

Die diabetische Angiopathie

Eine Synopse



Autor

Kilian Rittig
Medizinische Klinik IV für Innere Medizin, Angiologie und
Diabetologie, Klinikum Frankfurt an der Oder

Bibliografie

DOI 10.1055/a-1215-5503
VNR 2760512020158721098

ZUSAMMENFASSUNG

Die massiv steigenden Zahlen der Diabeteserkrankung in Deutschland und weltweit sowie die damit vergesellschaftete Steigerung der mikro- und makrovaskulären Komplikationen dieser Patienten stellt ein massives gesundheitspolitisches und volkswirtschaftliches Problem dar. Noch vor wenigen Jahren standen uns zur medikamentösen Therapie dieser Patienten im Wesentlichen nur Substanzen zur Verfügung, für die kein oder nur ein geringer Nutzen im Hinblick auf

die Reduzierung des kardiovaskulären Risikos belegt war. Die Höhe des HbA_{1c}-Werts war die einzige Richtschnur für die Einschätzung der Güte der Einstellung des Glukosestoffwechsels. Seit einigen Jahren stehen jedoch zunehmend Substanzen zur Verfügung, für die ein positiver Effekt auf das kardiovaskuläre Überleben der Diabetespatienten eindrücklich belegt wurde, und die seitdem Einzug in den klinischen Alltag gehalten haben. Vor allem die Einführung der GLP-1-Rezeptoragonisten und der SGLT-2-Inhibitoren haben uns hier ganz neue Therapiemöglichkeiten eröffnet. Auch im Hinblick auf die Diagnostik einer Atherosklerose, insbesondere der pAVK, gilt es bei Menschen mit Diabetes einige Besonderheiten zu beachten, auf die in dieser Übersicht eingegangen wird. Die stetig steigende Zahl der Diabetespatienten mit und ohne Gefäßkomplikationen stellt das Gesundheitssystem und uns Behandler vor gravierende Herausforderungen, die in den nächsten Jahren noch wachsen werden. Diesen werden wir nur gemeinsam und interdisziplinär begegnen können.

In Deutschland leben derzeit ca. 8 Millionen Menschen, die an Diabetes mellitus erkrankt sind. Über 90 % davon sind Typ-2-Diabetespatienten. Bis in das Jahr 2040 wird mit über 12 Millionen Patienten gerechnet. Schon jetzt sterben jedes Jahr etwa 26 000 Menschen an den Folgen dieser Erkrankung (alle 20 Minuten ein Patient), die allermeisten davon an Gefäßfolgeschäden. Ein Patient mit Diabetes hat ein 2–3-fach erhöhtes Risiko, an einem Gefäßleiden zu erkranken [1]. So zeichnet der Diabetes mellitus in Deutschland jährlich für ca. 6000 Erblindungen, 8000 neue Dialysebehandlungen, 27 000 Herzinfarkte, etwa ebenso viele Amputationen sowie ca. 44 000 Schlaganfälle verantwortlich.

Besonders problematisch hierbei ist, dass sowohl die Frühphase des Diabetes mellitus Typ 2 mehrere Jahre unerkannt bleiben kann und auch Gefäßschädigungen nicht selten erst dann erkannt werden, wenn sie Symptome verursachen. Letztere werden bei häufig gleichzeitig vorliegender diabetischer Neuropathie zudem vom Patienten oft nicht wahrgenommen und deren Diagnostik somit weiter verzögert. Dieses Zusammenspiel führt dazu, dass etwa jeder zweite Patient, bei dem ein Typ-2-Diabetes diagnostiziert wird, zum Zeitpunkt der Diagnosestellung schon detektierbare oder sogar klinisch manifeste Gefäßschäden aufweist.

Die besondere Bedeutung des Diabetes mellitus für die Atheroskleroseentstehung bzw. das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse wurde erstmals 1998 durch Haffner

et al. [2] belegt. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem Diabetes ohne vorangegangenes kardiovaskuläres Ereignis das gleiche Risiko aufweisen, ein solches zu erleiden, wie Patienten ohne Diabetes, aber mit vorangegangenen Ereignis, ein zweites zu erleiden. Seit dieser Studie wird der Diabetes mellitus als „KHK-Äquivalent“ bezeichnet. Diese Ergebnisse wurden 2008 durch Schramm et al. im Wesentlichen bestätigt [3]. Neuere Daten schränken diesen Zusammenhang dahingehend etwas ein, dass er erst nach einer Diabetesdauer von über 8 Jahren in voller Ausprägung zum Tragen zu kommen scheint [4].

Natürlich spielen neben dem Diabetes auch andere kardiovaskuläre Risikofaktoren (CVRF) wie Rauchen, arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie und Adipositas eine wesentliche Rolle in der Entstehung von Gefäßschäden. Aber mit Ausnahme des Rauchens, sind diese eben auch Bestandteile des metabolischen Syndroms und somit eng mit dem Diabetes mellitus vergesellschaftet.

Neben einer effektiveren Primärprävention sowohl des Diabetes als auch der Atherosklerose, ist auch die frühere Diagnostik und die frühzeitige und leitliniengerechte Therapie dieser Erkrankungen daher unabdingbar. Deswegen wird bei allen Diabetespatienten (Typ 1 und 2), die in ein DMP-Programm eingeschlossen sind, einmal pro Quartal die Fußinspektion und einmal pro Jahr die Bestimmung des Knöchel-Arm-Indexes (siehe unten) gefordert.

„Diabetische Angiopathie“: Was ist das überhaupt?

