

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Institut für Prävention und Sportmedizin

**Determinanten von ultrasonographischen
Atherosklerosemarkern der A. carotis bei Typ 1
diabetischen Kindern und Erwachsenen**

Heike Christine Einhellig

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.- Prof. Dr. A. Schmidt- Trucksäss, Universität Basel/Schweiz
2. Univ.- Prof. Dr. J. J. Hauner

Die Dissertation wurde am 21.04.2011 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 28.09.2011 angenommen.

Danksagung

Ich möchte Herrn Prof. Dr. med. Schmidt- Trucksäss meinen Dank ausdrücken, dass er mich dazu ermutigte, diese Arbeit zu schreiben und mich in vielen geduldigen Diskussionen mit wertvollen Ratschlägen dabei unterstützte.

Von ganzem Herzen möchte ich meinem Vater danken.

PD Dr. med. Dalla Pozza und den Krankenschwestern der Kinderklinik bin ich zum Dank verpflichtet für die sehr freundliche und stetig hilfreiche Zusammenarbeit mit der Hauner'schen Kinderklinik.

Auch Herrn Prof. Dr. med. Halle, Leiter des Instituts für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin schulde ich meinen Dank für das Wohlwollen und Entgegenkommen, die er mir auch mithilfe seines Teams ermöglichte.

Ich möchte hier auch Dipl.-Stat. Dr. Tibor Schuster (IMSE- Institut) Dankbarkeit aussprechen für die großzügige statistische Unterstützung mit stetig guter Laune.

Ich danke vor allem auch meinem guten Freund Philipp, der mir in vielen Stunden motivierend und beratend zur Seite stand.

Abkürzungsverzeichnis

pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
ACC	Arteria Carotis Communis
IMT	Intima- Media Thickness = Intima- Media Dicke
IMR	Intima- Media Roughness = Intima- Media Rauheit
WI	Wallinhomogeneity = Wandinhomogenität
DM	Diabetes Mellitus
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
SMC	Small Muscle Cell
oxLDL	oxidiertes LDL
TNF	Tumornekrosefaktor
IL	Interleukin
TF	Tissue Factor
ICAM	Inter-Cellular Adhesion Molecule
VCAM	Vascular cell adhesion molecule
AGE	Advanced glycation endproducts
KHK	koronare Herzkrankheiten
PAI	Plasminogen Aktivator Inhibitor
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
US	Ultraschall
IM	Intima- Media Schicht

IMT _{mean}	mittlere IMT
IMT _{min}	minimal gemessene IMT
IMT _{max}	maximal gemessene IMT
BMI	Bodymassindex
HDL	High- Density- Lipoprotein- Cholesterin
LDL	Low- Density- Lipoprotein- Cholesterin
gesChol	Gesamtcholesterin
TG	Triglyzeride
HbA _{1c}	Hämoglobin A1c
KHG	Krankheitsgruppe
r	Korrelationskoeffizient
p	Signifikanz
MW	Mittelwert
SD	Standardabweichung
NO	Stickoxid
sBP	systolic blood pressure= systolischer Blutdruck
dBp	diastolic blood pressure= diastolischer Blutdruck
EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Fragestellung.....	5
3	Patienten und Methoden	6
3.1	Patientenkollektiv	6
3.1.1	Studiendesign	6
3.2	Untersuchungsinhalt.....	8
3.2.1	Risikofaktoren	8
3.3	Methoden	11
3.3.1	Ultraschalluntersuchung.....	11
3.3.2	Automatisches Detektionsprogramm.....	13
3.4	Statistische Auswertung.....	14
4	Ergebnisse	16
4.1	Charakterisierung des Probandenkollektivs	16
4.2	Quantifizierung des arteriosklerotischen Risikoprofils	18
4.2.1	Anthropometrie	19
4.2.2	Laborparameter	20
4.2.3	Blutdruck.....	23
4.2.4	Risikoverhalten	25
4.2.5	Familienanamnese	25
4.2.6	Medikamenteneinnahme	26
4.3	Wandparameter.....	26
4.3.1	IMT	26
4.3.2	IMR und WI	30
4.3.3	Multivariable Regressionsanalyse	33

4.3.4	Bivariate Korrelationen.....	34
4.3.5	Interaktion	36
4.3.6	Zusammenfassung der Ergebnisse	36
5	Diskussion	39
5.1	Risikoprofil bei Diabetes mellitus Typ 1.....	39
5.1.1	Typ 1 Diabetes und HbA _{1c}	39
5.1.2	Alter	42
5.1.3	Weitere Risikofaktoren	44
5.2	IMT im Vergleich mit IMR und WI	51
5.3	Limitierungen.....	53
5.4	Zusammenfassung	54
6	Anhang.....	56
6.1	Abbildungsverzeichnis.....	56
6.2	Tabellenverzeichnis.....	56
6.3	Literaturangaben	58

1 Einleitung

Der *Diabetes mellitus Typ 1 (DM1)* ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des Pankreas. Es kommt hierbei zur selektiven und progredienten Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen in den Langerhans'schen Inseln durch körpereigene Antikörper. Die Folge ist ein absoluter Insulinmangel mit potentiellen hyperglykämischen Zuständen. Nach neuestem Forschungsstand sind genetische Veränderungen im Bereich der HLA-Merkmale für die Entstehung von Diabetes mellitus Typ 1 [Buzzetti et al. 1998] von besonderer Bedeutung. Eine vermehrte Assoziation zu weiteren Autoimmunerkrankungen (M. Addison, Thyreoiditis, Hashimoto) [Dalton et al. 1992] und auch Umweltfaktoren als Trigger (z.B. Cocksackivirusprotein [Kaufman et al. 1992], Kuhmilch [Marienfeld et al. 2007]) für die Aktivierung zytotoxischer T-Lymphozyten werden zusätzlich diskutiert [Dahlquist et al. 1994, Blom et al. 1991, Virtanen et al. 1992].

Diabetes mellitus Typ 1 ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen [Järvisalo et al. 2004]. Mehrere Studien zeigten ein zwei- bis zehnfach erhöhtes Risiko für die Entwicklung arteriosklerotischer Erkrankungen [Pyörälä et al. 1987, Daneman 2006]. Zerebraler Insult, Myokardinfarkt oder periphere arterielle Verschlusskrankheiten (pAVK) wurden bereits 1974 als Folgeerkrankungen in der Framingham Studie beschrieben [Kanel et al. 1979]. Während bei der primären Atherosklerose die Ätiologie unbekannt ist, kommt es bei der sekundären Form nach längerandauernden metabolischen, entzündlichen und physikalischen Einflüssen zu Gefäßwandschäden, die dann später in einen sklerosierenden und folglich stenosierenden Gefäßumbau übergehen. Bereits früh im Kindesalter führt Diabetes mellitus zu ersten Läsionen der Intima-Media Schicht in Gefäßen [Zieske et al. 2002, Laron-Kenet et al. 2001]. Die genaue Pathophysiologie des Arterioskleroseprozesses des Typ-1-Diabetes ist bis heute nicht eindeutig aufgeklärt, wobei ein Zusammenhang in epidemiologischen Studien beschrieben wird. Zahlreiche

Pathomechanismen für ein rasches Fortschreiten der Arteriosklerose bei Patienten mit DM Typ 1 diskutierte Beckman et al. (2002): Verzögerte Proliferation sowie eingeschränkte Konfluenz der Endothelzellen [Kamal et al. 1998], als auch eine verstärkte Einwanderung von Entzündungszellen (Monozyten und CD4+-Lymphozyten) durch Aktivierung des Endothels mit Freisetzung chemotaktisch wirksamer Proteine (Chemokine) und der Expression von Adhäsionsmolekülen (ICAM, VCAM, E-Selectin) wurden ursächlich vermutet. Desweiteren kommt es durch Glukose im Serum zu einer verstärkten Leukozytenadhäsion an das Endothel [Kamal et al. 1998]. Ein weiterer wichtiger Punkt der endothelialen Dysfunktion ist zum einen der Verlust antithrombogener Eigenschaften des Endothels und zum anderen eine erhöhte Thrombogenität der Zellen. Auch hier scheint beim Diabetiker eine verstärkte Advanced Glycation Endproducts (AGE)-induzierte Gewebsthromboplastinexpression („tissue factor expression“) von großer Bedeutung zu sein [Bierhaus et al. 1997]. Zudem legen Studien [Marx et al. 2004, Walcher et al. 2004] nahe, dass auch das Insulinspaltprodukt C-Peptid, eine eingeschränkte, endothelabhängige Vasodilatation [Balletshofer et al. 2000] und eine durch Glukose selbst induzierte verstärkte Migration der Small Muscle Cells (SMC) [Mori et al. 2002, Takemoto et al. 2000] arteriosklerosefördernd wirken. Bei Diabetikern wird durch AGE die Expression von Tissue Factors (TF) induziert und zugleich findet sich bei ihnen eine verstärkte TF-Expression auf Monozyten, was zeigt, dass eine erhöhte Inzidenz für koronaren Herzkrankheiten (KHK) bei Diabetikern vorhanden ist [Ichikawa et al. 1998]. Ein weiterer wichtiger Faktor ist eine vermehrte Freisetzung von Thromboxan A2 und weiterer bioaktiver Prostaglandine sowie eine gesteigerte Thrombinsynthese. Es zeigen sich auch Veränderungen der Plättchenmembran, woraus eine gesteigerte Plättchenadhäsion und -aggregation resultiert. Auch die körpereigene Fibrinolyse ist massiv eingeschränkt, wobei es hierbei zu einer starken Erhöhung des wichtigsten Fibrinolyseinhibitors, PAI-1 kommt [Sobel et al. 1998]. Zusammenfassend führt Diabetes mellitus Typ 1 zu einer Beschleunigung atherosklerotischen Krankheitsprozesses. Es involviert die Einflüsse der Hyperglykämie, der Glykierung und der oxidativen Endprodukte auf die endotheliale Dysfunktion. Dieses führt im Gefolge

zu Vasokonstriktion, proinflammatorischen Prozessen, prothrombotischen Veränderungen und zur atherosklerotischen Plaqueruptur.

Doch trotz zahlreicher Studien, welche die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen KHK und erhöhten Glukosewerten vielfach pathologisch darlegen [Ogawa et al. 2009, Beckman et al. 2002], stellt sich die Frage nach der *genauen Bedeutung des Diabetes mellitus Typ 1 und damit des HbA_{1c}* auf die Intima- Media Schicht. Die Rolle des Diabetes mellitus Typ 1 ist in der Literatur umstritten. Ogawa et al [Ogawa et al. 2009] konnte keine signifikante Assoziation von HbA_{1c} mit IMT im linearen Regressionsmodell nachweisen. Auch Jarvisalo et al fehlte ein direkter Zusammenhang von HbA_{1c} mit einer IMT- Erhöhung [Jarvisalo et al. 2002]. Widersprüchlich zeigte sich die Studie nach Larsen et al [Larsen et al. 2005]. Er konnte die eigenständige Rolle des HbA_{1c} als Risikofaktor nach multivariater Regressionsanalysen bestätigen. Allerdings musste das Ergebnis nach der Messung für die Männer wieder eingeschränkt werden, da ein signifikanter Zusammenhang nur für die Gruppe der Frauen bestand.

Begleitende arteriosklerosefördernde Faktoren wurden in vorangegangenen Studien mehrfach diskutiert. Die kausalpathogenetischen wichtigen Einflüsse, die sowohl endogenen als auch exogenen Ursprungs sein können, werden als *Risikofaktoren* bezeichnet. Zu den wichtigsten Konstellationen und Risikofaktoren gehören neben dem Diabetes mellitus: Geschlecht, Alter, Adipositas, körperliche Inaktivität, Hypertonie, erhöhter Blutdruck, Fettstoffwechselstörungen mit Erhöhung des Gesamtcholesterin- und des LDL-Cholesterin-Spiegels, Erhöhung des Triglyzeridspiegels, Bodymassindex (BMI) sowie eine Erniedrigung der HDL-Cholesterin-Werte im Plasma [Jarvisalo et al. 2002, Tanaka et al. 2001, Hanon et al. 2001]. Trotz ähnlicher Forschungsergebnisse der meisten Studien angesichts der Bedeutung der Risikofaktoren für eine Dickenzunahme der IMT, besteht bei manchen Risikofaktoren Uneinigkeit. Beispielsweise ist die der Einfluss des Geschlechts auf die IMT umstritten. Männer hatten nach Juonala et al [Juonala et al. 2008] ein um 0,02mm signifikant höhere IMT als Frauen. Hingegen wurde nach Larsen et al [Larsen et al. 2005] für die Gruppe der Frauen eine besondere Bedeutung der Risikofaktoren postuliert. HbA_{1c} war dort signifikant assoziiert mit höheren IMT_{mean}- Werten ($r^2=0,07$;

HbA_{1c}: $p=0,32$) im Vergleich zur Referenzpopulation. *Deshalb schien es auf Grund der aktuellen Ergebnisse und Einsichten zahlreicher Studien wichtig, diese Risikofaktoren im Zusammenhang mit Diabetes mellitus Typ 1 erneut zu untersuchen.*

Von besonderem Interesse ist in dieser Studie das Alter der teilnehmenden Patienten. Ein altersklassenübergreifender Vergleich (Kinder/Jugendliche < 18 Jahre, in der vorliegenden Arbeit wird zur Vereinfachung von Kindern gesprochen; Erwachsene 18-69 Jahre;) von IMT und der Einfluss der Risikofaktoren auf dessen Höhe bei simultan bestehendem Diabetes mellitus Typ 1 wurde in der Literatur noch nicht beschrieben. Dalla Pozza et al [Dalla Pozza et al. 2007] berichtete über signifikante Abhängigkeiten im multiplen Regressionsmodell. Für die Gruppe der Kinder konnte zwischen dem systolischen Blutdruck, dem Alter bei Erstdiagnose und dem Gesamtcholesterin verglichen mit der IMT für ein untersuchtes Kinderkollektiv mit Diabetes mellitus Typ 1 ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Distiller et al [Distiller et al. 2006] untersuchte die IMT von erwachsenen Langzeit-Typ 1 Diabetikern und berichtete zum einen über gleiche, aber auch über weitere signifikante Risikofaktoren. Er errechnete für die Erwachsenen signifikante Zusammenhänge der IMT mit dem Alter, der Dauer des Diabetes und des Blutdrucks. *Gemeinsamkeiten und Unterschiede des Risikoprofils von Erwachsenen und Kindern wurden in dieser einheitlichen Studie eruiert und bewertet.*

Die Diagnose und Verlaufsbeurteilung der Arteriosklerose erfolgte in früheren Studien meist mit ultrasonographischer Bestimmung der Intima- Media Dicke (IMT) an der Arteria Carotis Communis (ACC) [Velazquez et al. 2008]. Die vollständige und lückenlose Erfassung arteriosklerotischer Prozesse war wichtiger Bestandteil dieser Studie. Deshalb wurde die bereits durch Schmidt- Trucksäss et al [Schmidt- Trucksäss et al. 2003] erprobte Intima- Media Roughness (IMR) [Singh et al. 2003, Oren et al. 2003] und Wandinhomogenität (WI) in dieser Studie eingesetzt. Den überzeugendsten Beweis für eine Erweiterung des IMT- Modells lieferten Solberg und Eggen [Solberg et al. 1971]. Sie zeigten anhand histomorphologischer Untersuchungen eine Zunahme der IMT in Richtung der Bifurkation. Zudem wurden Unregelmäßigkeiten der fatty streaks in den Halsarterien beschrieben [Stary et al. 1995, Stary et al. 1994]. Dadurch

wurden vereinzelt auftretende Läsionen oft übersehen. *In der hier vorliegenden Untersuchung wurden deshalb auch IMR und WI unterstützend zur Bewertung der Atherosklerose betrachtet.*

2 Fragestellung

Es kann davon ausgegangen werden, dass der arteriosklerotische Prozess in der Kindheit beginnt und über eine lange Zeit unerkannt fortschreitet, bis erste unerwünschte klinische Anzeichen auftreten [Dahl-Jørgensen et al. 2005]. Raitakari et al (2003) betonte die negativen Auswirkungen des Risikoprofils der 12- bis 18- jährigen Jugendlichen auf die spätere Erwachsenen- IMT unabhängig vom simultan bestehendem Risikoprofil des Erwachsenen. Somit war das Ziel dieser Studie die Wirkung des Diabetes mellitus Typ 1 auf die Atherosklerose der Arteria carotis communis (ACC) bei simultan bestehenden Risikoparametern zu evaluieren- dargestellt anhand der Parameter IMT, IMR und WI. Von Bedeutung war auch der Vergleich zwischen den beiden Altersgruppen, den Erwachsenen und den Kindern.

Folgende Fragen sollten daher durch diese Untersuchung geprüft werden:

- Welche klassischen Risikofaktoren gibt es für IMT, IMR und WI für Jung und Alt (univariate und multivariate Analyse)? Welche Risikofaktoren finden sich bei Jung und Alt gemeinsam? Welche unterscheiden sich?
- Welchen Einfluss hat das Alter?
- Welchen Einfluss hat HbA_{1c}?
- Können IMR und WI die Aussagen von IMT stützen?

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Studiendesign

Im Rahmen von Kontrolluntersuchungen stellten sich insgesamt 256 Probanden vor. Das Studienkollektiv bestand aus zwei Altersgruppen (Kinder/Jugendliche <18 Jahre, Erwachsene 18-69 Jahre) mit Typ 1 Diabetikern und Kontrollprobanden. Die Auswahl und Untersuchung der teilnehmenden Kinder wurde durch PD Dr. Dalla Pozza an der Abteilung für Kinderkardiologie am Hauner'schen Kinderspital der Ludwigs-Maximilian- Universität München geleitet. Die erwachsenen Probanden wurden am Lehrstuhl für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin, Klinikum Rechts der Isar, Medizinische Fakultät der Technischen Universität München unter studienbetreuender Leitung von Prof. Dr. Schmidt- Trucksäss rekrutiert und untersucht. Insgesamt nahmen 53 Mädchen, 73 Jungen, 70 Frauen und 60 Männer teil. Die genauen anthropometrischen Daten werden in Kapitel 4 dargestellt.

Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie waren:

3.1.1.1 Einschlusskriterien

- Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 8 Jahren und < 18 Jahren;
Erwachsene im Alter zwischen 18 und 70 Jahren

-
- nachgewiesener Diabetes mellitus Typ 1 nach den Kriterien der American Diabetes Association [American Diabetes Association. 2003] für das Kollektiv der Diabetiker
 - Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten
 - Patientenaufklärung mit schriftlicher Einwilligung der Erwachsenen oder Einwilligungserklärung der Erziehungsberechtigten vor Untersuchungsbeginn
 - Kein Vorliegen einer bekannten Schwangerschaft

3.1.1.2 Ausschlusskriterien

- Patienten mit weiteren chronischen Erkrankungen
- Herzinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate oder eine dekompensierte Herzinsuffizienz
- Patienten mit akuten Infektionen
- Schwangerschaft, Stillzeit
- psychische Erkrankungen, Suchtformen oder sonstige Erkrankungen, welche die Fähigkeit der Patientin zur Einverständniserklärung oder zur Teilnahme an der Studie einschränken
- bekannte andere Gefäßerkrankungen

3.1.1.3 Bildkriterien

- Ultraschalluntersuchung nach den Kriterien der DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) zur Bestimmung von IMT, IMR und WI
- Qualität der Ultraschallbilder:
 - keine Echoschatten, da sonst Überlagerung der IM auf US- Bildern
 - eindeutig abgrenzbare Intima- Media- Schicht

-
- Mindestens zwei US- Bilder pro Proband

3.2 Untersuchungsinhalt

3.2.1 Risikofaktoren

Die persönlichen Daten sowie Familien- und Medikamentenanamnese wurden mittels standardisierten Fragebögen erhoben. Die Fragebögen wurden durch die Eltern der teilnehmenden Kinder und durch die erwachsenen Teilnehmer wahrheitsgetreu ausgefüllt. Für beide Altersgruppen war ärztliche Beratung zum Ausfüllen der Bögen zu jeder Zeit vorhanden. Die Untersuchung der Risikofaktoren erfolgte standardisiert. Im Folgenden wird auf die ermittelten Risikofaktoren (BMI, Blutdruck, Cholesterin, HDL, LDL, Triglyzeride, HbA_{1c}, Glukose genauer) eingegangen.

