

# Technische Universität München

Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie  
des Klinikums Bogenhausen, Städtisches Klinikum München  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Technischen Universität München  
(Chefärztin: apl. Prof. Dr. P.-M. Schumm- Draeger)

## **Untersuchung der Effekte von Insulin- Glargin im Vergleich zu Metformin auf Herz- und Gefäßwandfunktion bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, gestörtem Nüchternblutzucker, gestörter Glukosetoleranz oder frühem Diabetes mellitus Typ 2**

Katy Traore

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. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. H. F. Freifau von Bibra  
2. Univ.- Prof. Dr. H. Schunkert

Die Dissertation wurde am 30.10.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.11.2012 angenommen.



# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Epidemiologie des Metabolischen Syndroms.....	1
1.2	Definitionsvergleiche des Metabolischen Syndroms.....	2
1.3	Zugrunde liegende Mechanismen des Metabolischen Syndroms.....	4
1.4	Management des Metabolischen Syndroms.....	6
1.5	Metabolisches Syndrom in Kombination mit diastolischer Dysfunktion.....	6
1.6	Metabolisches Syndrom/ Diabetes mellitus in Kombination mit Koronarer Herzerkrankung.....	7
1.7	Fragestellung.....	9
2	Material und Methoden.....	10
2.1	Patientenauswahl.....	10
2.1.1	Patienten mit Insulin Glargin-Medikation( Lantus) (n=13).....	12
2.1.2	Patienten mit Metformin-Medikation (n=15).....	13
2.1.3	Studienziel.....	13
2.2	Untersuchungsprotokoll.....	14
2.2.1	Dokumentation, Untersuchung und Laborparameter.....	14
2.2.2	Echokardiographie.....	16
2.2.2.1	Standard-Echokardiographie.....	16
2.2.2.2	Gewebedoppler.....	17
2.2.3	Gefäßultraschall.....	19
2.2.3.1	Intima-Media-Dicke (IMT).....	20
2.2.3.2	Elastizitätsmodulus ( $\epsilon$ ).....	20
2.2.3.3	Steifigkeitsparameter $\beta$ .....	21
2.2.3.4	Pulswellengeschwindigkeit- Pulse Wave Velocity (PWV).....	21
2.3	Statistische Auswertung.....	23
3	Ergebnisse.....	24
3.1	Demographische und klinische Daten beider Gruppen basal.....	25
3.2	Herzfunktion und Hämodynamik basal.....	26
3.2.1	Traditionelle kardiale Echo-Parameter im Studienverlauf.....	28
3.2.2	Herzfunktion im Studienverlauf.....	30
3.2.3	Laborwerte im Studienverlauf.....	32
3.2.4	Blutdruckwerte und Gewicht im Studienverlauf.....	33
3.2.5	Gefäßwandfunktion im Studienverlauf.....	35
3.3	Korrelationen.....	37
4	Diskussion.....	42
4.1	Herzfunktion und Hämodynamik.....	43
4.1.1	Veränderungen der diastolischen Myokardgeschwindigkeiten/-funktion und Veränderungen der Hämodynamik.....	43
4.1.2	Veränderungen des Blutdrucks systolisch und diastolisch.....	46
4.1.3	Septum und linker Vorhof.....	48
4.2	Labor- und Stoffwechselfparameter.....	50
4.2.1	Veränderungen des HbA1c-Wertes.....	50
4.2.2	Veränderungen des Blutzuckers nüchtern und postprandial.....	52
4.2.3	Veränderungen des Plasma-Insulins nüchtern und postprandial.....	55
4.2.4	Körpergewicht.....	59
4.3	Vaskuläre Veränderungen.....	60
4.3.1	Veränderungen der vaskulären Steifigkeitsparameter.....	60
4.3.2	Veränderungen Intima-Media-Dicke (IMT) und Gefäßbeschaffenheit.....	63
5	Zusammenfassung.....	65

6 Literaturverzeichnis.....	1
7 Danksagung.....	1
8 Curriculum Vitae.....	1

## **Abkürzungsverzeichnis:**

A	spätdiastolische A-Welle der diastolischen Herzfunktion
A.	Arterie
A`	maximale spätdiastolische Geschwindigkeit des Mitraleinflusses
Abb.	Abbildung
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer
AF	Atrial Fibrillation = Vorhofflimmern
al.	alii
AT-II-Antagonisten	Angiotensin-II- Antagonisten
ATP	Adenosintriphosphat
ATP III	Adult Treatment Panel III
$\beta$	Steifigkeitsparameter
BE	Broteinheit
$\beta$ – Blocker	Beta- Adrenozeptor- Blocker
B- Mode	Brightness- Mode
BMI	Body- Mass- Index
Ca <sup>2+</sup> - Antagonisten	Calciumantagonisten
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CRP	C- reaktives Protein
$\Delta$	therapiebedingte Differenz
d	Postprandiale Veränderungen
E	frühdiaastolische E-Welle der diastolischen Herzfunktion
E`	maximale frühdiaastolische Geschwindigkeit des Mitraleinflusses
EKG	Elektrokardiogramm
Ep	Elastizitätsmodulus = Pressure Strain Elasticity Modulus
E/E`	Linksventrikulärer Füllungsdruck
et	und
FS	freie Fettsäure
GLP-1	Glykogen-like-Protein-1
GIP	Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid
HbA1c	Gruppe des glykosilierten Hämoglobins $\alpha_2\beta_2$
HDL	High Density Lipoprotein
IE	Internationale Einheit

IFG	Impaired fasting glucose = gestörter Nüchternblutzucker
IGT	Impaired glucose tolerance = gestörte Glukosetoleranz
IL-6	Interleukin 6
IMT	Intima- Media- Thickness (Dicke)
KHK	Koronare Herzkrankheit
kPa	Kilopascal
LA	Linkes Atrium
LDL	Low- Density Lipoprotein
LVED	Linksventrikulärer Enddiastolischer Durchmesser
mHz	Megahertz
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
M -Mode	Motion- Mode
na	not applicable
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
NT-pro-BNP	N-terminales pro brain natriuretic peptide
nü	nüchtern
OAD	Orale Antidiabetische Medikation
oGTT	oraler Glukose-Toleranz-Test
p- Wert	Signifikanz- Wert
prä	nüchtern
pp	postprandial
PTA	Percutane Transluminale Angioplastie
PTCA	Percutane Transluminale Coronare Angioplastie
PWV	Pulse- Wave- Velocity
R	Regressionswert
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
S`	maximale systolische Geschwindigkeit des Mitraleinflusses
Statine	HMG- CoA- Reduktase- Hemmer
SPSS	Statistical Package of the Social Sciences
Stroke	Cerebraler Schlagfall
Tab.	Tabelle
TG	Triglyceride
TNF- $\alpha$	Tumornekrose- Faktor $\alpha$
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
W1	erste positive Spitze der Wave Intensity
W2	zweite positive Spitze der Wave Intensity

WHO

World Health Organisation



# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie des Metabolischen Syndroms

In den letzten zwanzig Jahren nahm die Inzidenz und Prävalenz des Metabolischen Syndroms stark zu. Dieses Syndrom ist deutlich auf dem Vormarsch und zu einem der weltweit größten Gesundheitsproblemen geworden. Man kann es schon fast als globale Epidemie bezeichnen, die dringend einer Früherkennungs- und Behandlungsstrategie bedarf. Es ist mit einer Vielzahl von kardiovaskulärer Risikofaktoren verbunden. Obwohl diese Assoziation schon seit fast 80 Jahren bekannt ist, bekam die Gruppierung dieser Faktoren anfangs nur eine geringe Beachtung, bis 1988.

Damals bezeichnete Prof. GM Reaven (REAVEN G. Diabetes 1988), ein amerikanischer Endokrinologe an der Stanford Universität in Kalifornien, diese Symptomen-Konstellation als "Syndrom X" und erkannte schon damals, dass die Summation einiger Faktoren, wie Adipositas, Hypertonie und Insulinresistenz in einem engen Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen stehen

[ALBERTI ET AL, Lancet 2005; Vol 366].

Haffner S.M. et al. haben sich ebenfalls mit dem Syndrom X beschäftigt. Ihre Studienergebnisse unterstützten die Existenz dieses Syndroms und die aus der schlechten Stoffwechsellage resultierenden Komplikationen, wie Hyperinsulinämie, Hypertonus, Dyslipidämie und Diabetes mellitus (HAFFNER S.M ET AL, Diabetes 1992).

Die Prävalenz des Metabolischen Syndroms in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland von 23,8% (Frauen 21,0%, Männer 26,6%) ergab sich aus einer Studie der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie. Eine Sensitivitätsanalyse, unter Berücksichtigung neuerer Studien zum diagnostischen und prognostischen Wert von HbA1c und postprandialen Triglyceriden, zeigte eine Spannbreite der Prävalenz von 19,2% bis 23,8% [Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (gmds), 2005].

Die Prävalenz dieses Syndroms ist altersabhängig und steigt ab dem Alter von 60 Jahren an. Da es aber immer mehr übergewichtige Kinder und Jugendliche gibt,

wird das Metabolische Syndrom nun schon in der Kindheit manifest. Jeder Anstieg des BMI, um eine halbe Einheit, ist mit einem erhöhten Risiko verbunden, an diesem Syndrom zu erkranken (OR :1,55) [ ECKEL ET AL, Lancet 2005].

In einer Studie, dem GEMCAS ( German Metabolic and Cardiovascular Risk Project) hat man Patienten deutschlandweit in hausärztlichen und internistischen Praxen ab dem Alter von 18 Jahre unabhängig von ihrem eigentlichen Besuchsgrund einer kurzen Untersuchung unterzogen und fand als Ergebnis ein Nordost – Südwest – Gefälle [MOEBUS ET AL, Dtsch. Ärztebl., 2008].

Die altersstandardisierte Prävalenz des Metabolischen Syndroms lag deutschlandweit bei 19,8 %. Man hat erkannt, dass Patienten in Ostdeutschland eine höhere Prävalenz, als Patienten in Westdeutschland aufwiesen. Man diskutierte veränderte sozioökonomische Bedingungen, Umwelteinflüsse und medizinische Versorgung.

## 1.2 Definitionsvergleiche des Metabolischen Syndroms

Die Definition des metabolischen Syndroms wurde in den letzten Jahren wiederholt geändert. Eine allgemein akzeptierte Definition gibt es bislang nicht. Es gibt verschiedene Definitionsmöglichkeiten und Kriterien, nach denen das Metabolische Syndrom diagnostiziert und eingeteilt wird. Diese Kriterien unterscheiden sich, je nach Organisation, in einigen Punkten voneinander.

Die **WHO** hat 1999 Kriterien zusammengestellt und im gleichen Jahr hat die "**European Group of the Study of Insulin Resistance**" eine modifizierte Definition der WHO herausgegeben; zu deren Kriterien zählt:

- ◆ Insulinresistenz/ Hyperinsulinämie zusätzlich  $\geq 2$  der folgenden Kriterien:
  - Stammfettsucht: Taillenumfang:  $\geq 94\text{cm}$  (Mann);  $\geq 80\text{cm}$  (Frau)
  - Dyslipidämie: TG:  $>2,0\text{ mmol/l}$  oder HDL- Wert  $< 1,0\text{ mmol/l}$
  - Hypertonie: Blutdruck:  $\geq 140 / 90\text{ mmHg}$  oder Medikation
  - Nüchtern-Plasmaglukose:  $\geq 6,1\text{ mmol/l}$

Als dritte Organisation gab es 2001 die Adult Treatment Panel III (ATP III). Diese hat geeignetere Kriterien für den klinischen Gebrauch zusammengestellt [ ECKEL ET

AL, Lancet 2005]

Da es viele verschiedene Definitionen gab, war es schwierig, die eigentliche Prävalenz zu ermitteln und die Ländern untereinander zu vergleichen.

Die Organisationen waren sich nicht einig, ob das Metabolische Syndrom hauptsächlich über die Insulinresistenz, über die Fettleibigkeit, die kardiovaskulären Risikofaktoren, jeden Faktor für sich oder über die Summation der Faktoren zu definieren ist und was dieses Syndrom so gefährlich macht.

Die Prävalenz war jedoch, unabhängig, welche Definition verwendet wurde, ähnlich in den unterschiedlichen Populationen [ALBERTI ET AL, Lancet 2005; Vol 366].

Trotz alledem musste eine zuverlässige und auch auf unterschiedliche ethnische Gruppen passende Definition gefunden werden, welche helfen sollte, das kardiovaskuläre Risiko der Patienten abzuschätzen.

Hierfür haben Experten der "International Diabetes Federation"( IDF) im Mai 2004, zusammengesetzt aus Mitgliedern der bereits bestehenden Organisationen, eine allgemein gültige Version erstellt.

### **Kriterien der IDF (2004):**

**Stammfettsucht:** Taillenumfang (nach ethnischer Gruppe abgestimmt)

Europäer:  $\geq 94$  cm (Mann);  $\geq 80$  cm (Frau)

zusätzlich  $\geq 2$  Kriterien:

- Hypertriglyceridämie :  $> 150$  mg/dl ( 1,7 mmol/l) od. Therapie
- HDL-Wert reduziert:  $< 40$ mg/dl (Mann);  $< 50$ mg/dl (Frau) od. in Behandlung
- Hypertonie: Syst.:  $> 130$  mmHg , Diast.:  $> 85$  mmHg od. in Behandlung
- Gestörte Nüchtern-Glukose- Werte (IFG):  $\geq 100$  mg/dl ( 5,6 mmol/l)
- kürzlich diagnostizierter Diabetes mellitus: mit pathologischem oralem Glukosetoleranztest, Gelegenheits- Blutzuckerwert von  $\geq 200$  mg/dl

Die Kriterien der IDF sind vermutlich nicht das letzte Wort, aber sie können uns helfen, Menschen mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus Typ 2 zu erkennen.

Die steigende Häufigkeit dieser Erkrankungen, vor allem in den Industrieländern, scheint ein wichtiger Grund zu sein, Menschen mit diesem Syndrom zu identifizie-

ren und zu behandeln [ ALBERTI ET AL, Lancet 2005; Vol 366]. Die hohe Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung verdeutlicht den Bedarf für eine umfassende Prävention. Diese sollten auf Lifestyle Veränderungen, besonders auf die Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität abzielen.

### **1.3 Zugrunde liegende Mechanismen des Metabolischen Syndroms**

Die Insulinresistenz ist die am meisten akzeptierte Hypothese, welche die zugrunde liegende Pathophysiologie des Syndroms beschreibt. Da die aufnehmenden Zellen, wie Muskel- oder Fettzellen, die postprandial angestiegene Glukose nicht aufnehmen können, wird mehr Insulin ausgeschüttet, um diesen Prozess voranzutreiben. Da diese Zellen, aufgrund ihrer Insulinresistenz, nicht auf die Ausschüttung adäquat reagieren und die Glukose im Blut hoch ist, kann man erhöhte Insulinwerte im Blut messen. Die Zellen benötigen eine hohe Insulinkonzentration, um überhaupt zu reagieren. Es resultiert schließlich auch im nüchternen Zustand eine Hyperinsulinämie, um einen euglykämischen Bereich zu erzielen.

Weiterhin ist ein wichtiger Punkt für die Entstehung der Insulinresistenz, die Zirkulation von freien Fettsäuren (FS) im Blut. Diese freien FS entstehen durch enzymatische Spaltung der Triglyceride durch die Lipoproteinlipase. Freie FS, die im Übermaß vom Fettgewebe freigesetzt werden, gelangen in die Leber, wo eine erhöhte Produktion von Glukose und Triglyceriden stattfindet und eine vermehrte Sekretion von VLDL ( Very Low Density Lipoprotein) getriggert wird.

Dem zufolge kommt es zu einem sich addierenden Effekt, wenn eine Insulinresistenz besteht; denn die erhöhte Lipolyse, aus Triglyceridmolekülen im Fettgewebe, produziert viele freie FS, die wiederum den antilipolytischen Effekt des Insulins inhibieren.

Es entsteht ein Ungleichgewicht im Fettstoffwechsel, was auch als Dyslipidämie bezeichnet wird. Die Hypertriglyceridämie ist ein guter Messwert für eine Insulinresistenz und eben ein wichtiges Kriterium für die Diagnosestellung des Metabolischen Syndroms.

Zusätzlich reduzieren freie FS die Insulinsensitivität in den Muskeln, indem sie die

insulinabhängige Glukoseaufnahme blockieren.

So schließt sich der Kreis in der Insulinresistenz: die Bauchspeicheldrüse produziert vermehrt Insulin, woraus eine Hyperinsulinämie resultiert, [ECKEL ET AL, Lancet 2005] so dass bei relativer Insuffizienz der Insulinproduktion seitens der  $\beta$ -Zellen eine Erhöhung der Blutglukose resultiert.

Ein weiterer pathophysiologischer Zusammenhang des Metabolischen Syndroms besteht mit der Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen. Der Anstieg dieser Zytokine betrifft besonders das Interleukin-6 (IL-6), den Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) und das C-reaktive Protein (CRP). Es wird angenommen, dass sich Makrophagen im Fettgewebe befinden, welche die Ursache dieser systemischen Inflammation sind. Es ist bis jetzt noch unklar, in welchem Maße sich die Insulinresistenz auf die Makrophagen-Wirkung im Fettgewebe zurückverfolgen lässt und ob es eine parakrine oder endokrine Wirkung ist. [ECKEL ET AL, Lancet 2005].

Der Zusammenhang von Insulinresistenz und Bluthochdruck ist schon lange bekannt und ist auf verschiedene Mechanismen zurückzuführen. Man weiß, dass das Protein Insulin, intravenös gegeben, einen vasodilatatorischen Effekt bei Normalgewichtigen besitzt. Als zweiter Effekt folgt eine Natrium – Reabsorption in der Niere. Diese Aufnahme von Natrium lässt, nach dem Konzentrationsgefälle, Flüssigkeit in das Gefäßsystem übertreten, worauf sich der Blutdruck erhöht.

Der gefäßerweiternde Effekt des Insulins kann bei Menschen mit Metabolischen Syndrom aufgehoben sein, jedoch verbleibt die Natriumreabsorption und demzufolge auch ein erhöhter Blutdruck [KURODA ET AL, J Hum Hypertens, 1999].

Eine vermehrte Anzahl an Fettsäuren kann wiederum eine relative Vasokonstriktion hervorrufen [TRIPATHY ET AL, Diabetes 2003], welche sich zusätzlich zu Ungunsten des Blutdrucks auswirkt.

Die Insulinresistenz ist also in der Lage den Sympathikotonus anzuheben und, daraus resultierend, auch den Blutdruck zu steigern. Dieser Effekt ist additiv wirksam aber nicht stark genug, um als einziger Mechanismus für den Hypertonus zu gelten.

## **1.4 Management des Metabolischen Syndroms**

Unter dem Begriff der Lifestyle- Veränderung fällt als wichtigster Faktor die Gewichtsreduktion. Es ist eindeutig, dass eine effektive Gewichtsreduktion alle Risikofaktoren, die mit dem Metabolischen Syndrom auftreten, verbessert und das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes verringert. Lifestyle- Intervention, wenn konsequent umgesetzt, können das relative Risiko um mehr als 50% reduzieren.

Ziel ist es, das Körpergewicht in 6 – 12 Monaten um 7 – 10 % zu reduzieren und dieses Zielgewicht auch zu halten. Hierzu kommt ein weiterer Punkt der Lifestyle- Veränderung ins Spiel, nämlich die körperlicher Aktivität, die einen hohen Stellenwert einnimmt. Zusätzlich ist die Zusammensetzung der Ernährung aufzuführen, welche in diesem Konzept den dritten großen Pfeiler in der Behandlung des Metabolischen Syndroms darstellt. Durch diese Maßnahmen kann ein Patient mit einer bereits bestehenden gestörten Glukosetoleranz oder mit einer bestehenden erhöhten Nüchtern glukose das Risiko stark reduzieren, einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln.[ECKEL ET AL, Lancet 2005]. Die Veränderung des Lebensstils hat den nachhaltigsten Effekt im Bezug auf Diabetes-Prävention.

## **1.5 Metabolisches Syndrom in Kombination mit diastolischer Dysfunktion**

Aufgrund von Adipositas, Insulinresistenz und Bluthochdruck nimmt das kardio- vaskuläre Risiko bei Patienten, die am Metabolischen Syndrom erkrankt sind, zu. Oft befinden sich die Patienten schon in einem Frühstadium des Diabetes mellitus, welcher aber noch nicht bekannt ist und demzufolge auch nicht adäquat therapiert wird; im Vergleich dazu aber Patienten, die einen manifesten Diabetes mellitus haben, eventuell schon ein akutes koronares Ereignis aufwiesen, kardio-protective Medikamente erhielten und sich unter adäquater Therapie befinden.

Bei vielen Patienten, die sich in einem Frühstadium des Diabetes mellitus Typ 2 befinden, läßt sich eine subklinische diastolische Dysfunktion bei noch normaler systolischer Auswurfleistung feststellen [DE LA FUENTES ET AL, Europ.Heart.Journal,

2007].

Mechanismen, die im Metabolischen Syndrom oder Diabetes mellitus zur diastolischen Dysfunktion führen können, sind unter anderem die endotheliale Dysfunktion und Veränderungen in der myokardialen Perfusion.

Die diastolische Dysfunktion geht meist der systolischen voraus. Es wurde beobachtet, dass eine frühe, klinisch noch nicht manifeste, eingeschränkte Myokardrelaxation schon ein Hinweis auf eine Myokarderkrankung darstellen kann [DE LA FUENTES ET AL, Europ. Heart.Journal, 2007].

Die Häufigkeit dieser diastolischen Dysfunktion beträgt bei Patienten mit Prädiabetes mehr als 50% und bei Patienten mit bekannter KHK an die 60%. Die daraus resultierende Herzinsuffizienz ist die häufigste Todesursache mit 66% bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nach ihrem ersten Herzinfarkt [VON BIBRA; Diab. Stoffw. Herz, 2009].

Es gibt Hinweise, dass das Ausmaß der Hyperglykämie mit der diastolischen Dysfunktion korreliert [VINERANU D. ET AL; Clinical Science, 2003] und eine Optimierung der Stoffwechsellage bei Patienten mit Prädiabetes oder Diabetes das Risiko für eine Herzinsuffizienz reduzieren kann.

Frühere Studien haben gezeigt, dass die diastolische Dysfunktion im Herzmuskel strukturelle und metabolische Veränderungen widerspiegelt, die wahrscheinlich durch eine schlechte Stoffwechsellage bedingt sind. Dort könnte man ansetzen, um den kardialen Metabolismus zu modellieren und damit eine Herzinsuffizienz, bei Vorstufen des Diabetes oder bei einem bereits bekannten Diabetes mellitus Typ 2, zu vermindern [V. BIBRA H. SUTTON; Diabetologia, 2010] oder durch präventive Maßnahmen zu verhindern.

## **1.6 Metabolisches Syndrom/ Diabetes mellitus in Kombination mit Koronarer Herzerkrankung**

Es ist schon lange erwiesen, dass Patienten, die an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt sind, ein hohes Risiko haben kardiovaskuläre Komplikationen, wie einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall, zu erleiden (KANNEL W., MD et al.,

Framingham Studie; JAMA 1979). Wiederum haben umgekehrt 70 – 80 % aller Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt einen Diabetes mellitus Typ 2. Bei ca. 40% dieser Patienten ist der gestörte Glukosemetabolismus noch nicht bekannt und demzufolge nicht umfassend behandelt.

