

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)

**Die Wirkung unterschiedlicher Insulin Therapieschemata
auf die Myokard- und Gefäßfunktion
bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2**

Maria Lukashevich

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. H. F. Freifrau von Bibra
2. Univ.-Prof. Dr. K.-L. Laugwitz

Die Dissertation wurde am 17.12.2013 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.07.2014 angenommen.

MEINEN ELTERN GEWIDMET

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	11
1.1	Diabetes mellitus	11
1.1.1	Definition	11
1.1.2	Klassifikation des Diabetes mellitus	11
1.2	Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskuläres Risiko	12
1.3	Beeinträchtigung der diastolischen myokardialen Funktion	13
1.4	Hyperglykämie	14
1.4.1	HbA1c-Wert	15
1.4.2	Nüchtern-Blutzucker	15
1.4.3	Postprandiale Hyperglykämie	15
1.5	Therapie des Diabetes mellitus Typ 2	16
1.5.1	Nichtmedikamentöse Therapie	16
1.5.2	Medikamentöse Therapie	17
1.5.3	Insulin	18
1.5.4	Insulintherapie	18
2	Fragestellung	21
3	Methoden	23
3.1	Studienbeschreibung	23
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien	23
3.2.1	Einschlusskriterien	23
3.2.2	Ausschlusskriterien	23
3.3	Diabetische Patienten der homogen geführten Gruppen der abgeschlossenen Lilly Studie	24
3.3.1	Konventionelle Mischinsulintherapie (CT)	24
3.3.2	Intensivierte konventionelle Therapie (ICT)	24
3.3.3	Schnellwirksame Insulintherapie (SIT)	25
3.4	Diabetische Patienten der inhomogen geführten Gruppen	25
3.4.1	Intensivierte konventionelle Therapie (ICT inhomogen > 2 Jahren) (Gruppe B)	25
3.4.2	Intensivierte konventionelle Therapie mit einer Dauer von wenigen Wochen (ICT inhomogen < 1 Monat) (Gruppe C)	26
3.4.3	Insulintherapie mit Basalinsulin (Glargin) (Gruppe D)	26
3.4.4	Patienten, die es am Untersuchungstag versäumt haben, Insulin zur Testmahlzeit zu spritzen (Gruppe E)	26
3.5	Studienablauf und Befunddokumentation	27
3.5.1	Studienablauf	27

3.5.2	Untersuchungsziele	27
3.5.3	Standardisierter Fragebogen	27
3.5.4	Insulindosierung	28
3.5.5	Standardfrühstück	28
3.5.6	Blutentnahme	29
3.6	Bestimmung der laborchemischen, hämodynamischen, kardialen und vaskulären Parameter	29
3.6.1	Laborchemische Parameter	29
3.6.2	Hämodynamische Parameter	30
3.6.3	Kardiale Parameter	31
3.6.4	Vaskuläre Parameter	31
3.7	Echokardiographie- und Gewebedoppleruntersuchung	32
3.7.1	Echokardiographie	32
3.7.2	EKG-Registrierung	32
3.7.3	Konventionelle Echokardiographie	32
3.7.4	Gepulster Doppler	32
3.7.5	Gewebedopplerechokardiographie	33
3.8	Vaskulärer Ultraschall	34
3.8.1	Steifigkeitsparameter	35
3.9	Erfassung sämtlicher Daten und Vermeidung von Untersuchungsbias	37
3.10	Statistische Auswertung	38
4	Ergebnisse	39
4.1	Vollständige Daten der homogen geführten Gruppen	39
4.1.1	Demographische und klinische Daten	39
4.1.2	Hämodynamische Charakteristika	41
4.1.3	Labordaten	41
4.1.4	Surrogatparameter	45
4.1.5	Echokardiographische Charakteristika	46
4.1.6	Myokardiale Charakteristika	46
4.1.7	Vaskuläre Charakteristika	50
4.2	Gesamtdaten der inhomogen geführten Gruppen	51
4.2.1	Demographische und klinische Daten	51
4.2.2	Hämodynamische Charakteristika	53
4.2.3	Labordaten	53
4.2.4	Echokardiographische Charakteristika	58
4.2.5	Myokardiale Charakteristika	59
4.2.6	Vaskuläre Charakteristika	62
5	Diskussion	63
5.1	Hyperglykämie und kardiovaskuläres Risiko	63
5.1.1	HbA1c-Wert	64
5.1.2	Nüchtern-Blutzucker	65
5.2	Methodische Probleme der diastolischen Funktionsbeurteilung	66
5.3	Diabetische Kardiomyopathie - Diastolische Dysfunktion und postprandiale Hyperglykämie	67

5.4	Diastolische Dysfunktion und Alterssollwerte	69
5.5	Diastolische Dysfunktion und andere mögliche Einflussfaktoren	69
5.5.1	Diastolische Dysfunktion, Alter und arterielle Hypertonie	69
5.5.2	Diastolische Dysfunktion und BMI	70
5.5.3	Diastolische Dysfunktion: gemessen mit traditioneller Methode bzw. Gewebedoppler	70
5.6	Systolische Funktion	70
5.7	Hyperglykämie und Gefäßfunktion	71
5.8	Optimierung der Hyperglykämie	72
5.9	Insulintherapie-Effekte auf Myokard- und Gefäßfunktion	73
5.10	Vergleich der inhomogen geführten Gruppen	75
6	Zusammenfassung	77

Abkürzungsverzeichnis

Verwendete Abkürzungen und Symbole

A	spätdiastolische A-Welle der diastolischen Myokardfunktion
A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer
AI	Augmentation Index
al.	alii
ASS	Aspirin
ATII-Antagonist	Angiotensin-II-Antagonisten
β	Steifigkeitsindex
β -Blocker	Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten
BE	Broteinheit
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
Ca ²⁺ -Antagonist	Calciumantagonist
CABG	coronary artery bypass graft, Z.n. Bypass-Operation
CT	konventionelle Insulintherapie
CRP	C-reaktives Protein
Δ , d	therapieinduzierte Differenz
d.h.	das heisst
diast.	diastolisch
ϵ	Pressure Strain Elasticity Modulus, Elastizitätsmodul
E	frühdiastolische E-Welle der diastolischen Myokardfunktion
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EKG	Elektrokardiogramm
HbA1c	dritte chromatogr. Fraktion des glykosylierten $\alpha_2\beta_2$ -Hämoglobins
HDL	High Density Lipoprotein
HF	Herzfrequenz
HI	Humaninsulin
ICT	intensivierte konventionelle Insulintherapie
IE	Internationale Einheit
IMT	Intima-Media-Dicke
KHK	Koronare Herzkrankheit
KV	Kardiovaskulär
LA	linker Vorhofdiameter (Längsschnitt)
LDL	Low Density Lipoprotein
LV ED	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (Querschnitt)
M-Mode	Motion-Mode
NPH-Insulin	Neutrales Protamin Hagedorn Insulin
nü	nüchtern

pp	postprandial (120 min. nach standardisiertem 4 BE-Frühstück)
PP	Pulse Pressure, Pulsdruck
PTCA	Perkutane Transluminale Koronare Angioplastie
PW	posteriore Wanddicke
PWV	Pulswellengeschwindigkeit
RPP	Rate Pressure Product, Frequenz-Druck-Produkt
RR	arterieller Blutdruck nach Riva-Rocci
SIT	Schnellwirksame Insulintherapie
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
sVCAM	lösliches vaskuläres Zelladhäsionsmolekül
syst.	systolisch
TG	Triglyceride
u.a.	unter anderem
Va	maximale spätdiastolische Myokardgeschwindigkeit
Ve	maximale frühdiastolische Myokardgeschwindigkeit
V _{enorm}	altersadaptierter errechneter Normwert der maximalen frühdiastolischen Myokardgeschwindigkeit
V _s	maximale systolische Myokardgeschwindigkeit
V _{snorm}	altersadaptierter errechneter Normwert der maximalen systolischen Myokardgeschwindigkeit
vs.	versus
W1	erste positive Spitze der Wave Intensity
WI	Wave Intensity
z.B.	zum Beispiel

1 Einführung

1.1 Diabetes mellitus

1.1.1 Definition

Diabetes mellitus ist eine chronische Stoffwechselerkrankung, die mit Hyperglykämie infolge des absoluten oder relativen Insulinmangels einhergeht und zu mikro- und makrovaskulären Spätfolgen führt.

1.1.2 Klassifikation des Diabetes mellitus

Im Jahr 1997 wurde die neue Klassifikation des Diabetes mellitus von der American Diabetes Association (ADA) erstellt, in der auf die früheren Begriffe insulinabhängiger (IDDM) und nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus (NIDDM) verzichtet wurde [3]:

1. Diabetes mellitus Typ 1
 - a) immunologisch bedingt
 - Nachweis von Autoantikörpern (ICA, IAA, GADA, IA-2)
 - b) idiopathisch (Umweltfaktoren?)
 - Keine Autoantikörper nachweisbar
2. Diabetes mellitus Typ 2
 - Insulinresistenz
 - verminderte Insulinsekretion
3. Andere spezifische Formen des Diabetes mellitus
 - a) MODY (“maturity-onset diabetes of the young“)
 - genetische Defekte in der β -Zellfunktion
 - b) LADA (“latent autoimmune diabetes mellitus in adults“)
 - spätmanifestierter Diabetes mellitus Typ 1
 - c) Genetische Defekte der Insulinwirkung (z. B. Typ-A-Insulinresistenz)
 - d) Endokrinopathien (z. B. Akromegalie, Cushing-Syndrom, Phäochromozytom)
 - e) Erkrankungen des exokrinen Pankreas (z. B. Pankreatitis, Pankreas-Tumor, zystische Fibrose)

- f) Medikamenten- oder Chemikalien-induziert (z. B. Glukokortikoide, Thiaziddiuretika, Nikotinsäure, Pentamidin, Diazoxid, reverse Transkriptasehemmer)
- g) Infektionen (z. B. Zytomegalie-Virus, kongenitale Röteln)
- h) Genetische Syndrome, die gelegentlich mit Diabetes vergesellschaftet sind (z. B. Down-, Klinefelter-, Turner-Syndrom, Prada-Willi-Syndrom, Porphyrie, myotone Dys-trophie)
- i) Seltene Formen des immunvermittelten Diabetes (z. B. Antiinsulinrezeptor-Antikörper)
- j) Diabetes bei Mangelernährung

4. Gestationsdiabetes

1.2 Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskuläres Risiko

Die Anzahl der Patienten mit Diabetes mellitus nimmt mit jedem Jahr drastisch zu. Noch vor ein paar Jahren wurde im Jahr 2025 eine Zahl von 300 Millionen Patienten weltweit erwartet; laut den neuen Schätzungen wird diese Zahl im Jahr 2030 auf 353 Millionen ansteigen [97], [174]. Der größte Anteil davon, nämlich 90 %, sind Typ-2-Diabetiker. Jedes Jahr erkranken 800.000 Menschen an Diabetes melitus Typ 2 nach den Schätzungen der American Diabetes Association. Diabetes mellitus Typ 2 kann als ein globales Problem angesehen werden. Die zunehmende Prävalenz dieser Stoffwechselerkrankung wird nicht nur in den Industrieländern, sondern auch in den industrialisierten Entwicklungsländern, z. B. in Asien, Afrika und Lateinamerika erwartet [109].

Der Typ-2-Diabetes kommt am häufigsten im höheren Alter vor. In den Entwicklungsländern liegt das Erkrankungsalter zumeist zwischen 45- und 64 Jahren. In den Industrieländern liegt es um 65 Jahre [97]. In den USA sind mehr als 40 % der Typ-2-Diabetiker über 60 Jahre [88]. Die Gesellschaft wird ständig älter, dazu kommen noch eine erhöhte Prävalenz von Adipositas, sowie ein in den letzten Jahren stark veränderter Lebensstil der Menschen. Mehr und mehr Menschen bevorzugen heutzutage anstelle eines Spaziergangs im Park oder einer Jogging-Runde ein ruhiges Sitzen zu Hause vor dem Fernseher oder Computer und anstelle eines gesunden Essens (Salate, Obst) verschiedene Angebote der in den letzten Jahren deutlich zunehmenden Anzahl verschiedenster "Fast-Food" Ketten.

Es ist ebenfalls bekannt, dass Typ-2-Diabetes mit einem erhöhten Risiko von mikro- und makrovaskulären Erkrankungen im Vergleich zu Nichtdiabetikern assoziiert ist. Zu den makrovaskulären Risikokrankheiten zählen koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit sowie Schlaganfall. Die erhöhte vaskuläre Morbidität sowie Mortalität verkürzt die Lebenserwartung dieser Patienten um ca. 5 bis 15 Jahren (abhängig vom Alter der Diagnosestellung) [113]. Diabetiker haben ein zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko an Myokardinfarkt, koronarer Herzerkrankung oder Schlaganfall zu erkranken [157]. Etwa 65 % der Todesfälle bei Typ-2-Diabetikern beziehen sich auf Herzerkrankung oder Apoplex [112]. Ein besonders hohes Risiko sollen Patienten mit Typ-2-Diabetes haben, die in ihrer Vorgeschichte ein kardiovaskuläres Geschehen, z. B. einen Myokardinfarkt, erlitten hatten [71], [123]. Typ-2-Diabetiker werden, auch wenn sie in ihrer Krankheitsgeschichte keine kardiovaskulären Ereignisse hatten, der gleichen Hochrisikogruppe zugeordnet, wie Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte [71].

Diabetes ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz und es gibt eine bedeutende Anzahl an Diabetikern, die im Laufe der Erkrankungsjahre eine Herzinsuffizienz entwickelt haben [158]. Die Daten der UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) zeigten eine Differenz der Entwicklung einer Herzinsuffizienz von 2,3 Ereignissen pro 100 Personen/Jahr bei Patienten mit dem HbA1c-Wert von $< 6\%$ zu 11,9 Ereignissen pro 100 Personen/Jahr bei den Patienten mit dem HbA1c-Wert von $> 10\%$ [159].

Zur Entwicklung von kardiovaskulären Ereignissen tragen schon im Prädiabetes verschiedene Parameter wie Glukoseintoleranz, Insulinresistenz, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und Adipositas bei - alles Risikofaktoren, die zum metabolischen Syndrom gehören [75]. Bei Diabetes sind zusätzlich Hyperglykämie und chronische Entzündung im Spiel, die zur Schädigung von vaskulärem Endothelium und somit mikrovaskulären Schädigungen (Veränderungen der Kapillardichte und vaskulärer Permeabilität) führen, und weiterhin in makrovaskulären Veränderungen und schließlich in der koronaren Herzerkrankung resultieren. Fakt ist, dass über 70 % der Diabetiker einen erhöhten Blutdruck haben oder blutdrucksenkende Medikamente einnehmen [104], [158].

Der Typ-2-Diabetes ist assoziiert mit einer erhöhten arteriellen Steifigkeit und zeigt sich in einem Elastizitätsverlust der großen Arterien [10]. Eine erhöhte Steifigkeit v. a. in der Aorta kann für die späteren kardiovaskulären Ereignisse verantwortlich sein, was im Endeffekt in erhöhtem systolischem Blutdruck, zunehmender ventrikulärer Masse und verschlechterter diastolischer koronarer Perfusion resultieren kann [7], [140], [170]. Von den vaskulären Parametern dient die Intima-Media-Dicke (intima-media thickness, IMT) als ein Indikator der Atherosklerose. Es konnte gezeigt werden, dass schon eine Erhöhung der IMT auf 1 mm ein Risiko für Myokardinfarkt oder zerebrovaskuläre Erkrankung darstellt [154].

Der Typ-2-Diabetes, die arterielle Steifigkeit und die diastolische Dysfunktion sind auf verschiedenen Wegen eng miteinander verbunden. Je schlechter der Blutzuckerstatus und je höher die arterielle Steifigkeit, desto schlechter ist die linksventrikuläre diastolische Funktion [89].

1.3 Beeinträchtigung der diastolischen myokardialen Funktion

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ist v. a. die diastolische myokardiale Funktion beeinträchtigt, und zwar unabhängig von vorhandener arterieller Hypertonie oder koronarer Herzerkrankung [18], [28], [126], [147], [178]. Eine diastolische Dysfunktion ist mit einer späteren Entwicklung einer Herzinsuffizienz assoziiert und gilt als ein Prädiktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in der Allgemeinbevölkerung [133]. Es gibt Hinweise darauf, dass bei Personen über 65 Jahren eine hohe Prävalenz von diastolischer myokardialer Dysfunktion besteht. In der Allgemeinbevölkerung liegt diese Prävalenz bei 16 % [62]. Das Risiko eine Herzinsuffizienz zu entwickeln ist bei Männern mit Diabetes mellitus 2,4 mal höher, als bei Männern ohne diese Erkrankung. Bei Frauen sieht alles noch dramatischer aus, das Risiko ist bei den Diabetikerinnen 5,1 mal höher [147].

