

Journal für
Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

**Diabetes mellitus und koronare
Herzkrankheit: epidemiologische
Daten**

Koenig W

Journal für Kardiologie - Austrian

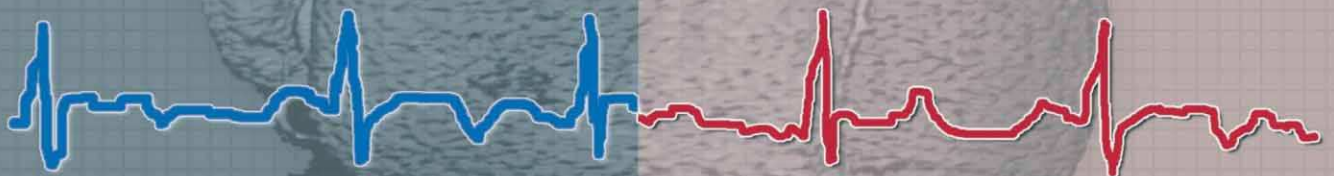
Journal of Cardiology 2002; 9

(12), 548-550

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

www.kup.at/kardiologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Diabetes mellitus und koronare Herzkrankheit: epidemiologische Daten

W. Koenig

Kurzfassung: Infarktpatienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (DM) weisen im Vergleich zu nichtdiabetischen Patienten mit akutem Myokardinfarkt eine um ca. 60 bis 80 % erhöhte Akut- und 5-Jahres-Letalität auf. Während der Unterschied zwischen diabetischen und nichtdiabetischen Herzinfarktpatienten über die Zeit gleich blieb, zeigt sich in den letzten Jahren eine Zunahme der Überlebensrate bei beiden Gruppen, wahrscheinlich als Ergebnis einer aggressiveren interventionellen und medikamentösen Therapie. Die Prognose des Patienten mit Typ-2-DM kann nur weiter verbessert werden, wenn eine möglichst frühzeitige intensive medikamentöse Prävention erfolgt. Am besten sollte allerdings die Entstehung einer diabetischen Stoffwech-

sellage durch einen aktiven Lebensstil, regelmäßige körperliche Tätigkeit und das Vermeiden von Übergewicht verhindert werden. Sind Risikofaktoren einmal vorhanden, so verdient die Kombination eines DM und einer arteriellen Hypertonie besondere Beachtung. Diese Patienten zeigen das höchste Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen und profitieren am stärksten von einer intensiven medikamentösen Therapie.

Abstract: Diabetes Mellitus and Coronary Heart Disease: Epidemiology

Patients with type 2 diabetes mellitus (DM) present a high-risk group for cardiovascular events. Their risk for future coronary events may be as high as in those who

already have suffered from a myocardial infarction (MI). Post-MI patients with type-2 DM exhibit a 60–80 % increased case-fatality and long-term risk to die compared to MI-patients without DM.

Whereas the difference in risk between diabetic and non-diabetic MI-patients persisted over time, prognosis improved in both groups. This may be attributed at least in part to the more aggressive interventional and pharmacological therapy seen in MI-patients at present. However, prognosis in patients with type 2 DM can only be further improved by consequent lifestyle changes, e.g. increasing regular physical activity, decreasing body weight, and early intensive drug therapy. **J Kardiol 2002; 9: 548–50.**

■ Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen und insbesondere die koronare Herzkrankheit (KHK) stellen die prognostisch wesentlichen Komplikationen des Typ-2-Diabetes mellitus (DM) und damit auch die Haupttodesursache dieser Patientengruppe dar. Die Zunahme des Typ-2-DM in den Industrieländern aufgrund der ungünstigen Altersstruktur und vor allem der Gewichtszunahme bei unzureichender körperlicher Aktivität ist alarmierend. Bis zum Jahre 2025 wird weltweit mit einer Zunahme des Typ-2-DM von 135 Mio. (1995) auf 300 Mio. Patienten gerechnet [1].