Tenerz et. al. haben 2003 in ihrer Studie 145 Patienten nach Myokardinfarkt und bis dahin noch nicht diagnostiziertem Diabetes mellitus untersucht. Die Patienten wurden im Akutstadium im Krankenhaus und 3 Monate nach dem Krankenhausaufenthalt mit einem oralen Glukose-Toleranz-Test eingeteilt in Diabetiker, Patienten mit gestörter Glukosetoleranz oder Nicht-Diabetiker.

Die Studie zeigte, dass die Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt und bis dahin noch nicht diagnostizierten Diabetes mellitus, eine hohe Prävalenz an Insulinresistenz aufwiesen, schon während des Krankenhausaufenthalts sowie ebenfalls 3 Monate später. Der Zusammenhang zwischen eingeschränkter Glukoseverwertung, Insulinresistenz und kardiovaskulären Komplikationen bei Patienten nach Myokardinfarkt ist deutlich. Die Empfehlung ist dahingehend, ein besseres Blutzucker-Screening anzustreben bei Patienten, die wegen kardiovaskulären Erkrankungen und noch unbekanntem Diabetes mellitus Typ 2 im Krankenhaus behandelt werden (TENERZ A. et al., Diabetes Care 2003).

Nicht nur die Diagnose „Diabetes mellitus“, sondern ebenfalls die Vorstufen, wie die beeinträchtigte Glukose-Toleranz (IGT) oder die erhöhte Nüchtern- Glukose (IFG), welche in dem frühen Stadium oft noch nicht diagnostiziert, geschweige denn therapiert werden, sind Risikofaktoren an kardiovaskulären Ereignissen zu erkranken oder sogar zu versterben (NORHAMMER A. et al., Lancet 2002).

Das Statistische Bundesamt hat 2008 eine Todesursachenstatistik veröffentlicht, wonach in der Altersgruppe ab 50 Jahren in der Bundesrepublik Deutschland 21888 Menschen an Diabetes mellitus verstarben. Den größten Anteil machten Personen in der Altersgruppe zwischen 85 – 90 Jahren aus. Noch höhere Zahlen wurden bei den Ischämischen Herzerkrankungen mit 132822 Personen verzeichnet, wobei wieder die Gruppe der 85 – 90 Jährigen an der Spitze stand [Todesursachenstatistik des StBA, 2008]. Es ist also wichtig, Personen, die sich noch in einer Vorstufe des Diabetes mellitus Typ 2 befinden, herauszufinden und adäquat zu behandeln, um Folgeerkrankungen oder bereits begleitende Erkrankung, wie zum Beispiel eine koronare Herzerkrankung, in der Prognose zu verbessern.

## 1.7 Fragestellung

Das Ziel der Healthy-Heart-Studie war es, die Therapieeffekte bei der Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 in seiner Frühform im Bezug auf die Herzfunktion mit besonderem Augenmerk auf die diastolische Herzfunktion sowie auf die Verbesserung der Stoffwechselfparameter und der Hämodynamik in Gegenüberstellung zweier Therapieformen, zum einen mit dem oralen Antidiabetikum Metformin und zum anderen mit Insulin Glargin (Lantus), zu untersuchen.

Das Klientel waren Patienten, welche bereits eine koronare Herzerkrankung aufwiesen und damit zu den Hochrisikopatienten gehörten und sich im Stadium eines noch unbehandelten, da noch nicht diagnostizierten Früdiabetes, befanden oder bereits manifeste Diabetiker mit kurzer Verlaufszeit unter Behandlung mit einem oralen Antidiabetikum waren.

Als Untersuchungstechnik kam hier die Echokardiographie zusätzlich mit dem gepulsten Gewebedoppler zur Anwendung.

Den Patienten wurde randomisiert eine der beiden Medikationen 24 Wochen lang verabreicht und danach die Herzfunktion im nüchternen sowie postprandialen Zustand ermittelt. Hierbei wurden folgende Fragestellungen untersucht:

1. Gibt es signifikante Verbesserungen im Bezug auf die diastolische Myokardgeschwindigkeit über den angegebenen Beobachtungszeitraum von 24 Wochen nach Einnahme des jeweiligen Medikaments in den Gruppen bzw. zwischen den Gruppen?
2. Bestehen Auswirkungen auf die Nüchtern-, sowie postprandialen Blutzuckerwerte und den HbA1c-Wert im Verlauf?
3. Zeigt sich eine Stoffwechsoptimierung unter der Therapie der beiden Medikamente im Inter-, bzw. Intra-Gruppenvergleich im Verlauf?
4. Zeigt sich eine Verbesserung der Blutdruckwerte, sowie der vaskulären Funktion (IMT,  $\beta$ , Ep) unter der Therapie mit Insulin Glargin (Lantus) im Vergleich zur Therapie mit Metformin?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenauswahl

Es wurden insgesamt zwischen Juli 2007 und September 2009 prospektiv 32 Patienten im Alter von 40 bis 83 Jahren im Städtischen Klinikum Bogenhausen der Technischen Universität München in der Abteilung Endokrinologie und Angiologie untersucht.

Davon hatten 20 Patienten einen vorbestehenden Diabetes mellitus Typ 2, 11 Patienten eine beeinträchtigte Glukosetoleranz (IGT) und ein Patient einen beeinträchtigten Nüchternblutzuckerwert (IFG). Es gab Überschneidungen bei 3 Patienten, die mit einer IGT beim oralen Glukosetoleranztest auffielen. Die Blutzuckerwerte dieser Patienten waren postprandial so erhöht ( $\geq 200$  mg/dl), dass die Kriterien für einen manifesten Diabetes mellitus Typ 2 erfüllt waren. Diese Patienten wurden zu den Diabetikern gezählt.

Zu den metabolischen Einschlusskriterien der Patienten zählten ein neu diagnostizierter Diabetes mellitus Typ 2 oder ein bereits bekannter Diabetes mellitus Typ 2, der noch nicht oder mit oraler Monotherapie behandelt wurde. Weiterhin gehörten zu den Einschlusskriterien die Vorstufen des Diabetes: gestörte Glukosetoleranz, gemessen mit dem oralen Glukosetoleranztest (oGTT) oder eine erhöhte Nüchternblutzucker, des weiteren ein normotensiver Blutdruck oder unter antihypertensiver Therapie  $<160/90$  mmHg.

Zu den kardialen Einschlusskriterien zählte: eine linksventrikuläre Auswurfleistung von größer gleich 50% und hohes kardiovaskuläres Risiko in Form einer bekannten KHK, wobei Interventionen, wie eine Percutane Transluminale Coronarangioplastie (PTCA) der Herzkranzgefäße oder eine Bypassoperation mehr als 12 Wochen zurückliegen sollten.

Zu den Ausschlusskriterien zählten Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten für die Therapie mit Insulin Glargin oder Metformin (Leber- oder Niereninsuffizienz), des weiteren manifester Pharmaka- oder Alkoholabusus, Schwangerschaft und elektive operative Eingriffe während der Studiendauer, sowie Teilnahme an einer

anderen Studie zeitgleich.

Die Einteilung der Patienten erfolgte randomisiert in zwei Behandlungsarme.

Eine Gruppe erhielt Insulin Glargin (Lantus) immer zur gleichen Uhrzeit einmal täglich als subcutane Injektion mit individuell angepasster Dosis.

Die andere Gruppe erhielt Metformin in einer Dosierung von 500 mg bis maximal 2000 mg/ Tag.

Beide Behandlungsarme hatten das Ziel, anhand der angepassten Medikation, einen Nüchternblutglukosewert von  $\leq 110$  mg/ dl und postprandial nach 2 Stunden  $< 140$  mg/dl zu erreichen.

Die Studiendauer betrug 24 Wochen für jeden Teilnehmer mit folgendem Protokoll:

- die erste Basisuntersuchung (Baseline) vor Beginn der Therapie,
- die zweite Untersuchung nach 4 Wochen Therapie,
- die dritte Untersuchung nach 12 Wochen Therapie und
- die Abschlussuntersuchung nach 24 Wochen Therapie.

Die Patienten wurden zu Beginn bei der Blutzuckereinstellung engmaschig kontrolliert. Ihnen wurde von einem Studienarzt die Anfangsdosierung der Medikamente und der genaue Zeitpunkt der Applikation vorgegeben. Die Studienteilnehmer wurden in die Blutzuckermessung eingewiesen, so dass sie diese auch zu Hause eigenständig durchführen konnten.

Um die Blutzuckerwerte gut dokumentieren zu können, bekam jeder Teilnehmer ein Blutzuckerdokumentationsheft, in das die Werte notiert wurden. Zusätzlich erhielten sie eine Diabetesberatung von geschultem Personal.

Bei den Patienten, die auf Insulin Glargin eingestellt wurden, erfolgte eine gründliche Schulung mit genauen Instruktionen und Anweisungen zum Umgang mit Insulin und den subkutanen Injektionen.

Um die Dosierung, besonders bei den Insulinpatienten gut einzustellen, wurden die Teilnehmer regelmäßig (anfangs 1-2 mal pro Woche) telefonisch kontaktiert, um eine nötige Erhöhung oder Erniedrigung der Insulindosis, abhängig von den Blutzuckerwerten, zeitnah anzupassen.

Bei Fragen und Unsicherheiten konnten sie sich telefonisch beim Studienarzt melden und wenn nötig, einen Termin vereinbaren.

Die bereits bestehende antihypertensive und lipidsenkende Therapie wurde bei den Patienten aufgrund der kardiovaskulären Risikosituation fortgeführt.

An allen vier Terminen erfolgte eine Ultraschalluntersuchung des Herzens mit Messung der Hämodynamik und Bestimmung der Laborwerte ( HbA1c, Blutglukose, Insulin, Blutfettwerte und Kreatinin). Diese Untersuchungen wurden zum einen im nüchternen Zustand und auch zwei Stunden nach einem kohlenhydratreichen standardisierten Frühstück (48g Kohlenhydrate= 4 BE) durchgeführt.

### **2.1.1 Patienten mit Insulin Glargin-Medikation( Lantus) (n=13)**

In diese Gruppe, die im Folgenden mit **L** bezeichnet wird, wurden insgesamt 16 Patienten mit der Medikation Insulin Glargin eingeteilt. Von diesen 16 Patienten gingen allerdings nur 13 Patienten in die Auswertung mit ein, da es nach der Erstuntersuchung und Randomisierung bei 3 Patienten zum Abbruch, aufgrund von privaten Gründen und Bedenken gegen die Insulintherapie kam.

Insgesamt besteht diese Gruppe aus 5 Patienten mit IGT und 8 Patienten mit schon vorher bekanntem Diabetes mellitus Typ 2.

In der Gruppe der Diabetiker (8 Patienten) war ein Patient vor Studienbeginn mit Diät eingestellt, 6 Patienten bekamen zuvor orale Antidiabetika (OAD) und ein Patient hatte zuvor keine antidiabetische Therapie. Da er über eine pathologische IGT mit entsprechend überhöhten postprandialen Werten auffiel, musste er in die Diabetesgruppe eingestuft werden.

In gleicher Weise hatten die 5 Patienten mit IGT der Insulin Glargin- Gruppe keine antidiabetische Medikation vor Studienbeginn auf.

### **2.1.2 Patienten mit Metformin-Medikation (n=15)**

In die Metformin-Gruppe, die im Folgenden mit **M** bezeichnet wird, wurden 16 Patienten eingeteilt, wobei hier ein Patient, aufgrund von medizinischen Bedenken, die Studie nach der Erstuntersuchung abbrach. So verblieben 15 Patienten zur Analyse.

In dieser Gruppe hatten 10 Personen einen vorbekannten manifesten Diabetes mellitus Typ 2, der bei 2 Patienten vor der Studie mit Diät und bei 6 Patienten mit OAD eingestellt war, die verbleibenden 2 Patienten, die mit IGT auffielen und wegen der erhöhten Blutzuckerwerte in die Kategorie „Diabetes mellitus“ fielen, hatten zuvor noch keine Therapie und wurden neu mit Metformin eingestellt.

Weiterhin gehörten zu dieser Gruppe noch 4 Personen, die durch ihre gestörte Glukosetoleranz beim oralen Glukose- Toleranztest auffielen und ein Patient, der eine beeinträchtigte Nüchternglukose zeigte.

### **2.1.3 Studienziel**

Primärer Endpunkt der Studie war die Beurteilung der verbesserten diastolischen Myokardgeschwindigkeit ( $E'$ ) von der Baseline - Untersuchung zur Abschlussuntersuchung durch die Therapie mit Metformin versus Insulin Glargin.

Zu den sekundären Endpunkten zählten der Vergleich der Therapieeffekte mit Metformin versus Insulin Glargin im Bezug auf die Veränderungen der folgenden Parameter innerhalb der 24 Wochen:

- Systolische Myokardgeschwindigkeit ( $S'$ )
- Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
- Linksatrialer enddiastolischer Diameter
- Linksventrikulärer Füllungsdruck
- hämodynamisch: systolischer und diastolischer Blutdruck, Herzfrequenz
- Vaskuläre Parameter: IMT,  $\beta$ , Ep, PWV
- Stoffwechsel- und Laborparameter: Glukosekonzentration sowohl nüchtern als auch postprandial; HbA1c- Werte

## 2.2 Untersuchungsprotokoll

### 2.2.1 Dokumentation, Untersuchung und Laborparameter

Die Anamnese und der Studienzustand der Patienten wurde anhand eines standardisierten Fragebogens erhoben, der die demographischen Daten, derzeitige Medikation und Dosierung, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Begleiterkrankung aufzeigte.

Im Detail gehörten Angaben über:

- Alter,
- aktueller BMI (kg/m<sup>2</sup>),
- aktueller Gesundheitszustand
- aktuelle Diabetes- Medikamente und Dosierung,
- weitere Medikamente oder Medikamentenänderungen
- Diabetesdauer,
- Rauchverhalten,
- körperliches Training, Lebensgewohnheiten
- Hypoglykämien während der Studie,
- arterieller Hypertonus, Hyperlipidämie
- Familienanamnese im Bezug auf kardiovaskuläre Vorerkrankungen/ Diabetes mellitus Typ 2
  
- seit der letzten Untersuchung aufgetretene Ereignisse, wie:
  - Myokardinfarkt
  - Apoplex
  - PTCA
  - stabile oder instabile Angina pectoris- Beschwerden
  - Koronarangiographie mit evtl. Stentimplantation;
  - Vorhofflimmern

Bei der Erhebung der derzeitigen Medikation wurde nach der Einnahme von Beta-blockern, ACE- Hemmern, Angiotensin II- Antagonisten, Calcium- Antagonisten, Acetylsalicylsäure, HMG-CoA- Reduktaseinhibitoren, Diuretika und Nitraten gefragt.

Im Anschluss wurde bei den nüchternen Patienten venöses Blut mit Standardnovetten entnommen.

Es wurden:

- Hämoglobinwert (g/dl), Hämatokrit (%),
- HbA1c (%), Nüchtern glukose (mg/dl), Insulin ( $\mu$ U/ml),
- Triglyceride (mg/dl), Cholesterin (mg/dl), HDL (mg/dl), LDL (mg/dl),
- Kalium (mg/dl), Kreatinin(mg/dl), Leukozyten (pro  $\mu$ l)
- C-reaktives Protein (mg/l)

im Institut der Klinischen Chemie des Klinikums Rechts der Isar bestimmt.

Des Weiteren wurde NT-pro-BNP (N- terminale-pro- brain natriuretic peptide) als Parameter zur Diagnosesicherung oder Prognoseabschätzung einer Herzinsuffizienz bestimmt. Nach der Blutentnahme folgte die erste Herzultraschalluntersuchung der Patienten, wie nachfolgend beschrieben ist.

Während dieser Untersuchung waren die Patienten an ein EKG angeschlossen und der Blutdruck wurde in Ruhe gemessen. Danach bekamen die Teilnehmer das standardisierte Frühstück (4 BE). Zwei Stunden nach dem Frühstück wurde erneut eine Herzultraschalluntersuchung und die postprandiale Blutentnahme durchgeführt, um die Herzfunktion auch postprandial zu beurteilen und Unterschiede zur Untersuchung im nüchternen Zustand festzuhalten und um sie mit den postprandialen Laborwerten zu vergleichen.

Des Weiteren wurden die Patienten körperlich untersucht, um bestehende Folgeschäden des Diabetes mellitus Typ 2 zu dokumentieren anhand:

- Temperatur-, und Vibrationsempfinden
- Untersuchung des Urins anhand U-stix, wobei der Urin nach Glukose, Eiweiß und Ketonkörperchen untersucht wurde
- letzter Augenarzttermin

## 2.2.2 Echokardiographie

Die Patienten wurden mit dem Ultraschallgerät ALOKA SSD-5500, das mit einem Gewebedoppler und einem 2,5 MHz Transducer versehen war, untersucht. Dazu mussten sie sich in Linksseitenlage positionieren, um das Herz, durch diese Lage, näher an die Thoraxwand zu bringen und so die Bildqualität zu optimieren.

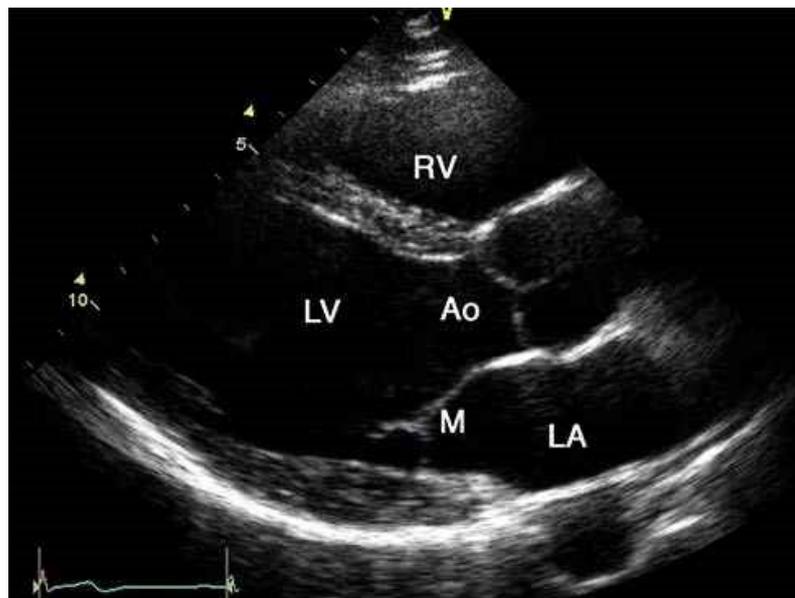
### 2.2.2.1 Standard-Echokardiographie

Zunächst wurde im parasternalen Längsschnitt der linke Ventrikel im Querschnitt ausgemessen ( Abb.1), indem man zum einen die Maße in der Enddiastole zusammen mit der Septumdicke und der Dicke der Hinterwand und dann den Durchmesser in der Endsystole bestimmte.

Zusätzlich wurden die Maße des linken Ventrikels im M-Mode vermessen.

Anschließend ist in der apikalen 4- Kammerschau die Länge des rechten und besonders des linken Vorhofs in der Systole und der Querdurchmesser der Ventrikel in der Diastole bestimmt worden.

Weiterhin wurde mit dem gepulsten Doppler die Blutflussgeschwindigkeit E` und A` durch die Mitralklappe gemessen.



**Abbildung 1:** Darstellung des parasternalen Längsschnittes in der konventionellen Echokardiographie; LV: linker Ventrikel, LA: linkes Atrium, RV: rechter Ventrikel, Ao: Aortenklappe, M: Mitralklappe

Die Durchschnittswerte der E- und A- Welle wurde in drei aufeinander folgenden Herzzyklen berechnet, um die traditionelle Beurteilung der diastolischen Funktion durch die E- und A- Welle als Mustererkennung trotz ihrer bekannten Limitationen durchzuführen.

#### **2.2.2.2 Gewebedoppler**

Eine relativ junge Methode des Dopplerprinzips stellt der Gewebedoppler dar. Der Herzmuskel ist ein stärkerer Schallreflektor als das Blut und damit können in der Längsachse des linken Ventrikels bei entsprechender Filtersetzung die Geschwindigkeiten von Myokardbewegungen gemessen werden ( Abb. 2).

So ermöglicht die Gewebedopplerechokardiographie die Quantifizierung der diastolischen Herzfunktion und zeigt sich dabei als Methode, frühest möglich, regional eine myokardiale Dysfunktion in der Diastole zu detektieren, bei noch normaler systolischer Herzfunktion im konventionellen Herzultraschall (VON BIBRA H. et al. 2005).

Der Schallkopf des Ultraschallgerätes wurde an der basalsten Stelle jeder linksventrikulären Wand in der 4 - Kammerschau, der 3 - Kammerschau und der 2 - Kammerschau positioniert. So konnten die regionalen Geschwindigkeitskurven in der Längsachse bestimmt werden.

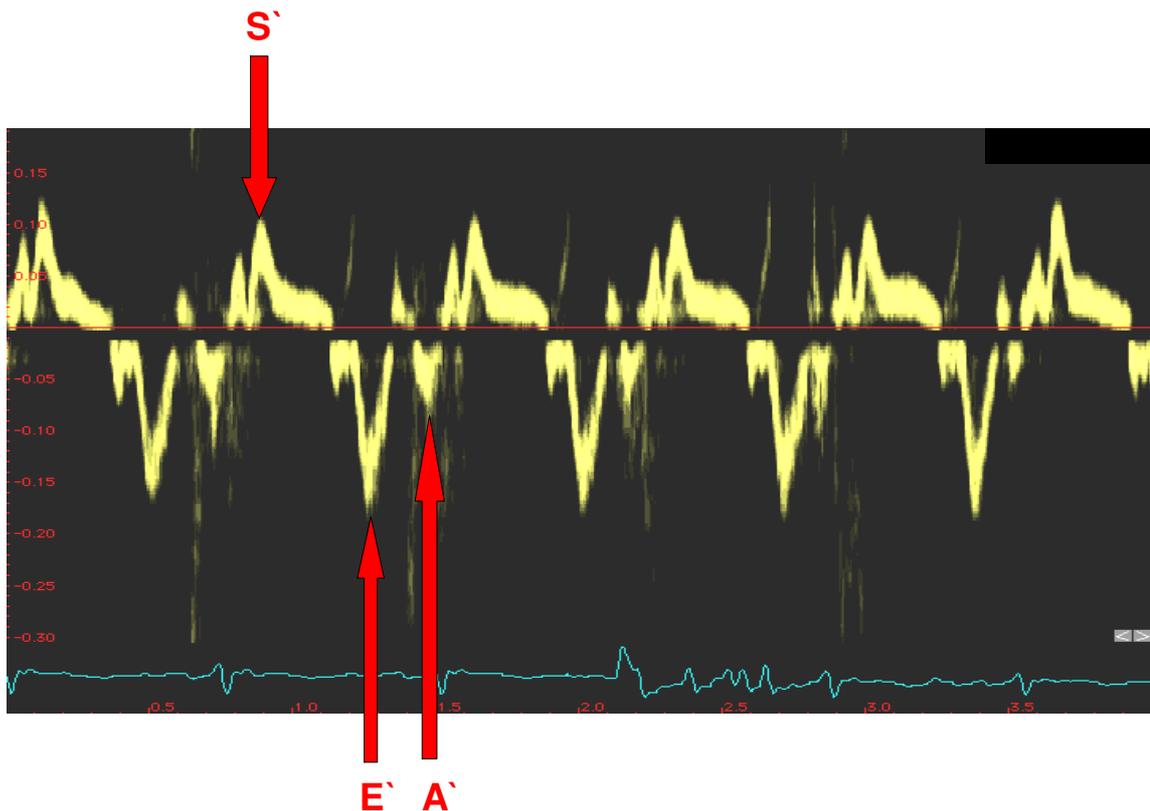
Die Geschwindigkeiten wurden an sechs verschiedenen Positionen gemessen, an der:

- septalen,
- anteroseptalen,
- anterioren,
- lateralen,
- posterioren und inferioren linksventrikulären Wand.

