

Epidemiologie, Diagnostik und Prophylaxe der koronaren Herzkrankheit beim Diabetes mellitus Typ 2

M. Brändle, R. Lehmann, G. A. Spinas

Einleitung

Der Diabetes mellitus ist per se ein unabhängiger Hauptrisikofaktor für die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen. Bei den Diabetikern ist die koronare Herzkrankheit der Hauptgrund für Morbidität und Mortalität. Die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 in der westlichen Bevölkerung ist in den letzten Jahrzehnten stetig gestiegen und wird in den nächsten Jahren weiter ansteigen. Das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen bei Personen mit einem Diabetes mellitus wird deshalb in Zukunft ein immer häufigeres Problem werden. Zudem konnten beim Diabetiker entgegen dem allgemeinen Trend während der letzten Jahrzehnte keine deutliche Verminderung von Morbidität und Mortalität der koronaren Herzkrankheit und deren Folgen wie Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz beobachtet werden. Im folgenden gehen wir auf die Epidemiologie der koronaren Herzkrankheit beim Diabetes mellitus ein, erläutern die Indikationen zur kardialen Diagnostik und die entsprechende Wahl des diagnostischen Verfahrens beim Patienten mit Diabetes mellitus und besprechen die Massnahmen zur Prophylaxe einer koronaren Herzkrankheit.

Epidemiologie

Vier bis acht Prozent der Bevölkerung in der westlichen Welt leiden an einem Diabetes mellitus [1]. Davon sind mehr als 90% Typ-2-Diabetiker. Besteht bei einem Patienten ein Diabetes mellitus, erhöht sich das Risiko für eine koronare Herzkrankheit um das zwei- bis vierfache [2] und verursacht, unabhängig von Alter, Cholesterinwert, Nikotinabusus und arterieller Hypertonie, eine bis um das Dreifache erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei Männern. Bei Frauen ist der Diabetes mellitus ein noch aus-

geprägter Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit als bei Männern. Verglichen mit Nicht-Diabetikerinnen steigt dabei das relative Risiko, an den Folgen eines koronaren Ereignisses zu sterben, bis um das sechs- bis siebenfache an.

Die Wahrscheinlichkeit, einen akuten Myokardinfarkt zu erleiden, ist bei Diabetikern, verglichen mit Nicht-Diabetikern, ebenfalls deutlich erhöht. Das Risiko ist gleich hoch wie bei Nicht-Diabetikern mit bereits durchgemachtem Myokardinfarkt [3]. Neben der erhöhten Inzidenz einer koronaren Herzkrankheit besteht beim Diabetiker auch ein ausgedehnter Befall der Koronararterien in Form einer diffusen Zwei- oder Drei-Gefässerkrankung. Zudem ist häufig schon früh eine kardiovaskuläre autonome Neuropathie vorhanden, die teilweise die erhöhte Inzidenz von stummen Ischämien und asymptomatischen Myokardinfarkten beim Patienten mit Diabetes erklärt.

Bei Diabetikern mit durchgemachtem Myokardinfarkt ist die Mortalität, verglichen mit Nicht-Diabetikern um das zwei- bis dreifache erhöht. Die Ein-Jahres-Mortalität beträgt bis 44,2% bei Männern bzw. 32,6% bei Frauen. Die Mortalität ist sowohl vor, als auch während der Hospitalisation erhöht. Die erhöhte Sterblichkeit wird durch das vermehrte Vorkommen von Linksherzinsuffizienz, kardiogenem Schock und Reizleitungsstörungen erklärt. Dabei ist die Herzinsuffizienz der Hauptgrund für die verminderte Lebenserwartung.

Der Grund für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei Typ-2-Diabetikern liegt einerseits in der Kombination mit verschiedenen anderen kardiovaskulären Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie, Dyslipidämie (erhöhtes Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyceride, erniedrigtes HDL-Cholesterin) und zentrale Adipositas. Der erhöhte Blutdruck, die erhöhte LDL-Cholesterin- und die erniedrigte HDL-Cholesterin-Konzentration sind dabei Haupt-

Abteilung für Endokrinologie/
Diabetologie, Departement
für Innere Medizin,
Universitätsspital Zürich

Korrespondenz:
Dr. med. M. Brändle
Abteilung für Endokrinologie/
Diabetologie
Departement für Innere Medizin
Universitätsspital
CH-8091 Zürich

risikofaktoren. Andererseits wird das erhöhte Risiko auch durch den Diabetes mellitus selbst verursacht. Dabei spielt die Hyperglykämie, aber auch mit dem Diabetes zusammenhängende Faktoren wie Hyperinsulinämie, gestörtes Gerinnungssystem und veränderte Funktion der Thrombozyten eine Rolle. Es wurde in verschiedenen Studien eine Assoziation zwischen der Höhe der HbA_{1c}-Werte und dem Risiko einer KHK nachgewiesen. Bei einem Zuwachs eines pathologischen HbA_{1c}-Wertes um ein Prozent nimmt das KHK-Risiko um 10 bis 11% zu.

