

Braucht jeder Diabetiker ein Statin?

# Statine und Diabetes – ein zweischneidiges Schwert

Patienten mit Diabetes haben gegenüber Nichtdiabetikern ein 2-4-fach erhöhtes Risiko an einem kardiovaskulären Ereignis zu sterben. Diabetes wird deshalb oft als koronares Risikoäquivalent eingestuft. Patienten mit Diabetes weisen aber nicht alle ein ähnlich hohes kardiovaskuläres Risiko wie Koronarker auf. Es kommt darauf an, ob weitere Risikofaktoren vorhanden sind, insbesondere die Komponenten des metabolischen Syndroms. Entsprechend sollten auch die therapeutischen Zielwerte für LDL-Cholesterin an das tatsächliche Risiko adaptiert werden. Die Behandlung mit Statinen beinhaltet ein erhöhtes Risiko für Diabetes. Dieses Risiko ist noch ungeklärt, aber vermutlich klinisch unbedeutend.

**Les patients atteints de diabète ont un risque accru de mourir d'un événement cardiovasculaire de 2-4 fois comparé au non-diabétiques. Le diabète est donc souvent classé comme équivalent au risque coronaire. Mais les patients atteints de diabète n'ont pas tous un risque cardiovasculaire élevé tel que les patients souffrant d'une maladie coronaire. Le risque total dépend de la présence d'autres facteurs de risque, en particulier les composants du syndrome métabolique. En conséquence, les valeurs cibles thérapeutiques pour le LDL cholestérol doivent être adaptées au risque présent. Le traitement avec des statines implique un risque accru de diabète. Ce risque est encore peu clarifié, mais probablement cliniquement non significatif.**

Die Senkung erhöhter LDL-Cholesterinwerte durch Statine hat sowohl in der Primär- als auch der Sekundärprävention eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse gezeigt (1, 2). Patienten mit Typ 2 Diabetes profitieren von einer Statin-Therapie mindestens so deutlich wie Nicht-Diabetiker hinsichtlich der Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse (3). In der Heart Protection Study (HPS) (4) betrug die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Diabetes 27%, in der Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)(5) sogar 37%. Ein Hauptresultat der HPS ist, dass sich der Nutzen einer Statintherapie sowohl auf Patienten mit Diabetes ohne bekannte Gefässkrankheiten als auch auf solche mit nahezu normalen LDL-Cholesterinwerten erstreckt. Die Lipidaufnahmekriterien in der HPS waren ein Gesamtcholesterin  $\geq 3.5$  mmol/l; etwa die Hälfte der Teilnehmer hatte LDL-Werte  $< 3.0$  mmol/l. Daraus könnte gefolgert werden, dass praktisch jeder Patient mit Diabetes mellitus von einer Statintherapie einen Nutzen hat. Die Autoren einer Meta-Analyse mit 18'686 Patienten mit Diabetes in 14 randomisierten Studien empfehlen eine Statintherapie für alle Diabetiker, die ein genügend hohes Risiko für vaskuläre Ereignisse haben (6). Dies entspricht auch den Empfehlungen der aktuellen Guidelines. Allerdings zeigen die Studien 4D (7) und CORONA (8), dass Patienten mit Typ 2 Diabetes und dialysepflichtiger Niereninsuffizienz im Hinblick auf die Mortalität nicht von



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

einer Statintherapie profitieren. Bei diesen Patienten scheinen Lipid-assoziierte atherosklerotische Veränderungen pathogenetisch nicht mehr im Vordergrund zu stehen und entsprechend eine Therapie mit Statinen hinsichtlich klinischem Nutzen weniger wirksam zu sein.

Diese Daten deuten darauf hin, dass eine Therapie mit Statinen bei Patienten mit Typ2 Diabetes und hohem Risiko für einen Endorganschaden bereits in frühen Krankheitsstadien eingeleitet werden sollte, dass aber Patienten mit fortgeschrittenem Diabetes, die wegen eines Nierenschadens dialysepflichtig geworden sind, von dieser Therapie keinen Vorteil mehr haben.

