

Aus der Klinik für Innere Medizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss einer hoch dosierten Simvastatin-Therapie auf den Progress einer  
koronaren Herzkrankheit gemessen als Zunahme des Calcium-Scores mit-  
tels EBCT bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anke Schirmer  
aus Berlin

Gutachterinnen: 1. Priv.-Doz. Dr. med. U. Plöckinger  
2. Priv.-Doz. Dr. med. S. Fateh-Moghadam  
3. Prof. Dr. med. K. Hengst

Datum der Promotion: 19.03.2010

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Koronare Herzkrankheit.....	2
1.1.1	Definition und Epidemiologie.....	2
1.1.2	Einteilung.....	2
1.1.3	Diagnostik.....	3
1.2	Diabetes mellitus Typ 2.....	4
1.2.1	Definition.....	4
1.2.2	Diagnostik.....	4
1.2.3	Epidemiologie.....	5
1.2.4	Diabetes mellitus Typ 2 als Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit.....	5
1.2.4.1	Die Dyslipidämie bei Diabetes mellitus Typ 2.....	6
1.3	Statine.....	7
1.3.1	Wirkmechanismus.....	7
1.3.2	Simvastatin.....	8
1.3.3	Wirkung auf den Fettstoffwechsel.....	9
1.3.4	Pleiotrope Wirkungen.....	10
1.3.5	Sicherheit und Nebenwirkungen.....	10
1.3.6	Beeinflussung der koronaren Herzkrankheit.....	11
1.3.7	Statine und Diabetes mellitus Typ 2.....	13
1.4	Fragestellung.....	14
2	Patienten und Methoden.....	15
2.1	Beschreibung der Stichprobe.....	15
2.1.1	Einschlusskriterien.....	15
2.1.2	Ausschlusskriterien.....	15
2.1.3	Abbruchkriterien.....	16
2.1.4	Randomisierung.....	16
2.1.5	Studienablauf.....	16
2.2	Deskriptive Daten.....	17
2.3	Methoden.....	18
2.3.1	Bestimmung der Stoffwechselfparameter.....	18

2.3.2	Erfassung kardiovaskulärer Komorbiditäten .....	20
2.3.2.1	Anamnese und Untersuchung .....	20
2.3.2.2	24-Stunden-Blutdruckmessung .....	20
2.3.2.3	EKG und Belastungs-EKG .....	20
2.3.2.4	Stressechokardiographie .....	21
2.3.2.4.1	Fahrradergometrische Belastung bei der Stressechokardiographie .....	22
2.3.2.4.2	Dobutamin-Stressecho .....	22
2.3.2.5	EBCT (Electron Beam Computed Tomography) .....	23
2.3.2.6	Intima-Media-Dicke (IMD) der Karotiden .....	24
2.3.2.7	Datenanalyse .....	24
3	Ergebnisse .....	26
3.1	Parameterveränderungen aller Patienten im zeitlichen Verlauf .....	27
3.1.1	Veränderungen des EBCT-Scores .....	27
3.1.2	Veränderungen der Lipidwerte .....	28
3.1.3	Veränderungen der Intima-media-Dicke (IMD) .....	29
3.1.4	Veränderungen des HbA1c .....	29
3.1.5	Veränderungen der Langzeitblutdruckmessungen .....	30
3.1.6	Veränderungen des Urin-Albumins .....	30
3.2	Vergleich der beiden Studiengruppen: 20 mg versus 80 mg Simvastatin .....	30
3.2.1	Veränderungen des EBCT-Scores .....	30
3.2.2	Veränderungen der Lipidwerte .....	31
3.2.3	Veränderungen der IMD .....	34
3.2.4	Veränderungen des HbA1c .....	34
3.2.5	Veränderungen der 24-Stunden-Blutdruckergebnisse .....	35
3.2.6	Veränderungen des Urin-Albumins .....	35
3.3	Auswertung nach Stratifizierung .....	35
3.3.1	Patienten mit HbA1c < 8,5 % bei Studienbeginn .....	35
3.3.2	Patienten mit HbA1c > 8,5 % bei Studienbeginn .....	36
3.4	Korrelationsanalyse .....	38
3.5	Regressionsanalyse .....	40
3.5.1	Abhängige Variable: EBCT-Score bei Studienabschluss Unabhängige Variablen: Messwerte vom Studienabschluss .....	40

3.5.2	Abhängige Variable: EBCT-Score bei Studienabschluss Unabhängige Variablen: Messwerte von Studienbeginn und -abschluss .....	41
3.5.3	Abhängige Variable: EBCT-Score bei Einschluss Unabhängige Variablen: Messwerte bei Studienbeginn .....	43
4	Diskussion .....	45
5	Zusammenfassung .....	53
6	Literaturverzeichnis.....	54

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Medianer EBCT-Score bei Studienbeginn und bei Studienabschluss.....	28
Abbildung 2: Mittlere LDL-Werte aller Patienten bei Studienbeginn und Studienabschluss.....	29
Abbildung 3: Medianer EBCT-Score bei Studienbeginn und -abschluss .....	31
Abbildung 4: Mittleres Gesamt-Cholesterin im Gruppenvergleich.....	32
Abbildung 5: Mittleres LDL-Cholesterin im Gruppenvergleich.....	33
Abbildung 6: Mittleres HDL-Cholesterin im Gruppenvergleich .....	34

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Richtwerte zur Diagnostik eines Diabetes mellitus.....	4
Tabelle 2: Patientencharakterisierung bei Studieneinschluss, Daten ohne Normalverteilung .....	18
Tabelle 3: Patientencharakterisierung bei Studieneinschluss, Daten mit Normalverteilung.....	18
Tabelle 4: Im Rahmen der Studie bestimmte Laborwerte.....	19
Tabelle 5: Unerwünschte Medikamentenwirkungen .....	27
Tabelle 6: Veränderungen der Langzeitblutdruckmessungen [Mittelwert $\pm$ Standardabweichung], alle Angaben in mmHg .....	30
Tabelle 7: Parameterveränderungen im zeitlichen Verlauf bei Patienten mit HbA1c < 8,5%.....	36
Tabelle 8: Parameterveränderungen im zeitlichen Verlauf bei Patienten mit HbA1c > 8,5%.....	38
Tabelle 9: Korrelationskoeffizient Kendalls Tau-b, Messwerte vom Studienbeginn ....	39
Tabelle 10: Korrelationskoeffizient Kendalls Tau-b, Messwerte bei Studienabschluss.	40
Tabelle 11: Regressionskoeffizienten für Modell 4 .....	41
Tabelle 12: Regressionskoeffizienten für Modell 6 .....	41
Tabelle 13: Regressionskoeffizienten für Modell 8 .....	42
Tabelle 14: Regressionskoeffizienten für Modell 12 .....	43
Tabelle 15: Regressionskoeffizienten für Modell 6 .....	43
Tabelle 16: Regressionskoeffizienten für Modell 7 .....	44

# 1 Einleitung

Weltweit wird die Zahl der Diabetiker im Jahr 2000 mit rund 171 Millionen angegeben. Diese Zahl wird sich bis zum Jahr 2030 mehr als verdoppeln (1). Zusätzlich geht man von zahlreichen nicht-diagnostizierten Diabetes-Erkrankungen aus (2). Diabetes mellitus ist damit eine der großen gesundheitspolitischen Herausforderungen.

Diabetes mellitus Typ 2 ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko einer koronaren Herzkrankheit verglichen mit stoffwechselgesunden Personen (3). Wird eine koronare Herzkrankheit manifest, so ist die Prognose bei Diabetikern schlecht (4-7). Für 52 % der Todesfälle bei Typ 2 Diabetikern ist nach den Ergebnissen der WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes (WHO MSVDD) die koronare Herzkrankheit verantwortlich (8).

Einer der wesentlichen Risikofaktoren für eine koronare Herzkrankheit ist bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 die Dyslipidämie (9,10).

Interventionsstudien zeigten, dass das Cholesterin durch HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) effektiv und bei guter Verträglichkeit gesenkt wird (11-17). Die Statin-Therapie führt zu einer Reduktion koronarer Ereignisse (14,18-25) und einem verminderten Progress der Arteriosklerose (26-38). Auch bei Diabetikern wurde nachgewiesen, dass eine Statin-Therapie das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse senkt (21, 39-41). In der MRC/BHF Heart Protection Study reduzierte die Senkung des LDL-Cholesterins um 39 mg/dl das Risiko eines größeren vaskulären Ereignisses bei Diabetikern um etwa ein Viertel (39). Die Risikoreduktion korreliert mit dem Ausmaß der erreichten Cholesterinsenkung (42). Während die Ergebnisse der CARE-Studie (43) nahe legten, dass ein LDL-Cholesterinspiegel von 125 mg/dl eine untere Grenze für den Einfluss des LDL-Cholesterins auf eine koronare Herzkrankheit darstellt, weisen weitere Studien auf einen möglichen größeren Nutzen durch eine darüber hinaus gehende Cholesterinsenkung hin (29-32, 44-45).

Die vorliegende Arbeit untersucht prospektiv randomisiert die Auswirkung einer hoch dosierten Simvastatin-Therapie im Vergleich zur Standarddosierung auf das Fortschreiten der koronaren Herzerkrankung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.

## **1.1 Koronare Herzkrankheit**

### **1.1.1 Definition und Epidemiologie**

„Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die Manifestation einer Arteriosklerose an den Koronararterien mit Verhärtung, Verdickung, Elastizitätsverlust, Lumeneinengung. Sie geht mit einer Mangeldurchblutung einher, die als Koronarinsuffizienz bezeichnet wird und sich in der Diskrepanz von Sauerstoffangebot und –bedarf (resp. energieliefernde Substanzen) äußert“ (46). Die koronare Herzkrankheit kann über eine längere Zeit klinisch inapparent verlaufen. Manifestationsformen der KHK sind Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und der plötzliche Herztod. Nur 35 % der Myokardischämien sind symptomatisch. Stumme, also asymptomatische Myokardischämien treten auf Grund kardialer Neuropathie häufig in höherem Lebensalter und bei Diabetes mellitus auf (46).

Die koronare Herzkrankheit ist die Haupttodesursache in den westlichen Industrieländern (46). Nach Daten des statistischen Bundesamtes Deutschland starben im Jahr 2002 in Deutschland 94166 Menschen an einer chronisch ischämischen Herzkrankheit und 64218 an einem akuten Myokardinfarkt. Dies entspricht 11,2 % und 7,6 % der Gesamttodesfälle. Die gesundheitsökonomischen Auswirkungen sind erheblich (47). Im Jahr 2002 wurden 35,4 Milliarden Euro, d.h. 15,83 % des Gesamtetats, für Herz-Kreislauf-Krankheiten ausgegeben (48). Im Jahr 2004 war es schon „jeder sechste Euro im Gesundheitswesen“(49).

### **1.1.2 Einteilung**

Die wichtigsten Risikofaktoren einer koronaren Herzkrankheit sind Dyslipidämie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Bewegungsmangel und Adipositas. Zusätzliche nicht beeinflussbare Risikofaktoren sind eine genetische Disposition mit positiver Familienanamnese, Alter und männliches Geschlecht (46).

Diese Arbeit wird sich mit den Risikofaktoren Dyslipidämie und Diabetes mellitus beschäftigen.



### 1.1.3 Diagnostik

Zur Diagnostik der KHK werden vor allem Belastungsuntersuchungen wie das Belastungs-EKG und das Stressecho angewandt. Die Sensitivität des Belastungs-EKGs beträgt 60-70 %, die Spezifität beträgt 90 % (46). Beim Stressecho liegen eine Sensitivität von 86 % und eine Spezifität von 90 % vor (50). Es wird von der Ausbelastung des Patienten ausgegangen. Ist dies nicht umsetzbar, so nimmt die Aussagekraft dieser Untersuchungen deutlich ab. Die Umsetzung beider Untersuchungsmethoden ist daher bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 häufig wenig zielführend (51). Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sind häufig adipös, untrainiert, leiden unter Wirbelsäulen- und Gelenkschmerzen und können daher in der Regel nicht ausbelastet werden. Sie stellen jedoch das größte Risikokollektiv für die Entwicklung einer KHK (3).

Neuere Methoden wie das EBCT (Electron Beam Computed Tomography) erlauben zwar keine funktionelle Aussage, weisen jedoch mit hoher Sensitivität und mäßiger Spezifität auf das Vorliegen einer KHK hin (52).

Das EBCT erlaubt die Bewertung koronarer Verkalkungen (53,54). Der gemessene Calcium-Score korreliert eng mit der arteriosklerotischen Plaquelast (55,56). Verschiedene Studien unterstützen die Sicht, dass hohe Calcium-Scores das Auftreten von koronaren Ereignissen voraussagen (52,57-59). Ein Calcium-Score  $\geq 400$  ist bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 doppelt so häufig wie bei Nichtdiabetikern (60). Ein Calcium-Score  $\geq 400$  korreliert mit dem Risiko für koronare Ereignisse in den nächsten 3-4 Jahren (59). Das EBCT ist eine Methode zur Identifizierung einer Hochrisikogruppe unter den Diabetikern und zur Darstellung des Progresses der Erkrankung (60,61).

Mehrere Studien belegten an Hand der starken Veränderung der Intima-Media-Dicke (IMD) bei Diabetikern im Vergleich zu Stoffwechselgesunden das höhere Gefäßrisiko dieser Patientengruppe (62,63). Die dopplersonographisch gemessene IMD der Carotiden korreliert mit dem Vorhandensein einer koronaren Arteriosklerose (64), weshalb auch diese Untersuchung Hinweise auf das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit geben kann.

Weiterhin hat als Goldstandard in der Diagnostik der KHK die Koronarangiographie zu gelten (46).

## 1.2 Diabetes mellitus Typ 2

### 1.2.1 Definition

„Der Diabetes mellitus ist definiert als eine durch den Leitbefund chronische Hyperglykämie charakterisierte Regulationsstörung des Stoffwechsels. Es liegt entweder eine gestörte Insulinsekretion oder eine verminderte Insulinwirkung oder auch beides zugrunde“ (65).

Die Diabetesformen wurden nach ihrer Ätiopathogenese klassifiziert (66). Die zahlenmäßig größte Gruppe an Diabetikern sind Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (90 %) (67). Ein Diabetes mellitus Typ 2 entsteht entweder überwiegend auf Grund einer Insulinresistenz mit einem relativen Insulinmangel oder überwiegend auf Grund einer Sekretionsstörung mit oder ohne Insulinresistenz (68).

### 1.2.2 Diagnostik

Die Diagnose Diabetes mellitus wird beim Vorhandensein von diabetischen Symptomen wie Polyurie, Polydipsie oder unerklärlichem Gewichtsverlust in Kombination mit einer Nüchtern-Glukose im Plasma oder im Serum von  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) oder einer Nicht-Nüchtern-Glukose von  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) gestellt. Werden bei einer mindestens zweimaligen Messung an mindestens zwei verschiedenen Tagen die in Tabelle 1 genannten Richtwerte überschritten, so kann die Diagnose als gesichert gelten. Alternativ kann die Diagnosestellung mit Hilfe eines oralen Glukosetoleranztests gestellt werden (69). Bei einem Plasma-Glukosewert zwei Stunden nach oraler Glukosebelastung  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/dl), ist der Diabetes mellitus gesichert (65,69).

**Tabelle 1: Richtwerte zur Diagnostik eines Diabetes mellitus**

Nüchtern-Plasma-Glukose:	Nicht-Nüchtern-Glukose:	Oraler Glukosetoleranztest:
$\geq 126$ mg/dl ( $\geq 7,0$ mmol/l)	$\geq 200$ mg/dl ( $\geq 11,1$ mmol/l)	2h-Wert $\geq 200$ mg/dl ( $\geq 11,1$ mmol/l)

### **1.2.3 Epidemiologie**

Laut dem Gesundheitsbericht für Deutschland 1998 ist das Vorkommen des Diabetes mellitus Typ 2 in den letzten 5 Jahrzehnten um etwa das 20fache gestiegen (70).

In Deutschland hatten im Jahr 1999 in der Altersgruppe von 45 bis 54 Jahren 4,2 % der Männer und 2,5 % der Frauen einen Diabetes mellitus. In der Altersgruppe von 55 bis 64 Jahren waren es 8,8 % der Männer und 7,5 % der Frauen (71). Unter der älteren deutschen Bevölkerung ist der Typ 2 Diabetes im Vergleich zu den anderen europäischen Ländern am meisten verbreitet (72,73). Die KORA-Studie im Jahr 2000 ergab eine hohe Prävalenz eines nicht-diagnostizierten Diabetes mellitus (73). Der relative Anteil an der Gesamtprävalenz beträgt für den Diabetes mellitus Typ 2 85-90 % (74). Aktuelle populationsbezogene Daten zur Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland liegen nicht vor (72). Für die USA liegt die Prävalenz bei 6,3 %, das entspricht 18,2 Millionen für das Jahr 2002 (75). Der Diabetes mellitus ist der Hauptgrund für Blindheit, Amputationen oder Nierenversagen. Es sterben weltweit im Jahr etwa 3,2 Millionen Menschen an Diabetes-Folgeerkrankungen (76).

### **1.2.4 Diabetes mellitus Typ 2 als Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit**

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist unabhängig von anderen Risikofaktoren assoziiert mit einer schwereren und diffuseren Arteriosklerose der Koronararterien als bei Nichtdiabetikern (77,78), die zudem früher auftritt (79). Bei Diabetikern ist die Verkalkung der Koronarien ausgeprägter als bei stoffwechselgesunden Kontrollpersonen (60,61,80). Die Auswirkungen des Diabetes mellitus auf die koronare Arteriosklerose sind bei Frauen größer als bei Männern (77,78).

Ursächlich für das erhöhte Risiko bei Diabetes mellitus gelten Hyperglykämie (79,81), Hyperinsulinämie (82,83), Hämostase-Veränderungen (79,84), der mit dem Diabetes mellitus Typ 2 häufig einhergehende arterielle Hypertonus, sowie die diabetische Dyslipidämie (85,86).

### 1.2.4.1 Die Dyslipidämie bei Diabetes mellitus Typ 2

Die Dyslipidämie des Diabetes mellitus Typ 2 ist gekennzeichnet durch sowohl quantitative als auch qualitative Veränderungen der Lipoproteine (87). Qualitative Veränderungen sind bei allen Lipoproteinen zu finden (88).

Die Dyslipidämie bei Diabetes mellitus ist gekennzeichnet durch eine Erhöhung des Triglyzeridspiegels, niedriges HDL-Cholesterin und, als wichtigste qualitative Veränderung, durch kleine, dichte LDL-Partikel (85). Diese Konstellation wird auch als atherogene Dyslipidämie bezeichnet (86).

Ein erhöhtes LDL-Cholesterin ist die Hauptursache einer koronaren Herzkrankheit (86). Obwohl die Konzentration des LDL-Cholesterins normal oder nur bei einigen Diabetikern erhöht ist (85,89), werden ein beeinträchtigter LDL-Abbau und eine geringere Affinität von LDL zum LDL-Rezeptor beobachtet. Die Ursache hierfür ist die nichtenzymatische Glykierung von Apolipoproteinen der LDL-Partikel durch eine erhöhte Glukosekonzentration (89-92). Glykierte LDL interagieren verändert mit Endothelzellen (93) und werden schneller oxidiert (94), was ihre Ablagerung in den Gefäßwänden beschleunigen kann. Das Ausmaß der Glykierung korreliert mit dem HBA1 (92). Der LDL-Metabolismus wird zusätzlich durch eine Anreicherung der LDL-Partikel mit Triglyzeriden beeinflusst (89). Die Größe und Dichte der LDL-Partikel korreliert stark mit der Triglyzeridkonzentration im Plasma (95,96). Je höher die Triglyzeridkonzentration ist, desto geringer ist die Größe der LDL-Partikel. Sinkt die Triglyzeridkonzentration, vergrößern sich die LDL (95). Allerdings ist die Konzentration von kleinen, dichten LDL auch bei normolipidämischen Typ 2 Diabetikern ungefähr zweifach erhöht gegenüber Nichtdiabetikern (97). Dichte LDL-Lipoproteine neigen ebenfalls zur Oxidation (98,99). Nach Lamarche et al. (100) und Gardner et al. (101) sind sie mit einem erhöhten Risiko für eine koronare Herzkrankheit assoziiert.