Zudem steigt die kardiovaskuläre Mortalitätsrate bei Diabetikern mit zunehmender Anzahl anderer Risikofaktoren (Rauchen, arterielle Hypertonie oder Dyslipidämie) viel steiler an als bei Nicht-Diabetikern.

Diagnostik der koronaren Herzkrankheit

Aufgrund der hohen Prävalenz der koronaren Herzkrankheit und des gehäuften Vorkommens mehrerer kardiovaskulärer Risikofaktoren beim Diabetes mellitus Typ 2 kommt der kardialen Diagnostik grosse Bedeutung zu. Durch die Diagnose einer asymptomatischen koronaren Herzkrankheit bei einem Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 können folgende mögliche Vorteile erzielt werden:

1. Anwendung einer medikamentösen Sekundärprophylaxe mit Reduktion der koronaren Morbidität und Mortalität.
2. Beginn einer antiischämischen Behandlung.
3. Frühe Identifikation von Patienten, die von einer koronaren Revaskularisation profitieren.

Die Identifikation von Diabetikern ohne bekannte koronare Herzkrankheit, bei denen weitere diagnostische Abklärungen indiziert sind, ist oft schwierig und stellt für den behandelnden Arzt eine Herausforderung dar. In der Tabelle 1 sind die Indikationen für die weitere kardiale Diagnostik bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusammengefasst [4, 5].

Ein Ruhe-EKG sollte bei allen Diabetikern, die älter sind als 35 Jahre, angefertigt werden. Damit können vorher nicht bekannte kardiale Ereignisse (z.B. Zustand nach stummem Myokardinfarkt) diagnostiziert werden. Alle Diabetiker, die im Ruhe-EKG für eine Ischämie oder einen Infarkt suggestive Veränderungen aufweisen, sollten weiter abgeklärt werden.

