

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1.</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Koronare Herzkrankheit .....</b>	<b>3</b>
1.1.1	Definition.....	3
1.1.2	Geschichte .....	4
1.1.3	Epidemiologie.....	5
1.1.4	Ätiologie und Pathogenese .....	5
1.1.5	Diagnostik der Koronaren Herzkrankheit.....	7
1.1.6	Klinik und Verlauf.....	9
1.1.7	Konservative Therapie der Koronaren Herzkrankheit .....	10
1.1.8	Interventionelle Therapie.....	12
1.1.9	Rezidivstenose bei Stoffwechselgesunden .....	15
<b>1.2</b>	<b>Spezielle Aspekte der Koronaren Herzkrankheit bei Diabetes mellitus.....</b>	<b>20</b>
1.2.1	Definition des Diabetes mellitus.....	20
1.2.2	Kardiovaskuläre Komplikationen bei Diabetes .....	21
1.2.3	Epidemiologie der KHK bei Diabetes mellitus .....	23
1.2.4	Verlauf und Prognose der KHK bei Diabetes mellitus.....	24
1.2.5	Therapie .....	25
1.2.6	Pathophysiologie der Rezidivstenose bei Diabetes .....	26
1.2.7	Einfluß der Stoffwechselfparameter auf den Rezidivstenose-Prozeß nach Koronarintervention.....	28
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>33</b>
<b>2.1</b>	<b>Patientenkollektiv .....</b>	<b>33</b>
2.1.1	Definition der Stoffwechselfparameter.....	34
2.1.2	Definition des Diabetes mellitus.....	35
2.1.3	Angioplastie.....	35
<b>2.2</b>	<b>Studienendpunkte.....</b>	<b>36</b>
<b>2.3</b>	<b>Datensammlung und Statistische Auswertung .....</b>	<b>37</b>
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>38</b>
<b>3.1</b>	<b>Studienendpunkte.....</b>	<b>39</b>
3.1.1	alle Läsionen.....	39
3.1.2	Abhängigkeit vom Diabetes-Typ.....	40

<b>3.2</b>	<b>Rezidivstenose in Abhängigkeit von der glykämischen Stoffwechseleinstellung (HbA<sub>1c</sub>).....</b>	<b>41</b>
3.2.1	alle Läsionen.....	41
3.2.2	gestentete Läsionen.....	42
3.2.3	ungestentete Läsionen.....	43
<b>3.3</b>	<b>Rezidivstenose in Abhängigkeit von der glykämischen Stoffwechseleinstellung (Nüchtern-Blutzucker) .....</b>	<b>44</b>
3.3.1	alle Läsionen.....	44
3.3.2	gestentete Läsionen.....	45
3.3.3	ungestentete Läsionen.....	46
<b>3.4</b>	<b>Rezidivstenose in Abhängigkeit von C-Peptid .....</b>	<b>47</b>
3.4.1	alle Läsionen.....	47
3.4.2	gestentete Läsionen.....	48
3.4.3	ungestentete Läsionen.....	49
<b>3.5</b>	<b>Rezidivstenose in Abhängigkeit vom HDL-Cholesterin.....</b>	<b>50</b>
<b>3.6</b>	<b>Rezidivstenose in Abhängigkeit vom LDL-Cholesterin .....</b>	<b>51</b>
<b>3.7</b>	<b>Rezidivstenose in Abhängigkeit vom Body Mass Index.....</b>	<b>52</b>
<b>4</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>53</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>61</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>63</b>
<b>7</b>	<b>ANLAGE</b>	

# 1 Einleitung

Die rasante Entwicklung der von GRÜNTZIG 1977 eingeführten Perkutanen Transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) führte zu einer deutlichen Verbesserung der Therapie stenosierender Herz-Gefäßerkrankungen. Gleichzeitig blieb jedoch auch das mit der Therapie einhergehende Risiko einer Rezidivstenose. Die Ursachen dieser Rezidivstenose liegen hauptsächlich in angiographischen, prozeduralen und klinischen Faktoren, zu denen auch der Diabetes mellitus zählt.

Die Ergebnisse der FRAMINGHAM-STUDIE <sup>[1]</sup> weisen bei Diabetikern auf eine zwei- bis dreifach erhöhte Inzidenz und Mortalität an der Koronaren Herzkrankheit (KHK), verglichen mit nicht-diabetischen Patienten, hin. Wegen des vermehrten Auftretens, der Komplexität und der Komplikationen der koronaren Arteriosklerose bei Diabetes bilden diese Patienten einen beträchtlichen und wichtigen Teil derer, für die die koronare Revaskularisierung indiziert ist.

In verschiedenen Studien ist der prozedurale Erfolg nach Angioplastie zwischen Diabetikern und Stoffwechselgesunden ohne Unterschied. Die Langzeituntersuchung nach PTCA ergab jedoch für Diabetiker ungünstigere Ergebnisse und deutliche Abweichungen in der Überlebensrate, die bereits in dem charakteristischen Rezidivstenose-Intervall von 6 Monaten auftraten <sup>[2]</sup>. Für dieses gehäufte Vorkommen der Rezidivstenose bei Diabetikern legen verschiedene Studien einen Zusammenhang zwischen negativen klinischen Langzeitparametern und wiederkehrender Koronarstenose nahe <sup>[2]</sup>.

Die pathophysiologischen Mechanismen der Rezidivstenose des Diabetikers scheinen denen der stoffwechselgesunden Patienten zu ähneln. Neben den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Cholesterin, Körpergewicht, Blutdruck und Rauchen, die auch beim Diabetiker die hauptsächlichsten Ursachen für die Koronare Herzkrankheit

sind, lassen die schlechten Langzeitergebnisse der Diabetiker nach Perkutaner Transluminale Koronarangioplastie außerdem auf einen direkten Einfluß der metabolischen Situation auf die Rezidivstenose-Entwicklung schließen. Klinische Studien zu dieser Thematik wurden bisher noch nicht durchgeführt, doch neuere Daten deuten auf eine unmittelbare Einwirkung der Glykämie und Insulinämie auf den Rezidivstenose-Prozeß hin.

Die WHITEHALL-STUDIE <sup>[3]</sup> und die PARIS PROSPECTIVE-STUDIE <sup>[4]</sup> geben Hinweise darauf, daß auch bei Nichtdiabetikern eine hyperglykämische Stoffwechsellage das Risiko einer Koronaren Herzkrankheit erhöht und daß die Hyperglykämie und eventuell auch eine Hyperinsulinämie einen direkten Einfluß auf den Rezidivstenose-Prozeß haben könnten. Für eine zusätzliche gegenseitige Wechselwirkung der Hyperglykämie und der Hyperinsulinämie auf den Rezidivstenose-Prozeß liegen jedoch bisher keine Daten vor. Ebenso konnten kleinere, erst kürzlich veröffentlichte Studien den alleinigen Einfluß der Glykämie auf die Rezidivstenose nicht nachweisen <sup>[5, 6, 7]</sup>.

Die vorliegende Promotionsarbeit untersucht in einer retrospektiv ausgerichteten klinischen Studie, ob (1) kurz- und langfristige Blutzucker-Einstellungen (HbA<sub>1c</sub>, Nüchtern-Blutzucker), (2) eine Insulinresistenz (C-Peptid) und (3) die Faktoren LDL-Cholesterin, dem eine antiatherogene Wirkung zugesprochen wird, HDL-Cholesterin als kardiovaskulären Risikofaktor und dem Body Mass Index (Gewicht/Größe<sup>2</sup>) einen Einfluß auf die Rezidivstenose-Rate bei Diabetikern nach Perkutaner Transluminale Koronarangioplastie (mit oder ohne Stentimplantation) haben. Die Einteilung der Diabetiker in die Untergruppen insulinabhängige Diabetiker (IDDM) und insulinunabhängige Diabetiker (NIDDM) erfolgte dabei nach dem Therapieregime (Insulin-behandelt, Nicht-Insulin-behandelt).

## 1.1 Koronare Herzkrankheit

### 1.1.1 Definition

Das Krankheitsbild der Koronaren Herzkrankheit (KHK; engl.: Ischaemic heart disease) wird durch klinische, funktionelle und morphologische pathologische Veränderungen charakterisiert und ist durch das Auftreten einer chronischen bzw. chronisch rezidivierenden Koronarinsuffizienz geprägt. Dabei kommt es zu einem Mißverhältnis zwischen Blutangebot und Blutbedarf für den Herzmuskel. Die chronisch rezidivierende Koronarinsuffizienz ist durch häufige, wiederholt auftretende Zustände der akuten Koronarinsuffizienz gekennzeichnet <sup>[8]</sup>.

Ursachen für einen erhöhten Sauerstoff-Bedarf sind eine Steigerung der Herzarbeit und des Grundumsatzes. Das verringerte Sauerstoff-Angebot kann durch eine verminderte Koronardurchblutung zustande kommen, deren Genese in einem erhöhten Koronarwiderstand oder in einer verringerten Differenz des Perfusionsdrucks liegt. Des weiteren haben die Fließeigenschaften des Blutes durch eine Veränderung des Hämatokrit einen Einfluß auf die Koronardurchblutung. Sowohl ein verringerter Hämoglobingehalt des Blutes als auch eine gesenkte Sauerstoff-Bindung und -Sättigung können zu einem derartigen Sauerstoff-Mangel führen <sup>[8]</sup>.

Die Symptome der Koronaren Herzkrankheit sind Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen mit dem plötzlichen Herztod als fatalste Folge <sup>[8]</sup>.

### ***1.1.2 Geschichte***

Den Begriff „Arteriosklerose“ gebrauchte zum ersten Mal 1829 der französische Pathologe LOBSTEIN in Verbindung mit einer chemischen Analyse verkalkter arterieller Plaques. Die thrombogene Komponente bei der Progression der Arteriosklerose erkannte der Wiener Pathologe ROKITANSKY.

Erst VIRCHOW konnte die initiale arteriosklerotische Läsion in der Intima lokalisieren. Er postulierte, daß diese intimalen Ablagerungen zu einer Proliferation bzw. Vermehrung des Bindegewebes führen, wodurch es zu einer Verdrängung der Gefäßwand kommt <sup>[in: 9]</sup>.

Zu Beginn dieses Jahrhunderts wurden zunächst zwei Läsionsarten beschrieben. Eine dünne Lipidablagerung in der Intima von Kindern wurde als „fatty streak“ und eine dicke fibrolipide Läsion bei Erwachsenen als „fibrous plaque“ bezeichnet. Daß diese beiden Veränderungen verschiedene Stadien ein und der selben Erkrankung sind, erkannte der Pathologe ASCHOFF, wobei er das letztere der beiden Stadien als „Atherosklerose“ bezeichnete <sup>[in: 9]</sup>.

Die 1958 veröffentlichte WHO-Klassifikation beschrieb neben dem fibrous plaque, der durch eine Kollagen-Komponente charakterisiert ist, das „Atheroma“, welches als Läsion mit hohem Lipidanteil galt.

Heute erfolgt die WHO-Klassifikation in vier Stadien <sup>[in: 9]</sup>:

- 0 – normale Arterie
- I – frühe Läsion, Fettstreifen
- II – fortgeschrittene Läsion, fibröse Plaques
- III – komplizierte Läsion,  
klinisch manifeste Folgekrankheiten.

### ***1.1.3 Epidemiologie***

Die Zahlen der FRAMINGHAM-STUDIE zeigen, daß 3 % der Bevölkerung der USA eine klinisch manifeste Koronare Herzkrankheit aufweisen. An ihren Folgen sterben über 25 % der über 30jährigen Patienten. Pro Jahr treten in den USA ca. 800 000 neue Myokardinfarkte und ca. 450 000 Reinfarkte auf<sup>[1]</sup>. Die Untersuchungen zeigen weiterhin, daß ungefähr ein Drittel der Infarkte unerkant bleiben, von denen wiederum 50 % klinisch stumm verlaufen. 10 % der klinischen Erstereignisse einer Koronaren Herzkrankheit manifestieren sich durch einen plötzlichen Herztod, ein Problem, das die Primärprävention unterstreicht. Nur circa einem Fünftel aller Ereignisse geht eine längere Angina pectoris Symptomatik voraus<sup>[1]</sup>.

### ***1.1.4 Ätiologie und Pathogenese***

Die Arteriosklerose ist mit 95 % die häufigste und wichtigste Ursache der Koronaren Herzkrankheit<sup>[8]</sup>.

Laut Definition der WHO ist die „Arteriosklerose eine variable Kombination von Intimaveränderungen der Arterien - im Unterschied zu den Arteriolen -, bestehend aus herdförmiger Anhäufung von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut- und Blutbestandteilen, fibrösem Gewebe und Kalziumablagerungen, begleitet von Veränderungen in der Media.“<sup>[in: 10]</sup>

Die für den Beginn der Arteriosklerose entscheidenden Läsionen des Endothels kommen unter Einwirkung zellulärer und molekularer Bestandteile des Blutes (z.B. Lipoproteine), hämodynamischer Kräfte (Turbulenzen im Blut) sowie durch Reaktionen der Gefäßwand selbst zustande. Nach der Endothelschädigung haften Thrombozyten über den „von Willebrand-Faktor“ an den Endothellücken an. Die Freisetzung

biologisch hoch aktiver Stoffe führt über eine Stimulation der Thrombozytenaggregation und der glatten Muskelzellen zu einer Proliferation der Myozyten und zu einer Mikrothrombenbildung. Arachidonsäure spielt hierbei eine entscheidende Rolle. In den Endothelzellen wird sie zu dem vasodilatatorisch und aggregations-hemmend wirkenden Prostazyklin und in den Thrombozyten zu Thromboxan A<sub>2</sub> umgebaut. Die Wirkung des Thromboxan A<sub>2</sub> liegt in einer dem Prostazyklin antagonistischen Verengung der peripheren Strombahn und in einer gesteigerten Aggregationsneigung der Thrombozyten. Die antikoagulatorisch wirkende Endotheloberfläche tritt nun als Katalysator für thrombotische Prozesse auf und aktiviert somit die Gerinnungskaskade<sup>[8]</sup>. Von den Endotheliumzellen wird ebenfalls der Gewebsaktivator des Plasminogens synthetisiert. Dieser aktiviert im endogenen System die Fibrinolyse.

In den intimalen Mesenchymzellen werden Kollagenfasern produziert, Lipoproteine wandern durch die Endothelschäden in die Intima ein, lagern sich dort an und bewirken eine Degeneration der Muskelzellen. Die Läsionen werden zu fibrinösen Plaques umgebaut, auf die sich im fortgeschrittenen Stadium Blutgerinnsel aufpfropfen. Besonders in kleineren Arterien, wie den Koronarien, führen diese Veränderungen zu vorspringenden Ablagerungen, aus denen Lumeneinengungen und eine Beeinträchtigung der Hämodynamik resultieren<sup>[11]</sup>.

Da die Strömungsgeschwindigkeit umgekehrt proportional zum Gefäßdurchmesser ist, kommt es im Bereich der Stenose zu einer Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit und zu einer poststenotischen Verlangsamung des Blutflusses. Durch den Übergang der laminaren in eine turbulente Strömung bilden sich Wirbel. Die turbulente Strömung und das Auftreten hoher Scherkräfte führen ihrerseits wiederum zu Endothelschädigungen mit den vorgenannten Konsequenzen. Außerdem nimmt bei turbulenter Strömung die innere Reibung zu, weshalb sich die Strömung distal der Stenose vermindert.



Ab einer Lumeneinengung von 50 % beeinflusst die Stenose die Perfusion im Sinne eines Mißverhältnisses zwischen Blutangebot und Blutbedarf. Von einer kritischen Stenose wird bei einer Lumeneinengung von mehr als 70 % gesprochen. In den Koronarien hat der mit dem verminderten Blutangebot bedingte Sauerstoff-Mangel eine schädigende Wirkung auf das Myokard. Diese Schädigung kann sich als eine vorübergehende Ischämie, eine reversible Myokardläsion oder eine manifeste Nekrose darstellen <sup>[8]</sup>.

### ***1.1.5 Diagnostik der Koronaren Herzkrankheit***

Der Verdacht einer Koronaren Herzkrankheit läßt sich unter Zuhilfenahme nichtinvasiver (z.B.: Ruhe- und Belastungs-Elektrokardiogramm, Echokardiographie) und invasiver (z.B.: Koronarangiographie) Untersuchungsmethoden abklären.

#### ***1.1.5.1 Ruhe-Elektrokardiogramm/ Belastungs-Elektrokardiogramm***

Über das Ruhe-EKG können große Herzinfarkte, Erregungsbildungs- und Überleitungsstörungen, bedeutende Rechts- oder Linksherzhypertrophien bzw. eine Ruheischämie diagnostiziert werden. Unmittelbar nach dem Koronararterienverschluß sind die EKG-Veränderungen erkennbar, die in Zusammenhang mit der klinischen Symptomatik die Diagnosestellung erlauben. Auf die Lokalisation und die Größe der Infarzierung können ebenfalls Rückschlüsse getroffen werden <sup>[11]</sup>.

Das Belastungs-EKG dient zu einer objektiven und quantitativen Erfassung der Belastungskoronarinsuffizienz. Die am häufigsten angewandte Methode ist die Fahrradergometrie, bei der definierte und reproduzierbare Belastungsstufen vorgegeben sind. Die Indikationen für das Belastungs-EKG sind die Abklärung einer stabilen Angina pectoris, unspezifische thorakale Beschwerden, eine Belastungsdyspnoe und Herzrhythmusstörungen. Des weiteren dient es zur Indikationsstellung

vor revaskularisierenden Maßnahmen und zur Therapiekontrolle unter antianginöser Medikation und nach Revaskularisation. Aussagen über die funktionellen Auswirkungen der Stenose wie die Dynamik, die Durchblutung über Kollateralen und die Koronarreserve sind ebenfalls möglich <sup>[17]</sup>.

### ***1.1.5.2 Echokardiographie***

Mit Hilfe der Echokardiographie lassen sich nichtinvasiv und ohne Strahlenbelastung die systolische und diastolische Funktion des Herzens sowie das Spiel der Herzklappen untersuchen. Durch die Beurteilung der links-ventrikulären Funktion, dem wichtigsten prognostischen Faktor bei Patienten mit einer Koronaren Herzkrankheit, trägt das Echokardiogramm wesentlich zu deren Diagnostik bei. Weitere Fragestellungen können die Lokalisation und Ausdehnung eines Myokardinfarktes und die Diagnostik von Infarkt komplikationen sein <sup>[17, 12]</sup>.

### ***1.1.5.3 Herzkatheteruntersuchung***

Der einzige direkte Nachweis einer Koronaren Herzkrankheit kann bis heute nur durch die invasive Herzkatheteruntersuchung erfolgen. Diese dient zur Diagnosesicherung einer stenosierenden Koronaren Herzkrankheit und zur Einleitung revaskularisierender Maßnahmen. Sie ermöglicht ein pathologisch-anatomisches Bild des Koronargefäßsystems und damit eine Lokalisierung und Charakterisierung des Schweregrades der stenosierenden Koronarsklerose.

