

ISTOCK

Management von Patienten mit Gefäßerkrankungen und Diabetes mellitus

Zusammenfassung des Expertenmeetings „Diabetes und Gefäßerkrankungen – sind wie siamesische Zwillinge“ am 7. Juni 2013 in Wien

Teilnehmer: Univ.-Prof. Dr. Marianne Brodmann, Abteilung für Angiologie, MU Graz; Priv.-Doz. Dr. Thomas Gremmel, Universitätsklinik für Innere Medizin II, MU Wien; Priv.-Doz. Dr. Joakim Huber, 5. Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital der Stadt Wien; Univ.-Prof. Dr. Erich Minar, Abteilung für Angiologie, MU Wien; Univ.-Prof. Dr. Ernst Pilger, Abteilung für Angiologie, MU Graz; OA Dr. Wolfgang Sturm, Abteilung für Innere Medizin, MU Innsbruck; Univ.-Prof. Dr. Hermann Toplak, Universitätsklinik für Innere Medizin, MU Graz; Univ.-Doz. Dr. Thomas C. Wascher, 1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien

Zwischen Diabetes mellitus und Gefäßerkrankungen besteht ein enger pathophysiologischer Zusammenhang. Sowohl niedrigaktive Inflammation („low grade inflammation“) als auch endotheliale Dysfunktion, Insulinresistenz und vor allem die postprandiale Hyperglykämie fördern die Atherogenese und die akute Atherothrombose im Rahmen des Diabetes. Endotheliale Dysfunktion und low grade inflammation erklären 40% der Übersterblichkeit von Patienten mit Typ-2-Diabetes (Hoorn-Studie) (1).

Das kardiovaskuläre Risiko steigt bereits lange vor der Manifestation des Diabetes. Die Teilnehmerinnen der Nurses' Health Study (2) hatten bereits mehr als 15 Jahre vor der Diabetesdiagnose ein 2,4-faches Myokardinfarktrisiko, das nach Diagnose auf das 3,7-Fache stieg. Diabetes zu Studienbeginn verfünffachte das Myokardinfarktrisiko.

Typ-1-Diabetes erhöht das kardiovaskuläre Risiko in vergleichbarem Maß wie Typ-2-Diabetes. Der Risikozuwachs ist bei jungen Patienten und bei Patienten mit Typ-1-Diabetes und metabolischem Syndrom („double diabetes“) besonders ausgeprägt (3,4).

Hyperglykämie ist der bei Diabetikern prädominante kardiovaskuläre Risikofaktor und selbst bei Nicht-Diabetikern ein kardiovaskulärer Risikomarker (5).

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes korreliert das kardiovaskuläre Risiko mit dem HbA_{1c}. In der epidemiologischen Auswertung der UKPDS-Studie war eine HbA_{1c}-Senkung um einen Prozentpunkt mit einem um 14% verringerten relativen Myokardinfarktrisiko assoziiert. In der Interventionsstudie reduzierte eine HbA_{1c}-Senkung um 0,9 Prozentpunkte das relative Risiko um 16%. (6)

Nach dem Modell von Michael Brownlee (7) fördert Hyperglykämie auf Basis der genetischen Suszeptibilität und anderer unabhängiger Faktoren Gefäßkrankungen durch akute Glukosespiegelschwankungen und durch langfristige kumulative Veränderungen stabiler Moleküle. Alle Zellen, die überschüssige Glukose nicht in Form von Glykogen speichern können, reagieren auf Hyperglykämie mit einem gesteigerten Flux von Glukose durch den glykolytischen Signalweg. Zwischenprodukte dieses Pathways schalten Transduktionswege an, die mit der Entstehung der diabetischen Gefäßkrankung assoziiert sind. Gleichzeitig steigert eine Hypoglykämie die Bildung freier Radikale in den Mitochondrien. Die Superoxidanionen hemmen das „rate limiting enzyme“ der Glykolyse, die Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydro-

genase (GAPDH), und bewirken so einen Rückstau reaktiver Zwischenprodukte des glykolytischen Pathways.

Noch mehr als die chronische Hyperglykämie scheinen postprandiale Glukoseschwankungen den oxidativen Stress zu erhöhen (8). In einer klinischen Studie wiesen Typ-2-Diabetiker mit der höchsten Glukosevariabilität in jedem HbA_{1c}-Bereich die größte Intima-Media-Dicke der Karotis auf (9). Das kardiovaskuläre Risiko kann Interventionsstudien zufolge durch Verringerung der postprandialen Hyperglykämie gesenkt werden (10).

Insulinresistenz und Hyperglykämie haben durch Beeinflussung ähnlicher intrazellulärer Signaltransduktionswege synergistische gefäßschädigende Effekte (7).

Therapeutische Interventionen

Körperliche Aktivität ist die Basis des Managements des Patienten mit Typ-2-Diabetes und Gefäßkrankungen. Neben den vorteilhaften Effekten auf Lipid- und Blutzuckerstoffwechsel, Blutdruck, Herzfunktion und Gefäße wirkt Bewegung bei Diabetikern zusätzlich antidepressiv. Dieser Effekt versetzt Patienten oft erst in die Lage, den Therapie- und **Ernährungsempfehlungen** zu folgen.

