

WANDERN mit HERZ Schwäche



Um das Bewusstsein für die Gefahren von Herzinsuffizienz zu erhöhen, veranstalten die Österreichische Gesellschaft für Kardiologie und der Österreichische Herzverband anlässlich des Internationalen Heart Failure Awareness Days die Veranstaltung „Wandern mit Herzschwäche“.

Die Veranstalter richten sich damit an alle, die trotz Herzschwäche aktiv bleiben und ein „normales“ Leben leben wollen: „Kommt und wandern wir gemeinsam mit Fritz Strobl.“ Geben Sie diesen Veranstaltungstipp gerne an Ihre betroffenen Patienten weiter.

Termin:	Samstag, 25. September 2021 (Ersatztermin: 26. September 2021)
Treffpunkt:	10:00 Uhr auf der Koralpe am Parkplatz des Alpengasthaus SONNHOF oder mit Shuttle von Eitweg am Fuß der Koralpe.
Start der Wanderung:	11:00 Uhr, Gehzeit ca. 2 Stunden
Schwierigkeitsgrad:	Leicht
Mittagessen:	13:30 Uhr

Nähere Informationen rund um das Thema Herzschwäche und Anmeldung zur Veranstaltung auf www.leben-mit-herzschwaechе.at

Veranstalter/Unterstützer:
Österreichische Gesellschaft für Kardiologie
Arbeitsgruppe für Herzinsuffizienz
Österreichischer Herzverband



Mit Unterstützung der ZOLL Medical Österreich GmbH

Aufgrund der dzt. Covid Pandemie gilt die 2G Regel geimpft oder getestet (negativer Antigentest nicht älter als 24h).*

* Sollte sich die gesetzliche Regelung für Massenveranstaltungen ändern, finden Sie diese auf unser Website www.leben-mit-herzschwaechе.at und auf unseren Socialmediakanälen.

Eisen und Anämie im kardio-renalen Kontinuum

am Dienstag 28. 9. 2021
um 18.00 Uhr
online in Form eines Webinars

Vorsitz: Prim. Prof. Dr. Marcus Säemann

Hilfe – Anämie und schlechte Niere!

OA Werzowa Johannes, Hanusch Krankenhaus, 1.Med.Abt.

Eisen – der Retter bei renaler Anämie?

OA Edlinger Roland, Klinik Hietzing, 3.Med.Abt.

Eisen - Was sagt das Herz dazu?

Prim. Prof. Dr. Marcus Säemann, Klinik Ottakring, 6.Med.Abt.

Um DFP Approbation ist angesucht



mit freundlicher Unterstützung von Vifor Pharma



Anmeldung auf:

[https://register.gotowebinar.com/register/
4822146155708248079](https://register.gotowebinar.com/register/4822146155708248079)



Die Bedeutung von Glitazonen

N. Marx

Kurzfassung: Thiazolidindione (Glitazone: Troglitazon, Rosiglitazon oder Pioglitazon) sind eine Gruppe neuer, antidiabetisch wirksamer Substanzen, die zur Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus eingesetzt werden. Glitazone reduzieren die Insulinresistenz und führen zu einer Senkung der Blutglukosespiegel. Neuere Daten legen darüber hinaus nahe, daß Glitazone neben diesen metabolischen Wirkungen direkte, lokal protektive Effekte in der Gefäßwand haben könnten. In der folgenden Übersicht soll auf die Wirkung von Glitazonen in vaskulären Zellen *in vitro*, auf die Daten tierexperimenteller Arteriosklerosestudien sowie auf

erste klinische Studien zur Modulation der Arteriosklerose bei behandelten Patienten eingegangen werden. Vor dem Hintergrund, daß Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 eine Hochrisikopopulation für das Auftreten makrovaskulärer Ereignisse darstellen, werden darüber hinaus die klinischen Implikationen derartiger pleiotroper Glitazonwirkungen diskutiert.

Abstract: The Importance of Glitazones. Thiazolidinediones (glitazones like troglitazone, rosiglitazone or pioglitazone) are a group of novel antidiabetic agents, currently in clinical use to treat type 2 diabetic

patients. Glitazones decrease peripheral insulin resistance, thus lowering blood glucose levels. Recent data suggest that glitazones – in addition to their metabolic effects – might exhibit local anti-atherogenic properties in the vessel wall by modulating various processes in atherogenesis. The following article will focus on these effects of glitazones in vascular cells *in vitro*, review the role of glitazones in animal models of arteriosclerosis and discuss preliminary clinical data on these pleiotropic glitazone effects. **J Kardiol 2002; 9: 563–6.**

■ Einleitung

Thiazolidindione (Glitazone) sind eine Gruppe neuer antidiabetisch wirksamer Substanzen, wie Troglitazon, Pioglitazon oder Rosiglitazon, die bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt werden. Glitazone reduzieren die periphere Insulinresistenz, die ein zentrales pathophysiologisches Prinzip des Typ 2-Diabetes darstellt, und senken so den Blutglukosespiegel. Troglitazon war die erste Substanz auf dem amerikanischen Markt, die aber aufgrund mehrerer Fälle von Hepatotoxizität vom Hersteller weltweit aus dem Handel genommen wurde. Gegenwärtig verfügbar in Europa und in den USA sind Pioglitazon und Rosiglitazon. Auf molekularer Ebene aktivieren Glitazone den nukleären Transkriptionsfaktor Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma (PPAR γ) [1] (Abb. 1).

PPAR γ ist ein ligandaktivierter Regulator der Genexpression, d. h. ein Transkriptionsfaktor, der aus einer Liganden- und einer DNA-Bindungsdomäne besteht. Nach Bindung entsprechender Liganden bildet PPAR γ mit einem anderen nukleären Rezeptor – dem RXR-Rezeptor – einen 99heterodimeren Komplex und induziert bzw. inhibiert die Expression spezifischer Zielgene [2]. Nach gegenwärtigem Kenntnisstand umfaßt die PPAR-Familie drei Subtypen: α , δ und γ . Der Rezeptorsubtyp γ kann einerseits durch die synthetischen Thiazolidindione wie Pioglitazon, Troglitazon oder Rosiglitazon aktiviert werden [3], andererseits durch natürlich vorkommende Substanzen wie das Prostaglandinderivat 15-dPGJ₂ [4] oder bestimmte Formen oxidiertes Linolensäure [5, 6]. Nach Aktivierung durch derartige Liganden reguliert PPAR γ die Expression bestimmter Zielgene im Glukosestoffwechsel und in der Adipogenese [1]. Neben den Effekten auf den Glukose- und Lipidstoffwechsel greifen Glitazone über ihre Wirkung auf PPAR γ auch in andere Prozesse des Organismus ein. In dieser Übersicht soll insbesondere auf die kardiovaskulären Aspekte einer Glitazontherapie eingegangen werden.

Aus der Abteilung für Innere Medizin II, Universität Ulm, Deutschland.

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. med. Nikolaus Marx, Abteilung für Innere Medizin II – Kardiologie, Universität Ulm, Robert-Koch-Straße 8, D-89081 Ulm; E-Mail: nikolaus.marx@medizin.uni-ulm.de

■ Glitazonwirkung in vaskulären Zellen *in vitro*

Neuere Daten weisen darauf hin, daß Glitazone möglicherweise lokal in der Gefäßwand dem Atheroskleroseprozeß entgegenwirken. Zunächst konnte gezeigt werden, daß der für die Glitazonwirkung wichtige PPAR γ -Rezeptor in vaskulären Zellen (Endothelzellen, Monozyten-Makrophagen, T-Zellen und glatten Gefäßmuskelzellen) exprimiert wird [7–12] und sowohl in der normalen Gefäßwand als auch in humanen atherosklerotischen Läsionen nachweisbar ist.

Die Aktivierung von PPAR γ in vaskulären Zellen moduliert *in vitro* wichtige Vorgänge der Arterioskleroseentstehung: Ein entscheidender Prozeß in der frühen Atherogenese ist die Rekrutierung von Entzündungszellen (v. a. Monozyten und T-Zellen) in die Gefäßwand mit konsekutiver Freisetzung proinflammatorischer Zytokine aus diesen Zellen [13]. PPAR γ -aktivierende Glitazone hemmen zum einen in humanen Endothelzellen die Sekretion derjenigen Chemokine, die für die „Anlockung“ von T-Zellen in entstehende Läsionen verantwortlich sind [14], zum anderen modulieren sie die Expression proinflammatorischer Zytokine aus humanen T4-Zellen [10] und könnten so den *Circulus vitiosus* aus Zellrekrutierung und Zellaktivierung an zwei entscheidenden

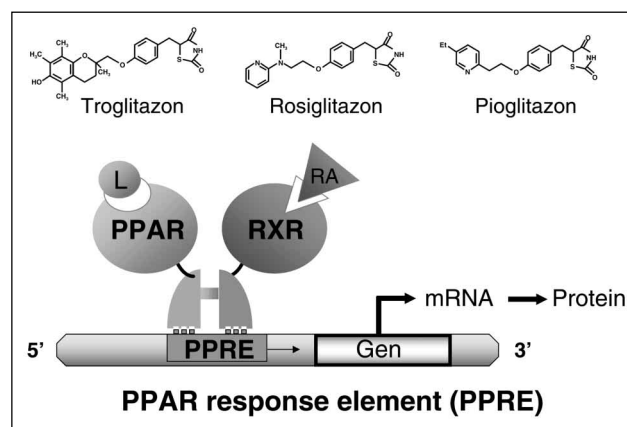


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Wirkung von PPARs. Nach Aktivierung durch Liganden wie Troglitazon, Rosiglitazon oder Pioglitazon bilden PPARs Heterodimere mit dem Retinoid X Rezeptor RXR, binden an spezielle PPAR response elements in der Promoterregion ihrer Zielgene und regulieren so die Genexpression.

Stellen unterbrechen (Abb. 2) [15]. In Monozyten wird durch PPAR γ -Aktivatoren ebenfalls die Zytokinexpression gehemmt [16]. Ferner reduzieren Glitazone in Makrophagen die Freisetzung matrixdegradierender Enzyme, die an der Umwandlung von stabilen in instabile Plaques beteiligt sind [7]. Durch diese Stabilisierung atherosklerotischer Plaques könnten Glitazone daher zur Prävention einer Plaqueruptur mit konsekutivem Auftreten eines akuten Koronarsyndroms beitragen. Auch die Migration glatter Gefäßmuskelzellen wird *in vitro* durch Glitazone gehemmt [8, 17], so daß diese Substanzen einem entscheidenden Prozeß im Rahmen der Restenoseentstehung nach koronarer Intervention entgegenwirken könnten.

Faßt man die bislang verfügbaren *In-vitro*-Daten zusammen, so haben Glitazone möglicherweise protektive Effekte in allen Phasen der Atherogenese:

- in der frühen Phase durch Hemmung der Monozyten- und T-Zellaktivierung und Leukozytenrekrutierung in die Gefäßwand;
- in der darauf folgenden Phase der Fatty-streak-Formation durch Hemmung der Migration glatter Muskelzellen;
- in der späten Phase durch Mechanismen der Plaquestabilisierung.

■ Glitazon-Therapie und kardiovaskuläre Effekte *in vivo*

Tiermodelle

Eine der zentralen Studien zum Thema Glitazone und Atherosklerose im Tiermodell kommt von Li und Kollegen aus San Diego, die am Modell der LDL-Rezeptor-defizienten Maus die Wirkung von PPAR γ -Aktivatoren untersuchten. In dieser Studie erhielten Mäuse, die unter einer cholesterinreichen Diät eine vermehrte Atheroskleroseentwicklung zeigen, für 10 Wochen einen PPAR γ -Aktivator, und anschließend wurde die Plaquegröße im Aortenbogen im Vergleich zur Kontrollgruppe quantifiziert. Es zeigte sich, daß Glitazone und GW7845 (ein Nicht-Glitazon-PPAR γ -Aktivator) die Atheroskleroseentstehung in männlichen Mäusen signifikant verringern [18].

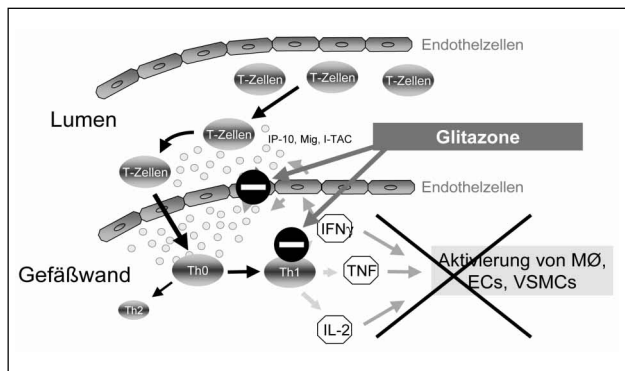


Abbildung 2: Potentielle Wirkung von Glitazonen in der frühen Atherogenese. *In-vitro*-Daten legen nahe, daß Glitazone die endotheliale Freisetzung T-zell-wirksamer Chemokine (IP-10, Mig, I-TAC) hemmen und gleichzeitig die Expression proinflammatorischer Zytokine (IFN γ , TNF, IL-2) aus humanen T-Zellen modulieren. Somit könnten Glitazone den *Circulus vitiosus* aus Zellrekrutierung und Zellaktivierung an zwei entscheidenden Stellen unterbrechen und einen entscheidenden Prozeß in der frühen Läsionsentstehung modulieren.

In einer anderen Studie wurde der Effekt von Glitazonen auf die Intimahyperplasie nach Gefäßverletzung in der Ratte geprüft, ein zur Untersuchung von Restenoseprozessen gängiges Modell. Die Auswertung der Studie ergab, daß eine Glitazontherapie die überschießende Neointimabildung nach Gefäßläsion signifikant reduziert [19].

Surrogatparameter der Atherosklerose

Die Daten im Tiermodell legen nahe, daß Glitazone auch *in vivo* den Atheroskleroseprozeß beeinflussen. Eine der Möglichkeiten zu untersuchen, ob derartige Ergebnisse auch auf den Menschen übertragbar sind, ist die Messung von Surrogatparametern der Atherosklerose im Blut. Ein solcher Surrogatparameter ist Plasminogen Activator Inhibitor Typ 1 (PAI-1), der physiologischerweise die Fibrinolyse im Blut hemmt. PAI-1 wird von Endothelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen, aber auch aus Adipozyten sezerniert. Bei Patienten mit Adipositas, Insulinresistenz oder Diabetes mellitus finden sich häufig erhöhte PAI-1-Plasmaspiegel, die mit einem vermehrten Risiko für eine fortgeschrittene Atherosklerose, eine tiefe Venenthrombose oder einen akuten Myokardinfarkt assoziiert sind [20, 21]. Verschiedene klinische Studien konnten zeigen, daß durch eine Glitazontherapie bei Patienten mit peripherer Insulinresistenz eine signifikante Reduktion der PAI-1-Plasmaspiegel erreicht wird [22, 23].

Ein weiterer Surrogatparameter der Atherosklerose ist E-Selectin. Hierbei handelt es sich um ein Adhäsionsmolekül, das nach Aktivierung auf Endothelzellen exprimiert wird und die Einwanderung von Leukozyten in die Gefäßwand unterstützt. Erhöhte E-Selectin-Spiegel finden sich bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und/oder generalisierter Atherosklerose [24], so daß der E-Selectin-Spiegel das Ausmaß der Endothelschädigung bei vaskulären Erkrankungen widerzuspiegeln scheint. Eine Therapie mit Troglitazon führt bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zu einer signifikanten Reduktion der Plasma-E-Selectin-Spiegel [25], ein Befund, der vor kurzem auch für Rosiglitazon bestätigt werden konnte.

In bezug auf das Risiko, zukünftig einen akuten Myokardinfarkt zu erleiden, stellt C-reaktives Protein (CRP) einen prädiktiven Faktor dar. Bei Typ 2-Diabetikern führt eine Therapie mit Rosiglitazon zu einer signifikanten Reduktion von CRP im Vergleich zu Placebo [26].

Somit könnten Glitazone auch beim Menschen protektive Effekte in bezug auf die Arteriosklerose haben. Die vorgestellten Ergebnisse zur Atherosklerosemodulation anhand von Surrogatparametern werden mittlerweile durch erste klinische Daten untermauert.

Endothelabhängige Vasodilatation

Bei Diabetikern mit Insulinresistenz findet sich regelmäßig auch eine ausgeprägte endotheliale Dysfunktion, bei welcher die flußvermittelte, endothelabhängige Dilatationsfähigkeit der Gefäße herabgesetzt ist. Ergebnisse einer japanischen Studie zeigen, daß unter einer Glitazontherapie die endothelabhängige Vasodilatation bei Diabetikern signifikant zunimmt [27], und neuere Daten legen nahe, daß dies auch bei übergewichtigen Nichtdiabetikern der Fall zu sein scheint. Somit könnten Glitazone funktionell eine Verbesserung der Gefäßfunktion bewirken.

Intima-Media-Dicke und Restenose

Neben dem Einfluß auf die Gefäßfunktion scheinen Glitazone auch strukturelle Veränderungen an atherosklerotischen Gefäßen zu bewirken. So ergab eine sechsmonatige Studie bei Typ-2-Diabetikern, daß durch Troglitazongabe die im Ultraschall gemessene Intima-Media-Dicke der Arteria carotis signifikant reduziert werden konnte [28]. Da diese Studie nicht verblindet, placebokontrolliert und randomisiert durchgeführt wurde, sind die Daten zunächst noch mit Vorbehalt zu bewerten. Die Studie gibt jedoch einen ersten Ausblick, welche Bedeutung eine Glitazonthherapie für Gefäßerkrankungen bei Diabetikern haben könnte.

Restenose

Eine vor kurzem veröffentlichte japanische Studie ist auf dem Boden der zuvor beschriebenen tierexperimentellen Daten der Frage nachgegangen, ob Glitazone auch in den Prozeß der Restenose aktiv eingreifen. Hierzu wurde der Effekt einer sechsmonatigen Troglitazon-Therapie auf die neointimale Gewebeproliferation nach koronarer Stentimplantation bei Typ-2-Diabetikern untersucht. Im Vergleich zur Glitazongruppe zeigten die ausschließlich diätetisch behandelten Patienten eine deutlich stärkere Wiedereinengung der Gefäße, d. h., es wurde ein geringerer minimaler Gefäßdurchmesser im intravaskulären Ultraschall gemessen [29]. Die Ergebnisse verdeutlichen, daß Glitazone offenbar einer Gefäßverengung nach koronarer Intervention vorbeugen – ein interessanter Aspekt, insbesondere vor dem Hintergrund, daß der Diabetes mellitus einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten einer Restenose nach koronarer Stentimplantation darstellt [30].

Angina pectoris-Häufigkeit

Die bisher vorgestellten Daten weisen auf eine Verbesserung der Gefäßfunktion unter einer Glitazonthherapie hin. Fragestellung einer ebenfalls japanischen Studie war, ob auch die Symptomatik von Patienten mit koronarer Herzerkrankung durch eine Glitazonthherapie beeinflusst wird. Die Auswertung der Studie zeigte, daß die Anzahl der Angina pectoris-Anfälle pro Monat und die Gesamtdauer pektanginöser Beschwerden durch eine viermonatige Glitazonthherapie signifikant reduziert werden konnten [27]. Als weiterer Effekt der Glitazonbehandlung nahm der Nitratsatz bei diesen Patienten tendenziell ab.

■ Zusammenfassung

Zusammenfassend läßt sich festhalten, daß Glitazone neben ihren metabolischen Effekten direkt den Prozeß der Arterioskleroseentstehung zu beeinflussen scheinen. Dies ist von besonderem Interesse, da Patienten mit einem Typ-2-Diabetes massiv gefährdet sind, vorzeitig atherosklerotische Gefäßveränderungen zu entwickeln und einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden bzw. frühzeitig an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben [31]. Die Blutzuckersenkung alleine scheint dieses erhöhte Risiko der Typ-2-Diabetiker nur bedingt zu beeinflussen. So zeigte die UKPDS-

Studie, daß eine intensive Blutzuckerkontrolle durch Sulfonylharnstoffe oder Insulin die Inzidenz akuter Myokardinfarkte bei Typ-2-Diabetikern über 15 Jahre im Vergleich zur konventionellen diätetischen Therapie nicht signifikant reduzieren konnte [32]. Die neue Substanzklasse der Glitazone könnte über eigenständige Effekte am Gefäßsystem atherosklerotische Schlüsselprozesse an verschiedenen Punkten direkt beeinflussen. Möglicherweise ergibt sich hiermit eine neue Therapieoption, um den Krankheitsverlauf des Typ-2-Diabetes zu modifizieren und die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse zu senken. Allerdings sind weitere, umfangreiche klinische Studien notwendig, um den Glitazoneffekt auf die kardiovaskuläre Gesamtmortalität bei Typ-2-Diabetikern abschließend beurteilen zu können, insbesondere vor dem Hintergrund, daß diese Substanzen bei einem Teil der Patienten zur Flüssigkeitsrestriktion führen und es bislang unklar ist, was dies z. B. in bezug auf die Aggravierung einer präexistenten Herzinsuffizienz bedeuten könnte.

Die Arbeiten unserer Arbeitsgruppe wurden durch Förderung der Deutschen Forschungsgemeinschaft an PD Dr. Nikolaus Marx unterstützt (SFB 451, Teilprojekt B9).

Literatur

- Schoonjans K, Auwerx J. Thiazolidinediones: an update. *The Lancet* 2000; 355: 1008–10.
- Schoonjans K, Martin G, Staels B, Auwerx J. Peroxisome proliferator-activated receptors, orphans with ligands and functions. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 159–66.
- Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, Wilkinson WO, Willson TM, Kliewer SA. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma). *J Biol Chem* 1995; 270: 12953–6.
- Kliewer SA, Lenhard JM, Willson TM, Patel I, Morris DC, Lehmann JM. A prostaglandin J2 metabolite binds peroxisome proliferator-activated receptor gamma and promotes adipocyte differentiation. *Cell* 1995; 83: 813–9.
- Nagy L, Tontonoz P, Alvarez JG, Chen H, Evans RM. Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPARgamma. *Cell* 1998; 93: 229–40.
- Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JG, Thomazy VA, Evans RM. PPARgamma promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell* 1998; 93: 241–52.
- Marx N, Sukhova G, Murphy C, Libby P, Plutzky J. Macrophages in human atheroma contain PPARgamma: differentiation-dependent peroxisomal proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) expression and reduction of MMP-9 activity through PPARgamma activation in mononuclear phagocytes in vitro. *Am J Pathol* 1998; 153: 17–23.
- Marx N, Schönbeck U, Lazar MA, Libby P, Plutzky J. Peroxisome proliferator activated receptor gamma activators inhibit gene expression and migration in human vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1998; 83: 1097–103.
- Marx N, Bourcier T, Sukhova GK, Libby P, Plutzky J. PPARgamma activation in human endothelial cells increases plasminogen activator inhibitor type-1 expression: PPARgamma as a potential mediator in vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 546–51.
- Marx N, Kehrle B, Kohlhammer K, Grub M, Koenig W, Hombach V, Libby P, Plutzky J. PPAR activators as anti-inflammatory mediators in human T lymphocytes: implications for atherosclerosis and transplantation-associated arteriosclerosis. *Circ Res* 2002; 90: 703–10.
- Ricote M, Huang J, Fajas L, Li A, Welch J, Najib J, Witztum JL, Auwerx J, Palinski W, Glass CK. Expression of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) in human atherosclerosis and regulation in macrophages by colony stimulating factors and oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 7614–9.
- Law RE, Goetze S, Xi XP, Jackson S, Kawano Y, Demer L, Fishbein MC, Meehan WP, Hsueh WA. Expression and function of PPARgamma in rat and human vascular smooth muscle cells. *Circulation* 2000; 101: 1311–8.
- Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–26.
- Marx N, Mach F, Sauty A, Sarafi M, Libby P, Plutzky J, Luster AD. PPARγ activators inhibit Interferon-gamma-induced expression of the T cell-active CXC chemokines IP-10, Mig, and I-TAC in human endothelial cells. *J Immunol* 2000; 164: 6503–8.
- Marx N. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and atherosclerosis. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4: 71–7.
- Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* 1998; 391: 82–6.
- Goetze S, Xi XP, Kawano H, Gotlibowski T, Fleck E, Hsueh WA, Law RE. PPAR gamma-ligands inhibit migration mediated by multiple chemoattractants in vascular smooth muscle cells [In Process Citation]. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 798–806.
- Li AC, Brown KK, Silvestre MJ, Willson TM, Palinski W, Glass CK. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands inhibit development of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *J Clin Invest* 2000; 106: 523–31.
- Law RE, Meehan WP, Xi XP, Graf K, Wuthrich DA, Coats W, Faxon D, Hsueh WA.

- Troglitazone inhibits vascular smooth muscle cell growth and intimal hyperplasia. *J Clin Invest* 1996; 98: 1897–905.
20. Cortellaro M, Cofrancesco E, Boschetti C, Mussoni L, Donati MB, Cardillo M, Catalano M, Gabrielli L, Lombardi B, Specchia G, et al. Increased fibrin turnover and high PAI-1 activity as predictors of ischemic events in atherosclerotic patients. A case-control study. The PLAT Group. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1412–7.
21. Koenig W. Haemostatic risk factors for cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl C): C39–C43.
22. Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, Cavaghan MK, Imperial J, Rosenfield RL, Polonsky KS. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2108–16.
23. Fonesca V, Biswas N, Salzman A. Rosiglitazone in combination with metformin effectively reduces hyperglycemia in patients with type II diabetes. *Diabetes* 1999; 49: 864.
24. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AM Jr, Boerwinkle E. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997; 96: 4219–25.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Minamikawa J, Yamauchi M, Inoue D, Koshiyama H. Another potential use of troglitazone in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1041.
29. Takagi T, Akasaka T, Yamamuro A, Honda Y, Hozumi T, Morioka S, Yoshida K. Troglitazone reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: a serial intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1529–35.
30. Elezi S, Kastrati A, Pache J, Wehinger A, Hadamitzky M, Dirschinger J, Neumann FJ, Schomig A. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1866–73.
31. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990; 263: 2893–8.
32. UKPDS Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type II diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837–53.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

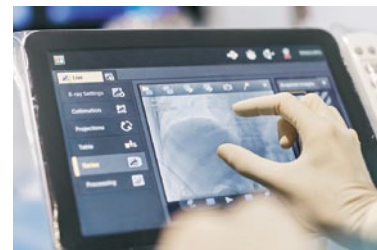
[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)