

Diplomarbeit

**Evaluation der Erreichung von
Lipid-Zielwerten bei Typ II Diabetes an einer
Stoffwechselambulanz;
Focus LDL-C**

eingereicht von

Anja Majhenic

Mat.Nr.: 0313498

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Hermann Toplak

Ort, Datum

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwende habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Danksagungen

*Wer das Ziel sucht,
wird leer bleiben, wenn er es erreicht.
Wer aber den Weg findet,
wird das Ziel immer in sich tragen.*
(Nejc Zaplotnik)

Auf dem Weg durch mein Studium haben mich viele begleitet. Dafür möchte ich mich bei jedem ganz herzlich bedanken.

Mein größter Dank gebührt jedoch meiner *Familie*, besonders meinen *Eltern* die mich immer und in jeder Hinsicht großzügig unterstützt haben und mir somit mein Studium ermöglicht haben. Sie haben immer an mich geglaubt. Dafür bin ich unglaublich dankbar.

Ich bedanke mich auch beim Herrn Ao. Univ. Prof. Dr. Toplak für die Betreuung der Erarbeitung der vorliegenden Diplomarbeit und beim Herrn Dipl.-Ing. Mendlik für die Hilfe bei den ersten Schritten in die statistische Bearbeitung der erhobenen Studiendaten. Danke auch an die Lehrenden der Medizinischen Universität Graz für die Übermittlung deren Fachwissens.

Schließlich möchte ich mich bei all meinen Freunden bedanken, die den Ernst des universitären Alltags erfolgreich gelockert haben. Besonders danke ich Spela, da sie immer gespürt hat wann ich eine Pause vom lernen brauchte und sich stets zu Verfügung gestellt hat sie mit mir zu gestalten.

Die letzten dankenden Worte möchte ich an meinen Daniel richten und mich bei ihm zu tiefst bedanken, dass er auch in schwierigen Momenten immer für mich da ist. Es ist ein Glück, dass ich *den Weg* gegangen bin.

Zusammenfassung

EINLEITUNG: Kardiovaskuläre Erkrankungen sind eine der häufigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität in westlichen Industrieländern. Auch in Österreich. Unter den Hauptrisikofaktoren ist die Dyslipidämie, die noch bedeutsamer wird, wenn gleichzeitig weitere Risikofaktoren wie ein Diabetes mellitus bestehen. Wegen seinem stark atherogenen Potential ist der primäre Angriffspunkt der Therapie das Low-Density Lipoprotein Cholesterin (LDL-C). Trotzdem sind andere Lipidparameter wie das High-Density Lipoprotein Cholesterin (HDL-C) und die Triglyzeride (TG) nicht zu vernachlässigen. Die Studie untersuchte wie gut die Typ-II-Diabetiker die Lipidzielwerte entsprechend der aktuellen Richtlinien erreichen.

METHODEN: Aus der Datenbank der Diabetes- und Stoffwechselambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin in Graz wurden für den Zeitraum von Jänner 2006 bis Oktober 2008 Daten von Patienten mit Diabetes mellitus Typ II mit oder ohne koronarer Herzkrankheit (KHK) erhoben. Insgesamt wurden 335 Datensätze von 276 Patienten in die Analyse eingeschlossen. Diese wurden einerseits nach dem Untersuchungsjahr (2006, 2007 oder 2008) und andererseits entsprechend ihres Risikoprofils aufgeteilt: Gruppe A mit Typ-II-Diabetikern ohne KHK (Hochrisikopatienten; LDL-C- Zielwert ≤ 100 mg/dl) und Gruppe B mit Typ-II-Diabetikern mit KHK (Höchstrisikopatienten; LDL-C-Zielwert ≤ 70 mg/dl).

ERGEBNISSE: Mehr als zwei Drittel der Patienten erreichen den LDL-C-Wert von unter 100 mg/dl. Der Anteil dieser Patienten ist von 65% im Jahr 2006 auf 70% im Jahr 2008 gestiegen ist. Bei genauerer Betrachtung der Patienten aus dem Jahr 2008 und unter Berücksichtigung der Aufteilung derselben in die zwei Risikogruppen zeigte sich, dass sogar 65% der Hochrisikopatienten (Mittelwert: 73 ± 19 mg/dl) und 32% der Höchstrisikopatienten (Mittelwert: 65 ± 4 mg/dl) das LDL-C-Ziel erreichen. Die häufigsten speziellen Gründe für das Nichterreichen waren Incompliance (37%), Diätfehler und Bewegungsmangel (24%) sowie Medikamentenunverträglichkeit (21%). 55% der Patienten bei denen das LDL-C von unter 100 mg/dl im therapeutischen Zielbereich liegt, erreichen auch den HDL-C Zielwert und knapp 50% auch den für die TG. Alle drei Lipidzielparameter erreichen fast 22% der Hochrisikopatienten. In der Gruppe wo das LDL-C von unter 100 mg/dl nicht erreicht wird, liegt das HDL-C sogar in 64% im gewünschten Bereich, die TG leider nur in 39%. Keinen der drei Zielwerte erreichen 12 % aller Hochrisikopatienten.

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Die Typ-II-Diabetiker die in der Diabetes- und Stoffwechselambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin in Graz betreut werden, erreichen bezogen auf den österreichischen Durchschnitt, häufiger die LDL-C Zielwerte. Trotz der sehr guten Ergebnisse besteht besonders bei Höchstrisikopatienten weiterer Bedarf an einer Verbesserung des Therapieerfolges. Da die Anzahl der Patienten beider Risikogruppen, welche das HDL-C und die TG-Zielwerte erreichen im Verlauf der letzten 3 Jahre abgenommen haben, sollte sich das Augenmerk nicht allein auf das LDL-C richten.

Abstract

Lipid Goal Attainment in Patients with Diabetes Mellitus Type 2 in an Outpatient Clinic for Metabolic Diseases; Focus LDL-C

INTRODUCTION: Cardiovascular disease is one of the leading causes of morbidity and mortality in the western countries, Austria included. Dyslipidemia is a known risk factor that gains in importance if others risk factors such as diabetes mellitus are also present. Due to its prominent atherogenic potential, low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is the primary focus in managing dyslipidemia. However, low high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and high triglycerides (TG) also should not be uncared for. The study explored how patients with Diabetes mellitus Type 2 attain lipid goals, according to current guidelines.

METHODS: This study was a retrospective analysis using data from the database of an outpatient clinic for diabetes and metabolic diseases (University Clinic of Internal Medicine in Graz, Austria) from January 2006 to October 2008. 335 datasets of 276 diabetes-type-2-patients with or without coronary heart disease (CHD) were collected and grouped according to the year they were examined in (2006, 2007 or 2008). Consecutively two groups were formed: Group A with patients considered at “high risk” (type-2-diabetes patients without CHD: LDL-C goal \leq 100 mg/dl) and group B considered at “very high risk” (type-2-diabetes patients with CHD, LDL-C goal \leq 70 mg/dl).

RESULTS: More than two thirds reached the LDL-C target \leq 100 mg/dl. Comparing the last 3 years the number of such patients increased and an ascending tendency was shown (65% in 2006; 66% in 2007; 70% in 2008). For the patients examined in 2008 a detailed analysis according to their group of risk was made. 65% of the Patients at “high risk” (LDL-C: 73 ± 19 mg/dl) and 32% at “very high risk” (LDL-C: 65 ± 4 mg/dl) reached their LDL-C goals. Most patients that missed their LDL-C goal were in a condition of therapy adjustment. The most common special cause was incompliance in taking medication (37%), diet mistakes or lack of exercise (24%) and medication intolerance (21%). Those who did meet the LDL-C goal of \leq 100 mg/dl, in 55% also met the HDL-C and in 53% the TG goal. 22% attained all 3 goals. Those who did not, at least met the HDL-C goal in 64% and the TG goal in just 39%. 12% did not reach any of the goals.

CONCLUSION: Patients with diabetes mellitus type 2 treated in the outpatient clinic for diabetes and metabolic Diseases of the University Clinic of Internal Medicine in Graz reach the LDL-C goals above the average, compared with the Austrian standard. Despite the good results there is still a need to improve and optimize the therapeutic management not just in LDL-C but also in HDL-C and TG therapy especially in patients considered at high cardiovascular risk.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Hypercholesterinämie	1
1.1.1	Aufbau der Lipoproteine	1
1.1.2	Physiologie des Fettstoffwechsels	3
2	Atherosklerose	5
2.1	Pathogenese	5
2.1.1	Entstehung von Fettstreifen	5
2.1.2	Entzündungsmediation und Bildung von Fettstreifen	6
2.1.3	Atherombildung.....	6
2.1.4	Remodeling	7
2.1.5	Plaqueinstabilität und -ruptur	7
2.2	Klinische Syndrome	8
2.2.1	Atherosklerose im zerebrovaskulärem System.....	9
2.2.1.1	Transitorische ischämische Attacke (TIA)	9
2.2.1.2	Ischämischer Insult.....	9
2.2.2	Atherosklerose der Extremitäten.....	9
2.2.2.1	Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)	9
2.2.3	Atherosklerose am Herzen	10
2.2.3.1	Koronare Herzkrankheit (KHK).....	10
3	Konsensus der Österreichischen Atherosklerose Gesellschaft	13
3.1	Cholesterinkonsensus 2006 der AAS	14
3.2	Neue Richtlinien	20
4	Therapie der Hypercholesterinämie	22
4.1	Nichtpharmakologische Ansätze	22
4.1.1	Ernährung.....	22
4.1.2	Körperliche Aktivität.....	24
4.2	Pharmakologische Ansätze.....	25
4.2.1	Statine	25
4.2.2	Medikamente mit komplementärer Wirkung auf das LDL-C	27
4.2.2.1	Ezetimib.....	27
4.2.2.2	Anionenaustauschharze	27
4.2.2.3	Nikotinsäure	28

4.2.2.4	Fibrate	28
4.3	Vorgehen in der Praxis	28
5	Diabetes mellitus	31
5.1	Klassifikation	31
5.2	Diabetes mellitus Typ II	32
5.3	Diabetes mellitus Typ II und das kardiovaskuläre Risiko	33
5.4	Diabetes mellitus Typ II und die Dyslipidämie	34
5.5	Diabetes mellitus Typ II und der Konsensus der AAS	35
6	Material und Methoden	36
6.1	Studiendesign.....	36
6.2	Ziele der Studie.....	38
6.3	Statistik	39
7	Studienergebnisse	40
7.1	Erreichen von LDL-C-Zielwert ≤ 100 mg/dl im Verlauf der letzten drei Jahre (2006, 2007, 2008)	40
7.1.1	Vergleich der Geschlechter	41
7.1.2	Gründe für das Nichterreichen des Zielwertes und therapeutische Maßnahmen	42
7.2	Erreichen von LDL-C-Zielwerten entsprechend der Risikogruppe in 2008	44
7.2.1	Gruppe A (Hochrisikogruppe; LDL-C-Zielwert ≤ 100 mg/dl)	45
7.2.2	Gruppe B (Höchstisikogruppe; LDL-C-Zielwert ≤ 70 mg/dl).....	46
7.3	Erreichen von LDL-C-Zielwerten entsprechend der Risikogruppe in den Jahren 2006 und 2007	48
7.4	Erreichen von HDL-C- und TG-Zielwerten.....	48
7.4.1	Erreichen von HDL-C- und TG-Zielwerten in beiden Risikogruppen (2008)	49
7.4.1.1	LDL-C-Zielwert erreicht	49
7.4.1.2	LDL-C-Zielwert nicht erreicht.....	53
7.4.2	Erreichen von HDL-C- und TG-Zielwerten; Vergleich der Jahre 2006, 2007 und 2008.....	56
7.4.2.1	LDL-C-Zielwert erreicht	56
7.4.2.2	LDL-C-Zielwert nicht erreicht.....	57

8	Diskussion	58
8.1	Schlussfolgerungen	61
9	Literaturverzeichnis	62
10	Lebenslauf	65

Glossar und Abkürzungen

AAS	Österreichische Arteriosklerose Gesellschaft
ACAT	Acyl-CoA:Cholesterin-O-Acyltransferase
ADA	American Diabetes Association
AHA	American Heart Association
Apo	Apolipoprotein
ATP III	Adult Treatment Panel III
CK	Kreatininkinase
ecSOD	Extrazelluläre Superoxid-Dismutase
EKG	Elektrokardiographie
eNOS	Endothelial-NO-Synthase
FA	Familienanamnese
g	Gramm
HbA _{1c}	Hämoglobin A _{1c}
HDL	High-Density-Lipoprotein
HDL-C	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HMG-CoA-Reduktase	3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym A-Reductase
IDL	Intermediate-Density-Lipoprotein
kcal	Kilokalorie
kcal%	Kilokalorie-Prozent
KHK	Koronare Herzkrankheit
LCAT	Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LP	Lipoprotein
MCP	Macrophage Chemoattractant Protein 1
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
MI	Myokardinfarkt
MTP	Mikrosomale Triglycerid-Transfer-Protein
NECEP	National Cholesterol Education Program
NO	Stickstoffmonoxid
NPC1L1	Niemann-Pick C1 like 1 Protein
NSTEMI	Nicht- ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt
ÖGE	Österreichischen Gesellschaft für Ernährung

oxLDL	Oxidiertes LDL-C
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDGF	Platelet-derived Growth Factor
PTCA	Perkutane transluminale coronare Angioplastie
RF	Risikofaktor
ROS	Reactive oxidative species
RR	Riva-Rocci (Blutdruck)
sdLDL	small-dense-LDL
SPSS	Statistical Package of the Social Science
STEMI	ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt
St. p.	„Status post“
TG	Triglyzeride
TGF- β	Transformierter Wachstumsfaktor β
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TNF- α	Tumornekrosefaktor-Alpha
Tot-C	Gesamt-Cholesterin
VLDL	Very-Low-Density-Lipoprotein
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZAVK	Zentrale arterielle Verschlusskrankheit

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung eines Lipoproteins	2
Abbildung 2: Lipoproteinstoffwechsel	4
Abbildung 3: Zusammenhang zwischen der LDL-C Plasmakonzentration und dem relativen Risiko für KHK.....	13
Abbildung 4: Behandlungsschema bei Hypercholesterinämie	30
Abbildung 5: Schematische Darstellung des Studiendesigns	38
Abbildung 6: Erreichen von Zielwert LDL-C \leq 100mg/dl; Vergleich der letzten drei Jahre	40
Abbildung 7: Erreichen von Zielwert LDL-C \leq 100mg/dl; Vergleich der Geschlechter	41
Abbildung 8: Maßnahmen bei Nichterreichen von LDL-C $<$ 100mg/dl; Vergleich der letzten drei Jahre.....	43
Abbildung 9: Gründe für das Nichterreichen des LDL-C Zielwertes	44
Abbildung 10: Erreichen von LDL-C-Zielwerten in beiden Risikogruppen (2008).....	45
Abbildung 11: Verteilung der LDL-C-Werte in Gruppe A (Hochrisikogruppe)	46
Abbildung 12: Verteilung der LDL-C-Werte in Gruppe B (Höchstrisikogruppe) ..	47
Abbildung 13: LDL-C Werte von Höchstisikopatienten; Zielwert von \leq 70 mg /dl nicht erreicht.....	47
Abbildung 14: Erreichen von HDL-C- und TG-Zielwerten in beiden Risikogruppen; LDL-C-Zielwert erreicht	50
Abbildung 15: Erreichen vom HDL-C-Zielwert; LDL-C \leq 100 mg/dl erreicht	50
Abbildung 16: Erreichen von TG-Zielwert; LDL-C \leq 100 mg/dl erreicht	51
Abbildung 17: Erreichen von HDL-C- und TG-Zielwerten in beiden Risikogruppen; LDL-C-Zielwert nicht erreich.....	53
Abbildung 18: Erreichen vom HDL-C-Zielwert; LDL-C \leq 100 mg/dl nicht erreicht.....	54
Abbildung 19: Erreichen von TG-Zielwert; LDL-C \leq 100 mg/dl nicht erreicht.....	54
Abbildung 20: Erreichen von HDL-C- und TG-Zielwerten im Vergleich von 2006, 2007 und 2008; LDL-C-Zielwert erreicht.....	57
Abbildung 21: Erreichen von HDL-C- und TG-Zielwerten im Vergleich von 2006, 2007 und 2008; LDL-C-Zielwert nicht erreicht	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Lipoproteinklassen	3
Tabelle 2: Risikofaktoren der Atherosklerose	5
Tabelle 3: Die häufigsten Manifestationen der Atherosklerose	8
Tabelle 4: Wirkungsmechanismen und Substanzen der Hypercholesterinämiebehandlung	25
Tabelle 5: Die häufigsten Nebenwirkungen von Statinen und Maßnahmen zur Prävention	26
Tabelle 6: Langzeitfolgen von Diabetes mellitus.....	31
Tabelle 7: Klassifikation des Diabetes mellitus	32
Tabelle 8: Patientencharakteristika.....	37
Tabelle 9: Vergleich der LDL-C Parameter der letzten drei Untersuchungsjahre (Männer).....	42
Tabelle 10: Vergleich der LDL-C Parameter der letzten drei Untersuchungsjahre (Frauen).....	42
Tabelle 11: HDL-C und TG Zielwerte.....	49
Tabelle 12: Lipidparameter in mg/dl von Hochrisikopatienten; alle Lipidzielwerte erreicht	52
Tabelle 13: Lipidparameter in mg/dl von Hochrisikopatienten; keiner der Lipidzielwerte erreicht.....	55
Tabelle 14: Lipidparameter von Höchststrisikopatienten; keiner der Lipidzielwerte erreicht	56

1 Einleitung

Die Hypercholesterinämie, definiert durch erhöhte Cholesterinwerte im Plasma stellt neben der Hypertonie und dem Nikotinabusus den wichtigsten behandelbaren kardiovaskulären Risikofaktor da. Dies gilt sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention [1].

Mit steigender Tendenz zu Übergewicht und Adipositas steigt auch die Prävalenz der Hypercholesterinämie und der Dyslipidämie. Schon heute werden die größten Kosten im Gesundheitswesen durch kardiovaskuläre Erkrankungen und deren Folgen verursacht. Experten befürchten, dass in den nächsten Jahren die Mortalität in Europa in Zusammenhang mit Hyperlipidämie wesentlich ansteigen wird [1].

Jede Form der Hyperlipidämie wird noch bedeutsamer wenn gleichzeitig andere Risikofaktoren wie ein Diabetes mellitus bestehen. Die Zahl der Risikofaktoren hilft dabei, eine bessere Risikoeinschätzung treffen zu können und an den Patienten angepasste Lipid-Zielwerte zu definieren. In der vorliegenden Arbeit wird das Erreichen dieser Zielwerte evaluiert und damit eine Art Qualitätskontrolle in der Umsetzung der entsprechenden Leitlinien durchgeführt.

1.1 *Hypercholesterinämie*

Der primäre Angriffspunkt in der Hypercholesterinämiebehandlung ist das LDL-Cholesterin (Low-Density-Lipoprotein Cholesterol) [2]. Seine fördernde Rolle in der Pathogenese der Atherosklerose ist schon länger bekannt.

Um der erhöhten Konzentration der im Blut zirkulierenden Lipide therapeutisch adäquat entgegen zu wirken, ist die Kenntnis des physiologischen Ablaufes des Fettstoffwechsels für das Verständnis der Entstehung pathologischer Lipidtransportstörungen im Blut sowie der Pathogenese von Atherosklerose, zwingend erforderlich.

1.1.1 **Aufbau der Lipoproteine**

Lipide sind Verbindungen die in organischen Substanzen eine gute Lösbarkeit zeigen. Im Wasser dagegen sind sie kaum lösbar [3].

Um sie im Blut trotzdem transportieren zu können, bildet der Körper Lipoproteine (Lp) (Abbildung 1). Es handelt sich um Molekülkomplexe in Form einer Kugel, deren Kern aus apolaren hydrophoben Triglyzeriden (TG) und Cholesterinestern besteht. Dieser Kern wird umgeben von einer bipolaren Hülle aus unverestertem Cholesterin und Phospholipiden, die dem Molekül die Wasserlöslichkeit verleihen [4], [5].

Auf der Oberfläche der Lipoproteine befinden sich unterschiedliche Apolipoproteine (Apo). Ihre Funktion ist sehr vielseitig (z.B. Aktivierung von Enzymen, Regulierung der Synthese und des Katabolismus der Lipoproteine, sie fungieren auch als Strukturelemente oder Liganden, usw.) [4], [5].

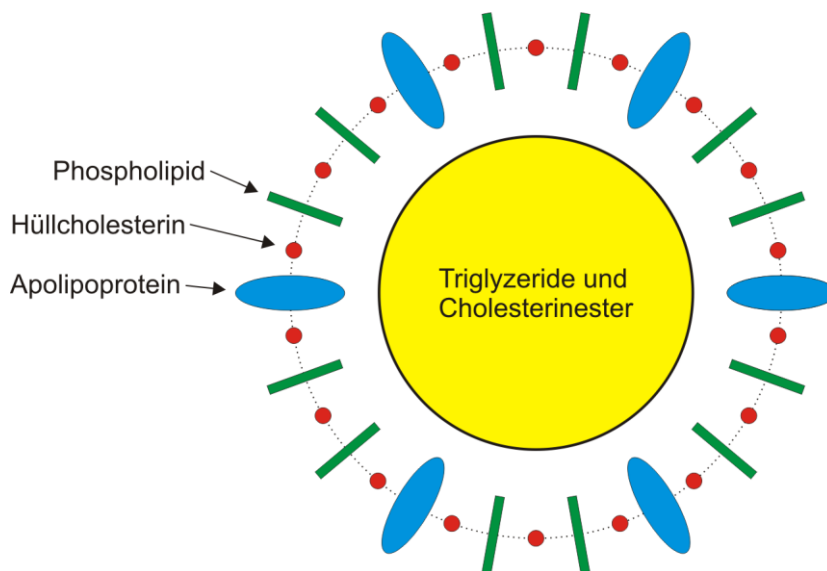


Abbildung 1: Schematische Darstellung eines Lipoproteins

Die Lipoproteine lassen sich anhand ihrer Größe, Dichte („Density“), Zusammensetzung der Lipide, ihrer Apolipoproteine und dem Bildungsort in mehrere Klassen unterteilen (Tabelle 1) [4].