■ Das kardiovaskuläre Risiko bei Diabetes mellitus Typ 2

Kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit manifestem Typ-2-DM ohne anamnestischen Myokardinfarkt treten so häufig auf wie bei Patienten ohne einen DM, die jedoch bereits einen Myokardinfarkt durchgemacht haben. Dies trifft auf alle wesentlichen klinischen Endpunkte, wie Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulären Tod, zu [2]. Die 7-Jahres-Inzidenzraten des Myokardinfarktes bei nichtdiabetischen Patienten mit und ohne vorherigen Myokardinfarkt betrug in einer finnischen Population 18,8 % bzw. 3,5 %, wohingegen die Raten bei Patienten mit Typ-2-DM mit und ohne durchgemachten Myokardinfarkt bei 45 % bzw. 20,2 % lagen. Somit fand sich bei Typ-2-Diabetikern nach Myokardinfarkt ein 2,5fach erhöhtes Risiko, über die nächsten 7 Jahre einen derartigen Endpunkt zu erleiden, wie bei Nichtdiabetikern nach Myokardinfarkt. Auf der Basis dieser Daten wurde der Typ-2-DM von der American Heart Association als

KHK-Äquivalent definiert und als solches in die neuen ATP III-Leitlinien aufgenommen [3]. Demzufolge müßte ein Patient mit einer Neumanifestation eines Typ-2-DM ebenso aggressiv behandelt werden wie ein Nichtdiabetiker, der eine koronare Herzerkrankung hat bzw. einen Zustand nach Myokardinfarkt aufweist. Dies wird derzeit allerdings noch kontrovers diskutiert [4]. Das besonders hohe Risiko für koronare Ereignisse bei Patienten mit Typ-2-DM und bekannter KHK ließ sich auch in anderen Populationen dokumentieren, wie z. B. in der Placebogruppe der 4S-Studie [5] und, insbesondere für Frauen, in der Nurses' Health Study [6]. Personen mit Typ-2-DM und klinisch asymptomatischen Atherosklerosemanifestationen stellen eine weitere Hochrisikogruppe für zukünftige koronare Ereignisse dar [7].

Im Rahmen des WHO MONICA-Projektes (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease), welches seit 1996 als KORA-Projekt (KOoperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg) weitergeführt wird, wurden in einer süddeutschen Bevölkerung repräsentative Daten zur Häufigkeit und zu den kardiovaskulären Komplikationen des Typ-2-DM erhoben [8].

Durch die MONICA-Querschnittsstudien 1984/85, 1989/90 und 1994/95 stehen repräsentative Zufallsstichproben zur Verfügung, die aus den rund 400.000 25- bis 74jährigen Einwohnern der Region Augsburg (N = 13.428 Personen) ausgewählt wurden. Integraler Bestandteil des WHO MONICA/KORA-Projektes ist ein bevölkerungsbasiertes Herzinfarktregister, in welchem seit 1985 sämtliche nichttödlichen und tödlichen Herzinfarktfälle bei den Einwohnern in der Region Augsburg nach standardisierten Kriterien erfaßt werden.

■ Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2

Der Typ-2-DM zeigt bei Männern und bei Frauen einen deutlichen Altersgang. Während bei den 45- bis 54jährigen Männern etwa 4 % diese Erkrankung aufweisen, sind es bei den 65- bis 74jährigen bereits 11 %. Die entsprechenden Daten bei den Frauen liegen in derselben Größenordnung. Diese im

Aus der Abteilung für Innere Medizin II – Kardiologie, Medizinische Universitätsklinik Ulm, Deutschland.

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Koenig, Abteilung für Innere Medizin II – Kardiologie, Medizinische Universitätsklinik Ulm, Robert-Koch-Straße 8, D-89081 Ulm; E-Mail: wolfgang.koenig@medizin.uni-ulm.de