Blutzuckersenkung: Eine frühzeitige strikte Blutzuckerkontrolle nützt Typ-1- und Typ-2-Diabetikern langfristig. Das zeigte die Interventionsstudie DCCT und die daran angeschlossene Beobachtungsstudie EDIC bei Patienten mit Typ-1-Diabetes. Patienten des Interventionsarms von DCCT entwickelten in der Nachbeobachtungszeit trotz eines sich an den Kontrollarm angleichenden mittleren HbA_{1c}-Werts seltener eine Retinopathie (11). Für dieses Phänomen wurde der Begriff des „metabolischen Gedächtnisses“ geprägt. Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mit längerfristig schlechter Blutzuckereinstellung scheint die Gefäßfunktion neben der Hyperglykämie auch durch eine persistierende Bildung freier Radikale beeinträchtigt zu sein (12). Eine intensive antidiabetische Therapie senkte das kardiovaskuläre Risiko von Typ-1-Diabetikern, wenn der Effekt auch erst nach über zehn Jahren sichtbar wurde (DCCT/EDIC) (13).

Die Zehn-Jahresdaten der UKPDS-Studie (14) belegen das Phänomen des „metabolischen Gedächtnisses“ bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. Der Benefit einer intensiven Glukosesenkung mit Metformin persistierte über den Interventionszeitraum hinaus, obwohl sich der HbA_{1c} an den in der Kontrollgruppe annäherte. Nach durchschnittlich 8,8 Jahren war die Gesamtmortalität der ursprünglich mit Metformin behandelten Patienten signifikant um 27% ($p=0,002$) und das Myokardinfarktrisiko um 33% ($p=0,005$) gegenüber der Kontrollgruppe verringert. Das Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen wurde langfristig nicht signifikant beeinflusst.

Die aktuellen Leitlinien von ADA/EASD (15) und der ÖDG 2012 (16) stellen die Therapiewahl nach unzureichendem Ansprechen auf die First-Line-Therapie mit **Metformin** weitgehend frei.



Univ.-Prof. Dr. Marianne Brodmann
Abteilung für Angiologie, MU Graz

„Diabetes mellitus und Gefäßveränderungen sind siamesische Zwillinge. Bereits 15 Jahre vor Manifestation des Diabetes mellitus treten auf pathophysiologischer Basis Gefäßwandveränderungen auf, die für die spätere manifeste Arteriosklerose bürgen. Leider ist der Diabetespatient auch mit einem extremen metabolischen Gedächtnis ausgestattet, sodass diese Schäden kaum zu verändern sind. Der Patient mit peripherer arterieller Manifestation und Diabetes hat sozusagen den Jackpot des Gefäßsupergaus gezogen. Diese Dualität ist im Besonderen prädisponierend für Mortalität, Morbidität und Gefäßkomplikationen. Leider manifestiert sich dieses Erscheinungsbild auch oft bereits mit kritischer Ischämie. Die Wiederherstellung der Perfusion und die optimale Diabeteseinstellung sind bei Patienten mit PAVK und Diabetes essentiell.“



Priv.-Doz. Dr. Thomas Gremmel
Universitätsklinik für Innere Medizin II, MU Wien

„Das intensive Management sämtlicher kardiovaskulärer Risikofaktoren ist insbesondere beim Diabetiker von herausragender Bedeutung, um der Entstehung von Gefäßwandveränderungen vorzubeugen bzw. die Progression der Atherosklerose zu hemmen. Hierzu zählen optimale Blutzucker- und Blutdruckeinstellung, regelmäßige körperliche Aktivität, Nikotinkarenz sowie die Behandlung von Dyslipidämien. Bei bereits bestehenden atherosklerotischen Veränderungen ist zudem die Verordnung eines Thrombozytenaggregationshemmers zur Prävention ischämischer kardiovaskulärer Ereignisse indiziert.“



Priv.-Doz. Dr. Joakim Huber
5. Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital der Stadt Wien

„In den nächsten Jahren ist aufgrund des demographischen Wandels mit einer weiteren Zunahme der Diabetesinzidenz beim alten Menschen zu rechnen. Generell gelten für den älteren Diabetiker die gleichen Stoffwechselziele wie für den jüngeren. Diese Ziele sollten jedoch individuell und gemeinsam mit dem Patienten definiert werden. Bei einer reduzierten Lebenserwartung, fortgeschrittener Demenz, Multimorbidität, hohem Hypoglykämierisiko können höhere Zielwerte toleriert werden. Bei der Auswahl der Therapie gilt es, Hypoglykämien zu vermeiden und die Ressourcen des Einzelnen für die Umsetzung der geplanten Maßnahmen zu berücksichtigen.“

In der Sekundärprävention sehen die ÖDG-Leitlinien **Pioglitazon** als Zweitlinientherapie vor. In der PROACTIVE-Studie (17) verringerte Pioglitazon den kombinierten Endpunkt von Gesamt mortalität, nichttödlichem Myokardinfarkt und Schlaganfall signifikant. Ein entsprechender Effekt von Pioglitazon auf PAVK-Ereignissen konnte allerdings nicht nachgewiesen werden.