Gibt es einen spezifischen Pathomechanismus, der die Entstehung von Gefäßschäden bei Menschen mit Diabetes prinzipiell von denen ohne Diabetes unterscheidet? Hierbei müssen 2 Formen der Angiopathie unterschieden werden: die Mikroangiopathie und die Makroangiopathie.

Die Retinopathie, die Neuropathie und die Nephropathie sind in großen Teilen Manifestationen der Mikroangiopathie. Bis vor nicht allzu langer Zeit wurden diese allein als direkte Folge der Glukotoxizität gesehen und somit direkt auf die Hyperglykämie zurückgeführt. In klinischen Studien war der Effekt der alleinigen Glukosesenkung auf die Entstehung bzw. das Fortschreiten für den Fall der Polyneuropathie (PNP) jedoch vergleichsweise gering. Dies gilt vor allem für den Typ-2-Diabetes.

Allerdings muss für diese Entitäten einschränkend gesagt werden, dass sie nicht allein bzw. nicht zu deren Beginn durch eine mikrovaskuläre Perfusionsminderung bedingt sind. Vielmehr liegt hier im Initialstadium eine direkte zelluläre Schädigung aufgrund des vermehrten Anfalls von Glukoseabbauprodukten (Sorbitol, Fruktose) vor. Diese entstehen bei einer Sättigung des Hexokinase-Pathways. Hierdurch kommt es zum vermehrten Auftreten von oxidativem Stress (AGEs). Diese Mechanismen führen zu einer Störung beispielsweise der Retina-Blutschranke, Zerstörung von Myelinzellen und dem Untergang von Perizyten, welche für die Funktion kapillärer Gefäße von entscheidender Bedeutung sind.

Mit dem Vorliegen eines metabolischen Syndroms gehen – auch glukoseunabhängig – erhöhte Konzentrationen anderer neurotoxischer Substanzen einher. Hier sind neben AGEs reaktive Sauerstoffspezies (ROS) und Dicarbonyle zu nennen, sodass zumindest für die Entstehung der diabetischen PNP die monokausale Erklärung der Hyperglykämieexposition verlassen und eher von einem Zusammenspiel aus „oxidativem“, „glykativem“ und „Dicarbonyl“-Stress gesprochen werden muss.

Für die Entstehung der diabetischen Makroangiopathie hingegen wird erst recht kein isoliert hyperglykämiespezifischer Mechanismus angenommen. Allerdings treten atherosklerotische Veränderungen bei Menschen mit Diabetes verfrüht und stark akzeleriert auf. Neben den anderen Komponenten des metabolischen Syndroms, der arteriellen Hypertonie, der Dyslipoproteinämie und der Adipositas, die für sich genommen bereits der Entstehung der Atherosklerose Vorschub leisten, liegt bei Menschen mit Diabetes ein „proatherosklerotisches Milieu“ vor. So ist bei diesen eine erhöhte ADP-Rezeptoraktivität auf Thrombozyten beschrieben, welche in der Kombination mit einer erhöhten Expression von GPIIb/IIIa zu einer erhöhten Thrombozytenaggregation führt. Da gleichzei-

tig die Cytochrom-P450-Aktivität reduziert ist, könnte dies zu Problemen der Wirksamkeit von Clopidogrel führen.

Und tatsächlich liegen Hinweise zu einer verminderten Wirksamkeit dieses Medikamentes bei einer diabetischen Stoffwechsellage vor [5, 6]. Zudem findet sich bei Menschen mit Diabetes eine erhöhte PECAM-1-Konzentration (CD31), welches die Endothel-Thrombozyten-Adhäsion vermittelt, und somit ebenfalls zur Entstehung arterieller Perfusionsstörungen beiträgt.

Auch auf Seiten der Koagulation liegen bei diabetischer Stoffwechsellage ungünstige Voraussetzungen vor. So ist die Expression der das Endothel schützenden Glykokalix reduziert, die Expression des „Plasminogen-Aktivators 1“ (PAI-1) aber erhöht, bei gleichzeitiger Reduktion des Gegenspielers „Tissue-Plasminogen Aktivator“ (t-PA). Warum bei Menschen mit Diabetes ein solch „proatherosklerotisches/thrombotisches Milieu“ vorliegt, ist noch nicht vollständig verstanden.

Wie groß unsere Wissenslücken bezüglich der Entstehung der Atherosklerose im Allgemeinen und bei Menschen mit Diabetes im Speziellen sind, wird deutlich, wenn wir uns vergegenwärtigen, dass noch nicht einmal das besondere Verteilungsmuster der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) bei Menschen mit Diabetes verstanden ist. Warum diese vor allem am Unterschenkel betroffen sind, Raucher aber beispielsweise überwiegend an der Beckenachse, ist weitgehend unklar. Das Lösen dieses Rätsels würde viel Licht in die Prozesse der Atheroskleroseentstehung werfen, und sicher neue interessante Therapieansätze ermöglichen.

Besondere Bedeutung der pAVK für das Erkennen des kardiovaskulären Risikos

In der Diagnostik und der Prophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse kommt der Diagnostik der – auch subklinischen – pAVK eine besondere Bedeutung zu. Nicht nur die weite Verbreitung dieser Erkrankung bei Menschen mit Diabetes trägt dazu bei, sondern auch die relativ einfache Basisdiagnostik und der hohe Anteil anderer atherosklerotischer Manifestationen wie cAVK (cerebrale arterielle Verschlusskrankheit) und KHK (koronare Herzerkrankung), die mit der pAVK vergesellschaftet sind. Weisen ca. zwei Drittel aller Patienten mit einer pAVK mindestens eine dieser Komorbiditäten auf, sind es bei Patienten mit einer KHK nur etwa einer von 4 [7]. Zudem ist die Kombination aus Diabetes mellitus und pAVK mit einer signifikant höheren Mortalitätsrate verbunden als beim Vorliegen nur einer dieser Entitäten [8]. Daher soll in der Folge vor allem von der Diagnostik der pAVK bei Menschen mit Diabetes die Rede sein.