Zu drei verschiedenen Zeitpunkten: systolisch (S`), frühdiastolisch (E`) und spät-diastolisch (A`) wurden die Spitzengeschwindigkeiten (cm/s) als Mittelwert von drei aufeinander folgenden Herzzyklen berechnet.

So ergaben sich an allen sechs Positionen der Ventrikelwand drei Geschwindigkeiten zu den jeweiligen Zeitpunkten.

Die globale myokardiale Funktion ist aus den Durchschnittswerten jeweils aller sechs Positionen zum Zeitpunkt der Systole, der Frühdiastole und der Spätdiastole errechnet worden (VON BIBRA H. et al. 2005).



**Abbildung 2:** Darstellung des Gewebedopplers; **S**: systolische Myokardgeschwindigkeit; **E**: frühdiaastolische Myokardgeschwindigkeit; **A**: spätdiaastolische Myokardgeschwindigkeit

### 2.2.3 Gefäßultraschall

Die Gefäßfunktion wurde als Morphologie anhand der Intima- Media- Dicke (IMT) und die Gefäßsteifigkeit anhand des Elastizitätsmoduls ( $E_p$ ), des Steifigkeitsindex  $\beta$  und der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) gemessen.

Dazu wurde die rechte Arteria carotis communis mittels Ultraschall untersucht, wobei der 13 MHz Transducer ca. 2 cm proximal der Carotis- Bifurkation positioniert wurde, um die physiologischen Strömungsunregelmäßigkeiten an dieser Abzweigungsstelle zu minimieren.

### 2.2.3.1 Intima-Media-Dicke (IMT)

Die Messung der Intima-Media-Dicke bietet eine Korrelation zu atherosklerotischen Veränderungen des Gefäßes.

Der Schallkopf wurde so ausgerichtet, dass die Arterie im größtmöglichen Durchmesser darzustellen war und man die Vorder-, sowie die Hinterwand parallel zueinander sehen konnte. Die IMT wurde als Abstand zwischen den Übergängen des Gefäßlumens zur Intima sowie von der Media zur Adventitia definiert. So ist an vier nebeneinander liegenden Positionen die Dicke (mm) der Intima- und Mediaschicht gemessen worden. Aus diesen vier Angaben wurde dann die IMT als Mittelwert berechnet.

### 2.2.3.2 Elastizitätsmodulus ( $\epsilon$ )

Das Echo- Tracking- System des Ultraschallgerätes kann sehr genau die Änderungen der arteriellen Durchmesser in Systole und Diastole messen und ermöglicht dadurch online eine Berechnung der Gefäßsteifigkeitsparameter: Elastizitätsmodulus ( $\epsilon$ ), Steifigkeitsindex ( $\beta$ ) und der Pulswellengeschwindigkeit (PWV).

Die kardiovaskuläre Steifigkeit, z.B. der Arteria carotis, wird oft bewertet durch das Elastizitätsmodul  $\epsilon$  (pressure-strain elastic modulus). Die Druckdifferenz und die Differenz der Diameter ( = Durchmesser der Arterie ) verändern sich in zeitlicher Beziehung zueinander ähnlich, so dass über eine Kalibrierung mit dem Blutdruck der intraarterielle Druckverlauf nachvollziehbar wird (SUGAWARA M. et al, Heart Vessel 2002). Der Blutdruck wird simultan, während der Ultraschalluntersuchung an der Arteria brachialis gemessen.

Der Elastizitätsmodulus hat die Einheit Kilopascal (**kPa**) und lässt sich mit folgender Formel berechnen:

$$\epsilon = \frac{\Delta p}{\frac{D_s - D}{D_d}}$$

wobei  $\Delta p$  die Druck-Differenz aus dem systolischen und dem diastolischen Blutdruck,  $D_s$  den maximalen Durchmesser und  $D_d$  den minimalen Durchmesser der Arteria carotis darstellt.

### 2.2.3.3 Steifigkeitsparameter $\beta$

Dieser Parameter ist dimensionslos und wurde entwickelt, um die Abhängigkeit vom Blutdruck im Verlauf der Druck-Steifigkeitsbeziehung zu reduzieren und wird daher als relativ unabhängig vom Blutdruck betrachtet.  $\beta$  repräsentiert demzufolge die Steifigkeit der Gefäßwand. Die Dehnbarkeit der Gefäße nimmt mit dem Alter ab und der Steifigkeitsindex  $\beta$  nimmt zu [KAWASAKI T. et al, 1987]. Es besteht eine Beziehung zwischen dem intraluminalen Druck und dem Durchmesser eines Gefäßes. Die Dehnbarkeit ist definiert als der arterielle Durchmesser in der Systole bei einem vorherrschenden Druck, bezogen auf den Durchmesser ( $D_0$ ) bei Standarddruck ( $P_0$ ) [KAWASAKI T. et al., Cardiovascular Research 1987 / NIKI K. et al., Heart Vessel 2002].

$\beta$  wird durch folgende Formel berechnet:

$$\beta = \frac{\ln \frac{P_s}{P_d}}{\frac{D_s - D_d}{D_d}}$$

wobei  $P_s$  den systolische Blutdruck,  $P_d$  den enddiastolische Blutdruck,  $D_s$  den maximalen Arterienradius bzw.  $D_d$  den minimalen enddiastolischen Durchmesser der Arterie darstellt [HARADA A. et al., Heart Vessel 2002].

### 2.2.3.4 Pulswellengeschwindigkeit- Pulse Wave Velocity (PWV)

Die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) ist ein grundlegender Parameter in der Dynamik des Drucks und der Flussgeschwindigkeit des Blutes in den Arterien. Diese PWV ist größtenteils abhängig von den Elastizitätseigenschaften der Arterienwand. Daher unterscheidet sich die PWV in jedem Gefäßbereich jeder einzelnen Arterie. [HARADA A. et al., Heart Vessel 2002].

Dem Prinzip der Ein-Punkt-Messung der Pulswellengeschwindigkeit im Gefäß, liegt der charakteristische und individuelle Widerstand einer Arterie zugrunde. Dabei spielt die Viskosität des Blutes auch eine Rolle. Je zähflüssiger das Blut ist, umso langsamer die Pulswellengeschwindigkeit.

Jedoch je steifer die Wand der Arterie ist und je weniger sie sich beim Herzschlag ausdehnt, umso schneller fließt das Blut in ihr [HARADA A. et al., Heart Vessel

2002].

Die PWV berechnet sich nach folgender Formel:

$$PWV = \frac{\Delta P}{\frac{\Delta U}{\rho}}$$

wobei  $\Delta P$  die Blutdruckänderung,  $\Delta U$  die Blutflußgeschwindigkeitsänderung und  $\rho$  die Dichte des Blutes (Viskosität) angibt.

Die **Wave Intensity (WI)** ist ein neuer hämodynamischer Index zur Beurteilung der Interaktion von Herzfunktion und arteriellem System [HARADA A. et al., Heart Vessel 2002].

Die WI hat zwei positive Peaks. Der erste Peak (W1) erscheint in der Frühsystole mit der raschen Zunahme des Blutflusses und der zweite Peak (W2) in der Spätsystole, welcher am Ende der Auswurf-tätigkeit auftritt.

Frühsystolisch erfolgt mit der Beschleunigung und der Zunahme des arteriellen Drucks eine Vorwärts- Kompressionswelle, die als erster und größter positiver Peak W1 meßbar ist. Die Höhe hängt unter anderem von der Kontraktilität ab. Der zweite positive Peak W2 in der Spät-diastole ist verbunden mit der Verlangsamung und der Abnahme des Drucks, also einer Vorwärts- Expansionswelle. [NIKI K. et al., Heart Vessel 2002]. Die Analyse der Wave Intensity ergibt Informationen über den Energietransfer der lokalen Pulswelle und das Intervall zwischen W1 und W2 gibt die Ejektionszeit wieder. Die Wave Intensity wird wie folgt berechnet [NIKI.K. et al., Heart Vessel 2002]:

$$WI = \frac{dP}{dt} \times \frac{dU}{dt} \quad \left[ mmHg \times \frac{m}{s^3} \right]$$

## 2.3 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde das PASW-System 18 verwendet.

Die deskriptive statistische Analyse soll die Ergebnisse dieser Studie und hier vor allem die diastolische Myokardgeschwindigkeit  $E'$  (cm/s) der Erstuntersuchung und der Abschlussuntersuchung und deren Änderungen wirksam darstellen, sowohl innerhalb der Gruppen, als auch zwischen den Gruppen.

Die Daten wurden als Mittelwert mit ihrer zugehörigen Standardabweichung angegeben und die therapiebedingten Unterschiede von der basalen bis zur Abschlussuntersuchung mit  $\Delta$  und die postprandialen Unterschiede mit  $d$  abgekürzt. Zur weiteren Auswertung wurden die Daten auf Normalverteilung untersucht mit dem Kolmogorov- Smirnow- Test. Waren diese Daten normalverteilt wurde der Vergleich innerhalb beider Gruppen und zwischen den Gruppen mit dem t-Test, zum einen für abhängige Stichproben und zum anderen mit dem t-Test für unabhängige Stichproben berechnet. Falls keine Normalverteilung vorlag, wurde zwischen zwei unverbundenen Gruppen der Mann- Whitney- Test und bei verbundenen Gruppen der Wilcoxon- Test verwendet. Weiterhin wurde als zweiter Analysepunkt die Veränderung der anderen gemessenen myokardialen Parameter und Laborparameter betrachtet; in wie weit sie sich innerhalb jeder einzelnen Gruppe und zwischen den Gruppen verändert haben. In den Box-plot- Abbildungen ist der Median, die 25.- und 75. Perzentile sowie der minimale und der maximale Wert dargestellt. Um Korrelationen zwischen verschiedenen Parametern zu zeigen, wurde, wenn eine Normalverteilung vorlag, der Korrelationskoeffizient nach Pearson, wenn keine Normalverteilung vorlag, der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Das Signifikanzniveau für die Untersuchungen wurde auf den Wert  $p < 0,05$  festgelegt.

### 3 Ergebnisse

Im folgenden wird die Gruppe der Patienten, die Insulin Glargin (Lantus) erhalten haben mit **L** und die Gruppe der Patienten, die Metformin erhalten haben mit **M** bezeichnet. Therapiert wurde bei der Gruppe L mit einer durchschnittlichen Insulindosis von  $13,7 \text{ IE} \pm 9,7 \text{ IE}$  Insulin pro Tag bzw. in der Gruppe M mit durchschnittlich  $1313 \text{ mg} \pm 570 \text{ mg}$  Metformin pro Tag.

In den Tabellen ist der Mittelwert mit Standardabweichung abgebildet.

### 3.1 Demographische und klinische Daten beider Gruppen basal

**Tabelle 1:** Demographische und klinische Daten basal

	Gruppe L(n=13)	Gruppe M(n=15)	p- Wert
Alter (Jahren)	67 ± 11	65 ± 10	0,61
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27 ± 3,2	29 ± 3,2	0,03
Hypertonie (%)	92	80	0,37
HbA1c 1.Visit (%)	6,7 ± 1,12	6,1 ± 0,78	0,14
Glucose nü (mg/dl)	135 ± 35	124 ± 28	0,37
Glucose pp (mg/dl)	207 ± 96	150 ± 57	0,06
Insulin nü (mU/l)	10,1 ± 11,6	10,8 ± 7,2	0,86
Insulin pp (mU/l)	32,1 ± 35,3	46,8 ± 71,5	0,51
Triglyceride nü (mg/dl)	110 ± 64	150 ± 53	0,08
Triglyceride pp (mg/dl)	113 ± 63,4	151 ± 47,6	0,08
Cholesterin nü (mg/dl)	175 ± 43	189 ± 34,6	0,35
Cholesterin pp (mg/dl)	174 ± 42,5	184 ± 34,5	0,49
HDL nü (mg/dl)	47 ± 14	47 ± 9,7	0,88
HDL pp (mg/dl)	47 ± 14,5	46 ± 10	0,78
LDL nü (mg/dl)	114,5 ± 38	119 ± 33	0,75
LDL pp (mg/dl)	111 ± 35,3	115,5 ± 31,6	0,71
Betablocker (%)	85	67	0,3
Ca 2+ - Antagonisten(%)	23	7	0,23
ACE- Hemmer (%)	46	40	0,75
AT2- Blocker(%)	15	20	0,76
Nitrate (%)	15	7	0,48
Statine (%)	46	67	0,3
Aspirin (%)	77	67	0,57
Diuretika (%)	46	20	0,15

Die Altersverteilung in Gruppen L mit  $67 \pm 11$  Jahren war der in Gruppe M mit  $65 \pm 10$  Jahren nahezu identisch. Im Bezug auf kardiovaskuläre Vorerkrankungen waren die Gruppen ebenfalls vergleichbar, wie in Tabelle 1 dargestellt ist. Hinsichtlich des BMI trat zwar ein statistisch signifikanter Unterschied

(L:  $27 \pm 3,2$  vs. M:  $29 \pm 3,2$ ;  $p = 0,03$ ) auf, der jedoch klinisch nicht relevant war.

Die Laboruntersuchungen ergaben, dass sich der HbA1c, die Glukose-, die Insulin-, die Triglycerid-, die Cholesterin-, die HDL- und LDL-Werte, sowohl nüchtern als auch postprandial in den Gruppen beim ersten Untersuchungstermin nicht unterschieden (Tabelle 1).

Die Patientengruppen wiesen auch in der begleitenden kardiovaskulären Therapie mit ACE-Hemmern,  $Ca^{2+}$ - Antagonisten, Betablockern, AT II- Blockern, Nitraten, Aspirin und Diuretika keine signifikanten Unterschiede auf.

### **3.2 Herzfunktion und Hämodynamik basal**

Die Patienten der Gruppe L unterschieden sich nicht signifikant, sowohl nüchtern als auch postprandial, von den Patienten der Gruppe M im Bezug auf Herzfrequenz, systolischen und diastolischen Blutdruck (siehe Tabelle 2).

Die Untersuchung mittels des Gewebedopplers ergab ebenfalls in den systolischen und diastolischen Myokardgeschwindigkeiten ( $S'$ ,  $E'$ ,  $A'$ ) vergleichbare Werte.

Weiterhin waren Übereinstimmungen in der Herzgröße zu verzeichnen; verglichen wurden zum einen die Größe der linken Vorhöfe und zum anderen die enddiastolischen Durchmesser des linken Ventrikels.

Die frühdiastolische und die spätdiastolische Füllung, die mit der E- und A-Welle bezeichnet wurden, ergaben ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede beim ersten Untersuchungstermin der Studienpatienten (siehe Tabelle 2).

**Tabella 2:** Hämodynamische und myokardiale Daten der Gruppe L und M im Vergleich basal

	Gruppe L	Gruppe M	p - Wert
Herzfrequenz nü (min <sup>-1</sup> )	60 ± 11	61 ± 13	0,8
Herzfrequenz pp (min <sup>-1</sup> )	61 ± 10	63 ± 12	0,6
Blutdruck syst nü (mmHg)	151 ± 14	151 ± 17	1
Blutdruck syst pp(mmHg)	147 ± 17	139 ± 15	0,2
Blutdruck diast nü (mmHg)	87 ± 11	91 ± 11	0,4
Blutdruck diast pp(mmHg)	82 ± 11	84 ± 11	0,6
S` nü (cm/s)	7,3 ± 0,9	7,4 ± 1,3	0,7
S` pp (cm/s)	7,6 ± 0,9	7,8 ± 1,4	0,6
E` nü (cm/s)	7,7 ± 1,6	8,8 ± 2,2	0,1
E` pp (cm/s)	7,8 ± 1,6	8,6 ± 2	0,2
A` nü (cm/s)	8,7 ± 1,7	8,6 ± 1,6	0,9
A` pp (cm/s)	8,7 ± 2	8,4 ± 1,7	0,6
Septumdicke (mm)	12 ± 1,4	12,4 ± 2,4	0,6
Linkes Atrium endsystol. Diameter(mm)	51,5 ± 3,8	54 ± 4,1	0,1
LV enddiastol. Diameter(mm) nü	45,9 ± 6,8	45 ± 5	0,7
LV enddiastol. Diameter(mm) pp	42,6 ± 5,6	46,7 ± 5,7	0,1
E- Welle nü (m/s)	65,4 ± 23,8	75 ± 20,4	0,3
E- Welle pp (m/s)	67,3 ± 20,7	78,5 ± 16	0,1
A – Welle nü (m/s)	70,4 ± 29,2	66 ± 11,7	0,6
A – Welle pp (m/s)	69,6 ± 28	73 ± 13,8	0,7
E/ E` nü	8,9 ± 4	8,8 ± 2,5	0,9
E/ E` pp	9,1 ± 3,8	9,4 ± 2,2	0,8
Epp nü (kPa)	144,8 ± 55,4	162,8 ± 62	0,4
Epp pp (kPa)	160 ± 103	134 ± 46	0,4
β nü	11,3 ± 7,5	10,4 ± 3,8	0,7
β pp	10,8 ± 7	9 ± 3	0,4
IMT nü (mm)	0,84 ± 0,2	0,74 ± 0,1	0,1
IMT pp (mm)	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,7

S` : maximale systolische Myokardgeschwindigkeit, E` : maximale frühdiastolische Myokardgeschwindigkeit, A` : maximale spätdiastolische Myokardgeschwindigkeit; LV: linker Ventrikel; E/E` : LV- Füllungsdruck in mmHg

### 3.2.1 Traditionelle kardiale Echo-Parameter im Studienverlauf

Wie Tabelle 3 zeigt, bestanden weder basal noch abschließend signifikante Unterschiede in den morphologischen kardialen Daten beider Gruppen und diese Parameter blieben im Verlauf unverändert. Die Maße des linken Ventrikels (LV) wurden in der Enddiastole und in der Endsystole bei jeder Untersuchung zweimal, sowohl nüchtern als auch postprandial vermessen. Auch hier gab es im Verlauf keine Veränderungen in den Gruppen und zwischen den Gruppen, sodass hier nur die nüchtern Daten gezeigt werden. Es zeigt sich lediglich ein signifikanter Unterschied in der Abschlussuntersuchung in der Größe des linken Vorhofs im Inter-Gruppenvergleich mit dem p-Wert von 0,01.

**Tabelle 3:** Myokardiale Größen im Verlauf

		1. Untersuchung	4. Untersuchung	p1
Linker Ventrikel (Enddiastole;mm)	<b>L</b>	45,9 ± 6,8	45,5 ± 4,7	0,82
	<b>p2</b>	0,69	0,67	
Linker Ventrikel (Enddiastole; mm)	<b>M</b>	44,9 ± 5	44,6 ± 6,3	0,78
Linker Ventrikel (Endsystole; mm)	<b>L</b>	32,5 ± 8,4	32,9 ± 6,1	0,84
	<b>p2</b>	0,9	0,72	
Linker Ventrikel ( Endsystole; mm)	<b>M</b>	32,8 ± 6	32 ± 7,2	0,57
Septumdicke (mm)	<b>L</b>	12 ± 1,4	12,3 ± 1,8	0,58
	<b>p2</b>	0,6	0,12	
Septumdicke (mm)	<b>M</b>	12,4 ± 2,4	11,4 ± 1,2	0,09
Linker Vorhof (mm)	<b>L</b>	52 ± 4	50 ± 5	0,26
	<b>p2</b>	0,09	<b>0,01</b>	
Linker Vorhof (mm)	<b>M</b>	54 ± 4	56 ± 6	0,13
E- Welle (m/s)	<b>L</b>	65,41 ± 23,78	70,72 ± 23,1	0,13
	<b>p2</b>	0,26	0,9	
E- Welle (m/s)	<b>M</b>	75,05 ± 20,42	71,73 ± 17,46	0,46
A- Welle (m/s)	<b>L</b>	70,38 ± 29,25	67,78 ± 31,57	0,45
	<b>p2</b>	0,6	0,92	
A – Welle (m/s)	<b>M</b>	65,86 ± 11,67	68,81 ± 16,61	0,38
E/A- Welle	<b>L</b>	1,06 ± 0,59	1,21 ± 0,6	0,11
	<b>p2</b>	0,71	0,42	
E/A -Welle	<b>M</b>	1,13 ± 0,33	1,06 ± 0,31	0,26

p1: Intra- Gruppen- Vergleich, p2: Inter- Gruppen– Vergleich; A - Welle: spätdiastolische A-Welle der diastolischen Herzfunktion, E - Welle: frühdiaastolische E- Welle der diastolischen Herzfunktion, E/A= Quotient

**Tabelle 4:** Kardiovaskuläre Ereignisse und Interventionen vor Studienbeginn

Angina-pectoris-Symptomatik	<b>L</b>	15%
	<b>p-Wert</b>	0,16
Angina-pectoris-Symptomatik	<b>M</b>	40%
Myocardinfarkt	<b>L</b>	46%
	<b>p-Wert</b>	0,75
Myocardinfarkt	<b>M</b>	40%
CABG	<b>L</b>	77%
	<b>p-Wert</b>	0,21
CABG	<b>M</b>	53%
PTCA	<b>L</b>	77%
	<b>p-Wert</b>	0,85
PTCA	<b>M</b>	80%
Stroke	<b>L</b>	8%
	<b>p-Wert</b>	0,65
Stroke	<b>M</b>	13%
PTA	<b>L</b>	8%
	<b>p-Wert</b>	0,65
PTA	<b>M</b>	13%
AF	<b>L</b>	15%
	<b>p-Wert</b>	0,76
AF	<b>M</b>	2%

**Tabelle 4:** p- Wert: Inter- Gruppen- Vergleich; AF: Atrial Fibrillation = Vorhofflimmern; CABG: Coronary Artery Bypass Graft; PTCA: Percutane Transluminale Coronare Angioplastie, PTA: Percutane Transluminale Angioplastie, Stroke: cerebraler Schlaganfall

Bezüglich der kardiovaskulären Ereignisse und Interventionen vor Studienbeginn bestanden unter den Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Thoraxschmerzen gaben 15 % der Patienten in der Gruppe L und 40 % in der

Gruppe M (p= 0,16) an. Vaskuläre Interventionen, wie Bypass-Operationen (CABG) hatten 77% der Gruppe-L und 53 % der Gruppe-M (p= 0,21), Ballondilatation der Koronargefäße (PTCA) 77% (L) vs 80% (M) (p= 0,85). Einen Myocardinfarkt hatten 46% der L- und 40 % der M-Gruppe ( p= 0,75). Von einem Schlaganfall berichteten 8% bei L und 13 % bei M (p= 0,65) und von Vorhofflimmern berichteten 15% bei L und 2% bei M ( p= 0,76).