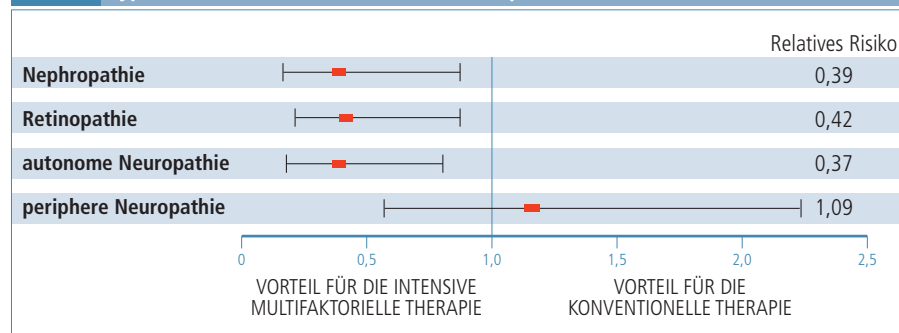
Alle bisherigen retrospektiven Analysen ergaben einen tendenziell positiven Effekt der **Glip-tine** auf das kardiovaskuläre Risiko. Näheren Aufschluss werden in naher Zukunft Endpunktstudien zu allen DPP4-Inhibitoren liefern.

Bei Patienten mit kurzer Diabetesdauer, langer Lebenserwartung und ohne relevante kardiovaskuläre Komorbidität ist ein **HbA_{1c}-Zielwert** zwischen 6,0 und 6,5% anzustreben. Kann dieses Ziel nicht komplikationslos und ohne großes Hypoglykämierisiko erreicht werden, so wird ein HbA_{1c} von <7% zumindest für die Reduktion von mikrovasculären Spät komplikationen als ausreichend betrachtet. Patienten mit mehreren schweren Hypoglykämien, eingeschränkter Lebenserwartung, multiplen Spät komplikationen oder anderen Komorbiditäten profitieren nicht von einer strikten Blutzuckereinstellung. Bei ihnen gilt ein HbA_{1c} von bis zu 8% (in Ausnahmefällen bis 9,0%) als Ziel. (16)

Antihypertensive Therapie: Die bei Patienten mit metabolischem Syndrom und mit Diabetes frühzeitig auftretende sympathische Überaktivität (18,19) spricht prinzipiell für den Einsatz von Beta-Blockern. Diese sind aber aufgrund des ungünstigen Effekts auf Stoffwechsel und Körpergewicht bei metabolisch kompromittierten Patienten nicht indiziert. Mittel der ersten Wahl sind **ACE-Hemmer** und **Angiotensinrezeptorblocker**.

Mit einer Kombination von Olmesartan und Amlodipin konnte bei Patienten mit metabolischem Syndrom ein günstigerer Effekt auf Entzündungsparameter und Albuminausscheidung erzielt werden als mit Olmesartan/Hydrochlorothiazid; gleichzeitig wurde die Diabetes-Neuerkrankungsrate gesenkt (OLAS-Studie) (20). Bei der Dosierung der antihypertensiven Therapie ist zu beachten, dass Diabetiker schlechter auf Antihypertensiva ansprechen als Nicht-Diabetiker. Eine hochdosierte Kombinationstherapie mit einem Kalziumantagonisten und einem Sar-

Abb. 1 Effekt einer intensiven multifaktoriellen Therapie des fortgeschrittenen Typ-2-Diabetes auf mikrovasculäre Komplikationen (STENO-2-Studie)



Nach: Gæde P et al., N Engl J Med 2008; 358:580-591

tan bietet eine gute Chance auf Zielwerterreichung (Subgruppenanalyse der TRINITY-Studie) (21).

Speziell bei Patienten mit hämodynamisch wirksamer koronarer Herzerkrankung (KHK), aber auch bei Patienten mit PAVK sollte die Blutdruckschwelle von 120/70mmHg nicht unterschritten werden.

Lipidtherapie: Da Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes wie Patienten mit PAVK zum Hochrisikokollektiv für kardiovaskuläre Erkrankungen gehören (16), gilt für sie das LDL-C-Ziel <70mg/dl. Eine intensive LDL-C-senkende Therapie verringert das kardiovaskuläre Risiko und die Gesamt mortalität von Risikopatienten (22, 23). Mit Standardstatinen (Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin) kann eine LDL-C-Senkung zwischen 29 und 43%, mit Hochdosisstatinen (Atorvastatin, Rosuvastatin) eine Lipidsenkung von bis zu 55% erzielt werden. Häufig erreichen Patienten mit Gefäßerkrankungen mit einer Statin-Monotherapie den LDL-C-Zielbereich nicht. In diesem Fall ist eine Kombination mit Ezetimib sinnvoll. Bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung verringerte Simvastatin 20mg/ Ezetimib 10mg die Rate schwerer atherosklerotischer Ereignisse signifikant (SHARP-Studie) (24), während für eine alleinige Statintherapie in diesem Kollektiv bisher kein Erfolg gezeigt wurde.

