

Aus der Medizinischen Klinik I  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. Hendrik Lehnert

---

**Kardio-metabolische Charakterisierung von Patienten  
mit Typ 2 Diabetes mellitus und koronarer Herzerkrankung  
in der Anschlussheilbehandlung nach  
operativer Myokardrevaskularisation oder Koronarintervention**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Universität zu Lübeck  
**- Aus der Medizinischen Fakultät -**

Vorgelegt von  
**Anahita Krieg**  
aus Teheran, Iran

Lübeck 2010



**1. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Morten Schütt**

**2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Joachim Weil**

**Tag der mündlichen Prüfung: 09.09.2010**

**Zum Druck genehmigt: Lübeck, den 09.09.2010**

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden anteilig in folgender Publikation veröffentlicht:

„Diabetologie in der kardiologischen Anschlussheilbehandlung”,  
Diabetes, Stoffwechsel und Herz (2009) 18; 85-89

## Abkürzungsverzeichnis

ACVB	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
AHB	Anschlussheilbehandlung
BMI	Body Mass Index
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HDL	High density lipoproteins
HPLC	High pressure liquid chromatography
HRV	Herzratenvariabilität
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low density lipoproteins
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt
OGTT	Oraler Glucosetoleranz-Test
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTCA	Perkutane transluminale Coronarangioplastie
SDNN	Standard Deviation of Normal-to-Normal intervals
STEMI	ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>Seite 1</b>
1.1.	Diabetes-Prävalenz	1
1.2.	Typ 2 Diabetes und kardiovaskuläres Risiko	1
1.3.	Besonderheiten der KHK des Menschen mit Typ 2 Diabetes	2
1.4.	Effekte einer Optimierung der Glucosestoffwechselqualität auf das kardiovaskuläre Risiko	3
1.5.	Antidiabetika und kardiovaskuläres Risiko	4
1.6.	Prä-Diabetes und metabolisches Syndrom	6
1.7.	Fragestellung	7
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>9</b>
2.1.	Studiendesign	9
2.2.	Einschlusskriterien	9
2.3.	Ausschlusskriterien	10
2.4.	Erstellung der Datenbank	10
2.5.	Erhobene Daten	10
2.5.1.	Allgemeine Daten	10
2.5.2.	Körpergewichtsdaten	11
2.5.3.	Anamnestische Angaben	11
2.5.4.	Aktuelles kardiovaskuläres Ereignis	11
2.5.5.	Aktuelle Graduierung der KHK nach Herzkatheterbefund	12
2.5.6.	In der zuweisenden Klinik durchgeführte kardiologische / kardiochirurgische Maßnahmen	12
2.5.7.	Technische Untersuchungsbefunde	13
2.5.8.	Laborparameter	13

<b>2.6.</b>	<b>Durchführung des oralen Glucosetoleranz-Tests / Definitionskriterien für Glucosestoffwechselstörungen</b>	<b>14</b>
<b>2.7.</b>	<b>Statistische Auswertung</b>	<b>14</b>
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>16</b>
<b>3.1.</b>	<b>Allgemeine kardio-metabolische Daten</b>	<b>16</b>
3.1.1.	Gesamtkollektiv	16
3.1.2.	Differenzierung zwischen kardiochirurgisch operierten und nicht operierten Patienten	17
<b>3.2.</b>	<b>Technische Untersuchungsbefunde</b>	<b>19</b>
3.2.1.	Gesamtkollektiv	19
3.2.2.	Differenzierung zwischen kardiochirurgisch operierten und nicht operierten Patienten	20
<b>3.3.</b>	<b>Laborbefunde</b>	<b>22</b>
3.3.1	Gesamtkollektiv	22
3.3.2.	Differenzierung zwischen kardiochirurgisch operierten und nicht operierten Patienten	22
<b>3.4.</b>	<b>Diabetestherapie bei stationärer Aufnahme</b>	<b>23</b>
3.4.1.	Gesamtkollektiv	23
3.4.2.	Differenzierung zwischen kardiochirurgisch operierten und nicht operierten Patienten	24
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>26</b>
<b>4.1.</b>	<b>Kardio-metabolische Daten des Gesamtkollektives</b>	<b>26</b>
4.1.1	Diabetesdauer, Glucosestoffwechselqualität und kardiovaskuläres Risiko	26
4.1.2.	Insulinresistenz und kardio-metabolische Risikofaktoren	28
4.1.3.	Diabetestherapie	30
<b>4.2.</b>	<b>Unterschied kardio-metabolischer Daten von Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und koronarer Herzerkrankung nach operativer Myokardrevaskularisation oder Koronarintervention</b>	<b>31</b>

4.2.1.	Glucosestoffwechselqualität, Diabetesdauer, Diabetestherapie und arteriosklerotisches Befallsmuster der Koronararterien	31
4.2.2.	Andere kardiovaskuläre Risikofaktoren und arteriosklerotisches Befallsmuster der Koronararterien	33
4.3.	<b>Einschränkungen in der Beurteilbarkeit der Daten</b>	<b>34</b>
5.	<b>Zusammenfassung</b>	<b>35</b>
6.	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>38</b>
7.	<b>Danksagung</b>	<b>45</b>
8.	<b>Lebenslauf</b>	<b>46</b>



# 1. Einleitung

## 1.1. *Diabetes-Prävalenz*

Die Prävalenz von Glucosestoffwechselstörungen nimmt weltweit ununterbrochen zu und hat einen Pandemie-ähnlichen Zustand erreicht. So wurde von der International Diabetes Federation 1985 eine Anzahl von ca. 30 Millionen Menschen weltweit mit einem manifesten Diabetes mellitus angegeben. Diese Zahl wurde 1995 auf ca. 135 Millionen Menschen und 2007 auf ca. 246 Millionen Menschen korrigiert [1]. Neben einer Verdoppelung der Fallzahlen in den letzten 10 Jahren ist zu beachten, dass zusätzlich von einer ähnlich hohen Anzahl an Menschen mit manifestem, aber nicht bekanntem Diabetes mellitus auszugehen ist und zudem eine weitere große Anzahl an Menschen von einer Diabetes-Vorstufe / Prä-Diabetes betroffen ist. So ergab beispielsweise der KORA Survey („Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg“), der eine repräsentative Stichprobenuntersuchung des Glucosestoffwechsels bei 1.522 zufällig ausgewählten Personen aus der Wohnbevölkerung in der Region Augsburg im Alter 55 bis 74 Jahre vorsah, dass zusätzlich zu den 8,4% Personen mit einem bereits bekannten Diabetes mellitus weitere 8,2% von einem bislang nicht bekannten Diabetes mellitus betroffen waren. Weitere 23,4% der untersuchten Personen wiesen einen Prä-Diabetes (16,8% mit pathologischer Glucosetoleranz und 9,8% mit abnormer Nüchtern-glucose) auf, so dass insgesamt bei 40% der Personen in dieser Altersgruppe ein gestörter Glucosestoffwechsel vorlag [2].

## 1.2. *Typ 2 Diabetes und kardiovaskuläres Risiko*

Bei dem überwiegenden Anteil der Diabetes-Pandemie handelt es sich um Manifestationen eines Typ 2 Diabetes mellitus. Im Gegensatz zum Typ 1 Diabetes, für den eine jährliche Inzidenz-Zunahme von ca. 3,9% in Europa angegeben wird und Betroffene in erster Linie durch akute Stoffwechselentgleisungen oder mikrovaskuläre Komplikationen, wie Retinopathie, Nephropathie oder Neuropathie, bedroht sind, steht beim Typ 2 Diabetes das kardiovaskuläre Risiko und eine Reduktion der durchschnittlichen Lebenserwartung im Vordergrund [3, 4]. Eine Datenbankanalyse der Amerikanischen Gesundheitsbehörde, in der von 1986 bis

2000 Daten von Menschen mit einem manifesten Diabetes mellitus registriert wurden, weist darauf hin, dass die Erstdiagnosestellung Diabetes bei einem 50-jährigen Mann mit einem durchschnittlichen Verlust von 8,8 Jahren Lebensjahren einhergeht [5]. Diverse weitere Analysen zeigen, dass die Ursache für die erhöhte Mortalität in ca. 75% der Fälle auf makrovaskuläre Komplikationen zurückzuführen ist. Hierbei spielt vor allem eine erhöhte Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse wie Herzinfarkt, plötzlicher Herztod und Herzinsuffizienz, sowie eine erhöhte Prävalenz und ein früheres Auftreten einer koronaren Herzerkrankung, die wiederum mit einer erhöhten Komplikationsrate und Sterblichkeit beim Herzinfarkt und schlechteren Langzeitergebnissen nach operativer und interventioneller Revaskularisation einhergeht, eine Rolle. Die kardiovaskuläre Mortalität ist bei Menschen mit Typ 2 Diabetes gegenüber Nichtdiabetikern 2-mal so hoch bei Männern und 4- bis 5-mal so hoch bei Frauen [6, 7, 8, 9]. Auf der anderen Seite konnte in großen Studien an Menschen, die sich aufgrund einer KHK einer Herzkatheteruntersuchung unterziehen mussten, gezeigt werden, dass bei ca. 2/3 Drittel aller Patienten zugleich eine Störung des Glucosestoffwechsels nachweisbar ist, so dass davon ausgegangen werden muss, dass der überwiegende Anteil von Patienten mit einer KHK zugleich an einer Glucosestoffwechselstörung leidet [10]. Das Vorliegen einer Glucosestoffwechselstörung hat einen wesentlichen Einfluss auf den weiteren Verlauf der KHK und ist mitbestimmend für die Prognose, insbesondere das Re-Myokardinfarkttrisiko des Patienten [11]. Diese Erkenntnisse einer engen Verzahnung von Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen erlangen eine zunehmende Bedeutung, da neben der deutlichen Zunahme der Diabetes-Prävalenz in der Bevölkerung, unabhängig von Alterungsprozessen, ein immer früheres Auftreten der Erkrankung auch bei jüngeren Menschen beschrieben wird [1].

### **1.3. Besonderheiten der KHK des Menschen mit Typ 2 Diabetes**

Im Unterschied zur Allgemeinbevölkerung ohne bekannten Diabetes mellitus konnte in den letzten Jahrzehnten bei Menschen mit Diabetes mellitus keine eindeutige Reduktion von Morbidität und Mortalität der KHK und deren Folgen beobachtet werden [12, 13]. Arteriosklerotische Veränderungen treten bei Menschen mit Diabetes im Vergleich mit Menschen ohne Diabetes generell häufiger auf und zeigen oftmals ein diffuses Verteilungsmuster mit bevorzugtem Befall der proximalen

Koronargefäße und des Hauptstammes [14, 15]. Häufig sind auch bei angiographisch lokalisiertem Befund mit einer Diametereinengung über 50% zusätzliche Plaques vorhanden, die bei einer Ruptur Gefäßverschlüsse verursachen können. Zudem spielt das Vorliegen einer autonomen Neuropathie eine Rolle bei der oftmals eingeschränkten oder nicht vorhandenen Wahrnehmung typischer klinischer Symptome der Angina pectoris. Auf diese Weise steigert eine KHK bei Menschen mit Typ 2 Diabetes die KHK-Morbidität und –Mortalität und geht mit einer deutlich erhöhten Komplikationsrate einher.

#### **1.4. Effekte einer Optimierung der Glucosestoffwechselqualität auf das kardiovaskuläres Risiko**

In der Diabetologie wurde bislang das Erreichen einer durchschnittlich normnahen Glucosestoffwechselqualität gemessen am HbA1c-Wert als primäres Ziel der Therapie angegeben, da davon ausgegangen wird, dass auf diese Weise Hyperglykämie-assoziierte Folgeschäden verringert werden können [16]. Analog zum Typ 1 Diabetes konnte dies auch für das Auftreten von mikrovaskulären Schäden bei Menschen mit Typ 2 Diabetes gezeigt werden. Der Effekt der bislang etablierten und glucozentrisch ausgerichteten Therapie des Typ 2 Diabetes auf eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse stellt sich in klinischen Studien, in denen durch den intensivierten Einsatz diverser oraler Antidiabetika und / oder einer Insulintherapie eine stärkere Optimierung des HbA1c-Wertes als durch eine Standardtherapie erreicht werden sollte, deutlich geringer und teilweise sogar diskrepant dar. Die Ergebnisse der 5 größten Studien mit Erfassung kardiovaskulärer Endpunkte - „United Kingdom Diabetes Prospective Study“ (UKPDS), „Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events“ (PROactive), „Action in Diabetes and Vascular disease“ (ADVANCE), „Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial“ (VADT) und „Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes“ (ACCORD) - wurden in einer aktuellen Metanalyse zusammengefasst. Diese Analyse an insgesamt 33.040 Patienten mit Typ 2 Diabetes (= 163.000 Personenjahre) ergab, dass eine intensiverte Therapie, einhergehend mit einer um 0.9% höheren HbA1c-Reduktion als unter einer Standard-Therapie, Herzinfarkte, die überlebt werden, um 17% und koronare Ereignisse um 15% reduziert. Ein Effekt auf das Auftreten von Schlaganfällen und auf die Gesamtmortalität konnte nicht erreicht werden [17]. Das Ergebnis zeigt, dass eine am

HbA1c-Wert ausgerichtete Verbesserung der Glucosestoffwechselqualität Auswirkungen auf die kardiovaskuläre Ereignisrate hat. In Anbetracht der großen klinischen Relevanz und fehlenden Reduktion der Gesamtmortalität ist der aufgezeigte kardiovaskuläre Therapieeffekt der bislang etablierten Typ 2 Diabetologie allerdings kritisch zu bewerten.

