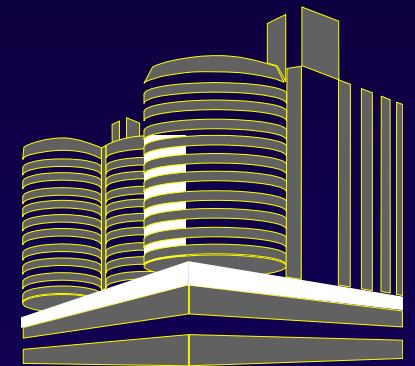


Metabolisches Syndrom und kardiovaskuläre Risikostratifizierung



LEIBNIZ-INSTITUT
für Arterioskleroseforschung,
Münster



UKM

G. Assmann

Bielefeld, 03. Februar 2007

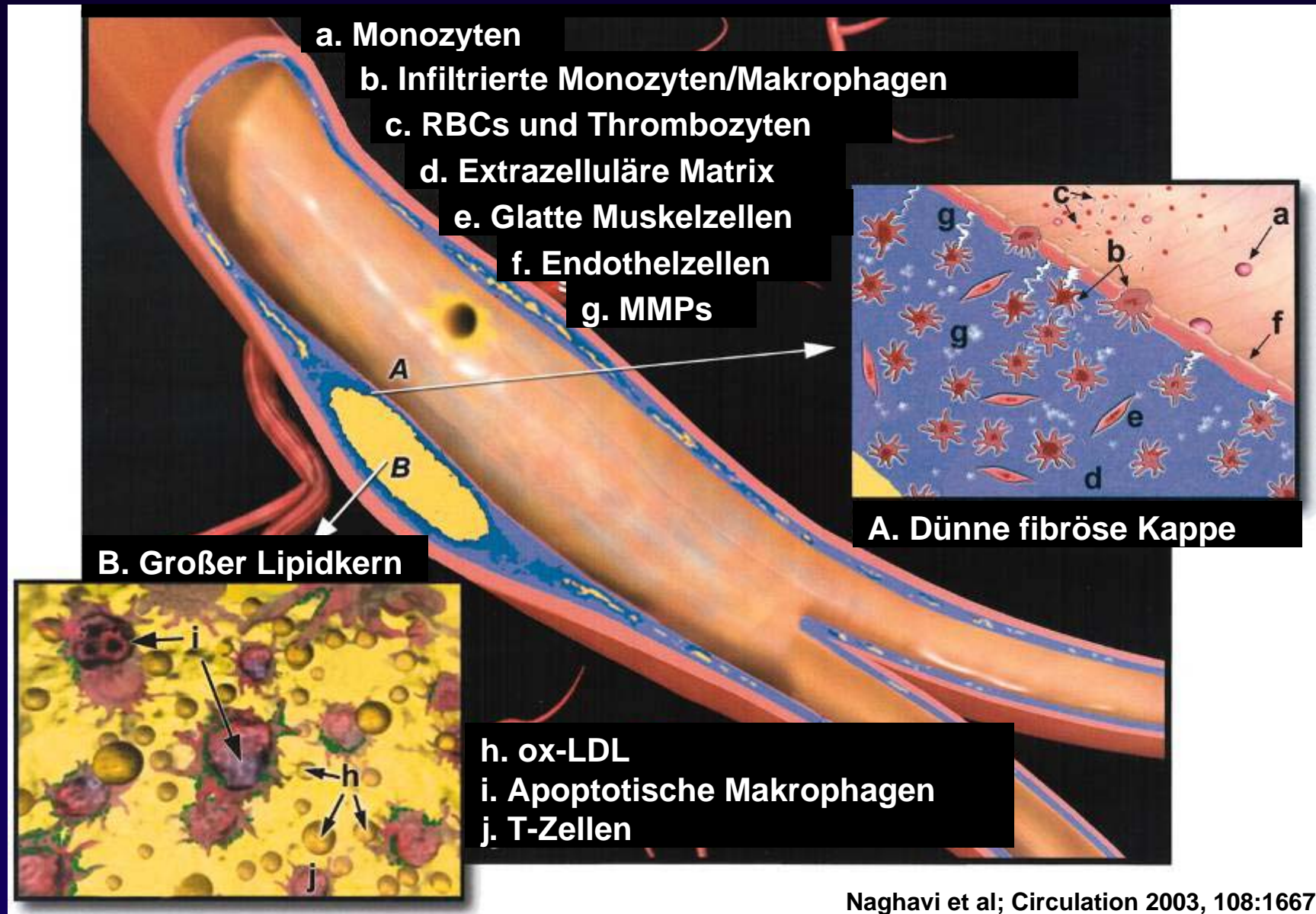
EU:

**Jeden Tag sterben annähernd
4 500 Menschen an einem
Herzinfarkt oder Schlaganfall,
d.h. durchschnittlich 1 Todesfall
alle 20 Sekunden**

Notwendigkeit für eine präventive Kardiologie

- 1. Ein Drittel aller Fälle von plötzlichem Herztod oder akutem Herzinfarkt treten bei bisher asymptomatischen Personen auf.**
- 2. Die Letalität innerhalb 4 Wochen nach Myokardinfarkt beträgt annähernd 50%; der Prozentsatz blieb weitgehend unverändert innerhalb der letzten 10 Jahre (MONICA).**

Häufigste Form einer vulnerablen Plaque



Risikoabhängige Prävention: die Subgruppen

Primärprävention

Sekundärprävention

Tertiärprävention

Risikofaktoren

latent krank
(multiple Risikofaktoren,
subklinische Atherosklerose)

manifest krank
(Angina pectoris, Herzinfarkt,
TIA, Schlaganfall)

>20 %/10Jahren

Diabetes
Mellitus

(Microalbuminurie)

Metabolisches
Syndrom

Sonstige
Hochrisikopatienten

ca. 2,6 Millionen
(35-65 Lebensjahre)

ca. 7,3 Millionen
(35-65 Lebensjahre)

ca. 2,5 Millionen
(35-65 Lebensjahre)

Die PROCAM-Studie

Beginn:	1979
zur Zeit:	46 000 Personen im Alter von 18-65 Jahren
Geschlecht:	2/3 Männer, 1/3 Frauen
Risikofaktoren:	> 50 Parameter
Ziel:	50 000 Personen (bis 2007)

Die PROCAM Studie



**Leibniz-Institut für
Arterioskleroseforschung an der
Universität Münster**



Prof. Gerd Assmann



Dr. Helmut Schulte



Prof. Arnold von Eckardstein



Prof. Werner Hense



Prof. Paul Cullen



Ergebnisse

	<u>Männer</u>	<u>Frauen</u>
Teilnehmer	18 460	8 515
Nichttödlicher Herzinfarkt und koronare (KHK) Todesfälle	462	49
Zerebrovasculäre Ereignisse	83	16
Todesfälle durch Krebs	433	123
andere Todesfälle (außer KHK und ZVE)	369	93

Nachbeobachtungsintervall im Mittelwert 11.7 Jahre; alle Personen \geq 20 Jahre

Datenbasis: 31. März 2004

PROCAM

***Wie kann das 10-Jahres-Risiko
für ein Koronarerereignis bestimmt werden?***

(International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease)

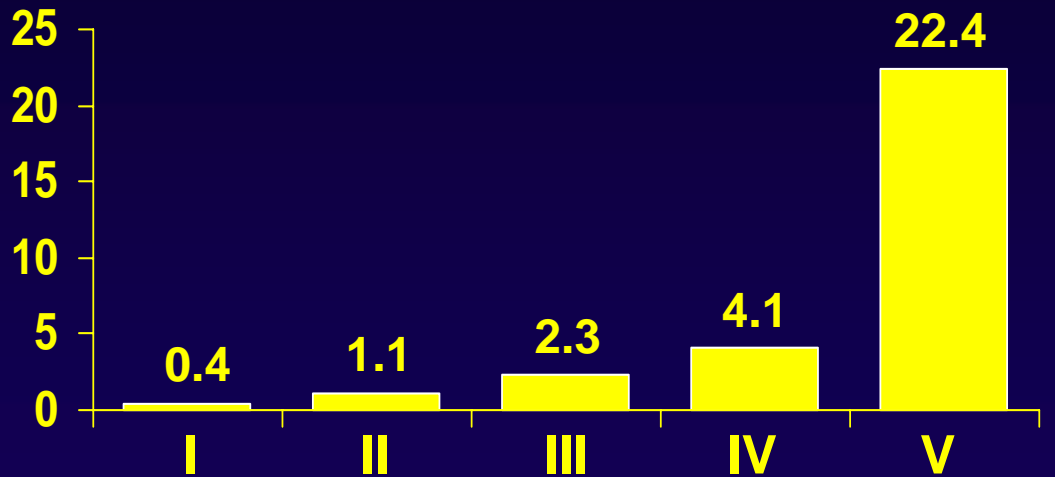
- **Computer-gestützte Algorithmen**
 - **Cox-Proportional-Hazard-Modell**
 - **Weibull Modell**
- **Neuronale Netzwerk-Analyse**