Auch die Kontrolle des Triglyzeridspiegels mit Fenofibrat kann das kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit Typ-2-Diabetes senken (FIELD-Studie) (25). Unter Fenofibrat wurden zudem seltener Lasereingriffe aufgrund einer diabetischen Retinopathie (26) und weniger Amputa-

tionen (27) durchgeführt. Entscheidend ist ein Therapiebeginn im Frühstadium.

Eine weitere Therapieoption ist die Kombination von Statin, Ezetimib oder Fibrat mit Colesevelam, das zusätzlich zur lipidsenkenden Wirkung auch einen HbA_{1c}-senkenden Effekt hat (28).

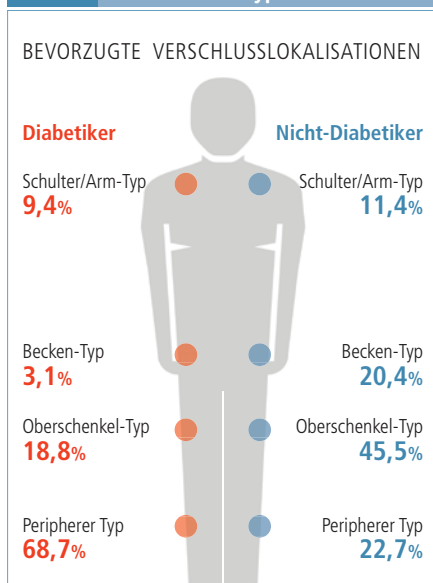
Intensive multifaktorielle Behandlung:

Den größten Nutzen bringt ein integriertes Management aller Risikofaktoren des Diabetes, wie in der STENO-2-Studie (29) bei 160 Patienten mit fortgeschrittenem Typ-2-Diabetes und Mikroalbuminurie gezeigt wurde. Mit Lebensstilmodifikation, strenger Einstellung von Blutfetten, Blutdruck und Blutzucker und Gabe von Acetylsalicylsäure konnten die Insult- und Myokardinfarktinzidenz drastisch verringert und perkutane Interventionen wie auch Amputationen vermieden werden. Die intensive Intervention war auch in Bezug auf Nephropathie, Retinopathie und autonome Neuropathie sehr erfolgreich, hatte allerdings keinen Effekt auf die periphere Neuropathie (**Abb.1**).

PAVK bei Patienten mit Typ-2-Diabetes

Patienten mit Typ-2-Diabetes sind drei- bis viermal häufiger von einer PAVK betroffen als Nicht-Diabetiker und entwickeln viermal häufiger eine kritische Beinischämie. Die Verschlüsse finden sich bei Diabetikern typischerweise peripher (popliteal, crural, pedal; **Abb.2**). Durch die Minderperfusion bilden sich häufig ischämisch-gangränöse Ulzera.

Abb.2 Bevorzugte Verschlusslokalisationen bei PAVK bei Patienten mit und ohne Typ-2-Diabetes



Quelle: Jude E et al., Diabetes Care 2001; 24:1433-1437

Diabetiker mit PAVK sind bei Erstvorstellung oft jung und befinden sich nicht selten bereits im Stadium III und IV der PAVK. Ihre Ein-Jahresmortalität liegt bei 25% (30). Die Symptomatik der PAVK ist beim Patienten mit Typ-2-Diabetes oft von der Neuropathie geprägt. Die Symptome der typischen Verschlussmorphologie können fehlen bzw. erst sehr spät auftreten.

Diagnostik: Die bei PAVK etablierte diagnostische Bestimmung des **Ankle-Brachial-Index (ABI)** erbringt bei Diabetikern aufgrund der Mediasklerose relativ häufig falsche hohe Werte. Bei nichtkonklusivem ABI ist jedenfalls eine weiterführende Diagnostik wie z.B. die Zehendruckmessung oder die Duplexsonographie indiziert. Auch die **Duplexsonographie** als Methode der ersten Wahl beim Diabetiker wird in manchen Fällen durch eine Mediasklerose erschwert, die Analyse des Dopplerspektrums zum Erfassen von wirksamen Stenosen oder Verschlüssen ist jedoch praktisch immer möglich. Die **Magnetresonanztomographie** ermöglicht eine übersichtliche Darstellung der Gefäßsituation des Diabetikers, Stenosen können allerdings über-, aber auch unterschätzt werden. Bei Untersuchungen mit jodhaltigem Kontrastmittel (CT-Angiographie, konventionelle intraarterielle Angiographie) ist das erhöhte Risiko für eine Kontrastmittelnephro-

pathie zu beachten, das je nach Risikokonstellation bei bis zu 50% liegen kann. Ein **Neuropathietest** stellt eine sinnvolle diagnostische Ergänzung zur vaskulären Diagnostik dar. Bei Diabetikern mit PAVK und einem tiefen Ulcus sollte eine Osteomyelitis ausgeschlossen werden. Bei unauffälligem Röntgenbefund ist bei begründetem Verdacht eine MRT sinnvoll.

