

Journal für  
**Kardiologie**

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

**Diabetes mellitus und koronare  
Herzkrankheit**

Gasic S, Waldhäusl W

*Journal für Kardiologie - Austrian*

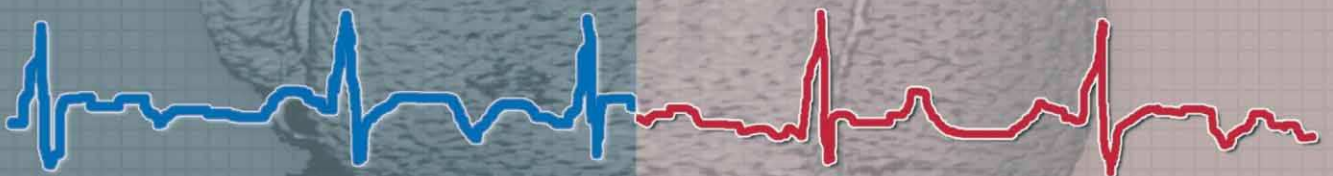
*Journal of Cardiology 2000; 7*

*(10), 407-415*

**Homepage:**

**[www.kup.at/kardiologie](http://www.kup.at/kardiologie)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

[www.kup.at/kardiologie](http://www.kup.at/kardiologie)

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# Diabetes mellitus und koronare Herzkrankheit

S. Gasic, W. Waldhäusl

Der Begriff der „diabetischen Herzkrankheit“ beschreibt ein komplexes klinisches Syndrom, welches sowohl die koronare Herzkrankheit (Makroangiopathie), strukturelle Gefäßschädigungen an kleinen Gefäßen (Mikroangiopathie), Störungen des Myokardstoffwechsels und der Myokardfunktion, der nervalen kardialen Versorgung sowie hypertoniebedingte morphologische und funktionelle Störungen und auch Veränderungen der Hämostase betrifft. Eine klinische Betrachtung der koronaren Herzkrankheit des Diabetikers kann daher nur unter Berücksichtigung aller Facetten der diabetischen Herzkrankheit erfolgen. Das Ergebnis der komplexen kardialen Veränderungen des Diabetikers ist eine überproportional höhere Prävalenz (5x) von tödlichen Myokardinfarkten. Die kardiologische Betreuung des Diabetikers erfordert eine Früherfassung aller Teilfacetten der diabetischen Herzkrankheit. Die präventiven und therapeutischen Maßnahmen sind daher für alle parallel bestehenden Defektsituationen (Blutglukose, LDL-, HDL-Cholesterin, Blutdruck, Mikroalbuminurie, Körpergewicht) voll auszuschöpfen, wobei die Ziele einer Sekundärprävention (Triglyzeride < 150 mg/dl, LDL-Cholesterin < 100 mg/dl, Blutdruck < 130/85 mmHg) absolute Gültigkeit besitzen müssen.

*Diabetic heart disease not only comprises structural changes in the great epicardial and the small intramural blood vessels but also metabolic and functional myocardial disorders, neurogenic and hypertension-dependent cardiac dysfunction, as well as changes in haemostasis. As a consequence a 5-fold higher prevalence of lethal myocardial infarction is present in diabetic patients. Therefore, all preventive and therapeutic measures considering the multifaceted diabetic heart disorders (blood glucose, LDL-, HDL-cholesterol, blood pressure, microangiopathy, macroangiopathy) must be taken into account. Besides correction of hyperglycaemia (HbA1c < 7 %) cardiologic care of the diabetic patient should aim at early detection and treatment of hypertension (RR < 130/85 mmHg), hyperlipidaemia (triglycerides < 150 mg/dl, LDL-cholesterol < 100 mg/dl) as well as microalbuminuria. J Kardiol 2000; 7: 407–15.*

Der Begriff der „diabetischen Herzkrankheit“ beschreibt ein komplexes klinisches Syndrom, welches sowohl die koronare Herzkrankheit (Makroangiopathie), strukturelle Gefäßschädigungen an kleinen Gefäßen (Mikroangiopathie), Störungen des Myokardstoffwechsels, hypertoniebedingte morphologische und funktionelle Störungen sowie die nervale kardiale Versorgung und auch Veränderungen der Hämostase betrifft. Eine klinische Betrachtung der koronaren Herzkrankheit (KHK) des Diabetikers kann daher nur unter Berücksichtigung aller Facetten der diabetischen Herzkrankheit erfolgen.

Die Häufigkeit der KHK ist bei Diabetikern gegenüber Nichtdiabetikern wesentlich erhöht (Männer +56 %, Frauen +113 %). Dies gilt auch für die Herzinfarkthäufigkeit (Männer +52 %, Frauen +160 %) sowie für Herzinfarktrezidive. Festzuhalten ist, daß die KHK bei Diabetikern früher auftritt und etwa 70 % der über 60jährigen Patienten betrifft [1, 2]. Das klinische Risiko ist durch die begleitende diabetische Neuropathie und die dadurch etwa doppelt so häufige Inzidenz asymptomatischer (stummer) Myokardischämien bzw. -infarkte bei Diabetikern zusätzlich erhöht [3]. Epidemiologische Studien bei Diabetikern zeigen neben der höheren Prävalenz und Inzidenz der KHK eine deutlich erhöhte kumulative Mortalität unabhängig von zusätzlichen Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, Nikotinkonsum oder Hypertonie [2, 4, 5]. Insgesamt ergibt sich somit für Diabetiker ein höheres koronares Risiko im Vergleich zu Nichtdiabetikern [6].

Aus diesen Beobachtungen ist abzulesen, daß die chronische Hyperglykämie ein eigenständiges, unabhängiges Risiko darstellt. Die Identifikation der Blutglukoseerhöhung als eigenständiger Risikofaktor der KHK unterliegt jedoch erheblichen methodischen Schwierigkeiten, da Diabetiker – vor allem des Typs II – im Vergleich zu Nichtdiabetikern auch ein erhöhtes Profil für andere Risikofaktoren aufweisen.

Einige prospektive Studien konnten dennoch eine unabhängige prädiktive Bedeutung der Langzeithyperglykämie für die Inzidenz der KHK bzw. ihrer Komplikationen

zeigen (Glukosehypothese) [7–9]. Eine Nachauswertung der Framingham-Studie ergab sogar, daß auch die Höhe des noch im Normbereich befindlichen HbA1c prädiktiv hinsichtlich einer später auftretenden KHK ist [10].

## Pathogenese der diabetischen Herzkrankheit

Die komplexe Pathophysiologie der diabetischen Herzkrankheit ist charakterisiert durch das Zusammenwirken mehrerer unterschiedlicher, aber ineinandergreifender Störungen (Abb. 1). Dazu gehören Gefäßveränderungen, Myokardstoffwechselstörungen, Bluthochdruck sowie die diabetische autonome Neuropathie. Zudem finden sich Veränderungen der plasmatischen Gerinnung, der Fibrinolyse bzw. der Gefäßendothel- und Thrombozytenfunktionen.

## Gefäßveränderungen des diabetischen Herzens

### Koronare Makroangiopathie

Atherosklerotische bzw. degenerative Veränderungen der mittelgroßen und großen epikardialen Gefäße treten bei Diabetikern frühzeitig auf. Sie unterscheiden sich strukturell kaum von vergleichbaren Veränderungen bei

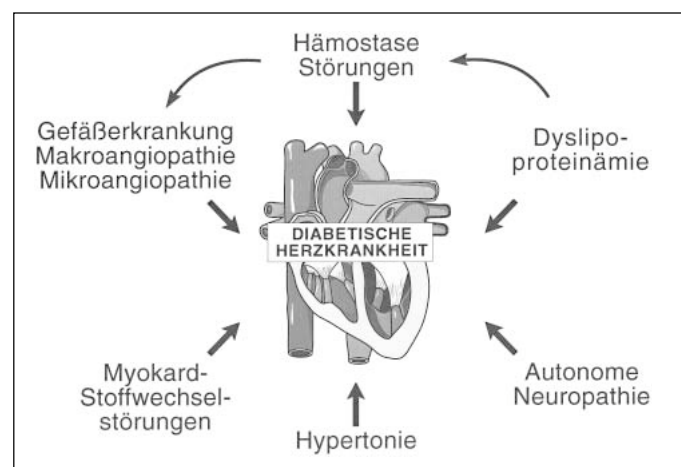


Abbildung 1: Pathogenese der diabetischen Herzkrankheit

Nichtdiabetikern [11]. Die Makroangiopathie des Herzens ist somit keine diabetesspezifische Erkrankung, und ihr Schweregrad korreliert nicht immer mit jenem des Diabetes. Dem Kliniker mag eine häufigere Prävalenz von Mehrgefäßerkrankungen bzw. von multiplen Gefäßstenosen oder Herzwandaneurysmen auffallen. Zudem ist die Häufigkeit der tödlichen Myokardinfarkte bei Diabetikern unabhängig vom Alter und Geschlecht des Patienten fünfmal so hoch wie bei Nichtdiabetikern [5, 12] (Tabelle 1).

### Mikroangiopathie des Herzens

Mikrovaskuläre Veränderungen sind eine diabetische Systemerkrankung kleinster intramuraler Gefäße. Derartige Defekte korrelieren eng mit der Diabetesdauer und dem Ausmaß der metabolischen Störungen. Es finden sich meist Kapillarverengungen, irreguläre Lumenschwankungen, blind endende Gefäßstümpfe, Mikroaneurysmen und mangelhafte kollaterale Gefäßverbindungen. Histopathologisch auffallend sind – neben einer interstitiellen Bindegewebsvermehrung – Verdickungen der Basalmembran und der Myointima [13]. Hierbei kommt es aufgrund der Hyperglykämie bzw. Hyperinsulinämie zur Vermehrung der Proteine der extrazellulären Matrix (Typ IV-Kollagen, Fibronectin, Laminin), wodurch die elastischen und Filtrationseigenschaften der Basalmembran vermindert werden. Zudem führt eine nichtenzymatische Glykosylierung der Proteine der extrazellulären Matrix zur Bildung von sog. AGE-Produkten (advanced glycosylation end-products), welche zu weiteren Störungen der Hämostase Anlaß geben [14].

Die kardiale Mikroangiopathie führt zu Perfusionsstörungen und zu einer relativen Hypoxie subendokardialer Myokardschichten und somit zu vielfältigen Funktionsstörungen (Stenokardien, diastolische Dysfunktion, systolische Kontraktilitätsstörungen, Herzrhythmusstörungen).

### Veränderte Hämostase

Das Thromboembolie-Risiko des Diabetikers resultiert aus einer **veränderten plasmatischen Gerinnung, verminderten Fibrinolyse, Thrombozytenaktivierung sowie einer gesteigerten Synthese der extrazellulären Matrix** und einer **verminderten antithrombotischen Endothelfunktion** (Abbildung 2).

In diesem Zusammenhang finden sich erhöhte Plasmakonzentrationen von Faktor VII, VIII:c, von Willebrand-Faktor: AG, Fibrinogen und Thrombin [15–17] sowie verminderte Werte von Protein C/S und Antithrombin III [18, 19]. Herabgesetzte Werte des tPA (tissue plasminogen activator) und erhöhte Plasmakonzentrationen des PAI-1 (plasminogen activator inhibitor) bedingen zudem eine verminderte fibrinolytische Funktion [20, 21].

Verstärkt werden diese Effekte durch das Gefäßendothel, welches nicht nur den Gas- und Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe ermöglicht sondern auch pro- bzw. antithrombotische Funktionen ausübt und auch die Gefäßreaktivität in Abhängigkeit von der vorherrschenden Glykämie entscheidend mitbeeinflusst. So führt eine chronische Hyperglykämie zur Bildung von Protein-Glykosylierungsprodukten (Amadori-Produkten; early glycosylation products; EGP), aus welchen durch irreversible Vernetzung die AGE-Produkte (advanced glycosylation end-products) und Superoxidationen (Sauerstoffradikale) entstehen. Letztere vermindern die Synthese und Freisetzung

**Tabelle 1:** Epidemiologische Besonderheiten der diabetischen Herzkrankheit

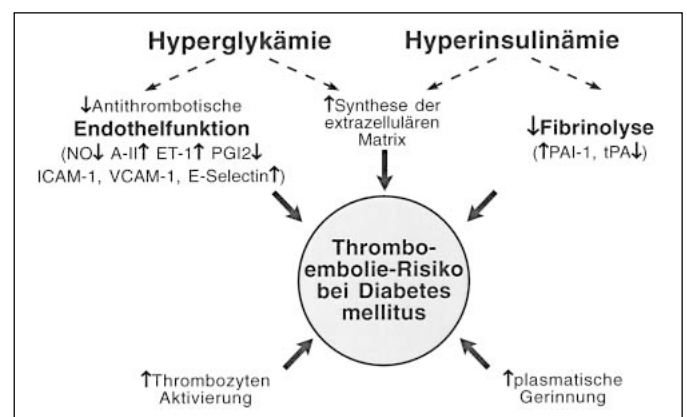
- Frühzeitige Atherosklerose mittlerer und großer epikardialer Gefäße (Makroangiopathie)
- Mikroangiopathie
- Erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt und Rezidivinfarkte
- Stumme Myokardinfarkte
- Infarkthäufigkeit bei beiden Geschlechtern etwa gleich
- Höhere Postmyokardinfarkt-Mortalität
- Hohe Prävalenz der Myokardinsuffizienz (Myokardiopathie)
- Hohe Inzidenz von Herzwandaneurysmen nach Myokardinfarkt
- Häufige Herzrhythmus- und Erregungsleitungsstörungen

von Prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) und von Stickoxid (NO) am Gefäßendothel und in glatten Gefäßmuskelzellen. Dies vermindert die Vasorelaxation und verstärkt die Thrombozytenadhäsion bzw. -aggregation [22–24]. Zudem bewirkt die Hyperglykämie eine erhöhte Synthese von Adhäsionsproteinen am Endothel [25, 26] und eine Stimulation der Thromboplastinfreisetzung im Gewebe [27, 28]. Gleichzeitig wird die Regenerationsfähigkeit des Endothels nach Verletzungen verzögert bzw. die Apoptose der Endothelzellen vermehrt [29]. Diese Vorgänge spielen eine bedeutende Rolle bei der Entstehung der diabetischen Angiopathie, die auch durch eine erhöhte Freisetzung von Endothelin-1 und Angiotensin II begünstigt werden dürfte [30, 31].

Auf eine diabetesbedingte Verminderung der tPA bzw. erhöhte PAI-1-Formation wurde bereits hingewiesen [20]. Eine Zunahme von Thrombozytenadhäsion und -aggregation ist als Folge einer gesteigerten Thrombozytenaktivierung zu beobachten [22–24, 32–34].

### Dyslipoproteinämien

Dyslipoproteinämien sind bei Diabetikern häufiger als bei Nichtdiabetikern. Etwa 50 % der Typ II-Diabetiker weisen eine charakteristische Dyslipoproteinämie mit erhöhten Triglyzerid- und LDL-Cholesterin- sowie verminderten HDL-Cholesterin-Werten auf [35, 36]. Diese Veränderungen nehmen bei schlechter Diabeteseinstellung zu. Aufgrund prospektiver Untersuchungen darf angenommen werden, daß die Hypertriglyzeridämie einer der wichtigsten koronaren Risikofaktoren bei Diabetikern ist [37]. Wesentliche Strukturveränderungen der Lipide und Apoproteine sind Folge einer vermehrten Peroxidation bzw.



**Abbildung 2:** Thromboembolie-Risiko bei Diabetes mellitus – pathogenetische Mechanismen

Glykosylierung. Zudem zeigen glykosylierte Lipoproteine eine verlängerte Halbwertszeit, da das veränderte LDL nicht an Rezeptoren gebunden bzw. internalisiert werden kann [38, 39].

Neben den Änderungen im Lipidanteil finden sich auch Änderungen im Apoproteinanteil der Lipoproteine, wie eine Verminderung von Apo A I und Apo A II sowie Erhöhungen von Apo B-C und -E [36].

Ein zusätzlicher eigenständiger, atherogener Risikofaktor ist das Lipoprotein(a), dessen Zusammensetzung der des LDL-Cholesterins ähnelt und eine spezifische Apolipoprotein(a)-Komponente enthält. Diabetiker haben höhere Lipoprotein(a)-Plasmakonzentrationen als nicht-diabetische Personen [40] und zeigen bei Vorliegen des Typs II eine enge Korrelation zwischen Lipoprotein(a)-Plasmakonzentrationen und Prävalenz der KHK [41]. Erhöhte Lipoprotein(a)-Werte scheinen das Fortschreiten der koronaren Herzkrankheit durch Suppression der Fibrinolyse zu beschleunigen [42].

### Diabetische Myokardstoffwechselstörungen

Diabetesassoziierte Veränderungen des myokardialen Stoffwechsels tragen ganz wesentlich zu einer komplexen, bei Optimierung der metabolischen Einstellung teilweise reversiblen Myokarddysfunktion bei (Abbildung 3).

Hier sei angemerkt, daß bei Gesunden das Myokard seinen Energiebedarf im Nüchternzustand zu etwa 60 % aus freien Fettsäuren, zu 30 % aus Glukose und zu je 10 % aus Laktat und Triglyzeriden abdeckt. Dabei kann bei exogener Fett- bzw. Glukosezufuhr der Energiebedarf bis zu

100 % durch den anflutenden Energieträger bereitgestellt werden. Bei Muskelarbeit erfolgt die Energieversorgung bis zu 60 % durch Laktat.

Bei **Diabetes mellitus** findet sich hingegen schon im Nüchternzustand eine verstärkte myokardiale Aufnahme von freien Fettsäuren, Triglyzeriden und Ketonkörpern. Bei der Metabolisierung der freien Fettsäuren überwiegt normalerweise die Oxidation gegenüber dem Veresterungsprozeß. Ist das Angebot an freien Fettsäuren sehr hoch (wie bei Diabetes mellitus), so kann die  $\beta$ -Oxydation durch kritische Limitierung des verfügbaren Coenzym-A und/oder der Carnitin-Transferase begrenzt werden, sodaß die Veresterung von Fettsäuren zu Triglyzeriden zunimmt. Dies führt zur intramyokardialen Akkumulation von Triglyzeriden [43, 44]. Dazu kommt, daß die  $\beta$ -Oxydation freier Fettsäuren bei Diabetes mellitus zusätzlich durch einen relativen Mangel an L-Carnitin, das beim Transport von aktivierten Fettsäuren durch die innermitochondriale Membran in die Mitochondrienmatrix von Bedeutung ist, limitiert sein dürfte. L-Carnitin wirkt als Co-Faktor des Acylgruppentransportes und gewährleistet die normale oxydative Metabolisierung von Fettsäuren und begünstigt durch Verhinderung der Akkumulation von Lipidmetaboliten auch den Glukosemetabolismus [45, 46].

Eine regionale Myokardhypoxie limitiert beim Diabetiker die  $\beta$ -Oxydation und verschlechtert infolge eines akuten L-Carnitin-Verlustes die Energieversorgung des Herzens. Die in dieser Situation bei Stoffwechselgesunden mögliche kurzfristige kompensatorische Steigerung der Glukoseaufnahme in die Zelle bzw. der Glykolyse versagt jedoch bei Diabetes mellitus. Die hypoxisch bedingte Myokardschädigung wird zudem bei Diabetes mellitus durch Triglyzerid-Akkumulation zusätzlich verstärkt, was zu einer weiteren Erhöhung des klinischen Risikos beiträgt.

Weitere metabolische Defekte sind eine intrazelluläre Akkumulation von Kalziumionen und eine Magnesiumionendepletion, was zu einer erhöhten Myokardsteifigkeit und zu einer Kontraktilitätsstörung führt. Zudem beeinträchtigen Störungen von Proteinsynthese und -abbau die nichtenzymatische Glykosylierung von Proteinen sowie Enzymdefekte in den kontraktilen Strukturen die Myokardfunktion [47].

### Arterielle Hypertonie

Die Prävalenz der Hypertonie ist bei Diabetikern etwa doppelt so hoch wie bei altersentsprechenden nicht-diabetischen Personen [48]. Parallel dazu ist auch das Risiko einer KHK, des Herzinfarktes sowie der Herz- und Niereninsuffizienz bei hypertonen Diabetikern gegenüber nichtdiabetischen Personen 3- bis 5fach erhöht. Zusätzlich findet sich eine 5fach höhere kardiovaskuläre Mortalität. Dieser Wert steigt bei Vorliegen einer Nephropathie sogar bis auf das 37fache [49, 50]. Dieser Befund ist von großer klinischer Bedeutung, da 40 % aller Diabetiker eine diabetische proteinurische Nephropathie entwickeln, welche den Hochdruck verstärken kann und für deren weiteren Verlauf die arterielle Hypertonie der wichtigste prognostische Faktor ist [51, 52].

Die arterielle Hypertonie ist aber auch ein entscheidender Risikofaktor für die Inzidenz der KHK, deren relatives Risiko sich ab einem diastolischen Blutdruck von 105 mmHg verdoppelt [53], sowie von zerebralen

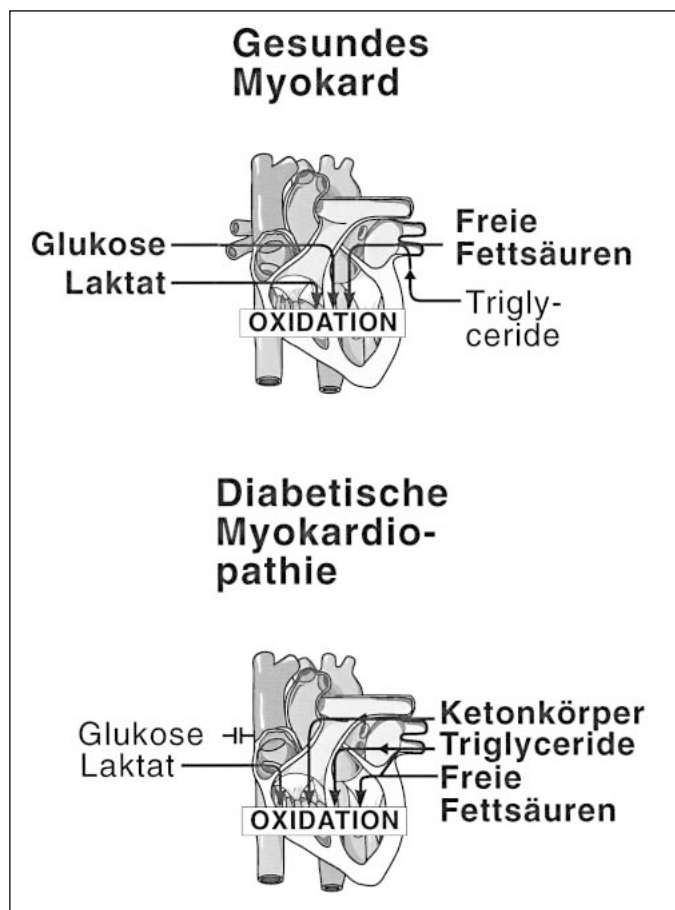


Abbildung 3: Myokardiale Energie: Bereitstellung bei Gesunden (oben) und bei Diabetes mellitus (unten). (Modifiziert nach [43])

Insulten. Eine adäquate Blutdrucksenkung kann hingegen das koronare Risiko um 14 % absenken [54].

Bei Typ I-Diabetikern ist die arterielle Hypertonie zu meist Folge der diabetischen Nephropathie. Allerdings kann der Zeitpunkt des Auftretens der Nephropathie genetisch wesentlich beeinflusst werden [55]. Bei Typ II-Diabetikern tritt die arterielle Hypertonie wesentlich frühzeitiger auf und besteht zumeist schon vor dem Zeitpunkt der Diabetes-Erstmanifestation [56]. In der weiteren Folge kann auch bei Typ II-Diabetikern die Nephropathie maßgeblich zu Entwicklung und Verlauf der Hypertonie beitragen [57]. Die einzelnen Pathomechanismen der diabetesassoziierten Hypertonie sind multifaktoriell (Abbildung 4). Charakteristische Merkmale sind u. a. eine exzessive Vermehrung des gesamten austauschbaren **Körperratriums** [58] und des extravaskulären Flüssigkeitsvolumens sowie eine frühzeitig auftretende funktionelle und morphologische **Vaskulopathie**.

Wahrscheinliche Mechanismen der Natriumretention sind ein vermehrter renaler Natrium/Glukose-Co-Transport (proximale Tubuli), eine insulinabhängige renale Natriumrückresorption (proximale + distale Tubuli), eine verringerte tubuläre Wirkung des atrialen natriuretischen Peptids sowie eine Natrium- und Wasserverschiebung in den extravaskulären Raum [58].

Die diabetische Vaskulopathie geht mit einer vasculären Hyperplasie sowie Hypertrophie der Intima- und Mediaschichten einher, wodurch die Compliance der Gefäße vermindert wird. Die Hypertrophie der Gefäßwand wird nicht nur als Folge der Hypertonie, sondern auch als ein pathogenetischer Mechanismus *sui generis* diskutiert [59]. Die begleitende funktionelle Gefäßhyperreaktivität [60] wird u. a. auf eine vermehrte (insulinbedingte) peripher-vasculäre Angiotensin II-Bildung sowie eine verminderte NO-vermittelte Relaxation zurückgeführt [31, 61]. Die funktionelle Hyperreaktivität der Gefäßmuskulatur des Diabetes kann aber auch Folge einer intrazellulären Kalzium-Akkumulation bzw. Magnesium-Depletion sein [62]. Die Kombination von arterieller Hypertonie und diabetischer Myokardiopathie verschlechtert frühzeitig die diastolische linksventrikuläre Relaxationsfähigkeit und begünstigt die Entstehung einer Myokardhypertrophie. Die daraus resultierende systolische Funktionsstörung betrifft beim Diabetiker auch den nicht druckbelasteten rechten Ventrikel [63].

### Autonome Neuropathie des diabetischen Herzens

Die diabetische Neuropathie des Herzens manifestiert sich durch Störungen der parasympathischen, sympathischen und sensiblen Funktionen [64, 65]. Dazu gehören:

- **Herzfrequenz-Dysregulation:** Diese Funktionsstörung tritt sehr frühzeitig auf. Sie ist zunächst durch eine Schädigung der parasympathischen Innervation bedingt und geht mit einer erhöhten Ruhe-Herzfrequenz einher. Zudem kommt es charakteristischerweise zu einer deutlichen Abnahme der zirkadianen Schwankungen der Herzfrequenz (verminderte Herzfrequenzvariabilität). Das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit kardiovaskulärer autonomer Neuropathie ist etwa um den Faktor 5 erhöht.

- **Orthostatische Dysfunktion:** Bei Versagen der Sympathikusfunktion bleiben eine entsprechende orthostatische Herzfrequenzerhöhung und Vasokonstriktion sowie die neurovaskuläre und neurohumorale Regulation

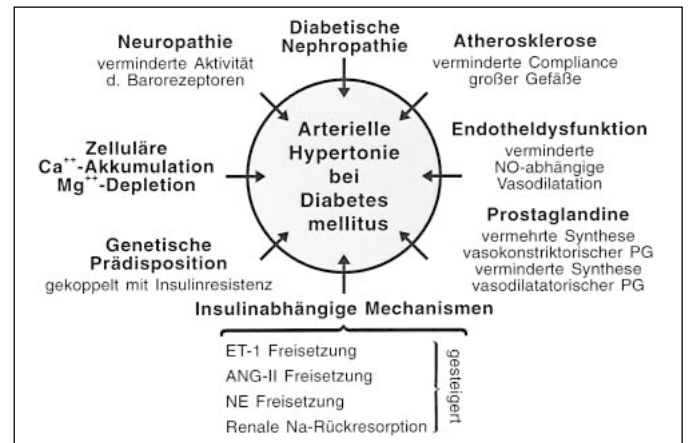


Abbildung 4: Pathogenese der arteriellen Hypertonie bei Diabetes mellitus

(Renin- und Noradrenalin-Freisetzung) unzureichend, was zu orthostatischem Blutdruckabfall führen kann.

- **Kardiozirkulatorische Dysfunktion bei körperlicher Belastung:** Störungen der Sympathikusfunktionen führen zu belastungsinadäquatem Blutdruck- und Herzfrequenzanstieg (mangelhafte Freisetzung von Noradrenalin und Cortisol, verminderte Barorezeptorenfunktion, unzureichende Vasokonstriktion im Splanchnikus-Gefäßgebiet).

- **Stumme Ischämien:** Durch Störung der sensiblen Funktionen entfällt bei Myokardischämie der Schmerz als Leit- und Warnsymptom.

- **Herzrhythmus- und Erregungsleitungsstörungen:** Erregungsleitungsveränderungen resultieren aus einer verminderten Vagusfunktion und begünstigen das Auftreten von Herzrhythmusstörungen.

### Kardiologische Untersuchung

Die kardiologische Untersuchung des Diabetikers bedarf – wegen des im Rahmen der Grunderkrankung kumulativ erhöhten Risikos – besonderer Sorgfalt. Zu erfassen sind:

#### 1. Stoffwechselfparameter

Eine möglichst normoglykämienaher Stoffwechselein- stellung ist zur Prävention aller Teilkomponenten des diabetischen Spätsyndroms und damit auch der diabetischen Herzkrankheit unerlässlich. Die HbA1c-Fraktion des glykosylierten Hämoglobins sollte daher möglichst unter 7 % gehalten werden. Zudem ist eine regelmäßige Kontrolle der Blutfette erforderlich (Zielbereich: LDL-Cholesterin < 100 mg/dl, TG < 150 mg/dl).

Eine Reihe von Untersuchungen zeigte einen unabhängigen prädiktiven Wert der Hyperglykämie (HbA1c) hinsichtlich der Inzidenz der KHK. Größere prospektive Studien der letzten Jahre belegten zudem sowohl für Typ I-Diabetiker [7] als auch für Typ II-Diabetiker [8, 9] die Bedeutung einer optimierten Blutglukoseeinstellung für die Abnahme der Häufigkeit von mikro- und makrovaskulären diabetischen Komplikationen. Eine normoglykämienahere Stoffwechselein- stellung sollte sich daher auch als präventives Konzept der diabetesassoziierten koronaren Herzkrankheit durchsetzen, wobei Zielwerte für HbA1c < 7 % und Nüchtern-Blutglukose < 120 mg/dl für Typ II-Diabetiker bzw. < 6,5 % bzw. < 110 mg/dl für Typ I-Diabetiker angestrebt werden müssen.

#### 2. Blutdruckfehlregulation

Die Assoziation von Hypertonie und diabetischer Nephropathie macht eine frühzeitige Erfassung der arteri-

ellen Hypertonie bei Diabetikern besonders vordringlich. Dies gilt im besonderen für Typ II-Diabetiker, bei denen die Hypertonie vielfach schon zum Zeitpunkt der Erstmanifestation des Diabetes besteht. Die Patienten sind daher zu regelmäßigen Blutdruckselbstmessungen zu veranlassen, wobei nur etwa 25 % aller gemessenen Ruhe-Blutdruckwerte über 135/85 mmHg liegen dürfen. Folgende Funktionstests sind zu empfehlen:

- isometrische Belastung (Hand-grip-Test) zur Erfassung einer hypertonen Dysregulation, wobei ein Manometer mit 30 % der maximalen Kraft über 5 Min. komprimiert wird;
- Orthostase-Test über 5 Minuten zur Erfassung orthostatischer hypo- oder hypertensiver Dysregulation;
- Fahrrad- oder Laufband-Ergometrie (belastungsbedingte hypertone Dysregulation);
- 24-h-Blutdruck-Monitoring: Diese Methode ermöglicht eine vollautomatische ambulante Blutdruckmessung über 24 h. Die Ergebnisse korrelieren mit dem Ausmaß von Zielorganschäden, wie etwa einer diabetischen Nephropathie (Mikroalbuminurie) oder linksventrikulären Hypertrophie [66]. Bei Gesunden liegen die Tagesmittelwerte unter 135/85 mmHg, wobei weniger als 25 % der gemessenen Werte über diesem Zielwert liegen. Die nächtlichen Blutdruckwerte sind um ca. 15 % niedriger als die Tageswerte, wobei bei Frauen die Blutdruckwerte um ca. 10 % niedriger liegen als bei Männern (zirkadiane Blutdruckvariabilität). Der teilweise Verlust der zirkadianen Blutdruckvariabilität führt beim Diabetiker häufig zu erhöhten nächtlichen Blutdruckwerten. Das Ausmaß dieser Funktionsstörung ist abhängig von der Diabetesdauer. Da auch die geschlechtsgebundenen Blutdruckunterschiede verwischt werden, finden sich bei diabetischen Frauen zudem höhere Blutdruckwerte [67].

Diese Aufhebung der zirkadianen Blutdruckvariabilität bei diabetischen Patienten hat erhebliche klinische Bedeutung, da bei Hypertonikern ohne nächtlichen Blutdruckabfall, unabhängig von zusätzlichen Risikofaktoren, eine bis zu 8fach höhere Insulthäufigkeit bzw. ein zirka 5fach erhöhtes kardiovaskuläres Risiko besteht [68].

### 3. Mikroalbuminurie und kardiovaskuläres Risiko

Rund 40 % aller Diabetiker entwickeln eine Proteinurie [50, 51], wobei dieses Risiko bei Typ I- und Typ II-Diabetikern ähnlich zu sein scheint [69]. Der frühzeitigen Erfassung einer persistierenden Mikroalbuminurie (30–300 mg/24 h oder 20–200 µg/min) kommt große klinische Bedeutung zu, da dieser Befund mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko korreliert [49–70]. Zudem zeigen hypertone Diabetiker mit Mikroalbuminurie auch häufiger eine linksventrikuläre Hypertrophie bzw. Funktionsstörung [71].

Eine persistierende Mikroalbuminurie hat somit einen hohen prädiktiven Wert bezüglich des kardiovaskulären Risikos. Bestimmungen der Mikroalbuminurie sollten daher in Intervallen von 6 bis 12 Monaten erfolgen.

### 4. Kardiovaskuläre Funktionstests

#### a) Linksventrikuläre Funktion

Für Patienten mit Diabetes mellitus ist eine frühzeitige Störung der diastolischen Füllung bzw. Relaxation beider Ventrikel charakteristisch. Bei Typ I-Diabetikern tritt die diastolische Funktionsstörung sehr frühzeitig auf, ihre Prävalenz nimmt mit zunehmender Diabetesdauer deutlich zu und ist etwa doppelt so häufig wie eine systolische Funktionsstörung [63]. Auch bei Typ II-Diabetikern mit Hypertonie liegt eine hohe Prävalenz der diastolischen

Funktionsstörung vor. Geeignete Methoden zur Verlaufsuntersuchung der diastolischen und systolischen Funktionen sind die Echokardiographie bzw. Radionuklidcinéangiographie.

#### b) Koronare Belastungsinsuffizienz bzw. Myokard-perfusionsstörungen

- Fahrrad/Laufband-Ergometrie (Nachweis von Belastungsinsuffizienz, Blutdruckregulationsstörungen, Herzfrequenzregulationsstörungen)
- Myokardszintigraphie (Thallium-201, Technetium-99; Nachweis von regionalen Perfusionsstörungen)
- Positronenmissionstomographie (Nachweis von regionalen Perfusionsstörungen)
- Koronarangiographie

#### c) Weitere kardiovaskuläre Funktionstests

Das 24-h-Langzeit-EKG bietet die Möglichkeit zur Erfassung von Herzrhythmus- bzw. Erregungsleitungsstörungen und zum Nachweis von stummen Ischämien (ST-Streckenanalyse). Die Untersuchungen der Herzfrequenzvariabilität in Zeit- bzw. Spektralanalyse ist eine nicht-invasive Methode zur Risikostratifizierung [72, 73]. Zudem ermöglicht eine zusätzliche QT-Analyse eine Risikostratifizierung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit [74].

## Therapie der diabetischen Herzkrankheit

Die wichtigste präventive Maßnahme für jede Komponente der diabetischen Herzkrankheit ist die rechtzeitige Optimierung der metabolischen Situation von Blutglukose, LDL-Cholesterin und Triglyzeriden. Neben einer normoglykämienahen Stoffwechseleinstellung ist aber auch eine Minimierung aller anderen kardial assoziierten Risikofaktoren (erhöhtes Körpergewicht, Nikotin, Bewegungsarmut etc.) anzustreben.

Die Therapie der manifesten **koronaren Herzkrankheit** des Diabetikers bedarf, unter Berücksichtigung der individuellen Situation, wie bei nichtdiabetischen Patienten der individuellen Indikationstellung zur Bypass-Chirurgie oder PTCA.

Die Ausprägung der **diabetischen Mikroangiopathie** kann durch eine frühzeitige optimale Diabeteseinstellung sowie ausreichende antihypertensive Behandlung wesentlich reduziert werden. In diesem Zusammenhang erscheint der therapeutische Einsatz von ACE-Inhibitoren wegen ihrer proliferationshemmenden Wirkung durchaus sinnvoll. Eine normoglykämienaher Blutglukoseeinstellung begünstigt auch eine Reduktion der vermehrten Synthese der extrazellulären Matrix bzw. der Produktion der AGE-Proteine.

Der **veränderten Hämostase** des Diabetikers kann zum Teil durch ACE-Inhibitoren, durch lipidsenkende Substanzen sowie Thrombozytenfunktionshemmer entgegenge-wirkt werden. So konnte u. a. gezeigt werden, daß Enalapril bzw. Lovastatin die PAI-1-Plasmakonzentrationen bzw. -Aktivität und Fosinopril die Plasmakonzentrationen des zirkulierenden cVCAM-1 (vascular cell adhesion molecule) senken [75–77]. Zudem wurde eine günstige Wirkung von thrombozytenaggregationshemmenden Substanzen (Aspirin) in der Primär- und Sekundärprävention der KHK nachgewiesen [78–80].

Zur Behandlung **diabetesassoziierter Lipidstoffwechselfstörungen** stehen neben der Optimierung der diabetischen Stoffwechsellage zahlreiche Substanzen zur Verfügung (Tabelle 2). Hinsichtlich der Verwendung, Dosierung und Kombination verschiedener Substanzgruppen sowie der möglichen Nebenwirkungen sei auf die Spezialliteratur verwiesen. Zu beachten ist, daß für Diabetiker in Anbetracht der akzelerierten Makroangiopathie die jeweiligen Therapieziele in Bereichen wie bei Sekundärprävention eines Myokardinfarktes anzusetzen sind. Therapeutische Zielgrößen sind somit für S-Triglyzeride < 150 mg/dl, für LDL-Cholesterin < 100 mg/dl und für HDL-Cholesterin > 45 mg/dl [81].

Die klinischen Vorteile einer lipidsenkenden Therapie mit HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren (Statine) in der Sekundärprävention konnten durch die Ergebnisse der „Scandinavian Simvastatin Survival Study“ [82] sowie der „Cholesterol and Recurrent Events“- (CARE-) Studie [83] gezeigt werden. Zudem senkte die Behandlung mit Pravastatin bei Männern mit Hypercholesterinämie ohne vorangegangenen Myokardinfarkt die Inzidenz der Infarkt-ereignisse und kardiovaskulären Todesfälle (Primärprävention) [84]. Ebenso konnte eine erfolgreiche Primärprävention mit Gemfibrozil nachgewiesen werden [85].

In der Pharmakotherapie der **diabetischen Kardiomyopathie** stellen die ACE-Hemmer einen großen Fortschritt dar. Ihre vielfältigen Wirkungsmechanismen bieten bei der diabetischen Herzinsuffizienz besondere therapeutische Vorteile (Tabelle 3), da sie nicht nur die klinische Symptomatik bessern, sondern auch die myokardinsuffizienzbedingte Mortalitätsrate senken. Dies gilt im besonderen für Patienten nach Myokardinfarkt [86–88].

In jüngster Zeit werden neue adjuvante Therapieansätze diskutiert, wie etwa der Einsatz von L-Propionylcarnitin, das den beim Diabetes mellitus bestehenden relativen Mangel an L-Carnitin auszugleichen vermag und dadurch die ATP-Bilanz des Myokards verbessert. Zudem wird die Akkumulation von Lipidmetaboliten verhindert und dadurch der Glukosemetabolismus begünstigt. Entsprechende Substanzen finden sich derzeit in klinischer Prüfung [89].

Die Therapie der **arteriellen Hypertonie** des Diabetikers muß frühzeitig erfolgen, da mit Dauer und Ausmaß des Hochdrucks das Risiko von Gefäßkomplikationen

**Tabelle 3:** Wirkungen von ACE-Inhibitoren

01. Blutdrucksenkung
02. Erhöhung des Herzschlagvolumens (Senkung der Vor- und Nachlast)
03. Verbesserung der diastolischen Relaxation des Herzens
04. Remission der Myokardhypertrophie
05. Verbesserung der Weitrbarkeit großer arterieller Gefäße
06. Proliferationshemmung (Gefäßendothel und -muskel)
07. Blutflußumverteilung zugunsten minderperfundierter Regionen
08. Suppression der zentralen und peripheren Sympathikusaktivität
09. Reduktion der Mikroalbuminurie (unabhängig von antihypertensiver Wirkung)
10. Verminderung der Synthese von Adhäsionsmolekülen (VCAM-1)
11. Geringe Steigerung der Insulininsensitivität
12. Steigerung der Glykolyse (Phosphofruktokinase-Aktivierung)
13. Senkung von Lipoprotein(a)

**Tabelle 2:** Pharmakotherapie von Lipidstoffwechselstörungen bei Diabetikern

Substanzgruppe	Substanzbeispiele (Generica)
Nikotinsäurederivate	Acipimox
Clofibrinsäurederivate	Bezafibrat, Fenofibrat, Gemfibrozil
HMG-CoA-Reduktasehemmer	Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Atorvastatin
Anionenaustauscher	Cholestyramin, Colestipol
Antioxidantien	ProbucoI, Vitamin E, C, $\beta$ -Caroten

überproportional ansteigt. Als therapeutische Maßnahmen stehen neben einer Gewichtsreduktion und Beschränkung der Kochsalzzufuhr auf 120 mmol/d (6 g) zur Verkleinerung des Extrazellulärraumes sowie einer normoglykämienahen Stoffwechseleinstellung **ACE-Hemmer**,  **$\beta$ -Blocker** (UKPDS) und **Kalziumantagonisten** als Medikamente der ersten Wahl zur Verfügung. Für die primäre Verwendung von ACE-Hemmern spricht, daß sie bei gleichzeitiger Mikroalbuminurie bei gleicher antihypertensiven Wirkung die Proteinurie doppelt so stark senken wie Kalziumantagonisten und auch den Abfall der glomerulären Filtrationsrate deutlich verzögern. Als therapeutischer Zielbereich hypertoner Diabetiker mit **Mikroalbuminurie** gilt ein Blutdruck von 120/80 mmHg. In jüngster Zeit werden in diesem Zusammenhang auch mögliche Vorteile einer Blutdruckbehandlung bei Diabetikern mit **Angiotensin II-Rezeptorantagonisten** diskutiert [90]. Der Erfolg einer adäquaten Blutdrucksenkung bei Diabetikern im Hinblick auf eine Reduzierung der kardiovaskulären Ereignisse konnte durch große prospektive Studien belegt werden [91, 92].

Die Therapie der **diabetischen Kardioneuropathie** beschränkt sich neben der Stoffwechseleinstellung, welche eine Verminderung der Proteinglykosylierung, Sobitolakkumulation und des Myoinositolverlustes bewirkt, auf eine symptomatische Behandlung. Einer Verminderung der Herzfrequenzvariabilität kann durch  $\beta$ -Blocker und Amiodaron entgegengewirkt werden [93–95]. Inwieweit eine gezielte Therapie der diabetischen Kardioneuropathie in naher Zukunft möglich sein wird, ist derzeit nicht absehbar.

### Besondere Aspekte der Therapie der koronaren Herzkrankheit bei Diabetes mellitus

Die KHK tritt bei Diabetikern früher auf als bei der nichtdiabetischen Bevölkerung [1, 2]. Neben der höheren Prävalenz und Inzidenz der KHK ist bei Diabetikern eine erhöhte kumulative Mortalität feststellbar [2, 5]. Die 28-Tage-Sterblichkeit nach Myokardinfarkt ist bei Diabetikern um 50 % (Frauen) bis 70 % (Männer) erhöht [96].

Als präventives Konzept der diabetesassozierten KHK sollte sich eine möglichst normoglykämienahen Stoffwechseleinstellung durchsetzen, wobei Zielwerte für Typ I-Diabetiker ein HbA1c < 6,5 % und Nüchtern-Blutglukose-Werte < 110 mg/dl bzw. für Typ II-Diabetiker ein HbA1c < 7 % und Nüchtern-Blutglukose-Werte < 120 mg/dl angestrebt werden sollten. Die Bedeutung einer optimierten Blutglukose-Einstellung für die Verminderung der mikro- und makrovaskulären Komplikationen wurde durch große prospektive Studien belegt [7–9].

Die hohe Prävalenz der stummen Ischämien bei Diabetikern [3] sollte zu einer aktiven Diagnostik in dieser

Richtung Anlaß geben (24-h-Holter-EKG, Ergometrie). Verfügbare Daten zeigen einen Zusammenhang zwischen stummen Ischämien und Myokardinfarkten bzw. kardialer Mortalität. Zahlreiche Studien konnten zeigen, daß eine konservative Therapie mit Kalziumantagonisten,  $\beta$ -Blockern, Nitraten, aber auch Revaskularisationsmaßnahmen die Häufigkeit bzw. kumulative Dauer stummer Ischämien zu senken vermögen [97].

Einer frühzeitigen Risikostratifizierung diabetischer Patienten kommt große klinische Bedeutung zu. Untersuchungen der Herzfrequenzvariabilität sowie die QT-Analyse ermöglichen eine frühzeitige Risikoeinschätzung [72–74]. Dem Risiko einer verminderten Herzfrequenzvariabilität kann durch  $\beta$ -Blocker oder Amiodaron entgegengewirkt werden.

Moderne Therapiemethoden des akuten Koronarsyndroms bzw. interventionelle Therapiemaßnahmen zeigen bei Diabetikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern weniger überzeugende mittelfristige Erfolge. Während der Erfolg der Ballondilatation bzw. der Prozentsatz der akuten Komplikationen nach einer PTCA bei Diabetikern und Nichtdiabetikern vergleichbar ist, zeigen Diabetiker eine höhere Inzidenz von mittelfristigen (5 Jahre) Ereignissen. Die Häufigkeit von Myokardinfarkten und von Restenosen ist signifikant höher, die Überlebensrate ist niedriger [98], wobei insulinpflichtige Diabetiker gegenüber den nicht insulinpflichtigen Patienten benachteiligt sind [88, 99].

Eine höhere Inzidenz der Restenose kann bei Diabetikern auch nach Stentimplantation festgestellt werden [100, 101], wobei zumeist ein später Verlust des minimalen Lumendiameters vorliegt. Als Ursache wird eine größere Prädisposition der Diabetiker für Intimahyperplasie angenommen. Das relative Risiko einer Restenose nach Stentimplantation wird bei Diabetikern mit 1,86 angegeben [101]. Nur wenige Untersuchungen zeigten nach Stentimplantationen keine wesentlichen Unterschiede zwischen diabetischer und nichtdiabetischer Population [102].

5- bzw. 10-Jahresüberlebensraten sind bei Diabetikern nach Bypass-Chirurgie günstiger als nach Angioplastie [103, 104], wobei die relativ ungünstigen Ergebnisse nach koronarer Angioplastie deutlich mit dem therapeutischen Einsatz von Sulfonylharnstoffen assoziiert waren [104].

Eine Thrombolysetherapie nach Myokardinfarkt zeigt bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern weniger günstige Ergebnisse. In diesem Zusammenhang ist die schwerere Ausprägung der KHK bei Diabetes mellitus möglicherweise ausschlaggebend [105].

Glykoprotein IIb/IIIa-Fibrinogenrezeptorantagonisten (GP IIb/IIIa) sind ein sehr wirksames thrombozytenaggregationshemmendes Therapieprinzip. Diese Substanzen dürften als Präventivtherapie im Rahmen von interventionellen Behandlungen (PTCA, Stent) von großer Bedeutung sein. Klinische Studien haben eindrucksvoll gezeigt, daß durch Gabe solcher Substanzen (Abciximab) das Risiko einer perkutanen Angioplastie mittel- bis langfristig gesenkt werden kann [106]. Da interventionelle Therapiemaßnahmen an und für sich ein hohes vaskuläres Risiko in sich bergen, sollten GP IIb/IIIa-Antagonisten, insbesondere bei diabetischen Patienten, schon vor der Intervention verabreicht werden. Auch eine Optimierung der Thrombolysetherapie durch Kombination von Alteplase bzw.

Reteplase mit GP IIb/IIIa-Antagonisten bei Behandlung von akuten Myokardinfarkten erscheint vielversprechend [107, 108]. Eine Kombination von GP IIb/IIIa-Antagonisten mit Heparin hat ebenfalls günstige Ergebnisse gezeigt, wobei abzuwarten bleibt, ob diese therapeutischen Vorteile auch längerfristig nachweisbar sein werden [109].

## Literatur:

1. Kannel WWB, McGee MD, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors. The Framingham study. *Circulation* 1979; 59: 8–13.
2. Abbot RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PW. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs. women. The Framingham study. *JAMA* 1988; 260: 3456–60.
3. Chiarello M, Indolfi C, Cotecchia MR, Sifola C, Romano M, Condorelli M. Asymptomatic transient ST changes during ambulatory ECG monitoring in diabetic patients. *Am Heart J* 1985; 110: 529–34.
4. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, Leland OS, Busick EJ, Asmal AC, Rand LI, Christlieb AR, Bradley RF, Kahn CR. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987; 59: 750–5.
5. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes other risk factors and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diab Care* 1993; 16: 434–4.
6. Nathan DM, Meigs J, Singer DE. The epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: how sweet it is ... or is it? *Lancet* 1997; 350: S14–S19.
7. The DCCT Research group. The effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol* 1995; 75: 894–903.
8. 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: 837–53.
9. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UK PDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–65.
10. Singer DE, Nathan DM, Anderson KM, Wilson PWF, Evans JC. Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes* 1992; 41: 202–8.
11. Colwell JA, Lopes-Virella MF. A review of the development of large-vessel disease in diabetes mellitus. *Am J Med* 1988; 85: 113–8.
12. Marks HH, Krall LP. Onset, course, prognosis and mortality in diabetes mellitus. In: Marble A, White P, Bradley RF, Krall LP (eds). *Joslin's Diabetes mellitus*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1971.
13. Yokota K, Furusato M. The abnormalities of microvascular structure of the human diabetic heart. In: Naguno M, Dhalla NS (eds). *The diabetic heart*. Raven Press, New York, 1991; 103–14.
14. Monnier VM, Glomb M, Eglawish A, Sell DR. The mechanism of collagen cross-linking in diabetes: a puzzle nearing resolution. *Diabetes* 1996; 45 (Suppl 3): S67–S72.
15. Banga JD, Sixma JJ. Diabetes mellitus, vascular disease and thrombosis. *Clin Haematol* 1986; 15: 465–92.
16. Bauer KA, Rosenberg RD. The pathophysiology of the prethrombotic state in humans: insights gained from studies using markers of hemostatic system activation. *Blood* 1987; 70: 343–50.
17. Landgraf-Leurs MMC, Ladik T, Smolka B, Bock T, Schramm W, Spannagl M, Landgraf R. Increased thromboplastic potential in diabetes: A multifactorial phenomenon. *Klin Wochenschr* 1987; 65: 600–6.
18. Geriello A, Marchi E, Barbanti M, Milani MR, Giuliano D, Quatraro A, Lefebvre P. Non-enzymatic glycation reduces heparin cofactor II antithrombin activity. *Diabetologia* 1990; 33: 205–7.
19. Ceriello A, Quatraro A, Marchi E, Barbanti M, Dello Russo P, Lefebvre P. The role of hyperglycemia-induced alterations of antithrombin III and factor X activation in the thrombin hyperactivity of diabetes mellitus. *Diab Med* 1990; 7: 343–8.
20. Lorenzi M, Cagliero E. Pathobiology of endothelial and other vascular cells in diabetes mellitus. *Diabetes* 1991; 40: 653–9.
21. Nagi DK, Mohamed Ali, Jain SK, Walji S, Yudkin JS. Plasminogen Activator Inhibitor (PAI-1) activity is elevated in Asian and Caucasian subjects with non-insulin-dependent (type 2) diabetes but not in those with impaired glucose tolerance (IGT) or non-diabetic Asians. *Diabetes Med* 1996; 13: 59–64.
22. Graier WF, Posch K, Wascher TC, Kukovetz WR, Kostner GM. Role of superoxide anions in changes of endothelial vasoactive response during acute hyperglycemia. *Hormon Metabol Res* 1997; 29: 622–9.
23. Pieper GM. Review of alterations in endothelial nitric oxide production in diabetes: protective role of arginine on endothelial dysfunction. *Hypertens* 1998; 31: 1047–60.

24. Tesfamariam B, Cohen RA. Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. *Am J Physiol* 1992; 263: H321-H326.
25. Baumgartner-Parzer S, Wagner L, Pettermann M, Gessl A, Waldhäusl W. Modulation by high glucose of adhesion molecule expression. *Diabetologia* 1995; 38: 1367-70.
26. Fasching P, Veitl M, Rohac M, Strelci C, Schneider B, Waldhäusl W, Wagner OF. Elevated concentrations of circulating adhesion molecules and their association with microvascular complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4313-7.
27. Rodgers GM, Shuman MA. Prothrombin is activated on vascular endothelial cells by factor Xa and calcium. *Proc Natl Acad Sci* 1983; 80: 7001-5.
28. Tschöpe D, Ostermann H, Hübinger A, Ziegler D, Wiefels K, Gries FA. Elevated platelet activation in type I diabetes with chronic complications under long term near normoglycemic control. *Haemostas* 1990; 20: 93-8.
29. Baumgartner-Parzer SM, Wagner L, Pettermann M, Grillari J, Gessl A, Waldhäusl W. High-glucose-triggered apoptosis in cultured endothelial cells. *Diabetes* 1995; 44: 1323-7.
30. Brunner F, Stessl H, Simecek S, Graier WF. Effect of intracellular Ca<sup>2+</sup> concentration on endothelin-1 secretion. *FEBS Letter* 1994; 350: 33-6.
31. Gasic S, Ratheiser K, Wagner O, Nowotny P, Vierhapper H, Waldhäusl W. Alterations in Angiotensin II release and vascular reactivity in hypertensive men: A pilot study. *Am J Hypertens* 1999; 12: 1055-62.
32. Colwell JA, Lopes-Virella MF. A review of the development of large vessel disease in diabetes mellitus. *Am J Med* 1988; 85: 113-8.
33. Colwell JA, Winocour PD, Lopes-Virella MF. Platelet interactions in atherosclerosis and diabetes mellitus. In: Rifkin H, Pits D jr (eds). *Diabetes mellitus*. Elsevier, New York, Amsterdam, London, 1990; 249-56.
34. Ostermann H, van de Loo J. Factors of the hemostatic system in diabetic patients: A survey of controlled studies. *Haemostas* 1986; 16: 386-416.
35. Assmann G. Fettstoffwechselstörungen und koronare Herzkrankheit. Primärprävention, Diagnostik und Therapie. Leitlinien für die Praxis. MMV Medizin, München, 1988.
36. Koschinsky T, Bünting CE. Multiple Modifikationen von Lipoproteinen bei Diabetes mellitus. *Diab Stoffw* 1994; 3: 429-35.
37. Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F, Richard JL, Ducimetiere P, Thibault N, Warnet JM, Claude JR, Rosselin GE. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989; 32: 300-4.
38. Ruiz J, Thillet J, Huby T, James RW, Erlich D, Flandre P, Froguel P, Chaptman J, Passa Ph. Association of elevated lipoprotein (a) levels and coronary heart disease in NIDDM patients. Relationship with apolipoprotein(a) phenotypes. *Diabetologia* 1994; 37: 585-91.
39. Hiraga T, Kobayashi T, Okubo M, Nakanishi K, Srigimoto T, Ohashi Y, Murase T. Prospective study of lipoprotein(a) as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease in patients with diabetes. *Diab Care* 1995; 18: 241-4.
40. Terres W, Tatsis E, Pfalzer B, Beil FU, Beisiegel U, Hamm CW. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with elevated lipoprotein(a). *Circulation* 1991; 91: 948-50.
41. Bucala R. Lipid and lipoprotein modification by advanced glycosylation end-products: role in atherosclerosis. *Exp Physiol* 1997; 82: 327-37.
42. Lorenzi M, Cagliero E, Markey B, Henriksen T, Witztum JL, Sampietro T. Interaction of human endothelial cells with elevated glucose concentration and native and glycosylated low density lipoproteins. *Diabetologia* 1984; 26: 218-22.
43. Opie LH. The heart; physiology, metabolism, pharmacology, therapy. Grune & Stratton, New York, 1984; 111-52.
44. Gasic S. Diabetische Herzkrankheit. In: Waldhäusl W, Gries FA (Hrsg). *Diabetes in der Praxis*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1996; 419-32.
45. Bremer J. Carnitine-metabolism and function. *Thyriol Rev* 1983; 63: 1420-80.
46. Rodrigues B, McNeill JH. Functional evaluation of hearts upon treating diabetic animals with various interventions. In: Nagano M, Dhalla NS (eds). *The diabetic heart*. Raven Press, New York, 1991; 21-34.
47. Ferrari R, Shah KR, Hata T, Beamisch RE, Dhalla NS. Subcellular defects in diabetic myocardium: influence of propionyl L-carnitine on Ca<sup>2+</sup> transport. In: Nagano M, Dhalla NS (eds). *The diabetic heart; part III: Subcellular defects in the diabetic heart*. Raven Press, New York, 1991; 167-301.
48. Teuscher A, Egger M, Hermann JB. Diabetes and nephropathy: blood pressure in clinical diabetic patients and control population. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1942-5.
49. Borch-Johnsen K, Kreiner S. Proteinuria: value as a predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. *Br Med J* 1987; 294: 1651-4.
50. Parving HH, Hommel E. Prognosis in diabetic nephropathy. *Br Med J* 1989; 299: 230-3.
51. Parving H. Renoprotective action of angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetes mellitus. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19 (Suppl 6): 19-24.
52. Hasslacher C, Ritz E, Wahl P, Michael C. Similar risks of nephropathy in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 14: 859-63.
53. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collings R, Sorlie P, Neaton J, Abbot R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74.
54. Collins R, Peto R, MacMahon S, Herbert P, Fiebich NH, Eberlin KA, Godwin J, Quizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2: Short-term reduction in blood pressure overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 1: 827-38.
55. Mathiesen ER, Ronn B, Jensen T, Storm B, Deckert T. Relationship between blood pressure and urinary albumin excretion in development of microalbuminuria. *Diabetes* 1990; 39: 245-9.
56. Ferrari P, Weidmann P, Shaw SG, Giachino D, Riesen W, Allemann Y, Heynen G. Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia and dyslipidemia in hypertension prone humans. *Am J Med* 1991; 91: 589-96.
57. Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Mathiesen ER. Hypertension in diabetes as related to nephropathy. *Hypertension* 1985; 7 (Suppl II): 18-20.
58. Weidmann P, Ferrari P. Hypertension in the diabetic: central role of sodium. *Diab Care* 1991; 14: 220-32.
59. Mulvany MJ. Pathophysiology of vascular smooth muscle in hypertension. *J Hypertens* 1984; 2 (Suppl 3): 413-20.
60. Weidmann P, Beretta-Piccoli C, Trost BN. Pressor factors and responsiveness in hypertension accompanying diabetes mellitus. *Hypertension* 1987; 7 (Suppl II): 33-42.
61. Don BR, Sechi LA, Schamblan M. Dietary protein modulates glomerular cGMP via endothelial derived relaxing factor. A possible mediator of glomerular hyperfiltration (abstr). *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 441.
62. Resnick LM. Ionic basis of hypertension, insulin resistance, vascular disease and related disorders. The mechanism of "syndrome X". *Am J Hypertens* 1993; 6: 123-34.
63. Raev DC. Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? *Diab Care* 1994; 17: 633-9.
64. Hilsted J. Pathophysiology in diabetic autonomic neuropathy: cardiovascular hormonal and metabolic studies. *Diabetes* 1982; 31: 730-7.
65. Ziegler D, Gries FA. Diagnostik und Therapie der kardiovaskulären autonomen Neuropathie. *Diabetes Stoffwechsel* 1994; 3: 22-31.
66. Devereux RB, Pickering TG. Relationship between the level, pattern and variability of ambulatory blood pressure and target organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1991; 9 (Suppl 8): 34-8.
67. Hansen KW, Poulsen PL, Christiansen JS, Mogensen CE. Determinants of 24-h blood pressure in IDDM patients. *Diab Care* 1995; 18: 529-35.
68. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci C, Reboldi G. Ambulatory blood pressure: An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertens* 1994; 24: 793-801.
69. Hasslacher C, Stech W, Wahl P, Ritz E. Blood pressure and metabolic control as risk factors for nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985; 28: 6-11.
70. Mattock MB, Morrisch NJ, Viberti GC, Keen H, Fitzgerald AP, Jackson G. Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes* 1992; 41: 736-41.
71. Redon J, Baldo E, Lurbe E, Bertolin V, Lozano JV, Miralles A, Pascual JM. Microalbuminuria, left ventricular mass and ambulatory blood pressure in essential hypertension: *Kidney Int* 1996; 49 (Suppl 55): 81-4.
72. Eckberg DL. Sympathovagal balance. A critical appraisal. *Circulation* 1997; 96: 3224-32.
73. Stys A, Stys T. Current clinical applications of heart rate variability. *Clin Cardiol* 1998; 21: 719-24.
74. Elming H, Holmt E, Jun L, Torp-Pedersen C, Kober L, Kirshoff M, Malik M, Camm J. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *Eur Heart J* 1998; 19: 1391-400.

75. Jansson JH, Boman K, Nilson. Enalapril related changes in the fibinolytic system in survivors of myocardial infarction. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44: 485–8.
76. Isaacsohn JL, Setaro JF, Nicholas C. Effects of lovastatin therapy on plasminogen activator inhibitor-1 antigen levels. *Am J Cardiol* 1994; 74: 735–7.
77. Gasic S, Wagner OF, Fasching P, Ludwig C, Veitl M, Kapiotis S, Jilma B. Fosinopril decreases levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 in borderline hypertensive type II diabetic patients with microalbuminuria. *Am J Hypertens* 1999; 12: 217–22.
78. ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA* 1992; 268: 1292–300.
79. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992; 340: 1421–5.
80. Winther K, Husted SE, Vissing H. Low dose acetylsalicylic acid in the antithrombotic treatment of patients with stable angina pectoris and acute coronary syndromes (unstable angina pectoris and acute myocardial infarction). *Pharmacol Toxicol* 1994; 74: 141–7.
81. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diab Care* 1998; 21: 179–82.
82. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–9.
83. Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JMO, Wun Ch-Ch, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–9.
84. Shepherd J, Cobbe S M, Ford I, Isles Ch G, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CH, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301–7.
85. Koskinen P, Mäntari M, Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Heikki-Frick M. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diab Care* 1992; 15: 820–5.
86. Ball SG, Hall AS, Murray GD. ACE inhibition, atherosclerosis and myocardial infarction – the AIRE study in practice. *Eur Heart J* 1994; 15 (Suppl B): 20–5.
87. Gruppo Italiano per lo Studio della Soprawivenza nell'infarto Miocardico. Gissi-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115–22.
88. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Pilot Study Investigators. Randomized controlled trial of oral captopril, of oral isosorbide mononitrate and of intravenous magnesium sulphate started early in acute myocardial infarction: safety and haemodynamic effects. *Eur Heart J* 1994; 15: 608–19.
89. Bartels GL, Remme WJ, Pillay M, Schönfeld DHW, Cox PH, Kruijssen HACM, Knufman NMJ. Acute improvement of cardiac function with intravenous l-propionylcarnitine in humans. *J Card Pharm* 1992; 20: 157–64.
90. Porusch JG. The benefits of angiotensin II receptor antagonists in high-risk hypertensive patients with diabetes. *Eur Heart J* 2000; 2 (Suppl B): B22–B27.
91. The HOPE study investigators. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) study: the design of a large simple randomized trial of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ramipril) and vitamin E in patients at high risk of cardiovascular events. *Can J Cardiol* 1996; 12: 127–37.
92. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–26.
93. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, Turiel M, Baselli G, Gerutti S, Malliani A. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986; 59: 178–93.
94. Niemelä MJ, Airaksinen KEJ, Huikuri HV. Effect of beta-blockade on heart rate variability in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1370–7.
95. Zuanetti G, Latin R, Neilson JMM, Schwartz PJ, Ewing DJ. Heart rate variability in patients with ventricular arrhythmias: Effect of antiarrhythmic drugs. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 604–61.
96. Löwel H, Stieber J, Koenig W, Thorand B, Hörmann A, Gostomzyk J, Keil U. Das diabetesbedingte Herzinfarktrisiko in einer süddeutschen Bevölkerung: Ergebnisse der MONICA-Augsburg-Studien 1985–1994. *Diab Stoffw* 1999; 8: 11–21.
97. Barsotti A. Silent myocardial ischaemia: to treat or not to treat? *Eur Heart J* 1991; 12 (Suppl G): 8–15.
98. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SSP, Cohen-Bernstein CL, Grosswald R, Liberman HA, Douglas JS, Morris DC, King SB 3<sup>rd</sup>. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995; 91: 979–89.
99. Weintraub WS, Stein B, Kosinski A, Douglas JS, Ghazzal ZM, Jones EL, Morris DC, Guyton RA, Craver JM, King SB 3<sup>rd</sup>. Outcome of coronary bypass surgery vs. coronary angioplasty in diabetic patients with multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 10–9.
100. Carozza JP, Kuntz RE, Fishman RF, Bains DS. Restenosis after arterial injury caused by stenting in patients with diabetes mellitus. *Ann Int Med* 1993; 188: 344–9.
101. Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Schühlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, Wehinger A, Hausleiter J, Walter H, Neumann FJ. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1428–36.
102. Van Belle E, Banter C, Hubert E, Bodart JCh, Abolmaali K, Meurice T, McFadden EP, Lablanche JM, Bertrand ME. Restenosis rates in diabetic patients: A comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation* 1997; 96: 1454–60.
103. The Bypass Angioplasty Revascularisation Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 217–25.
104. O'Keefe JH, Blackstone EH, Sergeant P, McCallister BD. The optimal mode of coronary revascularisation for diabetics. A risk-adjusted long-term study comparing coronary angioplasty and coronary bypass surgery. *Eur Heart J* 1998; 19: 1696–703.
105. Granger CB, Califf RM, Young S, Candela R, Samaha J, Worley S, Kereiakes DJ, Topol EJ, the TAMI Study Group. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 920–5.
106. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 300: 956–61.
107. Antmann EM, Giugliano RP, McCabe CH, Gibson M, Adgey AJJ, Ghali M, Coussement P, Scherer J, van de Werf F, Braunwald E, for the TIMI 14 Investigators. Abciximab (ReoPro) potentiates thrombolysis in ST elevation myocardial infarction. Results of TIMI 14 trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (Suppl A): A191 (Abstract).
108. Ohman EM, Kleiman NS, Gacioch G, Worley SJ, Navetta FI, Talley JD, Anderson HV, Ellis SG, Cohen MD, Spriggs D, Miller M, Kereiakes D, Yakubov S, Kitt MM, Sigmon KN, Califf RM, Krucoff MW, Topol EJ, for the IMPACT-AMI Investigators. Combined accelerated tissue-plasminogen activator and platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor blockade with integrilin in acute myocardial infarction. Results of a randomized, placebo-controlled dose-ranging trial. *Circulation* 1997; 95: 846–54.
109. Kleiman NS, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Miller DP, Aguirre FV, Anderson KM, Weisman HF, Califf RM, Topol EJ, EPILOG Investigators. Diabetes mellitus, glycoprotein IIb/IIIa blockade and heparin: evidence for a complex interaction in a multicenter trial. *Circulation* 1998; 97: 1212–20.

ANTWORTFAX

# JOURNAL FÜR KARDIOLOGIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement  
(mindestens 6 Ausgaben) zum  
Preis von € 60,- (Stand 1.1.2010)  
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

\_\_\_\_\_  
Name

\_\_\_\_\_  
Anschrift

\_\_\_\_\_  
Datum, Unterschrift

**Einsenden oder per Fax an:**

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,  
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

---

**Bücher & CDs**  
**Homepage: [www.kup.at/buch\\_cd.htm](http://www.kup.at/buch_cd.htm)**

---