

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Typ-2-Diabetes, Störungen des Glukosestoffwechsels und vaskuläre Erkrankungen

Jacob S, Balletshofer B, Häring HU

Jacob F, Keulen L, Lang R

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2004; 11

(10), 392-395

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

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

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

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

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

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

Typ-2-Diabetes, Störungen des Glukosestoffwechsels und vaskuläre Erkrankungen

S. Jacob^{1,3}, L. Keulen^{1,3}, F. Jacob³, B. Balletshofer^{2,3}, H. U. Häring², R. Lang^{1,3}

Kurzfassung: Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die Haupttodesursachen in der westlichen Welt; neben genetischer Belastung sind durch Lebensstil bedingte Risikofaktoren wie Übergewicht, Hochdruck, Fettstoffwechselstörungen, Nikotinabusus, körperliche Inaktivität und Störungen des Glukosestoffwechsels die wichtigsten Hintergründe. Letztere sind besonders bedeutsam, da sie bereits auch vor der Diagnose des Diabetes mellitus Typ 2 mit einer deutlich höheren kardiovaskulären Gefährdung einhergehen. Trotz aller klaren Hinweise über die Bedeutung dieser Stoffwechselstörung ist noch immer eine große Zahl an Patienten mit manifestem Diabetes oder Störungen der Glukosetoleranz unbekannt – besonders bei Patienten mit vaskulären Erkrankungen, wie z. B. Patienten mit koronarer Herzerkrankung oder pAVK. So beschreiben mehrere Arbeitsgruppen eine sehr hohe Inzidenz an Störungen der Glukosetoleranz (IGT) in dieser Gruppe von bereits Erkrankten. Diese Patienten zeigen meist weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie Übergewicht, Fehlernährung und geringe körperliche Aktivität, erhöhter

Blutdruck und häufig auch eine Insulinresistenz mit Hyperinsulinämie. Dieses Metabolische Syndrom bedeutet jedoch für den Einzelnen eine drastisch erhöhte kardiovaskuläre Gefährdung: in prospektiven Studien wiesen Patienten mit MS gegenüber denjenigen ohne das Syndrom eine bis zu sechsfach höhere kardiovaskuläre bzw. Gesamtmortalität auf. Die Insulinresistenz – die hier im Zentrum steht – läßt sich bereits sehr früh bei diesen Personen nachweisen; sie spielt eine besondere Rolle für Stoffwechsel und Gefäße. Demnach ist eine (nur) auf Nüchternblutglukose fokussierte Sicht und Diagnostik nicht ausreichend – eine vaskulär orientierte Therapie erfordert eine frühzeitige Risikerkennung und einen multimodalen Ansatz!

Abstract: Type 2 Diabetes, Impaired Glucose Metabolism and Vascular Disease. Cardiovascular (cv) disease is the main cause of death in the western world. Beside of genetic factors, lifestyle associated risk factors such as obesity, hypertension, smoking, dyslipidemia and impaired glucose metabolism are most

important. Epidemiological data indicate, that vascular risk is drastically increased not only when frank diabetes is diagnosed, but already long time before. Cardiovascular risk is markedly higher in impaired glucose tolerant subjects. Although much is known about these associations, a major part of patients with diabetes mellitus or IGT are not diagnosed. According to several studies a very high rate of impaired glucose metabolism is to be expected in those with coronary heart or with peripheral vascular disease. These subjects frequently also show the pattern of the metabolic syndrome which augments the cardiovascular risk markedly. Several prospective studies indicate a several fold increase of cardiovascular mortality in those patients with the metabolic syndrome. Insulin resistance is thought to play the key role in this syndrome and also in the development of vascular damage. A glucocentric view in early diagnostic and treatment is not sufficient. Therefore a broader approach in diagnostics and multimodal treatment is needed to reduce the vascular burden in these subjects. **J Kardiologie 2004; 11: 392–5.**

■ Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen stehen nach wie vor an erster Stelle der Mortalität in der westlichen Welt. Als Hauptursachen hierfür sind neben einer familiären bzw. genetischen Belastung die atherogenen Risikofaktoren zu nennen, die häufig exogen und lebensstilbedingt sind: Übergewicht, Hochdruck, Fettstoffwechselstörungen, Nikotinabusus, körperliche Inaktivität und Störungen der Glukosetoleranz [1–4]. Alle diese Faktoren sind charakterisiert durch lange asymptomatische Phasen, in denen sich die Arteriosklerose entwickelt und der Prozeß fortschreitet.