Therapie: Im Vordergrund steht die **Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren**, um die kardiovaskuläre Mortalität zu senken. Das zweite wichtige Ziel ist der Extremitätenerhalt durch **Verbesserung der Perfusion** (PTA, Bypass, Prostaglandine). Die unverzügliche Revascularisation im Stadium III und IV ist ein wesentlicher Schlüssel zum Extremitätenerhalt. Es gilt: „endovascular first“, da aufwändige gefäßchirurgische Eingriffe bei Diabetikern mit PAVK aufgrund zahlreicher Komorbiditäten oft nicht möglich sind. **Prostanoide** können adjuvant sinnvoll sein.

Eine begleitende **thrombozytenfunktionshemmende Therapie** ist bei Diabetikern mit PAVK Standard. Nach infrainguinaler Stentimplantation wird eine duale Antiplättchentherapie über mindestens ein Monat empfohlen

(ESC-Guidelines) (31), nach Beendigung der dualen Plättchenhemmung wird aufgrund der geringeren kardiovaskulären Ereignisrate bei PAVK-Patienten unter Clopidogrel im Vergleich zu ASS meist eine Clopidogrel-Monotherapie durchgeführt.

Gehtraining verringert sehr effektiv die Symptomatik der PAVK, ist multimorbiden Diabetikern im Stadium III oder IV aber oft nur sehr eingeschränkt möglich.

Geriatrische Aspekte

Mit zunehmendem Alter des Patienten verändern sich die Therapieziele. Bei geriatrischen Patienten stehen vor allem die Lebensqualität, behinderungsfreie Lebensjahre, der Erhalt der Mobilität mit möglichst geringem Sturzrisiko und die Vermeidung einer unnötigen Polypharmazie im Vordergrund.

Bethel et al. (32) zeigten, dass auch Diabetiker höheren Alters (mittleres Alter 75 Jahre) verglichen mit gleichaltrigen Nicht-Diabetikern eine um zwei Jahre verringerte Lebenserwar-



Univ.-Prof. Dr. Erich Minar
Abteilung für Angiologie, MU Wien

„Eine Katheterrekanalisation kann beim Diabetiker mit der gleichen Erfolgschance wie beim Nicht-Diabetiker durchgeführt werden, allerdings sind die Langzeitergebnisse beim Diabetiker etwas schlechter. Dies hängt einerseits mit dem rascheren Fortschreiten der Atherosklerose zusammen sowie andererseits mit der meist schlechten peripheren Ausstrombahn. Allerdings hat die endovaskuläre Therapie gerade im Bereich der Unterschenkel- und teilweise auch Vorfuß-Arterien durch wesentliche Verbesserungen der Führungsdrähte und des Kathetermaterials sowie durch zunehmende Erfahrung der interventionell tätigen Therapeuten in den letzten Jahren die größten Fortschritte gemacht. Daher können auch Patienten mit ausgeprägter Makroangiopathie vom Unterschenkeltyp durch eine endovaskuläre Therapie in den meisten Fällen erfolgreich behandelt werden.“



Univ.-Prof. Dr. Ernst Pilger
Klinische Abteilung für Angiologie, MU Graz

„Die diabetische Angiopathie unterscheidet sich von der herkömmlichen Atherosklerose ganz wesentlich. Zum einen sind funktionelle, zum Teil auch morphologische Veränderungen der Arterienwand lange vor der Manifestation der diabetischen Stoffwechselstörung bereits erhebbare. Die klinische Symptomatik ist nicht durch eine klassische Claudicatio, sondern durch sensible Sensationen wie Hyperästhesien, brennende Schmerzen, aber auch Hypästhesien geprägt. Dies führt auch dazu, dass Patienten mit diabetischer Angiopathie häufig wesentlich später beim Angiologen vorstellig werden, vielfach erst im Stadium IV. Zusätzlich ist die Inzidenz von Reobstruktionen nach erfolgreicher endovaskulärer Rekanalisation bei einer diabetischen PAVK deutlich höher. Dies untermauert einerseits die Notwendigkeit von regelmäßigen Gefäßuntersuchungen bereits beim subklinischen Diabetes mellitus und andererseits auch die erforderlichen regelmäßigen Kontrollen bei bereits behandeltem manifester diabetischer Angiopathie.“

tung haben, weit häufiger unter Schmerzen leiden, Claudicatio und Gangrän entwickeln und von Amputation bedroht sind. In industrialisierten Ländern beträgt die Inzidenz des Typ-2-Diabetes bei über 70-jährigen 20–25%. (33,34)

Nach den aktuellen Leitlinien der ÖDG 2012 gilt für die **Blutzuckereinstellung** prinzipiell weiterhin ein HbA_{1c}-Ziel von $\leq 6,5\%$. Je nach Diabetesdauer, Anzahl an funktionellen geriatrischen Syndromen, Lebenserwar-

tung, Neigung zu Hypoglykämien und kardiovaskulären Vorerkrankungen ist aber auch ein HbA_{1c} bis 8% (in Ausnahmefällen bis 9%) akzeptabel.