3.2.1.1 Anthropometrie

Die Werte wurden in standardisierten körperlichen Untersuchungen erhoben. Es wurde eine Gewichtsmessung in kg mit einer geeichten medizinischen Körperwaage und einer geeichten medizinischen Längenmessung in m durchgeführt. Der BMI für die Erwachsenen errechnete sich mit der folgenden Standardformel [Alberto et al. 2008]:

$$\frac{\text{Körpergewicht in kg}}{(\text{Körpergewicht in m})^2}$$

Die Einteilung der Gruppen erfolgte gemäß den allgemeinen Richtlinien der WHO 1995, 2000 und 2004:

BMI	
Normal	Bis 24,9 kg/m ²
Übergewichtig	25,0 bis 29,9 kg/m ²
Adipös	ab 30 kg/m ²

Tabelle 1: Einteilung des BMI in Gruppen

Für die Kinder errechnete sich der BMI nach Kromeyer-Hauschild und war abhängig von der Perzentilenberechnung in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Gewicht und Größe des Kindes [Kromeyer-Hauschild et al. 2008].

3.2.1.2 Blutdruck

Im Anschluss daran wurde der Blutdruck am rechten Oberarm des liegenden Patienten nach 3-4 min Ruhe gemessen. Die Messung erfolgte mit einem konventionellem oszillatorischem Messgerät (Kinder: DINAMAP; GE Healthcare, München, Deutschland; Erwachsene: Omron: Japan). Die Größe der Manschette war abhängig vom Durchmesser des Oberarms. Als erhöht galten für die erwachsenen Probanden ein systolischer Blutdruck > 140 mmHg und ein diastolischer Blutdruck von >90 mmHg nach DHL (Deutscher Hochdruckligaverein e.V. 2008). Für die Gruppe der Kinder galt eine Blutdruckperzentile ≥ 95 [Portal et al. 2004] als erhöht.

3.2.1.3 Laborparameter

Nach mindestens 8- stündiger Nahrungskarenz wurde den Teilnehmern eine venöse Blutprobe aus der V. antecubitalis entnommen. Es wurden HDL, LDL, Gesamtcholesterin, Triglyzeride, Glukose und HbA_{1c} bestimmt. Die Verarbeitung der Blutproben begann spätestens eine Stunde nach der Blutabnahme. Das Verfahren

entsprach dem Prinzip bereits vorangegangener Studien [Larsen et al. 2005]. Die Einteilung erfolgte nach den aktuellen Empfehlungen der NIH 2001, den Leitlinien der DDG 2007 und dem amerikanischen Committee on Nutrition [Daniels et al. 2008].

Laborparameter	Erwachsene	Kinder
HDL		
Normal	≥ 35 mg/dl (männlich) ≥ 45 mg/dl (weiblich)	< 95. Perzentile vom Alter
Erniedrigt	< 35 mg/dl (männlich) < 45 mg/dl (weiblich)	< 95. Perzentile vom Alter
LDL		
Normal	≤ 160 mg/dl	< 95. Perzentile vom Alter
Erhöht	> 160 mg/dl	< 95. Perzentile vom Alter
Gesamt- cholesterin		
Normal	≤ 200 mg/dl	< 95. Perzentile vom Alter
Erhöht	> 200 mg/dl	< 95. Perzentile vom Alter
Triglyzeride		
Normal	≤ 150 mg/dl	< 95. Perzentile vom Alter
Erhöht	> 150 mg/dl	< 95. Perzentile vom Alter
HbA_{1c}		
Normal	≤ 5,5 %	≤ 5,5 %
Erhöht	> 5,5 %	> 5,5 %
Glukose		
Normal	≤ 100 mg/dl	≤ 100 mg/dl
Erhöht	> 100 mg/dl	> 100 mg/dl

Tabelle 2: Übersicht der laborchemischen Normwerte für Erwachsene und Kinder

3.2.1.4 Familienanamnese und Risikoverhalten

Bei den Probanden wurde mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens die familiäre Krankheitsgeschichte (Diabetes mellitus und Herzinfarkt) ermittelt. Die Fragen bezogen sich auf Verwandte ersten Grades der Probanden.

Für die Kinder war kein konstantes oder episodisches Rauchverhalten bekannt. Unter den Erwachsenen fand sich ein geringer Anteil an Rauchern (siehe Kapitel Ergebnisse).

3.3 Methoden

3.3.1 Ultraschalluntersuchung

Nach Abschluss der Voruntersuchung wurden die Probanden ultrasonographisch auf pathologische Verdickungen der A. carotis untersucht. Die Ultraschalluntersuchung [Chambless et al. 1996, National Cholesterol Education Program] an der Arteria carotis [Lekakis et al. 2000, Held et al. 2001, Agewall et al. 2004, Girerd et al. 1994] galt als Standardmethode zur Erfassung des arteriosklerotischen Gefäßstatus.

Die Ultraschalluntersuchung der Kinder fand mit dem Gerät iE33 der Firma Philipps und einem linearem 11 MHz Schallkopf (Phillips Medizin Systeme GmbH, Hamburg, Germany) statt. Alle Ultraschallmessungen der Erwachsenen wurden mit einem Ultraschallgerät der Firma Esaote, Mylab 30, Italien durchgeführt. Dabei wurde der lineare, variable 5 bis 10 MHz- Schallkopf mit der Standardeinstellung von 10 MHz (Schallkopffapertur 32 mm) für die Messungen der Erwachsenen verwendet. Die Bilder wurden im B- Mode ausgewertet.

Alle Untersuchungen der rechten sowie der linken ACC wurden nach standardisiertem Verfahren gemäß den Qualifikationsvoraussetzungen §135 Abs. 2 SGB V [Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2011] durchgeführt.

Nach 10 bis 15 minütiger Ruhephase wurden die Patienten in einem leicht abgedunkeltem Raum untersucht. Dabei wurde der Hals des auf dem Rücken liegenden Probanden leicht zur rechten bzw. linken Seite gedreht. Gemäß den Standardtechniken wurde zuerst der Bulbus der A. carotis communis gesucht sowie der Bereich der A. carotis communis ein- bis zwei Zentimeter proximal der Bulbusregion. Der Fokus des Bildes war die posteriore Wand der Arterie - die schallkopferne Arterienwand [Wong et al. 1993]. Der optimale kreislaufunabhängige Messpunkt lag im letzten 1cm- Wandabschnitt proximal der Bifurkation [Van Bortel et al. 2005]. Der Bereich der Messung umfasste bei jedem Patienten 1,0 cm. Zur erleichterten Auffindung der gewünschten Segmente wird der Hals zunächst mit dem Schallkopf seitlich am Hals anliegend von lateral im Querschnitt gescannt. Danach wird der Schallkopf um 90 Grad gedreht für eine optimale Darstellung der longitudinalen Schnittebene der ACC. Es wurden zwei verschiedene Winkel für die Beurteilung und Erstellung der Bilder verwendet: lateral und anterior- oblique [De Groot et al. 2004, Aggoun et al. 2005, Touboul et al. 2004, Schmidt- Trucksäss 2009].

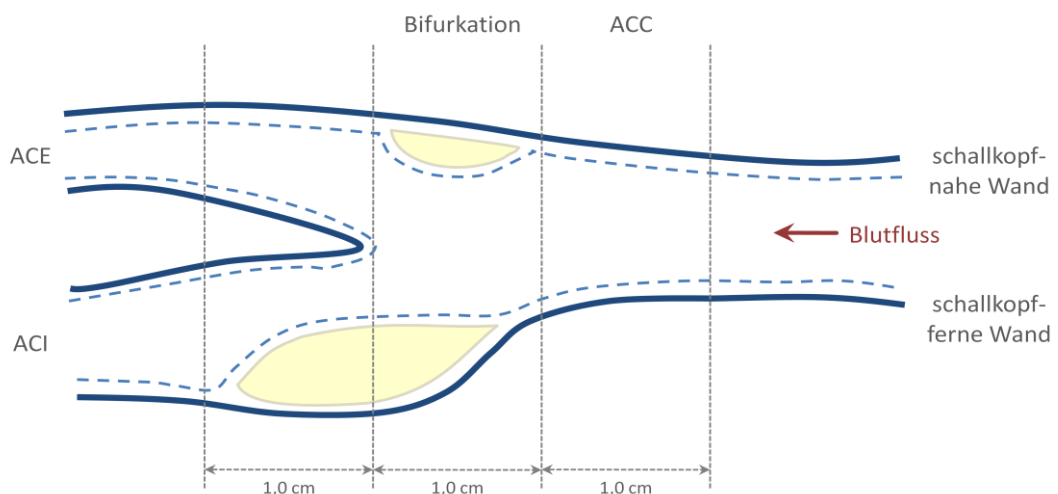


Abbildung 1: Schematische Zeichnung der Arteria Carotis: Die Bifurkation der A. carotis communis (ACC) in die interne (ACI) und externe Arteria carotis (ACE) und die Lokalisation der Ultraschallmessung

Folgende Punkte garantierten eine sorgfältige Ultraschallmessung [Zanchetti et al. 2004]:

- Untersuchung durch gleichen Arzt (Untersuchung durch den gleichen Arzt in jeder Gruppe)
- Betrachtung und Vergleich der gleichen Arterienseite
- Verwendung der gleichen Untersuchungstechnik mit den gleichen oder ähnlichen Ultraschallgeräten
- Regelmäßige Kontrollmessungen

Zusätzlich erfolgte die Analyse für den Untersucher (Reader) verblindet.

Für die weitere Auswertung wurden die Bilder auf einem digitalem Speichergerät (RGB- Signal, Sony DKR Recorder, Japan) gesichert.

3.3.2 Automatisches Detektionsprogramm

Das in dieser Studie verwendete automatische Detektionsprogramm [Cheng et al. 2002] ist ein Verfahren zur Darstellung der Unregelmäßigkeit und Dicke der IM- Schicht der Arteria carotis und diente somit zum Nachweis atherosklerotischer Wandveränderungen. Cheng et Schmidt- Trucksäss entwickelten dieses Programm zur vereinfachten Auswertung von IMT- Bildern mit den Fragestellungen IMT, IMR und WI. Zu Beginn startet eine automatische Konturerkennung mit automatischer Erkennung und Kalibrierung der x- und y- Achse an einem zu bestimmenden Punkt oberhalb der IM- Schicht im Lumen der Arterie. Innerhalb des definierten Abschnitts kommt es zunächst zu einer groben Detektion der Intima durch eine Detektionslinie. Die Feindetektion in engster Nähe zur Intima erfolgt im Anschluss. Neben IMT konnten auch IMR und WI bestimmt werden. IMR beschreibt die Rauheit der Wandoberfläche und ist nach Schmidt- Trucksäss et al das arithmetische Mittel der IMT Abweichungen [Schmidt- Trucksäss et al. 2003]. Die Analyse der WI basiert nach der automatischen Beschreibung der Intima und Adventitia auf einer genauen Quantifizierung der Unterschiede der einzelnen Graustufen der US- Darstellungen [Sandrock et al. 2002].

Innovativ ist das interaktive Vorgehen nach Cheng et al (2002), was zur Erstellung einer initialen Kurve führte.

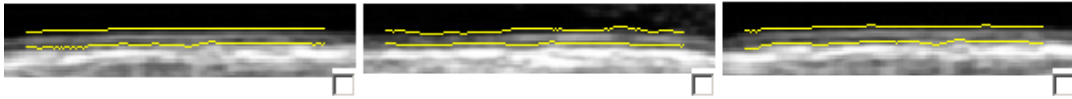


Abbildung 2: Beispiel für automatische Konturerkennung [Abbildung entnommen aus automatischem Detektionsprogramm nach Cheng et al (2002)]

Zusätzlich wurde die Bearbeitungsdauer reduziert und die Analyse unabhängiger vom Rauschen des Arterienlumens gemacht.

Hauptcharakteristika des verwendeten Konturerkennungsprogramms nach Cheng et al (2002) waren:

- Hohe Genauigkeit der Schichterkennung
- Robustheit gegenüber Störsignalen
- Kein manueller Korrekturbedarf
- Anwendbarkeit bei verschiedenen Ultraschallsystemen
- Zeitersparnis
- Einfache Handhabung

3.4 Statistische Auswertung

Die Datenauswertung wurde mit der Statistiksoftware Statistical Package for Social Sciences (SPSS) für Windows Version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) vorgenommen. Als deskriptive Statistiken für quantitative Merkmale wurden Mittelwerte, Standardabweichungen (jeweils als \pm Postposition zum Mittelwert berichtet), Quartilwerte, sowie Spannweiten (Minimum, Maximum) angegeben. Für kategoriale Merkmale wurden absolute und relative Häufigkeiten (in %) berichtet.

Mithilfe des Chi-Quadrat Tests wurde eruiert, ob zwischen den Altersgruppen und Risikofaktoren oder zwischen den Krankheitsgruppen und den Risikofaktoren signifikante Assoziationen bestehen. Waren die Voraussetzungen für den Chi-Quadrat-

Test (erwartete Häufigkeit kleiner 5 in höchstens 20 % der Zellen) nicht erfüllt, fand die Anwendung des exakten Tests nach Fisher statt.

Durch Boxplotabbildungen wurden die Verteilungen quantitativer Merkmale graphisch dargestellt. Dabei erfolgten graphische Gegenüberstellungen der Zielgrößen. Dazu gehörten der errechnete mittlere IMT (IMT_{mean}), die am geringsten und am höchsten gemessenen IMT- Werten, dem IMT- Minimum (IMT_{min}) und dem IMT- Maximum (IMT_{max}). Auch die Intima- Media Rauheit (IMR) und die Wandinhomogenität (WI) waren Teil der Zielgrößendarstellung.

Der T-Test für unabhängige Stichproben (univariable Analyse) wurde herangezogen um die Mittelwerte von IMT_{mean} , IMT_{min} , IMT_{max} , IMR und WI der Krankheitsgruppen innerhalb der definierten Altersgruppen (Kinder: ≤ 18 Jahre/ Erwachsene: > 18 Jahre) miteinander zu vergleichen.

Der Pearson Korrelationskoeffizient wurde verwendet um bivariate Zusammenhänge zwischen kontinuierlichen Merkmalen zu quantifizieren.

Mit Hilfe linearer Regressionsanalysen (multivariable Analysen) wurden signifikante Zusammenhänge zwischen den abhängigen Variablen IMT_{mean} , IMT_{min} , IMT_{max} , IMR und WI und den zahlreichen potentiellen Einflussfaktoren simultan untersucht.

Um zu prüfen, ob die Differenzen in der IMT/IMR/WI zwischen Kontrollen und DM unterschiedlich stark bei Kindern und Erwachsenen ausfallen, wurden in den linearen Regressionsmodellen entsprechende Interaktionsterme berücksichtigt.

Alle statistischen Auswertungen erfolgten zu einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 %.

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung des Probandenkollektivs

Anzahl Teilnehmer [n]	Kontrolle	DM	Gesamt
Kinder	31	95	126
Erwachsene	90	40	130
Gesamt	121	135	256

Tabelle 3: Anteil der Teilnehmer

Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 256 Personen untersucht, wobei 130 Erwachsene und 126 Kinder erfasst wurden. In der Gruppe der „Kinder“ (n=126) waren mit 24,6 % (n=31) Kontrollen deutlich unterrepräsentiert, der Anteil diabetischer Kinder lag entsprechend bei 75,4 % (n=95). Die Erwachsenen (n=130) zeigten ein nahezu inverses Verhältnis von 69,2 % gesunden (n=90) und 30,8 % (n=40) kranken Patienten.

Das Erwachsenenalter wurde in dieser Studie von 18 bis 70 Jahren festgelegt. Das jüngste Kind war zum Zeitpunkt der Untersuchung 8 Jahre alt, das älteste 17,9 Jahre. Im untersuchten Studienkollektiv wies die älteste Person der Erwachsenen ein Alter von 69 Jahren auf. Der Mittelwert betrug im Kindes- bzw. Erwachsenenalter 13 Jahre (± 3) bzw. 41 Jahre (± 13). Ein Überblick über die Altersverteilung lieferten Tabelle 3 und 4 und folgendes Histogramm:

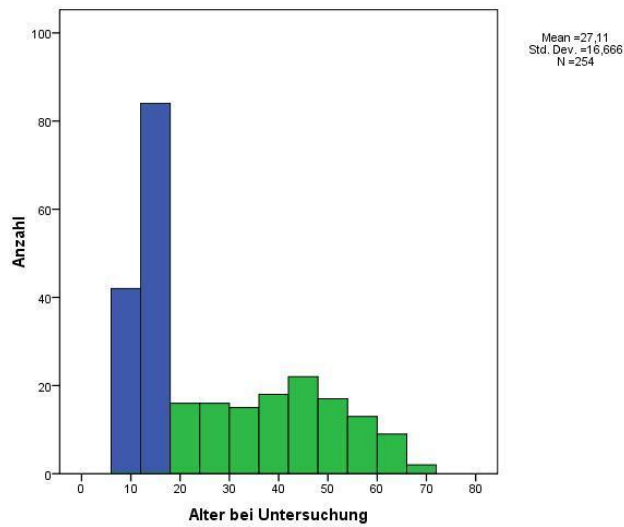


Abbildung 3: Altersverteilung des Gesamtkollektivs (blau= Kinderkollektiv, grün= Erwachsenenkollektiv; ein Balken (Altersklasse) entspricht 6 Lebensjahre; Einheit [in Jahren])

Die durchschnittliche Dauer des DM nach Diagnosestellung betrug für die Gruppe der Kinder 5,5 Jahre ($\pm 3,6$) und für die Erwachsenen 23,8 Jahre ($\pm 12,5$ Jahre). Die Spannweite der Erkrankungszeiträume reichte bei den Erwachsenen von 4,0 bis 45,0 Jahren und bei den Kindern von 0,1 bis 14,8 Jahren (genaue tabellarische Darstellung: Tabelle 3 und 4).

Die Verteilung des Geschlechts innerhalb der Gruppen ist in nachfolgender Tabelle wiedergegeben:

Altersgruppe		Geschlecht			
		männlich	weiblich	Gesamt	
Kinder	Kontrolle	Anzahl	18	13	31
		% von KHG	58,1%	41,9%	100,0%
	DM	Anzahl	55	40	95
		% von KHG	57,9%	42,1%	100,0%
	Gesamt	Anzahl	73	53	126
		% von KHG	57,9%	42,1%	100,0%
Erwachsene	Kontrolle	Anzahl	42	48	90
		% von KHG	46,7%	53,3%	100,0%
	DM	Anzahl	18	22	40
		% von KHG	45,0%	55,0%	100,0%
	Gesamt	Anzahl	60	70	130
		% von KHG	46,2%	53,8%	100,0%

Tabelle 4: Anteil des Geschlechts in den Gruppen

4.2 Quantifizierung des arteriosklerotischen Risikoprofils

Auf den folgenden Tabellen zeigt sich eine Übersicht über die erhobenen Daten und ermittelten Laborwerte der Kinder und der Erwachsenen.

Kinder	Kontrollen			Diabetiker		
	Minimum	Maximum	Mittelwert ± SD	Minimum	Maximum	Mittelwert ± SD
Alter [Jahre]	8	17	14 ± 3	8	18	13 ± 3
Dauer des DM [Jahre]				0,1	14,8	5,5 ± 3,6
Größe [m]	1,25	1,88	1,6 ± 0,16	1,26	1,91	1,59 ± 0,17
Gewicht [kg]	28,0	82,9	49,6 ± 13,1	22,0	85,0	52,5 ± 17,1
BMI [kg/m ²]	14,6	30,1	19,2 ± 3,2	12,8	32,0	20,3 ± 3,8
Systolischer Blutdruck [mmHg]	94	122	108 ± 8	90	146	110 ± 11
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	54	82	65 ± 8	52	97	67 ± 9
HDL Cholesterin [mg/dl]	48	67	54 ± 6	35	128	59 ± 15
LDL Cholesterin [mg/dl]	93	124	106 ± 10	51	165	93 ± 25
Gesamtcholesterin [mg/dl]	120	200	154 ± 18	116	246	174 ± 29
Triglyzeride [mg/dl]*	57	140	111 ± 20	29	361	109 ± 70
HbA _{1c} * [%]	3,7	5,2	4,2 ± 0,53	5,4	13,9	7,3 ± 1,64

* Keine Normalverteilung: Median ± SD

Tabelle 5: Charakterisierung Kinderkollektiv

Erwachsene	Kontrollen			Diabetiker		
	Minimum	Maximum	Mittelwert ± SD	Minimum	Maximum	Mittelwert ± SD
Alter [Jahre]	19	69	41 ± 13	18	62	41 ± 14
Dauer des DM [Jahre]				4	45	23,8 ± 12,5
Größe [m]	1,52	1,87	1,72 ± 0,09	1,51	1,93	1,69 ± 0,11
Gewicht [kg]	45,0	95,0	70,7 ± 12,2	51,0	107,0	75,4 ± 13,0
BMI [kg/m ²]	16,1	32,0	23,7 ± 2,9	18,5	34,2	26,4 ± 4,0
Systolischer Blutdruck [mmHg]	98	159	129 ± 14	95	169	130 ± 14
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	57	109	82 ± 10	62	94	77 ± 7
HDL Cholesterin [mg/dl]	41	136	70 ± 16	42	107	70 ± 17
LDL Cholesterin [mg/dl]	42	182	123 ± 30	62	164	101 ± 24
Gesamtcholesterin [mg/dl]	127	275	205 ± 37	138	303	198 ± 34

Triglyzeride [mg/dl]*	5	288	76 ± 52	28	354	89 ± 69
HbA _{1c} * [%]	4,5		4.5 ± 0.0	5,7	9,3	7.15 ± 0.8

* Keine Normalverteilung: Median ± SD

Tabelle 6: Charakterisierung Erwachsenenkollektiv

Auf die einzelnen Punkte wird im Folgenden genauer eingegangen:

4.2.1 Anthropometrie

Die Spannweite der Größe betrug 1,25-1,91 m bei den Kindern und 1,51-1,93 m bei den Erwachsenen (Mittelwert Kinder 1,59 m ($\pm 0,17$); Mittelwert Erwachsene 1,71 m ($\pm 0,1$)), was einer normalen altersgerechten Verteilung entsprach.