Erhöhte Triglyzeride sind ein unabhängiger Risikofaktor der koronaren Herzkrankheit (86,102). In der Entstehung der Hypertriglyzeridämie beim Diabetes mellitus Typ 2 spielt die Insulinresistenz eine zentrale Rolle (103). Insulin hemmt im Fettgewebe die Lipase, so dass weniger Triglyzeride zu Fettsäuren und Glycerin hydrolysiert werden (104). Bei einer Insulinresistenz bei Diabetes mellitus Typ 2 ist daher die Konzentration der freien Fettsäuren erhöht. Gemeinsam mit erhöhten Glukosewerten und Insulinkonzentrationen fördern sie die Synthese und Sekretion der triglyzeridreichen VLDL in der Leber. Insulin aktiviert die Lipoproteinlipase. Bei einer Insulinresistenz ist ihre Aktivität

reduziert und der Abbau der triglyzeridreichen Chylomikronen, VLDL und IDL verlangsamt. Hierdurch kommt es auch zu einer verminderten Bildung der vor Arteriosklerose schützenden HDL-Partikel (105). Des Weiteren trägt die große Menge an triglyzeridreichen Lipoproteinen zu einer Triglyzeridanreicherung der HDL bei, welche dann eine größere Abbaurate haben, was auch zur Senkung des HDL-Cholesterins führt (103). Ebenso führt eine Glykierung von HDL-Cholesterin zu einer beschleunigten Clearance (92). Wegen der niedrigeren HDL-Konzentration kann der reverse Transport von Cholesterin gestört sein (105). Ein niedriges HDL-Cholesterin erhöht nicht nur bei Typ 2 Diabetikern das Risiko einer koronaren Herzkrankheit (9), sondern ist für sich ein unabhängiger Risikofaktor (86).

Zwischen hohen Konzentrationen von Lipoprotein (a) und der koronaren Herzkrankheit gibt es eine klare Assoziation (106). Das Lipoprotein (a) ist sowohl bei Typ 2 Diabetikern (107-109) als auch bei Nichtdiabetikern (110) ein deutlicher Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit. Einige Studien hatten zum Ergebnis, dass bei Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zu Nichtdiabetikern das Lipoprotein (a) nicht erhöht ist (111-113). Andere Autoren berichteten jedoch von erhöhten Lipoprotein (a)-Konzentrationen bei Typ 2 Diabetikern (108,114,115).

### **1.3 Statine**

Aus der Bedeutung der Dyslipidämie in der Pathogenese der KHK bei Diabetes mellitus Typ 2 geht hervor, dass eine positive Beeinflussung des Fettstoffwechsels mit einer Senkung des koronaren Risikos einhergehen könnte. Statine sind hier die Therapie der Wahl.

#### **1.3.1 Wirkmechanismus**

Bei Personen mit westlicher Ernährung werden annähernd zwei Drittel des Körpercholesterins endogen synthetisiert. Deshalb ist die Hemmung der Cholesterinsynthese durch Statine eine effektive Möglichkeit der Cholesterinsenkung (116).

In beinahe jeder Zelle des Organismus, besonders jedoch in der Leber, wird aus Acetyl-CoA über mehrere Zwischenreaktionen Cholesterin hergestellt. Die HMG-CoA-

Reduktase ist das die Reaktionsgeschwindigkeit bestimmende Enzym der Cholesterinbiosynthese (117). Sie katalysiert die Konversion von 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A zu Mevalonsäure und reagiert sehr empfindlich auf negative Feedbackhemmung. Auf diese Weise können die folgenden Syntheseprodukte die Enzymaktivität beeinflussen, womit die HMG-CoA-Reduktase das Schlüsselenzym der Cholesterinsynthese ist (116,117).

Statine, die auch als HMG-CoA-Reduktase-Hemmer oder CSE-(Cholesterin-Synthese-Enzym) Hemmer bezeichnet werden, hemmen dieses Enzym kompetitiv. Sie konkurrieren auf Grund einer ähnlichen Struktur mit HMG-CoA um die Bindungsstelle am aktiven Zentrum des Enzyms, so dass weniger HMG-CoA gebunden und verarbeitet wird. Auf diese Weise sinkt die Konzentration von Cholesterin in der Zelle, weshalb die Zahl der LDL-Rezeptoren auf der Oberfläche der Zelle gesteigert und LDL-Cholesterin aus dem Plasma aufgenommen wird. Es kommt zu einer dosisabhängigen Reduktion des Plasmasgesamtcholesterins. Da jedoch auch bei Patienten mit fehlender Rezeptoraktivität eine Wirkung eintritt, gibt es wohl auch andere Mechanismen, durch die Statine zu einer Cholesterinsenkung führen (117).

Derzeit sind sechs Statine, Lovastatin, Pravastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Rosuvastatin und Simvastatin, in Deutschland erhältlich (118).

Die Therapie mit Simvastatin ist Gegenstand dieser Arbeit, weshalb dieser Wirkstoff nun näher beschrieben wird.

### **1.3.2 Simvastatin**

Simvastatin (Synvinolin) wurde 1991 zugelassen (117). Es entsteht aus Lovastatin durch Addition einer Methylgruppe an seiner Alkylseitenkette.

Simvastatin wird als inaktive Laktonform, also als Prodrug, verabreicht. Die Einnahme als Laktonform erhöht den First-Pass-Effekt, so dass größere Konzentrationen in der Leber, dem Zielorgan, vorliegen. Dort wird die Laktonform zu seiner aktiven Hydroxysäure hydrolysiert (116). Nach der Einnahme werden 60 % der Substanz aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert, doch liegen dann nur weniger als 5 % der eingenommenen Dosis tatsächlich als aktive Form vor. Die höchsten Plasmakonzentrationen werden 1,3-2,4 Stunden nach der Einnahme erreicht. Es besteht eine lineare Dosisabhängigkeit bis zu einer Dosis von 120 mg. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 1,9 Stunden. Zu 95 % sind

die Substanzen an Plasmaeiweiße gebunden. Ein Großteil der Substanz wird über das Cytochrom P 450-Isoenzym CYP 3A4 metabolisiert, ein geringer Anteil über CYP 2C9 und CYP 2D6. 60 % der Dosis werden über den Faeces, 13 % über die Nieren ausgeschieden (117).

### **1.3.3 Wirkung auf den Fettstoffwechsel**

Man kann die Statine in zwei Wirkstärken bezüglich der LDL-Senkung einteilen. Pravastatin und Fluvastatin reduzieren das LDL-Cholesterin mit ihren Höchstdosen von 40 mg und 80 mg um bis zu 30 %, während Lovastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin und Simvastatin das LDL-Cholesterin dosisabhängig um 30-70 % bei Dosen von 10-80 mg senken.

Nach der 5-7-Regel, die auf alle Statine zutrifft, erfolgt durch eine Verdopplung der Dosis eine Reduktion des LDL-Cholesterins um 5-7 % (119).

Durch Simvastatin werden bei Diabetikern alle LDL-Subtypen gleichermaßen gesenkt (120). Nach Homma et al. wird das Subtypenprofil bei Typ II Hyperlipoproteinämie nicht verändert (121), die Oxidierbarkeit der LDL-Partikel von Patienten mit familiärer Hyperlipidämie in vitro wird nach Bredie et al. kaum beeinflusst (122). Zhao et al. (123) berichten von einer Größenzunahme der LDL-Partikel bei Patienten mit Typ IIB Hyperlipoproteinämie unter Simvastatin-Therapie.

Neben der Senkung des LDL-Cholesterins führt die Statin-Therapie zu einer Reduktion der Triglyzerid-Konzentration um 22-45 %. Das Ausmaß korreliert mit dem Ausmaß der LDL-Cholesterin-Reduktion (124).

Zusätzlich führt Simvastatin zu einer Erhöhung des kardiovaskulär protektiven HDL-Cholesterins (119,125-127).

Die Aussagen zur Beeinflussung des Lipoproteins (a) sind widersprüchlich. Es wurde von einer signifikanten Reduktion des Lp(a) (128), von einem signifikanten Anstieg (129) oder keinem Effekt unter Statin-Therapie berichtet (130).

### **1.3.4 Pleiotrope Wirkungen**

Statine besitzen neben der Cholesterinsenkung zahlreiche zusätzliche Wirkungen, die günstig in der Beeinflussung der Arteriosklerose sind. Verschiedene Studien stellten eine Verbesserung der Endothelfunktion schon nach kurzzeitiger Anwendung eines Statins fest (131-134). Ebenso wurde eine antiinflammatorische (135-137) und eine antioxidative (138,139) Wirkung von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern nachgewiesen.

Eine antithrombotische Wirkung resultiert aus einer Hemmung der Plättchenaggregation (140,141) und einem Eingriff in das Gerinnungssystem (142). Die Proliferation glatter Gefäßmuskulatur wird gehemmt (143,144). Statine tragen darüber hinaus zur Stabilisierung arteriosklerotischer Plaques bei und können daher eine Ruptur erschweren (136,145,146).

### **1.3.5 Sicherheit und Nebenwirkungen**

Simvastatin ist zur Behandlung einer Hypercholesterinämie und bei einer koronaren Herzkrankheit zur Prävention schwerer koronarer Ereignisse indiziert. Es ist in einem Dosisbereich von 5 mg bis maximal 80 mg einmal täglich zugelassen.

Neben einer Vielzahl von seltenen Nebenwirkungen ist der Patient durch eine Rhabdomyolyse gefährdet.

Die wichtigsten Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten bestehen in der Erhöhung der Myopathiefahr. Der Metabolismus von Simvastatin erfolgt über CYP3A4, es hat jedoch keinen hemmenden Effekt auf dieses Enzym. So beeinflusst es wohl nicht den Abbau anderer Medikamente über CYP3A4. Starke Inhibitoren von CYP3A4 können jedoch den Abbau von Simvastatin hemmen. Dazu gehören Itraconazol, Ketokonazol, Erythromycin, Clarithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren, Nefazodon, Cyclosporin. Eine gleichzeitige Gabe dieser Medikamente erhöht das Risiko einer Myopathie. Ein erhöhtes Myopathierisiko besteht auch bei der gleichzeitigen Gabe mit Medikamenten, die selbst auch eine Myopathie verursachen können. Dies sind Gemfibrozil, andere Fibrate und Niacin  $\geq 1$  g/Tag (147).

Stein et al. verglichen die Wirkungen einer Therapie mit 80 mg Simvastatin mit einer Gabe von 40 mg Simvastatin über 24 Wochen. Bei einer stärkeren Cholesterinsenkung unter 80 mg war die Sicherheit und Verträglichkeit beider Dosierungen ähnlich gut (11).



März et al. stellten fest, dass Atorvastatin und Simvastatin ein ähnliches Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil besitzen. Beide Medikamente wurden gut vertragen. Es wurden weniger als 5 % der 2856 Patienten auf Grund unerwünschter Ereignisse ausgeschlossen (148).

Es wurde gezeigt, dass Typ-2-Diabetiker Simvastatin, Atorvastatin und Lovastatin gleichermaßen gut tolerierten. Das Cholesterin wurde effektiv gesenkt, ohne dass negative Effekte auf den Blutzucker oder auf diabetestypische Fettstoffwechseleränderungen auftraten (17).

### **1.3.6 Beeinflussung der koronaren Herzkrankheit**

In der 4S-Studie (Scandinavian Simvastatin Survival Study) mit 4444 Patienten wurde festgestellt, dass Simvastatin im Vergleich zu einem Placebo hoch signifikant die Mortalität und die Morbidität von Patienten mit koronarer Herzkrankheit reduziert. Der Einfluss der Simvastatin-Therapie auf die koronare Herzkrankheit beginnt ungefähr nach einem Jahr Therapiedauer (25).

In der LIPID-Studie (Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease Study) wurde unter Pravastatin-Therapie im Vergleich zu einem Placebo eine Risikoreduktion der Mortalität durch eine koronare Herzerkrankung um 24 % festgestellt. Die Gesamtmortalität war in der Pravastatin-Gruppe um 22 % niedriger. Die Pravastatin-Patienten verbrachten daneben signifikant weniger Zeit im Krankenhaus (18).

Die Senkung erhöhter Cholesterinwerte reduziert die Gefahr von Myokardinfarkten, Reinfarkte eingeschlossen (18,24,25,149).

Es wurde gezeigt, dass HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren das Volumen von verkalkten Plaques reduzieren können (26,36). Es konnte sogar bei einer signifikant höheren Patientenzahl eine Reduktion des EBCT-Calcium-Scores unter Statin-Therapie im Vergleich zu unbehandelten Patienten nachgewiesen werden (36).

Des Weiteren wurde festgestellt, dass unter einer Statin-Therapie die Progression der koronaren Verkalkungen innerhalb eines Jahres signifikant geringer ist als vor Therapiebeginn (37).

Die angiographischen Studien MARS (Monitored Atherosclerosis Regression Study) und MAAS (Multicentre Anti-Atheroma Study) zeigten ebenfalls, dass eine Cholesterinsenkung die Progression der Arteriosklerose verlangsamt. Unter Statin-Therapie konnte

häufiger eine Regression von Gefäßstenosen beobachtet werden (34,35). Außerdem entwickelten sich weniger Gefäßverschlüsse und Stenosen. Der angiographisch darstellbare Nutzen wurde mit zunehmendem Beobachtungszeitraum deutlicher (35).

Die Ergebnisse der CARE-Studie legen nahe, dass ein LDL-Spiegel  $< 125$  mg/dl eine ungefähre Untergrenze für den Einfluss des LDL-Cholesterins auf den Progress einer koronaren Herzkrankheit ist, da es bei einem Ausgangs-LDL-Cholesterin von  $< 125$  mg/dl zu keiner Reduktion der koronaren Ereignisse mehr kam (43). Andere Studien hatten zum Ergebnis, dass der Effekt der Statin-Therapie nicht von den Ausgangswerten des Gesamt- und LDL-Cholesterins vor Therapiebeginn abhängig ist (24,25,40).

Wie groß der Nutzen einer cholesterinsenkenden Therapie ist, hängt direkt von dem Ausmaß der Cholesterinsenkung ab (42). Verschiedene Studien untersuchten die Folgen einer starken Cholesterin-Senkung. White et al. (30) verglichen den Effekt einer aggressiven Cholesterinsenkung mit dem Effekt einer moderaten Senkung. Bei Patienten mit einem mittleren LDL-Cholesterin von 92-97 mg/dl konnte angiographisch eine geringere Progression der Arteriosklerose festgestellt werden als bei Patienten mit einem mittleren LDL-Cholesterin von 131-135 mg/dl (30). Auch eine Studie, die den Progress einer Arteriosklerose mit intravaskulärem Ultraschall untersuchte, zeigte, dass eine Senkung des LDL-Cholesterins unter 100 mg/dl zu einer geringeren Progression der Plaque-Größe und zu Veränderungen in der Plaque-Zusammensetzung führt. Bei den Patienten mit höheren Cholesterin-Werten stieg das Plaque-Volumen um 11,2 % innerhalb eines Jahres an. Bei den Patienten unter aggressiver Therapie waren es nur 2,5 % (29). Die MIRACL-Studie schloss 3086 Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt ein. Eine hoch dosierte Therapie mit 80 mg Atorvastatin, die innerhalb von 24-96 Stunden nach der Krankenhausaufnahme begonnen wurde, führte zu einer mittleren LDL-Cholesterin-Konzentration von 72 mg/dl. Unter Placebo lag der mittlere Wert bei 135 mg/dl. Innerhalb von 4 Monaten kam es zu einer relativen Reduktion der primären Endpunkte Tod, Myokardinfarkt, reanimiertem Herzstillstand, Verschlechterung oder Neuauftreten einer Angina pectoris von 16 % in der Statin-Gruppe (150). Die Ergebnisse der hier genannten Studien legen nahe, dass es keine Untergrenze für den Nutzen einer Cholesterinsenkung gibt und widersprechen somit der CARE-Studie. Die dopplersonographisch gemessene Intima-Media-Dicke (IMD) korreliert mit dem Vorhandensein einer koronaren Arteriosklerose (64). Daneben wurde eine Assoziation des LDL-Cholesterins mit der IMD festgestellt (63,151,152). In der PLAC-I-Studie wur-

de erstmals der Effekt einer Intervention auf die Progressionsrate der IMD in den extracranialen Karotiden untersucht. Hier war im Vergleich zu einer Placebo-Gruppe eine Senkung des Gesamt-Cholesterins um 22 % und eine Senkung des LDL-Cholesterins um 28 % durch Pravastatin mit einer Reduktion der Progression der mittleren maximalen IMD um 12 % assoziiert (28).

### **1.3.7 Statine und Diabetes mellitus Typ 2**

Bei den Patienten der 4S-Studie sagte der Diabetes mellitus signifikant und unabhängig ein höheres Risiko für eine koronare Herzerkrankung voraus. Dies traf sowohl auf die Placebo-Gruppe als auch auf die Simvastatin-Gruppe zu, war jedoch bei den Placebo-Patienten deutlicher zu erkennen. Unter Simvastatin-Therapie war bei Diabetikern die nach einem Jahr gemessene Gesamt- und LDL-Cholesterin-Konzentration stark assoziiert mit dem Risiko eines koronaren Ereignisses. Ein bekannter Diabetes mellitus und erhöhte Nüchtern-Glukose-Werte waren in der Placebo-Gruppe mit einer schlechten Prognose assoziiert, nicht aber in der Simvastatin-Gruppe (153). Die Prognose diabetischer Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung wird durch die Cholesterinsenkung mit Simvastatin verbessert (21,40). Bezüglich der Prävention von Ereignissen ist es möglich, dass der Nutzen einer Cholesterinsenkung für Diabetiker größer ist als für Nicht-Diabetiker, da Diabetiker ein höheres absolutes Risiko für Ereignisse haben, die durch eine koronare Herzkrankheit oder Arteriosklerose bedingt sind (39,40,154).

Bei den 5963 Diabetikern, die in der MRC/BHF Heart Protection Study beobachtet wurden, reduzierte eine Senkung des LDL-Cholesterins um 39 mg/dl (1 mmol/l) das Risiko vaskulärer Ereignisse um ein Viertel (39).

In der UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes)-Studie war das Risiko einer koronaren Herzerkrankung direkt und kontinuierlich mit der Höhe der LDL-Konzentrationen der Typ-2-Diabetiker assoziiert. Eine umgekehrte Beziehung bestand mit der Höhe der HDL-Konzentration (9).

Eine Subgruppenanalyse der CARE-Studie zeigte, dass eine Pravastatin-Therapie auch bei Diabetikern das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse um 25 % im Vergleich zu einem Placebo senkt (41).

## **1.4 Fragestellung**

Die genannten Daten liegen jeweils als Subgruppenanalysen beim Diabetiker vor. Bisher fehlen Untersuchungen zur Auswirkung einer hoch dosierten Therapie mit Simvastatin auf kardiovaskuläre Endpunkte und den Progress der KHK. Diese Arbeit versucht folgende Frage zu klären: Ist der Progress der arteriosklerotischen Veränderungen der Koronarien gemessen als Zunahme des Calcium-Scores mittels EBCT bei Diabetes mellitus Typ 2 durch hoch dosierte Simvastatin-Therapie geringer als bei Einnahme einer Standarddosis?

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Beschreibung der Stichprobe**

In die prospektive, randomisierte, unizentrische klinische Studie wurden vom Januar 2002 bis zum August 2003 170 Patienten eingeschlossen. Die Patienten wurden aus der Diabetes Tagesklinik der Charité Campus Virchow Klinikum rekrutiert. Zum Zeitpunkt der Auswertung lagen die Daten von 124 Patienten vor.