Des weiteren kann die Hämodynamik im großen und kleinen Kreislauf sowie die Funktion des Myokards und der Herzklappen beobachtet werden. Anhand der Ergebnisse werden Indikation und Durchführung einer Perkutanen Transluminalen Koronarangioplastie (PTCA), einer chirurgischen Intervention (Bypass) oder einer medikamentösen Therapie der Koronaren Herzkrankheit abgeleitet <sup>[17, 13]</sup>.

### ***1.1.6 Klinik und Verlauf***

Die klinischen Manifestationsformen der Koronarinsuffizienz sind Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen.

Ein Angina pectoris Anfall ist oft durch ein diffuses, dumpf drückendes Schmerzgefühl, das in die Retrosternalregion, die linke Schulter-Hals-Region, den linken Arm oder das Abdomen ausstrahlt, charakterisiert. Eine sofortige Reaktion auf die endotheldilatierenden Nitro-Präparate ist für den pectanginösen Anfall pathognomonisch <sup>[17]</sup>.

Der Verschluß einer Koronararterie führt zum Myokardinfarkt, welcher meist durch eine größere Nekrose im Myokard gekennzeichnet ist. Diese Nekrose wird durch eine länger andauernde Ischämie in dem umschriebenen Herzmuskelabschnitt hervorgerufen. Je nach Größe des Infarktes kommt es innerhalb von ein bis zwei Monaten zu einer Vernarbung des Infarktgebietes <sup>[8]</sup>. Mögliche Komplikationen infolge eines Myokardinfarktes sind Herzrhythmus- und Reizleitungsstörungen. Als schwerwiegendste Folge können eine akute Linksherzinsuffizienz mit nachfolgendem Lungenödem und der kardiogene Schock auftreten.

Die Prognose ist insgesamt als schlecht zu bewerten. Die Mortalität beträgt selbst nach der Aufnahme auf der Intensivstation und interventioneller Therapie nur 15-30 %. In den ersten Stunden nach dem Infarkt besteht die Gefährdung hauptsächlich durch die Rhythmusstörungen. In den folgenden Stunden steigt dagegen das Risiko des Kontraktilitätsverlustes des Herzens in Abhängigkeit von der Infarktgröße. Die Mortalität nach der Entlassung aus der stationären Behandlung beträgt durchschnittlich 3 % <sup>[8]</sup>.

### ***1.1.7 Konservative Therapie der Koronaren Herzkrankheit***

Über eine medikamentöse Therapie mit Hilfe von Thrombozytenfunktionshemmern wird die Aggregation von Thrombozyten und damit die Thrombusformation unterbunden.

Die Verabreichung von Acetylsalicylsäure (ASS) führt zu einer irreversiblen Acetylierung einer Seringruppe der Zyklooxygenase. Dies hat zur Folge, daß kein Thromboxan A<sub>2</sub> (Aktivator der Thrombozytenaggregation) mehr gebildet werden kann. Die kernlosen Plättchen sind nicht in der Lage, erneut Zyklooxygenase zu synthetisieren, wodurch die Aggregation für ihre weitere Lebensdauer von 9-10 Tagen unterbunden ist. Dadurch konnte die Prognose des akuten Gefäßverschlusses und damit die Prognose der instabilen Angina pectoris und des akuten Myokardinfarkts deutlich verbessert werden<sup>[17]</sup>. Andere Medikamente wirken über die Hemmung der ADP-abhängigen Thrombozytenaktivierung (Ticlopidin/ Clopidrogel) oder die Hemmung des Glycoprotein-II<sub>b</sub>/III<sub>a</sub>-Rezeptors (natürliche und synthetische Glycoprotein-II<sub>b</sub>/III<sub>a</sub>-Rezeptor-Antagonisten, z.B.: Abciximab).

Ein direkter Eingriff in die Gerinnungskaskade erfolgt mit Antikoagulanzen. Heparin beschleunigt mit Hilfe von Antithrombin III die Neutralisation von Thrombin und anderen Serumproteasen (auch Faktor-X<sub>a</sub>) und wirkt dadurch direkt antikoagulatorisch. Die kombinierte Gabe mit ASS führt zu einer Halbierung der Anzahl der Todesfälle bzw. des Myokardinfarktes<sup>[17]</sup>.

Bei akuten Angina pectoris Anfällen und zur Anfallsprophylaxe haben sich Nitrovasodilatoren bewährt. Die Nitrate sind Prodrugs, die bei ihrer Umwandlung Stickoxid (EDRF, „endothelium derived relaxing factor“) freisetzen, wodurch es zu dem erwünschten Effekt der Vasodilatation venöser Kapazitätsgefäße und arterieller Leitungsgefäße sowie der epikardialen Gefäße kommt. Das Ergebnis sind eine Vor- und Nachlastsenkung und eine Reduktion des myokardialen Sauerstoff-

Verbrauchs. Ein weiterer Nitrovasodilatator, mit ähnlicher Wirkungsweise, ist Molsidomin.

Die antiischämische Wirkung der  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker erfolgt über eine Herabsetzung der Herzfrequenz, der Nachlast und der Kontraktilität. Die Vasokonstriktion und der Gefäßspasmus werden vermindert. Die Steigerung der diastolischen Perfusion und die Förderung der Kollateral-durchblutung führt zu einer deutlichen Abnahme des Sauerstoff-Verbrauchs <sup>[17]</sup>.

Kalziumantagonisten dienen zur Hemmung des Kalziumeinstroms durch spannungsabhängige Kanäle. Die antianginöse Wirkung der Kalziumantagonisten liegt in einer Reduktion des Sauerstoff-Bedarfs durch eine Nachlastsenkung. Durch die koronare Vasodilatation kommt es gleichzeitig zu einer Verbesserung des Sauerstoff-Angebots.

ACE-Hemmer führen zu einer Vasodilatation und damit einer Entlastung des Herzens bei bestehender Insuffizienz. Gleichzeitig erfolgt eine Vor- und Nachlastsenkung, wobei die reflektorische Tachykardie ausbleibt <sup>[14]</sup>. Bei akuten Gefäßverschlüssen sollte nach Diagnostik und primärer Versorgung über eine Reperfusion nachgedacht werden.

Eine Therapiemöglichkeit bei akutem Myokardinfarkt ist die Verabreichung von Thrombolytika. Die Erfolgskontrolle wird über ein EKG vorgenommen. Die Vorteile der Thrombolyse sind zum einen die weitreichende Verfügbarkeit und zum anderen der zeitliche Vorteil der Wiedereröffnung der Infarktgefäße.

Zur mechanischen Reperfusion wird nach primär diagnostischer Herzuntersuchung eine PTCA, eventuell mit Stentimplantation, durchgeführt. Die Vorteile der PTCA gegenüber der Thrombolyse liegen in der Vermeidung von Komplikationen durch die Thrombolyse und einer frühzeitigen Erkennung des exakten Koronarstatus mit der Möglichkeit einer gleichzeitigen Beseitigung der Stenose.

### ***1.1.8 Interventionelle Therapie***

Die Therapie der Koronaren Herzkrankheit dient der Verbesserung der Symptomatik, zur Vermeidung von Angina pectoris Anfällen und zur Steigerung der Belastbarkeit. Des weiteren soll eine Prävention des Reinfarktes erfolgen und die Mortalitätsrate gesenkt werden.

Mit Hilfe chirurgischer oder interventioneller Maßnahmen kann eine Revaskularisierung von Myokardarealen mit eingeschränkter Perfusion erfolgen. Durch die Kontrolle von Risikofaktoren soll eine Verbesserung der Prognose erlangt werden <sup>[17]</sup>.

#### ***1.1.8.1 Definition: Perkutane Transluminale Koronarangioplastie***

Die Perkutane Transluminale Koronarangioplastie (PTCA) wurde 1977 von GRÜNTZIG eingeführt <sup>[15]</sup>. Sie ist eine nichtchirurgische Methode zur Verbesserung der Koronardurchblutung, bei der Arterienstenosen und Gefäßverschlüsse mittels eines aufblasbaren Ballonkatheters aufgeweitet werden. Das Wirkungsprinzip umfaßt eine Kompression des arteriosklerotischen Materials und eine örtliche Gefäßwandüberdehnung <sup>[16, 17]</sup>. Klinische und angiographische Kriterien bilden den Rahmen der Indikation zur Durchführung einer Perkutanen Transluminalen Koronarangioplastie. Für Stenosen, die eine myokardiale Ischämie hervorrufen, besteht grundsätzlich eine Indikation <sup>[18]</sup>.

Die Stenosen werden in drei Kategorien unterteilt:

- Die Typ-A-Läsionen lassen bei PTCA eine hohe Erfolgsrate (> 85 %) und ein niedriges Risiko erwarten. Die Veränderungen sind kurzstreckig (< 10 mm), leicht zugänglich, nicht kalzifiziert und liegen nicht in der Nähe einer Angulation bzw. des Koronarostiums.
- Typ-B-Läsionen zeichnen sich durch mäßige Erfolgschancen (60 – 85 %) und ein erhöhtes Risiko aus. Die Länge der Stenose liegt

zwischen 10 – 20 mm. Sie kann in einem gewundenen Gefäßverlauf, in einem mäßig angulierten ( $45 - 90^\circ$ ) sowie im ostiumnahen Bereich liegen.

- Die Typ-C-Läsionen weisen eine niedrige Erfolgschance ( $< 60\%$ ) und ein hohes Risiko auf. Die Stenosenlänge beträgt mehr als 20 mm, das Gefäßsegment ist extrem anguliert ( $> 90^\circ$ ) und proximal der Stenose stark gewunden. Mit einer verstärkten Kalzifizierung muß gerechnet werden <sup>[18]</sup>.

### ***1.1.8.2 Komplikationen nach Koronarintervention***

Die Perkutane Transluminale Koronarangioplastie stellt eine „kontrollierte Verletzung“ der Gefäßwand dar, bei der die atherosklerotischen Ablagerungen (Plaques) aufgebrochen werden. Gleichzeitig entstehen radiale Einrisse in der Tunica intima und die Tunica media wird durch Überstreckung der Muskelfibrillen im dilatierten Areal überdehnt. Die Dehiszenz zwischen der starren Plaque und der elastischen Tunica media wird als Dissektion bezeichnet <sup>[16]</sup>.

Diese Koronargefäßdissektion ist mit  $2 - 6\%$  die häufigste und wichtigste Komplikation bei einer PTCA. Die Folgen sind ein verminderter koronarer Blutfluß, eine myokardiale Ischämie und ein drohender bzw. manifester Koronarverschluß.

Des Weiteren können bei der Ballondilatation akute Gefäßverschlüsse, Spasmen und Perforationen der Koronargefäße als Zwischenfälle auftreten. Diese Ereignisse ziehen mitunter eine aortokoronare Bypass-Operation, einen akuten Myokardinfarkt oder den Tod nach sich <sup>[18]</sup>.

Bei der äußerst selten vorkommenden Koronargefäßperforation wird durch langanhaltende Ballondilatation oder über die Implantation eines sogenannten Graft-Stent ein Selbstverschluß des Gefäßes herbeigeführt <sup>[18]</sup>.

### ***1.1.8.3 Prognose nach Koronarintervention***

Um das Ergebnis einer Koronarangioplastie zu ermitteln, wird unmittelbar vor und nach dem Eingriff eine selektive Koronarangiographie in drei verschiedenen Projektionsebenen durchgeführt. Die Reduktion der Stenose um mindestens 20 % gilt als angiographisches Kriterium, daß die Dilatation als primär erfolgreich bezeichnet werden kann. Außerdem sollten die objektiven Zeichen der Myokardischämie (z.B. im Belastungs-EKG) nicht mehr vorhanden sein <sup>[17, 19]</sup>.

Der entscheidende Faktor, der über den Langzeiterfolg der PTCA Auskunft gibt, ist die Entstehung einer Rezidivstenose. Sie entwickelt sich meist innerhalb der ersten 3 Monate nach der PTCA und nur selten zwischen dem 3. und dem 6. Monat. Die Wahrscheinlichkeit der Entstehung einer Rezidivstenose läßt sich trotz zahlreicher bekannter prädisponierender Faktoren nicht vorhersagen, weshalb es bis heute keine wirksame Therapie zur Prävention der Rezidivstenose gibt.

Für das Entstehen einer Rezidivstenose können klinische, angiographische und prozedurale Risikofaktoren verantwortlich sein. Als klinische Risikofaktoren gelten ein Diabetes mellitus, eine instabile Angina pectoris, eine chronische Hämodialyse und ein fortgesetzter Nikotinabusus. Zu den angiographischen Risikofaktoren zählen Mehr-Gefäß-Erkrankungen, multiple Stenosen, Stenosenlängen > 20 mm, Ostiumstenosen und Venenbypässe. Eine Reststenose von mindestens 30 % und verbleibende ausgedehnte Dissektionen stellen prozedurale Ursachen für eine Rezidivstenose dar <sup>[18]</sup>.

Die Rezidivstenose führt zu einer Koronarsklerose, die dem ursprünglichen Schweregrad entsprechen oder ihn erheblich übertreffen kann.



### ***1.1.9 Rezidivstenose bei Stoffwechselgesunden***

Die Rezidivstenose ist definiert als eine Lumeneinengung von 50 % und mehr, 6 Monate nach dem interventionellen Eingriff gemessen. Dabei wird die klinische von der angiographischen Rezidivstenose unterschieden. Angiographisch festgestellte Lumeneinengungen von 50 - 70 % bleiben häufig klinisch stumm, ohne koronare Ischämiesymptomatik. Deshalb ist die Rate der klinischen Rezidivstenose oft geringer <sup>[23]</sup>.

Nach der Dauer bis zum Eintreten einer erneuten Gefäßverengung wird die frühe (Stunden bis Tage), von der späten Rezidivstenose unterschieden. Die frühe Rezidivstenose kommt nur vereinzelt, bei 10 bis 15 % der dilatierten Gefäße vor und hat ihre Ursache in Retraktionen elastischer Wandanteile, Gefäßspasmen und thrombogenen Vorgängen. Nach einem Monat können ca. 15 % der Gefäße betroffen sein.

Die späte Rezidivstenose wird erst nach 6 Wochen klinisch manifest. Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem zweiten und vierten Monat.

Spätrezidive, die nach mehr als 6 Monaten auftreten, sind ausgesprochen selten (< 1 %/Jahr) <sup>[19, 20]</sup>.

### ***1.1.9.1 Pathophysiologie der Rezidivstenose***

Die pathophysiologischen Vorgänge zur Entstehung der Rezidivstenose sind mit denen normaler Wundheilungsprozesse zu vergleichen. Allerdings sind hier die reparativen Prozesse meist deutlich gesteigert. Analog zur Wundheilung können bei der Rezidivstenose-Entwicklung vier Phasen unterschieden werden.

Bis zum dritten Tag nach der Angioplastie kommt es durch elastische Rückstellkräfte („elastic recoil“) zu einer Reduzierung des Gefäßquerschnittes. Dieser Rückgang des Gefäßdiameters steht mit dem Ausmaß der Gefäßwanddehnung unter PTCA in Wechselbeziehung und kann bis zu 50 % betragen <sup>[21]</sup>. Die Angioplastie verursacht eine Schädigung der Gefäßwand in Form einer „kontrollierten Verletzung“. Diese führt zu einer initialen lokalen Entzündungsreaktion, die einige Stunden bis Tage andauern kann.

Durch die Endothelschädigung kommt es in der zweiten Phase der Rezidivstenose-Entstehung zu einem direkten Kontakt zwischen thrombogenen, subendothelialen Gefäßwandabschnitten und dem Blut. Die freigelegten Gefäßabschnitte werden von den Thrombozyten erkannt und durch Anlagerung abgedeckt <sup>[21, 22]</sup>. Das Ausmaß der Thrombozytenaggregation ist dem Schweregrad der Gefäßverletzung proportional <sup>[21]</sup>. Durch die Freisetzung verschiedener mitogener, vasokonstringierender oder gerinnungsaktivierender Mediatoren, wie Diphosphonat, Serotonin, Thromboxan, Fibrinogen, Fibronektin und des „von Willebrand-Faktors“ aus den adhärennten Thrombozyten kommt es zu einer zunehmenden intramuralen Ausdehnung des Thrombus <sup>[21, 22]</sup>.

Die dritte Phase ist durch eine zunehmende Migration und Proliferation glatter Muskelzellen charakterisiert <sup>[21]</sup>. Dabei erfolgt ein Übergang der glatten Muskelzellen aus dem ruhenden kontraktile Stadium in einen synthetisch proliferierenden Phenotyp. Die Proliferation der glatten Muskelzellen wird über parakrine oder autokrine Wirkmechanismen

stimuliert. Als extrazelluläre Wachstums promotoren, welche die Mechanismen in Gang setzen, wirken „platelet-derived growth factor“ (PDGF), „transforming growth factor  $\beta$ “ (TGF $\beta$ ) und „basic fibroblast growth factor“ (b-FGF), die von Thrombozyten, glatter Gefäßmuskulatur, Endothelzellen und Makrophagen sezerniert werden. Diese Faktoren bewirken ebenfalls die Migration von Fibroblasten und glatten Gefäßmuskulzellen aus der Gefäßmedia in die Intima. Während des proliferativen Stadiums der glatten Muskelzellen kommt es zur Synthese der extrazellulären Matrix mit Proteoglykanproduktion. Das Resultat aus diesen Vorgängen ist die neointimale Hyperplasie, welche die Reduktion des Gefäßlumens bedingt <sup>[21]</sup>.

Die vierte Phase der Rezidivstenose-Entwicklung kann über Monate und Jahre andauern. In dieser Periode erfolgt der endgültige Umbau der zellulären Matrix. Mit dem Abbau der Proteoglykane zugunsten von Kollagen und Elastin ist der Wundheilungsprozeß beendet. Diese als „remodeling“ bezeichneten Umbauvorgänge sind ein Zusammenspiel zwischen Gefäßdilatation, kompensatorischer Dickenzunahme der Wandschichten und Lumeneinengung, die durch die Schrumpfung des Gewebes entstehen. Die Dimension der Rezidivstenose-Entwicklung wird von diesen Faktoren maßgeblich beeinflusst <sup>[21]</sup>.

### ***1.1.9.2 Rezidivstenose-Prävention***

Zur Prävention der Rezidivstenose wurden eine Vielzahl von Therapieansätzen entwickelt, die mehr oder weniger gezielt in den Pathomechanismus eingreifen. Diese können in pharmakologische und katheter-interventionelle Therapieansätze unterteilt werden.

Pharmakologische Therapiestrategien zur Reduktion der Rezidivstenose-Rate unter Verwendung von Antithrombotika, Antikoagulanzen, Thrombolytika, Kalziumantagonisten, Lipidsenkern und verschiedenen antiproliferativ wirkenden Medikamenten haben zu keinem nennenswerten Erfolg geführt. Die limitierenden Faktoren bei systemischer Gabe sind die zeitlich begrenzten Wirkspiegel und die geringen Substanzkonzentrationen in der Gefäßwand.

Ein primär unzureichender Lumengewinn nach PTCA gilt als Vorboten einer Rezidivstenose. Deshalb wurden im Zuge von katheterinterventionellen Therapiestudien verschiedene Parameter der Ballonangioplastie modifiziert und neue Methoden entwickelt. Alternative Interventionsverfahren, durch die gerade Akutergebnisse wesentlich verbessert und chirurgische Interventionen verringert werden konnten, sind die Rotablation, die direktionale Atherektomie, die Laserangioplastie sowie die Stentimplantation<sup>[23]</sup>.

