

Diabetische Retinopathie – Informationen für den Internisten

Einleitung

Die diabetische Retinopathie ist die häufigste mikrovaskuläre Komplikation bei Diabetes mellitus [1].

Typ-1-Diabetes

Eine Retinopathie ist präpubertär selten, aber nicht ausgeschlossen [2]. Das kürzeste in der Literatur beschriebene Intervall zwischen Beginn des Diabetes und Beobachtung von Mikroaneurysmen betrug 8 Monate [3].

Frühere Daten beschrieben eine Prävalenz der Retinopathie bis zu einer Diabetesdauer von 5 Jahren von ca. 20–25 % [4]. Diese Zahlen müssen nach neuen Analysen der DCCT-Screening-Untersuchungen revidiert werden [5].

Von 1 613 Patienten mit einer Diabetesdauer < 5 Jahren, die für die DCCT voruntersucht wurden, wurden die Retinaphotographien ausgewertet. Ausserdem wurden von 855 Patienten dieser Gruppe die 6-monatlichen Nachfolgeuntersuchungen zwischen 4 und 9 Jahren Diabetesdauer analysiert. Von den 1 613 Patienten hatten bereits 716 Patienten (44,4 %) Zeichen einer Retinopathie bei der Stereo-Fundusphotographie. Weitere 158 Patienten wurden über die Fluoreszenzangiographie entdeckt (entsprechend 54,2 %). Während der Nachfolgeuntersuchungen wurden weitere 341 Patienten identifiziert, die vor Ablauf einer 5-jährigen Diabetesdauer Zeichen einer Retinopathie aufwiesen (entsprechend 67,1 %). Weitergehende Analysen zeigten, dass die Patienten mit früher Retinopathie-Manifestation ein schnelleres Fortschreiten zu höheren Stadien erlebten.

Nach längerer Diabetesdauer (≥ 10 Jahre) liegen Analysen von Patienten mit unter-

schiedlicher Stoffwechselfgüte vor. Aus der Wisconsin-Studie (HbA_{1c} $12,5 \pm 2,6$ %; entspricht ca. 10,5 % HbA_{1c}) wird nach 15–20-jähriger Diabetesdauer eine Prävalenz von ca. 95 % berichtet [4], in der Eurodiab-Studie (HbA_{1c} $6,7 \pm 1,9$ %) betrug die Prävalenz der diabetischen Retinopathie nach einer 20-jährigen Diabetesdauer 82 % [1]. Über 50 % der Patienten haben nach 20 Jahren (Wisconsin Studie; [4]) bzw. 37 % nach 30 Jahren (Eurodiab Studie; [1]) eine proliferative Retinopathie. 5–7 % aller Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus haben bereits nach 5–8 Jahren eine proliferative Retinopathie [4], während ca. 20 % auch nach sehr langer Diabetesdauer (40 Jahre!) nur eine milde nicht proliferative Retinopathie entwickelten [6]. Eine diabetische Makulopathie findet sich bei bis zu 15 % der Patienten nach mehr als 15-jähriger Diabetesdauer [7].

Typ-2-Diabetes

Die Situation bei Typ-2-Diabetes ist in gewisser Weise vergleichbar, zeigt aber auch Besonderheiten. Bei Diagnosestellung besteht bereits in bis zu 36 % der Fälle eine Retinopathie [8]. Der weitere Verlauf variiert in Abhängigkeit vom Auftreten einer sekundären Insulinbedürftigkeit. Trennt man wie in der Wisconsin-Studie nach Behandlung mit bzw. ohne Insulin, so werden folgende Prävalenzen beobachtet: Nach 5-jähriger Diabetesdauer besteht bei ca. 30 % der nicht-insulinpflichtigen Patienten, nach ca. 20-jähriger Diabetesdauer bei ca. 50 % eine Retinopathie; ca. 10 % der Patienten entwickeln eine proliferative diabetische Retinopathie [9]. Unter Insulinbehandlung besteht nach 5-jähriger Diabetesdauer bei ca. 40–50 %, nach 20-jähriger Diabetesdauer bei ca. 80 % eine Retinopathie; ca. 30 % der Patienten entwickeln eine proliferative diabetische Retinopathie [9]. Ein klinisch signifikantes Makulaödem findet sich bei bis zu 25 % nach mehr als 15-jähriger Diabetesdauer [7].

Pathomorphologie der diabetischen Retinopathie

Grundsätzlich wird ein frühes, nicht-proliferatives von einem fortgeschrittenen, proliferativen Stadium (Abb. 1a) der diabetischen Retinopathie unterschieden. Neben dem proliferativen Stadium wird auch ein weitreichender Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke mit Netzhautödem im Makula-Bereich als diabetische Makulopathie abgegrenzt.

Die nicht-proliferative diabetische Retinopathie ist gekennzeichnet durch eine Kombination aus gesteigerter Gefäßpermeabilität und progressivem Gefäßverschluss.

Die zeitliche Abfolge der Kapillarschäden wurden im diabetischen Tiermodell untersucht. Das erste morphologisch fassbare Zeichen der Retinaschädigung ist der Verlust von Perizyten. In der Folge treten nebeneinander Kapillarareale mit zusätzlichem Endothelzellverlust und Areale mit Proliferation von Endothelzellen auf. Die komplett azellulären Kapillaren werden nicht mehr perfundiert, in ihrer unmittelbaren Umgebung bilden sich Aussackungen der Kapillaren als frühe abortive Versuche einer intraretinalen Gefäßneubildung (Abb. 1a). Die Verdickung der Basalmembran ist

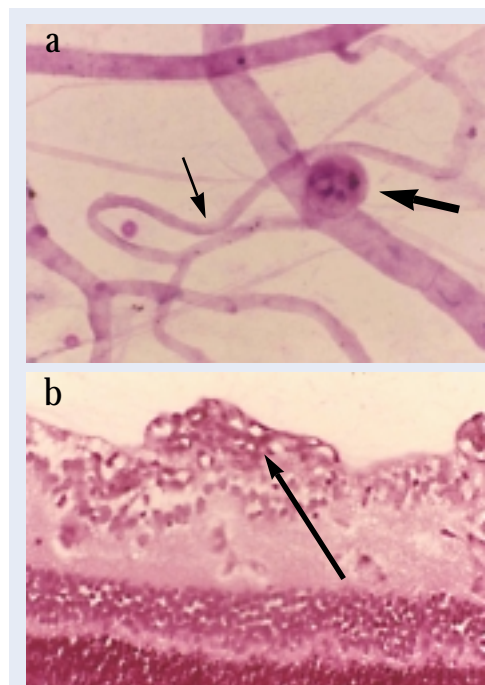


Abb. 1: a. Destinationspräparat einer diabetischen Retina; dicker Pfeil: Mikroaneurysma; dünner Pfeil: azelluläre Kapillare. b. Präretinale Neovaskularisation in der Mausretina. Pfeil deutet auf die Gefäßneubildung, die die innere Grenzmembran durchbrochen hat.

zwar ein typisches Zeichen diabetischer Netzhautgefäße, tritt aber erst nach Perizytenverlust und Bildung von azellulären Kapillaren auf.

