

Jedem Diabetiker sein Statin und/oder Fibrat?

P. E. Ballmer

Vortrag am
24. Winterthurer
Fortbildungskurs
«Neues vom Zucker»
(6. Juni 2002)

Einleitung

Die vorliegende Zusammenfassung meines Vortrages konzentriert sich vorwiegend auf Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 und auf das Risiko, an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken.

Bis in das Jahr 2001 konnten letztlich wenig überzeugende, für den Diabetiker spezifische Empfehlungen abgegeben werden, da praktisch alle sowohl primär als auch sekundär prophylaktischen Studien mit Statinen und/oder Fibraten nicht gezielt an Patientenkollektiven mit Diabetes mellitus durchgeführt wurden. In Analogie zu Studienresultaten, welche an Patienten ohne Diabetes mellitus gewonnen wurden und durch sogenannte «post hoc»-Analysen grosser Studien (wie z.B. der 4S-Studie), ist man davon ausgegangen, dass das kardiovaskuläre Risiko auch beim Diabetiker durch den Einsatz von Statinen, und weniger mit Fibraten, gesenkt werden könnte.

Die zur Zeit des Vortrages noch nicht definitiv publizierten Resultate der *Heart Protection Study* (siehe später) liegen nun in definitiver Form vor [1] und sind teilweise gezielt auch an Diabetikern erarbeitet worden. Diese Studie lässt nun wahrscheinlich zu, verbindliche Empfehlungen abzugeben.

Diabetes mellitus und koronare Herzkrankheit

Das Risiko eines Diabetikers, an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken, ist ungefähr zwei- bis vierfach erhöht. Als einfache Regel kann gelten [2]:

Das Risiko, einen Herzinfarkt zu erleiden, ist bei einem Diabetiker ohne bekannte koronare Herzkrankheit etwa gleich gross, wie bei einem Patienten ohne Diabetes mellitus, welcher bereits einen Herzinfarkt erlitten hat.

Aufgrund der UKPDS-Studie haben wir gelernt, dass eine optimale Kontrolle des Blutzuckers lediglich eine geringe Reduktion der Inzidenz eines Myokardinfarkts mit sich bringt [3].

Dyslipidämie beim Diabetes mellitus

In Tabelle 1 sind die klinischen Erscheinungsformen der Dyslipidämie bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes zusammengefasst. Generell kann man sagen, dass eine Dyslipidämie beim Typ-1-Diabetes ein Spiegel der Blutzucker-Einstellung ist. Im Gegensatz dazu besteht beim Typ-2-Diabetes oft bereits vor der klinischen Manifestation einer Hyperglykämie eine relevante Dyslipidämie als Ausdruck einer Insulin-Resistenz.

Als einfache Regeln zur Einschätzung des koronaren Risikos können gelten [4]:

Tabelle 1. Diabetische Dyslipidämie.

Typ 1	Klare Beziehung zum Blutzucker Hohe Triglyzeride, mit optimierter Insulin-Behandlung reversibel
Typ 2	Dyslipidämie vor Manifestation des Diabetes mellitus häufig Mit Insulin-Resistenz vergesellschaftet Hohe Triglyzeride Erniedrigtes HDL-Cholesterin LDL-Plasmacholesterin im gleichen Bereich wie bei der Allgemeinbevölkerung Kleinere, dichtere, mehr atherogene LDL-Partikel

Korrespondenz:
Prof. P. E. Ballmer
Medizinische Klinik
Kantonsspital
CH-8401 Winterthur

p.e.ballmer@ksw.ch

- Eine Erhöhung des LDL-Cholesterins um 1,0 mmol/l führt zu einer 1,57fachen Erhöhung des koronaren Risikos.
- Eine Erhöhung des HDL-Cholesterins um 0,1 mmol/l führt zu einer 15prozentigen Erniedrigung des koronaren Risikos.

Wirkmechanismen von Statinen und Fibraten

Statine

Der Wirkmechanismus der Statine ist bestens bekannt, so dass ich mich hier kurz fassen kann. Hydroxymethylglutarat(HMG)-Co-Enzym-A-Reduktasehemmer senken das Cholesterin über eine kompetitive Hemmung der HMG-CoA-Reduktase. Die intrazelluläre Reduktion der Cholesterin-Konzentration führt zu einer vermehrten Synthese von LDL-Rezeptoren und dadurch zu einer Klärung von LDL und VLDL, welche in die Leberzellen aufgenommen werden.

Die hauptsächliche Wirkung der Statine ist demzufolge eine Senkung des gesamten und des LDL-Cholesterins mit lediglich geringfügigem Anstieg des HDL-Cholesterins.

Fibrate

Tabelle 2 fasst die Wirkungen der Fibrate zusammen. In Tabelle 3 werden die Wirkungen der Statine und Fibrate verglichen [2].

Aufgrund der Wirkprofile beider Substanzgruppen scheint eine Kombination von Statin mit Fibrat bei Diabetikern geradezu ideal. Da die hauptsächlich gefürchteten Nebenwirkungen, die Myopathie und die Rhabdomyolyse, bei der Kombination zunimmt (bis zu 5%) und es bisher keine verlässlichen Outcome-Studien gibt, kann aber nicht zu einer Kombinationstherapie geraten werden. Falls trotzdem eine Kombination von Statin mit Fibrat angewandt wird, ist es unerlässlich, mindestens am Anfang

Tabelle 2.
Wirkmechanismen von Fibraten.

Vermehrte Lipolyse von Triglyzerid-reichen Lipoproteinen
Vermehrte hepatische Aufnahme von Fettsäuren
Verminderte hepatische Triglyzerid-Synthese
Erhöhte HDL-Cholesterin-Synthese
Zunahme des reverse Cholesterintransports aus der Peripherie
Verminderung der dichten atherogenen LDL-Partikel
Erhöhung der intermediären LDL-Partikel (mit grösserer LDL-Rezeptor-Affinität)

Tabelle 3.
Wirkungen der Statine und Fibrate.

Effekt	Statine	Fibrate
LDL ↓	+++	+
TG-reiche Lipoproteine ↓	+	+++
HDL ↑	+	++
Postprandiale Lipämie ↓	+/-	++
LDL-Grösse optimiert	+/-	++
Lipoprotein-Oxidation ↓	++	+/-
Pleiotrope Effekte	+++	+

eine engmaschige Kontrolle der Kreatinkinase (CK) und der Transaminasen durchzuführen.

Klinische Studien über die Wirksamkeit von Fibraten

Die grösste bisherige primär präventive Studie mit Fibraten (Gemfibrozil) war die *Helsinki Heart Study* [5], welche bei einer sehr kleinen Zahl von diabetischen Patienten keinen Vorteil zeigte.

In der bisher wichtigsten sekundärprophylaktischen Studie (VA-HIT Studie; [6]), auch mit Gemfibrozil durchgeführt, wurden 1200 mg Gemfibrozil täglich bei Männern mit bekannter koronarer Herzkrankheit und HDL-Werten $\leq 1,0$ mmol/l und LDL-Werten $\leq 3,6$ mmol/l verabreicht. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 5,1 Jahren zeigte sich eine signifikante Reduktion tödlicher und nicht-tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse bei allerdings nicht signifikant unterschiedlicher Gesamtmortalität. Wie erwartet sanken in der Verum-Gruppe die Triglyzeride signifikant (um 31%) und stieg das HDL-Cholesterin (um 6%) an.

Klinische Studien vor Ende 2001 über die Wirksamkeit von Statinen

Exemplarisch möchte ich die primärprophylaktisch angelegte WOSCOPS-Studie [7] erwähnen, welche bei mittelalterlichen Männern mit durchschnittlichen Gesamtcholesterin-Werten von $7,0 \pm 0,6$ mmol/l eine Therapie mit 40 mg Pravastatin täglich prüfte. Nach 4,9 Jahren zeigte sich eine Erniedrigung der Gesamtmortalität ($p = 0,051$) und eine klar signifikante Reduktion aller kardiovaskulären Todesfälle ($p = 0,033$) mit Pravastatin. Die Zahl der Diabetiker war zu gering, als dass eine Aussage gemacht werden konnte.

Als sekundärprophylaktische Intervention möchte ich beispielhaft die 4S-Studie [8] anführen. In einer «post hoc»-Analyse bei 202 Diabetikern mit einem Gesamtcholesterin von 5,5–8,0 mmol/l und Triglyzeriden von $< 2,5$ mmol/l konnte eine signifikante Reduktion koronarer Ereignisse um 55% ($p = 0,002$) gezeigt werden. Die Abnahme der koronaren

Mortalität (-36%) und der Gesamtmortalität (-43%) waren nicht signifikant.

Auch in der sekundärprophylaktischen CARE-[9] und LIPID-Studie [10] zeigten sich in Untergruppen-Analysen bei Diabetikern günstige Wirkungen der Statine bezüglich des koronaren Risikos.

Klinische Studien im Jahr 2001/2002 über die Wirksamkeit von Statinen

Mit den Resultaten der *Heart Protection Study* [1, 11] des Medical Research Council (MRC) und der British Heart Foundation (BHF) haben wir erstmals die Möglichkeit, die Wirkung von Statinen bei Patienten mit Diabetes mellitus sowohl primär- als auch sekundärprophylaktisch zu beurteilen. In dieser gross angelegten Studie an über 20000 Patienten im Alter zwischen 40 und 80 Jahren wurde der Einfluss von 40 mg Simvastatin täglich versus Plazebo (bzw. Antioxidanzien) auf die Entstehung und Progression von kardiovaskulären Krankheiten untersucht. Es nahmen ungefähr 6000 Patienten mit Diabetes mellitus an der Studie teil, wovon ca. 4000 im Sinn der Primärprophylaxe, also ohne bisher erkannte kardiovaskuläre Erkrankungen, behandelt wurden. Tabelle 4 zeigt die Studieneinschlusskriterien:

Tabelle 4. Einschlusskriterien für die Heart Protection Study.

Bekannte koronare Herzkrankheit
Andere okklusive Arterienerkrankung
Diabetes mellitus
Arterielle Hypertonie
Totales Plasmacholesterin >3,5 mmol/l

Abbildung 1. Krankheitsbezogene Sterblichkeit unter Behandlung mit Simvastatin vs Plazebo. Aus: MRC/BHF Heart Protection Study [11].

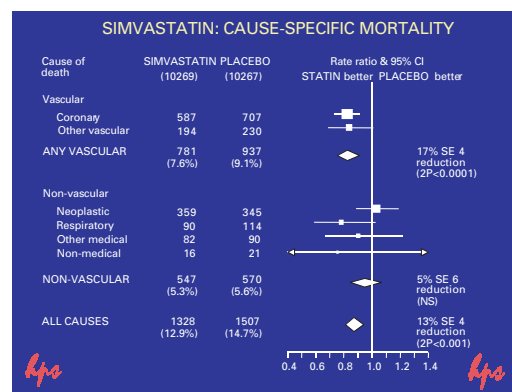


Abbildung 2. Vaskuläre Hauptereignisse [11].

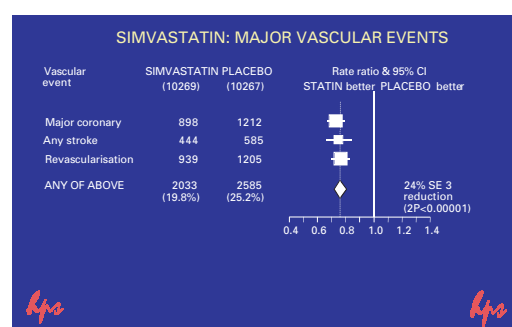
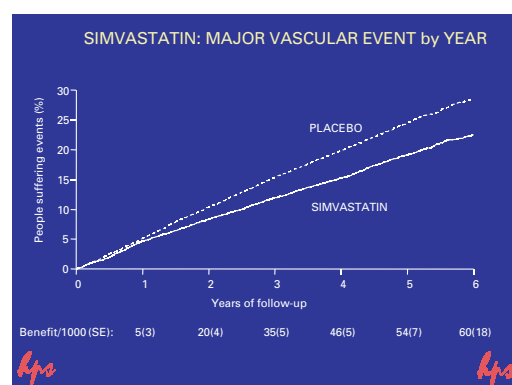


Abbildung 3. Zeitlicher Verlauf der vaskulären Ereignisse [11].