In der CLOUT-STUDIE (Clinical Outcomes With Ultrasound Trial) konnte durch die Nutzung überdimensionierter Ballonkatheter der initiale Lumengewinn wesentlich verbessert werden, ohne ischämische Komplikationen auszulösen<sup>[24]</sup>. Möglicher Nachteil könnte jedoch die durch die Überdehnung vermehrt einsetzende Rezidivstenose-Rate auf dem Boden der Outer-matrix-Verletzung sein<sup>[21]</sup>.

Ein initial größerer Lumengewinn wird ebenfalls durch die direktionale Atherektomie erreicht. Diese Methode führt über die Abtragung der Plaque, die Komprimierung des atherosklerotischen Materials und eine Gefäßdilatation initial zu einem stärkeren Lumengewinn. Im Vergleich

zur konventionellen Ballondilatation kann die Reinterventions-Rate jedoch nicht signifikant vermindert werden. In der CAVEAT-I-STUDIE (Coronary Angioplasty versus Excisional Atherectomy Trial) treten ischämische Komplikationen innerhalb der ersten 6 Monate nach Intervention in der Atherektomiegruppe sogar signifikant häufiger als nach PTCA auf<sup>[25]</sup>.

Bei der Laserangioplastie wird das Plaquematerial über eine energetische Ablation eingeschmolzen. Im Vergleich zur konventionellen Ballondilatation ergeben sich primär vergleichbare Erfolgs- und Komplikations-Raten mit einer tendentiell höheren Rezidivstenose-Rate als bei Ballondilatation<sup>[17, 21]</sup>.

Die ERBAC-STUDIE (Excimer Laser, Rotational Atherectomy and Balloon Angioplasty Comparison) untersucht die Wirkung von Rotablation kombiniert mit einer PTCA. Im Vergleich zur einfachen Ballondilatation tritt trotz einer primär signifikant höheren Erfolgsrate eine deutlich erhöhte Rezidivstenose-Rate von 10 % auf<sup>[17, 26]</sup>.

Eine Reduktion der Rezidivstenose-Rate nach Stentimplantation belegen sowohl die BENESTENT-STUDIE<sup>[27]</sup> (A comparison of Balloon-Expandable-Stent Implantation with balloon angioplasty in Patients with coronary artery disease.) als auch die STRESS-STUDIE (Stent Restenosis Study)<sup>[28]</sup>. Mit der Stentimplantation wird ein initial größerer Lumengewinn, eine Reduzierung der nach der Angioplastie auftretenden Rückstellkräfte und eine interne Schienung der Koronargefäße erreicht.

## 1.2 Spezielle Aspekte der Koronaren Herzkrankheit bei Diabetes mellitus

### 1.2.1 Definition des Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist eine chronische Stoffwechselerkrankung, die durch Stoffwechselkrisen und chronische Komplikationen charakterisiert ist. Die Ursache liegt in einer unzureichenden Insulinproduktion bzw. Insulinwirkung. Das Leitmerkmal ist die Hyperglykämie. Der Diabetes wird in eine primäre und eine sekundäre Form unterschieden.

#### **Primärer Diabetes mellitus**

##### *Diabetes mellitus Typ 1 - insulinabhängiger Diabetes mellitus*

Der Typ-1-Diabetiker leidet unter einem absoluten Insulinmangel. Der Typ-1-Diabetes tritt vornehmlich bei Kindern und Jugendlichen auf, weshalb er auch als juveniler Diabetes mellitus bezeichnet wird. Er kann aber auch in jeder anderen Altersgruppe, bis in ein hohes Alter hinein, auftreten<sup>[29]</sup>. Er ist von einem abrupten Krankheitsbeginn gekennzeichnet, der durch ein perakutes Sistieren der Insulinsekretion hervorgerufen wird.

##### *-Diabetes mellitus Typ II - insulinunabhängiger Diabetes mellitus*

Der Typ-2-Diabetes ist der am weitesten verbreitete Typ der diabetischen Stoffwechselstörungen (85 % aller Diabetiker). Er tritt gehäuft im mittleren Lebensalter auf, wird aber auch bei sehr alten Menschen und jungen Erwachsenen angetroffen. Die Insulinwerte, anfänglich normal bis erhöht, gehen später in eine Hypoinsulinämie über<sup>[29]</sup>.

*Typ 2 a:* ohne Adipositas

*Typ 2 b:* mit Adipositas

Ein **sekundärer Diabetes mellitus** kann durch Pankreasentzündungen, Pankreatektomie, Pankreastumoren, chronische Lebererkrankungen oder andere, die Insulinproduktion beeinträchtigende Erkrankungen, hervorgerufen werden.

### ***1.2.2 Kardiovaskuläre Komplikationen bei Diabetes***

Den Verlauf der Erkrankung diktieren maßgeblich akute Stoffwechselkrisen, die in ketotische und nicht ketotische hyperosmolare hyperglykämische Entgleisungen eingeteilt werden. Ob die Hyperglykämie eine akute Gefährdung darstellt, hängt u.a. vom Lebensalter, der Schwere und Dauer der Stoffwechselentgleisung, dem Säure-Basen-Haushalt, dem Elektrolythaushalt und den Begleiterkrankungen ab<sup>[30]</sup>. Chronische Komplikationen als Folge des gestörten Stoffwechsels beeinflussen die Prognose des Diabetikers maßgeblich. Hinzu kommen für Diabetiker typische Risikofaktoren wie Hyperinsulinämie, vermehrte Proliferationsfaktoren für Gefäßwandzellen und hyperaggregable/ hypersekretorische Thrombozyten, die gerade in der interventionellen Kardiologie und bei der Koronarintervention beim Diabetiker eine wesentliche Rolle spielen. Weitere Faktoren (Übergewicht, Dyslipoproteinämie, Hypertonie und Rauchen), die bereits beim Nicht-Diabetiker das Angiopathierisiko steigern, werden durch den Diabetes noch verstärkt, und tragen zu einem frühzeitigen und verstärkten Auftreten von Angiopathien bei<sup>[30]</sup>.

*Nephropathia diabetica*: Mehr als 30 % der insulinpflichtigen Diabetiker weisen nach etwa 20jähriger Krankheitsdauer eine Nephropathie auf. Eine Hypertonie entwickelt sich bei Typ-1-Diabetikern erst im fortgeschrittenen Stadium der Nephropathie, wohingegen etwa 80 % der Typ-2-Diabetiker bereits vor der Manifestation der Nephropathie eine Hypertonie aufweisen<sup>[30]</sup>. Etwa 30 % aller insulinpflichtigen Diabetiker sterben an den Folgen einer renalen Insuffizienz<sup>[30]</sup>.

*Hypertonie:* Bei Typ-1-Diabetikern entwickelt sich die Hypertonie erst durch die renale Insuffizienz, die aus der diabetischen Nephropathie resultiert. Bei 50 % der Patienten, die seit über 30 Jahren an einem Typ-1-Diabetes leiden, besteht eine Hypertonie <sup>[31]</sup>. Im Vergleich zu altersentsprechenden Kontrollpersonen ist bei Diabetikern die Hypertonieprävalenz um das zwei- bis vierfache erhöht. Als pathogenetische Faktoren werden die Hyperinsulinämie, Störungen im Natriumhaushalt und eine gesteigerte kardiovaskuläre Reaktion auf endogene Pressoren (Katecholamine, Angiotensin II) diskutiert <sup>[30, 31, 32]</sup>.

Die Hypertonie spielt eine pathogenetische Rolle bei der Entstehung von Mikro- und Makroangiopathien, die morphologisch nicht grundsätzlich von der Arteriosklerose des Nichtdiabetikers zu unterscheiden sind. Dadurch wird das Risiko von Schlaganfällen, Myokardinfarkten und der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (in Abhängigkeit vom Lebensalter und der Diabetesdauer) im Vergleich zur normotonen Kontrollgruppe bei Männern um das zwei- bis vierfache und bei Frauen um das fünf- bis sechsfache erhöht <sup>[30, 31]</sup>.

*Neuropathia diabetica:* Störungen des peripheren sensomotorischen und autonomen Nervensystems werden bei etwa 30 % der Diabetiker diagnostiziert <sup>[in: 31]</sup>. Dabei wird der mit der autonomen Neuropathie verbundenen Reduktion der kardiogenen Schmerzempfindung eine große Bedeutung beigemessen. Myokardiale Ischämien und ausgedehnte Infarkte können dadurch so schmerzarm verlaufen, daß kaum subjektive Beschwerden auftreten oder lediglich als nachlassende Herzleistung erlebt werden. Innerhalb von fünf bis zehn Jahren erhöht sich dadurch das Mortalitätsrisiko von Diabetikern um das fünffache <sup>[in: 31]</sup>.



### ***1.2.3 Epidemiologie der KHK bei Diabetes mellitus***

Das Auftreten der Koronaren Herzkrankheit ist, im Vergleich zu der nicht-diabetischen Bevölkerung, bei diabetischen Männern um 56 % und bei diabetischen Frauen um 113 % erhöht<sup>[33]</sup>. Die FRAMINGHAM-STUDIE weist in den USA in einem Zeitraum von 20 Jahren eine für diabetische Männer zweifach und für diabetische Frauen dreifach erhöhte Inzidenz der Koronaren Herzkrankheit nach<sup>[34]</sup>.

Da neben den bekannten Risikofaktoren die diabetische Stoffwechsellage ein eigenständiges unabhängiges Risiko darstellt, ist die hohe Prävalenz der Koronaren Herzkrankheit insbesondere bei diabetischen Frauen beachtenswert<sup>[31]</sup>. Die 1979 veröffentlichte WHO-Studie an 6000 Diabetikern der Altersklasse 35-55 Jahre konnte bei 17,5 % der Männer und bei 23,2 % der Frauen EKG-Veränderungen belegen<sup>[in: 33]</sup>. Eine amerikanische Studie, an der über 100 000 Frauen teilnahmen, zeigt für Diabetikerinnen ein 6,7fach gesteigertes Risiko für einen Herzinfarkt und ein 5,4faches Risiko für einen apoplektischen Insult<sup>[in: 33]</sup>.

Die großen Herzkranzgefäße werden bei Diabetikern frühzeitig durch Arteriosklerose verändert. Fast 70 % der 60jährigen Patienten sind davon betroffen. Charakteristisch für die Veränderungen sind das frühe Eintreten, die rasche Progredienz und das häufige Auftreten schwerer Komplikationen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall. Die WHITEHALL-STUDIE erfaßt eine altersangepaßte Mortalitätsrate (pro 100 Männer und 10 Jahre) an Koronarer Herzkrankheit für Typ-1-Diabetiker von 6,1 % und für Typ-2-Diabetiker von 8,3 % im Gegensatz zu 3,9 % bei den Nichtdiabetikern<sup>[in: 33]</sup>. Dabei tritt eine hohe Inzidenz an klinisch „stummen“ Infarkten auf, die bei Diabetikern fast doppelt so häufig auftreten und als Ausdruck der diabetischen Neuropathie gelten<sup>[in: 31]</sup>.

### ***1.2.4 Verlauf und Prognose der KHK bei Diabetes mellitus***

Diabetiker weisen häufig eine schwerere und diffusere Form der Koronaren Herzkrankheit auf als Nichtdiabetiker<sup>[in: 33]</sup>. Aber auch alle anderen Aspekte der Koronaren Herzkrankheit haben bei Diabetikern eine ungünstigere Prognose. Kardiogener Schock, Herzrhythmusstörungen, Myokardruptur und verminderte Ejektionsfraktion sind bei ihnen keine Seltenheit<sup>[in: 33]</sup>.

Charakteristisch für die diabetische Herzkrankheit ist das vermehrte Auftreten der Herzinsuffizienz. Bevorzugt werden davon Typ-1-Diabetiker betroffen, deren Mortalität durch Herzmuskelversagen um 30 % erhöht ist.

Wegen der beim Diabetiker häufig fehlenden Schmerzsymptomatik ist die Prognose des Myokardinfarktes besonders nachteilig<sup>[35]</sup>. Die Überlebensrate wird deutlich verkürzt. Ein Myokardinfarkt stellt für 20-40 % der an einer Koronaren Herzkrankheit erkrankten, unter 50 Jahre alten Diabetiker die Todesursache dar<sup>[in: 36]</sup>. Die 5-Jahres-Grenze nach einem Herzinfarkt überleben nur 58 % der Diabetiker<sup>[in: 33]</sup>. Nach einem zweiten Herzinfarkt innerhalb der 5-Jahres-Grenze verringert sich die Überlebensrate auf 25 %.

Nach aortokoronarer Bypass-Operation und Perkutaner Transluminaler Koronarangioplastie haben gut ausgewählte, bzw. gut eingestellte Diabetiker dagegen keine schlechtere Prognose als Nichtdiabetiker<sup>[37]</sup>.

### ***1.2.5 Therapie***

Das Hauptziel der Therapie ist die Vermeidung und Beseitigung von arteriosklerotischen Risikofaktoren wie Hyperglykämie, Übergewicht, erhöhtem Blutdruck, Fettstoffwechselstörungen und Funktionsstörungen der Thrombozyten. Eine rechtzeitige normoglykämische Stoffwechseleinstellung wirkt für jede Komponente der diabetischen Herzkrankheit (Mikroangiopathien, Koronare Herzkrankheit, Kardiomyopathie und Neuropathie) präventiv <sup>[31]</sup>.

Für eine ausreichende antihypertensive Therapie werden ACE-Hemmer und Kalziumantagonisten verwendet <sup>[31]</sup>. ACE-Hemmer erreichen als einzige Vasodilantien eine dauerhafte Verbesserung der klinischen Symptomatik und reduzieren die Herzinsuffizienz-bedingte Mortalität. Durch die Entlastung des erkrankten Myokards führen sie zu einem Rückgang der Gefäßmuskel- und Myokardhypertrophie. Weitere positive Wirkungen sind die Senkung der Vor- und Nachlast des Herzens, ein antiischämischer Effekt durch myokardiale Blutflußumverteilung in minderperfundierte Myokardregionen und die Steigerung der Insulinsensitivität.

Bei höhergradigen Stenosen mit Funktionsstörungen sind die perkutane transluminale Koronarangioplastie mit bzw. ohne Stentimplantation oder eine aortokoronare Bypass-Operation möglich. Wegen des vermehrten Auftretens, der Komplexität und der Komplikationen der koronaren Arteriosklerose bei Diabetes bilden diese Patienten einen beträchtlichen und wichtigen Teil derer, für die die koronare Revaskularisierung indiziert ist. Annähernd 26 % der Patienten, die eine Perkutane Transluminale Koronarangioplastie erhalten, sind Diabetiker <sup>[38]</sup>. Verschiedene Arbeiten zeigen, daß durch eine Stentimplantation während der PTCA die klinischen Langzeitergebnisse bei Diabetikern wesentlich verbessert werden <sup>[2, 39]</sup>.

### ***1.2.6 Pathophysiologie der Rezidivstenose bei Diabetes***

Die pathophysiologischen Vorgänge der Rezidivstenose-Entwicklung sind bei Nichtdiabetikern und Diabetikern vermutlich gleich. Allerdings führen die Stoffwechselveränderungen des Diabetikers zu einer erhöhten Proliferation glatter Muskelzellen, die als Hauptfaktor der Rezidivstenose-Entstehung gilt <sup>[in: 22]</sup>. Dies konnten auch verschiedene intravaskuläre Ultraschall (IVUS)-STUDIEN belegen. Sie geben eine intimale Hyperplasie als Hauptgrund für die erhöhte Rezidivstenose-Rate bei Diabetikern bei den gestenteten und auch bei den ungestenteten Läsionen an <sup>[40]</sup>.

Zum Rezidivstenose-Prozeß steuern sowohl die Entfernung der endothelialen Gefäßauskleidung unter der PTCA als auch die endotheliale Dysfunktion bei. Sie bewirken eine Thromboseentstehung, eine Vasokonstriktion und das vermehrte Wachstum der glatten Muskelzellen. Die Integrität und Funktion der Endothelzellen ist bei Diabetikern stark verändert.

Die wichtigste Veränderung ist die verschlechterte endothelabhängige Relaxation <sup>[in: 22]</sup>. Der endothelabhängige Relaxationsfaktor inhibiert die Plättchenaggregation und die glatte Muskelzellproliferation. Durch kurzzeitige (einige Stunden) Exposition mit hohen Glukosekonzentrationen kann eine verminderte endothelabhängige Relaxation in verschiedenen Gefäßen, darunter den Koronararterien, ausgelöst werden. Bei Diabetikern kann diese über zwei Wege entstehen. Zum einen werden die „advanced glycolysation end products“ über eine direkte chemische Reaktion den endothelabhängigen Relaxationsfaktor inaktiviert. Zum anderen inaktivieren die beim Diabetiker vermehrt auftretenden freien Sauerstoffradikale den endothelabhängigen Relaxationsfaktor, bevor er seine Wirkung an den glatten Muskelzellen ausüben kann <sup>[in: 22]</sup>. In dem dilatierten Segment treten dadurch vermehrt Vasospasmen und Gerinnselbildungen auf, die zu einem frühen Lumenverlust führen. Der

Verlust des endothelabhängigen Relaxationsfaktors führt neben dem Effekt an der Arterienwand noch zu einer erhöhten Tendenz von Vasospasmen, da der Faktor sowohl die Plättchenaggregation als auch die Proliferation der glatten Muskelzellen inhibiert <sup>[in: 22]</sup>.

Prostazykline sind ebenfalls endotheliale Vasodilatoren. Sie unterbinden die Plättchenaggregation und -adhäsion am Endothel. Bei Diabetikern liegt eine Alteration im Prostazyklinmetabolismus vor, die zu einer reversiblen Abnahme der Prostazyklinproduktion der Endothelzellen führt.

Ein weiterer potenter natürlicher Vasokonstriktor, der von den Endothelzellen synthetisiert und sezerniert wird, ist Endothelin-1. Dieses wirkt als Mitogen für glatte Muskelzellen <sup>[in: 22]</sup>. Bei Diabetikern sind die Plasmakonzentrationen des Endothelin-1 signifikant erhöht. Schon physiologische Konzentrationen an Insulin steigern die Transkriptionsrate und die Sekretion der Endothelin-1-mRNA in Endothelzellen. Die bei dem Typ-2-Diabetes auftretende Hyperinsulinämie führt zu einer kontinuierlichen Stimulation der Produktion und Sekretion des Endothelin-1 <sup>[in: 22]</sup>. Zu der sowieso schon verschlechterten Funktion der Endothelzellen kommt noch die diabetesbedingte Beeinträchtigung der Migration und Proliferation dieser Zellen <sup>[in: 22]</sup>.

Charakteristika des Diabetes sind die verringerte Fähigkeit der Endothelzellen, sich nach der PTCA zu regenerieren sowie die funktionelle Alteration der lokalen Produktion von Vasodilatoren, Antiaggregantien und antiproliferativen Molekülen. Die Wirkungen dieser Faktoren besitzen einen bedeutenden Einfluß auf die Rezidivstenose-Entstehung. Sie liegen in einer verminderten Re-Endothelisation, einer Zunahme der Thromboseneigung und einer reduzierten Fähigkeit der Endothelzellen, geeignete Wachstumsinhibitoren für glatte Muskelzellen zu produzieren <sup>[in: 22]</sup>.