### **1.5. Antidiabetika und kardiovaskuläres Risiko**

Unter der Vorstellung eines relativen Insulinmangels und angesichts der Erfolge bei der Reduktion mikrovaskulärer Ereignisse spielt die orale Therapie mit Insulinotropen, welche die endogene Insulinkonzentration durch Stimulation der Insulinsekretion erhöhen, und / oder die Insulintherapie eine große Rolle in der Typ 2 Diabetologie [18]. Der positive Einfluss dieser etablierten Therapieeskalation der vergangenen Jahrzehnte auf das kardiovaskuläre Risiko von Menschen mit Typ 2 Diabetes ist jedoch nicht klar. So ergab die Einzelanalyse der ACCORD-Studie, in der Menschen mit Typ 2 Diabetes und einem explizit hohem kardiovaskulären Risiko aggressiv bzgl. einer Reduktion des HbA1c-Wertes behandelt wurden, sogar, dass die Mortalitätsrate in der Gruppe von Patienten mit einem niedrigeren HbA1c-Wert höher war als in einer Vergleichsgruppe mit einer schlechteren Glucosestoffwechselqualität [19]. Die Kausalität dieses Befundes ist weiterhin unklar, es stehen jedoch die Effekte einer Multipharmakotherapie, einer sehr schnellen Senkung des HbA1c-Wertes einerhergehend mit einer Induktion von Hypoglykämien sowie eine Zunahme des Körpergewichts zur Diskussion. Ein ähnliches Ergebnis hat eine aktuelle Analyse einer Datenbank aus Großbritannien („UK General Practice Research Database“). Es wurden 2 verschiedene Kohorten, nämlich Patienten mit einem Typ 2 Diabetes und einer oralen Therapie mit Metformin plus einem Sulfonylharnstoffderivat (n=27.965) sowie Patienten mit einem Typ 2 Diabetes und einer Insulinbasierten Therapie (n=20.005) über einen Zeitraum von ca. 20 Jahren verfolgt. Als primärer Endpunkt galt Mortalität jeder Ursache. Die Analyse ergab, dass vor allem in der Gruppe der insulinbehandelten Patienten, aber auch in der Gruppe der Patienten mit Metformin plus Sulfonylharnstoffderivat, das Risiko für Mortalität bei HbA1c-Werten unter 7,5% erneut ansteigt [20]. In Anlehnung an die Daten der ACCORD-Studie könnte hier ein Zusammenhang mit der Induktion von Hypoglykämien bestehen, da mit Absenkung des HbA1c-Wertes unter einer Therapie mit Insulinotropen (Sulfonylharnstoffe) oder

Insulin auch das Hypoglykämie-Risiko steigt. Eine Gewichtszunahme wurde in diesem Zusammenhang nicht untersucht [19, 20].

Die Bedeutung dieser Hypothesen wird insbesondere dadurch gestärkt, dass es Evidenz für eine Optimierung des kardiovaskulären Risikos durch Antidiabetika gibt, die keine Zunahme des viszeralen Fettgewebes oder Hypoglykämien induzieren. An erster Stelle steht hierbei der Einsatz von Metformin, das aktuell unabhängig vom Vorliegen von Prä-Adipositas / Adipositas und des HbA1c-Wertes direkt bei Diagnosestellung eines Typ 2 Diabetes mellitus eingesetzt werden darf [16]. In einer aktuellen Meta-Analyse zeigte sich, dass Metformin, das eine Gewichtsreduktion unterstützt und keine Hypoglykämien verursacht, das einzige orale Antidiabetikum ist, das die kardiovaskuläre Mortalität reduziert [21]. In einer weiteren aktuellen Analyse der o.g. „UK General Practice Research Database“ war eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoffderivat im Vergleich mit Metformin mit einem 24-61% höherem Risiko für Gesamtmortalität assoziiert [22]. Auch für das Thiazolidindion Pioglitazon, das als sogenannter „Insulinsensitizer“ einen nukleären Rezeptor aktiviert und auf diese Weise u.a. intrazellulär die Überleitung des Insulinsignals verbessert, konnte in der PROactive Studie gezeigt werden, dass die kardiovaskuläre Ereignisrate bei Menschen mit Typ 2 Diabetes mit einem hohen kardiovaskulären Risiko gesenkt werden kann [23]. Für  $\alpha$ -Glucosidasehemmer, die vor allem den postprandialen Glucosestoffwechsel positiv beeinflussen und ebenfalls keine Hypoglykämien oder Zunahme des viszeralen Fettgewebes induzieren, konnten ähnliche Daten bei Menschen mit einem Prä-Diabetes gezeigt werden [24]. Eine erfolgsversprechende Therapieoption, für die es bislang keine Endpunktstudien gibt, stellen die Dipeptidylpeptidase (DPP) IV-Inhibitoren und Glucagon-like Peptid (GLP) -1 Analoga dar, welche eine physiologische endogene Insulinsekretion unterstützen.

Eine wichtige und evidenz-basierte Therapieoption des Typ 2 Diabetes stellen Lebensstilinterventionen, insbesondere die körperliche Aktivität, dar. Durch vermehrte körperliche Aktivität kann die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes aufgehalten, die erhöhte kardiovaskuläre Mortalität im Stadium der pathologischen Glukosetoleranz / Prä-Diabetes vermindert und die klinische Situation des manifestierten Diabetes verbessert werden [25]. Die mit einem Lebensstil-basierten Ansatz durchgeführten prospektiven randomisierten Interventionsstudien in Finnland und den USA ergaben übereinstimmend eine relative Reduktion der Diabetes-Inzidenz von 58% nach 3,2

bzw. 2,8 Jahren [26, 27]. Eine vergleichbare Studie in China zeigte ähnliche Ergebnisse [28]. Hinweise auf eine Verbesserung des kardiovaskulären Risikos und der diabetischen Stoffwechsellage ergeben sich u.a. aus einer Analyse der „Framingham Heart Study“, die eine Zunahme der Lebenserwartung und des Zeitraumes ohne manifesten Diabetes mellitus in Abhängigkeit von dem Ausmaß der durchgeführten körperlichen Aktivität zeigen konnte [29]. Endpunktstudien für Menschen mit einem manifesten Typ 2 Diabetes sind bislang nur vereinzelt durchgeführt worden. In der STENO-2 Studie konnte eine 50%ige Reduktion der Mortalität bei Menschen mit Typ 2 Diabetes nach 8 Jahren registriert werden, sofern alle Maßnahmen des multifaktoriellen Ansatzes wie Patientenschulung, Intensivierung der medikamentösen Therapie, Ernährungsumstellung und Bewegungssteigerung durchführbar waren [30]. Die flächendeckende Umsetzung dieser Erkenntnisse in die Praxis ist problematisch und bleibt, trotz wiederholter gesundheitspolitischer Unterstützung, mangelhaft. In diesem Zusammenhang sind vor allem Rehabilitationsprogramme mit einer individuellen und multiprofessionellen Ausrichtung vielversprechend.

## **1.6. Prä-Diabetes und metabolisches Syndrom**

Während mikroangiopathische Veränderungen in einem direkten Zusammenhang mit der Stoffwechselkontrolle und Dauer eines manifesten Diabetes mellitus stehen, treten makroangiopathische Komplikationen oft frühzeitig vor Diagnosestellung eines Diabetes auf. Eine retrospektive Auswertung der Nurses' Health Study, eine Langzeit-Beobachtungsstudie an ca. 120.000 Krankenschwestern, ergab, dass das Risiko für einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall bereits 15 Jahre vor der Erstdiagnose manifester Diabetes mellitus um das 2,4-fache höher ist, als bei Menschen, die keinen Diabetes entwickeln [31]. Diese Daten passen zu der Feststellung, dass viele Patienten erst nach einem kardiovaskulären Erstereignis Hyperglykämien erreichen, die den Definitionskriterien eines manifesten Diabetes entsprechen. Eine zentrale Rolle bei der Entstehung arteriosklerotischer Veränderungen in der Prä-Diabetes-Phase scheint die Insulinresistenz, d.h. ein vermindertes Ansprechen von Insulinzielgewebe auf Insulin, zu spielen. Die Insulinempfindlichkeit setzt sich aus einer Reihe unterschiedlicher akuter und chronischer, angeborener und erworbener Faktoren zusammen. Wesentliche Faktoren sind die individuell unterschiedlich

vererbte Insulinsensitivität, das Altern und durch den Lebensstil erworbene Faktoren, welche die Insulinempfindlichkeit langfristig modifizieren. In der Mehrzahl der Fälle wird die Veranlagung für das Entstehen eines manifesten Diabetes nicht mehr durch das Altern, sondern vielmehr durch eine Zunahme der Insulinresistenz infolge von Übergewicht und Bewegungsmangel demaskiert. Es ist davon auszugehen, dass nicht nur die Hyperglykämie, sondern auch das Entstehen eines kardiovaskulären Ereignisses entscheidend von der Schwere der Insulinresistenz abhängt. So konnte u.a. in der „San Antonio Heart Study“ gezeigt werden, dass das kardiovaskuläre Risiko mit dem Ausmaß einer Insulinresistenz unabhängig von dem Vorliegen erhöhter Blutzuckerwerte assoziiert ist [32]. Eine verminderte Insulinempfindlichkeit ist oft mit typischen kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Dyslipidämie, Hypertonus und Adipositas assoziiert und wird mit dem metabolischen Syndrom in einen Zusammenhang gebracht. Wesentlichen Einfluss auf den Glucosestoffwechsel und Hauptkriterium des metabolischen Syndroms nach der derzeit aktuellsten Definition der International Diabetes Federation hat hierbei das Vorliegen von Übergewicht / Adipositas mit einem viszeralem Fettverteilungstyp. Mehr als 90% der Menschen mit Typ 2 Diabetes sind bei Diagnosestellung übergewichtig und unterscheiden sich von Menschen ohne Diabetes durch einen größeren Bauchumfang, was einer erhöhten Masse an viszeralem Fettgewebe entspricht [33]. Es ist bekannt, dass aus dem viszeralen Fettgewebe inflammatorische Parameter freigesetzt werden, die arteriosklerotische Vorgänge verursachen können. Ferner sind eine Vielzahl weiterer endokriner Parameter aus dem viszeralen Fettgewebe, welche u.a. die Insulinempfindlichkeit, den Blutdruck, den Fettstoffwechsel und die Blutgerinnung negativ beeinflussen, bekannt. Somit hat der Bauchumfang / das viszerale Fettgewebe eine wichtige Bedeutung für die Entstehung der Hyperglykämie und eines kardiovaskulären Ereignisses [34, 35].

### **1.7. Fragestellung**

Aufgrund der engen Verzahnung zwischen Typ 2 Diabetes und makroangiopathischen Komplikationen erleiden viele Menschen mit einem Typ 2 Diabetes ein akutes Koronarsyndrom / einen Myokardinfarkt und müssen mittels Herzkatheter koronar interveniert oder kardiochirurgisch operiert werden. Primär kardiovaskulär präventiv wirksame Effekte der etablierten Typ 2 Diabetologie sind

bislang nicht überzeugend. Zudem ist es unklar, ob die Progression und der Schweregrad der KHK bei Menschen mit Typ 2 Diabetes durch die diabetische Stoffwechsellage selbst oder durch andere metabolische Faktoren verursacht werden. In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb eine Charakterisierung des herzkranken Diabetikers / Menschen mit einem Typ 2 Diabetes und einer klinisch relevanten KHK, die in einer primär kardiologisch ausgerichteten Rehabilitationseinrichtung zur Anschlussheilbehandlung aufgenommen wurden, angestrebt. Von Interesse waren insbesondere Diabetes-assoziierte Daten, wie Diabetesdauer, Diabetestherapie und Glucosestoffwechselqualität, sowie das Vorliegen assoziierter kardiovaskulärer Risikofaktoren. Zudem sollte untersucht werden, ob kardio-metabolische Unterschiede zwischen Menschen mit einem Typ 2 Diabetes und einer mittels Koronarintervention-behandelten oder einer fortgeschrittenen, operationspflichtigen KHK bestehen.



## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Studiendesign**

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Die Datenerhebung erfolgte unter Verwendung von Patientenakten, die im Rahmen eines stationären Aufenthaltes zur kardiologischen Anschlussheilbehandlung in der Curschmann-Klinik (Rehabilitationskrankenhaus für Kardiologie, Angiologie und Diabetologie sowie Akademisches Lehrkrankenhaus für die Medizinische Fakultät der Universität Lübeck; 169 Betten) erstellt worden sind.

Die kardiologische Anschlussheilbehandlung der Phase II wurde entsprechend den Leitlinien der Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen (DGPR) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) als multimodale interdisziplinäre stationäre Rehabilitation durchgeführt [36, 37].