PRAXIS

Zu stellende Fragen bei der Anamnese beim Menschen mit Diabetes im Hinblick auf pAVK und Risikofuß:

- kalte Füße?
- Schmerzen beim Gehen (in den Waden, der Glutealregion)?
- Läsionen in der Vorgeschichte oder aktuell?
- Neigung zu Nagelpilzinfektionen?
- Wer führt die Nagelpflege durch? (insbesondere bei Patienten mit Neuropathie und/oder Retinopathie sollte diese durch eine professionelle Fußpflege erfolgen)

PRAXIS**Klinische Untersuchung**

- Hautintegrität
- Hautfarbe
- Hauttemperatur
- Hauttrockenheit (Zeichen der PNP)
- Rekapillarisation
- Venenfüllung
- Krallenzehnen (Zeichen der PNP)
- Puls

Diagnostik

Der pAVK kommt als kardiovaskuläre Indikatorerkrankung eine besondere Bedeutung zu. Zudem ist es möglich, sich mit einfachen Mitteln einen Eindruck von der Perfusion der Beine zu verschaffen. Dies ermöglicht es im Prinzip jedem ärztlichen Kollegen, die Diagnose zu stellen bzw. den begründeten Verdacht auf eine pAVK zu äußern und weitere diagnostische Maßnahmen zu veranlassen.

Anamnese

Die Anamnese ist auch hier die Basis der Diagnostik. Allerdings sind die geschilderten Symptome immer subjektiv, die Art der Fragestellung kann suggestiv sein, und bei gleichzeitig vorliegender Neuropathie kann es vorkommen, dass die Symptome, die wir zu erfragen versuchen, gar nicht empfunden werden. Dennoch gibt uns eine gewissenhaft durchgeführte Anamnese Hinweise auf das Vorliegen einer pAVK.

Inspektion

Die Inspektion beinhaltet die Beurteilung der Integrität, der Färbung sowie der Temperatur der Haut. Diese können Aufschluss über den arteriellen Einstrom geben. Auch hier kann das Vorliegen einer Neuropathie die Beurteilung jedoch erschweren, da bei dieser eine maximale Weitstellung des Kapillarbettes vorliegt, was zu einer normalen Hautfärbung und -temperatur führen und die Diagnose somit verschleiern kann. Wichtig ist daher immer die Be-

urteilung im Seitenvergleich, da die pAVK – im Gegensatz zur Neuropathie – in aller Regel nicht vollständig symmetrisch auftritt.

Ferner gehört die Untersuchung der Rekapillarisation zur klinischen Basisdiagnostik. Ist diese signifikant verzögert (> 2 Sekunden), ist dies ein Hinweis auf eine verminderte periphere arterielle Perfusion. Auch hier darf jedoch der Seitenvergleich nicht außer Acht gelassen werden, da auch eine systemische Kreislaufstörung zu einem (dann symmetrischen) pathologischen Ergebnis führen kann. Zudem kann bei Vorliegen einer z. B. entzündungsbedingten Hyperämie das Ergebnis falsch negativ sein. Die Beurteilung der Venenfüllung kann weiter Aufschluss über die arterielle Perfusion geben. Sind die Venen in Rückenlage gut gefüllt spricht dies, sofern kein venöses Abflusshindernis vorliegt, gegen eine höhergradige arterielle Perfusionsstörung.

Das Vorhandensein von trockener Haut oder Krallenzehnen ist auch ohne Messung des Vibrationsempfindens schon klinisch als Hinweis auf eine PNP zu deuten, und charakterisiert den Fuß auch ohne das Vorliegen einer pAVK als „Risikofuß“. Außerdem muss die Validität der Anamnese bei Vorliegen von Zeichen einer PNP kritisch hinterfragt werden.

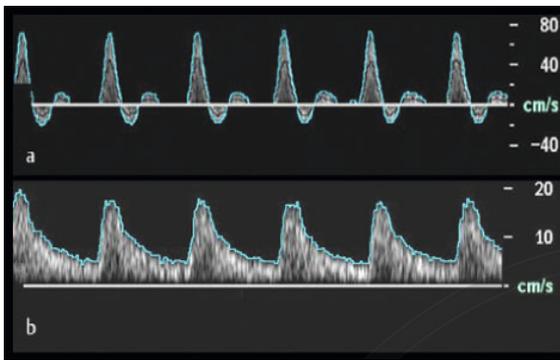
Schließlich ist das Tasten der peripheren Pulse bei der klinischen Untersuchung obligat. Nicht selten kommt es jedoch vor, dass diese trotz letztlich normaler arterieller Perfusion nicht getastet werden können. Dies kann an einem niedrigen Blutdruck, Ödemen, Adipositas oder einer induzierten Haut liegen. Andererseits schließen tastbare Pulse eine pAVK nicht mit Sicherheit aus.

Die Ergebnisse aller genannten anamnestischen und klinischen Untersuchungen müssen im Kontext gesehen werden. Dennoch kann schon mit den Mitteln der Anamnese und der einfachen klinischen Untersuchung die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer pAVK recht gut eingeschätzt werden.