### ***1.2.7 Einfluß der Stoffwechselfparameter auf den***

#### ***Rezidivstenose-Prozeß nach Koronarintervention***

Gefäßveränderungen wie Makro- und Mikroangiopathien, stoffwechselbedingte Herzmuskelveränderungen (Kardiomyopathien), die diabetische (autonome) Neuropathie und die bei Diabetikern häufig auftretende arterielle Hypertonie tragen zur Entstehung der diabetischen Herzkrankheit bei.

Die diabetische Makroangiopathie ist durch arteriosklerotische Veränderungen an großen und mittelgroßen epikardialen Gefäßen gekennzeichnet. Diese Veränderungen treten beim Diabetiker früher auf und betreffen fast 70 % der über 60jährigen Patienten<sup>[30, 41]</sup>. Dies gilt vor allem dann, wenn die arterielle Hypertonie als Kofaktor auftritt.

Der prozedurale Erfolg unmittelbar nach PTCA ist für Diabetiker und Nichtdiabetiker ähnlich. Die Ursachen für die anschließend stark voneinander abweichenden Langzeitergebnisse zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern sind jedoch noch nicht aufgeklärt.

Die erhöhte Rate der Herz-Kreislauf-Krankheiten mit der Hyperglykämie, der für Diabetiker spezifischen Stoffwechselstörung, als direkter Einflussgröße zu diskutieren, ist relativ neu. In den meisten epidemiologischen Studien konnte die Beziehung zwischen dem Blutzucker-Spiegel und arteriosklerotischen Gefäßveränderungen nicht eindeutig nachgewiesen werden. Hinweise darauf, daß auch bei Nichtdiabetikern eine hyperglykämische Stoffwechsellage das Risiko einer Koronaren Herzkrankheit erhöht, geben sowohl die WHITEHALL-STUDIE<sup>[3]</sup> als auch die PARIS PROSPECTIVE-STUDIE<sup>[4]</sup>. Eine Verringerung der Blutglukose-Spiegel führt ebenfalls zu einer Senkung der Mortalitätsrate<sup>[42, 43]</sup>. Dieses beweist eine skandinavische Studie, in der die Patienten mit den höchsten HbA<sub>1c</sub>- oder Nüchtern-Blutzucker-

Werten die höchste kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität aufweisen<sup>[44]</sup>.

Die FRAMINGHAM-STUDIE zeigt, daß die Hyperglykämie ein unabhängiger Risikofaktor für die Koronare Herzkrankheit bei nicht-diabetischen Frauen ist<sup>[45]</sup>. Außerdem belegt sie, daß bei einer bestehenden Glukoseintoleranz, in Kombination mit einer Hyperinsulinämie, eine verringerte Fibrinolyse und eine gesteigerte Koagulationsbereitschaft und damit ein vermehrtes Risiko der Koronaren Herzkrankheit bei Typ-2-Diabetikern auftritt<sup>[46]</sup>. Diese Studien deuten auch darauf hin, daß die hyperglykämische Stoffwechsellage und eventuell die Hyperinsulinämie<sup>[47]</sup> einen direkten Einfluß auf den Rezidivstenose-Prozeß haben. So unterbindet die Hyperglykämie über extrazelluläre Proteoglykane und eine erhöhte Synthese von adhäsiven Matrixliganden die Inhibition, die Migration und die Proliferation glatter Muskelzellen. Durch Fibronektin wird zum Beispiel die zelluläre Migration unterstützt, welche die Basis für die Stenose und Rezidivstenose darstellt<sup>[48]</sup>.

Anhand der wiederholten Messung des glykolisierten Hämoglobins (HbA<sub>1c</sub>) als Langzeitparameter der Stoffwechseleinstellung läßt sich das Risiko der Hyperglykämie sehr gut erkennen<sup>[33, 49]</sup>. Durch die Reaktion der Glukose mit freien Aminogruppen des Hämoglobins entwickelt sich über weitere Umwandlungen stabiles glykiertes Hämoglobin (HbA<sub>1</sub>). Dieses korreliert mit der Blutglukoseerhöhung über den Zeitraum der normalen Lebenszeit der Erythrozyten (2 Monate)<sup>[31]</sup>. Der Referenzbereich liegt zwischen 5 und 8 %.

Diese vermehrte nicht-enzymatische Glykolisierung von Serum- und Gewebsproteinen, die bei einer über mehrere Stunden bestehenden Hyperglykämie stattfindet, kann bei Diabetikern in allen Organen, der Aorta und den Koronarien beobachtet werden und wird als mögliche Ursache der vaskulären Komplikationen diskutiert<sup>[33, 50]</sup>. Über diese nicht-enzymatischen Glykolysierungen kommt es in den Kapillargefäßen

zur Bildung von „advanced glycolysation end products“ und irreversiblen Quervernetzungen. Das Resultat sind Versteifungen der Basalmembranproteine bzw. des Kollagens und die damit einhergehende Einengung des Gefäßlumens<sup>[33, 50]</sup>. Die Funktion der Erythrozyten ist durch die Erhöhung der Plasmaviskosität und der Viskoelastizität gestört<sup>[33]</sup>. Die Folge ist eine labile Mikrozirkulation mit kapillarer Dilatation, erhöhter Fließgeschwindigkeit des Blutes und gesteigertem intrakapillaren Druck, wodurch es in der Kapillarwand zu einer Verdickung der Basalmembran, erhöhter Permeabilität und zur Dysfunktion der Endothelzellen kommt.

Aus diesen Gefäßveränderungen ergibt sich für die Peripherie eine Verminderung der Sauerstoff-Versorgung, womit frühzeitig die diastolische Myokardentspannung und später auch die systolische Kontraktion beeinflusst wird. Für den Diabetiker folgen daraus die Häufigkeit der Herzinsuffizienz bzw. die hohe Mortalität nach Herzinfarkt<sup>[31]</sup>.

Bei Typ-2-Diabetikern und Patienten mit gestörter Glukosetoleranz tritt, als Folge der Insulinresistenz, häufig eine Hyperinsulinämie auf. Weiterhin konnte in den letzten Jahren im Rahmen von Untersuchungen des metabolischen Syndroms ein enger Zusammenhang zwischen der Hypertonie und der Insulinresistenz beim Typ-2-Diabetiker aufgezeigt werden<sup>[51, 52]</sup>. Schon in physiologischen Konzentrationen vermag Insulin die Proliferation und Lipidaufnahme bzw. -synthese von Gefäßwandzellen zu induzieren. Außerdem führt die Einwirkung von Insulin und dem insulinähnlichen Wachstumsfaktor IGF1 zu einer Vermehrung der glatten Muskelzellen in der Arterienwand<sup>[33]</sup>.

Die Bestimmung der Konzentration des C-Peptids im Blut dient zur Diagnostik der Restinsulinsekretion des Pankreas. Es entsteht bei der Freisetzung des Insulins aus dem Proinsulin und wird vornehmlich in der Niere abgebaut<sup>[in: 53]</sup>. Einen Zusammenhang zwischen noch bestehender



restlicher C-Peptid-Sekretion, verbunden mit einer Hyperinsulinämie, und dem Entstehen von Gefäßkrankheiten konnten sowohl WINOCOUR et al. <sup>[54]</sup> als auch DONATELLI et al. <sup>[55]</sup> aufdecken. RONNEMAA et al. <sup>[56]</sup> haben ebenfalls eine positive Assoziation zwischen der Entstehung einer KHK und einem erhöhten C-Peptid-Spiegel, unabhängig von anderen Risikofaktoren, festgestellt. Des weiteren erörtern sie eine erhöhte Prävalenz arteriosklerotischer Gefäßveränderungen für Patienten mit noch bestehender endogener Insulinsekretion (Nicht-Insulin-behandelte Diabetiker) gegenüber Patienten mit niedriger bzw. gar keiner Insulinsekretion (Insulin-behandelte Diabetiker) <sup>[56]</sup>.

Die Hypertriglyzeridämie des Typ-2-Diabetikers kommt durch die Vermehrung der „very low density lipoproteins“ (VLDL) zustande. Eine Ursache dafür liegt in der verminderten Aktivität der Lipoproteinlipase. KREISBERG <sup>[57]</sup> führt das atherogene Verhalten der kleinen, dichten LDL-Partikel auf ihre erhöhte Empfänglichkeit zur Oxidation zurück. Bei vielen Patienten dienen diese LDL-Partikel als Marker für die Insulinresistenz bzw. für das Vorhandensein der atherogenen VLDL. Die Triglyzerid-angereicherten Lipoproteine sind in der Lage, in die Gefäßwand einzudringen. Sie werden dort oxidiert, binden an die Rezeptoren von Makrophagen an bzw. werden von ihnen aufgenommen und führen so zur Entwicklung arteriosklerotischer Läsionen <sup>[57]</sup>.

Die HDL-Partikel haben eine enge Verknüpfung zum Abbau der triglyzeridreichen Lipoproteine, was die negative Korrelation zwischen den Konzentrationen von Triglyceriden und HDL-Cholesterin im Plasma erklärt. HDL ist am Transport von Cholesterin aus peripheren Zellen in die Leber, mit nachfolgendem Abbau und Ausscheidung über den Darm beteiligt, was die Hypothese der eher antiatherogenen Wirkung der HDL stützt <sup>[58]</sup>.

Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Koronaren Herzkrankheit und alterierten HDL-/LDL-Spiegeln, unabhängig von

anderen Risikofaktoren, wird in der FRAMINGHAM-STUDIE nachgewiesen <sup>[59]</sup>.

Weitere Ergebnisse der FRAMINGHAM-STUDIE belegen, daß Übergewicht einen Risikofaktor bei der Entstehung der Koronaren Herzkrankheit darstellt <sup>[60]</sup>.

## 2 Material und Methoden

Um einen möglichen Einfluß des metabolischen Stoffwechsels bei Diabetes mellitus auf die Rezidivstenose-Entstehung festzustellen, wurde in dieser Studie der Zusammenhang zwischen:

1. kurz- und langfristiger Glykämiekontrolle (HbA<sub>1c</sub>, Nüchtern-Blutzucker),
2. dem endogenen Insulinspiegel (C-Peptid) als Indiz für eine Insulinresistenz und
3. den kardiovaskulären Risikofaktoren HDL/LDL und dem Body Mass Index)

zur Rezidivstenose-Rate nach Perkutaner Transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) mit beziehungsweise ohne Stentimplantation in Abhängigkeit von der Diabetestherapie (Insulin-behandelte/ Nicht-Insulin-behandelte Diabetiker) untersucht.

### 2.1 Patientenkollektiv

218 Diabetiker, die von März 1999 bis September 2000 in der Medizinischen Klinik B der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald eine Koronarangioplastie erhielten (27,7 % des Gesamtkollektivs aller Koronarangioplastie-Patienten), wurden retrospektiv hinsichtlich des Einflusses der oben genannten Stoffwechselfaktoren auf das Angioplastie-Ergebnis untersucht.

### 2.1.1 Definition der Stoffwechselfparameter

Am Tag der Angioplastie wurden die Stoffwechselfparameter HbA<sub>1c</sub>, Nüchtern-Blutzucker ( $\geq 12$  Stunden Fastenperiode = Nüchternperiode), C-Peptid, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin bzw. Größe und Gewicht der Patienten bestimmt.

Vor Studienbeginn wurde die Gesamtpopulation gemäß der Güte der Stoffwechselfparameter-Einstellung in die Gruppen *günstig* oder *ungünstig* eingeteilt. Die Definition der Grenze zwischen günstiger und ungünstiger Einstellung erfolgte nach den allgemein gültigen Grenzwerten für normale und pathologisch-veränderte Stoffwechselfparameter.

Parameter	<b>günstig</b>	<b>ungünstig</b>
HbA <sub>1c</sub>	$\leq 6,7 \%$	$> 6,7 \%$
Nüchtern-Blutzucker	$\leq 6,0 \text{ mmol/l}$	$> 6,0 \text{ mmol/l}$
C-Peptid	$\leq 960 \text{ pmol/l}$	$> 960 \text{ pmol/l}$
HDL	$> 1,7 \text{ mmol/l}$	$\leq 1,7 \text{ mmol/l}$
LDL	$\leq 2,5 \text{ mmol/l}$	$> 2,5 \text{ mmol/l}$
BMI	$\leq 28$	$> 28$

Die Errechnung des Body Mass Index (BMI) erfolgte über die anthropometrischen Meßgrößen Körpergröße und Gewicht mit Hilfe der Formel:

$$\frac{\text{Gewicht [kg]}}{\text{Körpergröße [m]}^2}$$

Bei einem BMI von 28 bis 30 wird von Übergewicht gesprochen, bei Werten darüber liegt eine Adipositas vor. Die Maßeinheit [kg/m<sup>2</sup>] wird nicht angegeben.

### ***2.1.2 Definition des Diabetes mellitus***

Die Klassifizierung der Patienten als Diabetiker erfolgte nach der üblichen Form in die Diabetes-Typen 1 und 2 (siehe Kapitel 1.2.1).

Darüber hinaus wurden die Patienten gemäß ihrer Diabetestherapie:

(1) Insulin-behandelte Diabetiker oder (2) Nicht-Insulin-behandelte Diabetiker (Therapie mit oralen Antidiabetika) getrennt analysiert. Patienten unter alleiniger Diät wurden nicht in die Studie aufgenommen.

### ***2.1.3 Angioplastie***

Die katheterinterventionellen Eingriffe (Ballonangioplastie, Stentimplantation) erfolgten mit den üblichen Standardtechniken. Patienten, bei denen alternative Techniken wie zum Beispiel eine Laserangioplastie, Rotablations- oder direktionale Atherektomie zur Anwendung kamen, wurden nicht eingeschlossen.

Die Angioplastien wurden von erfahrenen Kardiologen vorgenommen. Eine Stentimplantation erfolgte nach den gleichen Kriterien wie für Nicht-Diabetiker, das heißt: Dissektionen, Läsionen vom Typ > C, starke Wiedereinengung von über 50 % Lumenverlust oder nach Ermessen des interventionellen Kardiologen.

Der angiographische Erfolg wurde definiert als eine Reststenose  $\leq 30\%$ , fünf Minuten nach dem Eingriff. Die Beurteilung erfolgte durch den Kardiologen bzw. bei Grenzfällen anhand einer quantitativen Koronarangiographie.

Patienten, bei denen Glykoprotein II<sub>b</sub>/III<sub>a</sub>-Rezeptor-Antagonisten indiziert waren, wurden von der Studie ausgeschlossen.

## 2.2 Studienendpunkte

6 Monate nach Durchführung der PTCA wurde das Langzeitverhalten der revascularisierten Gefäße angiographisch kontrolliert. Die Studienendpunkte waren die Rezidivstenose im zuvor dilatierten Gefäßareal (*TLR*) und der kardial-assoziierte Tod (*MACE*).

- *TLR (target lesion revascularisation)* wurde definiert als der erneut notwendige Eingriff, Re-PTCA oder Bypassoperation an dem zuvor dilatierten Gefäßareal (= *target lesion*).
- *MACE (major adverse cardiac event)* wurde definiert als kardiovaskulärer Tod, transmuraler oder nicht-transmuraler Myokardinfarkt mit erneuter EKG-Veränderung und Anstieg der Creatinkinase auf mindestens das 2,5fache der Norm, sowie die erneute Revascularisation (operativ oder katheterinterventionell) bei instabiler oder stabiler Angina pectoris während der Follow-up-Periode.

## 2.3 Datensammlung und Statistische Auswertung

Die demographischen, klinischen, angiographischen und prozeduralen Daten wurden in standardisierter Form ermittelt und in eine Datenbank eingegeben.

Die Einteilung der Patientendaten erfolgte in die Hauptgruppen:

- *alle Läsionen*
- *gestentete Läsionen*
- *ungestentete Läsionen.*

Diese wurden noch untergliedert in die Untergruppen:

- *alle Diabetiker*
- *Insulin-behandelte Diabetiker*
- *Nicht-Insulin-behandelte Diabetiker.*

Die laut Definition in *günstig* und *ungünstig* eingeteilten Ergebnisse der Stoffwechselfparameter wurden für jede der Haupt- und Nebengruppen aufgenommen. Die Ergebnisse wurden für die einzelnen Gruppen prozentual (Verteilung der Werte) erfaßt.

Die Auswertung der Unterschiede innerhalb der Werte einer Kategorie erfolgte mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests. Als statistisch signifikant wurde das Konfidenzintervall von 95 % definiert.

### 3 Ergebnisse

Das Kollektiv umfaßte 93 Insulin-behandelte Diabetiker (42,7 %) und 125 Nicht-Insulin-behandelte Diabetiker (57,3 %). 146 Patienten waren männlichen (67,0 %) und 72 weiblichen (33,0 %) Geschlechts. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug  $66,1 \pm 10,9$  Jahre, wobei der jüngste Patient 35 und der älteste 91 Jahre alt war. 85 Patienten (39,9 %) erhielten einen Stent (endoluminale Gefäßprothese).

Angaben über das kardiovaskuläre Profil (einschließlich dem Diabetes-spezifischen Profil) und Informationen über prozedurale Einflußgrößen sind der Anlage 1 zu entnehmen.

Bei 187 Patienten (85,8 %) wurde nach sechs Monaten eine koronar-angiographische Kontrolluntersuchung durchgeführt. Davon waren 107 Nicht-Insulin-behandelte Diabetiker und 80 Insulin-behandelte Diabetiker, die sich wiederum in 20 Typ 1 Diabetiker und 60 Typ 2 Diabetiker aufteilten.

Drei Patienten starben während der Follow-up-Periode aus nicht-kardialen Gründen (1,4 %), zwei Patienten aus kardialen Gründen (0,9 %) und ein Patient aus neurologischen Gründen (0,5 %).

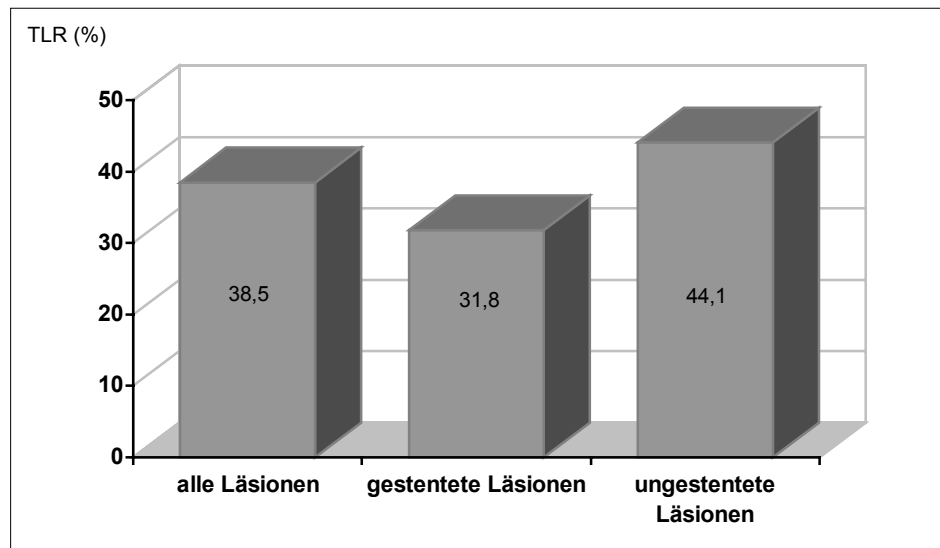
Bei 25 Patienten erfolgte eine frühzeitige Revaskularisierungsmaßnahme mittels Bypass-OP (6 Patienten/ 2,7 %) bzw. Re-PTCA (19 Patienten/ 8,7 %).