## Statine als Risikofaktor für Diabetes

Die Therapie mit Statinen beinhaltet aber auch ein Risiko für die Neuentwicklung eines Diabetes. Während in der WOSCOPS – Studie (9) ein 30% niedrigeres Risiko für neu aufgetretenen Diabetes im Rahmen der Therapie mit 40mg Pravastatin festgestellt wurde, wurde bei Patienten in der JUPITER-Studie (10), die mit 20mg Rosuvastatin behandelt wurden, gegenüber Placebo um 27% häufiger ein Typ 2-Diabetes entdeckt. Bereits in der PROVE-IT TIMI 22 Studie (11) verschlechterte sich die Blutzuckereinstellung unter hochdosiertem Atorvastatin. Darauf folgende Meta-Analysen von Studien mit Statinen zeigten ein mässig erhöhtes Risiko von 9-13% für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes, wenn Statine mit Placebo oder Standardbehandlung (12,13) oder wenn eine intensivere mit einer weniger intensiven Statintherapie verglichen wurden (14). Dabei muss festgehalten werden, dass dieser Risikozunahme von 9% für neu aufgetretenen Diabetes eine Abnahme des kardiovaskulären Risikos im Mittel von 31% gegenübersteht. Einer Number Needed to Harm von 115, steht einer Number Needed To Treat von 39 gegenüber (14).

Die Zunahme an neu aufgetretenem Typ 2 Diabetes unter hoher Statindosis könnte möglicherweise sogar wesentlich grösser als 9% sein, wie in einer kürzlich aus Finnland publizierten Studie gefunden wurde (15). Dabei handelte es sich allerdings nicht um eine randomisierte Studie und die behandelte Gruppe unterschied sich in einigen Punkten von der unbehandelten.

Die klinische Bedeutung der Zunahme an neu aufgetretenem Typ 2 Diabetes unter Statintherapie ist noch ungeklärt und vermutlich ist sie von geringer Bedeutung (16).

## Ursachen und Massnahmen

Die Ursache für diese Zunahme war längere Zeit unklar. Es zeigte sich, dass ein erhöhtes Risiko für Diabetes bei Statintherapie mit

dem Vorhandensein von Risikofaktoren für Diabetes einschliesslich gestörter Glucosetoleranz, höherem BMI, Triglyzeriden oder erhöhtem Blutdruck, erniedrigtem HDL-Cholesterin und Alter assoziiert ist (10,12,17). Der Effekt trat zudem vor allem bei der Therapie mit hochdosierten Statinen auf (14).

Die Prävalenz von Typ 2 Diabetes ist bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) signifikant niedriger als bei nicht betroffenen Verwandten (18). Der zentrale Defekt bei FH ist eine niedrige Produktion des LDL-Rezeptors und entsprechend hohe Konzentration des Plasma LDL-Cholesterins. Es scheint also, dass eine verminderte Produktion des LDL-Rezeptors mit niedrigem Risiko für Diabetes einhergeht. DNA -Untersuchungen bei >25000 Patienten mit FH und >38000 Verwandten ohne FH zeigten nach Adjustierung für mehrere Diabetesrisikofaktoren, dass Patienten mit FH ein wesentlich niedrigeres Risiko für die Entwicklung eines Diabetes haben als ihre Verwandten ohne FH (OR 0.45). Mutationen, die am wirkungsvollsten die Produktion von LDL-Rezeptoren abschwächen, waren mit dem niedrigsten Risiko für Diabetes assoziiert.

In einer genomweiten Assoziationsstudie wurde zudem entdeckt, dass die Träger der beiden Genvarianten rs17238484-G und rs12916, die sich in der Nähe des HMG CoA Reduktase-Gens befinden, mit einem erhöhten Diabetesrisiko einhergehen (19). Diese Varianten sind mit einer verminderten Aktivität der HMG CoA Reduktase assoziiert und haben damit die gleiche Wirkung wie die Statine. Bei den 223463 Personen aus 43 genetischen Studien, die ausgewertet wurden, waren die beiden Genvarianten nicht nur mit einer verminderten Plasma-LDL-Cholesterinkonzentration assoziiert, sondern auch mit Typ 2 Diabetes und mit höherem Körpergewicht (19).