Eine mögliche Ursache für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz bei Typ-2-Diabetikern kann unabhängig von der koronaren Herzerkrankung und der arteriellen Hypertonie die diabetische Kardiomyopathie sein [28], [130]. Die strukturellen und funktionellen myokardialen Veränderungen, die aufgrund von Diabetes zu Stande kommen, führen zu einer erhöhten linksventri-

kulären Steifigkeit und im Endeffekt zu einer subklinischen diastolischen Dysfunktion. Ausserdem besteht eine Assoziation zwischen diabetischer Kardiomyopathie und strukturellen kardialen Veränderungen, die in einer myokardialen Hypertrophie, Fibrose und Fettablagerungen resultieren [55], [158].

Die Hyperglykämie trägt, wie mehrere Publikationen gezeigt haben, zur Entwicklung von diabetischer myokardialer Dysfunktion bei [56], [69]. Wie Iribarren et al. zeigten, führt eine Erhöhung des HbA1c-Wertes um 1 % zu einer 8 %-igen Risikoerhöhung für eine Herzinsuffizienz und auf der anderen Seite kann eine gute Stoffwechseleinstellung bei Diabetikern das Risiko für eine Entwicklung einer Herzinsuffizienz senken [92]. Die Hyperglykämie resultiert in der Entstehung von oxidativem Stress sowie endothelialer Dysfunktion, der Vorstufe der Atherosklerose und führt durch veränderten vaskulären Tonus sowie erhöhte Wandsteifigkeit in den Koronar- und peripheren Arterien zum erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarf und verursacht somit eine Verschlechterung der myokardialen Durchblutung [101], [121], [171], [172]. Diese Veränderungen resultieren später in einer diastolischen Dysfunktion [130].

Die neuere Diagnostik mit Gewebedopplertechnik erlaubt eine Früherkennung von myokardialer Dysfunktion bevor es zur Manifestation der klinischen Symptomatik kommt [21], [126]. Die myokardiale Funktion wird hier als Mittelwert von Spitzengeschwindigkeiten während der Systole, Früh- und Spätdiastole gemessen [18], [68]. Die Messung mit traditioneller Echodopplermethodik, die die transmitrale Einstromgeschwindigkeit als E- und A-Welle bestimmt, zeigt hingegen nicht eindeutige Befunde, was v. a. die Bestimmung der Schweregrade der diastolischen Dysfunktion angeht [4], [126]. Mit der sensitiven Gewebedopplertechnik kann die diastolische Dysfunktion schnell und einfach diagnostiziert werden und sollte in die Klinik als Routineuntersuchung bei Diabetikern zur Optimierung ihrer Therapie eingeführt werden [17].

1.4 Hyperglykämie

Es ist bekannt, dass Hyperglykämie zusammen mit den anderen Komponenten des metabolischen Syndroms das kardiovaskuläre Risiko bei Typ-2-Diabetes erhöht und mit zur hohen Sterblichkeitsrate von Diabetespatienten beiträgt [36], [100], [125].

Es ist wiederholt über die wichtige Rolle der Hyperglykämie in der Entwicklung sowie Progression der diabetischen makrovaskulären Erkrankung, v. a. der koronaren Herzerkrankung bei Typ-2-Diabetikern geschrieben worden [50], [100], [158]. Die DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) Studiengruppe analysierte Daten zahlreicher europäischer Populationen von Patienten mit Diabetes sowie grenzwertiger Glukoseintoleranz. Laut diesen Daten haben Typ-2-Diabetiker ein fast 2-fach erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (inklusive koronarer Herzkrankheit sowie Apoplex) im Vergleich zu Nichtdiabetikern [39]. Selvin et al. berichteten, dass eine Hyperglykämie das Risiko für die Entstehung neuer kardiovaskulärer Ereignisse erhöht [150]. Die beiden Studien DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) und UKPDS haben gezeigt, dass eine verbesserte Blutglukosestoffwechsellage beim Diabetes mellitus die mikrovaskulären sowie makrovaskulären Spätkomplikationen vermindern kann [40], [41], [163], [164].

Daraus ist abzuleiten, dass die chronische Hyperglykämie eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Entstehung diabetischer makrovaskulärer Erkrankungen spielt [114], [159].

Ebenso kann die Myokardfunktion, v. a. die diastolische Funktion, durch die Hyperglykämie

beeinträchtigt sein und kann durch eine Optimierung der Blutzuckereinstellung analog zur therapeutischen Verbesserung des kardiovaskulären Risikos verbessert werden [14], [92]. Bezüglich der diastolischen Dysfunktion besteht klinische Relevanz durch die hohe Prävalenz (50-70 %) und die schlechtere Prognose (2-4-fach erhöhte kardiale Mortalität) [18], [126], [157].

Bei einem erhöhten kardiovaskulären Risiko können auch Umweltfaktoren (Lebensstil und sozioökonomische Charakteristika) sowie genetische Faktoren eine Rolle spielen [125].

1.4.1 HbA1c-Wert

Der HbA1c-Wert wird heute als Maß für die durchschnittliche Blutzuckereinstellung der vorangehenden 8 bis 12 Wochen bestimmt. Ein bestimmter Prozentsatz der gesamten Hämoglobinkonzentration ist je nach Dauer und Ausmaß der Hyperglykämie irreversibel glykosyliert [3]. Das glykosylierte Hämoglobin HbA1c wird seit einiger Zeit als ein zuverlässiger Prädiktor für die Diagnose sowie Identifizierung von Personen mit einem erhöhten Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 empfohlen [91]. Der Grund dafür liegt größtenteils in der festgestellten Assoziation zwischen HbA1c-Wert und mikrovaskulärer Komplikationen [3]. Ausserdem gibt es Hinweise, dass ein erhöhter HbA1c-Wert ebenso ein Risikofaktor für makrovaskuläre Komplikationen sein kann [27], [151]. Das glykosylierte Hämoglobin hat gegenüber dem Nüchtern-Blutzucker einige Vorteile in der Diagnostik: es hat eine erhöhte Reproduzierbarkeit, die Patienten brauchen nicht nüchtern für die Blutabnahme zu sein und es ist ein bevorzugter Test für das Monitoring der glykämischen Kontrolle [2], [135], [149].

1.4.2 Nüchtern-Blutzucker

Im übrigen basiert in Klinik und Praxis die Beurteilung der Hyperglykämie auf Messungen des Nüchtern-Blutzuckers. Dieser Test ist sehr einfach und billig und das Ergebnis ist sofort verfügbar. So ist die Bestimmung des Nüchtern-Blutzuckers eine Standardmessung bei der Diagnose eines Diabetes mellitus in den USA [2]. In Frankreich basiert das Diabetes-Screening auf den Werten des Nüchtern-Blutzuckers [9]. Allerdings wird für eine effektivere Prognose eines Typ-2-Diabetes eine Kombination aus Bestimmung des Nüchtern-Blutzuckers und des HbA1c-Wertes empfohlen [142].

Allerdings weisen einige Studien darauf hin, dass Nüchtern-Blutzucker- oder HbA1c-Wert allein nicht für alle diabetischen Veränderungen, die schließlich zur Entwicklung von koronarer Herzerkrankung beitragen, verantwortlich sein können. Vielmehr wird in letzter Zeit eine entscheidende Rolle dem Zusammenhang zwischen postprandialer Hyperglykämie und kardiovaskulärer Erkrankung zugeschrieben [29], [100].

1.4.3 Postprandiale Hyperglykämie

Einige Studien wie die Hoorn Study [167], die Honolulu Heart Study [48], die Chicago Heart Study [106] sowie die DECODE Studie [38] konnten zeigen, dass die postprandiale Hyperglykämie als ein Prädiktor für das kardiovaskuläre Risiko gelten kann. Coutinho et al. haben diese Aussage in ihrer Meta-Analyse von 20 Studien zwischen 1966 und 1996 bestätigt [36]. Hanefeld et al. und Cavalot et al. sahen die postprandiale Hyperglykämie als einen unabhängigen

kardiovaskulären Risikofaktor [26], [72]. Das Vorhandensein der postprandialen Hyperglykämie ist ein signifikanter Prädiktor für Myokardinfarkt und Tod [22].

Einige andere Studien sahen einen Zusammenhang zwischen glykämischer Variabilität und Mortalität bei Patienten auf Intensivstation mit verschiedenen medizinischen, chirurgischen und traumatischen Diagnosen [52], [99].

Ebenso von Bedeutung ist die Rolle einer akuten Hyperglykämie in Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen. Eine Hyperglykämie während eines akuten kardiovaskulären Ereignisses führt zu einer ungünstigeren Prognose sowohl bei Myokardinfarkt als auch bei Aplex und zwar sowohl bei Diabetikern als auch bei Nichtdiabetikern [13], [70]. Zudem kann die intensive Insulintherapie während eines akuten Myokardinfarktes die langfristige Mortalität bei Diabetikern verringern, wie die DIGAMI Studie (Diabetes mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) zeigte [107].

Es steht fest, dass die postprandiale Hyperglykämie schon im Anfangsstadium des Typ-2-Diabetes (wenn der Nüchtern-Blutzucker sowie der HbA1c-Wert noch im Normbereich liegen können), zur Entstehung von makrovaskulären sowie mikrovaskulären Komplikationen führen kann [162]. Welche pathophysiologischen Mechanismen dabei eine wichtige Rolle spielen, wird mit jedem Jahr klarer. Trotzdem sind bis jetzt noch nicht alle Mechanismen bekannt. Zu den Wichtigsten gehören hierbei oxidativer Stress mit Bildung von freien Radikalen und endotheliale Dysfunktion. Diese beiden Mechanismen können zu direkten Schäden am Gefäßendothel führen und somit wesentlich zur Entstehung von Atherosklerose beitragen [65], [84].

So wurde eine enge Assoziation zwischen der postprandialen Hyperglykämie und Zunahme der IMT der A. carotis festgestellt [74]. Esposito et al. haben gezeigt, dass durch eine Verbesserung v. a. des postprandialen und nicht des Nüchtern-Blutzuckers eine Reduktion der IMT erzielt werden kann [54]. Bis jetzt wurde in Studien mit kleinen Fallzahlen gezeigt, dass eine bessere Blutzuckereinstellung kurz- oder langfristig die myokardiale Funktion optimieren kann. Allerdings beschäftigten sich diese Studien mit Nüchtern-Blutzucker- oder HbA1c-Werten [14], [16], [69]. Weiterhin ist wenig bekannt über den Zusammenhang zwischen postprandialer Hyperglykämie und myokardialer Funktion. Um die Prognose von Diabetikern zu verbessern, ist es von großer Bedeutung, die postprandialen Blutzuckerwerte zu optimieren und den Effekt auf die myokardiale Funktion zu untersuchen.

1.5 Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

1.5.1 Nichtmedikamentöse Therapie

Bei der Erstdiagnose vom Typ-2-Diabetes sollte zuerst mit einer nichtmedikamentösen Therapie begonnen werden. Dabei soll der Lebensstil durch eine erhöhte körperliche Aktivität sowie eine Ernährungsumstellung verändert werden. Da Typ-2-Diabetes vorwiegend bei adipösen Patienten vorkommt, kann diese Therapie erhebliche Erfolge zeigen und den Übergang auf eine medikamentöse Therapie zeitlich aufschieben. Diese Behandlung kann aber nur erfolgreich sein, wenn Patienten den ersten wichtigen Schritt, ihren Lebensstil zu verändern, bewusst und konsequent durchführen.

Durch eine Abnahme des Gewichts kann sich das Risiko, an Typ-2-Diabetes zu erkranken und somit das kardiovaskuläre Risiko sowie die totale kardiovaskuläre Mortalität verringern [43], [86], [87].

Der Kalorienentzug führt zur Normalisierung der Stoffwechsellage. Ausserdem kann eine Veränderung des Lebensstils sowie eine Reduzierung des Körpergewichts die glykämische Kontrolle, die diastolische myokardiale Funktion sowie die arterielle Steifigkeit (als aPWV - aortic puls wave velocity bestimmt) verbessern [10], [23].

1.5.2 Medikamentöse Therapie

Einige Studien haben demonstriert, dass eine gute glykämische Kontrolle die späten diabetischen und mikrovaskulären Komplikationen verringern und verzögern kann [42], [164].

Die Ergebnisse von epidemiologischen Studien haben gezeigt, dass jede Erhöhung des HbA1c-Wertes um 1 % mit einer 15 bzw. 18 %igen Erhöhung des relativen kardiovaskulären Risikos für Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes assoziiert ist [150].

Die beiden Studien UKPDS und DCCT haben einen niedrigen HbA1c-Wert mit vermindertem kardiovaskulärem Risiko assoziiert [42], [164]. DCCT hat bei Typ-1-Diabetikern gezeigt, dass eine verbesserte metabolische Kontrolle mit einem verminderten Risiko für eine Entwicklung oder Progression von mikrovaskulären (Retinopathie und Nephropathie), makrovaskulären und neuropathischen Komplikationen assoziiert ist [40], [41].

Die UKPDS hat untersucht, ob eine intensive glykämische Kontrolle das Risiko der makrovaskulären und mikrovaskulären Komplikationen vermindert und ob eine spezifische Art der Therapie erfolgreich sein kann. In dieser Studie wurden 3867 neudiagnostizierte Typ-2-Diabetiker zuerst 3 Monate diätetisch behandelt. Nach dieser Zeit waren die Nüchtern-Blutzuckerwerte durchschnittlich von 6,1 auf 15,0 mmol/l angestiegen. Es wurde eine intensivierete Therapie mit Sulfonylharnstoffen und Insulin oder Sulfonylharnstoffen und Chlorpropamid, Glibenclamid oder eine reine Diättherapie fortgesetzt. In den Gruppen mit der intensivierten Therapie wurde ein HbA1c-Wert von 7 % erreicht, dagegen in der Gruppe mit Diättherapie ein Wert von 7,9 %. Das Risiko von mikrovaskulären Komplikationen wurde bei der intensivierten Therapiegruppe im Vergleich zur Diätgruppe um 25 %, das Myokardinfarktrisiko um 16 % reduziert [164].

Die Ergebnisse der 7,8 Jahre dauernden Steno-2-Studie haben gezeigt, dass eine intensivierete Therapie eine Standardtherapie für die Behandlung des Typ-2-Diabetes sein sollte. An dieser Studie haben Patienten mit Typ-2-Diabetes und Mikroalbuminurie teilgenommen. Es wurden 80 Patienten mit konventioneller und 80 Patienten mit intensivierter Therapie behandelt. Am Ende dieser Studie wurde festgestellt, dass eine intensivierete Therapie, die auf eine Optimierung des HbA1c-Wertes, des Blutdruckes und der Blutfette zielt, das Risiko für kardiovaskuläre und mikrovaskuläre Komplikationen um ca. 50 % im Vergleich zur konventionellen Therapie reduziert [64].

Ausser Blutzuckereinstellung müssen sicherlich auch alle anderen Risikofaktoren, wie Hypertonie und Dyslipidämie intensiv behandelt werden [100].

Arterielle Hypertonie ist für ca. 75 % des kardiovaskulären Risikos verantwortlich, deswegen ist eine Blutdruckeinstellung auf $\leq 130/80$ mmHg von großer Wichtigkeit [156]. Eine Senkung des Gesamt-Cholesterinniveaus auf ≤ 200 mg/dl, sowie des LDL - Wertes auf ≤ 100 mg/dl und die Erhöhung der HDL - Cholesterinwerte auf ≥ 45 mg/dl, sowie eine Senkung des Triglyceridspiegels auf ≤ 150 mg/dl verbessert die Prognose des kardiovaskulären Risikos bei Diabetikern [128].

1.5.3 Insulin

Das Peptidhormon Insulin (lat. insula = Insel) wird von den β -Zellen des Inselapparats des Pankreas produziert. Insulin ist ein Protein, das aus 2 Polypeptidketten (α und β) unterschiedlicher Länge mit insgesamt 51 Aminosäuren besteht, die durch Disulfidbrücken miteinander verbunden sind (Abb. 1.1). Insulin wird zuerst als Präproinsulin synthetisiert und dann zu Proinsulin umgewandelt. Im Proinsulin werden die beiden Ketten durch ein C-Peptid miteinander verknüpft. Bei Insulinanaloga findet eine Veränderung der Primärstruktur statt [67]:

- Aspart-Insulin-Austausch der Aminosäure an Position 28 der β -Kette;
- Glargin-Insulin-Austausch der Aminosäure an Position 21 der α -Kette und Verlängerung der β -Kette;
- Detemir-Insulin-Myrinsäure ist an die Aminosäure Lysin in Position 29 der β -Kette angekoppelt.