Lipoprotein-Klasse	% an		Apolipoproteine	Bildung in bzw. [aus]	Transportfunktion
	TG	Chol.			
Chylomikr.	90	3	AI, B48, CII + III, E	Darm	TG u.a.: Darm - Peripherie
Chyl.-Reste				[Chylomikr.]	Lipide u.a.: Darm - Leber
VLDL	65	15	B100, CII + III, E	Leber	TG u.a.: Leber - Peripherie
IDL			B100, E	[VLDL, HDL]	Lipide: - Leber, LDL
LDL	10	45	B100	[IDL]	Chol.:IDL - Leber, Peripherie
HDL	5	20	AI, III + IV, CII, D	Peripherie	Chol.: Peripherie – IDL

Tabelle 1: Lipoproteinklassen [4]

1.1.2 Physiologie des Fettstoffwechsels

Lipide aus aufgenommener Nahrung und Gallenflüssigkeit werden im Darm über die Darmlymphe in Chylomikronen ins Blut transportiert [5], [4]. So gelangen sie in die Peripherie, wo durch das ApoCII die Lipoproteinlipase aktiviert wird. Sie spaltet freie Fettsäuren ab, die durch Fett- und Muskelzellen aufgenommen werden [4].

Die übrig gebliebenen Reste der Chylomikronen (Chylomikronen-Remnants) binden mittels ApoE an Rezeptoren der Hepatozyten und werden endozytiert. Damit gelangen exogen zugeführte Triglyzeride, Cholesterin und Cholesterin-Ester in die Leber (exogener Transportweg) [4], [5].

Zusammen mit endogen produzierten TG und Cholesterin werden sie von der Leber in Form von VLDL (Very-Low-Density-Lipoprotein) in die Peripherie abgegeben. Erneut werden freie Fettsäuren abgespalten. Übrig bleiben die IDL (Intermediate-Density-Lipoprotein). Ungefähr die Hälfte der IDL wandert zurück zur Leber, wo sie neu beladen wird und sie wieder als VLDL in den Blutkreislauf gelangt (endogener Transportweg). Die andere Hälfte wird durch die hepatische Lipase zu cholesterinreichen, triglyzeridarmen LDL (Low-Density-Lipoprotein) umgewandelt. Das ApoE wird durch das ApoB100 ersetzt. 2/3 des in LDL vorhandenen Cholesterins und Cholesterin-Ester werden an die Leber abgegeben und 1/3 an das extrahepatische Gewebe. Voraussetzung ist die Bindung von ApoB100 an die LDL-

Rezeptoren [4], [6]. Bei Überangebot an LDL hat dieser Schritt des Fettstoffwechsels einen fördernden Einfluss auf die Entstehung von Arteriosklerose und somit auch der KHK.

Die Leber, aber auch der Darm, produzieren die High-Density-Lipoproteine (HDL). Am Bildungsort sind sie in Form sphärischer Membranen vorhanden. Nach dem Austausch bestimmter Apolipoproteine mit Chylomikronen und VLDL und Aufnahme von Cholesterin aus extrahepatischen Zellen und Blut, bekommen sie die typische Form sphärischer Partikel. Das an der Oberfläche vorhandene ApoA1 aktiviert die Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT), ein im Plasma vorhandenes Enzym, das zu Veresterung des Cholesterins führt. Das aufgenommene Cholesterin und die Cholesterin-Ester transportieren das HDL-C in die Leber und steroidproduzierende Drüsen wie Nebennierenrinde, Ovar und Hoden, wo sich ebenfalls HDL-Rezeptoren befinden [4], [5]. Durch den permanenten Abtransport von Cholesterin aus dem Blutkreislauf, haben die HDL Partikel eine atheroprotektive Wirkung.

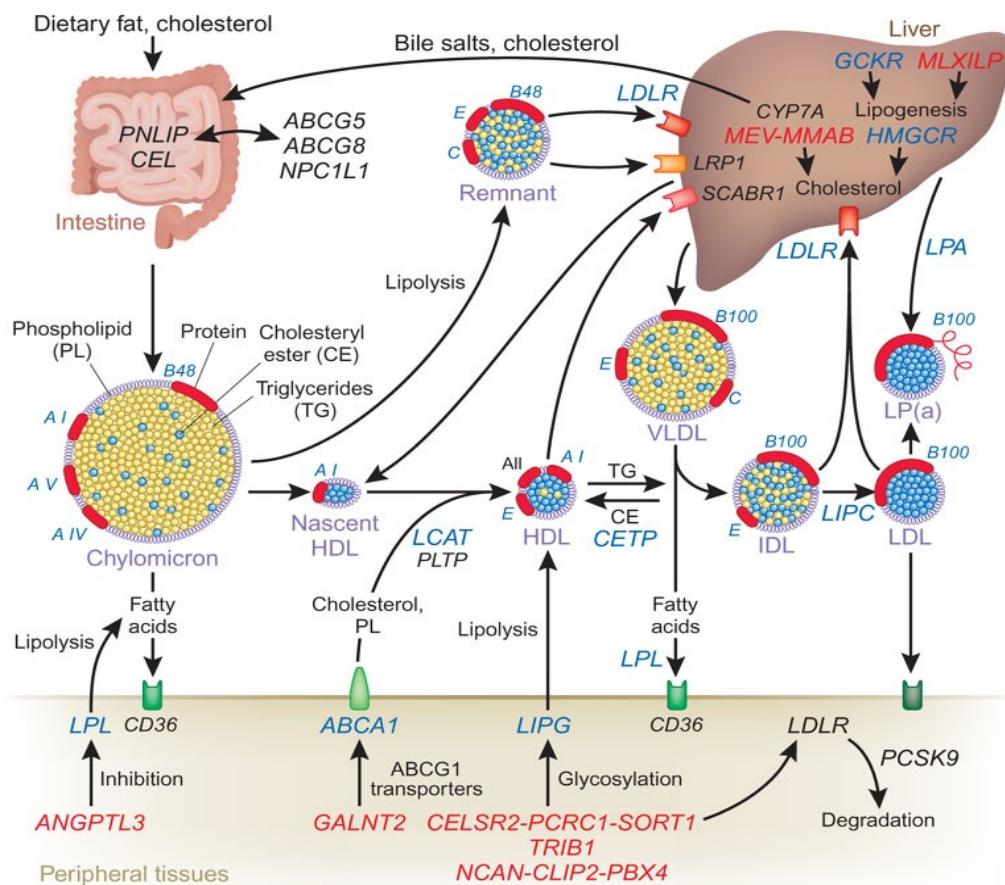


Abbildung 2: Lipoprotein-Stoffwechsel [7]

2 Atherosklerose

Die Atherosklerose ist eine systemische Erkrankung die nach Jahren langsamer Progression zu Fettablagerungen in Arterien führt. Die Ätiologie ist multifaktoriell und umfasst sehr viele, sowohl modifizierbare (wie z.B. die oben beschriebene Hypercholesterinämie) als auch nicht modifizierbare Risikofaktoren. Die wichtigsten sind in der Tabelle 2 angeführt:

Risikofaktoren der Atherosklerose	
Hypercholesterinämie* <ul style="list-style-type: none"> - hohes LDL-C - niedriges HDL-C - hohes Lipoprotein (a) 	Nikotinabusus* Postmenopause Hyperfibrinogenämie Bewegungsmangel*
Hypertonie*	Männliches Geschlecht
Diabetes mellitus*	Familiäre Anamnese der frühzeitigen KHK
Adipositas*	

* modifizierbare Risikofaktoren

Tabelle 2: Risikofaktoren der Atherosklerose [5]

2.1 Pathogenese

2.1.1 Entstehung von Fettstreifen

Die Gefäßwand der Arterien ist aus mehreren Schichten aufgebaut. Der äußersten Schicht, der Tunica externa (auch als Adventitia bezeichnet) liegt die Tunica media auf. Die innerste Schicht bildet die Tunica interna (auch als Intima bezeichnet). Ihre oberste Zellschicht besteht aus Endothel welches das Gefäßlumen auskleidet und so permanent im Kontakt zum Blut steht.

Bei einer Hypercholesterinämie steigen die Konzentration und die Verweildauer der LDL-Partikel an der endothelialen Zellschicht. Da das Endothel Phospholipidrezeptoren besitzt, kommt es zu einer vermehrten Bindung von Lipoproteinen an diese Rezeptoren und folglich zu einer gesteigerten Aufnahme und Akkumulation der genannten Partikel in der Intima. Dieser Vorgang ist der erste Schritt in der Entstehung von „Fatty Streaks“ (Fettstreifen), der initialen Läsionen der Atherosklerose. Gefördert wird er sowohl durch die gesteigerte Permeabilität und Undichte des Endothels (bezeichnet auch als endotheliale Dysfunktion [5] - meist bei vor-

geschädigten Gefäßen zu finden) als auch durch Bindung an Proteoglykane der extrazellulären Matrix der Arterien [8].

Durch die Sequestration in die Intima und die Bindung an Bestandteile der extrazellulären Matrix, werden Lipoproteine durch bestimmte Plasmaoxidantien oxidativ modifiziert [8].

Es wird angenommen, dass auf diesem Weg auch das oxidierte LDL-C (oxLDL) entsteht. Es handelt sich um oxidativ veränderte LDL-Partikel, die charakteristisch für atherosklerotische Läsionen sind. Beobachtungen der letzten Jahre haben ihre wichtige Rolle in der Entstehung der frühen atherosklerotischen Veränderungen bestätigt. Noch offene Fragen bezüglich ihrer komplexen, modifizierten Struktur, der Entstehung und ihren Metabolismus werden in laufenden in vivo Versuchen geklärt [9].

2.1.2 Entzündungsmediation und Bildung von Fettstreifen

Oxidierte LDL-Partikel lösen eine lokal begrenzte Entzündungsreaktion aus. Sie fördern die vermehrte Expression von leukozytären Adhäsionsmolekülen an der Oberfläche von Endothelzellen und bewirken die Produktion vom Chemokin MCP (Macophage Chemoattractant Protein 1), als Reaktion der Gefäßwand auf die modifizierten Partikel [8].

Das bewirkt eine vermehrte Rekrutierung von Leukozyten und Monozyten in der Intima. Diese mononukleären Phagozyten vermehren sich und nehmen mittels rezeptormedierter Endozytose die lokal vorhandenen Lipide auf. Somit verwandeln sie sich in Schaumzellen [8].

2.1.3 Atherombildung

Die in die Intima aufgenommenen Lipide können durch Phagozyten auch exportiert werden. Gleichzeitig wirken auch die HDL-Partikel, durch die Aufnahme von Cholesterin, der lokalen Lipidüberladung entgegen. Das HDL-C transportiert das Cholesterin zur Leber, wo es zu Gallensäure metabolisiert und ausgeschieden wird (anti-atherogene Wirkung von HDL-C) [8].

Überschreitet die Lipidmenge, die in die Gefäße hinein transportiert wird, die Menge an Lipiden, die wieder exportiert werden kann, kommt es zu Akkumulation und Verdichtung [8].

Durch verschiedene Mediatoren, wie PDGF (Platelet-derived Growth Factor), aktivierte Makrophagen, Thrombozyten, Endothelzellen und lokal produzierte Zytokine (z.B. Transformierter Wachstumsfaktor β (TGF- β)), werden glatte Muskelzellen, die sich in einem gesundem Gefäß nur in der Tunica media befinden, zur Migration in die Intima angeregt [8]. Es entsteht eine Neointima [5]. Dort werden diese Zellen zur Produktion der extrazellulären Matrix stimuliert. In der weiteren Entwicklung kann es zur Einsprossung von Mikrogefäßen oder Kalzifizierungsprozessen kommen, die wiederum eine kompliziertere Entwicklung begünstigen [5], [8].

Aus „einfachen“ Fettstreifen werden komplexere, aus glatten Muskelzellen und extrazellulärer Matrix aufgebaute atherosklerotische Läsionen – Atherome [8] bzw. atherosklerotische Plaques.

2.1.4 Remodeling

Im Prozess der Atherogenese kommt es zum Umbau der Gefäßwand und Veränderung des Gefäßlumens, zum Remodeling, der betroffenen Arterien [8].

Während der initialen Phase vergrößern sich die Plaques nach außen (extraluminal), beeinflussen den Blutfluss deshalb nicht und bleiben so klinisch stumm. Erst wenn mehr als 40% der Gesamtfläche durch den Plaque eingenommen wird und die kompensatorische Lumenvergrößerung nicht mehr ausreicht, kommt es zu Beeinträchtigung des normalen Blutflusses und klinisch relevanten (symptomatischen) Stenosen [8].

2.1.5 Plaqueinstabilität und -ruptur

Zu einer Ruptur des Plaques kann es zu jedem Zeitpunkt der Atherogenese kommen. Durch lokale Entzündungs- und Umbauprozesse werden die Plaques mit dem Fortschreiten der atherosklerotischen Läsionen zunehmend unstabiler [5].

Eine Ruptur ermöglicht den direkten Kontakt zwischen der jetzt freiliegenden, hochthrombogenen Gefäßwand und den Plaquebestandteilen mit dem zirkulierenden Blut. Es folgt eine rasche Aktivierung von Thrombozyten die in weiterer Folge zur Bildung eines Thrombus führen. Schaffen es die lokalen thrombolytischen Mechanismen, wie Thrombomodulin, Heparansulfat, Proteoglykane, Prostazyklin, Stickstoffmonoxid (NO) und unterschiedliche Plasminogenaktivatoren, das Gerinnsel nicht aufzulösen, kommt es durchs Wachsen des Thrombus zu einer lokalen Verlegung des Gefäßlumens, oder durch das Ablösen und die Verschleppung des Gerinnsels zur Thrombose eines peripher liegenden Gefäßes [5], [8].

2.2 Klinische Syndrome

Die atherosklerotischen Veränderungen können in jeder Arterie des Körpers auftreten. Jedoch gibt es Organe in denen oben beschriebene Umbauprozesse häufiger vorkommen und zu relevanten klinischen Syndromen führen. Die sind in der Tabelle 3 angeführt [5].

Manifestationsorgan	Klinisches Syndrom
Herz	koronare Herzkrankheit (stabile/instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt)
Gehirn	transitorische ischämische Attacke (TIA), ischämischer Insult
Extremitäten	periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) mit Claudicatio intermittens, Gangrän

Tabelle 3: Die häufigsten Manifestationen der Atherosklerose [5]

Um die ernsten Folgen der Atherosklerose zu veranschaulichen werden die häufigsten Folgeerscheinungen in weiterer Folge kurz beschrieben. Genauer eingegangen wird jedoch nur auf die KHK, da sie die Patienten der vorliegenden Untersuchung direkt betrifft.

2.2.1 Atherosklerose im zerebrovaskulärem System

2.2.1.1 Transitorische ischämische Attacke (TIA)

Die transitorische ischämische Attacke (TIA) ist definiert als eine vorübergehende, meist weniger als 30 Minuten dauernde zerebrale Durchblutungsstörung mit Ausbildung neurologischer Symptomatik. Vom Schlaganfall unterscheidet sie, dass sich die Symptome innerhalb von einer Stunde zurückbilden ohne eine morphologische Veränderung in der Bildgebung zu hinterlassen [10].

In etwa 20% sind TIAs Warnzeichen und Vorboten eines Hirninfarktes, der in der Hälfte aller Fälle innerhalb von einer Woche einer TIA folgt [11].

2.2.1.2 Ischämischer Insult

Wenn im Strömungsgebiet der extra- oder intrakraniellen Hirnarterien stenosierende oder obstruierende Prozesse zu einer länger andauernden Minderperfusion oder zu einer kompletten Unterbrechung der Blutzirkulation führen, kommt es aufgrund irreversibler Gewebsnekrosen zu einem ischämischen Insult. Klinisch manifestiert er sich mit akut auftretenden neurologischen Ausfällen die meist nicht oder nur teilweise reversibel sind [10], [11].

2.2.2 Atherosklerose der Extremitäten

2.2.2.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit ist ein Überbegriff für stenosierende und okkludierende Veränderungen der extremitätenversorgenden Gefäße. In 90% sind die unteren Extremitäten betroffen. Die meisten Fälle sind atherosklerotisch bedingt (> 95%) [12].

Die PAVK ist ein chronischer Prozess und entwickelt sich über Jahre, was die Bildung von Kollateralgefäßen ermöglicht. So bleibt die PAVK lange asymptomatisch. Erst bei hämodynamisch hochrelevanten Stenosen des Gefäßlumens kommt es zu klinischen Manifestationen. Das Leitsymptom ist die Claudicatio intermittens, ein belastungsabhängiger ischämischer Muskelschmerz distal der Stenose, der die Patienten zwingt stehen zu bleiben und so ihre Gehstrecke mit dem Fortschreiten der Erkrankung immer mehr einschränkt („Schaufensterkrankheit“) [12].

Die Füße sind blass und kühl. In fortgeschrittenen Stadien sind tophische Störungen und verzögerte Wundheilung die Folge, was bis zum Verlust der Extremität führen kann [12].

2.2.3 Atherosklerose am Herzen

2.2.3.1 Koronare Herzkrankheit (KHK)

A. Definition

Am Herzen manifestiert sich die Atherosklerose in Form von flusslimitierenden Stenosen der Koronararterien, die zu einem gestörten Gleichgewicht zwischen dem Sauerstoffangebot und -bedarf im Versorgungsgebiet des betroffenen Gefäßes führen. Die Folge sind einzelne inadäquat versorgte Myokardabschnitte [5], [8], [12].

Mehr als die Hälfte aller Myokardinfarkte finden in Koronarien mit weniger als 50%iger Stenosierung statt. In diesem Fall wächst das Atherom meist exzentrisch und rupturiert an seiner dünnen fibrösen Kappe, um dann vom akuten Thrombus bedeckt zu werden, der schließlich den Gefäßverschluss herbeiführt.

Die Myokardischämie kann asymptomatisch bleiben oder sich symptomatisch als Angina pectoris äußern. Kommt es durch die Koronarinsuffizienz zu Myokardnekrosen, spricht man von einem Myokardinfarkt [5], [12].

B. Folgen der Ischämie

Durch Koronarsklerose verursachte Mangel durchblutung kann Störungen einer oder mehrerer Funktionen des Myokards verursachen: der mechanischen, biochemischen und/oder der elektrischen Funktion [8].

Folgen sind Störungen der regionalen ventrikulären Kontraktilität mit folgender Hypo-/Akinesie der betroffenen Muskelabschnitte, die je nach Schweregrad und Ausdehnung der Ischämie zu unterschiedlich ausgeprägter Beeinträchtigung der Pumpleistung des Herzens führt [8].

Klinisch manifestiert sich die myokardiale Ischämie als [5]:

- stumme Myokardischämie,
- stabile Angina pectoris,
- instabile Angina pectoris,

- Myokardinfarkt.

a) Stumme Myokardischämie

Unter stummer Myokardischämie versteht man asymptomatische Verläufe einer myokardialen Minderperfusion.

Postmortale Untersuchungen zeigen, dass unter Erwachsenen, die im Laufe ihres Lebens nie Symptome einer Angina pectoris angegeben haben, nicht nur atherosklerotische Veränderungen der koronaren Gefäße weit verbreitet sind, sondern sogar makroskopische Myokardnarben nach einem Myokardinfarkt [8].

Da asymptomatisch verlaufende Myokardischämien nicht erkannt und somit auch nicht behandelt werden können, haben solche Patienten ein höheres Risiko an einem plötzlichen Herztod, der nicht selten die erste Manifestation einer Koronarsklerose ist, zu sterben [8]. Eine Patientengruppe bei der so was häufiger vorkommt sind Diabetiker. Die Ursache liegt in der Polyneuropathie [5].

b) Stabile Angina pectoris

Typische Symptome einer stabilen Angina pectoris sind z.B. mit physischer Belastung oder Stress assoziierte Brust- und/oder Armbeschwerden. Sie werden als Schmerzen, retrosternales Enge- bzw. Druckgefühl oder Brennen beschrieben und bessern sich in Ruhe oder nach einer Nitratgabe meist nach 5-10 Minuten [5], [8].

c) Instabile Angina pectoris

Angina pectoris wird als instabil definiert, wenn mindestens eine der folgenden Charakteristika vorkommt [5], [8]:

- Auftreten in Ruhe oder in der Nacht bei einer Dauer länger als 10 Minuten („Angina decubitus“),
- Zunahme an Intensität - Dauer und Frequenz („Crescendo-Angina“)
- plötzlicher neu aufgetretener Anfall großer Intensität („De-novo angina“),
- erneuter Auftritt innerhalb von 6 Wochen nach einem Myokardinfarkt („Postinfarktangina“).

d) Myokardinfarkt

Für den Herzinfarkt charakteristisch ist das Auftreten von ischämischen Myokardnekrosen aufgrund von hochgradigen Stenosen oder akuten Verschlüssen der Koronararterien [12].