Raum Augsburg während der Jahre 1984 bis 1995 an 6725 Männern und 6703 Frauen erhobenen Häufigkeiten sind gut vergleichbar mit den Daten aus dem Bundesgesundheits-survey 1998 an 2937 Männern und 3116 Frauen. Im Rahmen der letzten Querschnittsuntersuchung in der Region Augsburg aus dem Jahre 2000 wurde bei 1485 zufällig ausgewählten Männern und Frauen im Alter zwischen 55 und 74 Jahren eine standardisierte orale Glukosebelastung durchgeführt. Diese erlaubte eine genaue Charakterisierung der Probanden bezüglich einer krankhaften Veränderung des Glukosestoffwechsels. Neun Prozent der Männer und 7,9 % der Frauen hatten einen bekannten Typ-2-DM. Überraschenderweise wurde bei weiteren 9,7 % der Männer und 6,9 % der Frauen ein Typ-2-DM neu entdeckt. Der Prozentsatz derjenigen mit einer pathologischen Glukosetoleranz betrug 16,8 % bei den Männern und 16 % bei den Frauen [9]. Diese neuen bevölkerungsbezogenen und für die Bundesrepublik repräsentativen Daten zeigen, daß die Häufigkeit einer Glukosestoffwechselstörung in der Bevölkerung der Bundesrepublik bislang deutlich unterschätzt wurde. Aufgrund der weiteren ungünstigen Entwicklung der Altersstruktur der Bevölkerung ist zu erwarten, daß die Prävalenz dieser Erkrankung noch drastisch zunehmen wird. Unlängst veröffentlichte Daten aus der NHANES-Studie III [10] zeigen darüber hinaus eine starke Zunahme der Prävalenz des metabolischen Syndroms, sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen. Während die Häufigkeit bei 30- bis 39jährigen Männern und Frauen 12 und 16 % betrug, lag sie bei 50- bis 59jährigen Personen bereits bei 35 % und erreichte den Gipfel bei 60- bis 69jährigen in der Bevölkerung mit 45 %.

■ Risikofaktoren für den inzidenten Diabetes mellitus Typ 2

Im Rahmen der MONICA-Augsburg-Kohortenstudie wurden die Risikofaktoren für einen neu aufgetretenen Typ-2-DM bei einer großen Zahl von Männern und Frauen prospektiv überprüft [11]. Erwartungsgemäß war die Adipositas (BMI \geq 30 kg/m²) bei den Frauen am stärksten mit einem neu aufgetretenen DM assoziiert (relatives Risiko 4,9). Das entsprechende relative Risiko bei den Männern lag bei 3,2. Weitere wesentliche Risikofaktoren waren eine arterielle Hypertonie und ein ungünstiger Quotient aus Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin sowie eine diabetische Familienanamnese. Daten der großen MRFIT-Studie [12] haben eindrücklich gezeigt, daß die Mortalität an kardiovaskulären Erkrankungen sehr eng mit der Anzahl der Risikofaktoren korreliert. Bei Diabetikern war dieser Zusammenhang sehr viel stärker ausgeprägt als bei Nichtdiabetikern. Fanden sich bei einem Diabetiker alle drei Risikofaktoren (Rauchen, Hyperlipoproteinämie und arterielle Hypertonie), so lag seine Mortalität über einen Zeitraum von 12 Jahren nahezu 2,5fach so hoch wie bei einem Nichtdiabetiker.

■ Der akute Myokardinfarkt beim Typ-2-Diabetiker

Daten des MONICA-/KORA-Projektes Augsburg zeigen auch das massiv erhöhte Infarktisiko bei einem Diabetiker im

Vergleich zu einem Nichtdiabetiker. Bei 25- bis 74jährigen Männern ist das Risiko für einen Myokardinfarkt ungefähr 3,7mal höher als bei einem Nichtdiabetiker, bei diabetischen Frauen liegt das relative Risiko sogar bei 5,9 im Vergleich zu Nichtdiabetikerinnen. Nimmt man die absoluten Zahlen pro 100.000 Einwohner, so finden sich bei 65- bis 74jährigen männlichen Diabetikern ca. 4800 Myokardinfarkte im Vergleich zu 1200 bei den Nichtdiabetikern, und bei den Frauen ca. 2500 Infarkte bei den Diabetikerinnen im Vergleich zu 400 bei den Nichtdiabetikerinnen [8]. Sieht man sich die Überlebensstruktur der Infarktpatienten im Rahmen des bevölkerungsbasierten Herzinfarktregisters der Region Augsburg an, so fällt auf, daß sowohl bei den Patienten mit einem bekannten DM als auch bei Nichtdiabetikern bereits 34 % vor Erreichen des Krankenhauses versterben. Weitere 28 % der Diabetiker und 16 % der Nichtdiabetiker versterben innerhalb der ersten 24 Stunden nach Krankenhausaufnahme. Demgegenüber ist die Zahl der Sterbefälle vom 2. bis zum 28. Tag nach Eintreten des Myokardinfarktereignisses mit 6 % bei den Diabetikern und 4 % bei den Nichtdiabetikern vergleichsweise gering. Dies bedeutet, daß letztlich 54 % der Nichtdiabetiker innerhalb von 4 Wochen nach einem akuten Ereignis versterben, bei den Diabetikern sind dies sogar 68 %. Ähnliche Daten bezüglich der Übersterblichkeit des Diabetikers nach einem akuten Infarkt wurden auch aus anderen Studien berichtet [13].