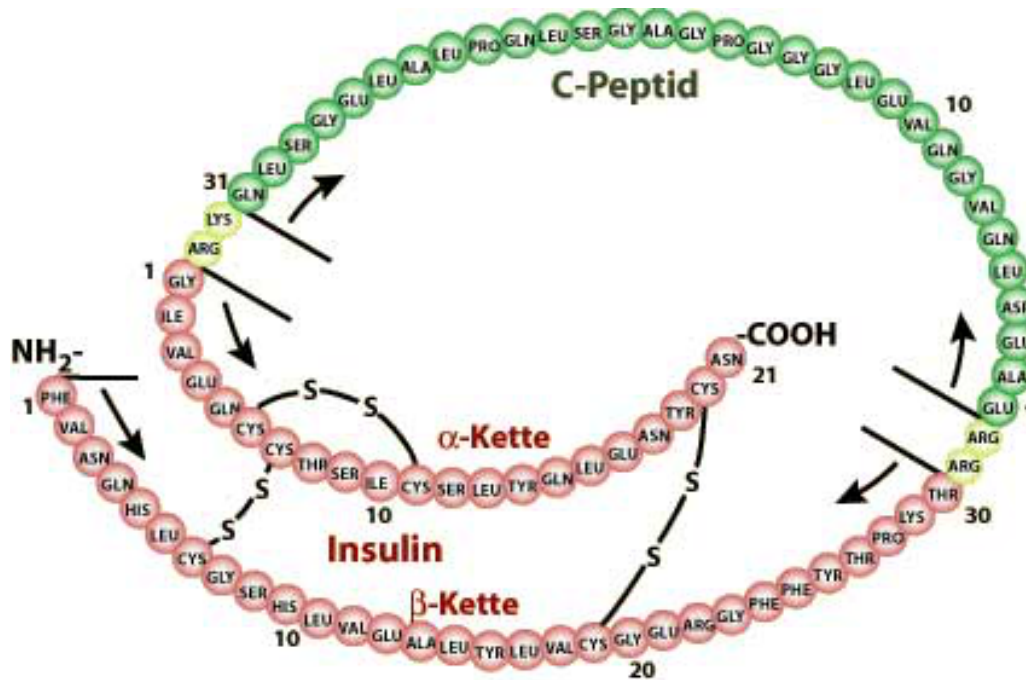


Abbildung 1.1: Insulinmolekül [144].

1.5.4 Insulintherapie

Die Insulintherapie wird dann bei Typ-2-Diabetikern eingesetzt, wenn die nichtmedikamentöse Therapie und die Anwendung von oralen Antidiabetika keine ausreichende metabolische Stoffwechsellage erzielen. Es stehen verschiedene Formen der Insulintherapie zur Verfügung:

- Monotherapie mit einem schnellwirksamen Insulin,
- Monotherapie mit einem langwirksamen Basalinsulin,

- die konventionelle Mischinsulintherapie (CT),
- die intensivierete konventionelle Insulintherapie (ICT).

Bei der konventionellen Mischinsulintherapie wird eine bestimmte Menge an Mischinsulin (schnellwirksames + langwirksames) zweimal täglich gespritzt. Die Patienten sind streng auf die Mahlzeiten und deren korrekten Zeitpunkt angewiesen, denn bei Nichteinhalten der Mahlzeiten-Schemas besteht die Gefahr von Hypoglykämien. Die intensivierete konventionelle Insulintherapie besteht aus der (3 maligen) Gabe von kurzwirksamem Insulin zu den Mahlzeiten und der einmaligen Gabe von langwirksamem Basalinsulin zur Nacht. Ein Vorteil dieser Insulintherapie ist die nicht notwendige strenge Anpassung der Patienten an den Zeitpunkt der Mahlzeiten. Als Nachteil kann die notwendige bessere Schulung und Mitarbeit der Patienten wie z. B. häufigere Blutzuckerkontrollen und adäquate Dosierung des Insulins innerhalb der ärztlich vorgegebenen Schemata angesehen werden. Das kardiovaskuläre Risiko bzw. die kardiovaskulären Endpunkte im Vergleich verschiedener Insulinregime sind in der Kumamoto - Studie publiziert worden und belegen die Überlegenheit eines ICT-Regimes gegenüber Mischinsulinen [119].

Es gibt verschiedene Formen der Insulinpräparate (Tabelle 1.1). Zu den traditionellen Normal- und Humaninsulinen sind die sogenannten Analoginsuline hinzugekommen.

Als Nachteile des Humaninsulins sind die Notwendigkeit von Zwischenmahlzeiten und das Risiko von Hypoglykämie, Nüchternhyperglykämie und Gewichtszunahme zu erwähnen. Aufgrund eines flachen Wirkungsverlaufs bei den Analoginsulinen ist deren Anwendung für die Patienten mit einer Reduktion der zuvor genannten Risiken verbunden [137], [165], [175], zudem mit verbesserten postprandialen Blutzuckerwerten [136], dies allerdings zu Lasten deutlich erhöhter Behandlungskosten für das Gesundheitssystem.

Derzeit gibt es wenig Studien bezüglich der Wirkung von verschiedenen Insulintypen in der konventionellen Mischinsulintherapie oder intensivierten konventionellen Insulintherapie auf die kardiovaskulären Endpunkte oder die Myokardfunktion. Hier sind einige Studien zu erwähnen, die sich mit den verschiedenen Insulintypen und ihrer Wirkung auf die postprandiale Stoffwechsellage beschäftigt haben.

Ohira et al. zeigten hier beispielsweise eine Verbesserung der postprandialen Hyperglykämie bei der Änderung des Mischinsulintherapieschemas von Human- auf Analoginsuline [118]. Eine andere Studie, die ein Analoginsulin (Aspart) gegenüber einem anderen Analoginsulin (Lispro) und einem Humaninsulin verglichen hatte, zeigte ebenfalls eine Verbesserung der postprandialen glykämischen Kontrolle bei Anwendung von Analoginsulin bei Typ-2-Diabetes [79]. Rosenfalck et al. verglichen die Wirkung von kurzwirksamem Analoginsulin gegenüber kurzwirksamem Humaninsulin bzw. Placebo auf die postprandiale Blutzuckerkontrolle bei Typ-2-Diabetikern. Bei der Gabe von kurzwirksamem Analoginsulin konnte eine verbesserte postprandiale Blutzuckerkontrolle erzielt werden [136]. Bei den Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 zeigten Vague et al., dass die Basal-Bolus-Therapie mit kurzwirksamem Insulin Aspart und langwirksamem Detemir gegenüber Insulin Aspart und langwirksamem NPH-Insulin zur verbesserten Blutzuckerkontrolle, signifikanter Reduktion des Hypoglykämierisikos und zusätzlich einer Verminderung des Körpergewichts führt [165]. Scognamiglio et al. zeigten, dass Analoginsuline im Vergleich zu Normalinsulin bei Typ-2-Diabetikern die postprandiale glykämische Kontrolle verbessern und zumindest partiell die myokardiale Perfusion verbessern können [148].

Tabelle 1.1: Insulinpräparate

Insulinart	Wirkung
<p>Schnellwirksame Insuline: Normalinsulin, Humaninsulin (Actrapid)</p>	<p>Wirkungseintritt nach 15-30 min; Wirkungsdauer ca. 5 Stunden; Wirkungsmaximum nach ca. 2-4 Stunden; Spritz-Ess-Abstand 15-30 min.</p>
<p>Analoginsuline: Insulin lispro (Liprolog); Insulin aspart (Novorapid)</p>	<p>Sehr rascher Wirkungseintritt innerhalb 15 min; Wirkungsdauer ca. 3 Stunden, verkürzt durch die raschere Resorption; kein Spritz-Ess-Abstand erforderlich.</p>
<p>Langwirksame Insuline: Humaninsulin (Neutral Protamin Hagedorn, NPH-Insulin) (Protaphane)</p>	<p>Wirkungsdauer 9-18 Stunden; Wirkungseintritt nach 0,5-1,5 Stunden (verzögerte Insulinfreisetzung wegen Kopplung mit einer schwer löslichen Substanz).</p>
<p>Analoginsuline: Glargin (Lantus), Detemir (Levemir)</p>	<p>Wirkungsdauer über 24 Stunden; Hexamere Anordnung in Insulinkristalle; haben einen flachen Wirkungsverlauf ohne signifikante Maxima.</p>
<p>Kombinationsinsuline ~ Mischinsuline: (Kurzwirksames Normalinsulin + NPH-Insulin) Mischverhältnis: 30 zu 70</p>	<p>Lange Wirkungsdauer; ursprünglich vor allem zur Gewöhnung des Patienten an eine Insulintherapie eingesetzt; Spritz-Ess-Abstand ca. 30 min.</p>

2 Fragestellung

Es gibt zur Zeit kaum Studien, die die Effekte unterschiedlicher Insulin Therapieschemata und postprandialer Blutzuckerkontrolle auf Myokardfunktion oder Gefäßfunktion untersucht haben.

Diese Arbeit stellt die Ergebnisse einer prospektiven Studie dar und beschäftigt sich mit folgenden Fragen:

1. Welche Insulin Therapieschemata führen zu einer optimierten postprandialen Stoffwechseleinstellung?
2. Ist mit der hierdurch erreichten Stoffwechselverbesserung auch eine Verbesserung der myokardialen und vaskulären Funktion assoziiert?
3. Gibt es signifikante Unterschiede zwischen den ärztlicherseits homogen behandelten Gruppen, die mit verschiedenen Insulin Therapieschemata behandelt wurden?
4. Bestehen signifikante Unterschiede in der Stoffwechseleinstellung und der Myokard- sowie Gefäßfunktion zwischen den ärztlicherseits homogen bzw. inhomogen behandelten Gruppen?

3 Methoden

3.1 Studienbeschreibung

Es wurden insgesamt 128 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht, davon waren:

- 61 Patienten, die mindestens ein Jahr an der soeben abgeschlossenen Lilly Studie 00045 teilgenommen hatten und dadurch ärztlich homogen geführt worden waren;
- 67 Patienten, die zusätzlich in unsere Studie eingeschlossen wurden und die entsprechend ihrer vorausgegangenen diabetischen Betreuung durch diverse Ärzte nicht homogen geführt worden waren.

All diese Patienten wurden als mögliche Teilnehmer der Anahum - Studie untersucht, einer prospektiven randomisierten offenen monozentrischen Langzeitstudie, die im Lehrkrankenhaus Bogenhausen der Technischen Universität München durchgeführt wurde. Die hier durchgeführte Analyse und Untersuchung bezieht sich jedoch ausschließlich auf die Ergebnisse dieser Erstuntersuchung als Resultat der vorausgegangenen Insulinregime.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

3.2.1 Einschlusskriterien

1. Patientenalter zwischen 40-80 Jahren
2. Patient nimmt Insulin (in den ärztlich homogen geführten Gruppen seit ≥ 2 Jahren; in den ärztlich nicht homogen geführten Gruppen auch kürzer)
3. Patient hat $BMI \leq 40 \text{ kg/m}^2$
4. Patient hat Diabetes mellitus Typ 2
5. Schriftliches Einverständnis des Patienten

3.2.2 Ausschlusskriterien

1. Proliferative diabetische Retinopathie
2. Schwere arterielle Hypertonie ($> 180/110 \text{ mmHg}$)
3. Schwere diabetische Nephropathie (Kreatinin $> 2,0 \text{ mg/dl}$)
4. Triglyceride $\geq 400 \text{ mg/dl}$

5. Maligne Erkrankung oder andere schwere Krankheiten (wie Leberzirrhose, chronische Infektionskrankheit), die Blutergebnisse oder Echoergebnisse beeinflussen können
6. Schwangerschaft oder Stillzeit
7. Drogeneinnahme oder Alkoholabusus
8. Psychische Krankheiten (wie Depression, Schizophrenie, Anorexia nervosa)
9. Gleichzeitige Teilnahme an anderen Studien

3.3 Diabetische Patienten der homogen geführten Gruppen der abgeschlossenen Lilly Studie

Es wurden Untersuchungen an insgesamt 61 Patienten durchgeführt, die mindestens ein Jahr an der Lilly Studie 00045 teilgenommen hatten. Diese hatte drei Therapie-Arme mit unterschiedlichen Insulinschemata. Diese drei unterschiedlichen Insulin Therapieschemata bildeten automatisch die Gruppenunterteilung:

- konventionelle Mischinsulintherapie (CT) mit Humansulin Profile III (30 % HI/70 % NPH);
- intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) mit Lispro/NPH;
- schnellwirksame Insulintherapie mit Humaninsulin (SIT).

3.3.1 Konventionelle Mischinsulintherapie (CT)

In dieser Gruppe wurden 20 Patienten, davon 11 Männer und 9 Frauen, untersucht. Das Durchschnittsalter lag bei 65 ± 7 Jahren. Die durchschnittliche Diabetesdauer war 10 ± 5 Jahre, die Insulindauer lag bei 3 ± 1 Jahren. Der HbA1c-Wert lag bei $6,6 \pm 0,6$ %. Die Patienten wurden mit einer durchschnittlichen Insulindosis von $51,8 \pm 35,2$ Insulineinheiten (IE) pro Tag therapiert. Als kardiovaskuläre Risikofaktoren zeigten sich eine arterielle Hypertonie bei 75 % der Patienten, bei 37 % der Patienten wurde eine Hyperlipidämie nachgewiesen, geraucht haben 16 % und der Body-Mass-Index lag bei $31,5 \pm 5,2$ kg/m². Die Häufigkeit einer koronaren Herzkrankheit (KHK) lag bei 25 %. Insgesamt 25 % der Patienten hatten einen Myokardinfarkt und 10 % einen Apoplex in ihrer Vorgeschichte.

3.3.2 Intensivierte konventionelle Therapie (ICT)

In dieser Gruppe waren 24 Patienten, davon 15 Männer und 9 Frauen. Das Durchschnittsalter lag bei 64 ± 7 Jahren. Durchschnittlich hatten die Patienten eine Diabetesdauer von 11 ± 6 Jahren, die mittlere Behandlungsdauer mit Insulin betrug wie in der ersten Gruppe 3 ± 1 Jahre. Der HbA1c-Wert lag bei $6,2 \pm 0,6$ %. Patienten wurden mit einer durchschnittlichen Insulindosis von $74,5 \pm 33,3$ IE pro Tag therapiert. Zu den kardiovaskulären Risikofaktoren zählten eine arterielle Hypertonie bei 68 % der Patienten und eine Hyperlipidämie bei 50 %. Siebzehn

Prozent waren Raucher und der Body-Mass-Index lag bei $33,0 \pm 4,1 \text{ kg/m}^2$. Die Häufigkeit von KHK lag auch hier bei 25 %. In der kardiovaskulären Vorgeschichte wiesen 25 % einen Herzinfarkt und 17 % einen Schlaganfall auf.

3.3.3 Schnellwirksame Insulintherapie (SIT)

Diese Gruppe enthielt 17 Patienten, davon 12 Männer und 5 Frauen. Das mittlere Alter betrug 63 ± 11 Jahre. Die Diabetesdauer lag im Durchschnitt bei 9 ± 5 Jahren, die mittlere Insulindauer betrug 3 ± 2 Jahre. Der HbA1c-Wert lag bei $6,4 \pm 0,7$ %. Die tägliche Insulindosis betrug im Durchschnitt $44,6 \pm 16,5$ IE. Als kardiovaskuläre Risikofaktoren lag eine arterielle Hypertonie bei 53 % der Patienten vor und eine Hyperlipidämie bei 47 %. Zu den Rauchern zählten 12 % und der Body-Mass-Index betrug $29,9 \pm 7,1 \text{ kg/m}^2$. Die Häufigkeit von KHK betrug in dieser Gruppe 12 %. Von allen Patienten berichteten jeweils 6 % einen Myokardinfarkt oder einen Apoplex in der Vorgeschichte gehabt zu haben.