Das Gewichtsminimum der teilnehmenden Kinder und Jugendlichen lag bei 22,0 kg und das Gewichtsmaximum bei 85 kg. Insgesamt lagen die Werte der Kinder in niedrigeren Bereichen als bei den Erwachsenen mit Werten von 45,0-107,0 kg. Die Mittelwerte betragen 51,8 kg ($\pm 16,2$) innerhalb der Kinder- bzw. 71,2 kg ($\pm 12,6$) innerhalb der Erwachsenengruppe.

Aufgrund dieser Angaben folgten die Bewertung und der Vergleich der Statur der Teilnehmer mithilfe des BMI. Der BMI der Kinder reichte von 12,8 bis 32,0 kg/m² (Mittelwert 20,2 kg/m²; $\pm 3,7$). Der Mittelwert für das Erwachsenenkollektiv lag deutlich höher bei 24,5 kg/m² ($\pm 3,5$), was infolge der Streuung von 16,1 bis 34,2 kg/m² nachvollziehbar war.

Altersgruppe			Anthropometrische Daten			
			Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
Größe [m]	Kinder	Kontrolle	1,60	0,16	1,25	1,88
		DM	1,59	0,17	1,26	1,91
	Erwachsene	Kontrolle	1,72	0,09	1,52	1,87
		DM	1,69	0,11	1,51	1,93
Gewicht [kg]	Kinder	Kontrolle	49,6	13,1	28,0	82,9
		DM	52,5	17,1	22,0	85,0
	Erwachsene	Kontrolle	70,7	12,2	45,0	95,0

		DM	75,4	13,0	51,0	107,0
BMI [kg/m ²]	Kinder	Kontrolle	19,2	3,2	14,6	30,1
		DM	20,3	3,8	12,8	32,0
	Erwachsene	Kontrolle	23,7	2,9	16,1	32,0
		DM	26,4	4,0	18,5	34,2

Tabelle 7: Anthropometrische Daten nach Gruppen aufgeteilt (SD= Standardabweichung)

Die Mehrzahl der Studienteilnehmer (Kinder 84,8 %, Erwachsene 58,9 %, $P < 0,05$) war im Normalbereich des BMI zu finden.

4.2.2 Laborparameter

Anhand der Blutabnahmen ergaben sich für HDL, LDL und Gesamtcholesterin Spannweiten, Mittelwerte und Standardabweichungen von:

Laborparameter in [mmHg]	Kinder	Erwachsene
HDL	35-128	41-182
Mittelwert ± Standardabweichung	59 (± 14)	70 (± 16)
LDL	51-165	42-182
Mittelwert ± Standardabweichung	95 (± 24)	160 (± 3)
GesCholesterin	116-246	127-303
Mittelwert ± Standardabweichung	170 (± 29)	203 (± 36)

Tabelle 8: Übersicht der Cholesterinparameter

Genau 98,9 % (n=90) der Kinder wiesen einen HDL- Wert im Normbereich auf und nur 1 Kind (1,1 %) hatte ein erniedrigtes HDL- Cholesterin. Die Erwachsenen hatten zu 100 % (n=119) einen HDL- Wert im Normbereich ($\geq 35/45$ mg/dl).

Die genaue Verteilung der Lipidwerte für die einzelnen Krankheitsgruppen ist aus den nachfolgenden Boxplotsdarstellungen ersichtlich:

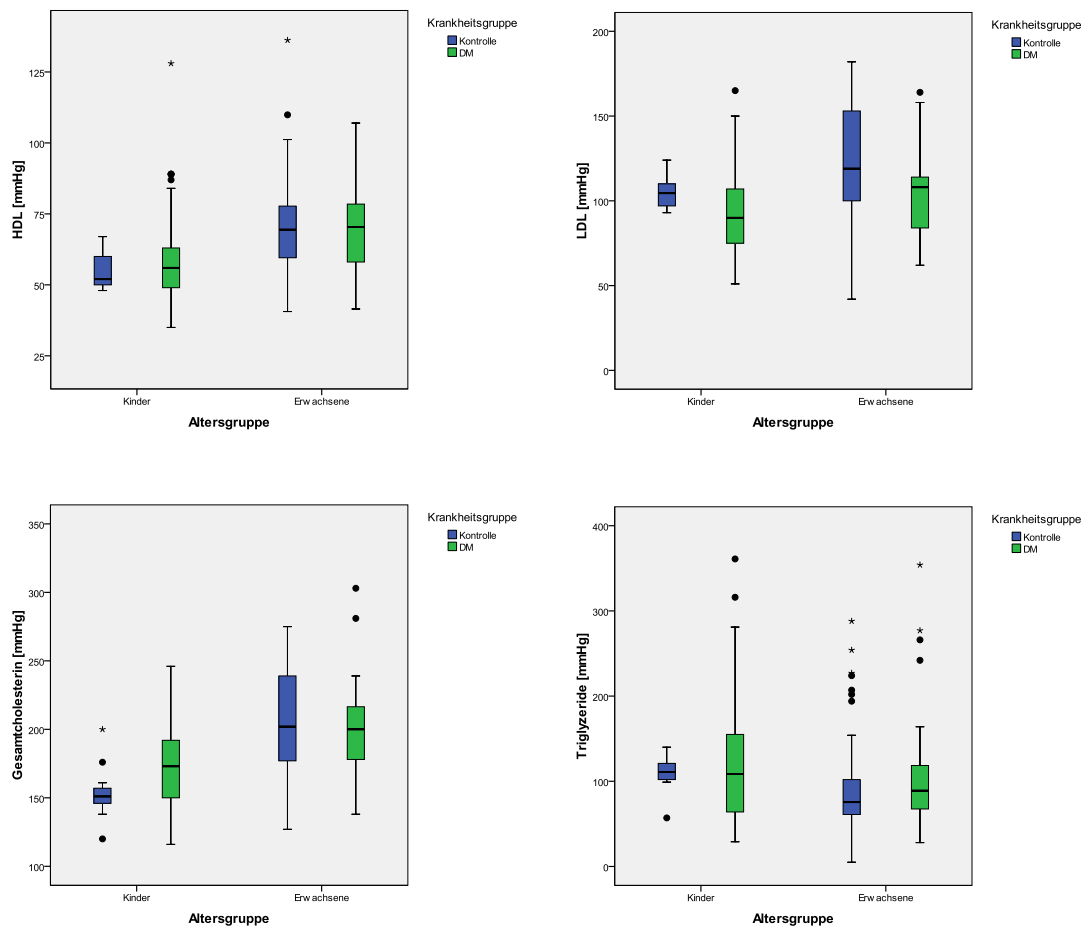


Abbildung 4: Graphische Darstellung der Verteilung der Cholesterin- und Triglyzeridwerte

Für das Erwachsenenkollektiv zeigten sich für HDL, LDL und Gesamtcholesterin höhere Werte im Vergleich zur Kindergruppe. Nur für den Faktor Triglyzeride zeigte die Kindergruppe in der Gegenüberstellung höhere Werte.

Das Verhältnis Gesamtcholesterin zu HDL zeigte für Kinder (1,82-5,47) eine annähernde Normalverteilung mit einem Mittelwert von 3,02 ($\pm 0,71$) auf. Im Vergleich dazu wurde bei den Erwachsenen ein geringfügig größerer Wertebereich von 1,71-6,00 mit einem nahezu identischen Mittelwert von 3,00 ($\pm 0,73$) festgestellt.

Der Median in der Gruppe der Erwachsenen (79 mg/dl) war deutlich niedriger als bei den Kindern (108 mg/dl), d.h. im Mittel hatten die Kinder höhere Triglyzeridwerte als die Erwachsenen. Der Interquartilenabstand bei den Kindern (73-146 mg/dl) lag gering höher als bei den Erwachsenen (63-111 mg/dl). Dieser Verteilungsunterschied ist

entsprechend auch in der Boxplotdarstellung (Abb. 8) ersichtlich.

Altersgruppe		LDL- Gruppen			
		Normal	Erhöht	Gesamt	
Kinder ^a	Kontrolle	Anzahl	14	0	14
		% von KHG	100,0%	0,0%	100,0%
	DM	Anzahl	73	4	77
		% von KHG	94,8%	5,2%	100,0%
	Gesamt	Anzahl	87	4	1
		% von KHG	94,8%	5,2%	100,0%
Erwachsene ^a	Kontrolle	Anzahl	69	12	81
		% von KHG	85,2%	14,8%	100,0%
	DM	Anzahl	38	1	39
		% von KHG	45,0%	55,0%	100,0%
	Gesamt	Anzahl	107	13	120
		% von KHG	46,2%	53,8%	100,0%

Tabelle 9: Aufteilung von LDL innerhalb des Patientenkollektivs (^a P > 0,05)

Der Anteil an Patienten mit LDL- Normwerten war für die Gruppe der Kinder höher als für die Gruppe der Erwachsenen (Kinder: 94,8 %. N=87; Erwachsene: 46,2 %. N=107). Für den Unterschied von ca. 50 Prozentpunkten zu Gunsten der Kinder ergab sich keine Signifikanz.

Die Verteilung der Cholesterinwerte war signifikant unterschiedlich zwischen Erwachsenen und Kindern ($p = 0,001$): 83,7 % der Kinder ($n=77$) hatten einen Cholesterinwert im Normbereich. Die Hälfte aller Erwachsenen (48,3 %, $n=58$) hatte einen erhöhten Cholesterinwert. Unter den Kindern hatten 100 % der Kontrollen und 80,8 % der Diabetiker einen Cholesterinwert im Normbereich. Unter den Erwachsenen hatten deutlich weniger Probanden einen Cholesterinwert im Normbereich: nur 45,7 % der Kontrollen und 53,8 % der Erwachsenen.

Die Triglyzeridwerte reichten bei den Kindern von 29 bis 361 mg/dl. Bei den Erwachsenen war eine ähnliche Verteilung erkennbar, denn es wurden Werte im Bereich von 5 bis 354 mg/dl gemessen. Die Triglyzeridwerte waren sowohl im Kindes- (62,0 %, $n=57$) als auch im Erwachsenenalter (87,4 %, $n=104$) meist im Normwertbereich. Nur 35 Kinder (38,0 %) und 15 Erwachsene (12,6 %) hatten einen erhöhten Triglyzeridwert im Risikobereich. Auch hier zeigte die Kontrollgruppe die besseren Werte im Vergleich zu den erkrankten Probanden, denn unter den Kindern

hatten 78,6 % und unter den Erwachsenen hatten 88,8 % der Kontrollen den Normbereich eingehalten. Bei den Diabetikern lagen die Zahlen etwas niedriger, so wurde in der Kindergruppe lediglich für 59,0 % und in der Erwachsenenengruppe für 84,6 % der Diabetiker ein Wert im normalen Referenzbereich gemessen. Diese Unterschiede zu den Kontrollpersonen waren auf dem 5%- Niveau nicht signifikant.

Alle HbA_{1c}mean- Werte der Diabetiker gehörten zu 100 % zum > 5,5 %- Wertebereich. Dennoch lässt sich zu den Glukosewerten der Erwachsenen sagen, dass 96,2 % der Kontrollen einen Blutglukosewert ≤ 100 mg/dl hatten, wobei im Vergleich dazu nur 27,6 % der diabetischen Erwachsenen einen Glukosewert im Normalbereich aufwiesen ($p < 0,001$).

4.2.3 Blutdruck

Der Bereich des systolischen Blutdrucks reichte von 90-146 mmHg für die Kinder und verteilte sich für die Erwachsenen deutlich höher bei 95-169 mmHg. Diese Entwicklung zeigte auch der Vergleich der Mittelwerte (Kinder: 110 mmHg (± 11) vs. Erwachsene: 129 mmHg (± 14)).

Altersgruppe		Blutdruck				
		Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	
systolischer BD [mmHg]	Kinder	Kontrolle	108	8	94	122
		DM	110	11	90	146
	Erwachsene	Kontrolle	129	14	98	159
		DM	130	14	95	169
diastolischer BD [mmHg]	Kinder	Kontrolle	65	8	54	82
		DM	67	9	52	97
	Erwachsene	Kontrolle	82	10	57	109
		DM	77	7	62	94

Tabelle 10: Verteilung des systolischen und diastolischen Blutdrucks innerhalb der Altersgruppen

Die Werte des diastolischen Blutdrucks waren für beide Altersgruppen vergleichbar, da die Spanne des diastolischen Blutdrucks bei den Kindern von 52-97 mmHg und bei den Erwachsenen von 57-109 mmHg reichte. Es zeigten sich nur geringe mittlere

Unterschiede im Blutdruck zwischen Fällen und Kontrollen innerhalb der beiden Altersgruppen. Der größte Unterschied war für die Erwachsenen im diastolischen Blutdruck zu verzeichnen (mittlere Differenz 5 mmHg zu Gunsten der Diabetiker, $p=0,005$). Die Kontrollen der Kindergruppe hatten keine erhöhten Werte für systolischen und diastolischen Blutdruck. Die Kontrollen der Erwachsenen hatten für den systolischen Blutdruck und diastolischen Blutdruck in 79,5% der Fälle Werte im Normbereich.

Altersgruppe		Systolischer Blutdruck- Gruppen			
		Normal	Erhöht	Gesamt	
Kinder ^a	Kontrolle	Anzahl	29	0	29
		% von KHG	100,0%	0,0%	100,0%
	DM	Anzahl	88	3	91
		% von KHG	96,7%	3,3%	100,0%
	Gesamt	Anzahl	87	4	1
		% von KHG	94,8%	5,2%	100,0%
Erwachsene ^a	Kontrolle	Anzahl	70	18	88
		% von KHG	79,5%	20,5%	100,0%
	DM	Anzahl	29	10	39
		% von KHG	74,4%	25,6%	100,0%
	Gesamt	Anzahl	99	28	127
		% von KHG	78,0%	22,0%	100,0%

Tabelle 11: Übersicht über Aufteilung des systolischen Blutdrucks innerhalb der Altersgruppen (^a $P>0,05$)

Altersgruppe		Diastolischer Blutdruck- Gruppen			
		Normal	Erhöht	Gesamt	
Kinder ^a	Kontrolle	Anzahl	29	0	29
		% von KHG	100,0%	0,0%	100,0%
	DM	Anzahl	86	5	91
		% von KHG	94,5%	5,5%	100,0%
	Gesamt	Anzahl	115	5	120
		% von KHG	95,8%	4,2%	100,0%
Erwachsene	Kontrolle	Anzahl	70	18	88
		% von KHG	79,5%	20,5%	100,0%
	DM	Anzahl	36	1	37
		% von KHG	97,3%	2,7%	100,0%
	Gesamt	Anzahl	106	19	125
		% von KHG	84,8%	15,2%	100,0%

Tabelle 12: Übersicht für diastolischer Blutdruck (^a $P>0,05$)

4.2.4 Risikoverhalten

Unter den Erwachsenen fanden sich 62 % (n=80) Nichtraucher, 14,7 % Raucher (n=19) und 23,3 % Exraucher. Alle Kinder waren Nichtraucher.

4.2.5 Familienanamnese

In der Kindergruppe hatten 50,7 % der diabetischen Kinder einen Verwandten ersten Grades mit Diabetes mellitus Typ 1, wohingegen kein Kontrollkind einen erkrankten Verwandten vorweisen konnte. Bei Befragung der Erwachsenengruppe gab es einen Probanden in der Kontrollgruppe und 20 Probanden (52,6 %) in der erkrankten Gruppe, welche einen erkrankten Verwandten in den Befragungen angaben (p= 0,001). Es konnte demnach sowohl für Kinder, als auch für Erwachsene, eine signifikante Assoziation zwischen Diabeteserkrankung und familiärer Vorgeschichte gefunden werden (p< 0,001 für beide Vergleiche).

Altersgruppe		Familiärer Diabetes			
		Nein	Ja	Gesamt	
Kinder	Kontrolle	Anzahl	31	0	31
		% von KHG	100,0%	0,0%	100,0%
	DM	Anzahl	37	38	75
		% von KHG	49,3%	50,7%	100,0%
	Gesamt	Anzahl	68	38	106
		% von KHG	64,2%	35,8%	100,0%
Erwachsene	Kontrolle	Anzahl	87	1	88
		% von KHG	98,9%	1,1%	100,0%
	DM	Anzahl	18	20	38
		% von KHG	47,4%	52,6%	100,0%
	Gesamt	Anzahl	105	21	126
		% von KHG	83,3%	16,7%	100,0%

Tabelle 13: Vorkommen von familiärem Diabetes in den einzelnen Altersgruppen

4.2.6 Medikamenteneinnahme

Hinsichtlich der Antihypertensiva- und Cholesterinsenkereinnahme war festzustellen, dass kein Kind diese Medikamente einnahm. Lediglich die Insulintherapie war die einzige regelmäßige medikamentöse Therapie der Kinder. Für die Erwachsenen galten folgende Werte: In der Gruppe der Diabetiker nahmen 17,5 % cholesterinsenkende und 37,5 % antihypertensive Medikamente ein, während in der Gruppe der Kontrollen dieser Anteil sich lediglich auf 2,2 % für Antihypertensivaeinnahme belief. Kein Proband aus der Kontrollgruppe nahm Cholesterinsenker ein.

4.3 Wandparameter

Eine wesentliche Fragestellung der vorliegenden Arbeit betraf die Untersuchung von Abhängigkeiten der Wand-Parameter IMT, IMR und WI hinsichtlich des Diabetes mellitus Typ 1, des Alters und weiterer Risikofaktoren wie z.B. BMI, LDL, etc.

4.3.1 IMT

IMT_{mean}, IMT_{min} und IMT_{max}-Werte zeigten in beiden Altersgruppen eine annähernde Normalverteilung. Für die Erwachsenen konnte ein deutlich höherer **IMT_{mean}** Wert im Vergleich zur Kindergruppe ermittelt werden (Mittelwerte Kinder vs. Erwachsene: 0,49 ± 0,05 mm vs. 0,67 ± 0,13 mm). Die Minimalwerte waren nahezu identisch (Kinder 0,38 mm, Erwachsene 0,36 mm). Doch der Maximalwert der Erwachsenen (1,16 mm) stieg deutlich über den Wert der Kinder (0,65 mm).