- Klinik

Die klinische Symptomatik ist sehr vielseitig und unterschiedlich stark ausgeprägt. Typisch sind folgende Symptome: heftige substernale manchmal epigastrale Schmerzen mit Ausstrahlung in den Hals, linke Schulter oder Hand die durch Ruhe oder Nitroglyzerin fast nicht beeinflussbar sind, Angst, vegetative Begleitsymptomatik, Herzrhythmusstörungen [12].

- Elektrokardiographie (EKG)

- a) ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt (STEMI)

Neben der klinischen Symptomatik und Erhöhung des Troponin-T sind typische EKG-Veränderungen, wie die ST-Strecken-Hebung in mindestens 2 Standardableitungen, charakteristisch [13].

- b) Nicht- ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt (N-STEMI)

Bei N-STEMI ist im EKG keine ST-Strecken-Hebung zu erkennen. Die Diagnose Myokardinfarkt wird nur aufgrund der Klinik und der Erhöhung von Troponin-T gestellt [13].

Laut der Österreichischen Todesursachenstatistik sind im Jahr 2007 5774 Menschen an den Folgen eines akuten Myokardinfarktes verstorben. Das heißt, dass fast 18% der Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit einem tödlichen Ausgang durch einen akuten Myokardinfarkt geendet haben [14].

3 Konsensus der Österreichischen Atherosklerose Gesellschaft

Herz-Kreislauf Erkrankungen sind weltweit die häufigste Todesursache. In den westlichen Industrieländern sind diese Erkrankungen für 45% der Gesamtmortalität verantwortlich. Die häufigste Todesursache in der Gruppe ist die koronare Herzkrankheit. Auch Österreich ist in der Hinsicht keine Ausnahme. Im Jahr 2007 sind laut dem Österreichischen Todesregister 44% aller Todesfälle auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen zurück zu führen. In 20% war die Todesursache die KHK [14].

Metaanalysen randomisierter klinischer Studien mit Lipidsenkern vom Typ Statine zeigen, dass die Rate an kardiovaskulären Ereignissen mit der Senkung der LDL-Cholesterinkonzentration im Blut proportional abnimmt [15], [16] und deshalb in Populationen mit niedrigeren LDL-Cholesterinwerten im Vergleich zu Populationen mit hohen Werten eine wesentlich niedrige Morbiditäts- und Mortalitätsrate beobachtet [15].

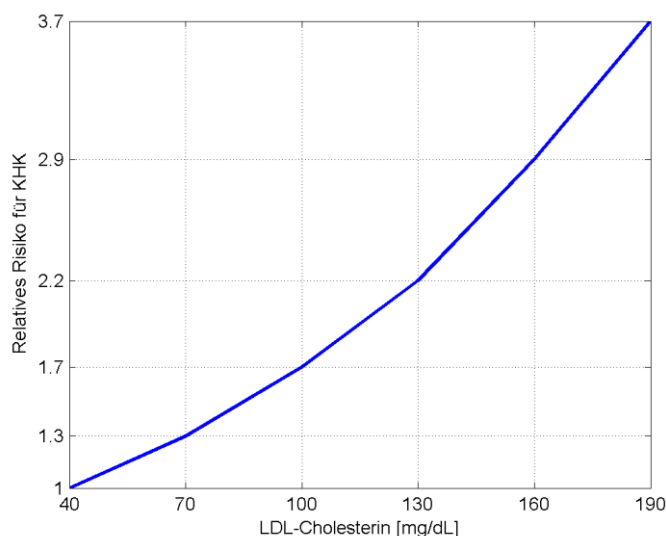


Abbildung 3: Zusammenhang zwischen der LDL-C Plasmakonzentration und dem relativen Risiko für KHK [2]

Somit war der Bedarf nach einer Optimierung der Cholesterinbehandlung immer deutlicher. Im Jahr 2006 kam es durch die Zusammenarbeit von 8 medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften zum „Cholesterinkonsensus der Österrei-

chischen Atherosklerose Gesellschaft (AAS)“ in dem Zielwerte und Behandlungsschemata der Cholesterintherapie erarbeitet wurden [17].

Folgende Fachgesellschaften waren beteiligt [17]:

- Österreichische Adipositas Gesellschaft,
- Österreichische Arteriosklerose Gesellschaft,
- Österreichische Diabetes Gesellschaft,
- Österreichische Gesellschaft für Angiologie,
- Österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie,
- Österreichische Gesellschaft Nephrologie,
- Österreichische Gesellschaft für Schlaganfall-Forschung,
- Österreichische Kardiologie Gesellschaft.

Der genannte Konsensus orientierte sich an den internationalen Richtlinien, den Adult Treatment Panel III (ATP III) Guidelines des National Cholesterol Education Programms (NCEP).

Die ersten ATP III Richtlinien erschienen 2001. 2004 dann eine modifizierte Version. Der Grund für die Überarbeitung war die Veröffentlichung von 5 großen klinischen Studien (HPS, PROSPER, ALLHAT-LLT, ASCOT-LLA und PROVE IT-TIMI 22) mit neuen Ergebnissen in Bezug auf die Statintherapie und klinischen Endpunkten, die es nötig gemacht haben die Guidelines neu zu evaluieren und zu ändern - die LDL-C-Zielwerte für bestimmte Patientengruppen noch weiter zu senken [2].

3.1 Cholesterinkonsensus 2006 der AAS

Schritt 1:

Bestimmung eines kompletten **Lipidprofils** (nach einer Nüchternperiode von mindestens 12 Stunden):

- Gesamtcholesterin (Tot-C)
- Triglyzeride (TG)
- LDL-Cholesterin (LDL-C)
- HDL-Cholesterin (HDL-C)

Schritt 2:

Feststellung ob eine koronare Herzkrankheit (KHK), eine klinisch manifeste extrakoronare Atherosklerose oder ein Diabetes mellitus vorliegt [1]:

- **KHK:** St. p. Myokardinfarkt (MI, STENT/PTCA, Bypass-Operation, angiographisch verifizierte KHK), nachgewiesene Myokardischämie (Ergometrie, Myokardszintigraphie)
- **klinisch manifeste extrakoronare Atherosklerose:** Zerebrovaskuläre Erkrankung (St. p. ischämischem Insult oder TIA mit Nachweis atherosklerotischer Veränderungen an den Carotiden, hämodynamisch relevante Carotisstenose), periphere arterielle Verschlusskrankheit, abdominelles Aortenaneurysma
- Diabetes mellitus: Typ 2 Diabetes bzw. Typ 1 mit Mikroalbuminurie

Schritt 3:

Feststellung, ob klassische Risikofaktoren (RF) vorliegen (zusätzlich zum LDL-C):
5 klassische RF, die den LDL-C-Zielwert beeinflussen:

Nicht modifizierbar:

- **Alter** (Männer > 45 Jahre, Frauen > 55 Jahre)
- **FA für prämaturre KHK** (Männer > 45 Jahre, Frauen > 55 Jahre, weibliche erstgradige Verwandte < 65 Jahre)

Modifizierbar:

- **Rauchen**
- **Hypertonie** (RR > 140/90 mmHg oder antihypertensive Medikation)
- **HDL-C** < 40 mg/dl

HDL-C > 60 mg/dl zählt als negativer RF; wenn es vorliegt, kann bei der Risikoabschätzung ein vorhandener positiver RF abgezogen werden.

Schritt 4:

Wenn 2 oder mehr (2+) RF ohne KHK oder KHK-Äquivalent vorliegen, Bestimmung des absoluten 10-Jahres-KHK-Risikos (lt. Framingham Tabelle; das angegebene Risiko bezieht sich auf „harte Endpunkte“: tödl. und nicht tödl. MI, plötzlicher Herztod).

Schritt 5:

Zuordnung zu einer von 4 Risikokategorien, Feststellung des LDL-Zielwertes und Entscheidung über die medikamentöse Therapie.

Risikokategorie	LDL-C-Zielwert	Schwellenwert für Einleitung einer medikamentösen Therapie
Sehr hoch: Akutes Koronarsyndrom [1,2,3] Stabile KHK bei Diabetes [1,2,4,5] Atheroskleroseprogredienz*	< 70 mg/dl	> 70 mg/dl
Hoch: Stabile KHK ohne Diabetes [1,2,4,5,8] Manifeste extrakoronare Atherosklerose [1,2,8] Typ 2 Diabetes [1,6,8] 10-Jahresrisiko > 20% [1,7]	< 100 mg/dl	> 100 mg/dl (bei Patienten mit KHK, extrakoronarer Atherosklerose oder Typ 2 Diabetes mit einer Statintherapie, mindestens in Standarddosis**, bei LDL-C > 70 mg/dl immer indiziert) [8]
Mäßig: 2+ Risikofaktoren [1,7] (10-Jahresrisiko < 20%)	< 130 mg/dl***	> 130 mg/dl
Gering: 0-1 Risikofaktor [1] (10-Jahresrisiko meist < 10%)	< 160 mg/dl	> 190 mg/dl

* z.B. eine dokumentierte Progredienz einer extrakraniellen Karotisstenose trotz LDL-C-Zielwerterreichung (< 100 mg/dl) unter Standardstatintherapie.

** Statin Standarddosis: Simvastatin 40 mg, Fluvastatin 80 mg, Pravastatin 40 mg, Atorvastatin 10 mg, Rosuvastatin 5 mg.

*** Im Einzelfall kann es sinnvoll sein, auch bei dieser Patientengruppe eine LDL-C Senkung unter 100 mg/dl anzustreben. Dies gilt besonders für Patienten mit ausgeprägtem metabolischen Syndrom.

Therapeutische Lebensmodifikation unmittelbar bei Überschreiten des LDL-C-Zielwertes. Medikamentöse Therapie sofort bei "sehr hohem" und „hohem“ Risiko (s.o.). Bei mäßigem und geringem Risiko, wenn nach 3-monatiger Lebensmodifikation die obigen Schwellenwerte überschritten werden. Falls eine medikamentöse Therapie indiziert ist, sollte eine LDL-C-Senkung > 35% angestrebt werden [1-8].

Schritt 6:

Behandlung erhöhter Triglyzeride (TG > 150 mg/dl). Wenn die TG > 500 mg/dl liegen → primär TG-Senkung durch Fibrate, um eine Pankreatitis zu vermeiden.

Wenn die TG initial < 500 mg/dl und nach Erreichen des LDL-C-Zielwertes weiterhin > 200 mg/dl liegen, Festlegen eines Nicht-HDL-C-Zielwertes.

Risikokategorie	LDL-C-Zielwert	Nicht-HDL-C-Zielwert
Akutes Koronarsyndrom [1,2,3] Stabile KHK bei Diabetes [1,2,4,5] Atheroskleroseprogredienz	< 70 mg/dl	< 100 mg/dl
Stabile KHK ohne Diabetes [1,2,4,5,8] Manifeste extrakoronare Atherosklerose [1,2,8] Typ 2 Diabetes [1,6,8] 10-Jahresrisiko > 20% [1,7]	< 100 mg/dl	< 130 mg/dl
2 + Risikofaktoren [1,7] (10-Jahresrisiko < 20%)	< 130 mg/dl	< 160 mg/dl
0-1Risikofaktor [1] (10-Jahresrisiko meist < 10%)	< 160 mg/dl	< 190 mg/dl

Schritt 7:

Identifizierung und Behandlung eines metabolischen Syndroms (NCEP ATP III-Kriterien).

Wenn drei oder mehr der folgenden Faktoren vorliegen, kann die Diagnose „metabolisches Syndrom“ gestellt werden.

Faktor	Grenzwerte
Viszerale Adipositas - Männer - Frauen	Bauchumfang > 102 cm Bauchumfang > 88 cm
Erhöhte TG	> 150 mg/dl
Erhöhter Blutdruck	> 130/ > 85 mmHg
Niedriges HDL-C - Männer - Frauen	< 40 mg/dl < 50 mg/dl
Erhöhte Nüchtern-Plasmaglukose	> 100 mg/dl

Wegen des mit dem Syndrom assoziierten hohen kardiovaskulären Risikos sollten intensive Anstrengungen unternommen werden, das Zustandsbild durch therapeutische Lebensstilmodifikation (Gewichtsreduktion durch fettreduzierte Ernäh-

rung, Steigerung der Körperlichen Fitness durch regelmäßiges Ausdauertraining) günstig zu beeinflussen. Sollte es damit nicht gelingen, den LDL- bzw. Nicht-HDL-Zielwert zu erreichen, ist der Einsatz von Lipidsenkern sinnvoll.

O. Univ. Prof. Dr. J.R. Patsch
Präsident der AAS

Univ. Doz. Dr. B. Föger
Sekretär der AAS

Referenzen:

- [1] Grundy SM, et al., Circulation 2004, 110:227
- [2] Smith SC, et al., Circulation 2006, 113: 2363
- [3] Cannon CP, et al., NEJM 2004, 350:15
- [4] LaRosa JC, et al., NEJM 2005, 352:1425
- [5] Pedersen TR, et al., JAMA 2005, 294:2437
- [6] Colhoun HM, et al., Lancet 2004, 364:685
- [7] Sever PS, et al., Lancet 2003, 361:1149
- [8] HPS Collaborative Group, Lancet 2003, 361:2005

10-Jahres KHK Risiko für Männer (Framingham- Tabelle)				
Alter	Punkte	Alter	Punkte	
20- 34	-9	55-59	8	
35-39	-4	60-64	10	
40-44	0	65-69	11	
45-49	3	70-74	12	
50-54	6	75-79	13	

Gesamt Cholesterin	Punkte Alter				
	20-30	40-49	50-59	60-61	70-79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0
200-239	7	5	3	1	0
240-279	9	6	4	2	1
≥280	11	8	5	3	1

	Punkte Alter				
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Nichtraucher	0	0	0	0	0
Raucher	8	5	3	1	1

HDL mg/dl	Punkte	Systol. Blutdruck (mmHg)	Punkte	
			unbehandelt	behandelt
>60	-1	<120	0	0
50-59	0	120-129	0	1
40-49	1	130-139	1	2
<40	2	140-159	1	2
		≥ 160	2	3

Punkte-summe	10-jahres KHK Risiko	Punkte-summe	10-jahres KHK Risiko
<0	<1	9	5
0	1	10	6
1	1	11	8
2	1	12	10
3	1	13	12
4	1	14	16
5	2	15	20
6	2	16	25
7	3	≥17	≥30
8	4		

10-Jahres KHK Risiko für Frauen (Framingham- Tabelle)				
Alter	Punkte	Alter	Punkte	
20- 34	-7	55-59	8	
35-39	-3	60-64	10	
40-44	0	65-69	12	
45-49	3	70-74	14	
50-54	6	75-79	16	

Gesamt Cholesterin	Punkte Alter				
	20-30	40-49	50-59	60-61	70-79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0
200-239	8	6	4	2	1
240-279	11	8	5	3	2
≥280	13	10	7	4	2

	Punkte Alter				
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Nichtraucher	0	0	0	0	0
Raucher	9	7	4	2	1

HDL mg/dl	Punkte	Systol. Blutdruck (mmHg)	Punkte	
			unbehandelt	behandelt
>60	-1	<120	0	0
50-59	0	120-129	1	3
40-49	1	130-139	2	4
<40	2	140-159	3	5
		≥ 160	4	6

Punkte-summe	10-jahres KHK Risiko	Punkte-summe	10-jahres KHK Risiko
<9	<1	18	5
9	1	19	6
10	1	20	8
11	1	21	10
12	1	22	12
13	2	23	16
14	2	24	20
15	3	≥25	≥30
16	4		
17	5		

3.2 Neue Richtlinien

Nach Bestimmung eines vollständigen Lipidprofils, Eruiierung einer ev. bestehenden KHK, klinisch manifesten extrakoronaren Atherosklerose oder eines Diabetes mellitus, Erhebung klassischer Risikofaktoren und nach Bestimmung des absoluten 10-Jahres-KHK-Risikos (siehe Cholesterinkonsensus 2006) erfolgt die Zuordnung in eine der 4 Risikogruppen: gering, mäßig, hoch oder sehr hoch. Folglich kann sowohl der LDL-C-Zielwert als auch der Schwellwert für die Einleitung einer medikamentösen Therapie festgelegt werden.

Im Zentrum der Betrachtung des Cholesterinkonsensus war vor allem die Patientengruppe mit einem hohen kardiovaskulären Risiko. Die bis jetzt einheitliche Gruppe mit einem LDL-C-Zielwert von unter 100 mg/dl, wurde in zwei unterteilt, wodurch nun zwischen Patienten mit einem hohen und den Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko unterschieden wird. Die LDL-C-Zielwerte dieser zwei Gruppen unterscheiden sich.

Für Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko, liegt der LDL-C-Zielwert weiterhin bei maximal 100 mg/dl. Das sind Patienten mit:

- einer stabilen KHK ohne Diabetes,
- manifester extrakoronarer Atherosklerose (ZAVK, PAVK, Insult, transitorische ischämische Attacke (TIA), Aneurysma der Aorta abdominalis),
- Typ 2 Diabetes mellitus,
- Typ 1 Diabetes mellitus und einer Nephropathie,
- einem 10-Jahres-KHK-Risiko > 20% (Framingham Risikorechner).

Leidet der Patient an einer der in weiterer Folge angeführten Erkrankungen, hat er laut der AAS nicht nur ein hohes, sondern ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko. Dementsprechend ist der LDL-C-Zielwert niedriger - maximal 70 mg/dl. Die Formierung der Höchstrisikogruppe ist die größte Änderung, die die neuen Richtlinien brachten. Bisher lag die empfohlene Grenze auch für diese Patienten bei 100 mg/dl.

Höchststrisikopatienten sind folgende Patienten [18]:

- Patienten mit einem akutem Koronarsyndrom (akuter Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris),
- Patienten mit KHK und einem Typ 2 Diabetes mellitus,
- Patienten mit KHK und einem metabolischen Syndrom,
- Patienten mit einer KHK und einer extrakoronaren Atherosklerose,
- Patienten mit einer Progression, einem Rezidiv oder einer Neumanifestation der KHK bei LDL-C < 100 mg/dl.

Der Grund für die Senkung der LDL-C-Konzentrationsgrenze auf 70 mg/dl sind wie erwähnt Ergebnisse klinischer Studien, die gezeigt haben, dass unterhalb dem Wert eine Progression der Atherosklerose nicht mehr stattfindet [18]. Es werden also LDL-C-Werte angestrebt, die hinsichtlich der Lipide, einen minimalen bis keinen kardiovaskulären Risikofaktor mehr darstellen [15].

4 Therapie der Hypercholesterinämie

Neben den Untersuchungen, die erhöhte LDL-C-Werte in den Mittelpunkt der Prävention stellen, haben auch verbesserte Therapieformen, v.a. die neuen Statine, zu einer sinkenden Tendenz der LDL-C-Zielwerte geführt [2], [15]. Deren Anwendung macht die Erreichung der angestrebten niedrigeren Zielwerte erst möglich [15], [18].

In weiterer Folge werden sowohl nichtpharmakologische als auch medikamentöse Therapieansätze beschrieben.

4.1 Nichtpharmakologische Ansätze

Die Modifikation des Lebensstils ist die Basis jeder effektiven Atheroskleroseprävention, sowohl auf der primären als auch auf der sekundären Ebene. Das Ziel ist in dem Fall eine Reduktion des LDL-Cholesterins mit nicht pharmakologischen Maßnahmen wie z.B. durch Änderung der Ernährungsangewohnheiten, Nikotinabstinenz, Stressreduktion, ausreichende körperliche Aktivität und durch Vermeidung anderer Faktoren, welche die Pathogenese der Atherosklerose fördern.

Leider ist in den meisten Fällen die Möglichkeit einer ausreichenden Senkung der Serumlipide, allein durch die Änderung der Lebensangewohnheiten, sehr beschränkt. Man nimmt an, dass bei Hypercholesterinämiepatienten in der Primärprävention in ca. 1/3 und bei denen in der Sekundärprävention sogar in 4/5 der Fälle eine zusätzliche medikamentöse Therapie erforderlich ist [16]. Aus dem Grund ist eine ausführliche Patientenberatung mit Erstellung einer individuellen und v.a. realistischen Zielsetzung unumgänglich. Die Lebensstilmodifikation bleibt jedoch als Basismaßnahme und Unterstützung der medikamentösen Therapie unverzichtbar.

4.1.1 Ernährung

Die Umstellung der Ernährung verfolgt zwei Ziele. Mit einer entsprechenden Kalorienzufuhr soll der Patient sein Normalgewicht erhalten/erreichen und mit der Änderung der Nahrungsmittelzusammensetzung der Pathogenese der Lipidtransportstörungen und der Atherosklerose entgegenwirken [6].

Laut der Österreichischen Gesellschaft für Ernährung (ÖGE) werden bei Hypercholesterinämie folgende Maßnahmen empfohlen:

- Reduktion des täglichen Fettkonsums

Die tägliche Fettzufuhr soll 30 kcal% des Gesamtkaloriebedarfes nicht überschreiten. Das entspricht 70-80 g/Tag bei einem Kaloriebedarf von 2000 - 2400 kcal (derzeitiger Durchschnitt: 100 g/Tag!) [6].

- Gesättigte Fettsäuren und Trans-Fettsäuren sollten durch einfach und mehrfach ungesättigte ersetzt werden.

