

FORTBILDUNG

Kardiometabolisches Risiko und seine Behandlung

Ist das Metabolische Syndrom nur die
Summe der einzelnen Risikofaktoren?

Dyslipidämie, Hypertonie, Glucoseintoleranz, die in diesem Heft diskutiert werden, gehören neben Rauchen und Alter zu den wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren. Zusammen mit abdominalem Fett spricht man vom Metabolischen Syndrom. Kaplan hat bereits 1989 diese Hochrisikokonstellation als „tödliches Quartett“ bezeichnet. Pathogenetisch ist die Insulinresistenz die zentrale Komponente, die als Auslöser für die verschiedenen metabolischen Veränderungen gilt.

Im Laufe der Jahre sind die Definitionen des Metabolischen Syndroms mehrfach angepasst worden, wobei verschiedene Gremien unterschiedliche Definitionen veröffentlicht haben. Die neueste stellt einen Konsensus des National Heart, Lung and Blood Institute, der American Heart Association, der World Health Federation, der International Atherosclerosis Society und der International Association for the Study of Obesity dar (Tab. 1).

Verwendet man die Grenzwerte für abdominale Fettsucht von 102cm für Männer und 88cm für Frauen beträgt die altersberechtigte Prävalenz des Metabolischen Syndroms in einer Studie an 3461 Personen 34.3% bei allen Erwachsenen, 36.1% bei Männern und 32.4% bei Frauen (2).

Das abdominale Fett stellt dabei eine für die Praxis wichtige Komponente dar, da es im Gegensatz zur Insulinresistenz durch die Messung des Bauchumfangs einfach ermittelt werden kann. Ein erhöhter Bauchumfang ist mit erhöhten Triglyceriden, erniedrigtem HDL-Cholesterin und verminderter Glucosetoleranz vergesellschaftet. Bauchfett erhöht das Risiko für eine koronare Herzkrankheit, für Diabetes, für ischämischen Schlaganfall und für die Gesamtmortali-



Prof. Dr. Dr. h.c.
Walter F. Riesen

tät. Patienten mit Metabolischem Syndrom sind Hochrisiko-Patienten und müssen entsprechend behandelt werden. Die Rate kardiovaskulärer Ereignisse ist bei ihnen um das Doppelte bis Dreifache erhöht im Vergleich zu Personen, die diese Risikofaktoren nicht aufweisen. Insofern hat dieser Begriff eine grosse praktische Bedeutung.

Im Folgenden sind die Risikofaktoren Dyslipidämie, Hypertonie und Diabetes und ihre Behandlung als unabhängige Entitäten beschrieben. Es stellt sich indessen die Frage, ob das Metabolische Syndrom mehr als die Summe der einzelnen Risikofaktoren Hyperlipidämie, Hypertonie, Glukoseintoleranz und viszerale Adipositas beinhaltet. Der erweiterte Rahmen des Metabolischen Syndroms schliesst auch proinflammatorische und prothrombotische Zustände, die von der sekretorischen Aktivität des Fettgewebes stammen, mit ein.

Das abdominale Fett kann die Insulinwirkung und die Glukoseverfügbarkeit durch vermehrte Ausschüttung freier Fettsäuren ungünstig beeinflussen. Dies führt zu einer Anreicherung von Triglyceriden in Muskel und Leber, was mit einer verminderten Insulinwirkung und einer höheren Produktion von Apo B-haltigen Lipoproteinen (VLDL und LDL) einhergeht. Die gestörte Regulation der Adipokine (bioaktive Substanzen, die vom Fettgewebe sezerniert

TAB. 1 Definition des metabolischen Syndroms

Mindestens 3 der folgenden Kriterien müssen erfüllt sein:

Abdominale Fettsucht

- ▶ Bauchumfang Männer >102cm
- ▶ Bauchumfang Frauen >88cm

Erhöhte Triglyceride (oder spezifische Behandlung dieser Lipidstörung)

- ▶ >1,7mmol/l

Tiefes HDL-Cholesterin (oder spezifische Behandlung dieser Lipidstörung)

- ▶ Männer < 1,0mmol/l
- ▶ Frauen < 1,3mmol/l

Erhöhter Blutdruck (oder spezifische Behandlung einer arteriellen Hypertonie)

- ▶ Systolisch ≥130mmHg und / oder
- ▶ Diastolisch ≥85mmHg

Gestörte Nüchtern-Glukose

- ▶ ≥5,6mmol/l

nach Alberti et al (1)

Diabetes erklären. Eine Langzeituntersuchung von Probanden im Alter von 50 Jahren und 20 Jahre später ergab für das Metabolische Syndrom keine zusätzliche Risikoinformation über die einzelnen Komponenten hinaus (3). Dies wurde auch in einer Framingham Offspring-Studie bestätigt: Das relative Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen war im Prinzip das gleiche, wenn alle fünf Risikofaktoren des Metabolischen Syndroms oder wenn weniger verwendet wurden (4). Dem widerspricht eine Metaanalyse, bei der 37 wählbare Studien an 43 Kohorten und 17 2573 Untersuchten eine Assoziation zwischen metabolischem Syndrom und kardiovaskulärem Risiko auch nach Berichtigung für traditionelle Risikofaktoren fand. Das relative Risiko betrug 1.54 (95% Konfidenzintervall 1.32–1.79).

Das Metabolische Syndrom als loses Konzept, welches mehrere Risikofaktoren beinhaltet, die oft zusammen auftreten und die wir mit Insulinresistenz zusammenfassen, hat aber in der Praxis seine Nützlichkeit. Denn beim Vorfinden eines einzelnen Risikofaktors wird man das Vorhandensein der anderen untersuchen.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Literatur:

1. Alberti KGMM et al. Circulation 2009;120:1640-5
2. Ford ES, Li C, Zhao G. J Diabetes 2010;2:180-93
3. Sundström J et al. Diabetes Care 2006;29:1673-4
4. Wilson PW et al. Circulation 2005;112:3066-72
5. Gami et al. JACC 2007;49:403–14).

werden) produzieren eine systemische Inflammation, die die Atherosklerose begünstigt. Dies im Zusammenhang mit den klassischen Risikofaktoren Dyslipidämie, Hypertonie und gestörte Glukosetoleranz könnte das hohe Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und

Statine sowieso, aber nicht nur

Das ganze Spektrum der Lipidsenker

Statine senken LDL-Cholesterin wie kardiovaskuläres Risiko – und zwar: je tiefer, desto besser. Sollte dafür die Statindosis erhöht oder Ezetimibe dazu gegeben werden? Und wie bringen Sie gleichzeitig noch die HDL-Werte am besten nach oben? Ein aktueller Studienvergleich zeigt den State-of-the-Art der Lipidtherapie.

Die Senkung von LDL-Cholesterin durch Statine hat sich in mehreren Metaanalysen als sehr wirksam in der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und in einigen Studien auch der Gesamtmortalität erwiesen. So wurde in einer Analyse von 14 randomisierten Studien zur Statintherapie mit über 90.000 Patienten gezeigt, dass durch eine Reduktion von LDL-Cholesterin Todesfälle aufgrund vaskulärer Ursachen um 17% und die gesamten Todesfälle um 12% (p<0.0001) pro mmol/l LDL-C-Senkung reduziert werden (1). Dabei ergab sich: Je tiefer LDL-Cholesterin gesenkt wird, desto besser ist das klinische Ergebnis.

Der Wechsel von intensiver zu moderater Statintherapie ist im Übrigen mit einer Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse verbunden (2). Höhere Statindosierung ist erwartungsgemäss mit einer Zunahme unerwünschter Nebenwirkungen vergesellschaftet. Die Verdopplung der Statindosis ergibt eine zusätzliche Senkung von LDL-Cholesterin um lediglich etwa 7%. Deshalb empfiehlt sich grundsätzlich die Statintherapie mit einem hochwirksamen Statin

in niedriger Dosierung (Rosuvastatin oder Atorvastatin; Crestor®, Sortis®).

Eine Alternative zur hohen Statindosierung besteht in der Kombination von Statin mit Ezetimibe, einem Cholesterinresorptionshemmer, der unabhängig von der Statintherapie ca. 20% zusätzliche LDL-Cholesterinsenkung bewirkt. Das entspricht drei Verdopplungen der Statindosis.

Ezetimibe: Folgen die Resultate dem überzeugenden Wirkprinzip?

Klinische Studien mit Ezetimibe haben allerdings bislang nicht überzeugt: In der ENHANCE-Studie, einem doppelblinden Vergleich der Wirkungen einer täglichen Therapie mit 80 mg Simvastatin entweder plus Placebo oder plus 10 mg Ezetimibe in 720 Patienten mit heterozygoter, familiärer Hypercholesterinämie (3), wurde keine Reduktion der Intima-Media-Ticke (IMT) festgestellt. Der Ausgangswert der IMT bei diesen Patienten war allerdings nur 0.695mm. In der randomisierten, doppelblinden SEAS-Studie (4) wurde die Wirkung der Behandlung von 1873 Patienten mit milder bis moderater, asymptomatischer Aortenstenose mit täglich entweder 40 mg Simvastatin plus 10 mg Ezetimibe oder plus Placebo auf den primären Endpunkt Aortenklappenersatz untersucht. Dabei wurde keine signifikante Reduktion festgestellt. Allerdings ergab sich im sekundären Endpunkt ischämische Ereignisse eine signifi-

kante Reduktion um 22% (p=0.02). SANDS (5) verglich die Änderung der CIMT über 36 Monate bei über 40 Jahre alten Diabetikern, welche entweder Statin plus Ezetimibe oder hoch dosiertes Statin allein erhielten. In dieser Studie resultierte die aggressive LDL-C-Senkung mit Ezetimibe/Simvastatin oder mit hochdosiertem Statin allein in der gleichen CIMT-Regression in beiden Gruppen. Die negativen Studienergebnisse mit Ezetimibe könnten somit zumindest zum Teil mit wenig geeigneten Studienanlagen zu erklären sein.

In der neuesten Studie mit Ezetimibe, SHARP (Study of Heart and Renal Protection, Baigent C et al, Amer Heart J 2010;0:1-10.e10) bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse ohne Anamnese für einen Herzinfarkt oder Revaskularisierung wurde durch die Therapie mit Simvastatin 20mg + Ezetimibe 10mg der primäre Endpunkt (atherosklerotische Ereignisse) gegenüber der Behandlung mit Simvastatin 20mg allein um 16.5% signifikant gesenkt (p=0.0022).

Restrisiko minimieren: nicht nur LDL runter, auch HDL hoch

Trotz der beeindruckenden Ergebnisse der Therapie mit Statinen bleibt auch bei intensiver LDL-Cholesterinsenkung ein beträchtliches Restrisiko bestehen, das grösser als die Risikoreduktion ist. Die Senkung der Gesamtmortalität durch die Statintherapie ist zudem nur in der Sekundärprävention signifikant. Bei Hochrisikopersonen ohne koronare Herzkrankheit ergibt die Behandlung mit Statinen eine Senkung der Gesamtmortalität um 9%, die allerdings das Signifikanzniveau nicht erreicht.

Neben LDL-Cholesterin ist HDL-Cholesterin ein ebenso bedeutender Risikofaktor. Wirksame Massnahmen zur Erhöhung von HDL-Cholesterin sind vor allem Änderungen des Lebensstils, wie Steigerung der körperlichen Aktivität, Änderungen der Essgewohnheiten (wenig Kohlenhydrate) und mässiger Alkoholkonsum.

Medikamentöse Massnahmen umfassen Niacin, Fibrate, CETP-Hemmer und die Infusion von Apo A-I. Davon haben sich bislang nur Niacin und zum Teil Fibrate klinisch bewährt. Untersuchungen mit dem ersten CETP-Hemmer Torcetrapib mussten wegen einer Zunahme tödlicher Ereignisse abgebrochen werden. Weitere CETP-Hemmer wie Dalcetrapib (Roche) und Anacetrapib (MSD) sind noch in der klinischen Evaluation. Die Therapie mit Niacin ist aber durch unerwünschte Nebenwirkungen, vor allem Flush, beeinträchtigt. Die Retardform von Niacin (Niaspan®) kombiniert mit dem Prostaglandin-D2-Rezeptor 1 (DP1)-Antagonist Laropiprant (Tredaptive®) verringert Flushes beträchtlich ohne die günstigen lipidmodifizierenden Wirkungen von Niacin zu beeinträchtigen.

Die Kombination Statin/Niacin scheint eine wesentlich grössere Risikoreduktion als die alleinige Statintherapie zu erlauben, wie in den Studien HATS (7) und ARBITER 6 HALTS gezeigt wurde. In ARBITER-6 wurde die Erhöhung von HDL durch Niacin mit der zusätzlichen Senkung von LDL durch Ezetimibe bei Patienten unter Statintherapie verglichen (8). Es zeigte sich, dass die Kombination Statin/Niacin nach 14 Monaten eine signifikante Senkung der IMT ergab, während die Kombination Statin/Ezetimibe keinen Effekt auf die IMT hatte.

Die Kombination Simvastatin/Fenofibrat wurde in der ACCORD Studie bei Diabetikern untersucht. Ergebnis: Diabetiker mit Dyslipidämie (Triglyceride >2.3mmol/l und HDL-C <0.9mmol/l) weisen ein um 70% höheres Risiko als solche ohne Dyslipidämie auf. Diese Konstellation ist typisch für Patienten mit



Das tödliche Quartett: Hyperlipidämie, Hypertonie, Glucoseintoleranz und abdominales Fett

Metabolischem Syndrom. Die Behandlung mit Simvastatin kombiniert mit Fenofibrat ergab eine zusätzliche Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse um 31%. Diabetiker ohne Dyslipidämie haben durch den Zusatz von Fenofibrat jedoch keinen zusätzlichen Nutzen (9).

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Literatur:

1. Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators, The Lancet 2005;366:1267-78
2. Colivicchi et al. Int J Cardiol. 2010 Jul 30 [Epub ahead of print]
3. Ezetimibe and simvastatin in hypercholesterolemia enhances atherosclerosis regression, Kastelein JJ et al. N Engl J Med. 2008;358:1431-43
4. Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis, Rossebø AB, et al., SEAS Investigators. N Engl J Med. 2008;359:1343-56
5. Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study, Fleg JL, et al. J Am Coll Cardiol. 2008 Dec 16;52(25):2198-205
6. Study of Heart and Renal Protection, Baigent C et al. Amer Heart J 2010;0:1-10.e10
7. HDL Atherosclerosis Treatment Study, Zhao XQ, et al. Am J Cardiol. 2004 ;93:307-12
8. Taylor AJ, et al. N Engl J Med 2009;361:2113-22
9. ACCORD Study Group, HN Ginsberg et al. N Engl J Med. 2010; 362:1563-74

Take-Home Message

- ◆ Statine senken die Gesamtmortalität signifikant in der Sekundärprävention
- ◆ In der Primärprävention wird die Gesamtmortalität um ca. 10% gesenkt
- ◆ Die Senkung von LDL-Cholesterin mit Statinen geht mit einer Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen von mehr als 30% einher. Es bleibt aber ein grosses Restrisiko, welches vor allem auf erniedrigtes HDL-Cholesterin zurückzuführen ist.
- ◆ Die kombinierte Senkung von LDL-Cholesterin und Erhöhung von HDL-Cholesterin ergibt eine grössere Risikoreduktion
- ◆ Die Erhöhung von HDL-Cholesterin geschieht am besten durch Lebensstiländerungen. Als medikamentöse Behandlung ist Niacin (Niaspan®) am wirksamsten. Mit Tredaptive (Niaspan kombiniert mit Laropiprant, einem Prostaglandinrezeptorantagonisten) treten erheblich weniger Flushes als Nebenwirkung von Niacin auf.
- ◆ Die Kombination Statin / Fenofibrat empfiehlt sich (nur) bei atherogener Dyslipidämie (TG>2.3mmol/l + HDL-C<0.9mmol/l)
- ◆ Die Kombination Statin / Ezetimibe erlaubt effizientere LDL-Cholesterinsenkungen. Positive klinische Endpunktstudien stehen aber noch aus. Simvastatin / Ezetimibe hat sich aber bei Nierenkranken als klinisch wirksam erwiesen (signifikante Reduktion des kardiovaskulären Risikos um 17%).