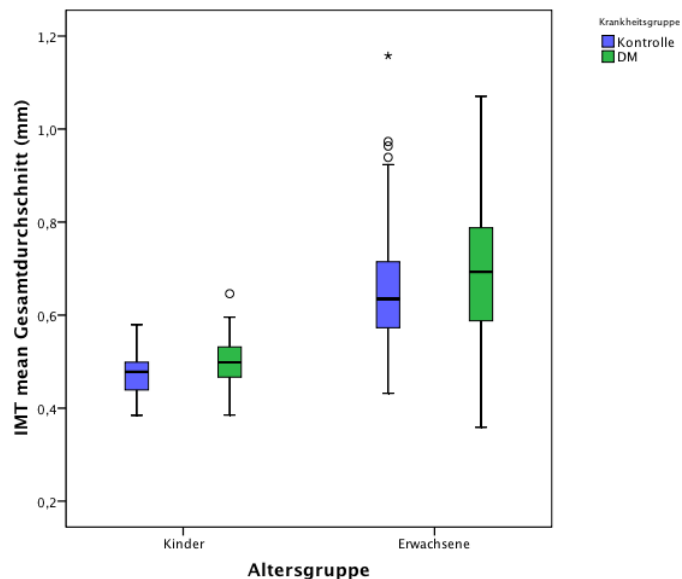


Abbildung 5: Graphische Darstellung der IMTmean- Verteilung innerhalb der KH- Gruppen

Der Vergleich der Krankheitsgruppen (Kontrollkinder vs. Diabetische Kinder) erbrachte für das Kollektiv der Kinder eine Erhöhung der mittleren IMT_{mean} - Werte von 0,03 mm ($0,47 \text{ mm} \pm 0,05$ vs. $0,50 \text{ mm} \pm 0,05$) und für die Erwachsenen einen Unterschied von 0,04 mm ($0,66 \text{ mm} \pm 0,12$ vs. $0,70 \text{ mm} \pm 0,16$) zugunsten der Kontrollgruppe.

In den Boxplotsdarstellungen war ein entsprechend höheres IMT- Wertenniveau im Erwachsenenalter zu erkennen. Ferner waren die IMT_{mean} -Quartilwerte der Erwachsenen deutlich höher als die der Kinder. Zudem waren die Spannweiten (und Interquartilsbereiche) der Erwachsenenwerte deutlich größer als die der Kinder, gleichfalls war auch ein höheres IMT_{mean} - Niveau der DM- Patienten innerhalb beider Altersgruppen zu verzeichnen.

Eine ähnliche Tendenz zeichnete sich bzgl. der IMT_{min} - und IMT_{max} - Werten ab:

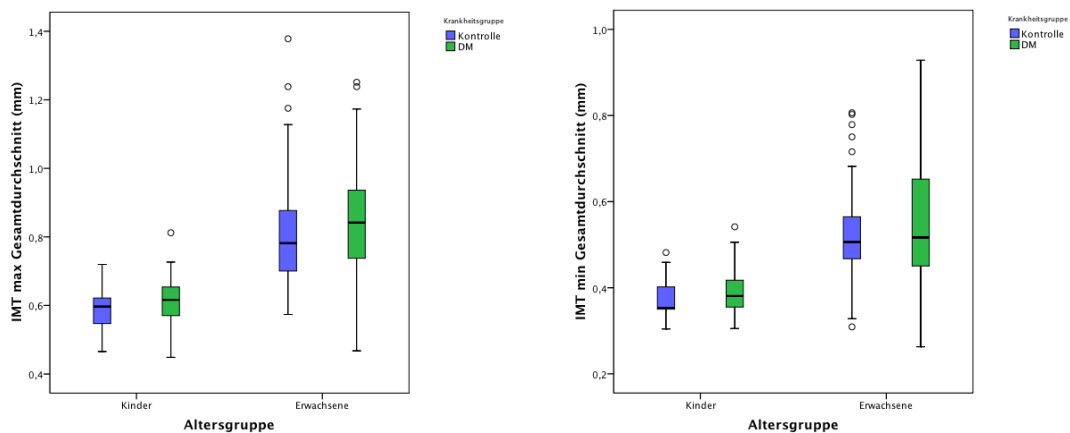


Abbildung 6: Graphische Darstellung der IMT_{max} und IMT_{min}

Nachfolgend sind zudem die Ergebnisse der unvariablen Analyse dargestellt:

Altersgruppe		T-Test für die Mittelwertgleichheit				
		Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Untere	Obere
Kinder	IMTmean GD	0,019	-0,024	0,01	-0,045	-0,004
	IMTmax GD	0,02	-0,029	0,012	-0,054	-0,005
	IMTmin GD	0,131	-0,015	0,01	-0,034	0,004
	IMR GD	0,133	-0,002	0,001	-0,004	0
	WI GD	0,47	0,171	0,237	-0,297	0,64
Erwachsene	IMTmean GD	0,142	-0,037	0,025	-0,087	0,013
	IMTmax GD	0,341	-0,03	0,031	-0,091	0,032
	IMTmin GD	0,356	-0,023	0,025	-0,073	0,027
	IMR GD	0,162	-0,004	0,003	-0,009	0,002
	WI GD	0,031	0,988	0,451	0,091	1,885

Tabelle 14: Univariable Analyse (T-Test bei unabhängigen Stichproben): Ergebnisse der unvariablen Analyse (Mittelwertvergleiche Gesund vs. Krank, jeweils für Kinder und Erwachsene)

Es zeigten sich signifikante Unterschiede von IMT_{mean} und IMT_{max} im Kindesalter (krank vs. gesund): Demnach hatten Probanden aus der Kontrollgruppe der Kinder signifikant niedrigere IMT_{mean} ($p=0.019$) und IMT_{max} -Werte ($p=0.020$) als die Diabetikergruppe. Die mittleren Differenzen betragen $-0,024 \pm 0,01$ (IMT_{mean}) und $-0,029 \pm 0,012$ (IMT_{max}). Die entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle ergaben sich zu $[-0,045; -0,004]$ für IMT_{mean} und $[-0,054; -0,005]$ für IMT_{max} . Zusammenfassend ergaben die explorativen Auswertungen mittels T-Test für unabhängige Stichproben signifikante Unterschiede von IMT_{mean} und IMT_{max} im Kindesalter (krank vs. gesund). Die

bisherigen statistischen Auswertungen basierten auf der Annahme, dass die beobachteten Gruppenunterschiede (Kontrollen vs. Erkrankte, bzw. Kinder vs. Erwachsene) in Bezug auf die Zielgrößen IMT, IMR, WI unabhängig von anderen sozio-demographischen bzw. klinischen Parametern sind.

Im Rahmen eines sogenannten multiplen linearen Regressionsmodells sollte nun geprüft werden, inwiefern die in den univariablen Analysen eruierten signifikanten Differenzen tatsächlich unabhängig von Einflüssen weiterer potentieller Erklärungsvariablen (Confounder) sind. Als Confounder wurden dabei die Merkmale: Geschlecht, BMI, diastolischer Blutdruck, HDL, LDL, Chol, Familiärer Diabetes, Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung betrachtet. Für die Kinder konnte auch nach Adjustierung ein signifikanter Unterschied in der **IMT_{mean}** zwischen Fällen und Kontrollen bestätigt werden. Nach Berücksichtigung der Störvariablen zeigte sich ein **signifikanter** Unterschied von 0,048 mm ($\pm 0,016$) in der IMT_{mean} zwischen **Kindern** mit und ohne Diabetes ($p=0,004$). In der Gruppe der **Erwachsenen** konnte lediglich ein geringerer Unterschied in der mittleren IMT festgestellt werden ($0,032\text{ mm} \pm 0,029$). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,27$). Allerdings konnte für die Erwachsenen ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und IMT_{mean} beobachtet werden. Demnach geht je Altersdekade ein mittlerer Anstieg der IMT_{mean} um $0,067\text{ mm} \pm 0,08$ ($p < 0,001$) einher. Ferner zeigte sich ein signifikanter Unterschied für IMT_{mean} zwischen Männern und Frauen bei den Erwachsenen von $0,042\text{ mm} (\pm 0,02)$ zugunsten der Frauen (niedrigere Werte bei Frauen) ($p=0,036$).

Bei Untersuchung der **minimalen und maximalen IMT** zeigten sich vergleichbare konditionale Effektgrößen (IMT- Differenzen in Abhängigkeit der Merkmale Krankheitsgruppe, Alter und Geschlecht) wie für IMT_{mean} . Allerdings war der Unterschied zwischen den Geschlechtern hinsichtlich IMT_{min} geringer ausgeprägt und damit nicht signifikant. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 zusammengefasst. Außerdem zeigte sich bei den Erwachsenen für die Merkmale systolischer und diastolischer BD zumindest eine Tendenz zu höheren IMT Werten.

4.3.2 IMR und WI

Die **IMR** zeigte sowohl bei den Kindern (0,02-0,06 mm; $\pm 0,01$) mit einem Mittelwert von 0,04 mm, als auch bei den Erwachsenen (0,03-0,12 mm) mit einem Mittelwert von 0,05 mm eine annähernde Normalverteilung auf. Auch hier waren für Erwachsene insgesamt betrachtet höhere Werte zu verzeichnen. Grafisch konnten diese Aussagen bestätigt werden:

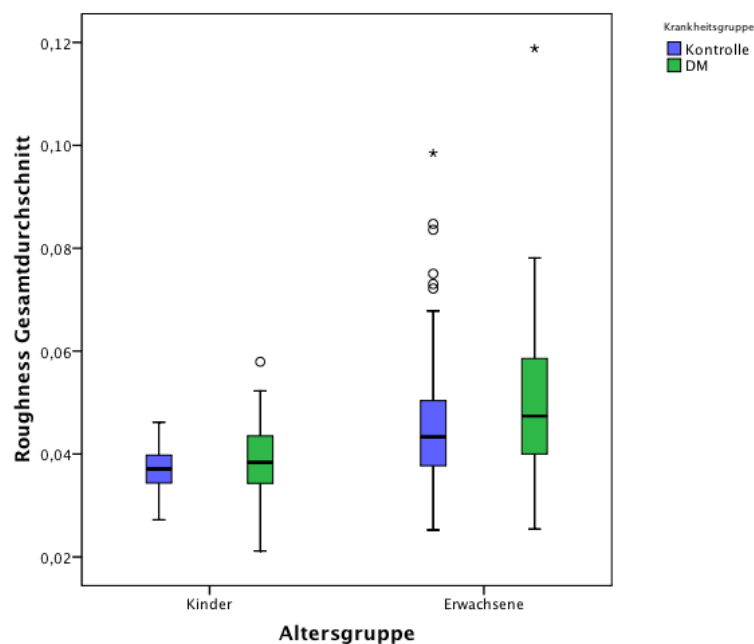


Abbildung 7: Graphische Darstellung der IMR in Abhängigkeit vom Alter

Die IMR- Werte zeigten sich mit größeren Interquartilsabständen und höheren Medianen in der Gruppe der Erwachsenen- auch wenn diese Unterschiede grafisch geringer ausfielen als in der IMT- Darstellung. Durch den Vergleich der Gruppen „Gesund vs. Krank“ wurde festgestellt, dass auch hier vor allem im Erwachsenenalter höhere IMR-Werte innerhalb der Gruppe der Kranken zu verzeichnen waren. Für die adjustierte Analyse zeigten sich bei der Untersuchung des mittleren IMR-Durchschnittes weder in der uni- noch in der multivariablen Analyse signifikante Unterschiede zwischen den Krankheitsgruppen. So waren die Unterschiede im IMR-Gesamtdurchschnitt sowohl bei Erwachsenen als auch bei den Kindern kleiner als

0,001 mm. Dennoch konnten bei den Kindern für Patienten mit höheren Cholesterinwerten auch signifikant höhere IMR-Werte festgestellt werden (mittlerer Unterschied $0,009 \text{ mm} \pm 0,002$; $p = 0,001$). Für die Erwachsenen zeigte sich sowohl für den BMI als auch für das Alter eine signifikant positive Assoziation mit dem IMR-Gesamtdurchschnitt. Demnach geht je Bodymassindexzuwachs (je fünf Einheiten) ein Anstieg der IMR von $0,005 \text{ mm} (\pm 0,001; p = 0,013)$ einher. Im Vergleich zu diesem relativ schwachen Effekt konnte ein wesentlich stärkerer Einfluss für das Alter verzeichnet werden, denn je Altersdekade konnte ein höheres IMR-Level von $0,05 \text{ mm} (\pm 0,07; p < 0,001)$ eruiert werden.

Für die **Wandinhomogenität** war die Normalverteilungsannahme nicht erfüllt. Die mediane WI der Erwachsenen betrug 6,89 (Interquartilsabstand: 5,08-9,46) und die der Kinder 4,08 (Interquartilsabstand: 3,55-4,98).

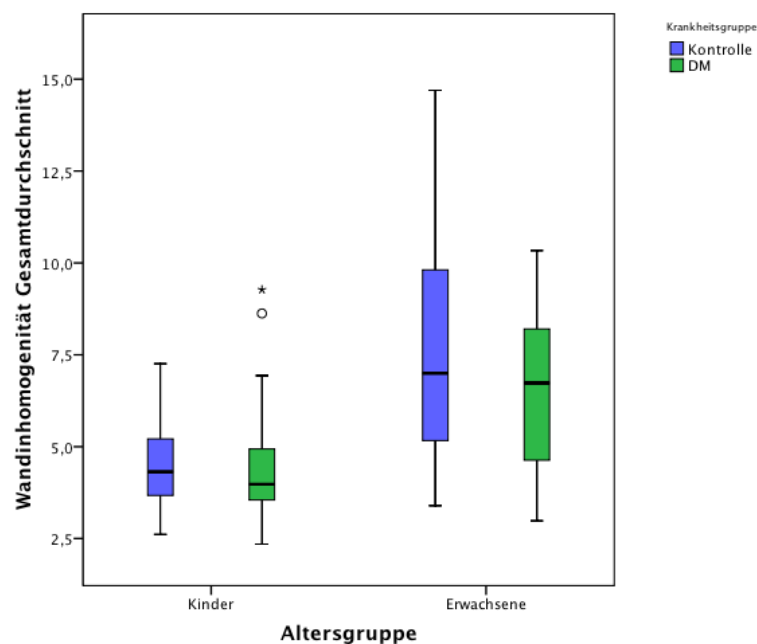


Abbildung 8: Graphische Darstellung der WI in Abhängigkeit vom Alter

Ein womöglich altersbedingter Unterschied war festzustellen, aber auch tendenziell niedrigere WI-Werte für Diabetiker im Vergleich zu den Kontrollen. Innerhalb des Erwachsenenkollektivs fand sich mithilfe der univariablen Analyse ein signifikanter

Unterschied zwischen Kranken und Gesunden hinsichtlich der Wandinhomogenität. Die mittlere Differenz der WI betrug dabei $0,988 \pm 0,451$ zugunsten der Gesunden ($p= 0,031$). Das korrespondierende 95%- Konfidenzintervall der mittleren Differenz ergab sich zu $[0,091; 1,885]$. Es konnten zwar tendenziell höhere IMT und IMR für das Kollektiv der erwachsenen Diabetiker verzeichnet werden, allerdings waren diese Unterschiede statistisch nicht signifikant. Zusammengefasst konnten mit Ausnahme der WI, für alle Zielgrößen höhere mittlere Werte für die erkrankte Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet werden. Bei der Untersuchung der WI mithilfe der adjustierten Analyse konnten weder für das Regime der Kinder noch für das Erwachsenenregime signifikante Unterschiede zwischen den Krankheitsgruppen verzeichnet werden. Allerdings zeigte sich in beiden Alterskollektiven ein signifikant negativer Zusammenhang mit dem BMI. Demnach sind geringere WI- Werte von durchschnittlich $0,5 (\pm 0,9)$ (Kinder; $p= 0,003$) bzw. $1,0 (\pm 1,8)$ (Erwachsene; $p= 0,004$) je BMI-Zuwachs um 5 Einheiten verzeichnen. Weiterhin konnte sowohl das Alter als auch das Geschlecht bei den Erwachsenen signifikant mit dem WI- Niveau assoziiert werden. So hatten Frauen eine im Mittel um $1,4 (\pm 0,433)$ geringere WI im Vergleich zu Männern ($p= 0,002$). Auch je Altersdekade war ein Zuwachs um $0,9 (\pm 1,7; p < 0,001)$ festzustellen.

Auf die Ergebnisse der **Korrelationsberechnungen** in Abhängigkeit zur IMT, IMR und WI wird im Kapitel 4.4. gesondert eingegangen.

4.3.3 Multivariable Regressionsanalyse

Zusammenfassend (Kapitel 4.3.1/2) konnten in der **multivariablen Analyse** signifikante Einflussfaktoren (Geschlecht, Alter und Krankheitsgruppe) hinsichtlich der Wandparametererhöhung gefunden werden. Die tendenziell stärksten Einflüsse konnten beobachtet werden für:

		IMT _{mean}	p-Wert	IMT _{min}	p-Wert
Kinder	Geschlecht	-0,014 ± 0,012	0,248	-0,016 ± 0,011	0,148
	Alter ¹	0,01 ± 0,2	0,832	-0,01 ± 0,2	0,661
	Krankheitsgruppe	0,048 ± 0,016	0,004	0,043 ± 0,015	0,148
Erwachsene	Geschlecht	-0,042 ± 0,020	0,036	-0,025 ± 0,019	0,177
	Alter ²	0,07 ± 0,1	< 0,001	0,05 ± 0,1	< 0,001
	Krankheitsgruppe	0,032 ± 0,029	0,269	0,024 ± 0,028	0,395

		IMR	p-Wert	IMT _{max}	p-Wert
Kinder	Geschlecht	0,001 ± 0,001	0,363	-0,004 ± 0,014	0,773
	Alter	0 ± 0	0,807	0,02 ± 0,2	0,427
	Krankheitsgruppe	0,001 ± 0,002	0,716	0,048 ± 0,019	0,015
Erwachsene	Geschlecht	-0,004 +/- 0,002	0,093	-0,057 ± 0,026	0,029
	Alter	0 ± 0	< 0,001	0,08 ± 0,1	< 0,001
	Krankheitsgruppe	0 ± 0,004	0,986	0,010 ± 0,038	0,789

		WI	p-Wert
Kinder	Geschlecht	0,012 ± 0,220	0,956
	Alter	0,42 ± 4,7	0,375
	Krankheitsgruppe	0,033 ± 0,303	0,914
Erwachsene	Geschlecht	-1,359 ± 0,433	0,002
	Alter	0,9 ± 1,7	< 0,001
	Krankheitsgruppe	-1,005 ± 0,643	0,121

Tabelle 15: signifikante Prädiktorvariablen im multiplen* linearen Regressionsmodell (* adjustiert für: Fallgruppe (DM/Kontrolle), Geschlecht, BMI, diastolischer Blutdruck, HDL, LDL, Chol, Familiärer Diabetes, Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung; Einheit in mm)

¹ Je zehn Jahre: 0,001 x 10 ± 0,002 x 100 (IMT_{mean}), -0,001 x 10 ± 0,002 x 100 (IMT_{min}), 0,002 x 10 ± 0,003 x 100 (IMT_{max}), 0,001 x 10 ± 0,002 x 100 (Rou), 0,042 x 10 ± 0,047 x 100 (WI)

² Je zehn Jahre: 0,007 x 10 ± 0,001 x 100 (IMT_{mean}), 0,005 x 10 ± 0,001 x 100 (IMT_{min}), 0,008 x 10 ± 0,001 x 100 (IMT_{max}), 0,007 x 10 ± 0,001 x 100 (Rou), 0,090 x 10 ± 0,017 x 100 (WI)

4.3.4 Bivariate Korrelationen

Die Korrelationsanalyse erlaubte eine Beschreibung der **Intensität monotoner Zusammenhänge** zwischen den Risikofaktoren und den Zielgrößen (IMT, IMR, WI).

Wie aus den folgenden Tabellen zu entnehmen war, ergaben sich gemessen am Spearman-Rho-Korrelationskoeffizienten, unterschiedlich starke monotone Zusammenhänge zwischen Wandparametern und diversen Einflussgrößen.

	Alter	BMI	sBD	dBD	HDL	LDL	gesChol
IMT _{mean}	-0,008	-0,038	0,058	-0,007	-0,014	-0,235	0,016
IMT _{max}	0	0,005	0,011	-0,067	-0,066	-0,161	-0,013
IMT _{min}	-0,062	-0,085	0,071	0,032	-0,039	-0,221*	0,022
IMR	0,013	0,141	0,085	0,011	0,02	-0,058	0,045
WI	-0,115	-0,364*	-0,043	-0,081	0,088	-0,116	-0,11

	TG	HbA _{1c}	IMT _{mean}	IMT _{max}	IMT _{min}	IMR	WI
IMT _{mean}	0,126	0,176	1	0,877**	0,882**	0,226**	0,139**
IMT _{max}	0,049	0,147	0,877**	1	0,684**	0,425*	0,083
IMT _{min}	0,127	0,135	0,882*	,684**	1	-0,053	0,209*
IMR	0,114	0,041	0,226*	0,425**	-0,053	1	-0,131
WI	-0,174	-0,064	0,139	0,083	0,209*	-0,131	1

Tabelle 16: Korrelationsergebnisse für das Kinderkollektiv^c

Im **Kollektiv der Kinder** waren sowohl die Korrelationswerte von IMT, als auch von IMR und WI insgesamt im sehr schwachen ($r=0-0,19$) bis schwachen ($r=0,20-0,39$) Bereich. Die stärksten Korrelationen im positiven Bereich von IMT (IMT_{mean}, IMT_{min}, IMT_{max}) erkannte man mit HbA_{1c} ($r=0,176$), jedoch war diese Feststellung nicht signifikant. Die stärkste negative Korrelation ergab sich für IMT mit LDL ($r=-0,235$), doch auch hier war

^c *. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig)

** . Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig)

die Höhe der Korrelation nur gering. Auch die Korrelationen von IMR und WI innerhalb der Kindergruppe waren im sehr schwachen Korrelationsbereich.