Der Gehalt an gesättigten Fettsäuren, Cholesterin und versteckten Fetten ist v.a. in Fleisch, Wurst- und Vollmilchprodukten hoch [6]. Sie sind schnell verdaulich und wirken sich negativ auf den Cholesterinspiegel aus.

Trans-Fettsäuren entstehen v.a. bei industrieller Fetthärtung, Erhitzen und Braten ab einer Temperatur von etwa 130°C. Sie sind in hohen Mengen in frittierten Produkten, Backwaren, Milchprodukten, Rind- und Lammfleisch vorhanden. Ein häufiger Verzehr von Trans-Fettsäuren führt zu Erhöhung von LDL-C und Abfall des HDL-C im Blut [19].

Ungesättigte Fettsäuren sind im Pflanzenfett (Soja-, Oliven-, Sonnenblumenöl) vorhanden. Sie bewirken allgemein eine Hemmung der endogenen Cholesterinsynthese und eine Erhöhung der Anzahl der LDL-Rezeptoren [6]. Ein wichtiger Vertreter aus der Gruppe sind die Omega-3-Fettsäuren (mehrfach gesättigte Fettsäuren). Man findet sie vorwiegend im Fisch und in grünen Pflanzen. Schon länger ist bekannt, dass sie nicht nur die Serumtriglyzeride senken, sondern auch einen direkten Effekt auf die myokardiale Kontraktilität, Herzfrequenz, Elastizität der Gefäße, Endothelfunktion, Atherosklerose, Trombozytenfunktion, Entzündungsfaktoren und den Blutdruck haben [20], [21]. Eine regelmäßige Einnahme von Nahrungsergänzungsmittel mit einer hohen Konzentration an Omega-3-Fettsäure führt, bei Patienten mit einer bekannten KHK, zur Reduktion der Sterblichkeitsrate um 20% und des plötzlichen Herztodes nach einem Myokardinfarkt um bis zu 45% [22]. Somit wird beim Vorliegen einer Erkrankungen aus dem kardiovaskulären Formenkreis, besonders im Rahmen der Sekundärprävention, eine regelmäßige Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren, entweder in Rahmen von Verzehr von Fisch 2x/Woche [6] oder in Form von Präparaten [23] empfohlen.

- Als Grundlage sollten Kohlenhydrat- und ballaststoffreiche Nahrungsmittel dienen (60-85 kcal%).

Im Vordergrund stehen Obst, Gemüse, stärkehaltige Nahrungsmittel und Vollkornprodukte. Weißmehlprodukte, Zucker, Honig, Gebäck und andere Produkte aus schnell resorbierbaren Kohlenhydraten sollten vermieden werden [6].

4.1.2 Körperliche Aktivität

Regelmäßige ausreichende physische Betätigung führt zu einer Lipoproteinverteilung die mit einem verminderten koronaren Risiko assoziiert ist. Die LDL-C-Konzentration lässt sich leider wenig beeinflussen, dafür ist der Effekt auf die HDL-Cholesterin-Steigerung und Triglyzeridsenkung nicht zu vernachlässigen. Mit jedem in der Woche gelaufene Kilometer, steigt das HDL-C um bis zu 0,16 mg/dl an [6].

Neben der Lipoproteinprofiländerung führt eine regelmäßige sportliche Aktivität auch direkt zu einer verbesserten myokardialen Perfusion. Lange hat man angenommen, dass die Regression/Verlangsamung der atherosklerotischen Läsionen in den Koronarien und die Bildung von Kollateralgefäßen dazu führt. Heute weiß man, dass solche Effekte erst nach Jahren regelmäßigen Trainings, wenn überhaupt, eintreten. Die Mechanismen, die wesentlich schneller zu messbaren Ergebnissen führen, spielen sich auf der Molekularebene ab. Die zentrale Rolle dabei hat die vaskuläre Endothelfunktion [25].

Das gesunde Endothel produziert die endotheliale-NO-Synthase (eNOS), ein Enzym für die Synthese von Stickstoffmonoxid (NO) in den glatten Muskelzellen der Gefäße. NO führt zur Vasodilatation und sichert somit einen ausreichenden Blutdurchfluss. Bei Atherosklerose, hohen Konzentrationen an TNF- α , oxidiertem LDL-C oder Hypoxie ist die Konzentration an eNOS geringer. Gleichzeitig steigt die Konzentration sog. „Reactive oxidative species (ROS)“. Dabei handelt es sich um hochreaktive Radikale die zu vorzeitigem Abbau von NO führen und somit eine adäquate Gefäßdilatation verhindern. Dies wird wiederum durch die extrazelluläre Superoxid-Dismutase (ecSOD) verhindert [25]. Regelmäßige körperliche Aktivität wirkt also einer endothelialen Dysfunktion aufgrund einer verminderten Konzentration an bioaktivem NO, die man bei Atherosklerose findet (Mangel an eNOS und ecSOD, Überschuss an ROS), entgegen [25].

Wenn durch die alleinige Änderung des Lebensstils die Lipidzielwerte nicht erreicht werden oder ein primär sehr hohes kardiovaskuläres Risiko besteht, wird ergänzend eine medikamentöse Lipidsenkung empfohlen.

4.2 Pharmakologische Ansätze

Das Prinzip der Therapie ist die gezielte Hemmung von einzelnen oder mehreren Schritten des Cholesterinkreislaufes, die den Cholesterinspiegel im Plasma beeinflussen. In Tabelle 4 sind die gängigen Substanzen der Hypercholesterinämie-therapie und ihre Wirkmechanismen angeführt [26]:

Wirkmechanismus	Substanzen
Hemmung der HMG-CoA-Reduktase	Statine
Hemmung der Resorption von Cholesterin	Ezetimib
Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs	Anionenaustauschharze
Hemmung der Synthese von Cholesterin transportierenden Lipoproteine	Nikotinsäure, Fibrate
Hemmung des mikrosomalen Triglycerid-Transfer-Proteins (MTP)	Implitapide*
Hemmung der Acyl-CoA:Cholesterin-O-Acyltransferase (ACAT)	Avasimibe*

*in klinischer Erprobung

Tabelle 4: Wirkungsmechanismen und Substanzen der Hypercholesterinämie-therapie

4.2.1 Statine

Statine gehören zu den meist erforschten Medikamenten. Ihre morbidität- und mortalitätssenkende Wirkung (v.a. in der Sekundärprävention in der Therapie von Patienten mit KHK) ist bewiesen, deshalb sind sie Medikamente erster Wahl in der Behandlung von Hypercholesterinämie [27].

A. Wirkungen

Der Wirkungsmechanismus der Statine ist eine Hemmung der 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoenzymA-Reductase (HMG-CoA-Reduktase), eines wesentlichen Kontrollenzym der Cholesterinsynthesekette. Wird er gehemmt, kommt es intrazellulär zu einem Cholesterinmangel. Weil die Zellen nun den Cholesterinbe-

darf durch das extrazellulär (im Plasma) vorhandene LDL-C decken müssen, erhöhen sie die Zahl der LDL-Rezeptoren an der Zelloberfläche. Durch die gesteigerte Aufnahme in die Zellen und gleichzeitig gehemmte intrazelluläre Cholesterinproduktion, sinkt die LDL-Konzentration im Plasma um bis zu 50%. Der Reduktionsgrad ist dosisabhängig [26].

Neben der Cholesterinsenkung, weisen die Statine noch andere Wirkungen, wie z.B. eine Senkung der TG um bis zu 25%, eine mäßige Steigerung des HDL-C, sowie auch vaskuloprotektive und antioxidative Wirkungen [26] auf.

B. Unerwünschte Wirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind in Tabelle 5 zusammen mit entsprechenden Präventionsmaßnahmen angeführt.

Nebenwirkung	Maßnahme
Passagerer asymptomatischer Anstieg der Serumtransaminasen und der Kreatininkinase (CK)	Laborkontrolle (CK, Leber- und Nierenwerte) 3 Monate nach Beginn der Therapie und bei Erhöhung der Statindosis.
Myalgie, Myopathie, Rhabdomyolyse (Gefahr: akutes Nierenversagen!)	Bei Muskelschmerzen und Kombination mit Fibraten (häufigeres Auftreten!): Laborkontrolle der CK
Hintere Schalentrübungen der Augenlinse	Gelegentliche Augenuntersuchungen werden empfohlen
Gastrointestinale Beschwerden (Dyspepsie, Flatulenz, Schmerzen im Epigastrium)	selten und ohne klinischer Bedeutung [6]

Tabelle 5: Die häufigsten Nebenwirkungen von Statinen und Maßnahmen zur Prävention

C. Kontraindikationen

In der Schwangerschaft, Stillzeit und bei Leber- und Muskelerkrankungen sollten Statine nicht gegeben werden [26].

D. Limitationen der Statintherapie

- Bei Patienten mit einem hohen LDL-C-Ausgangswert zu Beginn der Statintherapie, wird unter Umständen trotz der maximalen Wirkung, also einer Reduktion des LDL-C um 50%, der Zielwert von 100 mg/dl bzw. 70 mg/dl nicht erreicht [2]. Da eine Verdoppelung der Dosis nur zu einer zusätzlichen LDL-C-

Senkung um 6% führt, ist in solchen Fällen meist eine Kombinationstherapie erforderlich.

- Bei intensivierter LDL-Cholesterinsenkung (Statintherapie in hohen Dosen) steigt das Risiko für unerwünschte Wirkungen. Die Intensität der Therapie sollte deswegen nicht nur dem kardiovaskulären Risiko angepasst werden, sondern sollte auch die individuelle Situation des Patienten (wie z.B. weitere Erkrankungen, Co-Medikation, Compliance) beachten [15], [28].

4.2.2 Medikamente mit komplementärer Wirkung auf das LDL-C

Für diese Substanzgruppen gibt es zur Sekundärprävention keine ausführlichen Daten [27], deshalb werden sie als Medikamente zweiter Wahl oder als Kombinationstherapie mit Statinen eingesetzt.

4.2.2.1 Ezetimib

Ezetimib bewirkt eine selektive Hemmung der Resorption von Cholesterin, das über die Nahrung und als Bestandteil der Gallensäure in den Darm gelangt [26]. Die Wirkung erfolgt am „Niemann-Pick C1 like 1 Protein“ (NPC1L1), das sich in der Membran der Enterozyten im Dünndarm befindet. Ezetimib bindet am NPC1L1 und blockiert es. Somit wird die vesikuläre Endozytose vom freien Cholesterin im Darm verhindert [29], [30].

Durch die reduzierte enterale Aufnahme, wird das LDL-C im Plasma um bis zu 20,4% gesenkt. Als Kombination mit einem Statin ist eine zusätzliche Senkung der LDL-Konzentration um bis zu 20% möglich [26].

4.2.2.2 Anionenaustauschharze

Anionenaustauschharze wie Colestyramin, Colestipol oder Colesevelam sind basische Substanzen, die im Darm Gallensäure binden. Der enterohepatische Kreislauf wird unterbrochen und das für die Bildung von Gallensäure benötigte Cholesterin wird von der Leber vermehrt aus dem Blutplasma in die Hepatozyten aufgenommen. Das LDL-C kann auf diesem Weg um bis zu 20 – 30% gesenkt werden [26].

Colestyramin und Colestipol haben eine hohe Nebenwirkungsrate. 50% aller Patienten klagen über Obstipation, Anorexie, Übelkeit, Meteorismus, Sodbrennen oder Steatorrhö [26].

Colesevelam ist ein neuer Ionenaustauscher, der wegen seiner chemischen Zusammensetzung noch größere Mengen an Gallensäure binden kann. Dadurch wird im Vergleich zu Cholestyramin eine geringere Dosis gebraucht, die fekale Ausscheidung der Gallensäure wird jedoch vervierfacht. Auch die Nebenwirkungsrate ist mit 5% um einiges geringer. Am häufigsten werden Obstipation und Dyspepsie beobachtet. Zurzeit befindet sich das Medikament auf der Warteliste und ist in Österreich offiziell noch nicht zugelassen [31].

4.2.2.3 Nikotinsäure

Nikotinsäure führt durch die Hemmung der Lipolyse zum Absinken der freien Fettsäuren im Plasma. Therapeutisch wird vor allem ihre starke HDL-C steigernde Wirkung ausgenutzt (stärker als alle anderen lipidmodifizierende Medikamente). Das LDL-C wird nur wenig gesenkt [26].

Wegen Verschlechterung der Glukosetoleranz ist der Diabetes mellitus leider eine relative Kontraindikation [26].

4.2.2.4 Fibrate

Fibrate sind Therapeutika, die wegen der Hemmung der "Synthese" von triglyzeridreichen VLDL-Partikel in der Leber vor allem eine starke Wirkung auf die Senkung der Triglyzeride haben (bis zu 50 - 70%). Die Beeinflussung des LDL-C ist noch nicht geklärt. Neben einer Senkung von bis zu 20%, ist auch ein Ansteigen möglich [6].

In Kombination mit Statinen steigt das Risiko für eine akute Rhabdomyolyse mit folgendem Nierenversagen, deswegen werden engmaschige Laborkontrollen empfohlen [26].

4.3 Vorgehen in der Praxis

Der Österreichische Cholesterinkonsensus empfiehlt für die Hypercholesterinämie-therapie von Hoch- bzw. Höchstisikopatienten ein folgendes Behandlungsschema:

Für Patienten mit hohem bzw. sehr hohem Risiko ist das Therapeutikum erster Wahl ein Cholesterinsenker vom Typ Statine, der frei verschreibbar ist („Grüne-Box-Statine“). Solche Statine sind: Simvastatin, Lovastatin, Pravastatin und Fluvastatin [17].

Ist die gewählte Therapie wirksam und die Patienten erreichen die LDL-C-Zielwerte (maximal 100 mg/dl für Hochrisikopatienten und maximal 70 mg/dl für Patienten mit einem sehr hohem Risiko), soll die Therapie beibehalten werden [17].

Werden die Zielwerte durch die Monotherapie mit einem frei verschreibbarem Statin nicht erreicht, werden folgende Alternativen vorgeschlagen [17]:

- a) Zum Grüne-Box-Statine wird Ezetimib dazu verschrieben.
- b) Der Statine aus der Grünen Box wird durch einen aus der Gelben Box ersetzt. Gelbe-Box-Statine sind Atorvastatin und Rosuvastatin.

Werden die Zielwerte auch so nicht erreicht, soll die Dosis von Atorvastatin bzw. Rosuvastatin erhöht werden, oder eine Kombinationstherapie mit Ezetimib eingeführt werden [17].

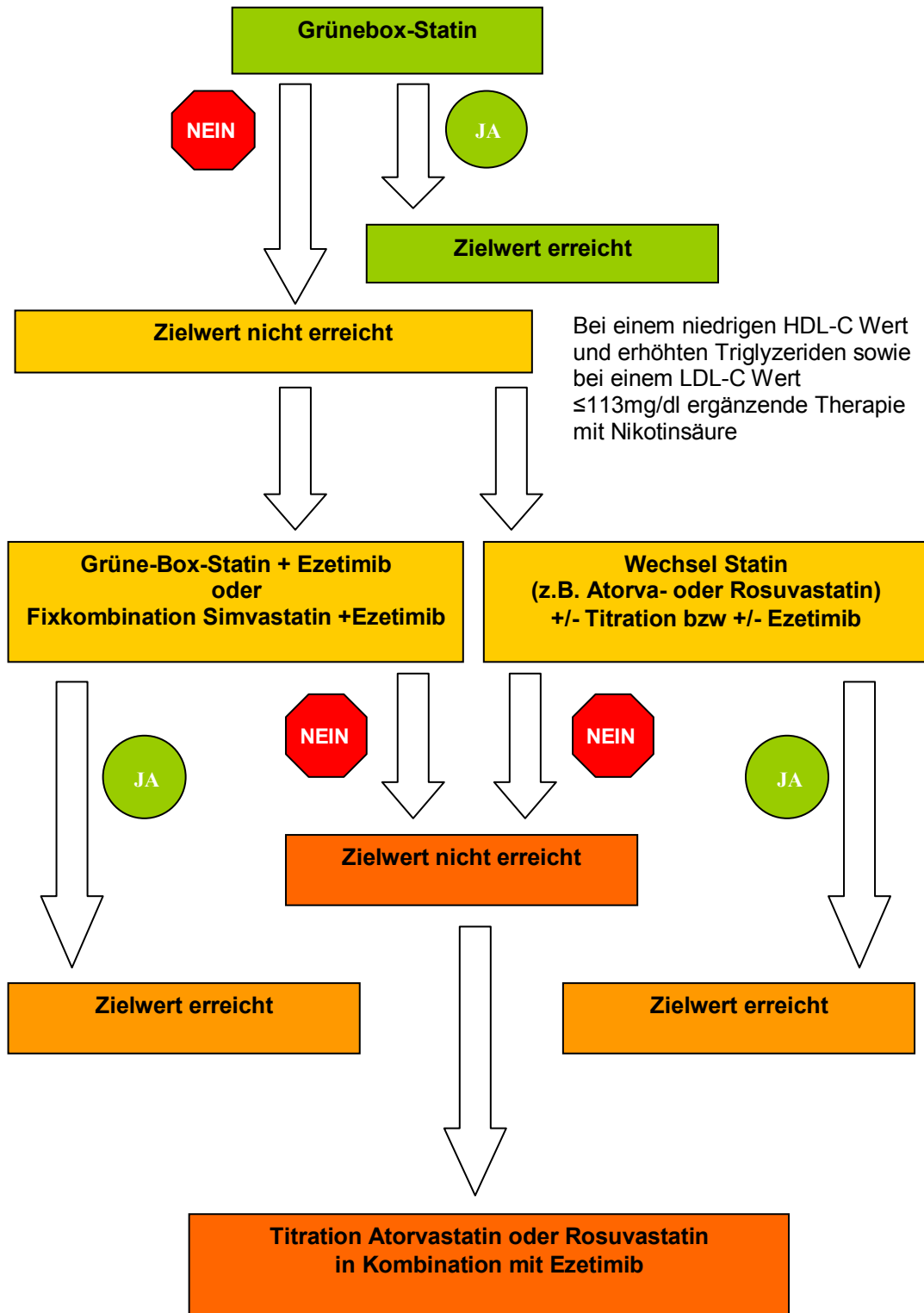


Abbildung 4: Behandlungsschema bei Hypercholesterinämie

5 Diabetes mellitus

Unter dem Begriff Diabetes mellitus werden chronische Stoffwechselerkrankungen zusammengefasst, deren gemeinsames Symptom die Hyperglykämie ist. Zur ihrer Entstehung kann, abhängig von der Ätiologie, eine gestörte Glukoseverwertung, eine gestörte Insulinsekretion oder eine gesteigerte endogene Glukoseproduktion führen [8].

Die Folge persistierender Hyperglykämie sind Mikro- und Makroangiopathien, durch Glykosylierungsprozesse entstandene Schäden an Blutgefäßen, die sich in unterschiedlicher Ausprägung in fast jedem Organ des Körpers manifestieren können [12]. Sie sind in Tabelle 6 angeführt.

Makroangiopathien	Mikroangiopathien
Koronare Herzkrankheit, Periphere arterielle Verschlusskrankheit, Arterielle Verschluss-Krankheit der Hirnarterien	Diabetische Nephropathie, Diabetische Retinopathie, Diabetische Neuropathie, Diabetisches Fußsyndrom

Tabelle 6: Langzeitfolgen von Diabetes mellitus

5.1 Klassifikation

Die ersten Empfehlungen zur Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) bereits im Jahr 1965 verfasst. Die Amerikanische Diabetes Gesellschaft (ADA) revidierte sie 1997 und erstellte neue, die schließlich 1998 von der WHO bestätigt und in ihre Leitlinien übernommen wurden [5] (Tabelle 7).

I. Diabetes mellitus Typ 1 (β-Zellzerstörung, die zum absoluten Insulinmangel führt)
A. Immunologisch bedingt B. Idiopathisch (in Europa selten)
II. Diabetes mellitus Typ 2 (gestörte Insulinsekretion und/oder Insulinresistenz mit einem relativen Insulinmangel)
III. Andere Diabetestypen mit bekannten Ursachen
A. Genetische Defekte der β -Zellfunktion - Chromosom 12, HNF-1a (früher MODY 3) - Chromosom 7, Glukokinase (früher MODY 2) - Chromosom 20, HNF-4a (früher MODY 1) - Mitochondriale DNA B. Genetische Defekte der Insulinwirkung C. Erkrankungen des endokrinen Pankreas D. Endokrinopathien E. Medikamentös-toxisch induziert F. Infektionen G. Seltene, immunologisch bedingte Formen H. Andere, gelegentlich mit Diabetes assoziierte genetische Syndrome
IV. Gestationsdiabetes (erstmalige Manifestation einer Kohlenhydratstoffwechselstörung in der Schwangerschaft) [12]

Tabelle 7: Klassifikation des Diabetes mellitus (Empfehlung der American Diabetes Association 1997)

Die neue Klassifikation des Diabetes mellitus orientiert sich an der Ätiopathogenese der Erkrankung und nicht an Vektoren wie Behandlungsform oder Erkrankungsalter wie bisher. Somit sind bis heute häufig verwendete Begriffe wie insulinabhängiger Diabetes mellitus (IDDM) und nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus (NIDDM) jetzt obsolet [8].

In weiterer Folge wird ausschließlich auf den Diabetes mellitus Typ 2 eingegangen, da in der vorliegenden Untersuchung nur Patienten mit diesem Typ der Zuckerkrankheit miteinbezogen wurden.