#### **2.1.1 Einschlusskriterien**

- Diabetes mellitus Typ 2
- Alter über 35 Jahre
- Behandlung des Diabetes mellitus entweder mit Diät, Diät und oralen Antidiabetika, oralen Antidiabetika und Insulin oder nur Insulin
- LDL-Cholesterin über 100 mg/dl

#### **2.1.2 Ausschlusskriterien**

- LDL-Cholesterin über 160 mg/dl
- Behandlung des Diabetes mellitus mit Metformin oder Glitazonen, da diese Präparate möglicherweise einen Einfluss auf den Lipidstoffwechsel haben
- Alter unter 35 oder über 75 Jahren oder eine geschätzte Lebenserwartung unter 5 Jahren
- Schwangerschaft und Laktation
- Lebererkrankungen (Transaminasenerhöhung über das Dreifache der Norm)
- Nierenerkrankungen (Kreatininclearance unter 60 ml/min)
- Bekannte maligne Grunderkrankung

- Gleichzeitige Einnahme von Verapamil, Immunsuppressiva, Niacin, Fibraten, Ezetrol, Itraconazol, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren, Nefazodon oder Mibefradil
- Mangelnde Compliance

### **2.1.3 Abbruchkriterien**

Die Therapie im Rahmen der Studie wurde auf Wunsch des Patienten, bei mangelnder Compliance, bei dem Auftreten der genannten Nebenwirkungen und bei der Notwendigkeit einer mit der Wirkung von Simvastatin interagierenden Medikation abgebrochen. Die Verlaufskontrollen wurden jedoch wie geplant durchgeführt, so dass die Daten dieser Patienten im Rahmen einer Intention-to-treat-Analyse ausgewertet werden konnten. Nicht möglich war dies beim Tod des Patienten, bei einem Wohnortwechsel, oder wenn der Patient keine weiteren Untersuchungen wünschte.

### **2.1.4 Randomisierung**

Zur Randomisierung wurde vor dem Beginn der Studie eine zufallsgenerierte Liste mit 110 Blöcken von jeweils 4 Patienten erstellt. Die Randomisierung erfolgte nach der Münzwurf-Methode. Eine Gleichverteilung wurde durch eine Häufigkeitsprüfung bestätigt. Es erfolgte eine Stratifizierung nach HbA1c. Die Patienten mit einem HbA1c > 8,5 % wurden in der Liste von oben randomisiert, die Patienten mit einem HbA1c < 8,5 % wurden von unten randomisiert.

### **2.1.5 Studienablauf**

Die Patienten wurden zum Zeitpunkt des Einschlusses und nach einem Jahr im Hinblick auf wichtige Stoffwechselfparameter und das Vorliegen von makrovaskulären Spätkomplikationen untersucht. Es wurden folgende Untersuchungen durchgeführt und standardisiert dokumentiert: Anamnese, körperliche Untersuchung, Labor, 24-Stunden-

Blutdruckmessung, EKG und Belastungs-EKG, Stressechokardiographie, EBCT, Doppelsonographie der Karotiden.

Waren die Patienten bereits mit einem Lipidsenker behandelt worden, so fand eine Auswaschphase von 3 Wochen statt. Erst dann erfolgten der Studieneinschluss und die Untersuchungen zum Zeitpunkt To. Während der ersten 6 Wochen nach Einschluss erhielten alle Patienten 20 mg Simvastatin. Danach erfolgte entsprechend der Randomisierung eine Niedrigdosis-Simvastatin-Therapie mit 20 mg/d (Behandlungsarm A) oder eine Hochdosis-Simvastatin-Therapie mit 80 mg/d (Behandlungsarm B).

Während des Beobachtungszeitraumes von einem Jahr wurden die Patienten in Woche 6,12,18,24,38 und 51 zur Früherkennung, Prävention und Therapie von Nebenwirkungen, sowie zur Stoffwechseleinstellung einbestellt. Waren zusätzliche Termine notwendig, so wurden diese vereinbart. Sowohl die laborchemischen Untersuchungen als auch die zur Erfassung von Nebenwirkungen durchgeführte Befragung wurden standardisiert durchgeführt. Nach Ablauf eines Beobachtungsjahres zum Zeitpunkt T1 wurde erneut die oben genannte kardiovaskuläre Diagnostik durchgeführt.

Die Laborkontrollen und die Methoden der nichtinvasiven Diagnostik werden im Folgenden erläutert.

## **2.2 Deskriptive Daten**

Unter den 124 Patienten, deren Daten ausgewertet wurden, waren 57 Frauen (46 %) und 67 Männer (54 %). Das mittlere Alter lag bei 60,2 Jahren, die mittlere Dauer der Diabetes-Erkrankung bei 10,13 Jahren. Es wurde ein HbA1c (Median) von 7,45 % bestimmt, sowie ein mittlerer Bodymass-Index von 32,3 kg /m<sup>2</sup>.

Das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung betrug bei Studieneinschluss 47,9 %.

Bei 94 Patienten war der HbA1c < 8,5 % bei 30 Patienten > 8,5 %.

Es konnte bezüglich des Alters, der Diabetes-Dauer, des HbA1c, des Mikroalbumins, des Bodymass-Index und Gewichtes, des Cholesterins und LDL-Cholesterins, des EBCT-Scores, des Blutdrucks und der Intima-Media-Dicke kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Therapie mit 80 mg Simvastatin versus Therapie mit 20 mg) nachgewiesen werden.

**Tabelle 2: Patientencharakterisierung bei Studieneinschluss, Daten ohne Normalverteilung**

	Median	Minimum	25. Perzentile	75. Perzentile	Maximum
EBCT-Score	88,5	0	7,5	408,5	3548
IMD links (mm)	0,72	0,34	0,62	0,86	1,3
IMD rechts (mm)	0,78	0,34	0,65	0,96	1,37
HbA1c (%)	7,45	5,1	6,7	8,38	11,8
Mikroalbumin (mg/l)	15,5	4,0	6,0	54,0	300

**Tabelle 3: Patientencharakterisierung bei Studieneinschluss, Daten mit Normalverteilung**

	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Cholesterin (mg/dl)	218	31	116	291
LDL-Cholesterin (mg/dl)	129	24	45	189
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	32,29	6,05	21,5	56,3
Gewicht (kg)	91,6	18,3	50,9	155,7
Größe (m)	1,69	0,97	1,48	1,99
Diabetesdauer (Jahre)	10,13	8,23	0,1	42,6
Systolischer mittl. RR24h (mmHg)	133,19	13,81	102	170
Diastolischer mittl. RR24h (mmHg)	75,31	9,56	34	95
Systolischer mittl. RRTag (mmHg)	136,29	14,02	105	175
Diastolischer mittl. RRTag (mmHg)	78,36	9,0	5	103
Alter (Jahre)	60,2	7,6	40,5	75,2

## 2.3 Methoden

### 2.3.1 Bestimmung der Stoffwechselfparameter

Um Informationen über den Stoffwechsel der Studienpatienten zu erhalten, wurden Parameter des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels bestimmt (Tabelle 4). Die Bestimmung erfolgte größtenteils im Zentrallabor der Charité Campus Virchow Klinikum. Die Ausnahmen bildeten die Bestimmung der GAD-Antikörper, des HbA1c, des Mikroalbumins und des Blutzuckers. Die GAD-Antikörper wurden in den Labors der Kinderendokrinologie bestimmt, der HbA1c, das Mikroalbumin (DCA 2000+ Bayer Health Care Di-



agnostics, Bayer Vital GmbH, Fernwald, Deutschland) und der Blutzucker in der Diabetes Tagesklinik. Die Blutzuckermessung erfolgte mit den jeweiligen Geräten der Patienten. Deren Messwerte wurden mit dem Gerät der Diabetes Tagesklinik abgeglichen (HemoCue Glucose 201+, HemoCue GmbH, Großostheim, Deutschland) und bei einer Abweichung von mehr als 15 % ausgetauscht.

Die Bestimmung im Zentrallabor, in der Kinderendokrinologie und in der Diabetes Tagesklinik erfolgte nach den Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie (DGKCH). Die Labors und die Tagesklinik nahmen an den regelmäßigen Ringversuchen teil.

**Tabelle 4: Im Rahmen der Studie bestimmte Laborwerte**

Woche	1	6	12	18	24	38	51
Natrium	+	+	+	+	+	+	+
Kalium	+	+	+	+	+	+	+
Kreatinin	+	+	+	+	+	+	+
CK	+	+	+	+	+	+	+
Harnsäure	+						
Cholesterin	+				+		+
Triglyzeride	+				+		+
HDL	+				+		+
LDL	+				+		+
Lp (a)	+						
AST	+	+	+	+	+	+	+
ALT	+	+	+	+	+	+	+
AP	+	+	+	+	+	+	+
GGT	+	+	+	+	+	+	+
Fibrinogen	+						+
GAD-AK	+						
PAI 1	+						+
Blutbild	+		+		+		+
Urin-Stix	+				+		+
Blutzucker	+				+		+
HbA1c	+		+		+		+
Mikroalbumin	+				+		+

## **2.3.2 Erfassung kardiovaskulärer Komorbiditäten**

### **2.3.2.1 Anamnese und Untersuchung**

Die anamnestischen Angaben für eine koronare Herzerkrankung wurden standardisiert erfragt (155) und an Hand von Befunden, zum Beispiel aus alten Arztbriefen und Akten validiert. Eine KHK wurde definiert als ein stattgehabter Q-Wave- oder Non-Q-Wave-Infarkt, Zustand nach ACVB (aortokoronarem Venen-Bypass), Zustand nach Dilatation oder Stentimplantation oder Zustand nach invasiver Diagnostik mit positivem Befund.

Eine arterielle Hypertonie war definiert als RR > 135/85 mmHg dokumentiert mittels Langzeit-Blutdruckmessung (Spacelabs, Modell 90207, Redmond, Washington, USA). Es erfolgte eine standardisierte Therapie des arteriellen Hypertonus mit antihypertensiver Medikation. Zielwerte waren ein RR < 120/80 mmHg. Der Erfolg der Therapie wurde ebenfalls durch eine Langzeitblutdruckmessung ermittelt.

Anamnestische Angaben ohne objektive Sicherung wurden nicht verwendet.

### **2.3.2.2 24-Stunden-Blutdruckmessung**

Ein ambulanter Blutdruckmonitor vom Modell 90207 der Firma Spacelabs (Redmond, Washington, USA) wurde so programmiert, dass er den systolischen und diastolischen Blutdruck und den Puls in der Zeit von 6-22 Uhr alle 20 Minuten, in der Zeit von 22-6 Uhr alle 40 Minuten messen konnte. Eine Auswertung erfolgte für den gesamten Zeitraum und jeweils für die Zeit von 6-22 Uhr und 22-6 Uhr. Es wurde der höchste Wert, der Mittelwert und der niedrigste Wert für den systolischen und diastolischen Blutdruck, sowie für den mittleren arteriellen Druck (MAD) und die Herzfrequenz dokumentiert. Daneben wurde der Prozentsatz und die prozentuale Zeitdauer der systolischen Werte > 120 mmHg und der diastolischen Werte > 80 mmHg bestimmt.

### **2.3.2.3 EKG und Belastungs-EKG**

Ein Belastungs-EKG wurde nach den Kriterien der American Heart Association durchgeführt (156).

Bei einem Belastungs-EKG erfolgt die Ableitung eines Elektrokardiogramms während und nach körperlicher Belastung, um belastungsinduzierte Ischämien nachzuweisen. Eine koronare Ischämie ist definiert als eine ST-Streckensenkung  $> 0,2$  mV oder eine ST-Streckenhebung  $> 0,1$  mV (157).

Das 12-Kanal-EKG in Ruhe wurde bei den Studienpatienten unmittelbar vor dem Belastungs-EKG erstellt (Megacart, Siemens, Erlangen, Deutschland).

Unter fahrradergometrischer Belastung im Liegen mit dem Ergomed 840 L (Siemens, Erlangen, Deutschland) wurde nach dem Erstellen des Ruhe-EKGs und einer Blutdruckmessung das Belastungs-EKG geschrieben. Zunächst wurde die Sollwattzahl abhängig von Alter, Größe und Gewicht einer Liste entnommen und die maximale und submaximale Herzfrequenz bestimmt. Die maximale Herzfrequenz eines gesunden Menschen ist  $220 - \text{Lebensalter}$ , die submaximale Herzfrequenz  $200 - \text{Lebensalter}$ . Bei herzkranken Patienten ist die maximale Herzfrequenz bei  $200 - \text{Lebensalter}$  erreicht, die submaximale bei  $200 - \text{Lebensalter} - 20\%$ . Die Belastung erfolgte bei jüngeren, leistungsfähigeren Patienten anfangs mit 50 Watt. Ältere, weniger leistungsfähige Patienten konnten bei 25 Watt beginnen. Die Steigerung der Belastung erfolgte alle 2 Minuten um 25 Watt. Gleichzeitig wurde der Blutdruck gemessen. Die Untersuchung wurde bis zur Ausbelastung bei dem Erreichen der maximalen Herzfrequenz oder bis zum Eintreten eines Abbruchkriteriums fortgeführt. Relative Abbruchkriterien waren periphere Erschöpfung, Dyspnoe, Herzbeschwerden, Knieschmerzen oder EKG-Veränderungen wie eine ST-Senkung. Absolute Abbruchkriterien waren ein systolischer Blutdruck  $> 240/260$  mmHg, ein starker systolischer Blutdruckabfall zum Beispiel um 45 %, starke thorakale Beschwerden, ventrikuläre Tachykardien oder eine ST-Hebung.

#### **2.3.2.4 Stressechokardiographie**

Die Stressechokardiographie ist eine echokardiographische Untersuchung „während oder nach einer körperlichen Belastung bzw. einer pharmakologischen, psychomentalen, hyperventilatorischen oder elektrophysiologischen Stressreaktion. Ziel dieser Methode ist es, die Auswirkungen der gewählten Stressreaktion auf die Myokardkinetik zu untersuchen. Eine der häufigsten Ursachen belastungs- bzw. stressinduzierter Störungen der Myokardkinetik ist die myokardiale Ischämie“ (157).

#### **2.3.2.4.1 Fahrradergometrische Belastung bei der Stressechokardiographie**

Die ergometrische Belastung erfolgte halbsitzend mit einem Ergoline-Gerät (Ergoline GmbH, Bitz, Deutschland). Begonnen wurde mit einer Belastung von 50 Watt. Die Trittfrequenz sollte bei 60 pro Minute liegen. Alle zwei Minuten wurde die Belastung um 25 Watt gesteigert. Während der gesamten Untersuchung wurde der Blutdruck gemessen und ein 3-Kanal-EKG abgeleitet. Die Bildaufnahme mit dem Vingmed-Sound-Gerät (Vingmed Sound, System Five, Horten, Norwegen) erfolgte R-Zacken-getriggert. Es wurde die B-Mode-Technik und ein 2,5 MHz-Schallkopf verwendet. Vor jeder Steigerung der Belastung wurden fünf Aufnahmen des Herzens gemacht. Parasternal wurde die lange und die kurze Achse aufgenommen, apikal der 4-, 3- und 2-Kammerblick. Es erfolgte eine computergestützte Digitalisierung und Speicherung der EKG-getriggerten Einzelaufnahmen. Nach der Untersuchung erfolgte die Analyse offline, indem auf dem Bildschirm in Cine-loop-Technik, d.h. im Endlosverfahren, die aufgenommenen Bilder abgespielt wurden.

#### **2.3.2.4.2 Dobutamin-Stressecho**

War ein Patient nicht fahrradergometrisch belastbar, zum Beispiel wegen Adipositas oder Gelenkproblemen, wurde ein Dobutamin-Stressecho durchgeführt.

Dobutamin ist ein Dopamin-Derivat mit einer selektiven Wirkung auf kardiale  $\beta$ 1-Adrenorezeptoren. Über die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Rezeptoren wirkt es positiv chronotrop und positiv inotrop. Es steigt daher die Herzfrequenz, der Blutdruck und die Inotropie, wodurch eine Ischämie provoziert werden kann (157). Dobutamin wurde kontinuierlich über einen Perfusor intravenös appliziert. Es wurde mit einer Dosierung von 5  $\mu$ g/kg KG pro Minute begonnen. Dann erfolgte eine Steigerung alle drei Minuten auf 10, 20, 30 bis maximal 40  $\mu$ g/kg KG pro Minute. Nach dieser letzten Infusionssteigerung wurden bei einer fehlenden Ischämie bei nicht erreichter submaximaler Herzfrequenz bis zu 4 x 0,25 mg des Parasympatolytikums Atropin intravenös gegeben, um die submaximale oder maximale Herzfrequenz zu erreichen. Die Aufzeichnungen erfolgten vor Infusionsbeginn und vor jeder Steigerung.

Die Bildaufnahme und -analyse erfolgte analog zu dem Stressecho mit fahrradergometrischer Belastung.

Patienten, die Betablocker einnahmen, mussten ab zwei Tagen vor der Untersuchung auf diese verzichten, da es unter Betablocker-Therapie nicht zu einem adäquaten Herzfrequenzanstieg kommen konnte.

Abbruchkriterien bei Typ-2-Diabetikern waren neben dem Erreichen der submaximalen Herzfrequenz, welche bei dieser Untersuchung mit der Formel  $(220 - \text{Lebensalter}) \times 0,85$  berechnet wurde, das Auftreten einer Ischämie, höhergradige Herzrhythmusstörungen und Angina pectoris während der Untersuchung, sowie Dyspnoe und muskuläre Erschöpfung.

Als Ischämie wurde das Vorliegen einer Kontraktilitätsabnahme in mindestens zwei benachbarten Segmenten von insgesamt 16 Segmenten definiert.

#### **2.3.2.5 EBCT (Electron Beam Computed Tomography)**

Für die vorliegende Studie wurde ein Imatron C-150 Scanner (Imatron Inc., South San Francisco, Kalifornien, USA) mit einer Belichtungszeit von 0,1 s verwendet. Bei jeder Untersuchung wurden 35-40 Schnittbilder in zwei Atempausen angefertigt. Die Bildaufnahme wurde durch das EKG des Patienten getriggert und erfolgte bei 40 % des RR-Intervalls. Die Schichtdicke betrug 3 mm.

Die Auswertung erfolgte nach dem Protokoll von Agatston (53). Nach Agatston (53) liegt der Schwellenwert zur Identifizierung einer Verkalkung bei einer Dichte von 130 Hounsfield-Einheiten (HU) und einer Ausdehnung von  $\geq 1 \text{ mm}^2$ . In jeder Schnittebene wurden die so identifizierten Verkalkungen angezeigt. Manuell wurde eine Region of interest (ROI) um alle Läsionen gelegt, die in einer Koronararterie gefunden wurden. Der Kalk-Score jeder ROI ist als Produkt der Plaque-Ausdehnung und des Dichtefaktors definiert. Der Dichtefaktor ist 1 für 130-199 HU, 2 für 200-299 HU, 3 für 300-399 HU und 4 für  $> 399 \text{ HU}$ . Als Summe aller Scores erhält man den Calcium-Gesamt-Score.

Die eigentliche Untersuchung der Studienpatienten dauerte ca. 5 Minuten, die Auswertung nach Agatston weitere 5-10 Minuten.

### **2.3.2.6 Intima-Media-Dicke (IMD) der Karotiden**

Die IMD der Karotiden korreliert mit dem Vorhandensein einer koronaren Arteriosklerose (64). Ihre Bestimmung im Rahmen der vorliegenden Studie erfolgte mit einem Vingmed-Sound-Gerät (Vingmed Sound, System Five, Horten, Norwegen) und einem 5 MHz-Schallkopf in B-Mode-Technik. Sowohl links als auch rechts erfolgten jeweils drei Messungen in der A. carotis communis. Es wurde jeweils 30 mm distal der Carotis-Bifurkation gemessen. Aus den Mittelwerten der Messungen wurde die IMD errechnet. Ebenfalls wurde festgehalten, ob Plaques oder Stenosen in der A. carotis communis, der A. carotis interna oder externa zu finden waren.

### **2.3.2.7 Datenanalyse**

Alle Untersuchungsauswertungen erfolgten von erfahrenen Radiologen (EBCT) bzw. Kardiologen (Stressecho, Belastungs-EKG und Doppler). Den Untersuchenden war die Dosis der Simvastatin-Medikation, welche die Studienpatienten erhielten, nicht bekannt.

Die statistische Analyse der untersuchten Parameter erfolgte mit der Software SPSS 12.0.

Bei normal verteilten Variablen erfolgte die Auswertung im Gruppenvergleich und im zeitlichen Verlauf durch einen T-Test. Bei nicht normal verteilten Variablen wurden nichtparametrische Testverfahren angewandt: Der U-Test nach Mann und Whitney für den Vergleich zweier unabhängiger Stichproben, der Wilcoxon-Test für den Vergleich zweier verbundener Stichproben.