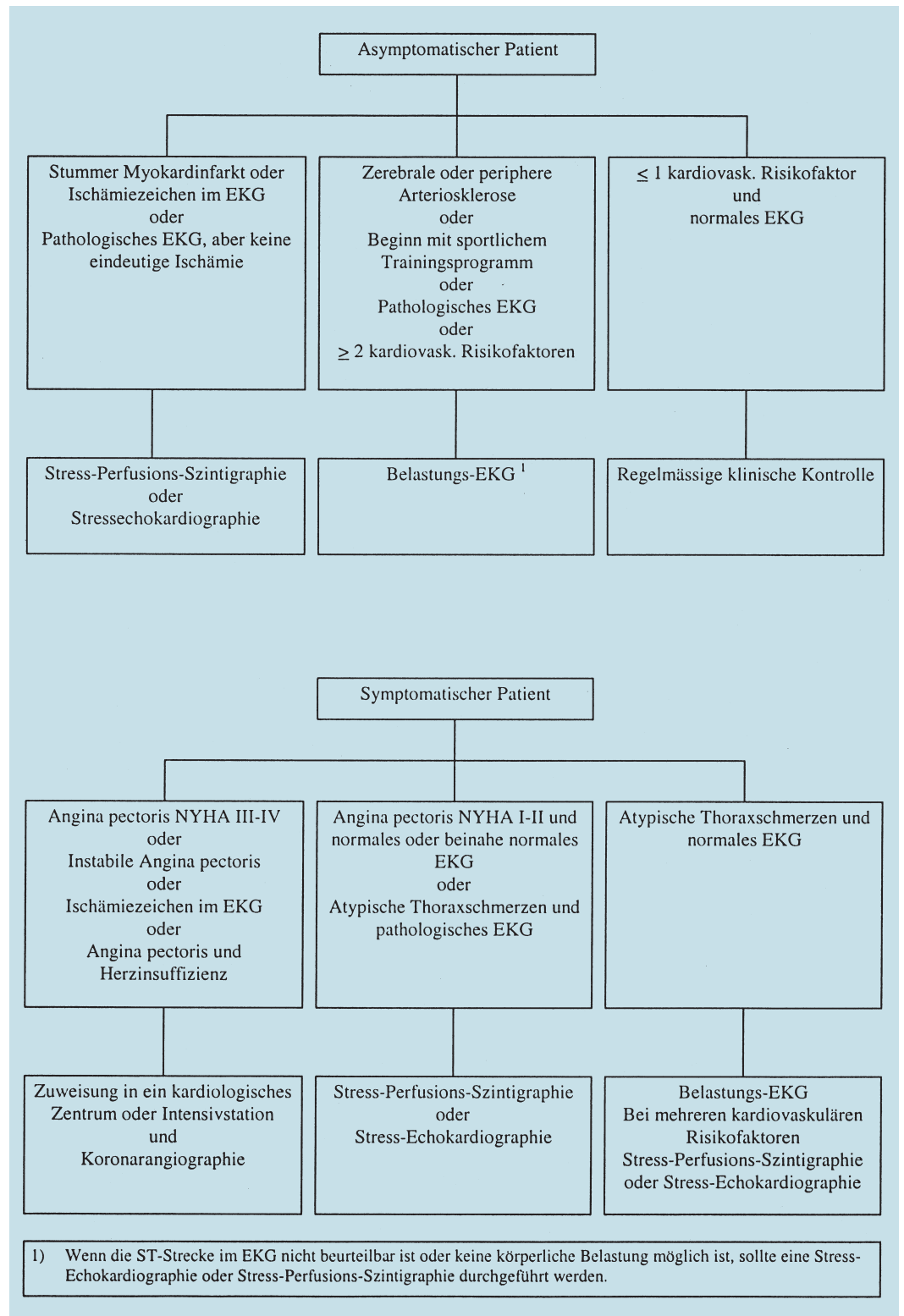
Besteht bei einem Patienten mit Diabetes mellitus die Indikation für eine weitere kardiale Abklärung, stellt sich die Frage, welches diagnostische Verfahren gewählt werden soll. Prinzipiell ist das diagnostische Vorgehen das Gleiche, wie bei Nicht-Diabetikern, mit der Ausnahme, dass Belastungs-EKGs bei Diabetikern weniger häufig zufriedenstellend durchgeführt werden können. Belastungs-EKG, Stress-Echokardiographie und Stress-Perfusionsszintigraphie sind die wesentlichen nicht-invasiven diagnostischen Tests. Eine wichtige Voraussetzung für ein aussagekräftiges Belastungs-EKG ist es, dass die ST-Strecke im EKG eindeutig interpretierbar ist. Mit dem Belastungs-EKG kann ein grosser Anteil der Patienten mit signifikanter KHK im Bereich des Hauptstamms der linken Koronararterie oder mit diffuser Mehr-Gefässerkrankung erfasst werden. Bei korrekter Belastung ist eine komplett unauffällige Ergometrie ein Hinweis für eine gute Prognose, trotz der niedrigen Sensitivität bei der Diagnose einer Ein-Gefässerkrankung. Die Stress-Perfusionsszintigraphie mit Thallium ist bei Diabetikern ein sinnvolles diagnostisches Verfahren. Die wichtigste klinische Eigenschaft der Thallium-Myokardszintigraphie ist die Quantifizierung einer abnormen Perfusion. Dies erlaubt eine prognostische Stratifizierung des Patienten. Der Nutzen der Stress-Echokardiographie liegt im Erfassen des myokardialen Funktionszustandes und des Nachweises von ischämie-induzierten Wandbewegungsstörungen. Zur Detektion von Patienten mit koronarer Mehr-Gefässerkrankung ist die Stress-Echokardiographie ähnlich geeignet wie die Stress-Perfusionsszintigraphie.

In der Abbildung 1 ist der Algorithmus für die kardiale Diagnostik gemäss den Empfehlungen der Amerikanischen Diabetesgesellschaft (ADA) und des American College of Cardiology (ACC) bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten mit Diabetes mellitus dargestellt. Sind im durchgeführten diagnostischen Verfahren pathologische Befunde vorhanden, wird in der Regel als nächster diagnostischer

Tabelle 1.
Indikation für kardiale Diagnostik bei Patienten mit Diabetes mellitus.

1. typische oder atypische kardiale Symptome/Angina pectoris
2. Ruhe-EKG mit Verdacht auf Ischämie oder Infarkt
3. Periphere arterielle Verschlusskrankheit oder Karotisstenose
4. Sitzender Lebensstil, >35 Jahre und Beginn mit einem intensiven, sportlichen Trainingsprogramm
5. Zusätzlich zwei oder mehr der folgenden kardiovaskulären Risikofaktoren
Dyslipidämie: Total-Cholesterin >6,2, LDL-C >4,0, oder HDL-C <0,9 mmol/L
arterielle Hypertonie: Blutdruck >140/90 mm Hg
Rauchen
positive Familienanamnese für KHK
Mikro- oder Makroalbuminurie

Abbildung 1.
Algorithmus für die kardiale
Diagnostik bei Patienten mit
Diabetes mellitus Typ 2.



