

Lipidologie

Update 2024 für die Diabetologie

Weil es in der Praxis immer wieder zu Unsicherheiten in Bezug auf kardiovaskuläre Risikoabschätzung, Statintoleranz und Hypertriglyzeridämie bei Patienten mit Diabetes mellitus kommt, widmeten sich die Referenten am Lipidologie-Symposium anlässlich des Diabeteskongresses der Deutschen Diabetes Gesellschaft in Berlin speziell diesen 3 Themen.

Bei kardiovaskulär bereits belasteten Typ-2-Diabetikern (ASCVD, Herzinsuffizienz, schwerer Endorganschaden) ist die Risikoabschätzung einfach. Sie alle haben ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko. Neben lipidsenkenden Medikamenten werden für diese Patienten glukosesenkende Substanzen mit kardiovaskulärem Zusatznutzen empfohlen, bei ASCVD sind das GLP-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA; GLP: glucagon-like peptide) beziehungsweise SGLT2i (SGLT2-Hemmer; SGLT2: sodium-glucose linked transporter 2) und bei Herzinsuffizienz SGLT2i. Für Typ-2-Diabetiker mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD) werden SGLT2i und Finerenon empfohlen (nicht steroidaler Mineralokortikoidrezeptorantagonist, nsMRA) (1).

Wie aber verhält es sich bei denjenigen, die keine kardiovaskuläre Vorerkrankung haben und bei denen man noch nicht weiss, ob sie eine CKD haben?

KURZ & BÜNDIG

- ▶ Albuminurie (Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin [uACR]) bei jedem Typ-2-Diabetiker mindestens 1-mal pro Jahr bestimmen.
- ▶ Zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos für Diabetiker ohne ASCVD oder schwere Endorganschäden wird der SCORE2-Diabetes-Rechner empfohlen.
- ▶ Die Differenz zwischen dem Non-HDL-C- und dem LDL-C-Wert soll 30 mg/dl (0,8 mmol/l) betragen.
- ▶ Die zulässige Höchstdosis eines Statins soll man nicht ausreizen, sondern das Statin gegebenenfalls frühzeitig mit Ezetimib kombinieren.
- ▶ Die Aktivität der Kreatinkinase (CK) ist weder sensitiv noch spezifisch für statinassoziierte Myopathien.
- ▶ Fibrate können die Progression mikrovaskulärer Schäden und kardiovaskuläre Risiken mindern.

Albuminurie als kardiovaskulärer Risikomarker

Albuminurie und glomeruläre Filtrationsrate geben nicht nur Auskunft über das Risiko für Nierenversagen, sondern auch über das allgemeine und das kardiovaskulär bedingte Sterberisiko. Die Risikomuster in den sogenannten «heat maps» gleichen sich (*Abbildung*) (2). Warum das so sei, wisse man nicht, sagte Prof. Dirk Müller-Wieland, Universitätsklinikum der RWTH Aachen. Wahrscheinlich sei die Albuminurie nicht nur ein Indikator für einen Nierenschaden, sondern für mikrovaskuläre Schäden im Allgemeinen. Die Albuminurie soll deshalb nicht erst bei Patienten mit eingeschränkter glomerulärer Filtrationsrate gemessen werden, sondern grundsätzlich bei jedem Typ-2-Diabetiker mindestens 1-mal im Jahr (als Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin [uACR]): «Die Bestimmung der Albuminurie wird nicht nur für die renale, sondern auch zur kardiovaskulären Risikoabschätzung gefordert», sagte Müller-Wieland.

Um das kardiovaskuläre Risiko von Typ-2-Diabetikern ohne ASCVD, Herzinsuffizienz oder Endorganschaden zu bestimmen, empfiehlt die European Society of Cardiology (ESC) den validierten SCORE2-Diabetes-Rechner (Systematic Coronary Risk Evaluation 2 Diabetes, s. *Linktipps*) (1).

