

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

**Epidemiologie und Therapie der
Hyperlipidämie bei Typ-II-Diabetes:
nach LDL-Cholesterin oder absolutem
kardiovaskulärem Risiko? Resultate
der österreichischen
Online-Evaluation +**

Wascher TC, Kvas E

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2003; 10

(10), 430-433

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Epidemiologie und Therapie der Hyperlipidämie bei Typ-II-Diabetes: nach LDL-Cholesterin oder absolutem kardiovaskulärem Risiko? Resultate einer österreichischen Online-Evaluation

T. C. Wascher, E. Kvas¹

Kurzfassung: Patienten mit Typ-II-Diabetes haben ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Deshalb wird von aktuellen Guidelines vorgeschlagen, diese Patienten hinsichtlich ihres LDL-Cholesterins *a priori* wie Patienten in der Sekundärprävention der KHK mit einem Statin zu behandeln. So ein Vorgehen läßt jedoch die Berücksichtigung des absoluten kardiovaskulären Risikos außer acht, wie es für Nichtdiabetiker vorgeschlagen wird. Die vorliegende Arbeit beleuchtet anhand epidemiologischer Daten von 2048 Typ-II-Dia-

betikern sowohl die Therapiebedürftigkeit als auch den möglichen Erfolg einer Statintherapie hinsichtlich des nach dem Framingham-Algorithmus berechneten absoluten Risikos.

Abstract: Epidemiology and Therapy of Hyperlipidaemia in Type-II-Diabetes: Treat LDL-Cholesterol or Absolute Cardiovascular Risk? Type-II-diabetes is associated with a substantially increased cardiovascular risk. Therefore, current guidelines sug-

gest to handle those patients with regard to their LDL-cholesterol according to strategies for patients with manifest CAD. This neglects, however, to consider absolute CAD risk as suggested for non-diabetic subjects. The present manuscript discusses this topic based on data from 2048 type-II-diabetic subjects with regard to initiation of statin treatment as well as with regard to the possible effect of statin therapy on absolute cardiovascular risk estimated by the Framingham algorithm. **J Kardiologie 2003; 10: 430–3.**

■ Einleitung

Die altersstandardisierte Prävalenz des Typ-II-Diabetes liegt in Europa bei ca. 4–5 % der Bevölkerung [1] und ist ständig im Steigen begriffen. In Österreich, so wie in allen Industrienationen, sind nahezu 90 % aller Patienten mit Diabetes mellitus übergewichtige bis adipöse, insulinresistente Typ-II-Diabetiker. Die deutlich erhöhte Morbidität und Mortalität dieser Patienten wird durch die beschleunigte Atherogenese mit den daraus resultierenden makrovaskulären Erkrankungen bestimmt [2–5]. So wurden in der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) während der gesamten Studiendauer 823 makrovaskuläre Ereignisse (gegenüber 346 mikrovaskulären) bei 3867 neu diagnostizierten Typ-II-Diabetikern beobachtet [6].

Haffner und Mitarbeiter publizierten in einer nicht unumstrittenen Arbeit Evidenzen dafür, daß ein Typ-II-Diabetiker ohne vorangegangenen Herzinfarkt das gleiche zukünftige Risiko hat, ein koronares Ereignis zu erleiden, wie der Nichtdiabetiker, der seinen ersten Myokardinfarkt überlebt hat [5]. Weiters stellt das LDL-Cholesterin auch bei Diabetikern den stärksten Prädiktor für koronare Herzkrankheit (KHK) und Infarkt dar [7], Statine haben auch in den diabetischen Subgruppen der großen Endpunktstudien einen kardiovaskulär protektiven Effekt gezeigt [8–10]. Aus diesen Daten resultiert die Forderung verschiedenster Guidelines, so auch des NCEP-III [11], der Patient mit Diabetes mellitus sei *a priori* wie ein Patient in der Sekundärprävention der KHK, als sogenanntes KHK-Äquivalent, anzusehen. Damit gilt für diese Patienten ein LDL-Cholesterin von 100 mg/dl als Therapieziel, und die meisten, wenn nicht alle Patienten müßten mit einem Statin behandelt werden.