Das gewählte Studiendesign wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck geprüft und für unbedenklich erklärt (Aktenzeichen: 07-013).

### **2.2. Einschlusskriterien**

Es wurden Daten von 631 Patienten, bei denen sowohl ein manifester Typ 2 Diabetes mellitus als auch eine koronare Herzerkrankung bekannt waren und die im Zeitraum 01/2006 bis 01/2008 nach einem kardiologischen Akutereignis zur Anschlussheilbehandlung stationär aufgenommen wurden, bei der Auswertung berücksichtigt. Dies beinhaltete klinische Daten, die im Rahmen der allgemeinen medizinischen Diagnostik und Versorgung der Patienten entweder direkt in der Curschmann-Klinik oder in der zuweisenden Akutklinik erhoben und dokumentiert wurden. Die Diagnose manifester Typ 2 Diabetes war entweder bereits vor dem stationären Aufenthalt bekannt oder wurde im Rahmen der metabolischen Routinediagnostik von Patienten mit einer KHK während der

Anschlussheilbehandlung neu diagnostiziert. Die koronare Herzerkrankung wurde ausschließlich in der zuweisenden Akutklinik mittels Herzkatheteruntersuchung diagnostiziert, dokumentiert und entweder kardiochirurgisch (koronare Bypass-Operation) oder kardiologisch (PTCA mit oder ohne Einbringen eines Stents) interveniert.

### **2.3. Ausschlusskriterien**

Patienten wurden nicht berücksichtigt, wenn nur eine pathologische Glucosetoleranz oder eine abnorme Nüchtern-glucose und somit kein manifester Diabetes mellitus vorlag. Zudem wurden Patienten mit einem bekannten Typ 1 Diabetes mellitus oder mit Diabetes-Sonderformen ausgeschlossen.

### **2.4. Erstellung der Datenbank**

Die Patienten wurden retrospektiv bei Vorliegen des Diagnoseschlüssels Typ 2 Diabetes mellitus und koronare Herzerkrankung ausgewählt und u.g. klinische Daten aus der Patientenakte anonymisiert in eine Datenbank eingetragen. Als Grundlage für die Datenbank diente das Programm Excel, Version 2003 (Fa. Microsoft®, USA).

### **2.5. Erhobene Daten**

Es wurden folgende Daten und klinische Parameter bei der Erstellung der Datenbank berücksichtigt:

#### **2.5.1. Allgemeine Daten**

- Geburtsjahr
- Jahr der Datenerhebung
- Alter (Jahre)

- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Diabetesdauer (Jahre)

### **2.5.2. Körpergewichtsdaten**

- Körpergewicht (kg)
- Körpergröße (m)
- Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)
- Bauchumfang (cm)

### **2.5.3. Anamnestische Angaben**

- Familienanamnese für Diabetes und kardiovaskuläre Ereignisse
- stattgehabter Myokardinfarkt
- stattgehabte kardiovaskuläre Bypassversorgung
- stattgehabte kardiovaskuläre Stentversorgung
- stattgehabter Schlaganfall
- vorhandene periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Vorliegen einer arteriellen Hypertonie
- ehemaliger oder aktueller Nikotinabusus
- Vorliegen einer Fettstoffwechselstörung

### **2.5.4. Aktuelles kardiovaskuläres Ereignis**

- Klinisches Akutereignis
  - Zufallsbefund einer KHK im Rahmen der Routinediagnostik
  - stabile Angina pectoris
  - instabile Angina pectoris
  - Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarkt
  - ST-Elevations-Myokardinfarkt

### **2.5.5. Aktuelle Graduierung der KHK nach Herzkatheterbefund**

- 0-Gefäß-KHK
- 1-Gefäß-KHK
- 2-Gefäß-KHK
- 3-Gefäß-KHK
- Hauptstammeteiligung

Diese Angaben basieren auf dem Herzkatheterbefund der zuweisenden Akutklinik. Da die Berichterstattung im Arztbrief bezüglich des Koronarstatus des Patienten nicht immer detailliert erfolgte, wurden diese Informationen explizit aus dem jeweiligen Herzkatheterbefund entnommen. Falls dieser Befund nicht vorlag, wurde er von der zuweisenden Klinik angefordert. Es wurde darauf geachtet, dass die Diagnose einer KHK einheitlich gestellt wurde, wonach eine KHK formal als Manifestation der Arteriosklerose mit über 50%iger Diametereinengung eines bedeutenden Koronargefäßes definiert wird und ab 70% ein interventionsbedürftiger Befund wahrscheinlich ist [38].

### **2.5.6. In der zuweisenden Klinik durchgeführte kardiologische / kardiochirurgische Maßnahmen**

- kardiologische Akuttherapie
  - konservativ
  - PTCA
  - PTCA plus unbeschichtete Stent-Einlage
  - PTCA plus beschichtete Stent-Einlage
  - Anzahl Stents / Patient
- kardiochirurgische Akuttherapie
  - Anzahl koronarer Bypässe / Patient

### **2.5.7. Technische Untersuchungsbefunde**

- Langzeit-EKG (Lifecard cf, Del Mar Reynolds / Spacelabs Healthcare, USA)
  - Vorliegen eines Vorhofflimmerns
  - zur Beurteilung der Herzfrequenzvariabilität wurde der maximale SDNN (Normalwert 141 msec; Standardabweichung aller NN-Intervalle = Abstände zwischen 2 normalen Herzschlägen) sowie der HRV-Triangularindex (Normalwert 37; Integral der Dichteverteilung = Anzahl aller NN-Intervalle dividiert durch das Maximum / die Höhe der Dichteverteilung) dokumentiert [39].
- Langzeit-Blutdruckmessung (90207, Spacelabs Healthcare, USA)
  - mittlerer systolischer Blutdruck (mm Hg)
  - mittlerer diastolischer Blutdruck (mm Hg)
  - nächtliche Blutdruck-Absenkung < 10% („non-Dipper“)
- Fahrrad-Ergometrie (Ergoselect 100P, ergoline GmbH, Deutschland)
  - maximal mögliche Belastung in Watt / Zeitdauer in Sekunden
- Verschlussdruckmessung (Mini Dopplex No. D900, Huntleigh Healthcare, USA)
  - Arm-Knöchel-Quotient rechts und links
- Echokardiographie (General Electric Company / GE Healthcare, USA)
  - Evaluation der linksventrikulären Ejektionsfraktion  
(normal, leichtgradig, mittelgradig oder hochgradig eingeschränkt)
  - Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie (ja / nein)
  - Größe des linken Vorhofs (mm)

### **2.5.8. Laborparameter**

- Fettstoffwechselfparameter (Serum, nüchtern)
  - Cholesterin gesamt (mg/dl)

- HDL-Cholesterin (mg/dl)
- LDL-Cholesterin (mg/dl)
- Triglyzeride (mg/dl)
- Transaminasen (Serum)
- GOT (U/l)
- GPT (U/l)
- Kreatinin (Serum; mg/dl)
- HbA<sub>1c</sub>-Wert (% , HPLC)

Sämtliche o.g. Laborparameter wurden in der Laborärztlichen Gemeinschaftspraxis Lübeck, Von-Morgen-Str. 3, 23564 Lübeck (akkreditiertes Labor nach DIN EN ISO 15189) bestimmt.

- Albuminausscheidung im Spontanurin (Mikraltest®, visuelle Streifentestauswertung)

## **2.6. Durchführung des oralen Glucosetoleranz-Tests / Definitionskriterien für Glucosestoffwechselstörungen**

Entsprechend den aktuellen Empfehlungen der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) wurde im Rahmen der Anschlussheilbehandlung zur Abklärung einer Glucosestoffwechselstörung bei Patienten mit einer KHK ohne bekannten Diabetes mellitus ein oraler Glucosetoleranz-Test durchgeführt [40]. Die Testdurchführung erfolgte unter Berücksichtigung der Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) [41]. Testbeginn war nach einer Nahrungskarenz von mindestens 10 Stunden. Vor und während des Tests durfte der Patient nicht rauchen oder sich körperlich betätigen. Grundlage des Tests war das Trinken einer 75 g Glukoselösung innerhalb von 5 Minuten. Die Bestimmung der Glucosekonzentration erfolgte im kapillären Vollblut zu den Zeitpunkten 0, 60 und 120 Minuten mit Hilfe des Hemocue® Glucose-Systems (HemoCue GmbH, Grossostheim, Deutschland). Es handelt sich hierbei um eine in der Diabetologie etablierte qualitätskontrollierte Labormethode zur Glucosebestimmung.

Unter Berücksichtigung der Verwendung von kapillärem Vollblut wurden die Ergebnisse anhand folgender Einteilung definierter Glucosestoffwechselstörungen beurteilt [41]:

	<b>Vollblutglucose kapillär (mg/dl)</b>	
	<b><i>Nüchtern</i></b>	<b><i>2-Stundenwert im OGTT</i></b>
<b>Normale Glucosetoleranz</b>	< 90	< 140
<b>Abnorme Nüchternglucose</b>	90-109	
<b>Gestörte Glucosetoleranz</b>	< 110	140-199
<b>Diabetes mellitus</b>	≥ 110	≥ 200

**Tabelle 1: Diagnostische Kriterien von Glucosestoffwechselstörungen unter Verwendung von kapillären Vollblutglucosebestimmungen**

## **2.7. Statische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Rank Sum Tests und des Fisher Exact Tests unter Verwendung des Programmes SigmaStat 3.0.1. (SPSS Inc., Illinois, USA).

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Allgemeine kardio-metabolische Daten**

##### **3.1.1. Gesamtkollektiv**

Es wurden in einem Zeitraum von 24 Monaten 631 Patienten mit einer KHK und einem manifesten Typ 2 Diabetes in der kardiologischen Anschlussheilbehandlung betreut. Das Durchschnittsalter betrug 68 Jahre, ca. 77% der Patienten waren männlich. Ein manifester Typ 2 Diabetes war seit 6,2 Jahren bekannt, bei ca. 22% der Patienten wurde die Diagnose Diabetes erst während der Anschlussheilbehandlung gestellt. Der durchschnittliche BMI betrug 28,1 kg/m<sup>2</sup> und der durchschnittliche Bauchumfang 103,2 cm, entsprechend einem viszeralen Fettverteilungstyp bei Übergewicht. Ca. 25% der Patienten hatten eine positive Familienanamnese für Typ 2 Diabetes oder eine KHK bzw. einen Herzinfarkt. Mindestens einen Herzinfarkt in der Vorgeschichte hatten ca. 16%, eine koronare Bypass-Operation ca. 9% und eine koronare Stent-Einlage ca. 19% der Patienten. Ein vorbestehend stattgehabter Schlaganfall oder eine pAVK waren selten (ca. 1-3% der Patienten). Nahezu alle Patienten wiesen einen arteriellen Hypertonus und über 2/3 der Patienten eine Fettstoffwechselstörung auf. Ca. 1/3 der Patienten gab einen aktuellen oder stattgehabten Nikotinabusus an.

Das klinische Akutereignis bestand überwiegend (ca. 43% der Patienten) in einem akuten Myokardinfarkt, der signifikant häufiger auf einen ST-Elevations-Myokardinfarkt und seltener auf einen Non-ST-Elevations-Myokardinfarkt zurückzuführen war. Ebenso häufig wie ein akuter Myokardinfarkt war die Gruppe an Patienten, die an einer stabilen Angina pectoris litten. Nahezu 85% der Patienten hatten eine Mehrgefäßerkrankung, wobei die überwiegende Anzahl an einer koronaren 3-Gefäßerkrankung litten. Eine Hauptstammstenose lag bei ca. 16% der Patienten vor (Tabelle 1).



### 3.1.2. Differenzierung zwischen kardiochirurgisch operierten und nicht operierten Patienten

Es wurden signifikant mehr Patienten mit einem Typ 2 Diabetes und einer KHK, die zur AHB in einer kardiologischen Rehabilitationseinrichtung aufgenommen wurden, Bypass-operiert (61,2% vs. 38,8%). Diese Patienten waren signifikant älter (68,8 vs. 66,8 Jahre), und wiesen als kardiovaskuläre Risikofaktoren häufiger eine arterielle Hypertonie (94,6% vs. 85,7%) auf. Ein aktueller oder stattgehabter Nikotinabusus jedoch zeigte sich in dieser Gruppe seltener (23,7% vs. 34,7%). Alle anderen kardiovaskulären Riskofaktoren, inklusive der Diabetesdauer, des Bauchumfangs sowie der Familienanamnese für Diabetes / KHK und der Eigenanamnese für vorherige stattgehabte makrovaskuläre Komplikationen waren nicht unterschiedlich.

Das kardiovaskuläre Akutereignis bestand bei den kardiochirurgisch operierten Patienten signifikant häufiger in einer stabilen Angina pectoris (60,4% vs. 12,7%), während signifikant häufiger eine koronare 3-Gefäßerkrankung (77,9% vs. 40,0%) und eine Hauptstambeteiligung (21,8% vs. 6,5%) vorlagen. Ein akuter Myokardinfarkt war signifikant seltener in der Gruppe der kardiochirurgisch Operierten (25% vs. 71,8%). Dies betraf sowohl die Non-ST-Elevations-Myokardinfarkte (11,1% vs. 26,5%) wie auch die ST-Elevationsinfarkte (13,9% vs. 45,3%), die wiederum in der Gruppe der nicht kardiochirurgisch Operierten im Vergleich mit akuten Non-ST-Elevations-Myokardinfarkten häufiger waren (Tabelle 1).