Schritt eine Koronarangiographie durchgeführt. Allerdings muss die Indikation zur Koronarangiographie immer im Rahmen der Gesamtsituation des betreffenden Patienten beurteilt werden.

Prophylaxe

Wie kann die deutlich erhöhte koronare Morbidität und Mortalität beim Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 reduziert werden?

Da beim Diabetes mellitus Typ 2 das kardiovaskuläre Mortalitäts-Risiko bei gleichzeitig vorhandenen anderen Risikofaktoren steiler ansteigt, als bei Nicht-Diabetiker, steht zum einen die aggressive Behandlung dieser Risikofaktoren im Vordergrund.

Ein chronischer Nikotinabusus erhöht bei Diabetikern nicht nur das kardiovaskuläre Risiko um das vierfache, sondern auch das Risiko

einer mikrovaskulären Erkrankung. Obwohl die günstige Wirkung des Nikotinstopps als Primärprävention der KHK bis anhin nur bei Nicht-Diabetikern untersucht wurde, sind die Auswirkungen beim Diabetiker wahrscheinlich ähnlich, weshalb das Rauchen unbedingt sistiert werden sollte.

Bei bestehender arterieller Hypertonie ist eine Blutdrucksenkung unter 135/85 mm Hg empfehlenswert. Bereits mit einer Blutdrucksenkung um 10/5 mm Hg konnte in der UKPDS eine deutliche Reduktion des kardiovaskulären Risikos erreicht werden [6]. Aufgrund verschiedener Studien scheinen die ACE-Hemmer in der Senkung des kardiovaskulären Risikos besonders effektiv zu sein und sind somit das Antihypertensivum der Wahl. Um jedoch eine Blutdrucksenkung unter 135/85 mm Hg zu erreichen, müssen oft mehrere Antihypertensiva verschiedener Wirkklassen eingesetzt werden. Die Dyslipidämie ist beim Typ-2-Diabetiker ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen. Obwohl bis jetzt keine Daten über die Primärprävention der KHK durch die Behandlung der Dyslipidämie beim Diabetes mellitus Typ 2 vorhanden sind, gelten für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in der Primärprävention die gleich strengen Empfehlungen, wie für Patienten ohne Diabetes mellitus in der Sekundärprävention. Eine medikamentöse Behandlung mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer sollte begonnen werden, wenn die Grenzwerte von zwei der drei folgenden Lipidparameter überschritten werden: LDL-Cholesterin >3,0 mmol/L, Totalcholesterin >5 mmol/L, Total-/HDL-Cholesterin >5,0 [7].

Obwohl eine lineare Assoziation zwischen schlechterer BZ-Kontrolle und steigendem Risiko für eine koronare Herzkrankheit besteht, gibt es bis jetzt keine klaren Daten, sondern lediglich Trends für eine Abnahme des KHK-Risikos bei der Behandlung des Diabetes mellitus mit einem Sulfonylharnstoff-Präparat oder Insulin [8]. Als einzige Ausnahme konnte in der UKPD-Studie bei der Gruppe der adipösen Diabetiker, die mit Metformin behandelt wurden, eine signifikante Reduktion aller kardiovaskulärer Ereignisse und der Myokardinfarktrate erzielt werden ($p = 0,02$ bzw. $p = 0,01$) [9]. Das Erreichen einer guten BZ-Kontrolle bleibt jedoch eines der Hauptziele in der Behandlung des Typ-2-Diabetes, da es genügend Anhaltspunkte für eine erfolgreiche Verminderung von mikrovaskulären Spätfolgen gibt [8].

Bei bekannter koronarer Herzkrankheit beziehungsweise durchgemachtem Myokardinfarkt werden verschiedene Medikamente im Rahmen der Sekundärprävention eingesetzt. Thrombozytenaggregationshemmer haben ihren festen Platz in der Behandlung der koronaren Herzkrankheit [10]. Die cholesterinsenkende The-

Tabelle 2.
Sekundärprophylaxe bei bekannter KHK bzw. nach Myokardinfarkt.