PROCAM

Cox Proportional Hazards Modell

Ranking der Risikofaktoren

Herzinfarkte (%)
in 10 Jahren



Quintile des Cox Proportional Hazards Modells

462 tödliche und nicht-tödliche Herzinfarkte bei
18 460 Männern im Alter von 20-75 Jahren

	R
1. Alter	0.2418
2. LDL-Cholesterin	0.1935
3. Rauchen	0.1552
4. HDL-Cholesterin	-0.1003
5. Systolischer Blutdruck	0.0975
6. Diabetes/Glukose \geq 120mg/dl	0.0781
7. Familiäre Belastung	0.0477
8. Triglyzeride	0.0426

PROCAM

Limitationen des Cox Modells

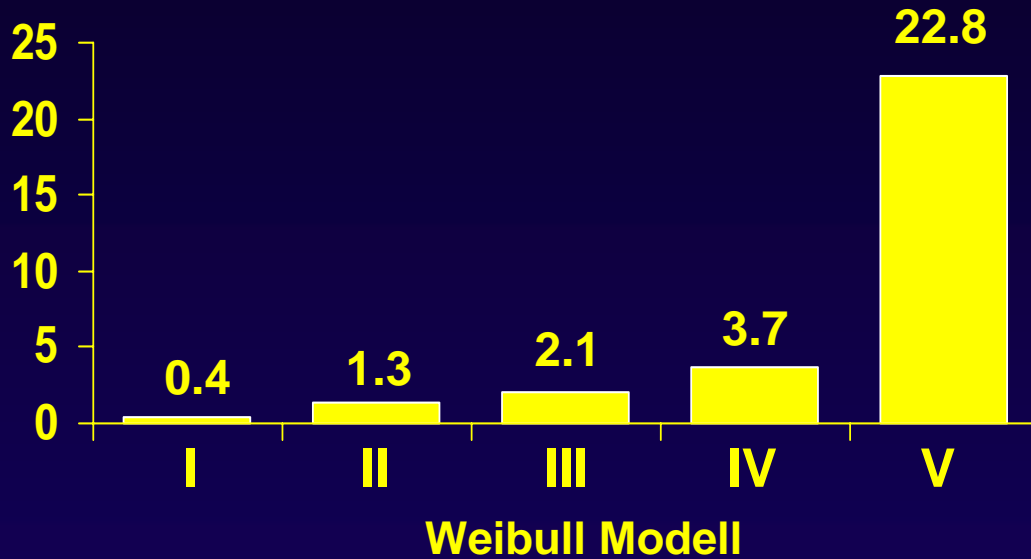
- Das Alter zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung gilt als ein Risikofaktor unter anderen. Damit ist das Altersspektrum nach oben auf 65 Jahre beschränkt.

Vorteil des Weibull Modells

- Das Herzinfarkttrisiko kann für Personen jeden Alters in der Studie berechnet werden (Alter bei der Eingangsuntersuchung plus Dauer der Nachbeobachtung).

Weibull Modell

Herzinfarkte (%)
in 10 Jahren



Risiko_{10Jahre} = 1 - [Überlebensrate(Alter+10) / Überlebensrate(Alter)]

mit Überlebensrate(Alter) = {exp[-(exp(α)) (Alter-20)^p]}^{exp(w)} und

w = β₁ HDL-Cholesterin + β₂ LDL-Cholesterin + β₃ LN(Triglyzeride)

+ β₄ Systolischer BP + β₅ Raucher + β₆ Familiäre Belastung + β₇ Diabetes

462 tödliche und nicht-tödliche Herzinfarkte bei
18 460 Männern im Alter von 20-75 Jahren

p = 3.960

α = - 18.60

Ranking der Risikofaktoren

Ranking	Risikofaktor	R
1.	Rauchen	0.2097
2.	LDL-Cholesterin	0.2009
3.	Diabetes/Glukose ≥ 120mg/dl	0.1313
4.	HDL-Cholesterin	-0.1163
5.	Systolischer Blutdruck	0.0848
6.	Familiäre Belastung	0.0420
7.	Triglyzeride	0.0380

PROCAM

PROCAM Score (Weibull Modell)

10 Jahres Herzinfarkttrisiko bei Männern

Alter (Jahre)	10 Jahres Herzinfarkttrisiko					Punkte
	0-4%	5-9%	10-19%	20-29%	≥30%	
25	≤66	≥67				
.	.					
.	.					
35	<43	44-52	53-62	53-67	≥68	
.	.					
.	.					
.	.					
65	<11	12-20	21-30	31-35	≥36	
66	<10	11-20	21-29	30-35	≥36	
67	<10	11-19	20-28	29-34	≥35	
.	.					
.	.					
75	<4	5-14	15-23	24-29	≥30	

Datenbasis: 462 Herzinfarkte bei 18 460 Männern im Alter von 20-75 Jahren, Nachbeobachtungsintervall bis zu 27 Jahren, im Mittel 12 Jahre

PROCAM Score (Weibull Modell)

10 Jahres Herzinfarkttrisiko bei Frauen

Alter (Jahre)	10 Jahres Herzinfarkttrisiko					Punkte
	0-4%	5-9%	10-19%	20-29%	≥30%	
25	≤71					
.	.					
.	.					
35	<66	≥67				
.	.					
.	.					
.	.					
65	<19	20-28	29-37	38-42	≥43	
66	<18	19-27	28-36	37-41	≥42	
67	<17	18-26	27-35	36-40	≥41	
.	.					
.	.					
75	<10	11-19	20-27	28-33	≥34	

Datenbasis: 49 Herzinfarkte bei 8 515 Frauen im Alter von 20-75 Jahren, Nachbeobachtungsintervall bis zu 27 Jahren, im Mittel 12 Jahre

Risikofaktoren: Neuronale Netze vs. Cox Modell

Neuronale Netze

Alter

Systolischer und Diastolischer Blutdruck

Antihypertensive Behandlung

HDL-Chol. and LDL-Chol.

Triglyzeride

Anzahl der Zigaretten/Tag

Diabetes, *Nüchternblutzucker*

Body Mass Index

Familiäre Belastung

Cox Modell

Alter

Systolischer Blutdruck

HDL-Chol. and LDL-Chol.

Triglyzeride

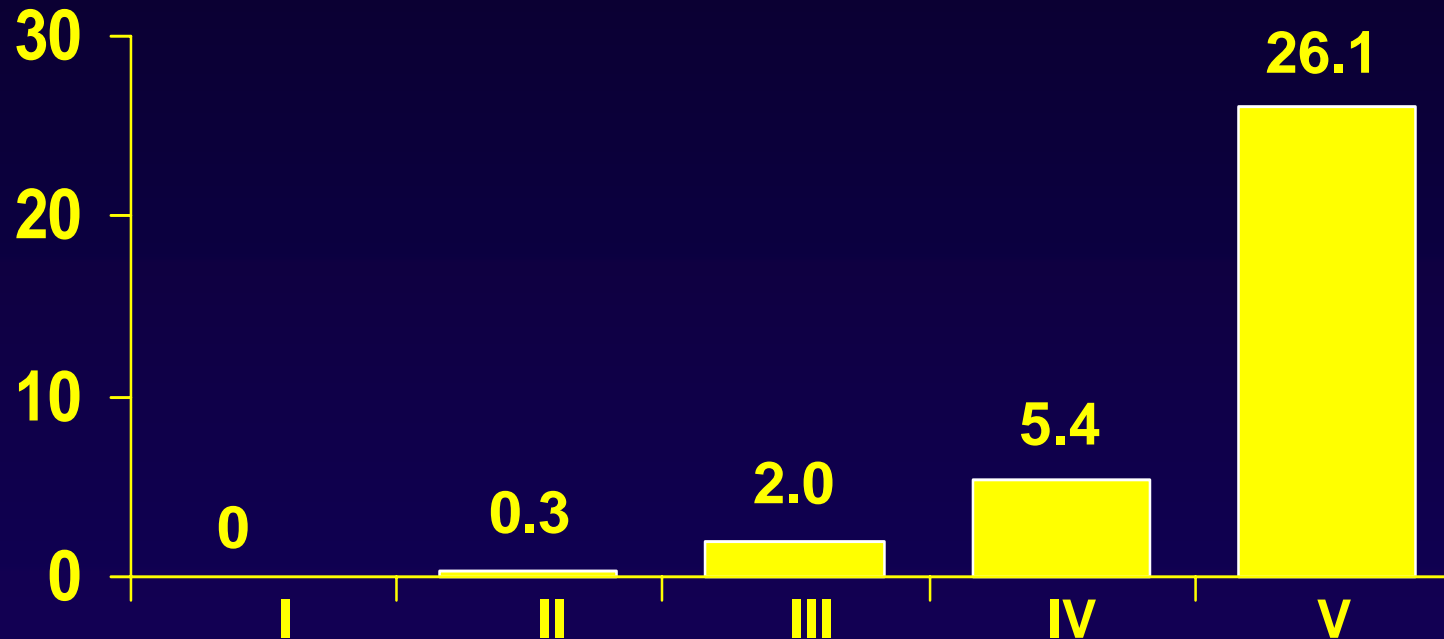
Raucher (ja/nein)