Mit zunehmender Diabetesdauer nimmt die Anzahl nicht-perfundierter Retinakapillaren zu. Durch die progressive Retinaischämie wird die Bildung neuer Blutgefäße angeregt (Abb. 1b). Das Ausmaß nicht-perfundierter Areale korreliert oft mit der Zahl neugebildeter Gefäße. Diese Neovaskularisationen neigen zur präretinaler Ausbreitung, führen wegen des Fehlens von Perizyten leicht zu Blutungen, und werden von ein-sprossenden Bindegewebszellen begleitet, die durch starke Matrixsynthese Membranen bilden, die durch Traktion die Netzhaut ablösen können. Die Kombination aus Glaskörperblutung und traktiver Netzhautablösung bedingt das stark erhöhte Erblindungsrisiko bei proliferativer diabetischer Retinopathie.

Die klinischen Stadien von Retinopathie und Makulopathie

Die klinische Stadieneinteilung geht aus Tabelle 1 und den Abbildungen 2–5 hervor. Sie orientiert sich einerseits an der progredienten Ausbreitung der Schädigung (fokal-diffus), andererseits an progredienten Zeichen der zunächst intraretinalen, dann präretinalen Angiogenese (Mikroaneurysmen -> perlschnurartige Venen -> intraretinale mikrovaskuläre Abnormalität -> präretinale Proliferationen).

Die diabetische Makulopathie betrifft überwiegend Patienten mit Typ-2-Diabetes. Legt man zugrunde, dass ischämieinduzierte Wachstumsfaktoren wie der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) eine wesentliche Rolle in der Pathogenese fortgeschrittener Stadien der diabetischen Retinopathie spielen, so ist die proliferative diabetische Retinopathie das Ergebnis der überwiegenden Stimulation der Blutgefäßneubildung, während die Makulopathie das Ergebnis der überwiegenden Zunahme der Gefäßpermeabilität ist. Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor induziert einerseits Zellproliferation, zum anderen Gefäßpermeabilität in Abhängigkeit vom Vorhan-

Tabelle 1: Stadieneinteilung der diabetischen Retinopathie und Makulopathie

1.1 Nicht-proliferatives Stadium

- Mild Mikroaneurysmen (Abbildung 2)
- Mäßig zusätzlich Punktblutungen bzw. perlschnurartige Venen (Abbildung 3)
- Schwer (»4–2–1 Regel«: Mikroaneurysmen und Blutungen in 4 Quadranten oder perlschnurartige Venen in 2 Quadranten oder intraretinale mikrovaskuläre Abnormalität (IRMA) in 1 Quadrant (Abbildung 4))

1.2 Proliferatives Stadium

- Papillenproliferation
- Papillenferne Proliferation (Abbildung 5)
- Präretinale Blutung
- Traktionsbedingte Netzhautablösung

2.1 Fokales Makulaödem

Umschriebenes Netzhautödem, kombiniert mit intraretinalen Blutungen und harten Exsudaten

2.2 Diffuses Makulaödem

Netzhautödem und harte Exsudate am gesamten hinteren Augenpol

2.3 Ischämisches Makulaödem

Ausgedehnter Perfusionsausfall im Bereich der Makula (nur fluoreszenzangiographisch feststellbar)

Übersicht

**H.P. Hammes:
Diabetische
Retinopathie –
Informationen
für den Internisten**

densein der endothelständigen Rezeptoren, die diese Reaktionen vermitteln.

Pathogenese der diabetischen Retinopathie

Hyperglykämie

Gesicherter kausaler Faktor der diabetischen Mikroangiopathie ist die chronische Hyperglykämie sowohl bei Typ-1- als auch bei Typ-2-Diabetes [8,10]. Streng genommen zeigen aber nur tierexperimentelle Daten, z. B. von Engerman und Kern [13], dass die chronische Hyperhexosämie der Hauptauslöser der

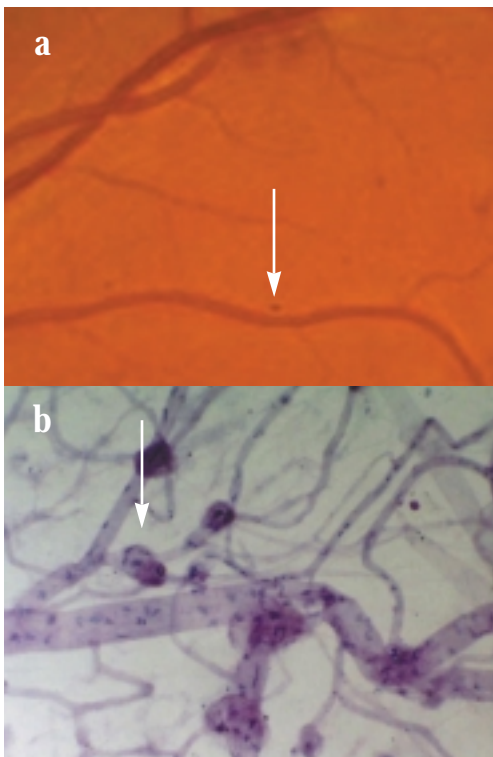


Abb. 2: Retinopathie Stadium 1.1. (mild)
a: Mikroaneurysmen als erstes funduskopisch erkennbares Zeichen
b: Digestionspräparat einer humanen Retina mit Mikroaneurysmen in einem Feld von azellulären, nicht-perfundierten Kapillaren (Vergrößerung 250x)