Bei Patienten mit einem Typ 2 Diabetes und einer KHK, die nicht kardiochirurgisch behandelt wurden, wurde überwiegend eine PTCA mit Stent-Einbringung durchgeführt. Hierbei handelte es sich signifikant häufiger um nicht beschichtete Stents. Am häufigsten war die Einbringung von einem koronaren Stent pro Patient notwendig. Kardiochirurgisch Operierte erhielten überwiegend 3 und mehr koronare Bypässe (Tabelle 2).

	gesamt	ACVB-OP	Herzkatheter	P-Wert
<b>Allgemeine Daten</b>				
Patientenzahl *	631	386	245	<0,001
Alter (Jahre) *	68,0±8,9	68,8±8,0	66,8±10,1	0,03
Männlich (%)	485 (76,9%)	297 (76,9%)	188 (76,7%)	0,97

	<b>gesamt</b>	<b>ACVB-OP</b>	<b>Herzkatheter</b>	<b>P-Wert</b>
<b><i>Koronare Risikofaktoren</i></b>				
Diabetesdauer	6,2±8,1	6,2±7,9	6,2±8,5	0,64
Erstdiagnose DM in der AHB	141 (22,4%)	91 (23,6%)	50 (20,4%)	0,49
Körpergewicht (kg) *	83,9±14,6	82,6±14,4	85,9±14,9	0,01
Größe (m)	172,7±8,2	172,3±8,3	173,5±8,1	0,08
Body Mass Index (kg/m2) *	28,1±4,3	27,9±4,3	28,5±4,2	0,049
Bauchumfang (cm)	103,2±11,2	103,6±10,8	102,8±11,7	0,54
Nikotinabusus (aktuell/ehemals) *	177 (28,1%)	92 (23,8%)	85 (34,7%)	0,02
Arterieller Hypertonus *	575 (91,1%)	365 (94,6%)	210 (85,7%)	<0,001
Fettstoffwechselstörung	498 (78,9%)	312 (80,8%)	186 (75,9%)	0,17
Positive Familienanamnese für Diabetes und / oder KHK	141 (24,6%)	85 (22,0%)	70 (28,6%)	0,17
Ehemaliger Myokardinfarkt	103 (16,3%)	55 (14,3%)	48 (19,6%)	0,26
Ehemalige kardiovaskuläre Stentversorgung	119 (18,9%)	74 (19,2%)	45 (18,4%)	0,88
Ehemalige kardiovaskuläre Bypassversorgung	54 (8,6%)	26 (6,7%)	28 (11,4%)	0,06
Ehemaliger Schlaganfall	11 (1,8%)	9 (2,3%)	2 (0,8%)	0,79
Bekannte pAVK	19 (3,0%)	9 (2,3%)	10 (4,1%)	0,71
<b><i>Kardiovaskuläres Ereignis</i></b>				
Zufallsbefund *	31 (4,9%)	25 (6,5%)	6 (2,5%)	0,04
Stabile Angina pectoris *	264 (41,8%)	233 (60,4%)	31 (12,7%)	<0,001
Instabile Angina pectoris *	26 (4,1%)	24 (6,2%)	2 (0,8%)	0,002
NSTEMI *	108 (17,1%)	43 (11,1%)	65 (26,5%)	<0,001
STEMI *	165 (26,2%)	54 (13,9%)	111 (45,3%)	<0,001
<b><i>Graduierung der KHK</i></b>				
0-Gefäß-KHK	3 (0,5%)	1 (0,3%)	2 (0,8%)	0,69
1-Gefäß-KHK *	92 (14,6%)	19 (4,9%)	73 (29,8%)	<0,001
2-Gefäß-KHK *	134 (21,2%)	64 (16,6%)	70 (28,6%)	<0,001
3-Gefäß-KHK *	399 (63,2%)	301 (77,9%)	98 (40,0%)	<0,001
Hauptstammeteiligung *	100 (15,9%)	84 (21,8%)	16 (6,5%)	<0,001

**Tabelle 1: Allgemeine und kardio-metabolische Daten.** Prozentangaben in Klammern beziehen sich auf den prozentualen Anteil der vorgenannten Anzahl Betroffener von der Gesamtmenge der Betroffenen der jeweiligen Spalte („gesamt“, „operiert“ oder „nicht operiert“). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen „operiert“ und „nicht operiert“ sind am Anfang der Zeile gekennzeichnet (\*).

<b>Durchgeführte kardiologische Intervention</b>	<b>Anzahl n (% Subgruppe)</b>
<b><i>Nicht kardiochirurgisch Operierte</i></b>	<b>245 (100%)</b>
Konservativ	68 (27,8%)
PTCA	10 (4,1%)
PTCA + Stent (unbeschichtet)	111 (45,3%)
PTCA + Stent (beschichtet)	56 (22,9%)
<b>Stents / Patient</b>	<b>167 (100%)</b>
- 1	111 (66,5%)
- 2	35 (21,0 %)
- 3	17 (10,2%)
- 4	2 (1,2%)
- 5	1(0,6%)
- 6	0
- 7	0
- 8	1 (0,6 %)
<b><i>Kardiochirurgisch Operierte</i></b>	<b>386 (100%)</b>
Anzahl der Bypässe	
- 1	39 (10,1%)
- 2	77 (20,0%)
- 3	149 (38,6%)
- 4	92 (23,8%)
- 5	27 (7,0%)
- 6	2 (0,5%)

**Tabelle 2: Kardiologische / kardiochirurgische Maßnahmen vor stationärer Aufnahme.**

### **3.2. Technische Untersuchungsbefunde**

#### **3.2.1. Gesamtkollektiv**

Insgesamt bestand bei 23,6% der Patienten ein Vorhofflimmern. Hierbei wurde nicht differenziert, ob es sich um ein neu aufgetretendes oder schon bekanntes Vorhofflimmern handelte. Vor allem in der Fraktion der akut operierten Patienten könnte es sich um ein perioperativ entstandenes passageres Vorhofflimmern gehandelt haben. Bei den Patienten ohne Vorhofflimmern konnte der HRV-Triangel-Index und der maximale SDNN bestimmt werden. Diese Werte waren durchschnittlich zu niedrig und weisen auf das Vorliegen einer reduzierten Herzfrequenzvariabilität

hin. Dies ist vor allem auf den Zustand des akuten kardiochirurgischen Eingriffs zurückzuführen. Der durchschnittliche Blutdruck lag mit mittleren Drücken von ca. 121/68 mm Hg in einem akzeptablen Bereich. Insgesamt lag aber bei ca. 63% aller herzkranken Diabetiker eine unzureichende Nachtabsenkung vor (sogenannte „non-Dipper“). Durch den Zustand einer frischen Operation bei dem größten Anteil der herzkranken Diabetiker wurde auch die durchschnittliche Leistung in der Fahrrad-Ergometrie beeinflusst. Insgesamt war eine maximale Leistung von ca. 81 Watt über ca. 83 Sekunden möglich. Die Verschußdruckmessung erbrachte insgesamt einen unauffälligen durchschnittlichen Befund. In der Ruhe-Echokardiographie bestand bei dem größten Anteil der Patienten (ca. 60%) eine normale linksventrikuläre Pumpfunktion, während bei ca. 36% eine linksventrikuläre Hypertrophie vorlag. Zudem war der linke Vorhof ohne Korrektur für die Körpergröße und das Geschlecht mit  $46,3 \pm 7,8$  mm etwas vergrößert (Tabelle 3).

### **3.2.2. Differenzierung zwischen kardiochirurgisch operierten und nicht operierten Patienten**

Signifikante Unterschiede entstanden vor allem durch Parameter, die durch den Zustand einer frischen Traumatisierung im Rahmen eines kardiochirurgischen Eingriffs beeinflusst werden (z.B. Inflammation, Immobilisation, Herzrhythmusstörungen). Während der Effekt auf das Vorliegen eines Vorhofflimmerns deutlich, aber nicht signifikant war, bestand bei kardiochirurgisch operierten Patienten eine signifikant niedrigere Herzfrequenzvariabilität als bei kardiologisch intervenierten Patienten. Zudem war nach einer kardiochirurgischen Operation der Anteil von Patienten mit einer fehlenden nächtlichen Blutdruck-Absenkung im Rahmen einer Langzeit-Blutdruckmessung höher sowie in der Fahrrad-Ergometrie die Maximalbelastung pro Sekunde niedriger. Hervorzuheben ist, dass auch bei über 50% der nicht kardiochirurgisch Operierten die nächtliche Blutdruckabsenkung unzureichend war. Es bestanden keine Unterschiede bzgl. der mittleren Blutdruckwerte, der Verschußdruckmessung, der linksventrikulären systolischen Ejektionsfraktion sowie einer linksventrikulären Hypertrophie oder der Größe des linken Vorhofs in der Echokardiographie (Tabelle 3).

	<b>gesamt</b>	<b>ACVB-OP</b>	<b>Herzkatheter</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Langzeit-EKG</b>				
Vorhofflimmern (passager bis permanent)	85 (23,6%)	64 (16,6%)	21 (8,6%)	0,19
HRV-Triangel-Index *	22,8±9,8	19,7±7,9	27,9±10,4	<0,001
Maximaler SDNN *	98,3±42,8	88,5±41,2	114,1±40,7	<0,001
<b>Langzeit-Blutdruckmessung</b>				
Mittlerer systolischer Blutdruck *	120,9±14,2	120,0±13,4	122,6±15,4	0,03
Mittlerer diastolischer Blutdruck	68,3±7,9	68,2±7,0	68,7±9,1	0,49
Fehlende nächtliche Blutdruck- Absenkung („non-Dipper“ *)	395 (62,6%)	264 (68,4%)	131 (53,5%)	<0,001
<b>Fahrrad-Ergometrie</b>				
Maximale Belastung (Watt) *	80,6±25,7	76,3±22,9	87,7±28,1	<0,001
Maximale Belastung (Sekunden)	82,7±34,6	83,7±34,9	81,1±34,0	0,37
<b>Verschußdruckmessung</b>				
Arm-Knöchel-Quotient rechts	0,9±0,4	0,9±0,2	0,9±0,6	0,36
Arm-Knöchel-Quotient links	0,9±0,2	0,9±0,2	0,9±0,2	0,40
<b>Echokardiographie</b>				
Linksventrikuläre systolische Ejektionsfraktion				
- Normal	377 (59,8%)	232 (60,1%)	145 (59,2%)	0,80
- Leicht eingeschränkt	138 (21,9%)	86 (22,3%)	52 (21,2%)	0,83
- Mittelgradig eingeschränkt	84 (13,3%)	53 (13,7%)	31 (12,7%)	0,79
- Hochgradig eingeschränkt	29 (4,6%)	14 (3,6%)	15 (6,1%)	0,21
Linksventrikuläre Hypertrophie	225 (35,7%)	134 (34,7%)	91 (37,1%)	0,54
Größe linker Vorhof (mm)	46,3±7,8	46,2±7,3	46,5±8,6	0,57

**Tabelle 3: Technische Untersuchungsbefunde.** Prozentangaben in Klammern beziehen sich auf den prozentualen Anteil der vorgenannten Anzahl Betroffener von der Gesamtmenge der Betroffenen der jeweiligen Spalte („gesamt“, „operiert“ oder „nicht operiert“). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen „operiert“ und „nicht operiert“ sind am Anfang der Zeile gekennzeichnet (\*).

### **3.3. Laborbefunde**

#### **3.3.1. Gesamtkollektiv**

Das auffälligste Ergebnis war, dass die herzkranken Diabetiker insgesamt mit einem HbA1c-Wert von durchschnittlich 6,89% eine überraschend gute Stoffwechseleinstellung aufwiesen. Dieser Wert wurde nicht durch Patienten, die im Rahmen eines akuten kardiochirurgischen Intervention Fremdblutinfusionen bekamen (31,22% der Patienten insgesamt bzw. 51,04% der Operierten), beeinflusst, da diese Patienten nicht in die Bewertung des durchschnittlichen HbA1c-Wertes eingingen. Weiter auffällig war ein durchschnittliches Serum-Kreatinin von  $1,22 \pm 0,57$ , das auf eine bereits reduzierte glomeruläre Filtrationsrate hinweist. Differentialdiagnostisch könnte auch eine fortbestehende Beeinflussung durch die z.T. wiederholte Kontrastmittelexposition im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung eine Rolle spielen. In diesem Zusammenhang ließ sich auch bei ca. 20% der herzkranken Diabetiker insgesamt eine Mikroalbuminurie nachweisen. Das LDL-Cholesterin lag deutlich  $< 100$  mg/dl, das HDL-Cholesterin war moderat reduziert und die Nüchtern-Triglyzeride geringfügig erhöht (Tabelle 4).

#### **3.3.2. Differenzierung zwischen kardiochirurgisch operierten und nicht operierten Patienten**

Unter Berücksichtigung von kardiochirurgisch operierten Patienten ohne Fremdblutgabe, war der Glucosestoffwechsel in diesem Patientenkollektiv signifikant besser als in der Gruppe von herzkranken Diabetikern ohne kardiochirurgische Intervention ( $6,65 \pm 0,81$  vs.  $7,22 \pm 1,33$ ). Signifikante Unterschiede bestanden auch für die Ergebnisse der Lipidparameter. Im Gegensatz zu dem überraschenden Befund der Glucosestoffwechselqualität, waren die Lipidparameter im Sinne eines höheren kardiovaskulären Risikos signifikant schlechter bei den kardiochirurgisch intervenierten Patienten (höhere Werte für LDL-Cholesterin und Triglyzeride, niedrigerer Wert für das HDL-Cholesterin). Die GOT war ebenfalls signifikant unterschiedlich, während die Werte für die GPT, das Serum-Kreatinin und die Proteinurie keine Unterschiede aufwiesen (Tabelle 4).

	<b>gesamt</b>	<b>ACVB-OP</b>	<b>Herzkatheter</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Allgemeine Parameter</b>				
Serum-Kreatinin	1,22±0,57	1,26±0,67	1,15±0,35	0,06
GOT *	27,76±9,68	26,89±9,31	29,14±10,1	0,001
GPT	41,55±16,64	41,13±17,4	42,13±15,4	0,17
<b>Fettstoffwechsel</b>				
Cholesterin gesamt	156,48±37,09	156,38±37,41	156,91±36,66	0,94
HDL-Cholesterin *	39,08±12,07	36,47±9,88	43,15±13,95	<0,001
LDL-Cholesterin *	87,36±29,92	89,19±30,9	84,55±28,13	0,049
Triglyzeride *	151,62±80,53	153,73±62,07	149,26±103,22	0,01
<b>Glucosestoffwechselqualität</b>				
HbA1c-Wert (Operierte ohne Fremdblut) *	6,89±1,14	6,65±0,81	7,22±1,33	<0,001
<b>Proteinurie</b>				
Vorhanden	180 (28,5%)	109 (28,2%)	71 (28,9%)	0,8
Menge	20,14±33,02	19,43±32,73	21,27±33,56	0,57

**Tabelle 4: Laborbefunde.** Prozentangaben in Klammern beziehen sich auf den prozentualen Anteil der vorgenannten Anzahl Betroffener von der Gesamtmenge der Betroffenen der jeweiligen Spalte („gesamt“, „operiert“ oder „nicht operiert“). Die Angabe des durchschnittlichen HbA1c-Wertes von Patienten, die Bypass-operiert wurden, erfolgte unter Ausschluss von Patienten, die perioperative Fremdblut erhalten hatten. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen „operiert“ und „nicht operiert“ sind am Anfang der Zeile gekennzeichnet (\*).

### 3.4. Diabetestherapie bei stationärer Aufnahme

#### 3.4.1. Gesamtkollektiv

Die Diabetestherapie bei stationärer Aufnahme bestand insgesamt aus 39,5% Patienten ohne Pharmakotherapie, 28,7% Patienten mit Einnahme von mindestens einem oralen Antidiabetikum, 22,5% Patienten mit mindestens einer Insulinapplikation pro Tag ohne gleichzeitige Einnahme eines oralen Antidiabetikums sowie 9,4% Patienten, die sowohl mit Insulin als auch einem oralen Antidiabetikum behandelt wurden. Bei der Angabe von Patienten ohne Pharmakotherapie ist zu berücksichtigen, dass bei 22,4% der Patienten die Erstdiagnose Diabetes mellitus

erst während des stationären Aufenthaltes gestellt wurde und die nachfolgende Diabetestherapie in der Auflistung nicht berücksichtigt ist. Der überwiegende Anteil der Patienten, die mit oralen Antidiabetika behandelt wurden, erhielten Metformin (65,8%) und / oder Sulfonylharnstoffe / Glinide (56,9%). Andere orale Antidiabetika wie Acarbose, Thiazolidindione oder Gliptine wurden kaum verwendet. Insulinbehandelte Patienten erhielten überwiegend ein prandiales Normalinsulin (64,7%) oder ein Neutral Protamine Hagedorn (NPH) -Insulin (51,2%), während prandiale Analog- (19,4%) oder Verzögerungsinsuline (21,4%) deutlich geringer eingesetzt wurden. Eine Mischinsulintherapie lag bei ca. 17% der insulinbehandelten Patienten vor. Aufgrund des hohen Anteils an Therapien mit einem prandialen Insulin ist von einem überwiegenden Einsatz einer intensivierten Insulintherapie bzw. Therapiekonzepten mit mindestens 3 mal täglichen Insulinapplikationen auszugehen. Eine Kombinationstherapie mit Insulin und oralen Antidiabetika erfolgte nur bei ca. 9% der Patienten. Metformin erhielten insgesamt ca. 25% der Patienten entweder als Monotherapie, kombinierte orale Therapie oder in Kombination mit Insulin. Ferner wurden Kombinationen verschiedener oraler Antidiabetika deutlich seltener als eine Monotherapie und Kombinationen von mehr als 2 oralen Antidiabetika so gut wie gar nicht eingesetzt (Tabelle 5).

### **3.4.2. Differenzierung zwischen kardiochirurgisch operierten und nicht operierten Patienten**

Die Gegenüberstellung sämtlicher angewendeter antidiabetischer Therapieoptionen ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten, die Bypass-operiert oder kardiologisch interveniert wurden. Dies betraf auch die Subgruppenanalyse der oralen Antidiabetika, inklusive der Metformin-Einnahme, sowie der Insulintherapie, inklusive der pro Tag applizierten Insulineinheiten. Einschränkend muss erwähnt werden, dass die Anzahl der operierten Patienten mit einer Insulintherapie nur der Situation bei stationärer Aufnahme nach dem operativen Eingriff entsprach und nicht sicher die Anzahl der präoperativ insulinbehandelten Patienten wiedergibt (Tabelle 5).



	<b>gesamt</b>	<b>ACVB-OP</b>	<b>Herzkatheter</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Keine Pharmakotherapie</b>	<b>249 (39,5%)</b>	<b>157 (40,7%)</b>	<b>92 (37,6%)</b>	<b>0,49</b>
<b>Orale Antidiabetika</b>	<b>181 (28,7%)</b>	<b>115 (29,8%)</b>	<b>66 (26,9%)</b>	<b>0,49</b>
- Metformin	119	69	42	0,89
- Sulfonylharnstoffe	93	58	35	0,89
- Glinide	10	8	2	0,37
- Acarbose	6	5	1	0,49
- Thiazolidindione	4	2	2	0,96
- Gliptine	1	1	0	0,82
<b>Insulintherapie</b>	<b>142 (22,5%)</b>	<b>83 (21,5%)</b>	<b>59 (24,1%)</b>	<b>0,51</b>
Einheiten Insulin / Patient	15,64±29,57	13,34±27,13	19,15±32,81	0,1
- Normalinsulin	130 (64,7%)	76 (66,7%)	54 (62,1%)	0,62
- Prandiales Analoginsulin	39 (19,4%)	20 (17,54)	19 (21,84)	0,59
- NPH-Insulin	103 (51,2%)	56 (49,1%)	47 (54,0%)	0,31
- Insulin Glargin	32 (15,9%)	17 (14,9%)	15 (17,2%)	0,72
- Insulin Detemir	13 (6,5%)	7 (6,1%)	6 (6,9%)	0,89
- Mischinsulintherapie	35 (17,4%)	19 (16,7%)	16 (18,4%)	0,74
<b>Kombination OAD plus Insulin</b>	<b>59 (9,4%)</b>	<b>31 (8,0%)</b>	<b>28 (11,4%)</b>	<b>0,19</b>
Insulin plus Metformin	42 (20,9%)	20 (17,5%)	22 (25,3%)	0,25
Insulin plus Sulfonylharnstoffe	14 (7,0%)	8 (7,0%)	6 (6,9%)	0,81
Insulin plus Thiazolidindione	0	0	0	0,00
Insulin plus Glinide	3 (1,49%)	3 (2,6%)	0	0,31
<b>Metformin insgesamt</b>	<b>161 (25,5%)</b>	<b>97 (25,1%)</b>	<b>64 (26,1%)</b>	<b>0,85</b>
<b>Anzahl oraler Antidiabetika insgesamt</b>				
- 1 OAD	191	110	80	0,34
- 2 OAD	48	35	13	0,11
- 3 OAD	1	0	1	0,82

**Tabelle 5: Diabetestherapie.** Prozentangaben in Klammern beziehen sich auf den prozentualen Anteil der vorgenannten Anzahl Betroffener von der Gesamtmenge der Betroffenen der jeweiligen Spalte („gesamt“, „operiert“ oder „nicht operiert“).

## **4. Diskussion**

### **4.1. Kardio-metabolische Daten des Gesamtkollektives**

#### **4.1.1. Diabetesdauer, Glucosestoffwechselqualität und kardiovaskuläres Risiko**

Das Gesamtkollektiv der Patienten mit bekanntem Typ 2 Diabetes und KHK war einerseits durch das überwiegende Vorliegen einer koronaren Mehrgefäßerkrankung, einhergehend mit einem akuten Myokardinfarkt in ca. 45% der Fälle und einer Hauptstammstenose in ca. 15% der Fälle, sowie andererseits durch eine durchschnittliche Diabetesdauer von 6,2 Jahren und einem HbA1c-Wert von 6,9% charakterisiert. Diese Konstellation weist darauf hin, dass Menschen mit einem Typ 2 Diabetes bereits frühzeitig nach Diagnosestellung ein hohes Risiko haben, an einer klinisch relevanten KHK, einhergehend mit einem akuten Myokardinfarkt und / oder der Notwendigkeit einer ACVB-OP, zu leiden. Unterstützt wird diese Beobachtung dadurch, dass die Diagnose manifester Diabetes mellitus bei ca. 22% der Patienten erst nach Auftreten einer klinisch relevanten KHK im Rahmen der aktuellen Anschlussheilbehandlung gestellt wurde. In der Literatur finden sich diverse Studien, die ähnliche Daten beschreiben und darauf hinweisen, dass, im Gegensatz zu mikroangiopathischen Veränderungen, makroangiopathische Veränderungen bereits frühzeitig, oftmals auch vor Erreichen einer definierten diabetogenen Stoffwechsellage, auftreten. Die Nurses' Health Study zeigte u.a., dass das Risiko für einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall bereits 15 Jahre vor der Erstdiagnose manifester Diabetes mellitus um das 2,4-fache höher ist, als bei Menschen, die keinen Diabetes entwickeln [31]. In dem Euro Heart Survey wurde bei ca. 5.000 Patienten mit einer KHK der Glucosestoffwechsel evaluiert und ein oraler Glucosetoleranztest durchgeführt, wenn zuvor kein manifester Diabetes bekannt war. Circa 70% der KHK-Patienten insgesamt litten unter einer Glucosestoffwechselstörung. Durch den oralen Glucosetoleranztest konnte zusätzlich zu ca. 30% KHK-Patienten mit einem bekannten Diabetes mellitus, weitere ca. 10-15% Patienten mit einem manifesten Diabetes mellitus und ca. 25% mit einer Glucosetoleranzstörung / Prä-Diabetes erkannt werden [10]. In der GAMI-Studie („Glucose Abnormalities in Myocardial Infarction“) wurden ca. 200 Patienten, bei denen kein vorbestehender Diabetes mellitus bekannt war, 5 Tage nach einem akuten Myokardinfarkt mittels oralem Glucosetoleranztest untersucht [11]. In dieser Studie konnte auf diese Weise bei ca. 30% der Infarkt-Patienten ein manifester

Diabetes mellitus neu diagnostiziert werden, zudem litten weitere ca. 35% an einer gestörten Glucosetoleranz / Prä-Diabetes. Der Anteil an Patienten mit einer Glucosestoffwechselstörung war auch in weiteren Untersuchungen über insgesamt 12 Monate nach dem Myokardinfarkt konstant. Es zeigte sich hierbei, dass die höchste Re-Infarktrate in diesem Zeitraum Patienten mit einer Glucosetoleranzstörung hatten. Dieser Befund könnte einerseits auf die Bedeutung der Aufklärung / Beratung oder auch auf einen möglichen Effekt einer Therapie (z.B. Metformin, Lebensstilinterventionen) hinweisen, da dies Patienten mit einem Prä-Diabetes zumeist vorenthalten wird. Auf der anderen Seite wird auf die Bedeutung der Glucoseregulationsstörung und nicht der eigentlichen Hyperglykämie für das makrovaskuläre Risiko hingewiesen. Hierfür sprechen auch die Daten der vorliegenden Arbeit, die für das Gesamtkollektiv einen durchschnittlichen HbA1c-Wert von 6,9% ergaben und somit, aus rein glucozentrischer Sicht, für eine Glucosestoffwechselqualität spricht, die zumindest der Glucosestoffwechselqualität von Menschen mit Typ 2 Diabetes ohne KHK in Deutschland nicht unterlegen ist.

