

Prä-Diabetes – das unterschätzte kardio- und zerebrovaskuläre Risiko

Die Zahl der Patienten mit Diabetes wird nach Schätzungen der WHO von 1995 bis zum Jahr 2010 weltweit von 115 auf 216 Millionen, in Europa von 20.9 auf 31.6 Millionen Menschen anwachsen. In Deutschland ist zu diesem Zeitpunkt mit mindestens 10 Millionen Patienten zu rechnen. Diese „Epidemie-artige“ Zunahme ist jedoch nicht nur auf die Stoffwechselerkrankung beschränkt, sondern impliziert auch ein entsprechendes Anwachsen der diabetestypischen Begleiterkrankungen, insbesondere der kardiovaskulären und renalen Komplikationen. Gelingt es nicht, den Trend zu stoppen, wird der Diabetes für das Gesundheitssystem ein kaum zu finanzierendes Problem werden.

Kardiovaskuläre Komplikationen treten beim Patienten mit Diabetes 3 – 4fach häufiger auf und sind mit einer wesentlich schlechteren Prognose belastet, wie zahlreiche Studien auch in neuerer Zeit gezeigt haben. Bislang wurde vor allem versucht, durch Intensivierung der Behandlung des Patienten mit manifestem Diabetes die Last der Folgeerkrankungen zu senken. Die Begriffe „St. Vincent-Deklaration“, „Leitlinien DDG“ oder „Disease-Management-Programme“ stehen für ältere und aktuelle Ansätze, diese Therapieoption in die Tat umzusetzen.

Neuere Konzeptionen setzen zu einem früheren Zeitpunkt der Diabetesentwicklung an. Durch Screening-Programme (OGT, Nüchternblutzucker) soll das Risikokollektiv des Prä-Diabetikers erkannt werden mit dem Ziel durch geeignete Massnahmen wie z.B. Lifestyle-Modifikation, Biguanid- oder Acarbosegabe die Entwicklung des manifesten Diabetes zu verhindern oder zu verzögern. Mehrere große Studien (Diabetes Prävention Programm, STOP NIDDM etc) haben kürzlich den Erfolg dieser Massnahmen dokumentiert. Eine weitere ergänzende

Möglichkeit stellt die frühzeitige medikamentöse Intervention einzelner Risikofaktoren, wie z.B. des Blutdrucks, dar, um die Entwicklung von Gefäßkomplikationen zu beeinflussen.

Der Prä-Diabetes

Vorstadien des manifesten Diabetes sind die „abnorme Nüchtern-glukose“ und die „gestörte Glukosetoleranz“. Als „abnorme Nüchtern-glukose“ sind Blutzuckerspiegel im Bereich 110–125 mg/dl (Messung im venösen Plasma), als „gestörte Glukosetoleranz“ Blutzuckerwerte im Bereich von > 140 bis < 200 mg/dl nach einer Glukosebelastung mit 75 g Glukose definiert. In wissenschaftlichen Untersuchungen wird meist zwischen „abnormer Nüchtern-glukose“ und „gestörter Glukosetoleranz“ differenziert. Dies ist für die alltägliche Praxis und vor allem auch für den betroffenen Patienten relativ irrelevant. Aus praktischen Erwägungen hat die American Diabetes Association daher kürzlich beide Diabetesvorstadien unter dem Begriff „Prä-Diabetes“ griffig zusammengefasst (Abb.1) [1].