Lipidziele bei Typ-2-Diabetikern

Folgende Zielwerte gelten für Typ-2-Diabetiker (3):

LDL-Cholesterin (LDL-C):

- ▲ sehr hohes Risiko: LDL-C < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl)
- ▲ hohes Risiko: LDL-C < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl)
- ▲ mässiges Risiko: LDL-C < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl)

Non-HDL-Cholesterin (Non-HDL-C):

- ▲ sehr hohes Risiko: Non-HDL-C < 2,2 mmol/l (< 85 mg/dl)
- ▲ hohes Risiko: Non-HDL-C < 100 mg/dl
- ▲ mässiges Risiko: Non-HDL-C < 3,4 mmol/l (< 130 mg/dl)

Wichtig: Die Differenz zwischen dem Non-HDL-C- und dem LDL-C-Wert soll 30 mg/dl (0,8 mmol/l) betragen (Non-HDL-C = Gesamtcholesterin minus HDL-C). Wenn zum Beispiel das LDL-C unter 70 mg/dl liegen soll, darf der Non-HDL-C-Wert nicht über 100 mg/dl liegen. Gerade bei Patienten mit Diabetes mellitus und/oder denjenigen mit Insulin-

Nierenversagen (ESRD)					Kardiovaskulär bedingte Mortalität					Gesamtmortalität				
	uACR <10	uACR 10-29	uACR 30-299	uACR ≥300		uACR <10	uACR 10-29	uACR 30-299	uACR ≥300		uACR <10	uACR 10-29	uACR 30-299	uACR ≥300
eGFR > 105	Ref	Ref	7.8	18	eGFR > 105	0.9	1.3	2.3	2.1	eGFR > 105	1.1	1.5	2.2	5.0
eGFR 90-105	Ref	Ref	11	20	eGFR 90-105	Ref	1.5	1.7	3.7	eGFR 90-105	Ref	1.4	1.5	3.1
eGFR 75-90	Ref	Ref	3.8	48	eGFR 75-90	1.0	1.3	1.6	3.7	eGFR 75-90	1.0	1.3	1.7	2.3
eGFR 60-75	Ref	Ref	7.4	67	eGFR 60-75	1.1	1.4	2.0	4.1	eGFR 60-75	1.0	1.4	1.8	2.7
eGFR 45-60	5.2	22	40	147	eGFR 45-60	1.5	2.2	2.8	4.3	eGFR 45-60	1.3	1.7	2.2	3.6
eGFR 30-45	56	74	294	763	eGFR 30-45	2.2	2.7	3.4	5.2	eGFR 30-45	1.9	2.3	3.3	4.9
eGFR 15-30	433	1044	1056	2286	eGFR 15-30	14	7.9	4.8	8.1	eGFR 15-30	5.3	3.6	4.7	6.6

Abbildung: Albuminurie (Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin [uACR]; mg/g Krea) und glomeruläre Filtrationsrate (eGFR; ml/min/1,73 m²) sind nicht nur Marker des renalen Risikos (ESRD: end-stage renal disease). In diesen «heat maps» sind die relativen Risiken im Vergleich mit denjenigen von Personen mit Normwerten (grüne «Ref»-Zellen) dargestellt (grün: niedriges Risiko, gelb: moderates Risiko, orange: hohes Risiko, rot: sehr hohes Risiko; nach [2]).

resistenz, Adipositas und metabolischem Syndrom ist der Abbau der Cholesterinpartikel gestört. Das führt im nüchternen Zustand zur Anreicherung cholesterinreicher Remnant-Partikel* des VLDL (very low-density lipoprotein). «Dieses Cholesterin ist genauso, wenn nicht sogar stärker atherogen als das LDL», sagte Müller-Wieland.

Welches Statin in welcher Dosierung?

Nach wie vor gilt die «rule of 6», wonach die Verdoppelung der Dosis eines Statins das LDL-C nicht linear, sondern nur noch um weitere 6 Prozent abzusenken vermag (4). Die Devise «viel hilft viel» trifft hier also nicht zu. Das sei ein weiterer Grund, die zulässigen Höchstdosen für Statine nicht zu verordnen, zumal mit höherer Dosierung auch mit häufigeren Nebenwirkungen zu rechnen sei, sagte PD Dr. med. Ksenija Stach-Jablonski, Universitätsklinikum Mannheim. Sie empfahl, niedrige und moderate Statindosen einzusetzen, hohe Dosierungen zu vermeiden und das Statin frühzeitig mit Ezetimib zu kombinieren. Eine weitere Option sei die Bempedoinsäure, welche insbesondere bei Statinunverträglichkeit gut wirksam sei, sagte die Referentin.

Die LDL-C-senkende Wirksamkeit der verschiedenen Statine ist unterschiedlich. Simvastatin könne man in diesem Zusammenhang vergessen, sagte Stach-Jablonski. Vielmehr seien Atorvastatin (20 oder 40 mg) oder Rosuvastatin (5, 10 oder 20 mg) eine gute Wahl.