Apparative Methoden

Die einfachste apparative Methode zur Diagnostik einer pAVK stellt die Messung des Knöchel-Arm-Index (KAI) dar. Dieser wird im Liegen nach einer Ruhezeit von 5–10 Minuten ermittelt. Es werden 2 Werte pro Bein ermittelt (A. tibialis anterior und A. dorsalis pedis). Zur Einschätzung der Schwere der pAVK wird der niedrigere Wert herangezogen, der höhere spiegelt hingegen eher die vaskuläre Reserve wider.

Ab einem Wert von unter 0,9 muss die Diagnose „pAVK“ gestellt werden, ab einem Wert von unter 0,7 muss ein Gefäßmediziner hinzugezogen und die Diagnostik erweitert werden. Ab einem Wert von unter 0,5 oder einem absoluten Perfusionsdruck von 50 mmHg oder kleiner spricht man von einer schweren oder kritischen Ischämie, die einer



► **Abb. 1** Hämotachygramme:
(a) tri- und (b) monophasisches Signal.

sofortigen weiteren Abklärung bedarf, auch wenn keine pAVK-typischen Beschwerden angegeben werden.

Auch hohe KAI-Werte können pathologisch sein. Ab einem Wert von 1,3 liegt eine Inkompressibilität der Arterien, am ehesten auf dem Boden einer Mediasklerose, vor. Diese ist sehr häufig mit dem Vorliegen einer PNP vergesellschaftet. In diesem Fall kann als nächster Schritt eine Zehendruckmessung erfolgen. Wenn diese Option nicht verfügbar ist, kann die Analyse der Hämotachygramme (sofern ein bidirektionaler Doppler verwendet wird) Hinweise auf das Vorliegen von vorgeschalteten Stenosen liefern. Ein normales Signal sollte triphasisch sein. Ein bi- oder monophasisches Signal ist ein Hinweis – wenn auch nicht beweisend – für eine vorgeschaltete, hämodynamisch relevante Stenose (vgl. ► **Abb. 1**).

Im Falle pathologischer Werte sollte als nächstes die farb-kodierte Duplexsonografie der Beinarterien erfolgen. Dieses Verfahren vereint die Vorteile der breiten Verfügbarkeit, geringer Kosten, völliger Ungefährlichkeit und der Möglichkeit der gleichzeitigen Beurteilung von Stenose-lokalisierung, Stenosegrad und Plaquemorphologie in sich. Als Nachteil kann die potenzielle Untersucherabhängigkeit angeführt werden.

Wenn sich aus dem Befund der Duplexsonografie eine Indikation zu einer kathetergestützten Intervention ergibt, kann bei klarem Befund in der Regel sofort die PTA geplant werden. Für den Fall eines operationswürdigen Befundes ist zur OP-Planung meist als nächster diagnostischer Schritt die kontrastmittelangehobene Schnittbildgebung im CT oder MRT zu initiieren (spezifische Kontraindikationen beachten). Hinsichtlich der MRT-Bildgebung ist zu erwähnen, dass diese den Stenosegrad häufig überschätzt. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion besteht die Möglichkeit der CO₂-Angiografie, welche jedoch vor allem am Unterschenkel meist nur unzureichende Bilder liefert.

Therapie

Prinzipien

Hinsichtlich der medikamentösen, invasiven kathetergestützten oder operativen Therapie bestehen keine Unterschiede in den Empfehlungen der Behandlung der pAVK zwischen Patienten mit und ohne Diabetes. Dies liegt vor allem an einem Mangel an Daten. So wurde in nahezu allen Therapiestudien (medikamentös, interventionell oder operativ) keine Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne Diabetes vorgenommen. Lediglich in statistisch unterlegenen post hoc und Subgruppenanalysen wurden Menschen mit Diabetes getrennt betrachtet. Diese Herangehensweise lässt jedoch keine sicheren Schlüsse auf etwaige Unterschiede zwischen den Patientengruppen zu.

Dessen ungeachtet ist ein grundsätzliches Therapieprinzip die stadiengerechte Behandlung der pAVK. Für alle Patientengruppen gilt, dass eine pAVK im Stadium I und IIa nach Fontaine (Beschwerdefreiheit, die ihre Ursache nicht in einer PNP hat, bzw. schmerzfreie (!) Gehstrecke > 200 m im standardisierten Constant-Load-Test (CLT) (3 km/h bei 12% Steigung) keine invasive Therapie rechtfertigt. Im Stadium IIb n. F. (< 200 m Gehstrecke im CLT) ist das strukturierte Gehtraining in Kombination mit der optimalen Einstellung aller CVRF erste Therapieempfehlung. Ersteres ist jedoch in Anbetracht der Altersstruktur und der Komorbiditäten der meisten unserer Patienten häufig nicht realistisch durchführbar. Erschwerend kommt hinzu, dass ein extremer Mangel an Gefäßsportgruppen herrscht, in Studien aber eindrücklich belegt ist, dass das angeleitete, strukturierte Gehtraining dem „freien“, selbst durchgeführten deutlich überlegen ist [9, 10].

Infolgedessen und wegen eines oft hohen Leidensdruckes sowie der breiten Verfügbarkeit und geringen Risikos wird daher heute oft bereits als erster Schritt eine kathetergestützte Therapie durchgeführt, auf die im Einzelnen hier jedoch nicht eingegangen werden soll. Zu beachten ist hierbei jedoch, dass die infragurale Läsion im Stadium IIb n.F. keine Indikation zur invasiven Therapie darstellt. Ziel der Therapie in den Stadien I–IIb n.F. ist die Verbesserung der Lebensqualität bzw. Verhinderung des Fortschreitens der Erkrankung.