Eine besondere Rolle spielen Störungen des Glukosestoffwechsels, wobei hier nicht nur der manifeste Typ-2-Diabetes, sondern auch Störungen der Glukoseverwertung im Sinne einer postprandialen Hyperglykämie sowie die Insulinresistenz eine wichtige Rolle spielen [1, 5].

Haffner et al. [6] zeigten, daß Diabetespatienten, die keine Hinweise für eine KHK aufweisen, ähnlich häufig kardiovaskuläre Ereignisse erleiden, wie nichtdiabetische Patienten nach einem Myokardinfarkt. Die Ereignisrate bei Diabetikern nach Infarkt war nochmals dreifach höher; die 7-Jahres-Mortalität dieser Gruppe lag mit 42 % demnach ähnlich hoch oder sogar höher als die Mortalität bei bestimmten Karzinomen. Becker et al. [7] bestätigten dies kürzlich in der Hoorn-Studie. Aus diesen Beobachtungen wird klar, daß es sich bei Typ-2-Diabetikern mit koronarer Herzerkrankung um eine Patientengruppe mit besonders hoher Gefährdung handelt.

Aus der ¹Albert Schweitzer-Klinik, Königsfeld, der ²Medizinischen Klinik, Abteilung IV, Sektion für Vaskuläre Medizin, Universität Tübingen und dem ³Forum für Vaskuläre Medizin e.V., Villingen

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Stephan Jacob, Ärztlicher Direktor, Albert Schweitzer-Klinik, Parkstraße 10, D-78126 Königsfeld; E-Mail: jacob@ask.mediclin.de

■ KHK-Risiko bereits drastisch erhöht bei gestörter Glukosetoleranz

Mehrere Studien zeigen auf, daß die kardiovaskulären Ereignisse bereits im Stadium der gestörten Glukosetoleranz (IGT) gegenüber den normoglykämischen (NGT) Kontrollen stark ansteigen; in der Nurses Health Study war der kräftigste Anstieg (3,2fache Erhöhung) zwischen den Gruppen NGT und IGT zu beachten (Abb. 1) [8].

Ebenso interessant ist die Beobachtung einer anderen Studie, daß gegenüber der nichtdiabetischen Kontrollgruppe Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2 bis zu sieben Jahre vor der Erstdiagnose Diabetes signifikant häufiger kardiovaskuläre Medikation benötigten. Dies weist auf die enge Assoziation von Herz-Kreislauf- und Stoffwechsel-Erkrankungen – auch und gerade bereits in der „prä“-diabetischen Phase – hin [9].

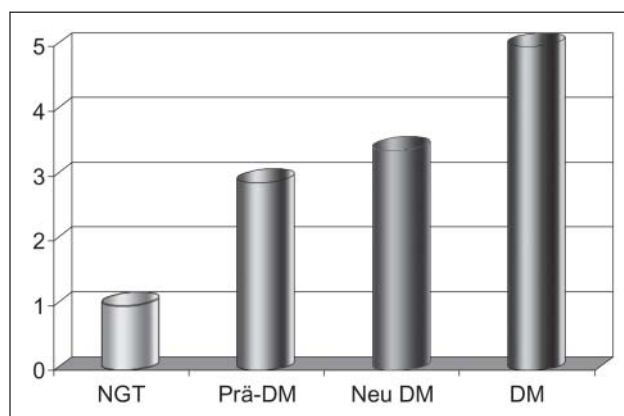


Abbildung 1: Zusammenhang zwischen Störungen der Glukosetoleranz und kardiovaskulären Ereignissen in der Nurses Health-Studie (Multivarianz-Analyse): bereits im prädiabetischen Stadium sind diese deutlich erhöht! (mod. nach [8])

■ Diabetes mellitus – die unerkannte Krankheit – besonders bei vaskulären Patienten

Noch immer ist eine große Zahl an Patienten mit manifestem Diabetes oder Störungen der Glukosetoleranz unbekannt. So fanden z. B. Rathmann et al. [10] in der KORA-Studie bei 55–74jährigen Männern zusätzlich zu den 9 % bereits bekannten Diabetikern nochmals die gleiche Menge an bisher unerkannten Diabetikern, während bei 17 % die Glukosetoleranz gestört war und weitere 7 % erhöhte Nüchternglukosewerte aufwiesen. Damit hatten bereits mehr als 40 % dieser als „gesund“ eingestuften Personen manifeste Störungen des Glukosestoffwechsels.