Aufpassen müsse man immer in Bezug auf Wechselwirkungen: «Bitte bedenken Sie die Medikamentenliste Ihrer Patienten», sagte Stach-Jablonski. Atorvastatin wird über das Cytochrom P450 3A4 metabolisiert, dasselbe Cytochrom, über das neben anderen Substanzen zum Beispiel alle Antihypertonika laufen. Für Patienten mit einer langen Medikamentenliste empfahl sie deshalb Rosuvastatin. Vorsichtig müsse man mit dieser Substanz allerdings bei Personen mit asiatischer Abstammung sein, denn diese neigten gene-

tisch bedingt unter Rosuvastatin zu muskulären Beschwerden.

Statinintoleranz

Man solle eine Statinintoleranz nicht leichtfertig diagnostizieren. Vielmehr brauche es viel Zeit, Geduld und medizinischen Spürsinn, um herauszubekommen, was hinter den Beschwerden stecke, sagte Stach-Jablonski: «Das ist viel Arbeit, aber, glauben Sie mir, es lohnt sich!» Aus ihrer Sicht beträgt der Anteil derjenigen mit einer echten Statinintoleranz nur etwa 1 bis 3 Prozent.

Für das Auftreten der mit Statinen assoziierten muskulären Beschwerden kennt man eine ganze Reihe von Risikofaktoren.

So ist für einen bestimmten Polymorphismus im SLCO1B1-Gen bekannt, dass dieser zu erhöhten Statinspiegeln im Blut und bei heterozygoten Genträgern zu einem 4,5-fach erhöhten Myopathierisiko führt (5). Bei homozygoten Trägern ist das Risiko sogar 10-fach erhöht. Das seien diejenigen, die eine Rhabdomyolyse unter Statinen bekommen könnten, aber nicht müssten, sagte Stach-Jablonski.

Frauen sind von statinassoziierten Muskelsymptomen häufiger betroffen als Männer. Erhöht ist das Risiko auch bei Personen mit einem niedrigen Body-Mass-Index, Gebrechlichkeit und Kachexie sowie bei Personen über 80 Jahre (generell Vorsicht bei Statinen ab einem Alter von 75 Jahren).

Aber: «Vorenthalten Sie diesen Patienten auch nicht die Therapie, derer sie bedürfen», sagte Stach-Jablonski. So dürfe man zum Beispiel Rosuvastatin auch Patienten mit asiatischer Abstammung geben, sofern man mit 5 mg niedrig dosiert beginne, sich langsam an die richtige Dosis herantaste, ihnen aber «never ever!» 20 mg dieses Statins gebe.

Auch Patienten mit bestimmten Begleiterkrankungen haben unter Statinen eine höhere Neigung zu Myopathien. Zu diesen Begleiterkrankungen gehören akute Infektionen, Hypothyreose (behandelt oder unbehandelt), eingeschränkte Nierenfunktion (CKD-Klasse 3 bis 5), eingeschränkte Leberfunktion, HIV, Diabetes mellitus und Vitamin-D-Mangel.

* Als Remnants bezeichnet man Reste, die beim Abbau von Lipidtransportpartikeln und Triglyceriden entstehen.

Darüber hinaus gibt es noch weitere Faktoren, die das Risiko für Myopathien unter Statinen erhöhen können, wie hohe körperliche Aktivität, übermässiger Alkoholkonsum, übermässiger Genuss von Grapefruitsaft oder Cranberries, Medikamenteninteraktionen und Drogenkonsum (Kokain, Amphetamine, Heroin). Für die Details zu dem breiten Spektrum möglicher Risikofaktoren verwies die Referentin auf einen Review, der 2022 im «European Heart Journal» publiziert wurde (6).

CK-Aktivität ist kein guter Marker für statinassoziierte Myopathien

Die Aktivität der Kreatinkinase (CK), die allgemein als Marker für Schädigungen des Herzmuskels oder der Skelettmuskulatur herangezogen wird, sei für statinassoziierte Muskelsymptome weder sensitiv noch spezifisch, betonte Stach-Jablonski. Das bedeute einerseits, dass eine Myopathie auch bei tiefer CK-Aktivität durchaus statinassoziiert sein könne, und andererseits, dass man bei Personen unter Statinen ohne Beschwerden die CK-Aktivität nicht messen sollte: «Das verunsichert nur.»

Wie steigert man die Compliance für Statine?

Wichtig für die Diagnostik und oft entscheidend für den Erfolg einer Statintherapie sei, sich ausreichend Zeit für den Patienten zu nehmen, sagte Stach-Jablonski. Und: «Wir müssen mit unseren Patienten offen sprechen, denn dann ist die Verträglichkeit des Statins auch plötzlich deutlich besser.» Als Beispiel für eine offene, transparente Kommunikation schilderte sie den Umgang mit der Sorge von Patienten, dass Statine Diabetes verursachen könnten. Ihre Antwort auf diese Frage sei ein «Jein». Anhand einer kürzlich publizierten Metaanalyse (7) erläuterte die Referentin, dass dieser Effekt selten und eher bei Patienten mit Prädiabetes zu beobachten sei, insbesondere unter maximalen Statindosen, wie sie von ihr wegen des höheren Nebenwirkungsrisiko ohnehin nicht verordnet würden.

Wie entscheidend die freie Entscheidung des Patienten für eine gute Therapieadhärenz bei Statinen ist, zeigte sich auch in einer kürzlich publizierten US-amerikanischen Studie (8). Die Probanden gaben ihre relevanten kardiovaskulären Werte in eine App ein, welche daraus das kardiovaskuläre Risiko errechnete und gegebenenfalls zu einem Statin riet (5 mg Rosuvastatin). Wer sich daraufhin für das Statin ent-

schied, konnte es sich zuschicken lassen. Die Therapieadhärenz für 6 Monate war beeindruckend: 98 Prozent derjenigen, die sich für das Statin entschieden hatten, nahmen es in dieser Zeit regelmässig ein. Das LDL-C sank im Durchschnitt um 35,5 Prozent. Die Nebenwirkungsrate lag bei 2,3 Prozent, wobei diese Nebenwirkungen von den Studienautoren nicht auf das Statin zurückgeführt wurden.

Stach-Jablonski unterstrich, dass aus ihrer persönlichen Sicht der Erfolg und die Verträglichkeit einer Statintherapie fundamental davon abhingen, dass die Patienten verstünden, wie hoch ihr Risiko sei, und letzten Endes selbst die Entscheidung trafen. Wenn es hingegen nicht gelinge, den Patienten «abzuholen», seien Compliance und Adhärenz gestört, was letztlich zu Therapieabbrüchen, einer unzureichenden LDL-C-Senkung und erhöhter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität führe.

Hypertriglyzeridämie (HTG)

Erhöhte Triglyzeridspiegel sind mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert. Diese Risikoerhöhung beginne bereits ab 100 mg/dl (1,2 mmol/l), sagte Prof. Martin Merkel, Endokrinologikum Hamburg.

Auch Merkel betonte, dass der Non-HDL-C-Wert nicht mehr als 30 mg/dl über dem LDL-C-Wert liegen dürfe. Anders als Müller-Wieland ist er aber der Überzeugung, dass die kardiovaskuläre Gefahr der Non-HDL-C-Partikel nicht nur von dem dort enthaltenen Cholesterin, sondern vor allem von den Remnants ausgeht. Wie es sich damit tatsächlich verhält, weiss man noch nicht. Klar sei nur: «Erhöhte Triglyzeride sind kausal atherogen. Ob das nun die Triglyzeride selbst oder die Abbauprodukte sind, zeigen die Daten nicht», sagte Merkel.

Es gebe darüber hinaus Situationen, in denen LDL-C weniger wichtig sei als Triglyzeride und Remnants, was selbstverständlich nicht bedeute, sich nicht um das LDL-C zu kümmern, sagte Merkel. Das zeigte eine 8-jährige Studie aus Dänemark mit gut 13 000 Patienten, die mit Statinen behandelt wurden. Hier fanden sich Patienten mit niedrigem LDL-C, bei denen erhöhte Non-HDL-C- und Apolipoprotein-B-Werte mit einem beträchtlich erhöhten Mortalitäts- und Herzinfarkttrisiko verbunden waren (9).

Für die Pathogenese der HTG spielen sowohl die Gene als auch der Lebensstil und gewisse Triggererkrankungen eine Rolle. Als häufige krankheitsbedingte Trigger gelten Adipositas, Insulinresistenz und Diabetes mellitus, aber auch Hepatopathien, Nephropathien und Anorexie. Relativ einfach könnten individuelle Ernährungsfaktoren identifiziert werden, die eine HTG triggern: «Bei dem einen ist es das Bier, bei dem anderen die Pizza, beim Dritten die Fruktose in der Limonade», sagte Merkel. Er empfahl, den Patienten «sündigen» zu lassen und dann die Triglyzeride zu messen: «Und wenn die niedrig bleiben, weiss er, was er darf.»

Häufiger an Fibrate denken

Alle gängigen LDL-C-senkende Therapien senken gleichermaßen auch das Non-HDL-C. Weil Fibrate die Triglyzeride und Remnants deutlich stärker als andere Substanzen senken, schlug Merkel vor, diese zusätzlich bei sehr kranken Patienten wie Diabetikern mit mikrovaskulären Folgeerkrankungen einzusetzen: «Fibrate senken insbesondere athe-

Linktipps



SCORE2-Diabetes-Rechner
www.rosenfluh.ch/qr/score2-diabetes



ESC-Leitlinien zum kardiovaskulären Management bei Diabetes
www.rosenfluh.ch/qr/esc-cvd-diabetes

rogene Remnants und können so vor der Progression einer Retinopathie, einer Nierenerkrankung, vor Amputationen und kardiovaskulären Manifestationen schützen.» Die Datenlage reicht aus seiner Sicht dafür aus.

Er präsentierte dazu eine neue Metaanalyse, wonach die Gabe von Fibraten mit einem verminderten Risiko für kardiovaskulär bedingten Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall und koronare Revaskularisation assoziiert sei (10). Darüber hinaus wies er auf weitere Studien hin, welche insbesondere für einen mikrovaskulären Schutz mittels Fibraten sprechen. Dabei ging es um die Reduktion von Amputationen (11), Ulzera und Gangrän an den unteren Extremitäten (12) und Niereninsuffizienz (13).

Merkel betonte, dass er keinesfalls eine Abkehr von den derzeit üblichen lipidsenkenden Therapien fordere, sondern dass es darum gehe, bei bestimmten Patienten häufiger zusätzlich Fibrate einzusetzen. ▲

Renate Bonifer

Quellen:

DDG-Symposium «Lipidologie-Update 2024 für die Diabetologie: Bewährtes und Neues». Vorträge von Prof. Dirk Müller-Wieland: «Kardio-vaskuläre Risikoabschätzung: Was, wann, bei wem?», PD Dr. med. Ksenija Stach-Jablonski: «Statinintoleranz» und Prof. Martin Merkel: «Hypertriglyzeridämie – klinische Bedeutung und therapeutische Konsequenzen». Diabetes-Kongress der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) in Berlin, 10. Mai 2024.

Literatur:

1. Marx N et al.: 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043-4140.
2. Levey AS et al.: The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011;80(1):17-28.
3. Parhofer KG et al.: Lipidtherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus. *Diabetol Stoffwechs*. 2023;18(Suppl 2):S330-S336.
4. Thompson PD: The Statin Rule of 6 – You Get the Most (per mg of drug) With the Least. <https://pauldthompsonmd.substack.com/p/the-statin-rule-of-6>, abgerufen am 28. Juli 2024
5. SEARCH Collaborative Group; Link E et al.: SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. *N Engl J Med* 2008;359(8):789-799.
6. Bytyçi I et al.: Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2022;43(34):3213-3223.
7. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration: Effects of statin therapy on diagnoses of new-onset diabetes and worsening glycaemia in large-scale randomised blinded statin trials: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12(5):306-319.
8. Nissen SE et al.: A Technology-Assisted Web Application for Consumer Access to a Nonprescription Statin Medication. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(21):2080-2088.
9. Johannesen CDL et al.: Apolipoprotein B and Non-HDL Cholesterol Better Reflect Residual Risk Than LDL Cholesterol in Statin-Treated Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(11):1439-1450.
10. Kim KA et al.: The effect of fibrates on lowering low-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular risk reduction: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2024;31(3):291-301.
11. Rajamani K et al.: Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9677):1780-1788.
12. Marinho L et al.: Pemafibrate Reduces Incidence of Lower Extremity Ischemic Ulcer and Gangrene: Evidence From PROMINENT. 2023 AHA Late-Breaking Science Abstract No 23102. *Circulation*. 2023;148:e310.
13. Jun M et al.: Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(20):2061-2071.