Die Nüchtern glukose sollte $<130\text{mg/dl}$ liegen (ideal $<110\text{mg/dl}$), die Zwei-Stunden-postprandiale Glukose $<180\text{mg/dl}$ (16). Bei der Therapie-wahl ist auf ein möglichst geringes Hypoglykämierisiko zu achten. Hypoglykämien manifestieren sich im Alter weniger durch adrenerge, sondern

mehr durch neuroglykopenische Symptome wie Schwindel, Schwäche, Verwirrtheit oder können auch zu Stürzen führen. (35)

Metformin ist bei entsprechender Nierenleistung (errechnete GFR $>60\text{ml/min}$) Mittel der Wahl. Auch DPP4-Hemmer, GLP-1-Analoga, Al-phaglukosidaseinhibitoren und Glitazone sind aufgrund des geringen Hypoglykämierisikos bei geriatrischen Patienten von Vorteil. Ein hohes Hypoglykämiepotential haben hingegen Insulin, Sulfonylharnstoffe und Glinide.

Für eine **antihypertensive Therapie** gilt nach den neuen Europäischen Guidelines 2013 ein systolisches Therapieziel von $<140\text{mmHg}$ für alle (36). Gemäß den aktuellen KDIGO-Guidelines (37) sollte bei Patienten ohne Albuminurie ein Blutdruck von $<140/90\text{mmHg}$, bei jenen mit erhöhter Albuminausscheidung ein Wert von $<130/80\text{mmHg}$ angestrebt werden. Für ältere Diabetiker gilt als Blutdruckziel $<140/80\text{mmHg}$, und bei über 80-jährigen und pflegebedürftigen sowie multimorbiden Diabetikern $<150/90\text{mmHg}$. (16,38)

Den Nutzen einer **lipidsenkenden Therapie** auch für ältere Patienten belegt die PROSPER-Studie (39), die bei Patienten im Alter von 70–82 Jahren eine signifikante Verringerung des kardiovaskulären Risikos durch Pravastatin erbrachte. Eine große Metaanalyse bestätigt den Benefit einer lipidsenkenden Therapie auch für ältere Patienten (40). Die ESC/EAS-Leitlinien (41) empfehlen bei älteren Patienten mit manifester KHK eine Statintherapie analog zur Behandlung jüngerer Patienten (LDL-Ziel bei Diabetikern $<70\text{mg/dl}$). Zur Vermeidung von Nebenwirkungen sollte bei älteren Patienten mit einer niedrigen Statindosis begonnen werden. Eine Statintherapie ist bei entsprechendem Risikoprofil auch bei älteren Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen überlegenswert.



OA Dr. Wolfgang Sturm
Abteilung für Innere Medizin, MU Innsbruck

„Diabetes mellitus ist der stärkste Risikofaktor für die Entwicklung einer PAVK im Stadium III oder IV (chronisch kritische Extremitätenischämie). Bei diesen Patienten im Stadium III und IV steht neben der Verbesserung der kardiovaskulären Mortalität mit Thrombozytenhemmern und Therapie der häufig vorliegenden Dyslipidämie und Hypertonie als zweiter wesentlicher Punkt der Extremitätenerhalt im Vordergrund. Dazu ist in vielen Fällen eine Revaskularisation notwendig, aufgrund der häufig vorliegenden Multimorbidität wird für die Revaskularisation das Therapieprinzip „endovascular first“ empfohlen.“



Univ.-Prof. Dr. Hermann Toplak
Universitätsklinik für Innere Medizin, MU Graz

„Das Zusammenspiel von Risikofaktoren macht die diabetische Gefäßerkrankung zu einem komplexen Geschehen. Umso schwerer ist es, die pharmakologisch-therapeutische Dimension zu verstehen. Merken wir uns, dass Risikofaktoren nur in der Zusammenschau therapiert werden können und dass neben der Hyperglykämie (Evidenz für Metformin, Sekundärprävention Pioglitazon) der Blutdruck, das LDL-Cholesterin, aber auch etwaig vorhandene erhöhte Triglyzeride ($>200\text{mg/dl}$) und erniedrigtes HDL-Cholesterin (spätestens $<35\text{mg/dl}$) behandelt werden sollten. Für Letzteres ist die Evidenz für Fibrattherapie derzeit besser als für Nikotinsäure.“



Univ.-Doz. Dr. Thomas C. Wascher
1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien

„Die vaskuläre Morbidität und Mortalität von Diabetikern nimmt seit Mitte der 90er-Jahre kontinuierlich ab. Das ist sicherlich den Effekten moderner Therapiestrategien zuzuschreiben. Trotzdem stellen Gefäßerkrankungen nach wie vor die führende Todesursache dieser Patienten dar und trotzdem haben Diabetiker im Vergleich zur übrigen Bevölkerung eine deutlich höhere Krankheitslast zu tragen. Eine an Zielwerten orientierte multifaktorielle intensive Therapie ist daher der unabdingbare Eckpfeiler eines modernen, adäquaten Managements dieser Patienten.“