Noch ausgeprägter sind die Auffälligkeiten bei Patienten mit vaskulären Erkrankungen, wie z. B. Patienten mit koronarer Herzkrankung oder PAVK. So beschreiben mehrere Arbeitsgruppen eine sehr hohe Inzidenz an Störungen der Glukosetoleranz in diesen Patientengruppen. Norhammer et al. [11] fanden bei fast 2/3 aller Patienten mit KHK eine bisher unbekannte gestörte Glukosetoleranz oder einen manifesten Diabetes. Dies wird auch in Untersuchungen von der Arbeitsgruppe um Taubert et al. [12] bestätigt. Eine eigene Untersuchung, die zusätzlich zu der Glukosetoleranz auch noch die Insulinwerte unter der Glukosebelastung berücksichtigte, fand darüber hinaus bei 2/3 der Patienten mit normaler Glukosetoleranz eine ausgeprägte Hyperinsulinämie als Hinweis auf eine Insulinresistenz. Den Ergebnissen dieser Studie zufolge waren 12 % aller untersuchten Patienten ohne Auffälligkeiten im Glukosestoffwechsel [13].

Betrachtet man Patienten mit einer peripheren Verschlusskrankheit oder Patienten mit zerebralen Durchblutungsstörungen, so finden sich auch hier bei genauerer Untersuchung bei einem großen Teil der Personen bereits manifeste, aber bisher unbekannte Störungen des Glukosestoffwechsels [14–17].

■ Vaskuläre Erkrankungen sind Stoffwechselerkrankungen – und vice versa!

Diese Beobachtungen legen nahe, daß bei allen Patienten mit vaskulären Erkrankungen – sozusagen bis zum „Beweis des Gegenteils“ – eine Stoffwechselstörung angenommen werden muß. Somit müßte idealerweise das tatsächliche **Nichtvorliegen einer Störung** durch einen qualifizierten Test, z. B. den oralen Glukosetoleranztest (oGTT), im Rahmen eines Risikotagings bestätigt werden.

Zur Verbesserung des kardiovaskulären Risikomanagements bei vaskulären Risikopersonen haben die Fachgesellschaften der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und die Deutsche Diabetes Gesellschaft kürzlich einen minimalen metabolischen Datensatz erstellt, der für die tägliche Praxis eine standardisierte Erfassung und Verlaufskontrolle der wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren ermöglichen soll [5].

■ Gestörte Glukose und Hypertonie – kardiovaskuläres Risiko wird potenziert

Eine geringe Erhöhung des Nüchternglukosewertes wird in der Praxis häufig übersehen oder als „leicht“, und damit noch relativ harmlos, angesehen. Dies ist aber nicht der Fall, wie

Henry et al. [17] fanden. Sie untersuchten den Zusammenhang zwischen erhöhten Blutdruckwerten und gestörtem Glukosestoffwechsel, hier gemessen als Nüchternhyperglykämie nach ADA. In dieser Studie wurden über 63.000 Personen über 8 Jahre beobachtet. Die Patienten wurden in 2 Gruppen eingeteilt, solche mit einem Blutzucker unter 109 mg/dl und solche mit einem Blutzucker zwischen 110 und 126 mg/dl [5] (Nüchternhyperglykämie = IFH).

Analysiert man die Normotoniker, so hat die Gruppe mit IFH bereits ein 1,4fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Betrachtet man jedoch die Gruppe der Hypertoniker, so zeigten Hypertoniker mit IFH gegenüber der normoglykämischen Gruppe eine um mehr als 3fach höhere kardiovaskuläre Mortalitätsrate (Abb. 2).