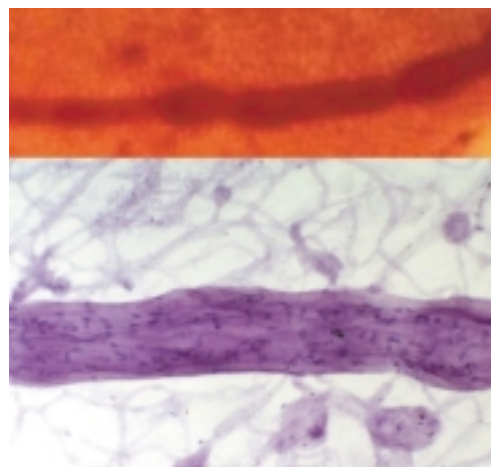


Abb.3: Retinopathie Stadium 1.1. (mäßig); Auftreten von venösen Abnormalitäten in der Fundusphotographie (unten) und im Digestionspräparat einer humanen Retina (oben; Vergrößerung 250x)

Übersicht

H.P. Hammes: Diabetische Retinopathie – Informationen für den Internisten

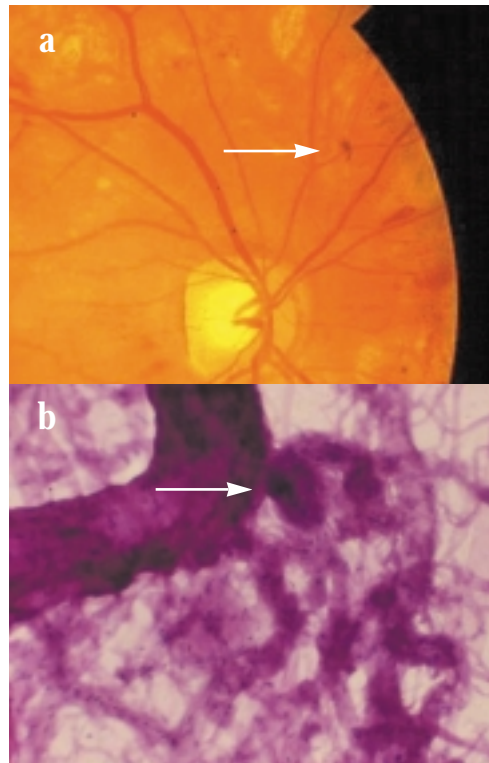


Abb. 4: Retinopathie Stadium 1.1. c (schwer)
Intraretinale mikrovaskuläre Abnormalitäten (IRMA) in der Fundusuntersuchung (a; Pfeil) und in einem Digestionspräparat (b; Pfeil)

Gefäßschädigung bei Diabetes ist, denn bei den großen klinischen Studien waren die Kontrollgruppen stets auch mit Insulin oder anderen Pharmaka zur Blutzuckersenkung behandelt [11,12].

Einen weiteren, wichtigen Aspekt der Hyperglykämie-bedingten Gefäßschädigung kann man sowohl aus Tierexperimenten als auch aus der Nachfolgeuntersuchung der DCCT ableiten: das Phänomen des hyperglykämischen Gedächtnisses. Dieser Ausdruck beschreibt das Fortbestehen bzw. Fortschreiten der diabetischen Mikroangiopathie während einer (2,5-jährigen) Phase der vollständigen Normoglykämie, die einer gleichlangen Phase der Hyperglykämie folgte. Während in der hyperglykämischen 1. Phase bei diabetischen Hunden keine Retinopathie entstand, wurden Mikroaneurysmen und azelluläre Kapillaren am Ende der hyperglykämischen Phase in einem Ausmaß gefunden, das dem der unbehandelten diabetischen Kontrollen entsprach [13]. Auch die Ergebnisse der DCCT legen ein hyperglykämisches Gedächtnis der Mikroangiopathie nahe. In der Sekundärinterventionsgruppe dieser Studie bestand nämlich kein Unterschied in der Progression der Retinopathie über 3 Jahre trotz intensiver Behandlung. Noch bedeutsamer für die Hypo-

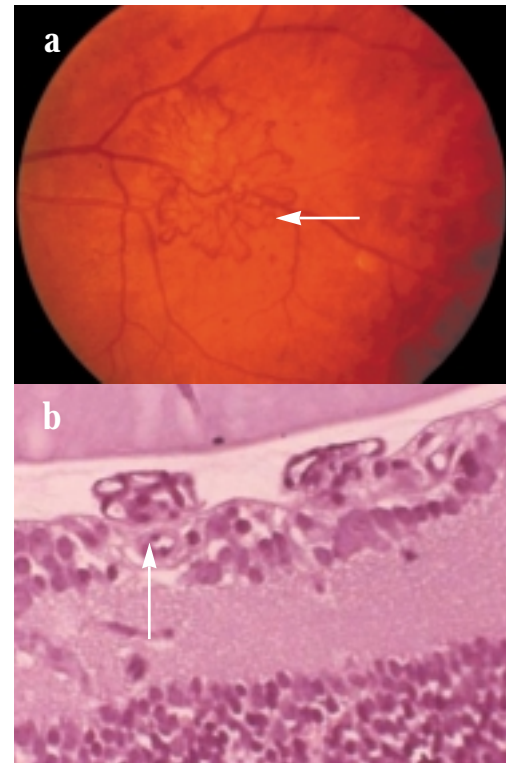


Abb. 5: Retinopathie Stadium 1.2 (Proliferative diabetische Retinopathie)

a. Papillenferne Neovaskularisation im Fundusbild (Pfeil markiert Gefäßsprossung in den Glaskörper). b. Experimentelle Neovaskularisation im Mausmodell; der Pfeil zeigt auf die Blutgefäßneubildung, die die innere Grenzmembran durchbrochen hat und in den Glaskörper eingewachsen ist.

these eines hyperglykämischen Gedächtnisses ist die Nachbeobachtung der DCCT, wonach der Effekt der intensivierten Therapie über mindestens 4 Jahre anhält trotz Angleichens der HbA1c-Werte der vormals intensivierten Gruppe an die HbA1c Werte der vormals konventionell behandelten Gruppe [14]. Zusammengefasst unterstreichen diese Befunde, dass die Hyperglykämie prolongierte und z. T. irreversible intrazelluläre Veränderungen verursacht, die zur Vaskulopathie beitragen kann, obwohl die Hyperglykämie reduziert wurde.