5.2 Diabetes mellitus Typ II

A. Gestörte Insulinsekretion und die Insulinresistenz sind die wesentlichen Merkmale des Typ-2-Diabetes mellitus:

- Insulinresistenz

Typ-2-Diabetiker leiden häufig an Adipositas (genetisch oder durch übermäßige Nahrungszufuhr bedingt) und weisen folglich auch erhöhte Kon-

zentrationen von Fettsäuren im Plasma auf, wodurch die Glukoseverwertung in Leber, Muskel- und Fettgewebe sinkt. Es entsteht eine herabgesetzte Insulinwirksamkeit, die eine gesteigerte Insulinsekretion bewirkt. Die Folge ist ein Überangebot an Insulin im Plasma welches zu einer Down-Regulation der Insulinrezeptoren an der Oberfläche der Zielzellen führt. Die Resistenz nimmt somit weiter zu [4], [8].

- **Gestörte Insulinsekretion**

Oft wird z.B. ein Fehlen typischer pulsatiler Insulinsekretion und eine pathologische Insulinantwort nach Glukosezufuhr (postprandial) beobachtet. Sie ist verzögert oder sogar fehlend [5]. Die genauen Mechanismen sind nicht bekannt.

B. Genetik

Diabetes Typ 2 hat eine starke genetische Komponente. Mehrere Genloci sind bei der Vererbung beteiligt. Erkrankte haben meist Verwandte die ebenfalls an dieser Krankheit leiden. Studien an eineiigen Zwillingen haben gezeigt, dass im Erkrankungsfall eines Zwillinges die Wahrscheinlichkeit, dass der andere Zwilling ebenfalls erkrankt, bei 80% liegt. Geschwister von Typ-2-Diabetikern haben ein Risiko von 20 - 40% selber einen Diabetes zu entwickeln und die Konkordanzrate von Nachkommen an Diabetes Typ 2 erkrankter Eltern beträgt 25 - 50% [32].

Jedoch ist der Diabetes Typ 2 nicht nur eine polygene sondern auch eine multifaktorielle Erkrankung [8]. So entwickeln Patienten ein Diabetes Typ 2 nur, wenn zusätzlich zur genetisch determinierten Insulinresistenz und gestörter Insulinsekretion, Umweltfaktoren wie Adipositas oder Mangel an körperlicher Betätigung vorliegen [32].

5.3 Diabetes mellitus Typ II und das kardiovaskuläre Risiko

Bei Diabetikern werden kardiovaskuläre Erkrankungen wie PAVK, ischämischer Insult, KHK und Myokardinfarkt viel häufiger beobachtet als bei Nichtdiabetikern. Laut der American Heart Association (AHA) ist Diabetes mellitus neben der Hyperlipidämie, dem arteriellen Hypertonus und dem Nikotinabusus einer der Hauptrisikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen [8].

Typ-2-Diabetiker haben ein 1-5x erhöhtes Risiko am plötzlichen Herztod zu sterben. Das Risiko ein koronares Ereignis zu erleiden, gleicht dem Risiko eines Nichtdiabetikers nach einem erlittenen Myokardinfarkt. Da Diabetiker den typischen Angina pectoris Schmerz als Zeichen einer kardialen Ischämie wegen der Polyneuropathie oft nicht verspüren („stumme Ischämie“) wird der Bedarf an einer KHK-Abklärung auch bei asymptomatischen Patienten mit Diabetes mellitus diskutiert [8].

Der Grund für das gehäufte Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen bei Diabetikern ist die ergänzende Wirkung von erhöhter Glukosekonzentration im Plasma (Hyperglykämie) und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Adipositas, Bewegungsmangel, Dyslipidämie, arterieller Hypertonus und das Rauchen. Auch hohe Seruminsulinspiegel, die bei Insulinresistenz auftreten, erhöhen nicht nur bei Diabetikern sondern auch bei Populationen ohne Diabetes mellitus das kardiovaskuläre Risiko [8].

5.4 Diabetes mellitus Typ II und die Dyslipidämie

Eine reine Hypercholesterinämie, wo nur die Cholesterinwerte im Plasma erhöht sind, ist bei Typ-2-Diabetes selten. Charakteristisch ist eine Dyslipidämie mit Triglyzeridämie und niedriger HDL-C-Plasmakonzentration.

Die LDL-C-Konzentration wird durch die diabetogene Fettstoffwechsellage zwar nicht erhöht, sehr wohl aber die Bildung von small-dense-LDL (sdLDL) [8]. Diese sdLDL Moleküle sind kleiner und dichter, durchwandern leichter die endotheliale Zellschicht der Gefäße, weisen eine verstärkte Neigung zu Oxidation und Glykierung [8], binden leichter an Proteoglykane in der Arterienwand und schlechter an LDL-Rezeptoren, weshalb sie ein starkes atherogenes Potenzial zeigen [33]. Fördernd für die vermehrte Bildung von sdLDL sind neben hohen TG und niedrigem HDL-C auch die abdominelle Adipositas und die Insulinresistenz - Faktoren die häufig mit Diabetes Typ 2 assoziiert sind [33].

Das Vorhandensein hoher Konzentrationen von oxLDL, vor allem wenn es sich dabei um sdLDL handelt, erhöht das KHK-Risiko um den Faktor drei und kann als unabhängiger und signifikanter Prädiktor für die Entwicklung kardiovaskulärer

Ereignisse bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einer KHK gesehen werden [34].

Die Therapie richtet sich nach den Leitlinien der American Diabetes Association und denen der American Heart Association. Sie verfolgt folgende Ziele: durch Ernährungsmodifikation, Gewichtsreduzierung, Steigerung der körperlichen Bewegung, Aufgeben von Rauchen, Optimierung des Bluthochdruckes und Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage, soll eine Senkung der LDL-C Konzentration, Erhöhung der HDL-C Konzentration und Senkung der TG angestrebt werden [8].

5.5 Diabetes mellitus Typ II und der Konsensus der AAS

Der Diabetes mellitus Typ 2 erhöht, wie beschrieben, stark das kardiovaskuläre Risiko und ist somit laut dem Konsensus der AAS schon allein Grund genug den Patienten in die Hochrisikogruppe einzustufen. Die LDL-C-Konzentration soll unter 100 mg/dl gehalten werden um das kardiovaskuläre Risiko zu minimieren.

Leidet der Typ-2-Diabetiker zusätzlich noch an einer manifesten KHK, ist das Risiko ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden noch wesentlich höher. Diese Patienten werden in die Risikogruppe mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko eingestuft. Der LDL-C-Zielwert liegt bei maximal 70 mg/dl. Dies folgt aus Erkenntnissen, dass die Atherosklerose unter diesem Wert nicht mehr fortschreitet.

Obwohl die Risiken eine Atherosklerose und deren Folgen durch erhöhte LDL-C-Blutkonzentrationen zu entwickeln gut bekannt und klinisch erforscht sind und auch die LDL-C-Therapiezielwerte klar definiert sind, erreicht laut internationalen Studien ein Großteil der Patienten die Zielwerte trotzdem nicht [35], [36], [37]. Auch unter österreichischen Patienten mit KHK und Statintherapie erreichen 7 von 10 den LDL-C-Zielwert von 100 mg/dl nicht. Der mittlere LDL-C-Wert liegt bei 126 mg/dl.

6 Material und Methoden

6.1 Studiendesign

Die Daten für die vorliegende retrospektive Analyse wurden aus der Datenbank der Diabetes- und Stoffwechselambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin in Graz für den Zeitraum von Jänner 2006 bis Oktober 2008 erhoben.

Die Einschlusskriterien waren ein vollständiger Datensatz und das Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ II mit oder ohne koronarer Herzkrankheit. Somit wurden 335 Datensätze von 276 Patienten in die Analyse eingeschlossen. 59 Patienten haben die Ambulanz in dem genannten Zeitraum zweimal aufgesucht, jedoch nie innerhalb eines Kalenderjahres. Die Unabhängigkeit der Daten könnte durch die Aufteilung der Patienten nach dem Untersuchungsjahr (2006, 2007 oder 2008) gewährleistet werden.

Neben den demographischen Daten wie Alter und Geschlecht wurden das HbA1c, Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C und die Triglyzeride erhoben. Die wichtigsten Patientencharakteristika sind in Tabelle 8 angeführt.

	Männlich	Weiblich	Gesamt
Anzahl	157	119	267
Alter (Jahre)	60 (\pm 10)	60 (\pm 10)	
Diabetes mellitus Typ 2	157	119	267
+ KHK	38	23	61
HbA _{1c} (%)	7,5 (\pm 1,2)	7,4 (\pm 1,3)	
Gesamtcholesterin (mg/dl)	177 (\pm 37)	180 (\pm 43)	
LDL-C (mg/dl)*	93 (\pm 33)	88 (\pm 31)	
HDL-C (mg/dl)	49 (\pm 14)	55 (\pm 18)	
TG (mg/dl)	196 (\pm 138)	191 (\pm 155)	
* nicht berücksichtigt wurden Patienten mit TG \geq 400 mg/dl, da die Friedewald-Formel zur Berechnung von LDL-C bei so hohen TG-Werten nicht gültig ist			
# Alter, HbA _{1c} , Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C und TG sind angeführt in Mittelwert (\pm Standardabweichung)			

Tabelle 8: Patientencharakteristika

Entsprechend ihrem Risikoprofil wurden die Diabetespatienten in zwei Gruppen aufgeteilt:

- Gruppe A (hohes kardiovaskuläres Risiko): Typ-2-Diabetika ohne bekannter KHK mit einem LDL-C-Zielwert von unter 100 mg/dl.
- Gruppe B (sehr hohes kardiovaskuläres Risiko): Typ-2-Diabetiker mit einer zusätzlich bestehenden KHK. Der LDL-C-Zielwert liegt unter 70 mg/dl.

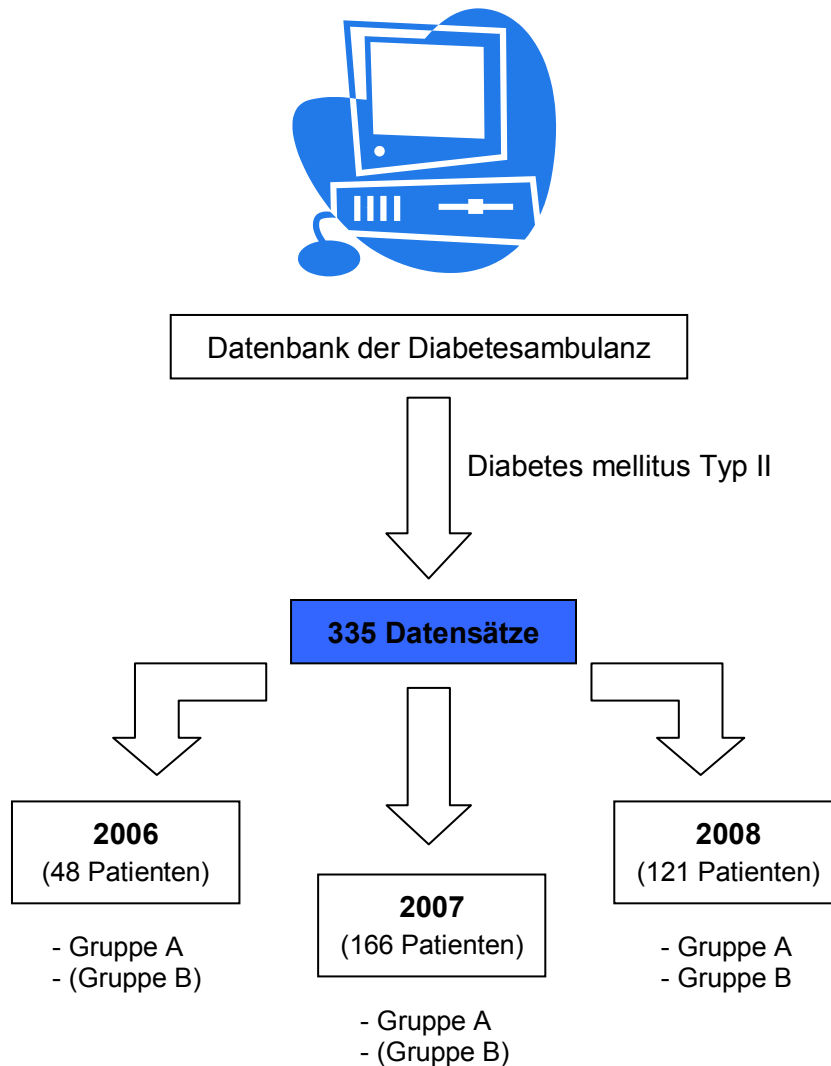


Abbildung 5: Schematische Darstellung des Studiendesigns (Gruppe B steht beim Jahr 2006 und 2007 in Klammern, weil in diesen Jahren das angestrebte LDL-C-Zielwert noch einheitlich ≤ 100 mg/dl für alle Typ-II-Diabetiker war).

6.2 Ziele der Studie

Die primären Ziele der Untersuchung waren:

- die Anzahl der Patienten mit Diabetes mellitus Typ II in beiden Risikogruppen ($\text{LDL-C} \leq 70$ mg/dl oder ≤ 100 mg/dl) zu erfassen, die unter Therapie, für das Untersuchungsjahr aktuelle LDL-C-Zielwerte erreichen bzw. nicht erreichen.
- Ermittlung von Gründen für das Nichterreichen der LDL-C-Zielwerte.
- Vergleichen der Ergebnisse der letzten drei Jahre (2006, 2007 und 2008).

Sekundär wurde untersucht:

- wie die Diabetes-Typ-II-Patienten andere Lipidzielwerte, wie die für das HDL-C und die TG erreichen.

6.3 Statistik

Alle Parameter wurden mit SPSS 16.0 für Windows (englische Version) deskriptiv untersucht. Mit Kolmogorov-Smirnov-Test erfolgte die Überprüfung der Daten auf die Normalverteilung. Für die Signifikanzbestimmungen (definiert mit $p < 0,05$) wurde in weiterer Folge der T-Test angewendet.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit Microsoft Office Excel 2003, SPSS 16.0 für Windows und Matlab.

7 Studienergebnisse

7.1 Erreichen von LDL-C-Zielwert ≤ 100 mg/dl im Verlauf der letzten drei Jahre (2006, 2007, 2008)

Da im Jahr 2006 und 2007 das Therapieziel für das LDL-C bei allen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ II, unabhängig davon ob sie zusätzlich eine KHK haben oder nicht, einheitlich bei ≤ 100 mg/dl lag und sich erst im Jahr 2008 die Anstrengung bei denen mit KHK den LDL-C-Zielwert auf ≤ 70 mg/dl zu senken definitiv durchsetzte, wurde mit der Studie zuerst untersucht, wie viele Patienten in den letzten drei Jahren mindestens den LDL-C- Zielwert ≤ 100 mg/dl erreicht haben. Die Ergebnisse sind in der Abbildung 6 dargestellt.

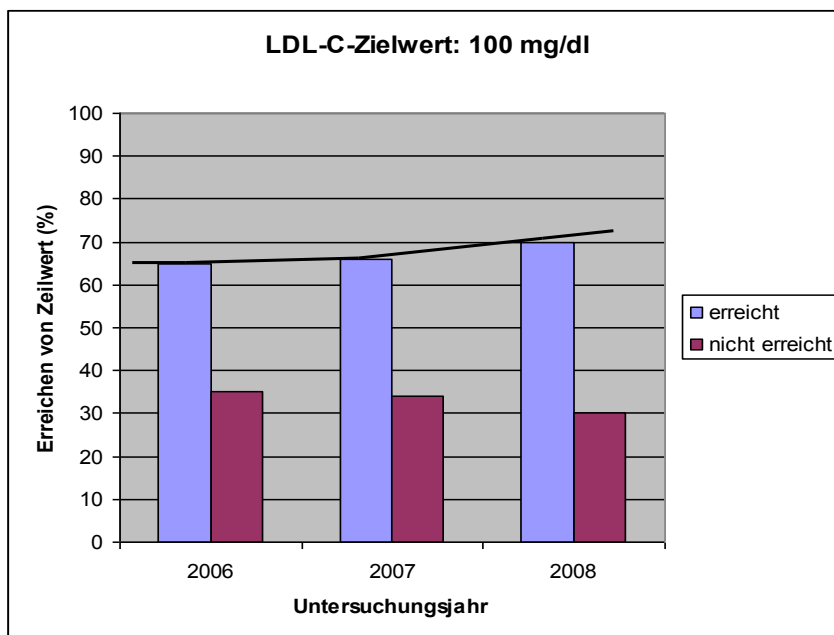


Abbildung 6: Erreichen von Zielwert LDL-C ≤ 100 mg/dl; Vergleich der letzten drei Jahre

Im Vergleich der Untersuchungsjahre zeigte sich, dass der Anteil an Patienten die den LDL-C-Wert ≤ 100 mg/dl erreicht haben, von 65% im Jahr 2006 auf 70% im Jahr 2008 gestiegen ist.

Der Mittelwert (\pm Standardabweichung) der LDL-C Plasmakonzentrationen konnte von 97 (± 37) mg/dl im Jahr 2006 auf 92 (± 35) mg/dl im Jahr 2007 und 87 (± 26) mg/dl im Jahr 2008 gesenkt werden.

In der Auswertung wurden von 335 Einträgen 33 nicht berücksichtigt, da es sich um Patienten mit einem TG \geq 400 mg/dl handelt. Die Friedewald Formel (siehe Formel 1), die bei Bedarf zu Berechnung der LDL-C Werte angewendet wurde, ist bei so hohen TG-Plasmakonzentrationen nicht mehr gültig.

$$\text{LDL-C} = \text{Gesamtcholesterin} - \text{TG}/5 - \text{HDL-C}$$

Formel 1: Friedewald Formel

7.1.1 Vergleich der Geschlechter

Die Geschlechter unterscheiden sich im Prozentsatz der Patienten/-innen die den LDL-C- Wert von unter 100 mg/dl erreichen nicht wesentlich. Der Verlauf der letzten drei Jahre weist bei beiden Geschlechtern eine steigende Tendenz auf (Abbildung 7).

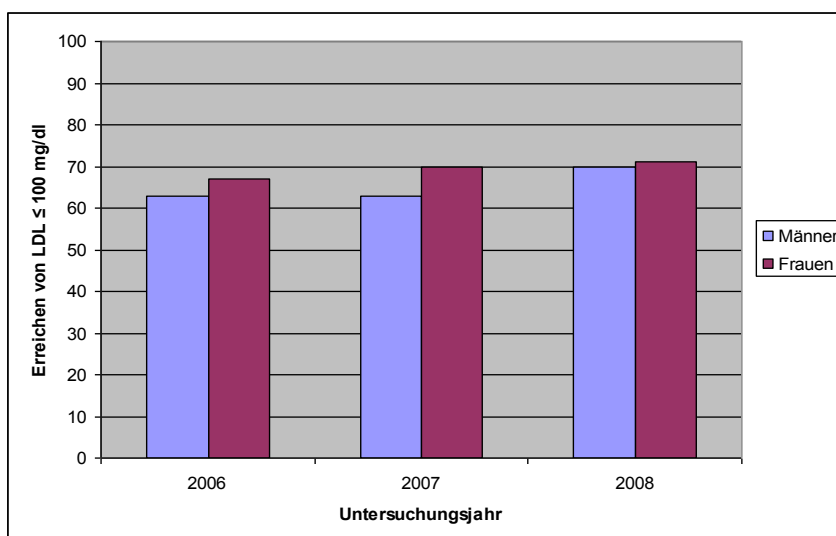


Abbildung 7: Erreichen von Zielwert LDL-C \leq 100mg/dl; Vergleich der Geschlechter

Frauen haben im Vergleich zu Männern in 4%, 7% und 1% häufiger den LDL-C-Zielwert erreicht.

Tabelle 9 zeigt den Vergleich der wichtigsten statistischen Parameter für das LDL-C der vergangenen 3 Jahre bei Männern. Bemerkbar ist vor allem die Senkung des Mittelwertes um 17% zwischen 2006 und 2008, der immer niedriger werdende Median und der sinkende LDL-C-Maximalwert. Nicht miteinbezogen wurden LDL-C Werte von Patienten mit TG \geq 400 mg/dl (N = 3; 11; 2).

	2006	2007	2008
Anzahl	24	86	58
LDL-C Mittelwert (mg/dl)	105	93	87
Stand. Abw.	± 38	± 35	± 26
Median (mg/dl)	90	92	87
Minimum (mg/dl)	50	16	11
Maximum (mg/dl)	187	175	134

Tabelle 9: Vergleich der LDL-C Parameter der letzten drei Untersuchungsjahre (Männer)

Die Frauen zeigen im Vergleich zur männlichen Patientengruppe in allen 3 Untersuchungsjahren einen niedrigeren LDL-C Mittelwert und Median, wobei die Differenz zwischen den Geschlechtern im Laufe der Jahre immer kleiner geworden ist, sodass sich die Werte im Jahr 2008 kaum noch unterscheiden (vgl. Tabelle 9 und Tabelle 10). LDL-C Werte von Patientinnen mit TG \geq 400 mg/dl wurden für die Analyse nicht herangezogen (N = 0; 5; 6)

	2006	2007	2008
Anzahl	21	64	49
LDL-C Mittelwert (mg/dl)	88	90	86
Stand. Abw.	± 35	± 34	± 25
Median (mg/dl)	89	86	81
Minimum (mg/dl)	35	18	38
Maximum (mg/dl)	171	202	145

Tabelle 10: Vergleich der LDL-C Parameter der letzten drei Untersuchungsjahre (Frauen)

7.1.2 Gründe für das Nichterreichen des Zielwertes und therapeutische Maßnahmen

Abbildung 9 zeigt, welche therapeutischen Maßnahmen dem Nichterreichen des LDL-C Zielwertes von \leq 100 mg/dl folgten.