In den Stadien III und IV n.F. (Ruheschmerz, Läsion) hingegen geht es um den Erhalt der Extremität und das Überleben des Patienten. Letzteres mag erstaunlich erscheinen, aber eine Amputation bzw. das potenzielle Auftreten einer Sepsis bei Gewebläsionen erhöhen die Mortalität erheblich [1]. In diesen Stadien gibt es also keinerlei Beschränkungen hinsichtlich der invasiven Therapieoptionen. Wegen der kritischen Ischämie in diesen Stadien sowie der Notwendigkeit der sofortigen Therapie ist das Gehtraining in diesen Stadien kontraindiziert.

In allen Stadien ist eine optimale Kontrolle der Risikofaktoren, die Gabe einer Thrombozytenaggregation und die Verabreichung eines CSE-Hemmers (LDL-Spiegel unabhängig) zur Plaquestabilisierung und Verhinderung des Fortschreitens der Erkrankung, obligat.

Einfluss des Vorliegens einer manifesten Makroangiopathie auf die Therapie des Diabetes mellitus

Wie im vorigen Abschnitt dargelegt, ändert das Vorliegen eines Diabetes mellitus nichts an den Therapieempfehlungen für die pAVK. Umgekehrt hat das Vorliegen einer makrovaskulären Komplikation (pAVK, cAVK oder KHK) hingegen großen Einfluss auf die Therapie des Diabetes mellitus Typ 2.

Nach dem Rauchen kommt dem Diabetes die stärkste Rolle für das Entstehen einer pAVK zu. Entsprechend stellt die Güte der Stoffwechseleinstellung unverändert einen maßgeblichen Faktor dar. So geht eine Erhöhung des HbA_{1c}-Wertes um 1 % mit einer relativen Risikosteigerung für das Entstehen einer pAVK um 28 % einher. Umgekehrt resultiert die Reduktion des HbA_{1c} in einer Reduktion der Amputationsrate [11]. So wurde in der STENO-2-Studie unter intensivierter Therapie (intensive Diabeteseinstellung, Gabe von CSE-Hemmern und Thrombozyten-Aggregations-Hemmern) über einen Zeitraum von 7 Jahren eine relative Risikoreduktion für Amputationen von 25 % belegt [12].

Allerdings konnte in verschiedenen großen Studien (ACCORD, ADVANCE, VADT) keine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Todesrate belegt werden [13–15]. Zum Teil ging die intensive HbA_{1c}-Reduktion auf unter 7 % sogar mit einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos einher, welche vermutlich in weiten Teilen dem Auftreten von Hypoglykämien geschuldet sein dürfte. Aktuelle Leitlinien empfehlen daher das Festlegen eines individuellen HbA_{1c}-Zieles (optimalerweise 6,5–7,5 %) unter Vermeidung von Hypoglykämien [16, 17].

Den Autoren dieser Studien standen jedoch noch nicht die modernen antidiabetischen Therapien zur Verfügung, die wir heute anwenden können. Die Einführung von GLP-1-Rezeptoragonisten einerseits und den SGLT-2-Inhibitoren andererseits haben die Möglichkeiten der antidiabetischen Therapie, vor allem im Hinblick auf die Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse, maßgeblich erweitert. Aus diesem Grund werden beide Substanzklassen in der aktuellen ESC/EASD-Empfehlung bei Diabetespatienten mit atherosklerotischen Komplikationen als „First-Line-Medikamente“ bezeichnet [16].

So ist heute der HbA_{1c} nicht mehr allein entscheidend für die Einschätzung darüber, ob ein Patient gut oder schlecht eingestellt ist. Natürlich ist ein HbA_{1c} von über 9 % ein Zeichen einer suboptimal eingestellten Stoffwechsellaage. An-

dererseits ist ein HbA_{1c} von 6 % nicht notwendigerweise ein Garant für die optimale Behandlung eines Diabetes mellitus, v. a. bei gleichzeitigem Vorliegen einer Atherosklerose. Wird dieser Wert durch eine alleinige Insulintherapie erreicht, ist dies nach heutigem Standard – auch ohne Vorkommen von Hypoglykämien – keine optimale Therapie. Dies gilt natürlich nicht für Patienten, bei denen aufgrund von Nebenerkrankungen (v. a. schwere Niereninsuffizienz) oder Unverträglichkeiten eine alternative Therapie nicht möglich ist. Bei allen anderen sollte jedoch die „Nicht-Insulin-Medikation“ die Grundlage der Therapie darstellen und auch nicht abgesetzt werden, wenn diese allein nicht mehr ausreicht.

Die Gabe von Insulin führt durch den anabolen Effekt in aller Regel zu einer Gewichtszunahme, welche die Insulinresistenz verstärkt, was wiederum höhere Insulindosen erfordert. Für Insulin liegt jedoch keine Studie vor, die einen kardiovaskulären Vorteil belegen würde. Es ist also außer in der akuten Einstellungsphase nicht Mittel der ersten, sondern vielmehr der letzten Wahl.

GLP-1-Rezeptoragonisten

Wenngleich für diese Stoffgruppe ebenfalls keine Daten zur pAVK vorliegen, ist deren kardiovaskuloprotektiver Effekt dennoch hinreichend belegt. Sowohl für Liraglutid als auch für Dulaglutid und Semaglutid liegen Studien vor, die deren Überlebensvorteil gegenüber Placebo belegen [18–20]. Nur für Liraglutid gilt dies allerdings auch für das kardiovaskuläre Überleben.