Drei unabhängig voneinander ablaufende pathobiochemische Mechanismen des hyperglykämischen Gefäßschadens bei Diabetes, die ausführlicher in einem Exkurs am Ende des Artikels dargestellt werden, wurden untersucht:

- Der Aldosereduktase-Weg [15]
- Aktivierung der Proteinkinase C [16]
- Verstärkte Bildung von Glykierungsprodukten (advanced glycation endproducts=AGE) durch intrazelluläre Dikarbonyl-Vorläufer [17]

Hypertonie

Der Einfluss einer arteriellen Hypertonie ist für Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus gesichert [19] und für Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus sehr wahrscheinlich [20, 21]. Während ein hoher systolischer Blutdruck ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Retinopathie ist, ist ein hoher diastolischer Blutdruck ein Risikofaktor für die Progression einer bestehenden Retinopathie. Darüber hinaus ist ein erhöhter Blutdruck ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Makulopathie [7].

Der Einfluss hormoneller Umstellung durch Pubertät [2, 22] und Schwangerschaft ist gesichert [23–26]. Bei Schwangerschaft kann eine Retinopathie erstmals auftreten bzw. eine vorbestehende Retinopathie sich rapide verschlechtern, eine Makulopathie kann entstehen.

Diagnostik der diabetischen Retinopathie

Die frühen Stadien der diabetischen Retinopathie verlaufen symptomlos. Das Kardinalsymptom ist der Visusverlust, der jedoch erst in fortgeschrittenen Stadien der Retinopathie auftritt. Eine klare Beziehung zwischen Stadium der Retinopathie und

Visusminderung kann wegen der Variabilität der Makulabeteiligung nicht erwartet werden. Daher können selbst fortgeschrittene Retinaveränderungen asymptomatisch bleiben.

Der gelegentlich auftretende subjektive Eindruck einer Sehverschlechterung bei Einleitung einer Insulintherapie ist zumeist auf Veränderungen der Refraktion und nicht auf eine Retinopathie zurückzuführen

Die Diagnose der diabetischen Retinopathie wird durch Ophthalmoskopie, Funduskamera und Fluoreszenzangiographie ermöglicht. Grundvoraussetzung einer gründlichen und treffsicheren Retinauntersuchung ist die Untersuchung in Mydriasis.

Unter dem Gesichtspunkt der Qualitätssicherung soll die Befunddokumentation einheitlich erfolgen. Als Dokumentationsgrundlage bewährt sich der von der »Initiativgruppe Früherkennung diabetischer Augenerkrankungen« entworfene Bogen.

Kontrollintervalle

Wegen der fehlenden Frühsymptome und der großen Bedeutung der Retinopathie als »pars pro toto« des Gefäßstatus bei Diabetikern werden die in Tabelle 2 zusammengefassten Kontrollintervalle empfohlen.

Übersicht

H.P. Hammes:
Diabetische Retinopathie – Informationen für den Internisten

Tabelle 2: Kontrollintervalle bei diabetischer Retinopathie (nach [27])

Typ-1-Diabetes

Kinder

- Ab dem 5. Erkrankungsjahr und bei einem Lebensalter > 11 Jahre: 1x jährlich (Anmerkung: bei schlecht eingestellten Patienten mit Typ-1-Diabetes sind nicht-behandlungsbedürftige Veränderungen schon vor dem 5. Erkrankungsjahr möglich)
- Wenn Retinopathie festgestellt: nach Empfehlung des Augenarztes

Erwachsene

- 1x jährlich
- Wenn Retinopathie festgestellt: nach Empfehlung des Augenarztes

Schwangere

- Wenn möglich, vor der geplanten Konzeption
- Ansonsten sofort bei Erstdiagnose
- Anschließend alle 3 Monate präpartal
- Bei bestehender Retinopathie alle 1–2 Monate
- Falls während der Schwangerschaft kurzfristig Manifestation und/oder Progression von diabetischer Retinopathie bzw. Makulopathie: in Absprache mit dem Augenarzt

Typ-2-Diabetes

- Bei Diagnosestellung: sofort
- Anschließend: 1x jährlich
- Bei Retinopathie/Makulopathie: nach Empfehlung des Augenarztes

Internistische Prävention und Intervention bei diabetischer Retinopathie

Blutzucker

Die wirksamste Prävention der diabetischen Retinopathie ist die normnahe Blutzuckereinstellung. Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes wird das Risiko einer Retinopathie durch normnahe Blutzuckereinstellung um 76 % gesenkt (HbA_{1c}-Senkung von 9,1 auf 7,1 %). Liegt bereits eine milde bis mäßige nicht-proliferative Retinopathie vor, kann die normnahe Blutzuckereinstellung das Risiko des Fortschreitens langfristig um maximal 54 % reduzieren [10]. Der Effekt wird nach 4–5 Jahren klinisch sichtbar. Somit führt eine langfristige HbA_{1c}-Reduktion zu einer Senkung des Risikos, eine diabetische Retinopathie zu entwickeln bzw. eine bestehende zu verschlechtern.

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes führt eine intensivierte Blutzuckereinstellung (HbA_{1c}-Senkung von 7,9 % auf 7,1 %) zu einer signifikanten Senkung der Notwendigkeit einer Laserkoagulation [8].

Als Parameter der Blutzuckerregulation wird das HbA_{1c} bestimmt. Zur Vermeidung der Retinopathie und Makulopathie werden die in Tabelle 3 aufgeführten Therapieziele empfohlen.

Wichtig: Bei Patienten mit unzureichend eingestelltem HbA_{1c} und nachgewiesener Retinopathie muss vor jeder Therapieintensivierung eine Netzhautuntersuchung in Mydriasis erfolgen, weil eine rasche Therapieintensivierung zu einem vorübergehenden Fortschreiten der Retinopathie führen kann.

Eine Stoffwechseleoptimierung ist nach gegebenenfalls notwendiger ophthalmologischer Therapie dringend anzustreben.

Tabelle 3: HbA_{1c}-Zielwerte für Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes

Stoffwechseleinstellung	HbA _{1c} [%]
• Normal	≤ 6
• Unzureichend	≤ 8
• Ziel	≤ 7

Blutdruck

Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ist Bluthochdruck mit der Entwicklung und Progression der diabetischen Retinopathie und Makulopathie und mit dem Risiko der proliferativen Retinopathie verknüpft [20].

Der Nachweis eines lokalen ACE-Systems in der Retina, die günstige Wirkung von ACE-Hemmern auf die diabetische Nephropathie und die Bedeutung des intravaskulären Druckes für die frühen funktionellen Veränderungen im Initialstadium der diabetischen Retinopathie haben die Frage nach einem Effekt der ACE-Hemmer auf die diabetische Retinopathie aufkommen lassen [28,29]. In einer multizentrischen europäischen Studie bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ohne arterielle Hypertonie bzw. Nephropathie wurde gezeigt, dass sich die Gabe eines ACE-Hemmers günstig auf die Progression einer bestehenden Retinopathie und auf das Fortschreiten zur proliferativen diabetischen Retinopathie auswirkt [28].

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes führte eine intensive Blutdruckeinstellung (von 154/87 auf 144/82 mmHg) zu einer 35%igen Senkung der Notwendigkeit einer Laserkoagulation [30].

Zur Verhinderung der Progression einer diabetischen Retinopathie wird eine Senkung des Blutdrucks unter 140/80 mmHg empfohlen [27].

Lipide

Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes und Dyslipidämie haben ein erhöhtes Risiko, harte Exsudate, eine diabetische Makulopathie und einen Visusverlust zu entwickeln. Daneben ist das Risiko für eine proliferative diabetische Retinopathie erhöht. Daher ist die Behandlung erhöhter Lipide bei Patienten mit Diabetes mellitus nach den geltenden Richtlinien empfehlenswert [23].

Weitere Maßnahmen

Der Effekt von 650 mg Acetylsalicylsäure/Tag wurde bei Patienten überprüft, die alle Stadien einer nicht-proliferativen diabetischen Retinopathie bzw. keine Hochrisikof orm einer proliferativen diabetischen Retinopathie hatten [31]. Acetylsalicylsäure

hatte weder auf den Verlauf der Retinopathie noch auf den Übergang zur proliferativen Retinopathie einen Einfluss, reduzierte nicht das Risiko des Visusverlustes und steigerte nicht das Risiko von Glaskörperblutungen. Demnach kann durch Acetylsalicylsäure die Retinopathie weder verhindert noch behandelt werden. Aber es gibt auch keine okulären Kontraindikationen bei Patienten mit diabetischer Retinopathie, wenn Acetylsalicylsäure (zumeist in deutlich niedrigerer Dosis) zur Behandlung kardiovaskulärer oder anderer Erkrankungen indiziert ist.

Weitere Versuche, die diabetische Retinopathie pharmakologisch zu beeinflussen, waren nicht erfolgreich. Substanzen wie Calciumdobesilat, Ticlopidin, Naftidodryl u. a. konnten bislang nicht als eindeutig effektiv in der Verhinderung des Beginns/Fortschreitens der Retinopathie, gleich welchen Stadiums, eingestuft werden.

Weitere pathophysiologisch begründete medikamentöse Therapien wie z. B. Hemmer der Proteinkinase C oder Hemmer der Bildung von Glykierungsfolgeprodukten, die nicht auf der Beeinflussung von Blutzucker bzw. Blutdruck beruhen, befinden sich zur Zeit in präklinischer bzw. klinischer Erprobung. Hemmstoffe der Angiogenese, wie sie zumeist aus der Tumorthherapie kommen, sind potentiell aussichtsreich zur Verhinderung der proliferativen diabetischen Retinopathie. Von einer klinischen Anwendung sind sie aber noch weit entfernt.

Zusammenfassung

Die Epidemiologie von Typ-1- und Typ-2-Diabetes ist – bedingt durch den meist unklaren Erkrankungsbeginn bei Typ-2-Diabetes – uneinheitlich. Aufgrund der hohen Zahl von Patienten mit symptomloser Retinopathie innerhalb der ersten 5 Jahre des Diabetes wird auf die Notwendigkeit von Screeninguntersuchungen hingewiesen.

Pathogenetisch spielt die chronische Hyperglykämie die bedeutsamste Rolle. Gemeinsamer Nenner der hyperglykämischen Gefäßschädigung ist die vermehrte mitochondriale Bildung von Sauerstoffradikalen. Hieraus resultieren Aktivierung von Proteinkinase C, Aldosereduktase, und vermehrte Bildung von Glykierungsfolgeprodukten mit den deletären Folgen für das

Gefäßsystem. Auch Hypertonie und hormonelle Umstellungsphasen wie Pubertät und Schwangerschaft fördern die Retinopathieentstehung. Die Diagnostik erfolgt in enger Zusammenarbeit mit dem Ophthalmologen. Befunde sollten stets in geeigneter Form (z. B. auf standardisierten Bögen) dokumentiert und den behandelnden Kollegen verfügbar gemacht werden. Die internistische Therapie umfasst vor allem die Hyperglykämie und den Hypertonus. Bei progredienter Retinopathie sind niedrig-dosierte ACE-Hemmer und ASS sinnvoll. Die Behandlung von einer Hyperlipidämie nach geltenden Richtlinien ist bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ebenfalls angeraten. Da die diabetische Retinopathie ein Risikoindikator für kardiovaskuläre Mortalität ist, wird bei Nachweis von Mikroaneurysmen die Behandlung mit niedrig-dosiertem ASS empfohlen. Weitere, pathophysiologisch begründete Therapieformen sind in Entwicklung, stehen aber der Klinik derzeit nicht zur Verfügung.

Exkurs: Pathophysiologische Mechanismen des hyperglykämischen Gefäßschadens

Der Aldosereduktase-Weg [15]

Das cytosolische Enzym Aldosereduktase reduziert Glukose zu Sorbitol. NADPH ist der Ko-Faktor dieser Reaktion als auch der der Regeneration von Glutathion durch die Glutathionreduktase. Wegen der niedrigen Affinität der Aldosereduktase zu Glukose trägt dieser Weg unter normoglykämischen Bedingungen nur sehr wenig zur intrazellulären Glukoseutilisation bei. Unter hyperglykämischen Bedingungen steigt der intrazelluläre Glukosegehalt erheblich an, und die Aldosereduktase konvertiert unter Verbrauch von NADPH Glukose zu Sorbitol. Sorbitol wird unter Bildung von NADH zu Fruktose oxidiert.