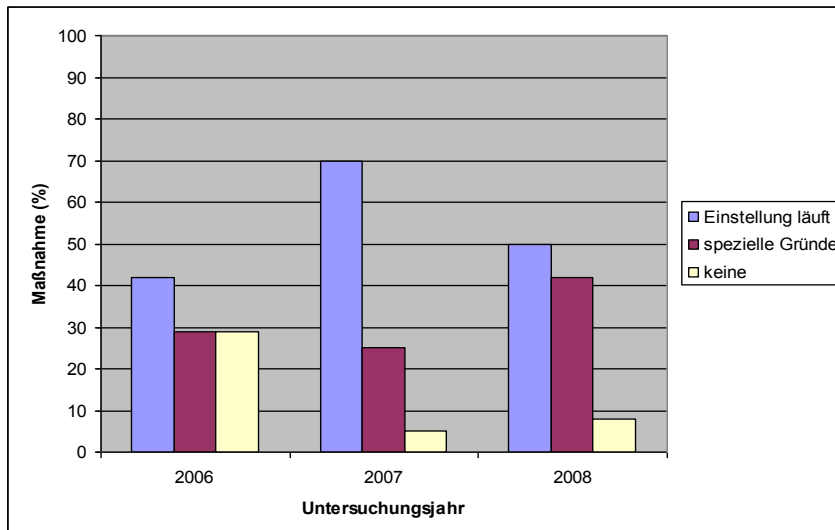


Abbildung 8: Maßnahmen bei Nichterreichen von LDL-C <math>< 100\text{mg/dl}</math>; Vergleich der letzten drei Jahre

Der Großteil der Patienten befand sich in der Einstellungsphase, wo dem Überschreiten des Zielwertes eine Optimierung der medikamentösen Therapie mit Dosiserhöhung, Wechsel des Präparates oder Einführung einer Kombinationstherapie folgte (Balken „Einstellung läuft“).

In wenigen Fällen (21 von 335 in 3 Jahren) sind keine weiteren Maßnahmen ergriffen worden. In 19 Fällen waren die Gründe dafür aus den Datensätzen leider nicht erhebbar, in den restlichen 2 wurden die LDL-C Zielwerte als „im Zielbereich“ liegend (der LDL-C Wert betrug 101 mg/dl) bzw. als „zufriedenstellend“ (der LDL-C Wert betrug 124 mg/dl) eingestuft. Auffallend ist, dass sich die Anzahl der Fälle ohne erfolgte therapeutische Optimierung von 29% im Jahr 2006 auf unter 10% in den darauf folgenden Jahren verringert hat.

In den restlichen Fällen (bei 33 Patienten) gab es spezielle Gründe wieso der LDL-C Zielwert von $\leq 100\text{ mg/dl}$ nicht erreicht worden ist.

Diese waren in:

- 37% (12 Patienten): Incompliance bezogen auf die Medikamenteneinnahme, bei 2 Patienten aufgrund eines schweren Depressionsleidens.
- 24% (8 Patienten): Diätfehler oder Bewegungsmangel als ergänzende nichtmedikamentöse Therapie.
- 21% (7 Patienten): Unverträglichkeit der Lipidsenker oder deren Kombinationen.

- 9% (3 Patienten): Schlechte Blutzuckereinstellung, die zuerst behandelt wurde.
- 6% (2 Patienten): Das Absetzen der Statine nach einem operativen Eingriff.
- 3% (1 Patient): Fehlerhafte Einstufung des LDL-C Wertes (dieser lag bei 112 mg/dl und wurde trotzdem als „im Zielbereich“ liegend eingestuft).

Die Maßnahmen beschränkten sich auf die Beseitigung dieser speziellen Gründe.

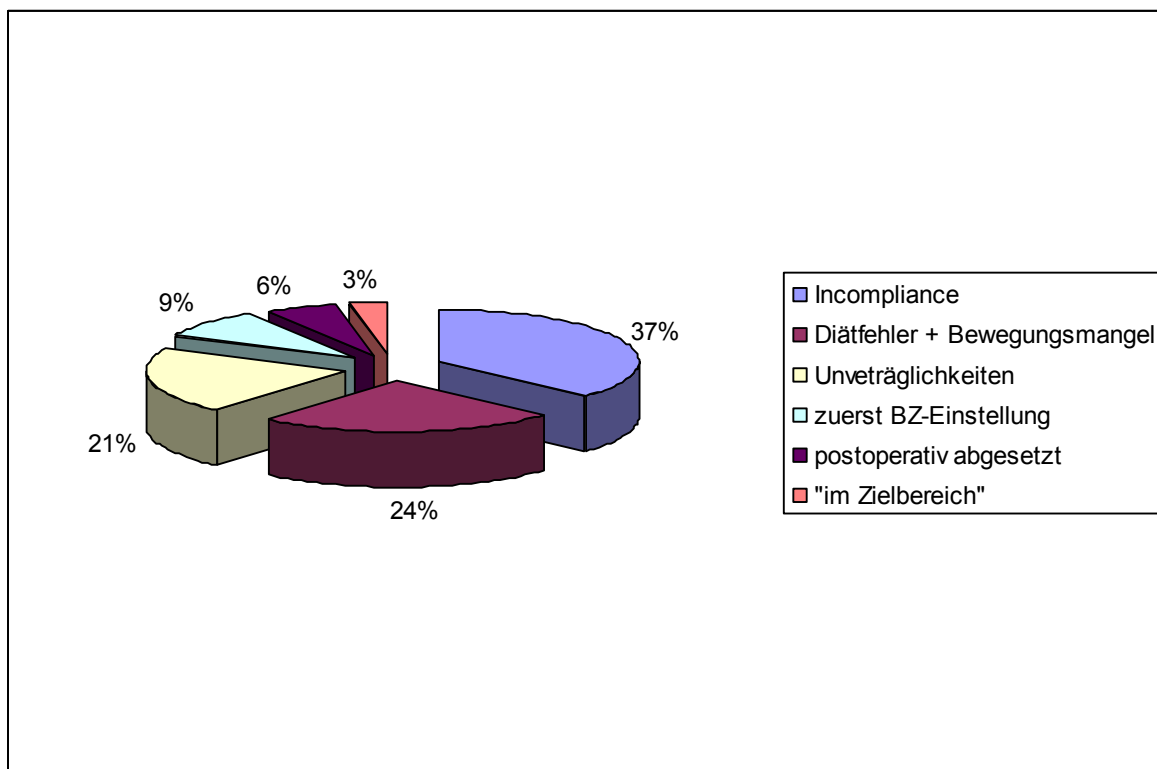


Abbildung 9: Gründe für das Nichterreichen des LDL-C Zielwertes

7.2 Erreichen von LDL-C-Zielwerten entsprechend der Risikogruppe in 2008

Bei genauerer Betrachtung der 121 Patienten aus dem Jahr 2008 und unter Berücksichtigung der Aufteilung derselben in die zwei Risikogruppen: A (hohes kardiovaskuläres Risiko; LDL-C Zielwert: ≤ 100 mg/dl) mit 102 Patienten und B (sehr hohes kardiovaskuläres Risiko; LDL-C Zielwert: ≤ 70 mg/dl) mit 19 Patienten zeigte sich, dass die Höchstisikogruppe B weniger gut die Zielwerte erreicht hat als die Hochrisikogruppe A (vgl. Abbildung 11).

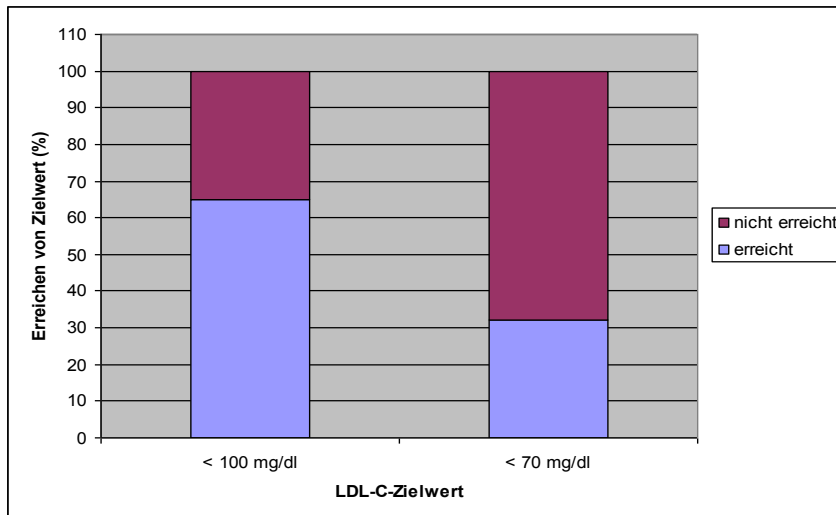
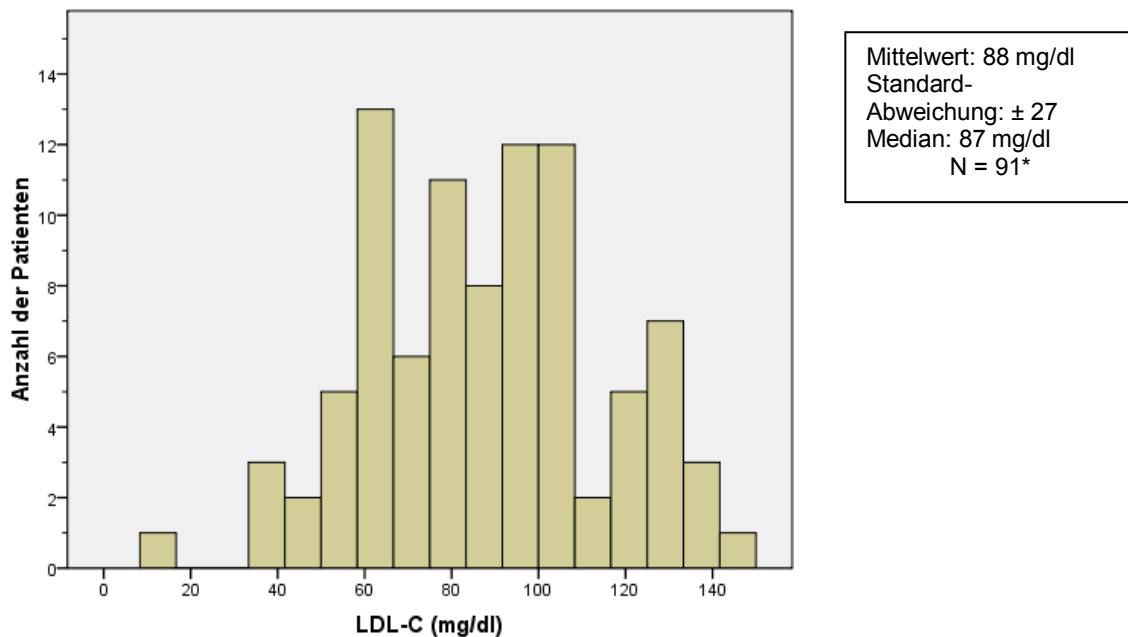


Abbildung 10: Erreichen von LDL-C-Zielwerten in beiden Risikogruppen (2008)

In weiterer Folge wurden die beiden Risikogruppen getrennt analysiert.

7.2.1 Gruppe A (Hochrisikogruppe; LDL-C-Zielwert \leq 100 mg/dl)

Wie in Abbildung 10 dargestellt ist, erreichen 65% der Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko den angestrebten LDL-C-Zielwert von \leq 100 mg/dl. Das Histogramm der Verteilung der LDL-C-Werte dieser Patienten (Abbildung 11) zeigt, dass die meisten Werte zwischen 60 und dem Grenzwert 100 mg/dl aufweisen. Der Mittelwert liegt sogar bei 73 (\pm 19) mg/dl und unterscheidet sich mit einer Signifikanz von $p = 0,001$ ($\rightarrow p < 0,05$) vom Wert 100 mg/dl.



* Die statistischen Werte in der Legende beziehen sich auf die gesamte Hochrisikogruppe. Patienten mit TG > 400 mg/dl wurden in der Analyse nicht berücksichtigt (N = 11).

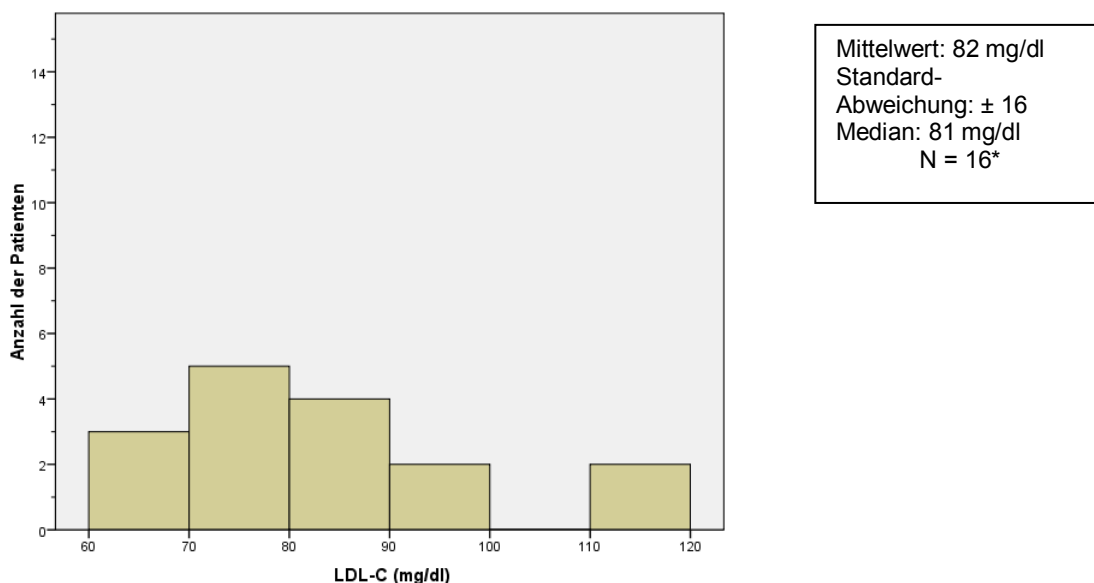
Abbildung 11: Verteilung der LDL-C-Werte in Gruppe A (Hochrisikogruppe)

Den LDL-C-Zielwert von ≤ 100 mg/dl haben 35% der Patienten der Risikogruppe A nicht erreicht. Der Mittelwert der LDL-C Werte dieser Patienten liegt bei 116 (± 15) mg/dl.

Bei näherer Analyse hat sich herausgestellt, dass bei mehr als der Hälfte, der LDL-C Wert in einem Bereich zwischen 101 und 113 mg/dl liegt. Würde die Grenze für das Erreichen bei 113 mg/dl liegen, würden sogar 84% aller Patienten der Hochrisikogruppe den Zielwert „erreichen“. Dieser Aspekt ist vor allem im Zusammenhang mit der Ordnungsregel der Fixkombination eines Statins mit Ezetimib oder einer anderen Therapiesteigerung bedeutend. Näher wird auf das Problem in der Diskussion eingegangen.

7.2.2 Gruppe B (Höchstrisikogruppe; LDL-C-Zielwert ≤ 70 mg/dl)

Nur 6 von 19 (32%) Diabetes-Typ-II-Patienten bei denen aufgrund des Risikoprofils die Indikation gestellt worden ist das LDL-C unter 70 mg/dl zu senken, haben diesen Zielwert auch erreicht. Der Mittelwert deren LDL-C Werte liegt bei 65 (± 4) mg/dl, der Median ist 66 mg/dl.



* Die statistischen Werte in der Legende beziehen sich auf die gesamte Hochstrisikogruppe. Patienten mit TG ≥ 400 mg/dl wurden in der Analyse nicht berücksichtigt (N =3).

Abbildung 12: Verteilung der LDL-C-Werte in Gruppe B (Hochstrisikogruppe)

Die übrigen 13 Patienten haben den Zielwert nicht erreicht. Wie aus Abbildung 12 ersichtlich ist, liegen die meisten LDL-C Werte im Bereich zwischen 71 und 90 mg/dl. Der Mittelwert beträgt 87 (± 23) mg/dl, der Median ist 86 mg/dl. Der niedrigste Wert ist 71 mg/dl, der höchste 115 mg/dl. Die LDL-C Werte der einzelnen Patienten sind Abbildung 13 zu entnehmen.

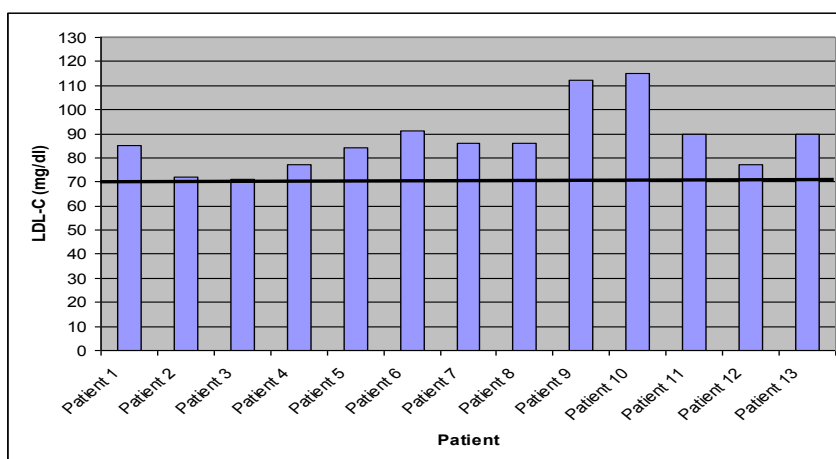


Abbildung 13: LDL-C Werte von Hochstrisikopatienten; Zielwert von ≤ 70 mg /dl nicht erreicht

Die LDL-C Werte von Patienten 1-5 wurden fälschlicherweise als „im Zielbereich“ liegend beurteilt, wobei die Patienten 2 und 3 den Grenzwert von 70 mg/dl nur knapp überschritten haben. Ihre Werte lagen bei 72 bzw. 71 mg/dl.

Bei Patient 6 hatte die Behandlung der Blutzuckerentgleisung nach einem schweren Infekt Priorität. Patient 7 litt seit Wochen an Metformin induzierten Durchfällen was die Absorption des Lipidsenkens beeinflusst haben könnte. Patient 8 wies in erster Linie durch häufigen Alkoholkonsum stark erhöhte TG-Werte auf (TG = 377 mg/dl), die zum Anstieg des LDL-C geführt haben. Alkoholkarenz wurde empfohlen.

Aufgrund der Persistenz der LDL-C Werte über 100 mg/dl bei Patienten 9 und 10, wurde die Dosis der Lipidsenker gesteigert und eine weitere Kontrolle der Lipide vereinbart.

Bei Patienten 11 - 13 konnte aus den Datensätzen weder der Grund für das Nichterreichen des Zielwertes noch das weitere Prozedere entnommen werden.

7.3 Erreichen von LDL-C-Zielwerten entsprechend der Risikogruppe in den Jahren 2006 und 2007

Würde man die Aufteilung in die zwei Risikogruppen, gemäß der neuen europäischen Richtlinien, auch bei Patienten die im Jahr 2006 und 2007 untersucht worden sind berücksichtigen, hätten schon damals jeweils 43% den Zielwert von unter 70 mg/dl erreicht, obwohl der primäre LDL-C Zielwert, auf den hintherapiert wurde, 100 mg/dl war.

7.4 Erreichen von HDL-C- und TG-Zielwerten

Sekundär wurde mit der Studie auch das Erreichen der HDL-C- und der TG-Zielwerte untersucht. Diese orientierten sich an den vorgegebenen Zielwerten des Cholesterinkonsensus 2006 und sind in Tabelle 11 noch einmal angeführt:

	Männer	Frauen
HDL-C	≥ 40 mg/dl	≥ 50 mg/dl
TG	≤ 150 mg/dl	≤ 150 mg/dl

Tabelle 11: HDL-C und TG Zielwerte

Im Zentrum der Betrachtung stand das Jahr 2008 mit den beiden Risikogruppen. Schlussendlich wurde auch ein Vergleich mit den Daten aus den Jahren 2006 und 2007 durchgeführt.

7.4.1 Erreichen von HDL-C- und TG-Zielwerten in beiden Risikogruppen (2008)

Die Analyse erfolgte für Patienten die primär den LDL-C-Zielwert erreicht haben und für jene, die nicht im LDL-C-Zielbereich waren getrennt, sowie für beide Risikogruppen und beide Geschlechter.

7.4.1.1 LDL-C-Zielwert erreicht

Unter den Patienten die den LDL-C- Zielwert erreichen, wurde in weiterer Folge ermittelt, wie viele von denen zusätzlich noch das HDL-C- bzw. die TG im Zielbereich haben und wie hoch der Prozentsatz der Patienten ist, bei denen sogar alle drei Lipidparameter-Zielwerte (LDL-C, HDL-C und TG) im therapeutischen Zielbereich liegen. Die Ergebnisse für beide Risikogruppen zeigt Abbildung 14.