Bei Semaglutid wurde in Verbindung mit der Gabe von Insulin bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Retinopathie eine erhöhte Rate an Augenkomplikationen beobachtet. Für Semaglutid wird jedoch die Zulassung einer oralen Applikationsform erwartet, die die Akzeptanz dieser Therapieform weiter steigern dürfte. Allerdings ist die Einnahme dieser oralen Form nicht unkompliziert. Um den Wirkstoff (Protein) vor der Degradation durch die Magensäure zu schützen, muss es nüchtern mit viel Wasser zu sich genommen werden, und es dürfen 30–60 Minuten nach dessen Einnahme keine Nahrung oder andere Medikamente eingenommen werden [21]. Dies setzt eine ausführliche Aufklärung des Patienten und dessen aktive Mitarbeit voraus. Es kann also nicht ausgeschlossen werden, dass es hierdurch nicht selten zu Einnahmefehlern kommen dürfte, die zu einem Wirkverlust dieser Applikationsform führen.

Ein weiterer Aspekt, der bei der Gabe von GLP-1-Analoga beachtet werden muss, ist deren langsame Eindsosierung, da es sonst vermehrt zu Übelkeit kommen kann, die zu einem Absetzen des Medikamentes führt und bei sachgerechter Dosissteigerung vermieden werden kann. Zudem ist die Kombination eines GLP-1-Analogons mit einem DPP-4-Inhibitor wegen deren ähnlicher Wirkungsweise nicht zielführend. Zudem liegen für die DPP-4-Inhibitoren keine Studien vor, die einen kardiovaskulären Überle-

bensvorteil gegenüber Placebo belegen würden. Ein wesentlicher Aspekt für die Verabreichung von GLP-1-Rezeptoragonisten liegt darüber hinaus in der deutlichen Gewichtsabnahme, welche wiederum zu einer Verringerung der Insulindosis bis zu dessen Absetzen führen kann. Die Hypoglykämiegefahr dagegen ist vernachlässigbar.

SGLT-2-Inhibitoren

Diese Stoffgruppe mit ihren in Deutschland erhältlichen Vertretern Empagliflozin und Dapagliflozin wirkt über eine Hemmung der renalen Glukoserückresorption glukoretisch und natriuretisch und damit auch diuretisch. In den kardiovaskulären Outcome-Studien „EMPA-REG-Outcome“ und „DECLARE-Timi“ [22, 23] übertrafen die Substanzen jedoch deutlich die Erwartungen, und deren positiven Effekte auf das kardiovaskuläre Überleben erklären sich nicht allein durch die Kombination der Einzeleffekte wie Gewichtsabnahme, bessere Blutdruckeinstellung, reduziertes HbA_{1c} und Nephroprotektion. SGLT-2-Inhibitoren weisen nur eine sehr geringe Hypoglykämieeigung auf, die am ehesten von der antidiabetischen Begleitmedikation abhängt.

Als wesentliche Nebenwirkungen, über die der Patient auch explizit aufgeklärt werden muss, ist die Möglichkeit des Auftretens von atypischen diabetischen Ketoazidosen, vor allem in Situationen vermehrten Insulinbedarfs, zu nennen. Erschwert wird deren Diagnose dadurch, dass hierbei häufig nur gering erhöhte oder sogar normale Blutzuckerwerte vorliegen können. Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, starker Durst, schnelle und tiefe Atmung, Verwirrtheit, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schläfrigkeit können Symptome für die Ketoazidose sein, bei denen der SGLT-2-Inhibitor sofort abgesetzt und ein Arzt aufgesucht werden muss.

Eine weitere zu erwähnende, potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkung ist das Auftreten einer perinealen nekrotisierenden Faszitis (Fournier-Gangrän), dem häufig ein urogenitaler Infekt, eine weitere Nebenwirkung dieser Substanzgruppe, vorangeht. Patienten, die unter einer SGLT-2-Hemmer-Therapie Schmerzen, Schwellung und/oder Rötung, ggf. bei gleichzeitigem Auftreten von Fieber und/oder Unwohlsein, bemerken, sollen die Einnahme einstellen und ebenfalls unverzüglich einen Arzt aufsuchen. Das Auftreten von vermehrten Urogenitalinfektionen erklärt sich durch die medikamenteninduzierte Glukosurie, die ein optimales Milieu für das Wachstum von Bakterien darstellt. Bei Patienten, die häufig zu Harnwegsinfekten neigen oder denen eine fragwürdige urogenitale Hygiene unterstellt werden muss, sollten SGLT-2-Inhibitoren daher nicht zum Einsatz kommen.

Kurzer Abriss der anderen OADs

Obgleich die Datenlage hinsichtlich Metformin und pAVK oder anderen Atherosklerosemanifestationen dünn ist, ist es wegen der geringen Nebenwirkungsrate und unter

wirtschaftlichen Aspekten noch immer, auch bei Patienten mit relevanter Atherosklerose, das orale Antidiabetikum der ersten Wahl.

Für das Thiazolidindion Pioglitazon liegen hinsichtlich des kardiovaskulären Überlebens positive Daten vor [24–26]. In der PROactive-Studie wurde sogar die Amputationsrate als primärer Endpunkt betrachtet. Hier ergab sich aber kein Unterschied zu Placebo. Wegen der Kontraindikation bei vorliegender Herzinsuffizienz und der fehlenden GKV-Verordnungsfähigkeit, spielt es in Deutschland nur noch eine untergeordnete Rolle.