Die von nationalen und internationalen Fachgesellschaften empfohlenen Ziele der anti-hyperglykämischen Therapie bei Typ 2 Diabetes beinhalten HbA1c-Werte von  $< 6,5\%$  [16] bis  $< 7,0\%$  [42]. Es ist bekannt, dass vor allem in der Primärversorgung von Menschen mit Diabetes diese Therapieziele unzureichend erreicht werden. In dem Deutschen Arm der CODE-2 („Costs of Diabetes in Europe - Type 2“) Studie lag der durchschnittliche HbA1c-Wert bei 7,5% [43]. In einer anderen Kohortenstudie an 4.575 Deutschen Patienten mit Typ 2 Diabetes, der IRIS-Studie, erreichten 16% einen HbA1c-Wert unter 6,5% und 32% einen HbA1c-Wert unter 7,0% [44]. Gleichzeitig bestand ein Rückgang der Glucosestoffwechselqualität einhergehend mit der Diabetesdauer und Eskalation der Diabetestherapie. Eine solche Beobachtung ergab sich auch anhand der Daten einer epidemiologischen Studie der Primärversorgung von Patienten mit Typ 2 Diabetes in Deutschen Hausarztpraxen, der DETECT- („Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment“) Studie, die für 8.188 Patienten einen durchschnittlichen HbA1c-Wert von 6,9%, einhergehend mit ca. 39% Patienten mit einem HbA1c-Wert  $\geq 7,0\%$ , ergab [45]. Die Glucosestoffwechselqualität in dem hier vorgestellten Patientenkollektiv, das im Unterschied zu o.g. Erhebungen gleichzeitig durch eine bekannte und klinisch relevante KHK charakterisiert war, kann in Zusammenschau o.g. Daten als zumindest gleichwertig mit nationalen

Patientenkollektiven ohne bekannte makrovaskuläre Komplikationen bewertet werden.

#### **4.1.2. Insulinresistenz und kardio-metabolische Risikofaktoren**

Die Hyperglykämie hat eine Relevanz bei der Entstehung / Progression einer makrovaskulären Komplikation. Dies ergeben u.a. Daten aus der EDIC-Studie („Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications“), einer Nachbeobachtung der bislang größten Studie an Patienten mit einem Typ 1 Diabetes, der DCCT-Studie („The Diabetes Control and Complications Trial“) [46]. In dieser Studie wurden initial ca. 1.500 mit einem Typ 1 Diabetes, die im Unterschied zu Patienten mit einem Typ 2 Diabetes an einem absoluten Insulinmangel aufgrund eines Autoimmunprozesses leiden und einen anderen Phänotyp aufweisen, über 10 Jahre mit unterschiedlichen Insulinbehandlungskonzepten behandelt. Am Ende der Studie wies die eine Gruppe einen durchschnittlichen HbA1c-Wert von 7,4% und die andere Gruppe einen durchschnittlichen HbA1c-Wert von 9,1% auf. Die EDIC-Nachbeobachtung konnte zeigen, dass weitere 10 Jahre später, trotz Angleichen der Glucosestoffwechselqualität zwischen den beiden Behandlungsgruppen nach offiziellem Studienende, Patienten mit einer ehemals besseren Glucosestoffwechselqualität weniger häufig ein kardiovaskuläres Ereignisse erlitten (HbA1c 7,4 vs. 9,1%: 52 vs. 31 Ereignisse;  $P=0,02$ ) [46]. Es fällt jedoch auch auf, dass nach insgesamt 20 Jahren Diabetesdauer die Häufigkeit und Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse im Vergleich zu Patienten mit einem Typ 2 Diabetes äußerst gering ist (52 kardiovaskuläre Ereignisse / 1.441 Patienten / 20 Jahre). Auch diese Daten weisen darauf hin, dass pathophysiologisch bei der Entstehung des Typ 2 Diabetes weitere Faktoren, zusätzlich zur Hyperglykämie, eine Rolle spielen, die für die makrovaskulären Komplikationen relevant sind. Eine wichtige Rolle scheint hierbei die Insulinempfindlichkeit im Rahmen der zellulären insulinabhängigen Glucoseaufnahme zu spielen. Insulin vermittelt auf zellulärer Ebene ein Signal, das über den Insulinrezeptor in die Zelle weitergeleitet wird und auf diese Weise den insulinvermittelten Glucoseeinstrom in die Zelle bzw. eine Glucosereduktion intravasal vermittelt. Ist dieses System gestört und wird für den Glucoseeinstrom in die Zelle mehr Insulin benötigt, spricht man von einer sogenannten Insulinresistenz. Je nach Funktion der insulinproduzierenden Beta-Zellen kann über Jahre bis Jahrzehnte

dieser Zustand einer chronischen, Insulinresistenz-kompensierenden Hyperinsulinämie bei noch normalen Glucosewerten oder einer gestörten Glucosetoleranz aufrechterhalten werden. Aus diversen Studien ist bekannt, dass der Zustand der Insulinresistenz ein hohes kardiovaskuläres Risiko darstellt. Dies konnte u.a. in der „San Antonio Heart Study“ gezeigt werden, die bei ca. 2.600 Menschen ohne Diabetes und vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung eine deutliche Assoziation zwischen dem Ausmaß der Insulinresistenz und dem Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses über 8 Jahre ergab [32].

Im Zusammenhang mit dem Vorhandensein einer Insulinresistenz / eines Prä-Diabetes stehen eine Reihe weiterer metabolischer Veränderungen, die als eigenständige kardiovaskuläre Risikofaktoren bekannt sind und u.a. gemeinsam als metabolisches Syndrom definiert wurden. Hierbei handelt es sich in erster Linie um die Faktoren Übergewicht / Adipositas mit einer viszeralen Fettverteilung (gemessen am Bauchumfang), die arterielle Hypertonie und eine Fettstoffwechselstörung [47]. Das hier beschriebene Patientenkollektiv mit einem Typ 2 Diabetes und einer KHK weist einerseits eine relativ zufriedenstellende Glucosestoffwechselqualität und kurze Diabetesdauer auf, auf der anderen Seite bestand gleichzeitig ein hohes kardio-metabolisches Risiko bei einem durchschnittlichen BMI von ca. 28 kg/m<sup>2</sup> mit viszeraler Fettverteilung (durchschnittlicher Bauchumfang ca. 103 cm, 77% Männer), einer bekannten arteriellen Hypertonie bei nahezu sämtlichen Patienten und einer Fettstoffwechselstörung bei ca. 2/3 der Patienten. Es ist wahrscheinlich, dass neben der diabetogenen Stoffwechsellage diese metabolischen Faktoren, die sich gegenseitig beeinflussen, eine wesentliche Rolle bei der Entstehung makrovaskulärer Veränderungen gespielt haben. Die Bedeutung der Anzahl metabolischer Faktoren zusätzlich zum bestehenden Typ 2 Diabetes mellitus für das kardiovaskuläre Risiko wird u.a. aus den Daten der „Strong Heart Study“ deutlich. Diese Kohortenstudie an ca. 4.500 amerikanischen Indianern mit einem genetisch hohen Diabetesrisiko ergab, dass die kumulative 10-Jahres-Inzidenz für kardiovaskuläre Ereignisse nicht von dem Vorliegen eines Typ 2 Diabetes allein, sondern vielmehr von der Anzahl der begleitenden metabolischen Veränderungen abhängt [48]. Das in der vorliegenden Arbeit beschriebene Patientenkollektiv war zusätzlich zu diesen metabolischen kardiovaskulären Risikofaktoren von weiteren Faktoren, für die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko beschrieben wird, betroffen. Hierbei handelte es sich um das Alter (Durchschnittsalter ca. 68 Jahre), eine positive Familienanamnese für Typ 2

Diabetes und / oder eine KHK in 22% der Fälle sowie einen Nikotinabusus in ca. 25% der Fälle. Insgesamt weisen diese Daten darauf hin, dass bei der Betreuung von Menschen mit Diabetes bereits frühzeitig, bestenfalls zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, eine umfassende Beurteilung des kardiovaskulären Risikos erfolgen und Strategien zur Reduktion des kardiovaskulären Globalrisikos erwogen werden sollten.

### **4.1.3. Diabetestherapie**

Die Diabetestherapie steht in der Typ 2 Diabetologie zunehmend im Fokus, da mittlerweile eine Vielzahl verschiedener Studien gezeigt haben, dass mit den bislang etablierten Therapien nur eine unzureichende Beeinflussung des kardiovaskulären Risikos möglich ist. So ergab eine aktuelle Meta-Analyse aus 5 großen Diabetesstudien mit einer Erfassung kardiovaskulärer Endpunkte, dass eine intensiviertere Therapie, einhergehend mit einer um 0.9% höheren HbA1c-Reduktion als unter einer Standard-Therapie, Herzinfarkte, die überlebt werden, um 17% und koronare Ereignisse um 15% reduziert, während kein Effekt auf das Auftreten von Schlaganfällen und auf die Gesamtmortalität bestand [17]. Die Daten dieser Studien weisen auch auf eine Bedeutung einer Multipharmakotherapie, die mit einer Induktion von Hypoglykämien sowie einer Zunahme des Körpergewichts einhergeht, für das kardiovaskuläre Risiko hin. In diesem Zusammenhang erscheint bislang allein die Therapie mit Metformin, das keine Zunahme des viszeralen Fettgewebes und keine Hypoglykämien induziert, vorteilhaft zu sein. In einer Meta-Analyse, in der die bislang etablierten oralen Antidiabetika bzgl. ihrer Wirksamkeit auf das kardiovaskuläre Risiko miteinander verglichen werden, führte nur die Therapie mit Metformin zu einer Reduktion der kardiovaskulären Mortalität [21]. Ein ähnliches Ergebnis ergab auch eine aktuelle Studie, in der zusätzlich zu einer vorbestehenden Insulintherapie randomisiert Metformin oder Placebo bei 390 Patienten mit Typ 2 Diabetes über 4,3 Jahre gegeben wurde. Durch die Zugabe von Metformin konnte im Vergleich mit Placebo signifikant der HbA1c-Wert, der Insulinbedarf und die Gewichtszunahme sowie zugleich signifikant das Auftreten makrovaskulärer Ereignisse reduziert werden [49]. Aufgrund dieser Eigenschaften von Metformin wird in der nationalen Leitlinie direkt bei Diagnosestellung eines Typ 2 Diabetes die Gabe von Metformin empfohlen

[16]. Die wichtigste Kontraindikation stellt hierbei das Vorliegen einer Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate von unter 60 ml/Minute dar.

In der vorliegenden Arbeit wurde auch die zum Aufnahmezeitpunkt in die kardiologische AHB-Klinik bestehende Diabetestherapie registriert. Die Therapie beinhaltete 39,5% Patienten ohne Pharmakotherapie, 28,7% Patienten mit Einnahme von mindestens einem oralen Antidiabetikum, 22,5% Patienten mit mindestens einer Insulinapplikation pro Tag ohne gleichzeitige Einnahme eines oralen Antidiabetikums sowie 9,4% Patienten, die sowohl mit Insulin als auch einem oralen Antidiabetikum behandelt wurden. Es ist generell zu berücksichtigen, dass bei 22,4% der Patienten die Erstdiagnose Diabetes mellitus erst während des stationären Aufenthaltes gestellt wurde und diese Patientengruppe zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme somit keine Pharmakotherapie erhalten konnte. Zudem ist zu berücksichtigen, dass vor allem ACVB-operierte Patienten perioperativ insulinbehandelt werden und dies oftmals auch bis zum Zeitpunkt der AHB fortgeführt wird. Dennoch ist aufgrund der einzigartigen Evidenz bzgl. kardiovaskulärer Wirksamkeit besonders der Einsatz von Metformin kritisch zu beleuchten. Insgesamt wurden nur ca. 25% der Patienten mit Metformin entweder als Monotherapie, in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika oder in Kombination mit Insulin behandelt. Angesichts einer durchschnittlich akzeptablen Nierenfunktion und einer überwiegend guten systolischen linksventrikulären Pumpfunktion des linken Ventrikels ist dieser Anteil an Metformin-behandelten Patienten als gering zu beurteilen.

## **4.2. Unterschied kardio-metabolischer Daten von Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und koronarer Herzerkrankung nach operativer Myokardrevaskularisation oder Koronarintervention**

### **4.2.1. Glucosestoffwechselqualität, Diabetesdauer, Diabetestherapie und arteriosklerotisches Befallsmuster der Koronararterien**

Die KHK bei Menschen mit Diabetes weist im Vergleich einer KHK bei Menschen ohne Diabetes sowohl in epidemiologischer, pathophysiologischer und prognostischer wie auch in klinischer Hinsicht schwerwiegende Besonderheiten auf. Es gibt jedoch auch Unterschiede in dem Kollektiv an Patienten mit Typ 2 Diabetes und einer KHK,

die u.a. das arteriosklerotische Befallsmuster der Koronararterien, lokalisiert oder diffus, und die Notwendigkeit einer koronaren Bypass-Versorgung betreffen. In der vorliegenden Arbeit wurde neben einer Beschreibung des Gesamtkollektives von Menschen mit einer KHK und Typ 2 Diabetes in der kardiologischen AHB die Subgruppen „Patienten nach operativer Myokardrevaskularisation“ und „Patienten nach Koronarintervention“ analysiert und bzgl. des Vorliegens kardio-metabolischer Unterschiede untersucht.