	Alter	BMI	sBD	dBd	HDL	LDL	gesChol
IMT _{mean}	0,685**	0,293**	0,403**	0,295**	0,035	0,161	0,197*
IMT _{max}	0,656**	0,281**	0,369**	0,304**	0,007	0,168	0,182*
IMT _{min}	0,587**	0,137	0,336**	0,217*	0,057	0,163	0,174
IMR	0,445**	0,395**	0,299**	0,293**	-0,105	0,141	0,15
WI	0,51**	0,014	0,332**	0,292**	0,04	0,263**	0,219*

	TG	HbA _{1c}	IMT _{mean}	IMT _{max}	IMT _{min}	IMR	WI
IMT _{mean}	-0,044	-0,249	1	0,962**	0,913**	0,577**	0,736**
IMT _{max}	-0,034	-0,256	0,962**	1	0,846**	0,694**	0,709**
IMT _{min}	-0,099	-0,202	0,913**	1	0,846**	0,694**	0,774**
IMR	0,148	-0,174	0,577**	0,694**	0,338**	1	0,303
WI	-0,146	-0,195	0,736**	0,709**	0,774**	0,303**	1

Tabelle 17: Korrelationsergebnisse der Erwachsenen

Im Gegensatz zu den Kindern konnte im **Erwachsenenkollektiv** eine moderate ($r = 0,40-0,69$) Korrelation mit dem Alter eruiert werden ($p < 0,001$), denn sowohl IMT aber auch IMR und WI wiesen Werte über $r = 0,445$ auf. Zusätzlich fanden sich positive Assoziationen mit dem systolischen ($r_{\text{IMTmean}} = 0,403$, $r_{\text{IMTmax}} = 0,369$, $r_{\text{IMTmin}} = 0,336$; $p < 0,001$) und dem diastolischen Blutdruck ($r_{\text{IMTmean}} = 0,295$, $r_{\text{IMTmax}} = 0,304$, $r_{\text{IMTmin}} = 0,217$; $p < 0,05$) und auch der BMI wirkte mit einer Signifikanz von $p < 0,05$ auf IMT_{mean} ($r = 0,293$) und IMT_{max} ($r = 0,281$) schwach positiv korrelierend. Für die Dauer des Diabetes ergaben sich keine aussagekräftigen Werte: Die Korrelationskoeffizienten hierfür lagen für beide Altersgruppen im Nullbereich, zudem waren diese Ergebnisse nicht signifikant (Kinder: $r_{\text{IMTmean}} = 0,07$, Erwachsene: $r_{\text{IMTmean}} = 0,111$; $p > 0,05$).

Leicht negative Abhängigkeiten (z.B. $r_{\text{IMTmax}} = -0,256$) fanden sich im Gegensatz zur Kindergruppe zwischen den Wandparametern und HbA_{1c}, wobei die Korrelationen auch hier das Signifikanzniveau verfehlt wurden ($p > 0,05$).

Im Rahmen der vorgenommenen Analysen konnten starke Assoziationen innerhalb der Wandparametergruppe aufgrund der hohen Korrelationsergebnisse einschließlich nachgewiesener überzufälliger Zusammenhänge ($p < 0,001$) aufgezeigt werden.

4.3.5 Interaktion

Um mögliche Wechselwirkungen (Unterschiedliche Effekte in Subgruppen) zu untersuchen, wurden weiterführend lineare Regressionsmodelle mit Interaktionstermen berechnet.

Der mittlere IMT_{mean} Unterschied zwischen Kranken und Gesunden fiel bei Kindern mit 0,048 mm höher aus als bei Erwachsenen mit 0,032 mm. Diese Tendenz konnte jedoch im Interaktionstest nicht als signifikant bestätigt werden ($p= 0,770$).

Es kam zur Überprüfung der Fragestellung, ob der Abstand der IMT zwischen kranken Kindern und gesunden Kindern höher bzw. niedriger ausfiel als bei den Erwachsenen: Weder für IMT (IMT_{max} : $p=0,610$, IMT_{min} : $p= 0,734$) noch für IMR ($p= 0,834$) oder WI ($p= 0,414$) konnten entsprechend signifikante Interaktionen festgestellt werden.

Nach Überprüfung der krankheitsspezifischen Zusammenhänge fand eine Überprüfung möglicher altersgruppenspezifischer Abhängigkeiten statt: Nach Adjustierung für die in Betracht kommenden Störvariablen, ergab sich ein Unterschied von 0,047 mm der IMT_{mean} zwischen Kindern und Erwachsenen ($p= 0,031$). Zu beachten ist, dass ein Unterschied zwischen Kindern und Erwachsenen bzgl. IMT/IMR/WI in der univariablen Analyse aufgrund der Nichtberücksichtigung von Störvariablen anders als im adjustierten Modell (multivariablen Modell) ausfallen kann.

Auch für IMT_{min} gab es einen signifikanten Unterschied von 0,055 mm ($\pm 0,020$) mit $p= 0,008$, sowie für IMT_{max} von 0,044 mm ($\pm 0,028$; $p= 0,014$). Auch innerhalb von IMR und WI ergab sich ein Unterschied von 0,003 mm ($\pm 0,003$; $p=0,246$) bzw. 0,987 ($\pm 0,473$; $p= 0,038$).

4.3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

- Welche Risikofaktoren bestimmen IMT, IMR und WI für Jung und Alt?

Geschlecht bei Erwachsenen: Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied für IMT_{mean} zwischen Männern und Frauen bei den Erwachsenen von 0,042 mm ($\pm 0,02$) mit niedrigeren Werten für die Frauen ($p=0,036$).

Eine signifikante Assoziation zwischen dem Geschlecht bei den Erwachsenen und dem WI- Niveau wurde zudem gemessen. So hatten Frauen eine im Mittel um 1,4 ($\pm 0,433$) geringere WI im Vergleich zu Männern ($p=0,002$).

Cholesterin bei Kindern: Für die Kinder wurden in Abhängigkeit von erhöhten Cholesterinwerten signifikant höhere IMR-Werte festgestellt (mittlerer Unterschied 0,009 mm $\pm 0,002$; $p=0,001$).

BMI bei Erwachsenen: Für die Erwachsenen zeigte sich für den BMI eine signifikant positive Assoziation mit dem IMR- Gesamtdurchschnitt. Demnach geht je BMI- Zuwachs (je fünf Einheiten) ein Anstieg der IMR von 0,005 mm ($\pm 0,01$; $p=0,013$) einher.

Das Korrelationsergebnis für IMT lag im moderaten Bereich mit 0,293 ($p<0,05$). Für WI zeigte sich ein signifikant negativer Zusammenhang mit dem BMI. Demnach sind geringere WI- Werte von durchschnittlich 0,5 ($\pm 0,9$) (Kinder; $p=0,003$) bzw. 1,0 ($\pm 1,8$) (Erwachsene; $p=0,004$) je BMI-Zuwachs um 5 Einheiten zu verzeichnen gewesen. Die Korrelation war mit $r=-0,364$ signifikant ($p<0,001$).

sBD bei Erwachsenen: Der systolische Blutdruck korrelierte signifikant mit IMT ($r=0,403$, $p<0,05$)

- Welchen Einfluss hat das Alter?

Ein signifikanter Zusammenhang konnte zwischen dem Alter der Erwachsenen und IMT_{mean} beobachtet werden ($r=0,685$, $p<0,05$). Demnach geht je Altersdekade ein mittlerer Anstieg der IMT_{mean} um 0,067 mm $\pm 0,08$ ($p<0,001$) einher.

Zudem konnte ein starker Einfluss des Alters auf IMR verzeichnet werden, denn je Altersdekade wurde ein höheres IMR-Level von 0,05 mm ($\pm 0,07$; $p<0,001$) eruiert.

Weiterhin konnte auch das Alter bei den Erwachsenen signifikant mit dem WI-Niveau assoziiert werden. Je Altersdekade war ein Zuwachs um 0,9 ($\pm 1,7$; $p < 0,001$) festzustellen.

- Welchen Einfluss hat HbA_{1c}?

Kinder: Probanden aus der Kontrollgruppe der Kinder hatten signifikant niedrigere IMT_{mean}-Werte ($p=0,019$) als die Diabetikergruppe (univariate Analyse). Nach Berücksichtigung der Störvariablen zeigte sich ein signifikanter Unterschied von 0,048 mm ($\pm 0,016$) in der IMT_{mean} zwischen Kindern mit und ohne Diabetes ($p=0,004$) (multivariate Analyse).

Die stärkste Korrelation in der Gruppe der Kinder erkannte man zwischen IMT_{mean} mit HbA_{1c} ($r=0,176$), jedoch war diese Feststellung nicht signifikant.

Erwachsene: In der Gruppe der Erwachsenen konnte ein geringer Unterschied in der mittleren IMT festgestellt werden ($0,032 \text{ mm} \pm 0,029$). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,27$).

Für die Erwachsenen waren insgesamt höhere IMR-Werte innerhalb der Gruppe der Kranken zu verzeichnen, aber in der adjustierten Analyse zeigten sich weder in der uni- noch in der multivariablen Analyse signifikante Unterschiede zwischen den Krankheitsgruppen.

Zusammengefasst konnten mit Ausnahme der WI, für alle Zielgrößen höhere mittlere Werte für die erkrankte Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet werden.

Es konnte kein höherer bzw. niedriger Abstand der IMT zwischen kranken und gesunden Kindern im Vergleich mit der Erwachsenenengruppe in der Interaktionsanalyse festgestellt werden. Auch für WI und IMR konnten keine entsprechend signifikanten Interaktionen festgestellt werden.

5 Diskussion

5.1 Risikoprofil bei Diabetes mellitus Typ 1

Ein Risikofaktor ist definiert als ein angeborenes oder vererbtes Merkmal, als ein bestimmtes Lebensstil- oder Verhaltensmuster oder als eine durch die Umwelt vermittelte Exposition, die auf der Basis von epidemiologischen Untersuchungen mit dem Auftreten bestimmter Erkrankungen assoziiert ist und deren Prävention einen gesundheitlichen Nutzen bringt [Keys et al. 1971].

Der Typ 1 Diabetes ist ein wichtiger Risikofaktor in der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen [Järvisalo et al. 2004]. Erhöhte Morbidität und Mortalität sind die Folge [Donahue et al. 1992].

5.1.1 Typ 1 Diabetes und HbA_{1c}

Der für den Typ 1 Diabetes dominanteste Risikofaktor und eine der Hauptursachen für Atherosklerose bei Typ 1 Diabetikern, ist das HbA_{1c}.

Die Gründe für eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität für Typ 1 Diabetiker sind bis heute nicht eindeutig geklärt. Vor allem die Wirkung der Hyperglykämie auf den Prozess der Atherosklerose wurde bisher weder ausreichend bestätigt noch verworfen. Zahlreiche Studien waren sich diesbezüglich uneinig [Klein et al. 2004, Soedamah-Muthu et al. 2004]. Nach den Ergebnissen der Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Studie wurde dem Blutzucker eine

Schlüsselrolle zugeordnet: eine frühzeitig enge Blutzuckereinstellung reduziert langfristig das Risiko von Spätkomplikationen [Nathan et al, 2005]. Widersprüchlicherweise konnten zu Beginn der EDIC- Studie keine signifikanten Korrelationen zwischen IMT und HbA_{1c} festgestellt werden. Auch in unserer Studie zeigte sich für die Gruppe der Erwachsenen keine bedeutende Korrelation für die Blutzuckerwerte, obwohl sich bei uns ein geringer Unterschied in der mittleren IMT (0,032 mm± 0,029) mit höheren Werten für die Diabetiker zeigte. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (p= 0,27). Auch Allwardt et al [Allwardt et al. 2010] konnte für HbA_{1c} keine statistisch signifikanten Korrelationen (r=0,051, p>0,05) in Beziehung zur IMT finden.

Erstaunlicherweise konnte in einer 6 Monate späteren Kontrollmessung innerhalb der DICT- Studie eine Assoziation zwischen dem HbA_{1c} und der IMT für Männer und Frauen gemessen werden [Nathan et al, 2003]. Auch Larsen et al [Larsen et al, 2005] führte eine signifikante IMT- Erhöhung auf das HbA_{1c} des Typ 1- diabetischen Patienten zurück ($r^2=0,77$, p<0,0001), wobei diese Aussage eingeschränkt nur für Frauen galt (siehe Kapitel 5.1.3). Für nicht- diabetische Probanden konnten in multivariaten Analysen Assoziationen zwischen IMT und HbA_{1c} gemessen werden [Bobbert et al. 2010]. Um die Frage nach der Bedeutung der glykämischen Last zu klären, wäre eine Langzeitüberwachung des HbA_{1c}s von Vorteil gewesen. Dies war allerdings nicht Teil dieser und anderer Studien, weshalb bis jetzt der Einfluss des HbA_{1c} nicht ausreichend nachgewiesen werden konnte, obwohl auch in dieser Studie erneut ein Zusammenhang für eine IMT- Erhöhung bei Diabetes mellitus Typ 1- Erkrankten gezeigt wurde. Optimal wäre als Empfehlung für kommende Studien eine Langzeitstudie mit Verlaufsbeobachtung des HbA_{1c} länger als 5 Jahre, denn auch Distiller et al (2006) konnte trotz 5-jähriger Rückverfolgung der HbA_{1c}- Werte keine signifikanten Korrelationen seiner diabetischen Patienten mit IMT messen.

Neben den Erwachsenen besitzen auch *jugendliche Typ 1 Diabetiker* ein erhöhtes Risiko für asymptotische Atherosklerose. Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sind für diese Altersgruppe wesentlich erhöht [Dahl-Jørgensen et al 2005, Larsen et al 2002, Margeirsdottir et al 2008]. Diabetische Typ 1 Kinder wiesen eine erhöhte IMT auf

[Järvisalo et al. 2001, Harrington et al. 2010] und auch wir konnten in dieser Studie signifikante Unterschiede von IMT im Kindesalter bestätigen. Demnach hatten Probanden aus der Kontrollgruppe der Kinder signifikant niedrigere IMT_{mean} ($p=0,019$) und IMT_{max} -Werte ($p=0,020$) als die Diabetikergruppe. Nach Berücksichtigung der weiteren Risikofaktoren zeigte sich in unserer Studie ein signifikanter Unterschied von $0,048$ mm ($\pm 0,016$) in der IMT_{mean} zwischen Kindern mit und ohne Diabetes ($p=0,004$). Doch auch hier konnten wir -wie schon für die Gruppe der Erwachsenen- keine signifikante Zusammenhänge zwischen HbA_{1c} und IMT messen. Weitere Studien stellten zudem keine signifikanten Korrelationen zwischen HbA_{1c} und IMT fest [Dalla Pozza et al, 2010]. Eine möglicherweise relativ gute Blutzuckereinstellung ist ausschlaggebend für fehlende signifikante Zusammenhänge (HbA_{1c} - Mittelwert der diabetischen Kinder 7,3%). Zusätzlich war der Beobachtungszeitraum der kumulierten glykämischen Belastung sehr kurz (HbA_{1c} der Aufnahmeuntersuchung). In der Literatur wird diskutiert, dass eine Dauer von 1000 HbA_{1c} - Monaten notwendig ist für die Entwicklung mikrovaskulärer Komplikationen [Orchard et al. 1997] verglichen mit einer viel geringeren durchschnittlichen DM- Dauer von 66 Monaten für die Kinder unserer Studie. Zudem waren unsere Korrelationsergebnisse der Diabetes mellitus Dauer mit IMT zu gering und statistisch nicht signifikant ($r=0,070$, $p>0,05$).

Und obwohl epidemiologische und klinische Studien die Bedeutung der Hyperglykämie für eine IMT- Erhöhung betonen, scheint möglicherweise die Ursache für die erhöhte Morbidität und Mortalität von jungen und erwachsenen Typ 1 Diabetikern eine Kombination mehrerer Faktoren zu sein. Chronische Hyperglykämie erhöht den oxidativen Stress [Hunt et al. 1988], welcher zu erhöhter LDL- Oxidation und erniedrigter Stickstoffmonoxid (NO)- Bioverfügbarkeit [Hiramatsu et al. 1987, Heinecke et al. 1986] einschließlich endothelialer Dysfunktion führt [Gryglewski et al. 1986, Tesfamariam et al. 1992]. Demnach scheint nicht HbA_{1c} bei Diabetikern für die Atherogenität von entscheidender Bedeutung sein, sondern vielmehr weitere Risikofaktoren wie LDL [Järvisalo et al. 2002, Ravandi et al. 2000]. Die genaue Wirkung von LDL wird unter 5.1.3 genauer erläutert.

5.1.2 Alter

Mit dem **Alter** (r (IMT_{mean}) = 0,685; $p < 0,001$) konnten wir für die Erwachsenen einen Anstieg der IMT- Werte messen. Je Altersdekade ging ein mittlerer Anstieg der IMT_{mean} um $0,067 \text{ mm} \pm 0,08$ ($p < 0,001$) einher. Ähnliche Ergebnisse fanden sich bereits in früheren Studien. Diese beachtlich hohe Korrelation, der in unserer Studie durchschnittlich 41-jährigen erwachsenen Studienteilnehmer, bestätigte die Erkenntnisse einer bereits 1999 veröffentlichten Studie, welche die IMT von 69 zufällig ausgewählten männlichen Personen im Alter zwischen 16 und 75 ($42,4 \pm 16,5$ Jahre) in Bezug auf ihr Alter untersuchte. Schmidt- Trucksäss et al konnte lineare IMT- Anstiege pro Altersdekade von $0,052 \text{ mm}$ ($r=0,60$, $p<0,001$) messen [Schmidt- Trucksäss et al. 1999]. Auch Baroncini et al [Baroncini et al. 2008] konnte einen linearen Anstieg der IMT_{mean} ($0,0059$; 95% CI; $0,0050$ bis $0,0067$) für jedes weitere Altersjahr feststellen und auch die Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group stellte mithilfe des Spearman Korrelationskoeffizienten eine Abhängigkeit zwischen IMT und dem Alter in Höhe von $r = 0,46$ (für Männer; $p < 0,001$) fest. Die Ergebnisse von Distiller et al (2006) und Larsen et al (2005) waren von besonderem Interesse, da deren Probanden mit Typ 1 Diabetes ähnlich hohe Korrelationen der IMT mit dem Alter maßen ($r=0,6$, $p<0,001$ und $r=0,68$, $p<0,004$ nur für Frauen). In Übereinstimmung mit bereits veröffentlichten Studien stellte sich in unserer Arbeit das Alter als Hauptfaktor des arteriosklerotischen Progress für den Erwachsenen heraus: Die stärksten Korrelationen mit IMT wurden für das Alter gemessen und auch signifikante IMT- und IMR- Anstiege je Altersdekade konnten bestätigt werden. Wir vermuten nicht das Alter an sich als Risikofaktor, sondern denken an eine proportional zum Alter ansteigende Einwirkung oft auch unerkannter oder zeitlich limitierter Risikofaktoren (z.B. Bluthochdruck, Lipide, etc.) auf die Intima- Media des alternden Menschen. So ist beispielsweise die Inzidenz einer behandlungsbedürftigen Hypercholesterinämie oder Hypertonie im fortgeschrittenem Alter höher, als im Jugendalter. Der Risikofaktor „biologisches Alter“ kann nicht beeinflusst werden. Lediglich eine Therapieoptimierung von parallel bestehenden Risikofaktoren ist möglich und ggf. indiziert. Aktuell konnte in der Cholesterol Treatment Trialists'

Collaborators Meta-Analyse mit 18686 Typ 1 und Typ 2 Diabetikern eine 21%-ige Risikoabnahme für vaskuläre Erkrankungen pro mmol/l LDL- Cholesterinrückgang nachgewiesen werden [Matikainen et al. 2010]. Auch die Empfehlung der American Diabetes Association (ADA), eine Aspirintherapie für Diabetes Typ 1 Patienten nach deren vierzigsten Lebensjahr zu beginnen [American Diabetes Association, 2005], ist infolge unserer Ergebnisse zu begrüßen, da sie die Notwendigkeit der Therapie von Begleiterkrankungen bei Typ 1 Diabetikern unterstreicht um das Risiko des alternden Menschen auf lange Sicht zu reduzieren.