## 3.1 Studienendpunkte

### 3.1.1 alle Läsionen

Bei 72 Patienten der 187 angiografisch kontrollierten Patienten war eine erneute Revaskularisierung im Stenoseareal notwendig (TLR 38,5 %). Für gestentete Läsionen betrug die TLR 31,8 % (27 von 85 gestenteten Patienten), für ungestentete Läsionen 44,1 %, das entspricht 45 von 102 ungestenteten Patienten (Abb. 1).



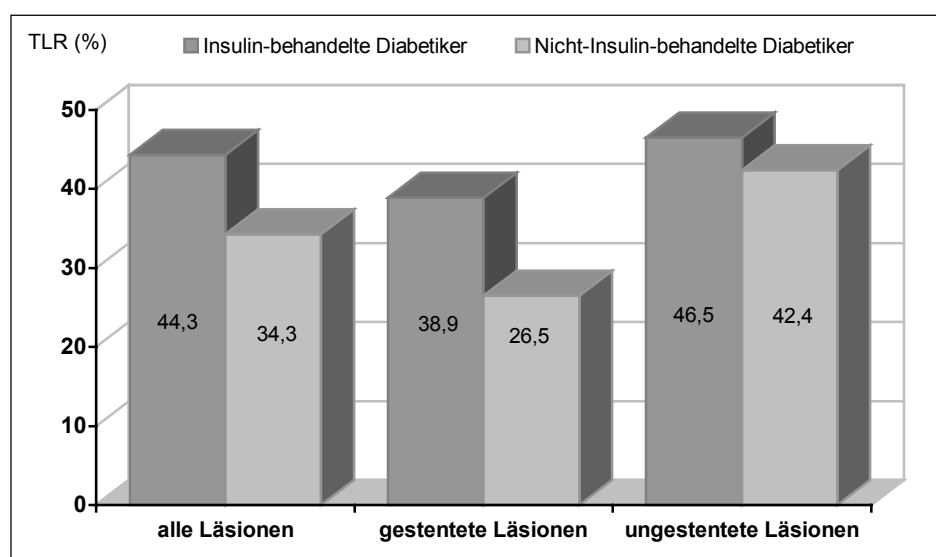
**Abb. 1:** Verteilung der Rezidivstenose-Häufigkeit für alle, gestentete und ungestentete Läsionen ( $n=187$  kontrollierte Patienten).

### 3.1.2 Abhängigkeit von der Diabetes-Therapie

Die Untersuchung der Rezidivstenose-Häufigkeit in Abhängigkeit vom Diabetes-Typ ergab für Insulin-behandelte Diabetiker eine signifikant höhere Rezidivstenose-Rate als für Nicht-Insulin-behandelte Diabetiker (44,3 % vs. 34,3 %,  $p < 0,05$ ; Abb. 2).

Für gestentete Läsionen zeigte sich ebenfalls ein signifikant höhere Rezidivstenose-Rate für Insulin-behandelte Diabetiker (38,9 % vs. 26,5 %,  $p < 0,05$ ).

Für ungestentete Läsionen konnte für Insulin-behandelte Diabetiker ebenfalls eine signifikant höhere Rezidivstenose-Rate festgestellt werden (46,5 % vs. 42,4 %,  $p < 0,05$ ; Abb. 2).



**Abb. 2:** Rezidivstenose in Abhängigkeit von der Diabetes-Therapie (Insulin-behandelte, Nicht-Insulin-behandelte Diabetiker) und der PTCA (alle, gestentete und ungestentete Läsionen) ( $n=187$ ).

## 3.2 Rezidivstenose in Abhängigkeit von der glykämischen Stoffwechseleinstellung (HbA<sub>1c</sub>)

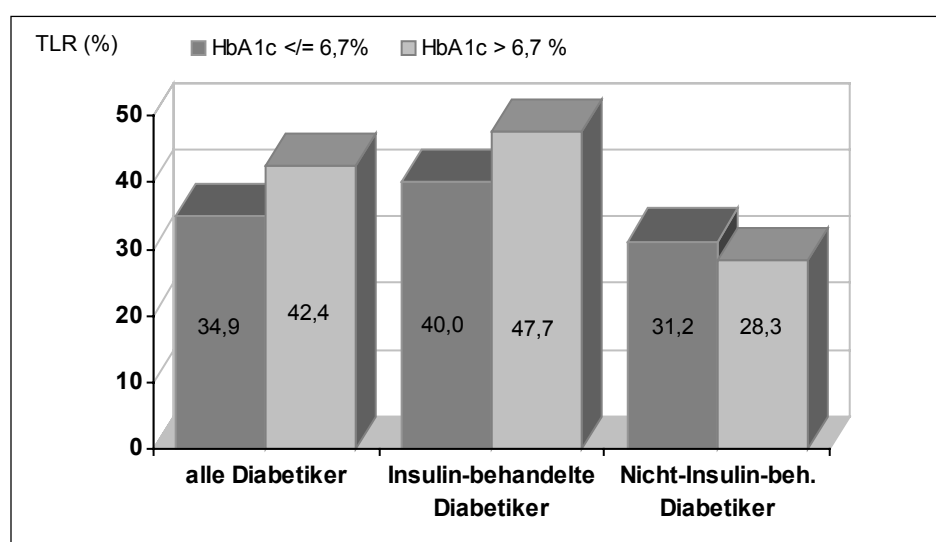
### 3.2.1 alle Läsionen

Von den 187 Diabetikern hatten 86 Diabetiker günstig eingestellte und 101 Diabetiker ungünstig eingestellte HbA<sub>1c</sub>-Werte. Ein erneuter Eingriff im zuvor dilatierten Areal (TLR) war bei 72 dieser 187 Patienten notwendig. Danach ergab sich eine signifikant niedrigere Rezidivstenose-Rate für die günstig eingestellten Diabetiker (34,9 % vs. 42,4 %,  $p < 0,05$ ; Abb. 3).

#### Abhängigkeit von der Diabetes-Therapie

Insulin-behandelte Diabetiker mit günstiger HbA<sub>1c</sub>-Einstellung hatten im Gegensatz zu ungünstig eingestellten Diabetikern eine signifikant niedrigere Rezidivstenose-Häufigkeit (40,0 % vs. 47,7 %,  $p < 0,05$ ).

Nicht-Insulin-behandelte Diabetiker zeigten bei einer günstigen HbA<sub>1c</sub>-Einstellung eine signifikant höhere Rezidivstenose-Häufigkeit (31,2 % vs. 28,3 %,  $p < 0,05$ ; Abb. 3).



**Abb. 3:** Rezidivstenose (alle Läsionen) in Abhängigkeit vom HbA<sub>1c</sub>-Wert für alle, Insulin-behandelte und Nicht-Insulin-behandelte Diabetiker (n=187).

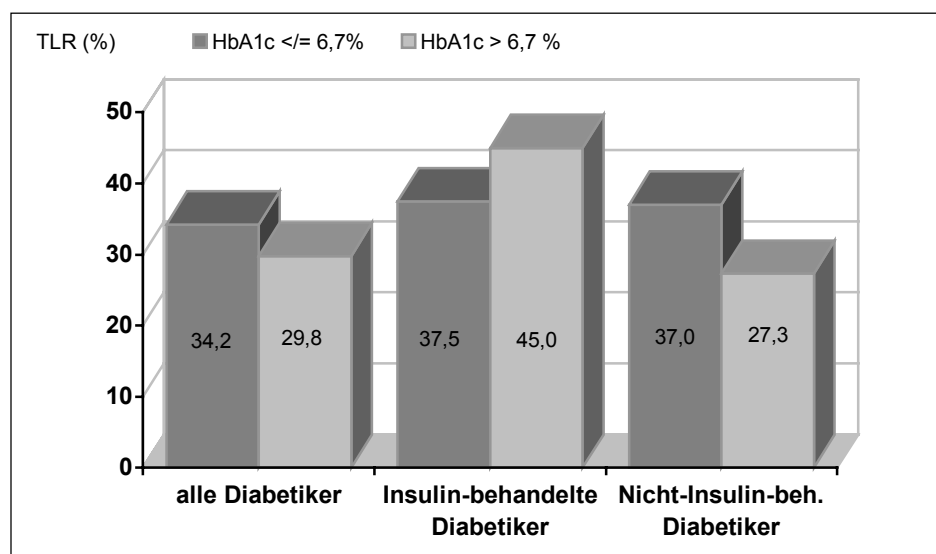
### 3.2.2 gestentete Läsionen

Die Auswertung zeigte für Diabetiker mit gestenteten Läsionen bei günstiger Einstellung eine signifikant höhere Rezidivstenose-Häufigkeit gegenüber den ungünstig eingestellten Patienten (34,2 % vs. 29,8 %,  $p < 0,05$ ; Abb. 4).

#### Abhängigkeit von der Diabetes-Therapie

Insulin-behandelte Diabetiker mit einer günstigen HbA<sub>1c</sub>-Stoffwechseleinstellung zeigen eine signifikant niedrigere Rezidivstenose-Häufigkeit im Gegensatz zu Insulin-behandelten Diabetikern mit ungünstiger HbA<sub>1c</sub>-Stoffwechseleinstellung. (37,5 % vs. 45,0 %,  $p < 0,05$ ).

Bei Nicht-Insulin-behandelten Diabetikern konnte bei einem günstig eingestellten HbA<sub>1c</sub>-Spiegel eine signifikant höhere Rezidivstenose-Häufigkeit festgestellt werden (37,0 % vs. 27,3 %,  $p < 0,05$ ; Abb. 4).



**Abb. 4:** Rezidivstenose (gestentete Läsionen) in Abhängigkeit von der HbA<sub>1c</sub>-Einstellung für alle, Insulin-behandelte und Nicht-Insulin-behandelte Diabetiker (n=85).

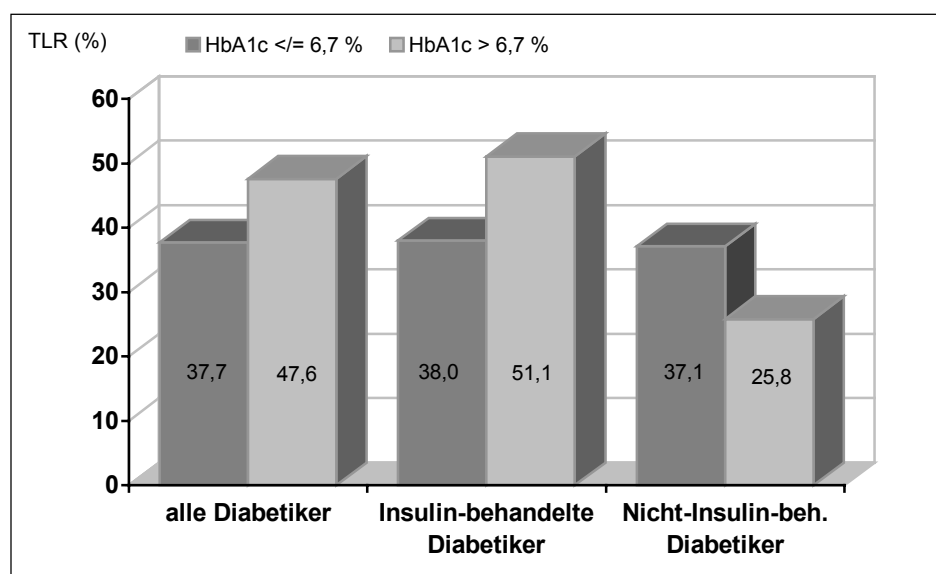
### 3.2.3 ungestentete Läsionen

Für die ungestenteten Läsionen konnte bei einem günstig eingestellten HbA<sub>1c</sub>-Wert eine signifikant niedrigere Rezidivstenose-Häufigkeit festgestellt werden. (37,7 % vs. 47,6 %,  $p < 0,05$ ; Abb. 5).

#### Abhängigkeit von der Diabetes-Therapie

Insulin-behandelte Diabetiker hatten bei günstigen HbA<sub>1c</sub>-Werten eine signifikant niedrigere Rezidivstenose-Häufigkeit gegenüber den ungünstig eingestellten Diabetikern (38,0 % vs. 51,1 %,  $p < 0,05$ , Abb. 5).

Bei den Nicht-Insulin-behandelten Diabetikern hatten die Patienten mit einem günstig eingestellten HbA<sub>1c</sub>-Wert eine signifikant höhere Rezidivstenose-Häufigkeit als die Patienten mit einer ungünstigen Einstellung (37,1 % vs. 25,8 %,  $p < 0,05$ ; Abb. 5).



**Abb. 5:** Rezidivstenose (ungestentete Läsionen) in Abhängigkeit von der HbA<sub>1c</sub>-Einstellung für alle, Insulin-behandelte und Nicht-Insulin-behandelte Diabetiker ( $n=102$ ).

### 3.3 Rezidivstenose in Abhängigkeit von der glykämischen Stoffwechseleinstellung (Nüchtern-Blutzucker)

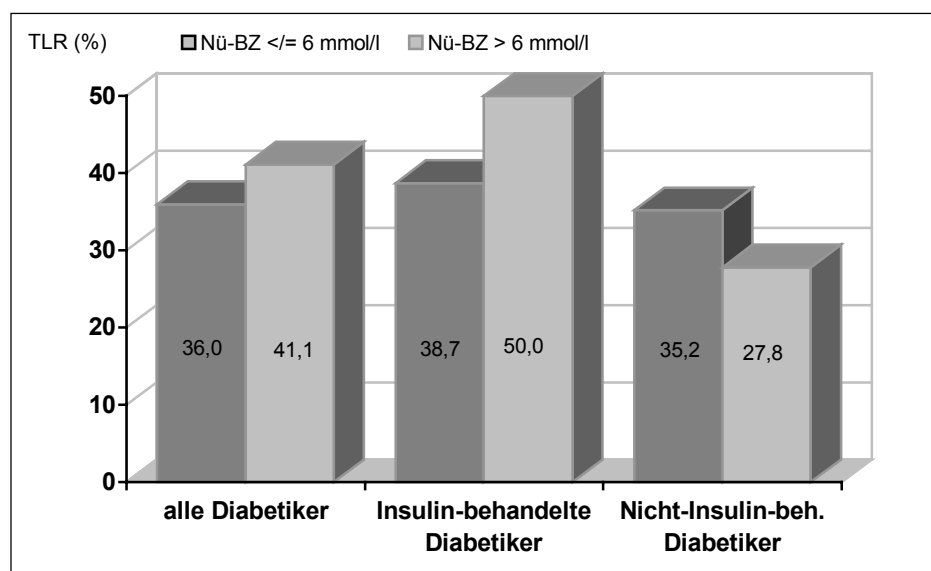
#### 3.3.1 alle Läsionen

Bei der Untersuchung des Stoffwechselfparameters Nüchtern-Blutzucker korrelierten günstig eingestellte Werte mit einer signifikant niedrigeren Rezidivstenose-Häufigkeit (36,0 % vs. 41,1 %,  $p < 0,05$ ; Abb. 6).

#### Abhängigkeit von der Diabetes-Therapie

Insulin-behandelte Diabetiker zeigten bei günstiger Nü-BZ-Einstellung signifikant niedrigere Restenose-Raten, als Patienten mit einer ungünstigen Einstellung (38,7 % vs. 50,0 %,  $p < 0,05$ ; Abb. 6).

Bei den Nicht-Insulin-behandelten Diabetikern konnte bei Patienten mit einer günstigen Nü-BZ-Einstellung eine signifikant höhere Rezidivstenose-Häufigkeit festgestellt werden (35,2 % vs. 27,8 %,  $p < 0,05$ ; Abb. 6).



**Abb. 6:** Rezidivstenose (alle Läsionen) in Abhängigkeit von der Nüchtern-Blutzucker-Einstellung für alle, Insulin-behandelte und Nicht-Insulin-behandelte Diabetiker ( $n=187$ ).

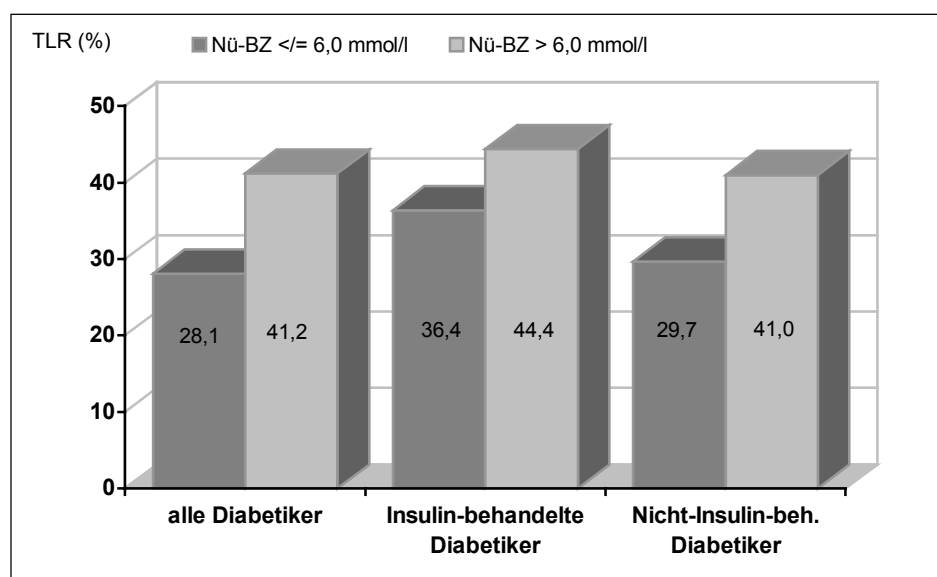
### 3.3.2 gestentete Läsionen

Die Untersuchung der gestenteten Läsionen ergab bei günstig eingestellten Nüchtern-Blutzucker-Werten eine signifikant niedrigere Restenose-Häufigkeit als bei Patienten mit ungünstiger Einstellung (28,1 % vs. 41,2 %,  $p < 0,05$ ; Abb. 7).

#### Abhängigkeit von der Diabetes-Therapie

Insulin-behandelte Diabetiker zeigten bei günstigen Nü-BZ-Werten eine signifikant niedrigere Rezidivstenose-Häufigkeit, im Gegensatz zu den ungünstig eingestellten Patienten (36,4 % vs. 44,4 %,  $p < 0,05$ ; Abb. 7).

Bei den Nicht-Insulin-behandelten Diabetikern korrelierten ebenfalls günstige Nü-BZ-Werte mit signifikant niedrigeren Restenose-Raten (29,7 % vs. 41,0 %,  $p < 0,05$ ; Abb. 7).