Die zellulären Konsequenzen der Hyperglykämie-bedingten Sorbitolbildung wurden folgendermaßen charakterisiert:

1. Osmotische Zellschädigung: da die Zellmembran nicht frei permeabel für Sorbi-

Übersicht

H.P. Hammes:
Diabetische Retinopathie – Informationen für den Internisten

tol ist, entsteht eine intrazellulärer osmotische Stress für die Zellen.

2. Die Aktivität der membranständigen Na⁺/K⁺ ATPase nimmt ab.
3. Das cytosolische Verhältnis von NADH/NAD⁺ ändert sich zugunsten des NADH.
4. Das cytosolische NADPH nimmt ab.

Inzwischen ist klar, dass die meisten Veränderungen nicht ausgeprägt genug sind oder durch andere Mechanismen erklärt werden, sodass der Beitrag der Aktivierung des Aldosereduktase-Weges zur diabetischen Angiopathie möglicherweise gering ist.

Aktivierung der Proteinkinase C [16]

Die Familie der Proteinkinase C besteht aus mindestens elf Isoformen, von denen 9 durch den Lipidbotenstoff Diacylglycerol (DAG) aktivierbar sind. Intrazelluläre Hyperglykämie führt zur Synthese von DAG in kultivierten mikrovaskulären Zellen der Retina und der Niere, am ehesten aus Glycerinaldehyd-3-Phosphat. DAG aktiviert vor allem die Isoformen beta und delta, aber kann auch andere Isoformen organspezifisch aktivieren.

Die Konsequenzen der PKC-Aktivierung im diabetischen Milieu umfassen zahlreiche zelluläre Funktionen. Während der Frühphase des experimentellen Diabetes mellitus führt die Aktivierung der PKC-beta zu Blutflussveränderungen am Auge und in der Niere, möglicherweise durch Änderungen des Gefäßkonstriktors Endothelin-1 beziehungsweise des Gefäßdilators NO. Die PKC-induzierte vermehrte VEGF-Expression führt zur verstärkten Gefäßpermeabilität, die relativ früh in der Entwicklung der diabetischen Retinopathie beobachtet wird. Die PKC-Aktivierung trägt zur veränderten (zumeist verstärkten) Produktion von mikrovaskulärer Matrix bei, zumeist durch die verstärkte Bildung des Fibrose-stimulierenden Zytokins TGF-beta. Dieser Effekt scheint durch den hemmenden Einfluss der PKC-Aktivierung auf die NO-Produktion bedingt zu sein. Die Proteinkinase-C-Aktivierung durch Hyperglykämie führt auch zur Aktivierung des Transkriptionsfaktors NFκB in Endothelzellen und glatten Muskelzellen.

Verstärkte Bildung von Glykierungsfolgeprodukten (advanced glycation endproducts=AGE) durch intrazelluläre Dikarbonyl-Vorläufer [17]

AGE werden in erhöhter Menge in der diabetischen Gefäßwand von Auge und Niere angetroffen, wo sie Schäden über Mechanismen hervorrufen, auf die später noch eingegangen wird. Die ursprüngliche Vorstellung war, dass diese AGE aus der nicht-enzymatischen Glykierung von Proteinen durch Glukose entstehen. Die Bildung von AGEs ist aber um Größenordnungen langsamer als die Bildung von intrazellulären AGE aus glykolytischen Dikarbonylintermediaten. Diese zunächst intrazellulär gebildeten AGE sind möglicherweise auch eine erhebliche Quelle für extrazelluläre AGE Akkumulation.

AGE können aus der intrazellulären Autoxidation von Glukose zu Glyoxal entstehen, aus der Fragmentierung von Amadorprodukten zu 3-Deoxyglucoson, und aus der Fragmentierung von Glycerinaldehyd-3-Phosphat zu Methylglyoxal. Für diese Produkte sind Entgiftungswege beschrieben, so z. B. Glyoxalase für Methylglyoxal.

Die AGE-Vorläufer schädigen Zielzellen des diabetischen Spätsyndroms auf dreierlei Weise. Erstens ändern AGE-modifizierte Proteine ihre Funktion, zweitens interagieren AGE-modifizierte Proteine mit AGE-Rezeptoren auf Zellen wie Makrophagen mit der Induktion verstärkter Produktion von reaktiven Sauerstoffradikalen (ROS). Die AGE-Rezeptorbindung aktiviert den pleiotropen Transkriptionsfaktor NFκB, dessen Aktivierung zu pathologischen Änderungen in der Genexpression betroffener Zellen führt. Drittens reagieren AGE-modifizierte extrazelluläre Gewebsproteine verändert mit anderen Matrixkomponenten und mit Matrixrezeptoren (z. B. Integrinen).

Die gemeinsame biochemische Pathogenese der diabetischen Gefäßschädigung [18]

Neueste Befunde legen nahe, dass alle drei biochemischen Wege zusammenhängen. Die wesentliche Abnormität besteht darin, dass die intrazelluläre hohe Glukose eine Überproduktion von reaktiven Sauerstoffradikalen in der mitochondrialen Atmungskette hervorruft, die sowohl eine Aktivierung der Aldosereduktase, eine Aktivierung

Übersicht

H.P. Hammes: Diabetische Retinopathie – Informationen für den Internisten

der Proteinkinase C als auch eine Mehrbildung von AGEs induziert. Zum genaueren Verständnis der Zusammenhänge ist ein kurzer Rückblick in die Biochemie der Glykolyse hilfreich. Intrazelluläre Glukoseoxidation beginnt mit der Glykolyse im Zytoplasma, die Pyruvat und NADH generiert. Zytoplasmatisches NADH kann H⁺-Ionen über 2 Transportwege an die mitochondriale Atmungskette weitergeben oder Pyruvat zu Laktat reduzieren, das die Zelle verlässt, um in der Leber für die Glukoneogenese zur Verfügung zu stehen. Pyruvat kann auch in die Mitochondrien gelangen, wo es im Krebs-Henseleit-Zyklus oxidiert wird, wobei CO₂, H₂O, vier Moleküle NADH und ein Molekül FADH₂ entstehen. Mitochondriale NADH und FADH₂ stellen die Energie für die ATP-Produktion durch die oxidative Phosphorylierung durch die Atmungskette zur Verfügung.