Diese Befunde unterstützen die Hypothese, dass Hypercholesterinämie, Statintherapie und zelluläre Cholesterinaufnahme eine Rolle bei Typ 2 Diabetes spielen. Ein Grund dafür könnte sein, dass die erhöhten intrazellulären Cholesterinspiegel für die Betazellfunktion von Pankreaszellen schädlich sind (20). Die Zugabe von LDL-Cholesterin zu isolierten Betazellen von Ratten führte zum Zelltod (21,22); dieser Zelltod war LDL-Rezeptor-abhängig. Eine Möglichkeit zur Verminderung des Diabetesrisikos bei hoher Statindosierung ist die Kombination niedriger Statindosis mit Ezetimibe. Diese Kombination hat sich in der IMPROVE-IT Studie als klinisch wirksam erwiesen (23). Ezetimibe scheint bezüglich Diabetesrisiko sogar eher günstig zu wirken (24, 25).

### Klinische Bedeutung

Bekannt ist, dass Statine aufgrund ihrer Cholesterin-senkenden Eigenschaften das Risiko von Herzinfarkt und Schlaganfall bei Typ-2-Diabetikern reduzieren. Unbekannt ist, ob sie auch Einfluss auf die Entwicklung von mikrovaskulären Komplikationen bei Diabetikern nehmen. Da Statine jedoch die Glucosespiegel erhöhen können, liegt die Vermutung nahe, dass sie auch das Risiko für die Entwicklung mikrovaskulärer Komplikationen erhöhen. Vor diesem Hintergrund wurden in Dänemark mehr als 60000 Patienten im Alter von 40 Jahren oder älter, bei denen die Diabeteserkrankung zwischen Januar 1996 und Dezember 2009 diagnostiziert wurde, nach dem Zufallsprinzip ausgewählt. Die Studie verglich das Auftreten mikrovaskulärer Komplikationen von 15679 Patienten, die vor ihrer Diabetes-Diagnose regelmässig Statine genommen hatten, mit dem der übrigen 47037 Patienten, die vor der Diagnose keine Statine angewendet hatten (26). Das Ergebnis nach einem medianen Follow-up von 2.7 Jahren (maximal 13 Jahre) fiel überraschend aus. Bei den Statin-Anwendern war die Wahrscheinlichkeit, an einer diabetischen Neuropathie zu erkranken,

um 34% niedriger als bei denen, die keine Statine einnahmen und die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer diabetischen Retinopathie war um 34% geringer. Das Risiko für eine diabetische Nephropathie war in beiden Gruppen gleich. Der Mechanismus, welcher hinter dieser „Schutzwirkung“ steht, ist noch ungeklärt. Es dürften aber vermutlich die anti-inflammatorischen Eigenschaften der Statine, die eine Progression der mikrovaskulären Komplikationen in Niere und Auge verhindern oder verlangsamen, dafür verantwortlich sein.

Das Aufkommen neuer potenter LDL-senkender Medikamente, wie der PCSK9-Inhibitoren, eröffnet die Möglichkeit, die Beziehung zwischen HMG CoA Reduktase, LDL-Rezeptor, Hyperglykämie, Adipositas und Diabetesrisiko weiter abzuklären. Die durch PCSK9-Inhibitoren bedingte Erhöhung der LDL-Rezeptorexpression ist unabhängig von der HMG CoA Synthese. Bisherige Untersuchungen mit PCSK9-Inhibitoren haben kein erhöhtes Risiko für Diabetes gezeigt.

#### Mit Rosuv'- und Atorv'-statin

da schmilzt ein jeder Plaque dahin und seine Kappe wird stabil. Bedenk es wohl, gib nicht zuviel sonst kommt ein Diabet' ins Spiel.

*Prof. Dr. med. Wilhelm Rutishauser, 2014*

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

**+** **Interessenkonflikt:** Advisory Boards und Redner für Amgen, MSD, Sanofi-Aventis

#### Take-Home Message

- ◆ Patienten mit Typ 2 Diabetes und einem hohen Risiko für Endorganschaden sollten frühzeitig einer Statintherapie zugeführt werden
- ◆ Bei Typ 2 Diabetes und fortgeschrittener, Hämodialyse-pflichtiger Niereninsuffizienz ist der Nutzen dieser Therapie nicht erwiesen
- ◆ Das Risiko für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes steigt mit der Dosis des Statins
- ◆ Die Prävalenz von Typ 2 Diabetes ist bei FH niedriger als bei nicht betroffenen Verwandten
- ◆ Das erhöhte Risiko für Typ 2 Diabetes ist zumindest teilweise durch die Inhibition der HMGCoA Reduktase erklärbar
- ◆ Die klinische Bedeutung des Statin-assoziierten Diabetes ist noch ungeklärt, aber vermutlich unbedeutend. Eine Zunahme mikrovaskulärer Komplikationen wurde nicht beobachtet
- ◆ Die kardiovaskuläre Risikosenkung wiegt das Potential für unerwünschte Nebenwirkungen bei Patienten mit hohem Risiko bei weitem auf