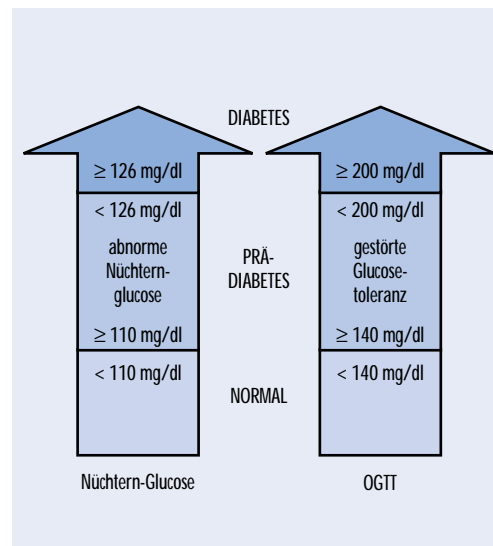


Abb. 1: Glukosetoleranz-Stadien

Tab. 1 Prävalenz von Prä-Diabetes und neu entdecktem Diabetes

Studie	n	Alter [Jahre]	Prä-Diabetes [%]	Diabetes, neu entdeckt [%]
NHANES II [2]	3.172	30–75	15,1	5,8
Cardiovascular Health Study [3]	4.014	> 65	14,7	7,1
Decode Study [4]	M: 14.882	30–89	11,0	3,0
	W: 6.836	30–89	13,5	3,1

Populationsstudien in verschiedenen Industrienationen lassen erkennen, dass heute etwa jeder 7. – 10. Mensch einen Prä-Diabetes hat. Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse von 3 großen Studien aus USA und Europa. Die Prävalenz eines Prä-Diabetes lag zwischen 11 und 15 %, je nach untersuchtem Kollektiv. Noch höher lag die Häufigkeit pathologischer Glukosetoleranzstadien in der KORA-Studie, einer Untersuchung aus Süddeutschland [5]. Hier hatte jeder 4. Mann und jede 5. Frau im Alter von 55 – 74 Jahren einen Prä-Diabetes (Tab. 2). Die Häufigkeit des Prä-Diabetes hat in den letzten 2 Jahrzehnten stark zugenommen, wie drei australische Studien aus den 70er, 80er und 90er Jahren zeigen (Abb. 2).

klar aufzeigen [6]. In dieser Untersuchung wurden rund 118.000 Krankenschwestern im Alter von 30 – 55 Jahren kontinuierlich über 20 Jahre bzgl. des Auftretens eines manifesten Diabetes, eines Myokardinfarktes oder Hirnschlages beobachtet. Abbildung 3 zeigt das relative Risiko dieser Komplikationen in Abhängigkeit vom Glukosetoleranz-Stadium. Erwartungsgemäß lag das Risiko bei den Patienten mit bereits bei Studienbeginn bekanntem Diabetes am höchsten. Die Personen, die während der Beobachtungszeit einen Diabetes entwickelten, hatten bereits in der „prä-diabetischen“ Phase ein 2,82fach höheres Risiko als die nicht-diabetische Gruppe. Untersuchte man das kardiovaskuläre Risiko bei diesen „prä-diabetischen“ Krankenschwestern in Abhän-

Kardiovaskuläres Risiko des Prädiabetes

Das hohe kardiovaskuläre Risiko dieser Patientengruppe ist seit langem bekannt und konnte auch in neueren Studien, d. h. unter „moderner Therapie“, bestätigt werden. Die Entwicklung der kardiovaskulären Morbidität in Abhängigkeit von der Glukosetoleranz ließ sich in der „Nurses Health Study“

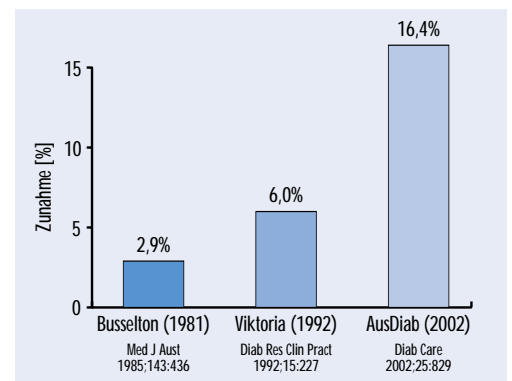


Abb. 2: Zunahme des Prä-Diabetes

Tabelle 1: Prävalenz verschiedener Glukosetoleranz-Stadien in Süddeutschland: KORA-Studie 2000 (n=1.485) [5]

	Prävalenz [%]	
	Männer	Frauen
Bekannter Diabetes	9,0	7,9
Neu entdeckter Diabetes	9,7	6,9
Prädiabetes	26,6	20,5
Normale Glukosetoleranz	54,7	64,7