### 3.2.2 Herzfunktion im Studienverlauf

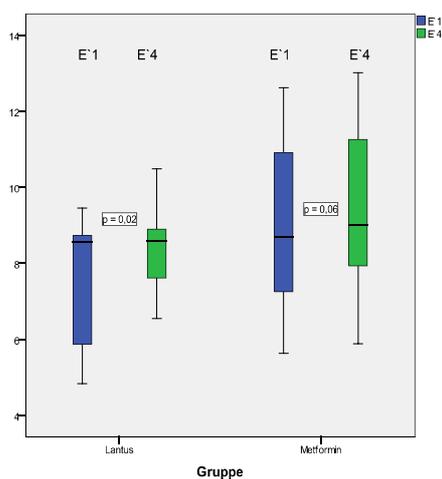
**Tabelle 5:** Herzfunktion im Studienverlauf

		1. Untersuchung	4. Untersuchung	p1
Diastol. Geschwindigkeit E` nü (cm/s)	L	7,7 ± 1,64	8,44 ± 1,11	0,02
	p2	0,14	0,19	
Diastol. Geschwindigkeit E` nü (cm/s)	M	8,84 ± 2,21	9,36 ± 2,25	0,06
Diastol. Geschwindigkeit E` pp (cm/s)	L	7,76 ± 1,64	8,38 ± 1,82	0,04
	p2	0,25	0,26	
Diastol. Geschwindigkeit E` pp (cm/s)	M	8,59 ± 1,99	9,29 ± 2,34	0,01
d E` (pp – nü) (cm/s)	L	0,06 ± 1,18	-0,06 ± 0,98	0,8
	p2	0,4	0,98	
d E` (pp – nü) (cm/s)	M	-0,25 ± 0,71	-0,07 ± 1,2	0,61
Systol. Geschwindigkeit S` nü (cm/s)	L	7,26 ± 0,87	7,68 ± 0,99	0,13
	p2	0,68	0,71	
Systol. Geschwindigkeit S` nü (cm/s)	M	7,43 ± 1,26	7,52 ± 1,2	0,6
Systol. Geschwindigkeit S` pp (cm/s)	L	7,6 ± 0,86	7,79 ± 1,16	0,41
	p2	0,65	0,96	
Systol. Geschwindigkeit S` pp (cm/s)	M	7,81 ± 1,44	7,82 ± 1,5	0,97
Spät diastol. Geschwindigkeit A` nü (cm/s)	L	8,66 ± 1,74	8,76 ± 1,78	0,71
	p2	0,87	0,79	
Spät diastol. Geschwindigkeit A` nü (cm/s)	M	8,55 ± 1,64	8,93 ± 1,45	0,07
Spät diastol. Geschwindigkeit A` pp (cm/s)	L	8,76 ± 2,04	8,82 ± 2,24	0,86
	p2	0,64	0,82	
Spät diastol. Geschwindigkeit A` pp (cm/s)	M	8,43 ± 1,67	8,66 ± 1,4	0,5
E/E` nü (mmHg) LV Füllungsdruck	L	8,92 ± 4,04	8,51 ± 3,14	0,57
	p2	0,9	0,59	
E/E` nü (mmHg) LV Füllungsdruck	M	8,76 ± 2,53	7,94 ± 2,32	0,1
E/E` pp (mmHg) LV Füllungsdruck	L	9,11 ± 3,83	8,88 ± 3,32	0,57
	p2	0,78	0,51	
E/E` pp (mmHg) LV Füllungsdruck	M	9,44 ± 2,19	8,22 ± 1,78	0,01

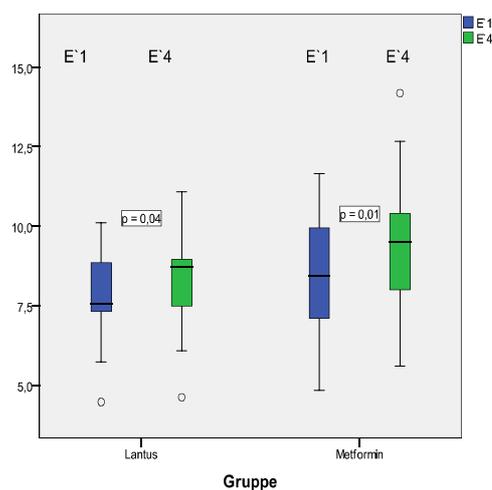
p1: Intra- Gruppenvergleich, p2: Inter- Gruppenvergleich

Die Myokardgeschwindigkeiten in der Lantus- und Metformin-Gruppe sind in Tabelle 5 dargestellt. Im Verlauf der 24 Wochen kann man bei separater Betrachtung der Gruppen erkennen, dass sich die diastolische Geschwindigkeit in der Lantus-Gruppe signifikant gesteigert hat, sowohl nüchtern (Abb.3) mit einem Mittelwert von 7,7 cm/s auf einem Mittelwert von 8,44 cm/s ( $p=0,02$ ), als auch postprandial (Abb.4) durchschnittlich von 7,76 cm/s auf 8,38 cm/s ( $p=0,04$ ). Ebenfalls ist in der Metformin-Gruppe nüchtern ein Anstieg des Mittelwertes von 8,84 cm/s auf 9,36 cm/s zu verzeichnen, der mit einem p-Wert von 0,06 einen Trend anzeigt; jedoch postprandial in Gruppe M im Intragruppen-Vergleich eine signifikante Verbesserung der Geschwindigkeit von durchschnittlich 8,59 cm/s auf 9,29 cm/s ( $p=0,01$ ). Das bedeutet insgesamt eine Steigerung der diastolischen Geschwindigkeit nüchtern von ca.  $12 \pm 18\%$  ( $p=0,03$ ) in Gruppe-L und von ca.  $7 \pm 12\%$  ( $p= 0,05$ ) in der Gruppe-M.

Eine signifikante Veränderung gab es weiterhin beim Füllungsdruck E/E` postprandial in der M- Gruppe. Hier zeigte sich eine Abnahme des Drucks von 9,4 mmHg auf 8,2 mmHg, mit einem p-Wert von 0,01. In den systolischen Geschwindigkeiten, sowie in  $\Delta E`$  (postprandial – nüchtern) ergaben sich im Verlauf keine signifikanten Veränderungen.



**Abbildung 3:** Diastolische Geschwindigkeitsveränderung (1. und 4. Visit) nüchtern



**Abbildung 4:** Diastolische Geschwindigkeitsveränderung (1. und 4. Visit) postprandial

### 3.2.3 Laborwerte im Studienverlauf

**Tabelle 6:** Laborwerte im Studienverlauf

		1. Untersuchung	4. Untersuchung	p1
HbA1c	L	6,68 ± 1,12	6,32 ± 1,02	0,03
	p2	0,14	0,1	
HbA1c	M	6,11 ± 0,78	5,78 ± 0,54	0,06
Glucose nü	L	134,69 ± 35,36	111,69 ± 29,96	0,13
	p2	0,37	0,58	
Glucose nü	M	123,87 ± 27,79	116,67 ± 15,39	0,09
Glucose pp	L	207 ± 95,6	160,85 ± 42,9	0,05
	p2	0,06	0,05	
Glucose pp	M	149,53 ± 57,23	132,4 ± 30,1	0,1
d Glucose (pp-nü)	L	72,31 ± 68,68	49,15 ± 39,68	0,1
	p2	0,03	0,01	
d Glucose (pp-nü)	M	25,67 ± 36,54	15,73 ± 21	0,2
Insulin prä (mU/l)	L	10,14 ± 11,58	13,18 ± 12,17	0,25
	p2	0,85	0,8	
Insulin nü (mU/l)	M	10,8 ± 7,16	12,14 ± 9,03	0,33
Insulin pp (mU/l)	L	32,14 ± 35,33	39,32 ± 53,15	0,24
	p2	0,51	0,61	
Insulin pp (mU/l)	M	46,75 ± 71,51	31,73 ± 18,33	0,35
Insulinanstieg pp	L	22 ± 24,91	26,13 ± 45,76	0,54
	p2	0,49	0,6	
Insulinanstieg pp	M	35,95 ± 68	19,59 ± 13,71	0,31

p1= Intra- Gruppenvergleich ; p2 = Inter-Gruppenvergleich

Wie Tabelle 6 zeigt, reduzierte sich in Gruppe-L der HbA1c- Wert signifikant von durchschnittlich 6,68 ± 1,12 % auf 6,32 ± 1,02 % (p=0,03) und in Gruppe M tendenziell von 6,11 ± 0,78 % auf 5,78 ± 0,54 % (p=0,06). Die Blutzucker-Nüchtern-Werte zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen und im Verlauf. Hingegen reduzierte sich der postprandiale Blutzucker in der Gruppe L

signifikant von  $207 \pm 96$  mg/dL auf  $161 \pm 43$  mg/dL ( $p < 0,05$ ) aber nicht in der Gruppe M. Beim Intergruppen-Vergleich der Erstuntersuchung, bezogen auf die postprandiale Glukose (L:  $207 \pm 95,6$  mg/dl vs. M:  $149,5 \pm 57,2$  mg/dl;  $p = 0,06$ ), zeigte sich ein tendenziell signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen in der 1. Untersuchung, der in der Abschlussuntersuchung dann signifikant wurde (L:  $160,85 \pm 42,9$  mg/dl vs. M:  $132,4 \pm 30,1$  mg/dl; p-Wert = 0,05).

Dementsprechend ergab sich zwischen den Gruppen ebenfalls eine deutliche Differenz beim postprandialen Blutzuckeranstieg basal. In der Gruppe L war ein Anstieg von  $72,31 \pm 68,68$  mg/dl und in Gruppe M von  $25,67 \pm 36,54$  mg/dl; p-Wert = 0,03 zu erkennen. Bei der Abschlussuntersuchung ein noch deutlicher signifikanter Unterschied im postprandialen Blutzuckeranstieg zwischen den Gruppen (L:  $49,5 \pm 39,68$  mg/dl vs. M:  $15,73 \pm 21$  mg/dl; p-Wert = 0,01). Die Insulinwerte veränderten sich nicht signifikant sowohl nüchtern, als auch postprandial.

### 3.2.4 Blutdruckwerte und Gewicht im Studienverlauf

**Tabelle 7: Blutdruckwerte im Verlauf**

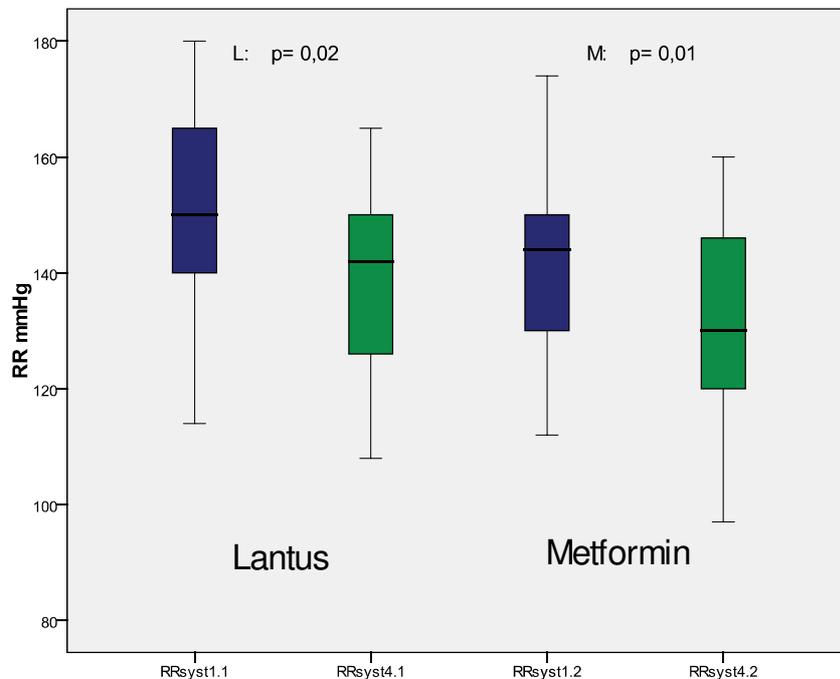
		1. Untersuchung	4. Untersuchung	p1
RR syst.nü	L	$151,08 \pm 13,71$	$140,31 \pm 11,74$	0,02
	p2	0,98	0,43	
RR syst.nü	M	$150,93 \pm 17,18$	$136 \pm 16$	0,01
RR syst.pp	L	$146,54 \pm 17,11$	$133,69 \pm 13,65$	0,02
	p2	0,22	0,49	
RR syst.pp	M	$139 \pm 14,51$	$129,67 \pm 16,5$	0,11
RR diast.nü	L	$87,08 \pm 11,11$	$82,46 \pm 9,7$	0,03
	p2	0,36	0,7	
RR diast.nü	M	$91 \pm 11,12$	$84,07 \pm 11,82$	0,03
RR diast.pp	L	$82,08 \pm 10,53$	$79 \pm 10,55$	0,13
	p2	0,57	0,62	
RR diast.pp	M	$84,47 \pm 11,15$	$81,13 \pm 11,98$	0,25

p1= Intra-Gruppenvergleich ; p2 = Inter-Gruppenvergleich, RR: Blutdruckmessung nach Riva-Rocci, syst.: systolisch; diast.: diastolisch

Der systolische Blutdruck reduzierte sich sowohl nüchtern, als auch postprandial signifikant: bei der Nüchternuntersuchung in Gruppe L von  $151 \pm 13,7$  mmHg auf  $140 \pm 11,7$  mmHg ( $p < 0,02$ ) und in Gruppe M von  $150,9 \pm 17$  mmHg auf  $136 \pm 16$  mmHg ( $p < 0,01$ ) (Abb.5).

Postprandial war nur in Gruppe L eine signifikante Veränderung von  $146,5 \pm 17$

auf  $133,7 \pm 13,7$  mmHg zu erkennen;  $p= 0,02$ . Die nüchtern gemessenen diastolischen Blutdruckwerte reduzierten sich in beiden Gruppen signifikant ( $p$ -Wert=  $0,03$ ) (Tab.7), wohingegen postprandial keine Unterschiede zu verzeichnen waren.



**Abbildung 5:** Vergleich des systolischen Blutdrucks beider Gruppen nüchtern in Erstuntersuchung (blau) und Abschlussuntersuchung (grün)

**Tabelle 8:** Veränderungen im Körpergewicht

	Durchschnittl. Gewichts­differenz 4. und 1. V	p1
Lantus	-0,554 kg	0,46
p2	0,24	
Metformin	-1,13 kg	0,37

p1: Intra-Gruppenvergleich, p2: Inter-Gruppenvergleich

In Tabelle 8 ist die Veränderung im Körpergewicht von Beginn der Studie bis zur Abschlussuntersuchung zusammengefasst. Es gab im Inter-, sowie im Intra-Gruppen-Vergleich keine signifikanten Unterschiede.

### 3.2.5 Gefäßwandfunktion im Studienverlauf

**Tabelle 9:** Gefäßwandfunktion im Studienverlauf

		1. Untersuchung	4. Untersuchung	p1
IMT nü (mm)	L	0,84 ± 0,18	0,8 ± 0,17	0,3
	p2	0,11	0,7	
IMT nü (mm)	M	0,74 ± 0,14	0,83 ± 0,18	0,07
Δ IMT nü (mm)	L		-0,04 ± 0,13	0,3
	p2		0,04	
Δ IMT nü (mm)	M		0,09 ± 0,18	0,07
β nü	L	11,26 ± 7,48	10,8 ± 5,73	0,64
	p2	0,68	0,84	
β nü	M	10,35 ± 3,76	10,39 ± 4,77	0,97
β pp	L	10,85 ± 6,98	9,85 ± 5,86	0,09
	p2	0,4	0,85	
β pp	M	9,13 ± 3,07	10,24 ± 4,66	0,27
Ep nü (kPa)	L	144,75 ± 55,42	136,58 ± 49,48	0,51
	p2	0,44	0,6	
Ep nü (kPa)	M	162,8 ± 62	150,73 ± 79,64	0,48
Ep pp (kPa)	L	159,75 ± 102,86	135,86 ± 80	0,03
	p2	0,38	0,87	
Ep pp (kPa)	M	133,5 ± 45,86	140,38 ± 69,57	0,61
PWV nü (m/s)	L	7,08 ± 1,48	6,98 ± 1,19	0,74
	p2	0,42	0,42	
PWV nü (m/s)	M	7,53 ± 1,37	7,43 ± 1,58	0,78
PWV nü (m/s)	L	7,15 ± 1,82	6,77 ± 1,59	0,09
	p2	0,7	0,62	
PWV pp (m/s)	M	6,93 ± 1,07	7,07 ± 1,53	0,64

p1: Intra- Gruppenvergleich; p2: Inter- Gruppenvergleich, IMT: Intima-Media-Dicke; Ep: Elastizitätsmodulus; PWV: Pulswellengeschwindigkeit

Die Untersuchung der Gefäßwandfunktion ergab im Bezug auf den Steifigkeitsindex (β) und die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) keine signifikanten Unterschiede, weder in den Gruppen, noch zwischen den Gruppen im Verlauf (Tab.9).

Bei der Intima- Media-Dicke (IMT) konnte eine nicht signifikante Reduktion in Gruppe L im Gegensatz zu einem ebenfalls nicht signifikanten Anstieg der IMT in Gruppe M mit einem signifikanten Intergruppen- Vergleichs- Wert von 0,04 für diese gegensätzlichen Veränderungen gezeigt werden.

In der Gruppe L konnte jedoch des weiteren eine signifikante Verbesserung der postprandialen Elastizität  $E_p$  verzeichnet werden: einer Reduktion von anfänglichen  $159,8 \pm 103$  kPa auf  $135,9 \pm 80$  kPa, mit einem p-Wert von 0,03. Des weiteren bestand ein Trend zu einer verbesserten Steifigkeit  $\beta$  und Pulwellengeschwindigkeit in dieser Gruppe jeweils nur postprandial.

### 3.3 Korrelationen

Die Korrelationsergebnisse bezüglich der Veränderung des Blutdrucks, der Blutzuckerwerte, der vaskulären Funktionsparameter und der systolischen wie diastolischen Geschwindigkeiten, in der Zeitspanne von 24 Wochen, sind in Tabelle 10 für das Medikament Lantus und in Tabelle 11 für Metformin zusammengefasst.

Die Ergebnisse der Gruppe L weisen eine positive Korrelation zwischen den Veränderungen des verbesserten HbA1c- Wertes und des Gefäß-Steifigkeitsparameter  $\beta$  nüchtern auf, zusätzlich gibt es eine Assoziation zwischen der systolischen Geschwindigkeit  $S'$  und der diastolischen Geschwindigkeit  $E'$  nüchtern mit  $R = 0,754$ .

Auf dem Niveau von 0,05 signifikant mit  $R = - 0,63$ , steht die Veränderung der Gewichtsreduktion in inverser Korrelation zu der der Nüchtern – Blutglukose.

Zusätzlich besteht eine inverse Korrelation zu den Veränderungen des Füllungsdrucks postprandial und des systolischen Blutdrucks mit  $R = - 0,612$ .

Die Veränderung der Intima- Media- Dicke korreliert positiv ( $R= 0,597$ ) mit der des diastolischen Blutdrucks.

Bezügliches des Laborparameters CRP gibt es keine Korrelationen in der Gruppe L.

In der Gruppe M ergaben sich positive Korrelationen zwischen den Veränderungen des HbA1c – Wert und der Blutglukose sowohl nüchtern ( $R= 0,898$ ) als auch postprandial ( $R= 0,763$ ). Ebenfalls eine inverse Korrelation mit

$R = - 0,653$  bezüglich des Steifigkeitsindex  $\beta$  und der diastolischen Geschwindigkeit  $E'$  nüchtern.

Zusätzlich besteht eine auf dem Niveau von 0,01 signifikant inverse Korrelation zwischen dem postprandialen Insulinwert und dem postprandialen Füllungsdruck ( $R = - 0,657$ ).

Im Bezug auf den Laborparameter CRP, das Körpergewicht und die systolische Geschwindigkeit  $S'$  gibt es keine signifikanten Korrelationen in der Gruppe M. Ebenfalls besteht keine signifikante Korrelationen zwischen vaskulären Parameter, dem Blutdruck und der Intima- Media-Dicke, die hier in der Metformin - Tabelle

nicht aufgeführt ist.

**Tabelle 10: Korrelationskoeffizient R in monovariater Analyse für Gruppe Lantus**

Lantus	Δ Rrsyst.	Δ RR diast.	Δ CRP	Δ HbA1c	Δ E`pp	Δ β nü	Δ β pp	Δ Gewicht	
Δ RR syst.		0,651*	-,410	,004	-,108	,113	0,568*	,200	
Δ RR diast.	0,651*	na	-,198	,320	-,354	,279	,413	,362	
Δ CRP	-,410	-,198	na	-,069	-,183	-,055	-,409	-,167	
Δ HbA1c	,004	,320	-,069	na	-,101	0,744**	,082	-,247	
Δ Glukose nü	-,194	-,301	-,165	0,641*	,279	,458	-,143	-0,630*	
Δ Glukose pp	,249	,001	-,398	,499	,033	,509	,094	-,343	
Δ S`	-,224	-,500	-,056	-,259	-,192	-,066	-,298	,056	
Δ E` nü	-,479	-,316	,246	-,200	-,446	-,156	-,471	,113	
Δ E` pp	-,108	-,354	-,183	-,101	na	,015	-,032	-,384	
Δ E/E` nü	,406	,025	-,239	,193	na	,058	,472	-,403	
Δ E/E` pp	-,145	-,145	,197	,140	na	-,002	,001	,070	
Δ β nü	,113	,279	-,055	0,744**	,015	na	,206	-,030	
Δ β pp	0,568*	,413	-,409	,082	-,032	,206	na	,363	
Δ Epp nü	,147	,315	-,032	,479	-,242	na	na	,023	
Δ Epp pp	0,651*	,433	-,366	,054	-,182	na	na	,295	
Δ Gewicht	,200	,362	-,167	-,247	-,384	-,030	,363	na	
Δ IMT	,283	0,597*	-,151	,333	-,421	,360	,234	-,075	
	Δ Glukose nü	Δ Glukose pp	Δ S`	Δ E` nü	Δ E/E` nü	Δ E/E` pp	Δ Epp nü	Δ Epp pp	Δ IMT
Δ RR syst.	-,194	,249	-,224	-,479	,406		0,15	0,651*	0,28
Δ RR diast.	-,301	,001	-,500	-,316	,025	-0,15	0,32	0,43	0,597*
Δ CRP	-,165	-,398	-,056	,246	-,239	0,2	-0,03	-0,37	-0,15
Δ HbA1c	0,641*	,499	-,259	-,200	,193	0,14	0,48	0,05	0,33
Δ Glukose nü	na	0,806**	-,084	-,210	,516	,301	,278	-,176	,001
Δ Glukose pp	0,806**	na	-,056	-,281	,543	,388	,468	,002	0,17
Δ S`	-,084	-,056	na	0,754**	-,544	-0,45	-0,22	-0,4	-0,15
Δ E` nü	-,210	-,281	0,754**	na	na	na	-,356	-0,587*	,239
Δ E` pp	,279	,033	-,192	-,446	na	na	-,242	,182	-,421
Δ E/E` nü	,516	,543	-,544	na	na	,285	,170	,511	-,056
Δ E/E` pp	,301	,388	-,045	na	,285	na	,305	-,214	-,027
Δ β nü	,458	,509	-,066	-,156	,058	-,002	na	na	,360
Δ β pp	-,143	,094	-,298	-,471	,472	,001	na	na	,234
Δ Epp nü	,468	-,222	-,356	,170	,305	na	na	,040	,242
Δ Epp pp	-,176	,002	-,396	-0,587*	,511	-,214	,040	na	,118
Δ Gewicht	-0,630*	-,343	,056	,113	-,403	,070	,023	,295	-,075
Δ IMT	,001	,165	-,015	,239	-,056	-,027	,242	,118	na

\* Die Korrelation ist auf den Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant

**Tabelle 11: Korrelationskoeffizient R in monovariater Analyse für Gruppe Metformin**

Metformin	Δ Rrsyst.	Δ RR diast.	Δ CRP	Δ HbA1c	Δ Gewicht	Δ β nü	Δ β pp	Δ Epp nü	Δ Epp pp
Δ RR syst.	1	0,600*	-,080	,311	-,135	,358	,055	,501	,257
Δ RR diast.	0,600*	na	-,111	,064	,094	-,203	-,246	,024	-,062
Δ CRP	-,080	-,111	na	,367	,087	,252	-,084	,165	-,074
Δ HbA1c	,311	,064	,367	na	,104	,355	,356	,304	,363
Δ Glukose nü	0,540*	,330	,219	0,898**	,104	,464	,198	,485	,289
Δ Glukose pp	,015	,101	,120	0,763**	,273	,156	,174	,127	,118
Δ S`	-,213	-,045	-,221	-,363	-,108	,302	,056	,351	,038
Δ E` nü	-,039	,254	,079	-,207	-,190	-,464	-0,653**	-,399	-0,623*
Δ E` pp	-,294	-,108	-,191	-,323	,174	-,514	-,180	-0,570*	-,200
Δ E/E` nü	,125	-,018	,031	,192	,130	,173	,034	,246	,135
Δ E/E` pp	0,532*	,288	-,350	-,169	-,015	,108	-,010	,233	,149
Δ β nü	,358	-,203	,252	,355	-,237	na	,370	na	na
Δ β pp	,055	-,246	-,084	,356	,258	,370	na	na	na
Δ Epp nü	,501	,024	,165	,304	-,270	na	na	na	,394
Δ Epp pp	,257	-,062	-,074	,363	,263	na	na	,394	na
Δ Gewicht	-,135	,094	,087	,104	na	-,237	,258	-,270	,263
Δ Insulin nü	-,366	-,418	-,164	-0,621*	-,142	-,167	,224	-,273	,073
Δ Insulin pp	-,318	-,054	,016	,023	-,065	-,316	,005	-,351	-,131
	Δ Glukose nü	Δ Glukose pp	Δ E` nü	Δ E` pp	Δ S`	Δ E/E` nü	Δ E/E` pp	Δ Insulin nü	Δ Insulin pp
Δ RR syst.	0,540*	,015	-,039	-,294	-,213	,125	<b>0,532*</b>	-,366	-,318
Δ RR diast.	,330	,101	,254	-,108	-,045	-,018	,288	-,418	-,054
Δ CRP	,219	,120	,079	-,191	-,221	,031	-,350	-,164	,016
Δ HbA1c	0,898**	0,763**	-,207	-,323	-,363	,192	-,169	-0,621*	,023
Δ Glukose nü	na	0,720**	-,133	-,325	-,206	,121	,015	-0,699**	-,169
Δ Glukose pp	0,720**	na	-,111	-,030	-,200	,081	-,432	-0,554*	,405
Δ S`	-,206	-,200	-,130	-,513	na	-,006	,051	,129	-,249
Δ E` nü	-,133	-,111	na	,142	-,130	na	na	-,087	,004
Δ E` pp	-,325	-,030	,142	na	-,513	na	na	,341	,263
Δ E/E` nü	,121	,081	na	na	-,006	na	,445	-0,613*	-,229
Δ E/E` pp	,015	-,432	na	na	,051	,445	na	-,304	-0,657**
Δ β nü	,464	,156	-,464	-,514	,302	,173	,108	-,167	-,316
Δ β pp	,198	,174	-0,653**	-,180	,056	,034	-,010	,224	,005
Δ Epp nü	,485	,127	-,399	-0,570*	,351	,246	,233	-,273	-,351
Δ Epp pp	,289	,118	-0,623*	-,200	,038	,135	,149	,073	-,131
Δ Gewicht	,104	,273	-,190	,174	-,108	,130	-,015	-,142	-,065
Δ Insulin nü	-0,699**	-0,554*	-,087	,341	,129	-0,613*	-,304	na	,208
Δ Insulin pp	-,169	,405	,004	,263	-,249	-,229	-0,657*	,208	na

\* Die Korrelation ist auf den Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant



## 4 Diskussion

Die Therapieempfehlungen für die Frühstadien des Diabetes mellitus Typ 2 als sekundäre Präventionsmaßnahme bei KHK sind sehr dürftig, obwohl ein frühes Therapieschema Folgekomplikationen deutlich reduzieren könnte. Bereits die Erkenntnis, dass mehr als 50% der Patienten (SAVAGE G. et al., Br J Diabetes Vasc Dis 2003) mit dem Erstereignis eines Myokardinfarktes einen unbekanntem und demzufolge auch unbehandelten Diabetes mellitus eventuell erst in seiner Frühform haben, macht dieses Thema umso brisanter. Das Problem liegt häufig in der Unwissenheit, an einer Glukosestoffwechselstörung zu leiden und die Bedeutung der Vorstufen dieser Erkrankung nicht als das anzusehen, was sie sind, nämlich starke Risikofaktoren einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln und an kardiovaskulären Komplikationen, wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall zu versterben. (KITABCHI A.E. et al; Diabetes 2005).

Wie eingangs schon erwähnt, war es das Ziel der Healthy Heart-Studie, bei Hochrisikopatienten die kardiovaskulären Therapieeffekte in den frühen Phasen des Typ 2 Diabetes zu ermitteln. Dabei wurden als Therapieformen zum einen Insulin-Glargin, zum anderen Metformin eingesetzt und insbesondere die diastolische Herzfunktion untersucht.

Eingeschlossen wurden Patienten, welche schon eine koronare Herzerkrankung hatten, die somit zu den Hochrisikopatienten gehörten und sich im Stadium eines noch nicht diagnostizierten und noch nicht behandelten Frühdiabetes Typ 2 befanden oder bereits manifeste Diabetiker mit kurzer Verlaufszeit und oraler Monotherapie waren.

## **4.1 Herzfunktion und Hämodynamik**

### **4.1.1 Veränderungen der diastolischen Myokardgeschwindigkeiten/-funktion und Veränderungen der Hämodynamik**

Im Studienverlauf von 24 Wochen konnte in beiden Gruppen L und M sowohl in der Nüchtern-, als auch in der postprandialen Untersuchung eine signifikante Verbesserung der diastolischen Myokardgeschwindigkeit im Intragruppen- Vergleich beobachtet werden. In Gruppe L waren diese Ergebnisse eindeutig signifikant, wohingegen in Gruppe M nur eine tendenziell signifikante Geschwindigkeitsverbesserung in der Nüchtern-Untersuchung gemessen wurde. Im Intergruppen-Vergleich gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (siehe Tab.5).

In mehreren Studien wird auf das Problem der diastolischen Dysfunktion bei Typ 2 Diabetikern hingewiesen, als ein schon früh bestehendes subklinisches Problem, das jedoch häufig nicht erkannt oder behandelt wird. (VON BIBRA H. et al.; Dtsch. Med Wochenschr; 2007). Diese diastolische Dysfunktion ist ein erster Bestandteil der darauf folgenden diabetischen Kardiomyopathie (BARTNIK M. et al, Europ. Heart J Suppl 2003)

Die diastolische Dysfunktion ist gekennzeichnet durch eine geminderte LV- Funktion in der früh-diastolischen Füllungsphase, eine verlängerte isovolumetrische Relaxation und gekennzeichnet durch eine gesteigerte atriale Füllung. Die Prävalenz der diabetischen Kardiomyopathie bei Typ 2 Diabetikern ist höher als im Vorfeld geglaubt. (BELL.D. et al, Diabetic, Diabetes Care, 2003).

Es ist bekannt, dass die diabetische Kardiomyopathie insbesondere mit diastolischer Dysfunktion einhergeht und meist erst später mit systolischer Dysfunktion (SIHEM B. et al; Circulation 2007).

Pathophysiologisch wird die Dysfunktion durch multifaktorielle Mechanismen verursacht: vaskuläre und strukturelle Veränderungen, die eine Herabregulation der myokardialen Perfusion und damit ein Missverhältnis von Energieangebot und -nachfrage hervorrufen, durch Ablagerung von Stoffwechselabbauprodukten wie AGE`s (advanced glycation end products) im Myokard und durch chronische Inflammation mit Freisetzung von IL-6 , IL-18 und TNF- $\alpha$  sowie durch einen gesteigerten oxidativen Stresszustand in den Kardiomyozyten (OUWENS D.M. et al;

Archives of Physiol. and Biochemie, 2007).

Eine weitere rein metabolische Grundlage dieser diabetischen Kardiomyopathie, bei Patienten mit Adipositas, Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2, ist der drastisch verringerte Glukosemetabolismus bei der Gewinnung von ATP im Herzmuskel zugunsten einer nahezu ausschließlichen Oxidation von freien Fettsäuren, wobei Glukose eigentlich das energetisch zu bevorzugende Molekül für die Gewinnung von ATP wäre.

Der disproportionale Beitrag der freien Fettsäuren im myokardialen Metabolismus, zusammen mit einer geminderten Insulinsensitivität, begünstigen die Entstehung einer diabetischen Kardiomyopathie (OUWENS D.M. et al; Archives of Physiol. and Biochemie, 2007). Es führt also eine Vielzahl an Faktoren zur Erkrankung der diabetischen Kardiomyopathie.

In der Spätphase des Diabetes mellitus kann die diastolische Dysfunktion auch als Folge von Myozytenhypertrophie, interstitieller myokardialer Fibrose, mikrovaskulären Veränderungen und Ablagerungen von Lipidabbauprodukten betrachtet werden, welche in diesem Stadium nur noch schwer einer therapieinduzierten Veränderung unterzogen werden können. (VON BIBRA H. et al.; Dtsch. Med Wochenschr; 2007), (BELL.D. et al, Diabetic, Diabetes Care, 2003), (BARTNIK M. et al, Heart J Suppl 2003), (BROWNLEE M., Diabetes 2005)

Die Patienten der Gruppe L und M zeigen im Verlauf der Studie signifikant verbesserte diastolische Myokardgeschwindigkeiten und eine verbesserte glykämische Kontrolle.

Parallel zur verbesserten diastolischen Myokardfunktion reduzierte sich, wenn gleich meistens nicht signifikant, der linksventrikuläre Füllungsdruck nüchtern und postprandial. Weisen diese Daten auf einen Zusammenhang zwischen verbesserter Stoffwechsellage und Herzfunktion durch eine angepasste Diabetesmedikation hin? Dies ist gut vereinbar mit der verfügbaren Literatur:

Vinerenau et al. zeigten in ihrer Querschnittsstudie an Typ 2 Diabetikern, eine inverse Korrelation der Relaxation des linken Ventrikels mit dem Alter und dem HbA1c- Wert (VINERENAU D. et al; Clinical Science, 2003). Diese Patienten hatten keine klinisch offensichtliche Herzinsuffizienz aber in Ruhe und unter Dobutamin-Stress mit dem Herzecho eine geminderte Herzfunktion in der Systole wie auch Diastole. Das bedeutet, dass die Einstellung der Stoffwechsellage, bezogen auf

den Blutzucker und den HbA1c-Wert, schon in der ganz frühen noch subklinischen Phase wirksam und dementsprechend notwendig ist.

Auch Celentano A. et al bestätigten schon vor 17 Jahren in ihren Untersuchungen über frühe kardiale Funktionsstörungen bei Patienten mit nicht insulinpflichtigem Diabetes mellitus Typ 2 und besonders bei Patienten in einer Vorstufe des Diabetes mit gestörter Glukosetoleranz (IGT), dass sogar schon kleine Regelwidrigkeiten im Glukosemetabolismus eine strukturelle Veränderung im Herzmuskel hervorrufen können und dadurch die diastolische Funktion beeinträchtigt ist (CELETANO A. et al., Am J of Cardiology 1995).

In einer einjährigen Behandlungsstudie zeigten auch von Bibra et al. eine signifikante Korrelation zwischen der Reduktion der basal überhöhten Blutzuckerwerte und der Verbesserung der diastolischen Dysfunktion nach 3-wöchiger und noch nach einjähriger optimierter Insulinbehandlung von Typ 2 Diabetikern (VON BIBRA H. et al., Dtsch. Med. Wochenschrift; 2007).

Die Ergebnisse von Janert et al. präsentieren hierbei nur scheinbar einen Widerspruch. Sie zeigten, dass die zusätzliche Optimierung einer schon normalen Blutzuckereinstellung ( HbA1c bei 5,9 und 6,0 %) keine Verbesserung der ebenfalls schon normalen diastolischen Myokardgeschwindigkeit mit sich bringt, weder in der Patientengruppe, welche Insulin spritzte, noch in der Gruppe mit den oralen Antidiabetika (JANERT A. et al.,Europ. J of Heart Faillure 2009). Abgesehen von einem sehr selektiv zusammengestellten Patientenkollektiv in dieser Studie bestand klinisch auch kein Grund zu intensivierter antidiabetischer Therapie.

Zusammenfassend weisen die Ergebnisse der Healthy- Heart- Studie, in Übereinstimmung mit der verfügbaren Literatur darauf hin, dass es aufgrund einer verbesserten Stoffwechsellage zu einer klinisch relevanten Verbesserung der diastolischen Herzfunktion kommen kann und dies auch schon in den Vorstufen des Diabetes mellitus Typ 2.

Wahrscheinlich sind genau in dieser frühen Phase der Stoffwechselfdysregulation, im Stadium der IGT oder IFG, noch Weichen zu stellen, welche bei der langjährigen manifesten Form des Diabetes mellitus Typ 2 und der Insulinresistenz

dann als strukturelle Alterationen nicht mehr erheblich zu verändern sind.

Die Diagnostik mittels gepulsten Gewebedopplers hat sich in der Detektion dieser frühen Phase bewährt und kann so nicht-invasiv die Patienten herausfiltern, welche zur dysfunktionellen Hochrisikogruppe zählen (FANG Z.Y. et al., Am J. Coll Cardiol 2003).

Es ist durch die zukünftigen Studien zu klären, inwieweit durch die verbesserte Ausgangslage im Stoffwechsel ein verbessertes metabolisches und perfusionsbedingtes Energieangebot für Kardiomyozyten erreicht wird. Dies sollte jedenfalls die diastolische Funktion optimieren, die ja unmittelbar vom Energieangebot abhängt, wie aus der Ischämiekaskade bekannt ist (VON BIBRA H. et al; Diabetologia 2010).

#### **4.1.2 Veränderungen des Blutdrucks systolisch und diastolisch**

In Gruppe L wie auch in Gruppe M gibt es im Studienverlauf signifikante Reduktionen des systolischen und diastolischen Blutdrucks.

Die systolischen Blutdruckwerte waren nüchtern in beiden Gruppen ähnlich reduziert mit einem p-Wert von 0,02 für L und 0,01 für M. Postprandial gab es nur in der Gruppe L systolisch signifikant reduzierte Werte bei der Abschlussuntersuchung. Hingegen war wieder in beiden Gruppen eine signifikante Reduktion des diastolischen Blutdrucks nüchtern mit einem p-Wert von 0,03 zu beobachten. Die Gruppe mit dem Insulin Lantus spricht, bezüglich der Blutdruckwerte, etwas deutlicher auf die Stoffwechsellage an.

Das war ein unerwartetes Ergebnis für eine Therapiestudie mit der antidiabetischen Medikation Lantus bzw Metformin. Es stellt sich also die Frage, was die verbesserten Werte bedingt, denn die antihypertensive Medikation, welche die Patienten schon seit Jahren einnahmen, sollte laut Studiendesign beibehalten werden. Könnte die verbesserte Stoffwechsellage ein Grund für die beobachtete Verbesserung des Blutdrucks sein?

Für einen Zusammenhang zwischen einer Verbesserung des Glukosemetabolismus und der Erniedrigung des Blutdrucks, der als Hypertonus einen bedeutenden Risikofaktor und eine wichtige Determinante der kardialen Masse und Funktion darstellt (CELENTANO A et al., Am J of Cardiol 1995), spricht die Tatsache, dass die

Protokolle aller Visiten keine Veränderung der antihypertensiven Medikamente während der Studiendauer von 24 Wochen ergaben. Hingegen war die Verbesserung der Stoffwechselkontrolle deutlich und erklärtes therapeutisches Ziel des Studiendesigns bei antidiabetischer Behandlung mit Insulin Glargin oder Metformin.

Stratton I.M. et al. haben die interagierenden Effekte von Hyperglykämie, Blutdruck und Komplikationen bei Typ 2 Diabetikern untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass die Verbesserung der Blutzuckerwerte und die daraus resultierende Reduktion des HbA1c-Wertes um 1% den durchschnittlichen systolischen Blutdruck um 10mmHg senkte (STRATTON I.M. et al., Diabetologia 2006).

Der genaue Mechanismus für diesen Zusammenhang ist allerdings nicht ersichtlich. Denn die Gruppen in Stratton`s Studie wurden mit verschiedenen Antihypertensiva behandelt, die sich im Laufe der Studie änderten.

Brownlee M. beschreibt in seiner Studie die Pathobiologie der diabetischen Komplikationen auf zellulärer Ebene (BROWNLEE M., Diabetes 2005). Hieraus könnte für die verbesserten Blutdruckwerte der Healthy-Heart-Studie abgeleitet werden, dass durch die verbesserte metabolische Situation, die Ausschüttung von Zytokinen, inflammatorischen Proteinen und Wachstumsfaktoren vermindert ist und dadurch die endotheliale Dysfunktion zu einem gewissen Grad verbessert wird, was folglich zu verminderter Steifigkeit der Gefäße und niedrigerem Blutdruck führt.

Weitere Ergebnisse am Tiermodell zeigten, dass eine bestehende Insulinresistenz, wie sie ja auch bei den Patienten der Healthy-Heart-Studie vorkommt, eine Einwanderung von freien Fettsäuren aus den Adipozyten in die arteriellen Endothelien verursacht und damit wieder einen Defekt am Endothel hervorruft (BROWNLEE M., Diabetes 2005), welcher eine gestörte Dehnbarkeit der Arterien nach sich zieht und ebenfalls Einfluss auf den Blutdruck hat.

Durch die Verbesserung der Insulinresistenz entsteht folglich eine bessere zelluläre und vaskuläre Funktion und ein niedrigerer Blutdruck.

Auch bei Devereux R.B. et al., die sich mit dem Einfluss des Diabetes mellitus auf die kardialen Struktur- und Funktionsveränderungen befasst haben, wird gezeigt, dass ein enger Zusammenhang zwischen der diabetischen Stoffwechsellage, der kardialen Auswurfraction und besonders dem peripheren Widerstand besteht, der wiederum eine wichtige Determinante beim Blutdruck ist. Es gibt eine klare Asso-

ziation zwischen der Steifigkeit des arteriellen Systems, also dem erhöhten Blutdruck und der schlechten metabolischen Einstellung (DEVEREUX R.B et al, Circulation 2000).

Gerade in den Frühformen des Diabetes hat auch die Stop- NIDDM Studie aufgezeigt, dass mit der verbesserten postprandialen Glukosekontrolle eine deutliche Reduktion in der Manifestation eines arteriellen Hypertonus einhergeht (CHIASSON J.L. et al., Lancet 359, 2002).

Zusammenfassend könnte eine große klinische Relevanz darin bestehen, dass man durch eine gute metabolische Einstellung in den Frühformen des Diabetes mellitus Typ 2 ebenfalls den Blutdruck positiv beeinflussen kann, der ja einer der größten Risikofaktoren im Zusammenhang mit Koronarer Herzkrankheit und Diabetes ist (STRATTON I.M., Diabetologia 2006) und entsprechende Folgeerkrankungen bedingt. Die hierbei zugrunde liegenden Mechanismen bedürfen jedoch noch genauerer Abklärung in zukünftigen Studien. Dementsprechend bleibt die Blutdruckeinstellung weiterhin ein entscheidender Punkt in der Behandlung von Diabetikern, was auch die United Kingdom Prospective Diabetes Study zeigte (TURNER R. et al., BMJ 1998). Es kam hier zu einer Reduktion von ernsten kardiovaskulären Ereignissen durch eine verbesserte Blutdruckeinstellung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.

#### **4.1.3 Septum und linker Vorhof**

Die Septum-Dicke veränderte sich in beiden Gruppen nicht signifikant im Verlauf der Studie. In Gruppe L war eine leichte Zunahme zu verzeichnen, wo hingegen in Gruppe M eine Reduktion von ca. 1 mm gemessen wurde.

Im Bezug auf die Größe des linken Vorhofs kam es im Inter-Gruppen-Vergleich zu einem signifikanten Unterschied in der Abschlussuntersuchung mit einem p-Wert von 0,01. Der linke Vorhof in Gruppe L war deutlich kleiner, als der in Gruppe M, was sich im Intergruppen-Vergleich zu Beginn der Studie schon als Trend andeutete und am Ende signifikant hervortrat.

Die Dicke des Septums und die Größe des linken Vorhofs sind Parameter, die leicht und nicht invasiv gemessen werden können. Deshalb wurde in der Vergangenheit evaluiert, ob mit ihrer Hilfe die Herzfunktion und der Füllungsdruck zu

beurteilen sind und durch dieses Vorgehen leichter eine Prognose gestellt werden kann.

Hsiao S.-H. et. al haben in ihrer Studie die Parameter des linken Vorhofs verwendet, um den linksventrikulären Füllungsdruck zu beurteilen und eine Prognose im Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten nach Myokardinfarkt zu bestimmen. Vergleichbar ist diese Studie zum Teil in der Methodik mit der Healthy-Heart-Studie, da die Patienten zu einem hohen Prozentsatz auch kardiovaskulär vorbelastet waren und die Methoden der Echokardiographie in der 4-Kammer-Schau und dem gepulsten Gewebedoppler ähnlich waren. Der Fluss über der Mitralklappe wurde in fünf aufeinander folgenden Herzzyklen gemessen und ebenfalls die systolischen  $S'$ , wie diastolischen  $E'$  und  $A'$ - Myokardgeschwindigkeiten septal und lateral gemessen.

Anders als in der Healthy-Heart-Studie wurde bei diesen Patienten eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt, um die Sensitivität und Spezifität der ermittelten echokardiographischen Parameter, die einen erhöhten pathologischen Füllungsdruck  $>15$  mmHg vorhersagen können, zu untersuchen und zu vergleichen. Die Ergebnisse zeigten, dass die Größe und Dehnbarkeit des linken Vorhofs mit dem linksventrikulären Füllungsdruck korrelierte (HSIAO S.-H. et. al, J Am Cardiology, 2011), also die Parameter als Maß verwendet werden können, auch nicht invasiv, eine kardiale Funktionsstörung schon früh zu eruieren.

Auch andere Studien haben bewiesen, dass der LV- Füllungsdruck  $E/E'$  einen bedeutenden Vorhersagewert im Bezug auf das Überleben mit KHK und nach Myokardinfarkt haben kann. Das Volumen des linken Vorhofs wird als verlässlicher Parameter betrachtet, nicht-invasiv den Grad einer diastolischen Dysfunktion abzuschätzen, die mit einem schlechten Langzeitüberleben vergesellschaftet ist.

(HILLIS GS, MOLLER JE et al, J Am Coll Cardiology 2004; 43: 360 – 367)

In diesem Zusammenhang ist es nahe liegend, wegen der Größenveränderung des linken Vorhofs im Vergleich der Gruppen L und M, siehe Tabelle 3, der Gruppe L eine günstigere Langzeitprognose bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse zuzuschreiben als der Gruppe M, bei welcher sich der linke Vorhof durchschnittlich sogar noch vergrößerte.

Die Messung und Handhabung des transthorakalen Herzultraschalls ist natürlich

abhängig vom Untersucher und von dessen Erfahrung, was die genaue Verlässlichkeit dieser Werte wieder relativiert. In der vorliegenden Studie waren alle Ultraschall - Untersuchungen von einem einzigen erfahrenen Untersucher durchgeführt worden.

## **4.2 Labor- und Stoffwechsellparameter**

### **4.2.1 Veränderungen des HbA1c-Wertes**

Der HbA1c- Wert ist ein Maß für die durchschnittliche Blutzuckerkonzentration in nüchternem sowie postprandialen Stoffwechsel der letzten 2 – 3 Monate.

Dieser Wert verbesserte sich in Gruppe L signifikant von  $6,68\% \pm 1,12$  basal auf  $6,32\% \pm 1,02$  ( $p= 0,03$ ) bei Studienende in der vierten Untersuchung. In Gruppe M war eine deutliche Tendenz zur Besserung zu messen von  $6,11\% \pm 0,78$  auf  $5,78\% \pm 0,54$  ( $p= 0,06$ ).

Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht signifikant und weisen auf eine möglicherweise bessere Blutzuckerkontrolle in Gruppe L hin. Nun stellt sich die Frage, ob dies an der Medikation liegt oder am speziellen Patientenkollektiv.

In Gruppe L lagen die HbA1c-Werte im Vergleich zur Gruppe M basal und am Studienende nicht signifikant aber klinisch relevant etwas höher. Dies kann an den unterschiedlichen Gruppen bzw. Patienten liegen. Möglicherweise befanden sich die Patienten der Gruppe L trotz vergleichbarer demographischer und metabolischer Werten und Medikamenteneinnahme im Verhältnis zur Gruppe M in einem fortgeschritteneren Stadium der Stoffwechselstörung. Darauf könnte zum Beispiel die vermehrte Einnahme an Antihypertensiva und Diuretika hinweisen sowie der häufiger beobachtete Zustand nach Bypass Operation.

Welche Bedeutung hat der HbA1c- Wert eigentlich und in welchem Zusammenhang steht er bei Patienten mit beeinträchtigter Glukosetoleranz (IGT), erhöhter Nüchtern-Glukose (IFG) oder neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2?

Und gibt uns der HbA1c- Wert und seine Veränderung in beiden Gruppen im Verlauf der Studie Aufschluss über die Stoffwechsellage und Prognose?

Laut Tankova T. et al. ist der HbA1c- Wert ein gutes diagnostisches Kriterium oder Screening-Verfahren, um einen Diabetes und die Vorstufen des Diabetes zu eruieren (TANKOVA T et al., Diabetologia 2011). Dies bestätigen auch die in der Healthy-Heart - Studie beobachteten Korrelationen. In beiden Gruppen korrelierte die Änderung des HbA1c- Wertes positiv mit der Veränderung des Nüchtern-Blutzuckerwertes und in der Gruppe M auch mit der Änderung des postprandialen Blutzuckers. Zusätzlich gilt der HbA1c als unabhängiger Risikofaktor für Morbidität und Mortalität bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung, bei welchen noch kein Diabetes mellitus Typ 2 diagnostiziert worden ist. (LIU Y. et al., Cardiovascular Diabetology 2011).

Das „Internationale Expert Committee“ gab einen HbA1c- Wert von  $\geq 6,5\%$  als Kriterium an, an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt zu sein (International Expert Committee, Diabetes Care 2009). Diese Feststellung wurde von der American Diabetes Association (ADA) ebenfalls unterstützt (ADA; Diabetes Care 2010). Die ADA geht sogar soweit, Werte zwischen  $5,7\% - 6,4\%$  als ein Zeichen für ein erhöhtes Risiko anzusehen später an Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskuläre Folgen zu erkranken (ADA; Diabetes Care 2010). Zusätzlich besteht nach Sabanayaga C. et al. eine lineare Assoziation zwischen dem HbA1c- Wert und den mikrovaskulären Komplikationen, wie Retinopathy, Mikro-, Makroalbuminurie und periphere Polyneuropathie (SABANAYAGA C. et al, Diabetologia 2009).

In der Healthy- Heart- Studie befinden sich die Gruppen L und M mit ihrem HbA1c- Wert in dem Bereich, der von der ADA als Risikobereich angesehen wird. Der Einfluss des HbA1c-Wertes scheint jedoch bei langjährigen Diabetikern einen anderen Stellenwert und prognostischen Effekt zu haben (LIU Y. et. al., Cardiovascular Diabetology 2011).

In Analogie hierzu ist die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 in seiner Frühform durchaus unterschiedlich und häufig wegen der fehlenden Diagnose bzw. fehlenden Leitlinien überhaupt noch nicht existent.

Wenn die Diagnose „Diabetes“ schon feststeht, wird, laut Liu, von vornherein auch anders behandelt und den weiteren Risikofaktoren, wie Hypertonie, Dyslipidämie und Adipositas zusätzlich größere Beachtung geschenkt (LIU Y. et. al., Cardiovas-

kular Diabetology 2011; 10:98).

Diese Behauptung steht in gewissem Gegensatz zur These, dass der HbA1c-Wert immer ein wichtiges diagnostisches Kriterium darstellt, um Folgeerkrankungen zu verhindern (TANKOVA T et al., Diabetologia 2011). Denn für Patienten mit Frühformen des Diabetes aber mit bekannter KHK haben die nationalen und internationalen Fachgesellschaften bisher keine präventiven antidiabetischen Therapieempfehlungen herausgegeben.

Dinh W. et al. zeigten, dass der HbA1c- Wert signifikant mit dem Füllungsdruck im linken Ventrikel korreliert (DINH W. et al., Cardiovascular Diabetology 2010). Je besser der HbA1c- Wert war, umso besser war also die diastolische Herzfunktion. Die zugrunde liegenden Mechanismen für diesen Zusammenhang zwischen dem Stoffwechsel und der Herzfunktion wurden in dieser Studie nicht geklärt.

Zusammenfassend scheint die klinische Relevanz des HbA1c- Wertes unumstritten in der Diagnosestellung und Prognose des Diabetes mellitus wie auch der Vorstufen dieser Stoffwechselerkrankung zu sein. Prof. Dr. Scherbaum W., vom Deutschen Diabetischen Forschungsinstitut in Düsseldorf, spricht sogar von dem „besten Parameter zur Abschätzung des Risikos für mikrovaskuläre diabetische Folgeerkrankungen“ (W.SCHERBAUM, Der Internist 9, 2000).

Jedoch sind die Grenzen für die Therapie gerade bei den Vorstufen des Diabetes noch nicht eindeutig festgelegt, was sicherlich noch weiterer abklärender Studien bedarf. Die hier vorgelegte Arbeit ist als Pilotstudie in diesem Sinne geplant und durchgeführt worden.

#### **4.2.2 Veränderungen des Blutzuckers nüchtern und postprandial**

Der nüchtern Blutzucker wurde im Verlauf der Studie tendenziell in Gruppe M verbessert und der postprandiale Blutzucker signifikant in Gruppe L. Dabei waren im Intergruppen- Vergleich die postprandialen Blutzuckerwerte basal und bei Studienende in der Gruppe L tendenziell höher. Dementsprechend zeigte auch die postprandiale Zunahme signifikante Unterschiede im Intergruppen-Vergleich basal und bei den verbesserten Werten bis Studienende.

Durch die Studienmedikation wurden also in beiden Gruppen niedrigere postpran-

diale Blutzuckerwerte erzielt, wobei diese Änderung in Gruppe L größer und nur hier signifikant ausfiel, aber nur in Gruppe M positiv mit der Änderung der HbA1c korrelierte.

Nach Ceriello A. besteht ein direkter Zusammenhang zwischen postprandialer Hyperglykämie, dem HbA1c und einem erhöhten Risiko an kardiovaskulären Erkrankungen zu leiden (CERIELLO. A.; Diabetes, 2005).

Den ersteren Zusammenhang bekräftigen auch die Korrelationen in der vorliegenden Healthy- Heart- Studie. In der Gruppe L korrelieren die therapieinduzierten Veränderungen des Nüchtern- Blutzuckers positiv mit der Veränderung im HbA1c-Wert und ebenso die Veränderungen des Nüchtern- Blutzuckers mit denen des postprandialen Blutzuckerwerte. Des weiteren gibt es in Gruppe M positive Korrelationen zwischen der Veränderung/Verbesserung des HbA1c- Wertes und der Veränderung der Blutzuckerwerte nüchtern ( $R= 0,898$ ) sowie zwischen der HbA1c Veränderung und der postprandialen Blutzuckeränderung.

Es mehren sich die Hinweise, dass für die Einstellung des gesamten Stoffwechsels, gerade eine Verminderung des Anstiegs des Blutzuckerspiegels nach dem Essen eine große Rolle zu spielen scheint. Denn betrachtet man den Ablauf einer Tages, befinden sich die meisten Menschen tagsüber in einer postprandialen Phase und nur einen kurzen Teil, zumeist nachts, in einem Nüchternzustand. Gerade die ein oder zwei Stunden nach der Mahlzeit gemessenen Blutzuckerspitzen scheinen einen proatherogenen Effekt auf das Gefäßendothel zu haben (SEISSLER J., Der Internist 2007).

Das damit vergesellschaftete kardiovaskuläre Risiko ist klinisch sehr relevant, immerhin haben von 100 Patienten mit akutem Herzinfarkt 40% einen Frühdiabetes in Form einer IGT und sind somit unbehandelt (NORHAMMER A., Lancet 2002).

Mit der therapeutischen Verbesserung dieser Stoffwechselsituation werden ebenfalls die Entzündungsmediatoren wie CRP, Tumornekrose- Faktor  $\alpha$ , Interleukin-6 und Fibrinogen reduziert, welche einen entscheidenden Beitrag zur Entstehung des Metabolischen Syndroms und vaskulärer Erkrankungen leisten (KAHN R.et al; Diabetes Care, 2005).

So zeigte eine Studie bei schwangeren insulinpflichtigen Diabetikern, dass sie eine eindeutig bessere Blutzuckereinstellung erreichten, wenn sie sich, an den

postprandialen Werten orientierend, Insulin verabreichten. Die Komplikationsrate bei Geburt, Atemnotsyndrom sowie Fehlbildungen beim Neugeborenen und der HbA1c – Wert waren deutlich reduziert (DE VECIANA M. MAJOR CA, et al., New England Journal of Medicine 1995).

Zusätzlich haben Bastyr EJ. et al. drei verschiedene Medikamenten-Kombinationen bei Typ 2 Diabetikern im Bezug auf die bessere postprandiale Blutzuckereinstellung getestet. Einmal Glibenclamid + Insulin Lispro, Glibenclamid + Metformin und Glibenclamid + NPH-Insulin. Das Ergebnis war ein deutlicher Vorteil für die Kombination Glibenclamid + Insulin lispro, welche die postprandialen Blutzuckerspiegel am effektivsten senken konnte. Zusammenfassend wird deutlich hervorgehoben, dass die bestmögliche Kontrolle der postprandialen Werte ein besseres Stoffwechsel - Resultat bringt und dass man sich, in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ2, an diesem wichtigen Parameter orientieren sollte (BASTYR EJ 3<sup>RD</sup> et al, Diabetes Care 2000).

Und last but not least ist die STOP-NIDDM -Studie aufzuführen, bei welcher Patienten mit gestörter Glukosetoleranz (IGT) mit dem  $\alpha$ - Glukosidase-Inhibitor „Acarbose“ behandelt wurden, um den Blutzuckeranstieg nach dem Essen zu reduzieren. Das war assoziiert mit einer Reduktion um 36% im Fortschreiten des Diabetes, einer Reduktion um 34% im Fortschreiten zu manifestem Hypertonus und in einer Verminderung um 49% von kardiovaskulären Ereignissen (CHIASSON J.L. et al., Lancet 359, 2002). Diese Studienergebnisse reflektieren klinische Endpunkte, während in unseren Ergebnissen der Healthy- Heart- Studie die dazu führenden bzw. assoziierten klinischen Verbesserungen beobachtet worden sind, in Form von verbesserter Stoffwechselkontrolle, verbessertem Blutdruck und verbesserter diastolischer Herzfunktion.

Des weiteren bestätigten schon die „Diabetes Intervention Study“(DIS) 1996 und die DECODE- Studie 2001, dass Patienten mit gestörter Glukosetoleranz (IGT) und neu diagnostiziertem Diabetes mit erhöhten Blutzuckerwerten von > 180 mg/dl etwa eine Stunde nach der Mahlzeit, unabhängig vom Nüchtern- Blutzuckerwert, eine höhere Assoziation mit kardiovaskulären Erkrankungen hatten (HANEFELD M., Diabetologia 1996) (DECODE; Arch. Intern Med. 2001).

Zusammenfassend ist die Optimierung der Blutzuckerwerte, insbesondere des

postprandialen Wertes von großer klinischer Bedeutung und ein essentieller Bestandteil in der Diabetesbehandlung. Das Ziel soll ein postprandialer Wert zwischen 140 – 180 mg/dl in 1 – 2 Stunden nach dem Essen sein. (HANEFELD M., et al, Herz 2004).

### **4.2.3 Veränderungen des Plasma-Insulins nüchtern und postprandial**

Bei den Ergebnissen der Plasma-Insulin-Werte gab es in keiner Gruppe signifikante Veränderungen im Verlauf. Es zeigten sich in beiden Gruppen überhöhte Werte, wobei in Gruppe L nüchtern und postprandiales Insulin leicht anstiegen, ebenso in Gruppe M das nüchtern gemessene Insulin; aber dort das postprandiale Insulin etwas abfiel. Dabei wurde der postprandiale Insulinanstieg in Gruppe L größer und in Gruppe M kleiner.

Es bestanden zwar keine signifikanten Veränderungen bezüglich der überhöhten Plasma-Insulinwerte, dennoch sind die Werte von zentraler Bedeutung, weil sie großen Einfluss vor allem auf kardiale und vaskuläre Folgen bei Diabetikern und bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz haben. Welche Konsequenz haben also erhöhte Plasma-Insulinwerte im Einzelnen?

Schon 1980 und 1996 haben Ducimetiere P. und Despres J.-P. die Beziehung des Plasma-Insulinspiegels mit dem Auftreten von KHK und Myokardinfarkten untersucht. Ihre Ergebnisse zeigten, dass ein hoher Plasma-Insulinwert ein unabhängiger Risikofaktor für eine Koronare Herzerkrankung darstellt in Kombination mit Übergewicht und Hyperlipidämie (DUCIMETIERE P. et. al., Diabetologia 1980),(DESPRES J.-P. et al., NEJM 1996).

Des weiteren bestätigen diese These Dinh W. et al. in ihrer Studie, in der sie 208 Patienten mit noch normaler kardialer Funktion, bezüglich ihrer Insulinsensitivität untersuchten. Das Ergebnis zeigte, dass eine Insulinresistenz, ohne bereits bestehenden Diabetes und Herzfunktionsstörung, einen unabhängigen Risikofaktor darstellt, eine diastolische Herzinsuffizienz und kardiovaskuläre Erkrankungen zu entwickeln. Die Prävalenz der diastolischen Dysfunktion steigt mit dem Grad der metabolischen Dysbalance (DINH W. et al., Cardiovascular Diabetology 2010)

(BONORE E. et al., Diabetes 2004).

Pathophysiologisch versteht man unter der Insulinresistenz ein vermindertes Ansprechen der Skelettmuskulatur, der Leber und des Fettgewebes auf das Hormon Insulin. Die Betazellen des Pankreas produzieren zwar Insulin, jedoch ist die Wirkung an den Zielzellen vermindert und demzufolge kann der Blutzuckerspiegel schlechter reguliert werden. Wenn die Insulin-Aktivität abnimmt, was stark mit Adipositas und körperlicher Inaktivität vergesellschaftet ist, versuchen die Betazellen dieses Ungleichgewicht durch eine vermehrte Sekretion wieder auszugleichen. Der Plasma- Insulinspiegel steigt demzufolge an (STUMVOLL M. et al., Lancet 2005).

Eine große Studie der Diabetes Prevention Program Research Group untersuchte über 3300 Patienten mit IGT. Die Insulinsensitivität, und – sekretion, die nüchtern-, und postprandialen Blutzuckerwerte und die Betazell- Funktion waren am deutlichsten verbessert in der Lifestyle- Gruppe, die auch die beste Reduktion der Diabetes-Inzidenz zeigte, gefolgt von der Metformingruppe und der Placebogruppe. Die Untersuchung der Insulinsensitivität und- sekretion zu Beginn der Studie und im Verlauf betonen die Tatsache, dass die Verschlechterung der Insulinfunktion das Fortschreiten aus den Vorstufen IGT und IFG hin zum Diabetes mellitus begünstigen (Diabetes Prevention Research Group, Diabetes 2005).

Dieser Zusammenhang wird in der Healthy- Heart- Studie in den Korrelationen der Gruppe M bestätigt. Die Veränderung in der Nüchtern- Insulinmessung korrelierte negativ mit der Veränderung des HbA1c- Wertes ( $R = -0,621$ ), der Nüchtern- glukose ( $R = -0,699$ ) und der postprandialen Glukose ( $R = -0,554$ ). Das weist auf einen funktionellen Insulinmangel, wohl durch Betazellstress bei ausgeprägter Insulinresistenz zu Beginn der Studie hin, der unter Metformin optimiert wurde, so dass bessere glykämische Kontrollwerte bei etwas höheren endogenen Insulinspiegeln gemessen werden konnten. Erwartungsgemäß wurden in der Gruppe L wegen der externen Verabreichung von Insulin Glargin keine analogen Korrelationen beobachtet.

Der Zusammenhang der Insulinresistenz mit der kardialen Funktion, welche in der Healthy-Heart-Studie eine Hauptrolle spielt, wird bei Stumvoll M. et al. deutlich. Die Insulinresistenz ist hier assoziiert mit einer linksventikulären diastolischen Dys-

funktion, unabhängig von einem bereits bestehendem Diabetes. Eine Insulinresistenz alleine kann schon diese subklinischen kardialen Veränderungen hervorrufen.

Bei Ingelsson E. et al. ist die Insulinresistenz sogar der stärkste Prädiktor für eine chronische Herzinsuffizienz, auch bei Patienten ohne manifesten Diabetes (INGELSSON E. et al., JAMA 2005).

Des weiteren stellt sich die Frage, wie der Pathomechanismus zwischen der Insulinresistenz und der gestörten diastolischen Funktion zu erklären ist.

Laut Stumvoll M. sind die wichtigsten Mechanismen die veränderte Insulinsensitivität und demzufolge der veränderte Signalweg in den Zellen, die Ablagerung von AGE`s in den Endothelien, die in fortgeschrittenem Stadium veränderte Kollagenablagerung im Myokard und die Ablagerung von freien Fettsäuren, welche eine endotheliale Dysfunktion hervorrufen können (STUMVOLL M. et al., Lancet 2005).

Die Literaturrecherche zeigt, dass Patienten mit gestörter Glukosetoleranz und Insulinresistenz eine abnorme myokardiale Relaxation aufweisen. Da die Relaxation des Myokards in der Diastole ein energieverbrauchender Prozess ist (VON BIBRA H. et al.; Diabetologia 2010) und bei Insulinresistenz die freien Fettsäuren zusammen mit den AGE`s die myokardiale ATP- Gewinnung stören, ist zuerst die diastolische Dysfunktion gefolgt von der systolischen Dysfunktion das Resultat. (STUMVOLL M. et al., Lancet 2005).

Diese die Insulinresistenz betreffende Aussage bekräftigt in der Healthy- Heart-Studie die inverse Korrelation der Veränderung des Nüchtern-Insulinwertes mit der Veränderung des Füllungsdrucks in Gruppe M nüchtern ( $R = -0,613$ ), wie auch postprandial ( $R = -0,657$ ). Für die gegebene Situation von Insulinresistenz bedeutet dies einen funktionell absoluten Mangel an Insulin trotz der überhöhten Seruminsulinwerte. Unter solchen Bedingungen führt dann die Verbesserung der Insulinresistenz mit Metformin zur Entlastung der Beta-Zellen und zu funktionell adäquatem Insulinspiegel bei besserer metabolischer Kontrolle und damit auch zu niedrigeren Nüchtern-Insulinwerten. Die diabetische Stoffwechsellage bei Insulinresistenz bedingt demzufolge einen erhöhten Füllungsdruck, wie auch schon Dihn W. et al. in ihrer Studie zeigen (DIHN W. et al, Cardiovas Diabetology 2010; Figure 2.) Dieser erhöhte linksventrikuläre Füllungsdruck kann auf eine verminderte Compliance

des Ventrikels hindeuten, was zunächst die diastolische Myokardausdehnung und später die systolische Pumpleistung des Herzens reduziert.

Den Zusammenhang zwischen einer früh diabetischen und insulinresistenten Stoffwechsellage und der Beteiligung des Herzens haben Mizushige K. et al. an insulinresistenten Ratten mit IGT untersucht und am Ende der Studie ein erhöhtes Körpergewicht, hohe Nüchtern glukose, erhöhte Plasmainsulinwerte, vermehrt interstitielle Fibroblasten und Kollagen in der Herzmuskelwand und in den Gefäßen, weiterhin einen erhöhten Füllungsdruck im Ventrikel, eine verlängerte Füllungszeit und eine reduzierte E-Welle über der Mitralklappe gemessen (MIZUSHIGE K. et al., *Circulation* 2000). Diese Veränderungen am diabetischen Rattenherzen sind in gewisser Weise mit den Veränderungen bei Healthy-Heart zu vergleichen.

Weiterhin zeigten McIsaac R.J. et al. eine Verbindung zwischen der diastolischen Herzfunktionsstörung und der vorangegangenen Insulinresistenz mit renaler, vaskulärer und kardialer Steifigkeit als zugrunde liegenden pathologischen Mechanismus (McISAAC R.J. et al., *Cardiovascular Diabetology* 2008). Zumindest den Zusammenhang von diastolischer Herzfunktion und vaskulärer Steifigkeit wurde in der Healthy-Heart-Studie in beiden Behandlungsgruppen als inverse Korrelation von der Änderung von  $E'$  mit  $E_p$  bestätigt.

Zusammenfassend stellt der Plasma-Insulin-Spiegel bei den Patienten mit IGT, IFG oder Diabetes mellitus Typ 2 einen bedeutsamen prognostischen Faktor dar, wie auch Balkau B. und Eschwege E. in ihrer Metaanalyse über einige Studien feststellten, in welcher sie die Hyperinsulinämie und die Insulinresistenz bezogen auf das Mortalitätsrisiko untersuchten. Ihr Ergebnis war, dass die Hyperinsulinämie, die Hypertonie, die IGT, die Hypertriglyceridämie, erniedrigtes HDL-Cholesterin und die Stammfettsucht als gleichwertige Risikofaktoren, an kardiovaskulären Ereignissen zu versterben, angesehen werden müssen (BALKAU B. et al., *Diabetes, Obesity and Metabolism* 1999).

Die sich daraus ergebende klinische Konsequenz besagt, dass es sehr bedeutsam erscheint, Patienten mit bestehender Insulinresistenz und Metabolischem Syndrom, noch ohne existenten Diabetes mellitus Typ 2, bald möglichst zu erkennen und zu behandeln, da schon in einem frühen Stadium dieser Stoffwechselunregelmäßigkeit die Gefahr besteht, dass kardiale Dysfunktionen

entstehen, die zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr reversibel sind. Allerdings müssen hierzu erst noch praktische Strategien zu einer effektiver Behandlung von Insulin- Resistenz in Evidenz schaffenden Studien aufgezeigt werden.

#### **4.2.4 Körpergewicht**

In der Healthy-Heart-Studie war über den Zeitraum von 24 Wochen kein signifikanter Unterschied im Körpergewicht zu verzeichnen, weder in Gruppe L noch in Gruppe M. Die Patienten der Gruppe L nahmen im Durchschnitt ein halbes Kilogramm ab und in Gruppe M reduzierte sich das Gewicht um etwa ein Kilogramm. Offensichtlich führte die Gabe von Insulin Glargin in der Healthy – Heart- Studie nicht zu der häufig mit Insulintherapie vergesellschafteten Gewichtszunahme.

Diese Gewichtszunahme könnte bei Diabetikern eine Gegenregulation des Körper andeuten, der mit vermehrtem, richtig ansprechendem Insulin auch wieder in der Lage ist, die verstärkt angebotene Glukose aufzunehmen und zu verstoffwechseln, was ja zuvor in der insulinresistenten Phase schwer möglich war. Hinzu kommt natürlich der anabole Effekt des Insulins auf das Fettgewebe und die Leber (SALLE A., et. al., Diabetes Med. 2004).

Uusitupa M. et al. zeigten in ihrer Studie, dass durch eine gesunde Lebensführung und eine moderate Gewichtsreduktion, die mit einer deutlichen Insulinsensitivitätssteigerung zusammenhängt, eine erfolgreiche Prävention gegen eine gestörte Glukosetoleranz (IGT) und einen Diabetes mellitus Typ 2 zu schaffen ist.(UUSITUPA M. et al; Diabetes 2003).

Die Patienten beider Gruppen L und M erhielten gleiche Empfehlungen bezüglich gesunder Ernährung und körperlicher Aktivität. In wieweit das allerdings umgesetzt wurde, war im Studiendesign nicht weiter eruiert. Anhand des ähnlichen Gewichtsverlaufs in beiden Gruppen kann jedoch das durchschnittlich gleiche Beköstigungs- und Aktivitätsverhalten angenommen werden.

Der hier beobachtete Gewichtsverlauf reicht jedenfalls keinesfalls aus, um die Stoffwechselverbesserung bei den Studienpatienten zu erklären, obgleich Utzschneider K.M. et al zeigten, dass eine Gewichtsreduktion bei älteren, übergewichtigen oder adipösen Männern eine signifikante Verbesserung der Insulinsensi-

tivität und auch eine verbesserte Betazell-Funktion nach sich zieht (UTZSCHNEIDER K.M. et al., J Clin Endocrinol Metab 2004).

## **4.3 Vaskuläre Veränderungen**

Unter dem Begriff „endotheliale Dysfunktion“ versteht man eine Dysregulation der Gefäßpermeabilität, Entzündungs- und Veränderungsprozesse der Gefäßinnenwand, die zum einen zur Entstehung von Artherosklerose führen und zum anderen die Versteifung der Gefäße, Bluthochdruck und eine erhöhte Nachlast bedingen. Diese Vorgänge verursachen für das Myokard einen höheren Sauerstoffbedarf aber gleichzeitig über eine verminderte NO- Verfügbarkeit eine Herunterregulation der Myokardperfusion. (VON BIBRA H. et al, Diabetologia, 2010).

### **4.3.1 Veränderungen der vaskulären Steifigkeitsparameter**

Im Verlauf der Studie gab es keine signifikanten Unterschiede bei den vaskulären Steifigkeitsparametern im Nüchternzustand. In Gruppe L kam es aber bei postprandialen Messungen tendenziell zu Reduktionen von  $\beta$  und PWV und signifikant von Ep. In Gruppe M waren auch postprandial keine Veränderung zu messen.

Die Fragen, die sich daraus ergeben, sind zum einen, wie beeinflussen der gestörte postprandiale Glukosestoffwechsel und andere Parameter die vaskuläre Steifigkeit und welche Auswirkungen hat das auf die kardiale Funktion.

Bei den Hochrisikostudienpatienten der Healthy-Heart-Studie dürften die erhöhten vaskulären Steifigkeitswerte teilweise auf die arteriosklerotischen Prozesse bei schon vorliegender KHK zurückzuführen sein, wie bereits 1989 Hirai T. et al. darlegte.

Der Steifigkeitsindex  $\beta$  war umso höher, je mehr Herzkranzgefäße pathologisch verändert waren (HIRAI T.,et. al.; Circulation 1989).

Ein anderer wichtiger Faktor besteht in der diabetischen Stoffwechselsituation. Wie bereits in der „Hoorn- Studie“ aufgezeigt wurde, besteht bei Patienten mit IFG eine erhöhte vaskuläre Steifigkeit, die sich weiter verschlechtert bei denjenigen

Patienten, die in einen manifesten Diabetes mellitus Typ 2 übergehen (HENRY R.M.A. et al., Circulation 2003). Vor diesem Hintergrund sind die Beobachtungen dieser Studie mit einer verbesserten postprandialen Steifigkeit bei den Patienten im Frühstadium des Diabetes bei Insulin Lantus und glykämischer Stoffwechselverbesserung besonders interessant, denn sie weisen auf einen teilweise reversiblen und damit therapeutisch induzierbaren Stoffwechselzusammenhang hin. Dieses therapeutische Potenzial wird zusätzlich untermauert durch die positive Korrelation in Gruppe L zwischen den Veränderungen des HbA1c-Wertes zu den Veränderungen des Steifigkeitsparameters  $\beta$ . Das bedeutet, je niedriger der HbA1c- Wert wurde, umso mehr nahm auch die Steifigkeit der Gefäße ab. Dies weist einen direkten Zusammenhang zwischen dem Glukosestoffwechsel und den Eigenschaften der Gefäße auf. Diese Verbindung ist für den Steifigkeitsparameter  $E_p$ , zumindest für die Verschlechterung des diabetischen Krankheitsverlaufes in der ARIC- Studie aus Finnland, beschrieben. Bei den Männern wie bei den Frauen dieser Studie war durch eine 15 – 25 % ige Erhöhung der Nüchtern-Glukose eine Zunahme von  $E_p$  von 11,3 % bzw. 23,2 % zu verzeichnen. (SALOMAA V., MD, Ph D et. al, Finnland). Die Verschlechterung des Glukose-Metabolismus hat also als direkte Folge die Verminderung der Elastizität der Gefäße. Der Umkehrschluss würde bedeuten, dass durch die bessere Blutzuckereinstellung sich auch die Elastizität verbessert. Da der Elastizitätsmodulus  $E_p$  stärker als  $\beta$  vom Blutdruck abhängig ist, kann die signifikante Reduzierung von diesem Elastizitätsmodulus in der Healthy-Heart-Studie aber auch teilweise Folge der gesunkenen Blutdruckwerte sein, die in beiden Gruppen unter antidiabetischer Therapie signifikante Veränderungen zeigten (siehe Abb.5). Nichtsdestotrotz bestand für die Veränderungen von  $\beta$  jedoch bei einem Signifikanz-Niveau  $p < 0,1$  zumindest ein Trend, der in Anbetracht der kleinen Gruppengröße von Relevanz sein dürfte.

Bekanntlich wirkt sich zunehmende Steifigkeit des arteriellen Gefäßbettes auch negativ auf die Herzfunktion, gerade auch auf die diastolische Myokardfunktion, aus (AVGERPOPOULOU C. et al, British Journal of Diabetes & Vascular Disease 2006), (VON BIBRA H., Diabetologia 2010), (VINERENAU D. et al;Clinical Science 2003), was bei der diabetischen Kardiomyopathie einen relevanten Mechanismus diastolischer Dysfunktion bedeutet. In diesem Zusammenhang ist es von

Interesse, dass in der Gruppe L eine Abnahme der Steifigkeitsparameter mit einer Zunahme der diastolischen Herzfunktion assoziiert war. Darüber hinaus wurde in dieser Gruppe die inverse Korrelation zwischen der Veränderung des Steifigkeitsindex  $\beta$  und der Veränderung der diastolischen Geschwindigkeit ( $R = -0,653$ ) festgestellt, so dass mit der Reduktion der Steifigkeit regelhaft eine verbesserte diastolische Myokardgeschwindigkeit assoziiert war. Dem zufolge geht zumindest eine Therapiestrategie der Healthy-Heart-Studie in die klinisch erwünschte Richtung, für die es bisher keine evidenzbasierte Therapieempfehlung gibt und sollte durch weiterführende Studien bezüglich genauerer Patientenselektionskriterien und Therapieziele abgeklärt werden.

Die Möglichkeit besteht, dass durch die Lantus- Therapie der nüchtern und auch postprandiale Blutzucker effektiv gesenkt wurde, indem ein zumindest relativer Insulinmangel durch externe Insulinapplikation ausgeglichen wurde.

Hirai T. et al. zeigen ebenfalls, dass neben dem Steifigkeitsindex  $\beta$  auch der Elastizitätsmodulus  $E_p$  einer Veränderung im gestörten diabetischen Stoffwechsel unterzogen ist. Jedoch ist  $E_p$  abhängig von den Blutdruckwerten und deshalb nicht ganz so aussagekräftig wie  $\beta$ . (HIRAI T., et. al., Circulation 1989). In Gruppe L wie auch M war jeweils eine signifikante Korrelation zwischen der Veränderung des postprandialen Elastizitätsmodulus  $E_p$  und der Veränderung der diastolischen Myokardgeschwindigkeiten nüchtern und postprandial zu verzeichnen ( $R = -0,587$ ). Die diastolische Geschwindigkeit wurde also besser, je mehr die Elastizität, zumindest postprandial, d.h.  $E_p$ , abnahm.

Insgesamt bestand in der vorliegenden Pilotstudie nicht die Möglichkeit, die direkt mit Insulin zusammenhängenden zahlreichen und komplexen Mechanismen abzuklären. Das muss weiteren prospektiven Studien vorbehalten bleiben. Ein möglicher Zusammenhang zwischen Insulin- Therapie, verbesserter Stoffwechseleinstellung und kardiovaskulärer Funktion wurde bei Lautamäki R. et al untersucht. Diese Autoren untersuchten durch eine intensivierete Insulintherapie und mittels Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT), Echokardiographie und Coronarangiographie die myokardiale Durchblutung ischämischer und nicht ischämischer Myokardbereiche bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und KHK. Ihre Ergebnisse zeigten, dass Insulin die myokardiale Durchblutung in beiden Myokardbereichen bei Typ 2 Diabetikern und Patienten mit KHK verbesserte und

zusätzlich einen metabolisch günstigen und vasodilatatorischen Effekt bei diesen Patienten hatte (LAUTAMÄKI R. et al., Diabetes 2006). Im Ansatz ist dieser Effekt auf die Patienten der Gruppe L zu übertragen, nämlich dass die Therapie mit Insulin einen elastizitätssteigernden und vasodilatatorischen Effekt aufweist und damit neben der metabolischen Situation auch durch Perfusionsverbesserung auch die kardiale Funktion verbessert, wie auch schon durch Myokardkontrastechokardiographie gezeigt worden ist (VON BIBRA H. et al., Heart 2004), (SCOGNAMIGLIO R. et al, Diabetes Care 2006).

#### **4.3.2 Veränderungen Intima-Media-Dicke (IMT) und Gefäßbeschaffenheit**

Die IMT-Daten werden hier nur in der Nüchtern-Untersuchung präsentiert, weil sie erwartungsgemäß keinerlei Veränderungen postprandial zeigten und dies ist in den Tabellen deshalb mit „nüchtern“ charakterisiert. Nicht signifikante Veränderungen sind in beiden Gruppen zu sehen. In Gruppe L ist eine Reduktion der IMT um 0,04 mm zu verzeichnen, wohingegen in Gruppe M eine tendenzielle Zunahme der IMT um 0,07 mm zu messen ist, mit einem p-Wert von 0,07, so dass für diese gegenläufigen Veränderung ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand ( $p < 0,04$ ). Hierzu haben wohl verschiedene Mechanismen beigetragen. Zur Zunahme der IMT in Gruppe M kann geführt haben, dass bei diesen Patienten eine etwas größere Insulinresistenz mit höherem BMI und Triglyceridwerten und häufigerer Statinbehandlung (67 % vs. 46 % in Gruppe L) bestand. Für die Reduktion der IMT in Gruppe L könnte der Zusammenhang zu verbesserter Stoffwechseleinstellung eine wichtige Rolle spielen.

Nur in Gruppe L wurde eine signifikante Verbesserung des postprandialen Blutzuckers erzielt. Auf die besondere Bedeutung dieser Ernährungs-assoziierten glykämischen Kontrolle weist bereits die STOP-NIDDM-Studie hin, bei der es zu einer signifikanten Reduktion des Fortschreitens der Intima-Media-Dicke durch die verbesserte postprandiale Blutzuckereinstellung kam (CHIASSON JL, et al., the STOP-NIDDM Trial Research Group, Lancet 2002) und mit der Reduktion der IMT die kardiovaskuläre Morbidität effektiv gesenkt wurde (HANEFELD M., Herz 2004).

Auch die Untersuchung von Esposito K. et al., mit zwei verschiedenen, die

Insulinsekretion steigernden Medikamenten, unterstützen unsere Ergebnisse und Interpretationen. Einen positiven Effekt, besonders auf die IMT, hatte die Reduktion der postprandialen Blutzuckerwerte durch die orale Medikation mit Repaglinid. Bedingt war diese Veränderung durch die Verminderung der zirkulierenden Entzündungsmediatoren, IL-6, IL-8, CRP und TNF- $\alpha$ . Deutlich wurde in dieser Studie, dass die Reduktion der IMT hauptsächlich durch die Verminderung der postprandialen Glukose erfolgte und nicht nur durch die Verbesserung der Nüchternglukose. (ESPOSITO K. et al., Circulation 29; 2004).

Die Bedeutung der zirkulierenden Entzündungsmediatoren auf die Gefäße wurde von Esposito K. et al. genauer untersucht. Es ging um die Frage, ob die Konzentration der Mediatoren bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz (IGT) im Vergleich zu Stoffwechsel-Gesunden unterschiedlich beeinflusst wird. Bei den Patienten mit IGT stieg in der Tat bei akuter Hyperglykämie die Konzentration dieser Entzündungsmediatoren deutlicher an als bei Gesunden. So zeigt sich, dass die Hyperglykämie, gerade in den Frühformen des Diabetes mellitus, einen entscheidenden Beitrag zu atherosklerotischen Gefäßveränderungen leistet, für die die IMT als Surrogatparameter gilt. (ESPOSITO K et al., Circulation 2002).

Klinische Relevanz erlangen diese Erkenntnisse, da es schon in der Vorstufe des Diabetes und umso wichtiger in der manifesten Form ist, sich der gefäßschädigenden Wirkung der Hyperglykämie postprandial aber wahrscheinlich auch im nüchternen Zustand bewusst zu sein und die Therapie dementsprechend anzupassen.

## 5 Zusammenfassung

Heutzutage nimmt die Inzidenz und Prävalenz des „Metabolischen Syndroms“ in den Industrieländern in rasantem Ausmaß zu. Dieses weltweite Gesundheitsproblem beinhaltet viele kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie Hyperglycämie, Hyperinsulinämie, Hypertonus, Adipositas, Dyslipidämie bis hin zum Diabetes mellitus Typ 2, somit ein entsprechend hohes Risiko für arteriosklerotische Erkrankungen, wie KHK und für diabetische Kardiomyopathie, der zumeist eine subklinische diastolische Dysfunktion lange vorausgeht. Viele der Patienten mit Metabolischem Syndrom haben eine deutlich erhöhte Morbidität und Mortalität schon bevor die Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 überhaupt manifest geworden ist. So ist die Vorstufe des Diabetes, verminderte Glukosetoleranz, bereits bei 40% der Patienten mit Myokardinfarkt präsent, trotzdem gibt es keine Leitlinien zu ihrer präventiven Therapie im Gesamtkatalog der Präventionsmedikation gegen KHK oder Diabetes.

In der vorliegenden Healthy- Heart- Studie sollten deshalb bei Hochrisikopatienten mit Frühformen des Diabetes mellitus, anhand der Gegenüberstellung von zwei antidiabetischen Therapieformen (Metformin bzw. Insulin Glargin), die Therapie-Effekte im Bezug auf die diastolische Herzfunktion, den Blutdruck und die glykämische Stoffwechselkontrolle, als Nüchtern- und postprandialer Blutzucker und HbA1c, untersucht werden.

Die Healthy–Heart-Studie umfasste 32 Patienten im Alter von 40 bis 83 Jahren, die im Städtischen Klinikum Bogenhausen der Technischen Universität München in der Abteilung Endokrinologie und Angiologie zwischen Juli 2007 und September 2009 untersucht wurden. Von diesen 32 Patienten mit bekannter KHK hatten 20 einen vorbestehenden Diabetes mellitus Typ 2 unter oraler Monotherapie, 11 eine gestörte Glukosetoleranz (IGT) und ein Patient einen erhöhten Nüchternglukosewert (IFG).

Die Einteilung der Patienten erfolgte randomisiert in zwei Behandlungsarme. Insulin Glargin (Gruppe L) wurde immer zur gleichen Uhrzeit einmal täglich als subcutane Injektion mit individuell angepasster Dosis und Metformin (Gruppe M)

in einer Dosierung von 500 bis maximal 2000 mg/ Tag gegeben. Beide Behandlungsarme hatten das Ziel, anhand der angepassten Medikation, einen Nüchtern-Glukosewert von  $\leq 110$  mg/ dl und postprandial nach 2 Stunden  $< 140$  mg/dl zu erreichen.

Die Patienten wurden nüchtern, wie auch 2 Stunden postprandial nach einem Standard-Frühstück mit 4 BE, anhand einer Blutentnahme, einer Herzultraschall-Untersuchung, hämodynamischen Messung sowie Ultraschall-Untersuchung der A. carotis untersucht.

Bei der Echokardiographie wurde, zusätzlich zur Messung der Standard-Parametern, ein gepulster Gewebedoppler durchgeführt, um die systolischen ( $S'$ ), wie diastolischen ( $E'$ ), ( $A'$ ) Myokardgeschwindigkeiten zu bestimmen, welche die gesamte myokardiale Pumpfunktion noch genauer darstellen lassen. Zusätzlich erfolgte an der rechten Arteria carotis die Messung der vaskulären Funktion als Steifigkeitsindex  $\beta$ , Elastizitätsmodul  $E_p$ , Pulswellengeschwindigkeit (PWV) und der Intima- Media- Dicke (IMT) mittels Echotracking.

Die Ergebnisse präsentieren die Daten der Erstuntersuchung (basal) im Vergleich zur Abschlussuntersuchung nach 24 Wochen.

Als kardiales Hauptergebnis fand sich eine signifikante Erhöhung der diastolischen Myokardgeschwindigkeit  $E'$  in der Gruppe L nüchtern von 7,7 cm/s auf 8,44 cm/s ( $p=0,02$ ) und auch postprandial von 7,76 cm/s auf 8,38 cm/s ( $p=0,04$ ) und in der Gruppe M in der Nüchternmessung eine starke Tendenz zur Geschwindigkeitszunahme von 8,84 cm/s auf 9,36 cm/s ( $p= 0,06$ ) aber postprandial eine Verbesserung von 8,59 cm/s auf 9,29 cm/s ( $p=0,01$ ) entsprechend einer Steigerung der diastolischen Myokardgeschwindigkeit nüchtern um  $12 \pm 18\%$  ( $p=0,03$ ) in Gruppe L und  $7 \pm 12 \%$  ( $p= 0,05$ ) in Gruppe M. Die Reduktion des Füllungsdrucks  $E/E'$  war in allen Gruppen ohne Signifikanz außer in der Gruppe M postprandial (9,4 mmHg auf 8,2 mmHg;  $p= 0,01$ ). Somit wurde das Ziel, die myokardiale diastolische Herzfunktion im Verlauf der Studie zu verbessern, erreicht. Die systolischen Myokardgeschwindigkeiten wurden nicht signifikant verändert.

Bezüglich der glykämischen Stoffwechselkontrolle reduzierte sich der HbA1c unter Insulin Glargin von  $6,68 \pm 1,12 \%$  auf  $6,32 \pm 1,02 \%$  ( $p=0,03$ ) und unter Metformin

mit knapp verpasster Signifikanz von  $6,11 \pm 0,78 \%$  auf  $5,78 \pm 0,54 \%$  ( $p=0,06$ ).

Parallel zur Abnahme des HbA1c-Wertes erniedrigte sich der postprandiale Blutzuckerwert in Gruppe L von  $207 \pm 96$  mg/dL auf  $161 \pm 43$  mg/dL ( $p<0,05$ ), aber nicht signifikant in Gruppe M während der nüchtern- Blutzucker in der Gruppe L ohne Signifikanz abnahm, jedoch unter Metformin eine tendenzielle Reduktion zeigte ( $124$  mg/dl auf  $117$  mg/dl;  $p= 0,09$ ).

Unerwartet war die signifikante Verbesserung des kardiovaskulären Risikofaktors arterieller Blutdruck in beiden Behandlungsarmen:

Der systolische Blutdruck verminderte sich nüchtern in Gruppe L von  $151 \pm 13,7$  mmHg auf  $140 \pm 11,7$  mmHg ( $p<0,02$ ) und in Gruppe M von  $150,9 \pm 17$  mmHg auf  $136 \pm 16$  mmHg ( $p <0,01$ ) und postprandial in Gruppe L von  $146,5 \pm 17$  mmHg auf  $133,7 \pm 13,7$  mmHg ;  $p= 0,02$  aber nicht signifikant unter Metformin. Der diastolische Blutdruck reduzierte sich nüchtern in beiden Gruppen signifikant ( $p$ -Wert= $0,03$ ) und blieb postprandial ohne signifikante Unterschiede.

Bei der vaskulären Funktion fanden sich signifikante Verbesserungen nur unter Therapie mit Insulin Glargin: Die Reduktion der Intima- Media- Dicke ( $- 4 \pm 17\%$ ,  $p= 0,46$ ) war im Vergleich zum Anstieg unter Metformin ( $+15 \pm 26 \%$   $p= 0,05$ ) signifikant unterschiedlich ( $p= 0,04$ ).

Desweiteren gab es eine signifikante Verbesserung des Elastizitätsmodulus  $E_p$  postprandial in Gruppe L von  $159,8 \pm 103$  kPa auf  $135,9 \pm 80$  kPa,  $p= 0,03$  und tendenziell eine Reduktion ebenfalls nur postprandial für den Steifigkeitsindex  $\beta$  und PWV ( $p= 0,09$ ). Gruppe M zeigte keine signifikanten Veränderungen

Zusammenfassend zeigten sich bei Patienten mit KHK im Frühstadium eines gestörten Glukosemetabolismus nach 24 Behandlungswochen, mit Insulin Glargin aber auch mit Metformin, Verbesserungen bezüglich der myokardialen diastolischen Funktion, des Blutdrucks und des HbA1c. Ausschließlich durch Insulin Glargin wurden der postprandiale Blutzucker, die IMT und die postprandiale vaskuläre Steifigkeit gebessert. Unter Berücksichtigung dieser günstigen Ergebnisse für Herz, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Stoffwechsel bei früher antidiabetischer Therapie-Initialisierung sollten Evidenz-schaffende Therapiestudien zur verbesserten Prävention bei diesen Risikopatienten durchgeführt werden.