**Abb. 7:** Rezidivstenose (gestentete Läsionen) in Abhängigkeit von der Nüchtern-Blutzucker-Einstellung für alle, Insulin-behandelt- und Nicht-Insulin-behandelte Diabetiker ( $n=85$ ).

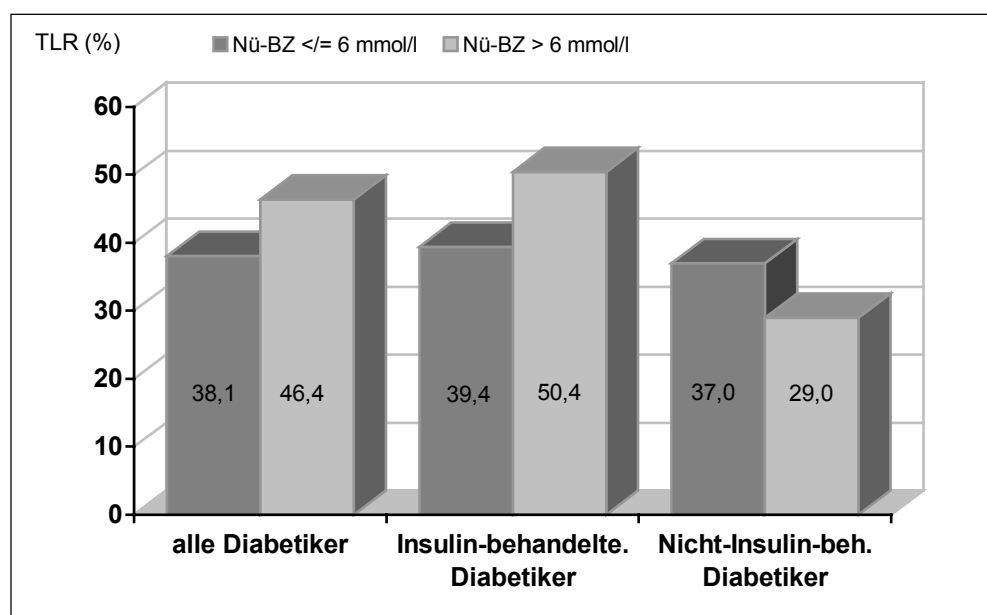
### 3.3.3 ungestentete Läsionen

In der Gruppe der ungestenteten Läsionen zeigte sich, gegenüber den ungünstig eingestellten Patienten, bei günstiger Nü-BZ-Einstellung eine signifikant niedrigere Restenose-Häufigkeit (38,1 % vs. 46,4 %,  $p < 0,05$ ; Abb. 8).

#### Abhängigkeit von der Diabetes-Therapie

Bei den Insulin-behandelten Diabetikern korrelierten günstige Nü-BZ-Werte mit einer signifikant niedrigeren Rezidivstenose-Häufigkeit (39,4 % vs. 50,4 %,  $p < 0,05$ ; Abb. 8).

Nicht-Insulin-behandelte Diabetiker zeigten dahingegen bei günstiger Nü-BZ-Einstellung signifikant höhere Rezidivstenose-Häufigkeiten (37,0 % vs. 29,0 %,  $p < 0,05$ ; Abb. 8).



**Abb. 8:** Rezidivstenose (ungestentete Läsionen) in Abhängigkeit von der Nüchtern-Blutzucker-Einstellung für alle, Insulin-behandelte und Nicht-Insulin-behandelte Diabetiker ( $n=102$ ).



## 3.4 Rezidivstenose in Abhängigkeit von C-Peptid

### 3.4.1 alle Läsionen

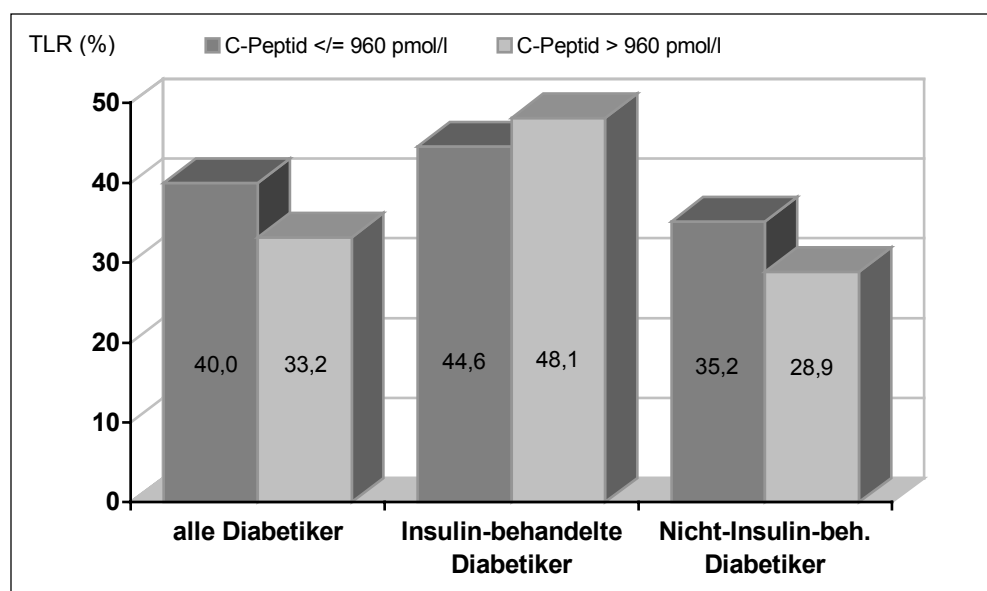
Die Analyse erfolgte unter Ausschluß der Typ 1 Diabetiker, da durch den absoluten Insulinmangel auch kein C-Peptid vorliegen kann.

Für alle Patienten konnten bei einer günstigen Einstellung signifikant höhere Rezidivstenose-Häufigkeiten festgestellt werden, gegenüber den ungünstig eingestellten Patienten (40,0 % vs. 33,2 %,  $p < 0,05$ ; Abb. 9).

#### Abhängigkeit von der Diabetes-Therapie

Insulin-behandelte Diabetiker wiesen bei einer günstigen Nü-BZ-Einstellung signifikant niedrigere Restenose-Häufigkeiten auf (44,6 % vs. 48,1 %,  $p < 0,05$ ).

Für die Nicht-Insulin-behandelten Diabetiker konnte bei günstigen Nü-BZ-Werten eine signifikant höhere Rezidivstenose-Häufigkeit festgestellt werden (35,2 % vs. 28,9 %,  $p < 0,05$ ; Abb. 9).



**Abb. 9:** Rezidivstenose (alle Läsionen) für alle, Insulin-behandelte und Nicht-Insulin-behandelte Diabetiker in Abhängigkeit vom C-Peptid-Spiegel ( $n=167$ ).

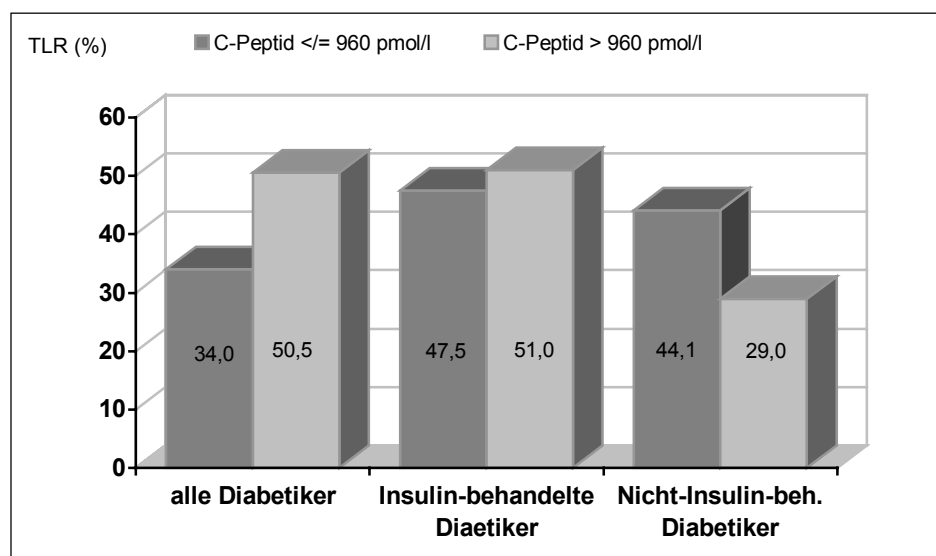
### 3.4.2 gestentete Läsionen

Für die gestenteten Läsionen konnte, im Gegensatz zu den ungünstig eingestellten Patienten, bei günstigen C-Peptid-Werten eine signifikant niedrigere Rezidivstenose-Häufigkeit festgestellt werden (34,0 % vs. 50,5 %,  $p < 0,05$ ; Abb. 10).

#### Abhängigkeit von der Diabetes-Therapie

Bei den Insulin-behandelten Diabetikern konnte kein signifikanter Unterschied der Rezidivstenose-Häufigkeit zwischen den Patienten mit günstiger und ungünstiger C-Peptid-Einstellung festgestellt werden (47,5 % vs. 51,0 %,  $p < 0,1$ ; Abb. 10).

Nicht-Insulin-behandelte Diabetiker zeigten bei günstiger C-Peptid-Einstellung signifikant höhere Rezidivstenose-Häufigkeiten (44,1 % vs. 29,0 %,  $p < 0,05$ ; Abb. 10).



**Abb. 10:** Rezidivstenose (gestentete Läsionen) für alle, Insulin-behandelte und Nicht-Insulin-behandelte Diabetiker in Abhängigkeit vom C-Peptid ( $n=74$ ).

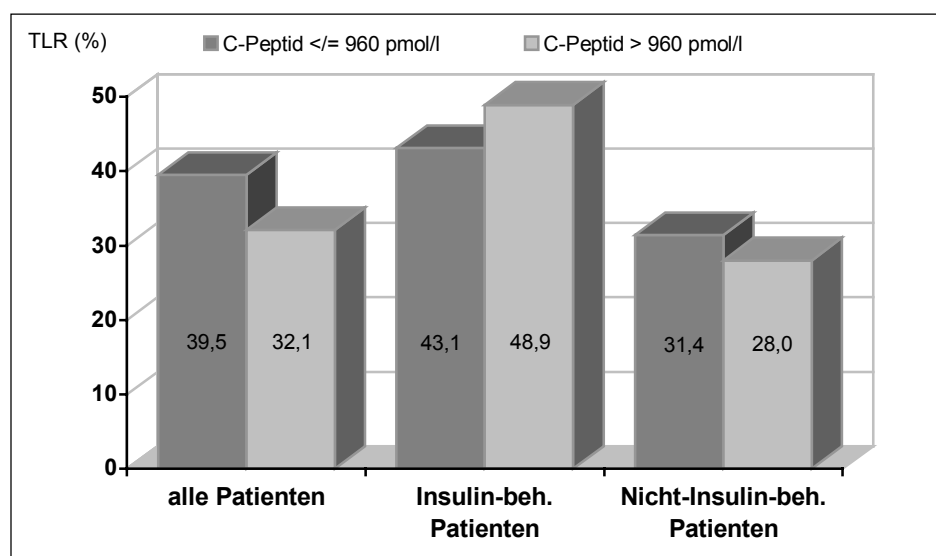
### 3.4.3 ungestentete Läsionen

Bei den ungestenteten Läsionen korrelierten günstig eingestellte C-Peptid-Werte mit einer signifikant höheren Rezidivstenose-Häufigkeit und ungünstig eingestellte Werte mit signifikant niedrigeren Restenose-Raten (39,5 % vs. 32,1 %,  $p < 0,05$ ; Abb. 11).

#### Abhängigkeit von der Diabetes-Therapie

Insulin-behandelte Diabetiker hatten bei günstigen C-Peptid-Werten eine signifikant niedrigere Rezidivstenose-Häufigkeit als Diabetiker mit einer ungünstigern Einstellung (43,1 % vs. 48,9 %,  $p < 0,05$ ).

Für die Nicht-Insulin-behandelten Diabetiker konnte, im Vergleich zu den ungünstig eingestellten Patienten, bei günstigen C-Peptid-Werten eine signifikante höhere Rezidivstenose-Häufigkeit festgestellt werden (31,4 % vs. 28,0 %,  $p < 0,05$ ; Abb. 11).



**Abb. 11:** Rezidivstenose (ungestentete Läsionen) für alle, Insulin-behandelte und Nicht-Insulin-behandelte Diabetiker in Abhängigkeit vom C-Peptid-Spiegel ( $n=93$ ).

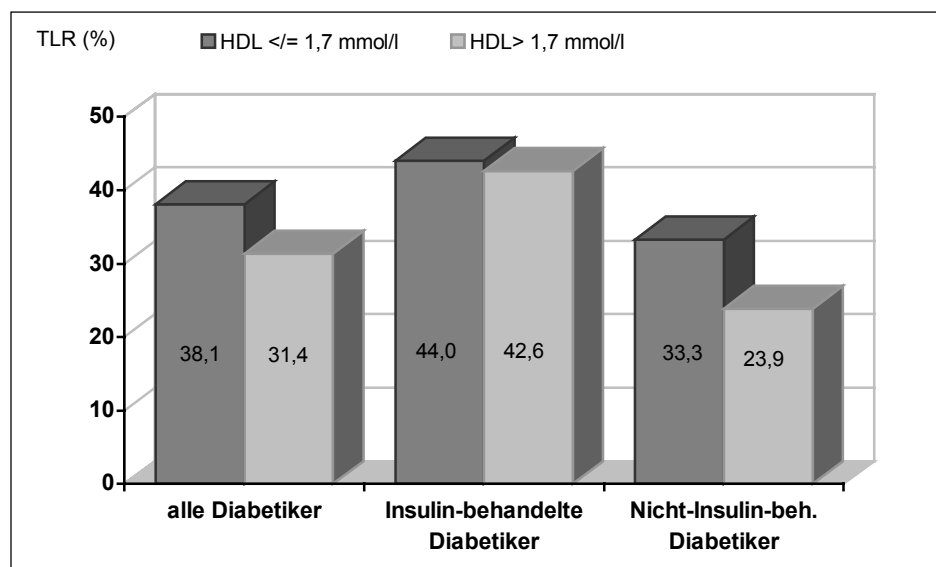
### 3.5 Rezidivstenose in Abhängigkeit von HDL

Die Untersuchung der Rezidivstenose-Häufigkeit in Abhängigkeit vom HDL ergab für die Gesamtpopulation bei günstiger Einstellung signifikant niedrigere Rezidivstenose-Raten (38,1 % vs. 31,4 %,  $p < 0,05$ ; Abb. 12).

#### Abhängigkeit von der Diabetes-Therapie

Bei den Insulin-behandelten Diabetikern konnte kein signifikanter Unterschied in der Rezidivstenose-Häufigkeit zwischen ungünstig und günstig eingestellten Patienten festgestellt werden (44,0 % vs. 42,6 %,  $p < 0,1$ ).

Bei den Nicht-Insulin-behandelten Diabetikern korrelierten ungünstig eingestellte HDL-Werte mit einer signifikant höheren Rezidivstenose-Rate (33,3 vs. 23,9 %,  $p < 0,05$ ; Abb. 12).



**Abb. 12:** Rezidivstenose (alle Läsionen) für alle, Insulin-behandelte und Nicht-Insulin-behandelte Diabetiker in Abhängigkeit vom HDL-Spiegel ( $n=187$ ).

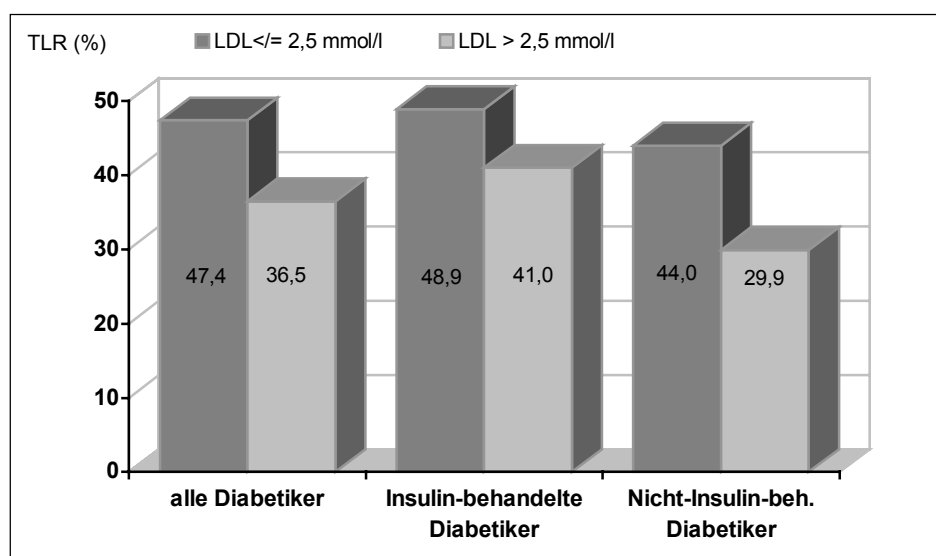
### 3.6 Rezidivstenose in Abhängigkeit von LDL

In der Gesamtpopulation konnte bei günstig eingestellten Diabetikern eine signifikant höhere Rezidivstenose-Häufigkeit, gegenüber den ungünstig eingestellten Patienten, festgestellt werden (47,4 % vs. 36,5 %,  $p < 0,05$ ; Abb. 13).

#### Abhängigkeit von der Diabetes-Therapie

Insulin-behandelte Diabetiker zeigten bei einer günstigen LDL-Einstellung eine signifikant höhere Rezidivstenose-Rate, gegenüber den ungünstig eingestellten Patienten (48,9 % vs. 41,0 %,  $p < 0,05$ ).

Für die Nicht-Insulin-behandelten Diabetiker zeigte sich ebenfalls bei günstiger LDL-Einstellung eine signifikant höhere Rezidivstenose-Häufigkeit (44,0 % vs. 29,9 %,  $p < 0,05$ ; Abb. 13).



**Abb. 13:** Rezidivstenose (alle Läsionen) für alle, Insulin-behandelte und Nicht-Insulin-behandelte Diabetiker in Abhängigkeit vom LDL-Spiegel ( $n=187$ ).