Für die Gruppe der Kinder konnte keine bedeutende Korrelation ($r=-0,008$, $p>0,05$) für den Faktor Alter gemessen werden. Auch Margeisdottir et al [Margeisdottir et al. 2010] konnte für 314 diabetischen Kinder ($13,3 \pm 2,7$ Jahre; 8-18 Jahre) keinen Zusammenhang zwischen dem Alter und IMT feststellen. Die Daten waren aufgrund ähnlicher Altersverteilungen gut vergleichbar (13 ± 3 Jahre; 8-18 Jahre). Im Gegensatz dazu wurde in früheren Studien über positive Zusammenhänge zwischen der IMT und dem Alter von Kindern berichtet [Jourdan et al. 2005]. Allerdings handelte es sich bei den Probanden um gesunde Jugendliche (10-20 Jahre) ohne Diabetes mellitus Typ 1. Auch eine japanische Studie beschreibt IMT- Anstiege von 0,009 mm/Jahr [Ishizu et al. 2004]. Auch wenn in dieser Studie keine signifikante Korrelation von jugendlicher IMT mit dem Alter festgestellt wurde, gehen wir dennoch davon aus, dass der Grundstein für Atherosklerose des Erwachsenen bereits während dem Kindes- und Jugendalter gelegt wird [Raitakari et al. 2003]. Das Konzept des vaskulären Alters [Stein et al. 2004] schlägt die Risikomessung für kardiovaskuläre Erkrankungen über die IMT vor und schwächt damit die Bedeutung des biologischen Alters ab. Das biologische Alter konnte somit vor allem für die Erwachsenen dieser Studie als Hauptrisikofaktor für Atherosklerose bestimmt werden.

5.1.3 Weitere Risikofaktoren

Kinder

Die zu Beginn der Studie erhobenen Anamnesen und Untersuchungen bestätigten bei den 256 Patienten die klassischen unabhängigen Risikofaktoren, die für die Entstehung der Atherosklerose bzw. der KHK verantwortlich sind. Die beiden häufigsten Risikofaktoren für die Erwachsenen waren in dieser Studie das Gesamtcholesterin und der BMI, an denen ca. die Hälfte aller Erwachsenen litten, gefolgt von dem systolischen Blutdruck und der familiären Disposition für Herzinfarkt und Schlaganfall. Ca. 1/3 der Kinder litten am häufigsten unter familiärer Disposition und erhöhten Triglyzeriden. Der BMI und das Gesamtcholesterin kamen hier auf Rang 3 und 4. Die diabetische Stoffwechselstörung mit erhöhten HbA_{1c}- Werten konnte in allen diabetischen Teilnehmern gemessen werden. Bezieht man das Konzept der Risikofaktoren, das erstmals während der Framingham-Studie entwickelt wurde [Dawber et al. 1951], auf das in dieser Studie zufällig ausgewählte Patientenkollektiv, so stellt man fest, dass 35% der Studienteilnehmer mindestens zwei oder mehr dieser Risikofaktoren aufweisen, die als Ursache für eine IMT- Zunahme angesehen werden müssen.

Das Verhalten des **LDL**, als Vertreter der Lipoproteine, widerspricht in der hier vorliegenden Studie nahezu allen Untersuchungen, die sich mit langfristigen Auswirkungen von familiärer Hypercholesterinämie beschäftigten [Tonstadt et al. 1996, Pauciullo et al. 1994, Virkola et al. 1997]. Der Mechanismus der endothelialen Dysfunktion und die verstärkte Atherosklerose bei Diabetes mellitus Typ 1 sind multifaktoriell bedingt und wurden bis jetzt noch nicht vollständig geklärt: Postsekretorische Modifizierungen der LDL- Partikel, einschließlich LDL- Oxidation und Glykierung werden seit langem als potentielle Ursache vermutet. Assoziationen zwischen oxidiertem LDL mit arterieller Dysfunktion [Heitzer et al. 1996, Toikka et al. 1999, Raitakari et al. 1997], erhöhtem IMT [Toikka et al. 2000], herabgesetzter arterieller Elastizität [Toikka et al. 1999] und akutem Koronarsyndrom [Ehara et al. 2001] wurden erkannt. Die Glykosylierung der LDL- Apolipoproteine B durch nichtenzymatische Verbindungen und die Produktion von AGE- Produkten sind

charakteristisch für die diabetische Hyperglykämie [Brownlee et al. 1994]. Kürzlich erschienene experimentelle Studien zeigten, dass glykiertes LDL- Cholesterin verschiedene atherogene Effekte, einschließlich endothelialer Dysfunktion verursacht [Posch et al. 1999]. Letztendlich wird vermutet, dass die Umwandlung nativer LDL- Partikel wichtig ist für die Entwicklung der Atherosklerose [Steinberg et al. 1989]. In der aktuellen Studie stellten wir überraschenderweise eine schwach negative Korrelation ($r = -0,235$; für IMT_{min} und IMT_{mean} ; $p < 0,05$) fest. Auch in der uni- oder multivariaten Analyse blieb LDL ohne besondere Bedeutung für die Entwicklung der Wandparameter. Vermutlich ist der höhere LDL- Mittelwerte der Kontrollkinder im Vergleich zur diabetischen Kindergruppe (fehlende Signifikanz) von wichtiger Bedeutung für unsere Studienergebnisse. Denn laut Literatur sind höhere LDL- Werte für diabetische Kinder mit endothelialer Dysfunktion zu erwarten [Järvisalo et al. 2004]. Als Folge wichen unsere Ergebnisse deutlich von der damals gemessenen Korrelation von 0,40 bei $p < 0,05$ [Järvisalo et al. 2002] ab. Auch in der multivariaten Analyse zeigten sich damals Korrelate für erhöhtes LDL mit erhöhter IMT ($p < 0,001$). Somit sind unsere Ergebnisse widersprüchlich zu den Angaben in der Literatur. Von besonderer Bedeutung ist die Folgestudie im Jahr 2004, welche die pathophysiologische Rolle der LDL- Oxidation und der Glykierung im Rahmen früher vaskulärer Veränderungen für Typ 1 diabetische Kinder hinterfragt [Järvisalo et al. 2004]. Denn 2004 stellte Järvisalo et al fest, dass seine früheren Erkenntnisse nicht konform waren zu seinen aktuellsten Ergebnissen. Im Jahre 2002 vermutete er bei Kindern mit Diabetes mellitus Typ 1 eine erhöhte Oxidierbarkeit für LDL- Partikel, was zu einem Anwachsen der IMT führt. Zwei Jahre später konnte er aber keine Konzentrationsunterschiede zwischen der diabetischen und der Kontrollkindergruppe für oxidiertes LDL und und glykiertes LDL feststellen. Als Ergebnis bleibt die pathophysiologische Rolle der LDL- Oxidation und Glykierung für diabetische Kinder ungeklärt- vielleicht auch aufgrund methodischer Unstimmigkeiten.

Erwachsene

Patienten mit Diabetes mellitus weisen gewöhnlich mehrere Risikofaktoren auf, welche die Gefahr für die Entwicklung einer KHK zusätzlich zur Hyperglykämie stark

erhöhen [ADA Consensus Panel 1993]. **Hypertonie** mit der späteren Folge der Atherosklerose ist eine weitere wichtige Säule in der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen. Schon die Daten der Framingham-Studie wiesen darauf hin, dass die Hypertonie als solche einen unabhängigen Risikofaktor bei der Entwicklung einer KHK darstellt [Kannel et McGee 1979]. Auch bei den diabetischen Patienten der hier vorliegenden Studie scheint der systolische Blutdruck eine bedeutende Rolle als Risikofaktor darzustellen. Somit konnte eine Korrelation zwischen IMT und dem systolischen Blutdruck ($r(\text{IMT}_{\text{mean}}) = 0,403$; $p < 0,001$) gemessen werden. 25,6% der erwachsenen Diabetiker hatten bei der Eingangsuntersuchung einen erhöhten Blutdruck. Diabetische Patienten mit fortgeschrittener IMT- Progression leiden signifikant häufiger ($p < 0,05$) an Hypertonie, was das Risiko für die frühe Atherosklerose [Frost et al. 2006] und folglich auch für KHK im Vergleich zu normotonen Diabetikern deutlich erhöht [Frost et al. 2002]. Aktuell konnte der von uns bestätigte Zusammenhang auch pathophysiologisch nachgewiesen werden: Soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) wurde als Marker für endotheliale Dysfunktion und als Prädiktor für die Entwicklung der Hypertension (Inzidenz steigt) bei Typ 1 Diabetiker erkannt [Sahakyan et al. 2010].

Einer der ersten epidemiologischen Beweisführungen, dass das Geschlecht einen wichtigen Prädiktor für die KHK bei Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 darstellt und dass dies die Ursache für das häufige Auftreten atherosklerotischer Gefäßkomplikationen bei diesen Personen ist, stammt aus der Young Finns Study [Juonala et al. 2008]: Die IMT- Erhöhung der Männer im adjustierten Regressionsmodell wurde (mit konventionellen Risikofaktoren) als Differenz von $0,013 \pm 0,004$ mm ($p = 0,37$) beschrieben. Ein Zusammenhang der IMT mit dem **Geschlecht** wurde auch in dieser Studie mit einem Unterschied von $0,042$ mm ($\pm 0,02$ mm; $P = 0,036$) zugunsten der Frauen (Frauen mit niedrigeren IMT- Werten) gemessen. Widersprüchlicherweise berichtet Larsen et al [Larsen et al. 2005] in seiner Studie über einen signifikanten Zusammenhang zwischen IMT und dem HbA_{1c} der Frauen (und nicht der Männer). Einerseits können für die unterschiedlichen Aussagen geschlechtsspezifische Unterschiede in der NO- Produktion in Frage kommen. Andererseits handelte es sich in der Gruppe bei Larsen et al um im Schnitt zehn Jahre

jüngere Frauen ($31,7 \pm 5,0$ Jahre; $p=0,92$), die evtl. in dieser Altersgruppe verstärkt auf HbA_{1c} ansprechen. Der in unserer Studie gemessene Unterschied zwischen Mann und Frau ist vermutlich wie für das unterschiedliche kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko zu erklären, was sich wiederum zurückführen lässt auf im Allgemeinen höhere systolische Blutdrücke und vermehrte Adipositas bei Männern.

Frühere Studien bekunden, dass höhere **BMI**- Stufen und Adipositas signifikant und unabhängig von anderen Risikofaktoren die IMT erhöhen [Kotsis et al. 2006]. Infolge multivariater Analysen im Rahmen der EDIC- Studie [EDIC Study. 1999] konnte der BMI als Einflussfaktor auf die IMT auch bei Typ 1 Diabetikern (Korrelationen: 0,15, $p<0,001$ für Männer; 0,060, $p=0,12$ für Frauen) erkannt werden. Für die Erwachsenen zeigte sich eine positive Assoziation mit dem IMR- Gesamtdurchschnitt und eine geringe Korrelation mit IMT_{mean} (BMI ($r(IMT_{mean})=0,293$; $p < 0,05$). Demnach geht je Bodymassindexzuwachs (je fünf Einheiten) ein Anstieg der IMR von 0,005 mm ($\pm 0,01$; $p=0,013$) einher. Für Übergewichtige und Adipöse wurde eine Anhäufung von Makrophagen in adipösem Gewebe beschrieben, wobei diese positiv korrelierte mit der Adipozytengröße. Zusätzlich trägt Adipositas zu einer vermehrten Expression von proinflammatorischen Mediatoren, wie z.B. TNF- α , IL-6 und induzierbarer NO-Synthase [Weisberg et al. 2003, White et al. 2006] bei, was den Prozess der Atherosklerose fördert. Es bleibt der begründete Verdacht, dass das Vorhandensein mehrerer Risikofaktoren das Risiko an KHKs zu erkranken für Diabetiker zusätzlich verstärken kann

Zusammenfassend wurde für beide Altersgruppen in dieser Studie eine vergleichende Rangfolge des Risikofaktoreinflusses auf die IMT anhand der Korrelationsergebnisse erstellt:

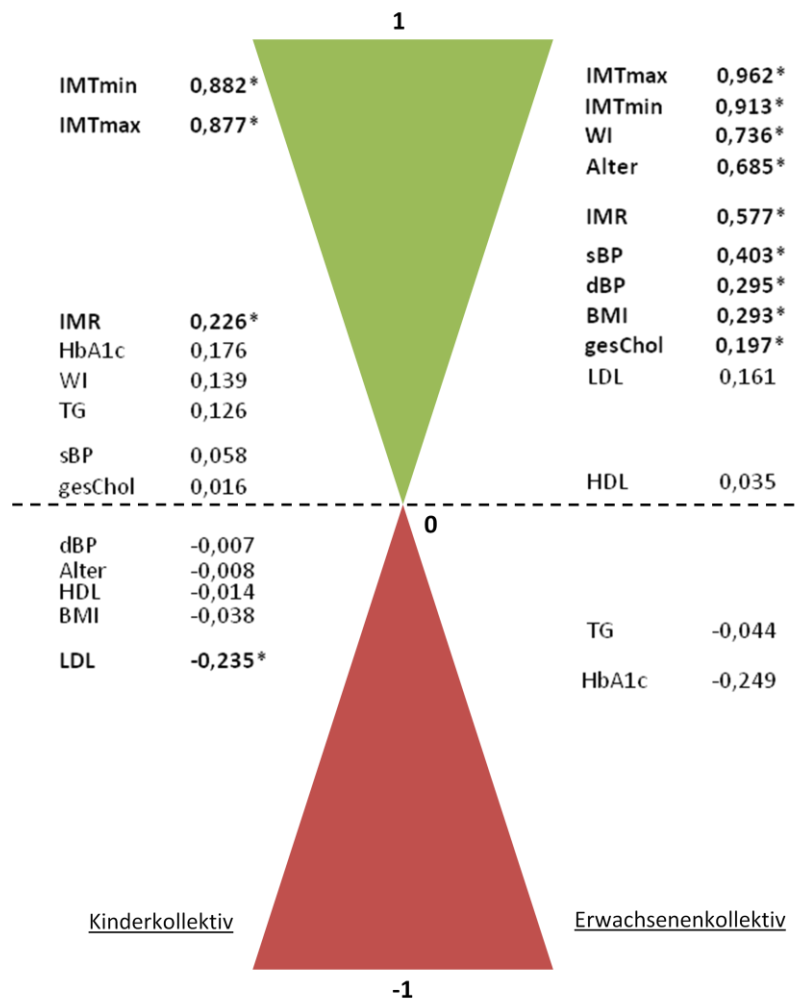


Abbildung 9: Darstellung der Höhe der Korrelationskoeffizienten nach Spearman für IMT_{mean} (*= signifikant für $p < 0,05$)

Für die Gruppe der Kinder scheint der Diabetes mellitus Typ 1 mit seinem typischerweise im Vergleich zum Kontrollkollektiv erhöhtem HbA_{1c} der Hauptfaktor für eine IMT- Erhöhung zu sein. Jedoch ist der Einfluss nur sehr gering ($r=0,176$, $p>0,05$). Erstaunlich ist die Tatsache, dass das HbA_{1c} für die Erwachsenen die negativste Korrelation mit $r=-0,249$ ($p>0,05$) erbrachte. Der beobachtete Shift für die beschriebenen Korrelationen von positiven Werten für die Kinder zu negativen Werten für die Erwachsenen wird in folgendem Diagramm graphisch aufgearbeitet:

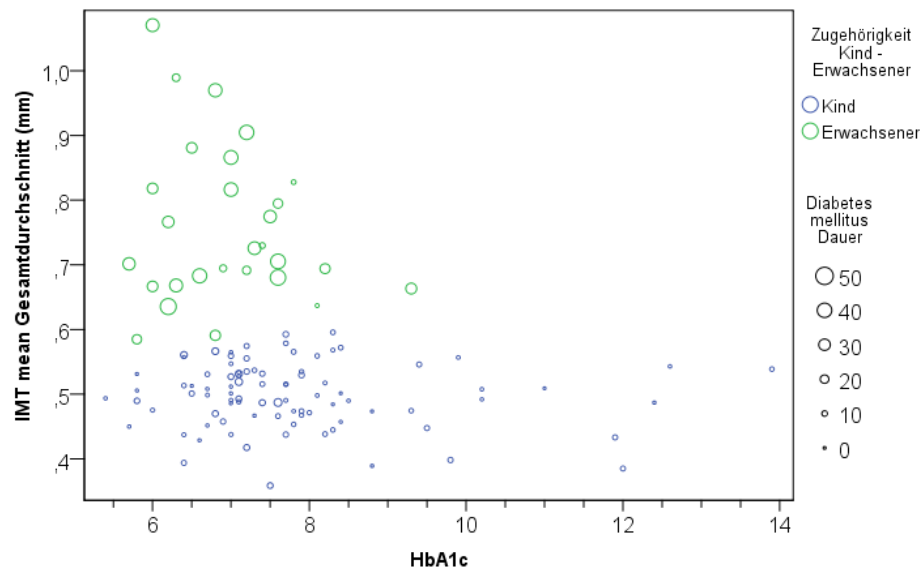


Abbildung 10: IMT in Abhängigkeit von HbA_{1c} und der Altersgruppe

Es zeigt sich in dieser Arbeit eine Erhöhung der IMT mit steigender Erkrankungsdauer. Da allerdings der nominale Abstand der Korrelationskoeffizienten gering ist, sollte diese Aussage mit Vorsicht interpretiert werden. Zudem konnte keine aussagekräftige Korrelation der Diabetes mellitus Erkrankungsdauer mit der IMT gemessen werden.

Genaue Erläuterung zum Diabetes mellitus und HbA_{1c} wurden unter 5.1.1 zusammengefasst.

Der Faktor Alter ist für die Erwachsenen der auf die IMT am stärksten wirkende Faktor ($p < 0,05$). Für die Kinder war diesbezüglich keine Korrelation festzustellen ($r = -0,008$, $P > 0,05$). Details zum Risikofaktor Alter wurden unter 5.1.2 diskutiert.