■ Die Therapie des akuten Myokardinfarktes beim Diabetiker

Sieht man sich die medikamentöse Therapie beim Diabetiker mit akutem Myokardinfarkt im zeitlichen Verlauf an (1985/87 versus 1995/97), so fällt auf, daß sich in diesem Zeitraum wesentliche, durch die Ergebnisse klinischer Studien gesicherte Therapieverfahren durchgesetzt haben. So nahm die Häufigkeit der Verordnung von Aspirin, Betablockern und Angiotensinkonversionsenzym (ACE)-Hemmern im zweiten Zeitraum im Vergleich zum ersten deutlich zu. Weitere eindeutige Trends waren für die Häufigkeit der Therapie mittels einer Thrombolyse sowie der Durchführung invasiver Maßnahmen wie Akut-PTCA und einer Notfallbypassoperation erkennbar [8, 14].

■ Langzeitprognose des Diabetikers nach akutem Myokardinfarkt

Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei Diabetikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern deutlich niedriger. Diabetiker haben im Vergleich zu Nichtdiabetikern nach einem akuten koronaren Ereignis ein ca. 80 % höheres Risiko, im Verlauf der nächsten 5 Jahre zu versterben. Obwohl dieser Unterschied zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern über die letzten 15 Jahre im wesentlichen gleichgeblieben ist, zeigt sich doch in den letzten Jahren bei beiden Gruppen eine Verbesserung der Prognose. Während im Zeitraum 1985/92 80 % der Nichtdiabetiker, aber nur 64 % der Diabetiker überlebten, waren dies im Zeitraum 1993/97 87 % bzw. 69 %. Dies ist wahrscheinlich auf die häufiger durchgeführten interventionellen Maßnahmen und die aggressivere medikamentöse Therapie zurückzuführen. Die

Durchführung einer Thrombolyse als auch eine Langzeitmedikation mit Betablockern und Aspirin waren bei beiden Gruppen, d. h. Diabetikern und Nichtdiabetikern, mit einer deutlichen Reduktion (um ca. 20–30 %) des relativen Mortalitätsrisikos assoziiert. Eine Aussage bezüglich Statinen und ACE-Hemmern ließ sich aufgrund der unzureichend langen Beobachtungszeiten noch nicht mit Sicherheit machen [14].

Auch die Daten des OASIS-Registers [15], in dem 8013 Patienten, davon 21 % mit einem Typ-2-DM, über 2 Jahre nach einem akuten Koronarsyndrom nachbeobachtet wurden, zeigen ganz eindeutig eine erhöhte kardiovaskuläre Komplikationsrate und Letalität bei Diabetikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern. Interessanterweise ließ sich auch bei dieser Gruppe, d. h. bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt, dasselbe Muster nachweisen, welches sich auch in der Studie von Haffner et al. [2] gezeigt hatte. Patienten mit einem Typ-2-DM, jedoch ohne bekannte KHK wiesen eine Letalität von 13 % im Vergleich zu 12,8 % der Nichtdiabetiker auf, die bereits eine KHK in der Vorgeschichte hatten. Weitere vergleichbare Ereignisraten fanden sich für zusätzliche Endpunkte wie kardiovaskulären Tod, neu aufgetretenen ST-Hebungsmyokardinfarkt, Schlaganfall sowie auch für eine neu aufgetretene Herzinsuffizienz. Im Rahmen einer multivariaten Analyse war der Typ-2-DM nach dem Alter und dem Vorhandensein einer Herzinsuffizienz drittstärkster Prädiktor für die Langzeitletalität nach einem akuten Koronarsyndrom. Die Raten in diesen Analysen wurden sowohl für die Einnahme von Betablockern und Kalziumantagonisten als auch für die Durchführung einer antithrombotischen Therapie adjustiert. Das relative Risiko zu versterben war für Diabetiker im Vergleich zu Nichtdiabetikern um ca. 60 % höher, die Wahrscheinlichkeit, einen kardiovaskulären Tod zu erleiden, war um ca. 50 % erhöht. Ähnliche Daten wurden auch aus der GUSTO IIB-Studie für die Kurzzeitprognose von Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom berichtet [16].

