 1279-1289.
2. Calkin AC et al; Rosiglitazone attenuates atherosclerosis in a model of insulin insufficiency independent of its metabolic effects. *Arterioscler ThrombVasc Biol* 2005, 25(9): 1903-9.

3. Van Wijk JP et al; Rosiglitazone improves postprandial triglycerides and free fatty acid metabolism in type 2 diabetes. Diabetes Care 2005, 28(4): 844-9.

4. Van Wijk JP et al; Effects of rosiglitazone on postprandial leukocytes and cytokines in type 2 diabetes. Atherosclerosis 2005, 29 [Epub ahead of print].

5. Schmieder RE et al; Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. Lancet 20007, 369: 1208-19.

6. Creager MA et al; Diabetes and Vascular Disease: Pathophysiology, Clinical Consequences and Medical Therapy. Circulation 2003; 108; 1527-32.

Das „Diabetische Herz“

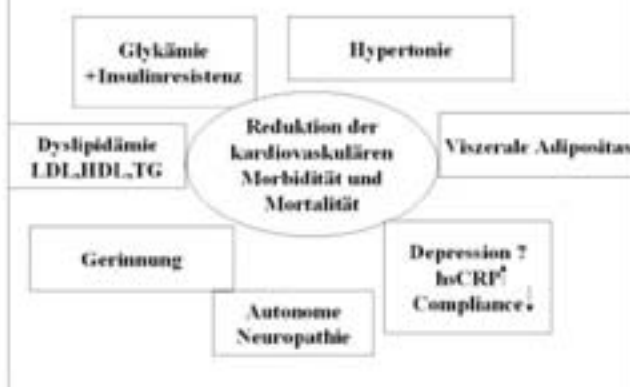
- **Akzelerierte Makroangiopathie mittlerer und großer epikardialer Gefäße**
- Mikroangiopathie (Glykämie!), Mikroaneurysmen, Kollateralgefäße mangelhaft, Verdickungen der Basalmembran, etc.
- **Stumme myokardiale Ischämie**
- Myokardstoffwechselstörungen **durch Diabetes** → normale Substratgenerierung aus Glukose, FFS, Laktat bei DM vermehrt aus FFS. Bei Überangebot von FFS → vermehrte Veresterung zu TG; Ca-Stoffwechsel; Mg-Stoffwechsel
- **Autonome Neuropathie des Herzens: verminderte Herzfrequenzvariabilität, orthostatische Dysfunktion**
- Endotheliale Dysfunktion

Fettgewebe – ein endokrines Organ



Adipozytokine
Leptin/Adiponektin: insulinagonistisch
Resistin, TNF-α, IL-6: insulinantagonistisch

Therapeutische Konzepte



Therapie umfassend

| | | |
|----------------------------|-------------------------------------------------|---------------------|
| Antithrombotische Therapie | Dauertherapie mit ASS 100 mg +/oder Clopidogrel | K O N S E Q U E N T |
| Blutdruckkontrolle | Ziel <130/80 mmHg | |
| Lipidkontrolle | LDL <100 mg/dl (<70), HDL >45 mg/dl | |
| Blutzuckerkontrolle | HbA1c <7.0 (6.5) | |
| Gewichtskontrolle | BU <88/102 cm | |
| Bewegung | Regelmässig | |
| Nikotin ex | | |
| Reduktion Insulinresistenz | Regulation der Adipozytokine | |
| Depression | ? | |

Der Typ 1 Diabetiker – neue Therapieaspekte

Peter Fasching

Seit Publikation der DCCT Studie 1993 ist eine „Nahezu-normoglykämische“ Stoffwechselkontrolle mit einem Ziel-HbA1c von unter 7% Standard in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Limitierungen dieser zumeist als Basis-Bolus Therapie gestalteten Insulinsubstitution liegen im Auftreten von (schweren) Hypoglykämien, in der subjektiv empfundenen Einschränkung der Lebensqualität aufgrund der erforderlichen häufigen Blutzuckerselbstmessungen und Insulinapplikationen, sowie im individuellen Scheitern der Umsetzung der Therapie-Algorithmen aufgrund intellektuellen oder emotioneller Barrieren.

In den letzten Jahren wurde durch die Entwicklung neuer Insulinanaloga zum Ersatz des basalen (Glargine, Detemir) und des prandialen Insulins (Lyspro, Aspart, Glulisin) die Therapiesicherheit (geringeres Hypoglykämie-Risiko) und die Lebensqualität (flexibleres Insulinspritzen, Wegfall des Spritz-Ess-Abstandes) verbessert. In manchen Studien konnte auch eine Senkung des HbA1c-wertes nach Umstellung auf Analog-Insuline nachgewiesen werden. Alternativ zur subkutanen Insulintherapie

mit multiplen Injektionen stehen auch modernen subkutan applizierende Insulinpumpen (vorzugsweise befüllt mit Kurz-Zeit-Analoga) zur Verfügung. Closed-loop-Systeme („on-line“ Blutzuckermessung und automatisch gesteuerte Insulinpumpe) werden derzeit wissenschaftlich evaluiert, ein breiter klinischer Einsatz ist aber noch nicht absehbar. Auch der zukünftige Stellenwert inhalativer (prandialer) Insuline in der Typ-1-Therapie ist aufgrund der beschränkt verfügbaren Langzeitergebnisse aus klinischen Studien momentan nicht abschätzbar.