Erstaunlich ist bei dieser Studie, dass die Plasmacholesterin-Konzentration als Einschlusskriterium sehr tief angelegt wurde, d.h. praktisch die ganze Bevölkerung westlicher Nationen würden aufgrund dieses Kriteriums allein in eine solche Studie eingeschlossen werden. Die Beobachtungszeit betrug mindestens fünf Jahre.

In den Abbildungen 1-5 sind die hauptsächlichen Resultate der präliminär im Internet publizierten Resultate zusammengefasst. Die Resultate sind in der Zwischenzeit auch abschliessend publiziert worden [1].

Aufgrund dieser Resultate scheinen Statine auch beim Diabetiker hoch wirksam zu sein. Eine grosse therapeutische Sicherheit der Statine konnte ebenfalls erneut gezeigt werden. Unabhängig von der Plasmacholesterin-Konzentration, dem Alter, Geschlecht, dem Vorliegen eines Diabetes mellitus und anderen Therapien war Simvastatin in dieser Studie primär und sekundär prophylaktisch gut wirksam.

In den Schlussfolgerungen fassen die Autoren ihre Studienresultate folgendermassen zusammen:

Fünf Jahre Behandlung mit 40 mg Simvastatin täglich verhindert typischerweise Herzattacken oder Stroke und Revaskularisation bei:

- 100 von je 1000 Patienten mit früherem Myokardinfarkt;
- 80 von je 1000 Patienten mit anderer Form von koronarer Herzkrankheit;
- 70 von je 1000 Patienten mit Diabetes mellitus (Alter 40+);
- 70 von je 1000 Patienten mit früherem Stroke;
- 70 von je 1000 Patienten mit anderer Form peripher-arterieller Verschlusskrankheit.

Die HPS-Studie stellt uns vor ein grosses Dilemma. Bleiben diese Resultate unwidersprochen, sollte eigentlich jeder Diabetiker, der über

Abbildung 4.
Nebenwirkungen von Simvastatin [11].

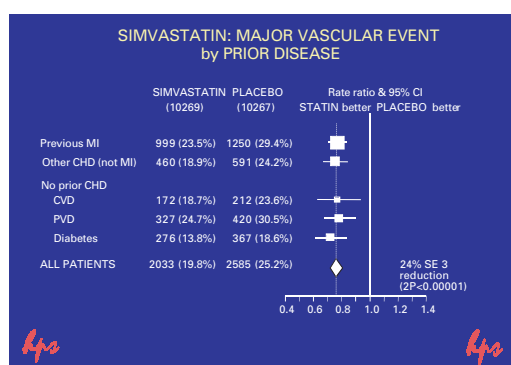
SIMVASTATIN 40mg daily: Safety monitoring		
Blood enzymes (x upper limit of normal)	SIMVASTATIN (10,269)	PLACEBO (10,267)
Liver: ALT >4 x ULN	43 (0.42%)	32 (0.31%)
Muscle: CK 4–10 x ULN	19 (0.09%)	13 (0.05%)
CK >10 x ULN	11 (0.11%)	6 (0.06%)
Myopathy*	10 (0.10%)	4 (0.04%)

*Muscle symptoms with CK > 10 x ULN

40 Jahre alt ist, Simvastatin als Dauertherapie erhalten. Die Messung der Plasmacholesterin-Konzentration würde so praktisch hinfällig, da wohl die meisten Patienten, die wir behandeln, ein Gesamtcholesterin von über 3,5 mmol/l aufweisen.

Brave New World in Form von Statinen oder wie es Robin Fox – noch mit Fragezeichen versehen – formuliert hat: «Statins: the new aspirin?» [12].

Abbildung 5.
Einfluss verschiedener Krankheiten (z.B. Diabetes mellitus) auf die Entstehung von kardio-vaskulären Krankheiten [11].



Literatur

- Heart Protection Study Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20'536 high risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
- Farnier M, Picard S. Diabetes: statins, fibrates, or both? *Curr Artheroscler Rep* 2001;3:19–28.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared to conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–53.
- Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998;316:823–8.
- Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237–45.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410–8.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles C, Lorimer AR, McFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301–7.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–9.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001–9.
- The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349–57.
- Internet: <http://www.ctsu.ox.ac.uk/~hps/>
- Fox R. *Circulation* 2001;104:e9051.