Um den Zusammenhang zwischen den Risikofaktoren und der KHK näher zu charakterisieren, wurde eine multiple Regression berechnet. Da die Anzahl der Patienten zu klein und die Beobachtungsdauer zu kurz war, um eine Auswertung mit klinischen Endpunkten durchzuführen, wurde der EBCT-Score als Substitutparameter für die KHK verwendet. Der EBCT-Score nach 12 Monaten bildete die Kriteriumsvariable. Die Prädiktorvariablen sind im Ergebnisteil bei den einzelnen Berechnungen aufgeführt.

Der Zusammenhang zwischen der Gesamtheit der Prädiktorvariablen und der Kriteriumsvariablen wird durch den multiplen Korrelationskoeffizienten  $R$  erfasst, dieser nimmt einen Wert zwischen 0 und 1 an, analog der bivariaten Produkt-Moment-Korrelation.  $R$  entspricht dabei der bivariaten Korrelation zwischen der vorhergesagten und der tatsächlichen Kriteriumsvariable. Die Signifikanz des Gesamtzusammenhangs wird mit einem F-Test geprüft, die Signifikanz der Beta-Gewichte wird mit einem T-Test geprüft. Für beide Methoden wird die zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit angegeben.

Die Korrelation der Prädiktorvariablen mit der Kriteriumsvariablen wird durch die  $b$ -Koeffizienten der multiplen Regressionsgleichung angegeben. Die  $b$ -Koeffizienten werden auch Beta-Gewichte genannt, im Folgenden wird diese allgemein übliche Nomenklatur verwendet.

Die multiple Regression wurde mit der Methode Lineare Regression in SPSS 12.0 berechnet, dabei erfolgte ein schrittweiser Ausschluss der Prädiktorvariablen.

### 3 Ergebnisse

Von den 170 eingeschlossenen Patienten lagen zum Zeitpunkt der Auswertung die Daten von 124 (72 %) Patienten vor. Es handelte sich um Daten jener Patienten, welche in dem Zeitraum von Januar 2002 bis August 2003 sowohl die Einschluss- als auch die Abschlussuntersuchungen erhalten hatten. Bei den 46 nicht ausgewerteten Patienten lag bei 6 Personen eine fehlende Bereitschaft zur Durchführung der Abschlussuntersuchungen vor, 29 Patienten hatten ihre Abschlussuntersuchungen bisher nicht erhalten, da die erforderlichen 12 Monate noch nicht erreicht waren. Die übrigen 11 Patienten waren nicht auffindbar, weshalb zum Beispiel von einem Wohnortwechsel oder einem Todesfall auszugehen war. Dies entspricht einer drop-out Rate von 10 %. Bei Studieneinschluss war bei 31 Patienten bereits eine koronare Herzerkrankung bekannt. Bei weiteren 27 Personen wurde im Rahmen der Untersuchungen zu Studienbeginn eine KHK diagnostiziert. Das Vorkommen der KHK betrug also bei Studienbeginn 46,77 % (N = 58). Bei den Verlaufsuntersuchungen konnte bei weiteren 6 Patienten eine KHK festgestellt werden, so dass die Häufigkeit der KHK am Studienende 51,61 % (N = 64) betrug.

55 der Studienpatienten sollten gemäß der Randomisation 20 mg Simvastatin (Gruppe A) einnehmen, 69 Patienten waren in der 80 mg-Gruppe (Gruppe B). Tatsächlich nahmen jeweils 58 Patienten 20 mg und 80 mg ein. Zwei Patienten aus Gruppe A erhielten auf Grund von Nebenwirkungen nur 10 mg Simvastatin. Bei einem Patienten aus dieser Gruppe wurde das Medikament wegen Muskelschmerzen in den unteren Extremitäten abgesetzt. Bei vier Patienten der Gruppe B kam es zum Absetzen des Medikamentes auf Grund von unerwünschten Medikamentenwirkungen. Zusätzlich wurde bei einer Patientin eine Medikation mit Metformin begonnen, weshalb die Simvastatingabe beendet wurde. Bei der Interpretation der Tabelle 5 ist zu beachten, dass einige Patienten mehrere Symptome gleichzeitig aufwiesen (Tabelle 5).



**Tabelle 5: Unerwünschte Medikamentenwirkungen**

Art der unerwünschten Wirkung	Patienten aus Gruppe A	Patienten aus Gruppe B
Muskelschmerzen	2	4
Reversible CK-Erhöhung	1	4
Juckreiz	0	2
Muskelkrämpfe	0	1
Unruhe	0	1

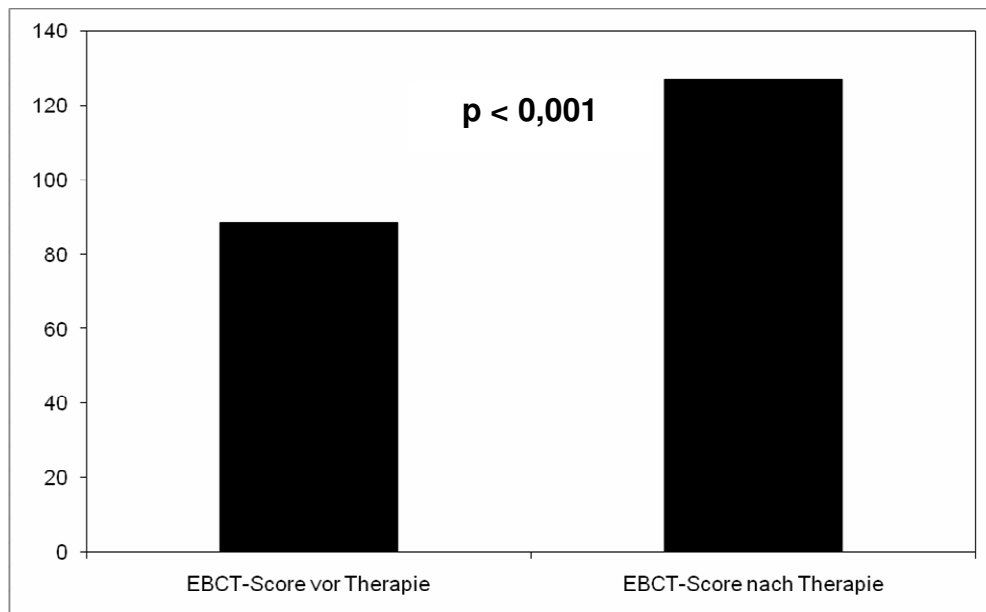
Um die Veränderungen der Parameter in der gesamten Patientengruppe im zeitlichen Verlauf zu beobachten, erfolgte zunächst eine Auswertung der Daten aller Patienten. Anschließend erfolgte eine Auswertung nach den Randomisationsgruppen. Zusätzlich erfolgte jeweils eine Auswertung nach der Stratifizierung für die Patienten mit einem HbA1c < 8,5 % (94 Patienten) und einem HbA1c > 8,5 % (30 Patienten).

### **3.1 Parameterveränderungen aller Patienten im zeitlichen Verlauf**

#### **3.1.1 Veränderungen des EBCT-Scores**

Der EBCT-Score [Median (25./75. Perzentile)] zu Studienbeginn betrug 88,5 (7,5/408,5), bei Studienabschluss lag er bei 127 (10,25/540,25) (Abbildung 1). Der Score stieg im Verlauf eines Jahres hoch signifikant ( $p < 0,001$ ).

**Abbildung 1: Medianer EBCT-Score bei Studienbeginn und bei Studienabschluss**



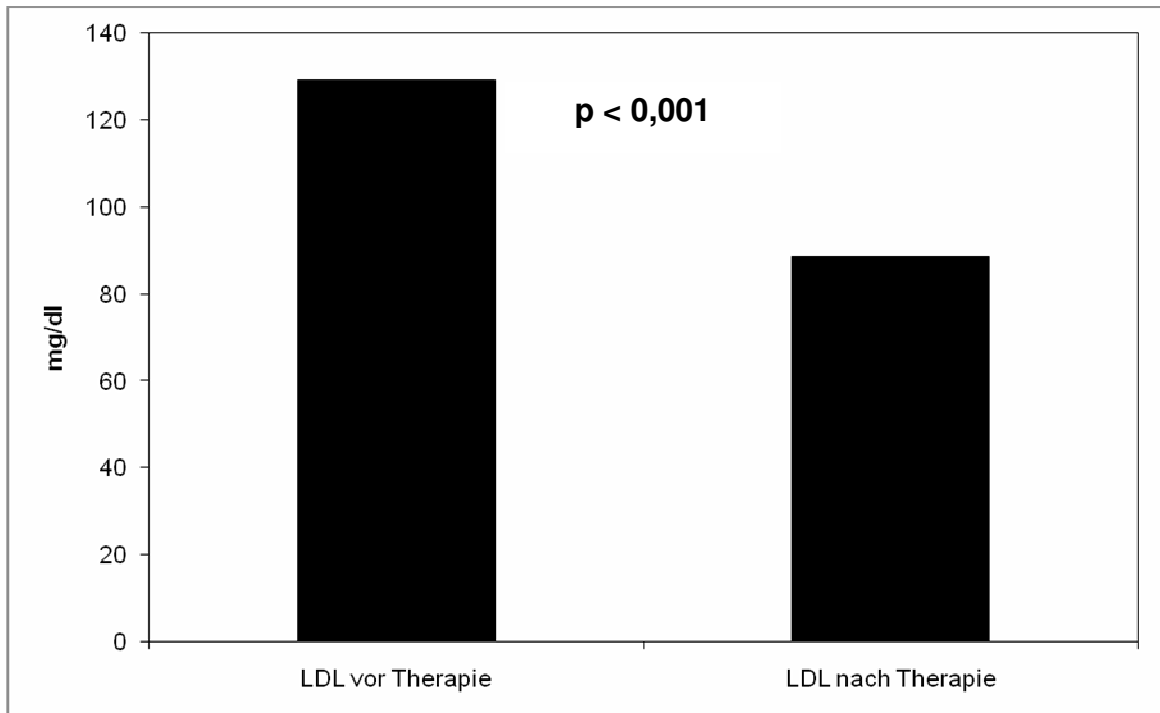
### **3.1.2 Veränderungen der Lipidwerte**

Zu Studienbeginn lag die Cholesterinkonzentration [Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung] aller Studienpatienten bei  $218 \pm 31$  mg/dl, nach 12-monatiger Therapie mit Simvastatin betrug der Wert  $168 \pm 37$  mg/dl. Diese Cholesterinsenkung war hoch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Die LDL-Konzentration [Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung] bei Studienbeginn betrug  $129 \pm 24$  mg/dl, bei Studienabschluss lag der Wert bei  $89 \pm 30$  mg/dl (Abbildung 2). Auch die Senkung des LDL-Cholesterins war hoch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Das HDL-Cholesterin [Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung] zu Studienbeginn betrug  $53 \pm 12$  mg/dl, nach 12-monatiger Statin-Therapie lag es bei  $89 \pm 30$  mg/dl. Damit war das HDL-Cholesterin bei Studienabschluss im Vergleich zu Studienbeginn hoch signifikant höher ( $p < 0,001$ ).

**Abbildung 2: Mittlere LDL-Werte aller Patienten bei Studienbeginn und Studienabschluss**



### **3.1.3 Veränderungen der Intima-media-Dicke (IMD)**

Zu Studienbeginn betrug die IMD [Median (25./75. Perzentile)] links 0,72 (0,62/0,86) mm und rechts 0,78 (0,65/0,96) mm. Die Messungen bei Studienabschluss ergaben links 0,82 (0,62/0,95) mm. Auf der linken Seite ist damit die IMD hoch signifikant gestiegen ( $p < 0,001$ ), ein Abfall auf der rechten Seite von 0,78 (0,65/0,96) mm auf 0,77 (0,65/0,9) mm war nicht signifikant.

### **3.1.4 Veränderungen des HbA1c**

Zu Beginn der Studie betrug der HbA1c [Median (25./75. Perzentile)] der gesamten Studienpatienten 7,45 (6,7/8,4) %, bei Studienabschluss betrug er 7,1 (6,6/7,6) %. Damit ist der HbA1c innerhalb eines Jahres signifikant gesunken ( $p = 0,03$ ).

### 3.1.5 Veränderungen der Langzeitblutdruckmessungen

Es konnte eine minimale Senkung der diastolischen Blutdruckwerte festgestellt werden. Diese Änderungen waren jedoch nicht signifikant.

**Tabelle 6: Veränderungen der Langzeitblutdruckmessungen [Mittelwert ± Standardabweichung], alle Angaben in mmHg**

	Werte bei Studienbeginn	Werte bei Abschluss
24h-RR Systolisch	133 ± 14	133 ± 10
24h-RR Diastolisch	75 ± 10	74 ± 9
Tag-RR Systolisch	135 ± 14	136 ± 14
Tag-RR Diastolisch	78 ± 9	77 ± 9

### 3.1.6 Veränderungen des Urin-Albumins

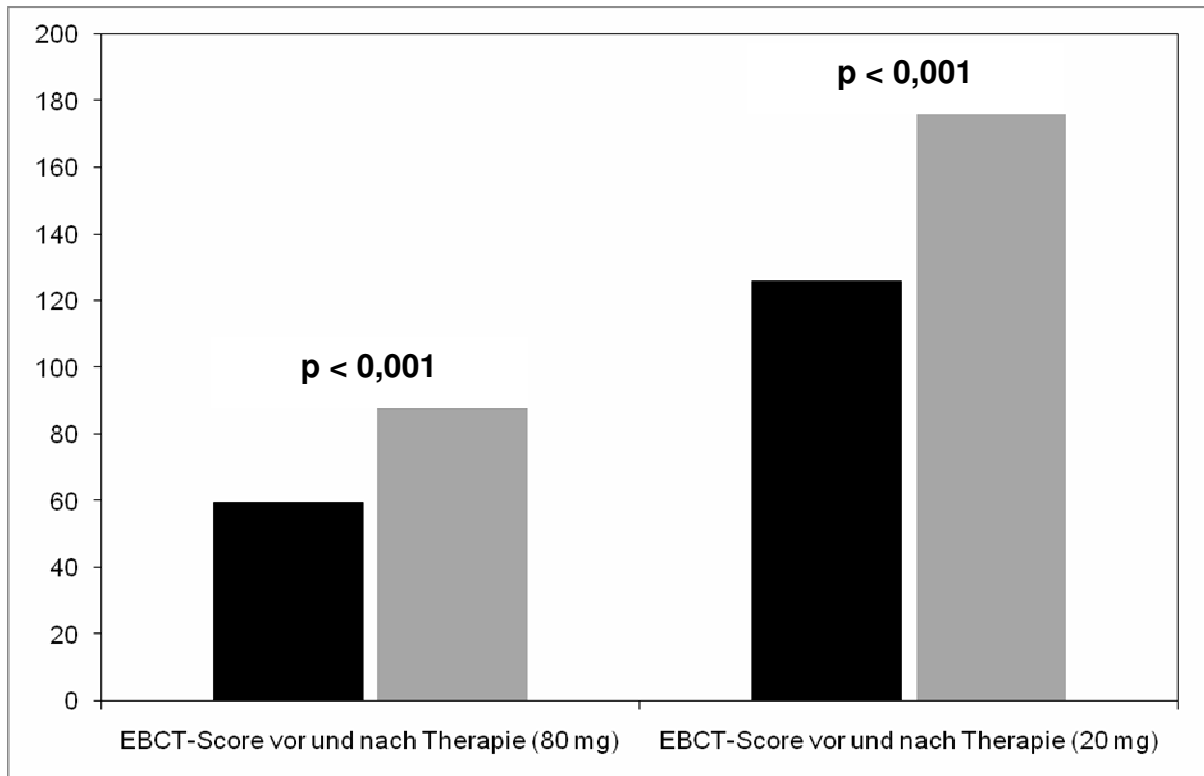
Das Urin-Albumin [Median (25./75. Perzentile)] betrug zu Studienbeginn 15,5 (6/54) mg/l und bei Studienabschluss 14 (6/46) mg/l. Dies entspricht einer nicht signifikanten Senkung ( $p = 0,06$ ).

## 3.2 Vergleich der beiden Studiengruppen: 20 mg versus 80 mg Simvastatin

### 3.2.1 Veränderungen des EBCT-Scores

Zu Studienbeginn (Simvastatin 80 mg versus Simvastatin 20 mg) betrug der EBCT-Score [Median (25./75. Perzentile)] 59,5 (10/386,25) versus 126 (4,5/429,75),  $p$  nicht signifikant. Nach 12-monatiger Statin-Therapie betrug er 88 (10,5/582,5) versus 176 (9/496),  $p$  nicht signifikant ( $p = 0,78$ ). Innerhalb beider Gruppen kam es jeweils zu einem hoch signifikanten Anstieg des EBCT-Scores ( $p < 0,001$ , Abbildung 3). Die Stärke des Anstiegs  $\Delta$  war nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0,153$ ), jedoch bestand eine Tendenz zu einem stärkeren Anstieg unter einer Medikation mit 20 mg Simvastatin.

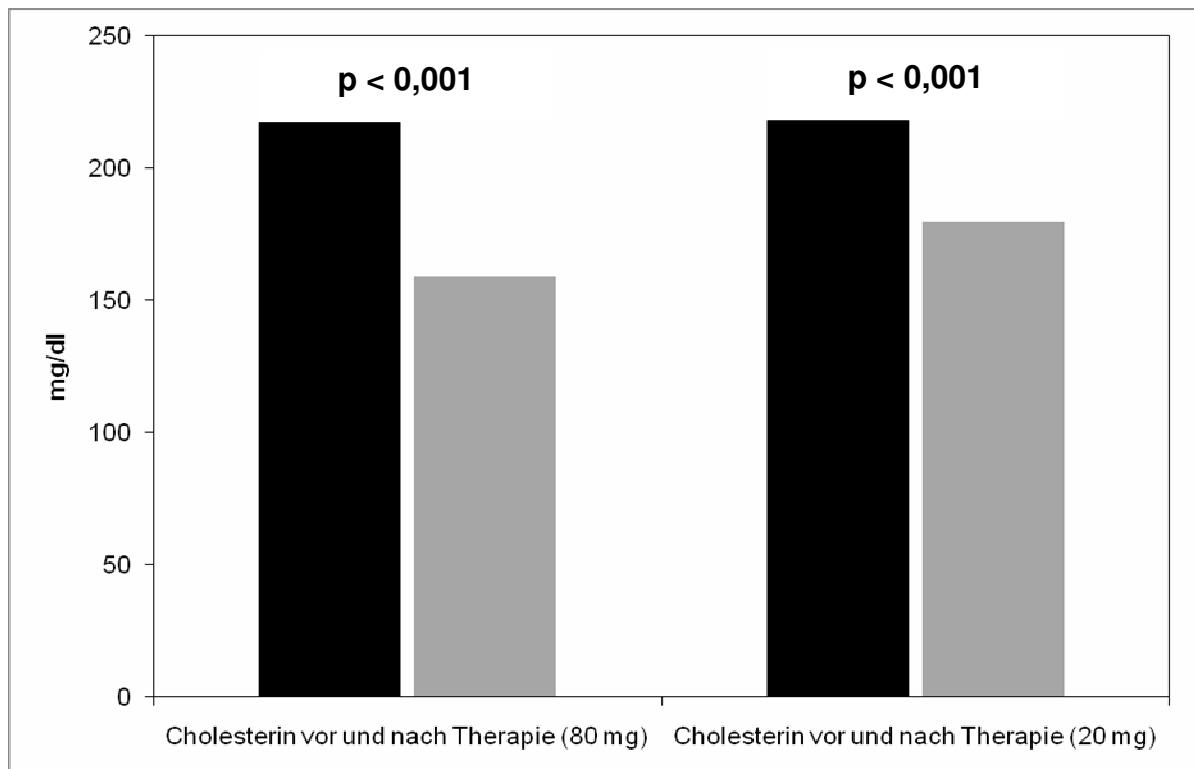
Abbildung 3: Medianer EBCT-Score bei Studienbeginn und -abschluss



### 3.2.2 Veränderungen der Lipidwerte

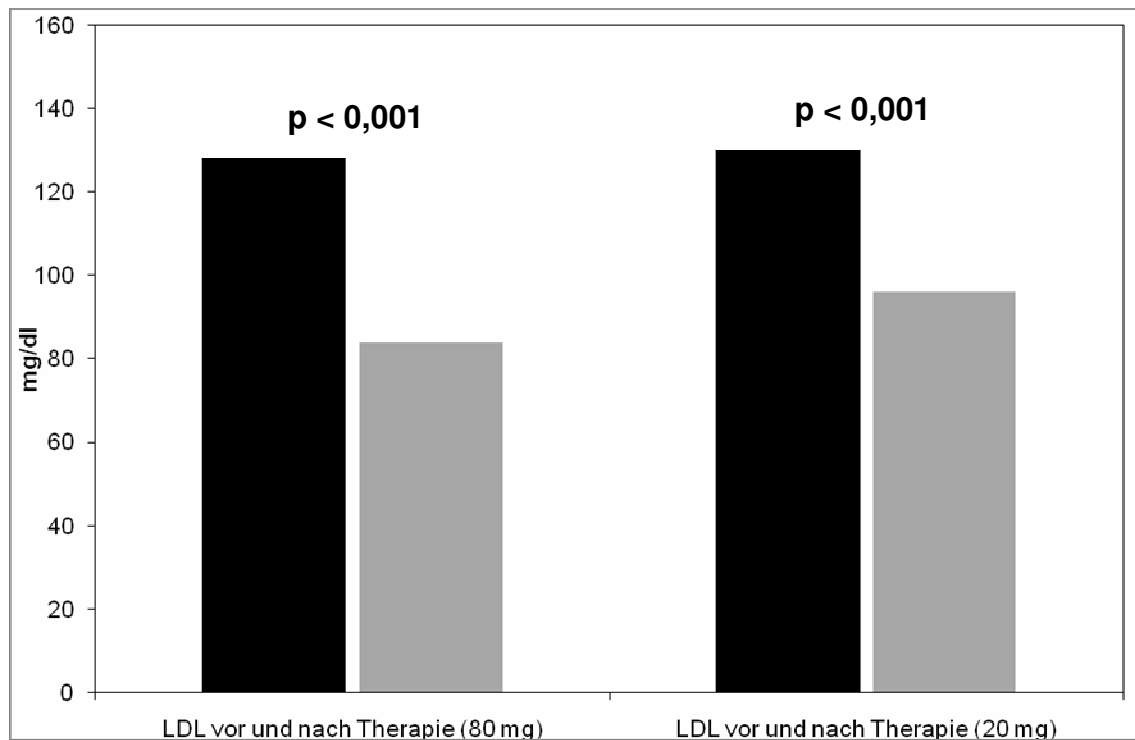
Zu Studienbeginn (Simvastatin 80 mg versus Simvastatin 20 mg) lag die Cholesterinkonzentration [Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung] bei  $217 \pm 29$  versus  $218 \pm 33$  mg/dl. Durch die 12-monatige Behandlung mit Simvastatin konnte die Cholesterinkonzentration in beiden Gruppen hoch signifikant ( $p < 0,001$  für beide Gruppen) gesenkt werden. Am Studienende betrug die Cholesterinkonzentration  $159 \pm 29$  versus  $180 \pm 42$  mg/dl,  $p$  war signifikant ( $p = 0,017$ ). Sowohl in der 80 mg-Gruppe als auch in der 20 mg-Gruppe kam es zu einer hoch signifikanten Senkung ( $p < 0,001$ , Abbildung 4).  $\Delta$  war signifikant unterschiedlich ( $p = 0,04$ ), d.h. 80 mg Simvastatin senkten das Gesamtcholesterin deutlich stärker als 20 mg.

Abbildung 4: Mittleres Gesamt-Cholesterin im Gruppenvergleich



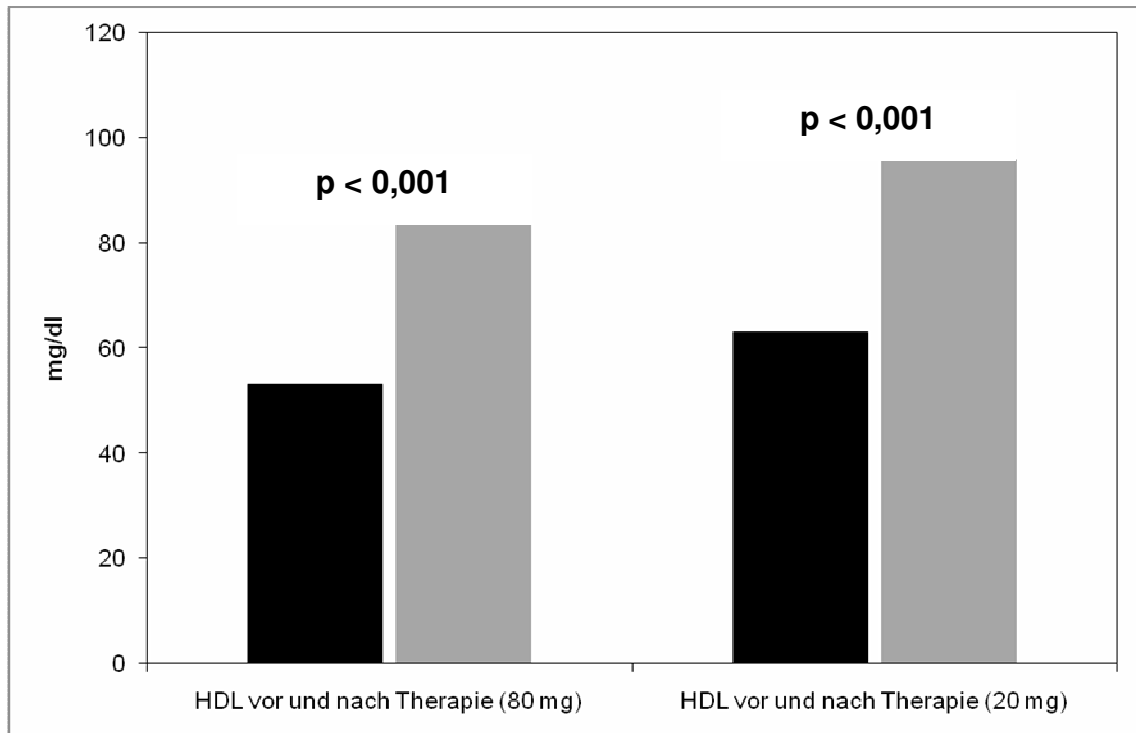
Zu Studienbeginn (Simvastatin 80 mg versus Simvastatin 20 mg) lag die LDL-Konzentration [Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung] bei  $128 \pm 24$  versus  $130 \pm 25$  mg/dl, p nicht signifikant. Nach einer 12-monatigen Simvastatin-Therapie betrug die LDL-Konzentration  $84 \pm 27$  versus  $96 \pm 32$  mg/dl, p war signifikant ( $p = 0,029$ ). Die Senkung des LDL-Cholesterins in beiden Gruppen war hoch signifikant ( $p < 0,001$ , Abbildung 5). Im Gruppenvergleich (Simvastatin 80 mg versus Simvastatin 20 mg) war mit  $p = 0,066$  die Stärke des Anstiegs  $\Delta$  nicht signifikant unterschiedlich. 80 mg Simvastatin senkten die LDL-Konzentration zwar stärker als 20 mg, jedoch nicht signifikant stärker.

Abbildung 5: Mittleres LDL-Cholesterin im Gruppenvergleich



Die HDL-Konzentration [Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung] zu Studienbeginn (Simvastatin 80 mg versus Simvastatin 20 mg) lag bei  $53 \pm 12$  mg/dl versus  $63 \pm 13$  mg/dl, p nicht signifikant. Bei Studienabschluss lagen die HDL-Werte bei  $84 \pm 27$  mg/dl und  $96 \pm 32$  mg/dl, p nicht signifikant ( $p = 0,078$ ). Dieser Anstieg war in beiden Gruppen hoch signifikant ( $p < 0,001$ , Abbildung 6). Im Gruppenvergleich (Simvastatin 80 mg versus Simvastatin 20 mg) war  $\Delta$  nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0,9$ ). 80 mg Simvastatin erhöhten den HDL-Wert also nicht signifikant stärker als 20 mg.

**Abbildung 6: Mittleres HDL-Cholesterin im Gruppenvergleich**



### 3.2.3 Veränderungen der IMD

Bei Studienbeginn (Simvastatin 80 mg versus Simvastatin 20 mg) betrug die Werte für IMD [Median (25./75. Perzentile)] links 0,72 (0,6/0,86) mm und rechts 0,79 (0,63/0,94) mm versus links 0,74 (0,62/0,85) mm und rechts 0,78 (0,67/0,88) mm, bei Studienabschluss betrug die Werte links 0,86 (0,61/1) mm und rechts 0,79 (0,65/0,91) mm versus links 0,8 (0,63/0,95) und rechts 0,75 (0,67/0,88), p nicht signifikant. In der 80 mg-Gruppe war die IMD links hoch signifikant gestiegen ( $p < 0,001$ ) und die IMD rechts nicht signifikant gesunken. In der 20 mg-Gruppe war der Anstieg der IMD links nicht signifikant, der Abfall der IMD rechts war ebenfalls nicht signifikant.

### 3.2.4 Veränderungen des HbA1c

Der HbA1c [Median (25./75. Perzentile)] betrug zu Studienbeginn (Simvastatin 80 mg versus Simvastatin 20 mg) 7,8 (7/8,55) % versus 7,3 (6,4/8,3) % ( $p$  nicht signifikant) und nach 12-monatiger Simvastatin-Therapie 7,2 (6,6/7,95) % versus 6,9 (6,7/7,5) %



(p nicht signifikant). In beiden Gruppen kam es zu einem Abfall des HbA1c. Dieser war jedoch nicht signifikant verschieden.

### **3.2.5 Veränderungen der 24-Stunden-Blutdruckergebnisse**

Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nach 12 Monaten festgestellt werden. Innerhalb der Gruppen kam es ebenfalls nicht zu signifikanten Veränderungen der Blutdruckwerte.

### **3.2.6 Veränderungen des Urin-Albumins**

Für das Urin-Albumin [Median (25./75. Perzentile)] betragen die Werte zu Studienbeginn (Simvastatin 80 mg versus Simvastatin 20 mg) 16,5 (6,25/69,25) mg/l versus 12,5 (5,75/48) mg/l, p nicht signifikant. Bei Studienabschluss lagen diese Werte bei 18 (8/52,75) mg/l versus 12 (6/39,25) mg/l, p nicht signifikant. In der 80 mg-Gruppe kam es während des Beobachtungszeitraumes zu einem hoch signifikanten Abfall des Urin-Albumins. In der 20 mg-Gruppe kam es zu einem Anstieg (p nicht signifikant).

## **3.3 Auswertung nach Stratifizierung**

### **3.3.1 Patienten mit HbA1c < 8,5 % bei Studienbeginn**

Bei den Patienten mit einem HbA1c < 8,5 % (N = 94, 52 Patienten erhielten 80 mg Simvastatin, 42 Patienten erhielten 20 mg Simvastatin) kam es im zeitlichen Verlauf in beiden Gruppen jeweils zu einer hoch signifikanten Senkung des Gesamt- und LDL-Cholesterins, sowie zu einem hoch signifikanten Anstieg des HDL-Cholesterins (bei allen Werten p < 0,001). Im Gruppenvergleich war die Stärke der Senkung des Gesamt-Cholesterins  $\Delta$  nicht signifikant unterschiedlich (p = 0,086), d.h. 80 mg Simvastatin senkten das Gesamtcholesterin nicht signifikant stärker als 20 mg. Ebenso nicht signifikant unterschiedlich war die Stärke des HDL-Anstiegs  $\Delta$  mit p = 0,995. Das LDL-Cholesterin in der 80 mg-Gruppe war nach 12-monatiger Simvastatin-Therapie hoch

signifikant niedriger ( $p < 0,001$ ). Für die LDL-Konzentrationen konnte festgestellt werden, dass die Stärke der Senkung  $\Delta$  mit  $p = 0,041$  in der 80 mg-Gruppe signifikant größer war.

Bei beiden Gruppen kam es jeweils zu einem hoch signifikanten Anstieg des EBCT-Scores. Die Stärke des Anstiegs  $\Delta$  war zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0,193$ ).

Die IMD rechts nahm in beiden Gruppen ab ( $p$  nicht signifikant). Die IMD links stieg an. In der 80 mg-Gruppe war dieser Anstieg signifikant ( $p = 0,02$ ). Für die IMD wurde eine Berechnung mit den Mittelwerten der Werte für links und rechts durchgeführt. Hier zeigte sich keine Signifikanz des Anstiegs mit  $p = 0,3$ . Somit ist der signifikante Anstieg der IMD links in der 80 mg-Gruppe als ein zufälliges Ergebnis zu erachten.

Der HbA1c stieg in der 80 mg-Gruppe an, in der 20 mg-Gruppe fiel er ab ( $p$  in beiden Gruppen nicht signifikant).

**Tabelle 7: Parameterveränderungen im zeitlichen Verlauf bei Patienten mit HbA1c < 8,5%**

Parameter	Wert bei Studienbeginn	Wert bei Studienabschluss	p
LDL-Cholesterin	129 ± 27 mg/dl	87 ± 31 mg/dl	<0,001
HDL-Cholesterin	53 ± 12 mg/dl	87 ± 31 mg/dl	<0,001
Gesamt-Cholesterin	216 ± 32 mg/dl	163 ± 36 mg/dl	<0,001
EBCT-Score	57,5 (8,75/314,25)	86,5 (14/436,5)	<0,001
IMD links	0,73 (0,65/0,86) mm	0,84 (0,68/0,97) mm	0,014
IMD rechts	0,80 (0,70/1) mm	0,80 (0,70/0,9) mm	0,194
HbA1c	7,15 (6,4/7,6) %	7 (6,6/7,5) %	0,544
Urin-Albumin	14 (6/51,25) mg/l	14 (6/37,75) mg/l	0,209
24h-RR Systolisch	135 ± 14 mmHg	134 ± 14 mmHg	0,429

LDL, HDL, Cholesterin, 24h-RR Systolisch: [Mittelwert ± Standardabweichung]

EBCT, IMD, HbA1c, Urin-Albumin: [Median (25./75.Perzentile)]

### 3.3.2 Patienten mit HbA1c > 8,5 % bei Studienbeginn

Bei den Patienten mit einem HbA1c > 8,5 % bei Studienbeginn (N = 30) wurde im Gruppenvergleich zwischen der 80 mg- und der 20 mg-Gruppe ein signifikant höherer Cholesterinwert nach einem Jahr bei der 20 mg-Gruppe festgestellt. Die Stärke der Cholesterinsenkung  $\Delta$  unter 80 mg Simvastatin war jedoch nicht signifikant stärker als

bei der 20 mg-Gruppe ( $p = 0,139$ ). Auch die  $\Delta$ -Werte im Gruppenvergleich für das LDL- und das HDL-Cholesterin waren nicht signifikant. 80 mg Simvastatin senkten bei den Patienten mit einem Anfangs-HbA1c von  $> 8,5\%$  demnach das Gesamt- und das LDL-Cholesterin nicht signifikant stärker als 20 mg und erhöhten das HDL-Cholesterin auch nicht signifikant stärker.

Im zeitlichen Verlauf kam es in beiden Gruppen zu einem hoch signifikanten Abfall des LDL- und Gesamt-Cholesterins ( $p < 0,001$ ), zu einem Abfall des HbA1c (mit  $p < 0,001$  in der 20 mg-Gruppe) und zu einem Abfall des Urin-Albumins ( $p$  nicht signifikant). Ein hoch signifikanter Anstieg des HDL-Cholesterins konnte ebenfalls in beiden Gruppen festgestellt werden.

Bei den Patienten der 80 mg-Gruppe konnte ein hoch signifikanter Anstieg des EBCT-Scores ( $p < 0,001$ ) gemessen werden, bei den Patienten der 20 mg-Gruppe wurde ein signifikanter Anstieg des EBCT-Scores errechnet ( $p = 0,04$ ). Die Stärke des Anstiegs  $\Delta$  war im Gruppenvergleich für die 20 mg-Gruppe und die 80 mg-Gruppe nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0,723$ ).

Es konnte in der 80 mg-Gruppe ein signifikanter Anstieg der IMD links gemessen werden. Die IMD rechts war in der 80 mg-Gruppe nicht signifikant gesunken.

Bei den Patienten der 20 mg-Gruppe wurde ein Anstieg der IMD rechts ( $p$  nicht signifikant) festgestellt. Die IMD links war in dieser Gruppe gesunken ( $p$  nicht signifikant). Bei den Patienten der 80 mg-Gruppe war im Gruppenvergleich die IMD sowohl links als auch rechts signifikant höher.

Zu signifikanten Veränderungen der Blutdruckwerte kam es nicht.

**Tabelle 8: Parameterveränderungen im zeitlichen Verlauf bei Patienten mit HbA1c > 8,5%**

Parameter	Wert bei Studienbeginn	Wert bei Studienabschluss	p
LDL-Cholesterin	131 ± 16 mg/dl	94 ± 24 mg/dl	<0,001
HDL-Cholesterin	55 ± 12 mg/dl	94 ± 24 mg/dl	<0,001
Gesamt-Cholesterin	223 ± 27 mg/dl	183 ± 35 mg/dl	<0,001
EBCT-Score	182,5 (1/537,5)	214,5 (1/869)	0,002
IMD links	0,7 (0,56/0,90) mm	0,68(0,59/0,94) mm	0,223
IMD rechts	0,71(0,58/0,87) mm	0,72(0,62/0,91) mm	0,294
HbA1c	10,25(8,98/11) %	7,75 (6,78/8,75) %	0,00
Urin-Albumin	16 (7/78) mg/l	19 (5,75/63,5) mg/l	0,124
24h-RR Systolisch	128 ± 13 mmHg	130 ± 17 mmHg	0,884

LDL, HDL, Cholesterin, 24h-RR Systolisch: [Mittelwert ± Standardabweichung]

EBCT, IMD, HbA1c, Urin-Albumin: [Median (25./75.Perzentile)]

### 3.4 Korrelationsanalyse

Da viele der untersuchten Variablen nicht normal verteilt waren, wurde die Korrelation zwischen den Variablen durch den Rangkorrelationskoeffizienten nach Kendall Tau-b berechnet.

Es bestand ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer KHK und der Höhe des EBCT-Scores bei Studienbeginn und bei Studienabschluss. Der EBCT-Score zum Zeitpunkt des Einschlusses korrelierte hoch signifikant mit dem Vorhandensein einer KHK zu diesem Zeitpunkt ( $\tau = 0,350$ ) und bei Studienabschluss ( $\tau = 0,351$ ). Der Score bei Abschluss korrelierte hoch signifikant mit dem Nachweis einer KHK ( $\tau = 0,371$ ) in der Verlaufskontrolle.

Wie erwartet bestand eine ebenfalls hoch signifikante Korrelation des EBCT-Scores zu Studienbeginn und bei Studienabschluss mit dem Alter (Beginn:  $\tau = 0,165$ , Ende:  $\tau = 0,169$ ) und dem Geschlecht (Beginn:  $\tau = 0,208$ , Ende:  $\tau = 0,236$ ) des Patienten. Die männlichen Patienten wiesen häufiger einen hohen EBCT-Score und eine KHK auf.

Die koronare Herzerkrankung und die Arteriosklerose der Carotiden gemessen mittels IMD korrelierten hoch signifikant bis signifikant. Die IMD links bei Studienbeginn korre-

lierte signifikant mit der KHK bei Studienbeginn ( $\tau = 0,186$ ) und am Ende ( $\tau = 0,165$ ). Die IMD rechts bei Einschluss korrelierte hoch signifikant mit der KHK bei Einschluss ( $\tau = 0,297$ ) und bei Abschluss ( $\tau = 0,268$ ). Die auf der linken Seite gemessene IMD bei Studienabschluss korrelierte hoch signifikant mit dem Vorhandensein einer KHK zu diesem Zeitpunkt ( $\tau = 0,244$ ).

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des HDL-Cholesterins bei Studienbeginn und dem BMI bei Studienabschluss ( $\tau = -0,157$ ). Bei einem höheren BMI konnte ein niedrigeres HDL-Cholesterin gemessen werden.

Ein signifikanter Zusammenhang der Lipidwerte mit der KHK konnte nicht festgestellt werden.

Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse legen nahe, dass bei einem höheren EBCT-Score eher eine KHK vorliegt. Je höher also der EBCT-Score, desto höher ist das Risiko einer KHK. Es zeigte sich, dass der EBCT-Score bei älteren Patienten höher ist. Je älter also ein Mensch ist, desto höher ist der Score. Daneben findet man eher eine KHK bei Patienten mit einer hohen IMD. Je höher also die IMD, desto höher ist auch das Risiko für eine KHK. Die wesentlichen Ergebnisse der Korrelationsanalyse sind in Tabelle 9 und 10 zusammengefasst.

**Tabelle 9: Korrelationskoeffizient Kendalls Tau-b, Messwerte vom Studienbeginn**

	KHK	EBCT
LDL-Cholesterin	-0,076	0,002
Gesamt-Cholesterin	-0,092	0,042
HDL-Cholesterin	-0,123	-0,094
EBCT-Score	0,350**	1
IMD links	0,186 *	0,063
IMD rechts	0,297**	0,149*
Alter	0,143	0,165**
HbA1c	-0,062	-0,06
Diabetesdauer	0,166*	0,093

\*  $p < 0,5$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$

**Tabelle 10: Korrelationskoeffizient Kendalls Tau-b, Messwerte bei Studienabschluss**

	KHK	EBCT
LDL-Cholesterin	-0,017	-0,101
Gesamt-Cholesterin	-0,062	-0,108
HDL-Cholesterin	-0,017	-0,101
EBCT-Score	0,371**	1
IMD links	0,244**	0,205**
IMD rechts	0,189**	0,268**
Alter	0,079	0,169**
HbA1c	-0,072	0,015
Diabetesdauer	0,015	0,011

\*  $p < 0,5$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$

### 3.5 Regressionsanalyse

Um den Zusammenhang zwischen den bekannten Risikofaktoren und der KHK zu bestimmen, wurde eine multiple Regression berechnet. Als Substitutparameter für die KHK wurde der EBCT-Score verwendet. Nicht in die Berechnung einbezogen wurde die IMD, da sie den gleichen Einflüssen wie der EBCT-Score unterliegt, diesen aber nicht selbst beeinflusst. Wir entschlossen uns, das HDL- und das Gesamt-Cholesterin ebenfalls nicht in die Berechnung aufzunehmen, da sich der Einfluss des Simvastatins sowohl auf das LDL-Cholesterin als auch auf das HDL- und das Gesamt-Cholesterin verteilte.

#### 3.5.1 Abhängige Variable: EBCT-Score bei Studienabschluss

##### Unabhängige Variablen: Messwerte vom Studienabschluss

Als Prädiktorvariablen wurden das Geschlecht, das Alter, der HbA1c und der BMI bei Studienabschluss, das LDL-Cholesterin bei Studienabschluss, sowie der systolische und der diastolische Blutdruck bei Studienabschluss eingeschlossen.

Mit dem schrittweisen Ausschluss der Prädiktorvariablen wurden insgesamt 6 Modelle berechnet. Ab Modell 4 zeigte sich ein signifikanter Gesamtzusammenhang zwischen den Prädiktorvariablen und dem EBCT-Score bei Studienabschluss. Die Beta-Gewichte

sind in Tabelle 11 aufgeführt. In Modell 4 hatte das Geschlecht mit  $\beta = 0,231$  den größten Einfluss auf den EBCT-Score bei Studienabschluss. Den zweitgrößten Einfluss hatte das LDL-Cholesterin bei Studienabschluss mit  $\beta = -0,228$  (Tabelle 11). In Modell 6 verblieben ausschließlich diese beiden Variablen. Sowohl das LDL-Cholesterin bei Studienabschluss als auch das Geschlecht hatten einen signifikanten Einfluss (Tabelle 12).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sowohl das Geschlecht des Patienten als auch das LDL-Cholesterin bei Studienabschluss einen wesentlichen Einfluss auf den EBCT-Score nach einem Jahr hatten.

**Tabelle 11: Regressionskoeffizienten für Modell 4**

Modell 4	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
	B	Standardfehler	Beta		
(Konstante)	-60,220	933,985		-0,064	0,949
Geschlecht	340,440	170,287	0,231	1,999	0,050
HbA1c T1	-56,474	75,124	-0,087	-0,752	0,455
LDL T1	-5,655	2,819	-0,228	-2,006	0,049
Systol. RR T1	6,829	5,611	0,139	1,217	0,228

T1 = Messwert bei Studienabschluss

**Tabelle 12: Regressionskoeffizienten für Modell 6**

Modell 6	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
	B	Standardfehler	Beta		
(Konstante)	404,109	344,835		1,172	0,245
Geschlecht	382,224	166,270	0,259	2,299	0,024
LDL T1	-6,035	2,801	-0,243	-2,155	0,035

T1 = Messwert bei Studienabschluss

### 3.5.2 Abhängige Variable: EBCT-Score bei Studienabschluss

#### Unabhängige Variablen: Messwerte von Studienbeginn und -abschluss

In dieses Modell gingen als Prädiktorvariablen die Diabetesdauer, das Geschlecht, das Alter, das LDL-Cholesterin bei Studienbeginn und bei Studienabschluss, der systolische

und diastolische Blutdruck über 24h bei Studienbeginn und bei Studienabschluss, sowie der HbA1c und der BMI bei Studienbeginn und am Ende der Studie ein. Auf einen Einschluss von HDL- und LDL-Cholesterin wurde erneut verzichtet. Es wurden mit dem schrittweisen Ausschluss der Prädiktorvariablen 12 Modelle berechnet. Bei Modell 8 zeigte sich ein signifikanter Gesamtzusammenhang zwischen den Prädiktorvariablen und dem EBCT-Score bei Studienabschluss. Die Beta-Gewichte sind in Tabelle 13 aufgeführt. Mit Beta = 0,251 hatte das Geschlecht den größten Einfluss auf den EBCT-Score bei Studienabschluss. Bei Modell 12 zeigte sich weiterhin ein signifikanter Gesamtzusammenhang. Mit Beta = 0,259 hatte das Geschlecht des Patienten weiterhin den größten Einfluss auf den EBCT-Score, gefolgt von dem LDL-Cholesterin bei Studienabschluss mit Beta = -0,243 (Tabelle 14).

Erneut ergab sich, dass neben dem Geschlecht die LDL-Konzentration bei Studienabschluss einen signifikanten Einfluss auf die Höhe des EBCT-Scores nach einem Jahr ausübte.

**Tabelle 13: Regressionskoeffizienten für Modell 8**

Modell 8	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
	B	Standardfehler	Beta		
(Konstante)	810,998	825,093		0,983	0,329
Geschlecht	369,986	175,764	0,251	2,105	0,039
Diabetesdauer	17,949	10,482	0,200	1,712	0,091
LDL T1	-4,934	2,837	-0,199	-1,739	0,087
BMI T0	-27,675	24,416	-0,251	-1,133	0,261
BMI T1	24,970	26,488	0,215	0,943	0,349
HbA1c T1	-85,462	78,223	-0,131	-1,093	0,279

T0 = Messwert bei Studienbeginn

T1 = Messwert bei Studienabschluss



**Tabelle 14: Regressionskoeffizienten für Modell 12**

Modell 12	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
	B	Standardfehler	Beta		
(Konstante)	404,109	34,853		1,172	0,245
Geschlecht	382,224	166,270	0,259	2,299	0,024
LDL T1	-6,035	2,801	-0,243	-2,155	0,035

### 3.5.3 Abhängige Variable: EBCT-Score bei Einschluss

#### Unabhängige Variablen: Messwerte bei Studienbeginn

In dieses Modell gingen als Prädiktorvariablen ein der systolische und diastolische Blutdruck bei Studienbeginn, der HbA1c und der BMI bei Studienbeginn, das LDL-Cholesterin bei Studienbeginn, das Geschlecht, das Alter und die Diabetesdauer. Es wurden 7 Modelle berechnet. Ein signifikanter Gesamtzusammenhang zwischen dem EBCT-Score bei Studienbeginn und den Prädiktorvariablen zeigte sich bei Modell 6 (Tabelle 15). Der größte Zusammenhang bestand mit dem Geschlecht des Patienten mit Beta = 0,225.

In Modell 7 (Tabelle 16) waren nur noch das Geschlecht und die Diabetesdauer vorhanden. Ein signifikanter Zusammenhang bestand hier nur mit dem Geschlecht, Beta = 0,223.

Bei Studienbeginn übte demnach ausschließlich das Geschlecht einen wesentlichen Einfluss auf die Höhe des EBCT-Scores aus.

**Tabelle 15: Regressionskoeffizienten für Modell 6**

Modell 6	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
	B	Standardfehler	Beta		
(Konstante)	-971,092	603,864		-1,608	0,112
Alter	12,441	9,544	0,147	1,304	0,196
Geschlecht	287,883	138,739	0,225	2,075	0,41
Diabetesdauer	12,174	8,798	0,156	1,384	0,170

T0 = Messwert bei Studienbeginn

T1 = Messwert bei Studienabschluss

**Tabelle 16: Regressionskoeffizienten für Modell 7**

Modell 7	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
	B	Standardfehler	Beta		
(Konstante)	-252,405	247,450		-1,020	0,311
Geschlecht	286,028	139,352	0,223	2,053	0,043
Diabetesdauer	15,442	8,471	0,198	1,823	0,072

Aus den Ergebnissen der Regressionsanalyse kann geschlossen werden, dass der wesentliche Einflussfaktor auf den EBCT-Score neben dem nicht beeinflussbaren Faktor Geschlecht die Höhe der LDL-Konzentration ist.

## 4 Diskussion

Das Vorkommen der KHK in der untersuchten Population betrug zu Studienbeginn 46,8 %. In einer Population von Patienten gleichen Alters ohne Diabetes mellitus ist die Prävalenz der koronaren Herzerkrankung deutlich geringer. Calcium-Scores  $\geq 400$  konnten Schurgin et al. bei 25,9 % der untersuchten Diabetiker feststellen, in den Kontrollgruppen ohne Diabetes mellitus lag dieser Prozentsatz bei 7,2–14,4 % (60). Die Prävalenz einer klinisch bedeutsamen KHK in der allgemeinen Bevölkerung liegt bei unter 5 % (158). Die 46,8 % liegen ebenfalls über dem Wert, den man in einer Population von Diabetikern erwarten würde (72). Ursache hierfür ist die Tatsache, dass in der Diabetes Tagesklinik als tertiärem Zentrum eine Selektion der Patienten vorliegt. Patienten ohne das Vorliegen von Spätkomplikationen werden seltener in solch ein tertiäres Zentrum überwiesen. Oft ist auch das Auftreten von Spätkomplikationen Anlass für die Überweisung. Andere Untersuchungen gehen von einer Prävalenz der klinisch bedeutsamen KHK bei erwachsenen Diabetikern von über 50 % aus (158). Dies entspräche etwa dem von uns errechneten Wert. Während des Beobachtungszeitraums von einem Jahr wurde in der vorliegenden Studie bei weiteren sechs Patienten eine KHK diagnostiziert. Diese Zahl entspricht in etwa der erwarteten Häufigkeit bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (72). Drei Patienten hiervon waren der Gruppe A (20 mg Simvastatin), drei Patienten der Gruppe B (80 mg Simvastatin) zugeteilt. Wegen der geringen Patientenzahl war eine statistische Auswertung nicht sinnvoll und wurde deshalb nicht durchgeführt.

Das in der vorliegenden Studie zur Untersuchung der Arteriosklerose verwendete EBCT ist eine sensitive Möglichkeit, Kalkablagerungen in den Koronarien nachzuweisen (53,159). Es konnte festgestellt werden, dass hohe Calcium-Scores mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergehen (59,160-162). Daneben wurde gezeigt, dass das Vorhandensein hoher Calcium-Scores im EBCT ein sehr hohes Risiko für harte koronare Ereignisse mit sich bringt (59,160). Keelan et al. stellten fest, dass 71 % der schweren koronaren Ereignisse bei Patienten mit Calcium-Scores  $\geq 100$  auftraten. Diese Patienten hatten daneben auch ein wesentlich schlechteres Outcome im Vergleich zu Patienten mit niedrigeren Calcium-Scores (161). Raggi et al. fanden heraus, dass bei Untersuchungen in Serie diejenigen Patienten ein größeres Herzinfarkt-Risiko besaßen,

bei denen eine Progression des Calcium-Scores festgestellt werden konnte (163). Diese Beobachtungen werden durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigt, da auch wir höhere EBCT-Scores bei Patienten mit bekannter KHK feststellen konnten. Ein signifikanter Unterschied in Bezug auf kardiovaskuläre Endpunkte war bei der vorliegenden Studie wegen des kurzen Beobachtungszeitraumes und der relativ geringen Patientenzahl nicht zu erwarten, weshalb der EBCT-Score als Surrogatparameter für makrovaskuläre Veränderungen der Koronararterien verwendet wurde.

Verschiedene Studien kamen zu dem Ergebnis, dass es unter Statin-Therapie zu einem verminderten Progress der Arteriosklerose kommt (26,32,34-37). Das EBCT ist eine sinnvolle Möglichkeit der nichtinvasiven Untersuchung von Patienten mit Diabetes mellitus (60,80). Bei der Entdeckung koronarer Verkalkungen mittels EBCT gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern (80).

Es fand sich eine signifikante Korrelation der Höhe des EBCT-Scores mit dem Alter der Patienten. Agatston et al. (53) hatten im Vorfeld ebenfalls herausgefunden, dass das Vorkommen einer Verkalkung (EBCT-Score > 0) mit zunehmendem Alter stieg. Der Gesamtscore und die Anzahl der Läsionen stiegen mit zunehmendem Alter des Patienten an. Eine andere Studie zeigte hingegen, dass die Progressionsrate des koronaren Calciums im Alter nicht erhöht ist (164). Wichtig für einen erhöhten Progress waren in dieser Studie die Ausgangs-Scores. Patienten mit einem erhöhten EBCT-Score bei Studienbeginn zeigten einen erhöhten Progress. Eine Studie, welche die Arteriosklerose mittels Messung der IMD dokumentierte, hat gezeigt, dass unter Statintherapie der Progress der arteriosklerotischen Veränderungen nicht abhängig von der Verkalkung bei Studienbeginn war (33).

Die Verwendung von EBCT-Untersuchungen in Serie zur Untersuchung des Progresses oder Regresses von kardialen Verkalkungen ist umstritten. Es wird kritisiert, dass die Reproduzierbarkeit der Untersuchungen bei kleinen Kalkmengen zu gering ist (165, 166). Foci mit einer Ausdehnung < 2 mm<sup>2</sup> konnten in einer Studie bei einer Zweituntersuchung in 50 % der Fälle nicht mehr gefunden werden (165). Daneben wird kritisiert, dass Veränderungen im Calcium-Score von mehr als 50 % nötig sein können, um sicher eine Veränderung zu beweisen (166). Da die von uns untersuchte Population be-

reits bei Studienbeginn hohe EBCT-Scores aufwies und diese Scores im Verlauf stark angestiegen sind, treffen diese Einschränkungen in der vorliegenden Studie nicht zu.

Eine größere Anzahl von Studien belegt eine sehr gute Reproduzierbarkeit, sowie annähernd identische Scores bei Serienuntersuchungen (167). Man erhält zudem quantitative Messungen der Verkalkungen (53,54,168), und die Messungen sind unabhängig vom Untersucher (167). Vorangegangene Studien haben gezeigt, dass serielle EBCT-Untersuchungen verwendet werden können, um die Zunahme von koronarem Calcium zu verfolgen oder eine Verlangsamung der Progression bzw. eine Regression unter aggressiver lipidsenkender Therapie zu verfolgen (26,36,37).

Ein entscheidender Vorteil gegenüber anderen nichtinvasiven Testverfahren der KHK, wie zum Beispiel der Ergometrie oder der Stressechokardiographie, ist, dass man mit dem nichtinvasiven EBCT praktisch jeden Patienten im Hinblick auf eine KHK untersuchen kann. Es ist keine Unterbrechung der Medikation notwendig, es kann auf eine spezielle Vorbereitung verzichtet werden, und während der Untersuchung muss der Patient nur minimal mitarbeiten.

Zu Studienbeginn konnte für die Gesamtheit aller Patienten ein EBCT-Score von 88,5 (7,5 / 408,5) [Median (25. / 75. Perzentile)] gemessen werden. Damit zeigt sich ein deutlich erhöhter Wert im Vergleich zu anderen Studienpopulationen ohne Diabetes mellitus. Arad et al. (58) konnten in einer solchen Population einen Wert von 4 (0 / 97) [Median (25. / 75. Perzentile)] messen. Budoff et al. (169) stellten einen Wert von 28 (Median) fest.

Hosoi et al. (80) untersuchten 282 Diabetiker und Nichtdiabetiker mit symptomatischer KHK. Zusätzlich zum EBCT erfolgte eine Koronarangiographie. Nichtdiabetiker ohne eine signifikante Stenose von  $\geq 50\%$  hatten einen Score von 2 (0 / 60,5) [Median (25. / 75. Perzentile)], während Diabetiker ohne angiographisch ermittelte Stenose einen Score von 23 (0,5 / 118,5) [Median (25. / 75. Perzentile)] hatten. Bei Nichtdiabetikern mit Stenose lag der Wert bei 285,5 (28 / 712) [Median (25. / 75. Perzentile)], der Score von Diabetikern mit Stenose war 374,5 (63 / 920,5) [Median (25. / 75. Perzentile)].

Sowohl mit als auch ohne KHK können bei Diabetikern höhere Scores als bei Nichtdiabetikern gemessen werden. Dies erklärt die hohen Ausgangswerte der Patienten unserer Studie.

Trotz der deutlichen LDL-Senkung und einer guten Diabetes-Einstellung der Studienpatienten kam es zu einem hoch signifikanten Anstieg der EBCT-Scores. Eine mögliche Ursache hierfür liegt darin, dass andere Risikofaktoren wie das Gewicht, Rauchen oder Bluthochdruck nicht oder nicht ausreichend beeinflusst wurden. Aus den vorliegenden Daten kann nicht abgeschätzt werden, wie stark der Anstieg ohne Behandlung der Lipide ausgefallen wäre.

Es konnte am Studienende im Gruppenvergleich kein signifikant niedrigerer EBCT-Score bei den Patienten der 80 mg-Gruppe festgestellt werden. Es zeigte sich jedoch ein Trend zu einer verzögerten oder geringeren Verkalkung der Koronarien unter hoch dosierter Simvastatin-Therapie.

Dass wir in den EBCT-Scores bei Studienabschluss zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede nachweisen konnten, kann verschiedene Gründe haben:

- a) Es wurden zu wenige Patienten eingeschlossen, um signifikante Ergebnisse zu erhalten. Bei einer Fallzahlschätzung wurde eine Patientenzahl von 400 ermittelt, um einen signifikanten Unterschied nachweisen zu können. Dass diese Zahl nicht erreicht wurde, liegt an einem zu häufigen Vorliegen von Ausschlusskriterien. Zahlreiche Patienten waren zu alt, viele erhielten eine Behandlung mit Metformin, die LDL-Werte lagen häufig über 160 mg/dl oder die Triglyzeride lagen über 400 mg/dl. Daneben war die Bereitschaft der Patienten zur Studienteilnahme gering.
- b) Der Zeitraum von einem Jahr zwischen den beiden EBCT-Untersuchungen war zu kurz, um unterschiedliche Entwicklungen nachzuweisen.
- c) Eine Simvastatin-Therapie mit 80 mg täglich bringt keinen größeren Nutzen in Bezug auf die koronare Verkalkung als eine Simvastatin-Therapie mit 20 mg.

Andere Statin-Studien, die Veränderungen der arteriosklerotischen Plaque-Last mit Hilfe des EBCT dokumentierten, verwendeten ebenfalls einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr (26,37). Achenbach et al. konnten innerhalb dieses Zeitraums in einer Studie mit 66 Patienten eine signifikant geringere Progression der Arteriosklerose unter Statin-Therapie versus ohne Statin-Therapie feststellen. Dieselben Patienten waren ein Jahr ohne Behandlung und dann ein Jahr unter Statin-Therapie beobachtet worden. Es erfolgte jeweils ein EBCT zum Ausgangszeitpunkt, eines zwischen den unterschiedlichen Phasen und eines am Ende. Das mittlere LDL-Cholesterin bei Studienabschluss unter Therapie lag hier bei 107 mg/dl. Ohne Therapie lag das mittlere LDL-Cholesterin bei 164 mg/dl. Bei Patienten mit einem LDL-Cholesterin unter 100 mg/dl wurde das Fortschreiten der Verkalkungen gestoppt (37). Die Unterschiede zwischen den LDL-Konzentrationen der beiden Gruppen (Statin vs. kein Statin) waren in dieser Studie viel größer im Vergleich zu unseren beiden Studiengruppen (80 mg Simvastatin vs. 20 mg Simvastatin). Somit war zu erwarten, dass bei unserer Studie auch die Unterschiede zwischen den EBCT-Scores weniger deutlich ausfallen würden.

Callister et al. ermittelten in einer Studie mit 149 Patienten ebenfalls eine geringere Progression innerhalb eines Jahres unter Statin-Therapie. Es konnte bei Studienabschluss ein mittleres LDL-Cholesterin von 114 mg/dl unter Therapie und von 147 mg/dl ohne Therapie errechnet werden (26).

Eine hoch dosierte Therapie im Vergleich zu einer Standardtherapie und ihre Auswirkungen auf den mittels EBCT gemessenen Progress einer KHK wurden bisher nicht untersucht.

Andere Studien zur Cholesterinsenkung zeigten, dass die lipidsenkende Behandlung ihre günstige Wirkung erst nach mindestens sechs Monaten entfaltete. Innerhalb der ersten beiden Jahre konnten sowohl in der 4S-Studie als auch in der CARE-Studie kaum Vorteile der Lipidsenkung im Vergleich zu der Placebo-Einnahme verzeichnet werden. Erst danach wurden die Unterschiede deutlich (25,43).

In der vorliegenden Studie lagen die mittleren LDL-Konzentrationen nach einem Jahr in der 20 mg-Gruppe bei 96,41 mg/dl und in der 80 mg-Gruppe bei 82,22 mg/dl. Wir konnten keine geringere Progression innerhalb dieses Jahres unter hoch dosierter Simvastatin-Therapie feststellen. Auf Grund der vorliegenden Daten ist jedoch zu vermuten, dass Unterschiede in der Progression der KHK nach einem längeren Beobachtungszeitraum oder nach Untersuchung einer größeren Patientenzahl nachweisbar wären.

Die in der vorliegenden Studie festgestellte signifikant stärkere Senkung des Gesamt- und LDL-Cholesterins durch eine hoch dosierte Simvastatin-Therapie unterstützt die Ergebnisse anderer Studien. Stein et al. verglichen 40 mg, 80 mg und Placebo und stellten fest, dass Simvastatin diese Lipidparameter signifikant und dosisabhängig senkte (13). Darüber hinaus zeigte eine Meta-Analyse über 9 Studien mit insgesamt 2819 Patienten, dass eine Dosierung von 80 mg Simvastatin im Vergleich zu 40 mg zu einer signifikant stärkeren Cholesterin- und LDL-Senkung führte (16).

Es war im Vorfeld gezeigt worden, dass es sowohl unter konventioneller als auch unter aggressiver Statin-Therapie zu einem Anstieg der HDL-Konzentration kam (12,13,45). In welcher Gruppe höhere Werte erreicht wurden, war unterschiedlich (12,13). So verwundert es nicht, dass in der vorliegenden Studie bei der 20 mg-Gruppe höhere HDL-Werte festgestellt werden konnten, obwohl wir zunächst davon ausgegangen waren, dass unter höher dosierter Simvastatin-Therapie eine stärkere Erhöhung der HDL-Konzentration eintreten müsste.

Es wird diskutiert, ob es eine mögliche Untergrenze des LDL-Cholesterins bei 125 mg/dl gibt, unterhalb der es keine Erhöhung des klinischen Nutzens gibt (18,43). Zahlreiche Studien befürworten jedoch eine stärkere Absenkung des LDL-Cholesterins (29,30,32,44). Die American Heart Association empfiehlt daher seit dem Jahr 2004 für Personen mit einem sehr hohen Risiko eine Senkung des LDL-Cholesterins auf  $< 70$  mg/dl. Als Personen mit einem sehr hohen Risiko gelten Patienten mit einer bekannten KHK und mehreren Risikofaktoren, besonders auch mit Diabetes mellitus, oder mit schlecht kontrollierbaren Risikofaktoren wie z.B. dem Rauchen. Daneben gehören zu diesen Patienten jene mit mehreren Risikofaktoren des metabolischen Syndroms, besonders mit erhöhten Triglyzeriden ( $\geq 200$  mg/dl) oder einem niedrigen HDL-Cholesterin ( $< 40$  mg/dl) (170). Nach dieser Einstufung gehörten fast alle der Studienpatienten der vorliegenden Studie zu den Menschen mit einem sehr hohen Risiko. Ob sie allerdings tatsächlich in Bezug auf die arterielle Verkalkung von einer so starken Cholesterin-Senkung profitierten, kann mit den vorliegenden Ergebnissen aufgrund der o.g. Einschränkungen nicht eindeutig belegt werden.

Mehrere Studien zeigten mittels Angiographie oder sonographischer Messung der IMD, dass eine aggressive Cholesterinsenkung im Vergleich zu einer konventionellen Thera-



pie arteriosklerotische Veränderungen in den Gefäßen verringern kann (30,31,45). So wurde festgestellt, dass eine Senkung des LDL-Cholesterins unter 100 mg/dl die Progression der Arteriosklerose in koronaren Bypassen vermindert, während eine geringere Dosierung die Progression nicht beeinflusste (31). Dieser Effekt konnte auch an den Koronararterien (30) und bei der IMD gezeigt werden (28). Bei einer weiteren Studie konnte sogar ein Rückgang arteriosklerotischer Veränderungen festgestellt werden (45). Eine solche Entwicklung konnte unsere Studie weder bezüglich des EBCT-Scores noch bezüglich der IMD nachweisen. Allerdings zeigte sich ein Trend zu einer geringeren Arterienverkalkung unter starker Cholesterinsenkung bei der Auswertung der EBCT-Scores.

Unerwünschte Medikamentenwirkungen traten bei Patienten aus Gruppe B (80 mg) häufiger auf als bei Patienten aus Gruppe A (20 mg). Auch in vorherigen Studien war dies der Fall (16), oder es gab einen Trend zu häufigeren Nebenwirkungen unter 80 mg Simvastatin bei insgesamt guter Verträglichkeit (11).

Im Studienverlauf kam es sowohl in der 20 mg-Gruppe als auch in der 80 mg-Gruppe zu einem Abfall des HbA1c, der jedoch nicht signifikant war. Zwischen den Gruppen gab es diesbezüglich auch keinen signifikanten Unterschied. Somit kann ausgeschlossen werden, dass unsere Ergebnisse durch Unterschiede in der diabetischen Stoffwechsellage verzerrt wurden. Zu erklären ist die Absenkung des HbA1c dadurch, dass die Patienten bei den Kontrollterminen zusätzlich diabetologisch engmaschig betreut wurden. In der Auswertung nach Stratifizierung konnten keine größeren Unterschiede in den Entwicklungen zwischen den Patienten mit einem HbA1c bei Studienbeginn von < 8,5 % und den Patienten mit einem HbA1c bei Beginn von > 8,5 % festgestellt werden. Bei den Patienten mit einem Ausgangs-HbA1c von > 8,5 % kam es in der 20 mg-Gruppe zu einem hoch signifikanten Abfall des HbA1c-Wertes. Insgesamt waren die Veränderungen jedoch gering, so dass auch die Auswirkungen der HbA1c-Veränderungen auf einen Progress der KHK als gering eingeschätzt werden können.

Neben dem LDL-Cholesterin bei Studienabschluss zeigte sich im Rahmen der Regressionsanalyse für das Geschlecht ein signifikanter Einfluss auf die Höhe des EBCT-Scores bei Studienabschluss. Männer wiesen häufiger erhöhte EBCT-Scores und eine KHK auf. Yoon et al. (164) beschäftigten sich mit der Frage, ob das Geschlecht die

Progression des koronaren Calciums beeinflusst, ob also bei Männern eine erhöhte Progression festgestellt werden konnte. Dies war nicht der Fall. Nur ein Diabetes mellitus, ein Hypertonus oder ein erhöhter Score bei Studienbeginn beeinflussten den Progress. Trotzdem ist bekannt, dass Männer häufiger an einer KHK leiden. Das Verhältnis Männer zu Frauen bezüglich des Vorliegens einer KHK beträgt in unterschiedlichen Populationen 2,2 (1,2-4,5) (171). Unsere Ergebnisse entsprechen daher durchaus den Erwartungen. Die höhere Anfälligkeit der Männer für die Entwicklung einer KHK wird am ehesten durch genetische oder hormonelle Unterschiede in Kombination mit verschiedenen Komponenten der Lebensweise verursacht (171).

Die IMD korrelierte hoch signifikant mit dem Vorhandensein einer KHK. Craven et al. (64) hatten gezeigt, dass die Arteriosklerose in den Carotiden in einer starken Beziehung zu den arteriosklerotischen Veränderungen am Herzen steht. So hatten Patienten ohne KHK weniger ausgedehnte Verkalkungen in den Carotiden als Patienten mit KHK. Dies galt für jedes Alter und für beide Geschlechter. In der vorliegenden Studie konnte eine gleichsinnige Veränderung der IMD- und EBCT-Werte bei den Patienten festgestellt werden. Auf der linken Seite konnte ein hoch signifikanter Anstieg des IMD-Wertes gemessen werden, die EBCT-Werte waren ebenfalls hoch signifikant gestiegen. Die IMD rechts zeigte nach einem Jahr keine signifikanten Veränderungen.

## 5 Zusammenfassung

Zahlreiche Studien hatten den Nutzen einer höheren Simvastatin-Therapie im Vergleich zu einer niedrig dosierten Therapie gezeigt. Unsere Untersuchung versuchte zu klären, ob es unter einer hoch dosierten Simvastatin-Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu einem geringeren Progress arteriosklerotischer Veränderungen der Koronarien gemessen als Zunahme des Calcium-Scores mittels EBCT kommt.

Wir führten eine prospektive, randomisierte, unizentrische klinische Studie mit 170 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr durch. Die Aufteilung der Patienten erfolgte gemäß Randomisierung in eine Gruppe A mit einer Niedrigdosis-Simvastatin-Therapie von 20 mg/d und in eine Gruppe B mit einer Hochdosis-Simvastatin-Therapie von 80 mg/d. Zu Studienbeginn und am Studieneende erfolgte die Durchführung einer kardiovaskulären Diagnostik.

Nach Beendigung der Studie konnten bezüglich der EBCT-Scores keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nachgewiesen werden. Offenbar ist der Unterschied im Nutzen einer hoch dosierten Simvastatin-Behandlung im Vergleich zu einer Behandlung mit der niedrigeren Dosis nicht so deutlich, als dass man ihn auch mittels einer relativ kurzen Studiendauer und einer relativ geringen Patientenzahl darstellen könnte. Allerdings war es möglich, eine Tendenz der geringeren Progression der koronaren Herzerkrankung unter einer Therapie mit 80 mg Simvastatin nachzuweisen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Wild S, Roglic G, Green A et al. Global Prevalence of Diabetes - Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53
2. Janka HU. Epidemiologie des Diabetes mellitus – Häufigkeit, Lebenserwartung, Todesursachen. In: Schatz H. *Diabetologie kompakt – Grundlagen und Praxis*. 2. Auflage, Berlin, Blackwell Verlag GmbH 2002: 7
3. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham Study. *Circulation* 1979; 59 (1): 8-13
4. Herlitz J, Malmberg K, Karlson BW et al. Mortality and morbidity during a five-year follow-up of diabetics with myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1988; 224: 31-8
5. Smith JW, Marcus FI, Serokman R et al. Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; 54: 718-21
6. Miettinen H, Lehto S, Saloomaa V et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. *Diabetes Care* 1998; 21: 69-75
7. Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB et al. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women – The Framingham Study. *JAMA* 1988;260:3456-60
8. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK et al. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia* 2001; 44 (Suppl 2): S14-S21
9. Turner RC, Millns H, Neil HAW et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998; 316: 823-8
10. Rosengren A, Welin L, Tsipogianni A et al. Impact of cardiovascular risk factors on coronary heart disease and mortality among middle aged diabetic men: A general population study. *Br Med J* 1989; 299: 1127-31
11. Stein EA, Davidson MH, Dobs AS et al. Efficacy and safety of Simvastatin 80mg/day in hypercholesterolemic patients. *Am J Cardiol* 1998; 82: 311-316
12. Davidson MH, Stein EA, Dujovne C et al. The Efficacy and Six-Week Tolerability of Simvastatin 80 and 160mg/Day. *Am J Cardiol* 1997; 79: 38-42
13. Stein EA, Plotkin D, Bays H et al. Effects of Simvastatin (40 and 80mg/day) in patients with mixed hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 2000; 86: 406-11

14. Heart Protection Study Collaborative 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
15. Pedersen TR, Wilhelmsen L, Faergeman O et al. Nachbeobachtungsstudie zur Cholesterinsenkung an Patienten der Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) . *Am J Cardiol* 2000; 86: 257-62
16. Davidson MH, Stein EA, Hunninghake DB et al. Lipid- altering efficacy and safety of Simvastatin 80mg/day: Worldwide long- term experience in patients with hypercholesterolemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000, 10: 253-63
17. Gentile S, Turco S, Guarino G et al. Comparative efficiency study of atorvastatin vs. Simvastatin, lovastatin and placebo in type 2 diabetic patients with hypercholesterolaemia. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2000; 2: 355-62
18. The Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic 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
19. Downs JR, Clearfield M, Weis S et al. Primary prevention of acute coronary events with Lovastatin in men and women with average cholesterol levels – Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615-22
20. Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J et al. Effect of Pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors – The prospective Pravastatin pooling project. *Circulation* 2000; 102: 1893-1900
21. Keech A, Colquhoun D, Best J et al. Secondary prevention of cardiovascular events with long- term Pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose – results from the LIPID trial. *Diabetes Care* 2003, 26 (10): 2713-21
22. Colquhoun D, Keech A, Hunt D et al. Effects of pravastatin on coronary events in 2073 patients with low levels of both low- density lipoprotein cholesterol and high- density lipoprotein cholesterol: results from the LIPID study. *European Heart Journal* 2004, 25: 771-7
23. Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998; 97: 1453-60

24. Shepherd J, Cobbe S, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with Pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333 (20): 1301-7
25. 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
26. Callister TQ, Raggi P, Cooil B et al. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by Electronic-Beam Computed Tomography. *N Engl J Med* 1998; 339 (27): 1972-8
27. Waters D, Higginson L, Gladstone P et al. Effects of monotherapy with an HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography. The canadian coronary atherosclerosis intervention trial. *Circulation* 1994; 89: 959-68
28. Crouse JR, Byington RP, Bond MG et al. Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol* 1995; 75: 455-9
29. Scharl M, Bocksch W, Koschyk DH et al. Use of intravascular ultrasound to compare effects of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 387-92
30. White CW, Gobel FL, Campeau L et al. Effekt of an aggressive lipid-lowering strategy on progression of atherosclerosis in the left main coronary artery from patients in the Post Coronary Artery Bypass Graft Trial. *Circulation* 2001; 104: 2660-5
31. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997; 336: 153-62
32. Knatterud GL, Rosenberg Y, Campeau L et al. Long-term effects on clinical outcomes of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low- dose anticoagulation in the post coronary artery bypass graft trial. *Circulation* 2000; 102: 157- 65
33. Salonen R, Nyssönen K, Porkkala E et al. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS) – A population-based primary preventive trial of the effect of LDL

- lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995; 92: 1758-64
34. Blankenhorn DH, Azen SP, Krams DM et al. Coronary angiographic changes with Lovastatin therapy – The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). *Annals of Internal Medicine* 1993; 119 (10): 969-76
  35. The MAAS investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti- Atheroma Study (MAAS). *Lancet* 1994; 344: 633-8
  36. Budoff MJ, Lane KL, Bakhsheshi H et al. Rates of Progression of coronary calcium by electron beam tomography. *The American Journal of Cardiology* 2000; 86 (1), 8-10
  37. Achenbach S, Ropers D, Pohle K et al. Influence of lipid-lowering therapy on the progression of coronary artery calcification. A prognostic evaluation. *Circulation* 2002; 106: 1077-82
  38. Jukema JW, Bruschke AVG, van Boven J et al. Coronary artery disease/ myocardial infarction: Lipid lowering by Pravastatin on progression and regression of coronary disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels: The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995; 91 (10): 2528-40
  39. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16
  40. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J et al. Die Senkung des Cholesterinspiegels mit Simvastatin verbessert die Prognose bei Diabetikern mit koronarer Herzkrankheit – Eine Subgruppen-Analyse der Scandinavian-Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997, 20 (4): 614- 20
  41. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM et al. Cardiovascular events and their reduction with Pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the Cholesterol And Recurrent Events (CARE) Trial. *Circulation* 1998; 98: 2513- 19
  42. Gould AL, Rossouw JE, Santanillo NC et al. Cholesterol reduction yields clinical benefit – A new look on old data. *Circulation* 1995; 91: 2274- 82
  43. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al. The effect of Pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335 (14): 1001-9

44. Pitt B, Waters D, Brown WV et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-76
45. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577-81
46. Mörl H, Haders P, von Fallois J. Koronare Herzkrankheit: Diagnostik und Therapie in der Praxis. Berlin: de Gruyter, 1998: 1-37
47. Statistisches Bundesamt Deutschland, Gesundheitswesen. Sterbefälle nach den 10 häufigsten Todesursachen insgesamt und nach Geschlecht 2002. <http://destatis.de/basis/d/gesu/gesutab20.php>, 15.08.2004
48. Böhm K, Cordes M, Forster T et al. Krankheitskosten 2002. Hrsg. Statistisches Bundesamt, Pressestelle Wiesbaden. <http://www.destatis.de>, Rubrik Presse, Presseveranstaltungen, 21.08.2004
49. Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Jeder sechste Euro im Gesundheitswesen für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krankheitskostenrechnung 2004. Mitteilung vom 6.7.2004, [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de), 14.7.2004
50. Voigt JU, Exner B, Schmiedehausen K et al. Strain-rate imaging during Dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia. *Circulation* 2003; 107: 2120-6
51. Bacci S, Villella M, Langialonga T et al. Screening for silent myocardial ischaemia in type 2 diabetic patients with additional atherogenic risk factors: applicability and accuracy of the exercise stress test. *European Journal of Endocrinology* 2002; 147: 649-654
52. Nallamothu BK, Saint S, Bielak LF et al. Electron-beam computed tomography in the diagnosis of coronary artery disease – A meta-analysis. *Arch Intern Med* 2001; 161: 833-8
53. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 827-32
54. Budoff MJ, Georgiou D, Brody A et al. Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease: A multicenter study. *Circulation* 1996; 93: 898-904
55. Wexler L, Brundage B, Crouse J et al. Coronary artery calcification: Pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications: A



- statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1996; 94(5): 1175-92
56. Schmermund A, Baumgart D, Adamzik M et al. Comparison of electron-beam computed tomography and intracoronary ultrasound in detecting calcified and noncalcified plaques in patients with acute coronary syndromes and no or minimal to moderate angiographic coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology* 1998; 81, 2: 141-6
  57. Arad Y, Spadaro L, Goodman K et al. Predictive value of electron beam computed tomography of the coronary arteries: 19-month follow-up of 1173 asymptomatic subjects. *Circulation* 1996; 93: 1951-3
  58. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K et al. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology* 2000; 36 (4), 1253-60
  59. Raggi P, Callister T, Cooil B et al. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation* 2000; 101: 850-901
  60. Schurgin S, Rich S, Mazzone T. Increased prevalence of significant coronary artery calcification in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 335-8
  61. Mielke CH, Shields JP, Broemeling LD. Coronary artery calcium, coronary artery disease, and diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2001; 53: 55-61
  62. Lehmann ED, Riley WA, Clarkson P et al. Non- invasive assessment of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Lancet* 1997; 350 (suppl I): 14-9
  63. Niskanen L, Rauramaa R, Miettinen H et al. Carotid artery intima-media thickness in elderly patients with NIDDM and in nondiabetic subjects
  64. Craven TE, Ryu JE, Espeland MA et al. Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. *Circulation* 1990; 82: 1230-1242
  65. Kerner W, Fuchs C, Redaelli M et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Deutsche Evidenzbasierte Diabetesleitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG), 2001
  66. Pfeiffer AFH. Die verschiedenen Formen der Zuckerkrankheit und ihre Genetik. In: Schatz H. *Diabetologie kompakt – Grundlagen und Praxis*. 2. Auflage, Berlin, Blackwell Verlag GmbH 2002:11-12