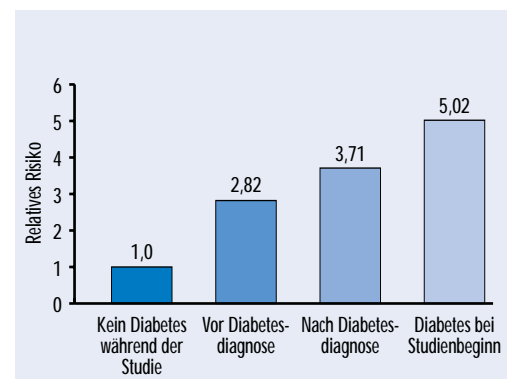


Abb. 3: Relatives Risiko für Myokardinfarkt und Schlaganfall entsprechend dem Glukosetoleranz-Stadium (Nurses Health Study; [6])

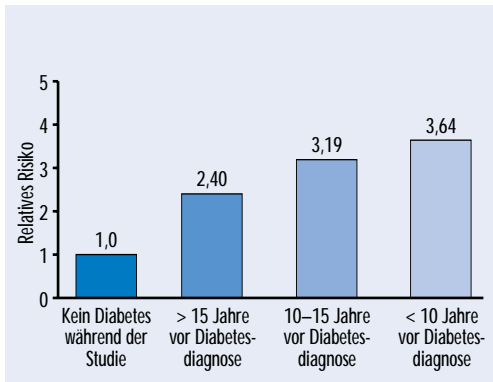


Abb. 4: Relatives Risiko für Myokardinfarkt und Schlaganfall, abhängig von der Zeit bis zur Diabetesdiagnose (Nurses Health Study) [6]

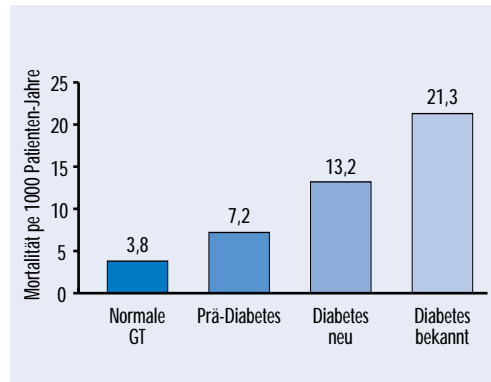


Abb. 5: Kardiovaskuläre Mortalität nach 10 Jahren in verschiedenen Glukosetoleranz-Gruppen [7]

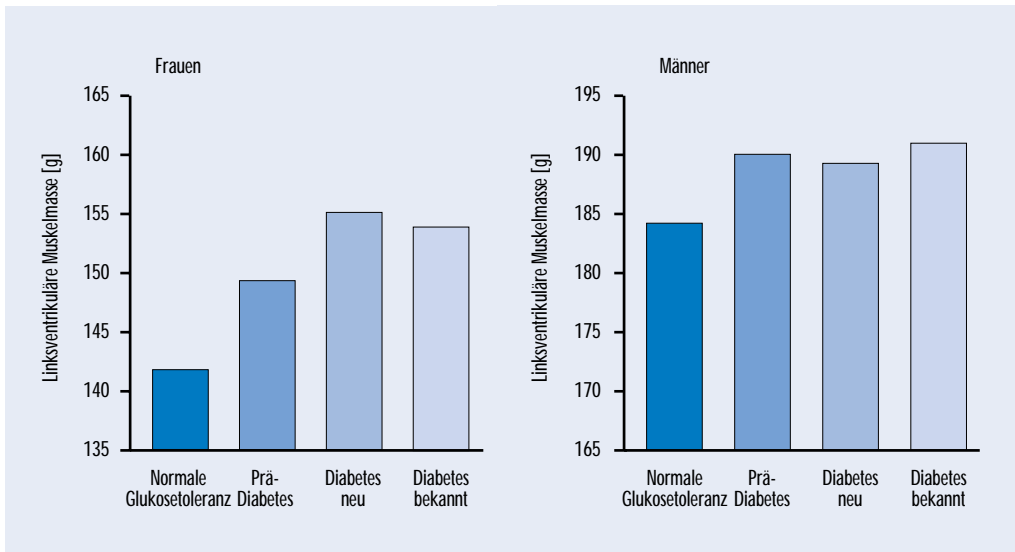


Abb. 6: Glukosetoleranz und linksventrikuläre Muskelmasse (Framingham Heart Study) [8]

gigkeit von der Dauer bis zur Diagnose des Diabetes, so zeigte sich, dass bereits 15 Jahre vor der eigentlichen Diabetesdiagnose ein signifikant erhöhtes Risiko für vaskuläre Komplikationen nachweisbar war (Abb. 4).

Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich, wenn statt der Morbidität die Mortalität als härteres Endpunktkriterium genommen wurde. Abbildung 5 zeigt die kardiovaskuläre Mortalität einer Bevölkerungsstichprobe (NHANES II) nach 10-jähriger Beobachtung entsprechend dem Glukosetoleranzstadium: Patienten mit Prä-Diabetes weisen bereits eine fast doppelt so hohe kardiovaskuläre Mortalität auf wie Patienten mit normaler Glukosetoleranz.

Neue Studien lassen schließlich erkennen, dass auch mit subtileren Untersuchungsmethoden wie z. B. der Echokardiographie Änderungen der Myokardstruktur bei Patienten mit Prä-Diabetes nachweisbar sind. In der Framingham Heart Study wurde bei rund 2.600 Männer und Frauen ohne

Anzeichen einer koronaren Herzerkrankung das Glukosetoleranzstadium bestimmt und echokardiographisch verschiedene Myokard-Parameter gemessen [8]. Es zeigte sich, dass sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen eine Zunahme der linksventrikulären Muskelmasse bei Vorliegen eines Prä-Diabetes nachweisbar war (Abb. 6).

Als Ursachen für die hohe kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität der Pati-

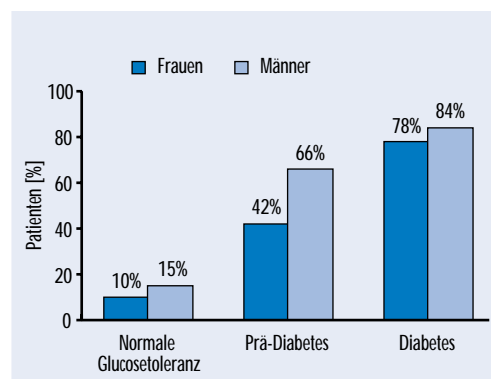


Abb. 7: Metabolisches Syndrom (Übergewicht, Dyslipidämie, Hochdruck, Insulinresistenz) in verschiedenen Glukosetoleranz-Stadien [9]

enten mit Prä-Diabetes wird die bei dieser Patientengruppe häufig nachweisbare atherogene Risikokonstellation angesehen. Wie eine norwegische Studie [9] kürzlich zeigen konnte, wiesen 42 % der Frauen und 76 % der Männer mit Prä-Diabetes bereits Merkmale des metabolischen Syndroms auf (Abb. 7). Dieser Befund deutet auf die verschiedenen therapeutischen Interventionsmöglichkeiten hin, die zukünftig zur Prävention unbedingt genutzt werden sollten.

(nach einem Vortrag auf dem Deutschen Diabetes Kongress, Bremen 2003)

Literatur

1. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:533–550.
2. Saydah SH, Eberhardt MS, Loria CM: Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the U.S. *Diabetes Care* 2001;24:447–453.
3. Smith NL, Barzilay JI, Shaffer D: Fasting and 2-hour postchallenge serum glucose measures and risk of incident cardiovascular events in the elderly. *Arch Intern Med* 2002;162:209–216.
4. The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group: New diagnostic criteria for diabetes – are they doing what they should? *Lancet* 1999;354:610–611.
5. Rathmann W, Haastert B, Icks A: High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: Target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia* 2003;46:182–189.
6. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM: Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1129–1134.
7. Saydah SH, Loria CM, Eberhardt MS, Brancati FL: Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the U.S. *Diab Care* 2001;24(3):447–453.
8. Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ: Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function. Sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:448–454.
9. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683–689.

Verfasser

Prof. Dr. med. C. Hasslacher
St. Josefskrankenhaus Heidelberg
Landhausstraße 25
69115 Heidelberg