3.4 Diabetische Patienten der inhomogen geführten Gruppen

Es wurden Untersuchungen an insgesamt 67 Patienten durchgeführt, die in unsere Studie zusätzlich eingeschlossen wurden. Es bestanden hierbei vier verschiedene Therapieschemata:

- intensivierte konventionelle Insulintherapie mit Lispro/NPH seit > 2 Jahren (ICT > 2 Jahren), bezeichnet als Gruppe B;
- intensivierte konventionelle Insulintherapie mit Lispro/NPH (seit wenigen Wochen)(ICT < 1 Monat), bezeichnet als Gruppe C;
- Insulintherapie mit Basalinsulin (Glargin), bezeichnet als Gruppe D;
- Patienten, die es am Untersuchungstag versäumt haben Insulin zur Testmahlzeit zu spritzen, bezeichnet als Gruppe E.

Diese Gruppen wurden mit der auf S.22 unter der 3.3.2 beschriebenen ärztlich homogen geführten intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) mit Lispro/NPH der abgeschlossenen Lilly Studie, hier als Gruppe A bezeichnet, verglichen.

3.4.1 Intensivierte konventionelle Therapie (ICT inhomogen > 2 Jahren) (Gruppe B)

27 Patienten, davon 20 Männer und 7 Frauen befanden sich in dieser Gruppe. Das Alter lag im Durchschnitt bei 60 ± 12 Jahren, die Diabetesdauer betrug im Durchschnitt 11 ± 8 Jahre und die mittlere Insulindauer lag bei 8 ± 8 Jahren. Der HbA1c-Wert betrug $7,4 \pm 1,5$ % und die tägliche Insulindosis lag im Durchschnitt bei $67,5 \pm 37,3$ IE. Bei 85 % der Patienten bestand eine arterielle Hypertonie, bei 46 % eine Hyperlipidämie, 22 % waren Raucher und der Body-Mass-Index betrug $33,1 \pm 5,5 \text{ kg/m}^2$. In der kardiovaskulären Vorgeschichte hatten 19 % der Patienten einen Myokardinfarkt und 15 % der Patienten einen Apoplex. Die Häufigkeit von

KHK betrug in dieser Gruppe 26 %.

3.4.2 Intensivierte konventionelle Therapie mit einer Dauer von wenigen Wochen (ICT inhomogen < 1 Monat) (Gruppe C)

Die Gruppe bestand aus 23 Patienten, davon 17 Männer und 6 Frauen. Das mittlere Alter lag bei 56 ± 12 Jahren. Durchschnittlich hatten Patienten eine Diabetesdauer von 6 ± 7 Jahren und eine Insulindauer von 11 ± 11 Tagen. Der HbA1c-Wert lag bei $9,4 \pm 2$ %. Die mittlere Insulindosis betrug $38,2 \pm 16,6$ IE pro Tag. Eine arterielle Hypertonie lag bei 87 % der Patienten und eine Hyperlipidämie bei 52 % vor, geraucht haben 48 % und der Body-Mass-Index betrug $30,4 \pm 4,7$ kg/m². Einen Myokardinfarkt erlitten 4 % und einen Schlaganfall 9 % der Patienten in der Vorgeschichte. Die Häufigkeit an KHK lag bei 17 %.

3.4.3 Insulintherapie mit Basalinsulin (Glargin) (Gruppe D)

In dieser Gruppe befanden sich 9 Patienten, ausschließlich Männer. Das mittlere Alter betrug 58 ± 6 Jahre, die mittlere Diabetesdauer lag bei 13 ± 9 Jahren, die Insulindauer betrug im Durchschnitt 3 ± 3 Jahre. Der HbA1c-Wert lag bei $7,9 \pm 1,6$ %. Patienten wurden mit einer mittleren Insulindosis von $43,2 \pm 55,0$ IE pro Tag therapiert. Achtundsiebzig Prozent der Patienten wiesen eine arterielle Hypertonie und 67 % eine Hyperlipidämie auf; 44 % waren Raucher, der Body-Mass-Index betrug $32,9 \pm 3,0$ kg/m². In dieser Gruppe wiesen 33 % der Patienten einen Myokardinfarkt und 11 % der Patienten einen Apoplex in der Vorgeschichte auf. Die Häufigkeit von KHK lag in dieser Gruppe bei 56 %.

3.4.4 Patienten, die es am Untersuchungstag versäumt haben, Insulin zur Testmahlzeit zu spritzen (Gruppe E)

8 Patienten befanden sich in dieser Gruppe, davon waren 6 Männer und 2 Frauen. Das durchschnittliche Alter lag bei 67 ± 9 Jahren, die durchschnittliche Diabetesdauer betrug 15 ± 12 Jahre und die Insulindauer betrug im Durchschnitt 3 ± 1 Jahre. Der HbA1c-Wert lag bei $7,0 \pm 1,2$ %. Die tägliche Insulindosis lag im Durchschnitt bei $38,4 \pm 16,3$ IE. Eine arterielle Hypertonie lag bei 80 % der Patienten und eine Hyperlipidämie bei 67 % vor, geraucht haben 50 % und der Body-Mass-Index betrug $29,1 \pm 3,0$ kg/m². Einen Myokardinfarkt hatten hier 43 % der Patienten in der Vorgeschichte gehabt und keiner einen Schlaganfall. Die Häufigkeit von KHK lag hier bei 43 %.

Die theoretische Gruppenzugehörigkeit anhand der bisherigen Therapieschemata ergab sich wie folgt: 5 Patienten gehörten zur ICT-Gruppe, 2 zur SIT- und einer zur CT-Gruppe.

3.5 Studienablauf und Befunddokumentation

3.5.1 Studienablauf

Bei den homogen geführten Gruppen wurden die Patienten nach der Abschlussuntersuchung der vorausgegangenen Lilly Studie 00045 über die mögliche Teilnahme an der Anahum-Studie informiert und nach schriftlichem Einverständnis der Termin zum ersten Untersuchungstag der Studie vereinbart.

Für die inhomogen geführten Gruppen waren Patienten mit stationärem Aufenthalt oder aus ambulanter Untersuchung bezüglich ihrer Anamnese und klinischer Befunde auf die Ein- und Ausschlusskriterien hin überprüft worden. Patienten, die für die Studie grundsätzlich geeignet waren, wurden angesprochen. Wenn diese Patienten Interesse an der Studienteilnahme zeigten, wurde mit Ihnen ein Termin zur Aufklärung und Unterschreiben des schriftlichen Einverständnisses vereinbart und anschließend ein Termin zum ersten Untersuchungstag der Studie vereinbart.

Bei der ersten Untersuchung fand zunächst ein Gespräch mit dem ärztlichen diabetologischen Ansprechpartner und das Ausfüllen eines standardisierten Fragebogens statt. Danach erfolgte eine Blutentnahme und eine Herzechokardiographie durch einen erfahrenen Fachmann nüchtern und 2 Stunden postprandial nach einem standardisierten Frühstück von 4 Broteinheiten (BE).

Die Therapie eines arteriellen Hypertonus oder einer Hypercholesterinämie bzw. eine Begleittherapie im Hinblick auf primäre oder sekundäre Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen blieb unverändert und wurde im Fragebogen aufgenommen.

3.5.2 Untersuchungsziele

- Auswirkung verschiedener Insulin Therapieschemata bei insulinpflichtigen Typ-2-Diabetikern auf Nüchtern-/ und postprandiale Blutzuckerwerte und auf die Herzfunktion am Beispiel einer standardisierten kohlenhydratreichen Testmahlzeit (45 g).
- Die Untersuchung der übrigen laborchemischen, hämodynamischen, kardialen und vasculären Parameter unter diesen Bedingungen.

3.5.3 Standardisierter Fragebogen

Die Befunddokumentation wurde mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens durchgeführt, der folgende Informationen enthielt:

- Alter,
- Gewicht,
- Körpergröße,

- die Berechnung des Body-Mass-Index (BMI) erfolgte aus Angaben über das Körpergewicht und die Körperlänge

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht}}{\text{Körperlänge}^2}, \quad [\text{kg}/\text{m}^2], \quad (3.1)$$

- Diabetesdauer,
- Dauer der Insulintherapie,
- eingenommene Medikamente: Begleitmedikation mit ACE-Hemmern, β -Blockern, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Calcium-Antagonisten, Diuretika, Nitraten, Acetylsalicylsäure sowie Statinen,
- Diabetestherapie mit oralen Antidiabetika (Metformin und Sulfonylharnstoffe),
- Insulinschema mit Insulineinheiten,
- kardiovaskuläre Endpunkte in der Krankheitsgeschichte wie Myokardinfarkt, Apoplex, perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) und coronary artery bypass graft (Z.n. Bypass-Operation, CABG),
- kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und Rauchen,
- Hypoglykämien pro Quartal: Hier wurden die Hypoglykämien subjektiv von Patienten anhand ihrer Symptomen definiert.

3.5.4 Insulindosierung

Jeder Patient brachte am Untersuchungstag sein eigenes Insulin mit. Vor dem standardisierten Frühstück, das 4 BE enthielt, kontrollierten die Patienten selbstständig ihren Blutzuckerwert. Dementsprechend berechneten Patienten selbst die Insulindosis, die sie spritzen mussten. Den wenigen Patienten, die erst vor kurzem angefangen hatten, Insulin zu spritzen und noch nicht genau die Dosis bestimmen konnten, wurde anhand der Tabelle, die jeder von Ihnen bei dem stationären Aufenthalt bekommen hatte, geholfen. Die Insulinmenge zur Deckung des prandialen Insulinbedarfs wurde subkutan in den Bauch injiziert. Je nach Insulin-Sorte (Human oder Analog) wurde mit dem Frühstück entsprechend entweder ca. 30 Minuten nach der Insulingabe oder sofort begonnen.

3.5.5 Standardfrühstück

Die Testmahlzeit aus Kohlenhydraten mit gemischtem glykämischem Index enthielt kein Eiweiß oder Fett und hatte folgende Zusammensetzung:

- eine Semmel und eine Scheibe Graubrot 20 g (3,5 BE),
- Diätmarmelade 20 g (1/2 BE),
- 1 Tasse Früchtetee.

3.5.6 Blutentnahme

Am Untersuchungstag waren die Probanden nüchtern und hatten vor der ersten Blutabnahme kein Insulin gespritzt. Mit dem System Micro Flo (Infusions-Set mit Flügelkanüle, steril mit Luer-Lock) wurde aus der Kubitalvene die erste Blutentnahme zur Bestimmung der Nüchternwerte entnommen. Die zweite Blutentnahme erfolgte zwei Stunden postprandial auf dieselbe Weise.

Vor dem standardisierten Frühstück wurden 4 Standard-Entnahmeröhrchen (2 Serumröhrchen je Monovette Serum 7,5 ml, ein EDTA-Röhrchen Monovette S 2,7 ml EDTA) und ein Glukose/Lactat-Röhrchen (Monovette S 2,7 ml Glukose) sowie nach dem standardisierten Frühstück 2 Serumröhrchen und ein Glukose/Lactat-Röhrchen entnommen. Je ein Standard-Entnahmeröhrchen, das nüchtern und 2 Stunden postprandial entnommen worden war, wurde zentrifugiert und nach Abpipetieren des Serums bei -80°C eingefroren.

Die übrigen Standard-Entnahmeröhrchen wurden ins Krankenhaus rechts der Isar der Technischen Universität München in das Institut der klinischen Chemie zur Routinebestimmung der Laborwerte weitergeleitet.

Nach Anamnese sowie Blutabnahme erfolgte die Messung von kardialen Parametern mittels Echokardiographie und Gewebedoppleruntersuchung sowie die Messung von vaskulären Parametern mittels Ultraschall.

3.6 Bestimmung der laborchemischen, hämodynamischen, kardialen und vaskulären Parameter

3.6.1 Laborchemische Parameter

Alle Laborwerte wurden im Institut für klinische Chemie des Klinikums der Technischen Universität rechts der Isar in München mit routinemässigen Verfahren durchgeführt.

Untersucht wurden folgende laborchemische Parameter:

- Plasmaglukose nüchtern und postprandial (mg/dl),
- Δ Glukose als Differenz zwischen postprandialer und Nüchtern-Plasmaglukose:

$$\Delta \text{ Glukose} = \text{Plasmaglukose postprandial} - \text{Plasmaglukose nüchtern}, \quad [\text{mg/dl}], \quad (3.2)$$

- HbA1c (%),
- Seruminsulin nüchtern und postprandial ($\mu\text{IU/ml}$),
- Triglyceride (TG) nüchtern und postprandial (mg/dl),
- Cholesterin nüchtern und postprandial (mg/dl),
- HDL nüchtern und postprandial (mg/dl),

- LDL nüchtern und postprandial (mg/dl),
- Kalium (mmol/l),
- Kreatinin (mg/dl),
- CRP (mg/dl),
- Leukozyten ($10^3/\mu\text{l}$),
- Erythrozyten (Mio./ μl),
- Hämoglobin (g/dl),
- Hämatokrit (%),
- Thrombozyten ($10^3/\mu\text{l}$).

Bei den homogen geführten Gruppen wurden zusätzlich die löslichen vaskulären Zelladhäsionsmoleküle (sVCAM), die als Marker für die endotheliale Dysfunktion und frühe Arteriosklerose gelten sowie Nitrotyrosin als Marker für den oxidativen Stress jeweils nüchtern und postprandial bestimmt. Zur Bestimmung dieser Parameter wurden tiefgefrorene Plasmaproben zu Professor Dr. Ceriello in die Abteilung für Pathologie und experimentelle und klinische Medizin an der Universität Udine geschickt, wo sie mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) bestimmt wurden (sVCAM in ng/ml und Nitrotyrosin in nmol/l) [30], [31].

3.6.2 Hämodynamische Parameter

Es wurden folgende hämodynamische Parameter bestimmt:

- Blutdruck - systolisch und diastolisch (RR) (mmHg),
- Herzfrequenz (HF)(Schläge/min),
- Puls pressure (PP):

$$\text{PP} = \text{RR systolisch} - \text{RR diastolisch}, \quad [\text{mmHg}], \quad (3.3)$$

- Rate Pressure Product (RPP):

$$\text{RPP} = \text{HF} \cdot \text{RR systolisch}, \quad [\text{mmHg}/\text{min}]. \quad (3.4)$$

RR und HF wurden jeweils nüchtern und 2 Stunden postprandial gemessen und PP und RPP ebenfalls nüchtern sowie postprandial errechnet.

3.6.3 Kardiale Parameter

Mittels Herzechokardiographie (u. a. auch mit Gewebedopplerverfahren) wurden folgende kardiale Parameter untersucht:

- systolische und diastolische Myokardgeschwindigkeit, gemessen als regionale myokardiale Spitzengeschwindigkeiten in der Systole (V_s), Früh- (V_e) und Spätdiastole (V_a) nüchtern und postprandial (cm/s),
- altersadaptierte errechnete Normwerte der regionalen myokardialen Spitzengeschwindigkeiten: $V_{s_{norm}}$ und $V_{e_{norm}}$ (cm/s),
- die Differenz des gemessenen Myokardgeschwindigkeitswertes zum errechneten altersadaptierten Normwert als dV_s (systolisch) und dV_e (diastolisch) nüchtern und postprandial (cm/s),
- traditionelle diastolische Myokardfunktion, gemessen als frühdiastolische (E) und spätdiastolische (A) Flussgeschwindigkeit über der Mitralklappe nüchtern und postprandial (cm/s),
- Verhältnis von E/A nüchtern und postprandial,
- Endsystolische und enddiastolische Größe des linken Ventrikels nüchtern und postprandial (mm),
- Septumdicke und posteriore Wanddicke (PW) des linken Ventrikels (mm),
- Längsdurchmesser des linken Vorhofs (LA) nüchtern und postprandial (mm).

3.6.4 Vaskuläre Parameter

Mittels Ultraschall der rechten Arteria carotis communis wurden folgende vaskuläre Parameter jeweils nüchtern und 2 Stunden postprandial bestimmt:

- Intima-Media-Dicke (IMT) (mm),
- Pressure Strain Elasticity Modulus (ε) (kPa),
- Steifigkeitsindex (β),
- Pulswellengeschwindigkeit (PWV) (m/s),
- Augmentation Index (AI) (%),
- Wave intensity (WI), gemessen als erste positive Spitze $W1$ (m/s³).

3.7 Echokardiographie- und Gewebedoppleruntersuchung

3.7.1 Echokardiographie

Die Untersuchung der Patienten wurde mit einem kommerziell verfügbaren Ultraschallgerät (ALOKA SSD-5500), das mit Gewebedoppler und einem 2,5 MHz Transducer ausgestattet war, durchgeführt.

Patienten wurden bei der Herzechokardiographie in Linksseitenlage mit dem linken Arm möglichst nahe am Kopf gelagert.