■ IGT wird noch nicht ernst genug genommen

Diese Beobachtung ist umso bedeutsamer, als gerade diese „leichten“ Glukoseerhöhungen derzeit in der Praxis nicht sehr ernst genommen werden; demzufolge ist die Umsetzung im Alltag noch sehr unbefriedigend, wie aus einer britischen Studie hervorgeht: Wylie et al. [18] haben britische Allgemeinärzte über die Bedeutung der IGT befragt. Das Ergebnis war enttäuschend: Zwar waren alle befragten Ärzte über die Definition von IGT informiert, doch hatten nur wenige eine klare Vorstellung über die klinische Bedeutung. Vor allen Dingen wußten sie nur sehr wenig über die Behandlung dieser Patienten. Lebensstilveränderungen werden zwar als theoretisch bedeutsam, aber in der Praxis nicht oder kaum umsetzbar gehalten, daher spielen diese in der Beratung keine besondere Rolle. Nur eine Minderheit zeigte sich entschlossen, etwas gegen die IGT zu tun – wenn nötig ggf. auch mit Medikamenten [18].

■ Gestörte Glukosestoffwechsel im Rahmen des Metabolischen Syndroms – eine besondere kardiovaskuläre Gefahr

Patienten, die eine gestörte Glukosetoleranz aufweisen, zeigen meist weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie Übergewicht, erhöhter Blutdruck, Fehlernährung und geringe körperliche Aktivität, und häufig auch eine Insulinresistenz mit

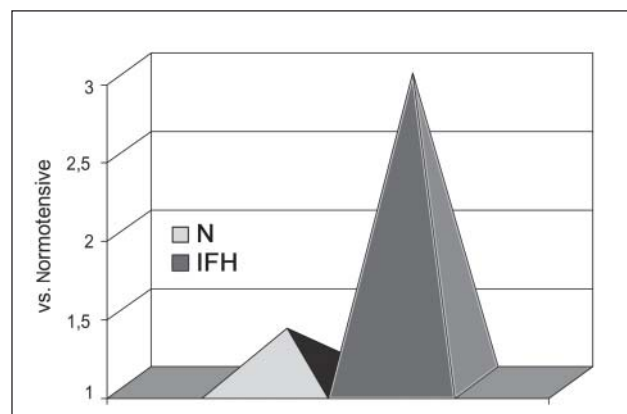


Abbildung 2: Eine sehr gefährliche Kombination: Gestörte Nüchternglukose (IFH) und Hypertonie (mod. nach [5]). Erläuterungen s. Text.

Hyperinsulinämie. Dieses Metabolische Syndrom bedeutet jedoch für den einzelnen nicht nur die Beschreibung eines pathophysiologischen Zusammenhangs, sondern eine drastisch erhöhte kardiovaskuläre Gefährdung. Mehrere Studien unterstreichen die Bedeutung dieses Syndroms. So lag in der Studie von Isomaa et al. [19] bei über 80 % der Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes und immerhin bei über 50 % der Personen mit IGT ein Metabolisches Syndrom vor. Diese Personen hatten in der knapp 7jährigen Beobachtung im Vergleich zu der Gruppe ohne MS eine bis um das Sechsfache höhere kardiovaskuläre bzw. Gesamtmortalität (Abb. 3).

■ Insulinresistenz: wichtig für Stoffwechsel und Gefäße

Als ein wichtiger Pathomechanismus dieses Stoffwechselsyndroms wird die Insulinresistenz gesehen, d. h. eine Störung der insulinvermittelten Aufnahme der Glukose in das Gewebe, insbesondere in den Skelettmuskel. Durch diese verminderte Insulinwirkung wird weniger Glukose aufgenommen, somit bleibt – besonders postprandial – der Blutzucker relativ erhöht und bedingt eine verstärkte Insulinsekretion und eine Hyperinsulinämie. Eine langandauernde Hyperinsulinämie wiederum induziert eine Störung der Insulinsignaltransduktion und verstärkt damit die Insulinresistenz (Abb. 4). Solange diese Resistenz über eine adäquate Insulinsekretion ausgeglichen werden kann, sind die Glukosewerte normal. Ist die Insulinsekretion ebenfalls stärker gestört, besteht das Risiko von manifestem Diabetes.