Die Analyse des Gesamtkollektives ergab, dass in der kardiologisch ausgerichteten AHB-Klinik signifikant mehr Patienten mit einem Typ 2 Diabetes aufgenommen wurden, die Bypass-operiert wurden. Dieses Ergebnis ist vermutlich dadurch beeinflusst worden, dass generell Bypass-operierte Patienten häufiger eine kardiologische AHB erhalten, als Patienten nach einer Koronarintervention. Auf der anderen Seite passt der Befund, dass ACVB-operierte Patienten signifikant häufiger eine koronare Mehrgefäßerkrankung und eine Hauptstammeteiligung aufwiesen, zu der in der Literatur beschriebenen KHK des Menschen mit Diabetes mellitus [50]. Eine Fragestellung dieser Untersuchung war, ob der Befund einer unterschiedlich ausgeprägten und behandlungsbedürftigen KHK mit Unterschieden bzgl. der Glucosestoffwechselqualität, Diabetesdauer oder Diabetestherapie einhergeht. Nach Ausschluss der Patienten, die perioperativ Fremdblut erhalten hatten, ergab die Analyse, dass ACVB-operierte Patienten einen etwas niedrigeren HbA1c-Wert aufwiesen, als koronarintervenierte Patienten ( $6,67 \pm 0,92$  vs.  $7,22 \pm 1,33\%$ ). Unter Berücksichtigung der Daten der ACCORD-Studie könnte dieser Befund zunächst so bewertet werden, dass eine stärkere HbA1c-Senkung mit einem höheren kardiovaskulären Risiko assoziiert sein könnte, was vermutlich in einem Zusammenhang mit der Induktion von Hypoglykämien und weiteren noch unklaren Effekten einer Multipharmakotherapie steht [19]. Auf der anderen Seite bestanden aber keine signifikanten Unterschiede in der Diabetestherapie von ACVB-operierten und koronarintervenierten Patienten, so dass dieser Befund nicht in einem Zusammenhang mit der Diabetestherapie bzw. iatrogenen Effekten, wie beispielsweise der Induktion von Hypoglykämien, zu stehen scheint. Ein auffälliger Befund ist, dass ACVB-operierte Patienten, die signifikant häufiger eine Mehrgefäßerkrankung und Hauptstammstenosen aufwiesen, im Vorfeld der kardiologischen AHB eher unter einer stabilen Angina pectoris und signifikant geringer unter einem akuten Myokardinfarkt litten (25% vs. 72% akute



Myokardinfarkte). Diese Daten könnten wiederum für eine gewisse Rolle der etwas schlechteren Glucosestoffwechselqualität in der Gruppe der koronarintervenierten Patienten sprechen. Eine Vielzahl epidemiologischer Untersuchungen haben gezeigt, dass das Herzinfarktisiko mit der Höhe der Plasmagluco- bzw. der HbA1c-Konzentrationen ansteigt [51, 52]. Hierbei könnte evtl. ein höheres Risiko für eine Plaqueruptur auch bei einer lokal manifestierten KHK eine Rolle spielen. Insgesamt ist der Unterschied in der Glucosestoffwechselqualität zwischen ACVB-operierten und koronarintervenierten Patienten jedoch sehr gering und auf einem eher niedrigen Niveau, so dass zumindest bzgl. der Entstehung einer komplexen, Bypass-operationsbedürftigen KHK eine wesentliche Rolle der Glucosestoffwechselqualität unwahrscheinlich erscheint. Ergänzt werden diese Daten dadurch, dass auch die Diabetesdauer und der Anteil der Patienten, bei denen ein manifester Diabetes mellitus in der AHB-Klinik gestellt wurde, nicht signifikant unterschiedlich zwischen beiden Gruppen waren.

#### **4.2.2. Andere kardiovaskuläre Risikofaktoren und arteriosklerotisches Befallsmuster der Koronararterien**

Während die Entwicklung einer koronaren Mehrgefäßerkrankung mit der Notwendigkeit einer Bypass-OP nicht von o.g. Diabetes-assoziierten Daten abzuhängen scheint, konnten andere signifikante Unterschiede bei der kardio-metabolischen Charakterisierung der Subgruppen erkannt werden. ACVB-operierte Patienten waren im Unterschied zu koronarintervenierten Patienten signifikant älter (68,8 vs. 66,8 Jahre) und wiesen als weitere bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren häufiger eine arterielle Hypertonie (94,6% vs. 85,7%) sowie höhere Serumkonzentrationen für LDL-Cholesterin ( $89,2 \pm 30,9$  vs.  $84,6 \pm 28,1$  mg/dl) und Triglyzeride ( $153,7 \pm 62,1$  vs.  $149,3 \pm 103,2$  mg/dl) auf. Sowohl für die arterielle Hypertonie als auch für die diabetische Dyslipidämie ist eine große Relevanz für die Entstehung kardiovaskulärer Ereignisse bei Menschen mit Typ 2 Diabetes bekannt. Hypertensive Menschen mit Typ 2 Diabetes haben im Vergleich mit normotensiven Menschen ohne Diabetes ein etwa vierfach erhöhtes kardiovaskuläres Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko sowie eine 20- bis 30%ige Wahrscheinlichkeit für ein kardiovaskuläres Ereignis in einem Zeitraum von 10 Jahren [53]. Es gibt weiterhin eine große Evidenz aus Subgruppenanalysen verschiedener Interventionsstudien,

einer prospektiven randomisierten, plazebokontrollierten Statin-Endpunktstudie und einer aktuellen Meta-Analyse, dass sowohl in der Primär- als auch Sekundär-Prävention Menschen mit Typ 2 Diabetes von einer lipidsenkenden Therapie mit Statinen bzgl. der kardiovaskulären Ereignisrate profitieren [54, 55, 56]. Es erscheint somit möglich, dass die Entwicklung einer komplexen, Bypass-operationspflichtigen KHK eher durch Faktoren wie Alter, arterielle Hypertonie sowie Fettstoffwechsellparameter, als durch den Glucosestoffwechsel selbst beeinflusst wird. Auf der anderen Seite bleibt die Beobachtung, dass ACVB-operierte Patienten mit einer häufigeren koronaren Mehrgefäßerkrankung im Vergleich mit koronarintervenierten Patienten, die häufiger eine koronare 1-Gefäßerkrankung aufwiesen, weniger akute Myokardinfarkte entwickelten. Dieser Befund ist neben einer geringen, jedoch signifikant schlechteren HbA1c-kontrollierten Glucosestoffwechsellage zusätzlich mit einer häufigeren Angabe eines ehemaligen oder aktuellen Nikotinabusus assoziiert. Es ist bekannt, dass ein Nikotinabusus generell ein hochpotenter Risikofaktor für eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Gesamtmortalität darstellt und dies vor allem auch Menschen mit Diabetes betrifft [57, 58]. Unabhängig von dem Vorliegen einer koronaren Mehrgefäßerkrankung, einhergehend mit einem häufigeren Vorliegen einer Hauptstammstenose und peripheren Stenose, scheint das Risiko für einen akuten Myokardinfarkt bei Menschen mit einem Typ 2 Diabetes durch die Glucosestoffwechselqualität und auch durch einen Nikotinabusus beeinflusst zu werden.

#### **4.3. Einschränkungen in der Beurteilbarkeit der Daten**

Abschließend ist hervorzuheben, dass die Daten anhand eines Patientenkollektives einer kardiologischen AHB-Klinik erhoben wurden. Einschränkungen hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse könnten darin bestehen, dass häufiger Patienten nach einer ACVB-OP als Patienten nach einer Koronarintervention dieses Angebot wahrnehmen. Zudem könnte vor allem die Gruppe der Patienten nach einer Koronarintervention durch besonders motivierte Patienten, die eine Optimierung des Lebensstils und ihres kardiovaskulären Risikos unterstützen, beeinflusst worden sein. Weiterhin ist zu betonen, dass im Gesamtkollektiv Daten von Patienten mit Typ 2

Diabetes, die im Rahmen eines kardiovaskulären Ereignisses verstarben, nicht berücksichtigt werden konnten.

## 5. Zusammenfassung

Patienten mit Typ 2 Diabetes haben ein hohes kardiovaskuläres Risiko, das oft mit der Notwendigkeit einer koronaren kardiologischen oder kardio-chirurgischen Intervention (Bypass-Versorgung) einhergeht. Angesichts einer dramatisch steigenden Prävalenz von Typ 2 Diabetes und einem sinkenden Manifestationsalter, sind Konzepte zum besseren Verständnis und zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse in dieser Patientengruppe medizinisch wie sozioökonomisch dringend erforderlich. Bisherige Konzepte basierten vor allem auf einer primär auf den HbA1c-Wert ausgerichteten Behandlung des Glucosestoffwechsels, ohne dass auf diese Weise eindeutige Erfolge in großen Endpunktstudien erreicht werden konnten. Es ist beispielsweise unklar, ob die Progression und der Schweregrad einer koronaren Herzerkrankung bei Menschen mit Typ 2 Diabetes in erster Linie durch die diabetische Stoffwechsellage selbst oder durch andere kardiovaskuläre Risikofaktoren verursacht wird. In der vorliegenden Studie wurden klinische Daten von Patienten mit Typ 2 Diabetes, die nach einem überwiegend akuten Koronarereignis entweder eine koronare Bypass-Versorgung oder eine Koronarintervention erhielten, insgesamt und im Vergleich miteinander analysiert. Hierfür wurden retrospektiv metabolische und kardiologische Daten von 631 Patienten mit bekanntem Typ 2 Diabetes und einer klinisch relevanten koronaren Herzerkrankung, die im Zeitraum 01/2006 bis 1/2008 stationär in einer primär kardiologisch ausgerichteten Rehabilitationseinrichtung zur Anschlussheilbehandlung aufgenommen wurden, in eine Datenbank eingetragen.

Die Analyse des Gesamtkollektives ergab, dass Patienten mit einem Typ 2 Diabetes in der kardiologischen Anschlussheilbehandlung vor allem durch das überwiegende Vorliegen einer koronaren Mehrgefäßerkrankung, einhergehend mit einem akuten Myokardinfarkt in ca. 45% der Fälle und einer Hauptstammstenose in ca. 15% der Fälle, charakterisiert sind. Aus diabetologischer Sicht zeigte sich eine durchschnittliche Diabetesdauer von 6,2 Jahren, einhergehend mit der Erstdiagnosestellung eines manifesten Diabetes mellitus während der Anschlussheilbehandlung bei ca. 22% der Betroffenen, und ein HbA1c-Wert von 6,9%. Diese Konstellation weist darauf hin, dass Menschen mit einem Typ 2 Diabetes bereits frühzeitig nach Diagnosestellung ein hohes Risiko haben, eine klinisch relevante koronare Herzerkrankung, einhergehend mit einem akuten Myokardinfarkt

und / oder der Notwendigkeit einer Bypass-OP, zu erleiden. Die durchschnittliche Glucosestoffwechselqualität, gemessen am o.g. HbA1c-Wert, lag hierbei in einem nahezu akzeptablen Bereich internationaler Leitlinien zur Behandlung der Hyperglykämie bei Typ 2 Diabetes mellitus. Die Tatsache, dass trotz dieser Glucosestoffwechselqualität und bereits ca. 6 Jahre nach Erstdiagnose eine Manifestation kardiovaskulärer Ereignisse bei Menschen mit Typ 2 Diabetes auftreten, weist auf relevante Risikofaktoren außerhalb der HbA1c-kontrollierten Stoffwechsellage hin. Hierbei könnten beispielsweise die Insulinempfindlichkeit, und / oder kardio-metabolische Risikofaktoren, wie arterieller Hypertonus, eine viszeral betonte Adipositas und eine Dyslipidämie eine Rolle spielen. Das Gesamtkollektiv war vor allem durch die zuletzt genannten metabolischen Risikofaktoren charakterisiert, was darauf hinweist, dass neben der diabetogenen Stoffwechsellage diese Faktoren bei der Entstehung makrovaskulärer Veränderungen beteiligt sind. Als weitere wichtige Risikofaktoren konnten, neben einem Alter von durchschnittlich 68 Jahren, eine positive Familienanamnese für Typ 2 Diabetes und / oder eine koronare Herzerkrankung sowie ein Nikotinabusus dokumentiert werden. Die Daten weisen insgesamt darauf hin, dass bei der Betreuung von Menschen mit Diabetes bereits frühzeitig, bestenfalls zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, eine umfassende Beurteilung des kardiovaskulären Risikos erfolgen und Strategien zur Reduktion des kardiovaskulären Globalrisikos erwogen werden sollten.

Eine weitere wichtige Erkenntnis dieser Arbeit bestand darin, dass die bei Aufnahme der Patienten bestehende Diabetestherapie (ca. 40% ohne Pharmakotherapie, 30% mindestens ein orales Antidiabetikum, ca. 30% insulinbasierte Therapien) nur bei ca. ca. 25% Metformin enthielt. Aufgrund der ausführlich wissenschaftlich begründeten Wirkung von Metformin auf das kardiovaskuläre Risiko und die Ereignisrate, ist eine solche geringe Berücksichtigung dieser Substanz in der Diabetestherapie als kritisch zu bewerten.