3.7.2 EKG-Registrierung

Patienten wurden mit 3 Elektroden auf linker und rechter Schulter sowie am linken Rippenbogen versorgt und an das Elektrokardiogramm angeschlossen. Das wurde als ein Einkanal-EKG simultan auf dem Monitor des Ultraschallgerätes registriert.

3.7.3 Konventionelle Echokardiographie

Im parasternalen Längsschnitt wurden mittels M-Mode-Echokardiographie bzw. zweidimensionaler Echokardiographie und in dem apikalen 4-Kammerblick wurden der Durchmesser des linken Ventrikels, die Dicke des Septums und die Dicke der linksventrikulären posterioren Wand bestimmt.

Im apikalen 4-Kammerblick wurde der endsystolische Durchmesser des linken Vorhofs in Längsachse gemessen.

3.7.4 Gepulster Doppler

Im apikalen 4-Kammerblick wurde mittels gepulstem Doppler (PW-Doppler) die transmitrale Einstromgeschwindigkeit (ein traditioneller Parameter der globalen diastolischen Funktion des linken Ventrikels) in Höhe der Mitralsegelspitze erfasst. Dabei wurden zwei Parameter bestimmt:

- E-Flussgeschwindigkeit (E wie early) des frühdiastolischen Einstroms vom linken Vorhof in den linken Ventrikel aufgrund der linksventrikulären Relaxation,
- A-Flussgeschwindigkeit (A wie Atrial) des spätdiastolischen Einstroms aufgrund der Vorhofkontraktion [35], [83].

Die E- und A-Geschwindigkeiten wurden als Mittelwert von drei aufeinanderfolgenden Herzzyklen bestimmt.

3.7.5 Gewebedopplerechokardiographie

Mit der Gewebedopplerechokardiographie wurde die regionale und globale systolische und diastolische myokardiale Funktion in Form der entsprechenden myokardialen Spitzengeschwindigkeiten gemessen.

Insgesamt wurden 6 Messungen im 4-Kammerblick, 2-Kammerblick und 3-Kammerblick für die Aufzeichnung der regionalen Geschwindigkeitskurven des linken Ventrikels durchgeführt. Zuerst wurden im apikalen 4-Kammerblick 2 basale myokardiale Segmente in der septalen und lateralen Wand, danach im 2-Kammerblick weitere 2 Segmente in der inferioren und anterioren Wand und schliesslich im 3-Kammerblick die letzten 2 Segmente in der posterioren und antero-septalen Wand aufgezeichnet. Um daraus die maximale systolische Geschwindigkeit (V_s), die maximale frühdiastolische Geschwindigkeit (V_e) und die maximale spätdiastolische Geschwindigkeit (V_a) zu bestimmen, wurden die Mittelwerte aus drei aufeinanderfolgenden Herzzyklen verwendet (Abb. 3.1).

Die globale myokardiale Funktion wurde als Mittelwert aus allen 6 regionalen Wandabschnitten in Bezug auf die Systole, die frühe Diastole und die späte Diastole in cm/s berechnet [18].

Zusätzlich wurde eine Zuordnung zu normaler oder pathologischer myokardialer Funktion getroffen anhand der Berechnung und Differenzbildung zum altersbezogenen Normwert. Es ist bekannt, dass für gesunde Menschen ein Zusammenhang zwischen der Höhe der frühdiastolischen Myokardgeschwindigkeit und dem Alter in Form einer inversen Korrelation besteht [78]. Jedes Jahr verliert der Mensch aufgrund des physiologischen Alterns ca. 0,16 cm/s seiner diastolischen Geschwindigkeit. Und so können die Grenzwerte der normalen diastolischen Myokardgeschwindigkeit als eine Abgrenzung zur pathologischen Funktion individuell in Relation zum Alter berechnet werden. Nach von Bibra et al. dient dazu folgende Formel:

$$V_{e_{\text{norm}}} = -0,15 \cdot \text{Jahre} + 18 \text{ [cm/s]}. \quad (3.5)$$

Diese Formel wurde mit gesunden Kontrollpersonen erstellt [18]. Der so errechnete Grenzwert für eine normale Myokardgeschwindigkeit wurde dann im Vergleich zur aktuell und individuell gemessenen diastolischen Myokardgeschwindigkeit gesetzt und niedrigere individuell gemessene Werte als pathologisch eingestuft.

Analog dazu erfolgten die Berechnungen der altersbezogenen Normwerte bzw. Grenzwerte in Bezug auf eine vorliegende systolische myokardiale Dysfunktion nach der Formel:

$$V_{s_{\text{norm}}} = -0,05 \cdot \text{Jahre} + 10 \text{ [cm/s]}. \quad (3.6)$$

Dementsprechend wurde die Differenz der gemessenen Werte V_s und V_e der Myokardgeschwindigkeit zum errechneten altersadaptierten Normwert $V_{s_{\text{norm}}}$ und $V_{e_{\text{norm}}}$ bestimmt ($V_s - V_{s_{\text{norm}}}$ bzw. $V_e - V_{e_{\text{norm}}}$). Negative Werte bedeuteten eine systolische bzw. eine diastolische Dysfunktion.

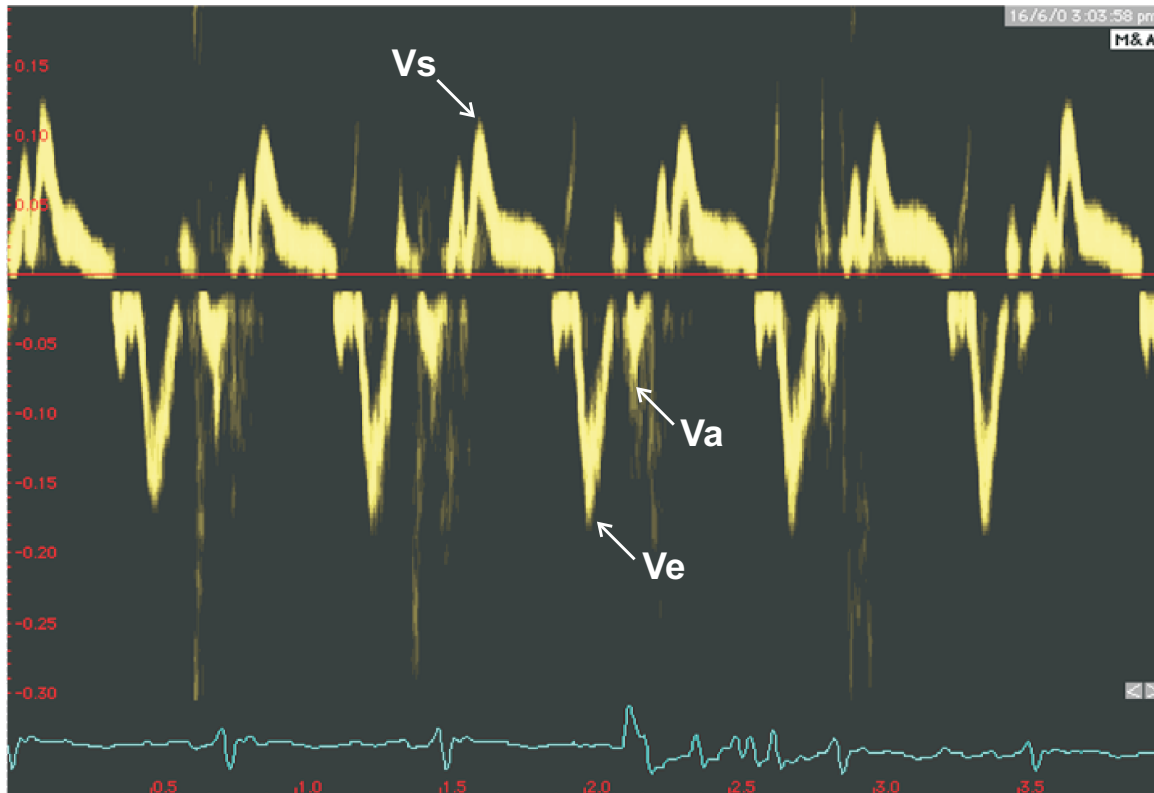


Abbildung 3.1: Darstellung des Gewebedoppler-Signals des Myokards in Form der systolischen Myokardgeschwindigkeit V_s , der frühdiastolischen Myokardgeschwindigkeit V_e und der spätdiastolischen Myokardgeschwindigkeit V_a . Unterhalb des Doppler-signals die EKG-Ableitung.

3.8 Vaskulärer Ultraschall

Nach den echokardiographischen Untersuchungen wurde die Untersuchung der rechten Arteria carotis communis mittels Ultraschall durchgeführt.

Mit einem Linearschallkopf von 13 MHz wurden mit kombiniertem Doppler und einem Echo-Tracking System (ALOKA SSD-5500) als vaskuläre Parameter die Intima-Media-Dicke (IMT), der arterielle Steifigkeitsindex (β), Pressure Strain Elasticity Modulus (ε), die Pulswellengeschwindigkeit (PWV), der Augmentation Index (AI) sowie die Wave Intensity (WI) gemessen. Bei dieser Untersuchung wurden Patienten gerade auf dem Rücken mit etwas überstrecktem Hals gelagert.

Der Ultraschallkopf wurde im Bereich der rechten Arteria carotis communis, ca. 1,5-2 cm proximal des Bulbus carotis, nach etablierten Standards aufgesetzt. Er wurde so ausgerichtet, dass der Intima-Media-Komplex an beiden (der vorderen und der hinteren) Wand des Gefäßes in der longitudinalen Ansicht bei maximalem innerem Gefäßdurchmesser gut darstellbar war. Die Intima-Media-Dicke (IMT) wurde als der Abstand zwischen den Grenzflächen vom Lumen und der Intima bzw. von der Media zur Adventitia bestimmt, gemessen in mm [154]. Das Echo-Tracking wurde am Rand der Adventitia durchgeführt; so konnten die Durchmesseränderungen der Arteria carotis während des Herzzyklus gemessen werden [8]. Es wurden sechs aufeinander-

derfolgende Herzzyklen für die Durchschnittsberechnung ausgewählt. Die ganze Untersuchung wurde drei mal bei jedem Patienten wiederholt. Der arterielle Blutdruck wurde während der Untersuchung mittels eines automatischen Blutdruckmessgerätes (boso-medicus, Bosch+Sohn GmbH u. Co. KG) gemessen. Die Manschette des Messgerätes wurde am rechten Oberarm befestigt und die Durchschnittswerte aus insgesamt drei Messungen ermittelt.

3.8.1 Steifigkeitsparameter

Die Steifigkeitsparameter (β) und Pressure Strain Elasticity Modulus (ε) wurden mit einem radiofrequenzgestützten Echo-Tracking System gemessen. Diese Methode ermöglicht die Online-Berechnung dieser Steifigkeitsparameter während eines Herzzyklus (Abb. 3.2).

Mit Hilfe von Echo-Tracking System konnten die kontinuierlichen Änderungen des Gefäßdurchmessers bei einer Frequenz von 1 kHz registriert werden [160]. Sugawara et al. zeigten, dass Durchmesseränderungen praktisch identisch zu den arteriellen Druckänderungen sind [160]. Diese Feststellung ermöglicht es, die arteriellen Druckkurven aus der Durchmesseränderung zu berechnen, indem man die Maximal- und Minimalwerte der Arterienmesserkurve mit den systolischen und diastolischen Blutdruckwerten eicht.

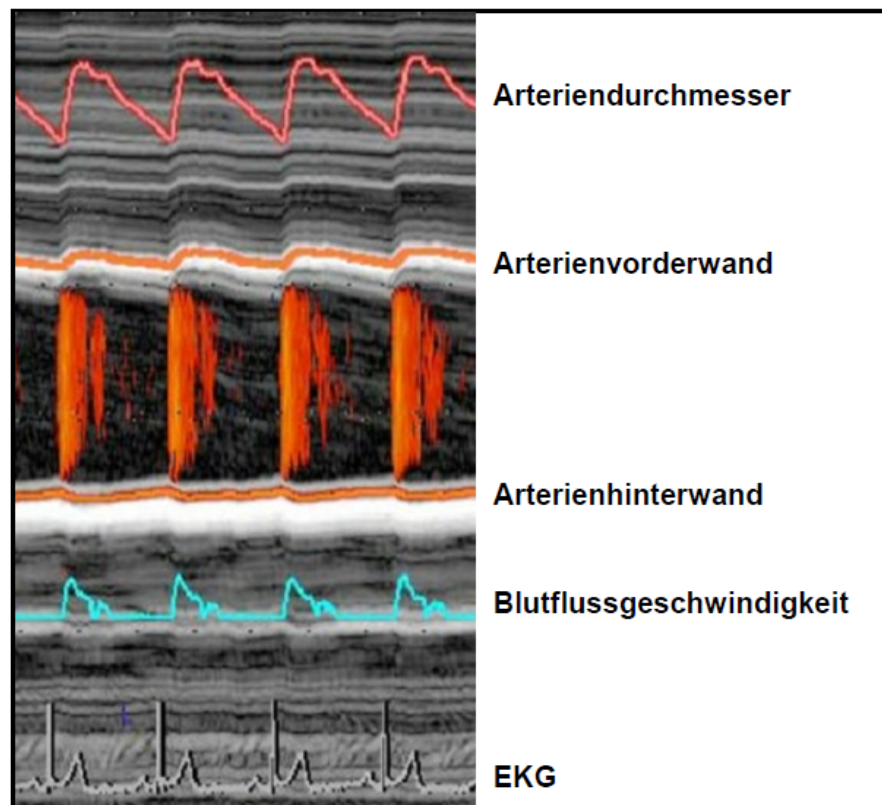


Abbildung 3.2: Aufzeichnung der Durchmesseränderungen der rechten Arteria carotis mittels M-Mode Ultraschall. Unten sind die Blutflussgeschwindigkeitskurve und die EKG-Ableitung aufgetragen.

Der Steifigkeitsparameter β wurde online berechnet als Division des natürlichen Logarithmus von systolischem (P_s) zu diastolischem (P_d) Blutdruck durch die relative Veränderung des Durchmessers (D_s - maximaler; D_d - minimaler Durchmesser der Arteria carotis) [45], [116], die mindestens über 5 aufeinanderfolgende Herzzyklen gemittelt wurde:

$$\beta = \frac{\ln \frac{P_s}{P_d}}{\frac{(D_s - D_d)}{D_d}} \quad . \quad (3.7)$$

Durch den Steifigkeitsindex β besteht die Möglichkeit die arterielle Steifigkeit relativ unabhängig vom Blutdruck zu beurteilen [94]. β ist dimensionslos.

Der Pressure Strain Elasticity Modulus (ε) dient der Beurteilbarkeit der Steifigkeit der Arteria carotis communis und wurde mittels Echo-Tracking Systems online ermittelt. Zur Berechnung des Pressure Strain Elasticity Modulus ε in kPa, wurde folgende Formel verwendet, die sich aus der Veränderung des Blutdruckes geteilt durch die relative Veränderung des Durchmessers zusammensetzt [141], wobei P_s den systolischen und P_d den diastolischen sowie D_s den maximalen und D_d den minimalen Durchmesser der Arteria carotis bezeichnen:

$$\varepsilon = \frac{P_s - P_d}{\frac{(D_s - D_d)}{D_d}}, \quad [\text{kPa}]. \quad (3.8)$$

Zusätzlich wurde die Pulswellengeschwindigkeit (PWV), in m/s gemessen, mit der Gleichung nach Waterhammer ermittelt, welche die Veränderung des Blutdruckes ($P_s - P_d$) geteilt durch die Veränderung der Blutflussgeschwindigkeit ($U_s - U_d$) in Relation zu der Dichte ρ des Blutes setzt [77]:

$$\text{PWV} = \frac{P_s - P_d}{\frac{(U_s - U_d)}{\rho}}, \quad [\text{m/s}]. \quad (3.9)$$

Dieser Parameter spielt eine große Rolle in der vaskulären Hämodynamik und ist hauptsächlich mit den elastischen Eigenschaften der Arterienwand in einer bestimmten Region (z. B. der Arteria carotis communis) verbunden. Somit ist es wichtig die Pulswellengeschwindigkeit nicht über eine längere Strecke sondern an einem bestimmten Punkt zu messen, um so eine präzise Aussage über eine kleine Region (z. B. der Arteria carotis communis) treffen zu können [77].