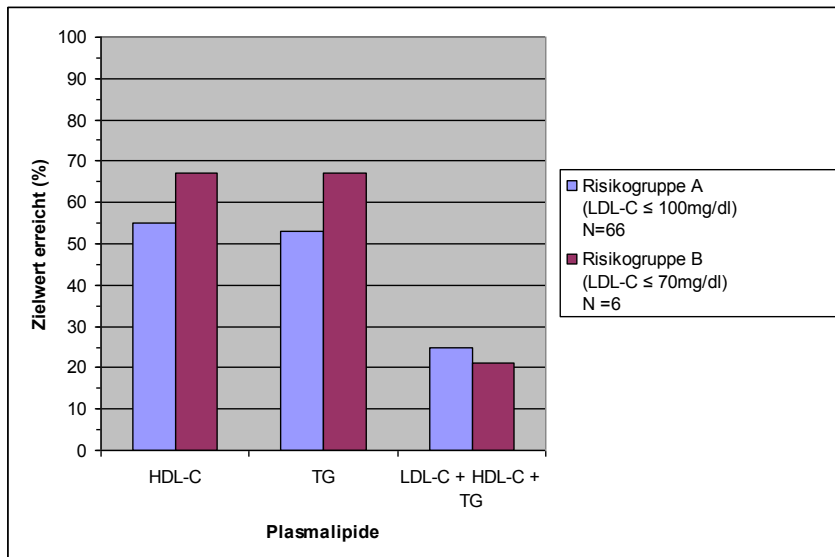


Abbildung 14: Erreichen von HDL-C- und TG-Zielwerten in beiden Risikogruppen; LDL-C-Zielwert erreicht

A. Risikogruppe A (Hochrisikogruppe; LDL-C ≤ 100mg/dl)

HDL-C

Bei 55% der Patienten die das LDL-C-Ziel erreichen, liegt auch das HDL-C im Zielbereich.

Die genauere Untersuchung der HDL-C-Werte hat einen scheinbar größeren Unterschied zwischen den Geschlechtern gezeigt.

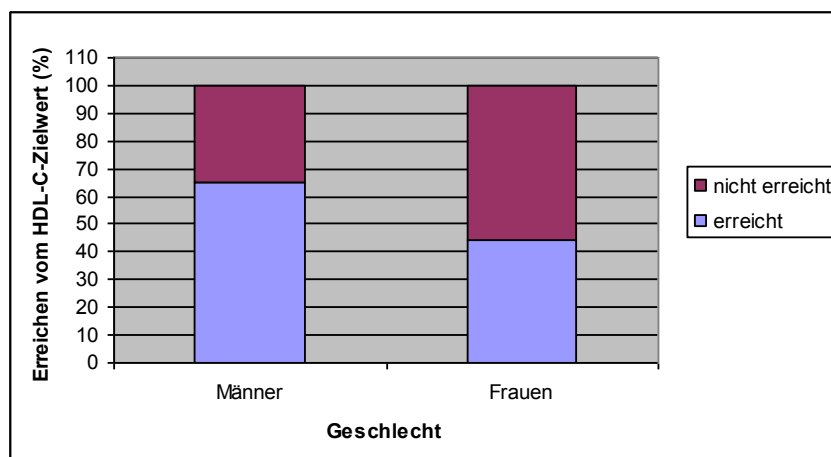


Abbildung 15: Erreichen vom HDL-C-Zielwert; LDL-C ≤ 100 mg/dl erreicht

Männer erreichten in 64% der Fälle den HDL-C Zielwert, Frauen nur in 44% (Abbildung 15).

Dabei ist jedoch zu beachten, dass der HDL-C-Zielwert für Frauen höher liegt (HDL-C > 50 mg/dl) als der für Männer (HDL-C > 40 mg/dl). Wenn man den HDL-C-Zielwert für beide Geschlechter gleichsetzen würde (> 40 mg/dl), würden 81% der Frauen den Zielwert erreichen.

Der Mittelwert der HDL-C Werte der Männer ist 47 (\pm 15) mg/dl, der Minimalwert 26 und Maximalwert 97 mg/dl. Die Frauen haben einen Mittelwert von 52 (\pm 16) mg/dl. Der niedrigste Wert ist 26, der höchste 101 mg/dl.

Obwohl die deskriptive Statistik deutliche Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten/-innen zeigt, hat sich im T-Test keine Signifikanz bestätigen lassen ($p = 0,186 \rightarrow p > 0,05$). Deshalb kann auch die Nullhypothese, die besagt, dass die Mittelwerte von Männern und Frauen annähernd gleich sind, nicht verworfen werden.

TG

Den TG-Zielwert von unter 150 mg/dl erreichen leider nur 53%.

Die TG-Werte der Frauen liegen häufiger im Zielbereich als jene der Männer (Abbildung 16).

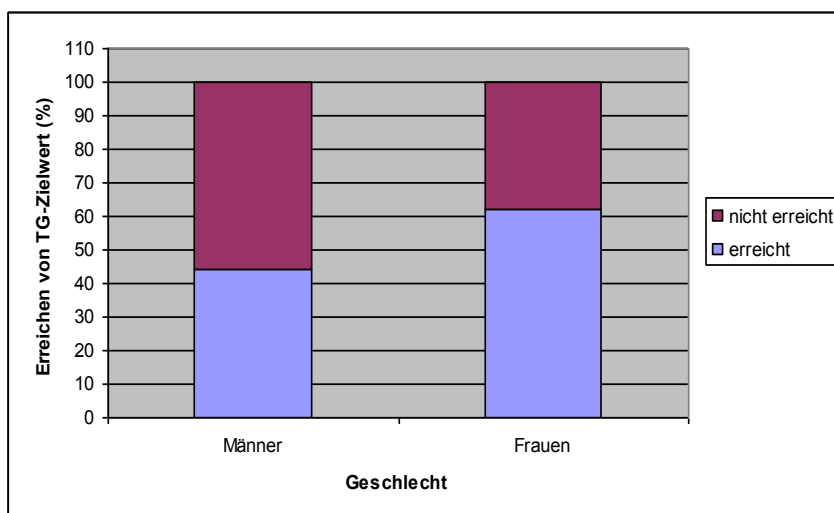


Abbildung 16: Erreichen von TG-Zielwert; LDL-C \leq 100 mg/dl erreicht

Der Mittelwert der TG-Werte der männlichen Patienten ist 173 (\pm 106) mg/dl. Die Werte schwanken zwischen 46 und 482 mg/dl, der Median ist 151 mg/dl.

Die TG-Werte der Patientinnen ergeben einen höheren Mittelwert mit einer größeren Standardabweichung (204 (\pm 204) mg/dl), da die Werte in einem wesentlich

breiteren Bereich (zwischen 50 und 927 mg/dl) schwanken. Der Median ist 113 mg/dl.

Der T-Test für unabhängige Variablen zeigte keine Signifikanz zwischen den Mittelwerten der beiden Geschlechter ($p = 0,44 \rightarrow p > 0,05$) und ist auf Grund der großen Varianz beider Gruppen (männlich – weiblich) auch weniger aussagekräftig.

LDL-C + HDL-C + TG

Den Idealfall wo alle drei Lipidwerte (LDL-C, HDL-C und Triglyzeride) im Zielbereich liegen, erreichen knapp 22% der Hochrisikopatienten. Das sind 12 Männer und 10 Frauen, also insgesamt 22 von 102 Patienten der Hochrisikogruppe. Die einzelnen Lipidparameter sind in Tabelle 12 angeführt.

	LDL-C		HDL-C		TG	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Mittelwert	77	68	57	67	88	76
Standardabweichung	± 26	± 16	± 16	± 16	± 27	± 16
Median	90	63,5	55	62,5	81	76
Minimum	11	38	42	51	46	50
Maximum	100	98	97	101	137	105

Tabelle 12: Lipidparameter in mg/dl von Hochrisikopatienten; alle Lipidzielwerte erreicht

B. Risikogruppe B (Höchstrisikogruppe; LDL-C ≤ 70 mg/dl)

In der Risikogruppe B haben nur 6 Patienten (3 Männer und 3 Frauen) den angestrebten LDL-C-Zielwert von ≤ 70 mg/dl erreicht. Aus diesem Grund wäre eine detaillierte deskriptive Analyse wie für die Gruppe A nicht sinnvoll und nur wenig aussagekräftig.

Alle 3 Frauen haben sowohl den HDL-C- als auch den TG-Zielwert erreicht. Bei den Männern hat nur ein Höchstrisikopatient den HDL-C- bzw. den TG-Zielwert erreicht. Alle drei Lipidzielwerte (LDL-C, HDL-C und TG) wurden von 4 Patienten erreicht (3 Frauen und ein Mann).

7.4.1.2 LDL-C-Zielwert nicht erreicht

Auch für die Patienten die den LDL-C-Zielwert nicht erreicht haben, wurde die gleiche Analyse wiederholt. Gleichzeitig wurde der Prozentsatz der Patienten eruiert, bei denen leider keiner von den Lipidzielwerten im Zielbereich liegt. Die Ergebnisse für beide Risikogruppen können Abbildung 17 entnommen werden.

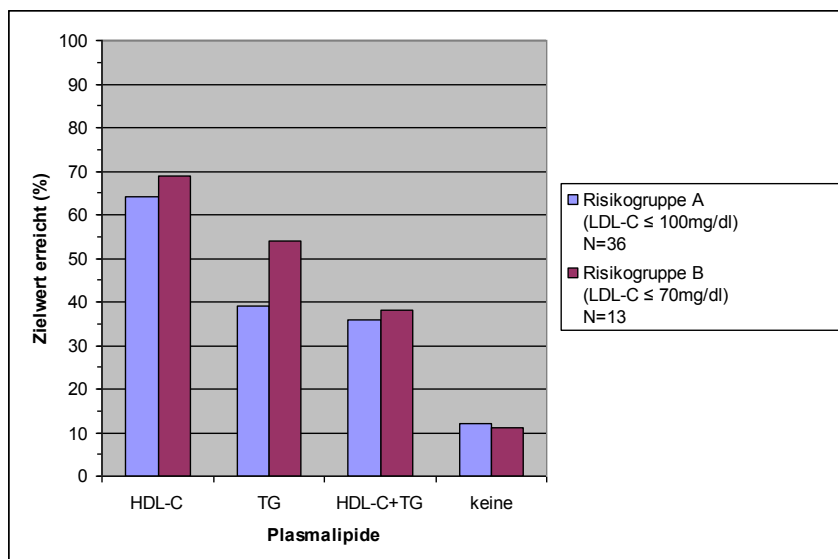


Abbildung 17: Erreichen von HDL-C- und TG-Zielwerten in beiden Risikogruppen; LDL-C-Zielwert nicht erreicht

A. Risikogruppe A (Hochrisikogruppe; LDL-C ≤ 100 mg/dl)

HDL-C

Bei 64% der Hochrisikopatienten liegt wenigstens das HDL-C im Zielbereich.

Auch in dieser Gruppe sind Männer häufiger im therapeutischen Zielbereich als Frauen (72% zu 56%, vgl. Abbildung 18).

Gleicht man jedoch den HDL-C-Zielwert von > 50 mg/dl für Frauen an jenen der Männer an (HDL-C > 40 mg/dl) würden wiederum 83% der Frauen den Zielwert erreichen.

Der Mittelwert der HDL-C Werte der Männer ist 44 (± 9) mg/dl, das Minimum 29 und das Maximum 60 mg/dl. Die Frauen haben einen Mittelwert von 62 (± 26) mg/dl. Der niedrigste Wert ist 12, der höchste 105 mg/dl.

Anders als bei den Hochrisikopatienten die den LDL-C-Zielwert erreicht haben zeigt der T-Test sehr wohl eine Signifikanz ($p = 0,011 \rightarrow p < 0,05$) zwischen den HDL-C Mittelwerten beider Geschlechter. Deshalb kann man annehmen, dass

sich die Mittelwerte von Männern und Frauen auch tatsächlich unterscheiden und dass somit die Patientinnen doch öfters günstigere, höhere HDL-C Werte aufweisen.

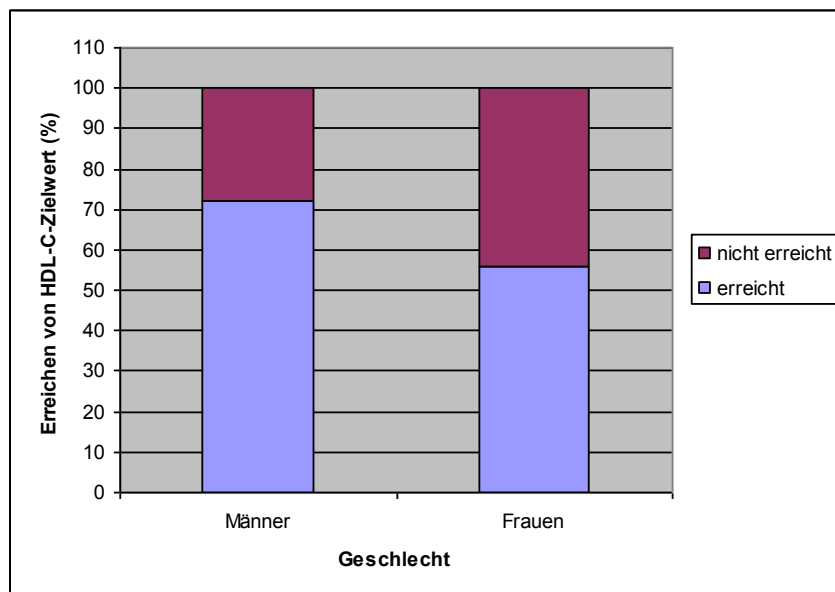


Abbildung 18: Erreichen vom HDL-C-Zielwert; LDL-C \leq 100 mg/dl nicht erreicht

TG

Den TG-Zielwert erreichen insgesamt leider nur 39%. Unter den Frauen sind es mehr als 50%, bei den Männern liegen knapp 33% unter 150 mg/dl (Abbildung 19).

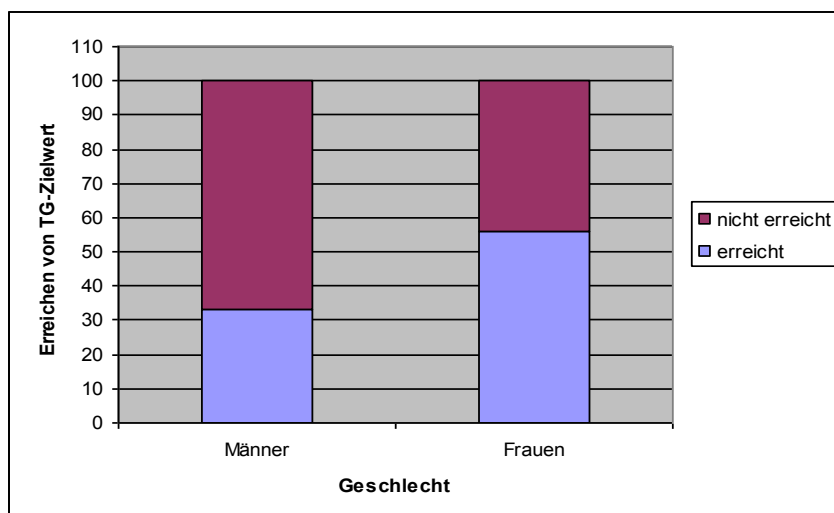


Abbildung 19: Erreichen von TG-Zielwert; LDL-C \leq 100 mg/dl nicht erreicht

Der Mittelwert der TG-Werte der männlichen Patienten ist hoch (240 ± 134 mg/dl). Die Werte schwanken zwischen 86 und 489 mg/dl, der Median ist 197,5 mg/dl.

Die TG-Werte der Patientinnen ergeben einen etwas niedrigeren Mittelwert (218 ± 193 mg/dl). Die Werte schwanken jedoch in einem breiteren Bereich, zwischen 59 und 739 mg/dl. Der Median ist 152,5 mg/dl.

Der T-Test für unabhängige Variablen zeigte keine Signifikanz zwischen den Mittelwerten der beiden Geschlechter ($p = 0,69 \rightarrow p > 0,05$).

Keiner der Lipidwerte erreicht

Bei fast 12% aller Hochrisikopatienten (12 von 102 Patienten) zeigte die Kontrolle des Lipidprofils den ungünstigsten Fall, dass weder der Zielwert für das LDL-C noch jener für das HDL-C oder die TG erreicht wurde.

Die Mehrzahl dieser Patienten ist weiblich (8 von 12). Dies entspricht 16% aller weiblichen und 8% der männlichen Hochrisikopatienten. Die einzelnen Lipidwerte wurden in Tabelle 13 veranschaulicht.

	LDL-C		HDL-C		TG	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Mittelwert	116	113	33	39	328	356
Standardabweichung	± 12	± 8	± 4	± 12	± 129	± 221
Median	113	114	32,5	41,5	316	265
Minimum	106	104	29	12	190	163
Maximum	129	120	37	48	488	739

Tabelle 13: Lipidparameter in mg/dl von Hochrisikopatienten; keiner der Lipidzielwerte erreicht

Auffallend ist vor allem, dass sowohl die Männer als auch die Frauen TG-Werte aufweisen die weit über dem Richtwert 150 mg/dl liegen und gleichzeitig die HDL-C Werte sehr niedrig sind.

B. Risikogruppe B (Höchstrisikogruppe; LDL-C ≤ 70 mg/dl)

13 von 19 Patienten (11 Männer und 2 Frauen) der Höchstrisikogruppe haben den angestrebten LDL-C-Zielwert von ≤ 70 mg/dl nicht erreicht.

Von den 11 Männern haben jeweils 6 den HDL-C-Zielwert bzw. den TG-Zielwert erreicht. Bei den Frauen hat jeweils eine den HDL-C-Zielwert bzw. den TG-Zielwert erreicht.

Bei 1 Patienten und 1 Patientin war leider keiner der Lipidparameter im Zielbereich (Tabelle 14).

	LDL-C (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	TG (mg/dl)
Patient 1	84	35	167
Patientin 1	90	38	468

Tabelle 14: Lipidparameter von Höchstisikopatienten; keiner der Lipidzielwerte erreicht

7.4.2 Erreichen von HDL-C- und TG-Zielwerten; Vergleich der Jahre 2006, 2007 und 2008

Auch beim Vergleich der letzten drei Untersuchungsjahre, wurden die Patienten die den LDL-C-Zielwert erreicht haben getrennt von jenen betrachtet, die denselben überschritten haben und die Ergebnisse im Anschluss grafisch dargestellt.

Es soll darauf hingewiesen werden, dass wegen bereits angeführter Gründe der LDL-C-Wert ≤ 100 mg/dl verwendet wurde. Die Zielwerte für das HDL-C und die TG unterscheiden sich nicht von jenen in der vorangegangenen Analyse (siehe Tabelle 11).

7.4.2.1 LDL-C-Zielwert erreicht

Obwohl immer mehr Patienten den LDL-C-Zielwert erreichen (Abbildung 6) sinkt der Prozentsatz jener Patienten, deren HDL-C oder TG im Zielbereich liegen (Abbildung 20).

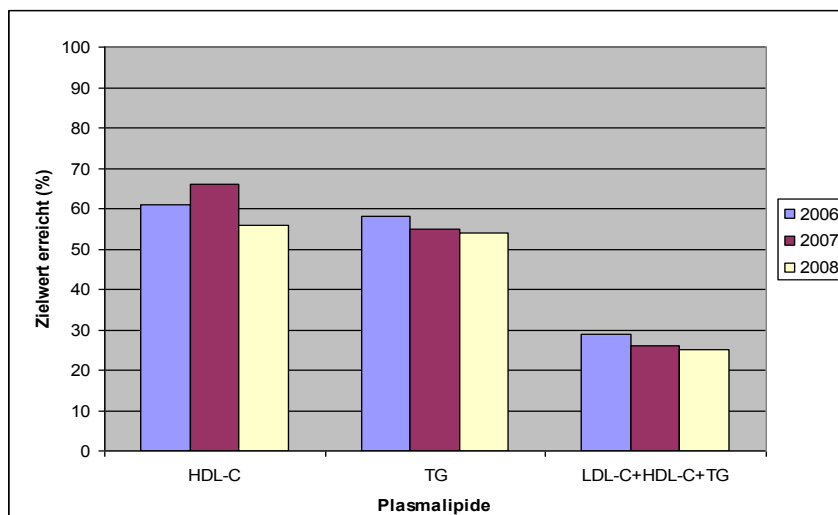


Abbildung 20: Erreichen von HDL-C- und TG-Zielwerten im Vergleich von 2006, 2007 und 2008; LDL-C-Zielwert erreicht

7.4.2.2 LDL-C-Zielwert nicht erreicht

Auch bei den Patienten die den LDL-C-Zielwert nicht erreichen nimmt die Zahl jener die wenigstens den HDL-C- oder TG-Zielwert erreichen ab (vgl. Abbildung 21). Weiters zeigt der Prozentsatz derer, die keinen der Lipidparameter im Zielbereich haben, eine leicht steigende Tendenz.

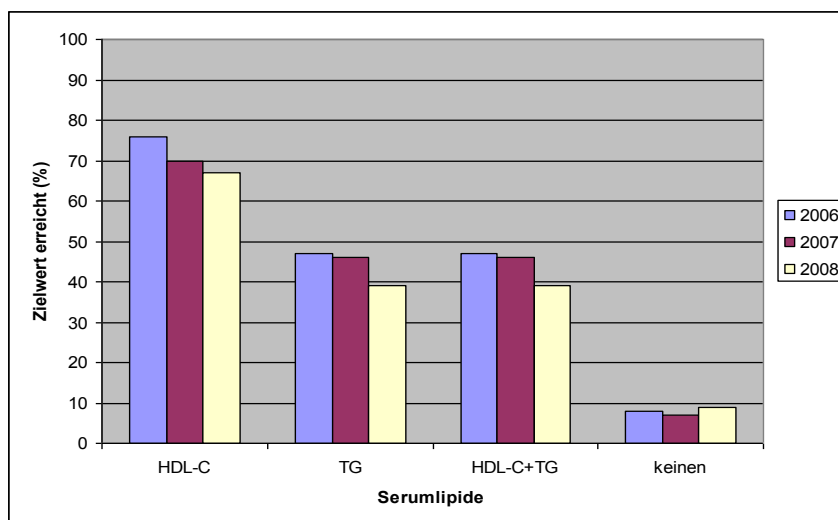


Abbildung 21: Erreichen von HDL-C- und TG-Zielwerten im Vergleich von 2006, 2007 und 2008; LDL-C-Zielwert nicht erreicht

8 Diskussion

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit dem Erreichen von Lipidzielwerten entsprechend der aktuellen europäischen Leitlinien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II der Diabetes- und Stoffwechselambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin in Graz.