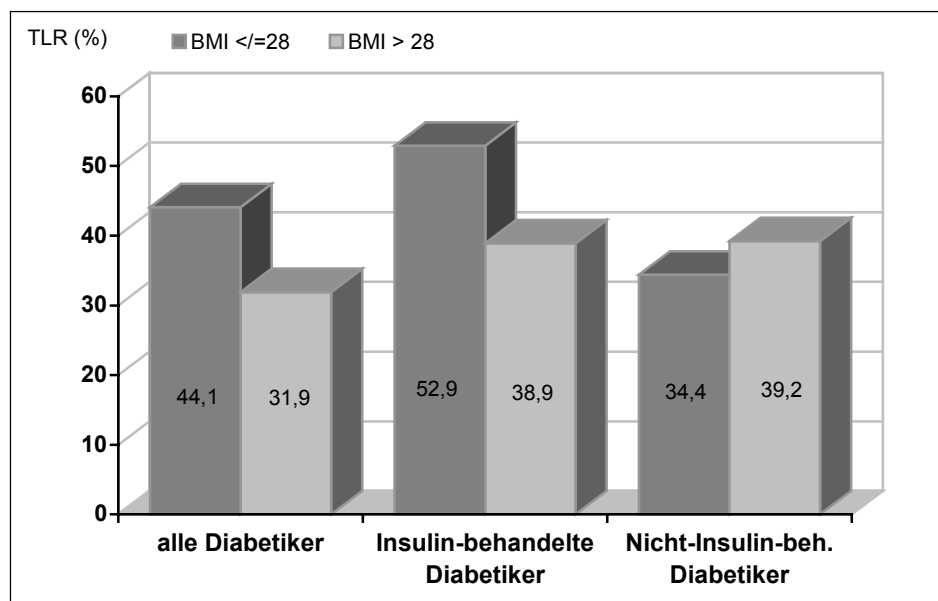
### 3.7 Rezidivstenose in Abhängigkeit vom Body Mass Index

In der Gesamtpopulation korrelierte ein günstiger BMI mit einer signifikant höheren Rezidivstenose-Häufigkeit (44,1 % vs. 31,9 %,  $p < 0,05$ ; Abb. 14).

#### Abhängigkeit von der Diabetes-Therapie

Bei den Insulin-behandelten Diabetikern konnte bei Patienten mit einem günstigen BMI eine signifikant höhere Rezidivstenose-Rate, gegenüber den Patienten mit einem ungünstigen BMI, festgestellt werden (52,9 % vs. 38,9 %,  $p < 0,05$ ).

Nicht-Insulin-behandelte Diabetiker hatten bei einem günstigen BMI eine signifikant niedrigere Rezidivstenose-Häufigkeit, gegenüber den Patienten mit einem ungünstigen BMI (34,4 % vs. 39,2 %,  $p < 0,05$ ; Abb. 14).



**Abb. 14:** Rezidivstenose (alle Läsionen) für alle, Insulin-behandelte und Nicht-Insulin-behandelte Diabetiker in Abhängigkeit vom Body Mass Index ( $n=187$ ).

## 4 Diskussion

Bisher wird davon ausgegangen, daß eine Reduktion des Risikos der Koronaren Herzkrankheit und möglicherweise damit auch der Gefäß-atherosklerose nur durch die strenge Kontrolle der klassischen Risikofaktoren Cholesterin, Körpergewicht, Blutdruck und Rauchen zu erreichen ist.

Wie bei Stoffwechselgesunden kann auch bei Diabetikern bis zum heutigen Zeitpunkt kein Zusammenhang zwischen der Blutzucker-Einstellung und dem PTCA-Ergebnis aufgezeigt werden. Sowohl die WHITEHALL-STUDIE<sup>[3]</sup> als auch die PARIS PROSPECTIVE-STUDIE<sup>[4]</sup> weisen jedoch darauf hin, daß auch bei Nicht-Diabetikern ein direkter Einfluß einer hyperglykämischen Stoffwechsellage auf die Entwicklung und die Progression einer Koronaren Herzkrankheit besteht, während bei normalem Blutglukosespiegel eine niedrigere Mortalitätsrate auftritt<sup>[42, 43]</sup>. Die FRAMINGHAM-STUDIE zeigt ebenfalls, daß die Hyperglykämie ein unabhängiger Risikofaktor für die Koronare Herzkrankheit bei nicht-diabetischen Frauen ist<sup>[45]</sup>. Die Ergebnisse dieser Studien deuten darauf hin, daß die hyperglykämische Stoffwechsellage und wahrscheinlich auch die Hyperinsulinämie (PARIS PROSPECTIVE-STUDIE<sup>[47]</sup>) einen direkten Einfluß auf den Rezidivstenose-Prozeß haben könnten.

Dies läßt vermuten, daß die pathophysiologischen Mechanismen der Rezidivstenose von der metabolischen Situation des Diabetikers beeinflußt werden. Der direkte angiographische Nachweis einer Assoziation zwischen Rezidivstenose und den verschiedenen Stoffwechselfparametern ist jedoch wegen der oft nicht meßbaren, aber die Rezidivstenose-Rate dominierenden Koronargefäß-Dissektionen und weiteren Variablen nur sehr schwer möglich.

Mit der vorliegenden Arbeit wird dieser Zusammenhang zwischen der metabolischen Situation des Diabetikers und der Rezidivstenose-

Entstehung untersucht. Bei der Auswertung der Daten können folgende Beziehungen festgestellt werden:

Das Risiko einer Rezidivstenose ist in der gesamten Studienpopulation für die Diabetiker mit gestenteten Läsionen deutlich geringer als für die Diabetiker mit nicht-gestenteten Läsionen (Abb. 1). Dies weist auf einen positiven Einfluß einer Stentimplantation, unabhängig von der Stoffwechselsituation, hin.

Ähnliche Ergebnisse belegt eine Studie von ABIZAID et al. <sup>[39]</sup>, die den Langzeiterfolg nach intrakoronarer Stentimplantation in Abhängigkeit vom Diabetes-Typ (IDDM/ NIDDM) untersucht. Diese zeigt, daß signifikant höhere Rezidivstenose-Raten und häufiges Auftreten von transmuralen/ nicht-transmuralen Myokardinfarkten bei insulinabhängigen Diabetikern korrespondieren.

Mit der vorliegenden Studie kann für diese Patienten (Insulin-behandelte, gestentete Diabetiker) ebenfalls eine signifikant erhöhte Rezidivstenose-Rate festgestellt werden (Abb. 2).

Die Ergebnisse der Untersuchungen weisen weiterhin auf einen direkten Zusammenhang zwischen der Stoffwechseleinstellung, insbesondere der Blutzucker-Einstellung (Nü-BZ, HbA<sub>1c</sub>) und der Rezidivstenose-Rate im zuvor dilatierten Areal (TLR) hin. Diabetiker mit einer günstigen Blutzucker-Stoffwechseleinstellung ( $\leq 6,0$  mmol/l bzw.  $\leq 6,7$  %) zum Zeitpunkt der Koronarangioplastie haben ein signifikant niedrigeres Rezidivstenose-Risiko (Abb. 3; Abb. 6).

Die Wahrscheinlichkeit eines ungünstigen angiographischen Kontrollergebnisses (TLR) ist, auf die Gesamtpopulation (alle Läsionen) bezogen, höher, wenn zum Zeitpunkt der PTCA eine ungünstige Einstellung der glykämischen Stoffwechsellaage (Nüchtern-Blutzucker) besteht (Abb. 3; Abb. 6). Dies zeigt, daß die Hyperglykämie (Nüchtern-Blutzucker) einen den Rezidivstenose-Prozeß fördernden Einfluß



besitzen könnte. Sie bestätigt damit die Resultate der WITHEHALL-STUDIE<sup>[3]</sup>, die dies ganz allgemein für die Arteriosklerose feststellt.

Die Auswertung der Daten bezüglich der Diabetes-Einstellung (Insulin-/ Nicht-Insulin-behandelt) zeigt für die gesamte Studienpopulation jedoch, daß der negative Einfluß der hyperglykämischen Stoffwechsellage (Nü-BZ) nur auf die Insulin-behandelten Diabetiker begrenzt ist (Abb. 3; Abb. 6). Für Nicht-Insulin-behandelte Patienten ergeben sich bei ungünstiger glykämischer Stoffwechseleinstellung zum Zeitpunkt der Koronarintervention erstaunlicherweise sogar bessere PTCA-Kontroll-ergebnisse (Abb. 3; Abb. 6). Möglicherweise ist dies auf eine zeitgleich vorhandene Insulinresistenz zurückzuführen (mündliche Mitteilung J. B. Dahm).

Mit der vorliegenden Arbeit werden für Insulin-behandelte Diabetiker mit oder ohne gestenteten Läsionen (Abb. 7; Abb. 8) und Nicht-Insulin-behandelte Diabetiker mit gestenteten Läsionen (Abb. 7) bei günstiger Stoffwechseleinstellung (Nüchtern-Blutzucker-Spiegel) während der PTCA geringere Rezidivstenose-Raten nach Koronarintervention belegt. Dies trifft ebenfalls für die langfristige glykämische Stoffwechseleinstellung (HbA<sub>1c</sub>) bei Insulin-behandelten Patienten, für gestentete und ungestentete Läsionen, nicht jedoch für die Nicht-Insulin-behandelten Patienten zu (Abb. 4; Abb. 5).

Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß die Restenose möglicherweise durch die glykämische Stoffwechseleinstellung (Nüchtern-Blutzucker) zum Zeitpunkt der Koronarintervention und mit geringerer Bedeutung durch die HbA<sub>1c</sub>-Stoffwechseleinstellung beeinflusst wird. Dies stützt ebenfalls die Hypothese, daß eine hyperglykämische Stoffwechseleinstellung eine wichtige Rolle bei dem Rezidivstenose-Prozeß gestenteter Läsionen spielt.

Ob eine hyperglykämische Stoffwechseleinstellung im Anfangsstadium eine vermehrte Plättchenaggregation hervorruft oder vorwiegend in

spätere Abschnitte des Rezidivstenose-Prozesses eingreift, ist noch nicht eindeutig geklärt. Der innerhalb der ersten Stunden nach Koronarintervention geformte Plättchenthrombus, der als Quelle für vasokonstriktive und mitogene Faktoren und als Ausgangspunkt des neointimalen Wachstums dient, könnte nach den Daten von ARONSON et al. von der glykämischen Stoffwechsellage abhängig, und somit für eine höhere TLR verantwortlich, sein <sup>[22]</sup>.

Der von VAN BELLE et al. durchgeführte Vergleich Perkutaner Transluminaler Koronarangioplastie ohne versus PTCA mit Stentimplantation zeigt, daß die Stentimplantation das Langzeitergebnis bei Diabetikern signifikant verbessert <sup>[2]</sup>. Ihre Studie weist eine geringe Differenz zwischen den Rezidivstenose-Raten von Diabetikern und Nicht-Diabetikern nach Stentimplantation und eine vermutlich durch die Stentimplantation verhinderte arterielle Schrumpfung nach Koronarintervention bei Diabetikern nach <sup>[2]</sup>. Demzufolge würde die Rezidivstenose bei Diabetikern nach Koronarintervention hauptsächlich durch die neointimale Hyperplasie verursacht werden, die bei Diabetikern durch die häufig schmalere Gefäßlumina noch verstärkt werden könnte.

Die Auswertung der Ergebnisse in Abhängigkeit von dem C-Peptid-Spiegel läßt für die ungestenteten Läsionen der Insulin-behandelten Diabetiker einen signifikanten Einfluß auf das Langzeitergebnis erkennen (Abb. 11). Die Rezidivstenose-Rate ist in dieser Gruppe bei ungünstigen C-Peptid-Werten deutlich erhöht. In der Untergruppe der gestenteten Läsionen tritt ebenfalls eine Korrelation zwischen ungünstigem C-Peptid-Spiegel und hohen Rezidivstenose-Raten auf, die jedoch nicht signifikant ist (Abb. 10).

Damit weisen die eigenen Ergebnisse ebenso wie die verschiedener internationaler Studien auf den Zusammenhang zwischen noch bestehender restlicher C-Peptid-Sekretion, verbunden mit einer Hyperinsulinämie, und dem Entstehen von Gefäßkrankheiten hin <sup>[55]</sup>. So stellen

auch RONNEMAA et al.<sup>[56]</sup> eine positive Assoziation zwischen der Entstehung einer Koronaren Herzkrankheit und erhöhtem C-Peptid-Spiegel, unabhängig von anderen Risikofaktoren, fest. Des weiteren können sie eine erhöhte Prävalenz arteriosklerotischer Gefäßveränderungen für Patienten mit noch bestehender endogener Insulinsekretion (Nicht-Insulin-behandelte Diabetiker) gegenüber Patienten mit niedriger bzw. keiner Insulinsekretion (Insulin-behandelte Diabetiker) belegen<sup>[56]</sup>.

Die Untersuchung des HDL ergab für Nicht-Insulin-behandelte Diabetiker signifikant höhere Rezidivstenose-Raten bei einer ungünstigen Einstellung der Werte. Dieses spiegelt sich auch, trotz nicht signifikanter Unterschiede bei den Insulin-behandelten Diabetikern, im Gesamtkollektiv (alle Diabetiker) wieder. Dieses bestätigt die Aussage der FRAMINGHAM-STUDIE, die eine Assoziation zwischen dem Entstehen einer Koronaren Herzkrankheit und den HDL-/LDL-Cholesterin-Spiegeln, unabhängig von anderen Risikofaktoren, nachweist<sup>[59]</sup>. Des weiteren unterstützt es die Hypothese von der antiatherogenen Wirkung der HDL, welche durch epidemiologische Studien von Castelli et al. bekräftigt wird<sup>[58]</sup> (Abb. 12).

Für LDL-Cholesterin kann die Assoziation der FRAMINGHAM-STUDIE in der vorliegenden Arbeit nicht gefunden werden. LDL-Cholesterin liegen die Verhältnisse in umgekehrter Relation vor, so daß aus einer günstigen Stoffwechseleinstellung kein negativer Einfluß auf das PTCA-Ergebnis abgeleitet werden kann (Abb. 13).

Nach der FRAMINGHAM-STUDIE stellt Übergewicht einen Risikofaktor für die Koronare Herzkrankheit dar<sup>[60]</sup>. Die eigenen Untersuchungen können diesen Zusammenhang zwischen günstigem Body Mass Index und niedriger Rezidivstenose-Rate auf das Gesamtkollektiv und für die Insulin-behandelten Diabetiker nicht nachweisen. Lediglich für die Nicht-Insulin-behandelten Diabetiker besteht ein positiver Einfluß eines

günstigen BMI auf die Restenose-Rate (Abb. 14). Hieraus könnte somit konkludiert werden, daß der ca. 6 Monate andauernde Restenoseprozeß andere Einflußfaktoren als der Atheroskleroseprozeß hat und daß möglicherweise eine vorhandene Insulinresistenz (häufig bei Typ-II Diabetes) sehr wohl einen Einfluß auf den Restenosprozeß in dieser Hochriskogruppe von Diabetikern haben könnte. Der BMI-Wert spiegelt leider nicht die gefürchtete bauchbetonte Fettsucht der Patienten mit metabolischem Syndrom wieder, die nahezu stets eine Insulinresistenz aufweisen.

Für die klinische Praxis können aus den vorliegenden Daten zum Einfluß der Stoffwechselfparameter auf die Rezidivstenose-Rate folgende Aussagen formuliert werden.

- (1) Insulinabhängige Diabetiker haben das größte Rezidivstenose-Risiko, unabhängig davon, ob die Läsion gestentet wird oder nicht. Sie könnten deshalb von einer Optimierung der Stoffwechselsituation vor Koronarintervention profitieren.
- (2) Die Wahrscheinlichkeit einer Rezidivstenose-Entstehung wird bei Patienten mit einem Diabetes mellitus durch eine Stentimplantation signifikant reduziert.
- (3) Die lang- und kurzfristige Kontrolle und anschließende Optimierung der Einstellung der glykämischen Stoffwechselfparameter Nüchtern-Blutzucker und HbA<sub>1c</sub> beeinflussen den Rezidivstenose-Prozeß offensichtlich bei insulinabhängigen Diabetikern, jedoch nicht bei insulinunabhängigen Diabetikern.
- (4) Serum-Glukose spielt bei Diabetikern vermutlich eine Rolle im Prozeß der Rezidivstenose-Entstehung.
- (5) Der metabolische Langzeitfaktor HbA<sub>1c</sub> beeinflusst den Rezidivstenose-Prozeß gestenteter Läsionen bei Nicht-Insulin-

behandelten Patienten nicht positiv. Möglicherweise könnte die In-Stent-Rezidivstenose bei Diabetikern ihre Ursache eher in dem pathophysiologischen Mechanismus der neointimalen Hyperplasie haben, als in der durch die Implantation eines Stents vorgebeugten arteriellen Schrumpfung, welche der Hauptfaktor der Rezidivstenose bei Diabetikern nach alleiniger Ballondilatation ist <sup>[61]</sup>.

- (6) Die Faktoren LDL und BMI haben keinen erkennbaren Einfluß auf den Rezidivstenose-Prozeß bei Diabetikern, dahingegen hat der Parameter HDL einen deutlich positiven Effekt auf das PTCA-Ergebnis.

### ***Grenzen, Einschränkungen***

Die laborchemische Bestimmung der Blutzucker- und Insulin-Spiegel war zeitlich limitiert auf die Zeitspanne unmittelbar vor der PTCA. Da diese Stoffwechselfaktoren vermutlich einen kontinuierlichen Einfluß auf die Rezidivstenose über den gesamten Zeitraum der Rezidivstenose-Entstehung besitzen, hätten regelmäßige Kontrollen über einen Zeitraum von sechs Monaten die Aussagekraft der vorliegenden Studie erhöht.

Die hyperglykämische Stoffwechsellage führt zu einer Glykolisation verschiedenster menschlicher Strukturen. Die vorliegende Arbeit konzentrierte sich lediglich auf den Nachweis von glykolisiertem Hämoglobin. Messungen weiterer glykolisierter Strukturen (Strukturproteine, Serumproteine) könnten die Aussagen bekräftigen oder widerlegen.

Die Beurteilung des PTCA-Ergebnisses unterlag dem subjektiven Ermessen des interventionellen Kardiologen. Davon und von anderen nicht erfaßten, aber das PTCA-Ergebnis beeinflussenden Faktoren dürften Ungenauigkeiten ausgehen.

Nachfolgende Studien sollten untersuchen, ob eine kurzzeitige Optimierung der Blutzucker-Einstellung vor und während der PTCA das PTCA-Ergebnis bei Diabetikern beeinflussen kann.

## 5 Zusammenfassung

Die genauen pathophysiologischen Mechanismen der Rezidivstenose nach PTCA sind bei Diabetikern zu großen Teilen noch unbekannt. Eine Beeinflussung der Rezidivstenose durch die spezielle metabolische Situation des Diabetikers und eine Korrelation zum normalen Ablauf des Atherosklerose-Prozesses konnte bisher noch nicht nachgewiesen werden. Als Ursachen der Rezidivstenose wurden jedoch angiographische, prozedurale und klinische Faktoren erkannt.

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden 218 Patienten mit einem Diabetes mellitus (42,7 % Insulin-behandelte, 57,3 % Nicht-Insulin-behandelte Diabetiker) und einer Koronaren Herzkrankheit einer PTCA oder einer PTCA mit Stentimplantation (39,9 %) unterzogen. Bei 85,8 % der Patienten erfolgte 6 Monate nach dem Eingriff eine Kontrollangiographie. Die Studienendpunkte sind (1) die Rezidivstenose im zuvor dilatierten Areal mit der Notwendigkeit eines erneuten Eingriffs, Re-PTCA oder Bypassoperation, definiert als *TLR* (target lesion revascularisation) und (2) kardiovaskulärer Tod oder transmuraler bzw. nicht-transmuraler Myokardinfarkt, definiert als *MACE* (major adverse cardiac event).