Nach Woodman [173] wurde der Augmentation Index (AI) als Verhältnis der Druckdifferenz von der Schulter der aortalen Welle und dem Maximum des zentralen systolischen Druckes (ΔP) und der Blutdruckamplitude berechnet:

$$\text{AI} = \frac{\Delta P}{\text{PP}} \cdot 100, \quad [\%]. \quad (3.10)$$

Dieser ist mit der Größe und Geschwindigkeit von sowohl zentralen, als auch peripheren Wellenreflexionen verkettet.

Weiterhin wurde die Wave Intensity (WI) untersucht, ein neuer hämodynamischer Index, der Informationen über die Interaktionen des Herzens und des vaskulären Systems liefert [116]. Während der Kontraktion des linken Ventrikels bildet sich eine Welle, die sich im Blutkreislaufsystem weiter ausbreitet und die Leistung des linken Ventrikels widerspiegelt. Diese Wave Intensity hat während des Herzzyklus 2 positive Peaks, W1 und W2. Der erste Peak W1 tritt während der Frühsystole auf und wird mit der Beschleunigung des Blutflusses sowie dem Anstieg des Blutdruckes in Aorta assoziiert (Kompressionswelle) [8], [132]. Der erste Peak nimmt an Größe mit der Zunahme der Kontraktilität des Herzens zu [116]. Der zweite Peak W2 tritt am Ende der Systole mit der Abnahme der Kontraktion des linken Ventrikels auf und ist mit der Verlangsamung des Blutflusses aus dem linken Ventrikel und dem Abfall des aortalen Blutdruckes assoziiert (Expansionswelle) [116]. (Der zweite Peak W2 wurde in dieser Arbeit nicht verwendet).

Die Messung der Wave Intensity erfolgte an der rechten Arteria carotis communis an der gleichen Stelle, an welcher die übrigen Steifigkeitsparameter gemessen wurden. Diese Messung kann mittels Farbdoppler und Echo-Tracking System in Echtzeit nicht-invasiv durchgeführt werden. Das Farbdopplersystem wird für die Analyse der Blutflussgeschwindigkeit und die Echo-Trackingmethode zur Ermittlung von Durchmesseränderungen gebraucht [116]. Dafür werden zur Messung von Durchmesseränderungen und Blutflussgeschwindigkeit zwei unterschiedliche Ultraschallstrahlen, die unabhängig voneinander gesteuert werden können, verwendet. Sie wurden so ausgerichtet, dass der Winkel zwischen dem Echostrahl und der Blutflussrichtung $< 70^\circ$ betrug.

Der Parameter der Wave Intensity wurde online wie folgt ermittelt [116], [120], [160]:

$$WI = \frac{dP}{dt} \cdot \frac{dU}{dt}, \quad [\text{mmHg} \cdot \text{m/s}^3]. \quad (3.11)$$

wobei dP/dt die Ableitung des Blutdruckes nach der Zeit und dU/dt die Ableitung der Blutflussgeschwindigkeit nach der Zeit darstellt. Die Wave Intensity wird in $\text{mmHg} \cdot \text{m/s}^3$ gemessen und kann an jeder Stelle des Herzkreislaufes bestimmt werden.

3.9 Erfassung sämtlicher Daten und Vermeidung von Untersuchungsbias

Zusammen mit den echokardiographischen Auswertungen wurden die Laborwerte und alle Daten des ausgefüllten standardisierten Fragebogens in die Tabelle im Programm Excel (Microsoft Office Excel 2003 (11.8169.8221) SP3) durch die Autorin eingegeben.

Die Vermeidung von Untersuchungsbias wurde wie folgt reduziert: Patienten wussten zwar ihren Insulintyp, aber nicht, welche Auswirkung er auf postprandialen Stoffwechsel oder kardiovaskuläre Funktion haben könnte. Die Laborantinnen der klinischen Chemie kannten weder die klinischen Daten noch die Therapieschemata der Patienten. Der echokardiographische Untersucher hatte ebenfalls keinen Einblick in die Insulinschemata oder klinischen Daten der Patienten. Der beratende Diabetologe war nicht in die Datenerhebung involviert.

3.10 Statistische Auswertung

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit SPSS Version 16.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Die deskriptiven Statistiken der kompletten Daten werden in Tabellenform dargestellt.

Die Daten wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft und die Vergleiche zweier verbundener Parameter mit dem gepaarten t-Test bzw. dem Wilcoxon signed-rank-Test durchgeführt.

Der Vergleich mehrerer unabhängiger Gruppen wurde mit dem Verfahren einfaktorielle ANOVA (Analysis of variance) durchgeführt. Der Posthoc-Mehrfachvergleich innerhalb mehrerer Gruppen erfolgte mit dem Verfahren LSD (Least Significant Difference).

Mit Δ werden die postprandialen Veränderungen eines Parameters (z. B. Blutzucker) beschrieben (postprandialer Wert - Nüchternwert).

Mit d werden die Differenzen des gemessenen zum altersadaptierten errechneten Normwert der Myokardfunktion bezeichnet.

Das Signifikanzniveau wurde für alle Berechnungen auf $p < 0,05$ festgelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Vollständige Daten der homogen geführten Gruppen

Die Gruppen werden immer in der folgenden Reihenfolge genannt und verglichen: konventionelle Mischinsulintherapie (CT) vs. intensivierete konventionelle Therapie (ICT) vs. schnellwirksame Insulintherapie (SIT).

4.1.1 Demographische und klinische Daten

Insgesamt wurden in diesen Gruppen 61 Patienten untersucht. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Bezug auf die Geschlechtsverteilung zwischen den 3 Gruppen (55 % vs. 63 % vs. 71 % männlich). Die Altersverteilung (65 ± 8 Jahre vs. 64 ± 7 Jahre vs. 63 ± 11 Jahre), die Körpergröße ($169,6 \pm 8,6$ cm vs. $171,5 \pm 7,1$ cm vs. $170,4 \pm 8,8$ cm) sowie der Body-Mass-Index ($31,5 \pm 5,2$ kg/m² vs. $33,0 \pm 4,1$ kg/m² vs. $29,9 \pm 7,1$ kg/m²) waren ebenfalls ohne signifikante Unterschiede.

Die Diabetesdauer (10 ± 5 Jahre vs. 11 ± 6 Jahre vs. 9 ± 5 Jahre) sowie Insulindauer (3 ± 1 Jahre vs. 3 ± 1 Jahre vs. 3 ± 2 Jahre) waren zwischen den Gruppen sehr ähnlich. In Bezug auf die kardiovaskulären Endpunkte zeigte sich hier ebenfalls eine ähnliche prozentuale Anzahl in allen 3 Gruppen. Die kardiovaskulären Endpunkte (Myokardinfarkt, Apoplex, CABG und PTCA) und die kardiovaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie sowie Rauchen) waren in allen Gruppen miteinander vergleichbar. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich lediglich bei der Insulindosis zwischen den Gruppen CT und ICT ($51,8 \pm 35,2$ IE vs. $74,5 \pm 33,3$ IE, $p < 0,05$). Alle Daten sind der Tabelle 4.1 zu entnehmen.

Tabelle 4.1: Demographische und klinische Daten

Parameter	CT n = 20	ICT n = 24	SIT n = 17	p_1
Geschlecht (Männer %)	55	63	71	0,634
Alter (Jahre)	65 ± 8	64 ± 7	63 ± 11	0,818
Größe (cm)	169,6 ± 8,6	171,5 ± 7,1	170,4 ± 8,8	0,749
Gewicht (kg)	91,1 ± 19,7	96,9 ± 12,3	87,2 ± 22,7	0,235
BMI (kg/m ²)	31,5 ± 5,2	33,0 ± 4,1	29,9 ± 7,1	0,210
Diabetesdauer (Jahre)	10 ± 5	11 ± 6	9 ± 5	0,290
Insulindauer (Jahre)	3 ± 1	3 ± 1	3 ± 2	n.app.
Insulindosis (IE/Tag)	51,8 ± 35,2	74,5 ± 33,3*	44,6 ± 16,5	0,014
Hypoglykämie	5,3 ± 9,0	11,7 ± 16,7	7,2 ± 10,7	0,340
KV VORGESCHICHTE:				
Myokardinfarkt (%)	25	25	6	0,251
PTCA (%)	10	17	6	0,561
CABG (%)	5	12	0	0,285
Apoplex (%)	10	17	6	0,561
KHK (%)	25	25	12	0,540
Hypertonie (%)	75	68	53	0,369
Hyperlipidämie (%)	37	50	47	0,703
Rauchen (%)	16	17	12	0,909
MEDIKATION:				
β-Blocker (%)	42	29	7	0,070
ACE-Hemmer (%)	42	48	40	0,895
Ca ²⁺ -Antagonist (%)	17	14	13	0,963
ATII-Antagonist (%)	10	5	13	0,667
Nitrate (%)	0	0	0	-
Statin (%)	26	38	40	0,656
ASS (%)	32	36	47	0,672
Diuretikum (%)	26	24	20	0,916
Metformin (%)	26	5	7	0,122
Sulfonylharnstoffe (%)	0	0	0	-

Angaben sind Mittelwerte und Standardabweichungen bzw. Prozente; p_1 - Signifikanz des ANOVA-Tests für den Intergruppenvergleich; * $p < 0,05$ vs. CT;

PTCA - perkutane transluminale koronare Angioplastie, CABG - Z.n. Bypass-Operation.

4.1.2 Hämodynamische Charakteristika

Bei den hämodynamischen Parametern ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Alle hämodynamischen Daten sind in der Tabelle 4.2 dargestellt.

Tabelle 4.2: **Hämodynamische Daten**

Parameter	CT n = 20	ICT n = 24	SIT n = 17	p_1
RR syst. nü (mmHg)	153 ± 30	153 ± 23	145 ± 21	0,552
RR syst. pp (mmHg)	151 ± 28	149 ± 18	137 ± 16	0,133
RR diast. nü (mmHg)	83 ± 16	85 ± 10	79 ± 10	0,344
RR diast. pp (mmHg)	82 ± 15	79 ± 10	78 ± 7	0,647
HF nü (Schläge/min)	69 ± 11	72 ± 12	72 ± 8	0,587
HF pp (Schläge/min)	69 ± 11	73 ± 12	75 ± 12	0,350
PP nü (mmHg)	70 ± 20	68 ± 20	66 ± 21	0,855
PP pp (mmHg)	69 ± 18	70 ± 15	59 ± 15	0,097
RPP nü (mmHg/min)	10549 ± 2687	10979 ± 2426	10551 ± 2393	0,808
RPP pp (mmHg/min)	10394 ± 2317	10842 ± 2540	10348 ± 2392	0,770

Angaben sind Mittelwerte und Standardabweichungen; p_1 - Signifikanz des ANOVA-Tests für den Intergruppenvergleich.

4.1.3 Labordaten

Bei den Stoffwechselfparametern war der HbA1c-Wert ($6,6 \pm 0,6\%$ vs. $6,2 \pm 0,6\%$ vs. $6,4 \pm 0,7\%$) nicht signifikant unterschiedlich zwischen den drei Behandlungsgruppen. Das traf auch auf die Nüchtern-Glukose zu (154 ± 36 mg/dl vs. 157 ± 30 mg/dl vs. 172 ± 44 mg/dl). Im Gegensatz dazu bestand ein deutlicher Trend zu überhöhter postprandialer Glukose bei CT-Gruppe im Vergleich zur ICT-Gruppe (215 ± 62 mg/dl vs. 172 ± 55 mg/dl, $p = 0,057$) (Abb. 4.1).

Die Differenz von postprandial zu nüchtern gemessener Glukose (Δ) war hochsignifikant unterschiedlich zwischen den drei Insulinschemata und mit 60 mg/dl in der CT-Gruppe signifikant höher als in der ICT- und SIT-Gruppe mit 14 mg/dl bzw. 8 mg/dl (beide $p < 0,01$) (Abb. 4.2).

Innerhalb einer Gruppe wurde eine klinisch bedeutsame Änderung von Nüchtern- zu Postprandialwerten vor allem bei der CT-Gruppe beobachtet; sie betrifft Glukose-, Cholesterin- (beide $p_2 < 0,001$), HDL- ($p_2 = 0,007$) und LDL-Werte ($p_2 = 0,028$). In allen Gruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Nüchtern- und Postprandialwert bei den Insulinwerten (alle $p_2 < 0,01$). Die genauen Daten sind der Tabelle 4.3 zu entnehmen.

Tabelle 4.3: Labordaten der homogen geführten Gruppen

Parameter	CT n = 20	ICT n = 24	SIT n = 17	p_1
HbA1c (%)	6,6 ± 0,6	6,2 ± 0,6	6,4 ± 0,7	0,174
Glukose nü (mg/dl)	154 ± 36	157 ± 30	172 ± 44	0,315
p_2	<0,001	0,234	0,584	
Glukose pp (mg/dl)	215 ± 62	172 ± 55*	184 ± 55	0,057
△ Glukose (mg/dl)	60 ± 45	14 ± 53**	8 ± 58**	0,006
Insulin nü (μIU/ml)	37 ± 35	24 ± 19	23 ± 18	0,191
p_2	0,007	<0,001	<0,001	
Insulin pp (μIU/ml)	65 ± 63	50 ± 34	46 ± 31	0,456
Cholesterin nü (mg/dl)	192 ± 31	186 ± 32	200 ± 25	0,352
p_2	<0,001	0,864	0,663	
Cholesterin pp (mg/dl)	187 ± 31	188 ± 30	199 ± 26	0,458
Triglyceride nü (mg/dl)	178 ± 127	163 ± 104	184 ± 83	0,800
p_2	0,813	0,262	0,799	
Triglyceride pp (mg/dl)	179 ± 115	160 ± 103	198 ± 92	0,568
HDL nü (mg/dl)	50 ± 9	49 ± 12	51 ± 14	0,916
p_2	0,007	0,874	0,294	
HDL pp (mg/dl)	49 ± 9	50 ± 11	50 ± 16	0,953
LDL nü (mg/dl)	116 ± 27	116 ± 29	123 ± 25	0,709
p_2	0,028	0,613	0,446	
LDL pp (mg/dl)	113 ± 27	118 ± 27	120 ± 24	0,748
Kalium (mmol/l)	5,2 ± 0,5	5,3 ± 0,4	5,0 ± 0,4	0,297
Kreatinin (mg/dl)	0,9 ± 0,2	1,0 ± 0,3	0,9 ± 0,3	0,915
CRP (mg/dl)	0,5 ± 0,7	0,6 ± 0,5	0,4 ± 0,3	0,658
Erythrozyten (T/l)	4,7 ± 0,6	5,4 ± 2,3	4,7 ± 0,5	0,316
Hämoglobin (g/dl)	13,7 ± 2,6	16,2 ± 6,4	14,6 ± 1,7	0,241
Hämatokrit (%)	39,7 ± 7,6	42,6 ± 4,1	42,4 ± 4,5	0,237
Leukozyten (G/l)	6,8 ± 2,1	6,4 ± 1,5	6,5 ± 1,6	0,738
Thrombozyten (G/l)	220 ± 37	221 ± 63	216 ± 62	0,969

Angaben sind Mittelwerte und Standardabweichungen; p_1 - Signifikanz des ANOVA-Tests für den Intergruppenvergleich; p_2 - Signifikanz des gepaarten t-Tests für den Intragruppenvergleich nüchtern zu postprandial; * $p < 0,05$ vs. CT, ** $p < 0,01$ vs. CT.