Diabetes (ja/nein)

Familiäre Belastung

Der Neuronale Netze Algorithmus

Herzinfarkte (%) in 10 Jahren

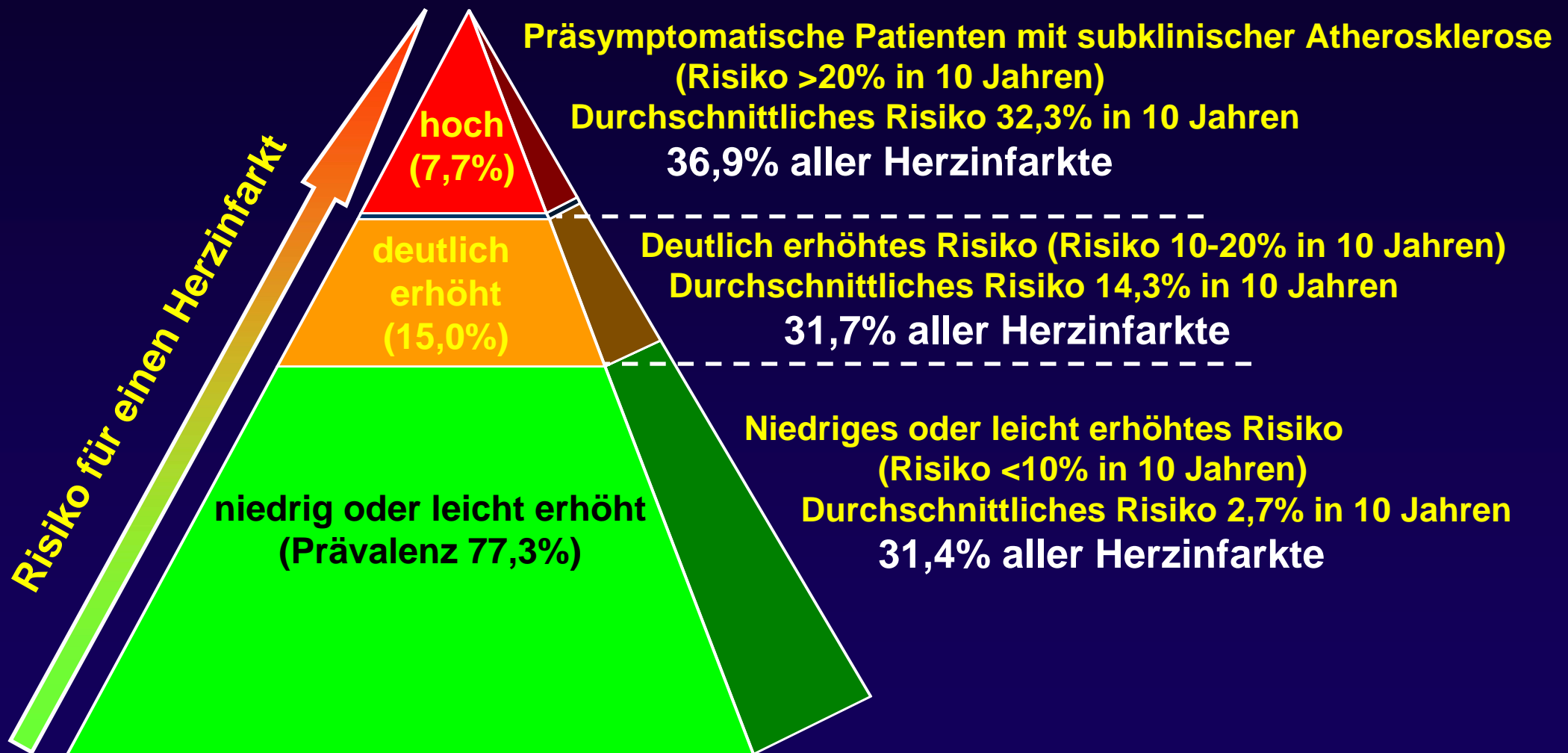


Quintile des PROCAM Algorithmus (Neuronale Netzwerk Analyse)

Unabhängige Parameter: Alter, systolischer und diastolischer Blutdruck, LDL-C, HDL-C, Triglyzeride, Diabetes mellitus, Rauchen, familiäre Belastung, BMI, Nüchternblutzucker, Blutdrucksenkende Mittel