#### Messages à retenir

- ◆ Les patients atteints de diabète de type 2 et un risque élevé de lésions des organes cibles ont besoin d'un traitement par statine aussitôt que possible
- ◆ Dans le diabète de type 2 avec une insuffisance rénale avancée, nécessitant une hémodialyse, les avantages de cette thérapie n'ont pas été établis
- ◆ Le risque de développer un diabète de type 2 augmente avec la dose de la statine
- ◆ La prévalence du diabète de type 2 est plus faible dans les patients avec hypercholestérolémie familiale que dans leurs parents non affectés
- ◆ Le risque accru de diabète de type 2, peut être expliqué au moins en partie par l'inhibition de la HMG-CoA réductase
- ◆ La signification clinique du diabète associé aux statines est encore inconnue, mais probablement il est cliniquement insignifiant. Une augmentation des complications microvasculaires n'a pas été observée
- ◆ La réduction du risque cardiovasculaire emporte sur le potentiel d'effets secondaires indésirables chez les patients à haut risque

**Literatur:**

1. Taylor F et al. Statins for primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Dataset Rev 2011. Update in : Cochrane Database Syst Rev 2013 ;1 :CD004816. Pub Med PMID :21249663
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Coll., Baigent C et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol : a meta-analysis of data from 170'000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010 ;376 :1670-1681
3. Costa J et al. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients : meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006 ;332 :1115-1124
4. 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 Jul 6;360(9326):7-22.
5. Colhoun HM et al Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004 Aug 21-27;364(9435):685-96
6. Kearney PM et al Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18'686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis *Lancet* 2008;371:117-125
7. Wanner C et al. Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353:238-248
8. Kiekkhus J et al. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail* 2005;7:1059-69.
9. Shepherd J et al Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1301-7.
10. Ridker PM et al Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-207. doi: 10.1056/NEJMoa0807646. Epub 2008 Nov 9.
11. Cannon CP et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-1504
12. Sattar N et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010;375:735-742
13. Rajpathak S et al Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care* 2009 ;32 :1924-1929
14. Preiss D et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy among patients treated with statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556-2564
15. Cederberg H et al. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia* 2015;58:1109-1117
16. Robinson JG. Statins and diabetes risk: how real is it and what are the mechanisms? *Curr Opin Lipidol* 2015;26:000
17. Waters DD et al. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy : effect of baseline risk factors for diabetes. *JACC* 2013 ;61 :148-152
18. Besseling J et al . Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2015;313:1029-36
19. Swerdlow DI et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodweight: evidence from genetic analysis and randomised trial. *Lancet* 2015: 385: 351-361
20. Rütli S et al. Low- and high-density lipoproteins modulate function, apoptosis, and proliferation of primary human and murine pancreatic beta-cells. *Endocrinology* 2009;150:4521-30.
21. Cnop M et al. Low density lipoprotein can cause death of islet beta-cells by its cellular uptake and oxidative modification. *Endocrinology*. 2002;143(9):3449-345
22. Roehrich ME et al. Insulin-secreting beta-cell dysfunction induced by human lipoproteins. *J Biol Chem*. 2003;278(20):18368-18375
23. Cannon CO on behalf of the IMPROVE IT Investigators. IMPROVE-IT trial : a comparison of Ezetimibe/Simvastatin versus Simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes. 2014 late-breaking clinical abstracts. *Circulation* 2014 ;130 :2105-2126
24. Labonté ED et al. Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption.III. Intestinal transporters and cholesterol absorption. *Am J Gastrointest Liver Physiol* 2008;295: G776-G783
25. Jia L et al. Dietary cholesterol reverses resistance to diet-induced weight gain in mice lacking Niemann-Pick C1-Like 1. *J Lipid Res* 2010;51:3135-3144
26. Nordestgaard BG et al. Statin use before diabetes diagnosis and risk of microvascular disease: a nationwide nested matched study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 894-900