Was diese Forderung im Rahmen des NCEP-III relativiert ist die Tatsache, daß für Nichtdiabetiker in der Primärprä-

vention der KHK LDL-Grenzwerte auf Basis des absoluten koronaren Risikos vorgeschlagen werden (Tab. 1). Damit wird, zumindest theoretisch, ein Unterschied in der Behandlung von Patienten mit und ohne Diabetes gemacht, was das Einleiten einer lipidsenkenden Therapie mit Statinen anbelangt. Daten aus großen diabetischen Kollektiven zur Ausprägung kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie dem berechneten absoluten kardiovaskulären Risiko sind jedoch nicht verfügbar.

Ziel unserer Untersuchung war es, in einem Kollektiv von Typ-II-Diabetikern ohne klinische Manifestationen der Atherosklerose kardiovaskuläre Risikofaktoren zu erfassen, das absolute koronare Risiko zu berechnen sowie den Effekt einer Statintherapie, eingeleitet auf Basis der NCEP-III-Kriterien (Tab. 1), auf Lipide und koronares Risiko zu untersuchen.

■ Patienten und Methoden

Die Patienten wurden von niedergelassenen Ärzten (Allgemeinmedizin oder Innere Medizin) aus ganz Österreich in die Untersuchung eingeschlossen. Insgesamt haben 188 Zentren 2048 Patienten dokumentiert. Zum Einschluß in die Untersuchung waren Patienten mit Typ-II-Diabetes in der Primärprävention der KHK geeignet. Patienten mit klinisch manifeste Atherosklerose oder Herzinsuffizienz konnten ebenso wie Patienten mit Typ-I-Diabetes nicht eingeschlossen werden. Die Datenerhebung erfolgte im rechtlichen Rahmen einer

Tabelle 1: Grenzwerte für das LDL-Cholesterin des NCEP-III

Risikokategorie	LDL-Ziel	Med. Therapie ab LDL-C
Manifeste KHK oder Äquivalent 4-Jahres-KHK-Risiko > 8 %	< 100 mg/dl	> 130 mg/dl
2+ Risikofaktoren 4-Jahres-KHK-Risiko < 8 %	< 130 mg/dl	> 130 mg/dl (Risiko 4–8 %) > 160 mg/dl (Risiko < 4 %)
0–1 Risikofaktor	< 160 mg/dl	> 190 mg/dl

Eingelangt am 7. April 2003; angenommen am 8. September 2003

Von der Medizinischen Universitätsklinik Graz und 'Hermesoft' Graz

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas C. Wascher, Medizinische Universitätsklinik Graz, Auenbruggerplatz 15, A-8036 Graz;

E-Mail: thomas.wascher@uni-graz.at

Anwendungsbeobachtung, unterstützt von Bristol-Myers-Squibb Österreich.

Die Datenerfassung wurde online über eine Web-Applikation durchgeführt. Der zentrale Server wurde vom Internetprovider (Inode) im Hochsicherheitstrakt gehostet. Die Zentren verwendeten für die verschlüsselte Datenübertragung (SSL128) Standard-Webbrowser (MS-IE, Netscape) der 5. und 6. Generation. Durch umfangreiche Online-Checkroutinen und Plausibilitätsprüfungen konnte die Datenqualität bereits bei der primären Erhebung auf sehr hohem Niveau gehalten werden.

Erfasst wurden die für das koronare Risiko relevanten biochemischen und anamnestischen Parameter sowie diabetes-spezifische Daten. Alle laborchemischen Parameter wurden in lokalen Labors mittels Routinemethoden gemessen.

Der Framingham-Algorithmus zur Bestimmung des koronaren Risikos

Zur Bestimmung des absoluten koronaren Risikos wurde, wie von NCEP-III vorgeschlagen [11], ein mathematischer Algorithmus herangezogen, der auf den prospektiv erhobenen Daten der Framingham-Studie beruht. Dabei kann aus dem Vorhandensein bzw. dem Ausmaß kardiovaskulärer Risikofaktoren das individuelle Risiko berechnet werden, in den nächsten Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden [12]. Die Diagnose „Diabetes mellitus“ geht dabei als eigener Faktor in die Berechnung ein. Der große Vorteil des Framingham-Algorithmus ist, daß er in anderen Populationen validiert wurde [13] und sich, zumindest in kaukasischen Populationen, als sehr robust und aussagekräftig erwiesen hat. Dieser Algorithmus liefert eine Schätzung für das Risiko, binnen 4 Jahren manifest an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken.