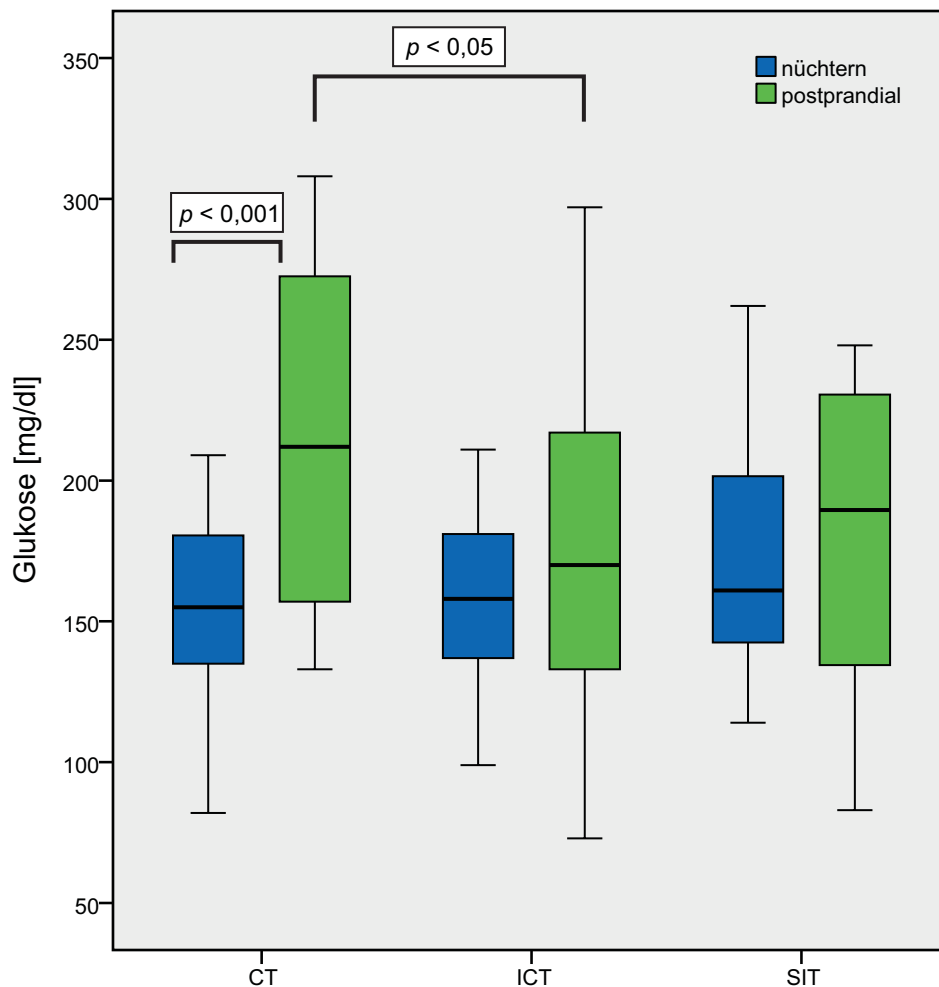


Abbildung 4.1: Glukose nüchtern (blau) und postprandial (grün) als Boxplots dargestellt. Die Unterkante der Box stellt die 25. Perzentile dar, die Oberkante die 75. Perzentile. Diese Boxlänge entspricht dem Interquartils-Abstand, in dem sich die mittleren 50 % der Beobachtungen bezüglich der untersuchten Variablen befinden. Der Median (dicker Balken innerhalb der Box) teilt dabei das Kollektiv so, dass sich jeweils 50 % der Beobachtungen oberhalb und unterhalb dieses Wertes befinden. Die Antennen zeigen den jeweiligen Minimal- und den Maximalwert.

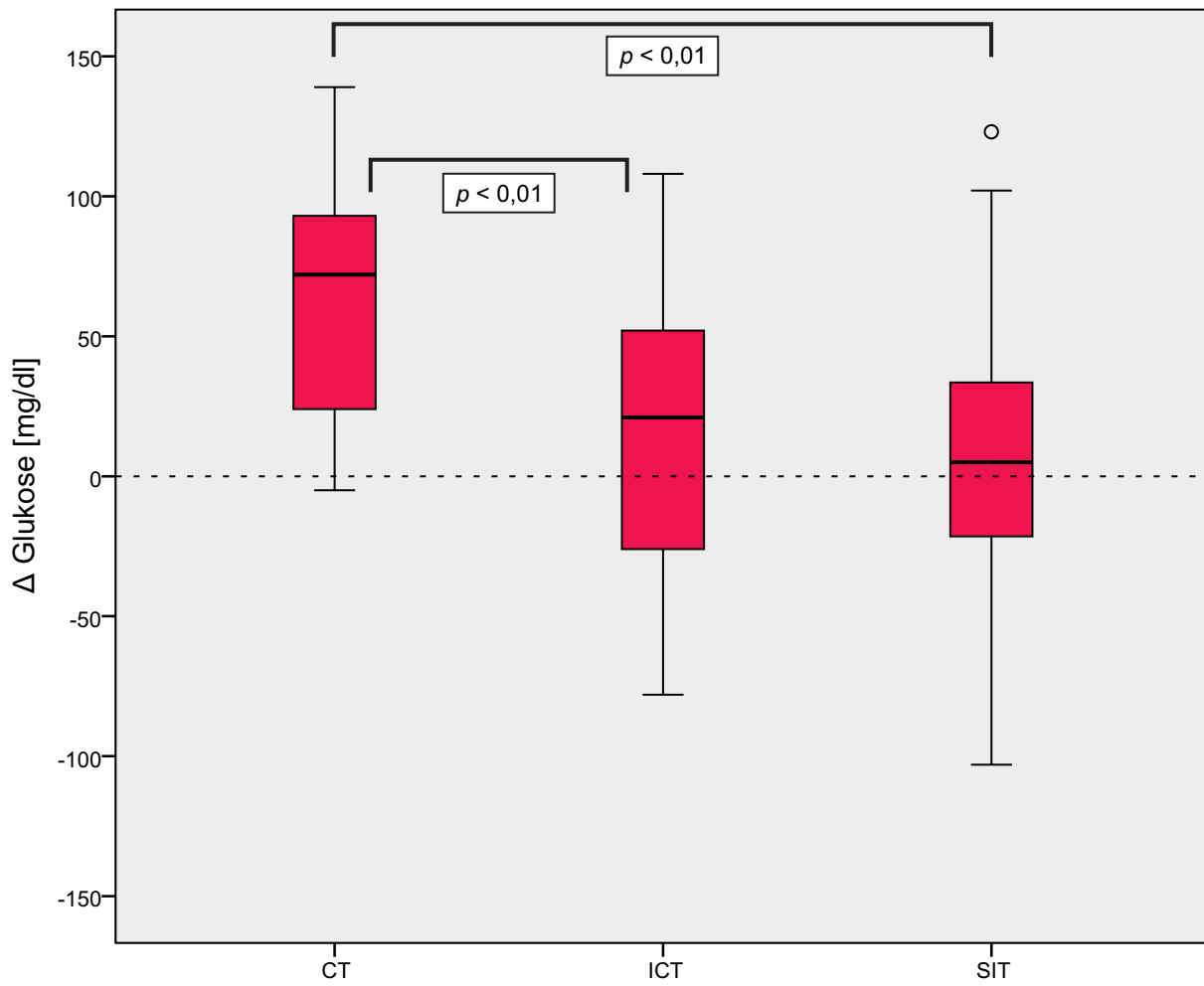


Abbildung 4.2: Δ Glukose in den drei Gruppen, dargestellt als Boxplots. (o = Ausreißer).

4.1.4 Surrogatparameter

Bei den homogen geführten Gruppen wurden Parameter wie sVCAM und Nitrotyrosin gemessen. Für die endotheliale Dysfunktion ergaben sich beim Parameter sVCAM nüchtern und postprandial keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Innerhalb der CT-Gruppe zeigte sich ein tendenzieller Anstieg des postprandialen sVCAM-Wertes ($p_2 = 0,075$), der in der ICT- ($p_2 = 0,007$) und in der SIT-Gruppe ($p_2 = 0,009$) signifikant anstieg.

Beim oxidativen Stress zeigten sich für den Parameter Nitrotyrosin nüchtern und postprandial ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Therapie-Gruppen. Innerhalb jeder Gruppe war allerdings eine hochsignifikante Zunahme (alle $p_2 < 0,001$) des nüchternen auf den postprandialen Wert zu sehen (Tabelle 4.4).

Tabelle 4.4: **Surrogatparameter**

Parameter	CT n = 20	ICT n = 24	SIT n = 17	p_1
sVCAM nü (ng/ml)	1292 ± 367	1280 ± 490	1081 ± 399	0,331
p_2	0,075	0,007	0,009	
sVCAM pp (ng/ml)	1413 ± 417	1543 ± 440	1325 ± 345	0,342
Nitrotyrosin nü (nmol/l)	3,5 ± 0,9	3,6 ± 0,9	3,5 ± 1,0	0,886
p_2	0,001	<0,001	<0,001	
Nitrotyrosin pp (nmol/l)	4,0 ± 0,8	4,3 ± 0,9	3,9 ± 1,2	0,582

Angaben sind Mittelwerte und Standardabweichungen; p_1 - Signifikanz des ANOVA-Tests für den Intergruppenvergleich; p_2 - Signifikanz des gepaarten t-Tests für den Intragruppenvergleich nüchtern zu postprandial.

4.1.5 Echokardiographische Charakteristika

Bei den Parametern, die mit der traditionellen Echokardiographiemethode gemessen wurden, ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich nur bei dem postprandialen Wert der E-Welle ($77,3 \pm 21,7$ cm/s vs. $63,3 \pm 16,7$ cm/s vs. $65 \pm 12,6$ cm/s, jeweils $p < 0,05$). Alle Daten sind in der Tabelle 4.5 dargestellt.

Tabelle 4.5: Echokardiographische Daten

Parameter	CT n = 20	ICT n = 24	SIT n = 17	p_1
LV ED nü (mm)	42,2 ± 4,9	41,5 ± 8,2	43,9 ± 6,3	0,507
LV ED pp (mm)	43,6 ± 7,5	44,6 ± 3,6	43,8 ± 5,3	0,843
LV ES nü (mm)	30,4 ± 7,0	30,6 ± 5,6	30,6 ± 4,6	0,991
LV ES pp (mm)	29,6 ± 7,7	31,5 ± 4,1	31,8 ± 5,3	0,478
Septum (mm)	12,4 ± 1,8	12,3 ± 2,2	12,1 ± 2,5	0,948
PW (mm)	10,7 ± 1,4	12,1 ± 5,1	10,8 ± 1,8	0,341
LA nü(mm)	50,7 ± 7,7	53,1 ± 7,7	50,3 ± 6,0	0,418
LA pp (mm)	51,5 ± 8,2	50,7 ± 6,4	49,6 ± 5,8	0,724
E-Welle nü (cm/s)	78,6 ± 25,5	71,9 ± 19,4	65,1 ± 14,7	0,144
E-Welle pp (cm/s)	77,3 ± 21,7	63,3 ± 16,7*	65,0 ± 12,6*	0,031
A-Welle nü (cm/s)	79,4 ± 20,2	80,5 ± 20,0	80,6 ± 18,1	0,977
A-Welle pp (cm/s)	84,1 ± 24,1	79,6 ± 15,4	77,1 ± 16,8	0,538
E/A nü	1,1 ± 0,7	0,9 ± 0,4	0,8 ± 0,2	0,281
E/A pp	1,0 ± 0,4	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,184

Angaben sind Mittelwerte und Standardabweichungen; p_1 - Signifikanz des ANOVA-Tests für den Intergruppenvergleich; p_2 - Signifikanz des gepaarten t-Tests für den Intragruppenvergleich nüchtern zu postprandial; * $p < 0,05$ vs. CT.

4.1.6 Myokardiale Charakteristika

Bei den Myokardfunktionswerten, die mit Gewebedoppler gemessen wurden, zeigten sich bei der systolischen Herzfunktion keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Therapie-Gruppen (Abb. 4.3).

Im Gegensatz dazu war die diastolische Myokardfunktion mit 6,8 cm/s in der CT-Gruppe signifikant reduziert gegenüber 7,7 cm/s in der ICT- und 7,8 cm/s in der SIT-Gruppe mit jeweils $p < 0,05$.

In den postprandial gemessenen Funktionsparametern wurde nirgends eine Signifikanz erreicht. Sowohl in der systolischen ($7,1 \pm 1,1$ cm/s vs. $7,5 \pm 0,8$ cm/s vs. $7,7 \pm 1,2$ cm/s) als auch in der diastolischen ($6,9 \pm 1,3$ cm/s vs. $7,5 \pm 1,5$ cm/s vs. $7,1 \pm 1,1$ cm/s) Funktion zeigte die CT-Gruppe im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen wiederum die niedrigsten Werte (Abb. 4.4 und Abb. 4.3).

Die Messwerte für die diastolische Funktion gegenüber dem altersadaptierten errechneten Normwert waren nüchtern vor allem in der CT-Gruppe signifikant reduziert, hingegen waren die systolischen Messwerte zum errechneten Normwert vergleichbar.

Bei dem Vergleich von Nüchtern- zu Postprandialwerten innerhalb jeder Gruppe zeigte sich nur eine Signifikanz in der SIT-Gruppe bei diastolischer Funktion ($p = 0,002$) (s. Tabelle 4.6).

Tabelle 4.6: Daten der Myokardfunktion

Parameter	CT n = 20	ICT n = 24	SIT n = 17	p_1
$V_{S_{norm}}$ (cm/s)	$6,8 \pm 0,4$	$6,8 \pm 0,3$	$6,8 \pm 0,5$	0,818
p_3	0,470	0,003	0,011	
V_s nü (cm/s)	$6,9 \pm 1,0$	$7,4 \pm 0,9$	$7,5 \pm 0,8$	0,124
p_2	0,303	0,627	0,538	
V_s pp (cm/s)	$7,1 \pm 1,1$	$7,5 \pm 0,8$	$7,6 \pm 1,2$	0,286
p_3	0,148	0,001	0,028	
$V_{S_{norm}}$ (cm/s)	$6,8 \pm 0,4$	$6,8 \pm 0,3$	$6,8 \pm 0,5$	0,818
dV_s nü (cm/s)	$0,2 \pm 1,1$	$0,6 \pm 1,0$	$0,7 \pm 1,0$	0,217
dV_s pp (cm/s)	$0,4 \pm 1,1$	$0,7 \pm 0,9$	$0,8 \pm 1,3$	0,458
$V_{e_{norm}}$ (cm/s)	$8,3 \pm 1,1$	$8,3 \pm 1,0$	$8,5 \pm 1,6$	0,818
p_3	<0,001	0,062	0,023	
V_e nü (cm/s)	$6,8 \pm 1,0$	$7,7 \pm 1,6^*$	$7,8 \pm 1,2^*$	0,039
p_2	0,577	0,349	0,002	
V_e pp (cm/s)	$6,9 \pm 1,3$	$7,5 \pm 1,5$	$7,1 \pm 1,1$	0,416
p_3	<0,001	0,008	0,005	
$V_{e_{norm}}$ (cm/s)	$8,3 \pm 1,1$	$8,3 \pm 1,0$	$8,5 \pm 1,6$	0,818
dV_e nü (cm/s)	$-1,5 \pm 0,8$	$-0,6 \pm 1,5^*$	$-0,7 \pm 1,2^*$	0,040
dV_e pp (cm/s)	$-1,4 \pm 1,0$	$-0,9 \pm 1,5$	$-1,5 \pm 1,8$	0,421
V_a nü (cm/s)	$8,7 \pm 2,1$	$9,5 \pm 1,3$	$9,7 \pm 1,2$	0,107
V_a pp (cm/s)	$8,8 \pm 2,2$	$9,5 \pm 1,5$	$9,9 \pm 1,4$	0,189

Angaben sind Mittelwerte und Standardabweichungen; p_1 - Signifikanz des ANOVA-Tests für den Intergruppenvergleich; p_2 - Signifikanz des gepaarten t-Tests für den Intragruppenvergleich nüchtern zu postprandial; p_3 - Signifikanz des gepaarten t-Tests für den Intragruppenvergleich des aktuellen Messwertes V_s bzw. V_e zu Altersnormwert $V_{S_{norm}}$ bzw. $V_{e_{norm}}$;

* $p < 0,05$ vs. CT.