Insgesamt waren für beide Altersgruppen die Korrelationen mit Ausnahme des Alters und des sBP für die Erwachsenen im geringen Bereich. Eine Aussage über eine Rangfolge der Einflusstärke der einzelnen Risikofaktoren ist somit aufgrund fehlender Signifikanzen der Ergebnisse nicht zu empfehlen. Wir präsentieren mit der erstellten Rangfolge unsere Beobachtungen:

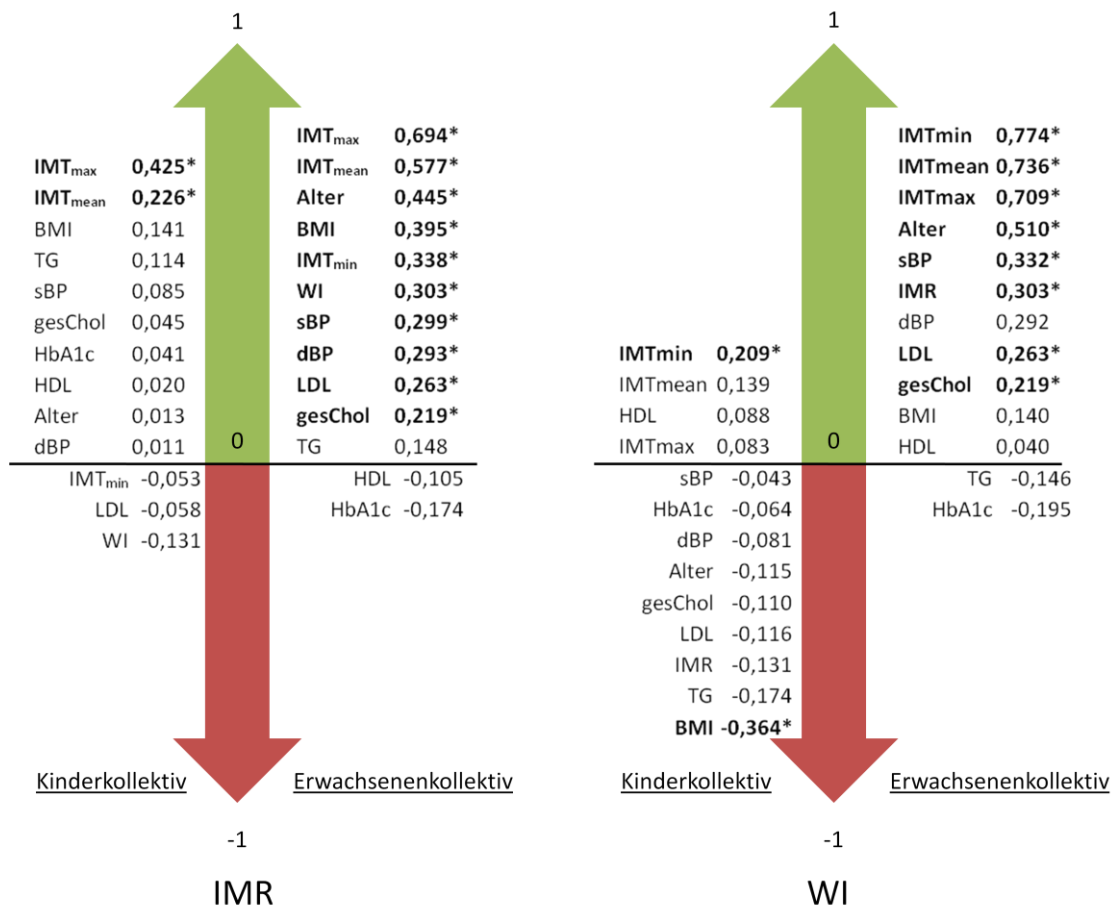


Abbildung 11: Darstellung der Höhe der Korrelationskoeffizienten nach Spearman für IMR und WI (*= signifikant für p < 0,05)

Ähnliches konnten wir auch für IMR und WI vor allem in der Kindergruppe feststellen. Die meisten signifikanten Korrelationen konnten wir für IMR messen. So war, wie bereits für IMT auch für IMR und WI das Alter am einflussreichsten. Und wie bei IMT stellten wir auch im Hinblick für HbA_{1c} die geringste nicht-signifikante Korrelation mit IMR und WI fest. Auffällig viele Korrelationen waren für das Kindesalter mit WI negativ. Für die Gruppe der Erwachsenen konnten einige mit IMR ähnliche Korrelationen festgestellt werden (Alter, HbA_{1c}, gesChol).

5.2 IMT im Vergleich mit IMR und WI

IMT ist seit Jahrzehnten als Parameter bekannt, der die atherosklerotischen Prozesse in der Gefäßwand widerspiegelt [Bots et al. 1999, Simons et al. 1999], sich in zahlreichen Interventionsstudien bewährt hat [Hodis et al. 1996, Smilde et al. 2001] und vor allem im Bereich kardiovaskulärer Erkrankungen als starke Wirkungsvariable eingesetzt werden konnte [Bots et al. 1997, O'Leary et al. 1999]. Vor allem für Typ 1 Diabetiker ist die IMT ein wichtiger Surrogatparameter für das erhöhte kardiovaskuläre Krankheitsrisiko [Allwardt et al. 2010, Järvisalo et al. 2002]. Auch in unserer Studie zeigte sich die IMT als verlässlicher Wandparameter zur Ermittlung der Intima-Media Beschaffenheit, z.B. im Nachweis der bereits erwarteten signifikant schlechteren Gefäßbeschaffenheit für die erkrankten Kinder im Vergleich zu den gesunden. Dennoch wollten wir uns mit der alleinigen Aussage von IMT nicht zufrieden geben und nutzten deshalb die Parameter IMR und WI um weitere, möglicherweise von IMT unerkannte Informationen über den Gefäßzustand zu erhalten. Bereits in der Literatur wurden Lücken der IMT-Messung angesprochen: Unregelmäßigkeiten der IMT (später IMR) sind eine Folge von pathogenetischen Veränderungen im Rahmen der Arteriosklerose [Stary et al. 1994]. Solberg und Eggen [Solberg et al. 1971] zeigten anhand histomorphologischer Untersuchungen die Zunahme der fatty streaks. Auch höhere arteriosklerotische Läsionen, die in Zahl und Ausmaß mit dem Alter und der Risikofaktorenbelastung zunehmen, werden nicht immer mit der IMT-Methode vollständig erfasst. Aus diesen Gründen entschieden wir uns für die zusätzliche Verwendung von IMR und WI.

In dieser Studie zeigte sich für die **IMR** der Erwachsenen eine moderate Korrelation mit dem Alter ($r= 0,445$; $p< 0,001$). Basierend auf dem auch in unserer Studie verwendeten automatischen Identifikationsprogramm wurden die IMT und IMR von Probanden mit koronarer Herzerkrankung gemessen [Schmidt-Trucksäss et al. 2003]. Die Bilder von 46 Patienten mit koronarer Herzerkrankungen wurden damals mit den Bildern von 37 gesunden Probanden verglichen. Die mittlere IMT war für die Gruppe der jüngeren Probanden am geringsten ($0,55 \pm 0,05$ mm; $0,65 \pm 0,06$ mm) und am höchsten für die

Patienten mit koronaren Herzerkrankungen ($0,88 \pm 0,18$ mm; $1,01 \pm 0,27$ mm) ($p < 0,01$ zwischen allen Gruppen). Die IMR war auch für die Gruppe der Patienten mit koronaren Herzerkrankungen am höchsten ($0,075 \pm 0,02$ mm; $p < 0,01$ vs. beide Gruppen) und stieg nur leicht mit dem Alter an (Jünger: $0,035 \pm 0,008$ mm; Älter: $0,040 \pm 0,014$ mm; $p < 0,05$). Wir konnten je Altersdekade ein höheres IMR-Level von $0,05$ mm ($\pm 0,07$; $p < 0,001$) eruieren. Eine stärkere Korrelation der IMR als IMT mit dem atherosklerotischen Prozess wie durch Krebs et al. (2005) angenommen, konnten wir allerdings für unsere Probanden nicht feststellen. Für das Cholesterin der Kinder und für den BMI der Erwachsenen in dieser Studie lieferte nur IMR signifikant höhere Werte. Die IMT konnte hier keine entsprechende Aussage erbringen. Die IMR hat drei unabhängige Aussagen im Vergleich zur IMT und erbrachte somit Zusatzinformationen. Die IMR erbrachte größtenteils ähnliche Ergebnisse wie die IMT, erfreulicherweise aber auch von der IMT unabhängige Ergebnisse (BMI, Gesamtcholesterin), weshalb wir IMR in Kombination mit IMT als gute und hilfreiche Zusatzkomponente in der Evaluation der Atherosklerose sehen.

Die Analyse der **WI** basiert auf einer genauen Untersuchung der Unterschiede in den Graustufen der US- Darstellungen. Genauere Angaben zu den Grundlagen des Verfahrens sowie der Nachweis der Reproduzierbarkeit wurden wie auch für IMR in der Primärstudie demonstriert [Sandrock et al. 2002]. **WI** überrascht mit seinem signifikant negativen Zusammenhang mit BMI (Kinder; $r = -0,364$; $p < 0,001$), da aufgrund der Struktur der WI ähnliche Ergebnisse wie im Vergleich BMI mit IMT erwartet wurden. Nachdem bereits für WI bei älteren Patienten mit koronaren Herzerkrankungen höhere Werte ($4,56 \pm 0,97$; $p = 0,97$) als für ältere Probanden ($3,83 \pm 0,62$) gemessen wurden, lag der Verdacht nah, dass auch WI als Indikator für atherosklerotische Prozesse die Aussagekraft von IMT unterstützen könnte [Sandrock et al. 2002]. WI scheint für atherosklerotische Prozesse der Erwachsenen als Indikator zu dienen. Speziell für den Diabetes mellitus Typ 1 konnten allerdings in dieser Studie keine Assoziationen geknüpft werden. Der atherosklerotische Prozess ist unterteilt in 8 charakteristische histologische Entwicklungsstufen [Stary et al. 2000]. Zum einen unterscheidet sich die Ausprägung der atherosklerotischen Läsionen mit unterschiedlichen sonographischen Mustern in den einzelnen Stufen [Salonen et al.

1991]. Zum anderen sind die atherosklerotischen Läsionen unregelmäßig über die Arterienwand verteilt [Stary et al. 1994]. Deshalb kann der Grund für unsere fehlenden aussagekräftigen Ergebnisse- auch im Hinblick der Korrelationen für die Kinder- für WI möglicherweise sonographischer oder morphologischer Natur sein [Sandrock et al. 2002]. Wir stellen, wie auch bereits Sandrock et al fest, dass WI nicht einen Ersatz für IMT darstellt [Sandrock et al. 2002], sondern dass WI möglicherweise zusätzliche Informationen generieren kann für eine frühzeitige und effektive Erfassung atherosklerotischer Primärläsionen. Die Bedeutung der WI sollte für die Datenbearbeitung der Kinder in einer weiteren Studie verifiziert werden. Für die Gruppe der Erwachsenen bestätigte sich WI aufgrund ähnlicher Werte als Unterstützer für IMT.

5.3 Limitierungen

Das untersuchte Kollektiv scheint auf der Seite der diabetischen Erwachsenen und der Kontrollkinder etwas zu klein zu sein, um signifikante Unterschiede aufzuweisen. Allerdings ist mit zunehmender Fallzahl bei dann vielleicht erkennbaren signifikanten Unterschieden, die klinische Relevanz der gemessenen Unterschiede in Bezug auf den Einzelfall zu hinterfragen. Grundsätzlich ist sowieso davon auszugehen, dass die in dieser Studie verwendeten Methoden wenig geeignet sind, um eine Prognose des atherosklerotischen Prozesses im Einzelfall stellen zu können. Statistische Grenzen verhinderten eine Aufnahme aller Risikofaktoren wie das Rauchverhalten oder Dauer der Diabeteserkrankung in die Studie.

Die Konzipierung des Studiendesigns war von besonderer Bedeutung. So diente z.B. das Zufallsprinzip zur Probandenauswahl um eine bewusste Verzerrung der Studie zu verhindern. Dennoch kann auch das Zufallsprinzip die Ergebnisse verzerrt darstellen. Dies lässt überführen zur nächsten Limitierung, da auch die Anzahl der Teilnehmer von Bedeutung für die Repräsentation der Studie war. Je mehr Probanden teilnehmen, umso größer ist die Wahrscheinlichkeit für einen umfassenden

Bevölkerungsquerschnitt. Die nächste Limitierung ergab sich durch die Compliance der Studienteilnehmer, da es vor allem hier von besonderer Bedeutung war, die Fragebögen durch wahrheitsgetreue Beantwortung der Fragen auszufüllen. Sollte es hierbei zu Falschaussagen gekommen sein, können auch hier potentielle Fehlerquellen entstanden sein.

Die untersuchten Patienten waren ausschliesslich Kaukasier, weswegen keine Generalisierung auf andere ethnische Gruppen erfolgen kann. Die Ultraschalluntersuchungen wurden aufgrund der besten Reproduzierbarkeit und Sichtbarkeit nur an der ACC kurz vor dem Bulbus durchgeführt und nicht an der A. carotis interna, welche evtl. sensitiver auf eine Arteriosklerose reagieren könnte [O'Leary et al. 1999]. Zudem gilt die Untersuchung in der ACC als Region, die einen verlässlichen Zusammenhang zwischen Wandstruktur und kardiovaskulären Ereignissen widerspiegelt [Lorenz et al. 2007]. Das wird auch nicht durch die möglichen Einschränkungen der IMT als Parameter zur Verlaufskontrolle der Wirksamkeit von antiatherosklerotischen Therapien beeinträchtigt [Costanzo et al. 2010].

5.4 Zusammenfassung

Die Rolle des Diabetes mellitus Typ 1 in der Pathogenese der Atherosklerose der A. carotis ist bis heute Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion. Obwohl die Assoziation von Diabetes mellitus Typ 1 und erhöhter IMT und dem Auftreten von schwerwiegenden Folgeerkrankungen wie KHK in zahlreichen Studien gesichert ist, sind sich zahlreiche Studien uneinig über die Bedeutung des HbA_{1c} in Bezug auf die IMT. Zudem wurde vielfach die Wirkung weiterer Risikofaktoren wie BMI, Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Geschlecht auf den atherosklerotischen Prozess beschrieben, weshalb wir die genaue Bedeutung dieser Cofaktoren für Typ 1 diabetische Patienten betrachteten. Für die Auswertung von ultrasonographischen Bildern der A. carotis communis nutzten wir ein automatisches Detektionsprogramm zur Messung der

IMT sowie der Wandrauheit (IMR) und Wandinhomogenität (WI) als Wandparameter zur möglichst umfassenden Beschreibung des atherosklerotischen Wandprozesses.

Wir untersuchten 95 jugendliche und 40 erwachsene Typ 1 Diabetiker und verglichen diese mit 31 gesunden Kindern und 90 gesunden Erwachsenen.

Mittels multivariater Analyse stellten wir für die Gruppe der Typ 1 Diabetiker unabhängig vom Alter eine Erhöhung der IMT gegenüber der gesunden Gruppe fest (Kinder 0,048 mm (\pm 0,016), $p=0,004$; Erwachsene (0,032 mm \pm 0,029, $p>0,05$)).

Für erwachsene Typ 1 Diabetiker erkannten wir das männliche Geschlecht (Differenz: 0,042 mm (\pm 0,02), $p=0,036$ (Mann vs. Frau)), das Alter ($r=0,685$; je Altersdekade IMT_{mean} -Anstieg 0,067 mm \pm 0,08, $p<0,001$), sowie den systolischen Blutdruck ($r=0,403$, $p<0,05$) als einflussreiche Risikofaktoren für eine IMT-Erhöhung. Zusätzlich konnte für den BMI ein signifikanter Zusammenhang mit IMR (je BMI-Zuwachs (je fünf Einheiten) gezeigt werden (IMR-Anstieg von 0,005 mm (\pm 0,01; $p=0,013$)). Für die Gruppe der Kinder stellten wir in Abhängigkeit von erhöhten Cholesterinwerten signifikant höhere IMR-Werte fest (mittlerer Unterschied 0,009 mm \pm 0,002; $p=0,001$). HbA_{1c} zeigte sich in der Korrelationsanalyse ($r=0,176$; $p>0,05$) als Hauptfaktor für die IMT-Erhöhung der Kinder, allerdings war dieses Ergebnis nicht signifikant.

Zusammenfassend zeigte sich im Vergleich der Altersgruppen der Diabetes mellitus Typ 1 als Hauptfaktor für die Atherosklerose des jungen Typ 1 Diabetikers, wobei in unserer Studie wider Erwarten die Diabetes mellitus Dauer nicht von entscheidender Bedeutung war. Dennoch korrelierte die IMT der Kinder am stärksten mit dem Diabetes mellitus Typ 1 Parameter: HbA_{1c}. Für die erwachsenen Typ 1 Diabetiker zeigte sich das Alter als einflussreichster Faktor für eine Zunahme der IMT und schwächte somit die ursprünglich erwartete starke Wirkung des Diabetes mellitus Typ 1 auf IMT im direkten Vergleich ab. IMR konnte sich in der praktischen Anwendung als unterstützender Wandparameter im Vergleich zur alleinigen Anwendung von IMT behaupten und brachte wertvolle Zusatzinformationen ein.

6 Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1:</i> Schematische Zeichnung der Arteria Carotis Fehler! Textmarke nicht definiert.	2
<i>Abbildung 2:</i> Beispiel für automatische Konturerkennung.....	14
<i>Abbildung 3:</i> Altersverteilung des Gesamtkollektivs	17
<i>Abbildung 4:</i> Graphische Darstellung der Verteilung der Cholesterin- und Triglyzeridwerte	17
<i>Abbildung 5:</i> Graphische Darstellung der IMT _{mean} - Verteilung innerhalb der KH-Gruppen	27
<i>Abbildung 6:</i> Graphische Darstellung der IMT _{max} , IMT _{min}	28
<i>Abbildung 7:</i> Graphische Darstellung der IMR mit dem Alter.....	30
<i>Abbildung 8:</i> Graphische Darstellung der WI mit dem Alter	31
<i>Abbildung 9:</i> Darstellung der Höhe der Korrelationskoeffizienten nach Spearman für IMT _{mean}	48
<i>Abbildung 10:</i> IMT in Abhängigkeit von HbA _{1c} und der Altersgruppe.....	49
<i>Abbildung 11:</i> Darstellung der Höhe der Korrelationskoeffizienten nach Spearman für IMR und WI.....	50

6.2 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1:</i> Einteilung des BMI in Gruppen	9
---	----------

<i>Tabelle 2:</i> Übersicht der laborchemischen Normwerte für Erwachsene und Kinder	10
<i>Tabelle 3:</i> Anteil der Teilnehmer	16
<i>Tabelle 4:</i> Anteil des Geschlechts in den Gruppen	17
<i>Tabelle 5:</i> Charakterisierung Kinderkollektiv	18
<i>Tabelle 6:</i> Charakterisierung Erwachsenenkollektiv	19
<i>Tabelle 7:</i> Anthropometrische Daten nach Gruppen aufgeteilt	20
<i>Tabelle 8:</i> Übersicht der Cholesterinparameter	20
<i>Tabelle 9:</i> Aufteilung von LDL innerhalb des Patientenkollektivs ($\alpha P > 0,05$)	22
<i>Tabelle 10:</i> Verteilung des systolischen und diastolischen Blutdrucks innerhalb der Altersgruppen	23
<i>Tabelle 11:</i> Übersicht über die Aufteilung des systolischen Blutdrucks innerhalb der Altersgruppen	24
<i>Tabelle 12:</i> Übersicht für diastolischer Blutdruck.....	24
<i>Tabelle 13:</i> Vorkommen von familiärem Diabetes in den einzelnen Altersgruppen	25
<i>Tabelle 14:</i> Univariable Analyse (T- Test bei unabhängigen Stichproben): Ergebnisse der univariablen Analyse.....	28
<i>Tabelle 15:</i> signifikante Prädiktorvariablen im multiplen* linearen Regressionsmodell	33
<i>Tabelle 16:</i> Korrelationsergebnisse für das Kinderkollektiv	34
<i>Tabelle 17:</i> Korrelationsergebnisse der Erwachsenen.....	35

6.3 Literaturangaben

Agewall S, Henareh L, Jogestrand T

Intima-media complex of both the brachial artery and intima-media complex of the common carotid artery are associated with left ventricular hypertrophy in patients with previous myocardial infarction.

J Hypertens 2004; 22:119–125

Aggoun Y, Szezepanski I, Bonnet D

Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events in children.

Pediatr Res 2005; 58:173–178

Alberto P, Maddalena G, Giuseppe G, Ilaria Q, Franci B, Campagna MS, Eugenio N, Antonio B, Carlo S, Ranuccio N.

Prevalence of risk factors, coronary and systemic atherosclerosis in abdominal aortic aneurysm: comparison with high cardiovascular.

Vasc Health Risk Manag. 2008; 4:877-83

Allwardt C, Zander E, Reindel J, Heinke P, Kohnert K, Krohn N, Kerner W

Intima-Media-Thickness (IMT) and Cardiovascular Risk in Patients with Type1 Diabetes Mellitus.

Diabetologie 2010; 5: 47–53

American Diabetes Association

Consensus Panel Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes.

Diabetes 1993; 2:434-444

American Diabetes Association
The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus
Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus.
Diabetes Care 2003; 26 (Suppl 1): S5-S20

American Diabetes Association
Standards of medical care in diabetes. Position statement.
Diabetes care 2005; 28 (Suppl. 1): S4-S36

Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD
Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance.
Circulation 2000; 101:1780–1784

Baroncini LA, De Oliveira A, Vidal EA, França GJ, Stahlke PS, Alessi A, Précoma DB
Appropriateness of carotid plaque and intima-media thickness assessment in routine clinical practice.
Cardiovasc Ultrasound. 2008; 6:52

Beckman JA, Creager MA, Libby P
Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management.
JAMA. 2002; 287(19):2570-81

Bierhaus A, Illmer T, Kasper M
Advanced glycation end product (AGE)-mediated induction of tissue factor in cultured endothelial cells is dependent on RAGE.
Circulation 1997; 96: 2262–2271

Blom L, Nyström L, Dahlquist GG
The Swedish childhood diabetes study: vaccinations and infections as risk determinants for diabetes in childhood.
Diabetologia 1991; 34: 176-181

Bobbert T, Mai K, Fischer-Rosinsky A, Pfeiffer AF, Spranger J
A1C is associated with intima-media thickness in individuals with normal glucose tolerance.
Diabetes Care. 2010; 1:203-4

Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Witteman JC
Common carotid intima-media thickness and risk of acute myocardial infarction: the role of lumen diameter.