Follow-up-Untersuchungen

Nach dem Einleiten einer Statintherapie bestand die Option, nach 6–12 Wochen im Rahmen einer Follow-up-Untersuchung auch den Effekt der Therapie auf Lipide und damit auch auf ein kardiovaskuläres Risiko zu dokumentieren. Bis Juli 2003 lagen dabei die Daten von 552 Patienten vor.

Tabelle 2: Basisdaten der Population

	Männer (n = 1082)	Frauen (n = 966)	p
Alter (Jahre)	61,0 ± 10,0	63,9 ± 9,9	< 0,001*
Diabetesdauer (Jahre)	5,0 ± 5,12	5,5 ± 5,2	0,039*
HbA _{1c} (%)	7,7 ± 1,5	7,4 ± 1,3	< 0,001*
Nüchternblutzucker (mg/dl)	158 ± 52	151 ± 40	ns*
BMI (kg/m ²)	29,2 ± 4,3	29,3 ± 4,7	ns*
RRsyst (mmHg)	147 ± 19	147 ± 18	ns*
RRdiast (mmHg)	86 ± 10	84 ± 10	< 0,001*
Antihypert. Therapie (%)	61,5	65,5	ns*
Raucher (%)	38,2	19,4	< 0,001*
Gesamtcholesterin (mg/dl)	257 ± 45	262 ± 44	0,004*
Triglyzeride (mg/dl)	237 ± 167	207 ± 94	< 0,001*
LDL-C (mg/dl)	168 ± 43	172 ± 42	0,028*
HDL-C (mg/dl)	44 ± 13	49 ± 15	< 0,001*
HDL-C < 40 mg/dl (%)	36,5	24,0	< 0,001*
Triglyzeride > 200 mg/dl (%)	52,0	45,1	0,002*
HDL < 40 mg/dl und Triglyzeride > 200 mg/dl (%)	24,6	14,7	< 0,001*

*Mann-Whitney-U-Test; * χ^2 -Test

Statistik

Für die Geschlechtsvergleiche bezüglich stetiger Parameter wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet, für Häufigkeitsvergleiche der Chi-Quadrat-Test. Für Vergleiche zwischen Baseline-Werten und Follow-up wurde für stetige Parameter der Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben verwendet, für Häufigkeitsvergleiche der Test von McNemar. Häufigkeiten von 0 wurden mit 1 (= 1 Patient) ersetzt, um eine Schätzung mit Hilfe des McNemar-Tests zu gewährleisten. Alle Testergebnisse mit einem p-Wert < 0,05 wurden als statistisch signifikant erachtet. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt.

■ Ergebnisse

Basisdaten

Insgesamt wurden 2048 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen. Die Basisdaten sind in Tabelle 2 dargestellt. Das mittlere 4-Jahres-Risiko für die Manifestation einer KHK lag bei den Männern bei 20,0 ± 13,6 %, bei den Frauen betrug es 9,8 ± 8,9 % (p < 0,01). Wie zu erwarten, fanden sich hinsichtlich der Lipide geringe, statistisch jedoch signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen. In Tabelle 3 sind die Daten hinsichtlich der Therapiebedürftigkeit nach den NCEP-III-Kriterien dargestellt. Diesen Kriterien folgend, haben 87,7 % der Männer und 80,9 % der Frauen eine Indikation zu einer Statintherapie, selbst wenn Diabetes mellitus nicht *a priori* als KHK-Äquivalent gesehen wird. Dazu kommen noch jene 7,0 % der Männer und 3,6 % der Frauen, die eine komplexe Hyperlipidämie mit Triglyzeriden > 400 mg/dl zeigen und daher primär mit einem Fibrat behandelt werden sollten. In Summe bedürfen daher 94,7 % der männlichen Patienten und 84,5 % der Frauen einer lipidsenkenden Therapie. Bemerkenswert dabei ist auch, daß rund 25 % der Männer und 15 % der Frauen eine Lipidkonstellation mit einem HDL-C < 40 mg/dl und Triglyzeriden > 200 mg/dl zeigten (Tab. 2).