Pankreastransplantation wird derzeit in den meisten europäischen Zentren nur in Kombination mit einer Nierentransplantation bei dialysepflichtigen Patienten angeboten. Die Inselzelltransplantation als Alternative ist in der Schweiz und in Deutschland aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit und auch der Überlebenszeit der Inseln nur in Einzelfällen eine Option.

Abschließend werden die aktualisierten Leitlinien 2007 der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG) vorgestellt und diskutiert.

Der KHK Patient: Guidelines für die Diabetes Therapie

Michael Roden

Das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Typ-2 Diabetikern ist 2-3fach höher als bei Nicht-Diabetikern und bei Typ-2 Diabetikerinnen 3-5fach höher als bei Nicht-Diabetikerinnen (Evidenzklasse I, Grad A). Störungen des Glukosestoffwechsels stellen ein besonders hohes Morbiditäts- und Mortalitäts-Risiko für Frauen dar, das besonderer Beachtung bedarf (IIa, B).

Der European Heart Survey ergab, dass 32% aller akuten und elektiven kardiologischen Patienten eine gestörte Glukosetoleranz aufweisen (Bartnik et al. Europ Heart J. 25: 1880,2004). Bei 22% der akuten und bei 14% der elektiven Vorstellungen liegt schon ein manifester Diabetes vor. Im European und im China Heart Survey wurden 12 bzw. 17% der Kollektive mittels oralen Glukosetoleranz-Tests (OGTT) erstmals als Diabetiker diagnostiziert (Hu, Pan et al. Europ Heart J 27: 2573,2006).

Information aus dem OGTT ermöglicht besseres Abschätzen des kardiovaskulären Risikos als die Nüchtern-Glukose-Spiegel (I, A). Die Beziehung zwischen Hyperglykämie und kardiovaskulären Erkrankungen ist kontinuierlich (I, A), sodass die Blutzuckerwerte unter Beachtung des Hypoglykämie-Risikos so niedrig wie möglich sein sollten. Das primäre Screening für das Vorliegen von Typ-2 Diabetes erfolgt am besten mit einem nicht-invasivem Risiko-Score Fragebogen in Kombination mit dem OGTT in Menschen mit hohem Risiko-Score (I, A). Dazu eignet sich besonders der FINDRISC, der gegenwärtig auch im Rahmen der EU-Studie „DE-Plan“ an der Donau-Univ. Krems in Niederösterreich Anwendung findet.

Die neuen Europäischen Leitlinien zu Diabetes, Prä-Diabetes und Kardiovaskulären Erkrankungen der ESC und EASD beschreiben die moderne Betreuung

dieser Patienten umfassend (Ryden et al. Europ Heart J 28: 88,2007). Die Zielwerte der Therapie sollen demgemäß sein:

- Strukturierte Schulung zu Lebensstilmodifikation und Nicht-Rauchen
- Blutdruck <130/<80 mmHg, bei Nierenfunktionsstörung <125/<75 mmHg
- HbA1c ≤6.5% und Nüchtern-Glukose <108 mg/dl (<6 mM)
- LDL-C <70 mg/dl
- HDL-C >40 mg/dl (Männer), >76 mg/dl (Frauen), Triglyzeride <150 mg/dl

Derzeit ist die Therapie bezüglich der Lipide und des Glukosestoffwechsels in bis zu 50%, bezüglich des Blutdrucks in bis zu 30% der Patienten nicht zufrieden stellend.

Bezüglich der Blutzucker-senkenden Therapie empfehlen die Leitlinien der ÖDG 2007 nach Lebensstilmodifikation als Initialtherapie Metformin (alternativ: Sulfonylharnstoffe, SH, oder Glitazone), danach Kombinationstherapie mit Metformin+Glitazonen (alternativ: SH als Kombinationspartner) sowie in der Folge Metformin+Glitazon+SH und Insulin+Metformin oder andere Kombinationen. Die Therapieintensivierung erfolgt jeweils bei einem HbA1c >7% nach 3 Monaten. Zur Lipidsenkung gelten Statine als Mittel der ersten Wahl (I, A). Zur Blutdrucksenkung sind bei Diabetes meistens Kombinationstherapien erforderlich, die RAS-Hemmer enthalten sollen (I, A). Für Diabetiker gelten dieselben Indikationen zur antiaggregatorischen Therapie wie für Nicht-Diabetiker. Zusammenfassend verbessert aber nur multifaktorielle und umfassende Therapie aller Risikofaktoren die kardiovaskulären Folgen bei Diabetes mellitus entscheidend.

Interventionelle Aspekte bei KHK Patienten mit Diabetes

Otmar Pachinger

Beitrag nicht rechtzeitig eingelangt.

Das metabolische Syndrom: Maßnahmen zur Risikoreduktion

Hermann Toplak

Beitrag nicht rechtzeitig eingelangt.