Neben der kardio-metabolischen Charakterisierung des Gesamtkollektives von Menschen mit Typ 2 Diabetes und einer klinisch relevanten koronaren Herzerkrankung stand die Frage, ob der Befund einer unterschiedlich ausgeprägten und behandlungsbedürftigen koronaren Herzerkrankung mit Unterschieden bzgl. der Glucosestoffwechselqualität, Diabetesdauer und Diabetestherapie oder eher mit anderen unterschiedlichen Risikofaktoren einhergeht. Bezogen auf das

Gesamtkollektiv ist zu bemerken, dass Patienten mit Typ 2 Diabetes in der kardiologischen Anschlussheilbehandlung häufiger eine koronare Bypass-Versorgung (n=386) und seltener eine Koronarintervention (n=245) erhielten. Zwischen diesen beiden Subgruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Diabetesdauer und der Diabetestherapie, während die Glucosestoffwechselqualität in der Gruppe der Bypass-operierten Patienten signifikant besser war. Während bei nicht unterschiedlicher Diabetestherapie eine fragliche Beeinflussung durch die Induktion von Hypoglykämien keine Rolle zu spielen schien, könnte dieser Befund evtl. die signifikant höhere Rate akuter Myokardinfarkte in der Gruppe der Herzkatheter-behandelten Patienten beeinflusst haben. Hierbei spielt evtl. auch das gleichzeitige Vorliegen eines häufigeren Nikotinabusus eine wichtige Rolle.

Während die Entwicklung einer koronaren Mehrgefäßerkrankung mit der Notwendigkeit einer Bypass-Operation nicht von o.g. Diabetes-assoziierten Daten abzuhängen schien, bestanden signifikante Unterschiede bzgl. eines höheren Alters (68,8 vs. 66,8 Jahre), dem häufigeren Vorliegen einer arteriellen Hypertonie (94,6% vs. 85,7%) sowie höheren Serumkonzentrationen für LDL-Cholesterin ( $89,2 \pm 30,9$  vs.  $84,6 \pm 28,1$  mg/dl) und Triglyzeriden ( $153,7 \pm 62,1$  vs.  $149,3 \pm 103,2$  mg/dl). Insgesamt entsteht der Eindruck, dass die Entwicklung einer komplexen, Bypass-operationspflichtigen koronaren Herzerkrankung eher durch diese Faktoren, als durch den Glucosestoffwechsel selbst beeinflusst wird. Grundsätzlich ist das Ergebnis dieser Arbeit dadurch zu relativieren, dass es sich ausschließlich um Patienten einer kardiologischen Einrichtung zur Durchführung einer Anschlussheilbehandlung gehandelt hat und zumindest der Anteil der Herzkatheter-behandelten Patienten sich vermutlich durch ein gewisses Interesse an einer Optimierung des kardiovaskulären Risikos auszeichnete, während Patienten, die aufgrund eines letalen kardiologischen Akutereignisse nicht mit in die Auswertung einbezogen werden konnten.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047-1053.
2. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Löwel H, Meisinger C, Holle R, Giani G: High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in southern Germany: Target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia* 2003; 46: 182-189.
3. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group: Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009; 373: 2027-2033.
4. Schramm TK, Gislason GH, Køber L, Rasmussen S, Rasmussen JN, Abildstrøm SZ, Hansen ML, Folke F, Buch P, Madsen M, Vaag A, Torp-Pedersen C: Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation* 2008; 117: 1945-1954.
5. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Sorensen SW, Williamson DF: Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA* 2003; 290: 1884-1890.
6. NIH Publication No. 06-3873, September 2006.
7. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
8. Behar S, Boyko V, Reicher-Reiss H, Goldbourt U; SPRINT Study Group: Ten-year survival after acute myocardial infarction: comparison of patients with and without diabetes. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial. *Am Heart J* 1997; 133: 290-296.

9. Sobel BE, Frye R, Detre KM: Burgeoning dilemmas in the management of diabetes and cardiovascular disease: rationale for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. *Circulation* 2003; 107: 636-642.
10. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M, Standl E, Soler-Soler J, Öhrvik J, and on behalf of the Euro Heart Survey Investigators: The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe: The Euro Heart Survey on diabetes and the heart *Eur Heart J* 2004; 25: 1880-1890.
11. [Wallander M, Malmberg K, Norhammar A, Rydén L, Tenerz A](#): Oral glucose tolerance test: a reliable tool for early detection of glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction in clinical practice: a report on repeated oral glucose tolerance tests from the GAMI study. *Diabetes Care* 2008; 31: 36-38.
12. Löwel H, Koenig W, Engel S, Hormann A, Keil U: The impact of diabetes mellitus on survival after myocardial infarction: can it be modified by drug treatment? Results of a population based myocardial infarction register follow-up study. *Diabetologia* 2000; 43: 218-226.
13. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE: A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503-2515.
14. Löwel H, Stieber J, Koenig W, Thorand B, Hörmann A, Gostomzyk J: Das Diabetesbedingte Herzinfarkttrisiko in einer süddeutschen Bevölkerung: Ergebnisse der MONICA Augsburg-Studien 1985-1994. *Diabetes und Stoffwechsel* 1999; 8: 11-21.
15. Natali A, Vichi S, Landi P, Severi S, L'Abbate A, Ferrannini E: Coronary atherosclerosis in type II diabetes: angiographic findings and clinical outcome. *Diabetologia* 2000; 43: 632-641.
16. Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG, Kellerer M, Kloos C, Kunt T, Nauck M, Scherthaner G, Siegel E, Thienel F: Medikamentöse



antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2009; 4: 32-64.

17. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N: Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1765-1772.
18. UK Prospective Diabetes Study group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
19. [Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group](#), [Gerstein HC](#), [Miller ME](#), [Byington RP](#), [Goff DC Jr](#), [Bigger JT](#), [Buse JB](#), [Cushman WC](#), [Genuth S](#), [Ismail-Beigi F](#), [Grimm RH Jr](#), [Probstfield JL](#), [Simons-Morton DG](#), [Friedewald WT](#). Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559.
20. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, Zagar T, Poole CD: Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; 375: 481-489.
21. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS, Feldman L, Vassy J, Wilson R, Bass EB, Brancati FL: Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2070-2080.
22. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, Hughes RI, Khunti K, Wilkins MR, Majeed A, Elliott P: Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009; 339: 1-9.
23. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE: Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007; 298: 1180-1188.

24. [Van de Laar FA](#), [Lucassen PL](#), [Akkermans RP](#), [Van de Lisdonk EH](#), [De Grauw WJ](#): Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. [Cochrane Database Syst Rev](#) 2006; 18: CD005061.
25. Petrella RJ, Lattanzio CN, Demeray A, Varallo V, Blore R: Can adoption of regular exercise later in life prevent metabolic risk for cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2005; 28: 694-701.
26. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemio K, Hamalainen H, Harkonen P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Paturi M, Sundvall J, Valle TT, Uusitupa M, Tuomilehto J: Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006; 368: 1673-1679.
27. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-1350.
28. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV: Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537-544.
29. Jonker JT, De Laet C, Franco OH, Peeters A, Mackenbach J, Nusselder WJ: Physical activity and life expectancy with and without diabetes: life table analysis of the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2006; 29: 38-43.
30. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580-591.
31. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE: Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1129-1134.
32. Hanley AJG, Williams K, Stern MP, Haffner SM: Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1177-1184.

33. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, Bantle JP, Sledge I: Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009; 122: 248-256.
34. [Després JP](#), [Lemieux I](#), [Prud'homme D](#): Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 2001; 322: 716-720.
35. [Fontaine KR](#), [Redden DT](#), [Wang C](#), [Westfall AO](#), [Allison DB](#): Years of life lost due to obesity. *JAMA* 2003; 289: 187-193.
36. Karoff M, Held K, Bjarnason-Wehrens B: Cardiac rehabilitation in Germany. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14: 18-27.
37. Bjarnason-Wehrens B, Held K, Hoberg E, Karoff M, Rauch B: Leitlinien für die Rehabilitation von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (DLL-KardReha). *Clin Res Cardiol* 2007; Suppl 2: III/1-III/54.
38. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft: Diagnostik und Therapie von Herzerkrankungen bei Diabetes mellitus. 05/2006.
39. Löllgen H: Herzfrequenzvariabilität. *Dt Ärztebl* 1999; 96: A 2029–2032.
40. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28: 88-136.
41. Kerner W, Brückel J: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie* 2008; 3: Suppl 2, 131-133.
42. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2007. *Diabetes Care* 2007; 30: Suppl 1, 4-41.
43. Liebl A, Neiss A, Spannheimer A, Reitberger U, Wagner T, Görtz A: Complications, co-morbidity, and blood glucose control in type 2 diabetes mellitus patients in Germany - results from the CODE-2 study. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 585-589.

44. Rihl J, Biermann E, Standl E: Insulin resistance and type 2 diabetes: the IRIS-study. *Diabetes und Stoffwechsel* 2002; 11: 150-158.
45. Huppertz E, Pieper L, Klotsche J, Stridde E, Pittrow D, Böhler S, Lehnert H: Diabetes mellitus in German primary care: quality of glycaemic control and subpopulations not well controlled – results of the DETECT study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117: 6-14.
46. The Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions (DCCT / EDIC) Study Research Group: Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type1 Diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-2653.
47. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469-480.
48. de Simone G, Devereux RB, Chinali M, Best LG, Lee ET, Galloway JM, Resnick HE; Strong Heart Study Investigators: Prognostic impact of metabolic syndrome by different definitions in a population with high prevalence of obesity and diabetes: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2007; 30: 1851-1856.
49. Kooy A, de Jager J, Lehert P, Bets D, Wulffélé MG, Donker AJ, Stehouwer CD: Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2009;169: 616-625.
50. Natali A, Vichi S, Landi P, Severi S, L'Abbate A, Ferrannini E: Coronary atherosclerosis in type II diabetes: angiographic findings and clinical outcome. *Diabetologia* 2000; 43: 632-641.
51. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S: The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 year. *Diabetes Care* 1999; 22: 233-240.
52. Selvin E, Coresh J, Golden SH, Brancati FL, Folsom AR, Steffes MW: Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 1910-1916.

53. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG: „Management der Hypertonie beim Patienten mit Diabetes mellitus“, 2000.
54. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moye LA, Howard BV, Howard WJ, Davis BR, Cole TG, Pfeffer MA, Braunwald E: 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. The Care Investigators. *Circulation* 1998; 98: 2513-2519.
55. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS investigators: 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; 364: 685-696.
56. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C: 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.
57. Dierkx RI, van de Hoek W, Hoekstra JB, Erkelens DW: Smoking and diabetes mellitus. *Neth J Med* 1996; 48:150-162
58. Meinertz T und Heitzer T: Primary and secondary prevention of coronary heart disease: smoking. [Z Kardiol](#) 2002; 91: Suppl 2, 3-11.

## **7. Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Hendrik Lehnert für die Überlassung der Arbeit. Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Bernhard Schwaab für die Überlassung der Arbeit und das Bereitstellen des traumhaften Arbeitsplatzes sowie den uneingeschränkten Archivzugang. Ich danke Herrn PD Dr. med. Morten Schütt für sein Vertrauen. Die zahlreichen, wertvollen Ratschläge und Ideen, die er einbrachte, halfen mir sehr dabei diese Arbeit erfolgreich durchzuführen und abzuschließen. Ich hätte mir keinen engagierteren Doktorvater wünschen können. Zum Schluss möchte ich meiner Familie danken. Sie haben mir in den Höhen und Tiefen liebevoll zur Seite gestanden.

## 8. Lebenslauf

**Name:** Anahita Krieg,  
geb. Khorram Zadeh Esfahani

**Geburtsdatum, -ort:** 8.12.1975 in Teheran, Iran

**Familienstand:** verheiratet

**Schulische Laufbahn:** 1982-1988 Schulbesuch, Iran  
1997 Abitur (Lohmühlen-Gymnasium)

**Studium:** 1997 Beginn des Humanmedizinstudiums am  
Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf  
2004 3. Staatsexamen

**Beruf:** **08/04 - 09/05**  
Assistenzärztin in der viszeralchirurgischen Klinik des  
allgemeinen Krankenhauses Celle  
**10/05 - 04/06**  
Assistenzärztin in der Curschmannklinik; Rehabilitations-  
krankenhaus für Kardiologie, Angiologie und  
Diabetologie, Timmendorfer Strand  
**05/06 - 02/07**  
Assistenzärztin in der Abteilung für Naturheilverfahren  
im Asklepios Klinikum Nord, Hamburg  
**02/07 - 04/07**  
Assistenzärztin in der Abteilung für Medizinische  
Geriatric im Asklepios Klinikum Nord, Hamburg  
**05/07 - 10/08**  
Assistenzärztin in der Curschmannklinik  
**11/08- 01/09**  
Assistenzärztin in der Abteilung für geriatrische  
Frührehabilitation im Wilhelmsburger Krankenhaus  
Groß-Sand, Hamburg  
**seit 02/09**  
Assistenzärztin in einer Praxis für Allgemeinmedizin,  
Hamburg

**Beginn der Dissertation:** 07/07 in der Curschmannklinik, Timmendorfer Strand

