

**Lehrziel:**

Vertiefte Kenntnisse über den Zusammenhang von Diabetes, Insulinresistenz und kardiovaskulärem Risiko zu erwerben sowie die Fähigkeit, die Klasse der PCSK9-Inhibitoren in das therapeutische Spektrum einzuordnen

## Lipidtherapie bei Diabetes mellitus:

## Es geht um die Zielwerverreichung

Allen Überlegungen zur Optimierung der kardiovaskulär protektiven Therapie bei Menschen mit Diabetes sollten zwei durchaus positive Anmerkungen vorangestellt werden: Einerseits hat in Österreich die altersstandardisierte kardiovaskuläre Mortalität in den letzten 30 Jahren deutlich abgenommen (**Abb. 1**). Andererseits scheint auch die Übersterblichkeit (sowohl kardiovaskulär wie auch insgesamt) bei Diabetes im selben Zeitraum langsam abzunehmen (**Abb. 2**; für Typ-2-Diabetes, aber auch für Typ-1-Diabetes zutreffend). Es ist also aus kardiovaskulärer Sicht in den letzten Jahrzehnten vieles besser geworden.

Trotzdem bleiben folgende Problemfelder nach wie vor bestehen: Immer noch stehen kardiovaskuläre Todesursachen an der Spitze der Statistik, immer noch haben Diabetiker einen substanzialen Risikoexzess gegenüber Nichtdiabetikern. Immer noch sind Frauen von diesem deutlich gesteigerten Risiko stärker betroffen als Männer. Und vor allem: Immer noch bleibt viel zu tun, um flächendeckend ein Erreichen evidenzbasierter Zielwerte zur Risikooptimierung zu möglich zu machen.

Unter den kardiovaskulären Risikofaktoren, die durch Lebensstilmodifikation einerseits wie andererseits auch durch medikamentöse Therapie beeinflussbar sind, nehmen die Lipide (in erster Linie das LDL-Cholesterin) insofern eine besondere Position ein, als sich durch Interventionsstudien zweifelsfrei belegen ließ, dass der Grundsatz „je niedriger,



AUTOR

Univ.-Prof. Dr. Thomas C. Wascher

1. Medizinische Abteilung

Fachbereich Diabetes der WGKK

Hanusch-Krankenhaus, Heinrich-Collin-Straße 30,

A-1140 Wien

E: thomas.wascher1@chello.at

desto besser“ – anders offenbar als für das HbA<sub>1c</sub> und den Blutdruck – uneingeschränkt Gültigkeit hat.

**Diabetes mellitus als KHK-Äquivalent?**

Als Vorbemerkung zu diesen Überlegungen ist festzuhalten, dass nicht nur Menschen mit Typ-2-Diabetes ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko haben. Vielfach übersehen wird, dass auch Typ-1-Diabetiker einen dramatischen Risikoexzess zeigen und eigentlich bei allen Überlegungen zum kardiovaskulären Risikomanagement bei Diabetes mellitus mitberücksichtigt werden müssen.

Über viele Jahre wurde – wissenschaftlich durch Studien belegt und widerlegt – diskutiert, ob die Diagnose Diabetes mellitus ein sogenanntes „KHK-Äquivalent“ darstellt: ob also die Diagnose selbst dazu führt, dass ein Diabetiker ohne

**Abb. 1: Altersstandardisierte Mortalität in Österreich pro 100.000/Jahr (1980 und 2007)**

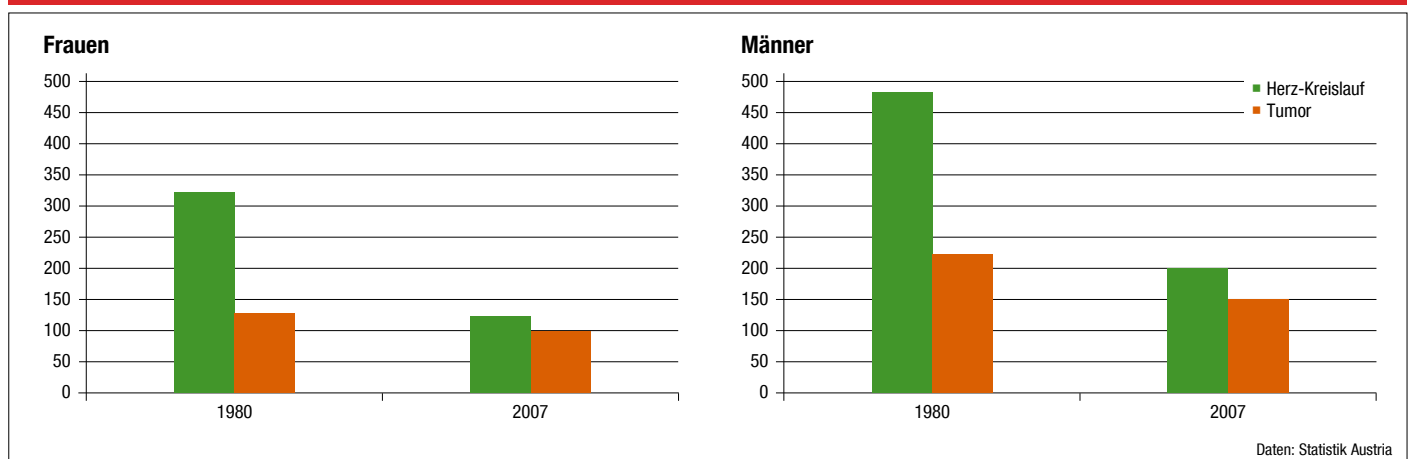
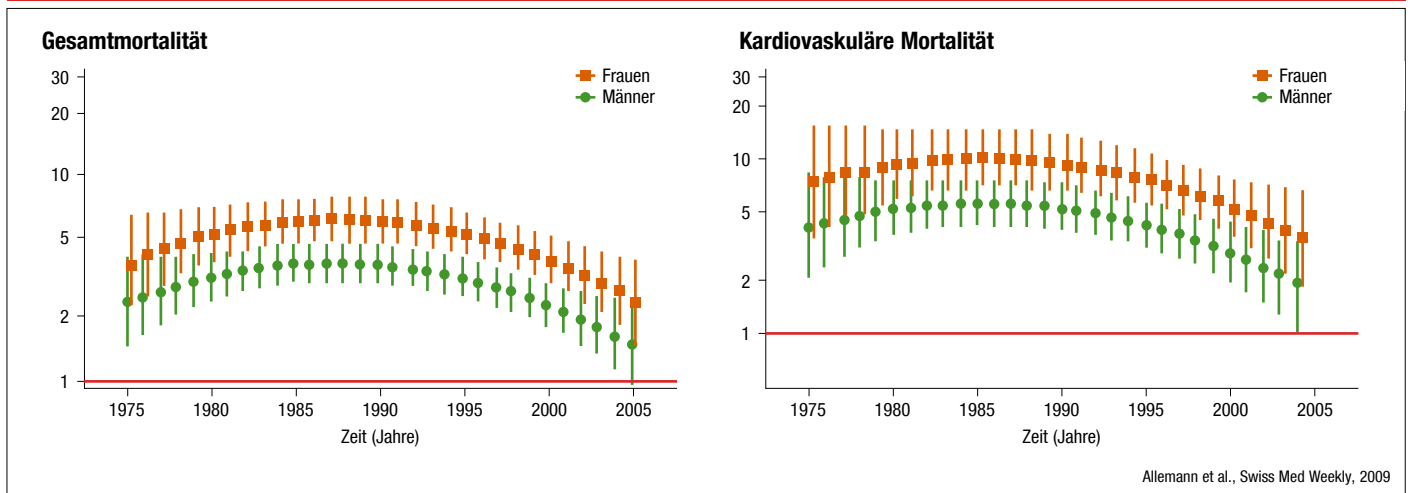


Abb. 2: Entwicklung der Übersterblichkeit von Typ-2-Diabetikern in der Schweiz von 1975 bis 2005



manifeste KHK ein prospektives kardiovaskuläres Risiko hat wie ein Nichtdiabetiker mit manifester KHK.

Diese Frage sollte heute so nicht mehr gestellt werden. Alle internationalen wie auch nationalen Leitlinien sind davon abgekommen, die Kategorien der Primär- und Sekundärprävention zu verwenden. Vielmehr – und hoch sinnvoll – wurden Risikokategorien von „niedrig“ bis „sehr hoch“ geschaffen. Die Leitlinien der European Society of Cardiology, an die sich auch die österreichischen Leitlinien anlehnen, klassifizieren Patienten mit Typ-2-Diabetes in die Kategorie „sehr hohes Risiko“. Das Ziel für das LDL-Cholesterin ist deshalb für diese Patienten  $< 70$  mg/dl. Patienten mit Typ-1-Diabetes werden dann in die Kategorie mit sehr hohem Risiko eingeordnet, wenn bereits eine Endorganerkrankung (wie etwa eine Mikroalbuminurie) vorliegt; auch für sie gilt dann das LDL-Cholesterin-Ziel von  $< 70$  mg/dl.

### Small dense LDL bei Insulinresistenz und Diabetes

Ein zentraler Aspekt in der Pathophysiologie des klassischen Typ-2-Diabetes ist das Vorliegen einer Insulinresistenz. Allerdings ist dieser Phänotyp nicht ausschließlich bei Menschen mit Typ-2-Diabetes zu finden, sondern generell bei androider, abdomineller Fettverteilung, Übergewicht oder Adipositas anzutreffen. Der Phänotyp kann auch bei übergewichtigen Typ-1-Diabetikern auftreten. In dieser Situation kommt es zu einem speziellen Lipidphänotyp, der häufig auch als „diabetische Dyslipidämie“ oder „atherogene Dyslipidämie“ bezeichnet wird. Gekennzeichnet ist diese Lipidstoffwechselstörung durch erhöhte Triglyzeride (TG), niedriges HDL-Cholesterin (HDL-C) und das Vorherrschen kleiner, dichter LDL-Partikel. Folgende Mechanismen sind an der Entstehung dieser Störung beteiligt:

Durch die nicht ausreichend supprimierte Lipolyse in den insulinresistenten Adipozyten wird die Leber mit hohen Mengen freier Fettsäuren konfrontiert. Als Reaktion wird die Synthese und Sekretion von VLDL-Partikeln gesteigert. Das klinische Resultat ist eine Erhöhung der Triglyzeride. Zu

dieser Erhöhung trägt auch ein bei Insulinresistenz bestehender gestörter Katabolismus der TG-reichen Lipoproteine bei. In der Folge kommt es, vermittelt durch CETP (Cholesterinester-Transferprotein), zum Austausch von TG gegen Cholesterinester zwischen TG-reichen Lipoproteinen (VLDL-Remnants, IDL) einerseits und cholesterinreichen Lipoproteinen (LDL und HDL) andererseits. Die auf LDL- und HDL-Partikel transferierten TG werden dann durch die Wirkung der hepatischen Lipase abgebaut und es entstehen auf diese Weise kleine, dichte HDL-Partikel (klinisch als niedriges HDL-C imponierend) und kleine, dichte LDL-Partikel („small dense LDL“). Das bedeutet, dass sich bei Personen mit atherogener Dyslipidämie und small dense LDL das LDL-Cholesterin auf mehr, dafür aber kleinere Partikel verteilt.

Da die Zahl der LDL-Partikel für die Atherogenität des LDL-Cholesterins maßgeblich verantwortlich ist, stellt diese Form der Dyslipidämie eine besondere Hochrisikosituation dar. Praktisch-klinisch lässt sich festhalten, dass bei Personen mit TG-Spiegeln  $> 180$  mg/dl und einem niedrigen HDL-C ( $< 40$  mg/dl) nahezu immer mit dem Vorhandensein von small dense LDL gerechnet werden kann.

### LDL-Cholesterin:

#### Messen oder rechnen – die Friedewald-Formel

Natürlich wäre es wünschenswert, einen so wichtigen kardiovaskulären Risikofaktor wie das LDL-Cholesterin (LDL-C) tatsächlich immer direkt zu messen. Allerdings wird diese Messung bei Weitem nicht von allen Labors routinemäßig angeboten und ist natürlich auch mit zusätzlichen Kosten verbunden.

Die sogenannte Friedewald-Formel ( $\text{LDL-C} = \text{Gesamtcholesterin} - \text{HDL-C} - \text{Triglyzeride}/5$ ) stellt eine gut validierte Möglichkeit dar, aus den drei anderen Parametern der Lipiddiagnostik das LDL-C zu berechnen. TG/5 berücksichtigt dabei jenen Anteil am Gesamtcholesterin, der in den triglyzeridreichen Lipoproteinen (VLDL) vorhanden ist. Eine klare Limitierung der Friedewald-Formel ist, dass sie nur bis zu TG-Werten von etwa 350 mg/dl zur Anwendung kom- ▶

men sollte und dass eigentlich bereits ab TG-Werten von 200–250 mg/dl die LDL-C-Konzentration deutlich unterschätzt wird. Daher kann sie vor allem bei Menschen mit Dyslipidämie häufig nicht eingesetzt werden.

### Wozu Non-HDL-C berücksichtigen?

Das Non-HDL-C (Gesamtcholesterin minus HDL-C) beinhaltet definitionsgemäß das LDL-C und jenen Anteil des Gesamtcholesterins, der in den TG-reichen Lipoproteinen (VLDL, VLDL-Remnants, IDL) enthalten ist. Wenn davon ausgegangen wird, dass die Konzentration der TG nicht über 150 mg/dl liegen soll, so liegen die Zielwerte für das Non-HDL-C also um etwa 30 mg/dl über jenen für das LDL-C (Tab.).

Insbesondere wenn das LDL-C bei erhöhten TG-Werten (> 200 mg/dl) nicht mehr verlässlich mit der Friedewald-Formel bestimmt werden kann, sollte das Non-HDL-C zum Ziel der Therapie werden. Das Non-HDL-C umfasst alle atherogenen Lipoproteine, also neben dem LDL auch die bei erhöhten TG vorliegenden atherogenen, TG-reichen Lipoproteine (VLDL, VLDL-Remnants und IDL).

### Fallbeispiel: Die bisherigen Grenzen der Therapie

Ein 54-jähriger Mann (BMI 28 kg/m<sup>2</sup>) leidet seit 3 Jahren an Diabetes Typ 2. Die Lebensstiladhärenz des Patienten ist gut, er hat seit Diagnosestellung sein Körpergewicht um 5 kg reduziert und seine sportliche Aktivität in höherer Intensität beträgt ca. 90 Minuten pro Woche. Das aktuelle HbA<sub>1c</sub> ist 6,9 %, die antidiabetische Therapie besteht aus Metformin und Linagliptin. An Komorbiditäten finden sich eine arterielle Hypertonie, die mit 10 mg Ramipril und 10 mg Amlodipin gut kontrolliert ist, sowie eine nicht hämodynamisch wirksame Karotisatherosklerose. Die Familienanamnese des Patienten hinsichtlich einer prämaternen KHK ist positiv. Aus diesem Grund findet sich im Therapieregime Acetylsalicylsäure in einer Dosis von 100 mg.

#### Das aktuelle Lipidprofil stellt sich wie folgt dar:

Gesamtcholesterin: 224 mg/dl  
 Triglyzeride: 278 mg/dl  
 HDL-C: 36 mg/dl  
 LDL-C: 132 mg/dl (nicht therapiert: 167 mg/dl)  
 Non-HDL-C: 188 mg/dl

Tab.: Zielwerte für LDL-C und Non-HDL-C

|                   | LDL-C       | Non-HDL-C   |
|-------------------|-------------|-------------|
| Hohes Risiko      | < 100 mg/dl | < 130 mg/dl |
| Sehr hohes Risiko | < 70 mg/dl  | < 100 mg/dl |

Die lipidsenkende Therapie besteht aus 20 mg Simvastatin jeden zweiten Tag sowie 10 mg Ezetimib täglich. Eine höhere Statindosis oder eine häufigere Gabe resultierte repetitiv in Myalgien, die es dem Patienten unmöglich machten, seine körperliche Aktivität aufrechtzuerhalten, und die fallweise auch zu Ruhebeschwerden führten. Auch andere Statine wurden nicht vertragen.

### PCSK9-Inhibitoren als mögliche Therapieerweiterung

Der Zielwert für das LDL-C dieses Patienten liegt eindeutig bei < 70 mg/dl. Bisher musste jedoch akzeptiert werden, dass weitere therapeutische Interventionen (abgesehen von Colesevelam mit all seinen Limitierungen) zur Zielwerterreichung eigentlich nicht zur Verfügung standen. Mit der Klasse der PCSK9-Inhibitoren existiert nun ein weiteres Therapieprinzip, mit dem sich unabhängig von der Vortherapie eines Patienten eine weitere Reduktion des LDL-C um 50–60 % erreichen lässt. Diese Substanzen, die subkutan appliziert werden, sind humane, monoklonale Antikörper gegen das vom Hepatozyten gebildete und sezernierte Protein PCSK9. Eine Hemmung dieses Proteins führt zu einer vermehrten Expression von LDL-Rezeptoren an der Oberfläche der Hepatozyten und über diesen Mechanismus zu einer gesteigerten hepatischen Aufnahme von LDL-Partikeln.

### Zusammenfassung

Diabetes mellitus stellt – mit oder ohne begleitendes Vorliegen einer Dyslipidämie und small dense LDL – einen Zustand hohen bis sehr hohen kardiovaskulären Risikos dar. Dieses Risiko kann durch ein konsequentes Erreichen der Zielwerte für das LDL-Cholesterin hochsignifikant und klinisch bedeutsam reduziert werden. Mit den bisher verfügbaren Therapien war es für spezielle Patienten nicht möglich, diese Ziele zu erreichen. Die Klasse der PCSK9-Inhibitoren erweitert nun das therapeutische Spektrum und macht eine Zielwert-erreichung auch für diese Patienten möglich. ■

#### ÄRZTLICHER FORTBILDUNGSANBIETER:

3. Medizinische Abteilung mit Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie,  
 Krankenhaus Hietzing, Wien

#### LECTURE BOARD:

Univ.-Doz. Dr. Bernhard Paulweber  
 OA Univ.-Prof. Dr. Christoph Säly

## die FRAGEN

Lipidtherapie bei Diabetes mellitus: Es geht um die Zielwerterreichung

## 2 DFP-PUNKTE

Gültigkeit des Fragebogens: August 2019

Bitte beantworten Sie die nachfolgenden Multiple-Choice-Fragen.

Für den Erwerb von **2 DFP-Punkten** müssen **4 von 5 Fragen** korrekt beantwortet sein. Eine Frage gilt als richtig beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antwortoptionen angekreuzt sind. Die erlangten Punkte werden direkt Ihrem Online-Fortbildungskonto gutgeschrieben.

So kommen Sie zu Ihren Punkten:

- **Online:** [www.diepunkteon.at/LipidDiab](http://www.diepunkteon.at/LipidDiab) oder [www.meindfp.at](http://www.meindfp.at) – dort haben Sie auch die Möglichkeit, die Teilnahmebestätigung herunterzuladen.
- **Post:** Julia Reisenauer, MedMedia Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H., Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien
- **Fax:** +43/1/522 52 70

Bitte geben Sie Ihre E-Mail-Adresse an, um im Falle eines nicht bestandenen Kurses benachrichtigt zu werden.

|                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 1 9 <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> |
| Geburtsdatum                                                                                                                                           | ÖÄK-Arztnummer                                                                                                                                       |
| Name                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                      |
| Telefon oder E-Mail                                                                                                                                    |                                                                                                                                                      |
| Ordinationsstempel                                                                                                                                     |                                                                                                                                                      |

## 1. Welche der folgenden Aussagen ist zutreffend? (1 richtige Antwort)

- a) Nur Typ-2-Diabetes geht mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einher.
- b) Alle Diabetiker haben grundsätzlich ein „sehr hohes“ kardiovaskuläres Risiko.
- c) Bei „sehr hohem“ Risiko gilt ein LDL-C Ziel von < 70 mg/dl.
- d) Erst wenn ein Typ-2-Diabetiker älter als 50 Jahre ist, fällt er in die Kategorie „sehr hohes“ Risiko.

## 2. Welche der folgenden Aussagen zur Therapie von Risikofaktoren trifft zu? (1 richtige Antwort)

- a) „Je niedriger, desto besser“ gilt nur für Blutdruck und HbA<sub>1c</sub>, nicht aber für das LDL-Cholesterin.
- b) „Je niedriger, desto besser“ gilt für Blutdruck, HbA<sub>1c</sub> und LDL-Cholesterin.
- c) Das Erreichen von Zielwerten ist nach dem Einleiten einer niedrig dosierten Starttherapie eigentlich ein untergeordnetes Ziel.
- d) Für das LDL-Cholesterin gilt der therapeutische Grundsatz „je niedriger, desto besser“.

## 3. Patienten mit small dense LDL haben meist ... (1 richtige Antwort)

- a) ein besonders hohes LDL-Cholesterin.
- b) erhöhte Triglyzeride und/oder ein niedriges HDL-Cholesterin.
- c) erniedrigte Triglyzeride.
- d) erniedrigte Triglyzeride und ein erhöhtes HDL-Cholesterin.

## 4. Die Friedewald-Formel ... (2 richtige Antworten)

- a) erlaubt das Berechnen des LDL-C unabhängig von den Triglyzeriden.
- b) benötigt Gesamtcholesterin, HDL-C und Triglyzeride für die Berechnung des LDL-C.
- c) wird benutzt, um das Non-HDL-C zu berechnen.
- d) ist eine sinnvolle Alternative zur direkten Messung des LDL-C.

## 5. Der im Beitrag vorgestellte Patient ... (3 richtige Antworten)

- a) hat eine klassische Dyslipidämie.
- b) könnte über eine Steigerung der körperlichen Aktivität sein LDL-C in den Zielbereich bringen.
- c) hat mit größter Wahrscheinlichkeit small dense LDL.
- d) hat ein Non-HDL-C-Ziel von < 100 mg/dl.