## 6 Literaturverzeichnis

- Alberti K.G., Zimmet P. Z., Shaw J.: The metabolic syndrome - a new worldwide definition; Department of Endocrinology and Metabolism, St. Marys Hospital, London; The Lancet 2005, Vol. 366: 1059 – 1062
- American Association of Clinical Endocrinologists (AACE): A1c position statement, Endocrine Practice 2010; 16 (2): 155 - 156
- American Diabetes Association (ADA): Standards of medical care in diabetes; Diabetes Care 2010(33) (Suppl.1): S4- S10
- American Diabetes Association (ADA): Diagnosis and classification of diabetes mellitus, Diabetes Care 2010 (33), Suppl.1: S62 - S69) .
- Avgeropoulou C., Illmann A., Schumm- Draeger PM., Jannis Kallikazaros J., von Bibra H., Assessment of arterio- ventricular coupling by tissue Doppler and wave intensity in type 2 diabetes, British Journal of Diabetes & Vascular Disease 2006; 6: 271 - 278
- Balkau B. Und Eschwege E.: Insulin resistance: an independant risk faktor for cardiovascular disease?, Diabetes, Obesity and Metabolism 1999, 1: 23 - 31
- Bangalore S., MD,MHA, Kumar S. MD, Lobach I, PhD, Messerli F.H.,MD: Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose; Observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials; Circulation 2011; 123: 2799 – 2810
- Bartnik M., Malmberg K., Ryden L.: Managing heart disease ; Diabetes and the heart: compromised myocardial function- a common challenge; European Heart Journal Supplements 2003; 5 (Suppl B): B33 - B41)
- Bastyr III E.J., MD, Stuart C.A.,MD, Brodows R.G.,MD, Schwartz S.,MD, Graf C.J., MD,

Zagar A.,MD, Robertson K.E. PharMD: Therapie focused on lowering postprandial glucose, not fastind glucose, may be superoir for lowering HbA1c; Diabetes Care 2000; 23: 1236 - 1241

- Bax J. J., Bonow R.O., Tschöepe D., Inzucchi S. E., Barrett E.J.: Detection of coronary heart disease in diabetic patients without symptoms of coronary artery implications for expanded use of myocardial perfusion imaging; British Journal of Diabetes & Vascular Disease 2005; Vol. 5: 283 - 288
- von Bibra H., St. John Sutton M.: Diastolic dysfunction in diabetes and the metabolic syndrom: promising potential for diagnosis and prognosis; Diabetologia 2010, 53: 1033 – 1045, Review DOI 10.1007
- von Bibra H., MD, Anja Tchnitz,MD; Annegret Klein,MD; Jan Schneider- Eicke, MD; Albert Schömig,MD, Markus Schwaiger,MD; Regional diastolic function by pulsed doppler myocardial mapping for the detection of left ventricular ischemia during pharmacologic stress testing; Journal of the American College of Cardiology 2000; Vol 36, No 2, 444 – 452
- Bell D. S.H., MB: Diabetic Cardiomyopathy, Diabetes Care 2003, Vol. 26: 2949 – 2951
- von Bibra H., Hansen, A., Dounis, V., Bystedt, T., Malmberg, K., Ryden, L., Augmented metabolic control improves myocardial diastolic function and perfusion in patients with non- insulin dependent diabetes. Heart 2004; 90:1483 - 1484
- von Bibra H.: Diastolische Dysfunktion: Die myokardiale Komponente kardiovaskulärer Erkrankung bei (Prä-) Diabetes; Diabetes, Stoffwechsel und Herz 2009 Band 18: 259 – 266
- von Bibra H., Siegmund T., Hansen A., Jensen J., Schumm-Draeger P.M.: Verbesserung der Myokardfunktion durch verbesserte Stoffwechselkontrolle bei Typ-2- Diabetes; Deutsches Medizinische Wochenschrift 2007; 132:1 – 6
- von Bibra H., Illmann A., Avgeropoulou C.: Post-meal hyperglycemia induced oxidative

stress impaires cardiac/vascular function by increasing myocardial energy demand in non- hypertensive people with type 2 diabetes – assessed by tissue doppler and wave intensity; *Circulation* 2009, Vol: 25/4; 1712 – 1715

- Bonore E., Kiechl S., Willeit J., Oberhollenzer F., Egger G., Meigs JB., Bonadonna RC., Muggeo M.: Population- based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in white individuals: the Bruneck study, *Diabetes* 2004, 53: 1782 - 1789
- Brownlee M.: The Pathobiology of diabetic complications, *Diabetes* 2005; 54: 1615 - 1625
- Celetano A., MD, Vaccaro O., MD, Tammaro P., MD, Galderisi M, MD, Crivaro M., MD, Oliviero M., MD, Imperatore G.,MD, Palmieri V.,MD, Iovino V.,MD, Riccardi G., MD, de Devitiis O.,MD: Early abnormalities of cardiac function in non- insulin- dependent diabetes mellitus and impaired glucose tolerance; *American J of Cardiology* 1995; 76: 1173 - 1176
- Ceriello A.; Perspectives in diabetes: Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: *Diabetes* 2005, Vol. 54: 1 - 7
- Chiasson J.-L., Josse R.G., Gomis R., Hanefeld M., Karasik A., Kaakso M., Arcabose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP- NIDDM randomised trial; *Lancet* 2002; 359: 2072 – 2077
- Cushman W.C.,MD; Evans G.W., M.A.; Byington R. P., Goff D. C.,Jr., M.D., Ph.D.;Ph.D.,Cutler J. A. ,M.D., M.P.H.,Simons-Morton D. G. , M.D., Ph.D., Basile J. N. , M.D., Corson M. A., M.D.: Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus; *New England Journal of Medicine* 2010; 362: 1575 – 1585
- DECODE-Study: Glucose Tolerance and Cardiovascular Mortality, Comparison of fasting and 2- hour diagnostic criteria, *Arch. Inter. Med.* Febr.12 2001; 161:397 - 405
- Despres J.-P., Lamarche B., Mauriege P., Cantin B., Dagenais G. R., Moorjani S., Lupien J.-P.: Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart

disease, *New Engl. Journal of Med* 1996; 334: 952 - 957

- Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (gmds), 2005
- Devereux R.B., Roman M.J., Paranicas M., O'Grady M., Lee E.T., Welty T.K., Fabsitz R.R., Robbins D, Rhoades E.R., Howard B.V.: Impact of diabetes on cardiac structure and function: The Strong Heart Study; *Circulation* 2000, 101: 2271 – 2276
- Dinh W., Lankisch M., Nickl W., Scheyer D., Scheffold T., Kramer F., Klein R.M., Barroso M., Füh R.: Insulin resistance and glycemic abnormalities are associated with deterioration of left ventricular diastolic function: a cross- sectional study; *Cardiovascular Diabetology* 2010; 9: 63
- Ducimetiere P., Eschwege E., Papoz L., Richard J.L., Claude J. R., Rosselin G; Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population; *Diabetologia* 1980; 19: 205 - 210
- Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z.: The metabolic syndrome; *Lancet* 2005: Vol. 365: 1415 – 1428
- Elder D.H., Donnelly L., Wong A.F., Doney A., Choy A.M., Struthers A.,Lang C.: Glycaemic Control and the Development of Heart Failure in Diabetic Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction on Echocardiography; *Circulation* 2010; 122; A :12587
- Esposito K., Nappo F., Marfella R., Giugliano G., Giugliano F., Ciotola M., Quagliari L., Ceriello A., Giuliano D.: Inflammatory cytokine concentration are acutely increased by hyperglycemia in humans: Role of oxidative stress; *Circulation* 2002; 106: 2067 - 2072
- Esposito K., Giuliano D., Nappo F., Marfella R.: Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus, *Circulation* 2004; 110; 214 -219).
- de las Fuentes L., Brown A.L., Mathews S.J., Waggoner A.D., Soto P.F., Gropler R.J.,

Davila-Roman V.G.:

Metabolic syndrome is associated with abnormal left ventricular diastolic function independent of left ventricular mass; *European Heart Journal* 2007, Vol: 28: 553 – 559

- Fang Z.Y., Yuda S., Anderson V., Short L., Case C., Marwick T.H.: Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease; *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 611 - 617
- Haffner S.M., Valdez R.A., Hazuda H.P., Mitchell B.D., Morales P.A., Stern M.P., Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome x); *Diabetes* 1992, Vol. 41, No. 6, 715 - 722
- Hanefeld M., Schaper F., Postprandiale Hyperglykämie als Risikofaktor bei Herz – Kreislauf- Erkrankungen; *Herz* 2004; 29:480 – 487).
- Hanefeld M., Fischer S., Julius U.: Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: The Diabetes Intervention Study (DIS), *Diabetologia* 1996; 39: 1577 - 1583
- Hauner H., Bramlage P., Lösch C., Schunkert H., Wasem J., Jöckel K.-H., Moebus S.: Übergewicht, Adipositas und erhöhter Taillenumfang: Regionale Prävalenzunterschiede in der hausärztlichen Versorgung, *Deutsches Ärzteblatt* 2008, 105 (48): 827 – 833
- Harada A., Okada T., Niki K., Chang D., Sugawara M.: Online noninvasive one-point measurement of pulse wave velocity; *Heart Vessel* 2002, Vol.17: 61 – 68
- Henry R.M.A., M.D., Kostense P.J., PhD. Spijkerman A. M.W., PhD, Dekker J. M., PhD, Nijpels G, M.D., PhD, Heine R. J., M.D., PhD, Kamp O., PhD, Westerhof N., PhD, Bouter L.M., PhD, Stehouwer C.D.A., M.D., PhD: Arterial stiffness increase with deteriorating glucose tolerance status; The Hoorn Study; *Circulation* 2003; 107: 2089 – 2095
- van Heerebeek L., Hamdani N., Handoko M.L., Falcao-Pires I., Musters R.J., Kupreishvili K., Ijsselmuiden A.J.J., Schalkwijk C.G., Bronzwaer J., Diamant M., Borbely A., van der Velden J., Laarman G.J., Niessen H. W.M., Paulus W.J.: Diastolic

stiffness of the failing diabetic heart: Importance of fibrosis, advanced glycation end products and myocyte resting tension; *Circulation* 2008, 117: 43 – 51

- Hillis G.S., MB, PhD, Moller J.E., MD, Pellikka P. MD, Gersh B.J., MB, Dphil, Wright R.S., MD, Ommem S.R. MD, Reeder G.S., MD, Oh J.K., MD:  
Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/E<sub>s</sub> is a powerful predictor of survival after myocardial infarction; *Journal of the American College of Cardiology* 2004; Vol. 43: 360 – 367
- Hirai T. MD; Sasayama S., MD; Kawasaki T., MD; Yagi S.-I. PhD : Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction: A noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis; *Circulation* 1989; 80: 78 – 86
- Hsiao S.-H., MD, Chiou K.-R., MD, Porter T.R., MD, Huang W.-C., MD, Lin S.-K., MD, Kuo F.-K., MD Cheng C.-C, MD, Lin K.-L., MD, Lin S.-L., MD: Left atrial parameters in the estimation of left ventricular filling pressure and prognosis in patients with acute coronary syndrome; *Journal of American Cardiology* 2011; Vol. 107: 1117 – 1124
- Hojberg P.V., Vilsboll T., Rabol R., Knop F.K., Bache M., Krarup T., Holst J.J., Madsbad S.: Four week of near-normalisation of blood glucose improves the insulin response to glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes; *Diabetologia* 2009; 52: 199 – 207)
- Holman R., F.R.C.P., Sanjoy K. P., PH.D.; Bethel M.A., M.D., Matthews D.R., F.R.C.P., Neil H.A.W., F.R.C.P.: 10 year follow up of intensive glucose control in type 2 diabetes, *New England Journal of Medicine* 2008; 359: 1577 – 1589).
- Ingelsson E. MD., Sundström J., MD., PhD, Ärnlöv J., MD, PhD, Zethelius B., MD, PhD, Lind L., MD: Insulin resistance and risk of congestive heart failure; *JAMA* 2005; 294: 334 - 341
- International Expert Committee 2009, Report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes, *Diabetes Care* 32: 1327 - 1334)
- Jacob A.N., Salinas K., Adams-Huet B., Raskin P.: Weight gain in type 2 diabetes mellitus; *Diabetes, Obesity and Metabolism*, Vol. 9: 386 – 393

- Janert C., Landstedt-Hallin L., Malmberg K., Melcher A., Ohrvik J., Persson H., Ryden L.: A randomized trial of the impact of strict glycaemic control on myocardial diastolic function and perfusion reserve: the DADD study, *European J of Heart Failure* 2009; 11: 39 - 47
- Kahn R., Ph.D., Buse J. M.D., Ph.D., Ferrannini E., M.D., Stern M., M.D.: The metabolic syndrome: Time for a critical appraisal; *Diabetes Care* 28: 2289 – 2304
- Kannel W.B., MD, Mc Gee D.L., PhD: Diabetes and cardiovascular disease, *The Framingham Study*; *JAMA* 241 (19): 2035 - 2038
- Kawasaki T., Sasayama S., Yagi S.-S., Asakawa T., Hirai T.: Non – invasive assessment of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries; *Cardiovascular Research*, 1987; Vol 21: 678 – 687
- Kitabchi A.E., Temprosa M., Knowler W.C., Kahn S.E., Fowler S.E., Haffner S.M., Andres R., Saudek C., Edelstein S.L., Arakaki R., Murphy M.B., Shamon H.: Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the Diabetes Prevention Program; Effect of lifestyle intervention and Metformin; *Diabetes* 2005; 54: 2404 - 2414
- Knowler W.C., MD, Dr.PH., Connor-Barrett E., MD, Fowler S.E., Hamman R.F., MD, Dr. P.H., Lachin J.M., Sc.D., Walker E., D.N. Sc., Nathan D.M., MD: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with Lifestyle intervention or Metformin; *New England Journal of Medicine* 2002; Vol. 346: 393 – 403
- Kuroda S., Uzu T., Fujii T., Nishimura M., Nakamura S., Inenaga T., Kimura G.: Role of insulin resistance in the genesis of sodium sensitivity in essential hypertension; *Journal of Human Hypertension* 1999; Vol. 13: 257 – 262
- Lautamäki R., Airaksinen K.E., Seppänen M., Toikka J., Härkönen R., Luotolahti M., Borra R., Sundell J., Knuuti J., Nuutila P.: Insulin improves myocardial blood flow in

patients with type 2 diabetes and coronary artery disease; *Diabetes* 2006; 55; 511 - 516

- Liu Y., Yang Y.-M., Zhu J., Tan H., Liang Y., Li L., Li J.: Prognostic significance of hemoglobin A1c level in patients hospitalized with coronary artery disease. A systemic review and meta-analysis; *Cardiovascular Diabetology* 2011; 10:98
- Mc Isaak R.J., Thomas M.C., Panagiotopoulos S., Smith T.J., Hao H., Matthews D.G., Jerums G., Burrell L.M., Srivastava P.M.: Association between intrarenal arterial resistance and diastolic dysfunction in type 2 diabetes; *Cardiovascular Diabetology* 2008, 7: 15
- Mizushige K., Yao L., Noma T., Kiyomoto H., Yu Y., Hosomi N., Ohmori K., Matsuo H.: Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of myocardial collagen at insulin-resistant prediabetic stage of a type 2 diabetic rat model; *Circulation* 2000, 101: 899 – 907
- Moebus S., Hnisch J., Bramlage P., Lösch C., Hauner H., Wasem J., Jöckel K.-H.: Regionale unterschiedliche Prävalenz des metabolischen Syndroms; Institut für medizinische Informatik; Biometrie und Epidemiologie, *Deutsches Ärzteblatt* Jg.105; Heft 12; März 2008
- Nagai Y., Fleg J., Kemper M.K., Rywik T. M., Earley C.J., Metter E.J.: Carotid arterial stiffness as a surrogate for aortic stiffness: relationship between carotid artery pressure- strain elastic modulus and aortic pulse wave velocity; *Ultrasound in Medicine & Biology* 1999, Vol. 25, No. 2: 181 – 188
- Niki K., Sugawara M., Chang D., Harada A., Okada T., Sakai R., Uchida K., Tanaka R., Mumford C.E.: A new noninvasive measurement system for wave intensity: evaluation of carotid arterial wave intensity and reproducibility; *Heart Vessel* 2002, Vol. 17: 12 – 21
- Norhammar A., Tenerz A., Nilsson G., Hamsten A., Efendic S., Ryden L., Malmberg K.: Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnose of diabetes mellitus: a prospective study; *Lancet* 2002; 359: 2140 - 2144

- Ouwens D.M. & Diamant M.: Myocardial insulin action and the contribution of insulin resistance to the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy; Archives of Physiology and Biochemistry 2007, 113 (2): 76 – 86
  
- Reaven G., MD; Role of insulin resistance in human disease, Diabetes 1988; 37: 1595 - 1607
  
- Sabanayagam C., Liew G., Tai E.S., Shakar A., Lim S.C., Subramaniam T., Wong T.Y.: Relationship between glycated haemoglobin and microvascular complications: Is there a natural cut-off point for the diagnosis of diabetes?; Diabetologia 2009, 52: 1279 – 1289
  
- Salle A., Guilloteau G., Ryan M., Bouhanick B., Ritz P.: Effect of insulin treatment on the body composition of type 2 diabetic patients, Diabetes Med. 2004; 21: 1298 – 1303
  
- Salomaa V., MD, PhD, Riley W., PhD; Kark J.D., MD, PhD; Nardo C., MPH; Folsom A. R., MD: The ARIC Study: Non-Insulin-Dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes; National Public Health Institute, Department of Epidemiology and Health Promotion, Mannerheimintie 166, FIN-00300 Helsinki, Finland 1994).
  
- Savage G., Ewing P., Kirkwood H., Carter S.: Are undiagnosed IGT/IFG and type 2 diabetes common in heart disease and hypertension; Br J Diabetes Vasc Dis 2003; 3:414 - 416)
  
- Scherbaum W. Prof, Der Internist 9, 2000: 915 – 916
  
- Scognamiglio R., Negut C., Kreutzberg S.V., Tiengo A., Avogaro A., Effects of different insulin regimes on postprandial myocardial perfusion defects in type 2 diabetic patients, Diabetes Care 2006; 29: 95 - 100
  
- Seissler J., Reincke M., Diabeteszentrum, Medizinische Klinik – Innenstadt, Klinikum der Ludwig Maximilian Universität München: Normnahe Blutzuckereinstellung beim Typ- 2- Diabetes, Grundpfeiler der Behandlung zur Senkung vaskulärer Komplikationen; Der Internist 2007; 7: 676 - 685

- Sihem B., Ph.D., Abel E. D., MBBS, Dphil.: Diabetic Cardiomyopathy revisited; Circulation 2007; 115: 3213 – 3223
- Statistisches Bundesamt ,Todesursachenstatistik durch Diabetes mellitus. Pos.-Nr.250 der ICD-9, ab 1998 Pos.- Nr. E10 – E14 der ICD-10 , Deutschland 1980 – 2008
- Stratton I.M., Cull C.A., Adler A.I., Matthews D.R., Neil H.A.W., Holman R.R.: Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75); Diabetologia 2006; 49: 1761 – 1769
- Stumvoll M., Goldstein B.J., van Haeften T.W.: Typ 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy; Lancet 2005; 365: 1333 - 1346
- Sugawara M, Niki K., Furuhashi H., Ohnishi S., Suzuki S.: Relationship between the pressure and the diameter of the carotid artery in humans; Heart Vessel 2000,15: 49 - 51
- Tankova T., Chakarova N., Dakovska L., Atanassova I.: Assessment of HbA1c as a diagnostic tool in diabetes and prediabetes; Acta Diabetologia 2011; University Hospital of Endocrinology, Bulgaria
- Tenerz A., MD, Norhammar A.,MD, Silveira A. PhD, Hamsten A., MD, Nilsson G. MD, Ryden L., MD, Malmberg K., MD: Diabetes, insulin resistance and the Metabolic Syndrome in patients with acute myocardial infarction without previously known diabetes; Diabetes Care 2003; 26: 2770 - 2776
- Tripathy D., Mohanty P., Dhindsa S.; Elevation of free fatty acids induces inflammation and impaired vascular reactivity in healthy subjects; Diabetes 2003; Vol. 52: 2882 - 2887
- Turner R., Holman R., Stratton I., Cull C., Frighi V., Manley S., Matthews D., Neil A., McElroy H., Kohner E., Fox C., Hadden D., Wright D.: Tight blood pressure control and

risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes; UK Prospective Diabetes Study Group; BMJ 1998; Sept: 317: 701 – 713

- Utzschneider K.M., Carr D.B., Barsness S.M., Kahn E., Schwartz R.S.: Diet-induced weight loss is associated with an improvement in  $\beta$ -cell function in older men; Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2004; 89 (6): 2704 - 2710
- Uusitupa M., Lindi V., Louheranta A., Salopuro T., Lindström J., Tuomilehto J.: Long-Term improvement in insulin sensitivity by changing lifestyles of people with impaired glucose tolerance; Diabetes 2003; Vol. 52: 2532 – 2538
- de Veciana M. Major CA, Morgen MA: Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy; New England Journal of Medicine 1995; 333: 1237 – 1241)
- Vinerenau D., Nicolaidis E., Tweddel A.C., Mädler C.F., Holst B., Boden L.E., Cinteza M., Rees A.E., Fraser A. G.: Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus, related to serum lipids and glycated haemoglobin; Clinical Science 2003, 105: 591 – 599



## 7 Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Helene von Bibra, die mir durch die Überlassung des Themas und durch die Aufnahme in die Studiengruppe es ermöglicht hat, über die Healthy-Heart-Studie zu promovieren. Insbesondere möchte ich mich bei ihr für die stets engagierte, zuverlässige und konstruktive Zusammenarbeit in den letzten Jahren bedanken.

Ein großes Dankeschön gilt ebenfalls Frau Prof. Dr. med. P.-M. Schumm-Draeger, Leiterin der Abteilung Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie des Klinikums Bogenhausen, Städtisches Klinikum München, für die Möglichkeit dieses Thema bearbeiten zu können.

Frau Petra Wolf vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie des Klinikums rechts der Isar möchte ich herzlich für die Unterstützung und sehr konstruktive, wie auch zuverlässige Beratung bezüglich der statistischen Auswertung danken.

Von Herzen danke ich meiner Familie, die mich in den letzten Jahren zu jeder Zeit unterstützt und motiviert hat, mit Interesse, Geduld und vielen positiven Gedanken mir zur Seite stand und es mir ermöglicht hat, diese Arbeit sowie das Medizinstudium zu absolvieren.



# 8 Curriculum Vitae

Zur Person:	Katy Traore Breslauer Ring 21 83278 Traunstein
Geburtsdatum	30.07.1981
Geburtsort:	Nördlingen
Familienstand:	ledig
Staatsangehörigkeit:	deutsch
2. Staatsexamen Medizin:	Technische Universität München (Herbst 2011)
Studium der Medizin:	Ludwig-Maximilian Universität München (Okt. 2005 - Sept. 2007 )
Studium der Medizin:	Technische Universität München (Okt. 2007 - Nov. 2011)
<u>Praktisches Jahr:</u>	
Aug.- Dez. 2010	Anästhesie Kreiskrankenhaus Erding Chefarzt Dr. Michael W.Oßwald
Dez.-März 2010/2011	Innere Medizin: Klinikum rechts Isar  Kardiologie: Prof. Dr. Schömig Gastroenterologie: Prof. Dr. Schmid
März-Juli 2011	Chirurgie: Klinikum rechts der Isar Prof. Dr. H. Friess
<u>Famulaturen:</u>	
Aug./Sept. 2008	Klinikum Bogenhausen Endokrinologie, Diabetologie, Angiologie
März 2009	Versorgungszentrum Berchtesgaden Diabetologische Schwerpunktpraxis
August 2009	Gynäkologie, Frauenklinik und Poliklinik im Klinikum rechts der Isar
März 2010	Gastroenterologie im Klinikum Traunstein
<u>Ausbildung:</u>	
Okt. 2002 – Sept.2005	Ausbildung zur Gesundheits- und Krankenpflegerin im Kreiskrankenhaus Bad Reichenhall

Berufspraxis:

Okt. 2001 – April 2002

Hilfe in der Personalabteilung und  
Produktion der Dragenopharm in  
Tittmoning

Mai 2002 – Sept. 2002

Ambulanter Pflegedienst der AWO  
Freilassing

Praktika:

Juli – September 2001

Pflegepraktikum im Klinikum Traunstein

Schulbildung:

Abitur am Rottmayr- Gymnasium in  
Laufen (2001)