

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Glitazone 2006 - ein Update

Marx N, Walcher D

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2006; 13

(5-6), 140-143

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

Glitazone 2006 – ein Update

D. Walcher, N. Marx

Kurzfassung: Antidiabetisch wirksame Thiazolidindione (Glitazone), wie Pioglitazon oder Rosiglitazon, werden gegenwärtig in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt. Die Substanzen führen über eine Abnahme von Insulinresistenz bzw. über eine Verbesserung der Insulinsensitivität zur Senkung des Blutglukosespiegels und zu günstigen Effekten auf den Lipid- und Lipoproteinstoffwechsel. Daten der letzten Jahre legen darüber hinaus nahe, daß diese Substanzen auch andere kardiovaskuläre Risikofaktoren günstig

beeinflussen und direkt protektive Effekte in der Gefäßwand haben. Der vorliegende Übersichtsartikel soll auf diese Wirkungen von Glitazonen im Detail eingehen und den aktuellen Kenntnisstand anhand neuester Studien darlegen.

Abstract: Glitazones 2006 – an Update. Thiazolidinediones (glitazones) like pioglitazone or rosiglitazone are antidiabetic drugs currently used to treat patients with type 2 diabetes mellitus. These agents act

as insulin sensitizers, thus lowering blood glucose levels and modulating lipid metabolism. Moreover, recent data suggest that glitazones also influence other cardiovascular factors and exhibit direct vasculo-protective effects in the vessel wall. The following review will focus on these effects and summarise the most recent experimental and clinical studies on this topic. **J Kardiol 2006; 13: 140–3.**

■ Einleitung

Glitazone (Thiazolidindione) wie Rosiglitazon oder Pioglitazon sind Medikamente, die zur oralen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt werden. Die Substanzen führen über eine Verbesserung der Insulinsensitivität in Leber und Muskeln zur Reduktion des Blutglukosespiegels und beeinflussen darüber hinaus das Lipidprofil. So kommt es unter der Therapie mit Glitazonen zu einer Reduktion der freien Fettsäuren, einem Anstieg des HDL-Cholesterins und einer Verminderung der Triglyzeride [1]. Auf molekularer Ebene wirken Glitazone durch Aktivierung des nukleären Transkriptionsfaktors Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ), welcher die Genexpression reguliert. Bezüglich der metabolischen Eigenschaften dieser Substanzen sind es vor allem Gene im viszeralen Fettgewebe, die durch Glitazone moduliert werden. So kommt es in diesen Adipozyten zu Veränderungen im Fettstoffwechsel und im Zytokinprofil, woraus eine Verminderung insulinresistenzvermittelnder freier Fettsäuren resultiert sowie eine Reduktion der Serumspiegel solcher Adipozytokine, die wie Resistin oder TNF- α die Insulinresistenz fördern [2] (Abb. 1). Folglich sind die Substanzen vor allem

für solche Typ-2-Diabetiker geeignet, bei denen eine viszerale Adipositas und eine Insulinresistenz vorliegen. Der Großteil dieser Patienten weist darüber hinaus die Charakteristika des metabolischen Syndroms auf, bei dem neben der Hyperglykämie eine Hypertonie, eine Dyslipidämie, eine gestörte Endothelfunktion und ein proinflammatorisches Milieu vorliegen. Die Gesamtheit dieser Risikofaktoren beeinflusst maßgeblich das kardiovaskuläre Risiko der insulinresistenten Patienten und jeder mit dem metabolischen Syndrom assoziierten Risikofaktoren trägt unabhängig zur erhöhten Kardiovaskulärmortalität und -morbidity dieser Patienten bei [3]. Neuere Daten zu Glitazonen legen nahe, daß diese Substanzen neben ihren metabolischen Wirkungen auch diese anderen Risikofaktoren des metabolischen Syndroms günstig beeinflussen.

■ Antihypertensive Wirkung

Verschiedene klinische Studien konnten zeigen, daß es unter einer Therapie mit Rosiglitazon oder Pioglitazon zu einer signifikanten Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks kommt, wobei die Blutdrucksenkung je nach Dosierung zwischen 4 und 7 mmHg beträgt [4, 5]. Die zugrundeliegenden Mechanismen dieser antihypertensiven Wirkung sind nicht in letzter Konsequenz untersucht, jedoch scheint hier die Reduktion des potenten Vasokonstriktors Endothelin I sowie eine vasodilatatorische Wirkung durch verbesserte NO-Freisetzung aus dem Endothel eine entscheidende Rolle zu spielen [6, 7].

■ Wirkung auf die endotheliale Dysfunktion

Ein entscheidendes Charakteristikum bei Patienten mit metabolischem Syndrom ist die endotheliale Dysfunktion. Hierbei kommt es zu einer Störung der regulären Endothelfunktion, die zum einen mit einer erhöhten Endothelpermeabilität und zum anderen mit einer Aktivierung des Endothels einhergeht. Diese Endothelaktivierung führt in der Gefäßwand zur Rekrutierung von Monozyten und Lymphozyten und trägt in der Frühphase der Atherogenese maßgeblich zur Entwicklung atherosklerotischer Läsionen bei. Klinisch erfassbar ist die endotheliale Dysfunktion durch Messung der endothelabhängigen Vasodilatation sowie durch die Bestimmung inflammatorischer Surrogatparameter der Endothelaktivierung, wie z. B. die löslichen Adhäsionsmoleküle sE-Selektin oder

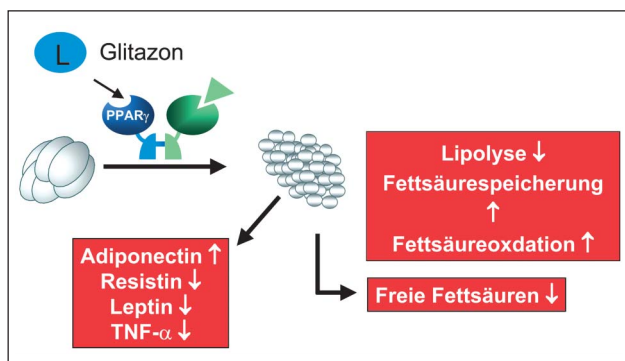


Abbildung 1: Wirkung von Glitazonen auf das viszerale Fettgewebe. Durch Aktivierung des nukleären Transkriptionsfaktors PPAR γ regulieren Glitazone die Genexpression im Fettgewebe, woraus eine Reduktion freier Fettsäuren einerseits und eine Modulation der Sekretion von Adipozytokinen andererseits resultieren.

Eingelangt am 16. Jänner 2006; angenommen am 23. Jänner 2006.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik, Ulm, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Nikolaus Marx, Abteilung für Innere Medizin II, Med. Univ.-Klinik und Poliklinik, D-89081 Ulm, Robert-Koch-Straße 8; E-Mail: nikolaus.marx@uniklinik-ulm.de

sICAM [8]. Frühere Daten konnten zeigen, daß eine Glitazontherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu einer Verbesserung der endothelabhängigen Vasodilatation führt [9] und die Serumspiegel von sE-Selektin signifikant reduziert [10]. Lange war unklar, inwieweit diese Effekte auf einer Verbesserung der Blutzuckereinstellung beruhen. Neuere Daten zeigen nun, daß diese Glitazoneffekte auf die Endothelfunktion komplett unabhängig von ihren metabolischen Wirkungen ist. So konnte in einer Studie mit gesunden, nichtdiabetischen Probanden gezeigt werden, daß eine Rosiglitazontherapie schon nach einem Tag zu einer signifikanten Verbesserung der endothelabhängigen Vasodilatation führt [11]. Vor dem Hintergrund, daß die blutzuckersenkende und lipidmodulierende Wirkung von Glitazonen erst nach 4 bis 6 Wochen einsetzt und es sich in dieser Studie um nichtdiabetische Probanden gehandelt hat, wird gegenwärtig von einer direkten Wirkung der Glitazone auf die endotheliale NO-Freisetzung ausgegangen. Interessanterweise ging die Verbesserung der endothelabhängigen Vasodilatation in dieser Studie mit einer signifikanten Reduktion des Endothelaktivierungsmarkers sE-Selektin einher.

■ Wirkung auf das inflammatorische Milieu

Die bei Patienten mit metabolischem Syndrom aus dem viszeralen Fettgewebe freigesetzten Adipokine TNF- α oder Interleukin-6 führen in der Leber zur Induktion der Expression von Akutphaseproteinen wie C-reaktivem Protein (CRP) [12, 13]. Epidemiologische Daten konnten zeigen, daß Patienten mit gestörter Glukosetoleranz und solche mit einem manifesten Diabetes mellitus Typ 2 signifikant höhere CRP-Spiegel aufweisen als gematchte, nichtdiabetische Individuen [14]. Darüber hinaus konnten Studien der letzten Jahre darlegen, daß erhöhte CRP-Werte am oberen Ende der Norm mit einem signifikant erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergehen [15]. Somit scheint das bei Patienten mit metabolischem Syndrom vorliegende proinflammatorische Milieu maßgeblich das kardiovaskuläre Risiko in dieser Population zu beeinflussen. Verschiedene Arbeiten konnten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zeigen, daß eine Therapie mit Rosiglitazon oder Pioglitazon zu einer signifikanten Reduktion der Serumspiegel von C-reaktivem Protein führt [16]. Eine unlängst dazu veröffentlichte Studie untersuchte die Wirkung einer Pioglitazontherapie bei Typ-2-Diabetikern auf das hochsensitive CRP im Vergleich zu einer sulfonylharnstoffbehandelten Gruppe.

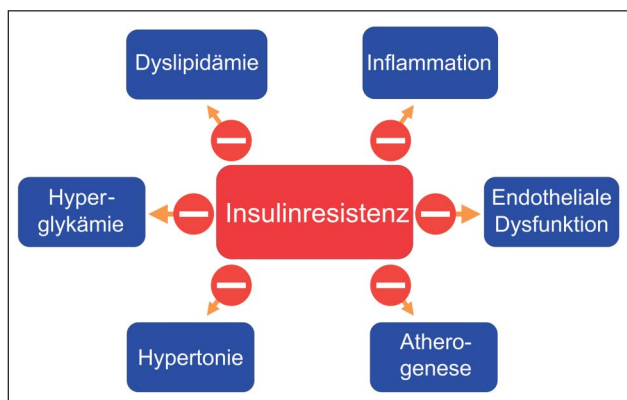


Abbildung 2: Modulierende Effekte von Glitazonen auf kardiovaskuläre Risikofaktoren, die mit dem Vorliegen einer Insulinresistenz assoziiert sind.

Nach 6 Monaten zeigte sich in beiden Populationen eine gleiche Blutzuckereinstellung. In der pioglitazonbehandelten Gruppe kam es jedoch zu einer signifikanten Reduktion des C-reaktiven Proteins, was nahe legt, daß diese Substanzen unabhängig von der Blutzuckersenkung einen direkten antiinflammatorischen Effekt haben [17]. Diese Daten werden von Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen gestützt, die bei gesunden Individuen oder nichtdiabetischen Patienten mit koronarer Herzerkrankung zeigen konnten, daß Glitazone den inflammatorischen Surrogatmarker CRP reduzieren [18].

■ Wirkungen auf die Atherogenese

Nachdem vor Jahren schon die Expression des Glitazon-Rezeptors PPAR γ in der Gefäßwand gezeigt werden konnte, legten verschiedene experimentelle Daten nahe, daß Glitazone entscheidende Prozesse in allen Phasen der Atherogenese beeinflussen. So läßt sich in der Frühphase die endothelvermittelte Rekrutierung von Leukozyten wie Monozyten und CD4-positiven Lymphozyten modulieren. In der darauf folgenden Phase der Fatty-Streak-Formation wird die Aktivierung von Lymphozyten mit konsekutiver Freisetzung proinflammatorischer Zytokine sowie die Migration und Proliferation glatter Gefäßmuskulzellen durch Glitazone gehemmt. In der Phase fortgeschrittener Läsionen könnte eine Reduktion der Freisetzung matrixdegradierender Enzyme aus Makrophagen zu einer Plaquestabilisierung beitragen. Verschiedene Arbeiten konnten darüber hinaus die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen näher evaluieren und zeigen, daß eine Interaktion von PPAR γ mit den proinflammatorischen Transkriptionsfaktoren NF- κ B, JNK und STAT auf zellulärer Ebene von maßgeblicher Bedeutung ist (Übersicht in [2]).

■ Wirkung auf die Restenose

Vor dem Hintergrund, daß die Prozesse der Restenoseentstehung nach Koronarintervention den Vorgängen der Läsionsentstehung im Rahmen der Atherogenese ähnlich sind, untersuchten mehrere Arbeiten die Wirkung einer Glitazontherapie auf die Inzidenz der Restenose nach koronarer Stentimplantation. Bei Typ-2-Diabetikern wurde hier sowohl für Rosiglitazon als auch für Pioglitazon nachgewiesen, daß die Substanzen nach 6-monatiger Therapie zu einer signifikanten Reduktion der Restenoseentstehung führen [19, 20]. In keiner der Studien konnte jedoch eindeutig gezeigt werden, inwieweit dieser günstige Effekt auf der verbesserten Stoffwechseleinstellung bei den glitazonbehandelten Patienten beruht. Daher Hintergrund untersuchte eine unlängst veröffentlichte Studie bei nichtdiabetischen KHK-Patienten den Effekt einer Pioglitazontherapie auf die Neointimabildung nach koronarer Stent-Implantation mittels intravaskulärem Ultraschall (IVUS). Hier konnte gezeigt werden, daß die Therapie mit Pioglitazon das neointimale Volumen im gestenteten Segment signifikant von $3,1 \pm 1,6 \text{ mm}^3/\text{mm}$ Stentlänge in der Placebogruppe auf $2,3 \pm 1,1 \text{ mm}^3/\text{mm}$ Stentlänge in der Pioglitazongruppe reduziert. Dies spiegelte sich wider in einer Reduktion der binären Restenoserate von 3,4 % in der Pioglitazon- versus 32,3 % in der Kontrollgruppe. Interessanterweise waren die günstigen Effekte auf die Neointimaformation unabhängig von einer verbesserten Blutzuckereinstellung oder einer Modulation des Lipidprofils, da unter der Pioglitazon-

therapie in dieser nichtdiabetischen Population keine signifikanten Änderungen diesbezüglich gezeigt werden konnten [21]. Ferner konnten Ultraschalluntersuchungen mit Analyse der Intima-Mediadicke der Arteria carotis in anderen Studien zeigen, daß eine Glitazontherapie zu einer Reduktion der Progression der Intima-Mediadicke bei diabetischen und nicht-diabetischen Patienten führt [22].

■ Wirkung auf die Plaquekomposition und Plaquestabilität

Die oben angeführten Ultraschalluntersuchungen legen nahe, daß Glitazone in der Tat eine modulierende Wirkung auf die Gefäßmorphologie haben. Da es sich hier jedoch um eine indirekte, bildgebende Methode handelt, untersuchte eine darüber hinausgehende Studie, inwieweit Glitazone eine direkte Beeinflussung der Plaquekomposition und Plaquestabilität bewirken können. In einer randomisierten, placebo-kontrollierten Studie wurden 24 Patienten mit hochgradiger symptomatischer Karotisstenose vor Karotisendarterektomie mit Rosiglitazon oder Placebo behandelt. Nach 4 Wochen wurden die Plaques zum Zeitpunkt der Operation entnommen und mittels immunhistochemischer Färbung untersucht. In dieser Studie zeigt sich, daß es zu einer Reduktion der inflammatorischen Zellaktivierung in der Plaque von rosiglitazon-behandelten Patienten kommt und dies konsekutiv über eine Verminderung der Expression matrixdegradierender Enzyme zu einem Anstieg des Kollagengehalts in der Plaque führt. Dies kann als Veränderung der Plaquekomposition zugunsten eines stabileren Plaquetyps gewertet werden [23]. Diese Daten legen erstmals nahe, daß eine Kurzzeittherapie bei nicht-diabetischen Patienten unabhängig von der metabolischen Wirkung eine Veränderung des inflammatorischen Milieus in der Gefäßwand bewirken kann und darüber hinaus unter Umständen zu einer Konversion der Läsionen in stabilere Plaques führt. In den Koronargefäßen könnte dies ein entscheidender Mechanismus zur Reduktion akuter Koronareignisse sein.

■ Effekte auf kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität

Aufgrund der Tatsache, daß die Glitazontherapie neben der blutzuckersenkenden Wirkung entscheidende Effekte auf andere kardiovaskuläre Risikofaktoren hat, untersuchte die im letzten Jahr vorgestellte PROactive-Studie den Effekt einer Glitazontherapie auf die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität. In dieser Studie wurde bei 5238 Typ-2-Diabetikern mit bekannten makrovaskulären Erkrankungen der Effekt einer Pioglitazontherapie versus Placebo auf makrovaskuläre Ereignisse untersucht. Primärer Endpunkt dieser Studie war die Kombination aus Gesamtmortalität, nichtfatalem Myokardinfarkt, Schlaganfall, akutem Koronarsyndrom, Beinamputation sowie kardiale Intervention und Beinrevaskularisation. Im Follow-up von 36 Monaten zeigte sich unter Pioglitazon eine 10%ige Reduktion des primären kombinierten Endpunktes, wobei der Effekt hier nicht signifikant war. Der von den Autoren der Studie definierte kardiovaskuläre Endpunkt (bestehend aus Gesamtmortalität, nichtfatalem Myokardinfarkt und Schlaganfall) war um 16 % reduziert und der

Effekt der Pioglitazontherapie war hier signifikant. Bezüglich der metabolischen Parameter war die HbA_{1c} -Senkung mit Pioglitazon signifikant besser und es wurde im Vergleich zu Placebo seltener auf eine Insulintherapie gewechselt. Darüber hinaus kam es in der Pioglitazongruppe aber signifikant häufiger zur Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz, die Mortalitätsrate durch Herzinsuffizienz war jedoch in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich [24]. Die Studie liefert den ersten Hinweis, daß Glitazone das Potential besitzen, makrovaskuläre Ereignisse zu reduzieren, wobei das Studiendesign von PROactive insgesamt als problematisch einzuschätzen ist, vor allem vor dem Hintergrund, daß in den primären Endpunkten solche Ereignisse eingeschlossen werden, die im Ermessen des behandelnden Arztes liegen, wie z. B. Beinrevaskularisation, Beinamputation oder koronare Revaskularisation. Insgesamt scheint es, daß diejenigen Typ-2-Diabetiker mit makrovaskulären Gefäßschäden, die keine Herzinsuffizienz entwickeln, von einer Pioglitazontherapie bezüglich der Morbidität und Mortalität makrovaskulärer Ereignisse profitieren.

■ Zusammenfassung

Die in den letzten Jahren zu Glitazonen veröffentlichten Daten legen nahe, daß diese Substanzen neben ihren blutzuckersenkenden und lipidprofilmodulierenden Effekten direkt vaskuloprotektiv wirken und günstige direkte Wirkungen in der Gefäßwand ausüben. Erste klinische Daten legen nahe, daß sich dieses Konzept der Gefäßprotektion auch in einer Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität auswirkt, sodaß diese Substanzen ein wertvolles Werkzeug zur Risikoreduktion bei Typ-2-Diabetikern darstellen könnten.

■ Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 451, Projekt B9 und B11), durch die Else-Körner-Fresenius-Stiftung sowie durch das Graduiertenkolleg „Molekulare Endokrinologie“ der Universität Ulm unterstützt.

Literatur:

1. Schoonjans K, Auwerx J. Thiazolidinediones: an update. *Lancet* 2000; 355: 1008–10.
2. Marx N, Duez H, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors and atherogenesis: regulators of gene expression in vascular cells. *Circ Res* 2004; 94: 1168–78.
3. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *J Am Med Assoc* 2002; 287: 2570–81.
4. Fullert S, Schneider F, Haak E, Rau H, Badenhop K, Lubben G, Usadel KH, Konrad T. Effects of pioglitazone in nondiabetic patients with arterial hypertension: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5503–6.
5. Honisett SY, Stojanovska L, Sudhir K, Kingwell BA, Dawood T, Komisaroff P. Rosiglitazone lowers blood pressure and increases arterial compliance in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 3194–5.
6. Kawasaki J, Hirano K, Nishimura J, Fujishima M, Kanaide H. Mechanisms of vasorelaxation induced by troglitazone, a novel antidiabetic drug, in the porcine coronary artery. *Circulation* 1998; 98: 2446–52.
7. Satoh H, Tsukamoto K, Hashimoto Y, Hashimoto N, Togo M, Hara M, Maekawa H, Isoo N, Kimura S, Watanabe T. Thiazolidinediones suppress endothelin-1 secretion from bovine vascular endothelial cells: a new possible role of PPARgamma on vascular endothelial function. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 254: 757–63.
8. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* 2003; 108: 2054–9.
9. Murakami T, Mizuno S, Ohsato K, Moriuchi I, Arai Y, Nio Y, Kaku B, Takahashi Y, Ohnaka M. Effects of troglitazone on frequency of coronary vasospastic-induced angina pectoris in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1999; 84: 92–4.
10. Cominacini L, Garbin U, Fratta Pasini A, Campagnola M, Davoli A, Foot E, Sighieri G, Sironi AM, Lo Cascio V, Ferrannini E. Troglitazone reduces LDL oxidation and lowers plasma E-selectin concentration in NIDDM patients. *Diabetes* 1998; 47: 130–3.

11. Hetzel J, Balletshofer B, Rittig K, Walcher D, Kratzer W, Hombach V, Haring HU, Koenig W, Marx N. Rapid effects of rosiglitazone treatment on endothelial function and inflammatory biomarkers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1804–9.
12. Aldhahi W, Hamdy O. Adipokines, inflammation, and the endothelium in diabetes. *Curr Diab Rep* 2003; 3: 293–8.
13. Koenig W. Insulin resistance, heart disease and inflammation. Identifying the 'at-risk' patient: the earlier the better? The role of inflammatory markers. *Int J Clin Pract Suppl* 2002; 132: 23–30.
14. Muller S, Martin S, Koenig W, Hanifi-Moghaddam P, Rathmann W, Haastert B, Giani G, Illig T, Thorand B, Kolb H. Impaired glucose tolerance is associated with increased serum concentrations of interleukin 6 and co-regulated acute-phase proteins but not TNF- α or its receptors. *Diabetologia* 2002; 45: 805–12.
15. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363–9.
16. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002; 106: 679–84.
17. Pfutzner A, Marx N, Lubben G, Langenfeld M, Walcher D, Konrad T, Forst T. Improvement of cardiovascular risk markers by pioglitazone is independent from glycemic control: results from the pioneer study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1925–31.
18. Sidhu JS, Cowan D, Kaski JC. The effects of rosiglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist, on markers of endothelial cell activation, C-reactive protein, and fibrinogen levels in non-diabetic coronary artery disease patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1757–63.
19. Takagi T, Yamamuro A, Tamita K, Yamabe K, Katayama M, Mizoguchi S, Ibuki M, Tani T, Tanabe K, Nagai K, Shiratori K, Morioka S, Yoshikawa J. Pioglitazone reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes mellitus: an intravascular ultrasound scanning study. *Am Heart J* 2003; 146: E5.
20. Choi D, Kim SK, Choi SH, Ko YG, Ahn CW, Jang Y, Lim SK, Lee HC, Cha BS. Preventative effects of rosiglitazone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2654–60.
21. Marx N, Wöhrle J, Nasser T, Walcher D, Rinker A, Hombach V, Koenig W, Höher M. Pioglitazone reduces neointima volume after coronary stent implantation: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in non-diabetic patients. *Circulation* 2005; 112: 2792–8.
22. Sidhu JS, Kaposzta Z, Markus HS, Kaski JC. Effect of rosiglitazone on common carotid intima-media thickness progression in coronary artery disease patients without diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 930–4.
23. Meisner F, Walcher D, Gizard F, Kapfer X, Huber R, Noak A, Sunder-Plassmann L, Bach H, Haug C, Bachem M, Stojakovic T, März W, Hombach V, Koenig W, Staels B, Marx N. Effect of rosiglitazone treatment on plaque inflammation and collagen content in non-diabetic patients – data from a randomized, placebo-controlled trial. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2006; in press.
24. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J, PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279–89.

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