Sulfonylharnstoffe sollten wegen der fehlenden Daten zur kardiovaskulären Überlegenheit und der ausgeprägten Hypoglykämieeigung nicht mehr zum Einsatz kommen.

Diabetes/pAVK und CSE-Hemmer

Der Einsatz von Statinen zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei bestehender klinisch manifester Atherosklerose ist weitgehend unbestritten. Dieser Konsens besteht auch für Patienten mit Diabetes und/oder pAVK, obgleich die aktuellen Empfehlungen aus Subgruppenanalysen großer Studien zur KHK oder cAVK resultieren. Studien zu CSE-Hemmern, die gezielt mit dem Endpunkt pAVK durchgeführt worden wären, fehlen. Einzelne Untersuchungen legen jedoch die Reduktion der Amputationsrate und Verbesserung der Gehstrecke nahe [27, 28].

Wegen des hohen kardiovaskulären Risikos des Diabetespatienten, sprechen sich die aktuellen Empfehlungen der ADA und der EASD daher auch für die Gabe eines Statins bei nahezu allen Patienten mit Diabetes mit oder ohne klinisch manifester Atherosklerose aus. Die Verschreibungsrealität in Deutschland sieht jedoch anders aus. Tatsächlich erhält nur etwa die Hälfte aller Patienten mit pAVK ein Statin, bei Patienten mit Diabetes sogar nur jeder Dritte [29].

Unterschiedliche Diabetes- und Prädiabetesformen weisen unterschiedliches kardiovaskuläres Risiko auf

Bezüglich der weiteren Individualisierung der Diabetes-therapie sind neue Untersuchungen von wesentlicher Bedeutung, die innerhalb des bislang als „Typ 2“ bekannten Diabetes mellitus deutlich unterscheidbare Phänotypen beschreiben. Diese eröffnen künftig nicht nur die Möglichkeit einer auf den Patienten zugeschnittenen Therapie, sondern weisen auch ein voneinander verschiedenes kardiovaskuläres Risiko auf. Das bedeutet, dass wir künftig in der Lage sein werden, innerhalb des Hochrisikokollektivs „Diabetes“ unterschiedlich stark gefährdete Individuen identifizieren und die Überwachung der einzelnen Patienten entsprechend anzupassen zu können [30, 31].

Interdisziplinarität

Ein als besonders bedeutend hervorzuhebendes „Therapieprinzip“ bei der Behandlung der diabetischen Angio-

pathie ist die Interdisziplinarität. Aufgrund der Komplexität der Patienten mit Diabetes mellitus und manifester Atherosklerose sowie wegen des systemischen Charakters der Perfusionsstörung ist das Blicken über den Teller rand unabdingbar.

Wie im ambulanten Sektor im Rahmen des DMPs schon umgesetzt, sollte auch bei jedem Diabetespatienten im stationären Setting – sofern ambulant nicht schon geschehen – eine pAVK mittels KAI-Wert-Messung ausgeschlossen werden. Beim Vorliegen eines diabetischen Fußsyndroms (DFS) soll ein Gefäßmediziner zum sicheren Ausschluss einer makrovaskulären Komponente hinzugezogen werden. Und nicht zuletzt sollte jeder Patient mit einer pAVK auch auf andere Manifestationen der Atherosklerose (KHK, cAVK, Bauchaortenaneurysma (BAA)) gescreent werden. Im pathologischen Fall sind die Kollegen der Neurologie, Gefäßchirurgie, interventionellen Radiologie und/oder Kardiologie hinzuzuziehen, um eine optimale Versorgung der Patienten zu gewährleisten.

Umgekehrt muss es zur Gewohnheit werden, dass Patienten mit einem Diabetes mellitus, die wegen einer arteriellen Gefäßerkrankung – gleich welcher Lokalisation – behandelt werden, einem Diabetologen vorgestellt werden, auch wenn der Patient vermeintlich „gut eingestellt“ ist. Die Erfahrung zeigt, dass mit den uns heute zur Verfügung stehenden Mitteln zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos der Diabetespatienten eine Optimierung der Medikation meist möglich und nötig ist.

Der immer größer werdenden Zahl an Diabetespatienten mit immer komplexer werdenden Therapien, stehen in Deutschland jedoch eine abnehmende Zahl von Diabetologen und immer weniger Krankenhausbetten für Diabetespatienten gegenüber. Das liegt nicht zuletzt an der stetig fortschreitenden Schließung eigenständiger Diabetesfachabteilung in peripheren und universitären Häusern. Dieser Umstand hat eine immer geringer werdende Zahl an Facharztanwärtern für Diabetologie zur Folge, da schlicht zu wenige Weiterbildungsberechtigte zur Verfügung stehen, die sich dem Problem „Diabetes“ und dessen Folgeerkrankungen auf hohem Niveau widmen und den medizinischen Nachwuchs für dieses Fach begeistern. Geht dieser Trend künftig unverändert weiter, kann es passieren, dass wir in Deutschland in einigen Jahren bis Jahrzehnten nicht mehr in der Lage sein werden, Diabetespatienten auf wissenschaftlich hohem Niveau zu behandeln. Hier tut gemeinsames Handeln und ein schnelles Umdenken der Gesundheitspolitik dringend Not.

Interessenkonflikt

Erklärung zu finanziellen Interessen

Forschungsförderung erhalten: nein; Honorar/geldwerten Vorteil für Referententätigkeit erhalten: ja; Bezahler Berater/interner Schulungsreferent/Gehaltsempfänger: nein;

Patent/Geschäftsanteile/Aktien (Autor/Partner, Ehepartner, Kinder) an Firma (Sponsor der Veranstaltung): nein; Patent/Geschäftsanteile/Aktien (Autor/Partner, Ehepartner, Kinder) an Firma (Nicht-Sponsor der Veranstaltung): nein.