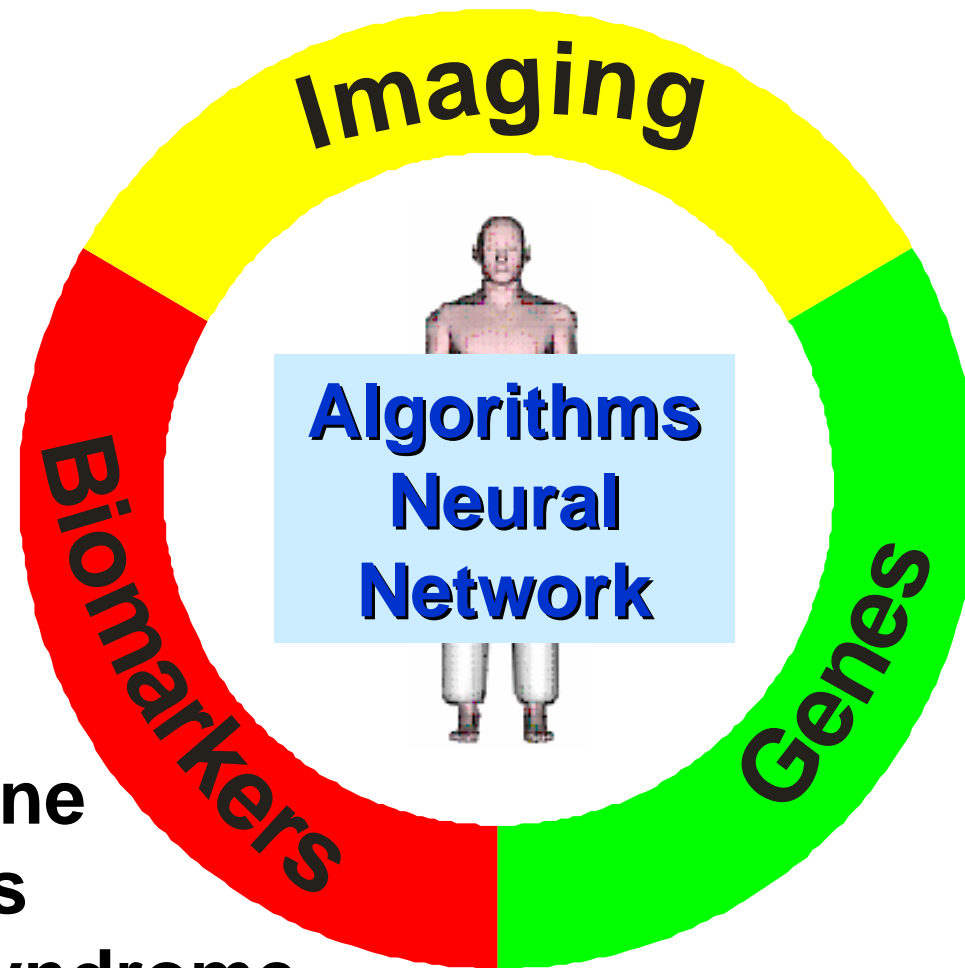
PROCAM

Strategien zur Prävention des Herzinfarktes



Challenge: Individualized Risk Assessment

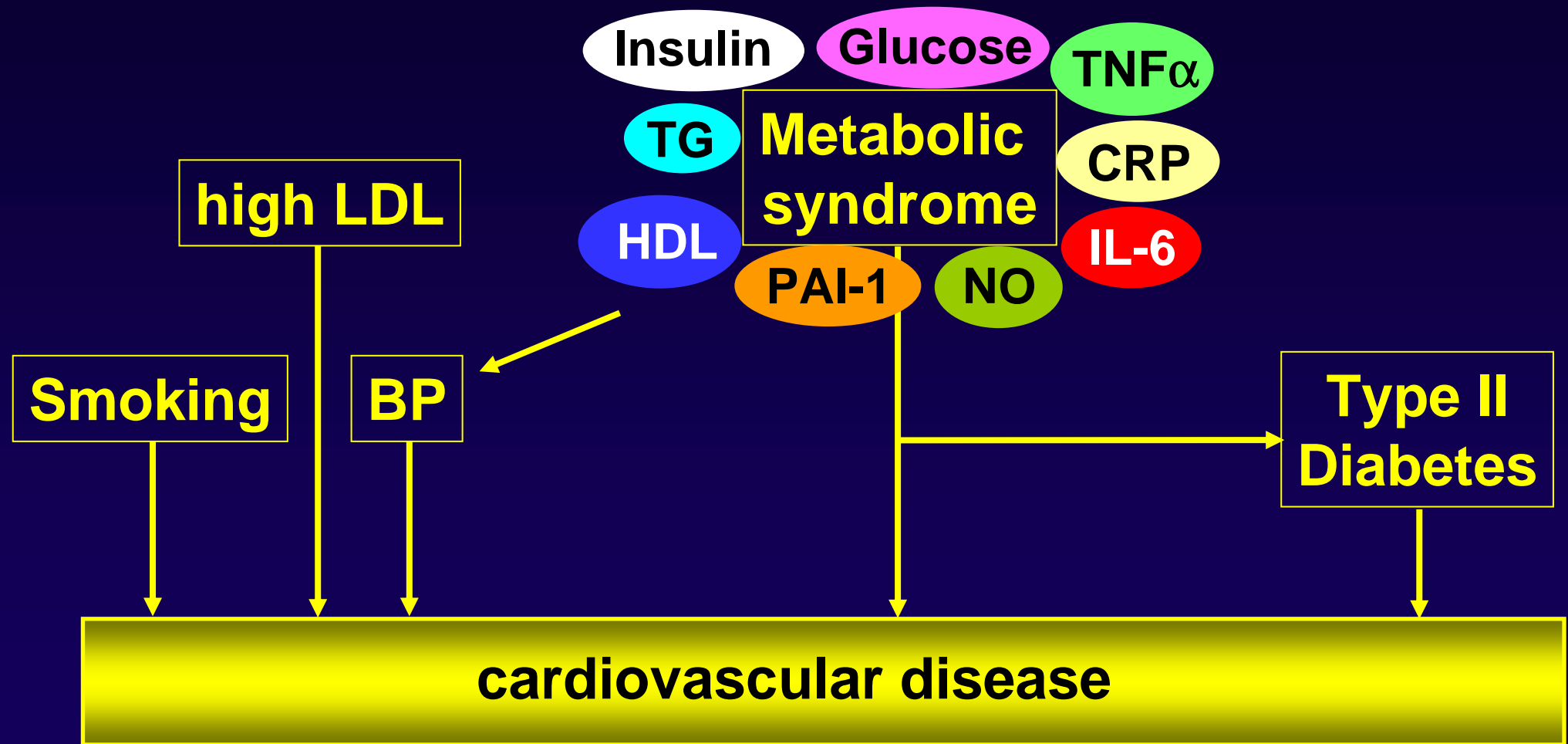
MSCT, MRT, PET



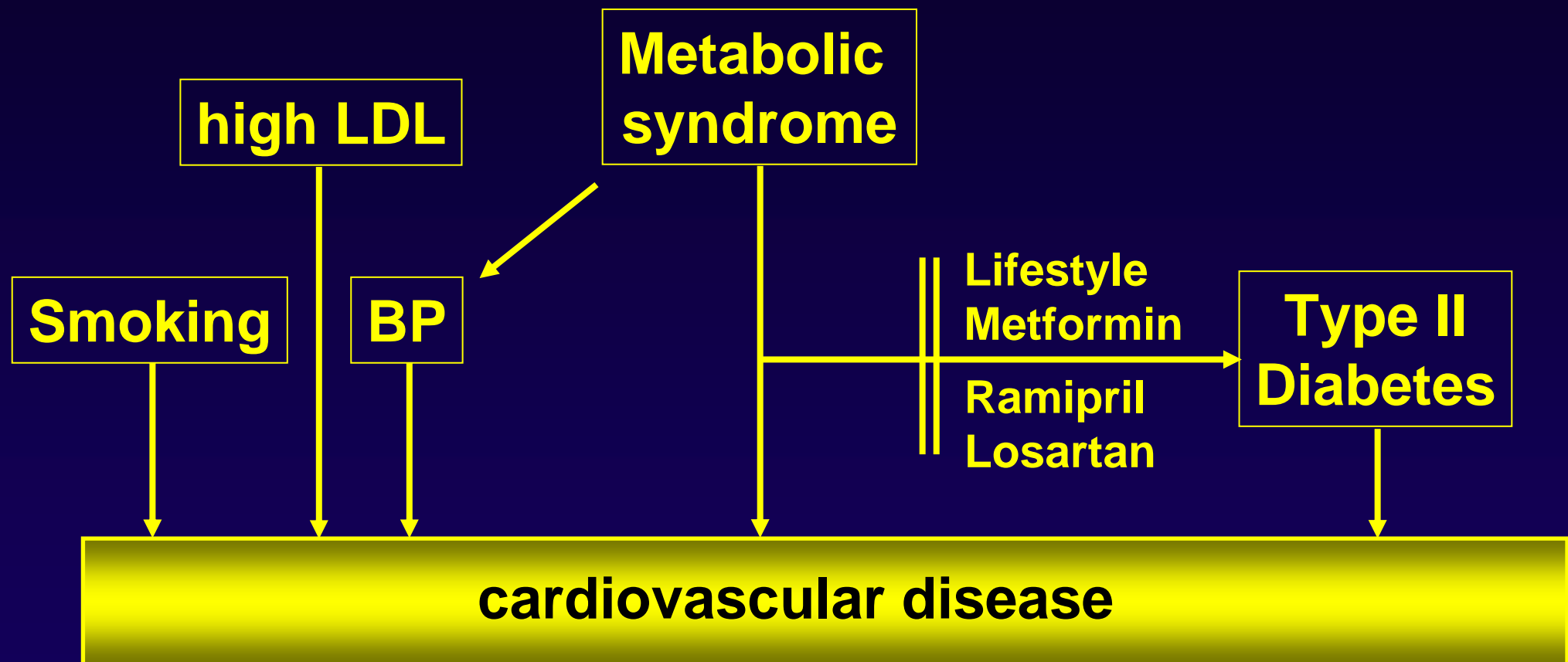
Lp(a)
CRP
Homocysteine
Phytosterols
Metabolic syndrome

genes of
clinical
relevance

Metabolic Syndrome: A Precursor to Diabetes



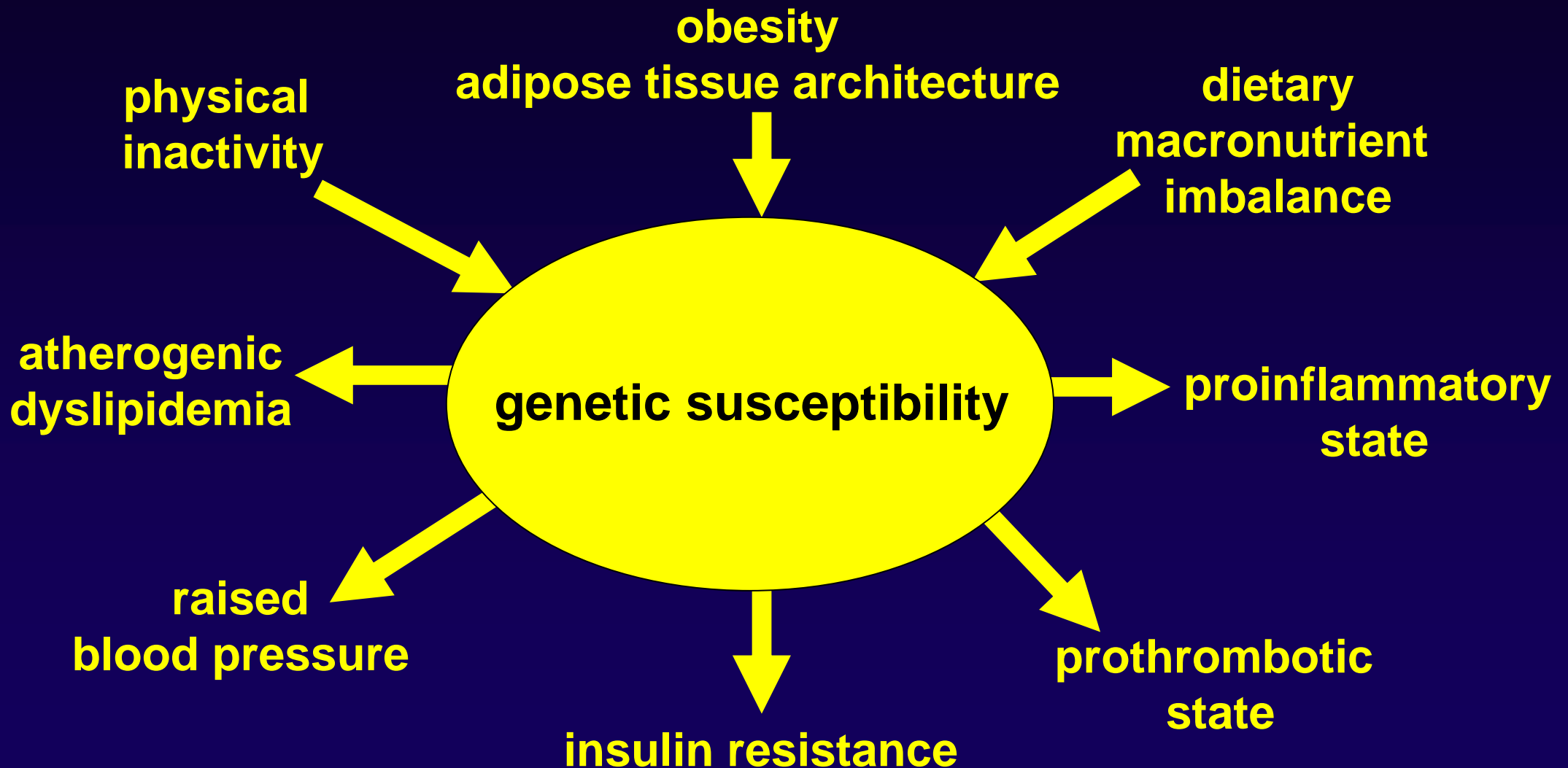
Metabolic Syndrome: A Precursor to Diabetes