Ein weiterer wichtiger Effekt ist die hämodynamische Wirkung von Insulin, das über derzeit noch unklare Mechanismen die endothelabhängige NO-Bildung stimuliert. Dadurch wird normalerweise gerade die postprandiale Durchblutung der Peripherie gesteigert. Diese ist gestört bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, Hypertonie oder Adipositas, aber auch bei gesunden Verwandten ersten Grades, wie Balletshofer et al. [20] zeigten: Bei diesen nichtdiabetischen Gesunden ließen sich signifikante Assoziationen zwischen der flußassoziierten Vasodilatation als Marker für die Endothelfunktion einerseits und der Insulinsensitivität andererseits nachweisen. Je besser die Insulinsensitivität, um so besser auch die Endothelfunktion, je geringer die Insulinwirkung, um so schlechter die

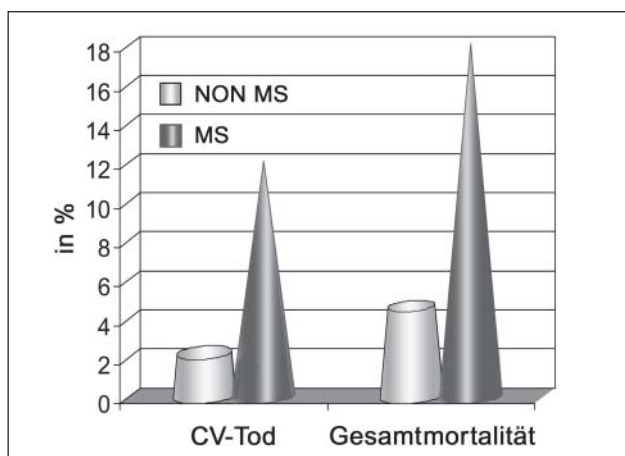


Abbildung 3: Das Metabolische Syndrom ist mit einer drastisch erhöhten Gesamt- und insbesondere kardiovaskulären Mortalität assoziiert (mod. nach [19]); s. Text.

Endothelfunktion. Somit lassen sich bereits sehr früh funktionelle Störungen der Gefäße nachweisen, und das zu einem Zeitpunkt, bei dem keine morphologische Veränderungen (z. B. erhöhte Intima-Media-Dicke) zu finden sind [21].

Aus dem oben Gesagten muß man daher annehmen, daß bereits sehr früh, in einem Stadium mit normalen Glukosewerten, relevante Gefäßstörungen entstehen (Abb. 5).

Durch nichtmodifizierbare, aber auch durch modifizierbare Faktoren, dem Lebensstil, wird eine Insulinresistenz bedingt oder verstärkt. Zur Aufrechterhaltung der Euglykämie wird vermehrt Insulin sezerniert. Zu diesem Zeitpunkt läßt sich bereits eine Einschränkung der Endothelfunktion nachweisen. Da viele Insulinwirkungen nicht von der Resistenz betroffen sind, werden diese Funktionen vermehrt stimuliert, wie die trophischen Effekte (z. B. LVH), Einflüsse auf Lipide, Stimulation des sympathischen Nervensystems (SNS) und Begünstigung der Entwicklung von Hypertonie. Faktoren, die – über viele Jahre hinweg – die Atherosklerose fördern. Diese Prozesse laufen meist unbemerkt ab; häufig ist ein Myokardinfarkt das erste Symptom der Erkrankung, und oft wird erst dabei oder danach eine Störung des Glukosestoffwechsels entdeckt [11–13].

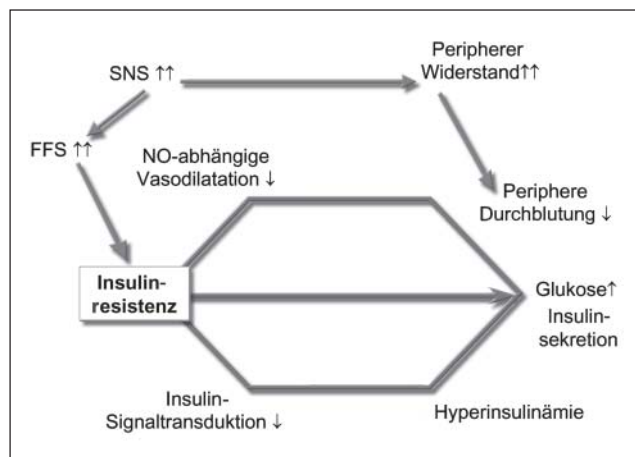


Abbildung 4: Circulus vitiosus der Insulinresistenz: Assoziation von metabolischem und hämodynamischem System. Erläuterungen s. Text.

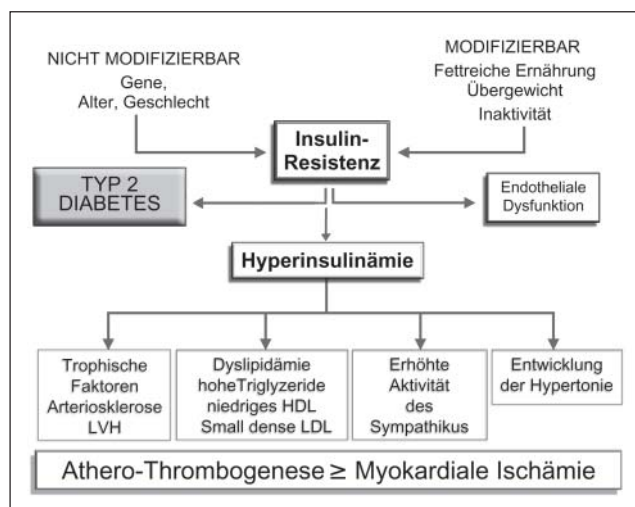


Abbildung 5: Rolle der Insulinresistenz bei der Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen (s. Text).

■ Der notwendige Paradigmenwechsel: frühe Intervention zur vaskulären Protektion

Aus dem oben Gesagten wird deutlich, daß eine (nur) auf Nüchternglukose fokussierte Sicht und Diagnostik zu spät kommt (Abb. 6). Die Epidemiologie zeigt, daß sehr häufig bereits vaskuläre Komplikationen im Stadium der gestörten Glukosetoleranz vorliegen. Demzufolge sollte die rein glukozentrische Sicht verlassen werden, und auch bei unauffälligen Nüchternglukosewerten – gerade beim Übergewichtigen –, unabhängig vom Alter (!), bereits im frühen Stadium eine weitere Abklärung sowie eine engmaschige Kontrolle erfolgen, besonders dann, wenn eine familiäre Belastung hinsichtlich Diabetes mellitus Typ 2, Hypertonie oder KHK besteht oder das Muster des Metabolischen Syndroms auffällt.

■ Vaskulär orientierte Therapie erfordert einen multimodalen Ansatz!

Liegen bereits vaskuläre Schädigungen vor, muß ein breites kardiovaskuläres Risikostaging und -management durchgeführt werden. Aufgrund der Beteiligung mehrerer Faktoren ist auch ein multimodaler Therapieansatz erforderlich. Die Ste-

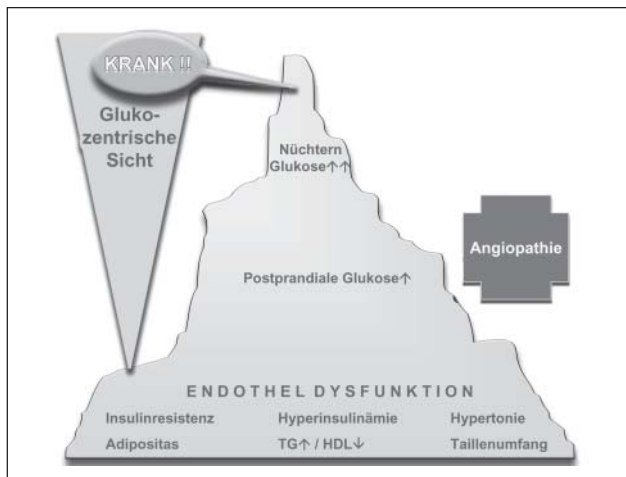


Abbildung 6: Die frühere Sichtweise und die Spitze des berühmten Eisbergs. Erläuterungen s. Text.



Abbildung 7: Während früher die anti-hyperglykämische Therapie im Vordergrund der Versorgung des Diabetikers stand, steht heute der Schutz vor vaskulären Komplikationen im Vordergrund. Dazu ist ein multimodaler Ansatz nötig, der die verschiedenen Facetten des Metabolischen Syndroms berücksichtigt. Es wird ein echtes und interdisziplinäres Disease Management Programm (DMP) benötigt.

no-2-Studie hat sehr eindrucksvoll gezeigt, was ein solches Risikofaktorenmanagement erreichen kann: Die gefäßbedingten Ereignisse wurden um die Hälfte reduziert [22]. So sollte der Patient mit dem Metabolischen Syndrom im Sinne einer vaskulär zentrierten, multimodalen Therapie ein umfangreiches Risikofaktorenmanagement erfahren (Abb. 7).

■ Das Metabolische Syndrom – ein gesellschaftliches Problem

Allerdings können alle diese Maßnahmen nur sinnvoll sein, wenn die Gesellschaft Primärprävention wirklich ernst nehmen will. Daher müssen sehr früh die Weichen für eine Gesundheitsfürsorge gestellt werden, sei es durch – auch finanzielle – Anreize zu einem gesünderen Lebensstil, Verbesserung des Angebots an primärpräventiven Leistungen durch die Kostenträger, Förderung gesundheitsfördernder Maßnahmen bereits in Schule und Kindergarten, aber auch am Arbeitsplatz.

Literatur

1. AHA/ACC Guidelines for Preventing Heart Attack and Death in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: 2001 Update. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 2001; 104: 1577–9.
2. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27: S5–S10.
3. Smith SC, Greenland P, Grundy SM. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: Identifying the high-risk patient for primary prevention executive summary. *Circulation* 2000; 101: 111–6.
4. Grundy SM, Howard B, Smith S, Eckel R, Redberg R, Bonow RO. Prevention Conference VI: Diabetes and cardiovascular disease: Executive summary: Conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American heart association. *Circulation* 2002; 105: 2231–9.
5. Jacob S, Motz W, Steinhagen-Thiessen E, Tschöpe D. Minimal metabolic data set for patients at high vascular risk. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111: 471–4.
6. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa 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: 229–34.
7. Becker A, Bos G, de Vegt F, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD. Cardiovascular events in type 2 diabetes: comparison with nondiabetic individuals without and with prior cardiovascular disease. 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Eur Heart J* 2003; 24: 1406–13.
8. 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. *Diab Care* 2002; 25: 1129–34.
9. Erkins JA, Herings RM, Stolk RP, Spoelstra JA, Grobbee DE, Leufkens HG. Cardiovascular risk factors and diseases precede oral hypoglycaemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 345–49.
10. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Lowel 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: 182–9.
11. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L, Malmberg K. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 2140–44.
12. Taubert G, Winkelmann BR, Schleiffer T, Marz W, Winkler R, Gok R, Klein B, Schneider S, Boehm BO. Prevalence, predictors, and consequences of unrecognized diabetes mellitus in 3266 patients scheduled for coronary angiography. *Am Heart J* 2003; 145: 285–91.
13. Jacob S, Scherer SJ, Klimm HD, Renn W, Keulen L, Scharnagl H, Keller H, Weismann G, Augustin HJ, März W, Häring HU. Insulin resistance and disorders of glucose metabolism in survivors of myocardial infarction. *Perfusion* 2004; 17: 228–34.
14. Jacob S, Klimm HD, Saschin C, Krieger B. Incidence of insulin resistance in peripheral arterial occlusive disease patients. *Fortschr Med* 1995; 113: 293–6.
15. Beks PH, Mackaay AJ, de Vries H, de Neeling JN, Bouter LM, Heine RJ. Carotid artery stenosis is related to blood glucose level in an elderly Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1997; 40: 290–8.
16. Kernan WN, Inzucchi SE, Viscoli CM, Brass LM, Bravata DM, Shulman GI, McVeety JC, Horwitz RJ. Impaired insulin sensitivity among nondiabetic patients with a recent TIA or ischemic stroke. *Neurology* 2003; 60: 1447–51.
17. Henry P, Thomas F, Benetos A, Guize L. Impaired fasting glucose, blood pressure and cardiovascular disease mortality. *Hypertension* 2002; 40: 458–63.
18. Wylie G, Hungin AP, Neely J. Impaired glucose tolerance: qualitative and quantitative study of general practitioners' knowledge and perceptions. *BMJ* 2002; 324: 1190.
19. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683–9.
20. Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD, Volk A, Maerker E, Jacob S, Matthaei S, Rett K, Häring HU. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation* 2000; 101: 1780–4.
21. Balletshofer BM, Rittig K, Stock J, Lehn-Stefan A, Overkamp D, Dietz K, Häring HU. Insulin resistant young subjects at risk of accelerated atherosclerosis exhibit a marked reduction in peripheral endothelial function early in life but not differences in intima-media thickness. *Atherosclerosis* 2003; 171: 303–9.
22. Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383–93.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



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



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

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

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

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

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

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)