

Kardiale Risiken bei Frauen

Metabolisches Syndrom und Typ-2-Diabetes –
Teil 1: Epidemiologie, Pathophysiologie und Klinik

Typ-2-Diabetes und metabolisches Syndrom zählen in den Industrienationen zu den häufigsten und für die Gesundheitssysteme zu den teuersten Erkrankungen mit sehr hohem Risiko für Myokardinfarkt sowie anderen Erkrankungen. Insbesondere die abdominale Adipositas ist mit höchstem Infarkttrisiko verbunden, wie die neuen Studienergebnisse zeigen. Zu beachten ist, dass Frauen weithin kardiologisch vernachlässigt werden, was dazu führt, dass Prävention und Therapie zu spät einsetzen. Dabei sind kardiovaskuläre Erkrankungen Todesursache Nummer 1 bei Frauen, weit vor Krebserkrankungen.



Abbildung 1: Schon in den Mittdreissigern metabolisches Syndrom bei exzessiver Adipositas. Ob es sich definitionsgemäss um ein Syndrom oder nur ein «Risikocluster» handelt, sei hier dahingestellt: Für den Arzt in der Praxis lassen sich Hochrisikokonstellationen jedenfalls leicht erkennen.

Merksätze

- Höchstes kardiovaskuläres Risiko geht vom intraabdominalen Fettgewebe aus. Die abdominale Adipositas hat sich als unabhängiger Risikofaktor für den Myokardinfarkt erwiesen.

Tipp für die Praxis: Die Messung des Taillenumfangs (im Stehen, zwischen Beckenkamm und Rippenbogen, in Atem-Mittellage) lässt direkte Schlüsse auf das abdominale Fett zu.

- Das kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit metabolischem Syndrom ist multifaktoriell und verlangt einen ebensolchen Therapieansatz. Es bestehen gleichzeitig Glukosestoffwechselstörung, Insulin-Resistenz, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Gerinnungsstörung, Zeichen einer subklinischen Inflammation.
- Bei Typ-2-Diabetes sollte vermehrt alles daran gesetzt werden, die Prognose der Patienten zu verbessern.
- Eine Prävention ist evidenzbasiert möglich mit Lebensstiländerungen: moderate Gewichtsreduktion, verstärkte körperliche Aktivität und gesunde Ernährung.

RICHARD EYERMANN

Im Zusammenhang mit der Risikostratifizierung ist immer wieder darauf hinzuweisen, dass das «alte Dogma», Herzinfarkt sei vor allem Männersache, ein gewaltiger, folgenschwerer Irrtum ist, der dazu geführt hat, dass weder die Frauen an das Herz denken, wenn es ihnen schlecht geht, noch viele Ärzte in Praxis und Klinik. Eklatant ist die Unterrepräsentation der Frauen in klinischen Studien, weshalb auch die Basis für eine evidenzbasierte Behandlung ihrer Erkrankungen schwächer als bei Männern ist. Um die klinischen Eigenheiten der Frauenherzen



Abbildung 2: In Westeuropa ist abdominale Adipositas der wichtigste Risikofaktor für den Myokardinfarkt: Abdominale Adipositas und Diabetes erhöhen das Risiko um mehr als das Vierfache (Daten der Interheart-Studie für Westeuropa).

zu entschlüsseln, muss daher in der Regel der Vergleich zu Männerherzen gezogen werden. Dennoch: Auch wenn dadurch der Erkenntnisgewinn begrenzt ist, sind durch evidenzbasierte Studiendaten bereits wesentliche Aufschlüsse gewonnen worden, die für die Praxis Orientierung bieten.

Abdominale Adipositas – unabhängiger Risikofaktor für den Infarkt

Die Prävalenz der Adipositas steigt in den Industrieländern in dem Maße, dass heute schon von einer «globalen Epidemie Adipositas» gesprochen wird. Laut neuen Erkenntnissen ist es weniger der Body-Mass-Index per se als das intraabdominale Fett (der messbare Taillenumfang), welches im kardiometabolischen Bereich die gesundheitlichen Probleme bereitet. In der von Yusuf et al. (*Lancet* 2004; 364: 937–952) publizierten Interheart-Studie, die weltweit 15 000 Herzinfarktpatienten aus 52 Ländern und ebenso viele Kontrollpersonen eingeschlossen hatte, erwies sich die abdominale Adipositas als unabhängiger Risikofaktor für den Infarkt (vgl. *Abbildung 2*). Allein ein Drittel des kardiovaskulären Risikos konnte auf das intraabdominale Fett zurückgeführt werden, unabhängig vom BMI. Weitere Studien belegen ferner, dass enge Zusammenhänge zwischen abdominaler Adipositas und Schlaganfallrisiko, renaler Dysfunktion sowie anderen vaskulären und metabolischen Störungen bestehen.

Dagegen scheint subkutanes Fett metabolisch nur wenig Einfluss auszuüben. In der Studie von Klein und Kollegen (2004 im «*New England Journal of Medicine*» publiziert) erfolgte bei adipösen Patienten eine abdominale Liposuktion, bei der das subkutane Fett um 30 bis 40 Prozent reduziert wurde. Im Ergebnis zeigte sich kein Einfluss auf die Insulin-Empfindlichkeit, den Glukose- oder Lipidmetabolismus und das kardiovaskuläre Risiko der Frauen.

Metabolisches Syndrom

Das metabolische Syndrom wird mit zunehmendem Alter häufiger: So wiesen in der PROCAM-Studie nur 3 Prozent der Frauen und 6 Prozent der Männer im Alter zwischen 16 und 25 Jahren das Syndrom auf. Ein Geschlechtsunterschied bestand bis zum 45. Lebensjahr. Danach lag die Prävalenz bei beiden Geschlechtern bei über 20 Prozent. Unter Zugrundelegung der neuen IDF-Definition von 2005 (vgl. *Kasten*) hat jeder vierte bis fünfte Erwachsene in den westlichen Industrienationen ein metabolisches Syndrom. Da die subjektiven gesundheitlichen Einschränkungen anfangs nur gering sind oder fehlen, wird viel zu spät interveniert.

Die neueren Erkenntnisse über die Pathogenese

Unter dem Begriff des metabolischen Syndroms wird eine risikante Konstellation von zusammentreffenden Risikofaktoren verstanden (siehe *Definition der IDF im Kasten*). Früher wurde die Bezeichnung «Tödliches Quartett» geprägt, als nur vier Faktoren – die Insulin-Resistenz, die Glukose- und Lipidstoffwechselstörung sowie die arterielle Hypertonie – bekannt waren. Heute weiss man, dass auch beispielsweise Veränderungen der Gerinnung sowie eine subklinische Inflammation dazukommen. In der Pathogenese ist das verbindende Element aber bis heute nicht eindeutig geklärt. Vieles weist darauf hin, dass den vor allem intraabdominalen Adipozyten entscheidende Bedeutung zukommt. Die Vermehrung von viszeralem Fettgewebe führt zur gesteigerten Expression von Botenstoffen und Entzündungsmarkern wie TNF-alpha, Interleukin-6 oder Leptin

Kasten:

Definition des metabolischen Syndroms bei Frauen

International Diabetes Federation (IDF)

- Taillenumfang ≥ 80 cm* (abdominale Adipositas)
- und zwei der folgenden Kriterien:
 - Triglyzeride ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) oder eine entsprechende Therapie
 - HDL < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) oder eine entsprechende Therapie
 - Nüchternplasmaglukose ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) oder Typ-2-Diabetes

*Die IDF berücksichtigt die für verschiedene Völkerguppen unterschiedlichen Grenzwerte. Als adipös gelten für Frauen folgende Taillenumfänge:

- Europäerinnen, Südasiatinnen und Chinesinnen: ab 80 cm
- Japanerinnen: ab 90 cm
- Für Frauen aus dem mittleren Osten, Afrika südlich der Sahara, Süd- und Zentralamerika fehlen noch Daten, vorübergehend gelten die europäischen Grenzwerte.

Zu beachten: Es existieren mehrere Definitionen des metabolischen Syndroms, die in den Details differieren. Die drei wesentlichsten Definitionen sind die der WHO, der ATP III und der IDF.

sowie zu einer CRP-Erhöhung. Gleichzeitig ist die Freisetzung von Adiponektin aus den subkutanen Fettdepots (welches die Insulin-Sensitivität steigert und vasoaktiv antiinflammatorisch wirkt) vermindert. Dies alles fördert die subklinische Inflammation und Atherogenese. Des Weiteren wird im viszeralen Fettgewebe Plasminogen-Aktivator Inhibitor-1 (PAI-1) produziert, was wiederum Einfluss auf die Blutgerinnung hat. Im Fettgewebe gebildetes Angiotensin ist mit der Entwicklung der arteriellen Hypertonie verbunden. Die gesteigerte Mobilisation von freien Fettsäuren begünstigt die Entstehung von Lipidstoffwechselstörungen (vgl. Abbildungen 3 und 4). In der sehr komplexen Pathogenese des metabolischen Syndroms spielen eine Vielzahl vererbter und erworbener Faktoren eine Rolle.

Multifaktorielle Risiken für akute Koronarereignisse

Das metabolische Syndrom stellt einen deletären Komplex von Risikofaktoren für die Entwicklung einer KHK dar. Die Daten der PROCAM-Studie zeigen in einem Nachbeobachtungszeitraum von zehn Jahren eine Inzidenz von Myokardinfarkten, die bei Patienten mit metabolischem Syndrom mehr als doppelt so hoch ist wie bei Patienten ohne dieses Syndrom. Es muss aber noch beachtet werden, dass nicht alle Faktoren, die in der Pathophysiologie des metabolischen Syndroms eine Rolle spielen, durch bestehende Risikoalgorithmen vollständig erfasst werden. Daher kann das reale Risiko für die KHK bei einem Patienten mit metabolischem Syndrom höher sein, als es die Risikostratifizierung anhand von Risikoalgorithmen erwarten lässt. Das multifaktorielle Risiko der Patienten wird deutlich im häufig gleichzeitigen Vorliegen von Glukosestoffwechselstörungen und Zeichen der Insulin-Resistenz, arterieller Hypertonie, Dyslipidämie, Gerinnungsstörungen und Zeichen einer subklinischen Inflammation.

Die Dysglykämie im Rahmen des metabolischen Syndroms trägt wesentlich zur ungünstigen kardiovaskulären Prognose der betroffenen Patienten bei. So belegen epidemiologische Daten, dass ein erhöhter Nüchternblutzucker und ein niedriges HDL-Cholesterin die besten Prädiktoren für eine KHK darstellen. Jedoch wurden in dieser Studie die postprandialen Glukosewerte vernachlässigt. Wie in der DECODE-Studie gezeigt werden konnte, stehen die postprandialen Blutzuckerwerte in einem noch engeren Zusammenhang mit der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Betroffene mit einem metabolischen Syndrom haben zu etwa einem Drittel bereits erhöhte Nüchternblutzuckerwerte, aber nahezu 60 Prozent eine IGT (Impaired Glucose Tolerance), bei der die Glukosewerte postprandial entgleisen. Exzessive postprandiale Blutzuckererhöhungen scheinen ein sehr bedeutsamer kardiovaskulärer Risikofaktor zu sein. Die mit dem metabolischen Syndrom assoziierte Dyslipidämie ist ein wichtiger Risikofaktor für die hohe kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Das Lipidmuster ist in der Regel durch eine geringe Erhöhung des Gesamtcholesterins bei nahezu normalem LDL-Cholesterin gekennzeichnet. Jedoch ist das LDL-Muster verändert: Typisch sind kleine, hochatherogene so genannte Small-Dense-LDL-Partikel. Häufig sind Erhöhungen der Triglyzeride und Senkungen des HDL-Cholesterins.

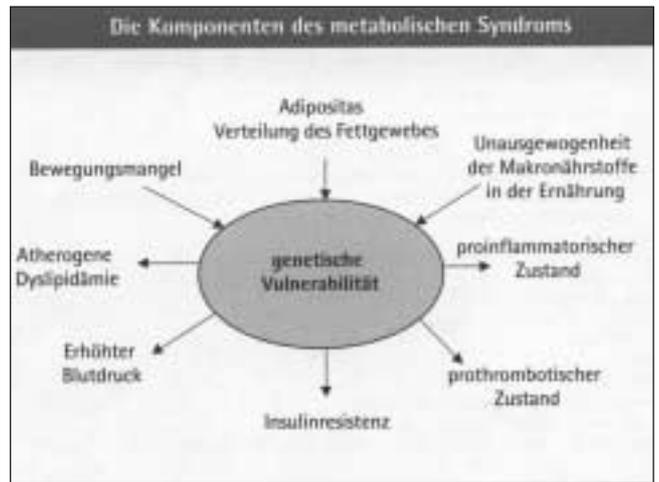


Abbildung 3: Pathophysiologie des metabolischen Syndroms, modifiziert nach International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease und International Atherosclerosis Society, 2003

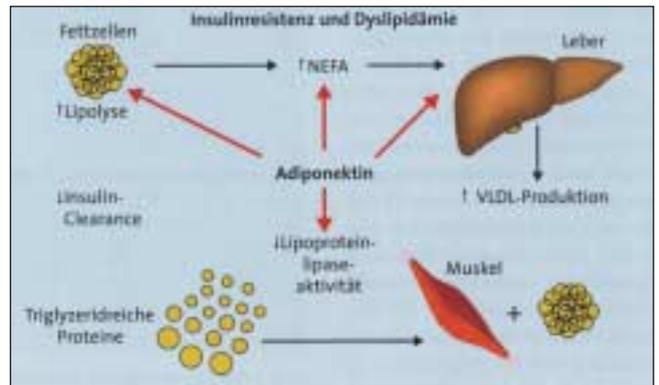


Abbildung 4: Adiponektin spielt eine zentrale Rolle im Glukose- und Lipidstoffwechsel: Bei Patienten mit metabolischem Syndrom und Typ-2-Diabetes sind die protektiven Adiponektinspiegel erniedrigt. (NEFA = Nonestered Fatty Acid, VLDL = Very Low Density Lipoproteins). Modifiziert nach European Society of Cardiology, 2005.

Die UKPD-Studie hat gezeigt, wie wichtig eine gute Blutdruckkontrolle für die kardiovaskuläre Protektion ist: Eine intensivierte Blutdruckkontrolle war bei Typ-2-Diabetikern mit einer stärkeren Reduktion der diabetesspezifischen Endpunkte (24 vs. 12%), der Mikroangiopathie (37 vs. 25%) sowie der kardiovaskulären Ereignisrate assoziiert als mit der strikten Blutzuckerkontrolle.

Typ-II-Diabetes: kardiales Höchstisiko

Jährlich steigt die Inzidenz von Typ-2-Diabetes; in Deutschland beispielsweise liegt die Steigerung bei zirka 5 Prozent. Die Betroffenen sind immer jünger, schon Kinder und Jugendliche erkranken. Präventivmassnahmen sind in den vergangenen fünf Jahrzehnten kaum forciert worden, obwohl bekannt ist, dass das kardiovaskuläre Risiko des Diabetikers sehr hoch ist.

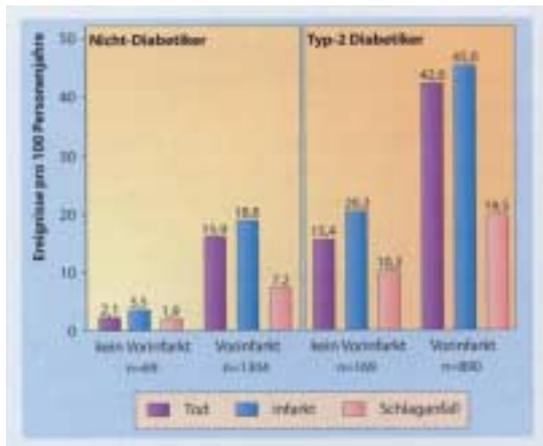


Abbildung 5: Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen innerhalb von 7 Jahren in Relation zu einem vorausgegangenem Herzinfarkt nach alters- und geschlechtskorrigierten Berechnungen (modifiziert nach Haffner et al., N Engl J Med 1998; 339: 229-234)

Haffner, US-Epidemiologe aus San Antonio/USA, legte schon vor Jahren eindrucksvolle Daten vor, nach denen Typ-2-Diabetiker ohne jedes Anzeichen einer manifesten KHK ein mindestens ebenso hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen wie Nichtdiabetiker nach einem Infarkt (vgl. Abbildung 5). Typ-2-Diabetikern wäre also ein ebenso konsequentes Management aller kardiovaskulären Risikofaktoren anzubieten wie Postinfarktpatienten. Ferner sollte die ärztliche Zuwendung vermehrt Patienten im prädiabetischen Stadium und solchen mit metabolischem Syndrom gelten, deren kardiovaskuläres Risiko bereits massiv gesteigert ist.

Kürzlich vorgelegte epidemiologische Daten der Studie von Haffner, SM et al. (NEJM 1998; 339: 229-234) belegen, dass innerhalb von nur sieben Jahren jeder fünfte Typ-2-Diabetiker, selbst wenn er im Anfangsstadium noch keine Zeichen einer KHK aufweist, einen Myokardinfarkt erleidet und jeder siebte in diesem Zeitraum stirbt. Bei Diabetes und gleichzeitig manifeste KHK überlebt nahezu jeder Zweite die folgenden sieben Jahre nicht. In dieser Siebenjahresstudie, die mehr als 1000 finnische Typ-2-Diabetiker einbezog, wiesen die Teilnehmer ohne bisherige kardiovaskuläre Vorereignisse ein Risikoniveau für kardiovaskuläre Ereignisse auf, das sogar noch über dem von Nichtdiabetikern mit vorangegangenem Herzinfarkt und Schlaganfall lag. Vergleichbare negative epidemiologische Daten wurden auch aus den MONICA-Augsburg-Studien evident.

Demgegenüber konnte unter multifaktoriellem Therapieansatz in der Steno-2-Studie unter anderem belegt werden, dass mit

einem intensivierten Therapieregime zur Blutglukose- und Blutdruckkontrolle sowie zur Lipidprofil-Optimierung sich das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse mehr als halbieren lässt (und dies trotz schwer zu realisierenden Lebensstiländerungen für Gewichtsreduktion, Nikotinentzug und gesteigerte körperliche Aktivität).

Prävention: Gewichtsreduktion am effektivsten

Gewichtsreduktion an den richtigen Stellen ist laut verschiedenen Untersuchungen die effektivste Methode, dem metabolischen Syndrom (bzw. dem riskanten Zusammenspiel der Risikofaktoren) gegenzusteuern: Reduziert werden muss das intra-abdominale Fett, aber auch das Fett in der Muskulatur und in der Leber.

Liposuktion ist die falsche Methode, wie neuere Studiendaten eindrucksvoll belegen konnten: Das entfernte subkutane Fett ist kaum stoffwechselaktiv, und die Liposuktion besserte dementsprechend nicht die Insulin-Resistenz oder die Fettstoffwechselstörungen.

Eine Prävention von Diabetes ist nach Belegen der finnischen Diabetes-Präventionsstudie wie auch des US-amerikanischen Diabetes Prevention Program (DPP) schon mit relativ einfachen Massnahmen möglich: moderate Gewichtsreduktion, verstärkte körperliche Aktivität und gesunde Ernährung.

Das Diabetesrisiko konnte durch Veränderungen des Lebensstils um 58 Prozent gesenkt werden, und dies, obwohl die Studienteilnehmer die ursprünglich gesetzten Ziele nur zu etwa 40 Prozent erreichen konnten. Die Massnahmen waren:

- eine Gewichtsreduktion um 5 Prozent
- 30 Minuten körperliche Aktivität an fünf Tagen der Woche
- gesunde Ernährung mit einem Fettanteil unter 30 Prozent, weniger als 10 Prozent gesättigten Fettsäuren und einem hohen Anteil an komplexen Kohlenhydraten und Ballaststoffen. ■

Dr. med. Richard Eyer mann
Facharzt für Kardiologie, Angiologie,
Kinderkardiologie, Sportmedizin,
Kinder- und Jugendmedizin
und Allgemeinmedizin
Therese-Giehse-Allee 57
D-81739 München

Literatur beim Verfasser.

Interessenkonflikte: keine