Follow-up-Daten

Von insgesamt 552 Patienten liegen die Daten einer Follow-up-Untersuchung vor, 480 dieser Patienten wurden mit einem Statin behandelt. Mehr als 80 % davon mit Pravastatin 20 mg, die übrigen Patienten erhielten Pravastatin 40 mg, Atorvastatin 10 oder 20 mg, Simvastatin 20 mg oder Lovastatin 40 oder 80 mg. Tabelle 4 zeigt die erreichten Änderungen der Plasmalipide sowie des berechneten koronaren Risikos. Wie

Tabelle 3: Therapiebedürftigkeit nach NCEP-III (in % der Populationen)

	Männer	Frauen	p*
Statintherapie indiziert			
Risiko > 8 % (KHK-Äquivalent)	77,4	44,0	< 0,001
Risiko 4–8 % und LDL-C > 130 mg/dl	9,5	28,3	< 0,001
Risiko < 4 % und LDL-C > 160 mg/dl	0,8	8,6	< 0,001
Keine Statintherapie indiziert			
Triglyzeride > 400 mg/dl	7,0	3,6	< 0,001
Risiko 4–8 % und LDL-C < 130 mg/dl	2,9	5,2	0,010
Risiko < 4 % und LDL-C < 160 mg/dl	2,4	10,1	< 0,001

* χ^2 -Test

unter einer hauptsächlichen Therapie mit 20 mg Pravastatin zu erwarten, konnte das LDL-Cholesterin um ca. 25 % reduziert werden. Im Verein mit der Steigerung des HDL-Cholesterins resultiert daraus eine rechnerische Reduktion des koronaren 4-Jahres-Risikos um ca. 28 % bei den Männern und 32 % bei den Frauen. Tabelle 5 zeigt die Veränderung des Risikos sowie des LDL-Cholesterins in den verschiedenen Gruppen der Therapiebedürftigkeit analog zu Tabelle 3. In der Gruppe mit einem Risiko von < 4 % und einem LDL-Cholesterin > 160 mg/dl wurde trotz vergleichbarer LDL-Reduktion nur eine geringe, nichtsignifikante Risikoreduktion errechnet. In allen Gruppen konnten mehr als 40 % der Patienten einen LDL-Cholesterinwert < 130 mg/dl erreichen und rund 10 % einen von < 100 mg/dl.

■ Diskussion

Das zentrale Ergebnis unserer Untersuchung ist, daß, selbst wenn Diabetiker nicht *a priori* mit dem Risiko eines KHK-Äquivalents gesehen und die NCEP-III-Kriterien [11] herangezogen werden, bei 87,7 % der Männer und 80,9 % der Frauen eine Statintherapie eingeleitet werden sollte. Detaillierte

Analysen zeigen, daß bei Männern dabei die Risikokategorie „KHK-Äquivalent“ bei weitem überwiegt, wohingegen bei Frauen auch mittlere Risiken mit erhöhtem LDL-Cholesterin häufig sind (s. a. Tab. 3).

Triglyzeride von mehr als 400 mg/dl, und damit eine Indikation zur primären Fibrattherapie, finden sich bei 7,0 % der Männer und 3,6 % der Frauen. Insgesamt bedürfen daher 94,7 % der männlichen Patienten und 84,5 % der weiblichen einer lipidsenkenden Therapie. Hinsichtlich der Möglichkeit einer Fibrattherapie sollte nicht übersehen werden, daß 24,6 % der Männer sowie 14,7 % der Frauen die klassische Dyslipidämie des metabolischen Syndroms [14, 15] mit niedrigem HDL-C (< 40 mg/dl) und erhöhten Triglyzeriden (> 200 mg/dl) zeigten. Nach Daten aus der VAHIT-Studie [16] sowie Subgruppenanalysen aus Helsinki-Heart [17] und BIP [18] wären dies Patienten, für die es auch Evidenz für einen klinischen Benefit der Fibrate im Hinblick auf harte Endpunkte gibt.

Unsere Untersuchung zeigt jedoch auch, daß auf Basis des mit dem Framingham-Algorithmus errechneten absoluten Risikos bei weitem nicht jeder Patient mit Typ-II-Diabetes als KHK-Äquivalent anzusehen ist, wie von Haffner und Mitarbeitern vorgeschlagen wurde [5]. Diese Interpretation wird sowohl durch epidemiologische Daten unterstützt, die zeigen, daß die Dauer des Diabetes eine Rolle für das kardiovaskuläre Risiko spielt [19, 20], als auch durch solche, die klar zeigen, daß nach Neudiagnose des Diabetes das Risiko klar geringer ist als nach überlebtem Myokardinfarkt [21].