Knowler et al., *New Engl J Med* 2002;346:393
Yusuf et al., *Jama* 2001;216:1882

Freeman et al., *Circulation* 2001;103:357
Dahlöf et al., *Lancet* 2002;359:995

Metabolic Syndrome



Metabolic Syndrome: Contemporary Definitions

NCEP (2001)

Three or more of the following 5 factors:

Obesity:

waist circumference > 102 cm in men
waist circumference > 88 cm in women

Fasting glucose:

≥ 110 mg/dl or
previously diagnosed type 2 diabetes

Triglycerides:

≥ 150 mg/dl
or specific treatment for this lipid abnormality

HDL-Cholesterol:

in men < 40 mg/dl; in women < 50 mg/dl
or specific treatment for this lipid abnormality

Blood pressure:

≥ 130/85 mmHg
or treatment of previously diagnosed hypertension

IDF (Lancet 2005, 366:1059-1062)

Obesity:

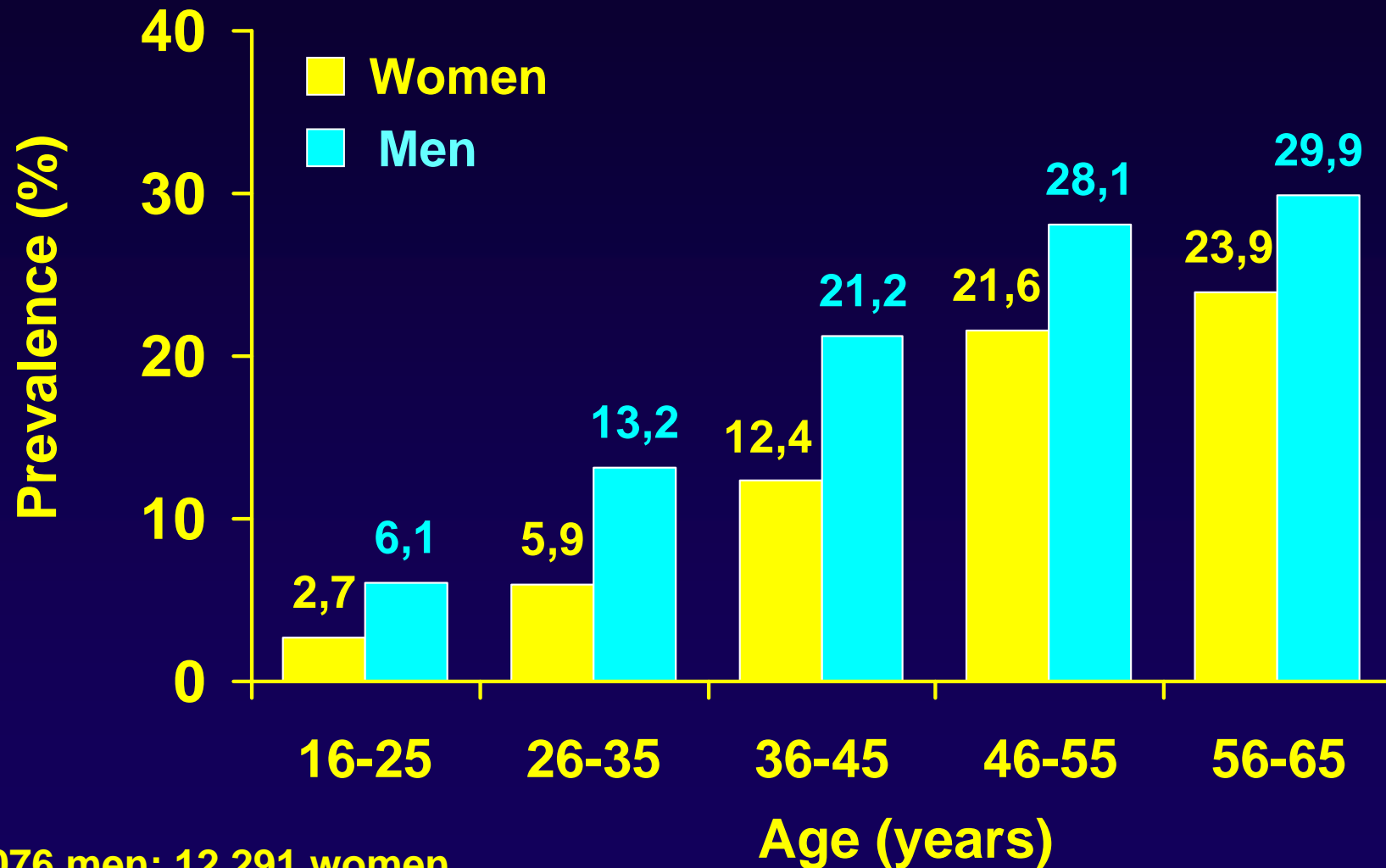
waist circumference > 94 cm in men
waist circumference > 80 cm in women

plus any two following 4 factors:

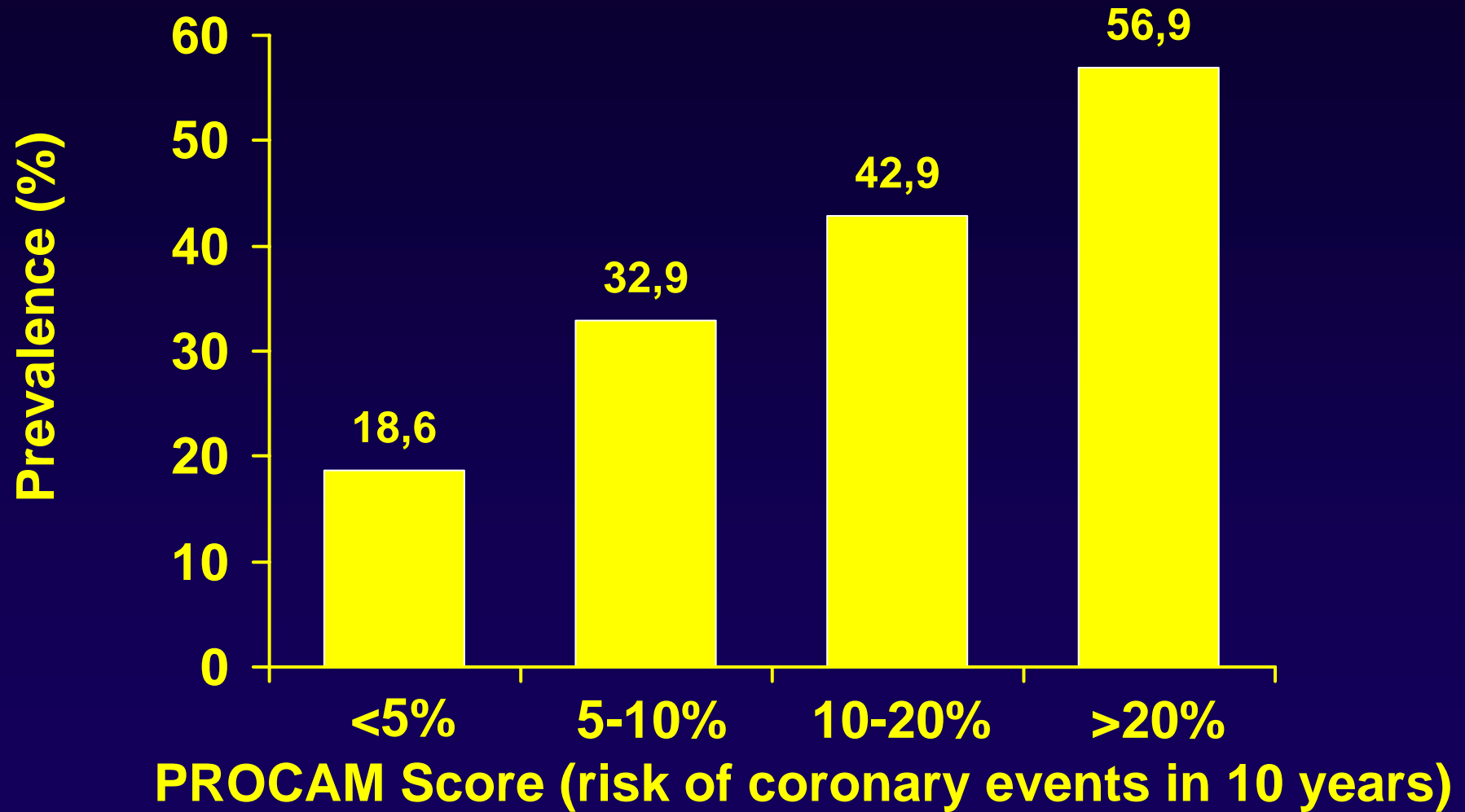
Fasting glucose:

≥ 100 mg/dl or
previously diagnosed type 2 diabetes

Metabolic Syndrome: Prevalence According to Age (NCEP)



Metabolic Syndrome: Risk of Coronary Events (NCEP)

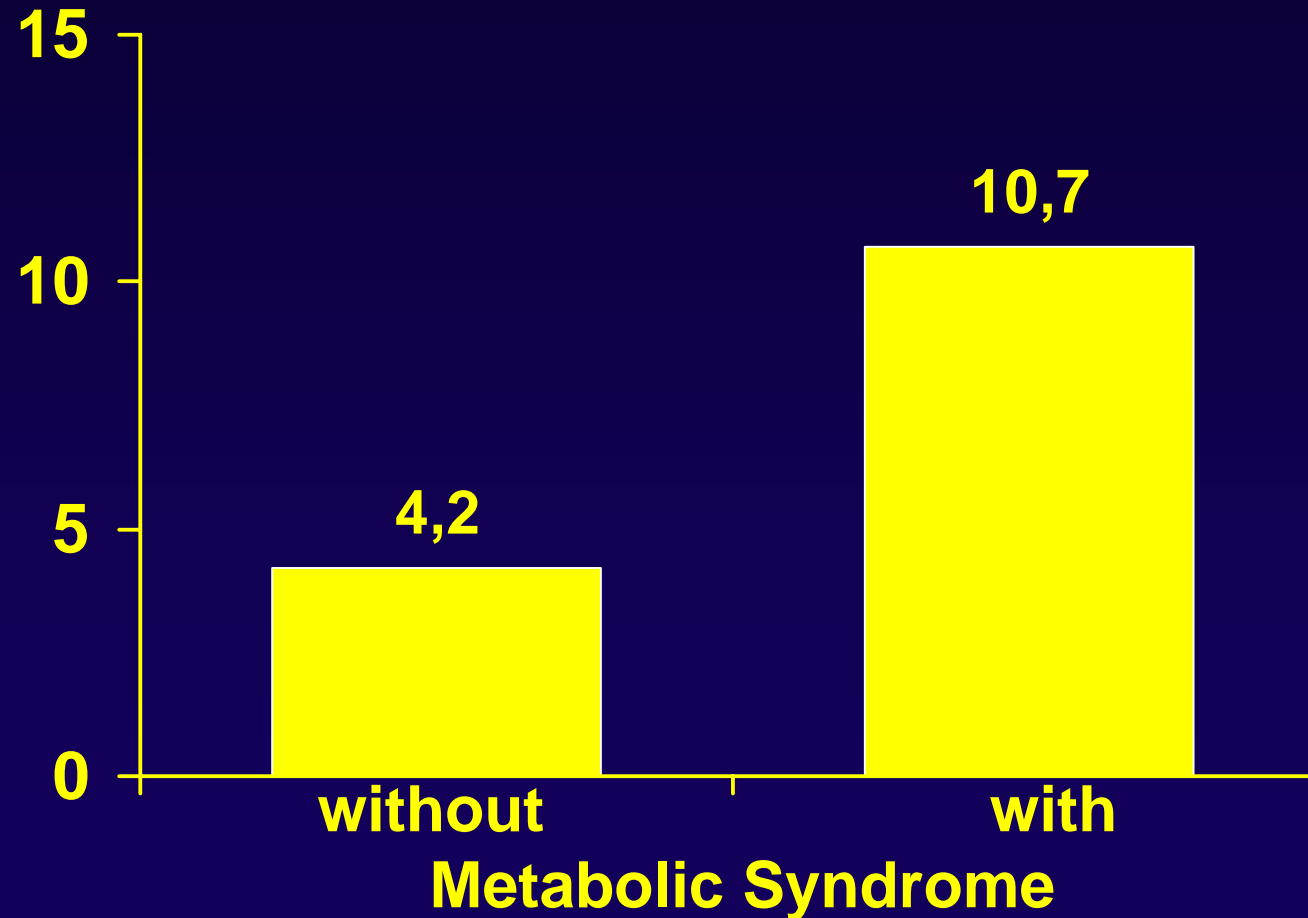


406 coronary events in 10 years in 7,152 men aged 35 to 65 years

PROCAM

Metabolic Syndrome: Risk of Coronary Events (NCEP)

**Observed incidence (%)
of coronary events in 10 years**



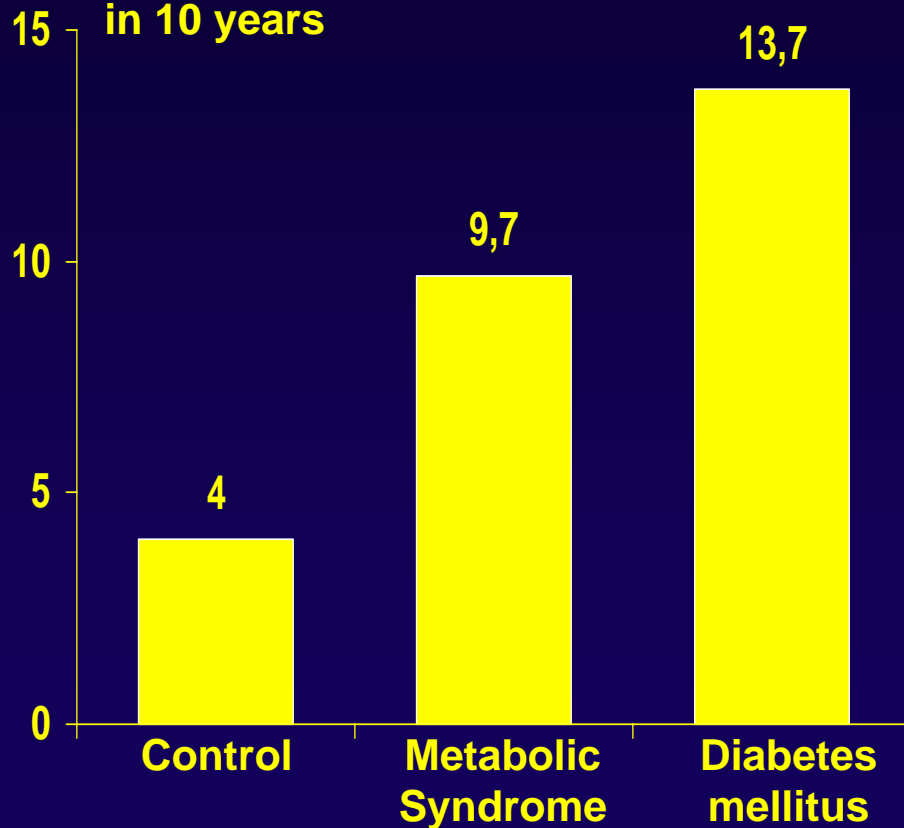
406 coronary events in 10 years in 7,152 men aged 35 to 65 years

PROCAM

Effect of Metabolic Syndrome and Diabetes on CHD and Stroke Incidence (NCEP)

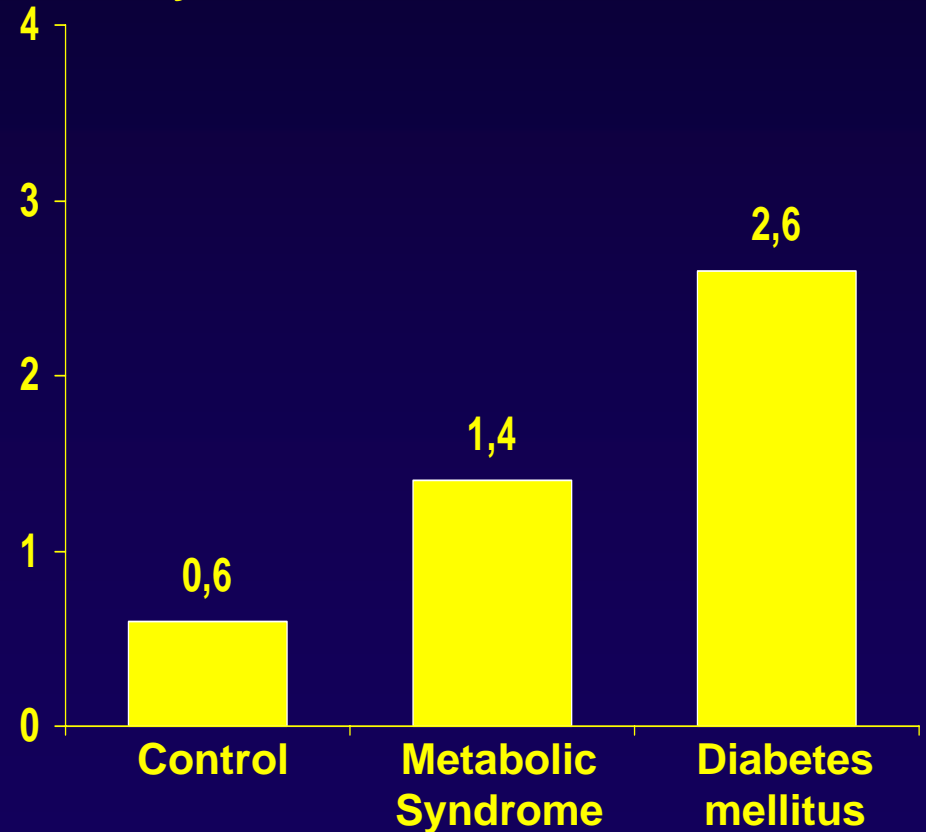
Myocardial infarction

Observed incidence (%)
of myocardial infarction
in 10 years



Stroke

Observed incidence (%)
of stroke in 10 years



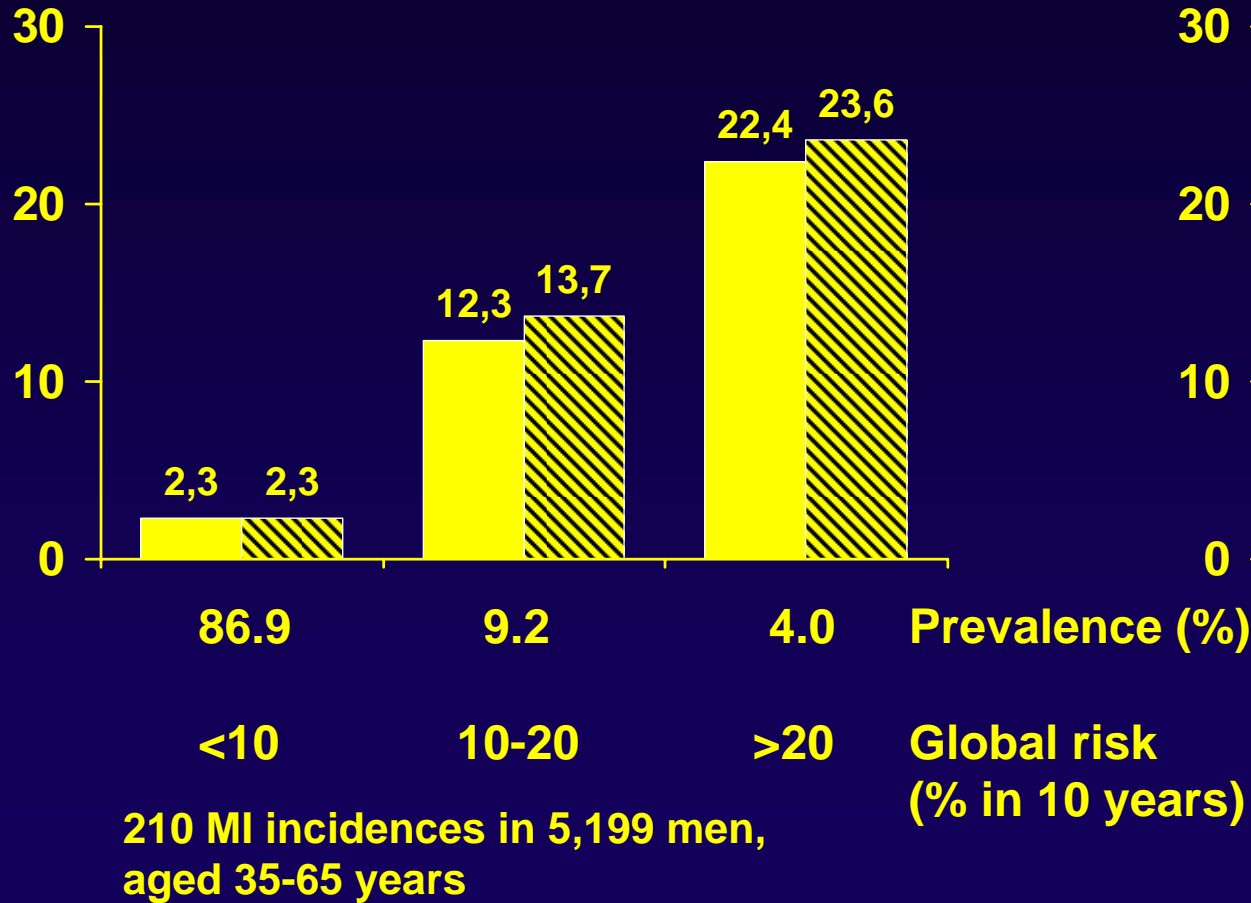
PROCAM

**Do PROCAM algorithms
accurately predict risk of MI in
metabolic syndrome patients
as defined by NCEP III criteria?**

Observed and Estimated MI Incidences According to Metabolic Syndrome (NCEP Definition) and Global Risk

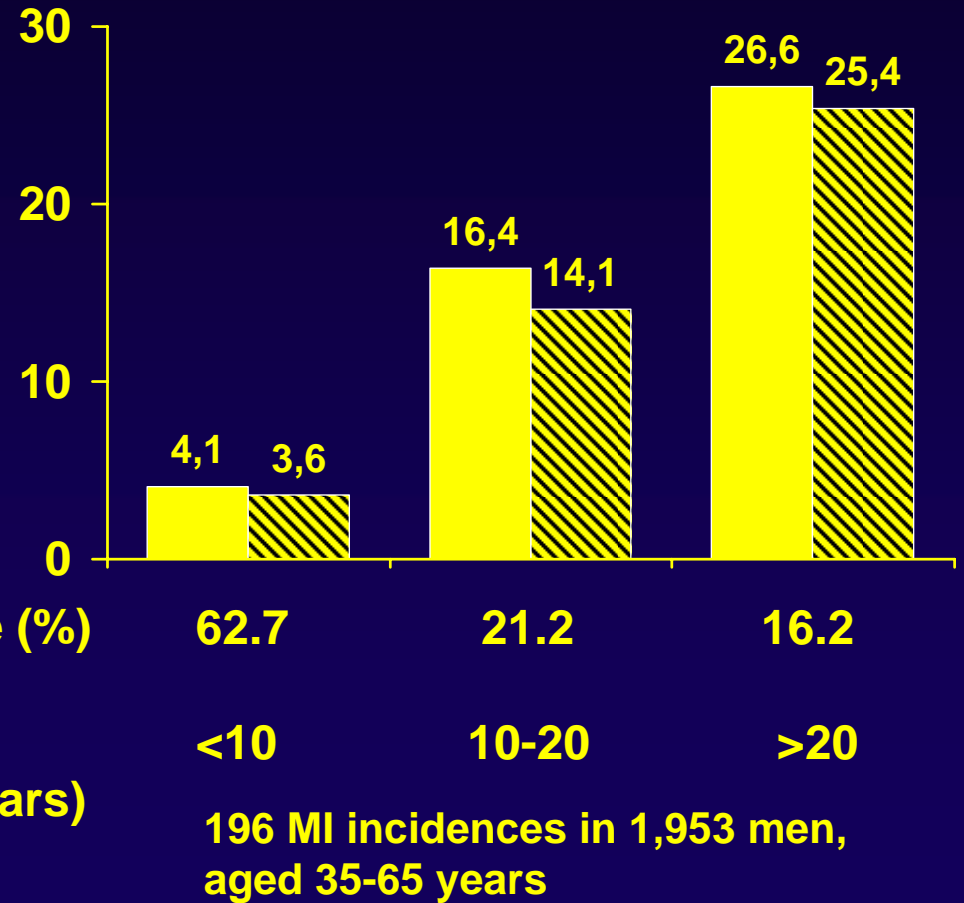
without metabolic syndrome

MI incidence
(% in 10 years)