Stroke. 2005;36(4):762-7

Bots ML, Hoes AW, Hofman A, Witteman JC, Grobbee DE
Cross-sectionally assessed carotid intima-media thickness relates to long-term risk of stroke, coronary heart disease and death as estimated by available risk functions.
J Intern Med. 1999;245(3):269-76.

Brownlee M
Lilly Lecture 1993: glycation and diabetic complications.
Diabetes. 1994; 43:836–841

Buzzetti R, Quattrocchi CC, Nistico L
Dissecting the genetics of type 1 diabetes: relevance for familial clustering and differences in incidence.
Diabetes Metab Rev 1998; 14: 111–128

Chambless LE, Zhong MM, Arnett D, Folsom AR, Riley WA, Heiss G
Variability in B-mode ultrasound measurements in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study.
Ultrasound Med Biol. 1996; 22:545–554

Cheng DC, Schmidt-Trucksäss A, Cheng KS, Burkhardt H
Using snakes to detect the intimal and adventitial layers of the common carotid artery wall in sonographic images.
Comput Methods Programs Biomed. 2002; 67(1):27-37.

Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E, Paolillo S, Cesarano P, Brevetti G, Chiariello M
Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials.
J Am Coll Cardiol. 2010; 56(24):2006-20.

Dahl-Jørgensen K, Larsen JR, Hanssen KF
Atherosclerosis in childhood and adolescent type 1 diabetes: early disease, early treatment?
Diabetologia. 2005; 48(8):1445-53

Dahlquist G, Mustonen L
Childhood onset diabetes ± time trends and climatological factors.
Int J Epidemiol 1994; 23: 1234-1241

Dalla Pozza R, Bechtold S, Bonfig W, Putzker S, Kozlik-Feldmann R, Netz H, Schwarz HP
Age of Onset of Type 1 Diabetes in Children and Carotid Intima Medial Thickness
J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007; 92: 2053 – 2057

-
- Dalla Pozza R, Netz H, Schwarz HP, Bechtold S
Subclinical atherosclerosis in diabetic children: results of a longitudinal study.
Pediatr Diabetes. 2010; 11(2):129-33
- Dalton TA, Bennett JC
Autoimmune disease and the major histocompatibility complex: therapeutic implications.
Am J Med 1992; 92: 183-188
- Daneman D
Type 1 diabetes.
Lancet. 2006; 367(9513): 847-58
- Daniels S, Greer F, the Committee on Nutrition
Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood.
Pediatrics 2008; 122: 198-208
- De Groot E, Hovingh K, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, Kastelein JJP
Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis.
Circulation 2004; 109: 33–3
- Deutsche Hochdruckliga e.V.
Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie
AWMF- Register Nr. 046/001, Stand 2008
- Distiller LA, Joffe BI, Melville V, Welman T, Distiller GB
Carotid artery intima-media complex thickening in patients with relatively long-surviving type 1 diabetes mellitus.
J Diabetes Complications. 2006;20: 280-4
- Donahue RP, Orchard TJ
Diabetes mellitus and macrovascular complications. An epidemiological perspective
Diabetes care 1992; 15:1141-1155
- Ehara S, Ueda M, Naruko T
Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes
Circulation. 2001; 103:1955–1960
- Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC)
Effect of intensive diabetes treatment on carotid artery wall thickness in the epidemiology of diabetes interventions and complications. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group.
Diabetes. 1999; 48:383-90.

Esposito C, Fasoli G, Plati AR, Bellotti N, Conte MM, Cornacchia F, Foschi A, Mazzullo T, Semeraro L, Dal Canton A

Long-term exposure to high glucose up-regulates VCAM-induced endothelial cell adhesiveness to PBMC.

Kidney Int 2001; 59: 1842–1849

Frost D, Beischer W.

Carotid artery wall changes in young type-1 diabetics. The ultrasonic diagnosis of early arteriosclerosis.

Dtsch Med Wochenschr. 1994; 119:1225-30

Frost D, Friedl A, Beischer W.

Determinants of early carotid atherosclerosis progression in young patients with type 1 diabetes mellitus.

Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2002; 110:92-4.

Girerd X, Mourad JJ, Copie X, Moulin C, Acar C, Safar M, Laurent S

Noninvasive detection of an increased vascular mass in untreated hypertensive patients.

Am J Hypertens 1994; 7:1076–1084

Gryglewski RJ, Palmer RM, Moncada S

Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor.

Nature 1986; 320:454–456

Hanon, O, Luong, V, Mourad J, Bortolotto, L, Jeunemaitre, X, Girerd X

Fourth workshop on structure and function of large arteries: II. Aging, carotid artery distensibility, and the Ser422Gly elastin gene polymorphism in humans.

Hypertension 2001; 38: 1185–1189

Harrington J, Peña AS, Gent R, Hirte C, Couper J

Aortic intima media thickness is an early marker of atherosclerosis in children with type 1 diabetes mellitus.

J Pediatr. 2010; 156:237-4

Heinecke JW, Baker L, Rosen H, Chait A

Superoxide-mediated modification of low density lipoprotein by arterial smooth muscle cells.

J Clin Invest 1986; 77:757–761

Heitzer T, Ylä-Herttuala S, Luoma J

Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia: role of oxidized LDL.

Circulation. 1996; 93:1346–1353

Held C, Hjemdahl P, Eriksson SV, Björkander I, Forslund L, Rehnqvist N

Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris.

Eur Heart J 2001; 22:62–72

Hiramatsu K, Rosen H, Heinecke JW, Wolfbauer G, Chait A

Superoxide initiates oxidation of low density lipoprotein by human monocytes.

Arteriosclerosis 7:55–60, 1987

Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu C, Liu C, Alaupovic P, Kwong-Fu H, Azen SP

Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy: a randomized controlled clinical trial.

Ann Intern Med. 1996; 124:548-56

Hunt JV, Dean RT, Wolff SP

Hydroxyl radical production and autoxidative glycosylation. Glucose autoxidation as the cause of protein damage in the experimental glycation model of diabetes mellitus and ageing.

Biochem J 1988; 256:205–212

Ichikawa K, Yoshinari M, Iwase M, Wakisaka M, Doi Y, Iino K, Yamamoto M, Fujishima M

Advanced glycosylation end products induced tissue factor expression in human monocyte-like U937 cells and increased tissue factor expression in monocytes from diabetic patients.

Atherosclerosis 1998; 136: 281–287

Ishizu T, Ishimitsu T, Yanagi H, Seo Y, Obara K, Moriyama N, Watanabe S, Yamaguchi I

Effect of age on carotid arterial intima-media thickness in childhood.

Heart Vessels. 2004; 19:189-95

Järvisalo MJ, Lehtimäki T, Raitakari OT

Determinants of arterial nitrate-mediated dilatation in children: role of oxidized low-density lipoprotein, endothelial function, and carotid intima-media thickness.

Circulation. 2004; 109:2885-9

Järvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jartti L, Lehtimäki T, Solakivi T, Rönnemaa T, Raitakari OT

Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes.

Diabetes. 2002; 51:493-8

Järvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, Putto-Laurila A, Rontu R, Laine S, Lehtimäki T, Rönnemaa T, Viikari J, Raitakari OT
Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes.

Circulation. 2004; 109:1750-5

Juonala M, Kähönen M, Laitinen T, Hutri-Kähönen N, Jokinen E, Taittonen L, Pietikäinen M, Helenius H, Viikari J, Raitakari O

Effect of age and sex on carotid intima-media thickness, elasticity and brachial endothelial function in healthy adults: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study
Eur Heart J 2008; 29: 1198-1206

Kamal K, Du W, Mills I, Sumpio BE

Antiproliferative effect of elevated glucose in human microvascular endothelial cells.
J Cell Biochem 1998; 71: 491–501

Kannel WB, McGee DL

Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study.
JAMA. 1979; 241:2035-8

Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, Dawber TR, McNamara P, Castelli WP

Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke. The Framingham study.
JAMA. 1981; 245:1225-9

Kassenärztliche Bundesvereinigung

<http://www.kbv.de/rechtsquellen/2488.html>
11.02.2011

Kaufman DL, Erlander MG, Clare-Salzler M, Atkinson MA, Maclaren NK, Tobin AJ

Autoimmunity to two forms of glutamate decarboxylase in insulin-dependent diabetes mellitus.

J Clin Invest 1992; 89:283-2

Keys A, Taylor HL, Blackburn H

Mortality and coronary heart disease among men studied for 23 years.
Arch Intern Med 1971; 128:201-214

Klein BE, Klein R, McBride PE, Cruickshanks KJ, Palta M, Knudtson MD, Moss SE, Reinke JO

Cardiovascular disease, mortality, and retinal microvascular characteristics in type 1 diabetes: Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy.

Arch Intern Med 2004; 164: 1917–1924

Kotsis VT, Stabouli SV, Papamichael CM, Zakopoulos NA

Impact of obesity in intima media thickness of carotid arteries.
Obesity. 2006; 14:1708-15

Krebs A, Schmidt-Trucksäss A, Wagner J, Krebs K, Doerfer J, Schwab KO
Adult-like but regressive increase of intima-media thickness and roughness in a child
with type 1 diabetes.
Pediatr Diabetes. 2005; 6:161-4

Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch K, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, Von Hippel A,
Jaeger U, Johnsen D, Korte W
Berechnung der Perzentile und SDS- Werte
Monatsschrift Kinderheilkunde 149; 2001: 807ff.

Laron- Kenet T, Shamis I, Weitzman S, Rosen S, Laron ZVI
Mortality of patients with childhood onset (0–17 years) type 1 diabetes in Israel: a
population- based study.
Diabetologia 2001; 44 (Suppl. 3): B81–B86

Larsen JR, Brekke M, Bergengen L, Sandvik L, Arnesen H, Hanssen KF, Dahl-Jorgensen K
Mean HbA1c over 18 years predicts carotid intima media thickness in women with
type 1 diabetes.
Diabetologia. 2005; 48:776-9

Larsen J, Brekke M, Sandvik L, Arnesen H, Hanssen KF, Dahl-Jorgensen K
Silent coronary atheromatosis in type 1 diabetic patients and its relation to long-term
glycemic control.
Diabetes. 2002; 51:2637-41

Lekakis JP, Papamichael CM, Cimponeriu AT, Stamatelopoulos KS, Papaioannou TG,
Kanakakis J, Alevizaki MK, Papapanagiotou A, Kalofoutis AT, Stamatelopoulos SF
Atherosclerotic changes of extracoronary arteries are associated with the extent of
coronary atherosclerosis.
Am J Cardiol 2000; 85:949–952

Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M
Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a
systematic review and meta-analysis.
Circulation. 2007; 115:459-67

Matikainen N, Kahri J, Taskinen MR
Reviewing statin therapy in diabetes--towards the best practise.
Prim Care Diabetes. 2010; 4:9-15

Margeirsdottir HD, Larsen JR, Brunborg C, Overby NC, Dahl-Jørgensen K
High prevalence of cardiovascular risk factors in children and adolescents with type 1 diabetes: a population-based study.
Norwegian Study Group for Childhood Diabetes.
Diabetologia. 2008; 51:554-61

Margeirsdottir HD, Stensaeth KH, Larsen JR, Brunborg C, Dahl-Jørgensen K.
Early signs of atherosclerosis in diabetic children on intensive insulin treatment: a population-based study.
Diabetes Care. 2010; 33:2043-8

Marienfeld S, Hummel S, Ziegler AG, Hummel M
Infant Nutrition and Type 1 Diabetes
Dtsch Arztebl 2007; 104: A-570 / B-501 / C-482

Marx N, Walcher D, Raichle C, Aleksic M, Bach H, Grüb M, Hombach V, Libby P, Zieske A, Homma S, Strong J
C-Peptide colocalizes with macrophages in early arteriosclerotic lesions of diabetic subjects and induces monocyte chemotaxis in vitro.
Arterioscl Thromb Vasc Biol 2004; 24: 540–545

Mori S, Takemoto M, Yokote K, Asaumi S, Saito Y
Hyperglycemia-induced alteration of vascular smooth muscle phenotype.
J Diabetes Complications 2002; 16: 65–68

Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY
Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes.
N Engl J Med 2005; 353: 2643–2653

National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).
Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report.
Circulation. 2002; 106:3143-421

Ogawa Y, Uchigata Y, Iwamoto Y
Progression factors of carotid intima-media thickness and plaque in patients with long-term, early-onset type 1 diabetes mellitus in Japan: simultaneous comparison with diabetic retinopathy.
J Atheroscler Thromb. 2009; 16:821-8

O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr

Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999; 340:14-22.

Oren A, Vos LE, Uiterwaal CSPM, Grobbee DE Bots ML
Cardiovascular Risk Factors and Increased Carotid Intima-Media Thickness in Healthy Young Adults: The Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) Study
Arch Intern Med 2003; 163: 1787 – 1792

Orchard TJ, Forrest KY, Ellis D, Becker DJ
Cumulative glycemic exposure and microvascular complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The glycemic threshold revisited.
Arch Intern Med. 1997; 157:1851-6

Pauciuolo P, Iannuzzi A, Sartorio R, Irace C, Covetti G, Di Costanzo A, Rubba P
Increased intima-media thickness of the common carotid artery in hypercholesterolemic children.
Arterioscler Thromb 1994; 14:1075–1079

Portal L
National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents
The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents
Pediatrics 2004; 114: 555-576

Posch K, Simecek S, Wascher TC
Glycated low-density lipoprotein attenuates shear stress-induced nitric oxide synthesis by inhibition of shear stress-activated L-arginine uptake in endothelial cells.
Diabetes 1999; 48:1331–1337

Pyörälä K, Laakso M, Uusitupa M
Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view.
Diabetes Metab Rev. 1987; 3:463-524

Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, Taittonen L
Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study.
JAMA. 2003; 290:2277-83

Raitakari OT, Pitkänen OP, Lehtimäki T
In vivo low density lipoprotein oxidation relates to coronary reactivity in young men
J Am Coll Cardiol. 1997; 30:97–102

Ravandi A, Kuksis A, Shaikh NA

Glycosylated glycerophosphoethanolamines are the major LDL glycation products and increase LDL susceptibility to oxidation: evidence of their presence in atherosclerotic lesions.

Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20:467–477

Sahakyan K, Klein BE, Myers CE, Tsai MY, Klein R

Novel risk factors in long-term hypertension incidence in type 1 diabetes mellitus.

Am Heart J. 2010; 159:1074-80

Salonen JT, Salonen R

Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression.

Circulation. 1993; 87(3 Suppl):II56-65

Sandrock M, Cheng DC, Schmitz D, Schmidt-Trucksäss A

Quantification of the Wall Inhomogeneity in B-mode Sonographic Images of the Carotid Artery

J Ultrasound Med 2002; 21: 1395-1404

Schmidt-Trucksäss, A

Intima-Media Dicke - ein wichtiger subklinischer Atheroskleroseparameter

Kardiologie up2date5 2009: 345-358

Schmidt-Trucksäss A, Sandrock M, Cheng DC, Müller HM, Baumstark MW, Rauramaa R, Berg A, Huonker M

Quantitative measurement of carotid intima-media roughness--effect of age and manifest coronary artery disease.

Atherosclerosis.2003; 166:57-65

Simons PC, Algra A, Bots ML, Grobbee DE, van der Graaf Y.

Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness: indicators of cardiovascular risk in high-risk patients. The SMART Study (Second Manifestations of Arterial disease).

Circulation. 1999; 100:951-7

Singh TP, Groehn H, Kazmers A

Vascular function and carotid intimal-medial thickness in children with insulin-dependent diabetes mellitus.

J Am Coll Cardiol 2003; 41: 661–665

Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF

Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial.

Lancet. 2001; 357:577-81

Sobel BE, Woodcock-Mitchell J, Schneider DJ
Increased plasminogen activator inhibitor type 1 in coronary artery atherectomy specimens from type 2 diabetic compared with nondiabetic patients: a potential factor predisposing to thrombosis and its persistence.
Circulation 1998; 97: 2213–2221

Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Toeller M
Risk factors for coronary heart disease in type1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study.
Diabetes Care 2004; 27: 530–537

Solberg, LA, Eggen DA
Localization and sequence of development of atherosclerotic lesions in the carotid and vertebral arteries.
Circulation 1971; 43: 711-724

Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW
A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association.
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995; 15:1512-31

Sary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW
A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association.
Arterioscler Thromb. 1994; 14:840-56

Sary HC
Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update.
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000; 20:1177-8

Stein JH
Carotid intima-media thickness and vascular age: you are only as old as your arteries look.
J Am Soc Echocardiogr 2004; 17:686-689

Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE
Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity.

N Engl J Med. 1989; 320:915–924

Tanaka H, Dinunno F, Monahan K, DeSouza C, Seals D
Carotid Artery Wall Hypertrophy With Age Is Related to Local Systolic Blood Pressure in
Healthy Men
Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2001; 21: 82-87

Takemoto M, Yokote K, Yamazaki M, Ridall AL, Butler WT, Matsumoto T, Tamura K,
Saito Y, Mori S
Enhanced expression of osteopontin by high glucose. Involvement of osteopontin in
diabetic macroangiopathy.
Ann N Y Acad Sci 2000; 902: 357–363

Tesfamariam B, Cohen RA
Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose.
Am J Physiol 1992; 263:H321–H326

Toikka JO, Ahotupa M, Viikari JS
Constantly low HDL-cholesterol concentration relates to endothelial dysfunction and
increased in vivo LDL-oxidation in healthy young men.
Atherosclerosis. 1999;147: 133–138

Toikka JO, Laine H, Ahotupa M
Increased arterial intima-media thickness and in vivo LDL oxidation in young men with
borderline hypertension.
Hypertension. 2000;36:929–933

Toikka JO, Niemi P, Ahotupa M
Large-artery elastic properties in young men: relationships to serum lipoproteins and
oxidized low-density lipoproteins
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999; 19:436–441

Tonstad S, Joakimsen O, Stensland-Bugge E, Leren TP, Ose L, Russell D, Bonna KH
Risk factors related to carotid intima-media thickness and plaque in children with
familial hypercholesterolemia and control subjects.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 16:984–991

Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarencu P, Desvarieux; Ebrahim S,
Fatar M, Hernandez Hernandez R, Kownator S, Prati P, Rundek T, Taylor A, Bornstein N,
Csiba L, Vicaute E, Woo KS, Zannad F
Advisory Board of the 3rd Watching the Risk Symposium 2004,
13th European Stroke Conference 2004 Mannheim intima-media thickness consensus.
Cerebrovasc Dis 2004; 18:346–34

Velazquez F, Berna JD, Abellan JL, Serrano L, Escribano A, Canteras M
Reproducibility of Sonographic Measurements of Carotid Intima-Media Thickness.
Acta Radiol. 2008; 10:1-5

Van Bortel LM.
What does intima-media thickness tell us?
J Hypertens. 2005; 23:37-9

Virkola K, Pesonen E, Akerblom HK, Siimes MA
Cholesterol and carotid artery wall in children and adolescents with familial
hypercholesterolaemia: a controlled study by ultrasound
Acta Paediatr 1997; 86:1203–1207

Virtanen SM, Räsänen L, Aro A
Feeding in infancy and the risk of type 1 diabetes mellitus in Finnish children.
Diabet Med . 1992; 9: 815-819

Walcher D, Aleksic M, Jerg V, Hombach V, Zieske A, Homma S, Strong J, Marx N
C-peptide induces chemotaxis of human CD4-positive cells – involvement of pertussis
toxin-sensitive G-proteins and PI 3-kinase.
Diabetes 2004; 53: 1664–1670

Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr
Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue.
J Clin Invest 2003; 112: 1796-1808

White PJ, Marette A.
Is omega-3 key to unlocking inflammatory in obesity?
Diabetologia 2006; 49: 1999-2001

Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond MG.
Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-
media thickness.
Arterioscler Thromb 1993; 13:482–486.

Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Tang R, Hollweck R, Mancia G, Eckes L, Micheli D,
ELSA Investigators
Absolute and relative changes in carotid intima-media thickness and
atherosclerotic plaques during long-term antihypertensive treatment: further results
of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA).
J Hypertens 2004; 22:1201–1212.

Zieske AW, Malcolm GT, Strong JP

Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: the PDAY study.

Pediatr Pathol Mol Med 2002; 21:213–237.