Diese epidemiologischen Daten rechtfertigen jedoch sicherlich, daß Patienten mit Typ-II-Diabetes generell mit einem Statin behandelt werden sollten, wenn keine Möglichkeit einer zahlenmäßigen Abschätzung des absoluten koronaren Risikos besteht und die Konstellation aus niedrigem HDL-Cholesterin und erhöhten Triglyzeriden nicht vorliegt.

Die Follow-up-Daten unserer Untersuchung zeigen eine Reduktion des LDL-Cholesterins um rund 25 % und liegen damit gut in jenem Bereich, der durch eine Therapie mit primär 20 mg Pravastatin erreicht werden kann [22]. Dies gilt auch für die Steigerung des HDL-Cholesterins um 13 %. Aus diesen Veränderungen der Lipide läßt sich mittels des Framingham-Algorithmus eine Veränderung des kardiovaskulären Risikos berechnen. Dabei muß jedoch einschränkend fest-

gehalten werden, daß der Algorithmus nicht für eine derartige Überprüfung eines Therapieerfolges entwickelt wurde. Andererseits zeigt die analoge Anwendung des Modells auf die prospektive WOSCOPS-Studie, daß der wahre Effekt einer Statintherapie auf die Risikoreduktion eher unter- als überschätzt wird [23].

Auch wenn die Empfehlungen von NCEP-III sowie die meisten anderen Lipidleitlinien zur Berechnung des absoluten Risikos den Framingham-Algorithmus vorschlagen, müssen doch 3 Limitierungen, vor allem hinsichtlich der Diabetiker, in Betracht gezogen werden.

Tabelle 4: Änderung von Lipiden und Risiko durch Statintherapie

	Baseline	Follow-up	% Änderung	p*
Männer				
4-Jahres-Risiko (%)	22,6 ± 15,2	16,1 ± 12,0	-27,9	< 0,001
Gesamtcholesterin (mg/dl)	262 ± 37	218 ± 33	-16,6	< 0,001
Triglyzeride (mg/dl)	213 ± 76	186 ± 65	-9,3	< 0,001
LDL-C (mg/dl)	178 ± 35	134 ± 31	-24,0	< 0,001
HDL-C (mg/dl)	42 ± 10	47 ± 11	12,8	< 0,001
Frauen				
4-Jahres-Risiko (%)	10,9 ± 7,3	6,5 ± 4,2	-31,8	< 0,001
Gesamtcholesterin (mg/dl)	270 ± 35	220 ± 33	-18,0	< 0,001
Triglyzeride (mg/dl)	199 ± 70	175 ± 57	-7,2	< 0,001
LDL-C (mg/dl)	185 ± 32	135 ± 30	-26,3	< 0,001
HDL-C (mg/dl)	45 ± 14	50 ± 13	13,6	< 0,001

* Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben

Tabelle 5: Risikoreduktion und LDL-Cholesterin in den verschiedenen Risikokategorien

	Baseline	Follow-up	abs. Änd.	% Änd.	p
Risiko > 8 % (n = 372)					
4-Jahres-Risiko (%)	20,9 ± 13,0	14,3 ± 10,7	6,7 ± 7,3	31,5 ± 25,8	< 0,01+
LDL-C (mg/dl)	179 ± 36	138 ± 32	40,5 ± 33,1	21,3 ± 16,9	< 0,01+
LDL-C < 130 mg/dl (%)	8,3	43,8	35,5		< 0,01*
LDL-C < 100 mg/dl (%)	1,3	9,4	8,1		< 0,01*
Risiko 4–8 %, LDL-C > 130 mg/dl (n = 104)					
4-Jahres-Risiko (%)	6,0 ± 1,1	4,6 ± 1,7	1,4 ± 1,8	22,6 ± 28,0	< 0,01+
LDL-C (mg/dl)	179 ± 29	128 ± 29	50,7 ± 33,5	27,4 ± 15,8	< 0,01+
LDL-C < 130 mg/dl (%)	0	50,9			< 0,01*
LDL-C < 100 mg/dl (%)	0	14,4			< 0,01*
Risiko < 4 %, LDL-C > 160 mg/dl (n = 28)					
4-Jahres-Risiko (%)	2,9 ± 0,8	2,7 ± 1,0	0,2 ± 0,8	8,6 ± 27,1	ns+
LDL-C (mg/dl)	191 ± 21	136 ± 23	55,0 ± 26,9	28,3 ± 12,3	< 0,01+
LDL-C < 130 mg/dl (%)	0	42,8			< 0,01*
LDL-C < 100 mg/dl (%)	0	7,1			ns*

+ Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben; * McNemar-Test (um den Test rechnen zu können, wurden die 0-Häufigkeiten mit der Häufigkeit 1 Fall ersetzt)

1. Zu den so genannten kardiovaskulären Endpunkten zählt auch das Neuauftreten von Angina pectoris, ein an sich weicher Endpunkt.
2. Der Einfluß der Diagnose „Diabetes“ auf das Risiko fußt auf einer kleinen (< 300) Gruppe von Patienten in dieser Studie.
3. Die, wie oben bereits angeführt, für das kardiovaskuläre Risiko wichtige Dauer des Diabetes [19, 20] geht nicht in den Algorithmus ein. Eine Verbesserung der absoluten Risikobestimmung für Typ-II-Diabetiker könnte jener Algorithmus darstellen, der aus den Daten der UKPDS-Studie stammt [24]. Dabei wurden mehr als 3000 neu diagnostizierte Diabetiker ohne vorbestehende KHK prospektiv über bis zu 15 Jahre verfolgt. In die Risikobestimmung dieses Algorithmus gehen sowohl Diabetesdauer wie auch Blutzuckerkontrolle (anhand des Hb_{A1c}) ein. Damit stellt er ein spezifisches Modell für den Typ-II-Diabetiker dar. Nachteil dieses Algorithmus ist zur Zeit, daß er nicht in anderen Populationen validiert ist oder mit anderen Modellen verglichen wurde.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß 1. Typ-II-Diabetiker in Österreich in hohem Maße therapiebedürftige Lipidstoffwechselstörungen aufweisen und 2. die Verwendung EDV-gestützter Modelle zur Berechnung des absoluten kardiovaskulären Risikos zur Unterstützung einer Therapieentscheidung sinnvoll und umsetzbar ist.

Literatur

1. The DECODE Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ* 1998; 317: 371–5.
2. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617–21.
3. Kannel WB. Lipids, diabetes and coronary heart disease: Insights from the Framingham study. *Am Heart J* 1985; 110: 1100–7.
4. Paisey RB, Arredondo G, Villalobos A, Lozano O, Guevara L, Kelly S. Association of differing dietary, metabolic and clinical risk factors with macrovascular complications of diabetes: A prevalence study of 503 Mexican type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 1984; 7: 421–7.
5. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laasko M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–4.
6. Stratton IM, Adler AI, Neil AW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type-2 diabetes: prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–12.
7. Turner RC, Millns H, Neil AW, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study. *BMJ* 1998; 316: 823–8.
8. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moye LA, Howard BV, Howard WJ, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels. *Circulation* 1998; 98: 2513–9.
9. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, Boccuzzi SJ, Musliner TA, Pedersen TR, et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2661–7.
10. The Heart Protection Study 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.
11. Expert Panel on detection and treatment of elevated cholesterol. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–97.
12. D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silberhatz H, Wilson PWF, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: New results from the Framingham study. *Am Heart J* 2000; 139: 272–81.
13. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P, Group CRP. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic group investigation. *JAMA* 2001; 286: 180–7.
14. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* 1995; 75: 473–86.
15. Reaven GM. Insulin resistance: a chicken that has come to roost. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 892: 45–57.
16. Rubins HB, Robins S, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410–8.
17. Tenkanen L, Manttari M, Manninen V. Some coronary risk factors related to the insulin resistance syndrome and treatment with gemfibrozil. Experience from the Helsinki Heart Study. *Circulation* 1995; 92: 1779–85.
18. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000; 102: 21–7.
19. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu SS, Willett WC, Speizer FE, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow up. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1717–23.
20. Lotufo PA, Gaziano JM, Chae CU, Ajani UA, Moreno G, Buring JE, et al. Diabetes and all-cause and coronary heart disease mortality among US male physicians. *Arch Intern Med* 2001; 161: 242–7.
21. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002; 324: 939–42.
22. McTavish D, Sorkin EM. Pravastatin: A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in hypercholesterolemia. *Drugs* 1991; 42: 65–89.
23. The WOSCOPS Study Group. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 1998; 97: 1440–5.
24. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM, UKPDS Study Group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes. *Clin Sci* 2001; 101: 671–9.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung