

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)

**Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin:
Therapie-Effekte auf Stoffwechsel, Herzfunktion und vaskuläre
Funktion bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus
unter intensiviert konventioneller Insulintherapie**

Stephanie Pauker

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

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

Prüfer der Dissertation:

- 1. apl. Prof. Dr. H. F. Freifrau von Bibra**
- 2. Univ.-Prof. Dr. J. J. Hauner**

Die Dissertation wurde am 10.09.2010 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.11.2010 angenommen.

Meiner Mutter
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Aktuelle Entwicklung des Diabetes mellitus Typ 2	1
1.2. Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen	1
1.3. Limitationen und neue Ansätze vaskulärer Ultraschall- und Echokardiographiemethoden.....	6
1.4. Therapeutische Stoffwechselkontrolle bei Diabetes mellitus	7
1.4.1. Charakteristika von Analog- versus Humaninsulinen.....	8
1.5. Studienlimitationen / Ausblick in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2.....	10
1.6. Fragestellung	11
2. Material und Methoden.....	12
2.1. Studiendesign	12
2.2. Patientenauswahl	13
2.2.1. Einschlusskriterien	13
2.2.2. Ausschlusskriterien	13
2.2.3. Abbruchkriterien	13
2.3. Studientherapie.....	14
2.4. Studienziele	16
2.4.1. Primäres Studienziel.....	16
2.4.2. Sekundäre Studienziele	16
2.4.2.1. Labor	16
2.4.2.2. Kardial	17
2.4.2.3. Vaskulär	17
2.4.2.4. Hämodynamisch.....	18
2.4.2.5. Sonstige Parameter	18
2.5. Untersuchungsablauf.....	19
2.6. Ultraschall Techniken	20
2.6.1. Traditionelle Echokardiographie.....	20
2.6.2. Gewebedoppler.....	21
2.6.3. Ultraschall der Arteria carotis communis.....	25
2.7. Statistische Auswertung	32
3. Ergebnisse	33
3.1. Deskription des bei Studienbeginn eingeschlossenen Patientenkollektivs	33

3.2. Therapieeffekte.....	35
3.2.1. Analog- vs. Humaninsulingruppe im Vergleich von Studienbeginn vor und 12 Monate nach der Studientherapie.....	35
3.2.1.1. Metabolische Kontrolle.....	35
3.2.1.2 Kardial.....	38
3.2.1.3. Vaskulär.....	43
3.2.1.4. Sonstige Parameter.....	45
3.2.2. Subgruppenanalyse.....	47
3.2.2.1. Labor.....	47
3.2.2.2. Kardial.....	51
3.2.2.3. Vaskulär.....	53
3.3. Korrelationen, Regressionen, unabhängige Faktoren.....	54
4. Diskussion.....	57
4.1. Metabolische Einstellung.....	57
4.1.1. Blutzuckerkontrolle.....	57
4.1.1.1. Postprandiale Glucose.....	57
4.1.1.2. HbA1c.....	59
4.1.1.3. Hypoglykämien.....	61
4.1.2. Lipide.....	63
4.2. Kardial.....	64
4.2.1. Myokardiale systolische und diastolische Geschwindigkeiten.....	66
4.2.2. Traditionelles transmitrales Einflussmuster E und A.....	70
4.3. Vaskuläre Funktion.....	72
4.3.1. Endotheliale Funktion.....	73
4.3.2. Arterielle Steifigkeit.....	75
4.4. Sonstige Parameter.....	77
4.4.1. Risiko makro- und mikrovaskulärer Erkrankungen.....	77
4.4.2. Hämodynamik.....	79
4.4.3. Körpergewicht.....	81
5. Zusammenfassung.....	83
6. Literaturverzeichnis.....	86
7. Danksagung.....	108
8. Curriculum Vitae.....	109

Abkürzungsverzeichnis

A	spätdiastolische A-Welle der diastolischen Myokardfunktion
A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer
al.	alii
ASS	Aspirin
ATII-Antagonist	Angiotensin-II-Antagonisten
β	Steifigkeitsindex
β -Blocker	Beta-Adrenozeptor-Antagonisten
BE	Broteinheit
BMI	Body-Mass-Index
B-Mode	Brightness-Mode
bzw.	beziehungsweise
Ca ²⁺ -Antagonist	Calciumantagonist
CAN	Cardiale Autonome Neuropathie
CT	konventionelle Insulintherapie
CRP	C-reaktives Protein
Δ	therapieinduzierte Differenz
d.h.	das heißt
ε	Pressure Strain Elasticity Modulus, Elastizitätsmodul
E	frühdiastolische E-Welle der diastolischen Myokardfunktion
EKG	Elektrokardiogramm
E/Ve	Index zur Abschätzung des linksventrikulären Füllungsdrucks
Geschw. A. carotis com.	Geschwindigkeit in der A. carotis communis
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
HbA1c	dritte chromatogr. Fraktion des glykosylierten $\alpha_2\beta_2$ -Hämoglobins
HDL	High Density Lipoprotein
ICT	intensiviert konventionelle Insulintherapie
IE	Internationale Einheit
IMT	Intima-Media-Dicke
Ins.inj. gesamt	Insulininjektionen gesamt
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	linker Vorhofdiameter (Längsschnitt)

LDL	Low Density Lipoprotein
LV ED	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (Querschnitt)
MCH	mean corpuscular Haemoglobin
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration
MCV	mean corpuscular volume
M-Mode	Motion-Mode
NPH-Insulin	Neutrales Protamin Hagedorn Insulin
n.s.	nicht signifikant
NT-pro-BNP	N-terminales pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association, Einteilung der Herzinsuffizienz
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PNP	Polyneuropathie
post	postprandial (120 min. nach standardisiertem 4 BE-Frühstück)
PP	Pulse Pressure, Pulsdruck
PTA	Perkutane Transluminale Angioplastie
PTCA	Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie
PW	posteriore Wanddicke
PWV	Pulswellengeschwindigkeit
RPP	Rate Pressure Product, Frequenz-Druck-Produkt
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
u.a.	unter anderem
Va	maximale spätdiastolische Myokardgeschwindigkeit
Ve	maximale frühdiaastolische Myokardgeschwindigkeit
VHF	Vorhofflimmern
Vs	maximale systolische Myokardgeschwindigkeit
vs.	versus
W1	erste positive Spitze der Wave Intensity
W2	zweite positive Spitze der Wave Intensity
WI	Wave Intensity
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1. Aktuelle Entwicklung des Diabetes mellitus Typ 2

Aufgrund von globalen Lebensstilveränderungen breiten sich Übergewicht und Adipositas weit und rasch aus. Der erwartete Anstieg in den nächsten Jahrzehnten wird sich vorwiegend in den dicht bevölkerten Entwicklungsländern – am stärksten in Indien und China – zeigen. Gleichzeitig wird die Inzidenz und Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 steil ansteigen, so dass – ausgehend von 175 Millionen Patienten im Jahr 2000 – nach realistischen Einschätzungen eine drastische Zahl von weltweit 353 Millionen Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 im Jahr 2030 erwartet wird [Yach et al. 2006, Roglic et al. 2005]. Wie in aktuellen Printmedien plakativ formuliert, macht hierbei keine Erkrankung eine so dramatische Veränderung von der „milden Alterserkrankung“ zum künftigen „Killer Nummer 1“ durch wie Diabetes mellitus Typ 2 [Lenzen-Schulte 2006].

1.2. Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen

Die Bedeutung des Diabetes mellitus wird dadurch untermauert, dass Diabetiker im Vergleich zu stoffwechselgesunden Personen ein zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen und somit eine deutlich erhöhte Morbidität und Mortalität in sich tragen [Kannel et al. 1979, Stamler et al. 1993, Goldbourt et al. 1993]. Der erst relativ kürzlich beleuchtete, enge Zusammenhang von Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen wird dadurch verdeutlicht, dass in den letzten Jahren ein großer Anteil der gesamten kardiovaskulären Mortalität – und dieser Anteil wird sich zukünftig noch deutlich vergrößern – auf Diabetes mellitus zurückzuführen ist [King et al. 1998, Kanters et al. 1999, Bartnik et al. 2003]. Eine Gesundheitstudie vor wenigen Jahren zeigte, dass bis zu 70 % von diabetischen Patienten eine kardiovaskuläre Erkrankung hatten und 28 % der Patienten mit bekannter KHK wiederum diagnostizierte Diabetiker waren. Vor allem aber wies eine erstaunlich hohe Zahl von 80 % der Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom einen abnormalen Glucosemetabolismus, entweder in Form von z.T. noch nicht bekanntem Diabetes mellitus oder von gestörter Glucosetoleranz, auf [Laakso et al. 1997, EUROASPIRE II Group 2001, Norhammar et al. 2002]. Das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko und die kardiovaskuläre Mortalität sind weiter von dem Grad der Hyperglykämie abhängig [Moss et al. 1994, Andersson et al. 1995, Kuusisto et al. 1994], so dass deutlich wird, welche

Bedeutung der Plasmaglukosekonzentration als beständigem, aber modifizierbarem kardiovaskulären Risikofaktor zuzuschreiben ist.

Speziell der nach zwei Stunden postprandial bestimmte Blutzuckerspiegel ist hierbei von tragender Rolle [DECODE Study Group 1998, Wahl et al. 1998, Coutinho et al. 1999, Tominaga et al. 1999, Chiasson et al. 2003]. Daten von Populations-basierten Longitudinalstudien belegen nämlich, dass bereits Personen mit isolierter 2-h-postprandialer Hyperglykämie – wie sie häufig und gerade bei älteren Personen vorliegt [DECODE Study Group 1998] – ein mindestens doppelt so hohes Risiko der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität im Vergleich zu Nicht-Diabetikern haben [Shaw et al. 1999].

Bei den kardiovaskulären Erkrankungen des Diabetikers wird als eigenständiger Terminus eine „diabetische Kardiomyopathie“ genannt, die eine frühe Störung der diastolischen Myokardfunktion einbezieht [Rodrigues et al. 1992/1995/98]. Pathophysiologische Mechanismen sind hierbei multifaktoriell und beinhalten metabolische und vaskuläre Komponenten. Die diabetische Kardiopathie umfasst eine Störung mit Involvierung von myokardialen, interstitiellen, Koronar- und Nervenstrukturen [Strauer et al. 1997]. Beeinträchtigungen der myokardialen Mikrozirkulation, der koronaren Flussreserve und der diastolischen Funktion prägen bereits früh den Krankheitsverlauf [Celentano et al. 1995, Liu et al. 2001, Strauer et al. 1997]. Hierbei stellt sich die myokardiale diastolische Dysfunktion als das vorwiegende und prognostisch ungünstige Phänomen dar. Üblicherweise kann eine diastolische Dysfunktion bei Patienten höheren Alters, mit arterieller Hypertonie, KHK und Diabetes mellitus gefunden werden [Zabalgaitia et al. 2001, Yuda et al. 2003, Liu et al. 2001]. Diese ist weit verbreitet und wurde in 21 % der allgemeinen Bevölkerung, in der die Prävalenz einer klinischen Herzinsuffizienz $\leq 2,2$ % beträgt, nachgewiesen [Redfield et al. 2003]. Unter Diabetikern jedoch ist die Prävalenz einer diastolischen Dysfunktion auch ohne vorliegende Herzinsuffizienz und trotz adäquater metabolischer Kontrolle deutlich höher [Zabalgaitia et al. 2001, Poirier et al. 2001]. In aktuellen Arbeiten [Fang et al. 2005, von Bibra et al. 2005] kann eine signifikante diastolische Dysfunktion sogar bei ≥ 50 % der Diabetiker beobachtet werden, während die systolische Herzfunktion im Allgemeinen zunächst noch erhalten bleibt. Bereits eine milde Form der diastolischen Dysfunktion hat prognostische Bedeutung, die sich wiederum deutlich in der damit vergesellschafteten Verdopplung der kardialen Mortalität und der Gesamtmortalität zeigt [Bella et al. 2002]. Das Risiko von Diabetikern, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, ist bei Männern vierfach, bei Frauen sogar achtfach erhöht [Kannel et al. 1979]. So ist die Kombination von Diabetes

mellitus und Herzinsuffizienz recht häufig, denn eine Herzinsuffizienz findet sich insgesamt bei 0,4 % bis 2 % der europäischen Bevölkerung. In 10 % bis 35 % einer Herzinsuffizienz liegt parallel dazu ein Diabetes mellitus vor [The NETWORK Investigators 1998, The CONSENSUS Trial Study Group 1987, McKelvie et al. 1999], wobei der Anteil des Diabetes bei höheren Graden der Herzinsuffizienz bis zu 86 % beträgt [Reis et al. 1997]. Nachdem Ende der Siebziger Jahre die Ergebnisse der Framingham Studie publiziert worden waren, die erstmals einen Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz darstellten [Kannel et al. 1979], galt einige Zeit später kongestive Herzinsuffizienz als unabhängiger Vorhersageparameter eines nachfolgenden Diabetes mellitus Typ 2 [Amato et al. 1997]. Diabetes mellitus zeigte sich wiederum als unabhängiger Risikofaktor für eine Herzinsuffizienz, wobei das Risiko mit der Schwere der Erkrankung stieg. Beispielfhaft vergrößerte ein einprozentiger Anstieg des HbA1c das Risiko, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln um 8 % im mittleren und sogar um 15 % im höheren Lebensalter bei Personen mit und ohne bekannten Diabetes mellitus. Die SOLVD-Studie besagte weiter, dass Diabetes mellitus ein unabhängiger Risikofaktor der Morbidität und Mortalität bei Patienten mit symptomatischer und asymptomatischer Herzinsuffizienz ist [Shindler et al. 1996]. Im Falle einer Herzinsuffizienz haben Diabetiker – verglichen mit nicht-diabetischen Patienten – eine noch ungünstigere Prognose, welche möglicherweise auf ein schlechteres Ergebnis nach stattgehabtem Myokardinfarkt, eine diabetische Kardiomyopathie, den Schweregrad und Verlauf einer KHK und eine gestörte autonome Funktion zurückgeführt werden kann [Bartnik et al. 2003]. Die erhöhte Mortalität nach stattgehabtem Herzinfarkt von diabetischen gegenüber nicht-diabetischen Patienten war in vier weiteren Studien mit einer diastolischen Dysfunktion vereinbar, denn die normale kompensatorische hyperkinetische Antwort in nicht-infarzierten Regionen war bei Diabetikern gestört [Woodfield et al. 1996], und eine erniedrigte regionale systolische Funktion wurde in jenen Bereichen gefunden [Iwasaka et al. 1992, Takahashi et al. 1989]. Zudem konnte eine diastolische Dysfunktion als frühes Zeichen einer myokardialen Ischämie ermittelt werden [Detry 1996].

Rückschließend könnte eine striktere metabolische Kontrolle – nicht zuletzt durch konsequente Normalisierung des gestörten Glucosestoffwechsels mit der Gabe von Insulin etc. – zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung den Umbau des Myokards und die Atheromatose verzögern [Bartnik et al. 2003] und das Auftreten einer Herzinsuffizienz möglicherweise verhindern [Iribarren et al. 2001]. Oft werden nämlich therapeutische Bemühungen erst zu einem späten Zeitpunkt der Erkrankung begonnen, so dass nur noch eine

mäßige symptomatische Verbesserung und lebensverlängernde Maßnahmen erreicht werden können. Darum sind – gerade mit Blick auf die große und steil ansteigende Zahl von Risikopatienten – vereinte Kräfte von Kardiologen und Diabetologen in Bezug auf das Herausfiltern von Hochrisikopatienten und präventive Maßnahmen dringend nötig, zumal eine verbesserte, frühe und aggressivere Therapie wahrscheinlich kosteneffektiv wäre – wie sich bereits in der aggressiven metabolischen Therapie von Diabetikern nach Myokardinfarkt erwies [Almbrand et al. 2000]. Dies dürfte gerade in der jetzigen Zeit der politischen Debatten und tiefeschürfenden Veränderungen des Gesundheitssystems in zentralem Interesse stehen, zumal sich in Deutschland nach Hochrechnungen die Kosten allein für die Behandlung des Diabetes mellitus derzeit jährlich auf sechzig Milliarden Euro belaufen [Lenzen-Schulte 2006]. Als besonders positiv ist in diesem Zusammenhang zu nennen, dass es Hinweise auf eine dynamische Komponente im diabetischen Myokard gibt. Die diastolische Dysfunktion ist sowohl für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [von Bibra et al. 2004], als auch Diabetes mellitus Typ 1 [Hansen et al. 2002] als potentiell reversibel zu sehen, zumal die Hyperglykämie eine wichtige und potentiell reversible Ursache einer diastolischen Dysfunktion bei Typ 2-Diabetikern darstellt [von Bibra et al. 2004].

Als gemeinsamer Schnittpunkt von kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2 und metabolischem Syndrom kann in Anlehnung an Diamant et al. [Diamant et al. 2006] eine endotheliale Dysfunktion gesehen werden, die sich insbesondere auch auf die vaskuläre Funktion auswirkt. Bereits seit längerem ist bekannt, dass die arterielle Steifigkeit eine wichtige Rolle für die Prognose kardiovaskulärer Erkrankungen spielt [Safar 1986]. Eine erhöhte arterielle Steifigkeit stellt bei Diabetikern eine dysfunktionelle Eigenschaft des arteriellen Blutkreislaufes bzw. eine frühe Form der diabetischen Vaskulopathie dar. Sie geht der Entwicklung einer klinisch manifesten kardiovaskulären Erkrankung voraus, wird aber erst seit wenigen Jahren als bedeutender unabhängiger Vorhersageparameter kardiovaskulärer Erkrankungen erkannt [Woodman et al. 2003]. Eine erhöhte arterielle Steifigkeit kann zur Entstehung und Progression von Hypertonie, linksventrikulärer Hypertrophie und Dysfunktion und herabgesetzter myokardialer Perfusion beitragen, wobei all jene Parameter bei Diabetes mellitus Typ 2 stark prävalent sind. Deshalb könnte es sich als nützlich erweisen, jene Diabetiker zu identifizieren, die einem besonderen Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen, einschließlich Hypertonus, ventrikuläre diastolische Dysfunktion und pAVK in Folge einer erhöhten arteriellen Steifigkeit unterliegen. Bereits einige frühere Studien deuteten darauf, dass Diabetes mellitus [Woolam et al. 1962, Lo et al. 1986, Wahlqvist et al.

1988, Lehmann et al. 1992] und erhöhte Insulinspiegel [Neutel et al. 1992, Kupari et al. 1994] mit einer erhöhten Steifigkeit der arteriellen Wand assoziiert sind. Unter pathophysiologischem Blickpunkt ist Glucose per se mit Atherosklerose durch verschiedene Mechanismen ursächlich verknüpft [Coutinho et al. 1999], wie z.B. durch erhöhten oxidativen Stress [Baynes 1991, Lyons 1993, Giugliano et al. 1996], nicht-enzymatische Glykosylierung von LDL, anderen Apolipoproteine [Lyons 1992] und Gerinnungsfaktoren (Fibrin und Antithrombin-III) [Vlassara et al. 1994] und Ablagerung der sogenannten Advanced Glycation End-Products in Gefäßwand und Matrix [Vlassara et al. 1994]. Weiterhin besteht die Einschränkung [Coutinho 1999], dass eine Glucoseerhöhung nicht als Einzelfaktor, d.h. unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren, Hyperinsulinämie, Hypertriglyceridämie, niedrigem HDL, viszeraler Adipositas und Hypertonie, die wiederum mit Atherosklerose verbunden sind, beurteilt werden kann. Alle erwähnten Faktoren fallen bei hyperglykämischen Patienten tendenziell höher aus. Die Kombination aus Insulinresistenz, kompensatorischer Hyperinsulinämie, Glucoseintoleranz, Hypertriglyceridämie und niedrigem HDL ist seit 20 Jahren wohl bekannt und als Insulinresistenz-Syndrom, als Syndrom X oder als metabolisches Syndrom bezeichnet [Reaven 1988]. In der Annahme, dass Insulinresistenz das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen vergrößert, konnten experimentelle Studien seither eine Ausdehnung und Änderung dieses Begriffes bewirken, so dass neben der Insulinresistenz, Glucoseintoleranz, Dyslipidämie, zentrale Adipositas, Hypertension, ein gerinnungsfördernder Status, Entzündung, Hyperurikämie, Hyperhomozysteinämie und endotheliale Dysfunktion hinzugefügt wurden [Reaven 2005]. Erhöhte Blutzuckerwerte per se sind also von großer Bedeutung für eine eingeschränkte vaskuläre Funktion, welche zu der diastolischen Dysfunktion bei Diabetes mellitus beiträgt [Soläng et al. 1999].

Bei Typ 2-Diabetikern kann durch eine normnahe Blutzuckereinstellung jedoch der atherosklerotische Prozess verzögert und die Prognose verbessert werden [Gaede et al. 2003]. Vom therapeutischen Ansatz her konnten Gaede et al. bei Typ 2-Diabetikern mit bereits bestehender Mikroalbuminurie zeigen, dass eine gezielte, intensiviertere und multifaktorielle Therapie einer konventionellen Behandlung im Hinblick auf modifizierbare Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen – nicht nur durch eine signifikante Senkung des HbA1c – überlegen war, sondern auch ein signifikant niedrigeres, um 50 % reduziertes Risiko für kardiovaskuläre und mikrovaskuläre Erkrankungen bestand.

Inwieweit sich jedoch ein günstiger Effekt auf jene Parameter unter verschiedenen Insulintherapien ableiten lässt, bleibt offen und steht somit zur weiteren Untersuchung aus.

1.3. Limitationen und neue Ansätze vaskulärer Ultraschall- und Echokardiographiemethoden

In der bisherigen Forschung konnte unter Verwendung einer Vielzahl an Parametern und Messmethoden nahezu durchgängig eine erhöhte arterielle Wandsteifigkeit bei Diabetikern belegt werden, indem die Steifigkeit der großen Arterien hauptsächlich über die zentrale Pulswellengeschwindigkeit [Lehmann et al. 1992, Aoun et al. 2001, Salomaa et al. 1995] oder die zentrale Blutdruckamplitude [Aoun et al. 2001] untersucht wurde.

In einer aktuellen Studie [Avgeropoulou et al. 2006] von Typ 2-Diabetikern wurde neben signifikant erhöhten Werten der Steifigkeitsindices ϵ , β und der Pulswellengeschwindigkeit auch ein neu eingeführter Parameter der Wave Intensity – W1 in der frühen Systole – als signifikant erhöht beschrieben. Die neuen vielversprechenden Parameter der Wave Intensity wurden auch in der vorliegenden Arbeit zur Beurteilung der arteriellen Funktion herangezogen. Als Ausblick bleibt zu erwähnen, dass jene vaskulären Techniken einfach, verlässlich, hochpraktikabel und mit einem minimal erforderlichen Trainingslevel in der klinischen Routine gut einsetzbar sind. Sofern künftige Studien ausstehende Fragen beantworten könnten, sollte nach Woodman und Watts [Woodman et al. 2003] die Messung arterieller Steifigkeit und Funktion ein Routinetest für Diabetiker werden, um das kardiovaskuläre Risiko und die Effektivität von therapeutischen Interventionen bestimmen zu können.

Bezüglich der echokardiographischen Untersuchung bei Diabetikern erwies sich bislang die Beurteilung der Myokardfunktion unter medikamentöser Intervention als problematisch, da sich viele der bisher angewendeten Untersuchungsmethoden wegen mangelnder Sensitivität oder Quantifizierung insgesamt als ungeeignet erwiesen, eine hierunter veränderte Herzfunktion aufzuzeigen. Im Gegensatz zu der traditionellen zwei-dimensionalen Echokardiographie oder Doppler-basierten Untersuchungen der mitralen Einflussmuster, die insbesondere bei Verlaufskontrollen aufgrund der bimodal reagierenden Parameter Fehlinterpretationen verursachen können, ermöglicht die neuere Methodik des Gewebedopplers die sensitive Quantifizierung von systolischer und diastolischer Funktion

und somit das Aufzeigen der im Laufe einer fortschreitenden Dysfunktion zunehmend reduzierten diastolischen Myokardfunktion [Appleton et al. 1992, Poirier et al. 2001]. Durch die Quantifizierung der systolischen und diastolischen linksventrikulären Funktion als Mittelwert regionaler Myokardspitzengeschwindigkeiten [von Bibra et al. 2005, Sohn et al. 1997] stellt die Gewebedoppler-Sonographie eine wertvolle Methode dar und kommt in der vorzustellenden Arbeit zur Anwendung.

Obig aufgeführte Daten lassen also erkennen, dass eine quantifizierende, sensitive und einfach anwendbare Technik für das Erkennen und das Follow-up einer myokardialen Dysfunktion bei Diabetikern von Nöten ist, bevor eine eingeschränkte Herzfunktion in ihrem klinischen Verlauf von subklinischer Störung bis zur Herzinsuffizienz wahrgenommen und therapeutisch angegangen werden kann.

1.4. Therapeutische Stoffwechselkontrolle bei Diabetes mellitus

Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2 werden initial zumeist diätetisch und durch eine Änderung der Lebensgewohnheiten – insbesondere Umstellung der Ernährungsgewohnheiten, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion – mit dem Ziel einer adäquaten Blutzuckerkontrolle therapiert. Wird dieses Therapieziel nicht erreicht, so werden in der Regel zusätzlich orale Antidiabetika verabreicht. Wird hiermit weiterhin keine ausreichende metabolische Einstellung erzielt, so wird zusätzlich zu oralen Antidiabetika oder als alleinige Therapieform eine Insulintherapie begonnen. Hierbei stehen unterschiedliche Insulinschemata zur Verfügung: Bei der konventionellen Insulintherapie (CT) wird zu festgesetzten Zeiten eine bestimmte Menge Mischinsulin gespritzt, zumeist zweimal täglich. Diese Therapieform erfordert die konsequente und pünktliche Einnahme von festgelegten Mahlzeitenmengen. Weil diese Therapie ein eher praxisfernes schematisches Ernährungsverhalten voraussetzt, ist keine flexible Gestaltung der täglichen Mahlzeiten möglich, desweiteren ist das Risiko von Hypoglykämien bei Nichteinhalten der Mahlzeiten beinhaltet.

Die intensiviert konventionelle Insulintherapie (ICT) bzw. Basis-Bolus-Therapie besteht hingegen zum einen aus der Gabe von kurzwirksamem Insulin zu den Mahlzeiten und zum anderen der Gabe von langwirksamem Basalinsulin. Dieses Behandlungsschema wird grundsätzlich bei Diabetes mellitus Typ 1 angewandt, sowie zunehmend auch bei Diabetes mellitus Typ 2. Die intensiviert konventionelle Insulintherapie ermöglicht Vorteile in Form einer deutlich variableren Lebensführung als unter konventioneller Insulintherapie. So

können beispielsweise Anpassungen an die aktuelle Lebenssituation einfacher vorgenommen werden. Zudem bieten die hierbei verwendeten kurz- und langwirksamen Insuline – insbesondere die neueren Analoginsuline – eine Vielzahl an Vorteilen, auf die im Weiteren ausführlich eingegangen wird. Anzumerken ist jedoch, dass die ICT gegenüber der CT eine höhere Compliance seitens der Patienten mit vermehrten, regelmäßigen Blutzuckermessungen und eigenständigen Anpassungen erfordert. Letztlich stellt eine intensiviert konventionelle Insulintherapie (ICT), bestehend aus einer Basis-Bolus-Therapie mit langwirksamem Insulin und Mahlzeitassoziiertem kurzwirksamem Insulin, oft die beste Möglichkeit dar, eine normnahe Diabeteseinstellung zu erlangen.

Weiterhin sei genannt, dass die UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) mit dem Vergleich einer diätetischen Einstellung versus oralen Antidiabetika versus Insulintherapie belegen konnte, dass ein intensives Management des Diabetes mellitus Typ 2 bzw. eine damit verbundene verbesserte Stoffwechselkontrolle das Risiko chronischer mikrovaskulärer Komplikationen herabsetzt und die Mortalität deutlich reduziert [UKPDS 1998]. Demnach sind zunächst hauptsächliche therapeutische Ziele eine Optimierung der Blutzuckerkontrolle, Reduktion von Übergewicht, Normalisierung von Lipidstörungen und erhöhtem Blutdruck, Einhaltung einer Diät und körperliche Ertüchtigung, die auf eine Gewichtsreduktion abzielt. Als weitere Therapieziele sind neben der Risikofaktor-Intervention der Erhalt bzw. die Wiederherstellung von Lebensqualität, Symptommfreiheit, Vermeidung von Akutkomplikationen (Infektionen, Koma, Hypoglykämie u.a.) und Vermeidung von Folgekrankheiten zu nennen, wofür eine Insulintherapie letztlich häufig von Nöten ist [The American Diabetes Association 1995, Yki-Järvinen 2001, Matthaai et al. 2008]. Beim Therapievergleich in Bezug auf mikrovaskuläre, aber auch kardiovaskuläre Komplikationen konnte zudem die Kumamoto Studie bei Typ 2-Diabetikern beispielhaft zeigen, dass die günstigeren Effekte auf Seiten einer intensiviert konventionellen Insulintherapie gegenüber Mischinsulin liegen [Shichiri et al. 2000].

1.4.1. Charakteristika von Analog- versus Humaninsulinen

Analoginsuline können im Vergleich zu Humaninsulinen sowohl bei Diabetes mellitus Typ 1, als auch bei Diabetes mellitus Typ 2, die Möglichkeit der Stoffwechsoptimierung bieten. Die zugrunde liegenden Eigenschaften kurzwirksamer Analoginsuline gegenüber Humaninsulinen lassen erkennen, dass kurzwirksames Normalinsulin (Humaninsulin) durch

eine Wirkdauer von 4-6 Stunden, sowie ein langsames Anfluten der Wirkung charakterisiert ist. Dementgegen stehen die Vorteile des neueren kurzwirksamen Analoginsulins in Form einer kürzeren Wirkdauer von nur mehr 3-4 Stunden, gepaart mit einem schnelleren Anfluten, welches sich somit günstig auf postprandiale Blutzuckerwerte auswirkt. Die verkürzte Wirkdauer bietet demnach weniger „Überhang“ der Insulinwirkung, so dass das Risiko für nachfolgende Hypoglykämien geringer wird.

Langwirksame Analog- und Humaninsuline auf der anderen Seite zeigen folgende Charakteristika: Langwirksames NPH-Insulin (Humaninsulin) besitzt eine Wirkdauer von 10-14 Stunden, mit einem deutlichen Wirkmaximum nach 4-6 Stunden. Die neueren langwirksamen Insulinanaloga hingegen versprechen bei ansonsten gleich guter bzw. verbesserter Stoffwechselkontrolle eine längere Wirkdauer, jedoch ein flacheres Wirkprofil, so dass die Gefahr des Auftretens von Hypoglykämien reduziert wird. Ursächlich dafür ist bei Insulin Detemir ein Verzögerungsmechanismus an der Injektionsstelle durch Bildung kurzer Hexamer-Ketten und Bindung an Albumin. Aus jener Albuminbindung heraus wird Insulin Detemir dann kontinuierlich freigesetzt, was folglich zu stabilen und reproduzierbaren Plasmaglucoosespiegeln führt und eine gleichmäßige Insulinwirkung über etwa 20 Stunden erzielt.

In Bezug auf beide Insulintypen sind als häufige Nachteile des Humaninsulins auch die Notwendigkeit von Zwischenmahlzeiten, der Wirkungseinknick nach 4:00 Uhr morgens mit dem damit verbundenen Auftreten von Nüchternhyperglykämien, sowie eine Gewichtszunahme zu nennen. Im Gegensatz hierzu lassen sich für Insulinanaloga – zusätzlich zu ihrem Vorliegen in löslicher Form – die Vorteile einer Reduktion von Nüchtern-Hyperglykämien und von erheblichen intraindividuellen Blutzuckerschwankungen, sowie ein konstanteres Körpergewicht erwarten.

Die Erforschung der Wirksamkeit von Analog- gegenüber Humaninsulinen in den letzten Jahren bezog sich zumeist auf Personen mit Diabetes mellitus Typ 1. Zum anderen zeigten jene Untersuchungen teils kontroverse Ergebnisse, so dass eine ausreichende und fundierte Aussage bezüglich Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 aussteht. Desweiteren gibt es wenig Literatur, inwieweit sich verschiedene Insulintypen in der intensiviert konventionellen Insulintherapie auf das kardiovaskuläre Risikoprofil auswirken.

Als kurzer Ausblick sei jedoch erwähnt, dass – wie bereits beschrieben – gerade hohe postprandiale Blutzuckerspiegel ein hauptsächlich kardiovaskulärer Riskofaktor sind

[Coutinho et al. 1999, DECODE Study Group 2001, Tominaga et al. 1999, Chiasson et al. 2003]. Durch die Gabe von kurzwirksamem Analoginsulin gegenüber kurzwirksamem Humaninsulin bzw. Placebo konnten Typ 2-Diabetiker eine signifikant verbesserte postprandiale Blutzuckerkontrolle erfahren [Rosenfalck et al. 2000]. Bezüglich kurzwirksamem Analog- versus Humaninsulin belegte eine Studie weiter ein unverändertes Hypoglykämierisiko bei Typ 1- und Typ 2-, sowie Gestationsdiabetikern, während sich ein niedrigerer HbA1c nur unter Analoginsulin für Typ 1-Diabetiker, nicht jedoch für Typ 2-Diabetiker [Plank et al. 2005] fand.

Für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 war zudem eine Basis-Bolus-Therapie mit langwirksamem Insulin Detemir und kurzwirksamem Insulin Aspart der Kombination aus NPH-Insulin und Insulin Aspart überlegen, nämlich in Bezug auf verbesserte Blutzuckerkontrolle, weniger Nüchtern-Hyperglykämien, weniger Schwankungen der Nüchtern-Plasmaglukosekonzentrationen, weniger nächtliche Hypoglykämien, und als zusätzlichen Aspekt keine Veränderungen des Körpergewichts [Home et al. 2004]. Ähnliche Ergebnisse für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 fanden sich bei gleicher Studientherapie nach Vague et al. [Vague et al. 2003], gekoppelt mit einer vergleichbaren Senkung des HbA1c um 0,55 %. Heise et al. [Heise et al. 2004] erarbeiteten einen signifikant besser vorhersagbaren Blutzucker-senkenden Effekt von Insulin Determir gegenüber NPH-Insulin oder Insulin Glargin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1.

1.5. Studienlimitationen / Ausblick in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

Die Erforschung der Wirksamkeit von Analog- gegenüber Humaninsulinen in den letzten Jahren bezog sich zumeist auf Personen mit Diabetes mellitus Typ 1, so dass eine ausreichende und fundierte Aussage bezüglich Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 aussteht. Im Kontrast zu der drastischen, epidemischen Ausbreitung des Diabetes mellitus Typ 2 sind Studien, die verschiedene Insulintherapie-Regime vergleichen, selten und nur auf einer kleinen Anzahl von Patienten, die maximal ein Jahr behandelt wurden, begründet [Yki-Järvinen 2001]. Bis ins neue Jahrtausend hinein gab es keine Daten, welche die Effekte einer Insulinkombinationstherapie gegenüber einer Therapie mit einem einzelnen Insulin auf diabetische mikro- und makrovaskuläre Komplikationen untersuchen.

Es gibt zudem wenig Literatur, inwieweit sich hierbei verschiedene Insulintypen in der intensiviert konventionellen Insulintherapie auswirken.

Im Besonderen stellen Therapieeffekte auf das kardiovaskuläre Risikoprofil, insbesondere auf die kardiale und vaskuläre Funktion, einen neuartigen Gesichtspunkt dar.

Gerade dem postprandialen Blutzuckerspiegel als therapeutischem Angriffspunkt kommt hierbei aktuell zentrales Interesse zu, was in bisherigen Studienansätzen kaum Eingang fand.

1.6. Fragestellung

Das Ziel der vorzustellenden ANAHUM-Studie war es, unter intensiviert konventioneller Therapie mit Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin die Therapie-Effekte auf Stoffwechsel, Herzfunktion und vaskuläre Funktion bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus zu untersuchen.

Im Hinblick auf die Herzfunktion kam hierbei jenseits der üblichen Echokardiographie insbesondere der gepulste Gewebedoppler und bezüglich der vaskulären Funktion neben der traditionellen Ultraschallmethode auch die neue vaskuläre Ultraschallmethode des Wave Intensity Approachs zur Anwendung.

Hierbei wurden im Speziellen folgende Fragestellungen untersucht:

1. Gibt es auch bei Diabetes mellitus Typ 2 mit intensiviert konventioneller Therapie eine weitere Stoffwechseleoptimierung durch Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin? Wirken sich die Effekte insbesondere auf die postprandiale Plasmaglucose positiv aus?
2. Zeigt sich unter einer intensiviert konventionellen Therapie mit Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin eine Verbesserung der bei Diabetes mellitus Typ 2 meist subklinisch reduzierten Myokardfunktion – insbesondere unter Anwendung des gepulsten Gewebedopplers jenseits der üblichen Echokardiographie?
3. Verbessert sich unter einer intensiviert konventionellen Therapie mit Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin auch die bei Diabetes mellitus Typ 2 eingeschränkte vaskuläre Funktion? Zeigt sich hier im Speziellen in der neuen vaskulären Ultraschallmethode, dem Wave Intensity Approach, neben traditionelleren Ultraschallmethoden ein positiver Effekt unter Therapie?

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Die offene, monozentrische, kontrollierte und randomisierte Phase-IV-Langzeitstudie „ANAHUM“ umfasste insgesamt 120 Patienten, die regelmäßig die Endokrinologische und Angiologische Abteilung des Klinikums Bogenhausen, Akademisches Lehrkrankenhaus der Technischen Universität München, besuchten. Die Studienteilnehmer waren zwischen 40 und 80 Jahren und hatten einen seit mindestens zwei Jahren bestehenden insulinpflichtigen Diabetes mellitus Typ 2. Nach der Rekrutierung und Patienteneinwilligung wurden die Patienten in zwei Behandlungsgruppen randomisiert, in denen die eine Patientengruppe eine intensiviert konventionelle Therapie mit Analoginsulin – Insulin Aspart (Novorapid®) plus Insulin Detemir (Levemir®) – erhielt, während die andere Behandlungsgruppe unter einer intensiviert konventionellen Therapie mit Humaninsulin – Normalinsulin (Actrapid®) plus NPH-Insulin (Protaphane®) – eingestellt wurde. Mit diesem Design wurde erwartet, dass beide Behandlungsgruppen anfänglich vergleichbare demographische, hämodynamische, kardiale und metabolische Daten haben.

Im Kerninteresse der Studie standen die Messungen nüchtern und postprandial – d.h. vor und 2 Stunden nach einem standardisierten Kohlenhydrat-Frühstück (4 BE). Dies erlaubte den Vergleich beider Insulintherapien hinsichtlich ihrer Effekte auf die metabolische Kontrolle, die myokardiale und vaskuläre Funktion, sowie das kardiovaskuläre Risiko von Typ 2-Diabetikern unter Differenzierung von postprandialen Stoffwechseleffekten und denen im kurzen, morgendlichen Nüchternzustand.

Die vorzustellende ANAHUM-Zwischenanalyse umfasst Patientendaten, die zwischen September 2004 und Juli 2006 erhoben wurden. Um den Erfolg der Insulintherapien jeweils nach Ende des ersten Behandlungsjahres eines jeden Patienten beurteilen zu können, wurde die Auswertung von 63 Patienten aus dem Gesamtkollektiv vorgenommen, die bis einschließlich Juli 2006 die 12-Monats-Visite erfolgreich abgeschlossen hatten. Von diesen 63 Patienten waren 41 Patienten der Analoginsulingruppe und 22 Patienten der Humaninsulingruppe zugeteilt. Fälle von „Drop-out“ aus persönlichen Gründen (n = 28), Ausschluss wegen Incompliance (n = 4), Todesfall (n = 1) und Patienten, die erst im Zeitraum nach Juli 2006 für ihren 12-Monats-Besuch terminiert waren (n = 24) und sich im Gesamtkollektiv der 120 Patienten fanden, wurden daher nicht in die Auswertung einbezogen.

2.2. Patientenauswahl

2.2.1. Einschlusskriterien

Studienteilnehmer waren Frauen und Männer zwischen 40 und 80 Jahren mit einem bestehenden Diabetes mellitus Typ 2. Die Insulintherapiedauer musste ≥ 2 Jahre und der BMI ≤ 40 kg/m² betragen. Nach ausführlicher Aufklärung der Patienten war das Vorliegen einer unterschriebenen Patienteneinwilligung essentiell.

2.2.2. Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren das Bestehen von Kontraindikationen für Insulin Detemir oder Insulin Aspart, sowie das Fehlen eines Einschlusskriteriums. Zudem galten manifester Substanz- oder Alkoholabusus, fortgeschrittene Nephropathie (Kreatinin $> 2,0$ mg/dl) und diabetische Retinopathie, unkontrollierter und schwerer Hypertonus ($> 180/110$ mmHg), Triglyceridspiegel > 400 mg/dl, maligne Erkrankung und andere schwerwiegende Erkrankungen (wie Leberzirrhose und chronisch infektiöse Erkrankungen), welche die Labor- und Ultraschalldaten verfälschen könnten, als nicht mit der Studienteilnahme vereinbar. Desweiteren wurden Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen (wie z.B. Depression, Schizophrenie, Anorexia nervosa) nicht zugelassen. Ebenso stellte auch eine gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie ein Ausschlusskriterium dar.

2.2.3. Abbruchkriterien

Den Leitlinien entsprechend konnten Patienten im Verlauf der Studie zum einen auf ihr eigenes Verlangen hin ausgeschlossen werden, zum anderen, wenn sie sich als unkooperativ erwiesen oder ein Fortführen der Studie, auch aufgrund „unbefriedigender Wirksamkeit“, dem Patienten schaden könnte. Obige Abbruchkriterien wurden als solche erfasst und erörtert, ob dem Studienabbruch ein sogenanntes „adverse event“ zugrunde lag.

2.3. Studientherapie

In der einen Behandlungsgruppe basierte die Medikation auf der Gabe von Humaninsulin, Protaphane® (langwirksames NPH-Insulin) und Actrapid® (kurzwirksames Humaninsulin), während in der anderen Behandlungsgruppe Analoginsulin, Levemir® (langwirksames Insulin Detemir) und Novorapid® (kurzwirksames Insulin Aspart), in jeweils arzneimittelspezifischer Dosis und Applikationsweise verabreicht wurde. Das Bolus-Analoginsulin, Insulin Aspart, sollte generell unmittelbar vor jeder Mahlzeit verabreicht werden, wohingegen bei kurzwirksamem Bolus-Humaninsulin ein Spritz-Essabstand von 30 Minuten eingehalten werden sollte. Das basal verabreichte Analoginsulin, Insulin Detemir, wurde vor oder nach dem Abendessen (± 1 Stunde) bzw. vor der Nachtruhe appliziert. Sofern der Patient aufgrund ungenügender metabolischer Kontrolle auf zwei Injektionen des Basalinsulins eingestellt war, wurde es zusätzlich vor dem Frühstück (innerhalb einer Stunde vor der Mahlzeit) gegeben. Insulin Detemir sollte hierbei entweder in den Oberschenkel oder in das Abdomen injiziert werden, und diese Auswahl im Studienverlauf beibehalten werden. Insulin Aspart sollte in das Abdomen appliziert werden. Analoges galt ebenso für lang- bzw. kurzwirksames Humaninsulin. Zudem sollte bei der Applikation aller Insulinpräparate eine Rotation der Einstichstellen innerhalb des Bereiches des Abdomens bzw. des Oberschenkels erfolgen, um das Entstehen einer Lipohypertrophie zu vermeiden.

Die Insulindosis in beiden Behandlungsgruppen wurde auf eine identische Zielplasmaglukose von nüchtern (bzw. jeweils vor den drei Hauptmahlzeiten) ≤ 110 mg/dl und postprandial (120 Minuten nach der Mahlzeit) ≤ 150 mg/dl titriert. Jene Zielwerte galten als Leitlinien, wobei alle Studienteilnehmer sowohl in Bezug auf die Initialdosen, wie auch im weiteren Studienverlauf, individuell therapiert wurden, abhängig von ihrer bisherigen Behandlung, dem Level ihrer Blutzuckerkontrolle, ihrer spezifischen Insulinsensitivität bzw. Insulinresistenz. Dies schloss mit ein, dass Informationen über signifikante Hypo- oder Hyperglykämien, frühere Reaktionen auf Dosisänderungen und andere Indikatoren bezüglich des Levels der Blutzuckerkontrolle eines jeden Patienten im Hinblick auf Dosisanpassungen berücksichtigt wurden. Bei Umstellung von einem anderen intermediär- oder langwirksamen Insulinpräparat auf das neu zugeteilte Studieninsulin sollte die Startdosis äquivalent zu der bisherigen Dosierung, d.h. auf einer 1:1 Basis erfolgen. In speziellen Fällen sollte aus Sicherheitsgründen eine initiale Dosisreduktion um 20 – 30 % erwogen werden.

Die jeweilige Behandlungsdauer pro Patient innerhalb der ANAHUM-Studie wurde mit ursprünglich 24 Monaten festgelegt und zwischenzeitlich auf 48 Monate verlängert.

Alle eingeschlossenen Patienten wurden in ihren Fähigkeiten der Selbstmedikation, im Umgang mit Insulin-Pens, Blutzuckermessgeräten für die selbstständige Bestimmung der Plasmaglucosewerte anhand von Kapillarblut der Finger, sowie Dosierung und Anwendung des jeweiligen Insulins durch das Personal der 3. Medizinischen Abteilung des Klinikums Bogenhausen vorab erneut geschult. Die Studienteilnehmer erhielten zudem bei jedem Besuch Instruktionen im Hinblick auf ihre Lebensführung. Durch diese intensive Schulung wurde es den Patienten ermöglicht, jede Insulininjektion bezüglich der Dosis selbstständig – orientiert an vorgegebenen Richtlinien – anzupassen. Die Studienteilnehmer wurden angeleitet, in den letzten drei Tagen vor ihrem nächsten Besuch die Plasmaglucose vor den drei Hauptmahlzeiten (Frühstück, Mittagessen und Abendessen) zu bestimmen und zusätzlich postprandiale Plasmaglucosemessungen an mindestens einem der letzten drei Tage vor erneuter Wiedervorstellung durchzuführen. Zudem war es dem Untersucher vorbehalten, den einzelnen Patienten im Hinblick auf tiefer greifende Auswertungen zur Effektivität des aktuellen Insulinschemas oder aus Sicherheitsgründen zu weiteren Selbstmessungen anzuleiten. Ebenso sollten die Studienteilnehmer Blutzuckerselbstbestimmungen durchführen, sobald sich Symptome einer Hypoglykämie andeuteten, und – wenn möglich – bevor eine Intervention erfolgte (z.B. Nahrungsaufnahme, glucosehaltige Flüssigkeit).

Eine Fortführung zusätzlicher Begleitmedikation mit Statinen während der Studie war hierbei erlaubt, wenn ihre Dosierung über einen Zeitraum von ≥ 2 Monaten vor Studieneinschluss konstant gewesen war. Ebenso sollte die Therapie eines arteriellen Hypertonus bzw. eine Begleittherapie im Hinblick auf die primäre und sekundäre Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen fortbestehen. Etwaige Änderungen der jeweiligen Therapieschemata wurden hierbei protokolliert.

Zu erwähnen ist zudem, dass die Studienteilnehmer im Hinblick auf die Wirkung beider Insulintypen verblindet waren. Der Untersucher wiederum war verblindet bezüglich der Zugehörigkeit des zu untersuchenden Patienten zu einer spezifischen Insulingruppe, sowie zu klinischen Charakteristika eines Patienten.

2.4. Studienziele

2.4.1. Primäres Studienziel

Als primäres Studienziel galt es, anhand der postprandialen Plasmaglucose die erreichte Qualität der metabolischen Kontrolle durch die Therapie mit Analoginsulin, Novorapid® (Insulin Aspart) und Levemir® (Insulin Detemir), versus Humaninsulin, Actrapid® (Normalinsulin) und Protaphane® (NPH-Insulin), zu untersuchen. Die Studienteilnehmer beider Gruppen waren während der gesamten Laufzeit der Studie auf eine intensivierete Basis-Bolus-Insulin-Therapie eingestellt. Laborchemische Bestimmungen der postprandialen Plasmaglucose erfolgten zu Beginn der Studie und nach einer Behandlungsdauer von 12 Monaten, jeweils 2 Stunden nach einem standardisierten Frühstück (4 BE).

2.4.2. Sekundäre Studienziele

Weitere Studienziele waren die Untersuchung und der Vergleich der Therapieeffekte mit Analoginsulin versus Humaninsulin im Hinblick auf Veränderungen der Ausgangswerte für nachfolgende Parameter, die sowohl zu Studienbeginn, wie auch nach 6 und 12 Monaten bestimmt wurden. Die Untersuchung der folgenden laborchemischen, kardialen, vaskulären und hämodynamischen Parameter erfolgte am Untersuchungstag nach 6 Monaten nüchtern, sowie zu Studienbeginn und nach 12 Monaten der Studientherapie jeweils nüchtern und postprandial nach einem Zeitintervall von 2 Stunden zu einem standardisierten Frühstück (4 BE).

2.4.2.1. Labor

- Blutzuckerkontrolle:
 - HbA1c (%)
 - Nüchtern-Plasmaglucose (mg/dl)
 - postprandialer Plasmaglucose (mg/dl)
 - Δ Glucose (= Differenz von postprandialer zu Nüchtern-Plasmaglucose) (mg/dl)
- Seruminsulin nüchtern und postprandial (μ IU/ml), Δ Insulin (= Differenz von postprandialem zu Nüchtern-Seruminsulin) (μ IU/ml)

- Lipidprofil nüchtern und postprandial: Triglyceride (mg/dl), Cholesterin (mg/dl), LDL (mg/dl), HDL (mg/dl)
- Natrium (mmol/l), Kalium (mmol/l), Kreatinin (mg/dl), GOT (U/l), hochsensitives CRP (mg/l), Troponin-I ($\mu\text{g/l}$), NT-pro-BNP (pg/ml)
- Leukozyten ($10^3/\mu\text{l}$), Erythrozyten (Mio./ μl), Haemoglobin (g/dl), Haematokrit (%), MCH (pg), MCV (fl), MCHC (g/dl) und Thrombozyten ($10^3/\mu\text{l}$)

2.4.2.2. Kardial

- systolische und diastolische Myokardfunktion, gemessen als regionale myokardiale Spitzengeschwindigkeiten systolisch V_s , frühdiastolisch V_e und spätdiastolisch V_a (cm/s)
- altersadaptierte Werte der regionalen myokardialen Spitzengeschwindigkeiten V_s und V_e (cm/s)
- traditionelle diastolische Myokardfunktion, gemessen als frühdiastolische E- und spätdiastolische A-Welle über der Mitralklappe (cm/s)
- Verhältnis E/A
- Größe des linken Ventrikels enddiastolisch und endsystolisch (mm)
- Septumdicke und posteriore Wanddicke des linken Ventrikels (mm)
- Größe des linken Atrium im Längsdurchmesser (mm)
- Füllungsdruck des linken Ventrikels, berechnet als E/V_e (mmHg) [Nagueh et al. 1997]

2.4.2.3. Vaskulär

- Diameter der rechten A. carotis communis (mm)
- Intima-Media-Dicke IMT (mm)
- Pressure Strain Elasticity Modulus ϵ (kPa)
- Steifigkeitsindex β
- Pulswellengeschwindigkeit PWV (m/s)
- Wave Intensity WI, gemessen als erste positive Spitze W_1 , zweite positive Spitze W_2 und negative Senkung (negative area) ($\text{mmHg} \cdot \text{m/s}^3$)
- Zeitintervall zwischen der R-Zacke des EKG und W_1 ($R - W_1$) (ms)

- Zeitintervall zwischen W1 und W2 ($W1 - W2$) (ms)
- minimale und maximale Geschwindigkeit in der A. carotis communis (m/s)

2.4.2.4. Hämodynamisch

- Blutdruck (mmHg)
- Herzfrequenz (Anzahl/min)
- Blutdruckamplitude (mmHg)
- Rate Pressure Product (mmHg/min)

2.4.2.5. Sonstige Parameter

Zusätzlich zu obigen Messungen wurde bei jedem Studienbesuch eine körperliche Untersuchung durchgeführt, sowie vom Patienten ein Fragebogen beantwortet, der folgende Punkte beinhaltet:

- hypoglykämische Episoden (Anzahl/Quartal)
- Aktuelles Insulinschema, Summe der applizierten Insulineinheiten (IE) pro Tag
- Körpergewicht (kg), BMI (kg/m^2)
- kardiovaskuläres Risiko / kardiovaskuläre Erkrankungen:
 - arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Rauchen, hereditäres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen
 - harte Endpunkte wie Myokardinfarkt, Apoplex und Tod aufgrund Herzkreislaufversagen
 - weiche Endpunkte wie Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Koronarangiographie, PTCA, neu aufgetretene / verschlechterte Angina pectoris, pAVK und Amputation
 - Häufigkeit stationärer Aufenthalte wegen obiger kardiovaskulärer Komplikationen
- diabetische Folgeerkrankungen: Mikroalbuminurie, kardiale autonome Neuropathie (CAN), Polyneuropathie (PNP), diabetische Retinopathie
- allgemeiner gesundheitlicher Status
- sportliche Aktivität, sonstige Lebensgewohnheiten
- Begleitmedikation

2.5. Untersuchungsablauf

Flow Chart:

Eignungsprüfung

Einverständnis

Randomisierung

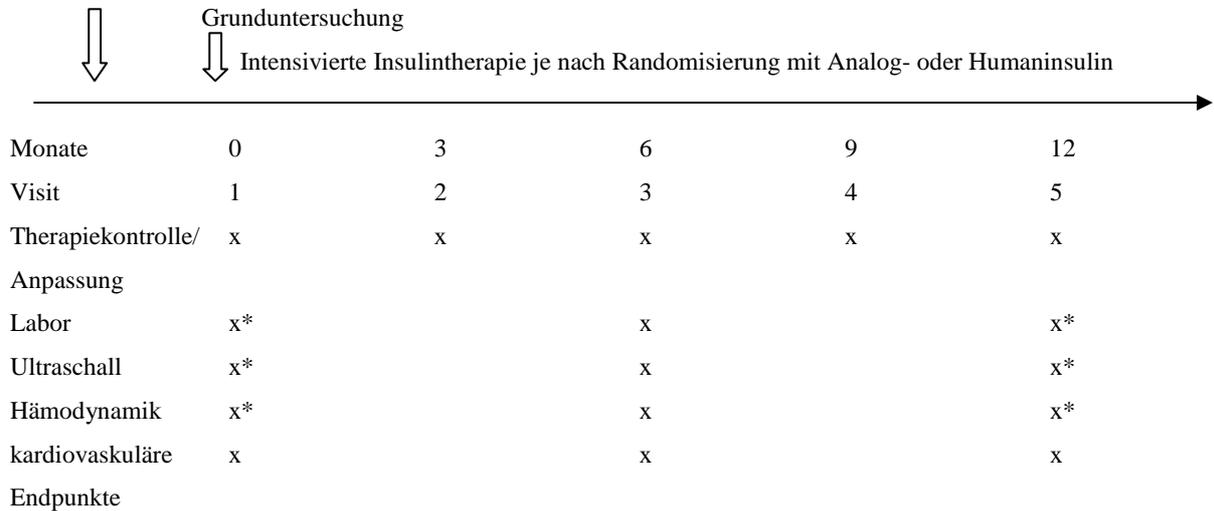


Abb. 1: Darstellung des Untersuchungsablaufes als Flowchart. * = Untersuchungen bei Visit 1 (basal) und Visit 5 (12 Monate) nüchtern und 2 h postprandial nach standardisiertem Studienfrühstück (4 BE).

Die ANAHUM-Patienten stellten sich ab Studienbeginn alle 3 Monate zur Kontrolle vor (Abbildung 1), welche jeweils von ein und demselben erfahrenen Untersucher geleitet wurde. Zum einen analysierte dieser die Blutzuckereinstellung anhand der vom Patienten zwingend zu führenden Dokumentation in ein spezielles Tagebuch über jede Administration seiner Studienmedikation und Blutglucose-Selbstmessungen. Zum anderen wurde das zu jedem Besuch mitzubringende, patienteneigene Blutzuckermessgerät, welches 480 Werte speichern konnte, per elektronischer Datenverarbeitung eingelezen. Anhand dessen erfolgte die Auswertung des Therapieverlaufs, sowie gegebenenfalls eine Anpassung der Insulindosis im Hinblick auf eine Optimierung der Blutzuckerkontrolle, wobei besonders die Häufigkeit der Hypoglykämien berücksichtigt wurde. Diese Anpassung der Insulintherapie war gepaart mit eingehender, individueller Beratung des Patienten. Weiterhin wurden alle 3 Monate zusätzlich nötige Medikamenteneinnahmen bzw. Änderungen in der vorbestehenden Medikation der Studienteilnehmer (mit besonderem Augenmerk auf Antidiabetika wie Metformin, Sulfonylharnstoffe, Glitazone; Antihypertonika wie β -Blocker, Ca^{2+} -Antagonisten, ATII-Antagonisten, ACE-Hemmer; Statine; Nitrate; ADP-Antagonisten und ASS; Diuretika) notiert. Bei jedem Besuch wurden zudem der gesundheitliche Status, aktuelle

Lebensgewohnheiten und neu aufgetretene kardiovaskuläre Endpunkte der Patienten protokolliert.

Alle 6 Monate fanden körperliche Untersuchungen, Herzecho und Ultraschall der A. carotis communis, sowie Laborbestimmungen statt, wobei diese Messungen bei dem ersten Besuch zu Studienbeginn und bei der Patientenvorstellung nach 12 Monaten jeweils sowohl nüchtern, als auch 2 Stunden postprandial durchgeführt wurden. Das standardisierte Studienfrühstück (4 BE) bestand hierbei aus einer Semmel und einem Graubrot (40 g), 20 g Diätmarmelade (6 g Kohlenhydrate/0 g Fett/0,1 g Eiweiß) und einer Tasse Tee. Bewusst ausgeschlossen wurde die zusätzliche Einnahme von Butter oder Margarine und Kaffee, um mögliche Interferenzen mit den laborchemischen Bestimmungen und hämodynamischen Messungen auszuschließen. Die Patienten bestimmten vor diesem Studienfrühstück selbstständig ihren Blutzuckerwert und applizierten entsprechend Insulineinheiten nach ihrem gewohnten Schema.

Anzumerken ist zudem, dass die Untersuchungen mittels Herzecho und Ultraschall der rechten Arteria carotis communis stets von ein- und demselben erfahrenen Untersucher durchgeführt wurden, der keine Informationen zu klinischen Charakteristika der Studienteilnehmer hatte.

Die Blutentnahmen wurden mittels Standardentnahme-Röhrchen an einer Armvene des jeweiligen Patienten durchgeführt, und die Proben sogleich abzentrifugiert, um eine Verfälschung der Werte im zeitlichen Verlauf eines Studientages weitgehend zu vermeiden. Die gesamten labortechnischen Messungen wurden vollständig standardisiert im Institut für Klinische Chemie des Klinikums Rechts der Isar durchgeführt.

In jährlichen Abständen wurden die Studienteilnehmer auf diabetische Folgeerkrankungen untersucht. Dies schloss die Testung einer Mikroalbuminurie per Testkit, PNP (= Polyneuropathie) anhand des Vibrations- und Temperaturempfindens, CAN (= kardiale autonome Neuropathie) sowie ein Protokoll von augenärztlichen Untersuchungen bezüglich einer diabetischen Retinopathie ein.

2.6. Ultraschall Techniken

2.6.1. Traditionelle Echokardiographie

Die Patienten wurden in linker Seitenlage und 30 Grad angehobenem Oberkörper mit einem kommerziell erhältlichen Gerät (ALOKA SSD-5500), das mit Gewebedoppler und einem 2,5 MHz Schallkopf ausgestattet ist, untersucht. Simultan wurde ein Einkanal-EKG abgeleitet

und aufgenommen. Während im parasternalen Längsschnitt und in den apikalen Einstellungen geschallt wurde, erfolgte in der durchgeführten traditionellen Echokardiographie, insbesondere im M-Mode und in der Vier-Kammer-Schau, die Bestimmung des Durchmessers des linken Ventrikels, sowie der Dicke des Ventrikelseptums und der posterioren Ventrikelwand. Entsprechend der Empfehlung von Thomas et al. [Thomas et al. 1997] wurde die Vorhofgröße als Längsdurchmesser in der Vier-Kammer-Schau bestimmt. Bei der Untersuchung traditioneller Parameter der globalen diastolischen linksventrikulären Funktion wurde der gepulste Doppler verwendet, um den transmitralen Einstrom zu beurteilen. Dadurch konnten die Geschwindigkeiten der E- und A-Welle als der Mittelwert von drei aufeinander folgenden Herzzyklen aufgezeichnet werden.

2.6.2. Gewebedoppler

Jenseits der üblichen Echokardiographie wurde desweiteren die neuere Technik des Gewebedopplers angewendet, welche die quantitative Messung der myokardialen Funktion ermöglicht. Sie wendet das Prinzip des Dopplers an, um regionale systolische und diastolische myokardiale Spitzengeschwindigkeiten zu messen, und weist eine optimale Zeitauflösung und Geschwindigkeitsberechnung auf. In Bezug auf funktionelle Veränderungen erwies sich dieses spezifische und sensitive Verfahren sensitiver als die traditionellen Techniken der Echokardiographie und des Dopplers [Garcia et al. 1998, von Bibra et al. 2000, Nagueh et al. 1997] und ihnen somit überlegen. Im Besonderen zeigt es unimodale Veränderungen der diastolischen myokardialen Geschwindigkeit im Verlauf einer zunehmenden diastolischen Dysfunktion auf, während der traditionelle Doppler über den mitralen Einfluss bimodale Veränderungen der traditionellen Parameter liefert.

Die globale systolische (V_s), frühdiastolische (V_e) und spätdiastolische (V_a) Funktion in Form der entsprechenden myokardialen Spitzengeschwindigkeiten wurde kontinuierlich in sechs verschiedenen myokardialen basalen Wandabschnitten – im Bereich der basal-septalen, anterior-septalen, anterioren, lateralen, posterioren und inferioren Wand – während drei aufeinander folgenden Herzzyklen gemessen. Für die weitere Auswertung ermittelte man hieraus die Mittelwerte und gab diese als systolische Spitzengeschwindigkeit (V_s), frühe diastolische (V_e) und späte diastolische Spitzengeschwindigkeit (V_a) an, so dass sich also letztlich die globale linksventrikuläre Funktion mit Bezug auf die Systole, Frühdiastole und Spätdiastole ableitet.

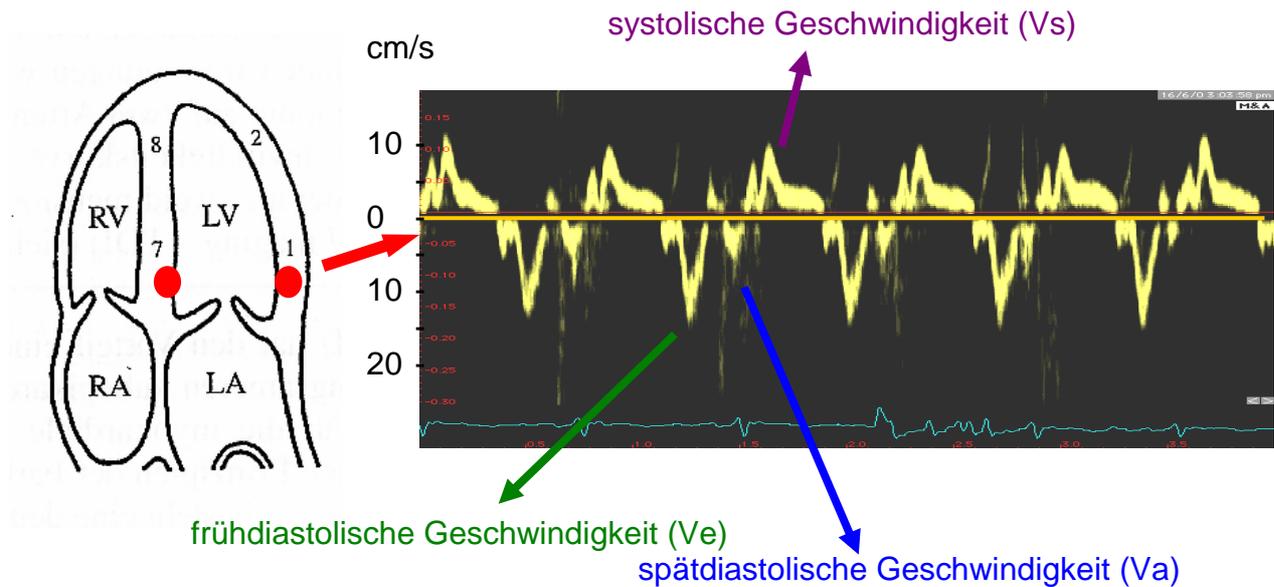


Abb. 2: Repräsentative Darstellung des Gewebedoppler-Signals des Myokards in Form der systolischen Myokardgeschwindigkeit V_s , der frühdiastolischen Myokardgeschwindigkeit V_e und der spät-diastolischen Myokardgeschwindigkeit V_a . Unterhalb des Dopplersignals ist das EKG aufgetragen [von Bibra et al.; J Am Coll Cardiol 2000; 36:444-52].

Mit V_s ergibt sich für die Systole somit eine Maßzahl, die deutlich sensitiver als die bisher verwendeten Ejektionsfraktion und Fractional Shortening ist. Die Ejektionsfraktion erwies sich nämlich als nicht sensitiv bei normal großem (hypertrophiertem) linken Ventrikel und bei diffiziler Endokardabgrenzung aufgrund von Adipositas. V_s ist demnach gerade bei der Untersuchung von Diabetikern günstig.

Für die Wiedergabe der diastolischen Funktion ist durch den unimodal reagierenden Parameter V_e , dessen Wert mit zunehmender diastolischer Dysfunktion kleiner wird, ein deutlicher Vorteil zu sehen, da die traditionellen bimodal reagierenden Parameter E und A des mitralen Einstrommusters im Verlauf einer zunehmenden Dysfunktion keinen Unterschied zwischen einem normalen und pseudonormalen linksventrikulären Füllungsmuster bei mittelgradiger Dysfunktion aufzeigen, und ihre Beurteilung somit unklar, d.h. ergebnislos ist, sofern nicht Zusatzuntersuchungen wie das Valsalva Manöver zur Abklärung vorgenommen werden.

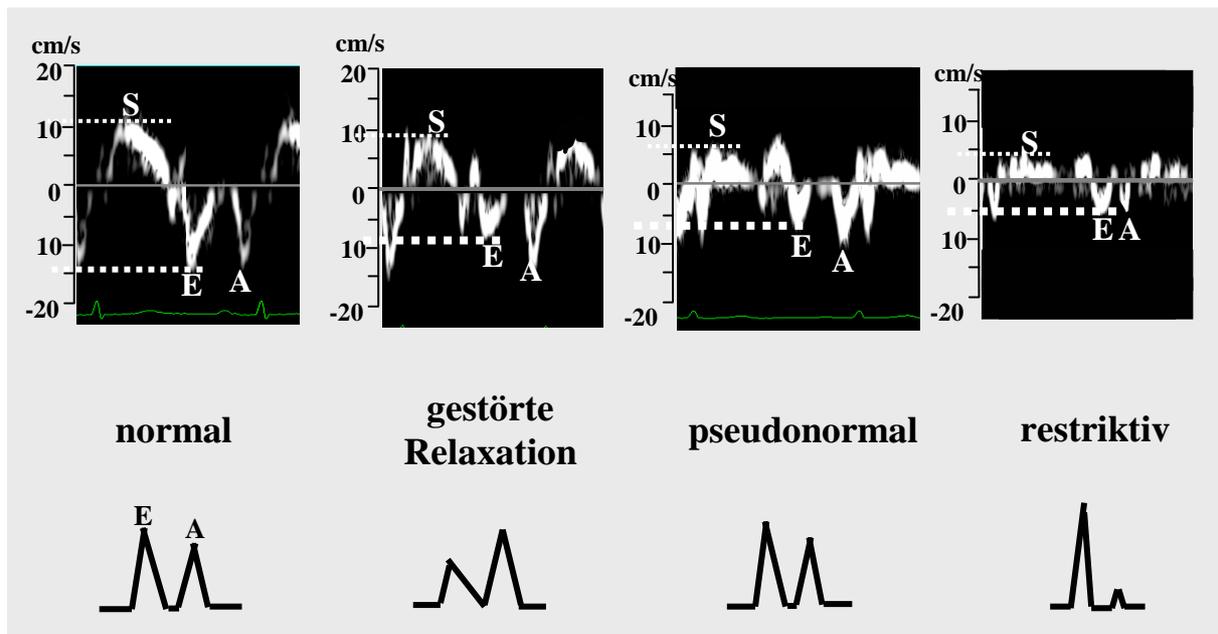


Abb. 3: Myokardiale diastolische Spitzengeschwindigkeiten bei zunehmender Dysfunktion [Quelle: analog zu Sohn et al. 1997]. Im klinischen Gebrauch wird die diastolische Dysfunktion in 3 verschiedene Stadien eingeteilt: Zunächst eine milde diastolische Dysfunktion, die sich in einer abnormalen Relaxation des linken Ventrikels äußert, gefolgt von moderater Dysfunktion mit pseudonormalem Füllungsmuster, und letztlich schwerer Dysfunktion, die sich in einer restriktiven Füllung des linken Ventrikels widerspiegelt [Appleton et al. 1992, Rakowski et al. 1996].

Zur Diagnostik einer subklinischen diastolischen myokardialen Dysfunktion der Analog- und Humaninsulinpatienten wurden zusätzlich entsprechende Altersbezogene Normalwerte berechnet. Für gesunde Menschen ist nämlich eine inverse Korrelation zwischen der Höhe der frühdiastolischen Myokardspitzengeschwindigkeit und dem Alter wohl bekannt [Henein et al. 2002], zumal auf Grund des physiologischen Alterns die Geschwindigkeit mit 1,5 cm/s pro Dekade beträchtlich abnimmt. Dadurch bedingt müssen Grenzwerte von V_e als Abgrenzung zur Dysfunktion individuell in Relation zum Alter bestimmt werden (Abb. 4). Von Bibra et al. [von Bibra et al. 2005] empfohlen deshalb, Berechnungen der frühdiastolischen altersbezogenen Geschwindigkeit über die Formel ($V_e = (-0,15 * \text{Jahre}) + 18$) (cm/s), die für gesunde Kontrollen bestimmt worden war, als Grenzwerte für normale Funktion und geringere Werte als pathologisch anzusehen (rote Linie in Abb. 4).

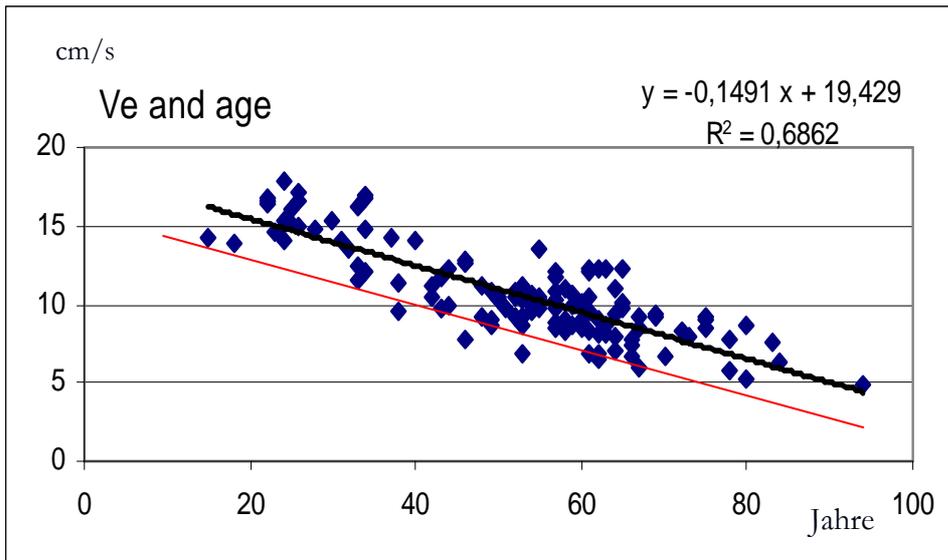


Abb. 4: Altersbezogene Grenzwertberechnungen der normalen frühdiastolischen Myokardgeschwindigkeit V_e bei nicht-diabetischen Kontrollpersonen. Graphisch gesehen befinden sich noch normale Werte auf der Korrelationsgeraden bzw. in dem Bereich bis zu einer SD unterhalb jener. Als Dysfunktion im Sinne einer subklinischen diabetischen Herzerkrankung galten Werte, die mehr als eine Standardabweichung (rote Linie) unter den normalen altersentsprechenden Mittelwerten lagen [von Bibra et al., Diabetes and Vasc. Dis. Research 2005; 2: 24-30].

Analog wurden entsprechend Altersbezogene Grenzwertberechnungen (Abb. 5) im Hinblick auf eine vorliegende systolische myokardiale Dysfunktion mit der Formel ($V_s = (- 0,05 * \text{Jahre}) + 10$) (Regressionsgleichung der roten Linie in Abb. 5) durchgeführt.

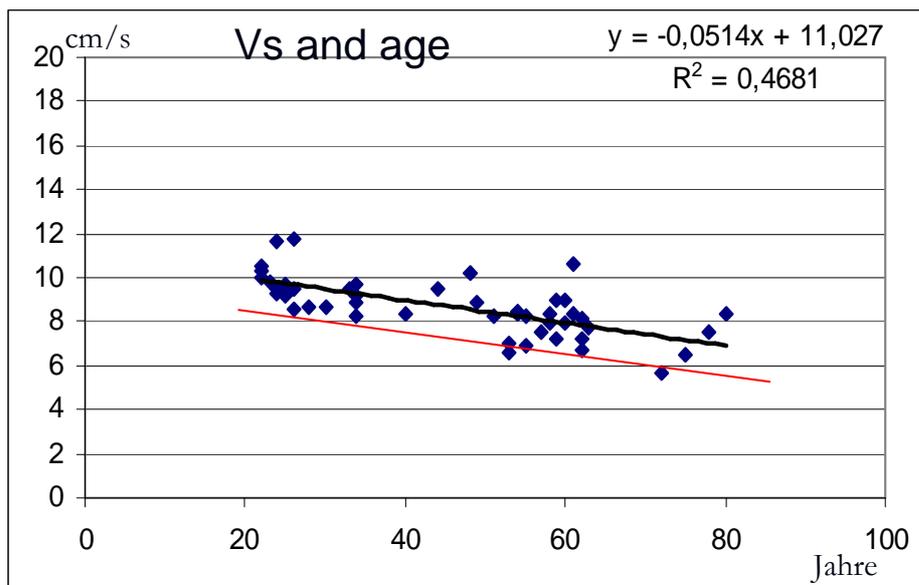


Abb. 5: Altersbezogene Grenzwertberechnungen der systolischen Myokardgeschwindigkeit V_s bei nicht-diabetischen Kontrollpersonen. Darstellung analog zu Abb. 4 [von Bibra et al., Diabetes and Vasc. Dis. Research 2005; 2: 24-30].

Zur Diagnostik einer subklinischen myokardialen Dysfunktion wurde demnach für jeden Patienten der altersentsprechende Normalwert [von Bibra et al. 2005] berechnet und von der aktuell gemessenen Myokardgeschwindigkeit abgezogen. Ein negatives Resultat wurde als Dysfunktion gewertet.

Der linksventrikuläre Füllungsdruck (mmHg) wurde als E/V_e , als Division der frühdiastolischen Strömungsgeschwindigkeit über der Mitralklappe (cm/s) durch die frühdiastolische myokardiale Spitzengeschwindigkeit (cm/s), kalkuliert [Nagueh et al. 1997].

2.6.3. Ultraschall der Arteria carotis communis

Gerade mit Blick auf die demographische Entwicklung wird angenommen, dass die arterielle Steifigkeit wohl die wichtigste Determinante des erhöhten systolischen Blutdruckes und der Blutdruckamplitude darstellt. Weiter ist sie die hauptsächliche Ursache kardiovaskulärer Ereignisse und Komplikationen, wie z.B. linksventrikulärer Hypertrophie oder Insuffizienz, und hat eine maßgebliche Beteiligung an atherosklerotischen Prozessen und pAVK [Avgeropoulou et al. 2006, Safar 2001, Safar 2003]. Um die Funktion und Steifigkeit der großen Arterien beurteilen zu können, wurden in der ANAHUM-Studie anhand von Echotracking-Aufnahmen die Diameterveränderung und Druckänderung der rechten Arteria

carotis communis untersucht [Oliver et al. 2003]. Dieses Verfahren ermöglicht die online Berechnung des Steifigkeitsindex β und des Pressure Strain Elasticity Modulus ϵ während eines jeden Herzzyklus. Desweiteren dient die Dicke der Intima-Media (IMT) als Referenzparameter für arteriosklerotische Veränderungen. Sie wurde als Distanz zwischen den Grenzflächen von Lumen und Intima, sowie von Media und Adventitia an der rechten Arteria carotis communis 1,5-2 cm proximal des Carotis-Bulbus gemäß bestehender Standards gemessen, und als Mittelwert von insgesamt 4 Messungen berechnet. IMT, die arteriellen Steifigkeitsparameter β , Pressure Strain Elasticity Modulus ϵ , Pulswellengeschwindigkeit PWV und Charakteristika der Pulse Wave Intensity wurden nicht-invasiv, mit einem kombinierten System aus Doppler und Echotracking (Aloka SSD-5500, Tokyo) und einem linearen 13 MHz Schallkopf untersucht. Der Schallkopf wurde so positioniert, dass der Intima-Media-Komplex sowohl an der anterioren, als auch posterioren Wand in der longitudinalen Ansicht bei maximalem inneren Gefäßdurchmesser klar und parallel dargestellt werden konnte. Die Ultraschalluntersuchung wurde an der Grenze der Adventitia durchgeführt, und der Farbdopplerstrahl so gelenkt, dass der Winkel zwischen Strahl und Flussrichtung $< 70^\circ$ betrug. Jeweils 6 aufeinander folgende Herzzyklen wurden für die Durchschnittsberechnung ausgewählt.

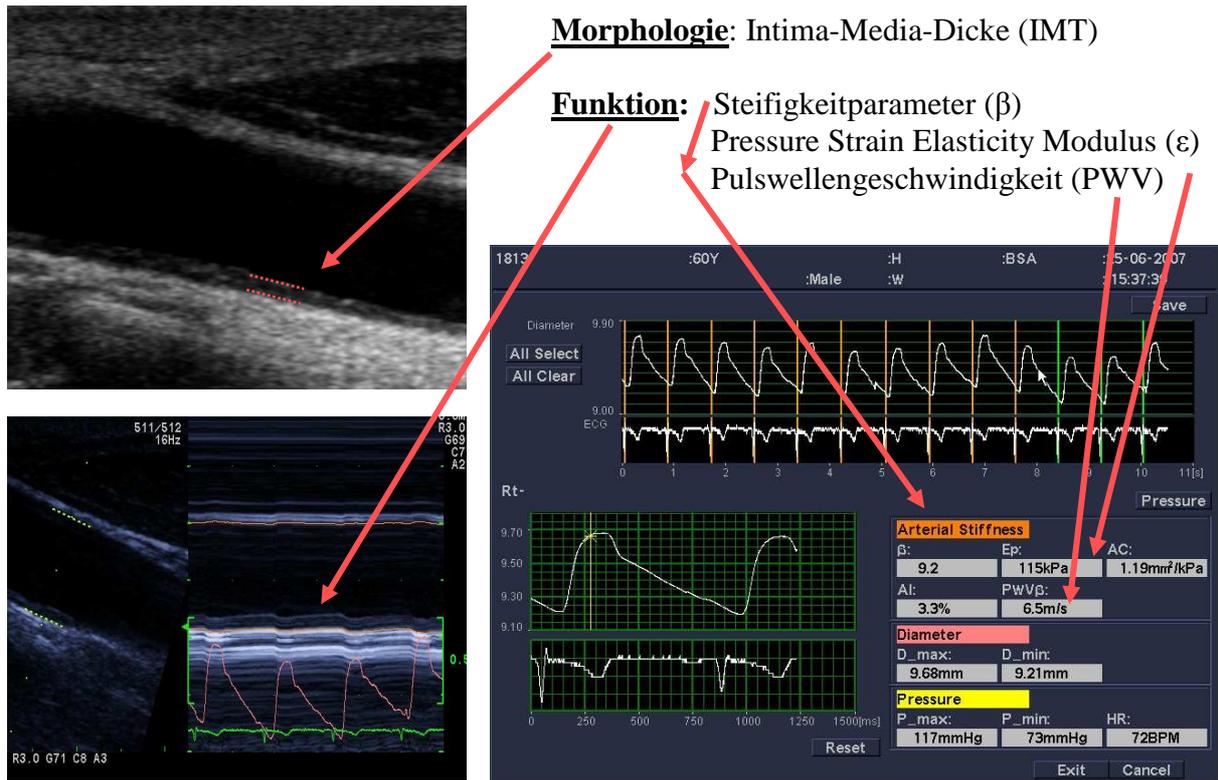


Abb. 6: Traditionelle vaskuläre Untersuchung: Darstellung der Morphologie mittels Intima-Media-Dicke (IMT) und der Funktion mittels Steifigkeitsparameter (β), Pressure Strain Elasticity Modulus (ϵ) und Pulswellengeschwindigkeit (PWV).

Die erwähnten vaskulären Steifigkeitsparameter β und Pressure Strain Elasticity Modulus ϵ wurden mittels einer Radiofrequenz-basierten Echotracking-Technik bei 1 kHz Abtastrate für die kontinuierliche Aufnahme der Veränderungen des Carotis-Durchmessers bestimmt. Sugawara et al. hatten im experimentellen Versuch gezeigt, dass Durchmesser Schwankungen praktisch identisch zu aktuellen intravaskulären Druckschwankungen sind [Sugawara et al. 2000]. Diese enge Verbindung lieferte die Möglichkeit, den Wellenverlauf hinsichtlich der Durchmesseränderungen automatisch in einen Wellenverlauf des arteriellen Druckes umzuwandeln. Dies konnte durch die Kalibrierung seiner Spitzen- und Minimalwerte in Form des systolischen und diastolischen brachialen Blutdrucks umgesetzt werden. Der Steifigkeitsparameter β wurde online berechnet als die Division des natürlichen Logarithmus von systolischem zu diastolischem Blutdruck durch die relativ gesehene Veränderung des Durchmessers $\Delta D/D_d$ [Salomaa et al. 1995, van Dijk et al. 2001, Niki et al. 2002], die mindestens über 5 aufeinander folgende Herzzyklen gemittelt wurde:

$$\beta = \frac{\ln (P_s/P_d)}{(D_s - D_d)/D_d} \quad [\text{ohne Einheiten}]$$

Zur Berechnung des Pressure Strain Elasticity Modulus ϵ wurde folgende Formel verwendet, die sich aus der Veränderung des Blutdruckes ΔP , geteilt durch die relative gesehene Veränderung des Durchmessers $\Delta D/D_d$ [Salomaa et al. 1995], zusammensetzt:

$$\epsilon = \frac{(P_s - P_d)}{((D_s - D_d)/D_d)} \quad [\text{kPa}]$$

Zusätzlich wurde die Pulswellengeschwindigkeit PWV mit der Gleichung nach Waterhammer ermittelt, welche die Veränderung des Blutdruckes ΔP geteilt durch die Veränderung der Blutflussgeschwindigkeit ΔU , in Relation zu der Dichte ρ des Blutes setzt [Harada et al. 2005]

$$\text{PWV} = \frac{(P_s - P_d)/(U_s - U_d)}{\rho} \quad [\text{m/s}]$$

Zudem wurde die Pulse Wave Intensity WI untersucht, ein neu eingeführter Parameter, welcher Informationen über das dynamische Verhalten von Herz und vaskulärem System, sowie ihre Interaktion gibt. Angewandt auf diabetische Patienten, ist die Pulse Wave Intensity-Methode eine neuartige Annäherung, mit der vorwärts und rückwärts gerichtete Wellen des Blutflusses analysiert werden, um die Amplitude und Richtung des Energietransfers im systemischen [Bleasdale et al. 2003, Ramsey et al. 1997, Avgeropoulou et al. 2006] oder Koronargefäßsystem [Sun et al. 2000] zu quantifizieren.

Die Pulse Wave Intensity wurde bestimmt, indem wiederum an der rechten Arteria carotis communis ein Farbdopplersystem für die Analyse der Blutflussgeschwindigkeit, kombiniert mit der oben erläuterten Echotrackingmethode für die Ermittlung von Veränderungen des Durchmessers, benutzt wurde [Bleasdale et al. 2003, Niki et al. 2002]. Verschiedene, unabhängig voneinander ausrichtbare Ultraschallstrahlen zur Messung der Durchmesseränderungen und Blutflussgeschwindigkeit wurden so ausgerichtet, dass der Winkel zwischen Strahl und Blutflussrichtung $< 70^\circ$ betrug. Die Berechnung der

Flussgeschwindigkeit wurde bezüglich jenes Winkels korrigiert. Die Pulse Wave Intensity wurde in Echtzeit und als Mittelwert von 6 aufeinander folgenden Herzzyklen berechnet und dargestellt.

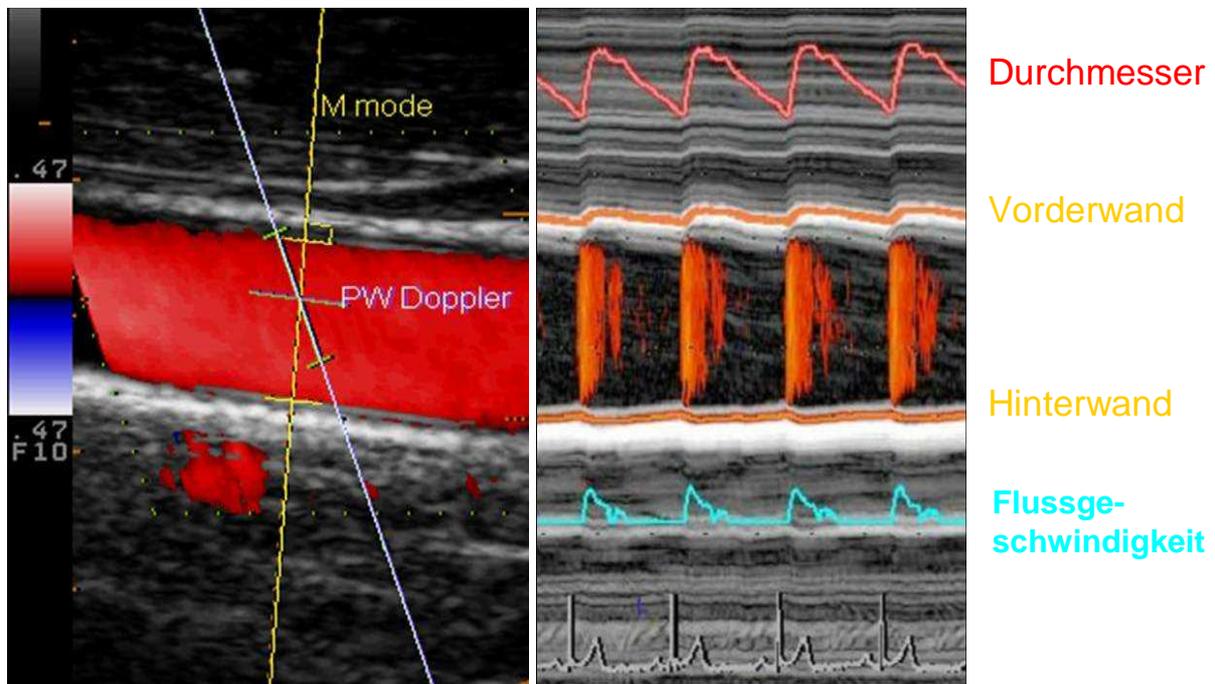


Abb. 7: Repräsentative Darstellung des Wave Intensity Approachs [Originalbeispiel der Verlaufskurven von Blutdruck und Blutfluss mitsamt der daraus berechneten Wave Intensity Kurve].

Der Parameter der Pulse Wave Intensity wurde berechnet als das Produkt des Differentials von Druck P und Geschwindigkeit U des Blutflusses [Sugawara et al. 2000, Niki et al. 2000, Bleasdale et al. 2003]. Dieser Parameter kann daher zu jedem Zeitpunkt des Herzkreislaufes wie folgt ermittelt werden:

$$WI = (\Delta P / \Delta t) * (\Delta U / \Delta t) \quad [\text{mm Hg} * \text{m/s}^3]$$

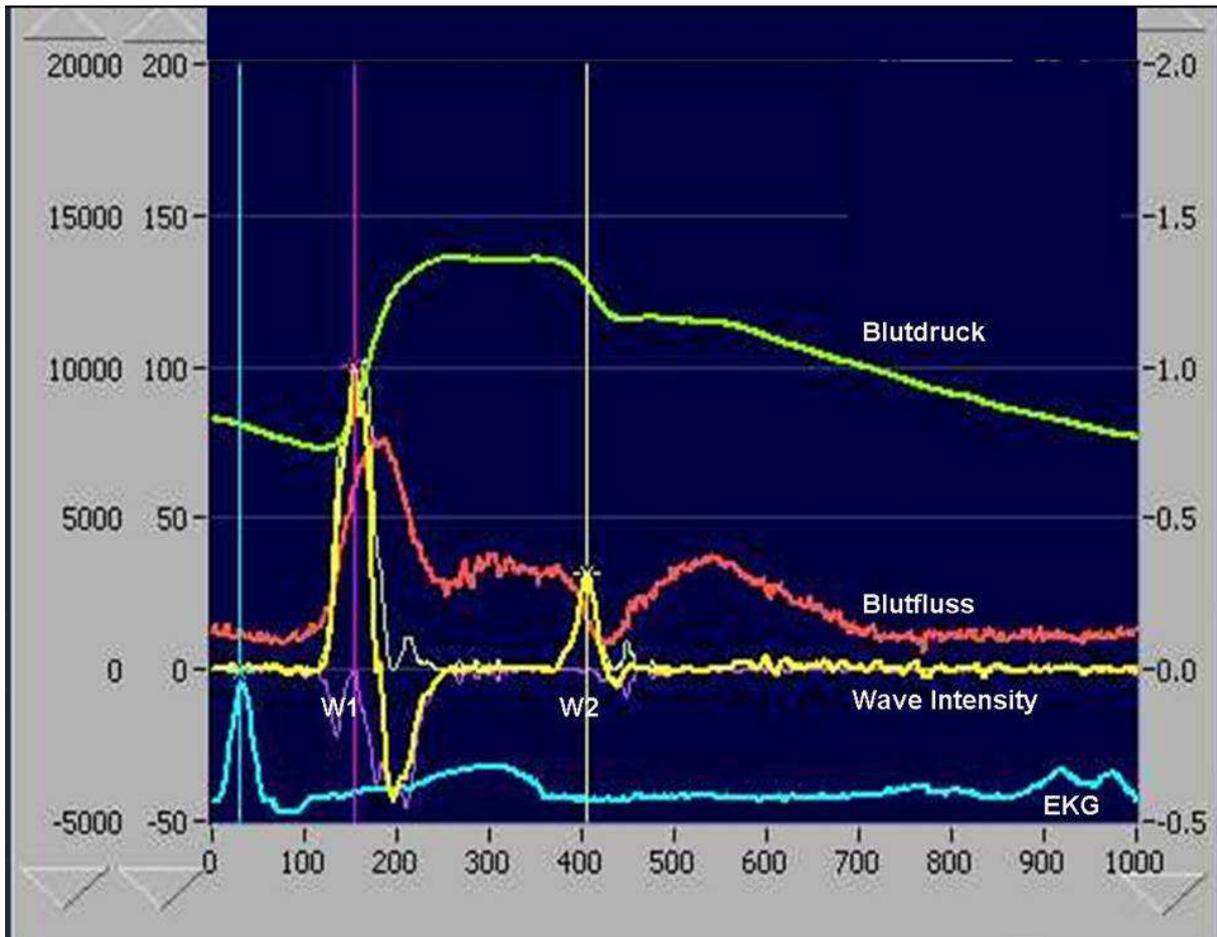


Abb. 8: Repräsentative Darstellung des Wave Intensity Approachs – Amplitude und Richtung des Energietransfers in das Gefäßsystem [analog zu Sugawara et al.; Relationship between the pressure and diameter of the carotid artery in humans. Heart Vessels 2000; 15, 49-51].

Eingehend auf die beiden charakteristischen Spitzen der Pulse Wave Intensity, die aufgrund von sich vorwärts ausbreitenden Wellen entstehen, steht die erste positive Spitze W1 (Kompressionswelle) in Zusammenhang mit der schnellen Zunahme des Blutflusses und dem Ansteigen des aortalen Druckes zu Beginn der Systole. Demnach ist W1 mit der linksventrikulären Inotropie bzw. myokardialen Kontraktilität und z.B. auch mit dem Schlagvolumen assoziiert [Niki et al. 2002]. Die zweite positive Spitze W2 (Expansionswelle) tritt gegen Ende der Ejektionsphase auf. Sie ist mit der Fähigkeit des linken Ventrikels, aktiv den aortalen Blutfluss zu beenden, verbunden [Niki et al. 2002]. Sie ist somit mit der Abnahme des Blutflusses und dem Beginn des linksventrikulären Druckabfalls verknüpft. Die Amplitude von W2 wird durch das Verhalten des linken Ventrikels während des Zeitraums von später Systole bis zur isovolumetrischen Relaxation bestimmt [Ohte et al. 2003], und korreliert mit der linksventrikulären Relaxationsfunktion. Zwischen beiden positiven Spitzen, W1 und W2, wird häufig eine negative Senkung (negative area) gesehen, welche die

Reflexionen durch den cerebralen Blutkreislauf widerspiegelt [Niki et al. 2002]. Außerdem gibt das Zeitintervall zwischen der R-Zacke des EKG und der ersten positiven Spitze W1 (R – W1) eine Annäherung an die Prä-Ejektions-Phase wieder. Das Zeitintervall zwischen der ersten und zweiten Spitze (W1 – W2) repräsentiert weiterhin die Ejektionszeit [Niki et al. 2002].

Zudem sei erwähnt, dass während der vaskulären Ultraschallaufnahmen mit Hilfe einer automatischen Blutdruckmanschette nach der Methode von Riva-Rocci der Blutdruck 2-malig am linken Arm bestimmt und gemittelt wurde, nachdem sich der Patient seit 10 Minuten in Ruhe und Rückenlage befunden hatte. Bezüglich der verwendeten Messmethoden für die arteriellen Drücke und Dimensionen gilt, dass diese idealer Weise dort bestimmt werden sollten, wo auch die arterielle Steifigkeit abgeschätzt wird. Wie auch allgemein praktiziert wird, ist die A. brachialis für Blutdruckmessungen zugänglicher, so dass die brachial gewonnenen Ergebnisse für die Berechnungen der Steifigkeitsindices an Stelle der carotidalen Drücke gesetzt werden. Laut Salomaa et al. [Salomaa et al. 1995] ist diese Vorgehensweise legitim, aber es ist einerseits zu bedenken, dass die Blutdruckamplitude um bis zu 31 % zwischen der Aorta und A. brachialis zunimmt [Benetos et al. 1994, London et al. 1992], was als Folge der Pulswellenreflektion in der Peripherie aufgefasst werden kann, welche die Spitze der Druckwelle nahe den Reflektionsstellen in den peripheren Arterien erzeugt [O'Rourke et al. 1990, Nichols et al. 1990, Safar 1989]. Andererseits jedoch tritt dieses Phänomen hauptsächlich bei jungen und gesunden Personen mit sehr elastischen Arterien auf [O'Rourke et al. 1971, Kelly et al. 1989]. Mit steigendem Alter erhöht sich die Pulswellengeschwindigkeit, so dass sich der Anstieg der Druckwelle auch in den Zentralarterien zeigt. Aus diesem Grund tendieren dann die Unterschiede der Blutdruckamplituden zwischen peripheren und zentralen Arterien dazu, sich mit dem Alter abzuschwächen. Desweiteren unterschätzen indirekte, mit einer Blutdruckmanschette durchgeführte Messungen des brachialen Blutdruckes regelmäßig den systolischen Wert und die Blutdruckamplitude. Nimmt man diese Aussagen zusammen, so erweist sich für Patienten des mittleren und höheren Lebensalters, wie sie unter kontrollierten Bedingungen in der ANAHUM-Studie untersucht wurden, jener indirekt brachial gemessene Blutdruck als eine sinnvolle und gute Annäherung an den Druck der Zentralarterien. Die Gültigkeit jener Annäherung wurde mehrfach bestätigt [Borow et al. 1982, Stefanadis et al. 1990, Isnard et al. 1989, Imura et al. 1986] und üblicherweise ähnliche oder vergleichbare Methoden in der Forschung verwendet [Kupari et al. 1994, Hirai et al. 1989, Riley et al. 1986, Kawasaki et al. 1987, Wada et al. 1994, Arcaro et al. 1991].

2.7. Statistische Auswertung

Für die statistische Analyse kam die SPSS Software Version 14.0 zur Anwendung. Sowohl im Text, in Tabellen, wie auch in Graphiken sind die aufgeführten Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung für normalverteilte Parameter aufgeführt, und als Median mit Angabe des interquartilen Abstands [95 %-Konfidenzintervall: 25. Perzentile – 75. Perzentile] für nicht-normalverteilte Parameter. Sofern keine abweichenden Erläuterungen vorliegen, beziehen sich Prozentangaben stets auf die Anzahl n der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe als Nenner bzw. Bezugsgröße. Die Vergleichbarkeit beider Insulingruppen wurde getestet und war gewährleistet. Im Hinblick auf die kategorialen Parameter wurde der Chi-Quadrat-Test in beiden Behandlungsgruppen durchgeführt. Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test wurde die Normalverteilung der metrischen Parameter in beiden Behandlungsarmen geprüft, und zusätzlich die Parameter per Boxplot und Histogrammanalyse mit Gauß'scher Glockenkurve dargestellt, um eine visuelle Beurteilung der Normalverteilung zu ermöglichen. Anhand dieser Testungen wurden normalverteilte von nicht-normalverteilten Parametern differenziert. Um demnach zwei Untersuchungsgruppen hinsichtlich der Verteilung eines quantitativen Merkmals zu vergleichen, wurden Mittelwertvergleiche mit Hilfe des zwei-Stichproben-t-Tests bzw. bei nicht-normalverteilten Merkmalen mittels des Mann-Whitney-U-Tests vorgenommen. Im Konkreten bedeutet dies, dass für den Vergleich der Therapieeffekte der beiden Insulingruppen zu Studienbeginn und nach einjähriger Studienmedikation zum einen der ungepaarte t-Test für normalverteilte Parameter angewendet wurde, während zum anderen der Mann-Whitney-U-Test für nicht-normalverteilte Parameter benutzt wurde. Zudem wurden innerhalb der einzelnen Behandlungsgruppen die Therapieeffekte zum Zeitpunkt des Studieneintritts gegenüber dem Zeitpunkt nach einjähriger Studieninsulintherapie mittels des gepaarten t-Tests für normalverteilte Parameter ausgewertet, wohingegen der Wilcoxon-Test für nicht-normalverteilte Parameter zur Anwendung kam. Das Signifikanzniveau wurde bei jeglichen oben genannten Auswertungen mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ für einen 2-seitigen Test festgelegt. Eine lineare Korrelationsanalyse mit Angabe des Pearson-Korrelationskoeffizienten wurde durchgeführt, um den Grad des linearen Zusammenhangs zwischen verschiedenen kontinuierlichen Variablen zu bestimmen. Desweiteren wurde ein multiples, lineares Regressionsmodell benutzt, um die ursächliche Assoziation und unabhängige Einflussgrößen aufzeigen zu können.

3. Ergebnisse

Grundlegend gilt, dass nachfolgend quantitative Ergebnisse entweder als Mittelwert \pm Standardabweichung bei normalverteilten Werten angeführt werden, oder als Median mit Angabe des interquartilen Abstands [95 %-Konfidenzintervall: 25. Perzentile – 75. Perzentile] bei nicht-normalverteilten Parametern. Zur Darstellung der Vergleichbarkeit beider Gruppen, Analog- versus Humaninsulin, untereinander wird zudem die Verteilung qualitativer Parameter als Angaben in Prozent aufgezeigt.

3.1. Deskription des bei Studienbeginn eingeschlossenen Patientenkollektivs

Tabelle 1: Demographische und klinische Basaldaten der Analog- vs. Humaninsulingruppe

	Einheit	Analoginsulin (n = 41) (Mittelwert \pm SD oder Median [25.-75.Perzentile])	Humaninsulin (n = 22) (Mittelwert \pm SD oder Median [25.-75.Perzentile])	p
Alter	Jahre	61 \pm 9	64 \pm 10	0,203
Männer	%	73	59	0,260
Größe	cm	172 \pm 7	170 \pm 7	0,215
Gewicht	kg	95 \pm 17	91 \pm 17	0,354
BMI	kg / m ²	32 \pm 6	31 \pm 5	0,645
HbA1c	%	6,8 \pm 1,1	6,4 \pm 0,8	0,235
Diabetesdauer	Jahre	10 \pm 7	9 \pm 5	0,467
Hypertonus	%	83	77	0,057
Hyperlipidämie	%	63	55	0,089
Rauchen	%	24	9	0,153
β -Blocker	%	41	32	0,460
ACE-Hemmer	%	56	55	0,908
ATII-Antagonist	%	15	5	0,101
Ca ²⁺ -Antagonist	%	15	14	0,916
Diuretikum	%	24	23	0,885
ASS	%	46	32	0,145
Statin	%	41	41	0,967
Herzfrequenz	Schläge / min	68 \pm 12	72 \pm 10	0,231
RR systolisch	mm Hg	143 \pm 25	149 \pm 24	0,360
RR diastolisch	mm Hg	82 \pm 14	82 \pm 8	0,799
LV ED	mm	43 \pm 5	43 \pm 5	0,838
LA	mm	51 \pm 7	53 \pm 6	0,263
Septumdicke	mm	12 \pm 3	12 \pm 2	0,777
PWV	mm	11 \pm 2	11 \pm 1	0,840
E	cm / s	70 \pm 19	67 \pm 15	0,547
A	cm / s	75 \pm 19	81 \pm 19	0,254
E/A		1,0 \pm 0,6	0,8 \pm 0,2	0,174
Vs	cm / s	7,50 [6,57 – 8,15]	7,41 [7,07 – 7,94]	0,767
Ve	cm / s	7,67 [6,80 – 8,50]	7,63 [6,77 – 8,67]	0,945
Va	cm / s	9,25 [7,94 – 10,57]	9,56 [8,46 – 10,53]	0,546
IMT	mm	0,69 \pm 0,17	0,66 \pm 0,20	0,557
ϵ	kPa	124 [105 – 193]	172 [131 – 261]	0,020
β		9,2 [7,2 – 12,2]	12,3 [9,8 – 17,5]	0,036
PWV	m / s	7,0 [6,2 – 8,4]	8,3 [7,0 – 9,9]	0,080
W1	mm Hg * m / s ³	11881 [9858 – 17394]	11188 [6611 – 20908]	0,649
W2	mm Hg * m / s ³	2213 [1428 – 3608]	2633 [1619 – 4241]	0,530

Parameter nüchtern gemessen. Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichungen bei normalverteilten Parametern bzw. Mediane mit interquartilem Abstand [95 %-Konfidenzintervall: 25. Perzentile – 75. Perzentile] bei nicht-normalverteilten Parametern.

Demnach ergab sich zwischen der Analog- und Humaninsulingruppe kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Alter (61 ± 9 Jahre vs. 64 ± 10 Jahre) und die Verteilung der Geschlechter (73 % Männer vs. 59 % Männer). Der Bodymaßindex belegte in beiden Gruppen sehr ähnlich adipöse Studienteilnehmer (32 ± 6 kg/m² vs. 31 ± 5 kg/m²). Die Diabeteserkrankung war jeweils von mittlerer Dauer (10 ± 7 Jahre vs. 9 ± 5 Jahre).

An diabetischen Folgeschäden zeigten sich von der Ausgangslage her in der Analoginsulingruppe geringfügig höhere, jedoch nicht signifikant unterschiedliche prozentuale Anteile ($p = 0,162 - 0,826$): 53 % diabetische Mikroalbuminurie (MAU), 22 % diabetische Retinopathie, 28 % kardiale autonome Neuropathie (CAN), sowie 45 % Polyneuropathie (PNP), getestet anhand des Diskriminationsempfindens durch Vibration, bzw. 16 % anhand des Temperaturempfindens. In der Humaninsulingruppe hingegen beliefen sich die diabetische MAU auf 38 %, 9 % diabetische Retinopathie, 21 % CAN, sowie 36 % PNP belegt durch Testung des Vibrations- bzw. 19 % durch Testung des Temperaturempfindens.

Bezüglich bedeutender kardiovaskulärer Risikofaktoren zeigten beide Insulingruppen einen relativ hohen Anteil, insbesondere bezüglich Hypertonus und Hyperlipidämie. Im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen gaben nur die Analoginsulinpatienten in 12 % der Fälle Zeichen einer leichten Herzinsuffizienz (NYHA II) an ($p = 0,023$). Thoraxschmerzen fanden sich in beiden Gruppen mit 5%. Einen Myokardinfarkt hatten 22 % der Analog- und 18 % der Humaninsulinpatienten, sowie einen Apoplex 15 % der Analog- und 18 % der Humaninsulinpatienten erlitten ($p = 0,725$ bzw. $0,719$). Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit lag bei 5 % der Analog- versus 9 % der Humaninsulinpatienten vor ($p = 0,521$), Vorhofflimmern in 5 % versus 9 % ($p = 0,954$). Desweiteren gaben 29 % in der Analoginsulingruppe eine bisher erfolgte Herzkatheteruntersuchung, 12 % eine Bypass-OP, 7 % koronare Stents (PTCA) sowie ebenso 7 % periphere Stents bzw. Ballondilatation (PTA) an. In der Humaninsulingruppe fanden sich vergleichbare Zahlen: 27 % mit einer Herzkatheteruntersuchung, 10 % mit Bypass, 14 % mit koronaren und 9 % mit peripheren Stents bzw. Ballondilatation ($p = 0,758$ bis $0,848$).

Eine diastolische Dysfunktion, ermittelt über jeweils Alters-adaptierte Werte für V_e , wiesen 73 % der Analog- und 64 % der Humaninsulinpatienten auf. Desweiteren zeigten 24 % der

Analog- und 9 % der Humaninsulinpatienten eine systolische Dysfunktion, die ebenso über Alters-adaptierte Berechnungen für Vs herausdifferenziert werden konnte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Vergleichbarkeit beider Gruppen im Hinblick auf die hämodynamischen, labortechnischen und echokardiographischen Daten, sowie zusätzliche Begleitmedikation gegeben war (Tabelle 1). Gleiches galt für die vaskulären Parameter, lediglich mit der Ausnahme eines signifikant höheren Wertes für den Pressure Strain Elasticity Modulus ϵ und den Steifigkeitsindex β in der Humaninsulingruppe.

3.2. Therapieeffekte

3.2.1. Analog- vs. Humaninsulingruppe im Vergleich von Studienbeginn vor und 12 Monate nach der Studientherapie

3.2.1.1. Metabolische Kontrolle

Tabelle 2: Therapieeffekte auf die metabolische Kontrolle unter Analog- vs. Humaninsulin im Vergleich von Studienbeginn (basal) und nach 12 Monaten der ICT (gepaarte / ungepaarte Testungen)

	Einheit	Analoginsulin (n = 41)	Humaninsulin (n = 22)	p1
Gewicht	basal p2 12 Monate	kg 95,4 ± 17 n.s. 96,4 ± 18	91,1 ± 17 n.s. 91,8 ± 15	n.s. n.s.
BMI	basal p2 12 Monate	kg / m ² 31,2 [28,7 – 35,0] n.s. (0,072) 31,9 [29,3 - 35,4]	29,9 [27,1 – 34,5] n.s. 31,5 [27,9 – 34,2]	n.s. n.s.
Hypoglykämien	basal p2 12 Monate	Anzahl / Quartal 8,5 ± 15,4 n.s. (0,136) 3,1 ± 4,6	6,8 ± 9,0 0,143 2,8 ± 5,3	n.s. (0,672) n.s. (0,802)
Ins.inj. gesamt	basal p2 12 Monate	IE / d 51 [37 – 76] p2 < 0,001 82 [46- 120]	57 [34 – 74] p2 < 0,001 70 [51 – 104]	n.s. n.s.
HbA1c	basal p2 12 Monate	% 6,77 ± 1,09 n.s. (0,214) 6,60 ± 1,00	6,44 ± 0,84 n.s. (0,647) 6,38 ± 0,93	n.s. n.s.
Glucose nüchtern	basal p2 12 Monate	mg / dl 167 ± 50 n.s. (0,177) 157 ± 33	173 ± 53 n.s. (0,149) 161 ± 38	n.s. n.s.
Glucose post	basal p2 12 Monate	mg / dl 203 ± 74 p2 = 0,004 167 ± 68	189 ± 62 n.s. (0,467) 198 ± 44	n.s. 0,095
ΔGlucose post – nüchtern	basal p2 12 Monate	mg / dl 31 ± 63 n.s. (0,126) 12 ± 58	15 ± 72 n.s. (0,089) 38 ± 41	n.s. 0,060
Insulin nüchtern	basal p2 12 Monate	μIU / ml 33 ± 33 p2 < 0,001 92 ± 76	25 ± 21 p2 = 0,022 47 ± 57	n.s. 0,05
Insulin post	basal p2 12 Monate	μIU / ml 47 ± 46 p2 < 0,001 103 ± 77	56 ± 33 p2 < 0,001 91 ± 87	n.s. n.s.

ΔInsulin post – nüchtern	basal p2 12 Monate	μIU / ml	15 ± 27 n.s. (0,110) 2 ± 46	30 ± 16 0,024 45 ± 34	n.s. 0,003
Triglyceride nüchtern	basal p2 12 Monate	mg / dl	152 [108 - 181] n.s. 142 [110 - 188]	152 [97 - 232] n.s. 145 [100 - 229]	n.s.
Triglyceride post	basal p2 12 Monate	mg / dl	139 [97 - 202] n.s. 145 [110 - 178]	149 [99 - 262] n.s. 133 [88 - 189]	n.s.
Cholesterin nüchtern	basal p2 12 Monate	mg / dl	195 [170 - 220] n.s. 190 [170 - 220]	201 [178 - 214] n.s. 195 [163 - 219]	n.s.
Cholesterin post	basal p2 12 Monate	mg / dl	186 [165 - 220] n.s. 180 [162 - 211]	195 [174 - 209] n.s. 193 [168 - 215]	n.s.
HDL nüchtern	basal p2 12 Monate	mg / dl	47 [37 - 54] p2 = n.s. (0,108) 50 [38 - 57]	51 [46 - 57] p2 = 0,006 54 [47 - 63]	n.s. n.s.
HDL post	basal p2 12 Monate	mg / dl	47 [35 - 55] n.s. 46 [37 - 55]	51 [44 - 57] n.s. 55 [45 - 64]	n.s. 0,026
LDL nüchtern	basal p2 12 Monate	mg / dl	119 [98 - 145] n.s. 114 [94 - 146]	118 [100 - 141] n.s. 120 [94 - 147]	n.s.
LDL post	basal p2 12 Monate	mg / dl	118 [95 - 145] n.s. 111 [88 - 140]	124 [99 - 135] n.s. 119 [92 - 144]	n.s.

Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichungen bei normalverteilten Parametern bzw. Mediane mit interquartilem Abstand [95 %-Konfidenzintervall: 25. Perzentile – 75. Perzentile] bei nicht-normalverteilten Parametern; p1 = Signifikanz des ungepaarten T-Tests bzw. Mann-Whitney-U-Tests für den Intergruppen-Vergleich (Analog basal vs. Human basal; Analog 12 Monate vs. Human 12 Monate); p2 = Signifikanz des gepaarten T-Tests bzw. Wilcoxon-Tests für den Intragruppenvergleich (Analog basal vs. Analog 12 Monate und Human basal vs. Human 12 Monate); p < 0,1 ist als Zahl angegeben.

Primäres Studienziel war der postprandiale Plasmaglucosespiegel, der signifikant um 36 mg/dl von initial 203 ± 74 mg/dl auf 167 ± 68 mg/dl (p = 0,004) in der Analoginsulingruppe sank, während sich in der Humaninsulingruppe nicht einmal eine Reduktionstendenz zeigte (189 ± 62 mg/dl auf 198 ± 44 mg/dl). Somit war nach 12 Monaten der Studienteilnahme als Therapieeffekt unter Analoginsulin eine tendenziell niedrigere postprandial gemessene Plasmaglucoese (Glucose post 12 Monate) im Intergruppenvergleich messbar.

Der postprandiale Anstieg des Plasmaglucoeswertes zeigte desweiteren nach dem ersten Studienjahr (ΔGlucose post – nüchtern 12 Monate) einen tendenziellen Unterschied (p = 0,060) von -12 ± 58 mg/dl in der Analoginsulingruppe versus 38 ± 41 mg/dl in der Humaninsulingruppe, welches auf einer tendenziellen Reduktion des postprandialen Blutzuckeranstieges (ΔGlucose) unter Analoginsulin beruht, während sich die postprandiale Zunahme des Blutzuckers unter Humaninsulin noch vergrößerte.

Bezüglich des einjährigen HbA1c-Verlaufes ist anzumerken, dass sich in beiden Insulingruppen eine nicht-signifikante Abnahme – unter Analoginsulin von 6,77 ± 1,09 % auf

6,60 ± 1,00 %, sowie unter Humaninsulin von 6,44 ± 0,84 % auf 6,38 ± 0,93 % – zeigte, die zu keinem signifikanten Intergruppenunterschied führte.

Die Seruminsulinwerte stiegen nach 12 Monaten nüchtern von 33 ± 33 µIU/ml auf 92 ± 76 µIU/ml ($p < 0,001$) unter Analoginsulintherapie, versus 25 ± 21 µIU/ml auf 47 ± 57 µIU/ml ($p = 0,022$), während postprandial ein Zuwachs von 47 ± 46 µIU/ml auf 103 ± 77 µIU/ml in der Analoginsulingruppe ($p < 0,001$) gegenüber 56 ± 33 µIU/ml auf 91 ± 87 µIU/ml zu verzeichnen war ($p < 0,001$). Nüchtern ergaben sich nach 12 Monaten der Studie signifikant unterschiedliche Seruminsulinspiegel (Insulin nüchtern 12 Monate) von 92 ± 76 µIU/ml für die Analoginsulinpatienten und 47 ± 57 µIU/ml für die Humaninsulinpatienten ($p = 0,011$).

Der postprandiale Anstieg des Seruminsulinspiegels (Δ Insulin post – nüchtern) vergrößerte sich nur in der Humaninsulingruppe von 30 ± 16 µIU/ml zu Studienbeginn auf 45 ± 34 µIU/ml nach 12 Monaten der Therapie ($p = 0,024$), während er in der Analoginsulingruppe von 15 ± 27 µIU/ml auf 2 ± 46 µIU/ml ($p = 0,110$) niedriger wurde, und sich somit nach 12 Monaten ein hochsignifikanter Intergruppenunterschied zeigte ($p = 0,003$).

Zu dem wichtigen Aspekt der Hypoglykämien war entsprechend der Patientenangaben Folgendes festzustellen: In beiden Gruppen verringerte sich, wenngleich nicht signifikant, die Anzahl der Hypoglykämien, zum einen von 8,5 ± 15,4 pro Quartal auf 3,1 ± 4,6 nach 12 Monaten der Therapie ($p = 0,136$) in der Analoginsulingruppe, zum anderen von 6,8 ± 9,0 Unterzuckerungen pro Quartal auf 2,8 ± 5,3 ($p = 0,143$) in der Humaninsulingruppe. Bezüglich der Anzahl von Hypoglykämien zeigte sich zu Studienbeginn und nach 12 Monaten kein signifikanter Unterschied zwischen der Analog- und Humaninsulingruppe.

Die Summe von Insulineinheiten (IE), welche die Analoginsulinpatienten insgesamt pro Tag applizierten (= Ins.inj. gesamt), stieg von 51 IE [37 – 76] zu Studienbeginn auf 82 IE [46 – 120] nach 12 Monaten Therapiedauer ($p < 0,001$), sowie von 57 IE [34 – 74] auf 70 IE [51 – 104] in der Humaninsulingruppe ($p < 0,001$).

Beide Insulingruppen zeigten im Studienverlauf eine Gewichtszunahme, die allerdings keine Signifikanz erreichte. Für die Analoginsulingruppe ergab sich eine Gewichtszunahme von 95,4 ± 17,4 kg auf 96,4 ± 18,1 kg nach 12 Monaten ($p = 0,117$), während die Humaninsulingruppe ähnlich von 91,1 ± 17,4 kg auf 91,8 ± 15,2 kg zulegte ($p = 0,521$).

Für das Körpergewicht ergab sich somit zu Studienbeginn, wie auch nach 12 Monaten der Therapie, kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen ($p = 0,354$ bzw. 0,316), wobei die Analoginsulinpatienten im Schnitt um 4 kg schwerer waren.

3.2.1.2 Kardial

Tabelle 3: Therapieeffekte auf die Myokardfunktion unter Analog- vs. Humaninsulin im Vergleich von Studienbeginn (basal) und nach 12 Monaten der ICT (gepaarte und ungepaarte Testungen)

	Einheit	Analoginsulin (n = 41)	Humaninsulin (n = 22)	p1
Vs nüchtern	basal p2 12 Monate	cm / s 7,50 [6,57 - 8,15] n.s. (0,066) 7,56 [7,10 - 8,53]	7,41 [7,07 - 7,94] n.s. 7,43 [6,93 - 8,10]	n.s. n.s.
Vs post	basal p2 12 Monate	cm / s 7,51 [6,81 - 8,33] 0,009 7,84 [7,26 - 8,83]	7,45 [6,87 - 8,12] n.s. 7,85 [7,04 - 8,25]	n.s. n.s.
Ve nüchtern	basal p2 12 Monate	cm / s 7,67 [6,80 - 8,50] 0,004 8,54 [7,21 - 9,19]	7,63 [6,77 - 8,67] n.s. 8,15 [6,65 - 8,99]	n.s. n.s.
Ve post	basal p2 12 Monate	cm / s 7,55 [6,38 - 8,41] 0,004 8,13 [7,00 - 9,56]	7,72 [6,83 - 9,09] n.s. 7,63 [6,74 - 8,66]	n.s. n.s.
Va nüchtern	basal p2 12 Monate	cm / s 9,25 [7,94 - 10,57] n.s. 9,70 [8,25 - 10,40]	9,56 [8,46 - 10,53] n.s. 9,36 [9,02 - 10,16]	n.s. n.s.
Va post	basal p2 12 Monate	cm / s 9,31 [7,58 - 10,43] n.s. 9,53 [8,45 - 10,73]	9,37 [8,15 - 10,08] 0,002 9,68 [9,15 - 10,44]	n.s. n.s.
E/Ve nüchtern	basal p2 12 Monate	mm Hg 8,68 [7,41 - 10,85] 0,016 7,81 [6,38 - 10,01]	8,44 [7,00 - 10,19] n.s. 8,14 [6,84 - 9,87]	n.s. n.s.
E/Ve post	basal p2 12 Monate	mm Hg 7,98 [7,22 - 9,72] n.s. 7,76 [6,64 - 9,25]	8,48 [7,50 - 10,38] n.s. 8,07 [7,72 - 9,52]	n.s. n.s.
E nüchtern	basal p2 12 Monate	cm / s 66,95 [55,90 - 81,65] n.s. 69,30 [60,90 - 78,60]	67,95 [56,28 - 77,65] n.s. 72,15 [56,48 - 82,88]	n.s. n.s.
E post	basal p2 12 Monate	cm / s 62,80 [51,48 - 75,98] n.s. (0,061) 67,80 [58,85 - 82,10]	64,60 [60,30 - 78,10] n.s. 68,90 [57,25 - 76,10]	n.s. n.s.
A nüchtern	basal p2 12 Monate	cm / s 74,75 [61,80 - 92,35] n.s. (0,083) 70,75 [55,90 - 87,55]	75,00 [66,40 - 99,90] n.s. 79,20 [66,65 - 90,20]	n.s. n.s.
A post	basal p2 12 Monate	cm / s 67,00 [54,93 - 81,65] n.s. 67,00 [56,55 - 83,90]	79,30 [62,40 - 94,70] n.s. 81,60 [63,55 - 98,40]	0,049 n.s.
E/A nüchtern	basal p2 12 Monate	0,90 [0,70 - 1,10] 0,03 1,01 [0,80 - 1,23]	0,80 [0,70 - 0,90] n.s. 0,89 [0,72 - 1,01]	n.s. n.s.
E/A post	basal p2 12 Monate	1,00 [0,7 - 1,20] n.s. 0,95 [0,73 - 1,13]	0,80 [0,70 - 1,10] n.s. 0,86 [0,73 - 0,93]	n.s. n.s.
LV ED	basal p2 12 Monate	mm 43,00 [39,50 - 47,50] n.s. 45,50 [41,25 - 49,00]	42,50 [38,50 - 47,25] n.s. 42,00 [40,00 - 47,50]	n.s. n.s.

Angaben analog zu Tabelle 1.

Die echokardiographischen Daten zeigten in der Analoginsulingruppe bezüglich der nüchtern gemessenen systolischen myokardialen Spitzengeschwindigkeit (Vs nüchtern), dass die Verbesserung knapp die Signifikanz verfehlte, da Vs nüchtern um 0,1 cm/s von 7,5 cm/s [6,6 - 8,2] auf 7,6 cm/s [7,1 - 8,5] stieg ($p = 0,066$), während in der Humaninsulingruppe kein derartiger Trend zu verzeichnen war. Parallel hierzu zeigte sich postprandial (Vs post) nur unter Analoginsulintherapie ein signifikanter Anstieg ($p = 0,009$) um 0,3 cm/s von 7,5 cm/s [6,8 - 8,3] auf 7,8 cm/s [7,3 - 8,8] (Abbildungen 9 und 10).

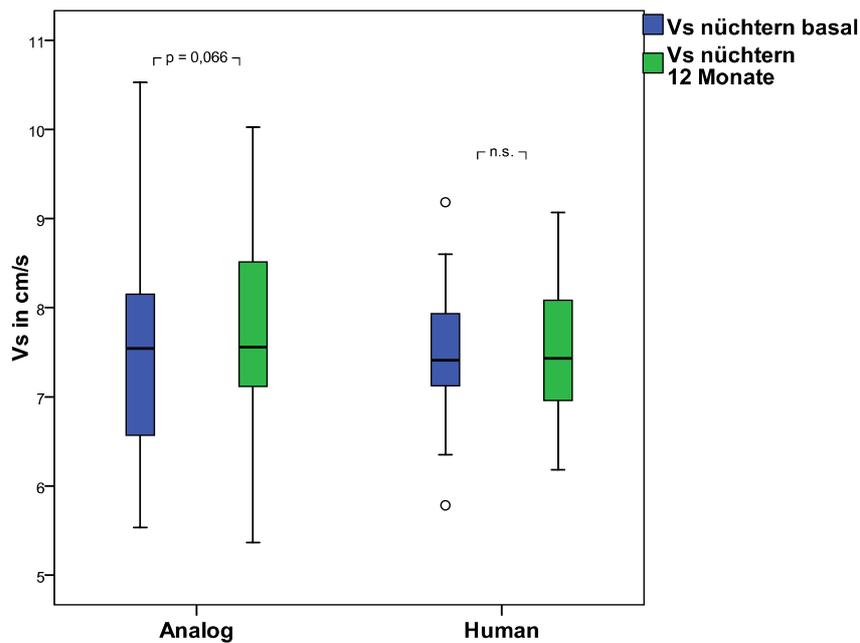


Abb. 9: Systolische Myokardgeschwindigkeit nüchtern (V_s) zu Studienbeginn (blau) und 12 Monate nach Studientherapie (grün) in der Analog- vs. Humaninsulingruppe, dargestellt als Boxplots. Die Untergrenze der Box stellt dabei die 25. Perzentile dar, die Obergrenze die 75. Perzentile. Die Boxlänge entspricht dem interquartilen Abstand, in dem sich die mittleren 50 % der Beobachtungen bezüglich der untersuchten Variablen befinden. Der Median teilt dabei das Kollektiv so, dass sich jeweils 50 % der Beobachtungen oberhalb und unterhalb dieses Wertes befinden. Die Antennen stellen den Minimal- und den Maximalwert dar (\circ = Ausreißer).

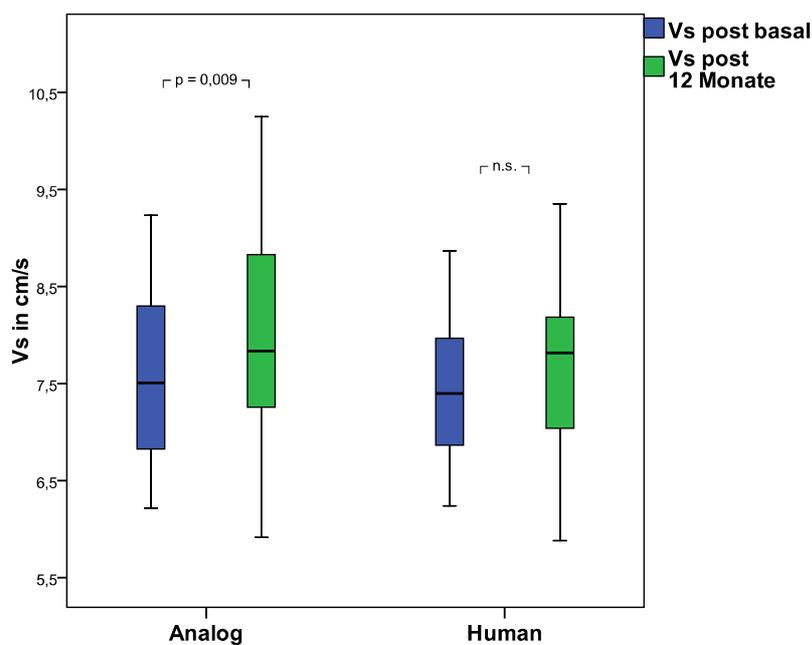


Abb. 10: Systolische Myokardgeschwindigkeit postprandial (V_s) zu Studienbeginn (blau) und 12 Monate nach Studientherapie (grün) in der Analog- vs. Humaninsulingruppe, dargestellt als Boxplots, analog zu Abb. 9.

Deutlich nahm hingegen unter Analoginsulin nüchtern die frühdiastolische myokardiale Spitzengeschwindigkeit (V_e nüchtern) um 0,8 cm/s vom Ausgangswert 7,7 cm/s [6,8 - 8,5] auf 8,5 cm/s [7,2 - 9,2] signifikant zu ($p = 0,004$). Auch postprandial ließ sich eine signifikante Zunahme der frühdiastolischen myokardialen Spitzengeschwindigkeit (V_e post) um 0,5 cm/s von 7,6 cm/s [6,4 - 8,4] auf 8,1 cm/s [7,0 - 9,6] erkennen ($p = 0,004$). Demgegenüber gab es in der Humaninsulingruppe jeweils keine signifikanten Veränderungen für V_e nüchtern und V_e post (Abbildungen 11 und 12).

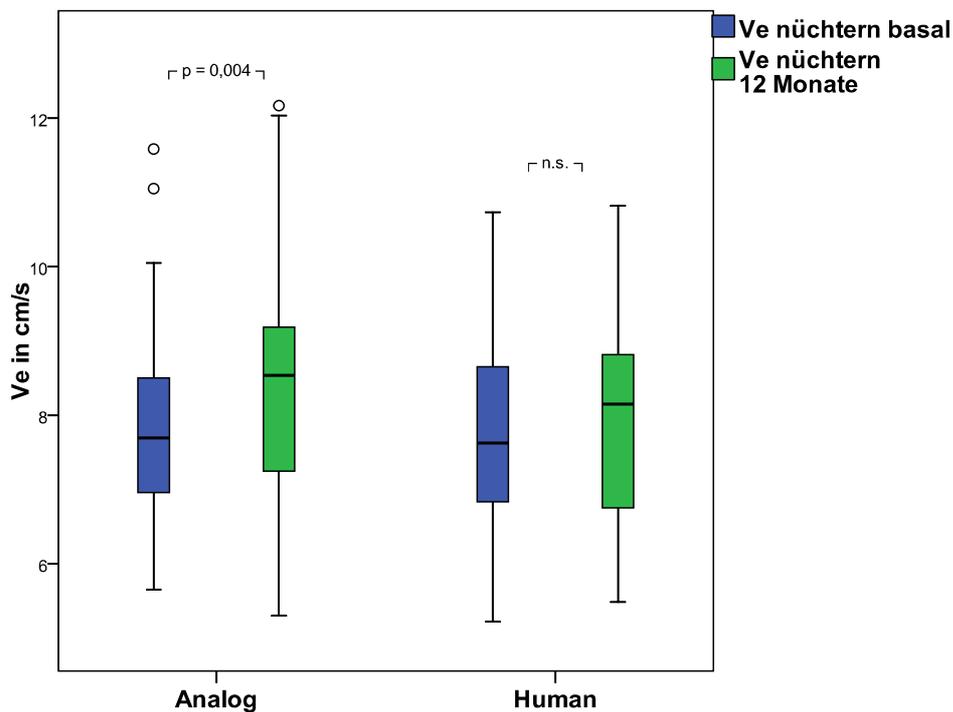


Abb. 11: Frühdiastolische Myokardgeschwindigkeit nüchtern (V_e) zu Studienbeginn (blau) und 12 Monate nach Studientherapie (grün) in der Analog- vs. Humaninsulingruppe, dargestellt als Boxplots, analog zu Abb. 9.

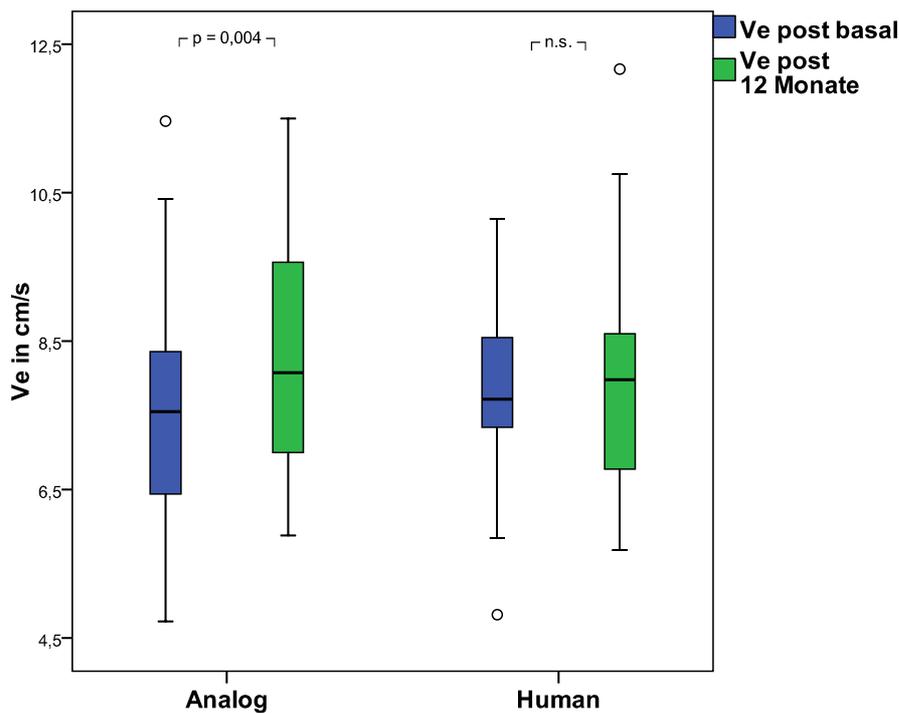


Abb. 12: Frühdiastolische Myokardgeschwindigkeit postprandial (Ve) zu Studienbeginn (blau) und 12 Monate nach Studientherapie (grün) in der Analog- vs. Humaninsulingruppe, dargestellt als Boxplots, analog zu Abb. 9.

Während in der Analoginsulingruppe für die postprandiale spät-diastolische myokardiale Spitzengeschwindigkeit (Va post) keine signifikante Änderung zu sehen war, ergab sich in der Humaninsulingruppe eine signifikante Vergrößerung um 0,3 cm/s von 9,4 cm/s [8,2 - 10,1] auf 9,7 cm/s [9,2 - 10,4] ($p = 0,022$).

Berechnete man demnach altersentsprechend eine etwaig vorliegende subklinische myokardiale Dysfunktion, so ließ sich zeigen, dass unter intensiviert konventioneller Insulintherapie die diastolische Dysfunktion in der Analoginsulingruppe um 12 % von 73 % zu Studienbeginn auf 61 % nach 12 Monaten sank, während sie sich in der Humaninsulingruppe lediglich um 5 % von initial 64 % auf 59 % reduzierte.

Weiterhin verminderte sich die systolische Dysfunktion in der Analoginsulingruppe um 12 % von anfänglich 24 % auf 12 % nach 12 Monaten unter Studientherapie, während sie sich unter Humaninsulin sogar um 18 % von 9 % zu Studienbeginn auf 27 % nach 12 Monaten verstärkte.

Spaltete man desweiteren beide Insulinarme nach Geschlecht auf, so zeigte sich sowohl bezüglich der diastolischen, als auch der systolischen myokardialen Dysfunktion kein deutlicher geschlechtsspezifischer Unterschied.

Für den nüchtern bestimmten Füllungsdruck (E/Ve nüchtern), bestehend aus der frühdiastolischen E-Welle über der Mitralklappe und der frühen diastolischen myokardialen Spitzengeschwindigkeit, errechnete sich für die Analoginsulinpatienten eine signifikante Abnahme von 8,7 mm Hg [7,4 - 10,9] auf 7,8 mm Hg [6,4 - 10,0] ($p = 0,016$).

Während sich die A-Welle nüchtern unter Analoginsulintherapie nach 12 Monaten tendenziell verminderte, zeigte sie postprandial unter Humaninsulin gegenteilig eine Tendenz der Zunahme. Im Intergruppenvergleich zu Studienbeginn findet sich eine signifikant niedrigere postprandiale spätdiastolische A-Welle in der Analoginsulingruppe ($p = 0,049$), sowie nach 12 Monaten der Therapie einen tendenziellen Unterschied mit verpasster Signifikanz.

Die E-Wellen des Mitraliseinstroms zeigten praktisch keine Veränderung, bis auf die Analoginsulingruppe, die postprandial (E post) einen nahezu signifikanten Anstieg (0,061) von 62,8 cm/s [51,5 – 76,0] auf 67,8 cm/s [58,9 - 82,1] zeigte.

Demnach ergab sich für das Verhältnis von E/A nüchtern der Analoginsulinpatienten sogar eine signifikante Zunahme ($p = 0,03$) von 0,9 [0,7 - 1,1] auf 1,0 [0,8 – 1,2], was jedoch zu keinem signifikanten Unterschied zwischen beiden Insulingruppen führte.

3.2.1.3. Vaskulär

Tabelle 4: Therapieeffekte auf die vaskuläre Funktion unter Analog- vs. Humaninsulin im Vergleich von Studienbeginn (basal) und nach 12 Monaten der ICT (gepaarte und ungepaarte Testungen)

		Einheit	Analoginsulin (n = 41) (Mittelwert ± SD oder Median [25.-75.Perz.])	Humaninsulin (n = 22) (Mittelwert ± SD oder Median [25.-75.Perz.])	p1
IMT nüchtern	basal	mm	0,69 ± 0,17	0,66 ± 0,20	n.s.
	p2 12 Monate		n.s. 0,69 ± 0,20	n.s. 0,73 ± 0,17	n.s.
IMT post	basal	mm	0,67 ± 0,18	0,65 ± 0,14	n.s.
	p2 12 Monate		n.s. 0,68 ± 0,15	n.s. 0,70 ± 0,20	n.s.
ε nüchtern	basal	kPa	123,60 [104,95 - 193,20]	171,95 [131,08 - 261,43]	0,020
	p2 12 Monate		0,007 166,95 [113,10 - 233,20]	n.s. 177,40 [142,43 - 279,58]	n.s.
ε post	basal	kPa	146,10 [105,01 - 199,63]	167,40 [125,60 - 247,10]	0,025
	p2 12 Monate		n.s. 148,80 [155,48 - 214,28]	n.s. 167,40 [151,02 - 256,84]	0,025
β nüchtern	basal		9,20 [7,20 - 12,20]	12,30 [9,83 - 17,45]	0,036
	p2 12 Monate		0,001 12,20 [8,28 - 15,40]	n.s. 13,05 [9,93 - 18,15]	n.s.
β post	basal		9,90 [7,85 - 13,85]	13,00 [8,70 - 18,40]	0,020
	p2 12 Monate		n.s. (0,075) 10,45 [8,80 - 15,15]	n.s. 15,30 [10,40 - 18,40]	0,020
PWV nüchtern	basal	m / s	7,00 [6,20 - 8,43]	8,30 [6,95 - 9,88]	n.s. (0,080)
	p2 12 Monate		n.s. 7,60 [6,43 - 9,03]	n.s. 7,95 [6,90 - 9,65]	n.s.
PWV post	basal	m / s	7,50 [6,10 - 8,03]	7,60 [6,70 - 9,15]	0,025
	p2 12 Monate		n.s. (0,105) 7,40 [6,60 - 8,50]	n.s. 8,35 [7,43 - 9,08]	0,025
W1 nüchtern	basal	mm Hg * m / s ³	11881 [9858 - 17394]	11188 [6611 - 20908]	n.s.
	p2 12 Monate		0,029 14550 [8225 - 25950]	n.s. (0,823) 13850 [7650 - 22450]	n.s.
W1 post	basal	mm Hg * m / s ³	12335 [9514 - 15884]	13098 [8264 - 16944]	n.s.
	p2 12 Monate		n.s. (0,615) 13550 [8800 - 17800]	n.s. (0,184) 13300 [10600 - 20100]	n.s.
W2 nüchtern	basal	mm Hg * m / s ³	2213 [1428 - 3608]	2633 [1619 - 4241]	n.s.
	p2 12 Monate		n.s. 1900 [1200 - 2775]	n.s. 2800 [1625 - 4900]	n.s. (0,081)
W2 post	basal	mm Hg * m / s ³	2846 [1375 - 4433]	3395 [1784 - 5055]	n.s.
	p2 12 Monate		0,008 1650 [975 - 2750]	n.s. 2800 [1375 - 4325]	0,048
R – W1 nüchtern	basal	ms	111,50 [77,00 - 128,25]	83,00 [62,75 - 104,75]	n.s. (0,076)
	p2 12 Monate		n.s. 99,50 [94,00 - 118,00]	n.s. (0,062) 106,50 [97,00 - 115,00]	n.s.
R – W1 post	basal	ms	107,50 [80,50 - 130,75]	71,00 [61,00 - 93,00]	0,004
	p2 12 Monate		n.s. 105,00 [93,75 - 117,00]	0,005 100,50 [89,75 - 105,00]	n.s.
Geschwindigkeit A. carotis communis min. nüchtern	basal	m / s	0,040 [0,030 - 0,070]	0,045 [0,030 - 0,060]	n.s.
	p2 12 Monate		< 0,001 0,030 [0,020 - 0,030]	0,007 0,030 [0,020 - 0,040]	n.s.
Geschwindigkeit A. carotis communis max. nüchtern	basal	m / s	0,55 [0,49 - 0,66]	0,50 [0,42 - 0,56]	n.s.
	p2 12 Monate		n.s. 0,54 [0,47 - 0,69]	n.s. 0,52 [0,39 - 0,60]	n.s.
Geschwindigkeit A. carotis communis min. post	basal	m / s	0,035 [0,030 - 0,050]	0,030 [0,030 - 0,050]	n.s.
	p2 12 Monate		0,017 0,030 [0,020 - 0,043]	0,015 0,020 [0,010 - 0,030]	0,016
Geschwindigkeit A. carotis communis max. post	basal	m / s	0,59 [0,51 - 0,70]	0,51 [0,45 - 0,60]	n.s. (0,052)
	p2 12 Monate		n.s. 0,54 [0,47 - 0,66]	n.s. 0,51 [0,42 - 0,57]	n.s.

Angaben analog zu Tabelle 1.

Bezüglich des nüchtern gemessenen Pressure Strain Elasticity Modulus (ϵ nüchtern) zeigte sich bei anfänglich 124 kPa [105 - 193] ein signifikanter Anstieg auf 167 kPa [113 - 233] ($p = 0,007$), ausgehend von einem signifikant kleineren Ausgangswert ($p = 0,020$) in der Analoginsulingruppe verglichen mit der Humaninsulingruppe, 172 kPa [131 - 261]. Postprandial wies der Pressure Strain Elasticity Modulus mit 146 kPa [105 - 200] unter Analoginsulin und 167 kPa [126 - 247] in der Humaninsulingruppe einen signifikant niedrigeren Wert ($p = 0,025$) auf, ebenso wie nach 12 Monaten, mit 149 kPa [115 - 214] in der Analoginsulingruppe, verglichen mit 167 kPa [151 - 257] in der Humaninsulingruppe ($p = 0,025$).

Parallel hierzu zeigte sich in dem Analoginsulinarm eine signifikante Vergrößerung ($p = 0,001$) des Steifigkeitsindices β nüchtern (β nüchtern) von 9,2 [7,2 - 12,2] auf 12,2 [8,3 - 15,4], ausgehend von einem Wert, der zu Studienbeginn unter Analoginsulin signifikant niedriger ($p = 0,036$) als unter Humaninsulin mit 12,3 [9,8 - 17,5] war. Signifikante Unterschiede fanden sich postprandial zwischen den Gruppen mit 9,9 [7,9 - 13,9] unter Analoginsulin und 13,0 [8,7 - 18,4] unter Humaninsulin zu Studienbeginn ($p = 0,020$), sowie nach 12 Monaten mit 10,5 [8,8 - 15,2] versus 15,3 [10,4 - 18,4] ($p = 0,020$).

Hingegen fanden sich für die nüchtern bestimmte Pulswellengeschwindigkeit keine Unterschiede, während postprandial bei den Analoginsulinpatienten ein signifikant niedrigerer Wert gegenüber den Humaninsulinpatienten, ebenso wie nach einem Jahr der Studienteilnahme (PWV post 12 Monate) mit 7,4 m/s [6,6 - 8,5] gegenüber 8,4 m/s [7,4 - 9,1] ($p = 0,025$) bestand.

Desweiteren stieg W1 nüchtern in der Analoginsulingruppe signifikant von initial 11881 mm Hg * m / s³ [9858 - 17394] auf 14550 mm Hg * m / s³ [8225 - 25950] nach 12 Monaten der Studentherapie ($p = 0,029$) an, während sich unter Humaninsulin kein Unterschied zeigte.

3.2.1.4. Sonstige Parameter

Tabelle 5: Therapieeffekte auf sonstige Parameter unter Analog- vs. Humaninsulin im Vergleich von Studienbeginn (basal) und nach 12 Monaten der ICT (gepaarte und ungepaarte Testungen)

	Einheit	Analoginsulin (n = 41)	Humaninsulin (n = 22)	p ¹	
RR systol. nüchtern	basal p ² 12 Monate	mm Hg	140 [130 – 149] n.s. 137 [129 – 147]	141 [131 – 169] n.s. 146 [130 - 159]	n.s. n.s.
RR systol. post.	basal p ² 12 Monate	mm Hg	136 [125 – 151] n.s. 132 [121 – 142]	140 [132 – 154] n.s. 136 [126 – 151]	n.s. n.s.
RR diastol. nüchtern	basal p ² 12 Monate	mm Hg	84 [75 – 88] n.s. 79 [71 – 86]	80 [76 – 86] n.s. 79 [76 – 83]	n.s. n.s.
RR diastol. post.	basal p ² 12 Monate	mm Hg	79 [70 – 85] 0,048 75 [67 – 83]	80 [71 - 82] n.s. 75 [67 - 83]	n.s. n.s.
Herzfrequenz nüchtern	basal p ² 12 Monate	/min	68 [59 - 77] n.s. 67 [60 – 73]	71 [65 - 77] n.s. 70 [66 - 76]	n.s. n.s.
Herzfrequenz post	basal p ² 12 Monate	/min	70 [60 – 74] n.s. 66 [61 - 77]	73 [62 - 82] n.s. 73 [66 - 78]	n.s. n.s.
RPP nüchtern	basal p ² 12 Monate	mm Hg / min	9815 ± 2795 0,010 8549 ± 3361	10753 ± 2708 n.s. 9141 ± 3282	n.s. n.s.
RPP post	basal p ² 12 Monate	mm Hg / min	9485 ± 2344 0,036 8616 ± 3159	10430 ± 1946 0,040 8279 ± 3775	n.s. n.s.
PP nüchtern	basal p ² 12 Monate	mm Hg	61 ± 17 n.s. 58 ± 17	68 ± 20 n.s. 64 ± 17	n.s. n.s.
PP post	basal p ² 12 Monate	mm Hg	60 ± 17 n.s. 55 ± 22	65 ± 18 n.s. 52 ± 38	n.s. n.s.

Angaben analog zu Tabelle 1.

Bezüglich der hämodynamischen Daten konnte trotz der nahezu gleichen numerischen Zahl in beiden Gruppen nur in der Analoginsulingruppe eine signifikante Senkung des postprandial gemessenen diastolischen Blutdruckes von anfänglich 79 mm Hg [70 – 85] auf 75 mm Hg [67 – 83] aufgezeigt werden ($p = 0,048$). Im Übrigen waren die Reduktionen in der Analoginsulingruppe für den systolischen, wie auch den nüchtern bestimmten diastolischen Blutdruck nicht signifikant. Unter Humaninsulin ließ sich ebenso eine tendenzielle Abnahme des systolischen und diastolischen Blutdruckes verzeichnen, mit Ausnahme des Nüchternwertes des systolischen Blutdruckes, der im Studienverlauf sogar von 141 mm Hg [131 – 169] auf 146 mm Hg [130 - 159] stieg.

Nach 12 Monaten zeigten sich unter Analoginsulin signifikante Abnahmen des Rate Pressure Products ($p = 0,010$ nüchtern bzw. $p = 0,036$ postprandial) von ursprünglich 9815 ± 2795 mm Hg/min auf 8549 ± 3361 mm Hg/min nüchtern und von 9485 ± 2344 mm Hg/min auf $8616 \pm$

3159 mm Hg/min postprandial. In der Humaninsulingruppe nahm es im Studienverlauf tendenziell und das postprandial berechnete Rate Pressure Product signifikant ($p = 0,040$) ab, so dass letzteres mit 8279 ± 3775 mm Hg/min nach 12 Monaten nun geringfügig unter dem Wert der Analoginsulingruppe war.

Die Blutdruckamplitude (PP) blieb unter Studientherapie unverändert und zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Analog- und Humaninsulingruppe.

Im Hinblick auf kardiovaskuläre bzw. mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen wiesen 12 % der Analog- und keiner der Humaninsulinpatienten zu Studienbeginn Zeichen einer Herzinsuffizienz, jeweils 5 % AP-Beschwerden, 5 % der Analog- vs. 9 % der Humaninsulinpatienten Symptome einer pAVK, sowie jeweils 5 % ein bekanntes Vorhofflimmern auf. Der jeweilige Anteil oben beschriebener Symptome bzw. Erkrankungen blieb auch nach 12 Monaten der Studientherapie unverändert. Anamnestisch ließ sich in 22 % der Analog- und 18 % der Humaninsulinpatienten ein Myokardinfarktgeschehen in der bisherigen Krankheitsgeschichte ausmachen, während 15 % versus 18 % bereits einen Apoplex erlitten hatten. Im Studienverlauf jedoch gab es in beiden Therapiearmen keine neuen Vorkommnisse eines Myokardinfarkts und Apoplex. Auch kardiovaskuläre Interventionen, Bypass (zu Studienbeginn 12 % vs. 10 %), koronarer (7 % vs. 14 %) und peripherer Stents bzw. Ballondilatation (7 % vs. 9%), wurden in den 12 Monaten der Therapie bei keinem Patienten notiert. Lediglich Herzkatheteruntersuchungen mussten – nach früher erfolgten 29 % in der Analog- und 27 % in der Humaninsulingruppe – im Studienverlauf an 18 % versus 5 % der Studienteilnehmer erneut durchgeführt werden.

An diabetischen Folgeerkrankungen konnte sowohl in der Analog- als auch in der Humaninsulingruppe kein Zuwachs im Studienverlauf registriert werden, mit Ausnahme einer neu diagnostizierten diabetischen Retinopathie eines Analoginsulinpatienten, so dass sich nach 12 Monaten der Studienteilnahme der Anteil der Patienten mit einer diabetischen Retinopathie von 22 % auf 24 % unter Analoginsulin vergrößerte vs. 9% unter Humaninsulin. Nach vorliegenden Daten zeigten sich die Prozentanteile in den Gruppen bezüglich einer Mikroalbuminurie (17/32 vs. 5/13), Polyneuropathie – aufgefallen im Vibrationstest (17/38 vs. 5/14) bzw. im Temperaturtest (6/37 vs. 3/16) – und kardialen autonomen Neuropathie (8/29 vs. 4/19) im weiteren Studienverlauf konstant.

3.2.2. Subgruppenanalyse

Da insgesamt 13 Studienteilnehmer aus der Kohorte bei dem 12-Monats-Visit vor dem standardisierten Frühstück (4 BE) aus einem Missverständnis heraus kein Insulin applizierten, werden diese Patienten nachfolgend bei der statistischen Auswertung relevanter Parameter nicht mitberücksichtigt. Demnach ergeben sich für diese separate Berechnung für die Analoginsulingruppe eine Fallzahl von 33 Patienten (ursprünglich n = 41) und für die Humaninsulingruppe 17 Patienten (ursprünglich n = 22), insgesamt also 50 Patienten.

3.2.2.1. Labor

Tabelle 6: Subgruppe: Therapieeffekte auf die metabolische Kontrolle unter Analog- vs. Humaninsulin im Vergleich von Studienbeginn (basal) und nach 12 Monaten der ICT (gepaarte und ungepaarte Testungen)

		Einheit	Analoginsulin (n = 33)	Humaninsulin (n = 17)	p1
HbA1c	basal p2 12 Monate	%	6,62 ± 0,89 n.s. (0,599) 6,54 ± 0,94	6,41 ± 0,88 n.s. (0,839) 6,38 ± 1,01	n.s. (0,413) n.s. (0,692)
Glucose nüchtern	basal p2 12 Monate	mg / dl	162 ± 44 n.s. (0,257) 153 ± 30	174 ± 52 n.s. (0,192) 166 ± 40	n.s. (0,789) n.s. (0,644)
Glucose post	basal p2 12 Monate	mg / dl	186 ± 65 0,007 149 ± 53	188 ± 67 n.s. (0,664) 193 ± 46	n.s. (0,624) 0,028
ΔGlucose post - nüchtern	basal p2 12 Monate	mg / dl	23 ± 64 n.s. (0,065) 4 ± 50	11 ± 78 n.s. (0,275) 28 ± 39	n.s. (0,623) n.s. (0,060)
Insulin nüchtern	basal p2 12 Monate	μIU / ml	31 ± 34 < 0,001 93 ± 78	22 ± 13 n.s. (0,059) 39 ± 39	n.s. 0,002
Insulin post	basal p2 12 Monate	μIU / ml	45 ± 49 < 0,001 105 ± 76	55 ± 29 0,001 83 ± 60	n.s. n.s.
ΔInsulin post - nüchtern	basal p2 12 Monate	μIU / ml	15 ± 28 n.s. 9 ± 50	31 ± 18 0,011 46 ± 27	n.s. 0,012
HDL nüchtern	basal p2 12 Monate	mg / dl	47 [37 – 55] n.s. (0,057) 51 [38 – 61]	51 [45 – 57] 0,016 52 [46 – 64]	n.s. n.s.
HDL post	basal p2 12 Monate	mg / dl	47 [35 - 57] n.s. 46 (36 – 58]	48 [43 – 58] 0,046 55 [45 – 64]	n.s. n.s.

Angaben analog zu Tabelle 1.

Bezüglich der metabolischen Kontrolle konnte in der Analoginsulingruppe für den postprandialen Plasmaglucoosespiegel (Glucose post) eine signifikante Senkung um 37 mg/dl vom Ausgangswert 186 ± 65 mg/dl auf 149 ± 53 mg/dl gesehen werden ($p = 0,007$), während die Humaninsulingruppe keine Senkung, sondern vielmehr eine Zunahme der postprandialen Plasmaglucoose um 5 mg/dl von 188 ± 67 mg/dl auf 193 ± 46 mg/dl zeigte ($p = 0,664$). Daher ergibt sich nach 12 Monaten für die postprandial abgenommene Plasmaglucoose (Glucose post 12 Monate) ein signifikant niedrigerer Wert ($p = 0,028$) unter Analoginsulin im Intergruppenvergleich (Abbildung 13).

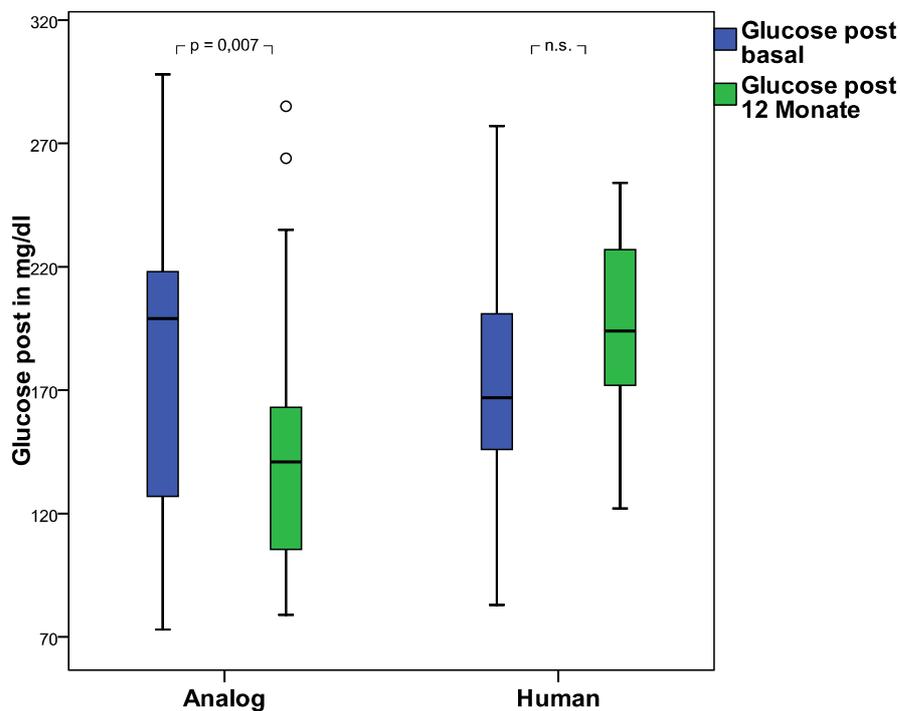


Abb. 13: Postprandial bestimmte Glucose zu Studienbeginn (blau) und 12 Monate nach Studientherapie (grün) in der Analog- vs. Humaninsulingruppe der Subgruppe, dargestellt als Boxplots, analog zu Abb. 9.

Die therapieinduzierte Differenz der postprandial zu nüchtern bestimmten Glucose (Δ Glucose post – nüchtern 12 Monate) nach 12 Monaten der Therapie errechnete sich mit einem Unterschied knapp verpasster Signifikanz ($p = 0,060$) von 4 ± 50 mg/dl in der Analoginsulingruppe gegenüber 28 ± 39 mg/dl in der Humaninsulingruppe, welches auf einer tendenziellen Reduktion der Differenz von postprandial zu nüchtern gemessenem Blutzucker (Δ Glucose) unter Analoginsulin beruht, während sich die postprandiale Zunahme des Blutzuckers unter Humaninsulin noch vergrößerte (Abbildung 14).

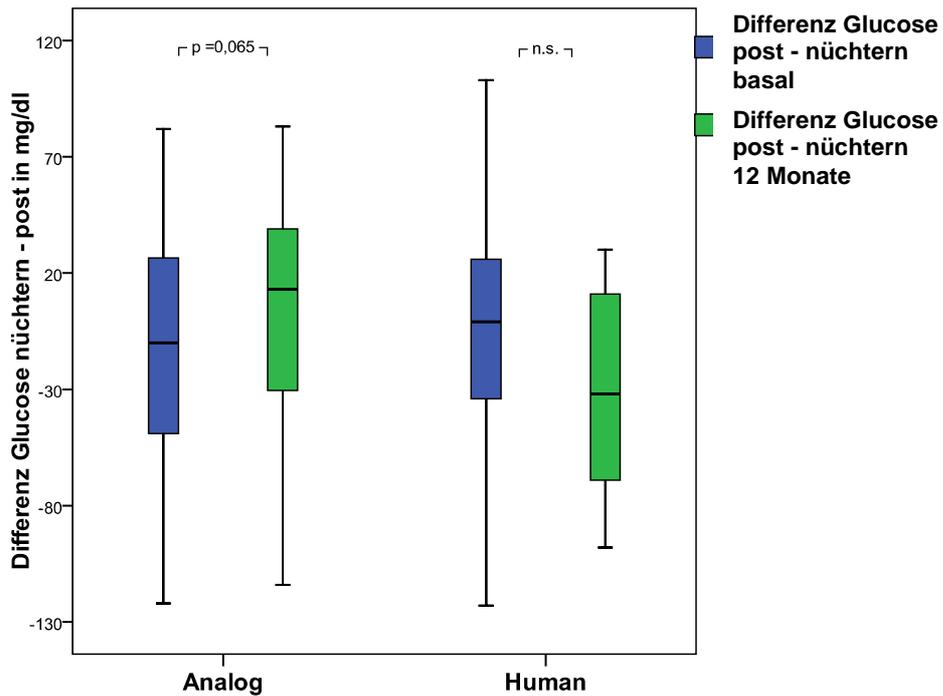


Abb. 14: Therapieinduzierte Differenz von postprandialer zu Nüchtern-Glucose zu Studienbeginn (blau) und 12 Monate nach Studientherapie (grün) in der Analog- vs. Humaninsulingruppe der Subgruppe, dargestellt als Boxplots, analog zu Abb. 9.

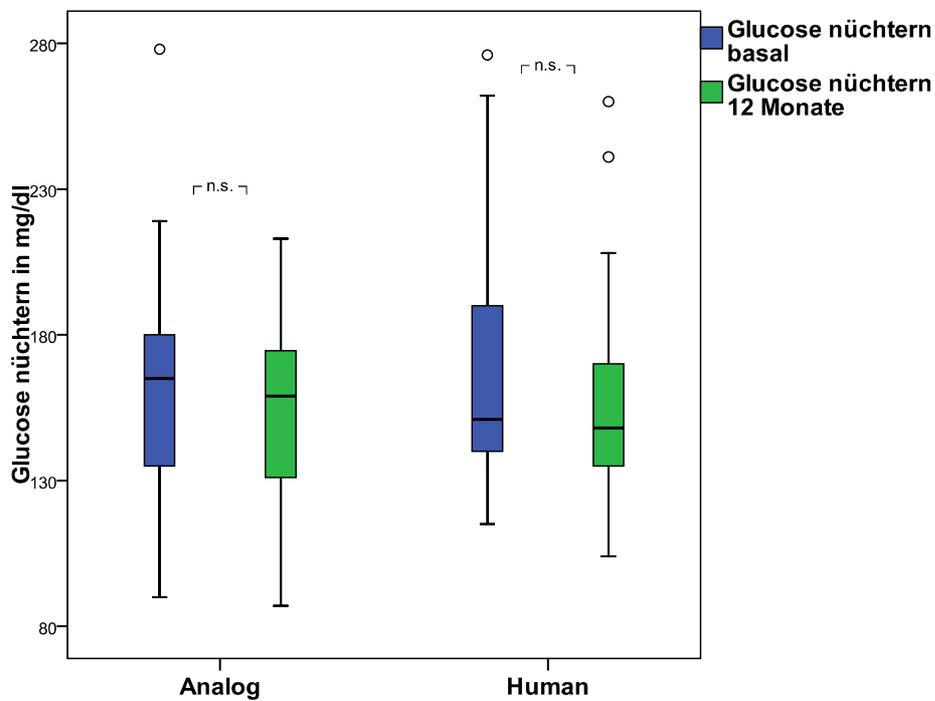


Abb. 15: Nüchtern-Glucose zu Studienbeginn (blau) und 12 Monate nach Studientherapie (grün) in der Analog- vs. Humaninsulingruppe der Subgruppe, dargestellt als Boxplots, analog zu Abb. 9.

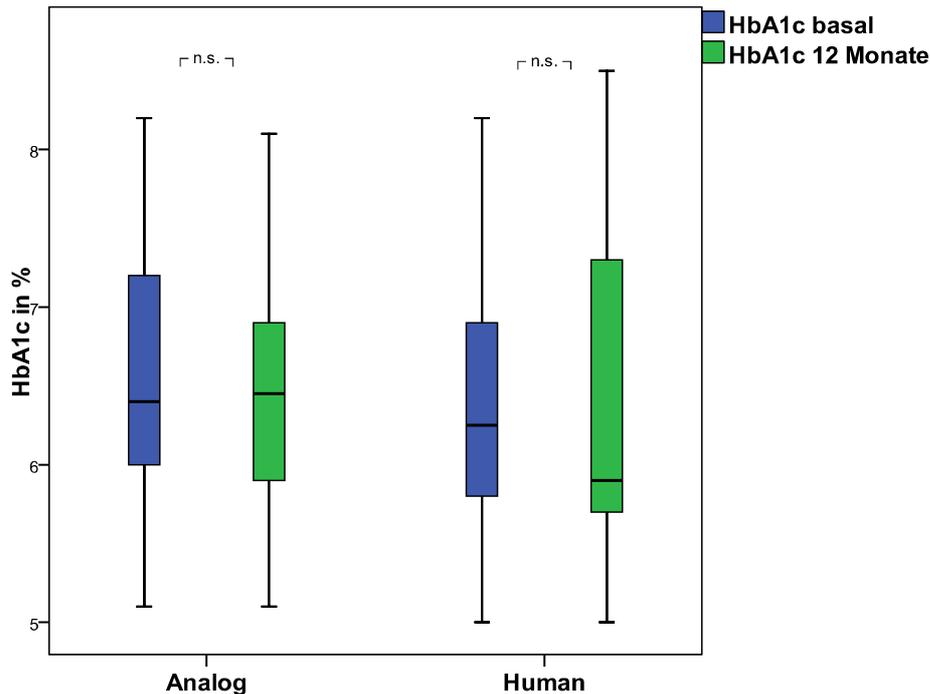


Abb. 16: HbA1c zu Studienbeginn (blau) und 12 Monate nach Studientherapie (grün) in der Analog- vs. Humaninsulingruppe der Subgruppe, dargestellt als Boxplots, analog zu Abb. 9.

Bezüglich des HbA1c fand sich in beiden Insulingruppen eine nicht-signifikante Abnahme – unter Analoginsulin um 0,08 % von $6,62 \pm 0,89$ % auf $6,54 \pm 0,94$ %, sowie unter Humaninsulin um 0,03 % von $6,41 \pm 0,88$ % auf $6,38 \pm 1,01$ %, die zu keinem signifikanten Intergruppenunterschied führte (Abbildung 16).

Die Seruminsulinspiegel stiegen nüchtern in der Analoginsulingruppe signifikant um 62 $\mu\text{IU/ml}$ von 31 ± 34 $\mu\text{IU/ml}$ auf 93 ± 78 $\mu\text{IU/ml}$ ($p < 0,000$), während sie in der Humaninsulingruppe einen Trend der Zunahme um 17 $\mu\text{IU/ml}$ von 22 ± 13 $\mu\text{IU/ml}$ auf 39 ± 40 $\mu\text{IU/ml}$ zeigten ($p = 0,059$). Nüchtern zeigte sich unter Analoginsulin somit ein signifikant höherer Wert als unter Humaninsulin ($p = 0,032$), ebenso wie nach 12 Monaten der Therapie ($p = 0,002$). Postprandial nahm das Seruminsulin bei den Analoginsulinpatienten signifikant von 29 $\mu\text{IU/ml}$ [19 – 45] auf 89 $\mu\text{IU/ml}$ [48 – 162] zu ($p < 0,000$). Unter Humaninsulintherapie erhöhte sich der Wert des postprandialen Seruminsulins signifikant ($p = 0,001$) von 41 $\mu\text{IU/ml}$ [36 – 73] auf 57 $\mu\text{IU/ml}$ [44 – 123]. Für den postprandialen Zuwachs der Seruminsulinwerte ($\Delta\text{Insulin post} - \text{nüchtern}$) ergab sich nur unter Humaninsulin ein signifikanter Zuwachs von 31 ± 18 $\mu\text{IU/ml}$ zu Studienbeginn und 46 ± 27 $\mu\text{IU/ml}$ nach 12

Monaten der Insulintherapie ($p = 0,011$). Nach 12 Monaten der Insulintherapie zeigte sich eine signifikant kleinere postprandiale Zunahme bei den Analoginsulinpatienten mit $9 \pm 51 \mu\text{IU/ml}$ als bei den Humaninsulinpatienten mit $45 \pm 27 \mu\text{IU/ml}$ ($p = 0,012$).

3.2.2.2. Kardial

Tabelle 7: Subgruppe: Therapieeffekte auf die Myokardfunktion unter Analog- vs. Humaninsulin im Vergleich von Studienbeginn (basal) und nach 12 Monaten der ICT (gepaarte / ungepaarte Testungen)

Vs nüchtern	basal p2 12 Monate	cm / s	7,48 [6,44 - 7,78] 0,048 7,47 [7,06 - 8,05]	7,37 [6,68 - 7,78] n.s. 7,45 [6,90 - 8,12]	n.s. n.s.
Vs post	basal p2 12 Monate	cm / s	7,47 [6,78 - 8,20] 0,006 7,84 [7,26 - 8,83]	7,43 [6,84 - 8,13] n.s. 7,88 [7,05 - 8,68]	n.s. n.s.
Ve nüchtern	basal p2 12 Monate	cm / s	7,65 [6,80 - 8,55] 0,043 8,27 [7,06 - 9,07]	7,52 [6,70 - 8,69] 0,044 8,28 [7,61 - 9,61]	n.s. n.s.
Ve post	basal p2 12 Monate	cm / s	7,63 [6,44 - 8,36] 0,018 8,03 [7,00 - 9,66]	8,02 [7,63 - 9,33] n.s. 7,98 [6,95 - 9,10]	n.s. n.s.
Va nüchtern	basal p2 12 Monate	cm / s	9,22 [8,04 - 10,57] n.s. 9,65 [8,04 - 10,37]	9,47 [8,39 - 10,34] n.s. 9,33 [8,79 - 9,81]	n.s. n.s.
Va post	basal p2 12 Monate	cm / s	9,27 [7,70 - 10,26] n.s. 9,53 [8,49 - 10,73]	9,48 [7,83 - 10,13] n.s. (0,064) 9,65 [8,47 - 10,57]	n.s. n.s.
E/Ve nüchtern	basal p2 12 Monate	mm Hg	8,59 [7,28 - 10,29] n.s. (0,056) 7,81 [6,44 - 10,26]	8,24 [6,89 - 10,22] n.s. 8,03 [7,12 - 9,50]	n.s. n.s.
E/Ve post	basal p2 12 Monate	mm Hg	7,93 [7,15 - 9,48] n.s. 7,67 [6,45 - 9,25]	8,31 [7,45 - 8,95] n.s. 8,10 [7,72 - 9,61]	n.s. n.s.
E nüchtern	basal p2 12 Monate	cm / s	66,35 [56,35 - 79,68] n.s. 68,45 [61,20 - 78,33]	66,40 [57,25 - 77,60] n.s. 73,40 [65,30 - 84,15]	n.s. n.s.
E post	basal p2 12 Monate	cm / s	62,70 [51,95 - 75,80] n.s. 64,70 [59,50 - 79,05]	63,65 [60,30 - 76,73] n.s. 69,40 [59,30 - 77,18]	n.s. n.s.
A nüchtern	basal p2 12 Monate	cm / s	74,75 [66,55 - 92,35] n.s. (0,090) 70,80 [55,90 - 84,20]	73,80 [65,55 - 95,60] n.s. 80,40 [66,05 - 91,85]	n.s. n.s.
A post	basal p2 12 Monate	cm / s	67,00 [55,30 - 79,95] n.s. 67,20 [59,00 - 83,90]	78,95 [61,60 - 89,03] n.s. 78,95 [62,68 - 87,00]	n.s. n.s.
E/A nüchtern	basal p2 12 Monate		$1,01 \pm 0,56$ 0,027 $1,11 \pm 0,65$	$0,84 \pm 0,21$ n.s. $0,88 \pm 0,24$	n.s. n.s.
E/A post	basal p2 12 Monate		$1,01 \pm 0,39$ n.s. $1,08 \pm 0,62$	$0,90 \pm 0,22$ n.s. $0,87 \pm 0,19$	n.s. n.s.

Angaben analog zu Tabelle 1.

Postprandial ergab sich unter Analoginsulin für die systolische myokardiale Spitzengeschwindigkeit (V_s post) eine signifikante Zunahme um 0,3 cm/s von 7,5 cm/s [6,8 - 8,2] auf 7,8 cm/s [7,3 - 8,8] ($p = 0,006$). Hingegen zeigte die Humaninsulintherapie für V_s keine signifikanten Änderungen.

Bezüglich der frühen diastolischen myokardialen Spitzengeschwindigkeit der Analoginsulingruppe ergab sich nüchtern (V_e nüchtern) eine signifikante Zunahme um 0,6 cm/s mit einem ursprünglichen Wert von 7,7 cm/s [6,8 - 8,6] auf 8,3 cm/s [7,1 - 9,1] nach 12 Monaten ($p = 0,043$), sowie zusätzlich postprandial (V_e post) eine signifikante Steigerung um 0,4 cm/s von 7,6 cm/s [6,4 - 8,4] auf 8,0 cm/s [7,0 - 9,7] ($p = 0,02$). Humaninsulinpatienten erreichten währenddessen für V_e nüchtern eine signifikante Zunahme um 0,8 cm/s von 7,5 cm/s [6,7 - 8,7] auf 8,3 cm/s [7,6 - 9,6] ($p = 0,044$), nicht jedoch für V_e post.

Hingegen konnte für die Humaninsulingruppe eine Tendenz der Zunahme ($p = 0,064$) für die postprandial gemessene, späte diastolische myokardiale Spitzengeschwindigkeit (V_a post) um 0,2 cm/s von 9,5 cm/s [7,8 - 10,1] auf 9,7 cm/s [8,5 - 10,6] festgestellt werden.

Bezüglich der systolischen und diastolischen regionalen myokardialen Geschwindigkeiten waren keine signifikanten Unterschiede im Intergruppenvergleich erkennbar.

In der Analoginsulingruppe wurde das Verhältnis E/V_e nüchtern mit einem tendenziell höheren Ausgangswert von 8,6 mm Hg [7,3 - 10,3] gegenüber nur mehr 7,8 mm Hg [6,4 - 10,3] nach 12 Monaten der Therapie berechnet ($p = 0,056$).

3.2.2.3. Vaskulär

Tabelle 8: Subgruppe: Therapieeffekte auf die vaskuläre Funktion unter Analog- vs. Humaninsulin im Vergleich von Studienbeginn (basal) und nach 12 Monaten der ICT (gepaarte / ungepaarte Testungen)

IMT nüchtern	basal p2 12 Monate	mm	0,71 ± 0,17 n.s. 0,71 ± 0,21	0,67 ± 0,18 n.s. (0,068) 0,73 ± 0,19	n.s. n.s.
IMT post	basal p2 12 Monate	mm	0,68 ± 0,15 n.s. 0,69 ± 0,15	0,67 ± 0,16 n.s. 0,70 ± 0,17	n.s. n.s.
ε nüchtern	basal p2 12 Monate	kPa	122,70 [98,20 - 172,55] 0,004 177,90 [108,70 - 236,95]	166,90 [129,40 - 253,10] n.s. 174,50 [141,65 - 258,10]	n.s. n.s.
ε post	basal p2 12 Monate	kPa	123,20 [101,65 - 207,05] 0,093 151,00 [119,45 - 213,55]	165,75 [126,48 - 242,00] n.s. 158 [143,00 - 270,56]	n.s. n.s.
β nüchtern	basal p2 12 Monate		9,10 [7,05 - 11,15] 0,001 12,20 [7,85 - 15,50]	12,50 [9,80 - 18,00] n.s. 12,80 [9,80 - 17,10]	n.s. n.s.
β post	basal p2 12 Monate		9,30 [7,25 - 14,10] 0,040 10,20 [8,80 - 15,30]	12,75 [8,95 - 16,98] n.s. 14,50 [10,20 - 17,73]	n.s. n.s.
PWV nüchtern	basal p2 12 Monate	m / s	6,90 [6,10 - 8,05] n.s. (0,054) 8,30 [6,30 - 9,10]	8,30 [6,95 - 9,85] n.s. 7,8 [6,85 - 9,35]	n.s. n.s.
PWV post	basal p2 12 Monate	m / s	6,90 [5,70 - 8,10] 0,034 7,40 [6,65 - 8,58]	7,45 [6,95 - 8,48] n.s. 8,20 [7,40 - 8,90]	n.s. n.s.
W1 nüchtern	basal p2 12 Monate	mm Hg * m / s ³	11634 [9039 - 14651] 0,038 14500 [7700 - 25900]	10256 [5997 - 21696] n.s. 10700 [7600 - 23300]	n.s. n.s.
W1 post	basal p2 12 Monate	mm Hg * m / s ³	12335 [9371 - 15207] n.s. 11600 [8500 - 17500]	13068 [8045 - 15807] n.s. 11600 [9700 - 15300]	n.s. n.s.
W2 nüchtern	basal p2 12 Monate	mm Hg * m / s ³	2137 [1428 - 3356] n.s. (0,081) 1700 [1200 - 2400]	2688 [1837 - 4270] n.s. 2700 [1100 - 4250]	n.s. n.s.
W2 post	basal p2 12 Monate	mm Hg * m / s ³	2847 [1648 - 4227] 0,003 1500 [800 - 2600]	3162 [1725 - 4964] n.s. 2800 [1300 - 4500]	n.s. n.s. (0,096)
R – W1 nüchtern	basal p2 12 Monate	ms	109,91 ± 34,52 n.s. 105,13 ± 20,61	98,73 ± 42,02 n.s. 106,88 ± 12,44	n.s. (0,092) n.s.
R – W1 post	basal p2 12 Monate	ms	109,94 ± 31,00 n.s. 105,42 ± 13,60	83,85 ± 28,59 0,041 102,85 ± 12,71	0,001 n.s.
Geschw. A. carotis com. min. nüchtern	basal p2 12 Monate	m/s	0,040 [0,030 - 0,070] < 0,001 0,030 [0,020 - 0,030]	0,050 [0,030 - 0,060] 0,009 0,030 [0,020 - 0,035]	n.s. n.s.
Geschw. A. carotis com. min. post	basal p2 12 Monate	m/s	0,040 [0,030 - 0,048] 0,027 0,030 [0,020 - 0,040]	0,035 [0,030 - 0,053] 0,049 0,020 [0,010 - 0,030]	n.s. n.s.

Angaben analog zu Tabelle 1.

Zusammenfassend zeigten sich in der Subgruppenanalyse für die Analoginsulingruppe nach 12 Monaten der Studientherapie lediglich signifikante Steigerungen des Pressure Strain Elasticity Modulus (ε nüchtern), des Steifigkeitsindex β (β nüchtern und post), der

Pulswellengeschwindigkeit (PWV post), sowie der ersten positiven Spitze der Wave Intensity (W1 nüchtern), während der Parameter W2 post eine signifikante Abnahme zeigte. Die Dicke der Intima-Media (IMT nüchtern) blieb hingegen nach 12 Monaten der Studientherapie unter Analoginsulin unverändert, während sie in der Humaninsulingruppe eine tendenzielle Steigerung von anfänglich $0,67 \pm 0,18$ mm auf $0,73 \pm 0,19$ mm zeigte ($p = 0,068$).

3.3. Korrelationen, Regressionen, unabhängige Faktoren

Tabelle 9: Korrelationen myokardialer Parameter (Pearson Korrelationskoeffizient)

	Vs	Ve	E/Ve	E/A
Alter	-0,160	-0,470***	0,244°	-0,4
RR systolisch	-0,149	-0,262*	0,399**	0,022
RR diastolisch	-0,132	-0,251*	0,343**	0,021
PP	-0,114	-0,190	0,313*	0,016
RPP	-0,060	-0,374**	0,370**	-0,154
HF	0,086	-0,329**	0,172	-0,282*
Vs	-	0,334**	-0,336**	-0,305*
Ve	0,334**	-	-0,538***	-0,008
Va	0,570***	0,146	-0,486***	-0,639***
E/Ve	-0,336**	-0,538***	-	0,634***
E	-0,174	-0,081	0,866***	0,700***
A	0,238°	-0,256*	0,173	-0,556***
E/A	-0,305*	-0,008	0,634***	-
PW	0,264*	-0,134	0,146	-0,017
IMT	-0,055	-0,020	-0,016	-0,047
PWV	-0,163	-0,304*	0,256°	-0,107
W1	0,327*	0,017	0,217°	0,007
Diabetesdauer	-0,008	-0,172	0,243°	0,191
BMI	-0,067	-0,108	0,128	-0,048
HbA1c	0,063	0,076	-0,251°	-0,121
Glucose nüchtern	0,006	-0,033	-0,109	-0,167
Glucose post	-0,163	-0,116	-0,067	0,024
Insulin nüchtern	0,168	0,005	-0,055	-0,120
Insulin post	0,112	-0,093	0,020	-0,144

Parameter sind basal und nüchtern angegeben.

Signifikanzen sind dick gedruckt: ° $0,05 < p < 0,1$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Tabelle 10: Korrelationen vaskulärer Parameter (Pearson Korrelationskoeffizient)

	ε	β	PWV	W1
Alter	0,405**	0,423**	0,373**	0,081
RR systol.	0,660***	0,465***	0,648***	0,491***
RR diastol.	0,367**	0,144	0,321*	0,235°
PP	0,652***	0,535***	0,657***	0,518***
RPP	0,632***	0,472***	0,676***	0,567***
HF	0,341**	0,283*	0,398**	0,403**
PW	0,176	0,102	0,067	0,477***
Vs	-0,198	-0,158	-0,163	0,327*
Ve	-0,348**	-0,313*	-0,304*	0,017
Va	-0,040	0,014	0,037	0,082
E/Ve	0,210	0,113	0,256°	0,217°
E	0,089	-0,013	0,185	0,347**
A	0,329*	0,282*	0,371**	0,328*
E/A	-0,125	-0,153	-0,107	0,007
IMT	0,205	0,248°	0,238°	0,151
ε	-	0,961***	0,916***	0,378**
β	0,961***	-	0,884***	0,295*
PWV	0,916***	0,884***	-	0,477***
W1	0,378**	0,295*	0,477***	-
Diabetesdauer	0,094	0,090	0,084	0,346**
BMI	0,130	0,091	0,076	0,270*
HbA1c	0,019	0,001	0,005	0,051
Glucose nüchtern	0,039	0,058	0,011	0,147
Glucose post	0,152	0,184	0,166	0,019
Insulin nüchtern	0,041	0,048	0,075	0,211
Insulin post	0,105	0,094	0,147	0,192

Parameter sind basal und nüchtern angegeben.

Signifikanzen sind dick gedruckt: ° $0,05 < p < 0,1$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Die Ergebnisse der Korrelationen sind als Pearson Korrelationskoeffizienten für die myokardialen systolischen und diastolischen Funktionsparameter zum einen, sowie für die vaskulären Steifigkeitsparameter und Wave Intensity zum anderen dargestellt (Tabellen 9 und 10). Die Ergebnisse der Analoginsulingruppe zeigten für Ve signifikante inverse Korrelationen insbesondere mit dem Alter, sowie mit der Herzfrequenz, dem systolischem und diastolischem Blutdruck, der posterioren Wanddicke, als auch eine positive Korrelation für Vs. Zusätzlich wurde für Ve eine inverse Assoziation mit den Steifigkeitsparametern ε , β und PWV, jedoch kein Zusammenhang mit der Blutzuckerkontrolle gezeigt.

Nach unserer Datenlage lässt sich jeweils keine signifikante Assoziation zwischen dem Vorliegen eines Hypertonus und Vs, Ve und Va erkennen. Erweiternd lässt sich sogar bezüglich häufig parallel bestehender kardiovaskulärer Risikofaktoren folgende Aussagen treffen: Auch für das (zusätzlich zu Diabetes mellitus) Vorliegen einer Hyperlipidämie, Rauchen, ein bestehendes hereditäres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und eine kardiale autonome Neuropathie konnte weitgehend kein Zusammenhang mit der systolischen und diastolischen myokardialen Funktion gefunden werden.

Ein signifikanter Effekt eines körperlichen Trainings machte sich weiterhin nur unter Humaninsulin, und nur auf Vs bemerkbar ($R = 0,456$).

Bezüglich Assoziationen der regionalen systolischen und diastolischen Spitzengeschwindigkeiten mit koronaren Ereignissen fanden sich keine signifikanten Verknüpfungen, ausgenommen Va mit stattgehabten Eingriffen in Form von koronaren Stentimplantationen bzw. Ballondilatationen ($R = - 0,491$) und Herzkatheteruntersuchungen in der Humaninsulingruppe ($R = - 0,475$).

Für Vs und Ve zeigten sich keine signifikanten Assoziationen mit etwaig zusätzlich nötiger Begleitmedikation, während sich für Va unter Analoginsulintherapie eine inverse Verknüpfung mit der Einnahme von β -Blockern ($R = - 0,398$) ergab.

Bezüglich signifikanter Assoziationen von kardiovaskulären Risikofaktoren und untersuchten vaskulären Parametern fand sich keinerlei Verknüpfung für die mittlere Intima-Media-Dicke (IMT) und den Steifigkeitsindex β .

Im Hinblick auf stattgehabte kardiovaskuläre Ereignisse konnte man desweiteren keinen signifikanten Zusammenhang für nahezu alle Steifigkeitsparameter – IMT, ϵ , β , PWV und W1 – belegen. Lediglich W2 und das Vorliegen einer Herzinsuffizienz schienen in der Analoginsulingruppe signifikant assoziiert zu sein ($R = 0,325$).

Für W1 erwiesen sich die gefundenen signifikanten Korrelationen mit ϵ , β und PWV, ebenso wie mit dem systolischen Blutdruck, der Herzfrequenz, BMI und der Diabetesdauer nicht als signifikante, unabhängige Vorhersageparameter.

4. Diskussion

Wie bereits einleitend erwähnt bezog sich die Erforschung der Wirksamkeit von Analog- gegenüber Humaninsulinen in den letzten Jahren zumeist auf Personen mit Diabetes mellitus Typ 1, so dass eine ausreichende und fundierte Aussage bezüglich Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 aussteht. Es gibt zudem wenig Literatur, inwieweit sich hierbei verschiedene Insulintypen in der intensiviert konventionellen Insulintherapie auswirken.

Nach unserem Kenntnisstand stellte die ANAHUM-Studie die erste Studie ihrer Art dar, um Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 unter intensiviert konventioneller Insulintherapie mittels Analog- versus Humaninsulinen zu untersuchen.

Im Besonderen stellen Effekte einer intensiviert konventionellen Insulintherapie unter Analog- versus Humaninsulin in Bezug auf die kardiale und vaskuläre Funktion bzw. auf das kardiovaskuläre Risiko einen neuartigen Gesichtspunkt der Forschung dar. Gerade dem postprandialen Blutzuckerspiegel als therapeutischem Angriffspunkt kommt hierbei aktuell zentrales Interesse zu, was in bisherigen Studienansätzen kaum Eingang fand.

4.1. Metabolische Einstellung

4.1.1. Blutzuckerkontrolle

Im Folgenden werden nun bisherige Studienergebnisse bezüglich Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 unter Therapie mit kurzwirksamen bzw. langwirksamen Analog- versus Humaninsulinen im Vergleich zu den ANAHUM-Daten diskutiert. Wie bereits angedeutet gab es zu Beginn der ANAHUM-Studie keine vergleichbare Studie, die Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 unter intensiviert konventioneller Insulintherapie mittels Analog- versus Humaninsulinen untersuchte, was somit keinen unmittelbaren Vergleich ermöglicht.

4.1.1.1. Postprandiale Glucose

Nach der Zwischenanalyse der ANAHUM-Daten wurde mit dem Ergebnis einer signifikant besseren postprandialen Plasmaglucoese nach einjähriger intensiviert konventioneller Therapie mit Analoginsulin gegenüber Humaninsulin das primäre Studienziel einer verbesserten postprandialen Blutzuckereinstellung unter Insulinanalogia erreicht. Die Humaninsulingruppe hingegen zeigte keinen signifikanten Rückgang, sondern eine nicht signifikante Zunahme der

postprandialen Plasmaglucose. Demnach ergab sich beim Intergruppen-Vergleich der postprandialen Blutzuckerkontrolle nach 12 Monaten der Therapie eine signifikante Differenz zwischen Analog- und Humansinulin.

Ebenso gesondert herauszustellen ist zudem, dass die therapeutisch induzierte Differenz von postprandial zu nüchtern gemessenem Blutzucker (Δ Glucose) unter Analoginsulin nicht signifikant abnahm, während sich die postprandiale Zunahme der Plasmaglucose unter Humaninsulin noch tendenziell vergrößerte, so dass sich insgesamt ein Intergruppenunterschied knapp verpasster Signifikanz ergab.

In mehreren Studien wurde für den Vergleich der Wirksamkeit von kurzwirksamem Analoginsulin gegenüber Humaninsulin für gesunde Probanden und Typ 1-Diabetiker eine verbesserte Blutzuckerkontrolle unter Insulin Aspart gegenüber Insulin Actrapid nachgewiesen. Rosenfalck et al. [Rosenfalck et al. 2000] konnten zeigen, dass unter kurzwirksamem Analoginsulin eine signifikant verbesserte postprandiale Blutzuckerkontrolle bei Typ 2-Diabetikern erzielt werden konnte, die – ausgenommen eines erhöhten HbA1c von 8,5 % – in grundlegenden Kriterien wie Geschlechteraufteilung, Alter, BMI und Diabetesdauer mit den Patienten der ANAHUM-Studie vergleichbar waren. Dies war bedingt durch die signifikant geringere postprandiale Zunahme des Blutzuckers zum einen und einer signifikant kleineren maximalen Serumglucosekonzentration bis zu 360 Minuten nach Applikation.

Nach Hermansen et al. [Hermansen et al. 2004] fanden sich bei Typ 1-Diabetikern im Vergleich zweier Basis-Bolus-Regime, Insulin Detemir und Insulin Aspart versus NPH-Insulin und kurzwirksames Humaninsulin, unter Analoginsulin signifikant niedrigere postprandiale Blutzuckerspiegel in Selbstmessungen, eine tendenziell niedrigere Nüchtern-Plasmaglucose und eine signifikant kleinere intraindividuelle Variabilität der Plasmaglucose. Weitere Basis-Bolus-Therapie-Studien mit kurzwirksamen Insulin-Analoga und NPH-Insulin zeigten ebenso eine signifikante Verbesserung der postprandialen Blutzuckerkontrolle, jedoch spiegelten sich diese Veränderungen nur in geringen Verbesserungen des HbA1c [Home et al. 2000, Raskin et al. 2000, Lalli et al. 1999]. Diese Befunde nährten die Hypothese, dass eine Optimierung des Basalinsulins mittels Verwendung von Basalinsulinanaloga weitere Verbesserungen der Blutzuckerkontrolle bewirken könnte [Madsbad et al. 2002, Heller 2002]. Es zeigte sich weiterhin ein gleichmäßiges Zeit-Wirkungs-Profil von Insulin Detemir, während es die Basalinsulin-Erforderungen der Patienten erfüllte [Vague et al. 2003, Hermansen et al. 2004]. Jenes Profil unter Analoginsulin – gemeinsam mit der verbesserten

Gesamt- und postprandialen Blutzuckerkontrolle – deutete daraufhin, dass die Kombination aus Insulin Detemir und Insulin Aspart ein nahezu normales Insulinprofil hervorbringt. Zudem wurde angeführt, dass die Behandlung mit Insulin Detemir im Vergleich zu anderen Basalinsulinen wesentlich einfacher zu kalkulieren ist und auch größere Dosissteigerungen in Vierer- und Achter-Schritten nicht zu signifikanten Hypoglykämien führen. Als weiterer augenscheinlicher Vorteil soll angemerkt sein, dass Insulin Detemir in löslicher Form vorliegt und somit nicht wie andere Basalinsuline vor Injektion gemischt werden muss.

Nach Bretzel et al. [Bretzel et al. 2004], die über einen Zeitraum von 3 Monaten Typ 2-Diabetiker unter Therapie mit kurzwirksamem Insulin Aspart, kurzwirksamem löslichen Humaninsulin oder humanem Premix Insulin (70 % NPH/ 30% regulär) untersuchten, war der postprandiale Blutzuckerwert unter Insulin Aspart niedriger im Vergleich zu Humaninsulin, sowie deutlich niedriger gegenüber Premix Insulin. Bezüglich der nüchtern gemessenen Blutzuckerwerte war kein Unterschied zwischen Analog- und Humaninsulin zu erkennen – ebenfalls in Übereinstimmung mit unseren vorliegenden Befunden.

Heise et al. [Heise et al. 2004] nahmen Insulin Glargin in den Vergleich von Insulin Detemir und NPH-Insulin auf, und zeigten an Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, dass Insulin Detemir sowohl im Vergleich mit Insulin Glargin, als auch mit NPH-Insulin einen signifikant besser vorhersagbaren Blutzucker-senkenden Effekt besaß.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die vorgestellte ANAHUM-Studie die in der Literatur beschriebenen positiven Effekte des Analoginsulins bezüglich einer optimierten Blutzuckereinstellung – und dies gerade in Bezug auf die postprandiale Plasmaglucose – in der ICT bei Typ 2-Diabetikern untermauern konnte.

4.1.1.2. HbA1c

Nach Vague et al. [Vague et al. 2003] fand sich bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 unter einer Basis-Bolus-Therapie mit Insulin Detemir versus NPH-Insulin, jeweils kombiniert mit kurzwirksamem Insulin Aspart, nach 6 Monaten der Therapie mit Insulin Detemir vs. NPH-Insulin ein vergleichbarer Wert des HbA1c.

Unter Basis-Bolus-Therapie mit Insulin Detemir plus Insulin Aspart versus NPH-Insulin plus kurzwirksamem Humaninsulin konnte bei Typ 1-Diabetikern wiederum eine signifikante Verbesserung des HbA1c unter Analoginsulin nachgewiesen werden.

Plank et al. [Plank et al. 2005] untersuchten anhand einer Auswertung von 42 randomisierten, kontrollierten Studien mit insgesamt 7933 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2,

sowie Gestationsdiabetes die Effekte von kurzwirksamem Analog- versus Humaninsulin. Zusammengefasst ergab sich nur ein geringer Vorteil des Analoginsulins im Hinblick auf das HbA1c bei erwachsenen Typ 1-Diabetikern, jedoch kein Vorteil in der übrigen Studienpopulation mit Diabetes mellitus Typ 2 oder Gestationsdiabetes.

Bretzel et al. [Bretzel et al. 2004] untersuchten über einen Zeitraum von 3 Monaten Typ 2-Diabetiker, die zum einen auf kurzwirksames Insulin Aspart, zum anderen auf kurzwirksames lösliches Humaninsulin oder humanes Premix Insulin (70 % NPH/ 30% regulär) randomisiert waren. Das HbA1c sank am stärksten (- 0,91 %) unter Insulin Aspart, und es ergab sich ein signifikanter Unterschied zu Humaninsulin.

Im Vergleich erreichten die ANAHUM-Patienten unter intensiviert konventioneller Therapie über den Zeitraum von 12 Monaten keine signifikante Senkung des HbA1c wie etwa von Vague et al. [Vague et al. 2003] bei Diabetes mellitus Typ 1 beschrieben. Für die beobachtete geringere Abnahme des HbA1c in beiden Insulingruppen spielt zum einen der deutlich niedrigere Ausgangswert des HbA1c (6,8 % vs. 6,4 %) eine Rolle, da die ANAHUM-Patienten bereits bei Studieneintritt eine relativ gute Blutzuckereinstellung hatten und die zu erwartende Abnahme des HbA1c durch die Studientherapie daher automatisch als geringer einzustufen ist. Zweitens könnte sich die längere Beobachtungsdauer in der ANAHUM-Studie von 12 Monaten vs. 6 Monaten in der Studie von Vague et al. auswirken, da sich das Abflauen der in den ersten Monaten meist hohen Compliance und Motivation der Studienteilnehmer auf Grund eines Rückfallen in alte Ernährungs-, Bewegungs- und sonstige Lebensweisen bemerkbar machen könnte. Drittens führten Vague et al. selbst das Abnehmen des HbA1c unter anderem auf die Umstellung auf kurzwirksames Insulin Aspart zurück. Und viertens spielen bei den von Vague et al. untersuchten Typ 1-Diabetikern die Anzahl der Hypoglykämien eine deutlich größere Rolle als bei Typ 2-Diabetikern. Die Häufigkeit und Schwere dieser Hypoglykämien spiegeln sich natürlich ebenso in einem erniedrigten HbA1c, was den Vergleich der Insulineffekte diesbezüglich zwischen Studienpopulationen mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 erschwert.

Die prognostische Bedeutung des HbA1c in der Beurteilung der Langzeit-Blutzuckerkontrolle diabetischer Personen beruht stark auf den Ergebnissen der DCCT und UKPDS Studien, die zeigten, dass das HbA1c stark mit dem Risiko für unerwünschte Folgen korreliert [The Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1996, UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998]. Die nur einjährige Verlaufskontrolle dieser Zwischenanalyse lässt diesbezüglich keine Rückschlüsse zu.

4.1.1.3. Hypoglykämien

Sowohl bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, wie auch mit Diabetes mellitus Typ 2, ist die Anzahl von Hypoglykämien invers proportional zu der Intensität der Blutzuckerkontrolle [Yki-Järvinen 2001]. Und obwohl einige Studien laut Yki-Järvinen nahe legten, dass Hypoglykämien bei Typ 2-Diabetikern im Vergleich zu Typ 1-Diabetikern ein viel kleineres Problem darstellen, so sind sie dennoch auch bei Diabetes mellitus Typ 2 ein wichtiger Aspekt in der Einstellung der Insulintherapie. Eine vergleichbar gute Blutzuckerkontrolle konnte in einer Studie mit ähnlichem Ansatz [Roberts et al. 2001] gezeigt werden, indem Insulin Detemir und NPH-Insulin, jeweils mit regulärem Humaninsulin zu den Mahlzeiten kombiniert, an Typ 1-Diabetikern verglichen wurde. Roberts et al. konnten ebenso signifikant geringere intraindividuelle Schwankungen des Nüchtern-Blutzuckers unter Insulin Detemir herausarbeiten, wobei sie zu denken gaben, dass seit längerem bekannt ist, dass unter NPH-Insulin eine hohe individuelle Bandbreite der Absorptionsrate besteht und die Absorption von NPH-Insulin mit steigendem Volumen und Dosis abnimmt. Hermansen et al. [Hermansen et al. 2001] untermauerten dieses Resultat ebenso mit Ergebnissen an Typ 1-Diabetikern und konnten zudem eine signifikant kleinere Anzahl an Hypoglykämien unter Insulin Detemir zeigen. In einer weiteren Arbeit über 18 Wochen konnte zudem bei nahezu 600 Typ 1-Diabetikern im Vergleich zweier Basis-Bolus-Regime, Insulin Detemir plus Insulin Aspart versus NPH-Insulin plus kurzwirksames Humaninsulin, nachgewiesen werden, dass unter Analoginsulin weniger Hypoglykämien auftraten. Besonders war die Anzahl nächtlicher Hypoglykämien um die Hälfte gesunken [Hermansen et al. 2004]. Plank et al. [Plank et al. 2005] zeigten in einer Auswertung von 42 randomisierten, kontrollierten Studien bezüglich der Effekte von kurzwirksamem Analog- versus Humaninsulin bei Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, dass die Anzahl an Hypoglykämien unter Analog- und Humaninsulin nahezu identisch war. Nach Bretzel et al. [Bretzel et al. 2004], die über einen Zeitraum von 3 Monaten Typ 2-Diabetiker unter Therapie mit kurzwirksamem Insulin Aspart, kurzwirksamem löslichen Humaninsulin oder humanem Premix Insulin (70 % NPH/ 30% regulär) untersuchten, wurden bezüglich der Anzahl von Hypoglykämien keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gesehen, und Insulin Aspart somit als „sicher“ im Hinblick auf Unterzuckerungen und gut tolerabel bewertet. In einer weiteren randomisierten, offenen Studie [Home et al. 2004] wurden 408 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 über einen Zeitraum von 16 Wochen untersucht. Als Therapie verabreichte man NPH-Insulin oder Insulin Detemir. Zuzüglich wurde zu den Mahlzeiten jeweils das kurzwirksame Analoginsulin Insulin Aspart gegeben. Die vorliegende Studie ergab, dass Insulin Detemir als Basis-Bolus-

Therapie mit Insulin Aspart in vielerlei Hinsicht dem NPH-Insulin-Regime überlegen war: verbesserte Blutzuckerkontrolle, weniger Nüchtern-Hyperglykämien (sowohl bei Bestimmungen an Studientagen, wie auch bei Selbstmessungen zu Hause), geringere Variabilität der Nüchtern-Plasmaglukosekonzentrationen, deutlich weniger nächtliche Hypoglykämien und keine Veränderungen des Körpergewichtes. Vague et al. [Vague et al. 2003] beschrieben analog zu obigem Therapieschema an Typ 1-Diabetikern weiterhin signifikant kleinere intraindividuellen Schwankungen der vom Patienten selbst bestimmten Nüchtern-Plasmaglukose und ein signifikant reduziertes Risiko von Hypoglykämien (- 22 %) und speziell nächtlicher Hypoglykämien (- 34 %), woran sich auch nach statistischer Adjustierung an das HbA1c nichts signifikant änderte. Zusätzlich war das nächtliche Blutzuckerprofil unter dem Analoginsulin deutlich flacher und stabiler, zumal NPH-Insulin nach 4:00 Uhr morgens deutlich an Wirkung einbüsst und der Blutzucker auf Grund von verminderter Insulinsensitivität und geringerer Sekretion des Wachstumshormons tendenziell ansteigt [Perriello et al. 1990]. Durch Insulin Detemir, dessen optimale Wirkung in diese Zeit zwischen 5:00 und 8:00 Uhr früh fällt, schlossen Vague et al. [Vague et al. 2003], es könnte demnach für Patienten einfacher werden, ihre Basalinsulindosis anzupassen – ohne die Angst vor einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien. In einem Bericht der Ärzte Zeitung [Stoschek 2007] wurde ebenso dargestellt, dass unter Insulin Detemir – im Kontrast zu bisherigem NPH-Insulin – besonders ausgeprägte und nächtliche Hypoglykämien bei ansonsten gleich guter Stoffwechselkontrolle wesentlich seltener sind. Dies gründet sich darauf, dass das Wirkprofil von Insulin Detemir wesentlich flacher ist als jenes von NPH-Insulin, und sich so ein Wirkmaximum nach etwa 4 Stunden der Applikation wie unter NPH-Insulin vermeiden lässt. Auf diese Weise sollen auch erhebliche intraindividuelle Schwankungen, wie sie bei manchen Patienten unter NPH-Insulin vorkommen, vermieden werden können. Die Ergebnisse obiger Studien bezüglich Hypoglykämien sind konträr zu einem deutlichen Anstieg der Hypoglykämien unter einer optimierten metabolischen Kontrolle in der DCCT Studie [The Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1996]. Im Vergleich zu den genannten Studien zeigte sich in der vorliegenden Analoginsulingruppe eine nicht signifikante Abnahme der Hypoglykämien um 64 % gegenüber 59 % in der Humaninsulingruppe. Möglicherweise liegt dieses Ergebnis auch daran, dass die meisten unserer Patienten nach Abschluss einer zweijährigen Insulinvergleichsstudie mit bereits optimierten Insulin-Regimen in die ANAHUM-Studie aufgenommen wurden.

Als Studienlimitation der vorgestellten ANAHUM-Zwischenanalyse bleibt anzumerken, dass die an den Studientagen relativ hoch gemessene Nüchtern-Glucose nicht gut mit der Langzeit-Blutzuckereinstellung der Patienten übereinstimmt. Dies könnte daran liegen, dass die Blutentnahmen im Rahmen der Studienbesuche nicht in aller Frühe – und somit nicht wie die sonst gewohnten morgentlichen Selbstmessungen der Patienten zu Hause in ihren „normalen Alltag“ integriert – erfolgten. Aufgrund des logistischen bzw. zeitlichen Planes an Studientagen mit mehreren nacheinander einbestellten Patienten kann es demnach zu unvermeidlichen Verzögerungen der Nüchtern-Blutabnahme im Verhältnis zur Wirkung des zuletzt gespritzten Basalinsulins gekommen sein. Verbesserungen können hier jedoch zukünftige Auswertungen der mit patienteneigenen Blutzuckergeräten gespeicherten täglichen häuslichen Nüchtern-Selbstmessungen der Patienten erbringen, um eine kontinuierliche Beurteilung der morgentlichen Nüchtern-Blutzuckerwerte zu erhalten. Die vorgestellte Zwischenanalyse beinhaltet diese Auswertungen nicht.

4.1.2. Lipide

Rodrigues et al. [Rodrigues et al. 1992, 1995, 1998] beschrieben, dass metabolische Faktoren bei Diabetikern von fundamentaler Wichtigkeit bezüglich der Entwicklung einer myokardialen Dysfunktion – unabhängig von einer makrovaskulären Erkrankung – sein können. Zusätzlich zu dem Auftreten von Hyperglykämien, ist für den Diabetes mellitus ein erhöhter Umsatz freier Fettsäuren charakteristisch. Die erhöhten freien Fettsäuren bewirken einen erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauch und verstärken die intrazelluläre Akkumulation von Zwischenprodukten, die zu weiteren ungünstigen Effekten führt: Förderung intrakardialer Leitungsstörungen und Arrhythmien, Interferenz mit Adenosintriphosphat-abhängigen Ionenpumpen und eine erhöhte α -1-Antwort, die zur Mobilisierung des intrazellulären Kalziums führt, und somit eine Kalziumüberladung und kontraktile Dysfunktion bedingt. Zusätzlich zu den Auswirkungen des bestehenden Insulinmangels behindern die erhöhten Spiegel an freien Fettsäuren den Glucosetransport und -metabolismus. Da durch die Oxidation freier Fettsäuren entstehendes erhöhtes Citrat die Phosphofruktokinase hemmt, kommt es zu verminderter Glykolyse und gesteigerter Glykogensynthese.

Von den ANAHUM-Labordaten ausgehend ist bezüglich des Lipidprofils anzumerken, dass die Triglyceridspiegel der Typ 2-Diabetiker nach aktuellen Therapieempfehlungen [Herold et al. 2006] mit 152 mg/dl zu Studienbeginn sowohl in der Analog-, als auch in der

Humaninsulingruppe, die festgelegte obere Grenze von 150 mg/dl bei vorliegendem erhöhten kardiovaskulären Risiko im Mittel überschritten, sich aber im Studienverlauf von 12 Monaten eine nicht signifikante Abnahme zeigte.

4.2. Kardial

Als kurze Übersicht bezüglich der Assoziation von Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen wird zusammengefasst, dass Erkenntnisse aus Studien der 90-er Jahre zum einen zeigten, dass bei Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zu Gesunden ein zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen besteht [Kannel et al. 1979, Stamler et al. 1993, Goldbourt et al. 1993], zum anderen dass das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko und die kardiovaskuläre Mortalität von dem Grad der Hyperglykämie abhängig sind [Moss et al. 1994, Andersson et al. 1995, Kuusisto et al. 1994]. Gerade hohe postprandiale Blutzuckerspiegel sind hierbei ein hauptsächlicher kardiovaskulärer Risikofaktor [DECODE Study Group 1998, Wahl et al. 1998, Coutinho et al. 1999, Tominaga et al. 1999, Chiasson et al. 2003]. Bereits Personen mit isolierter 2-h-postprandialer Hyperglykämie – wie sie häufig und gerade bei älteren Personen vorliegt [DECODE Study Group 1998] – haben ein mindestens doppelt so hohes Risiko der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität im Vergleich zu Nicht-Diabetikern, wie Populations-basierte Longitudinalstudien belegten [Shaw et al. 1999].

Dies verdeutlicht, welche Bedeutung der Plasmaglukosekonzentration als kardiovaskulärem Risikofaktor zuzuschreiben ist. Deshalb ist das Ergebnis einer signifikant verbesserten postprandialen Blutzuckereinstellung unter Analoginsulin – gepaart mit weiteren Ergebnissen der vorgestellten Zwischenanalyse – von großer Bedeutung für eine geeignete Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, auch im Hinblick auf eine mögliche Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen.

Anhand einer Metaregressionsanalyse von 20 veröffentlichten Kohortenstudien, die insgesamt 95.783 Personen über einen Zeitraum von durchschnittlich 12,4 Jahren betrachteten, zeigten Coutinho et al. [Coutinho et al. 1999], dass sich ein progredienter, kontinuierlicher Zusammenhang von Glucosewerten und kardiovaskulärem Risiko bis unter den Grenzbereich des Diabetes bzw. der gestörten Glucosetoleranz hinaus ausdehnte. Verglichen mit einem Blutzuckerwert von 75 mg/dl, war ein Nüchtern-Glucosespiegel von 110 mg/dl und ein 2-Stunden-Glucosespiegel von 140 mg/dl mit einem relativen Risiko von 1,33 bzw. 1,58 für

kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert. Dies bedeutet, dass gerade der 2-h-Glucosewert ein viel höheres Risiko als der Pendantwert auf der Nüchtern-Blutzuckerkurve in sich birgt. In einer Subanalyse mit nicht-diabetischen Studienteilnehmern zeigte der postprandiale 2-h-Glucosewert eine klare signifikante Beziehung zu kardiovaskulären Ereignissen. Bezüglich einer isolierten Nüchtern-Hyperglykämie hingegen fanden sich keine derartigen Assoziationen [Wahl et al. 1998]. Gleiches konnte ebenso in einer japanischen Kohortenstudie belegt werden, die Personen mit normaler Glucosetoleranz, gestörter Glucosetoleranz und Diabetes mellitus post mortem untersuchte und bestätigen konnte, dass eine gestörte Nüchtern-Glucose kein Risikofaktor kardiovaskulärer Erkrankungen war – ganz im Gegensatz zu gestörter Glucosetoleranz [Tominaga et al. 1999]. Einige prospektive Studien mit nicht-diabetischen Personen, sowie eine Querschnittsstudie mit sowohl diabetischen, als auch nicht-diabetischen Teilnehmern [Singer et al. 1992] wiesen ebenso diese enge Verbindung von der Höhe der Blutzuckerwerte und der Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen auf. Zudem wurde angeführt, dass die Verbindung von Glucose und kardiovaskulärem Risiko bei Frauen stärker zu sein scheint als bei Männern [Park et al. 1996]. Es bleibt anzumerken, dass mit der ANAHUM-Datenlage bezüglich Assoziationen und unabhängiger Einflussfaktoren im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse keine definitive Aussage zu fällen ist, da erstens der ausgewertete Zeitraum über 12 Monate der Studienteilnahme für eine solche Absicht zu kurz und zweitens das Patientenkollektiv zu klein gewählt wäre, da man weitaus größere Patientenzahlen für zuverlässige Erkenntnisse bräuchte.

Coutinho et al. [Coutinho et al. 1999] erklärten den beobachteten Zusammenhang durch mehrere Möglichkeiten: Zunächst ist Glucose per se durch verschiedene Mechanismen wie erhöhten oxidativen Stress [Baynes 1991, Lyons 1993, Giugliano et al. 1996], nicht-enzymatische Glykosylierung von LDL, anderen Apolipoproteine [Lyons 1992] und Gerinnungsfaktoren (Fibrin und Antithrombin-III) [Vlassara et al. 1994] und Ablagerung der sogenannten Advanced Glycation End-Products in Gefäßwand und Matrix [Vlassara et al. 1994] ursächlich mit Atherosklerose verknüpft. Zweitens sind minimal erhöhte Nüchtern-Glucosespiegel wahrscheinlich ein Marker für nachfolgend erhöhte Blutzuckerspiegel, gestörte Glucosetoleranz oder Diabetes mellitus. Hierbei ist es möglich, dass diese später auftretenden Bedingungen – und nicht die Blutzuckererhöhung an sich – mit kardiovaskulären Erkrankungen, deren Wahrscheinlichkeit sich über einen Zeitraum von 10 Jahren somit vergrößern würde, assoziiert sind. Als dritten Punkt sahen sie die Möglichkeit, dass eine Glucoseerhöhung mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren, Hyperinsulinämie,

Hypertriglyceridämie, niedrigem HDL, viszeraler Adipositas und Hypertonie, assoziiert ist, die wiederum die Entwicklung von Atherosklerose fördern. Alle erwähnten Faktoren fallen bei hyperglykämischen Patienten tendenziell höher aus. Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ist dieses Muster von Glucoseintoleranz, Hypertonus, Hypertriglyceridämie, viszeraler Adipositas, Hyperinsulinämie und Insulinresistenz wohl bekannt und wird als Insulinresistenz-Syndrom, Syndrom X oder metabolisches Syndrom bezeichnet [Laws et al. 1993]. Viertens, sowohl Hyperglykämie, als auch kardiovaskuläre Erkrankungen könnten gemeinsame prädisponierende Faktoren [Stern et al. 1995, Jarrett 1996] wie z.B. genetische Faktoren, bislang unidentifizierte Umweltfaktoren etc. aufweisen.

Neben der in der Literatur vielfach beschriebenen Assoziation von erhöhten postprandialen Blutzuckerwerten und erhöhtem Risiko auf kardiovaskuläre Erkrankungen bzw. Ereignisse, insbesondere Atherosklerose und Auftreten eines Myokardinfarktes, stellt sich daran anknüpfend die Frage, ob eine ungenügende Blutzuckerkontrolle auch mit einer verschlechterten Myokardfunktion verbunden sein könnte. Dies war in bisheriger Forschung – insbesondere unter dem Aspekt einer möglichen Reversibilität einer vorliegenden (subklinischen) myokardialen Dysfunktion unter intensiviert konventioneller Insulintherapie – bislang nicht untersucht und soll nachfolgend diskutiert werden.

4.2.1. Myokardiale systolische und diastolische Geschwindigkeiten

Bezüglich der in der vorgestellten ANAHUM-Studie angewendeten Methodik sei vorweg angeführt, dass die bisherige Verwendung traditioneller Parameter des Dopplers, das mitrale Einflussmuster E und A, zwar auf eine milde diastolische Dysfunktion hinweisen konnte [Di Bonito et al. 1996, Raev et al. 1994, Zabalgoitia et al. 2001, Poirier et al. 2001], aber unzulänglich war, den Erfolg einer pharmakologischen Therapie zu messen. Dies gründet sich darauf, dass das mitrale Einflussmuster aus bimodal reagierenden Parametern besteht, die eine Verwechslung von normaler mit mittelschwerer Dysfunktion und somit bei der Auswertung der Therapieeffekte teils ergebnislose Aussagen liefern [Appleton et al. 1992]. Aus diesem Grund sind bei Therapiekontrollen Parameter erwünscht, die sich mit zunehmender myokardialer Dysfunktion unidirektional verhalten, so wie bei dem gepulsten Gewebedoppler [Gulati et al. 1996]. Nach der Meinung von Fang et al. [Fang et al. 2003] stellt der quantitative, gepulste Gewebedoppler eine nützliche Technik für das frühe Erkennen einer systolischen und diastolischen Dysfunktion bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 dar. In

der letzten Dekade entwickelt, hat sich der Gewebedoppler allgemein als eine sensitive, spezifische und gegenüber der traditionellen Echokardiographie überlegene Methode für Diagnose und Quantifizierung der myokardialen Dysfunktion erwiesen [Gulati et al. 1996, Nagueh et al. 1997, Nagueh et al. 2001, Kukulski et al. 2000, Yu et al. 2002]. Der gepulste Gewebedoppler hat den Nutzen einer quantitativen Bestimmung der myokardialen Spitzengeschwindigkeiten, indem er deren online Analyse ermöglicht und eine optimale Zeitauflösung und Geschwindigkeitsberechnung (Fast Fourier) liefert [von Bibra et al. 2000]. Hierbei können früh- und spätdiastolische Geschwindigkeiten direkt aufgezeigt werden und reflektieren so die Herzfunktion zu diesen bestimmten Zeitpunkten des Herzzyklus. Weiter konnten Studien auf diesem Weg zeigen, dass der Gewebedoppler eine wertvolle Technik darstellt, um bei Gesunden und Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus die Geschwindigkeit gesunder und kranker myokardialer Segmente sowohl in Ruhe, als auch unter pharmakologischem Stress zu messen [von Bibra et al. 2000, Hansen et al. 2002, Gorcsan et al. 1997, Vinereanu et al. 2002]. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass für die Bestimmung der diastolischen Funktion auch in der Tat jene Geschwindigkeiten als Absolutwerte – und nicht das Verhältnis aus V_e/V_a – herangezogen werden sollten [von Bibra et al. 2005, Yu et al. 2002]. V_e/V_a gibt nämlich keine Hinweise, ob die eigentlichen Geschwindigkeiten einem normalen oder reduzierten Level entsprechen. So können die bimodalen Veränderungen im Verlauf der diastolischen Dysfunktion dazu führen, dass der Quotient V_e/V_a wieder normale Werte wiedergibt, auch wenn eine schwere Dysfunktion vorliegt, indem sich zusätzlich die atriale Kontraktion verschlechtert.

In Bezug auf die Frage, ob eine ungenügende Blutzuckerkontrolle bzw. Diabetes mellitus mit einer veränderten Myokardfunktion verbunden ist, zeigten bisherige Studien an Diabetikern ohne klinische Zeichen oder Symptome einer Herzinsuffizienz uneinheitliche Ergebnisse. Auf der einen Seite konnte in einigen Studien mittels konventioneller Echokardiographie, Gewebedoppler oder MRT anhand kleiner Patientenpopulationen nur eine diastolische Dysfunktion – und keine Einschränkungen der systolischen Dysfunktion – bei Diabetikern aufgezeigt werden [Celentano et al. 1995; Poirier et al. 2001; Holzmann et al. 2002; Diamant et al. 2003; von Bibra et al. 2005]. Auf der anderen Seite wies eine Vielzahl an Studien mittels Gewebedoppler nach, dass bei Diabetikern neben einer diastolischen Dysfunktion zusätzlich eine verminderte systolische Funktion vorlag [Hansen et al. 2002; Fang et al. 2003; Fang et al. 2005]. In verschiedenen Studien [Hansen et al. 2002, Nagueh et al. 2001, Yu et al. 2002] zeigten sensitive Indices der systolischen Funktion bei Typ 1-Diabetikern gegenüber

Kontrollpersonen eine Anomalie, wenn die diastolische Funktion gestört war. Dies passt zu dem Konzept, dass die diastolische Funktion über den elastischen Rückstoß mit der systolischen Funktion verbunden ist. Desweiteren konnten Hansen et al. aussagen, dass die Höhe der diastolischen Einschränkung mit der Erkrankungsdauer korrelierte, was die progressive Natur der myokardialen Störung unterstrich. Eine subklinische kardiale Dysfunktion bei Typ 1-Diabetikern erwies sich als mit einer reduzierten Perfusion verknüpft und war teilweise reversibel.

Ebenso konnte an einer Studienpopulation von Typ 2-Diabetikern und nicht-diabetischen Kontrollpersonen, die in der traditionellen zweidimensionalen Echokardiographie eine normale Myokardfunktion zeigten, mit der Technik des gepulsten Gewebedopplers quantitative Zeichen einer signifikanten diastolischen Dysfunktion in Ruhe und einer signifikant eingeschränkten systolischen und frühdiastolischen myokardialen Funktionssteigerung unter pharmakologischem Stress aufgezeigt werden [von Bibra et al. 2005]. Dies bedeutet, dass durch Gewebedoppler eine Trennung von Diabetikern mit subklinischer Myokarderkrankung und somit möglicherweise schlechterer Prognose von Kontrollpersonen bzw. jenen Diabetikern mit niedrigerem Risiko vorgenommen werden konnte. Zudem war die myokardiale diastolische Spitzengeschwindigkeit der Diabetiker frühdiastolisch vermindert und spätdiastolisch erhöht. Möglicherweise beruht dies darauf, dass in diesem frühen Stadium der diastolischen Dysfunktion eine gewisse Erhöhung der spätdiastolischen Füllung die eingeschränkte frühdiastolische Relaxation des diabetischen Herzen ausgleicht, so dass insgesamt das Ausmaß der gesamten linksventrikulären Füllung und Ejektion beibehalten werden kann [Yu et al. 2002].

Bezüglich der myokardialen Funktion in Ruhe zeigten die ANAHUM-Studienpatienten im Vergleich mit der nach von Bibra et al. beschriebenen Gruppe von Typ 2-Diabetikern, die sich von demographischen und klinischen Ausgangsdaten her ähnelten, gleiche bzw. geringfügig niedrigere Werte für die systolische, wie auch die früh- und spätdiastolische Funktion. Verfolgt man die Entwicklung dieser Parameter unter einjähriger Insulintherapie der ANAHUM-Studie, so verbesserte sich die kardiale Funktion in Form der myokardialen systolischen und diastolischen Spitzengeschwindigkeiten V_s und V_e sowohl nüchtern, als auch postprandial nur unter einer intensiviert konventionellen Insulintherapie mit Analoginsulin signifikant. Unter Humaninsulin fand sich hingegen kein signifikanter Unterschied für V_s und V_e .

Laut Holzmann et al. [Holzmann et al. 2002] beeinflussen Veränderungen im Glucosemetabolismus unabhängig die Myokardfunktion. Eine Insulintherapie hat nach Fang

et al. [Fang et al. 2005] einen positiven Effekt auf die linksventrikuläre diastolische Funktion bzw. schwächt die diastolische Dysfunktion ab. Dies konnte – neben den ANAHUM-Ergebnissen – ebenso direkt von Untersuchungen an Tieren [Litwin et al. 1990] und indirekt an Menschen [Fiorina et al. 2000] untermauert werden. Der positive Effekt einer Insulintherapie auf die diastolische Funktion könnte mit einem Bewahren eines normaleren metabolischen Milieus und Prävention weiterer myokardialer struktureller Veränderungen oder Fibrose verbunden sein.

Ähnlich von Bibra et al. [von Bibra et al. 2005], die eine signifikante inverse Korrelation von V_e und Alter in der Gruppe der Diabetiker und der Kontrollpersonen fanden, zeigte auch die ANAHUM-Studie eine deutlich inverse Korrelation. Für gesunde Menschen gilt – wie bereits erwähnt – diese inverse Korrelation zwischen der Höhe von V_e und dem Alter als wohl bekannt [Henein et al. 2002], wobei auf Grund des physiologischen Alterns die Geschwindigkeit um 1,5 cm/s pro Dekade deutlich abnimmt. Für die individuelle Bestimmung von Referenzwerten für die Normalfunktion erachteten von Bibra et al. [von Bibra et al. 2005] Werte der frühdiastolischen Geschwindigkeit mit ($V_e \geq (-0,15 * \text{Alter [Jahre]} + 18 \text{ cm/s})$) als normal und geringere Werte als pathologisch. Anhand dieses definierten Kriteriums fand sich eine diastolische Dysfunktion in jener Studie bei 7% der Kontrollgruppe, 63 % der Kontrollgruppe mit KHK, 50 % der Diabetiker und 68 % der Patienten mit beidem, KHK und Diabetes. Diese Zahlen sind mit den Ergebnissen weiterer Studien vergleichbar, in denen zeitaufwendige Valsalva-Manöver zur Aufdeckung pseudonormaler Füllungsmuster zur Anwendung kamen [Zabalgaitia et al. 2001, Poirier et al. 2001]. Weiter wies die von Avgeropoulou et al. [Avgeropoulou et al. 2006] gemessene systolische myokardiale Geschwindigkeit (V_s) bei Diabetes mellitus Typ 2 eine Tendenz zu verminderten Werten auf, während die frühe diastolische myokardiale Geschwindigkeit (V_e) sogar deutlich vermindert war. Orientiert an obigen Alters-korrigierten Berechnungen der individuellen Normalität, berechnete sich ein pathologischer Wert für die entsprechende systolische regionale Geschwindigkeit bei 17 % der Diabetiker (verglichen mit nur 7 % der Kontrollpersonen) und für die entsprechende diastolische Geschwindigkeit bei 54 % der Diabetiker (im Vergleich zu 9 % der Kontrollpersonen). Ebenso untersuchten Fang et al. [Fang et al. 2005] Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Hinblick auf eine vorliegende subklinische linksventrikuläre Dysfunktion per Gewebedoppler. Nach Adjustierung anhand von Alter und Geschlecht lag bei 27 % dieser Patienten eine subklinische linksventrikuläre Dysfunktion vor, wobei davon 16 % auf eine systolische, 21 % auf eine diastolische, sowie 10 % auf eine sowohl systolische, als auch diastolische Dysfunktion entfielen. Vergleicht man

die Funde von Avgeropoulou et al., von Bibra et al. und Fang et al. mit den Ergebnissen der vorgestellten Zwischenanalyse, lässt sich sagen, dass in dem ANAHUM-Patientengut noch höhere prozentuale Anteile bezüglich des Vorliegens einer diastolischen Dysfunktion gefunden wurden, da nach obiger Formel 73 % der Analoginsulinpatienten und 64 % der Humaninsulinpatienten zu Studienbeginn eine (subklinische) diastolische Dysfunktion aufwiesen. Als ein Studienerfolg kann jedoch gewertet werden, dass nach 12 Monaten der Studientherapie die Analoginsulingruppe einen deutlicheren Rückgang der diastolischen Dysfunktion zeigte, während die Humaninsulingruppe eine geringere Besserung der diastolischen Funktion vermerkte. Der deutliche Unterschied zu Fangs Ergebnissen beruht mit großer Wahrscheinlichkeit auf seinen im Vergleich zu den ANAHUM-Studienteilnehmern relativ gesünderen Patienten, zumal jene keine KHK oder linksventrikuläre Hypertrophie aufwiesen.

Berechnete man ebenso Alters-adaptierte Werte für die systolische Myokardfunktion mittels ($V_s = (-0,05 * \text{Jahre}) + 10$), so zeigte sich verglichen mit der von Avgeropoulou et al. [Avgeropoulou et al. 2006] untersuchten diabetischen Studiengruppe, die zu 17 % eine systolische Dysfunktion aufwies, ein etwas höherer prozentualer Anteil einer systolischen Dysfunktion in der Analoginsulingruppe, der sich unter einjähriger Studientherapie jedoch halbierte, in ähnlicher Weise für die männlichen, wie auch die weiblichen Studienteilnehmer. Unter Humaninsulin konnte jedoch eine Zunahme der systolischen Dysfunktion bei den Männern von anfänglich 0 % auf 31 % nach 12 Monaten festgestellt werden, während die Frauen mit 22 % konstant blieben. Anhand von Alters-korrigierten Referenzwerten für die myokardialen Spitzengeschwindigkeiten fand sich also eine deutliche Reduktion der systolischen und diastolischen myokardialen Dysfunktion lediglich unter einer intensiviert konventionellen Insulintherapie mittels Analoginsulin.

4.2.2. Traditionelles transmitrales Einflussmuster E und A

Vorab ist zu erwähnen, dass die im Folgenden aufgeführten Ergebnisse bezüglich des traditionellen transmitralen Einflussmusters E und A, sowie die Diskussion hierzu aufgrund der im vorigen Abschnitt bereits ausführlich erläuterten Limitationen der Aussagekraft des transmitralen Einstrommusters E und A nicht zu ausführlich beleuchtet werden sollen, zumal das transmitrale Einstrommusters E und A in der Beurteilung einer zunehmenden diastolischen Dysfunktion bzw. Bestimmung einer subklinisch vorliegenden diastolischen Dysfunktion bei Diabetikern an seine Grenzen stößt.

Wie mehrfach erwiesen, verkleinert sich mit zunehmendem Alter die linksventrikuläre Füllung in der frühen Diastole, was sich in einer verringerten frühdiastolischen Füllungsgeschwindigkeit E mit gleichzeitiger Zunahme der spätdiastolischen (atrialen) Füllungsgeschwindigkeit äußert [Kitzman et al. 1991, Gardin et al. 1998]. Diese Altersbezogenen Veränderungen der mittels Doppler untersuchten diastolischen Füllungsmuster sind zudem unabhängig von der Masse des linken Ventrikels, Herzfrequenz, Kontraktilität und Füllungsbedingungen [Kitzman et al. 1991]. Das Verhältnis der frühen zur späten diastolischen Füllungsgeschwindigkeit E/A galt laut Bella et al. [Bella et al. 2002] als der einfachste und gebräuchlichste Parameter, die diastolische Füllung zu evaluieren. Personen mit einem niedrigen Verhältnis von E/A haben eine gestörte frühe diastolische Füllung, ein hohes E/A spricht hingegen für ein restriktives Füllungsmuster [Appleton et al. 1998, Rakowski et al. 1996]. Bella et al. [Bella et al. 2002] konnten zeigen, dass ein mitrales Verhältnis $E/A > 1,5$ in der Dopplerechokardiographie – unabhängig von Covarianten – mit einem zweifach erhöhten Risiko der Gesamtmortalität und einem dreifach erhöhten Risiko der kardialen Mortalität assoziiert war. Zudem war ein Verhältnis $E/A < 0,6$ mit einem zweifach erhöhten Risiko der Gesamtmortalität und der kardialen Mortalität verbunden. Ältere Menschen oder jene mit linksventrikulärer Hypertrophie, normaler systolischer Funktion und verspäteter Relaxation haben eine niedrige Geschwindigkeit E im gepulsten Doppler, sowie ein Verhältnis $E/A < 1$. Hingegen besitzen Patienten mit einer fortgeschrittenen diastolischen Dysfunktion eine hohe Geschwindigkeit E und $E/A > 1$ [Takatsuji et al. 1996].

Bei Diabetikern – und auch in einer diabetischen Subgruppe ohne Hypertonus – konnte nach Avgeropoulou et al. [Avgeropoulou et al. 2006] die diastolische Dysfunktion bereits als signifikante Abnormalität anhand des traditionellen mitralen Einflussverhältnisses (E/A) gesehen werden, welches auf Grund einer erhöhten späten diastolischen mitralen Einflussgeschwindigkeit (A) vermindert war. Die frühe diastolische Geschwindigkeit im transmitralen Einfluss (E) zeigte jedoch keinen Unterschied zwischen Diabetikern und der Kontrollgruppe. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass im Gewebedoppler hingegen eine hoch signifikante Reduktion der frühdiastolischen myokardialen Geschwindigkeit gesehen werden konnte, kombiniert mit einem Ansteigen des linksventrikulären Füllungsdruckes. Die Arbeit von Diamant et al. [Diamant et al. 2003] wertete weiter die myokardiale Funktion von einigen asymptomatischen normotensiven Patienten mit gut eingestelltem Diabetes mellitus Typ 2 und Kontrollpersonen im MRT aus. Zwischen beiden

Gruppen konnten keine Unterschiede bezüglich der linksventrikulären Masse und systolischen Funktion gesehen werden. Jedoch zeigten die Diabetiker signifikant verminderte Werte für die ansteigenden und abfallenden Bereiche der E-Welle, die linksventrikuläre frühdiastolische Spitzenfüllungsgeschwindigkeit und den transmitralen Quotient aus früher und später diastolischer Spitzengeschwindigkeit (E/A). Desweiteren konnte darauf geschlossen werden, dass ein veränderter myokardialer Energiemetabolismus trotz guter metabolischer Kontrolle und normalem Blutdruck zu linksventrikulären diastolischen funktionellen Veränderungen beitragen kann, wenngleich dies nicht direkt als ursächliche Verbindung aufgezeigt werden konnte. In einer weiteren Arbeit [von Bibra et al. 2004] wurde anhand von Typ 2-Diabetikern und Kontrollpersonen gezeigt, dass eine Verbesserung der diastolischen Funktion und Perfusion mit einer besseren Blutzuckerkontrolle – erreicht durch Insulin und orale Antidiabetika (Metformin) – einherging, und sowohl für Patienten mit und ohne bestehende KHK galt. Obwohl die exakten pathophysiologischen Mechanismen dieser Beobachtung unbekannt blieben, ging von Bibra sowohl von einer Teilhabe des verbesserten myokardialen Energiesubstratverbrauches, als auch einer gesteigerten mikrovaskulären Perfusion aus. Hierzu konnte die ANAHUM-Studie belegen, dass sich unter Analoginsulintherapie über 12 Monate die A-Welle tendenziell nüchtern und postprandial verminderte. Unter Humaninsulin jedoch zeigte sich gegenteilig eine Tendenz der Zunahme der postprandialen A-Welle, so dass sich mit einer knapp verpassten Signifikanz ein Unterschied zwischen beiden Insulingruppen zeigte. Die E-Welle beider Behandlungsgruppen hingegen legte praktisch keine Veränderung dar. Für das Verhältnis von E/A nüchtern ergab sich bei den Analoginsulinpatienten demnach sogar eine signifikante Zunahme, was jedoch zu keinem deutlichen Unterschied zwischen beiden Insulingruppen führte.

4.3. Vaskuläre Funktion

Wie bereits einleitend, sowie im vorangegangenen Diskussionsteil der kardialer Funktion erläutert, brachten frühere prospektive Studien die Erkenntnis, dass hohe Blutzuckerspiegel mit künftigen kardiovaskulären Ereignissen in Verbindung stehen [Gordon et al. 1972, Barrett-Connor et al. 1984, Pyörälä et al. 1985]. In einigen der genannten Studien zeigte die Assoziation von Glucose- und Insulinspiegel mit kardiovaskulären Ereignissen eine abrupte Risikozunahme im oberen Zehntel des Blutzuckers [Pyörälä et al. 1985, Ducimetiere et al. 1980, Fuller et al. 1980] und des Plasmainsulins [Pyörälä et al. 1985]. Neben Salomaa et al. [Salomaa et al. 1995] konnten auch Wahlqvist et al. [Wahlqvist et al. 1988] zeigen, dass der

Nüchtern-Blutzucker einen unabhängigen Vorhersageparameter der Steifigkeit großer Arterien darstellte. Nach Salomaa et al. [Salomaa et al. 1995] nahm die arterielle Steifigkeit im oberen Zehntel des Nüchtern-Blutzuckers und Seruminsulins ungefähr linear zu und zeigte kein Muster eines Schwellenwerteffekts. Frauen scheinen desweiteren ihren physiologischen Schutz vor einer KHK zu verlieren, sobald sie diabetisch werden [Barret-Connor et al. 1991, Heyden et al. 1980, Jarret et al. 1982]. Untermauert wird diese Annahme teils von Salomaa et al. [Salomaa et al. 1995], der mit einer stärkeren Assoziation von Blutzucker und arteriellen Steifigkeitsindices bei Frauen zunächst eine signifikante Interaktion von Geschlecht und Glucose aufzeigte. Bei einer Untersuchung des gleichen Kollektivs drei Jahre später war jedoch keine derartige Interaktion mehr auszumachen, so dass es sich eventuell nur um einen Zufallsbefund gehandelt hatte. Die Framingham Heart Studie konnte wiederum belegen, dass bei Patienten mit einer Glucoseintoleranz oder Diabetes mellitus der Anteil an ventrikulären Hypertrophien unter Frauen höher war als unter Männern [Galderisi et al. 1991].

Aus ihren Daten schlossen Salomaa et al. [Salomaa et al. 1995], dass die im Ultraschall gemessene Steifigkeit der A. carotis mit dem atherosklerotischen Prozess der Koronararterien und zukünftigen kardiovaskulären Ereignissen verknüpft ist. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die arteriellen Steifigkeitsindices sogar schon lange Zeit vor dem Auftreten eines klinisch manifesten Diabetes mellitus mit erhöhten Glucose- und Insulinkonzentrationen assoziiert sind. Bereits in einem früheren Bericht war die Assoziation von höheren Glucose- und Insulinkonzentrationen mit erhöhter Intima-Media-Dicke postuliert worden [Folsom et al. 1994]. Es ließ sich jedoch vermuten, dass die erhöhte arterielle Steifigkeit unabhängig von einer simultan erhöhten Intima-Media-Dicke ist [Salomaa et al. 1995]. Auf die Daten der vorgestellten ANAHUM-Zwischenanalyse ist ein derartiger Vergleich nicht unmittelbar anwendbar. Für die nüchtern, als auch postprandial gemessenen Glucose- und Insulinspiegel bestanden jedoch keine signifikanten Assoziationen mit den Steifigkeitsindices.

4.3.1. Endotheliale Funktion

Als Grund für einen eingeschränkten myokardialen Blutfluss bzw. die Unfähigkeit, jenen Fluss bei Bedarf zu erhöhen, ist weiter eine eingeschränkte Endothel-abhängige Vasodilatation, die auch in Abwesenheit einer bekannten Herzerkrankung vorliegen kann, verantwortlich. Auch wenn die Mechanismen dahinter nicht völlig klar sind, konnte diese endotheliale Dysfunktion sowohl für Typ 1-Diabetiker [Johnstone et al. 1993, Calver et al. 1992], als auch Typ 2-Diabetiker [Williams et al. 1996, Ting et al. 1996] bewiesen werden.

Sogar bei nicht-diabetischen Personen kann eine akute Hyperglykämie die Endothel-abhängige Vasodilatation stören, so dass vermutet wird, dass erhöhte Blutzuckerwerte zu einer endothelialen Dysfunktion, wie sie bei Typ 2-Diabetikern beobachtet wird, beitragen kann [Williams et al. 1998]. Hingegen war die Unfähigkeit, den myokardialen Blutfluss zu steigern, unabhängig mit der Langzeitkontrolle des Blutzuckers assoziiert, und nicht etwa mit dem Alter, Blutdruck und Lipidspiegel [Yokoyama et al. 1997]. Daraus schlossen Soläng et al. [Soläng et al. 1999], dass erhöhte Blutzuckerwerte per se von großer Bedeutung für eine eingeschränkte vaskuläre Antwort sind, und dass dies zu der fehlenden hyperkinetischen Antwort und diastolischen Dysfunktion bei Diabetes mellitus beiträgt. Makimattila et al. [Makimattila et al. 1996] konnten bei Patienten mit Insulin-abhängigem Diabetes mellitus zeigen, dass chronische Hyperglykämie zum einen mit einer gestörten Endothel-abhängigen Vasodilatation und zum anderen mit einer Insulinresistenz assoziiert ist. Diese Ergebnisse deuten darauf, dass chronische Hyperglykämie die vaskuläre Funktion und Insulinsensitivität über verschiedene Mechanismen einschränkt und die Atherosklerose fördert. Der Defekt der Endothel-abhängigen Vasodilatation wiederum könnte so zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Diabetes mellitus beitragen. Ähnliches konnten auch Diamant et al. bei Diabetikern aufzeigen, nämlich dass die endotheliale Dysfunktion mit der Ätiologie des metabolischen Syndroms, Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulärer Erkrankungen vergesellschaftet ist. Die endotheliale Dysfunktion beinhaltet hierbei die Komponenten Insulinresistenz, mitochondriale Dysfunktion, Lipotoxizität und oxidativen Stress [Diamant et al. 2006]. Ceriello et al. [Ceriello et al. 2002] konnten bei Typ 2-Diabetiker einen voneinander unabhängigen und kumulativen Effekt von postprandialer Hyperglykämie und Hypertriglyceridämie auf die endotheliale Dysfunktion und die Erzeugung oxidativen Stresses nachweisen. Im Vergleich mit Kontrollpersonen ließ sich sagen, dass die erhöhten Glucose- und Triglyceridspiegel bei Diabetes mellitus Typ 2 deutlich länger – über Stunden – bestanden.

Laut Vincent et al. [Vincent et al. 2002] verschlechterte sich die endotheliale Funktion durch Hyperglykämie; dies konnte aber teilweise durch Insulingabe umgekehrt werden. Desweiteren konnte die Regulierung von rekrutierbaren Kapillaren durch Hyperglykämie und Insulin beeinflusst werden.

Durch den Fund einer Verbesserung der diastolischen Funktion und Perfusion mittels einer besseren Blutzuckerkontrolle durch Insulin und orale Antidiabetika (Metformin) bei Typ 2-diabetischen Patienten (mit und ohne bestehende KHK) schlossen von Bibra et al. [von Bibra

et al. 2004] daher die begründete Annahme, dass Effekte bezüglich der endothelialen Funktion involviert sein müssen, wie neben erstmaligen Ergebnissen am Myokard auch Untersuchungen des Blutflusses am Unterarm nach intensiver Insulingabe bei nicht-insulinabhängigem Diabetes [Rask-Madsen et al. 2001] belegten. Bereits einige frühere Studien deuteten darauf hin, dass Diabetes mellitus [Woolam et al. 1962, Lo et al. 1986, Wahlqvist et al. 1988, Lehmann et al. 1992] und erhöhte Insulinspiegel [Neutel et al. 1992, Kupari et al. 1994] mit einer erhöhten Steifigkeit der arteriellen Wand assoziiert sind. Zudem zeigten Diabetiker in der Echokardiographie häufig eine Kardiomyopathie, sogar in der Abwesenheit eines Hypertonus und Atherosose (= Komponente der Erkrankung Atherosklerose, die mit Lipidablagerungen verbunden ist) [Pérez et al. 1992, Skorton et al. 1992, Regan et al. 1992]. Hierbei nahm man an, dass ein gestörter Kollagenmetabolismus beteiligt ist, wobei es gut möglich wäre, dass es sich um die gleiche generalisierte Erscheinung handelt, die sowohl das Herz, als auch die Arterien beeinflusst.