Die durchschnittliche Rezidivstenose-Rate betrug 38,5 %. Dabei bestand eine signifikant höhere Rezidivstenose-Rate für Insulin-behandelte Diabetiker gegenüber Nicht-Insulin-behandelten Diabetikern (alle: 44,3 % vs. 34,3 %, gestentet: 38,9 % vs. 26,5 %, ungestentet: 46,5 % vs. 42,4 %). Das Rezidivstenose-Risiko der Insulin-behandelten Patienten ist signifikant erniedrigt, wenn zum Zeitpunkt der PTCA günstige Nüchtern-Blutzucker-Werte bzw. HbA<sub>1c</sub>-Werte vorliegen. Bei den gestenteten Läsionen konnte die Rezidivstenose-Rate für Insulin-behandelte und Nicht-Insulin-behandelte Diabetiker durch eine Einstellung der Nüchtern-Blutzucker-Spiegel auf Werte  $\leq 6$  mmol/l signifikant reduziert

werden (alle: 28,1 % vs. 41,2 %, Insulin-behandelt: 36,4 % vs. 44,4 %, Nicht-Insulin-behandelt: 29,7 % vs. 41,0 %). Für die Insulin-behandelten Diabetiker sind die Rezidivstenose-Raten bei ungünstigen C-Peptid-Werten ebenfalls signifikant erhöht (alle: 44,6 % vs. 48,1 %, gestentet: 47,5 % vs. 51,0 %, ungestentet: 43,1 % vs. 48,9 %).

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß die diabetische Stoffwechselsituation beim ohnehin gesteigerten Rezidivstenose-Prozeß der Diabetiker möglicherweise eine entscheidende Rolle spielen könnte. Sie stützen die Annahme, daß die Hyperglykämie des Diabetikers einen fördernden Einfluß auf den Rezidivstenose-Prozeß hat. Der dargelegte Zusammenhang zwischen erhöhtem C-Peptid-Spiegel und gesteigerten Rezidivstenose-Raten bei Insulin-behandelten Diabetikern unterstützt die Vermutung, daß eine restliche C-Peptid-Sekretion, verbunden mit einer Hyperinsulinämie, ebenfalls den Rezidivstenose-Prozeß fördert.

Diese Ergebnisse eines erstmals aufgezeigten Zusammenhangs zwischen Rezidivstenose und Glykämie bzw. Insulinämie sollten jedoch durch weitere Studien belegt werden, bevor weitreichende Konsequenzen für den klinischen Alltag gezogen werden. In diesem Zusammenhang sollte auch die Optimierung der Stoffwechselsituation vor PTCA (insbesondere der Insulin-behandelten Patienten) stehen. Bei Bestätigung der hier ermittelten Daten könnte durch eine Optimierung der glykämischen Stoffwechsellage der mit einem hohen Risiko behafteten Diabetiker vor einer PTCA eine Verbesserung des PTCA-Langzeitergebnisses erreicht werden.



## 6 Literaturverzeichnis

- [1] KANNEL, W. B., MCGEE, D. L.:  
Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham Study.  
JAMA 241 (1979) 2035-2038
- [2] VAN BELLE, E., BAUTERS, C., HUBERT, E., BODART, J-C.,  
ABOLMAALI, K., MEURICE, T., MCFADDEN, E., LABLANCHE, J-M.,  
BERTRAND, M. E.:  
Restenosis rates in diabetic patients: A comparison of coronary  
stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels.  
Circulation 96 (1997) 1454-1460
- [3] KEEN, H., JARRETT, R. J., FULLER, J. H., MCCARTNEY, P.:  
Hyperglycemia and arterial Disease.  
Diabetes 30 (1981) 49-53
- [4] DUCIMETIERE, P., ESCHWEGE, E., PAPOZ, L., RICHARD, J. L.,  
CLAUDE, J. R., ROSSELIN, G.:  
Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial  
infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged  
population.  
Diabetologia 19 (1980) 205-210
- [5] MORAES, D. L., LEOPOLD, J. A.; CUPPLES, A., MOXEY, C., RYAN, T.  
J., JACOBS, A. K.:  
Diabetes does not Influence Outcome of Percutaneous Coronary  
Intervention. (Abstract)  
Circulation / Suppl. I (1998) I-147
- [6] HOLMES, D. R., RIHAL, C. S., GARRAT, K. N., TERZIK, A., GRILL, D.:  
Relationship Between Diabetic Glycemic Control and Outcome  
After Percutaneous Coronary Intervention.  
Circulation / Suppl. I (1998) I-148
- [7] TIMMIS S. B. H., CATLIN, T. R., BOURA, J., TOMAKA, L., TIMMIS, G.  
C.:  
The Influence of Diabetes on In-Hospital Outcomes Following  
Percutaneous Coronary Revascularization.  
Circulation / Suppl. I (1998): I-148

- [8] DREBLER, H. TH., GÖTTMANN, K.-P.:  
Pathophysiologie der koronaren Herzkrankheit.  
In: Hrsg. Dieterich, H. A., Mörl, H.: Koronare Herzkrankheit,  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart (1993), 29-44
- [9] MÜLLER-WIELAND, D., KRONE, W.:  
Moderne Aspekte zur Pathogenese der Atherosklerose und des  
koronaren Plaques.  
In: Hrsg. Mehnert, H.: Herz, Gefäße und Diabetes, Das metabolische  
Syndrom im Blickfeld von Kardiologie und Diabetologie, Medikon  
Verlag (1997), 65-81
- [10] MÖRL, H.:  
Epidemiologie, Pathogenese und Risikofaktoren arteriosklerotischer  
Gefäßkrankheiten.  
In: Hrsg. Mörl, H.: Gefäßkrankheiten in der Praxis, VCH  
Verlagsgesellschaft (1992), 1-64
- [11] GRÖNEFELD, G., KLEPZIG, H., KALTENBACH, M.:  
Nichtinvasive Diagnostik- Ruhe-EKG und Ergometrie.  
In: Hrsg. Dieterich, H. A., Mörl, H.: Koronare Herzkrankheit,  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart (1993), 115-124
- [12] KNEISSL, G. D., SCHOLZ, M., WINKELMANN, B. R.:  
Echokardiographie bei der koronaren Herzkrankheit.  
In: Hrsg. Dieterich, H. A., Mörl, H.: Koronare Herzkrankheit,  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart (1993), 131-160
- [13] GÖRNANDT, L., ROSKAMM, H.:  
Koronarangiographie.  
In: Hrsg. Roskamm, H.: Koronarerkrankungen, Handbuch der  
Inneren Medizin, Springer-Verlag (1984) 503-557
- [14] MÜLLER, K. D.:  
ACE-Hemmer und koronare Herzkrankheit.  
In: Hrsg. Dieterich, H. A., Mörl, H.: Koronare Herzkrankheit,  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart (1993), 267-271
- [15] ISCHINGER, TH., GRUENTZIG, A. R.:  
Perkutane transluminale Koronarangioplastie.  
In: Hrsg. Roskamm, H.: Handbuch der inneren Medizin. Band IX:  
Herz und Kreislauf, Teil 3: Koronarerkrankungen. Springer-Verlag  
(1984) 1301-1317

- [16] HENDRICKX, P., BRASSEL, F., FISCHER, M.:  
Nichtoperative interventionelle Verfahren.  
In: Hrsg. Alexander, K., Albes, J. M.: Gefäßkrankheiten, Urban & Schwarzenberg; München (1994) 382-413
- [17] SCHUNKERT, H., KROMER, E. P.:  
Indikation zur Herzkatheteruntersuchung  
In: Hrsg. Schunkert, H., Kromer, E. P.: Rationelle Diagnostik und Therapie bei koronarer Herzerkrankung. Springer-Verlag (1999) 87-109
- [18] KRUECK, F., KAUFMANN, W.:  
Erkrankungen des Herzens und des Kreislaufs  
In: Therapiehandbuch. Urban & Schwarzenberg (1992) 6-32
- [19] PETERSEN, J.:  
Perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA).  
In: Hrsg. Roskamm, H., Reindell, H.: Herzkrankheiten: Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie. Springer-Verlag (1996) 1410-1423
- [20] FREED, M.:  
Restenosis.  
In: Hrsg. Freed, M., Griners, C.: Manual of Interventional Cardiology. Physicians Press (1994) 236-246,
- [21] HEIDLAND, U. E., MICHEL, C. J., HEINTZEN, M. P., STRAUER, B. E.:  
Re-Stenose nach PTCA. Pathophysiologische Grundlagen und Möglichkeiten der pharmakologischen und katheterinterventionellen Prävention.  
Dtsch. med. Wschr. 123 (1998) 840-846
- [22] ARONSON, D. BLOOMGARDEN, Z., RAYFIELD, E. J.:  
Potential Mechanisms Promoting Restenosis in Diabetic Patients.  
J. Am. Coll. Cardiol. 27 (1996) 528-535
- [23] HÖFLING, B., GONSCHIOR, P., ESIN, S., NIKOL, S.:  
Das Problem der Restenose nach Angioplastie. Klinische Bedeutung, Pathobiologie, zukünftige Entwicklung zur Suppression der Rezidivstenose.  
Der Internist 38 (1997) 31-43

- [24] STONE, G. W., HODGSON, J. M., ST-GOAR, F. G., FREY, A., MUDRA, H., SHEEHAN, H., LINNEMEIER, T. J.:  
Improved procedural results of coronary angioplasty with intravascular ultrasound-guided balloon sizing: the CLOUT Pilot Trial. Clinical Outcomes With Ultrasound Trial (CLOUT) Investigators.  
Circulation 95 (1997) 2044-2052
- [25] LEVINE, G. N., JACOBS, A. K., KEELER, G. P., WHITLOW, P. L., BERDAN, L. G., LEYA, F., TOPOL, E.J., CALIFF, R. M.:  
Impact of Diabetes Mellitus on Percutaneous Revascularization (CAVEAT-I).  
Am J Cardiol 79 (1997) 748-755
- [26] REIFART, N., VANDORMAEL, M., KRAJCAR, M., GOHRING, S., PREUSLER, W., SCHWARZ, F., STORGER, H., HOFMANN, M., KLOPPER, J., MULLER, S., HAASE, J.:  
Randomized comparison of angioplasty of complex coronary lesions at a single center. Excimer Laser, Rotational Atherectomy and Ballon Angioplasty Comparison (ERBAC) Study.  
Circulation 96 (1997) 91-98
- [27] SERRUYS, P. W., DE JAEGERE, P.:  
A comparison of Balloon-Expandable-Stent Implantation with balloon angioplasty in Patients with coronary artery disease.  
N Engl J Med 331 (1994) 489-495
- [28] SAVAGE, M. P., FISCHMAN, D. L., RAKE, R., LEON, M. B., SCHATZ, R. A., PENN, I., NOBUYOSHI, M., MOSES, J., HIRSHFELD, J., HEUSER, R., BAIM, D., CLEMAN, M., BRINKER, J., GEBHARDT, S., GOLDBERG, S.:  
Efficacy of coronary stenting versus balloon angioplasty in small coronary arteries. Stent Restenosis Study (STRESS) Investigators.  
J-Am-Coll-Cardiol. 31 (1998) 307-311
- [29] BLOOM, A., IRELAND, J.:  
Farbatlas zum Diabetes mellitus.  
Reihe Diabetes, Aktuelles Wissen Hoechst, de Gruyter (1984)
- [30] KOSCHINSKY, TH., GRIES, F. A.:  
Pankreas: Diabetes mellitus.  
In: Hrsg. Reinwein, D., Benker, G.: Klinische Endokrinologie und Diabetologie. Schattauer Verlag, Stuttgart (1992), 219-244

- [31] VIERHAPPER, H.:  
Diabetes mellitus und Hypertonie.  
In: Hrsg. Waldhäusl, W., Gries, F. A.: Diabetes in der Praxis,  
Springer-Verlag (1996), 410-418
- [32] VIERHAPPER, H., BRATUSCH-MARRAIN, P., RATHEISER, K.,  
WALDHÄUSEL, W.:  
The diuretic and natriuretic action of human atrial natriuretic peptide  
in humans: lack of effect of exogenous insulin.  
Metabolism 38 (1989) 1170-1172
- [33] JANKA, H. U., STANDL, E., STIEGLER, H., STANDL, R.:  
Angiopathien bei Diabetes mellitus.  
In: Hrsg. Mehnert, H., Schöffling, K., Standl, E., Usadel, K. H.:  
Diabetologie in Klinik und Praxis, Thieme-Verlag (1994), 418-460
- [34] WILSON, P. W.:  
Diabetes mellitus and coronary heart disease.  
Am-J-Kidney-Dis 32 (1998) 89-100
- [35] JAFFE, A. S., SPADARO, J. J., SCHECHTMANN, K., ROBERTS, R.,  
GELTMANN, E. M., SOBEL, B. E.:  
Increased congestive heart failure after myocardial infarction of  
modest extent in patients with diabetes mellitus.  
Am. Heart J. 108 (1984) 31-37
- [36] LESCHKE, M.:  
Diabetes mellitus und kardiale Komplikationen, das Syndrom des  
diabetischen Herzens.  
In: Hrsg. Berger: Diabetes mellitus, Urban & Schwarzenberg,  
(1995), 541-548
- [37] WEISSWANGE, A., BETZ, P., ROSKAMM, H.:  
Spezielle Aspekte der koronaren Herzkrankheit bei Diabetikern.  
In: Hrsg. Gleichmann, U., Sauer, H., Petzoldt, R., Mannebach, H.:  
Diabetes und Herz, Steinkopff Verlag, Darmstadt (1986)
- [38] LINCOFF, A. M.:  
Does stenting prevent diabetic arterial shrinkage after percutaneous  
coronary revascularization?  
Circulation 96 (1997) 1374-1377

- [39] ABIZAID, A., KORNOWSKI, R., MINTZ, G. S., HONG, M. K., ABIZAID, A. S., MEHRAN, R., PICHARD, A. D., KENT, K. M., SATLER, L. F., WU, H., POPMA, J. J., LEON, M. B.:  
The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation.  
J Am Coll Cardiol 32 (1998) 584-589
- [40] KORNOWSKI, R., MINZ, G. S., KENT, K. M., PICHARD, A. D., SATLER, L. F., BUCHER, T. A., HONG, M. K., POMPA, J. J., LEON, M. B.:  
Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyper-plasia: a serial intravascular ultrasound study.  
Circulation 95 (1997) 1366-1369
- [41] KANNEL, W. B., MCGEE, D. L.:  
Diabetes and cardiovascular risk factors. The Framingham study.  
Circulation 59 (1979) 8-13
- [42] BALKAU, B., SHIPLEY, M., JARRET, R. J., PYÖRÄLÄ, K., PYÖRÄLÄ, M., FORHAN, A., ESCHWEGE, E.:  
High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men.  
Diabetes Care Vol. 21, 3 (1998) 360-367
- [43] STERN, M. P.:  
Glycemia and Cardiovascular Risk.  
Diabetes Care Vol. 20, 10 (1997) 1501-1502
- [44] KUUSISTO, J., MYKKANEN, L., PYORALA, K., LAAKSO, M.:  
Non-insulin-dependent diabetes and metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects.  
Diabetes 43 (1994) 960-967
- [45] WILSON, P. W., CUPPLES, L. A., KANNEL, W. B.:  
Is hyperglycemia associated with cardiovascular disease? The Framingham Study.  
Am-Heart-J. 121 (1991) 586-590

- [46] MEIGS, J. B., MITTLEMAN, M. A., NATHAN, D. M., TOFLER, G. H., SINGER, D. E., MURPHY-SHEEHY, P. M., LIPINSKA, I., D'AGOSTINO, R. B., WILSON, P. W.:  
Hyperinsulinemia, hyperglycemia and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study:  
JAMA 283 (2000) 221-228
- [47] FONTBONNE, A., ESCHWEGE, E.:  
Diabetes, hyperglycemia, hyperinsulinemia and arteriosclerosis: epidemiological data.  
Diabetes Metab 13 (1987) 350-353
- [48] ESCHWEGE, E., RICHARD, J. L., THIBULT, N., DUCIMETIERE, P., WARNET, J. M., DLAUDE, J. R., ROSSELIN, G. E.:  
The Paris Prospective Study, ten years later.  
Horm Metab Res 15/ Suppl (1985) 41-46
- [49] SINGER, D. E., NATHAN, D. M., ANDERSON, K. M., WILSON, P. W. F., EVANS, J. C.:  
Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of Framingham Heart Study.  
Diabetes 41 (1992) 202-208
- [50] BROWNLEE, M., CERAMI, A., VLISSARA, H.:  
Advanced glycolysation end products in tissue and biochemical basis of diabetic complications.  
New Engl. J. Med. 318 (1988) 1315-1321
- [51] DEFRONZO, R. A., FERRANINI, E.:  
Insulin resistance: A multifaced syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease.  
Diabetes Care 14 (1991) 173-194
- [52] DEFRONZO, R. A.:  
Insulin resistance, hyperinsulinemia, and coronary artery disease: a complex metabolic web.  
J-Cardiovasc-Pharmacol. 20/ Suppl. 11 (1992) 1-16
- [53] SIEDE, W. H., ZIEGLER, A.-G.:  
Laboratoriumsuntersuchungen  
In: Hrsg. Mehnert, H., Schöffling, K., Standl, E., Usadel, K.-H.:  
Diabetologie in Klinik und Praxis, Thieme Verlag Stuttgart (1994)  
84-110

- [54] WINOCOUR, P. H., JEACOCK, J., KALSI, P., GORDON, C., ANDERSON, D. C.:  
The relevance of persistent C-peptide secretion in Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus to glycaemic control and diabetic complications.  
Diabetes Res Clin Pract 9 (1990) 23-35
- [55] DONATELLI, M., SCARPINATO, A., BUCALO, M. L., RUSSO, V., IRACI, T., VASSALLO, C.:  
Stepwise increase in plasma insulin and C-peptide concentrations in obese, in obese hypertensive and in obese hypertensive diabetic subjects.  
Diabetes Res 17 (1991) 125-129
- [56] RONNEMAA, T., LAAKSO, M., PUUKKA, P., KALLIO, V., PYORALA, K.:  
Atherosclerotic vascular disease in middle-aged, insulin-treated diabetic patients. Association with endogenous insulin secretion capacity.  
Arteriosclerosis 8 (1988) 237-244
- [57] KREISBERG, R. A.:  
Diabetic dyslipidemia.  
Am J Cardiol 82 (1998) 67-73
- [58] WOLFRAM, G.:  
Hyperlipoproteinämie  
In: Hrsg. Mehnert, H.: Stoffwechselkrankheiten, Thieme Verlag Stuttgart (1985) 246-301
- [59] WILSON, P. W., GARRISON, R. J., CASTELLI, W. P., FEINLEIB, M., MCNAMARA, P. M., KANNEL, W. B.:  
Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: role of lipoprotein cholesterol.  
Am J Cardiol 46 (1980) 649-654
- [60] GARRISON, R. J., WILSON, P. W., CASTELLI, W. P., FEINLEIB, M., KANNEL, W. B., MCNAMARA, P. M.:  
Obesity and lipoprotein cholesterol in the Framingham offspring study.  
Metabolism 29 (1980) 1053-1060



- [61] DAHM, J. B., FELDRAPPE, A., REITER, M.:  
The Influence of Current- and Long-term Metabolic Control on  
PTCA-Outcome in Diabetes Mellitus. (Publikation in Vorbereitung)