with metabolic syndrome

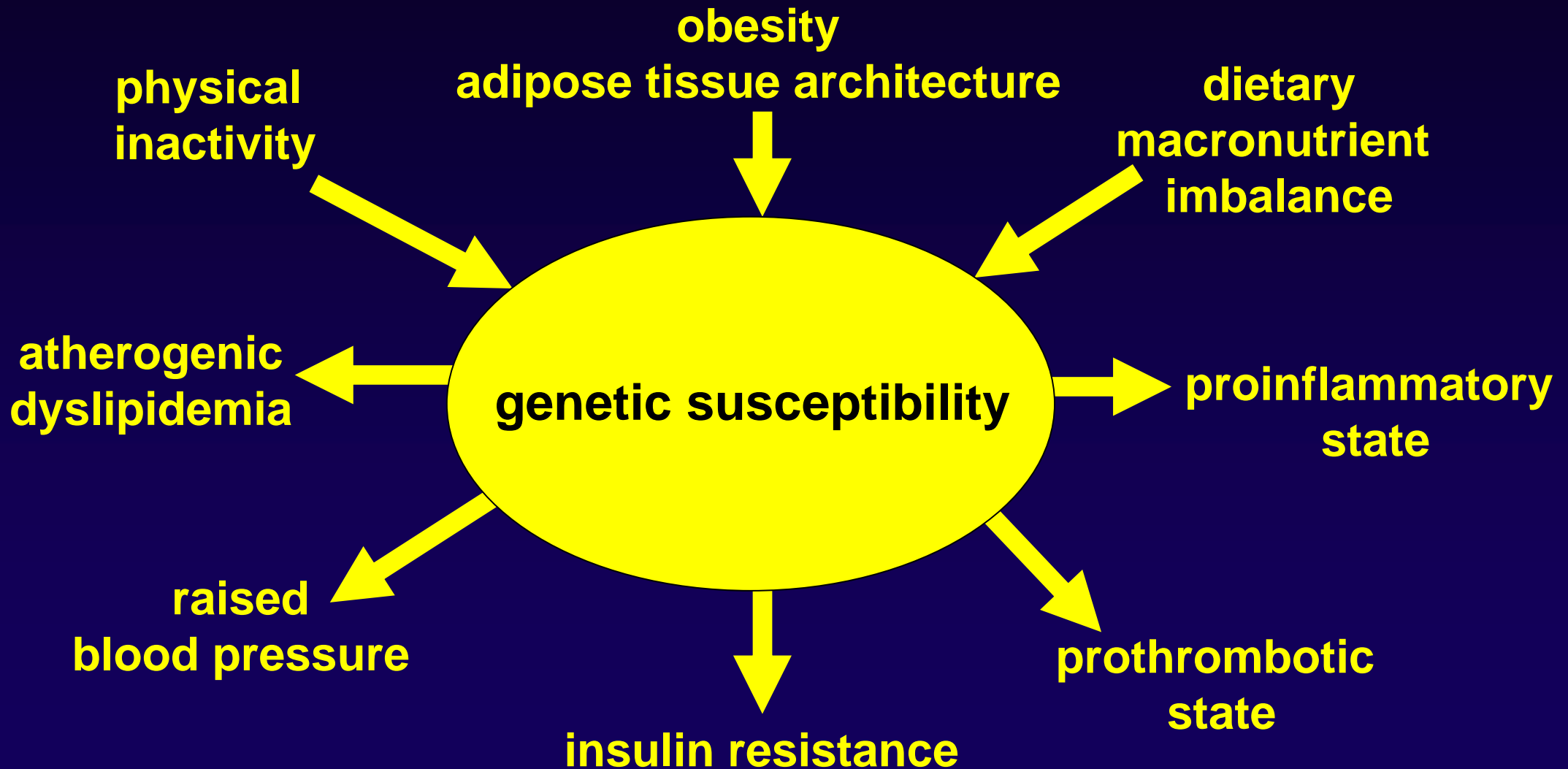
MI incidence
(% in 10 years)



■ observed ▨ expected

PROCAM

Metabolic Syndrome

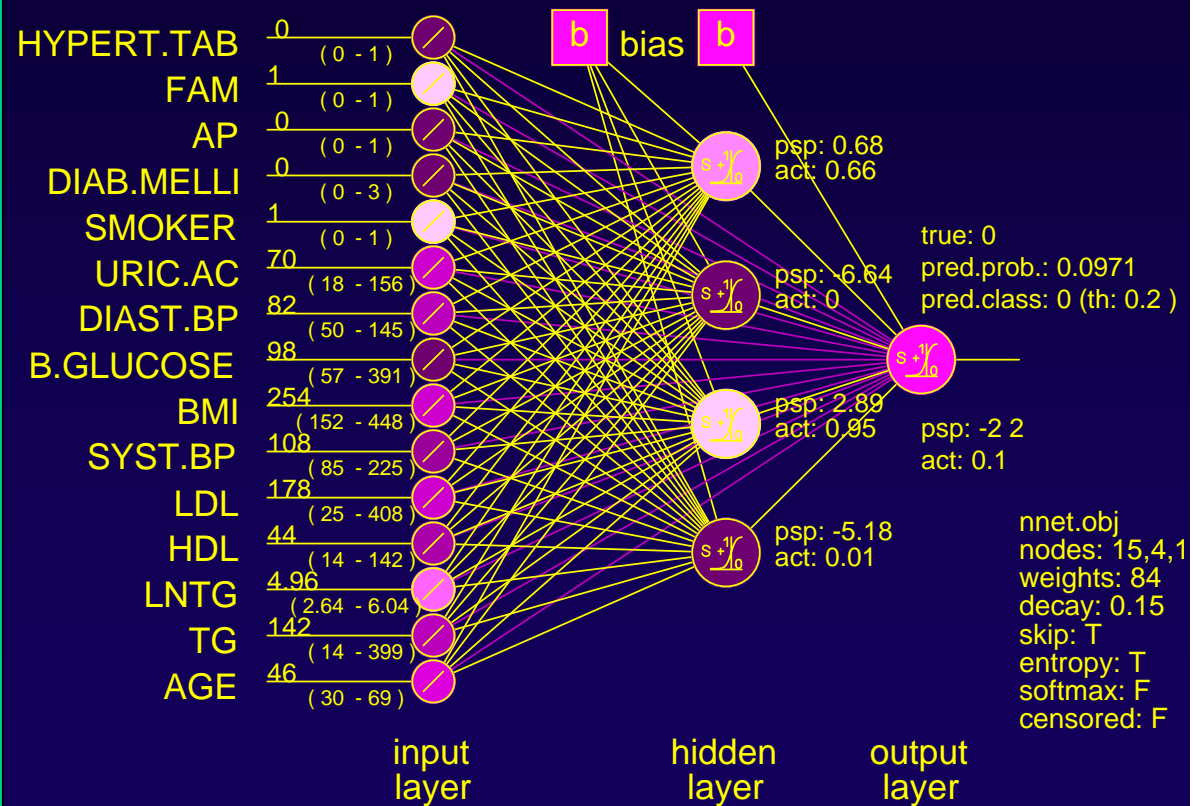
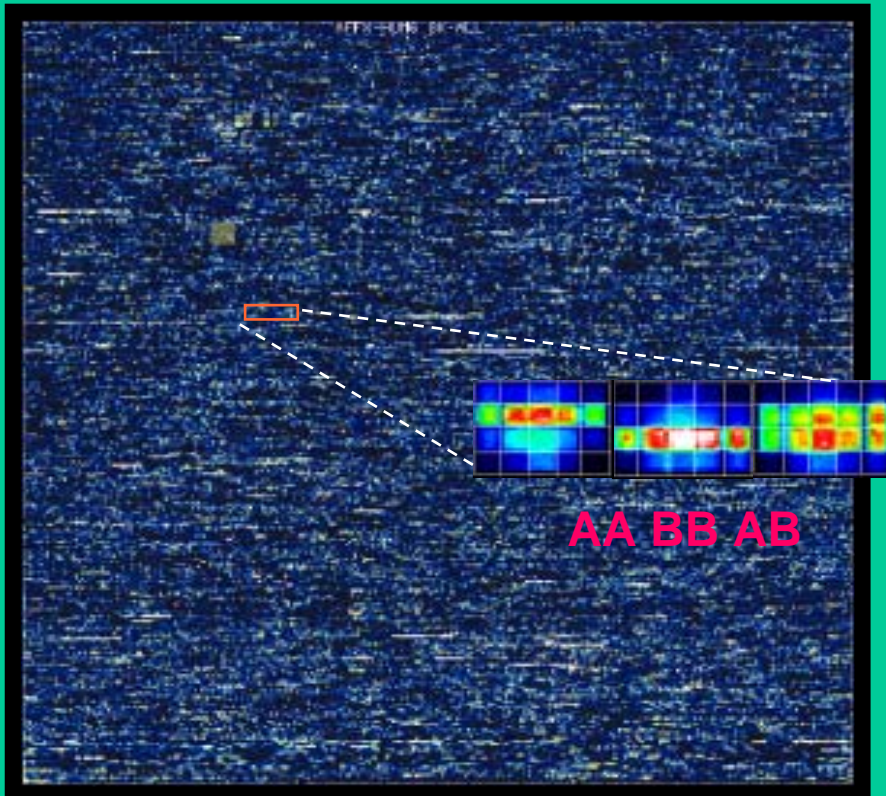


Die Zukunft

Risikovorhersage: Genotyp + Phänotyp

500 000 SNP's

neuronale Netze



Signifikante SNPs für Herzinfarkte

	SNPs	Gene
insgesamt untersucht	500 000	26 000
signifikante SNPs	143	84

*Durch Prävention beeinflussbare
vaskuläre Erkrankungen*

Herzinfarkt ↔ **Schlaganfall**

**Metabolisches
Syndrom/
Diabetes mellitus**

Altersdemenz



Der Hochrisikopatient

(<http://www.assmann-stiftung.de>)

- **PROCAM Schnelltest**
- **PROCAM Gesundheitstest**
- **PROCAM Spezialtest**