4.3.2. Arterielle Steifigkeit

Eine erhöhte arterielle Steifigkeit stellt zusammenfassend eine dysfunktionelle Eigenschaft des arteriellen Blutkreislaufes bzw. bei Diabetikern eine frühe Form der diabetischen Vaskulopathie dar. Sie geht der Entwicklung einer klinisch manifesten kardiovaskulären Erkrankung voraus und wird erst seit wenigen Jahren als bedeutender unabhängiger Vorhersageparameter kardiovaskulärer Erkrankungen erkannt [Woodman et Watts 2003]. Als Folge einer erhöhten arteriellen Steifigkeit bei Diabetes mellitus Typ 2 kann es im Verlauf zu linksventrikulärer Dysfunktion und Hypertrophie, Erhöhung der Blutdruckamplitude bzw. Hypertension, myokardialer Ischämie und erhöhtem metabolischen Bedarf kommen. Deshalb könnte es sich nach Meinung von Woodman und Watts als nützlich erweisen, jene Diabetiker zu identifizieren, die einem besonderen Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen, einschließlich Hypertonus, ventrikuläre diastolische Dysfunktion und pAVK unterstehen. Obwohl eine große Vielzahl an Parametern und Messmethoden in Studien bei Diabetes mellitus Typ 1 und 2 verwendet wurde, finden sich nahezu durchgängig Berichte über eine erhöhte arterielle Wandsteifigkeit bei Diabetikern. Die Ergebnisse bestätigten das Vorliegen einer arteriellen Steifigkeit bezüglich der Pulswellengeschwindigkeit [Aoun et al. 2001, Salomaa et al. 1995, Lehmann et al. 1992], des Steifigkeitsindices β und des Pressure Strain Elasticity Modulus ϵ [Lehmann et al. 1992]. Hierbei wurde die Steifigkeit der großen Arterien hauptsächlich über die zentrale PWV [Lehmann et al. 1992, Aoun et al. 2001] oder die

zentrale Blutdruckamplitude [Aoun et al. 2001] untersucht. Bezüglich der Pulswellengeschwindigkeit sei zusammengefasst, dass eine Erhöhung jenes Parameters mit einer Bandbreite an gesicherten kardiovaskulären Risikofaktoren einhergeht [Lehmann et al. 1998], die Alter, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus Typ 2 und einen sitzenden Lebensstil einschließen. Im Falle einer bestehenden Hypertonie gilt PWV als unabhängiger Vorhersageparameter der kardiovaskulären Mortalität und Gesamtmortalität [Laurent et al. 2001]. Hinsichtlich der vaskulären Funktionsparameter bei Typ 2-diabetischen Patienten fanden sich in der Studie, die Avgeropoulou et al. [Avgeropoulou et al. 2006] beschrieben, signifikant erhöhte Werte für die Steifigkeitsindices ϵ , β und die Pulswellengeschwindigkeit (PWV), die wie in der ANAHUM-Studie an der A. carotis communis bestimmt wurden. Die Wave Intensity in der frühen Systole (W1) war ebenso signifikant erhöht, wobei W2 keinen Unterschied zu einer Kontrollgruppe aufwies. Im Vergleich von zwei Subgruppen ohne vorliegenden Hypertonus unter den Typ 2-Diabetikern und entsprechenden Kontrollpersonen blieben die signifikant höheren Werte für ϵ und die Pulswellengeschwindigkeit bestehen. Für die Bewertung von Therapieeffekten einer intensiviert konventionellen Insulintherapie auf die vaskuläre Funktion fanden sich in der vorgestellten ANAHUM-Zwischenanalyse trotz guter Einstellung des Diabetes mellitus Typ 2, sowie ebenso adäquater Therapie zusätzlich vorliegender (kardiovaskulärer) Risikofaktoren und Erkrankungen außerhalb der Studie, inkongruente Ergebnisse bezüglich sowohl traditioneller vaskulärer Steifigkeitsparameter, IMT, Pressure Strain Elasticity Modulus ϵ , Steifigkeitsindex β , Pulswellengeschwindigkeit PWV, sowie der neueren Parameter Wave Intensity W1 und W2. Insgesamt konnten daher keine signifikante Entwicklung jener Parameter unter Studientherapie bzw. keine klar ersichtlichen Therapieeffekte einer intensiviert konventionellen Insulintherapie mit Analog- bzw. Humaninsulin auf die vaskuläre Morphologie und Funktion aufgezeigt werden. Die Humaninsulingruppe wies praktisch durchweg erhöhte Steifigkeitsparameter im Vergleich zur Analoginsulingruppe auf, bezüglich des Pressure Strain Elasticity Modulus und des Steifigkeitsindices β zeigten sich hierbei signifikante Unterschiede. Unter einjähriger Studientherapie konnte für den nüchtern gemessenen Pressure Strain Elasticity Modulus unter Analoginsulintherapie ein signifikanter Anstieg gesehen werden. Bezüglich des Steifigkeitsindices β errechnete sich nüchtern unter Analoginsulin eine signifikante Zunahme. Hingegen fand sich für die nüchtern bestimmte Pulswellengeschwindigkeit kein signifikanter Anstieg im Studienverlauf. Postprandial zeigten sich für den Steifigkeitsindex β und die Pulswellengeschwindigkeit unter Studienmedikation keine signifikanten Veränderungen. Praktisch unverändert zeigte sich die IMT, die nur unter Humaninsulin einen geringen

tendenziellen Anstieg verzeichnete. Der neuere Parameter der Wave Intensity W1 stieg nüchtern signifikant unter Analoginsulintherapie an, während sich unter Humaninsulin auch postprandial kein Unterschied ergab. Es zeigten weiterhin weder die ANAHUM-Daten noch die Ergebnisse von Avgeropoulou et al. [Avgeropoulou et al. 2006] eine klare Korrelation der Steifigkeitsparameter mit der Blutzuckerkontrolle. Eine längere Beobachtungsdauer unter Studienmedikation bei obigen inkongruenten Ergebnissen der Steifigkeitsparameter sowie weitere Forschung zur Beurteilung eines möglichen Nutzens einer intensiviert konventionellen Insulintherapie auf die vaskuläre Funktion sind demnach abzuwarten.

4.4. Sonstige Parameter

4.4.1. Risiko makro- und mikrovaskulärer Erkrankungen

In Ergänzung zu obiger Literatur bezüglich kardiovaskulärer Morbidität als zentralem Thema bei Diabetes mellitus Typ 2 sei an dieser Stelle die Steno-2 Studie erwähnt, die an Typ 2-Diabetikern mit einer bestehenden Mikroalbuminurie die Effekte einer gezielten, intensivierten und multifaktoriellen Therapie, die eine Verhaltensänderung, medikamentöse Therapie der Hyperglykämie, Hypertension, Dyslipidämie und Mikroalbuminurie, sowie eine Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen mit Aspirin beinhaltete, gegenüber einer konventionellen Behandlung im Hinblick auf modifizierbare Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen untersuchte [Gaede et al. 2003]. Sowohl die Senkung des HbA1c, des systolischen und diastolischen Blutdruckes, der Serumcholesterin- und Triglyceridspiegel, sowie der Albuminexkretionsrate im Urin fiel unter der intensivierten Therapie signifikant größer aus. Zudem hatten jene Patienten im Vergleich zu Patienten unter konventioneller Therapie auch ein signifikant niedrigeres, um 50 % reduziertes Risiko für kardiovaskuläre (hazard ratio = 0,47) und mikrovaskuläre Erkrankungen, wie Nephropathie (0,39), Retinopathie (0,42) und autonome Neuropathie (0,37). Auch wenn die vorgestellte Zwischenanalyse der ANAHUM-Daten einen zur adäquaten Beurteilung des mikro- und makrovaskulären Erkrankungsrisikos zu kurzen Zeitraum abdeckte und das Patientenkollektiv zu klein gewählt wäre, um fundierte Aussagen treffen zu können, so ließ sich zumindest eine allgemein gute Einstellung durch die intensivierte Insulintherapie erkennen. Zudem wurden die Patienten auch außerhalb der Studie durch ihren Hausarzt bzw. Fachärzte hinsichtlich weiterer Begleiterkrankungen adäquat therapiert. Die bedeutende und interessante Fragestellung nach dem Auftreten von mikro- und makrovaskulären Erkrankungen kann

letztlich jedoch nur durch Studien über einen deutlich längeren Zeitraum im Bereich von Jahrzehnten zufriedenstellend beantwortet werden. Als kurzer Überblick bezüglich bei Studieneinschluss vorliegender kardiovaskulärer Erkrankungen und stattgehabter kardiovaskulärer Ereignisse, sowie im Studienverlauf auftretender kardiovaskulärer Ereignisse und Interventionen lässt sich sagen, dass keiner der Patienten unter Analog- und Humaninsulin innerhalb der ersten 12 Monate der Therapie einen Myokardinfarkt oder Apoplex erlitt. Desweiteren musste keiner der Patienten im Studienzeitraum eine Bypass-OP, koronares oder peripheres Stenting bzw. Ballondilatation über sich ergehen lassen. Lediglich Herzkatheteruntersuchungen hatten sieben der Analoginsulinpatienten und einer der Humaninsulinpatienten. Die Zahl der Patienten, die Zeichen einer Herzinsuffizienz, pAVK oder Thoraxschmerz angaben, blieb konstant bzw. verringerte sich sogar. Zudem hielt sich – bis auf einen Analoginsulinpatienten, bei dem eine diabetische Retinopathie neu diagnostiziert wurde – die Anzahl der Patienten mit diabetischen Folgeerkrankungen, Mikroalbuminurie, Retinopathie, Polyneuropathie und kardiale autonome Neuropathie – exakt konstant. Oben genannten Ergebnissen kommt besondere Bedeutung hinsichtlich der Grunddaten der ANAHUM-Patienten zu, da sie bereits bei Einschluss in die Studie eine hohe Quote an kardiovaskulären Begleiterkrankungen und Risikofaktoren, sowie diabetischen Folgeerkrankungen aufwiesen.

Laut Soläng et al. [Soläng et al. 1999] spielt die kardiale autonome Imbalance als weit verbreitete Folge des Diabetes mellitus mit ihren Effekten hinsichtlich eines verminderten Vagustonus eine bedeutsame Rolle. So haben Diabetiker mit gestörter autonomer Funktion eine höhere Herzfrequenz als nicht-diabetische Patienten, was auf der vornehmlich parasympathischen Dysfunktion gründet, die der Involvierung des sympathischen Nervensystems zeitlich vorausgeht. Folglich erhöht die Tachykardie den myokardialen Sauerstoffverbrauch, während gleichzeitig wegen der verkürzten Diastole eine Abnahme der Zeit des myokardialen Blutflusses stattfindet. Zudem stellt die verminderte Herzfrequenzvariabilität auf Grund des eingeschränkten Vagustonus einen weiteren prognostisch wichtigen Faktor dar, denn dieser ist mit einem erhöhten Risiko des plötzlichen Herztodes verbunden [Klieger et al. 1987]. Die ANAHUM-Daten konnten obige Aussagen stützen, indem in der Analog- und Humaninsulingruppe jeweils ein Anteil von 28 % vs. 21 % eine kardiale autonome Neuropathie (CAN) aufwies und somit eine eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität hatte.

4.4.2. Hämodynamik

Wie bereits einleitend verdeutlicht kamen Rodrigues et al. [Rodrigues et al. 1992, 1995, 1998] zu dem Schluss, dass es eine Diabetes-abhängige myokardiale Dysfunktion – eine „diabetische Kardiomyopathie“ – gibt, und diese klinisch bedeutsam ist. Hierbei sind pathophysiologische Mechanismen multifaktoriell und beinhalten metabolische und vaskuläre Komponenten. Zudem kann man von einem synergistischen Effekt von Diabetes mellitus und Hypertonie bezüglich der Entwicklung struktureller myokardialer Veränderungen ausgehen, so dass die energische Behandlung eines bestehenden Hypertonus bei diabetischen Patienten von besonderem Wert ist. Dies wird insbesondere von den ANAHUM-Daten untermauert, da bei einem erstaunlich hohen Anteil von 83 % bzw. 77 % der Analog- bzw. Humaninsulinpatienten gleichzeitig zum Diabetes mellitus ein Hypertonus vorlag.

Wie Yki-Järvinen et al. [Yki-Järvinen et al. 1997] anhand einer Follow-up-Studie der FINMIS-Studie herausstellten, stieg in der gesamten Gruppe von 100 Typ 2-Diabetikern in einem Jahr der Blutdruck signifikant an. Desweiteren korrelierte eine Gewichtszunahme mit sowohl der Blutdrucksteigerung, als auch einem Anstieg der LDL-Cholesterin-Konzentration. Dementgegen stehen Ergebnisse von drei kürzeren Studien [Yki-Järvinen et al. 1992, Riddle et al. 1989, Riddle et al. 1998], die an Typ 2-Diabetikern das Blutdruckverhalten unter Insulintherapie untersuchten, jedoch keine Veränderungen des Blutdruckes und ebenso keine Unterschiede zwischen den Insulinregimen ausmachen konnten. Nach der ANAHUM-Datenlage lässt sich anfügen, dass der an den Studientagen nüchtern gemessene Blutdruck unter Analog- bzw. Humaninsulintherapie – bei weitgehend unveränderter Medikation bezüglich eines vorliegenden Hypertonus – unter einjähriger Studientherapie nicht signifikant stieg. Vielmehr zeigte der postprandial bestimmte diastolische Blutdruck der Analoginsulinpatienten sogar eine signifikante Abnahme. Im Übrigen fand sich in der Analoginsulingruppe für den nüchtern und postprandial gemessenen systolischen, wie auch den nüchtern bestimmten diastolischen Blutdruck eine nicht signifikante Abnahme des Blutdruckes. Unter Humaninsulin ließ sich ebenso eine tendenzielle Abnahme des systolischen und diastolischen Blutdruckes verzeichnen, mit Ausnahme des Nüchtern-Wertes des systolischen Blutdruckes, der im Studienverlauf gering stieg. Dies deutet also daraufhin, dass sich die Analoginsulintherapie – im Gegensatz zu inkongruenten Ergebnissen unter Humaninsulin – bei sonst unverändert bleibenden, weiteren beeinflussenden Parametern – günstig auf den Blutdruck ausgewirkt haben könnte. Eine allgemeine Steigerung der Blutdrucklevel innerhalb eines Jahres, wie von Yki-Järvinen et al. [Yki-Järvinen et al. 1992] für Diabetiker beschrieben, konnte jedoch nur teils unter Humaninsulin für den systolischen

Wert beobachtet werden. Hiervon abgesehen dominierte eine tendenzielle Abnahme des Blutdruckes unter Studientherapie das Bild. Für die nur in der Analoginsulingruppe signifikante postprandiale diastolische Blutdrucksenkung könnte unabhängig von Insulintherapieeffekten als womöglich intervenierende Variable aber auch in Frage kommen, dass die Studienpatienten bei ihrem ersten Besuch teils vergaßen, ihre gegebenenfalls zusätzlich nötige Begleitmedikation (gegen vorbestehenden Hypertonus und andere chronische Erkrankungen) einzunehmen. Bei weiteren Studienbesuchen wurden sie gezielt daran erinnert, ihre Medikamente wie gewohnt mitzubringen und einzunehmen, so dass es somit im Vergleich von Werten zu Studienbeginn und nach 12 Monaten eventuell zu Verzerrungen gekommen sein könnte. Eine weitere Erklärung wäre, dass die Teilnehmer während der ANAHUM-Studie neben der optimalen Blutzuckereinstellung auch für eine etwaig ausstehende, entsprechend intensivere Einstellung des Hypertonus sensibilisiert wurden und somit letztlich auch in diesem Bereich von extern eine optimierte Therapie erhielten, die sich in verbesserten Werten spiegelte. Als dritte Erklärungsmöglichkeit lässt sich annehmen, dass die ANAHUM-Teilnehmer bei ihrem ersten Studienbesuch auf Grund der für sie außergewöhnlichen und neuerlichen Gegebenheiten und des „Weißkitteleffektes“ aufgeregt waren bzw. sich unter Stress fühlten, was eventuell zu erhöhten Blutdruckwerten zu Studienbeginn beigetragen haben könnte.

Im Vergleich zu Kontrollpersonen fanden sich bei Typ 2-Diabetikern, die eine normale systolische linksventrikuläre Funktion und keine bekannte KHK oder pAVK vorwiesen, ein signifikant höherer systolischer und diastolischer Blutdruck [Avgeropoulou et al. 2006], wobei der systolische Blutdruck noch im Bereich des Normalen war. Zudem ergaben sich für das Rate Pressure Product (RPP), die Blutdruckamplitude (PP) und den linksventrikulären Füllungsdruck signifikant erhöhte Werte im Vergleich zu Kontrollpersonen. Parallel dazu fand sich eine etwas verdickte diabetische Herzwand, die an die Grenze zu einer linksventrikulären Hypertrophie hinreichte. Folglich nahm man an, dass das diabetische Herz die Belastungssteigerung in der Wand durch eine Zunahme der Wanddicke ausgleichen könnte.

Desweiteren bedingten die erhöhten Blutdruckwerte eine Zunahme der Blutdruckamplitude und des Rate Pressure Product, die mit erhöhter kardiovaskulärer Mortalität assoziiert werden [Safar 2001]. Zusammengefasst heißt dies, dass das diabetische Herz mit einem erhöhten Sauerstoff- bzw. Energiebedarf, welcher sich im Rate Pressure Product spiegelt, gegen eine vermehrte Nachlast anpumpt. Zumeist besitzt das diabetische Herz aber keine vermehrte

Perfusionskapazität oder intrazelluläre ATP-Produktion, sondern im Gegenteil eine verringerte Durchblutung. Dies macht sich zumindest bei erhöhtem Sauerstoffbedarf, sowie maximaler Vasodilatation [Nahser et al. 1995, Strauer et al. 1997, Pitkaenen et al. 1998, Nitenberg et al. 1993] und reduzierter mitochondrialer Energieproduktion [Diamant et al. 2003] bemerkbar. Diese Konstellation besitzt also ein deutliches Risiko für eine generelle und chronische myokardiale Hypoxämie oder eine Erschöpfung der zellulären Energiequellen. Dieses Wissen auf die ANAHUM-Ergebnisse anwendend zeigten sich durch eine intensivierete Insulintherapie mittels Analog- bzw. Humaninsulin neben dem bereits diskutierten Blutdruck folgende Veränderungen der hämodynamischen Daten: Im Verlauf von 12 Monaten ergaben sich unter Analoginsulin signifikante Abnahmen des Rate Pressure Products, während sich die Blutdruckamplitude nicht signifikant verkleinerte. In der Humaninsulingruppe nahmen die beiden Parameter im Studienverlauf nicht signifikant und das postprandial berechnete Rate Pressure Product signifikant ab, während sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Insulintherapien ergaben. Diese Aussagen implizieren jedoch, dass sich eine intensivierete Insulintherapie – und diese vor allem unter Analoginsulin – positiv auf den myokardialen Sauerstoff- bzw. Energieverbrauch auswirkte.

4.4.3. Körpergewicht

Die vorgestellte ANAHUM-Zwischenanalyse über den Zeitraum von 12 Monaten ließ keinen signifikanten Unterschied für die Gewichtsentwicklung unter Therapie mit Analog- versus Humaninsulin erkennen, zumal die Analoginsulinpatienten im Schnitt um 1 kg zunahmen, während die Humaninsulinpatienten ähnlich (+ 0,7 kg) an Gewicht zulegten. In einer sechsmonatigen Studie mit 505 Typ 2-Diabetikern nahmen die Patienten unter Insulin Detemir deutlich weniger zu als unter NPH-Insulin. Nach Home et al. [Home et al. 2004] war für Typ 1-Diabetiker eine Zunahme des Körpergewichts unter NPH-Insulin zu sehen, wohingegen – trotz des verbesserten HbA1c – keine Veränderung unter Insulin Detemir vorhanden war. Dieses Ergebnis wurde ebenso durchgängig in anderen Studien über Insulin Detemir bei Diabetes mellitus Typ 1 gefunden, in denen bei längerer Studiendauer noch größere Unterschiede zwischen Analog- und Humaninsulintherapieeffekten gesehen wurden [Vague et al. 2003, Standl et al. 2002]. Nach Vague et al. [Vague et al. 2003] verkleinerte sich das Körpergewicht unter Insulin Detemir sogar signifikant. Vergleichsdaten für die Gewichtsentwicklung einer 18-wöchigen Studie von 595 Typ 1-Diabetikern unter Basis-Bolus-Therapie mit Insulin Detemir und Insulin Aspart gegenüber NPH-Insulin und

regulärem kurzwirksamen Insulin [Hermansen et al. 2004] ergaben, dass es unter Insulinanaloga ebenso zu einer deutlichen Gewichtsreduktion gekommen war, während unter Humaninsulin keine Veränderung und somit ein signifikanter Intergruppenunterschied zu sehen war. Die Ursache für die relative Gewichtskontinuität bzw. vorteilhafte Effekte auf das Körpergewicht unter Analoginsulin im Gegensatz zu Humaninsulin bleibt jedoch unklar. Denkbar wäre z.B. ein direkter oder indirekter Effekt auf den Hypothalamus, eine weniger kalorienreiche Ernährung, die es zu behandeln gilt, und weniger Hypoglykämien zu verhindern. Nachdem die Gewichtszunahme ein häufiges Problem im intensiven therapeutischen Management des Diabetes mellitus darstellt, könnte diese Feststellung auf Dauer ein Vorteil sein. Die in Studien über einen kürzeren Zeitraum gesehene Gewichtsreduktion bzw. günstige Gewichtsentwicklung unter Analoginsulin könnte auch auf zusätzliche Insulineigenschaften-unabhängige Cofaktoren wie z.B. erhöhte Motivation und Compliance der Probanden im Hinblick auf zusätzliche sportliche Ertüchtigung, günstiges Ernährungsverhalten, Umstellen der Lebensgewohnheiten etc. gerade in den ersten Wochen und Monaten der Studienteilnahme zurückzuführen sein. Demnach könnte bei etwaigem Rückfall in gewohnte Verhaltensmuster der Studienteilnehmer dieser positive Aspekt im weiteren Verlauf der Therapie wieder abgemildert bzw. aufgehoben werden.

5. Zusammenfassung

In der heutigen Zeit nehmen die Inzidenz und Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 und die damit verbundenen Spätfolgen aufgrund von globalen Lebensstilveränderungen drastisch zu. Personen mit Diabetes mellitus zeigen im Vergleich zu stoffwechselgesunden Personen eine erhöhte Morbidität und Mortalität bedingt durch ein mehrfach gesteigertes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, einschließlich Herzinsuffizienz. Die diesbezügliche diabetische Kardiomyopathie ist, unabhängig von koronarer oder hypertensiver Herzerkrankung, vor allem durch diastolische Dysfunktion gekennzeichnet. Bekanntlich kann Hyperglykämie über vielfältige Wege – durch Strukturveränderungen und metabolische Faktoren wie oxidativen Stress, durch endotheliale Dysfunktion und Perfusionsstörung, sowie durch Veränderungen in der Energiebereitstellung – die Myokardfunktion verschlechtern. Zusätzlich zum Nüchternblutzucker wurden in der Literatur erhöhte postprandiale Blutzuckerspiegel als hauptsächlicher kardiovaskulärer Risikofaktor beschrieben. Bislang gab es jedoch wenig Ergebnisse, inwieweit sich verschiedene Insulintypen in der intensivierten konventionellen Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes mellitus auf die Herzfunktion und das kardiovaskuläre Risikoprofil auswirken. Hingegen ist bekannt, dass kurzwirksame Analoginsuline im Vergleich zu Humaninsulinen den postprandialen Blutzucker sowohl bei Typ 1, wie auch bei Typ 2 Diabetes mellitus, effektiver senken.

In der vorliegenden Studie sollte deshalb die Hypothese untersucht werden, dass ein intensiviert-konventionelles Insulin-Therapie Regime (ICT) mit Analoginsulinen im Vergleich zur ICT mit Humaninsulinen zur Verbesserung der postprandialen Blutzuckerkontrolle und auch zur Verbesserung der diastolischen Herzfunktion führt.

Die Studie (ANAHUM) umfasst insgesamt 120 Patienten zwischen 40 und 80 Jahren, die einen seit mindestens zwei Jahren bestehenden insulinpflichtigen Diabetes mellitus Typ 2 hatten. Die vorgestellte Zwischenanalyse basierte auf Patientendaten, die zwischen September 2004 und Juli 2006 erhoben wurden. Um den Erfolg der Insulintherapien jeweils nach Ende des ersten Behandlungsjahres eines jeden Patienten beurteilen zu können, wurde die Auswertung von den 63 Patienten aus dem Gesamtkollektiv vorgenommen, die bis einschließlich Juli 2006 die 12-Monats-Visite erfolgreich abgeschlossen hatten. Von diesen 63 Patienten waren 41 Patienten der Analoginsulingruppe und 22 Patienten der Humaninsulingruppe zugeteilt.

Vor und nach der Therapiemodifikation wurden die Patienten sowohl nüchtern, als auch postprandial, 2 Stunden nach einem standardisierten Frühstück (4 BE), mittels laborchemischen Bestimmungen, hämodynamischen Messungen, sowie Echokardiographie und Ultraschall der rechten A. carotis communis untersucht.

Hierbei kam – zusätzlich zur üblichen Echokardiographie mit Bestimmung traditioneller Parameter – der gepulste Gewebedoppler (ALOKA SSD-5500) zur Bestimmung der globalen Myokardfunktion in Form der neueren Parameter der systolischen (V_s), frühdiastolischen (V_e) und spätdiastolischen myokardialen Spitzengeschwindigkeiten (V_a) zur Anwendung. Diese Technik bietet den Vorteil eines seit nun > 10 Jahren evaluierten, einfach anwendbaren Verfahrens, welches sensitiv und spezifisch ist und den traditionellen Verfahren überlegen. Es ermöglicht eine optimale Zeitauflösung und Geschwindigkeitsberechnung und somit quantitative Bestimmung der globalen myokardialen Funktion, gerade auch der diastolischen Funktion.

Die Untersuchung wurde von ein und demselben verblindeten, erfahrenen Untersucher in der üblichen 4-, 3- und 2-Kammerschau durchgeführt, und die globale myokardiale Funktion aus Messungen an 6 basalen Wandabschnitten (basal-septal, anterior-septal, anterior, lateral, posterior und inferior) als Mittelwert errechnet.

Zudem wurden nicht-invasiv, mittels eines kombinierten Systems aus Doppler und Echotracking, die traditionellen arteriellen Steifigkeitsindices (ϵ , β , PWV), IMT und zusätzlich die neueren Parameter der charakteristischen Spitzen der Pulse Wave Intensity (W_1 , W_2) ermittelt.

Labortechnische Messungen wurden vollständig standardisiert im Institut für Klinische Chemie des Klinikums Rechts der Isar durchgeführt.

Als Ergebnisse wurden beim Vergleich einer intensiviert konventionellen Insulintherapie (ICT) mit Insulinanaloga versus Humaninsulinen nur unter Analoginsulin signifikante Verbesserungen des postprandialen Blutzuckers festgestellt (von 186 ± 65 mg/dl auf 149 ± 53 mg/dl, $p = 0,007$), während die Werte unter Humaninsulin völlig unverändert blieben (von 188 ± 67 mg/dl auf 193 ± 46 mg/dl, $p = 0,664$). Zusätzlich bestand ein signifikanter Intergruppenunterschied dieses Parameters nach 12 Monaten der Studientherapie (149 ± 53 mg/dl vs. 193 ± 46 mg/dl, $p = 0,028$). Somit wurde das primäre Studienziel einer verbesserten postprandialen Blutzuckerkontrolle unter Analoginsulin erreicht.

Der postprandiale Blutzuckeranstieg (Δ Glucose) nahm unter Analoginsulin tendenziell ab (von 23 ± 64 mg/dl auf 4 ± 50 mg/dl, $p = 0,065$), während sich die postprandiale Zunahme der

Plasmaglukose unter Humaninsulin nicht signifikant vergrößerte (von 11 ± 78 mg/dl auf 28 ± 39 mg/dl, $p = 0,275$), so dass sich diesbezüglich ein Intergruppenunterschied knapp verpasster Signifikanz ergab ($p = 0,060$). Bezüglich des HbA1c zeigte sich in beiden Insulingruppen eine nicht signifikante Abnahme, parallel zur ebenfalls nicht signifikanten Reduktion des Nüchternblutzuckers.

Die kardiale Funktion in Form der myokardialen diastolischen und systolischen Geschwindigkeiten V_e und V_s verbesserte sich nur unter Analoginsulin signifikant – sowohl nüchtern für V_e von 7,67 cm/s [6,80 - 8,50] auf 8,54 cm/s [7,21 - 9,19] ($p = 0,004$) und tendenziell bei V_s von 7,50 cm/s [6,57 - 8,15] auf 7,56 cm/s [7,10 - 8,53], $p = 0,066$; als auch postprandial für V_e ($p = 0,004$) und V_s mit $p = 0,009$. Wie anhand von Alters-korrigierten Normwerten für die myokardialen Spitzengeschwindigkeiten definiert, reduzierte sich die Anzahl der Patienten mit diastolischer myokardialer Dysfunktion um 12 % (von 73 % auf 61 %) unter Analoginsulin gegenüber 5 % Reduktion (von 64 % auf 59 %) unter Humaninsulin. Die Anzahl der Patienten mit systolischer myokardialer Dysfunktion reduzierte sich unter Analoginsulin um 12 % (von 24 % auf 12 %), stieg aber unter Humaninsulin um 18 % (von 9 % auf 27 %).

Weitere kardiale und hämodynamische Parameter blieben im Studienverlauf unverändert. Bezüglich der Therapieeffekte auf die vaskuläre Funktion ließ sich keine eindeutige signifikante Wirkung der Studientherapie in beiden Insulinarmen erkennen.

Zusammenfassend zeigte sich nach 12-monatiger intensiviert konventioneller Insulintherapie mit Insulinaloga im Vergleich zu Humaninsulinen bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, dass die postprandiale Blutzuckerkontrolle und diastolische Myokardfunktion nur unter Analoginsulin-Therapie signifikant verbessert wurden. In Anbetracht der prognostischen Bedeutung der diastolischen Dysfunktion bei diesen Patienten, sollte dieser Zusammenhang bei der Auswahl von Insulinpräparaten für Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus berücksichtigt werden.

6. Literaturverzeichnis

- Almbrand, B., Johannesson, M., Sjöstrand, B., Malmberg, K., Rydén, L.
Cost-effectiveness of intense insulin treatment after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. Results from the DIGAMI study
Eur. Heart J. 2000; 21: 733-9
- Amato, L., Paolisso, G., Cacciatore, F., Ferrara, N., Ferrara, P., Canonico, S., Varricchio, M., Rengo, F.
Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group.
Diabetes Metab. 1997; 23: 213-8
- Andersson, D.K., Svardsudd, K.
Long-term glycemic control relates to mortality in type II diabetes
Diabetes Care 1995; 18: 1534-1543
- Aoun, S., Blacher, J., Safar, M.E., Mourad, J.J.
Diabetes mellitus and renal failure: effects on large artery stiffness
J. hum. hypertens. 2001; 15: 698-700
- Appleton, C.P., Hatle, L.K., Popp, R.L.
Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study
J. Am. Coll. Cardiol. 1988; 12: 426-440
- Appleton, C.P., Hatle, L.K.
The Natural History of Left Ventricular Filling Abnormalities: Assessment by Two-Dimensional and Doppler Echocardiography
Echocardiography 1992; 9: 437-57
- Arcaro, G., Laurent, S., Jondeau, G., Hoeks, A.P., Safar, M.E.
Stiffness of the common carotid artery in treated hypertensive patients.
J. Hypertens. 1991; 9: 947-954
- Austin, M.A.
Plasma triglyceride as a risk factor for coronary heart disease: the epidemiologic evidence and beyond.
Am. J. Epidemiol. 1989; 129: 249-259
- Avgeropoulou, C., Illmann, A., Schumm-Draeger, P.-M., Kallikazaros, J., von Bibra, H.
Assessment of arterio-ventricular coupling by tissue Doppler and wave intensity in type 2 diabetes.
The british journal of diabetes and vascular disease 2006; 6: 271
- Balkau, B., Shipley, M., Jarrett, R.J., Pyorala, K., Pyorala, M., Forhan, A., Eschwege, E.
High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study
Diabetes Care 1998; 21: 360-367

- Barrett-Connor, E., Criqui, M.H., Klauber, M.R., Holdbrook, M.
Diabetes and hypertension in a community of older adults.
Am. J. Epidemiol. 1981; 13: 276-284
- Barrett-Connor, E., Wingard, D.L., Criqui, M.H., Suarez, L.
Is borderline fasting hyperglycemia a risk factor for cardiovascular death?
J. Chron. Dis. 1984; 37: 773-779
- Barrett-Connor, E.L., Cohn, B.A., Wingard, D.L., Edelstein, S.L.
Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study.
JAMA 1991; 265: 627-631
- Bartnik, M., Malmberg, K., Rydén, L.
Diabetes and the heart: compromised myocardial function – a common challenge
European heart journal supplements 2003; 5: B33-41
- Baynes, J.W.
Role of oxidative stress in development of complications in diabetes
Diabetes 1991; 40: 405-412
- Beckman, J.S., Koppenol, W.H.
Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly
Am. J. Physiol. Cell. Physiol. 1996; 271: C1424-1437
- Bella, J.N., Palmieri, V., Roman, M.J., Liu, J.E., Welty, T.K., Lee, E.T., Fabsitz, R.R., MA; Howard, B.V., Devereux, R.B.
Mitral Ratio of Peak Early to Late Diastolic Filling Velocity as a Predictor of Mortality in Middle-Aged and Elderly Adults
Circulation 2002; 105: 1928 – 1933
- Benetos, A., Asmar, R., Gautier, S., Salvi, P., Safar, M.
Heterogeneity of the arterial tree in essential hypertension: a noninvasive study of the terminal aorta and the common carotid artery.
J. Hum. Hypertens. 1994; 8: 501-507
- von Bibra, H., Hansen, A., Dounis, V., Bystedt, T., Malmberg, K., Rydén, 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., Tchnitz, A., Klein, A., Schneider-Eicke, J., Schömig, A., Schwaiger, M.
Regional diastolic function by pulsed doppler myocardial mapping for the detection of left ventricular ischemia during pharmacologic stress testing
J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 36: 444-452
- von Bibra, H., Thrainsdottir, I.S., Hansen, A., Dounis, V., Malmberg, K., Rydén, L.
Tissue Doppler imaging for the detection and quantitation of myocardial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus.
Diab. Vasc. Dis. Res. 2005; 2: 24-30

von Bibra, H.

Insulin based improved metabolic control augments myocardial diastolic function and perfusion in patients with type 2 diabetes mellitus.

Heart 2004; 90: 1483-1484

Blankenhorn, D.H., Kramsch, D.M.

Reversal of atherosclerosis and sclerosis. The two components of atherosclerosis

Circulation 1989; 79: 1-7

Borow, K.M., Newburger, J.W.

Noninvasive estimation of central aortic pressure using the oscillometric method for analyzing systemic artery pulsatile blood flow: comparative study of indirect systolic, diastolic, and mean brachial artery pressure with simultaneous direct ascending aortic pressure measurements.

Am. Heart J. 1982; 103: 879-886

Bramwell, J.C., Hill, A.V.

Velocity of transmission of the pulse-wave.

Lancet 1922; 1: 891-892

Brenner, H., Heiss, G.

The intraindividual variability of fasting triglyceride – a challenge for further standardization

Eur. Heart. J. 1990; 11: 1054-1058

Bretzel, R.G., Arnolds, S., Medding, J., Linn, T

A Direct Efficacy and Safety Comparison of Insulin Aspart, Human Soluble Insulin, and Human Premix Insulin (70/30) in Patients With Type 2 Diabetes

Diabetes Care 2004; 27: 1023 – 1027

Broderick, T.L., Kopp, S.J., Daar, J.T., Romano, F.D., Paulson, D.J.

Relation of glycosylated hemoglobin to in vivo cardiac function in response to dobutamine in spontaneously diabetic BB Wor rats.

Can. J. Physiol. Pharmacol. 1994; 72: 722-737

Brooks B., Molyneaux, L., Yue, D.K.

Augmentation of central arterial pressure in type 1 diabetes

Diabetes Care 1999; 22: 1722-1727

Brooks B., Molyneaux, L., Yue, D.K.

Augmentation of central arterial pressure in Type 2 diabetes

Diabetic Medicine 2001; 18: 374-380

Brunner, G.A., Hirschberger, S., Sendlhofer, G., Wutte, A., Ellmerer, M., Balent, B., Schaupp, L., Krejs, G.J., Pieber, T.R.

Post-prandial administration of the insulin analogue insulin aspart in patients with Type 1 diabetes mellitus.

Diabet. Med. 2000; 17: 371-375

- Calver, A., Collier, J., Vallance, P.
Inhibition and stimulation of nitric oxide synthesis in the human forearm arterial bed of patients with insulin-dependent diabetes.
J. Clin. Invest. 1992; 90: 2548-2554
- Celentano, A., Vaccaro, O., Tammaro, P., Galderisi, M., Crivaro, M., Oliviero, M., Imperatore, G., Palmieri, V., Iovino, V., Riccardi, G.
Early abnormalities of cardiac function in non-insulin-dependent diabetes mellitus and impaired glucose tolerance.
Am. J. Cardiol. 1995; 76: 1173-1176
- Ceriello, A., Taboga, C., Tonutti, L., Quagliari, L., Piconi, L., Bais, B., Da Ros, R., Motz, E.
Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short- and long-term simvastatin treatment.
Circulation 2002; 106: 1211-1218
- Chiasson, J.-L., Josse, R.G., Gomis, R., Hanefeld, M., Karasik, A., Laakso, M.
Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial.
JAMA 2003; 290: 486 – 494
- Coutinho, M., Gerstein, H.C., Wang, Y., Yusuf, S.
The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years.
Diabetes Care 1999; 22: 233-240
- DECODE Study Group
Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data.
BMJ 1998; 317: 371-375
- DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group
Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria.
Arch. Intern. Med. 2001; 161: 397-405
- Detry, J.M.
The pathophysiology of myocardial ischaemia.
Eur. Heart J. 1996; 17 (Suppl. G): 48-52
- Diamant, M., Lamb, H.J., Groeneveld, Y., Endert, E.L., Smit, J.W.A., Bax, J.J., Romijn, J.A., de Roos, A., Radder, J.K.
Diastolic dysfunction is associated with altered myocardial metabolism in asymptomatic normotensive patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus
J. Am. Coll. Cardiol. 2003; 42: 328-335
- Diamant, M., Tushuizen, M.E.
The metabolic syndrome and endothelial dysfunction: common highway to type 2 diabetes and CVD.
Curr. Diab. Rep. 2006; 6: 279-286

Di Bonito, P., Cuomo, S., Moio, N., Sibilio, G., Sabatini, D., Quattrin, S., Capaldo, B.
Diastolic dysfunction in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus of short duration.
Diabet. Med. 1996 ; 13: 321-324

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

EUROASPIRE II Study Group.
Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme.
Eur. Heart J. 2001; 22: 554-572

Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus
Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus
Diabetes care 1997; 20: 1183-1197

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

Fang, Z.Y., Najos-Valencia, O., Leano, R., Marwick, T.H.
Patients with early diabetic heart disease demonstrate a normal myocardial response to dobutamine
J. Am. Coll. Cardiol. 2003; 42: 446-453

Fang, Z.Y., Schull-Meade, R., Downey, M., Prins, J., Marwick, T.H.
Determinants of subclinical diabetic heart disease.
Diabetologia 2005; 48: 394-402

Ferrannini, E., Buzzigoli, G., Bonadonna, R., Giorico, M.A., Oleggini, M., Graziadei, L., Pedrinelli, R., Brandi, L., Bevilacqua, S.
Insulin resistance in essential hypertension.
N. Engl. J. Med. 1987; 317: 350-357

Fiorina, P., La Rocca, E., Astorri, E., Lucignani, G., Rossetti, C., Fazio, F., Giudici, D., di Carlo, V., Cristallo, M., Pozza, G., Secchi, A.
Reversal of left ventricular diastolic dysfunction after kidney-pancreas transplantation in type 1 diabetic uremic patients.
Diabetes Care 2000; 23: 1804-1810

Folsom, A.R., Eckfeldt, J.H., Weitzman, S., Ma, J., Chambless, L.E., Barnes, R.W., Cram, K.B., Hutchinson, R.G.
Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators
Stroke 1994; 25: 66-73

Fontbonne, A., Eschwège, E., Cambien, F., Richard, J.-L., Ducimetière, P., Thibault, N., Warnet, J.-M., Claude, J.-R., Rosselin, G.-E.

Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes

Diabetologia 1989; 32: 300-304

Fuller, J.H., Shipley, M.J., Rose, G., Jarrett, R.J., Keen, H.

Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall study.

Lancet 1980; 1: 1373-1376

Gaede, P., Vedel, P., Larsen, N., Jensen, G.V., Parving, H.H., Pedersen, O.

Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes.

N. Engl. J. Med. 2003; 348: 383-393

Gaenger, H., Neumayr, G., Marschang, P., Sturm, W., Lechleitner, M., Foger, B., Kirchmair, R., Patsch, J.

Effect of insulin therapy on endothelium-dependent dilation in type 2 diabetes mellitus

Am. J. Cardiol. 2002; 89: 431-434

Galderisi, M., Anderson, K.M., Wilson, P.W., Levy, D.

Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study).

Am. J. Cardiol. 1991; 68: 85-89

Garcia, M.J., Thomas, J.D., Klein, A.L.

New doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function

J. Am. Coll. Cardiol. 1998; 32: 865-875

Gardin, J.M., Arnold, A.M., Bild, D.E., Smith, V.E., Lima, J.A., Klopfenstein, H.S., Kitzman, D.W.

Left ventricular diastolic filling in the elderly: the cardiovascular health study.

Am. J. Cardiol. 1998; 82: 345-351

Giugliano, D., Ceriello, A., Paolisso, G.

Oxidative stress and diabetic vascular complications

Diabetes Care 1996; 19: 257-267

Goldbourt, U., Yaari, S., Medalie, J.H.

Factors predictive of long-term coronary heart disease mortality among 10,059 male Israeli civil servants and municipal employees. A 23-year mortality follow-up in the Israeli Ischemic Heart Disease Study.

Cardiology 1993; 82: 100-121

Gorcsan, J., III, Strum, D.P., Mandarino, W.A., Gulati, V.K., Pinsky, M.R.

Quantitative Assessment of Alterations in Regional Left Ventricular Contractility With Color-Coded Tissue Doppler Echocardiography: Comparison With Sonomicrometry and Pressure-Volume Relations

Circulation 1997; 95: 2423-33

- Gordon, T., Kannel, W.B.
Predisposition to atherosclerosis in the head, heart, and legs. The Framingham study
JAMA 1972; 221: 661-666
- Grundy, S.M., Benjamin, I.J., Burke, G.L., Chait, A., Eckel, R.H., Howard, B.V., Mitch, W.,
Smith, S.C., Sowers, J.R.
Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the
American Heart Association.
Circulation 1999; 100: 1134-1146
- Gulati, V.K., Katz, W.E., Follansbee, W.P., Gorcsan, J., 3rd
Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left
ventricular function.
Am. J. Cardiol. 1996; 77: 979-84
- Hanefeld, M., Fischer, S., Julius, U., Schulze, J., Schwanebeck, U., Schmechel, H.,
Ziegler, H.J., Lindner, J., The DIS Group
Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes
Intervention Study, 11-year follow-up
Diabetologia 1996; 39: 1577-1583
- Hansen, A., Johansson, B.-L., Wahren, J., von Bibra, H.
C-Peptide Exerts Beneficial Effects on Myocardial Blood Flow and Function in Patients With
Type 1 Diabetes
Diabetes 2002; 51: 3077-3082
- Harada, A., Okada, T., Niki, K., Chang, D., Sugawara, M.
On-line noninvasive one-point measurements of pulse wave velocity
Heart Vessels 2002; 17: 61-68
- Heise, T., Nosek, L., Biilmann Rønn, B., Endahl, L., Heinemann, L., Kapitza, C., Draeger, E.
Lower Within-Subject Variability of Insulin Detemir in Comparison to NPH Insulin and
Insulin Glargine in People With Type 1 Diabetes
Diabetes 2004; Vol 53: 1614-1620
- Heller, S.
Reducing hypoglycaemia with insulin analogues.
Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2002; 26: S31-36
- Henein, M., Lindqvist, P., Francis, D., Mörner, S., Waldenström, A., Kazzam, E.
Tissue Doppler analysis of age-dependency in diastolic ventricular behaviour and filling. A
cross-sectional study of healthy hearts (the Umeå General Population Heart Study)
Eur. Heart J. 2002; 23: 162-71
- Hermansen, K., Madsbad, S., Perrild, H., Kristensen, A., Axelsen, M.
Comparison of the Soluble Basal Insulin Analog Insulin Detemir With NPH Insulin. A
randomized open crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal-bolus therapy
Diabetes Care 2001; Vol 24: 296-301

- Hermansen, K., Fontaine, P., Kukulja, K.K., Peterkova, V., Leth, G., Gall, M.A.
Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with Type 1 diabetes
Diabetologia 2004; 47: 622-629
- Herold, G., Oette, K.
Stoffwechselkrankheiten. Lipidstoffwechselstörungen.
In: „Innere Medizin 2006“
Herold, G. (Hrsg.), Herold-Verlag
Köln, 2006, 1. Auflage, 602-609
- Heyden, S., Heiss, G., Bartel, A.G., Hames, C.G.
Sex differences in coronary mortality among diabetics in Evans County, Georgia.
J. Chron. Dis. 1980; 33: 265-273
- Hirai, J., Ueda, K., Takegoshi, T., Mabuchi, H.
Effects of metabolic control on ventricular function in type 2 diabetic patients.
Intern. Med. 1992; 31: 725-730
- Hirai, T., Sasayama, S., Kawasaki, T., Yagi, S.
Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. A noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis.
Circulation 1989; 80: 78-86
- Holzmann, M., Olsson, A., Johansson, J., Jensen-Urstad, M.
Left ventricular diastolic function is related to glucose in a middle-aged population
J. Int. Med. 2002; 251: 415-420
- Home, P., Bartley, P., Russell-Jones, D., Hanaire-Broutin, H., Heeg, J., Abrams, P., Landin-Olsson, M., Hylleberg, B., Lang, H., Draeger, E.
Insulin Detemir Offers Improved Glycemic Control Compared With NPH Insulin in People With Type 1 Diabetes
Diabetes Care 2004; Vol 27: 1081-1087
- Imura, T., Yamamoto, K., Kanamori, K., Mikami, T., Yasuda, H.
Non-invasive ultrasonic measurement of the elastic properties of the human abdominal aorta.
Cardiovasc. Res. 1986; 20: 208-214
- Iribarren, C., Karter, A.J., Go, A.S., Ferrara, A., Liu, J.Y., Sidney, S., Selby, J.V.
Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes.
Circulation 2001; 103: 2668-2673
- Isnard, R.N., Pannier, B.N, Laurent, S., London, G.M., Diebold, B., Safar, M.E.
Pulsatile diameter and elastic modulus of the aortic arch in essential hypertension: a noninvasive study
J. Am. Coll. Cardiol. 1989; 13: 399-405.
- Iwasaka, T., Takahashi, N., Nakamura, S., Sugiura, T., Tarumi, N., Kimura, Y., Okubo, N., Taniguchi, H., Matsui, Y., Inada, M.
Residual left ventricular pump function after acute myocardial infarction in NIDDM patients.
Diabetes Care 1992; 15: 1522-1526

Jarrett, R.J., McCartney, P., Keen, H.

The Bedford Survey: Ten year mortality rates in newly diagnosed diabetics, borderline diabetics and normoglycaemic controls and risk indices for coronary heart disease in borderline diabetics

Diabetologia 1982; 22: 79-84

Jarrett, R.J.

The cardiovascular risk associated with impaired glucose tolerance.

Diabet. Med. 1996; 13: S15-19

Johnstone, M.T., Creager, S.J., Scales, K.M., Cusco, J.A., Lee, B.K., Creager, M.A.

Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus.

Circulation 1993; 88: 2510-2516

Kannel, W.B., McGee, D.L.

Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study

JAMA 1979; 241: 2035-2038

Kanters, S.D., Banga, J.D., Stolk, R.P., Algra, A.

Incidence and determinants of mortality and cardiovascular events in diabetes mellitus: a meta-analysis.

Vasc. Med. 1999; 4: 67-75

Kawasaki, W., Sasayama, S., Yagi, S.-I., Asakawa, T., Hirai, T.

Non-invasive assessment of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries

Cardiovasc. Res. 1987; 21: 678-687

Kelly, R., Hayward, C., Avolio, A., O'Rourke, M.

Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse.

Circulation 1989; 80: 1652-1659

Kelly, R., Daley, J., Avolio, A., O'Rourke, M.

Arterial dilation and reduced wave reflection. Benefit of diltiazem in hypertension.

Hypertension 1989; 14: 14-21

King, H., Aubert, R.E., Herman, W.H.

Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections.

Diabetes Care 1998; 21: 1414-1431

Kitzman, D.W., Sheikh, K.H., Beere, P.A., Philips, J.L., Higginbotham, M.B.

Age-related alterations of Doppler left ventricular filling indexes in normal subjects are independent of left ventricular mass, heart rate, contractility and loading conditions

J. Am. Coll. Cardiol. 1991; 18: 1243-1250

Kleiger, R.E., Miller, J.P., Bigger, J.T. Jr, Moss, A.J.

Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction.

Am. J. Cardiol. 1987; 59: 256-262

Kukulski, T., Voigt, J.U., Wilkeshoff, U.M., Strotmann, J.M., Wranne, B., Hatle, L., Sutherland, G.R.

A Comparison of Regional Myocardial Velocity Information Derived by Pulsed and Color Doppler Techniques: An In Vitro and In Vivo Study
Echocardiography 2000; 17: 639-51

Kupari, M., Hekali, P., Keto, P., Poutanen, V.P., Tikkanen, M.J., Standerstjold-Nordenstam, C.G.

Relation of aortic stiffness to factors modifying the risk of atherosclerosis in healthy people
Arterioscler. Thromb. 1994; 14: 386-394

Kurtzhals, P., Schäffer, L., Sørensen, A., Kristensen, C., Jonassen, I., Schmid, C., Trüb, T.
Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use.

Diabetes 2000; 49: 999-1005

Kuusisto, J., Mykkänen, L., Pyörälä, K., Laakso, M.

NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects.

Diabetes 1994; 43: 960-967

Laakso, M., Lehto, S.

Epidemiology of macrovascular disease in diabetes.

Diabetes Rev. 1997; 5: 294-315

Laurent, S., Boutouyrie, P., Asmar, R., Gautier, I., Laloux, B., Guize, L., Ducimetiere, P., Benetos, A.

Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients

Hypertension 2001; 37: 1236-1241

Lautamäki, R., Airaksinen, K.E.J., 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

Laws, A., Reaven, G.M.

Insulin resistance and risk factors for coronary heart disease.

Baillieres Clin Endocrinol Metab. 1993; 7: 1063-1078

Leahy, J.L., Bonner-Weir, S., Weir, G.C.

β -cell dysfunction induced by chronic hyperglycemia: current ideas on mechanism of impaired glucose-induced insulin secretion.

Diabetes Care 1992; 15: 442-454

Lehmann, E.D., Gosling, R.G., Sönksen, P.H.

Arterial wall compliance in diabetes.

Diabetes Med. 1992; 9: 114-119

Lehmann, E.D., Hopkins, K.D., Rawesh, A., Joseph, R.C., Kongola, K., Coppack, S.W., Gosling, R.G.

Relation Between Number of Cardiovascular Risk Factors/Events and Noninvasive Doppler Ultrasound Assessments of Aortic Compliance

Hypertension 1998; 32: 565-569

Lenzen-Schulte, M. (2006)

Diabetes: Zucker ist Gift für die Gefäße

(<http://www.faz.net/f30/common/Suchergebnis.aspx?term=zucker+ist+gift+f%C3%BCr+die+gef%C3%A4%C3%9F&x=0&y=0&allchk=1>)

Stand: 25.04.2006

Litwin, S.E., Raya, T.E., Anderson, P.G., Daugherty, S., Goldman, S.

Abnormal cardiac function in the streptozotocin-diabetic rat. Changes in active and passive properties of the left ventricle.

J. Clin. Invest. 1990; 86: 481-488

Liu, J.E., Palmieri, V., Roman, M.J., Bella, J.N., Fabsitz, R., Howard, B.V., Welty, T.K., Lee, E.T., Devereux, R.B.

The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the strong heart study

J. Am. Coll. Cardiol. 2001; 37: 1943-1949

Lo, C.S., Relf, I.R., Myers, K.A., Wahlqvist, M.L.

Doppler ultrasound recognition of preclinical changes in arterial wall in diabetic subjects: compliance and pulse-wave damping

Diabetes Care 1986; 9: 27-31

London, G., Guerin, A., Pannier, B., Marchais, S., Benetos, A., Safar, M.

Increased systolic pressure in chronic uremia. Role of arterial wave reflections

Hypertension 1992; 20: 10-19

Lyons, T.J.

Lipoprotein glycation and its metabolic consequences.

Diabetes 1992; 41: 67-73

Lyons, T.J.

Glycation and oxidation: a role in the pathogenesis of atherosclerosis.

Am. J. Cardiol. 1993; 71: B26-31

Madsbad, S.

Insulin analogues: have they changed insulin treatment and improved glycaemic control?

Diabetes Metab. Res. Rev. 2002; 18: S21-28

Makimattila, S., Virkamaki, A., Groop, P.-H., Cockcroft, J., Utriainen, T., Fagerudd, J., Yki-Jarvinen, H.

Chronic Hyperglycemia Impairs Endothelial Function and Insulin Sensitivity Via Different Mechanisms in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus

Circulation 1996; 94: 1276-1282

Malmberg, K., Rydén, L., Efendic, S., Herlitz, J., Nicol, P., Waldenström, A., Wedel, H., Welin, L.

Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year.

J. Am. Coll. Cardiol. 1995; 26: 57-65

Margolis, J.R., Kannel, W.S., Feinleib, M., Dawber, T.R., McNamara, P.M.

Clinical features of unrecognized myocardial infarction--silent and symptomatic. Eighteen year follow-up: the Framingham study.

Am. J. Cardiol. 1973; 32: 1-7

Matthaei, S., Häring, H.U.

Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Diabetologie 2008; 3 (Suppl. 2): 157-161

McKelvie, R.S., Yusuf, S., Pericak, D., Avezum, A., Burns, R.J., Probstfield, J., Tsuyuki, R.T., White, M., Rouleau, J., Latini, R., Maggioni, A., Young, J., Pogue, J.

Comparison of Candesartan, Enalapril, and Their Combination in Congestive Heart Failure. Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study: The RESOLVD Pilot Study Investigators

Circulation 1999; 100: 1056-1064

Modan, M., Halkin, H., Almog, S., Lusky, A., Eshkol, A., Shefi, M., Shitrit, A., Fuchs, Z. Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and glucose intolerance.

J. Clin. Invest. 1985; 75: 809-817

Modan, M., Or, J., Karasik, A., Drory, Y., Fuchs, Z., Lusky, A., Chetrit, A., Halkin, H.

Hyperinsulinemia, sex, and risk of atherosclerotic cardiovascular disease

Circulation 1991; 84: 1165-1175

Moss, S.E., Klein, R., Klein, B.E., Meuer, S.M.

The association of glycemia and cause-specific mortality in a diabetic population.

Arch. Intern. Med. 1994; 154: 2473-2479

Nagueh, S.F., Middleton, K.J., Kopelen, H.A., Zoghbi, W.A., Quiñones, M.A.

Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures.

J. Am. Coll. Cardiol. 1997; 30: 1527-1533

Nagueh, S.F., Bachinski, L.L., Meyer, D., Hill, R., Zoghbi, W.A., Tam, J.W., Quiñones, M.A., Roberts, R., Marian, A.J.

Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy.

Circulation 2001; 104: 128-130

Nahser, P.J. Jr, Brown, R.E., Oskarsson, H., Winniford, M.D., Rossen, J.D.

Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus.

Circulation 1995; 91: 635-640

National Diabetes Data Group
Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance.
National Diabetes Data Group.
Diabetes 1979; 28: 1039-1057

Neutel, J.M., Smith, D.H., Graettinger, W.F., Weber, M.A.
Dependency of arterial compliance on circulating neuroendocrine and metabolic factors in normal subjects.
Am. J. Cardiol. 1992; 69: 1340-1344

Nichols, W.W., O'Rourke, M.F.
McDonald's blood flow in arteries
London, England: Edward Arnold; 1990

Niakan, E., Harati, Y., Rolak, L.A., Comstock, J.P., Rokey, R.
Silent myocardial infarction and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy.
Arch. Intern. Med. 1986; 146: 2229-2230

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 Vessels 2002; 17: 12-21

Nitenberg, A., Valensi, P., Sachs, R., Dali, M., Aptekar, E., Attali, J.R.
Impairment of coronary vascular reserve and ACh-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function.
Diabetes 1993; 42: 1017-1025

Norhammar, A., Tenerz, A., Nilsson, G., Hamsten, A., Efendíc, S., Rydén, L., Malmberg, K.
Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study.
Lancet 2002; 359: 2140-2144

Oh, J.K., Ding, Z.P., Gersh, B.J., Bailey, K.R., Tajik, A.J.
Restrictive left ventricular diastolic filling identifies patients with heart failure after acute myocardial infarction.
J. Am. Soc. Echocardiogr. 1992; 5: 497-503

Ohte, N., Narita, H., Sugawara, M., Niki, K., Okada, T., Harada, A., Hayano, J., Kimura, G.
Clinical usefulness of carotid arterial wave intensity in assessing left ventricular systolic and early diastolic performance.
Heart and Vessels 2003; Vol 18, No 3, 107 – 111

Oliver, J.J., Webb, D.J.
Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events.
Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular biology 2003; 23: 554-556

O'Rourke, M.F.

The arterial pulse in health and disease.

Am. Heart J. 1971; 82: 687-702

O'Rourke, M.

Arterial stiffness, systolic blood pressure, and logical treatment of arterial hypertension

Hypertension 1990; 15: 339-347

Ortiz, J., Matsumoto, A.Y., Ghefter, C.G.M., Silva, C.E.S., Durazzo, A.E., Barretto, A.C.P., Nanda, N.C.

Prognosis in Dilated Myocardial Disease: Influence of Diastolic Dysfunction and Anatomical Changes

Echocardiography 1993; 10: 247-253

Pais, P., Pogue, J., Gerstein, H., Zachariah, E., Savitha, D., Jayprakash, S., Nayak, P.R., Yusuf, S.

Risk factors for acute myocardial infarction in Indians: a case-control study.

Lancet 1996; 348: 358-363

Park, S., Barrett-Connor, E., Wingard, D.L., Shan, J., Edelstein, S.

GHb is a better predictor of cardiovascular disease than fasting or postchallenge plasma glucose in women without diabetes. The Rancho Bernardo Study.

Diabetes Care 1996; 19: 450-456

Pérez, J.E., McGill, J.B., Santiago, J.V., Schechtman, K.B., Waggoner, A.D., Miller, J.G., Sobel, B.E.

Abnormal myocardial acoustic properties in diabetic patients and their correlation with the severity of disease.

J. Am. Coll. Cardiol. 1992 ; 19: 1154-1162

Perriello, G., De Feo, P., Torlone, E., Fanelli, C., Santeusano, F., Brunetti, P., Bolli, G.B.

Nocturnal spikes of growth hormone secretion cause the dawn phenomenon in Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus by decreasing hepatic (and extrahepatic) sensitivity to insulin in the absence of insulin waning

Diabetologia 1990; 33: 52-59

Pitkanen, O.P., Nuutila, P., Raitakari, O.T., Ronnema, T., Koskinen, P.J., Iida, H., Lehtimäki, T.J., Laine, H.K., Takala, T., Viikari, J.S., Knuuti, J.

Coronary flow reserve is reduced in young men with IDDM.

Diabetes 1998; 47: 248-254

Plank, J., Siebenhofer, A., Berghold, A., Jeitler, K., Horvath, K., Mrak, P., Pieber, TR.

Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus.

Arch. Intern. Med. 2005; 165: 1337-1344

Poirier, P., Garneau, C., Bogaty, P., Nadeau, A., Marois, L., Brochu, C., Gingras, C., Fortin, C., Jobin, J., Dumesnil, J.G.

Impact of left ventricular diastolic dysfunction on maximal treadmill performance in normotensive subjects with well-controlled type 2 diabetes mellitus.

Am. J. Cardiol. 2000; 85: 473-477

Poirier, P., Bogaty, P., Garneau, C., Marois, L., Dumesnil, R.T., Dumesnil, J.-G.
Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes. Importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy.
Diabetes Care 2001 ; 24: 5-10

Pradhan, A.D., Manson, J.E., Rifai, N., Buring, J.E., Ridker, P.M.
C-Reactive Protein, Interleukin 6, and Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus
JAMA 2001; 286: 327-334

Pyörälä, K., Savolainen, E., Kaukola, S., Haapakoski, J.
Plasma insulin as coronary heart disease risk factor: relationship to other risk factors and predictive value during 9 1/2-year follow-up of the Helsinki Policemen Study population.
Acta Med. Scand. 1985; 701: 38-52

Raev, D.C.
Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type I diabetic patients
Diabetes Care 1994; 17: 633-639

Rakowski, H., Appleton, C., Chan, K.L., Dumesnil, J.G., Honos, G., Jue, J., Koilpillai, C., Lepage, S., Martin, R.P., Mercier, L.A., O'Kelly, B., Prieur, T., Sanfilippo, A., Sasson, Z., Alvarez, N., Pruitt, R., Thompson, C., Tomlinson, C.
Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: from the Investigators of Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography.
J. Am. Soc. Echocardiogr. 1996 ; 9: 736-760

Rask-Madsen, C., Ihlemann, N., Krarup, T., Christiansen, E., Kober, L., Kistorp, C.N., Torp-Pedersen, C.
Insulin Therapy Improves Insulin-Stimulated Endothelial Function in Patients With Type 2 Diabetes and Ischemic Heart Disease
Diabetes 2001; 50: 2611-2618

Reaven, G.M.
Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease
Diabetes 1988; 37: 1595-1607

Reaven, G.M.
Why syndrome X? From Harold Himsworth to the insulin resistance syndrome.
Cell. Metab. 2005; 1: 9-14

Redfield, M.M., Jacobsen, S.J., Burnett, J.C., Mahoney, D.W., Bailey, K.R., Rodeheffer, R.J.
Burden of Systolic and Diastolic Ventricular Dysfunction in the Community. Appreciating the Scope of the Heart Failure Epidemic.
JAMA 2003; 289: 194-202

Regan, T.J., Weisse, A.B.
Diabetic cardiomyopathy
J. Am. Coll. Cardiol. 1992; 19: 1165-1166

Reis, S.E., Holubkov, R., Edmundowicz, D., McNamara, D.M., Zell, K.A., Detre, K.M., Feldman, A.M.

Treatment of patients admitted to the hospital with congestive heart failure: specialty-related disparities in practice patterns and outcomes.

J. Am. Coll. Cardiol. 1997; 30: 733-738

Riddle, M.C., Hart, J.S., Bouma, D.J., Phillipson, B.E., Youker, G.

Efficacy of bedtime NPH insulin with daytime sulfonylurea for subpopulation of type II diabetic subjects.

Diabetes Care 1989; 12: 623-629

Riddle, M.C., Schneider, J.

Beginning insulin treatment of obese patients with evening 70/30 insulin plus glimepiride versus insulin alone. Glimepiride Combination Group

Diabetes Care 1998; 21: 1052-1057

Riley, W.A., Freedman, D.S., Higgs, N.A., Barnes, R.W., Zinkgraf, S.A., Berenson, G.S.

Decreased arterial elasticity associated with cardiovascular disease risk factors in the young. Bogalusa Heart Study.

Arteriosclerosis 1986, 6: 378-386

Rodrigues, B., McNeill, J.H.

The diabetic heart: metabolic causes for the development of a cardiomyopathy

Cardiovasc. Res. 1992; 26: 913-922

Rodrigues, B., Cam, M.C., McNeill, J.H.

Myocardial substrate metabolism: implications for diabetic cardiomyopathy.

J. Mol. Cell. Cardiol. 1995; 27: 169-179

Rodrigues, B., Cam, M.C., McNeill, J.H.

Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy.

Mol. Cell. Biol. Biochem. 1998; 180: 53-57

Roglic, G., Unwin, N., Bennett, P.H., Mathers, C., Tuomilehto, J., Nag, S., Connolly, V., King, H.

The Burden of Mortality Attributable to Diabetes. Realistic estimates for the year 2000.

Diabetes Care 2005; 28: 2130-2135

Rohlfing, C.L., Wiedmeyer, H.-M., Little, R.R., England, J.D., Tennill, A., Goldstein, D.E.

Defining the Relationship Between Plasma Glucose and HbA_{1c}. Analysis of glucose profiles and HbA_{1c} in the Diabetes Control and Complications Trial

Diabetes Care 2002; 25: 275-278

Rosenfalck, A.M., Thorsby, P., Kjems, L., Birkeland, K., Dejgaard, A., Hanssen, K.F., Madsbad, S.

Improved postprandial glycaemic controls with insulin Aspart in type 2 diabetic patients treated with insulin

Acta Diabetol. 2000; 37, 41-46

Safar, M.E.

Pulse pressure in essential hypertension: clinical and therapeutical implications.
J. Hypertens. 1989; 7: 769-776

Safar, M.E.

Systolic blood pressure, pulse pressure and arterial stiffness as cardiovascular risk factors.
Current Opinion in Nephrology and Hypertension 2001; 10: 257-261

Safar, M.E., Levy, B.I., Struijker-Boudier, H.

Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases.
Circulation 2003; 107: 2864-2869

Salomaa, V., Riley, W., Kark, J.D., Nardo, C., Folsom, A.R.

Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus and Fasting Glucose and Insulin Concentrations Are Associated With Arterial Stiffness Indexes: The ARIC Study
Circulation 1995; 91: 1432-1443

Shaw, J.E., Hodge, A.M., de Courten, M., Chitson, P., Zimmet, P.Z.

Isolated post-challenge hyperglycemia confirmed as a risk factor for mortality
Diabetologia 1999; 42: 1050-1054

Shindler, D.M., Kostis, J.B., Yusuf, S., Quinones, M.A., Pitt, B., Stewart, D., Pinkett, T., Ghali, J.K., Wilson, A.C.

Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry.
Am. J. Cardiol. 1996; 77: 1017-1020

Scognamiglio, R., Avogaro, A., Casara, D., Crepaldi, C., Marin, M., Palisi, M., Mingardi, R., Erle, G., Fasoli, G., Dalla Volta, S.

Myocardial dysfunction and adrenergic cardiac innervation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus
J. Am. Coll. Cardiol. 1998; 31: 404-412

Shichiri, M., Kishikawa, H., Ohkubo, Y., Wake, N.

Long-Term Results of the Kumamoto Study on Optimal Diabetes Control in Type 2 Diabetic Patients
Diabetes Care 2000; 23 (Suppl. 2): B21-B29

Singer, D.E., Nathan, D.M., Anderson, K.M., Wilson, P.W., Evans, J.C.

Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study.
Diabetes 1992; 41: 202-208

Skorton, D.J., Vandenberg, B.

Ultrasound tissue characterization of the diabetic heart: laboratory curiosity or clinical tool?
J. Am. Coll. Cardiol. 1992; 19: 1163-1164

Sohn, D.-W., Chai, I.-H., Lee, D.-J., Kim, H.-C., Kim, H.-S., Oh, B.-H., Lee, M.-M., Park, Y.-B., Choi, Y.-S., Seo, J.-D., Lee, Y.-W.

Assessment of Mitral Annulus Velocity by Doppler Tissue Imaging in the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function

J. Am. Coll. Cardiol. 1997; 30: 474-480

Soläng, L., Malmberg, K., Rydén, L.

Diabetes mellitus and congestive heart failure. Further knowledge needed.

Eur. Heart J. 1999; 20: 789-795

Stamler, J., Vaccaro, O., Neaton, J.D., Wentworth, D.

Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial.

Diabetes Care 1993; 16: 434-444

Standl, E., Roberts, A., Lang, H.

Long-term efficacy and safety of insulin detemir in subjects with type 1 diabetes: favorable weight development and risk reduction of nocturnal hypoglycemia.

Diabetes 2002; 51 (suppl. 2): A115

Stefanadis, C., Stratos C., Boudoulas, H., Kourouklis, C., Toutouzas, P.

Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease.

Eur. Heart J. 1990; 11: 990-996

Stern, M.P.

Diabetes and cardiovascular disease. The "common soil" hypothesis.

Diabetes 1995; 44: 369-374

Stoschek, J.

Insulindetemir vereinfacht Diabetestherapie

Ärzte Zeitung online. URL: <http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/diabetes/?sid=339170>, Aufgerufen am 7.6.2007

Stoschek, J.

Neues Insulin mit gleichmäßiger Wirkung über 20 Stunden

Ärzte Zeitung online. URL: <http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/diabetes/?sid=339074>, Aufgerufen am 7.6.2007

Strauer, B.E., Motz, W., Vogt, M., Schwartzkopf, B.

Impaired coronary flow reserve in NIDDM: A possible role for diabetic cardiopathy in humans

Diabetes 1997; 46 (suppl 2): S119-124

Sugawara, M., Niki, K., Furuhashi, H., Ohnishi, S., Suzuki, S.

Relationship between the pressure and diameter of the carotid artery in humans

Heart and Vessels 2000; 15: 49-51

Takahashi, N., Iwasaka, T., Sugiura, T., Hasegawa, T., Tarumi, N., Kimura, Y., Kurihara, S., Onoyama, H., Inada, M.

Left ventricular regional function after acute anterior myocardial infarction in diabetic patients.

Diabetes Care 1989; 12: 630-635

Takatsuji, H., Mikami, T., Urasawa, K., Teranishi, J.-I., ; Onozuka, H., Takagi, C., Makita, Y., Matsuo, H., Kusuoka, H., Kitabatake, A., Nishimura, R. A., Appleton, C. P.

A new approach for evaluation of left ventricular diastolic function: spatial and temporal analysis of left ventricular filling flow propagation by color M-mode Doppler echocardiography.

J. Am. Coll. Cardiol. 1996; 27: 365-371

The American Diabetes Association

The pharmacological treatment of hyperglycemia in NIDDM. American Diabetes Association.

Diabetes Care 1995; 18: 1510-1518

The CONSENSUS Trial Study Group

Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group.

N. Engl. J. Med. 1987; 316: 1429-1435

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group

The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial

Diabetes 1996; 45: 1289-1298

The NETWORK Investigators

Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure; a dose comparison. The NETWORK Investigators.

Eur. Heart J. 1998; 19: 481-489

Thomas, J.D., Hagege, A.A., Choong, C.Y., Wilkins, G.T., Newell, J.B., Weyman, A.E.

Improved accuracy of echocardiographic endocardial borders by spatiotemporal filtered Fourier reconstruction: description of the method and optimization of filter cutoffs.

Circulation.1988; 77: 415-428

Thomas, J.D., Garcia, M.J., Greenberg, N.L.

Application of color Doppler M-mode echocardiography in the assessment of ventricular diastolic function: potential for quantitative analysis.

Heart Vessels 1997; Suppl. 12: 135-137

Ting, H.H., Timimi, F.K., Boles, K.S., Creager, S.J., Ganz, P., Creager, M.A.

Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus.

J. Clin. Invest. 1996; 97: 22-28

Tominaga, M., Eguchi, H., Manaka, H., Igarashi, K., Kato, T., Sekikawa, A.
Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study
Diabetes Care 1999; 22, 920-924

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group
Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).
Lancet 1998; 35: 837-53.

Uusitupa, M.I., Niskanen, L.K., Siitonen, O., Voutilainen, E., Pyorala, K.
5-Year incidence of atherosclerotic vascular disease in relation to general risk factors, insulin level, and abnormalities in lipoprotein composition in non-insulin-dependent diabetic and nondiabetic subjects.
Circulation 1990; 82: 27-36

Vague, P., Selam, J.L., Skeie, S., De Leeuw, I., Elte, J.W., Haahr, H., Kristensen, A., Draeger, E.
Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart.
Diabetes Care 2003; 26: 590-596

Vincent, M.A., Dawson, D., Clark, A.D.H., Lindner, J.R., Rattigan, S., Clark, M.G., Barrett, E.J.
Skeletal Muscle Microvascular Recruitment by Physiological Hyperinsulinemia Precedes Increases in Total Blood Flow
Diabetes 2002; 51: 42-48

Vinereanu, D., Fraser, A.G., Robinson, M., Lee, A., Tweddel, A.
Adenosine provokes diastolic dysfunction in microvascular angina
Postgrad. Med. J. 2002; 78: 40-42

Vlassara, H., Bucala, R., Striker, L.
Pathogenic effects of advanced glycosylation: biochemical, biologic, and clinical implications for diabetes and aging.
Lab. Invest. 1994; 70: 138-151

Wada, T., Kodaira, K., Fujishiro, K., Maie, K., Tsukiyama, E., Fukumoto, T., Uchida, T., Yamazaki, S.
Correlation of ultrasound-measured common carotid artery stiffness with pathological findings
Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1994; 14: 482-497

Wahl, P.W., Savage, P.J., Psaty, B.M., Orchard, T.J.J., Robbins, J.A., Tracy, R.P.
Diabetes in older adults: comparison of 1997 American Diabetes Association classification of diabetes mellitus with 1985 WHO classification
Lancet 1998; 352: 1012-1015

- Wahlqvist, M.L., Lo, C.S., Myers, K.A., Simpson, K.R., Simpson, J.M.
Putative determinants of arterial wall compliance in NIDDM
Diabetes Care 1988; 11: 787-790
- Welborn, T.A., Wearne, K.
Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations
Diabetes Care 1979; 2: 154-160
- West, K.M., Ahuja, M.M., Bennett, P.H., Czyzyk, A., De Acosta, O.M., Fuller, J.H., Grab, B., Grabauskas, V., Jarrett, R.J., Kosaka, K.
The role of circulating glucose and triglyceride concentrations and their interactions with other 'risk factors' as determinants of arterial disease in nine diabetic population samples from the WHO multinational study.
Diabetes Care 1983; 6: 361-369
- Williams, S.B., Cusco, J.A., Roddy, M.A., Johnstone, M.T., Creager, M.A.
Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus.
J. Am. Coll. Cardiol. 1996; 27: 567-574
- Williams, S.B., Goldfine, A.B., Timimi, A.K., Ting, H.H., Roddy, M.-A., Simonson, D.C., Creager, M.A.
Acute Hyperglycemia Attenuates Endothelium-Dependent Vasodilation in Humans In Vivo
Circulation 1998; 97: 1695-1701
- Woodfield, S.L., Lundergan, C.F., Reiner, J.S., Greenhouse, S.W., Thompson, M.A., Rohrbeck, S.C., Deychak, Y., Simoons, M.L., Califf, R.M., Topol, E.J., Ross, A.M.
Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience.
J. Am. Coll. Cardiol. 1996; 28: 1661-1669
- Woodman, R.J., Watts, G.F.
Measurement and application of arterial stiffness in clinical research: focus on new methodologies and diabetes mellitus.
Med. Sci. Monit. 2003; 9: RA81-9
- Woolam, G.L., Schnur, P.L., Vallbona, C., Hoff, H.E.
The pulse wave velocity as an early indicator of atherosclerosis in diabetic subjects.
Circulation 1962; 25: 533-539
- Yach, D., Stuckler, D., Brownell, K.D.
Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes
Nat. Med. 2006; 12: 62-66
- Yki-Järvinen, H., Ryysy, L., Kauppila, M., Kujansuu, E., Lahti, J., Marjanen, T., Niskanen, L., Rajala, S., Salo, S., Seppälä, P., Tulokas, T., Viikari, J., Taskinen, M.-R.
Effect of Obesity on the Response to Insulin Therapy in Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997; 82: 4037-4043

Yki-Järvinen, H.

Combination Therapies With Insulin in Type 2 Diabetes

Diabetes Care 2001; 24: 758-767

Yokoyama, I., Momomura, S., Ohtake, T., Yonekura, K., Nishikawa, J., Sasaki, Y., Omata, M.

Reduced myocardial flow reserve in non-insulin-dependent diabetes mellitus

J. Am. Coll. Cardiol. 1997; 30: 1472-1477

Yu, C.M., Lin, H., Yang, H., Kong, S.L., Zhang, Q., Lee, S. W.-L.

Progression of Systolic Abnormalities in Patients With "Isolated" Diastolic Heart Failure and Diastolic Dysfunction

Circulation 2002; 105: 1195-1201

Yuda, S., Short, L., Leano, R., Marwick, T.H.

Abnormal left ventricular filling with increasing age reflects abnormal myocardial characteristics independent of ischemia or hypertrophy.

Am. J. Cardiol. 2003; 91: 63-67

Zabaloitia, M., Ismaeil, M.F., Anderson, L., Maklady, F.A.

Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus.

Am. J. Cardiol. 2001; 87: 320-323

7. Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. H. von Bibra für die Bereitstellung des Themas und die stets gute und konstruktive Zusammenarbeit. Insbesondere möchte ich mich herzlich bedanken für die engagierte Betreuung und große Unterstützung in den letzten Jahren bei der Erstellung dieser Arbeit.

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

Herrn Dr. T. Schuster vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie des Klinikums rechts der Isar möchte ich für die Ratschläge bezüglich der statistischen Auswertung danksagen.

Von Herzen danke ich im Besonderen meiner Mutter, die mich auf meinem bisherigen Lebensweg stets auf herausragende, einzigartige Weise begleitet und unterstützt hat, und mir auch bei meiner Doktorarbeit mit ihrem Interesse, Rat, Geduld und Verständnis zur Seite stand und eine große Hilfe war.

8. Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name	Stephanie Pauker
Geburtsdatum	03.10.1982
Geburtsort	München
Nationalität	deutsch
Zivilstand	ledig

Ausbildung

1993 - 1997	Wittelsbacher-Gymnasium München
1997 - 1999	Gymnasium Unterhaching
1999 - 2000	Saint Pius X High School, Pottstown, PA, U.S.A.
2000 - 2002	Gymnasium Oberhaching
06/2002	Allgemeine Hochschulreife
2002 - 2009	Studium der Humanmedizin
2002 - 2004	Ludwig-Maximilians-Universität München (Vorklinik)
09/2004	Ärztliche Vorprüfung
2004 – 2009	Technische Universität München (Klinik)
05/2009	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

08/2007 - 12/2007	Kinderchirurgie, Kinderspital Zürich, Universitäts- Kinderkliniken, Zürich, Schweiz
12/2007 - 04/2008	Pädiatrie, Kinderklinik Schwabing, München
04/2008 - 05/2008	Innere Medizin, Deutsches Herzzentrum München, München
06/2008 - 07/2008	Innere Medizin, Klinikum Rechts der Isar, München

Berufl. Laufbahn

seit 07/2009	Assistenzärztin Pädiatrie, Kinderklinik Dritter Orden, Passau
--------------	---

Publikationen

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

2006

T. Siegmund, H. von Bibra, U. Pisch, S. Pauker, P.-M. Schumm-Draeger.

Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin: Therapie-Effekte auf Stoffwechsel und Herzfunktion bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mit einer intensivierten konventionellen Insulintherapie. Diabetologie 2006; 1: S23-S172.

02/2008

Vortrag „Zwischenanalyse: Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin: Therapie-Effekte auf Stoffwechsel und Herzfunktion bei Patienten mit Typ 2 Diabetes unter intensiviert konventioneller Insulintherapie“.

Doktorandenkolloquium, Klinikum Innenstadt, München