Allerdings weist nicht nur der Patient mit einem manifesten Typ-2-DM eine deutlich schlechtere Prognose bezüglich kardiovaskulärer Komplikationen auf als der Nichtdiabetiker mit und ohne bereits durchgemachten Myokardinfarkt, sondern es besteht eine nahezu lineare Beziehung zwischen der Einstellung des Glukosestoffwechsels und dem Mortalitätsrisiko. Daten der EPIC-Norfolk-Studie [17] an über 4600 Männern im Alter von 45 bis 79 Jahren haben dies eindrucksvoll gezeigt. Dies bedeutet, daß auch Patienten mit einer pathologischen Glukosetoleranz bereits ein stark erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen aufweisen. Besonders vor dem Hintergrund der hohen Rate an nicht bekannten Diabetikern und Personen mit pathologischer Glukosetoleranz ist deshalb als Konsequenz zu fordern, daß sowohl Männer als auch Frauen ab dem 40. Lebensjahr auf eine Glukosestoffwechselstörung untersucht werden sollten.

Die Prognose des Patienten mit Typ-2-DM kann nur weiter verbessert werden, wenn eine möglichst frühzeitige intensive medikamentöse Prävention erfolgt. Am besten sollte allerdings die Entstehung einer diabetischen Stoffwechselleage durch einen aktiven Lebensstil, regelmäßige körperliche Tätigkeit und das Vermeiden von Übergewicht verhindert werden [18]. Sind Risikofaktoren einmal vorhanden, so verdient die Kombination eines DM und einer arteriellen Hypertonie besondere Beachtung. Diese Patienten zeigen das höchste Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen und profitieren am stärksten von einer intensiven medikamentösen Therapie.

Literatur

- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414–31.
- Haffner SE, Lehto S, Rönkä M, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–34.
- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *J Am Med Assoc* 2001; 285: 2486–97.
- Evans JMM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *Br Med J* 2002; 324: 939–43.
- Pyörälä K, Pedersen TR, Kjeldsen S, Faergemann O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20: 614–20.
- Hu FB, Stamper MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE, Nathan DM, Manson JE. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1717–23.
- Kuller LH, Velentgas P, Barzilay J, Beauchamp NJ, O'Leary DH, Savage PJ. Diabetes mellitus. Subclinical cardiovascular disease and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 823–29.
- Löwel H, Stieber J, Koenig W, Thorand B, Hörmann A, Gostomzyk J, Keil U. Das Diabetes-bedingte Herzinfarktrisiko in einer süddeutschen Bevölkerung: Ergebnisse der MONICA-Augsburg-Studien 1985–1994. *Diab Stoffw* 1999; 8: 11–21.
- Rathmann W, Haastert B, Löwel H, Holle R, Giani G. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA Survey 2000. *Diabetologia* (im Druck)
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Med Assoc* 2002; 287: 356–9.
- Meisinger C, Thorand B, Schneider A, Stieber J, Döring A, Löwel H. Sex differences in risk factors for incident type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2002; 162: 82–9.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–44.
- Timmis AD. Diabetic heart disease: clinical considerations. *Heart* 2001; 85: 463–9.
- Löwel H, Koenig W, Engel S, Hörmann A, Keil U. The impact of diabetes mellitus on survival after myocardial infarction: can it be improved by drug treatment? Results of a population-based myocardial infarction register follow-up study. *Diabetologia* 2000; 43: 218–26.
- Malmberg K, Yusuf S, Hertzberg CG, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A for the OASIS Registry Investigators. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; 102: 1014–9.
- McGuire DK, Emanuelsson H, Granger CB, Ohmann ME, Moliterno DJ, White HD, Ardissino D, Box JW, Califf RM, Topol EJ for the GUSTO-III investigators. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO-III Study. *Eur Heart J* 2000; 21: 1750–8.
- Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A, Day N. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). *Br Med J* 2001; 322: 1–6.
- Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Pirakka P, Keinänen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M for the Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343–50.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR KARDIOLOGIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 6 Ausgaben) zum
Preis von € 60,- (Stand 1.1.2010)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