Thrombozytenaggregationshemmer
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statinpräparat)
β -Blocker
ACE-Hemmer

Quintessenz

- Bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 ist das Risiko für eine koronare Herzkrankheit um das zwei- bis vierfache erhöht. Die koronare Herzkrankheit ist der Hauptgrund für Morbidität und Mortalität.
- Durch das Erfassen von Risikokonstellationen und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren können besonders gefährdete Diabetiker erkannt werden und die Indikation für eine weiterführende kardiologische Diagnostik gestellt werden. Belastungs-EKG, Stress-Echokardiographie und Stress-Perfusionsszintigraphie sind die wesentlichen nicht-invasiven diagnostischen Tests.
- Die Primärprävention der koronaren Herzkrankheit beim Diabetiker besteht in der aggressiven Behandlung zusätzlicher kardiovaskulärer Risikofaktoren.
- Die Sekundärprophylaxe der koronaren Herzkrankheit beinhaltet die medikamentöse Therapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer, einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, einem β -Blocker und einem ACE-Hemmer. Diabetiker mit einem akuten Myokardinfarkt profitieren von einer intensivierten Insulintherapie.

rapie mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin) bei bekannter KHK ergab eine deutliche Reduktion von koronarer Mortalität und akuten Myokardinfarkten beziehungsweise von koronaren Ereignissen [11]. β -Blocker sind in der Langzeittherapie der KHK bzw. nach Myokardinfarkt sehr wirksam. Sie vermindern bei durchgemachtem Myokardinfarkt die Mortalität bei allen Patienten um 33% und bei Personen mit Diabetes mellitus um 36% bis 48%. Bei Personen mit Diabetes mellitus und koronarer Herzkrankheit war die Mortalität nach drei Jahren in der β -Blocker-Gruppe deutlich geringer (7,8%), als in der Placebo-Gruppe (14%) [12]. Aus diesen Gründen sollten alle Diabetiker mit bekannter KHK bei fehlenden Kontraindikationen eine β -Blocker-Behandlung erhalten. Eine verminderte Hypoglykämiewahrnehmung oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit stellt dabei keine Kontraindikation dar. Durch die Fortsetzung einer Therapie mit einem ACE-Hemmer nach einem Myokardinfarkt, wird bei Diabetikern auch die Mortalität verglichen mit Nicht-Diabetikern deutlich re-

duziert (nach sechs Monaten 20% versus 0%). Zudem treten unter der ACE-Hemmer-Behandlung weniger Reinfarkte auf (Tabelle 2).

Bei Diabetikern mit einem akuten Myokardinfarkt konnte in der DIGAMI-Studie mittels intensiver Insulintherapie (Insulin-Glukose-Infusion für mindestens 24 Stunden und anschliessend während drei Monaten intensivierte Insulintherapie s.c.) eine Mortalitätsreduktion von 30% erreicht werden [13]. Aus diesem Grund sollten alle Patienten mit Diabetes mellitus, die einen akuten Myokardinfarkt erleiden, während mindestens drei Monaten mit Insulin behandelt werden.

Die Vielzahl und Komplexität der Faktoren, die die koronare Herzkrankheit beim Diabetiker beeinflussen, verlangt einerseits eine frühzeitige Diagnose des Diabetes mellitus und der koronaren Herzkrankheit und andererseits eine breite, aggressive Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, um den natürlichen Verlauf der Krankheit erfolgreich zu beeinflussen.

Literatur

- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-31.
- Pyörälä K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 1987;3:463-524.
- Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, 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.
- American Diabetes Association. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1551-9.
- Ruiz J, Keller U, Bulliard C, et al. Consensus Group Macrovascular Complications in Patients with Diabetes Mellitus. *Prévention et dépistage de la maladie coronarienne chez le patient diabétique*. *Schweiz Ärztezeitung* 2000;81:2596-600.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
- Battegay E, Bertel O, Darioli R, Gutzwiller F, Keller U, Mordasini R, et al. Empfehlungen 1999 zur Behandlungsindikation des Risikofaktors Cholesterin. *Schweiz Ärztezeitung* 1999;80:549-52.
- UK Prospective Diabetes Study (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). *Lancet* 1998;352:837-53.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
- MacDonald TM, Butler R, Newton RW, Morris AD; for the DARTS/MEMO Collaboration. Which drugs benefit diabetic patients for secondary prevention of myocardial infarction? *Diabet Med* 1998;15:282-9.
- Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman 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.
- Jonas M, Reicher-Reiss H, Boyko V, Shotan A, Mandelzweig L, Goldbourt U, et al. Usefulness of beta-blocker therapy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. *Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group*. *Am J Cardiol* 1996;77:1273-7.
- Malmberg K for the DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997;314:1512-5.