Erklärung zu nichtfinanziellen Interessen

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Korrespondenzadresse



PD Dr. med. Kilian Rittig

Medizinische Klinik IV für Innere Medizin
Angiologie und Diabetologie
Klinikum Frankfurt an der Oder
Müllroser Chaussee 7
15236 Frankfurt (Oder)
Kilian.Rittig@klinikumffo.de

Literatur

- [1] Thorud JC, Plemmons B, Buckley CJ et al. Mortality After Nontraumatic Major Amputation Among Patients With Diabetes and Peripheral Vascular Disease: A Systematic Review. *J Foot Ankle Surg* 2016; 55: 591–599. doi:10.1053/j.jfas.2016.01.012
- [2] Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–234. doi:10.1056/NEJM199807233390404
- [3] Schramm TK, Gislason GH, Køber L et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: A population study of 3.3 million people. *Circulation* 2008; 117: 1945–1954. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.720847
- [4] Evans JMM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: Cross sectional and cohort studies. *Br Med J* 2002; 324: 939–942. doi:10.1136/bmj.324.7343.939
- [5] Price MJ, Murray SS, Angiolillo DJ et al. Influence of genetic polymorphisms on the effect of high- and standard-dose clopidogrel after percutaneous coronary intervention: The GIFT (Genotype Information and Functional Testing) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1928–1937. doi:10.1016/j.jacc.2011.11.068
- [6] Zhang Y, Hu G, Yuan Z, Chen L. Glycosylated hemoglobin in relationship to cardiovascular outcomes and death in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7: e42551. doi:10.1371/journal.pone.0042551
- [7] Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006; 295: 180–189. doi:10.1001/jama.295.2.180
- [8] Dieplinger B, Haltmayer M, Poelz W, Mueller T. Value of adiponectin as predictor of 5-year all-cause mortality in patients with symptomatic peripheral arterial disease: Results from the Linz Peripheral Arterial Disease (LIPAD) study. *Clin Chim Acta* 2009; 408: 87–91. doi:10.1016/j.cca.2009.07.014
- [9] Fokkenrood HJP, Bendermacher BLW, Lauret GJ et al. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise the-

rapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Aug 23; (8): CD005263. doi:10.1002/14651858.CD005263.pub3

- [10] Fakhry F, van de Luijtgaarden KM, Bax L et al. Supervised walking therapy in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2012; 56: 1132–1142. doi:10.1016/j.jvs.2012.04.046
- [11] Adler AI, Stevens RJ, Neil A et al. UKPDS 59: Hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 894–899. doi:10.2337/diacare.25.5.894
- [12] Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383–393. doi:10.1056/NEJMoa021778
- [13] Reaven PD, Emanuele NV, Wiitala WL et al. Intensive glucose control in patients with type 2 diabetes - 15-year follow-up. *N Engl J Med* 2019; 380: 2215–2224. doi:10.1056/NEJMoa1806802
- [14] Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–2559. doi:10.1056/NEJMoa0802743
- [15] Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572. doi:10.1056/NEJMoa0802987
- [16] Grant PJ, Cosentino F. The 2019 ESC Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases Developed in Collaboration With the EASD: New Features and the ‘Ten Commandments’ of the 2019 Guidelines Are Discussed by Professor Peter J. Grant and Professor Francesco Cosentino, the Task Force Chairmen. *Eur Heart J* 2019; 40: 3215–3217. doi:10.1093/eurheartj/ehz687
- [17] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35: 1364–1379. doi:10.2337/dc12-0413
- [18] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322. doi:10.1056/NEJMoa1603827
- [19] Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141
- [20] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121–130. doi:10.1016/S0140-6736(19)31149-3
- [21] Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y et al. PIONEER 1: Randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2019; 42: 1724–1732. doi:10.2337/dc19-0749.
- [22] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347–357. doi:10.1056/NEJMoa1812389
- [23] Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323–334. doi:10.1056/NEJMoa1515920
- [24] Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events): A randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279–1289. doi:10.1016/S0140-6736(05)67528-9.
- [25] Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B et al. The Effect of Pioglitazone on Recurrent Myocardial Infarction in 2,445 Patients With Type 2 Diabetes and Previous Myocardial Infarction. Results From the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1772–1780. doi:10.1016/j.jacc.2006.12.048
- [26] Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007; 298: 1180–1188. doi:10.1001/jama.298.10.1180
- [27] Momsen AH, Jensen MB, Norager CB et al. Drug Therapy for Improving Walking Distance in Intermittent Claudication: A Systematic Review and Meta-analysis of Robust Randomised Controlled Studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 38: 463–474. doi:10.1016/j.ejvs.2009.06.002
- [28] Hsu CY, Chen YT, Su YW et al. Statin therapy reduces future risk of lower-limb amputation in patients with diabetes and peripheral artery disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 2373–2381. doi:10.1210/jc.2016-3717
- [29] März W, Dippel FW, Theobald K et al. Utilization of lipid-modifying therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high and very-high cardiovascular risk: Real-world evidence from Germany. *Atherosclerosis* 2018; 268: 99–107. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.020
- [30] Wagner R, Häring HU, Fritsche A. Phänotypen des Prädiabetes und des Typ-2-Diabetes. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139: 1109–1113. doi:10.1055/s-0034-1370076
- [31] Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 361–369. doi:10.1016/S2213-8587(18)30051-2