Der Elektronenfluss durch die mitochondriale Atmungskette wird von vier membranassoziierten Enzymkomplexen, Cytochrom C und dem mobilen Carrier Ubiquinon vermittelt. Zytoplasmatisches NADH aus der Glukoseoxidation und dem mitochondrialen Krebs-Zyklus übertragen die Elektronen auf den Komplex 1 (NADH: Ubiquinon-Oxidoreduktase). Komplex 1 überträgt die Elektronen auf Ubiquinon. Ubiquinon kann auch durch den Elektronentransfer von FADH₂-haltigen Dehydrogenasen, einschließlich dem Komplex 2 (Succinat: Ubiquinon-Oxidoreduktase) und der Glycerinaldehyd-3-Phosphatdehydrogenase reduziert werden. Elektronen vom reduzierten Ubiquinon werden dann auf Komplex III (Ubiquinon: Cytochrom-C-Oxidoreduktase) durch den Ubi-Semiquinonradikal generierenden Q-Zyklus übertragen. Der Elektronentransport geht über Cytochrom C, Cytochrom-C-Oxidase (Komplex IV) schließlich zu molekularem Sauerstoff.

Der Elektronentransport über Komplex I, III und IV generiert einen Protonengradienten, der die ATP-Synthase (Komplex V) aktiviert. Wenn die elektrochemische Potentialdifferenz, die durch den Protonengradienten generiert wird, hoch ist, ist die HWZ von Superoxid-generierenden Elektronentransport-Intermediaten (wie z. B. Ubi-semiquinon) deutlich verlängert.

Die Hemmung sowohl der Transportes von zytoplasmatischem NADH in die Mitochondrien als auch der Transport, der Pyruvat in die Mitochondrien befördert, zeigt, dass der Substratfluss durch den Krebs-Henseleit-Zyklus (Trikarbonzyklus) die Quelle für Hyperglykämie-induzierte reaktive Sauerstoffradikale (ROS) ist. Um den Ort der vermehrten ROS-Bildung bestimmen zu können, wurden Endothelzellen mit einem Hemmstoff des Komplex I, des Komplex II, bzw. einem Stoff inkubiert, die die oxidative Phosphorylierung entkoppelt. Die ROS-Produktion in hyperglykämischen Endothelzellen beträgt etwa das Dreifache von der in normoglykämischen Endothelzellen. Die verstärkte ROS-Produktion wurde durch Hemmung des Komplex I nicht beeinflusst, wohl aber durch Hemmung von Komplex II oder der Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung. Da pharmakologische Inhibitoren nicht vollständig spezifisch sind, wurden molekularbiologische Kontrollexperimente durchgeführt, die die elementare Rolle des Komplex II in der Generierung Hyperglykämie-induzierter ROS bestätigen.

Diese Untersuchungen zeigen, dass die Hyperglykämie-induzierten intrazellulären

Diese Untersuchungen zeigen, dass die Hyperglykämie-induzierten intrazellulären

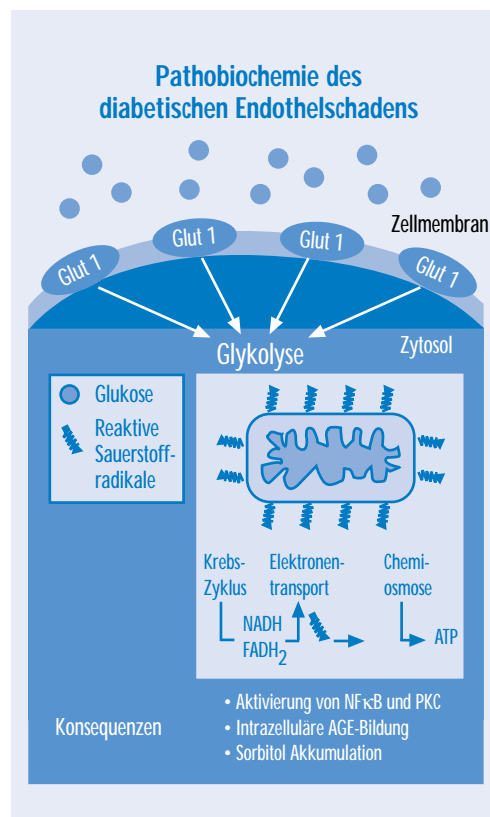


Abb. 6: Vereinfachtes Schema zur Pathobiochemie des diabetischen Endothelschadens (mod. nach D. Stern). Durch die verstärkte Glykolyse entstehen vermehrt mitochondriale Sauerstoffradikale, die zur vermehrten Produktion von AGE, zur Aktivierung der Proteinkinase C und zur vermehrten Bildung von Sorbitol führen.

ROS durch den elektrochemischen Protonengradienten in der mitochondrialen Atmungskette gebildet werden.

Da Sorbitol in diesem System ausschließlich über den Aldosereduktase-Weg entsteht, wurde untersucht, welchen Effekt die mitochondriale ROS-Produktion auf den Polyol-Weg hat. Durch Hemmung des Komplex II, Entkopplung der mitochondrialen Atmungskette durch UCP-1 und durch Überexpression von Superoxiddismutase wurde die 2.6fach erhöhte Sorbitolakkumulation in diesen Zellen komplett verhindert. Damit wurde gezeigt, dass die mitochondriale ROS-Überproduktion die Aldosereduktase-Aktivität stimuliert. ROS hemmen auch die Glyceraldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase, was mit erhöhten Spiegeln von Glyceraldehyd-3-Phosphat und weiterer glykolytischer Metabolite proximal der Glykolyse einhergeht.

Die hier beschriebenen biochemischen Veränderungen sind schematisch in Abbildung 6 zusammengefasst.