67. Hauner H. Diabetesepidemie und Dunkelziffer. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2006, 7-11
68. Alberti KGMM, Aschner P, Assal JP et al. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO/NCD/NCS/99.2, 1999
69. Empfehlungen des Koordinierungsausschusses gemäß § 137 f Abs. 2 Satz 2 SGB V. Disease-Management-Programme – Diabetes mellitus Typ 2 : Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Diabetes mellitus Typ 2. [www.bmgs.bund.de/download/gesetze/gkv/rsa-verordnung/Anlage1.pdf](http://www.bmgs.bund.de/download/gesetze/gkv/rsa-verordnung/Anlage1.pdf), 13.8.2004
70. Gesundheitsbericht für Deutschland 1998, Gesundheitsbericht für Deutschland, Diabetes mellitus, Kapitel 5.20. Hrsg.: Statistisches Bundesamt Verlag Metzler-Poeschel, Stuttgart 1998
71. Löwel H, Stieber J, Koenig W et al. Das Diabetes- bedingte Herzinfarkttrisiko in einer süddeutschen Bevölkerung: Ergebnisse der MONICA-Augsburg-Studien 1985-1994. Diabetes und Stoffwechsel 1999; 8: 11-21
72. Giani G, Janka HU, Hauner H et al. Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. Hrsg.: Scherbaum WA, Kiess W, Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2004
73. Rathmann W, Haastert B, Icks A et al. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in southern Germany: Target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. Diabetologia 2003; 46: 182-189
74. Parhofer K, Landgraf R, Göke B et al. Diabetes mellitus. In: Innere Medizin, Hrsg.: Classen M et al. Urban & Fischer Verlag München/Jena 2004: 1533
75. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). National Diabetes Statistics. <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics/index.htm>. 2002
76. World Health Organization, International Diabetes Federation. Diabetes Action Now: An initiative of the World Health Organization and the International Diabetes Federation. 2004
77. Natali A, Vichi S, Landi P et al. Coronary atherosclerosis in type II diabetes: Angiographic findings and clinical outcome. Diabetologia 2000; 43: 632-41

78. Freedman DS, Gruchow HW, Bamrah VS et al. Diabetes mellitus and arteriographically- documented coronary artery disease. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 659-68
79. Gasic S, Waldhäusl W. Diabetes mellitus und koronare Herzkrankheit. *J Kardiol* 2000; 7: 407-15
80. Hosoi M, Sato T, Yamagami K et al. Impact of diabetes on coronary stenosis and coronary artery calcification detected by electron-beam computed tomography in symptomatic patients. *Diabetes Care* 2002; 25: 696-701
81. Sawicki PT, Vester EG. Kardiale Komplikationen bei Diabetes mellitus. In: Hrsg. Berger M. *Diabetes mellitus*. 2. Auflage. Urban & Fischer Verlag München, Jena 2000: 645
82. Pyörälä K, Savolainen E, Kaukola S et al. Plasma insulin as coronary heart disease risk factor: Relationship to other risk factors and predictive value during 9 ½- year Follow-up of the Helsinki Policemen Study population. *Acta Med Scand* 1985; (Suppl) 701: 38-52
83. Fontbonne A, Charles MA, Thibault N et al. Hyperinsulinaemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: The Paris Prospective Study, 15-year follow-up. *Diabetologia* 1991; 34: 356-61
84. Bierman EL. Atherogenesis in Diabetes. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1992; 12: 642-56
85. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *The Journal of Clinical Investigation* 2000; 106: 453-8
86. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Adult treatment panel III. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP). *JAMA* 2001; 285: 2486-97
87. Taskinen M. Quantitative and qualitative lipoprotein abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes* 1992; 41: 12-17
88. Vergès BL. Dyslipidaemia in diabetes mellitus – review of the main lipoprotein abnormalities and their consequences on the development of atherogenesis. *Diabetes & Metabolism* 1999; 25, suppl. 3: 32-40
89. Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *Journal of Lipid Research* 1987; 28: 613-28
90. Curtiss LK, Witztum JL. Plasma apolipoproteins AI, AII, B, CI and E are glucosylated in hyperglycemic diabetic subjects. *Diabetes* 1985; 34: 452-61

91. Witztum JL, Mahoney EM, Branks MJ. Nonenzymatic glycosylation of low-density lipoprotein alters its biologic activity. *Diabetes* 1982; 31: 283-91
92. Starke AAR. Pathogenese und Pathophysiologie der Makroangiopathie des Diabetes mellitus. In: Hrsg. Berger M. *Diabetes mellitus*. 2. Auflage. Urban & Fischer Verlag München, Jena 2000: 450
93. Lorenzi M, Cagliero E, Markey B et al. Interaction of human endothelial cells with elevated glucose concentrations and native and glycosylated low density lipoproteins. *Diabetologia* 1984; 26: 218-22
94. Kawamura M, Heinecke JW, Chait A. Pathophysiological concentrations of glucose promote oxidative modification of low density lipoprotein by a superoxide-dependent pathway. *J Clin Invest* 1994, 94: 771-78
95. McNamara JR, Jenner JF, Zhengling L et al. Change in LDL particle size is associated with change in plasma triglyceride concentration. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1992; 12: 1284-90
96. Lahdenperä S, Sane T, Vuorinen- Markkola H et al. LDL particle size in mildly hypertriglyceridemic subjects: No relation to insulin resistance or diabetes. *Atherosclerosis* 1995; 113: 227-236
97. Feingold KR, Grunfeld C, Pang M et al. LDL subclass phenotypes and triglyceride metabolism in non-insulin-dependent diabetes. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1992; 12: 1496-1502
98. de Graaf J, Hak-Lemmers HLM, Hectors MPC et al. Enhanced susceptibility to in vitro oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1991; 11: 298-306
99. Dejager S, Bruckert E, Chapman MJ. Dense low density lipoprotein subspecies with diminished oxidative resistance predominate in combined hyperlipidemia. *Journal of Lipid Research* 1993; 34: 295-308
100. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men – prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation* 1997; 95: 69-75
101. Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 1996; 276: 875-81

102. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1996; 276: 882-88
103. Syväne M, Taskinen M. Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1997; 350 (suppl I): 20-3
104. Löffler G. Stoffwechsel der Lipide. In: *Biochemie und Pathobiochemie*. Hrsg: Löffler G, Petrides PE. 6. Auflage, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1998: 474
105. Kimmerle R, Berger M. Fettstoffwechselstörungen bei Diabetes mellitus. In: *Diabetes mellitus*. Hrsg. Berger M. 2. Auflage. Urban & Fischer Verlag München, Jena 2000: 450
106. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein (a) and coronary heart disease – meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102: 1082-5
107. Hiraga T, Kobayashi T, Okubo M et al. Prospective study of lipoprotein (a) as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 241-4
108. James RW, Boemi M, Sirolla C et al. Lipoprotein (a) and vascular disease in diabetic patients. *Diabetologia* 1995; 38: 711-4
109. Ruiz J, Thillet J, Huby T et al. Association of elevated lipoprotein (a) levels and coronary heart disease in NIDDM patients. Relationship with apolipoprotein (a) phenotypes. *Diabetologia* 1994; 37: 585-91
110. Fujino A, Watanabe T, Kunii H et al. Lipoprotein (a) is a potential coronary risk factor. *Jpn Circ J* 2000; 64: 51-6
111. Wollesen F, Berglund L, Dahlén G et al. Peripheral atherosclerosis and serum lipoprotein (a) in diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 93-8
112. Császár A, Dieplinger H, Sandholzer C et al. Plasma lipoprotein (a) concentration and phenotypes in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 47-51
113. Haffner SM, Morales PA, Stern MP et al. Lp(a) Concentrations in NIDDM. *Diabetes* 1992, 41: 1267-72
114. Hirata K, Saku K, Jimi S et al. Serum lipoprotein (a) concentrations and apolipoprotein (a) phenotypes in the families of NIDDM patients. *Diabetologia* 1995; 38: 1434-42

115. Heesen BJ, Wolffenbuttel BHR, Leurs PB et al. Lipoprotein (a) levels in relation to diabetic complications in patients with non-insulin-dependent diabetes. *European Journal of Clinical Investigation* 1993; 23: 580-4
116. Slater EE, MacDonald JS. Mechanism of action and biological profile of HMG CoA reductase inhibitors – a new therapeutic alternative. *Drugs* 1988; 36 (Suppl. 3): 72-82
117. Patzak A. Klinische Pharmakologie der Statine. In: *Statine: Neue Perspektiven der Behandlung von Fettstoffwechselstörungen und Prävention der Arteriosklerose*. Hrsg.: Hanefeld M. UNI-MED Verlag AG, 1. Auflage, Bremen 1999: 76-86
118. Igel M, Sudhop T, von Bergmann K. Nichtlipidsenkende Effekte von Statinen. *Deutsches Ärzteblatt* 2004, 101 (6): A352-6
119. Wierzbicki AS, Poston R, Ferro A. The lipid and non-lipid effects of statins. *Pharmacology & Therapeutics* 2003; 99: 95-112
120. Geiss HC, Schwandt P, Parhofer KG. Influence of simvastatin on LDL-subtypes in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia and in patients with diabetes mellitus and mixed hyperlipoproteinemia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; 110: 182-187
121. Homma Y, Ozawa H, Kobayashi T et al. Effects of Simvastatin on plasma lipoprotein subfractions, cholesterol esterification rate, and cholesteryl ester transfer protein in type II hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1995; 114: 223-234
122. Bredie SJH, de Bruin TWA, Demacker PNM et al. Comparison of Gemfibrozil versus Simvastatin in familial combined hyperlipidemia and effects on apolipoprotein-B-containing lipoproteins, low-density lipoprotein subfraction profile, and low-density lipoprotein oxidizability. *Am J Cardiol* 1995; 75: 348-353
123. Zhao SP, Hollaar L, van't Hooft FM et al. Effect of Simvastatin on the apparent size of LDL particles in patients with type IIB hyperlipidemia. *Clinica Chimica Acta* 1991; 203: 109-18
124. Stein EA, Lane M, Laskarzewski P et al. Comparison of Statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 1998; 81 (4A): 66B-9B
125. Wierzbicki AS, Lumb PJ, Chik G et al. High-density lipoprotein cholesterol and triglyceride response with Simvastatin versus Atorvastatin in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2000; 86: 547-9

126. Crouse JR, Frohlich J, Ose L et al. Effects of high doses of Simvastatin and Atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-1. *Am J Cardiol* 1999;83(10): 1476-7
127. Kastelein JJP, Isaacson JL, Ose L et al. Comparison of effects of Simvastatin versus Atorvastatin in high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-1 Levels. *Am J Cardiol* 2000; 86: 221- 3
128. Leren TP, Hjermann I, Foss OP et al. Long-term effect of lovastatin alone and in combination with cholestyramine on lipoprotein (a) level in familial hypercholesterolemic subjects. *Clin Investig* 1992; 70: 711-8
129. Kostner GM, Gavish D, Leopold B et al. HMG-CoA-reductase inhibitors lower LDL cholesterol without reducing Lp(a) levels. *Circulation* 1989; 80: 1313-19
130. Slunga L, Johnson O, Dahlén GH. Changes in Lp(a) lipoprotein levels during the treatment of hypercholesterolaemia with Simvastatin. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 369-73
131. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997; 95: 1126-1131
132. Ma FX, Liu LY, Xiong XM. Protective effects of lovastatin on vascular endothelium injured by low density lipoprotein. *Acta Pharmacol Sin* 2003, 24 (10): 1027-32
133. Wassmann S, Faul A, Hennen B et al. Rapid effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition on coronary endothelial function. *Circ Res* 2003; 93: e98-e103
134. Stroes ESG, Koomans HA, de Bruin TWA et al. Vascular function in the forearm of hypercholesterolaemic patients off and on lipid-lowering medication. *Lancet* 1995; 346: 467-71
135. Kimura M, Kurose I, Russell J et al. Effects of Fluvastatin on leukocyte-endothelial cell adhesion in hypercholesterolemic rats. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 1997; 17: 1521-6
136. Shiomi M, Ito T, Tsukada T et al. Reduction of serum cholesterol levels alters lesional composition of atherosclerotic plaques – effect of pravastatin sodium on atherosclerosis in mature WHHL rabbits. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 1995; 15: 1938-44
137. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA et al. Long-term effects of Pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100: 230-5

138. De Caterina R, Cipollone F, Filardo FP et al. Low-density lipoprotein level reduction by the 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl coenzyme-A inhibitor Simvastatin is accompanied by a related reduction of F2-Isoprostane formation in hypercholesterolemic subjects. *Circulation* 2002; 106: 2543-9
139. Girona J, La Ville AE, Solà R et al. Simvastatin decreases aldehyde production derived from lipoprotein oxidation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 846-1
140. Notarbatolo A, Davì G, Averna M et al. Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by Simvastatin in type IIa hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 1995; 15: 247-1
141. Huhle G, Abletshauser C, Mayer N et al. Reduction of platelet activity markers in type II hypercholesterolemic patients by a HMG-CoA-reductase inhibitor. *Thrombosis Research* 1999; 95: 229-234
142. Undas A, Brummel KE, Musial J et al. Simvastatin depresses blood clotting by inhibiting activation of Prothrombin, Factor V, and Factor XIII and by enhancing Factor Va inactivation. *Circulation* 2001; 103: 2248-53
143. Laufs U, Marra D, Node K et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors attenuate vascular smooth muscle proliferation by preventing Rho GTPase- induced Down-regulation of p27 Kip1. *The Journal of Biological Chemistry* 1999; 274 (30): 21926-31
144. Yang Z, Kozai T, van der Loo B et al. HMG-CoA reductase inhibition improves endothelial cell function and inhibits smooth muscle cell proliferation in human saphenous veins. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1691-7
145. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S et al. An HMG-CoA reductase inhibitor, Cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation* 2001; 103: 276-83
146. Kempen HJM, Vermeer M, de Wit E et al. Vastatins inhibit cholesterol ester accumulation in human monocyte-derived macrophages. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1991; 11: 146-53
147. Dieckmann Arzneimittel GmbH, MSD-Gruppe. Zocor/ Zocor forte. Fachinformation August 2003, Fachinfo-Service Aulendorf
148. März W, Wollschläger H, Klein G et al. Safety of low-density lipoprotein cholesterol reduction with atorvastatin versus simvastatin in a coronary heart disease



- population (the TARGET TANGIBLE Trail). *American Journal of Cardiology* 1999; 84: 7-13
149. Byington RP, Jukema JW, Salonen JT et al. Reduction in cardiovascular events during Pravastatin therapy – pooled analysis of clinical events of the Pravastatin atherosclerosis intervention program. *Circulation* 1995; 92: 2419-25
  150. Waters D, Schwartz GG, Olsson AG et al. The myocardial ischemia reduction with acute cholesterol lowering (MIRACL) trial: a new frontier for statins? *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine* 2001; 2(3): 111-4
  151. Rubens J, Espeland MA, Ryu J et al. Individual variation in susceptibility to extracranial carotid atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1988, 8: 389-397
  152. Salonen R, Seppänen K, Rauramaa R et al. Prevalence of carotid atherosclerosis and serum cholesterol levels in eastern Finland. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 788-92
  153. Wilhelmsen L, Pyörälä K, Wedel H et al. Risk factors for a major coronary event after myocardial infarction in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Impact of predicted risk on the benefit of cholesterol-lowering treatment. *European Heart Journal* 2001; 22: 1119-1127
  154. Armitage J, Collins R. Need for large scale randomised evidence about lowering LDL cholesterol in people with diabetes mellitus: MRC/BHF heart protection study and other major trials. *Heart* 2000; 84: 357- 60
  155. Akhtar S, Silverman DG. Assessment and management of patients with ischemic heart disease. *Critical Care Medicine* 2004; 32 (Suppl.): S126-36
  156. Pina IL, Balady GJ, Hanson P et al. Guidelines for clinical exercise testing laboratories – a statement for healthcare professionals from the committee on exercise and cardiac rehabilitation, American Heart Association. *Circulation* 1995; 91: 912-21
  157. Bartel T, Berghoff A, Gehring J et al. Stressechokardiographie – Praktischer Leitfaden für Klinik, Praxis und Rehabilitation. Hrsg.: Haug G. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, GmbH & Co.KG, Darmstadt 1994: 3-185
  158. Schneider CA, Gallwitz B, Hanefeld M. Hyperglykämie und kardiovaskuläre Erkrankungen. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2004, 129:2553-7
  159. Simons DB, Schwartz RS, Edwards WD et al. Noninvasive definition of anatomic coronary artery disease by ultrafast computed tomographic scanning: a quantitative pathologic comparison study. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1118-26

160. Wayhs R, Zelinger A, Raggi P. High coronary artery calcium scores pose an extremely elevated risk for hard events. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (2) : 225-30
161. Keelan PC, Bielak LF, Ashai K et al. Long- term prognostic value of coronary calcification detected by Electron- Beam Computed Tomography in patients undergoing coronary angiography. *Circulation* 2001; 104: 412-22
162. Schmermund A, Baumgart D, Gorge G et al. Coronary artery calcium in acute coronary syndromes – a comparative study of Electron-Beam Computed Tomography, coronary angiography, and intracoronary ultrasound in survivors of acute myocardial infarction and unstable angina. *Circulation* 1997; 96: 1461-9
163. Raggi P, Cooil B, Shaw LJ et al. Progression of coronary calcium on serial electron beam tomographic scanning is greater in patients with future myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology* 2003; 92 (7): 827-9
164. Yoon HC, Emerick AM, Hill JA et al. Calcium begets calcium: Progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects. *Radiology* 2002; 224: 236-41
165. Bielak LF, Kaufmann RB, Moll PP et al. Small lesions in the heart identified at Electron Beam CT: Calcification or noise? *Radiology* 1994; 192: 631-6
166. Devries S, Wolfkiel C, Shah V et al. Reproducibility of the measurement of coronary calcium with ultrafast computed tomography. *Am J Cardiol* 1995; 75: 973-5
167. Kaufmann RB, Sheedy PF, Breen JF et al. Detection of heart calcification with Electron Beam CT: Interobserver and intraobserver reliability for scoring quantification. *Radiology* 1994; 190: 347-52
168. Rumberger JA, Simons B, Fitzpatrick LA et al. Coronary artery calcium area by Electron- Beam Computed Tomography and coronary atherosclerotic plaque area – a histopathologic correlative study. *Circulation*. 1995; 92: 2157-62
169. Budoff MJ, Mao S, Zalace CP. Comparison of spiral and electron beam tomography in the evaluation of coronary calcification in asymptomatic persons. *International Journal of Cardiology* 2001, 77: 181-8
170. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB. NCEP Report – Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004, 110: 227-9
171. Liu PY, Death AK, Handelsman DJ. Androgens and cardiovascular disease. *Endocrine Reviews* 2003, 24(3):313-40

## Danksagung

Ganz besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau PD Dr. med. Ursula Plöckinger für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die hilfreiche Begleitung dieser wissenschaftlichen Arbeit.

Herrn Dr. med. Thomas Reuter danke ich für die sehr gute Betreuung und die stets angenehme Zusammenarbeit. Für die Hilfe zu Beginn der praktischen und wissenschaftlichen Arbeiten möchte ich Frau Dr. med. Katrin Müller danken.

Beim ganzen Team der Diabetes Tagesklinik möchte ich mich für die freundliche Atmosphäre und die Unterstützung bedanken.

Ich danke auch meiner Familie, die durch ihre Unterstützung das Gelingen dieser Arbeit ermöglicht hat.

## **Erklärung**

Ich, Anke Schirmer, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss einer hoch dosierten Simvastatin-Therapie auf den Progress einer koronaren Herzkrankheit gemessen als Zunahme des Calcium-Scores mittels EBCT bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2“ ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, den 25.05.2009

Anke Schirmer

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.