REFERENZEN: (1) De Jager J et al., *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(5):1086-1093 (2) Hu FB et al., *Diabetes Care* 2002; 25:1129-1134 (3) Livingstone SJ et al., *PLoS Med* 2012; 9(10):e1001321 (4) Pambianco C et al., *Diabetes Care* 2007; 30(5):1248-1254 (5) Levitan EB et al., *Arch Intern Med* 2004; 164(19):2147-2155 (6) Stratton IM et al., *BMJ* 2000; 321(7258):405-412 (7) Brownlee M, *Diabetes* 2005; 54(6):1615-1625 (8) Monnier L et al., *JAMA* 2006; 295:1681-1687 (9) Esposito K et al., *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(4):1345-1350 (10) Ceriello A, *Diab Vasc Dis Res* 2008; 5(4):260-268 (11) DCCT/EDIC Research Group, *JAMA* 2002; 287:2563-2569 (12) Dogra G et al., *Diabetologia* 2001; 44:593-601 (13) Nathan DM et al., *N Engl J Med* 2005; 353(25):2643-2653 (14) Holman RR et al., *N Engl J Med* 2008; 359(15):1577-1589 (15) Inzucchi et al., *Diabetes Care* 2012; 35(6):1364 (16) Österreichische Diabetes Gesellschaft, „Diabetes mellitus – Leitlinien für die Praxis – 2012“, *Wien Klin Wochenschr* 2012; 124/21-22 [Suppl 2] (17) Dormandy JA et al., *Lancet* 2005; 366(9493):1279-1289 (18) Huggert RJ et al., *Hypertension* 2004; 44:847-852 (19) Huggert RJ et al., *Circulation* 2003; 108:3097-3101 (20) Martinez-Martin FJ et al., *J Hum Hypertens* 2011; 26(6):346-353 (21) Chrysant SG et al., *J Am Soc Hypertens* 2012; 6(2):132-141 (22) LaRosa JC et al., *N Engl J Med* 2005; 352:1425-1435 (23) Cannon C et al., *N Engl J Med* 2004; 350:1495-1504 (24) Baigent C et al., *Lancet* 2011; 377(9784):2181-2192 (25) Scott R et al., *Diabetes Care* 2009; 32(3):493-498 (26) Keech AC et al., *Lancet* 2007 Nov 17; 370(9600):1687-1697 (27) Chan KH et al., *Diabetologia* 2013; 56(4):724-736 (28) Ooi CP et al., *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Dec 12; 12:CD009361 (29) Gæde P et al., *N Engl J Med* 2008; 358:580-591 (30) Norgren L et al., *J Vasc Surg* 2007; 45 Suppl S:55-67 (31) The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur Heart J* 2011; 32:2851-2906 (32) Bethel MA et al., *Arch Intern Med* 2007; 167(9):921-927 (33) Rathmann W et al., *Diabetologia* 2003; 46(2):182-189 (34) DECODE Study Group, *Diabetes Care* 2003; 26(1):61-69 (35) Bremer JP et al., *Diabetes Care* 2009; 32(8):1513-1517 (36) Mancia G et al., *J Hypertens* 2013; 31:1281-1357 (37) KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int, Suppl* 2013; 3:1-150 (38) Beckett NS et al., *N Engl J Med* 2008; 358(18):1887-1898 (39) Shepherd J et al., *Lancet* 2002; 360(9346):1623-1630 (40) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, *Lancet* 2010; 376(9753):1670-1681 (41) European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, *Eur Heart J* 2011; 32(14):1769-1818

Gefäßerkrankungen und Diabetes

Pathophysiologischer Zusammenhang

- Niedrigaktive Inflammation, endotheliale Dysfunktion, Insulinresistenz und vor allem die postprandiale Hyperglykämie fördern die Atherogenese und die akute Atherothrombose im Rahmen des Diabetes mellitus.

Risikosituation

- Bereits über 15 Jahre vor Manifestation des Typ-2-Diabetes steigt das kardiovaskuläre Risiko (Nurses' Health Study).
- Patienten mit Typ-2-Diabetes sind drei- bis viermal häufiger von PAVK betroffen als Nicht-Diabetiker und entwickeln viermal häufiger eine kritische Beinischämie.
- Typ-1-Diabetes erhöht das kardiovaskuläre Risiko in vergleichbarem Maß wie Typ-2-Diabetes. Der Risikoexzess ist bei jungen Patienten und bei Kombination von Typ-1-Diabetes und metabolischem Syndrom besonders ausgeprägt.

Diagnostik

- Bei allen Patienten mit Gefäßerkrankungen sollte das Vorliegen eines Diabetes mellitus, einer gestörten Nüchtern glukose oder einer gestörten Glukosetoleranz abgeklärt werden.
- Bei allen Patienten mit metabolischem Syndrom, Typ-2-Diabetes und länger bestehendem Typ-1-Diabetes sollte die Gefäßsituation evaluiert werden.
- Cave PAVK-Diagnostik bei Diabetes-Patienten:
 - Eine Mediasklerose kann zu einem falschen hohen Ankle-Brachial-Index (ABI) führen und die Duplexsonographie als Methode der ersten Wahl erschweren.
 - Die Magnetresonanz-Angiographie ermöglicht eine übersichtliche Darstellung der Gefäßsituation des Diabetikers.
 - Ausschluss einer Osteomyelitis bei tiefen Fußläsionen, bei unauffälligem Röntgenbefund gegebenenfalls mit MR.

Therapie

- Die **intensive multifaktorielle Behandlung aller kardiovaskulärer Risikofaktoren** senkt die kardiovaskuläre Mortalität von Diabetikern mit Gefäßerkrankungen am effektivsten.
- **Körperliche Aktivität** verbessert Lipid- und Blutzuckerstoffwechsel, Blutdruck, Herzfunktion sowie die Gefäßfunktion und wirkt bei Diabetikern antidepressiv.
- **Blutzuckersenkung:**
 - Eine frühzeitige intensive Blutzuckerkontrolle senkt aufgrund des „metabolischen Gedächtnisses“ langfristig die Mortalität und die Rate mikrovaskulärer Komplikationen.

- Die antidiabetische Therapie sollte nicht nur auf die HbA_{1c}-Senkung, sondern auch auf die Vermeidung postprandialer Blutzuckerschwankungen abzielen. Gerade die postprandiale Hyperglykämie erhöht das kardiovaskuläre Risiko.
- In der Sekundärprävention ist Pioglitazon außer bei Patienten mit PAVK nach Metformin das Mittel der Wahl.
- HbA_{1c}-Ziel: kurze Diabetesdauer, lange Lebenserwartung, keine relevante kardiovaskuläre Komorbidität: HbA_{1c}-Ziel 6,0–6,5% (bei therapeutischen Problemen <7%); keine strikte Blutzuckereinstellung bei Patienten mit mehreren schweren Hypoglykämien, eingeschränkter Lebenserwartung, multiplen Spätkomplikationen oder anderen Komorbiditäten: HbA_{1c}-Zielwerte <8%–9,0%.

Antihypertensive Therapie:

- Bei stoffwechselkompromittierten Patienten sind ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptorblocker Mittel der ersten Wahl.
- Bei Patienten mit hämodynamisch wirksamer koronarer Herzerkrankung (KHK) und bei Patienten mit PAVK Blutdruck nicht <120/70mmHg senken.

Lipidtherapie:

- Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes und Patienten mit PAVK gehören zum Hochrisikokollektiv; es gilt ein LDL-C-Ziel <70mg/dl.
- Wenn Statine nicht ausreichend wirksam, Kombination mit Ezetimib, Fibraten oder Colesevelam.

Thrombozytenfunktionshemmertherapie

Geriatrische Aspekte

Therapieziele beim alten Patienten: Lebensqualität, behinderungsfreie Lebensjahre, Erhalt der Mobilität mit geringem Sturzrisiko, Vermeidung einer unnötigen Polypharmazie.

Blutzuckereinstellung:

- HbA_{1c}-Zielwert entsprechend der Diabetesdauer, Anzahl an funktionellen geriatrischen Syndromen, Hypoglykämierisiko, Lebenserwartung und kardiovaskulären Vorerkrankungen.
- Hypoglykämien vermeiden.

Blutdruckeinstellung:

- Ältere Diabetiker: <140/80mmHg.
- Über 80-jährige, multimorbide, pflegebedürftige Diabetiker <150/90mmHg.
- Patienten mit erhöhter Albuminausscheidung <130/80mmHg.
- Bei Patienten mit KHK keine Blutdrucksenkung unter ≤120/70mmHg.

Lipidtherapie:

- Analog zu jungen Patienten.
- Beginn mit Statinen in niedriger Dosis (Vermeidung von Nebenwirkungen).

IMPRESSUM: Positionspapier ist eine Publikation von MEDahead, Gesellschaft für medizinische Information m.b.H., A-1070 Wien, Seidengasse 9/Top 1.3, office@medahead.at. Für den Inhalt verantwortlich: MEDahead. Redaktion: Dr. Claudia Uhler. Hinweis: Die in dieser Publikation dargestellten Empfehlungen stellen das Wissen und die Erfahrungen der teilnehmenden Ärzte dar. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten entnehmen Sie bitte der aktuellen österreichischen Fachinformation. Trotz sorgfältiger Prüfung übernimmt der Medieninhaber keinerlei Haftung für inhaltliche oder drucktechnische Fehler. Die in dieser Publikation verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen treten der besseren Lesbarkeit halber nur in einer Form auf, sind aber natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden.

Die Veröffentlichung des Positionspapiers wurde durch Sponsoring folgender Firmen ermöglicht:

