

PRESSEINFORMATION

LDL Unter Hundert – Denn Diabetiker sind Hochrisikopatienten

Pressekonferenz am 24. Mai 2006 in Leipzig

Laut Schätzungen der WHO wird sich die Zahl der Patienten mit Typ-2-Diabetes bis zum Jahre 2025 mehr als verdoppeln. Weltweit werden dann 200 bis 300 Millionen Menschen von Typ-2-Diabetes betroffen sein. Bereits heute stellt die Erkrankung ein nicht unerhebliches medizinisches, gesundheitspolitisches und soziales Problem dar: Denn bei Diabetes mellitus handelt es sich nicht nur um eine Störung des Glukosestoffwechsels.

Mit ihrer Initiative 2006 „LDL Unter Hundert – Ziel für alle KHK- und Diabetespatienten“ möchte die DGFF (Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e.V.) das Augenmerk auf die Diabetiker lenken. Denn, so Professor Hans-Ulrich Klör, Vorstandsmitglied der DGFF, bei Diabetikern handele es sich um eine spezielle Gruppe von Stoffwechsellpatienten, deren Gefäßsystem von vielen Seiten Belastungen erfahre. Während noch vor hundert Jahren die Hyperglykämie als das Hauptproblem beim Diabetes gesehen worden sei, so sterben Diabetiker heute an den Folgeerkrankungen, wobei die zunehmende Manifestation der peripheren Atherosklerose das entscheidende Problem darstelle. Dies sei vor allem eine Frage der Risikofaktoren, die somit einen zentralen Stellenwert in der Behandlung des Diabetes einnehmen.

Es ist daher dringend notwendig, dass ein Umdenken erfolgt und der Diabetes mellitus nicht nur in all seinen Facetten erkannt, sondern die Betroffenen als Hochrisikopatienten auch dementsprechend therapiert werden: Dies gilt insbesondere für Störungen des Cholesterinstoffwechsels.

Der Diabetiker als Hochrisikopatient – Kardiovaskuläre Erkrankungen und Dyslipidämie

Es sei klar erwiesen, dass Typ-2-Diabetiker kardiovaskuläre Hochrisikopatienten sind, erklärt Prof. Hans-Ulrich Klör von der 3. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Justus-Liebig-Universität in Gießen. Noch vor anderen Risikofaktoren, wie etwa dem erhöhten systolischen Blutdruck oder HbA1c-Wert, sei bei diesen Patienten die Erhöhung der LDL-Cholesterinkonzentration einer der Hauptfaktoren für die Atherosklerose. Diese sei – wie moderne bildgebende Verfahren zeigen - bereits in einem frühen, subklinischen Stadium durch erhebliche Veränderungen der Gefäßwände charakterisiert. Anhand mehrerer Studien (z. B. Haffner et al.) veranschaulicht Klör die erhöhte Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen und Tod bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und erläutert anhand von Daten der 4S-Studie die lineare Korrelation von kardiovaskulärer Risiko- und Cholesterinkonzentrationssenkung.

Beim Diabetiker spiele aber nicht nur die quantitative, sondern vor allem die qualitative Zusammensetzung der Blutfette eine entscheidende Rolle für das atherogene Risiko: Charakteristisch für die diabetische Dyslipidämie seien einerseits erhöhte Triglyceridspiegel und verringerte HDL-Cholesterinkonzentrationen, andererseits aber auch das Auftreten spezieller, sehr atherogener LDL-Partikel. Ursache dafür seien erhöhte Spiegel freier Fettsäuren, welche beim Typ-2-Diabetiker durch eine gestörte Suppression der Lipolyse in erhöhtem Maße freigesetzt würden. Die Leber produziere daraus nicht nur Triglyceride (TG) sondern auch VLDL (Very Low Density Lipoprotein)-Partikel, welche im Plasma durch das Cholesterin-Ester-Transfer-Protein (CETP) in cholesterinverarmtes, jedoch TG-reiches LDL-C umgewandelt werde. Nach Hydrolyse durch die hepatische Lipase entstünden daraus kleine, dichte LDL-Partikel (small dense LDL). Diese seien in mehrerer Hinsicht problematisch: zum einen könnten sie wegen ihrer Größe leicht in die Gefäßwand eindringen, zum anderen seien sie sehr sensitiv gegenüber Oxidation; oxidiertes LDL wiederum sei toxisch für das Endothelium.

Leider gäbe es bisher noch keine standardisierte Methode, um diese speziellen LDL-Partikel nachzuweisen, sonst würde man sehen, dass Diabetiker eine enorm hohe Anzahl dieser small dense LDLs aufweisen. Dies sei gleichzeitig die Erklärung dafür, dass selbst bei relativ normalen LDL-Cholesterinkonzentrationen bei Diabetikern eine hohe Atherogenität vorliege, erklärt Prof. Klör. Aufgrund dieser Hochrisiko-Konstellation sei-

en nationale und internationale Gremien zu dem Konsens gekommen, dass die LDL-Cholesterinkonzentrationen möglichst niedrig eingestellt werden müssen. Doch das „Ende der Fahnenstange“ sei noch nicht erreicht, prognostiziert Klör: die zukünftigen Therapieziele werden weiter sinken, so dass in einigen Jahren bei Diabetikern durchaus Werte unter 50 mg/dl (1,3 mmol/l) gefordert werden könnten.

Nephropathie und Atherosklerose: Sind Lipide die Brücke?

Die Niere des Diabetikers sei nicht nur durch die Hyperglykämie, sondern auch durch LDL gefährdet, erklärt Professor Winfried März vom medizinischen Versorgungszentrum für Labordiagnostik in Heidelberg. Diabetes mellitus sei die Ursache für etwa drei Viertel der Fälle von terminaler Niereninsuffizienz. Die wirkliche Gefahr für chronisch Nierenkranke sei jedoch nicht das terminale Nierenversagen, sondern der Tod als Folge eines kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Ereignisses, was in mehreren prospektiven Studien gezeigt werden konnte. Aber nicht erst die terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit, auch mildere Einschränkungen der Nierenfunktion gehen bereits mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einher: es zeige sich also ein direkter Zusammenhang zwischen der Abnahme der Nierenfunktion und der Zunahme des kardiovaskulären Risikos.

Die Inzidenz der Nierenfunktionseinschränkungen in Deutschland ist sehr hoch. Dies veranschaulicht März anhand der DETECT-Studie, bei der Laborstichproben von 7500 Risikopatienten (Hypertoniker, Diabetiker, KHK-Patienten) ausgewertet wurden: Das alarmierende Ergebnis war nicht nur, dass über 60 % des Patientenkollektivs eine GFR unter 60 aufwiesen, sondern auch, dass die Nephropathie erst bei bereits erheblich eingeschränkter Nierenfunktion von den behandelnden Ärzten erkannt und diagnostiziert wurde. Interessanterweise zeigte sich außerdem, dass Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung gleichzeitig eine Fettstoffwechselstörung aufwiesen, die der des metabolischen Syndroms sehr ähnlich ist. In der Literatur gäbe es – so März – vielfache Evidenz, dass es sich hierbei nicht um eine sekundäre Hyperlipidämie infolge der Nierenerkrankung handele, sondern vielmehr der gestörte Fettstoffwechsel ursächlich an der Entwicklung von Nierenfunktionsstörungen beteiligt sei. So habe sich etwa in der amerikanischen Physicians Health Study ein klarer Zusammenhang zwischen der Höhe der Cholesterinkonzentration und dem Risiko einer Nierenfunktionsstörung gezeigt.

Unter diesen Voraussetzungen stelle sich natürlich die Frage, was man erreichen könne, wenn man bei diesen Patienten eine lipidsenkende Therapie einsetzt. Tatsächlich zeigen Studien (z. B. Sinzinger et al.), dass die Behandlung mit Statinen bei Diabetikern oder Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie die Albuminausscheidung vermindert und womöglich sogar die GFR verbessert. Entsprechend den Leitlinien der US National Kidney Foundation und den Empfehlungen des NCEP/ATP III sollten Patienten mit chronischer Nierenerkrankung deshalb auf einen LDL-Cholesterinwert von unter 100mg/dl (2,6 mmol/l) eingestellt werden. Allerdings habe sich auch erwiesen, dass dieser positive Effekt auf die Nierenfunktion mit dem Fortschreiten der Nierenerkrankung abnehme. Die wichtigste Rolle spiele daher die Primärprävention: sowohl die frühzeitige Diagnostik als auch die lipidsenkende Therapie in einem frühen Stadium der Erkrankung stellen entscheidende Faktoren dar, um bei Diabetikern Risikofaktoren weiter zu reduzieren.

Erhöhte LDL-Cholesterinkonzentrationen bei Diabetes mellitus: Moderne Therapiemöglichkeiten

Wie entscheidend diese konsequente und intensivierete Senkung der Cholesterinkonzentrationen ist, erklärt Prof. Dirk Müller-Wieland, Direktor des Instituts für Klinische Biochemie und Pathobiochemie am Deutschen Diabetes-Zentrum an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf. Anhand internationaler Studien zeigt er die positiven Effekte von möglichst niedrigen Plasma-LDL-Konzentrationen. So habe sich in der PROVE-IT Studie gezeigt, dass sich durch eine intensivierete LDL-senkende Therapie das relative Risiko tödlicher und nicht tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse mit einer Senkung des LDL auf 62 mg/dl signifikant um 16% senken lasse.

Daher gäbe es – und das fließe in neuere Modifikationen der Therapieempfehlungen ein – offensichtlich eine neue Kategorie, nicht nur des hohen, sondern des „allerhöchsten“ kardiovaskulären Risikos, welche Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom, Typ-2-Diabetiker mit klinisch manifester koronarer Herzerkrankung sowie schlecht eingestellte Patienten nach einem koronaren Ereignis und/oder mit metabolischem Syndrom einschließt. Für diese Patientengruppe ergäbe sich die gerechtfertigte therapeutische Forderung, die LDL-Cholesterinkonzentration noch weiter, möglichst auf Werte unter 70 mg/dl abzusenken.

Diese Werte könnten jedoch, trotz der großen Effizienz der Statine, bei vielen Patienten mit einer Statin-Monotherapie nicht erreicht werden, gibt Müller-Wieland zu bedenken. Dies bedeute, dass neue Strategien nötig seien, mit denen parallel zur Wirkung der Statine zusätzliche Mechanismen therapeutisch beeinflusst werden können. Statine können zwar die Neubildung von LDL-Cholesterin in der Leber hemmen, aber jede andere Zelle im Körper sei ebenfalls in der Lage Cholesterin zu bilden; sie kann es jedoch nicht wieder abbauen. Der einzige Weg, Cholesterin zu eliminieren, bestehe im Rücktransport zur Leber und in der Ausscheidung über die Gallensäure oder als freies Cholesterin in der Gallenflüssigkeit. Eben dieses freie Cholesterin werde aber nicht ausgeschieden, sondern zu einem großen Teil vom Körper wieder aufgenommen. Mit Ezetimib als direktem Inhibitor der intestinalen Cholesterinresorption könne genau dieser Kreislauf nun durchbrochen werden. Bei synergistischer Kombination mit Statinen addieren sich die lipidsenkenden Effekte und ermöglichen so das Erreichen von Cholesterinkonzentrationen, wie sie für die leitliniengerechte Behandlung gefordert werden.

In Zukunft werde es darauf ankommen, das Risiko des Patienten abzuschätzen, neue Zielwerte zu definieren und diese mit multimodalen Strategien umzusetzen, schließt Müller-Wieland.

Kosten diabetischer Folgeerkrankungen und Nutzen einer konsequenten LDL-senkenden Therapie

Der Diabetes mellitus sei nicht nur aus klinischer Sicht eine schwerwiegende Erkrankung, sondern stelle auch eine der größten Herausforderungen für unser Gesundheitssystem dar, gibt Professor Hans Hauner vom Else-Kröner-Fresenius Zentrum für Ernährungsmedizin der TU München zu bedenken. Eine Hochrechnung der jährlichen diabetesabhängigen Kosten für das Jahr 2001 ergab Ausgaben von ca. 15 Milliarden Euro, wovon allerdings nicht einmal 25 % für die Behandlung der Grunderkrankung anfielen. Der Rest wurde für die Behandlung diabetischer Begleit- und Folgeerkrankungen aufgewendet. Etwa 40 % der aus den Komplikationen resultierenden Kosten wiederum sei auf kardiale und zerebrovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen.

Dennoch habe sich gezeigt, dass sich eine konsequente Verordnung von Lipidsenkern, mit der erwiesenermaßen das Risiko für diese Erkrankungen reduziert werden könnte,

bei Diabetikern in der Praxis immer noch nicht durchgesetzt habe: Versichertenstichproben der AOK und KV Hessen ergaben, dass nur etwa die Hälfte der Diabetes-Patienten mit Fettstoffwechselstörungen mit Statinen versorgt sei. Außerdem würden nur etwa 50 % der mit Statinen behandelten Patienten auch die adäquate tägliche Dosierung einer konsequenten Statintherapie erhalten.

Gerade bei diesen Hoch- und Höchstisikopatienten wäre aber eine lipidsenkende Behandlung besonders kosteneffektiv. Je höher nämlich das Ausgangsrisiko eines Patienten ist, desto geringer sind die relativen Kosten, die pro gewonnenem Lebensjahr anfallen. Ähnliches gelte für die Kosteneffektivität der Statintherapie bei der Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse, wie Hauner anhand der 2005 veröffentlichten Studie der Heart Protection Study Collaborative Group erläutert: Die NNT (number needed to treat) für die Verhinderung eines „Major Vascular Events“ sei für die Hochrisikogruppe bedeutend geringer und somit auch die Kosten erheblich niedriger. Daher sei es wichtig, so Hauner, das jeweilige Risiko des Patienten abzuschätzen und dementsprechend – wenn die derzeitige finanzielle und politische Lage unseres Gesundheitssystems schon nicht die wünschenswerte, umfassende lipidsenkende Therapie erlaube – wenigstens die Hochrisikopatienten adäquat zu therapieren.

Ein Umdenken ist dringend notwendig

Das Management des Typ-2-Diabetes wird eine der größten sozialen und gesundheitspolitischen Herausforderungen des 21. Jahrhunderts darstellen. Umso entscheidender wird es sein, diesem Problem mit einer effizienten, konsequenten und durchdachten Therapiestrategie entgegenzutreten. Im Rahmen ihrer **Initiative 2006 “ LDL Unter Hundert – Ziel für alle KHK- und Diabetes-Patienten“** hat es sich die **DGFF** daher zur Aufgabe gemacht, gezielt auf den Diabetiker als Hochrisikopatienten hinzuweisen und alle behandelnden Ärzte dazu aufzurufen, ihre Diabetes-Patienten leitliniengerecht – vor allem in Hinblick auf Fettstoffwechselstörungen und kardiovaskuläre Folgeerkrankungen – zu therapieren.