Damit können ein pathobiochemisches Gesamtkonzept der Hyperglykämie-induzierten Gefäßschädigung vorgelegt und, darauf basierend, neue pathogenetisch begründete Therapiekonzepte etabliert werden.

Verfasser

Prof. Dr. med. Hans-Peter Hammes
V. Medizinische Klinik
Sektion Endokrinologie
Klinikum Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim

Literatur

1. EURODIAB IDDM Complications Study. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1994;37:278–285.
2. Danne T, Kordonouri O, Hovener G, Weber B. Diabetic angiopathy in children. *Diabet Med* 1997;14:1 012–1 025.
3. Kernell A, Dedorsson I, Johansson B, Wickstrom CP, Ludvigsson J, Tuvemo T, Neiderud J, Sjostrom K, Malmgren K, Kanulf P, Mellvig L, Gjotterberg M, Sule J, Persson LA, Larsson LI, Aman J, Dahlquist G. Prevalence of diabetic retinopathy in children and adolescents with IDDM. A population-based multicentre study. *Diabetologia* 1997; 40:307–310.

4. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:520–526.
5. Malone JI, Morrison AD, Pavan PR, Cuthbertson DD. Prevalence and significance of retinopathy in subjects with type 1 diabetes of less than 5 years' duration screened for the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2001;24: 522–526.
6. Deckert T, Poulsen JE, Larsen M. Prognosis of diabetics with diabetes onset before the age of thirty-one. I. Survival, causes of death, and complications. *Diabetologia* 1978;14:363–370.
7. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995;102:7–16.
8. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837–853.
9. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:527–532.
10. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977–986.
11. Engerman R, Bloodworth JM Jr, Nelson S. Relationship of microvascular disease in diabetes to metabolic control. *Diabetes* 1977;26:760–769.
12. Engerman RL, Kern TS. Diabetic retinopathy: is it a consequence of hyperglycaemia? *Diabet Med* 1985;2:200–203.
13. Engerman RL, Kern TS. Progression of incipient diabetic retinopathy during good glycemic control. *Diabetes* 1987;36:808–812.
14. Anonymous. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med* 2000;342(6):381–389.
15. Greene DA, Lattimer SA, Sima AA. Sorbitol, phosphoinositides, and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1987;316(10):599–606.
16. Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998;47(6):859–866.
17. Brownlee M. Negative consequences of glycation. *Metabolism* 2000;49(2 Suppl 1):9–13.
18. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumara T, Kaneda Y, Yorek M, Beebe D, Oates P, Hammes HP, Giardino I, Brownlee M: Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three major pathways of hyperglycemic damage. *Nature* 2000;404:787–790.
19. UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317:703–713.
20. Janka HU, Warram JH, Rand LI, Krolewski AS. Risk factors for progression of background retinopathy in long-standing IDDM. *Diabetes* 1989;38: 460–464.
21. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Is blood pressure a predictor of the incidence or progression of diabetic retinopathy? *Arch Intern Med* 1989;149:2 427–2 432.

22. Bertram B, Wolf S, Schulte K, Jung F, Kieseewetter H, Sitzmann FC, Reim M. Retinal blood flow in diabetic children and adolescents. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1991;229:336–340.
23. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. Arch Ophthalmol 1996;114(9):1 079–1 084.
24. Klein BE, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. Diabetes Care 1990;13(1):34–40.
25. Sunness JS. The pregnant woman's eye. Surv Ophthalmol 1988;32(4):219–238
26. Horvat M, Maclean H, Goldberg L, Crock GW. Diabetic retinopathy in pregnancy: a 12-year prospective survey. Br J Ophthalmol 1980;64(6): 398–403.
27. Hammes HP, Bertram B, Bornfeld N, Gandjour FPS, et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG; Hrsg. Scherbaum WA, Lauterbach KW, Renner R. Deutsche Diabetes Gesellschaft.
28. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB controlled trial of lisinopril in insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet 1998; 351:28–31.
29. Bertram B, Wolf S, Schulte K, Jung F, Kieseewetter H, Sitzmann FC, Reim M: Retinal blood flow in diabetic children and adolescents. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1991;229:336–340.
30. UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998; 317: 703–713
31. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. Arch Ophthalmol 1996;114(9):1 079–1 084.
32. Effect of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. Early treatment diabetic retinopathy research study group. Ophthalmology 1991;98:757–765.

*R. Bischoff
Heidelberg*

Nichtinvasive Koronardiagnostik bei Patienten mit Diabetes mellitus

Seit langem sind dem klinisch tätigen Arzt die häufigen kardiovaskulären Komplikationen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gut bekannt. Mehrere Studien haben in den letzten Jahren diese tägliche Beobachtung in der Praxis wissenschaftlich bestätigt [1,2]. So ergibt sich etwa für den Diabetes mellitus allein ein 2–4fach erhöhtes Risiko, eine Koronarkrankheit zu entwickeln. Ist bereits eine koronare Herzkrankheit bekannt und klinisch manifest, steigt das Mortalitätsrisiko des Diabetikers auf das 3–7fache an [3].

Patienten mit Diabetes Typ 2, die bereits einen Herzinfarkt überlebt haben, zeigen das höchste Reinfarktisiko und haben die höch-

sten Mortalitätszahlen im Vergleich mit Patienten ohne Diabetes mellitus [3,4].

Beeindruckende Zahlen ergab die Studie von Haffner und Mitarbeitern, die in einer Bevölkerungsstudie in einem 7-jährigen Follow-up die Daten von finnischen Bürgern mit und ohne Diabetes mellitus Typ 2 verglichen (Tabelle 1) [3].

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen deutlich, dass Patienten mit Diabetes mellitus ohne Infarktereignis in der Vorgesichte das gleiche Reinfarkt- und auch Mortalitätsrisiko hatten, wie Patienten ohne Diabetes, die bereits einen Infarkt überlebt hatten.

Tabelle 1: Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus Typ 2; nach [3]

	Ohne Diabetes		Mit Diabetes	
	Früherer Infarkt (n=69)	Kein Infarkt (n=1304)	Früherer Infarkt (n=169)	Kein Infarkt (n=890)
Reinfarkt (%)	18,8	3,5	45,0	20,2
Apoplex (%)	7,2	1,9	19,5	10,3
Kardiovaskulärer Tod (%)	15,9	2,1	42,0	15,4