Im Zentrum der Betrachtung lag das LDL-C. Aus den Ergebnissen ist ersichtlich, dass mehr als zwei Drittel der Patienten den LDL-C-Wert von unter 100 mg/dl erreichen. Der Vergleich der vergangenen 3 Jahre zeigt außerdem eine steigende Tendenz (65% im Jahr 2006; 66% im Jahr 2007 und 70% im Jahr 2008) dieser Patienten. Der Grund dafür könnte einerseits ein Zuwachs an evidenzbasiertem Wissen über den deutlichen Zusammenhang zwischen der LDL-C-Plasmakonzentration und dem relativen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse sein, andererseits aber auch der Cholesterinkonsensus und die verbesserten Therapieformen durch die neuen Lipidsenker.

Für Patienten die im Jahr 2008 die Ambulanz aufsuchten erfolgte eine detaillierte Analyse entsprechend der Risikogruppe; Gruppe A (hohes kardiovaskuläres Risiko; LDL-C-Zielwert: ≤ 100 mg/dl) mit Typ-II-Diabetikern und Gruppe B (sehr hohes kardiovaskuläres Risiko; LDL-C-Zielwert: ≤ 70 mg/dl) falls die Patienten neben dem Diabetes Typ II auch eine bekannte KHK hatten. 65% der Patienten der Hochrisikogruppe erreichen den LDL-C-Zielwert. Auch der T-Test bestätigt einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) zwischen dem LDL-C-Mittelwert der Hochrisikopatienten und dem Grenzwert 100 mg/dl.

Von den Patienten die den Zielwert nicht erreichen, weisen 53% einen LDL-C-Wert in einem Bereich zwischen 101 und 113 mg/dl auf. Ein bedenkliches Resultat wenn man es aus der finanziellen Sicht der lipidsenkenden Therapie betrachtet. Die auf Evidenz basierten Empfehlungen des Cholesterinkonsensus, den LDL-C Wert beim Hochrisikopatient unter 100 mg/dl zu senken um so den größten Nutzen für die Prognose in Bezug auf die Entwicklung von kardiovaskulären Komplikationen zu erzielen, stimmen nämlich leider nicht mit dem Erstattungskodex der Sozialversicherungsträger überein [38]. Wie in Abbildung 4 gezeigt wurde, sollte beim Versagen einer Statin-Monotherapie aus der „Grünen Box“ ein Umstieg auf ein „Gelbe-Box-Statin“ oder eine Fixkombination von Statin und Ezetimib erfolgen. Diese unterliegt jedoch einer Verschreibregel der Kostenträger, die das Medika-

ment erst ab einem LDL-C-Wert von ≥ 113 mg/dl tatsächlich finanzieren [39]. Da klinische Untersuchungen gezeigt haben, dass eine solche Kombinationstherapie erfolgreicher und stärker die LDL-C-Werte senkt als eine Statin-Monotherapie, kann angenommen werden, dass auch der Großteil der Patienten mit einem LDL-C bis 113 mg/dl unter der genannten Therapie den Zielwert unter 100 mg/dl erreicht hätte. Damit wären sogar bis zu 84 % aller untersuchten Hochrisikopatienten im LDL-C-Zielbereich. Die Beseitigung der Diskrepanz zwischen den Fachgesellschaften und den Kostenträgern wäre aus diesem Grund unbedingt erstrebenswert.

Im Vergleich zu Hochrisikopatienten erreichen Patienten mit einem sehr hohem kardiovaskulären Risiko (Gruppe B) die Zielwerte weniger gut (32% vs. 65%). Beide Gruppen weisen jedoch einen ähnlichen LDL-C-Mittelwert (88 ± 27 mg/dl bei der Gruppe A und 82 ± 16 mg/dl bei der Gruppe B) und Median (87 mg/dl vs. 81 mg/dl) auf. Dies deutet darauf hin, dass nicht nur der Unterschied in der Größe der beiden Gruppen (102 Hochrisikopatienten vs. 19 Höchststrisikopatienten) allein, sondern wahrscheinlich vor allem die Limitationen der lipidsenkenden Therapie als Verursacher für das unterschiedliche Ergebnis in Frage kommen. Um einen LDL-C Wert unter 70 mg/dl zu erzielen, sind hohe Dosen an lipidsenkender Medikation erforderlich. Bei Patienten die einen hohen Ausgangs-LDL-C-Wert zu Beginn der Statintherapie haben, passiert es nicht selten, dass trotz maximaler Statinwirkung (Reduktion des LDL-C um 50%), der Wert 70 mg/dl nicht erreicht wird. Auch bei Verdoppelung der Statindosis kann lediglich eine zusätzliche LDL-C-Senkung von maximal 6% erzielt werden. Gleichzeitig steigt aber das Risiko der Nebenwirkungen. Da es sich bei Höchststrisikopatienten um multimorbide Patienten handelt, kann die Intensität der Therapie nicht nur dem kardiovaskulären Risiko angepasst werden, sondern muss auch die individuelle Situation des Patienten, wie z.B. weitere Erkrankungen, Co-Medikation und die Compliance betrachten.

Die angeführten Ergebnisse sind erfreulicherweise nicht ganz in Übereinstimmung mit früheren ähnlichen internationalen Untersuchungen [40], [41], [42], [43], [44], in denen der Großteil der Patienten den Zielwert von unter 100 mg/dl nicht erreicht hat. Die REALITY-Europe Studie von Van Ganse E. et al. [45], die retrospektiv Daten von 58223 Patienten mit lipidmodifizierender Therapie aus 10 europäischen Ländern analysiert hat, zeigte, dass nur 40% der Europäer die Zielwerte erreichen.

Dabei muss beachtet werden, dass die REALITY-Europe Studie eine viel größere Patientenzahl untersucht hat und dass es sich dabei nicht rein um Diabetes Typ II Patienten handelt sondern allgemein um Patienten mit einer lipidsenkenden Therapie. Es sollten auch die teilweise großen Unterschiede anderer Länder (z.B. < 30 % in Spanien, Italien und Ungarn) bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Aufgrund des ähnlichen Studiendesigns sind die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung am besten mit der „Hospital Screening Projekt“ (HSP) Studie [46] vergleichbar. Die HSP-Projektgruppe hat zwischen Juli 2006 und Februar 2007 9152 Patienten mit hohem und sehr hohem kardiovaskulärem Risiko aus 20 österreichischen Abteilungen für Innere Medizin mit dem Schwerpunkt auf Kardiologie oder Diabetes/Stoffwechselerkrankungen erfasst und deren Therapiestatus untersucht. Von den Typ-II-Diabetikern ohne KHK (Hochrisikogruppe) erreichten 46,4% den therapeutischen Zielbereich (LDL-C \leq 100 mg/dl). In der Höchstisikogruppe (Patienten mit Typ-II-Diabetes und KHK), waren es nur 24,4 % (LDL-C-Zielwert \leq 70 %). Damit erreichen die Patienten der Diabetes- und Stoffwechselambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin in Graz überdurchschnittlich gut die Zielwerte für das LDL Cholesterin.

Den Ergebnissen der HSP Studie kann weiters entnommen werden, dass bei Patienten die den LDL-C-Zielwert nicht erreicht haben in mehr als zwei Drittel der Fälle keine Optimierung der Therapie erfolgt ist. Verglichen mit der vorliegenden Studie waren es in den Jahren 2007 und 2008 nur etwa 10% der Patienten bei denen keine therapeutischen Maßnahmen gesetzt worden sind.

Von den Patienten die den Zielwert nicht erreicht haben befanden sich die meisten noch in der Einstellungsphase, beim Rest gab es spezielle Gründe. Die wichtigsten waren Incompliance in Bezug auf die Medikamenteneinnahme (37%) sowie Diätfehler und Bewegungsmangel (24%). Es handelt sich dabei um Maßnahmen der Lebensstilmodifikation, die auch einen wesentlichen Faktor in der Sekundärprävention darstellen. Somit stellt die Incompliance, trotz Aufklärung noch immer ein großes ungelöstes Problem dar [46].

Da bei Typ-II-Diabetiker nicht nur das erhöhte LDL-C ein atherogenes Potential aufweist, sondern auch ein niedriges HDL-C und hohe TG das kardiovaskuläre Risiko negativ beeinflussen, war das Sekundärziel der vorliegenden Studie die

Untersuchung, wie gut die Zielwerte dieser Lipoproteinfraktionen erreicht werden. Patienten die mit dem LDL-C im Zielbereich liegen, wurden getrennt von denen analysiert, die den LDL-C-Zielwert nicht erreichen.

55% der Patienten bei denen das LDL-C von unter 100 mg/dl im therapeutischen Zielbereich liegt, erreichen auch den HDL-C Zielwert und knapp 50% auch den für die TG. Denn Idealfall wo alle drei analysierten Lipidparameter im Zielbereich sind, erreichen fast 22% der Hochrisikopatienten.

In der Gruppe wo das LDL-C von unter 100 mg/dl nicht erreicht wird, liegt das HDL-C sogar in 64% im gewünschten Bereich, die TG leider nur in 39%. Keinen der drei Zielwerte erreichen 12 % aller Hochrisikopatienten.

Diese Ergebnisse liegen im Mittelfeld anderer ähnlicher internationaler Untersuchungen. In der Studie von Charles D. Mayers et al. [47] erreichen 44% der Typ-II-Diabetiker den LDL-C-, nur 16% den HDL-C- und 58% den TG-Zielwert. Alle drei Lipidparameter waren bei nur 6% im Zielbereich. Die Studie von Stacy and Egger [48] zeigt andere Ergebnisse. In deren Untersuchung waren sogar bei 68% das LDL-C, bei 63% das HDL-C und bei 59% die TG im Zielbereich. Allerdings handelt es sich bei der Studie nicht rein um Typ-II-Diabetiker.

8.1 Schlussfolgerungen

Die Typ-II-Diabetiker die in der Diabetes- und Stoffwechselambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin in Graz betreut werden, erreichen bezogen auf den österreichischen Durchschnitt, häufiger die LDL-C Zielwerte. Trotz der sehr guten Ergebnisse besteht besonders bei Hochrisikopatienten weiterer Bedarf an einer Verbesserung des Therapieerfolges. Da die Anzahl der Patienten beider Risikogruppen, welche das HDL-C und die TG-Zielwerte erreichen im Verlauf der letzten 3 Jahre abgenommen haben, sollte sich das Augenmerk nicht allein auf das LDL-C richten.

9 Literaturverzeichnis

- [1] Altorfer R. Cholesterin: Gefährlichster kardiovaskulärer Risikofaktor. ; 2008.
- [2] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. ; 2004.
- [3] Königshoff M, Brandenburger T, Duszenko M. Kurzlehrbuch Biochemie. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2007.
- [4] Silbernagl S, Lang F, Gay R. Taschenatlas der Pathophysiologie. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2005.
- [5] Classen M, Diehl V, Kochsiek K et al. Innere Medizin. München [u.a.]: Urban und Fischer; 2004.
- [6] Internistische Therapie. München: Urban und Fischer; 2006.
- [7] Aldoson J Lusic, Päivi Pajukanta. A treasure trove for lipoprotein biology. Nature Genetics. 2008;129 - 130.; Available from: www.nature.com (Abgerufen am 08.05.2009)
- [8] Dietel M, Harrison TR. Harrison's Innere Medizin. Berlin: Lehmanns Media LOB.de [u.a.]; 2003.
- [9] Itabe H, Takano T. Oxidized low density lipoprotein: the occurrence and metabolism in circulation and in foam cells. J Atheroscler Thromb. 2000; 7:123-31.
- [10] Masuhr KF, Neumann M. Neurologie. Stuttgart: Thieme; 2007.
- [11] Mumenthaler M, Mattle H. Kurzlehrbuch Neurologie. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2006.
- [12] Herold G. Innere Medizin. Köln; 2009.
- [13] Schuster H, Trappe H. EKG-Kurs für Isabel. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2005.
- [14] Statistik Austria. Todesursachen. ; 2007. Available from: www.statistik.at (Abgerufen am 08.05.2009)
- [15] Riesen F.W.; LDL-Cholesterin - wie tief ist tief genug?. ; 2007. ; Available from: http://www.rosenfluh.ch/images/stories/publikationen/sze/01-2007/03_LDL_Riesen_1.07.pdf (Abgerufen am 08.05.2009)
- [16] Slovensko zdravniško društvo. Zdruzenje internistov;. Strokovni sestanek 2008. Ljubljana; 2008.
- [17]. Österreichische Cholesterin-Konsensus. ; 2007; Available from: www.oeaz.at/zeitung/3aktuell/2008/20/haupt/haupt20_2008_oeck.html (Abgerufen am 08.05.2009)
- [18] Toplak H. Zielwerte in der Lipidtherapie bei koronarer Herzkrankheit. Journal für vaskuläre Medizin. 2007;5 - 8.
- [19]. Trans-Fettsäuren. ; Available from: www.wikipedia.at (Abgerufen am 08.05.2009)
- [20] Bhatnagar D, Durrington PN. Omega-3 fatty acids: their role in the prevention and treatment of atherosclerosis related risk factors and complications. Int J Clin Pract. 2003; 57:305-14.
- [21] Mogos T, Dondo C. Which dose of omega-3 fatty acids must be taken in different cases of hypertriglyceridemia?. ; 2008.
- [22] GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Lancet. 1999; 354:447-55.

- [23] von Schacky C. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007; 10:129-35.
- [24] Haskell WL, Alderman EL, Fair JM et al. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation*. 1994; 89:975-90.
- [25] Gielen S, Schuler G, Hambrecht R. Exercise training in coronary artery disease and coronary vasomotion. *Circulation*. 2001; 103:E1-6.
- [26] Aktories K, Forth W, et al. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. München [u.a.]: Elsevier, Urban und Fischer; 2005.
- [27] Laufs U;. Erste Wahl bei der Lipidsenkung.; Available from: [www.dgk.org/cme/\(omz0ui2rwand4uaolnjyup45\)/downloads/22\Laufs_Cardio Guide_neu.pdf](http://www.dgk.org/cme/(omz0ui2rwand4uaolnjyup45)/downloads/22\Laufs_Cardio_Guide_neu.pdf) (Abgerufen am 08.05.2009)
- [28] Robinson JG. LDL reduction: how low should we go and is it safe? *Curr Cardiol Rep*. 2008; 10:481-7.
- [29] Ge L, Wang J, Qi W et al. The cholesterol absorption inhibitor ezetimibe acts by blocking the sterol-induced internalization of NPC1L1. ; 2008.
- [30] Davis HR, J.r., Altmann SW. Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) an Intestinal Sterol Transporter. *Biochim Biophys Acta*. 2009.
- [31] Klement A;. Aggressive Lipidsenkung und Cholestagel. ; 2008.
- [32] Sauter S.;. Diabetes mellitus - Erbkrankheit oder Frage des Lebensstills?.
- [33] Lamarche B, Lemieux I, Despres JP. The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, patho-physiology and therapeutic aspects. *Diabetes Metab*. 1999; 25:199-211.
- [34] El-Bassiouni EA, Helmy MH, El-Zoghby SM, El-Nabi Kamel MA, Hosny RM. Relationship between level of circulating modified LDL and the extent of coronary artery disease in type 2 diabetic patients. *Br J Biomed Sci*. 2007; 64:109-16.
- [35] Svilaas A, Strandberg T, Eriksson M, Hildebrandt P, Westheim A. Lipid lowering treatment patterns and goal attainment in Nordic patients with hyperlipidemia. *Scand Cardiovasc J*. 2008; 42:279-87.
- [36] Alemao E, Yin D, Sintonen H, Salomaa V, Jousilahti P. Evaluation of lipid-lowering therapy and cholesterol goal attainment in Finland: the National FINRISK Study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2006; 6:349-55.
- [37] Ramjeeth A, Butkow N, Raal FJ, Maholwana-Mokgatlhe M. The evaluation of low-density lipoprotein cholesterol goals achieved in patients with established cardiovascular disease and/or hyperlipidaemia receiving lipid-lowering therapy: the South African Not at Goal study (SA-NAG). ; 2008.
- [38] Standhartinger S. LDL-Cholesterin: The lower, the better. ; 2007.
- [39] Aesca Pharma GmbH. Inegy ®. ; 2007.; Available from: www.mediziner.at/content/publikationen/1173792262_2_0.pdf (Abgerufen am 08.05.2009)
- [40] Assmann G, Schulte H, Cullen P, Neiss A, Bestehorn K. Treatment of hyperlipidemia in primary practise in Germany: sub-group analyses from the 4E-registry with particular emphasis on men and women with diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007; 115:85-91.
- [41] Qayyum R, Chattha AA, Bhullar N, Katsetos M, Schulman P. Achievement of national cholesterol education program goals by patients with dyslipidemia in rural ambula-

- tory care settings. *Prev Cardiol.* 2006; 9:192-7.
- [42] Tunceli K, Pladevall M, Williams LK et al. Trends in lipid management among patients with diabetes. *Endocr Pract.* 2006; 12:380-7.
- [43] Ose L, Skjeldestad FE, Bakken IJ et al. Lipid management and cholesterol goal attainment in Norway. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2006; 6:121-8.
- [44] Gitt AK, Juenger C, Jannowitz C, Karmann B, Senges J, Bestehorn K. Guideline-oriented ambulatory lipid-lowering therapy of patients at high risk for cardiovascular events by cardiologists in clinical practice: the 2L cardio registry. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009.
- [45] Van Ganse E, Laforest L, Alemao E, Davies G, Gutkin S, Yin D. Lipid-modifying therapy and attainment of cholesterol goals in Europe: the Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy (REALITY) study. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21:1389-99.
- [46] Roden M, Huber K. Lipidprofil und Therapiestatus in der Sekundarprvention bei Hochrisiko-Patienten mit klinisch manifester Arteriosklerose und/oder Diabetes mellitus: Das Hospital Screening Projekt (HSP) in Osterreich. *Wien Klin Wochenschr.* 2008; 120:558-65.
- [47] Meyers CD, McCarren M, Wong ND, Abaira C, Duckworth WC, Kashyap ML. Baseline achievement of lipid goals and usage of lipid medications in patients with diabetes mellitus (from the Veterans Affairs Diabetes Trial). *Diabetes Care.* 2006; 29:63-5.
- [48] Stacy TA, Egger A. Results of retrospective chart review to determine improvement in lipid goal attainment in patients treated by high-volume prescribers of lipid-modifying drugs. *J Manag Care Pharm.* 2006; 12:745-51.

10 Lebenslauf

Persönliche Daten

Vor- und Zuname	Anja Majhenic
Geburtsdatum	25.03.1984
Geburtsort	Maribor, Slowenien
Familienstand	ledig
Derzeitiger Wohnort	Klosterwiesgasse 67, 8010 Graz
Telefonnummer	0650/2801677
E-Mail	anja.majhenic@gmail.com

Schulbildung

September 1991 - Juni 1999	Volksschule in Maribor, Slowenien
September 1991 – Juli 2003	Gymnasium in Maribor, Slowenien
Juli 2003	Reifeprüfung mit ausgezeichnetem Erfolg

Studium

Oktober 2003 – Juli 2009	Medizinstudium an der Medizinischen Universität Graz
--------------------------	---

Famulaturen

15.08. - 04.09.2005	Auslandsfamulatur, Universitätskrankenhaus Maribor (Slowenien), Fachabteilung für Pädiatrie
06.02. - 26.02.2006	LKH Graz, Fachabteilung für Unfallchirurgie
06.08. - 02.09.2007	LKH Graz, Allgemeine Innere und Pulmologische Abteilung
09.06. -20.07.2008	LKH Graz, Allgemeine Innere und Gastroentero- logische Abteilung
06.11. - 11.12.2008	Allgemeinmedizinfamulatur bei Dr. Johann Resch in Hartberg

Vertiefte Ausbildung/Spezielle Studienmodule

- Klinisch-topografische Anatomie der Extremitäten
- Klinisch-topografische Anatomie der Eingeweide
- Von der Theorie zur Praxis – Chirurgische Operationslehre
- Klinische Endokrinologie – Interdisziplinär
- Case-based Learning in Klinik und Praxis

Praktika

Juni 2004	Ehrenamtliche Tätigkeit in der Anstalt für geistig Behinderte „Soncek“ (Maribor, Slowenien)
01.10. – 05.11.2008	LHK Graz, Augenklinik (6. Studienjahr)
12.12.2008 – 03.04.2009	LHK Graz, Fachabteilung für Orthopädie (6. Studienjahr)
20.04. – 03.07.2009	LKH Graz/West, Abteilung für Innere Medizin I (6. Studienjahr)

Zertifikate

- Common Invasive Procedures II
- Medical Writing Course – Preparing 2 Publish