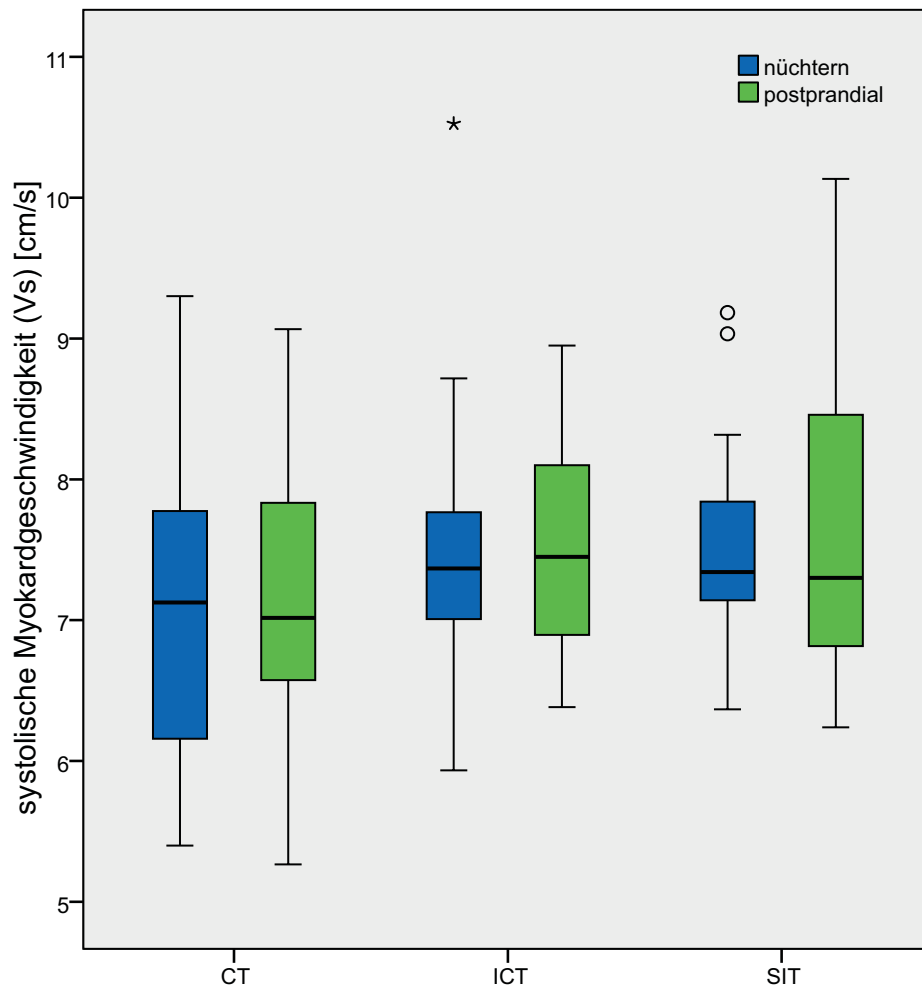


Abbildung 4.3: Systolische Myokardgeschwindigkeit, nüchtern (blau) und postprandial (grün), dargestellt als Boxplots. Ausreißer (o) sind die Daten, die mehr als 1,5 Box-Längen vom jeweiligen Ende der Box entfernt liegen. Extremwerte (*) liegen mehr als 3 Box-Längen vom jeweiligen Ende der Box entfernt.

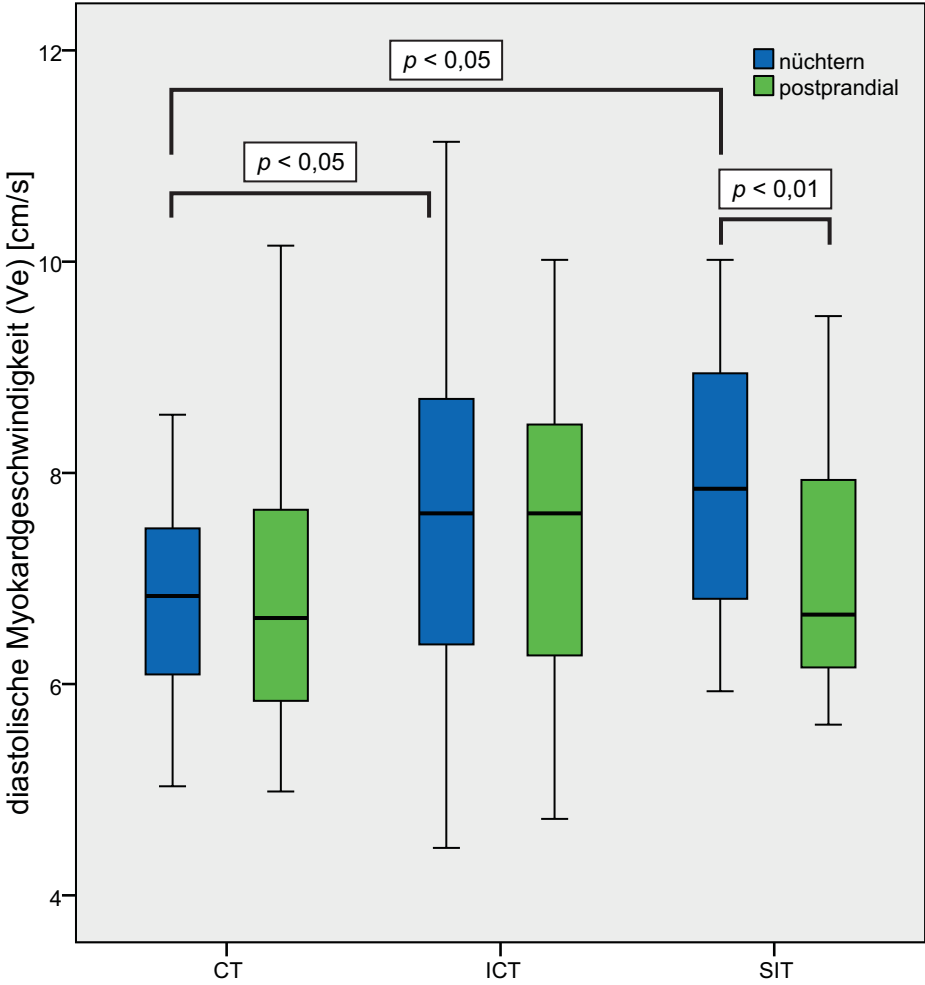


Abbildung 4.4: Diastolische Myokardgeschwindigkeit nüchtern (blau) und postprandial (grün) in den drei Therapiegruppen, dargestellt als Boxplots.

4.1.7 Vaskuläre Charakteristika

Bei den Steifigkeitsparametern konnten keine relevanten klinischen Unterschiede zwischen den drei Gruppen festgestellt werden, sowohl nüchtern als auch postprandial (Tabelle 4.7).

Tabelle 4.7: Vaskuläre Parameter

Parameter	CT n = 20	ICT n = 24	SIT n = 17	p_1
IMT nü (mm)	0,73 ± 0,17	0,69 ± 0,16	0,62 ± 0,16	0,125
IMT pp (mm)	0,72 ± 0,16	0,67 ± 0,17	0,63 ± 0,12	0,204
β nü	13,9 ± 5,5	12,7 ± 4,5	11,0 ± 5,2	0,247
β pp	13,8 ± 6,7	13,7 ± 5,5	11,1 ± 2,8	0,278
ε nü (kPa)	218,0 ± 100,6	197,7 ± 82,2	159,1 ± 80,2	0,150
ε pp (kPa)	209,4 ± 113,7	202,3 ± 90,2	154,9 ± 43,7	0,182
PWV nü (m/sec)	8,5 ± 2,2	8,4 ± 1,9	7,2 ± 0,6	0,102
PWV pp (m/sec)	8,1 ± 2,1	7,9 ± 1,8	7,4 ± 0,8	0,365
AI nü (%)	18,2 ± 14,5	9,2 ± 7,6	16,4 ± 9,1	0,058
AI pp (%)	14,1 ± 9,8	9,2 ± 10,5	15,7 ± 11,3	0,229
W1 nü	13656 ± 9070	14831 ± 10301	13724 ± 8632	0,920
W1 pp	16114 ± 9670	15421 ± 8793	13144 ± 7613	0,624

Angaben sind Mittelwerte und Standardabweichungen; p_1 - Signifikanz des ANOVA-Tests für den Intergruppenvergleich.

4.2 Gesamtdaten der inhomogen geführten Gruppen

Insgesamt wurden in diesen Gruppen 67 Patienten untersucht. Zum Vergleich wird den inhomogen geführten Gruppen B, C, D und E (s. Details im Kapitel 3.4) die Gruppe A vorausgestellt, die als homogene Gruppe der abgeschlossenen Lilly Studie bereits beschrieben wurde (dabei wird diese Gruppe für eine bessere Unterscheidbarkeit nun ICT Lilly homogen genannt).

Dementsprechend hier in der Übersicht:

- Gruppe A = ICT Lilly homogen,
- Gruppe B = ICT inhomogen > 2 Jahren,
- Gruppe C = ICT inhomogen < 1 Monat,
- Gruppe D = Insulin Glargin,
- Gruppe E = kein Insulin zur Testmahlzeit.

4.2.1 Demographische und klinische Daten

Die Altersverteilung war in der Gruppe A mit 64 ± 7 Jahren signifikant höher als in der Gruppe C mit 56 ± 12 Jahren ($p < 0,01$). Die Gewichtsverteilung zeigte eine Signifikanz zwischen den Gruppen A und E mit $96,9 \pm 12,3$ kg und $83,4 \pm 11,9$ kg ($p < 0,05$) entsprechend. Weitere signifikante Unterschiede zeigten sich bei der Diabetesdauer zwischen den Gruppen A und C mit 11 ± 6 und 6 ± 7 Jahren entsprechend ($p < 0,05$). Definitionsgemäß war die Insulintherapiedauer mit 11 ± 11 Tagen in der Gruppe C kürzer, als in den Gruppen A, B und D. Auch der tägliche Insulinbedarf war in der Gruppe C mit $38,2 \pm 16,6$ IE/Tag kleiner als bei der Gruppe A mit $74,5 \pm 33,3$ IE/Tag ($p < 0,001$). In Bezug auf die kardiovaskulären Endpunkte (Myokardinfarkt, Apoplex, CABG und PTCA) und die kardiovaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und Rauchen) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen allen Gruppen. Bei der medikamentösen Therapie des kardiovaskulären Risikos zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Allerdings waren in den Gruppen D und E Hyperlipidämie und Statingebrauch besonders hoch. Signifikant höher waren jedoch die Einnahmen von Metformin mit 63 % in der Gruppe D und mit 30 % in der Gruppe C ($p < 0,05$) mit der erst kürzlich eingeführten ICT Behandlung gegenüber 5 % und 8 % in den Gruppen A und B ($p < 0,001$).

Die Anzahl von Hypoglykämien pro Quartal war signifikant unterschiedlich zwischen der Gruppe A mit $11,7 \pm 16,7$, der Gruppe C mit $1 \pm 2,3$ ($p < 0,01$) sowie der Gruppe D mit $2,6 \pm 4,1$ ($p < 0,05$) und der Gruppe E mit $1 \pm 1,4$, ($p < 0,05$). Alle Daten sind der Tabelle 4.8 zu entnehmen.

Tabelle 4.8: Demographische und klinische Daten

Parameter	A n = 24	B n = 27	C n = 23	D n = 9	E n = 8	p_1
Geschlecht (Männer %)	63	74	74	100	75	0,322
Alter (Jahre)	64 ± 7	60 ± 12	56 ± 12**	58 ± 6	67 ± 9	0,026
Größe (cm)	171,5 ± 7,1	175,1 ± 7,2	173,5 ± 8,9	170,3 ± 5,2	169,4 ± 12,2	0,260
Gewicht (kg)	96,9 ± 12,3	101,0 ± 14,9	92,2 ± 20,2	95,3 ± 8,4	83,4 ± 11,9*	0,050
BMI (kg/m ²)	33,0 ± 4,1	33,1 ± 5,5	30,4 ± 4,7	32,9 ± 3,0	29,1 ± 3,0	0,066
Diabetesdauer (Jahre)	11 ± 6	11 ± 8	6 ± 7*	13 ± 9	15 ± 12	0,035
Insulindauer (Jahre)	3 ± 1	8 ± 8	11 Tage ± 11 Tage	3 ± 3	3 ± 1	<0,001
Insulindosis (IE/Tag)	74,5 ± 33,3	67,5 ± 37,3	38,2 ± 16,6***	43,2 ± 55,0*	38,4 ± 16,3**	0,001
Hypoglykämie	11,7 ± 16,7	5,9 ± 10,1	1,0 ± 2,3**	2,6 ± 4,1*	1,0 ± 1,4*	0,030
KV VORGESCHICHTE:						
Myokardinfarkt (%)	25	19	4	33	43	0,126
PTCA (%)	17	7	14	44	14	0,132
CABG (%)	13	4	5	11	29	0,281
Apoplex (%)	17	15	9	11	0	0,773
KHK (%)	25	26	17	56	43	0,235
Hypertonie (%)	68	85	87	78	80	0,553
Hyperlipidämie (%)	50	46	52	67	67	0,851
Rauchen (%)	17	22	48	44	50	0,091
MEDIKATION:						
β-Blocker (%)	29	52	23	57	25	0,163
ACE-Hemmer (%)	48	56	55	75	75	0,682
Ca ²⁺ -Antagonist (%)	14	22	9	50	0	0,145
ATII-Antagonist (%)	5	7	14	14	0	0,784
Nitrate (%)	0	8	5	0	0	0,677
Statin (%)	38	30	36	86	50	0,106
ASS (%)	36	48	36	57	25	0,727
Diuretikum (%)	24	37	9	0	25	0,105
Metformin (%)	5	11	30*	63***	0	0,002
Sulfonylharnstoffe (%)	0	4	0	13	0	0,333

Angaben sind Mittelwerte und Standardabweichungen bzw. Prozente; p_1 - Signifikanz des ANOVA-Tests für den Intergruppenvergleich; * $p < 0,05$ vs. ICT Lilly, ** $p < 0,01$ vs. ICT Lilly, *** $p < 0,001$ vs. ICT Lilly;

A = ICT Lilly homogen, B = ICT inhomogen > 2 Jahren, C = ICT inhomogen < 1 Monat, D = Insulin Glargin, E = kein Insulin zur Testmahlzeit;

PTCA - perkutane transluminale koronare Angioplastie, CABG - Z.n. Bypass-Operation.

4.2.2 Hämodynamische Charakteristika

Bei den hämodynamischen Parametern zeigten sich hochsignifikante Unterschiede beim systolischen Blutdruck sowohl nüchtern als auch postprandial mit Maximalwerten in der Gruppe A und fortlaufend kleineren Werten in den Gruppen B, C, D und E. Beim diastolischen Blutdruck verhielten sich die Unterschiede genauso zwischen den Gruppen, hier jedoch nicht signifikant. Die Daten sind in Tabelle 4.9 dargestellt.

Tabelle 4.9: Hämodynamische Daten

Parameter	A n = 24	B n = 27	C n = 23	D n = 9	E n = 8	p_1
RR syst. nü (mmHg)	153 ± 23	144 ± 25	132 ± 12**	126 ± 11**	130 ± 19**	0,001
p_2	0,153	0,009	0,012	0,909	0,052	
RR syst. pp (mmHg)	149 ± 18	136 ± 19**	127 ± 14***	126 ± 12**	133 ± 18*	<0,001
RR diast. nü (mmHg)	85 ± 10	81 ± 11	80 ± 11	79 ± 4	74 ± 11	0,101
p_2	0,001	0,003	0,067	0,568	0,274	
RR diast. pp (mmHg)	79 ± 10	78 ± 10	77 ± 12	78 ± 6	71 ± 11	0,469
HF nü (Schläge/min)	72 ± 12	69 ± 13	70 ± 12	67 ± 14	63 ± 12	0,515
HF pp (Schläge/min)	73 ± 11	68 ± 10	71 ± 12	71 ± 12	65 ± 13	0,388
PP nü (mmHg)	68 ± 19	63 ± 19	52 ± 13**	47 ± 13**	57 ± 14	0,003
PP pp (mmHg)	70 ± 15	58 ± 14**	50 ± 10***	48 ± 12***	61 ± 12	<0,001
RPP nü (mmHg/min)	10979 ± 2426	10038 ± 3284	9247 ± 1646*	8475 ± 1600*	8288 ± 2055	0,019
RPP pp (mmHg/min)	10842 ± 2540	9288 ± 2056*	9008 ± 1639**	8858 ± 1331*	8665 ± 1966	0,012

Angaben sind Mittelwerte und Standardabweichungen; p_1 - Signifikanz des ANOVA-Tests für den Intergruppenvergleich; * $p < 0,05$ vs. ICT Lilly, ** $p < 0,01$ vs. ICT Lilly, *** $p < 0,001$ vs. ICT Lilly; A = ICT Lilly homogen, B = ICT inhomogen > 2 Jahren, C = ICT inhomogen < 1 Monat, D = Insulin Glargin, E = kein Insulin zur Testmahlzeit.

4.2.3 Labordaten

Der HbA1c-Wert war mit $9,4 \pm 2,0$ % bei der Gruppe C signifikant höher als bei den Gruppen A mit $6,2 \pm 0,6$ % ($p < 0,001$), Gruppe B mit $7,4 \pm 1,5$ % ($p < 0,01$) und Gruppe D mit $7,9 \pm 1,6$ % ($p < 0,01$) (Abb. 4.5).

Eine Signifikanz zeigte sich bei den postprandialen Blutzuckerwerten zwischen den Gruppen A und E mit 172 ± 55 mg/dl und 250 ± 75 mg/dl ($p < 0,01$) (Abb. 4.6), sowie bei Δ Glukosewerten ebenfalls zwischen den gleichen Gruppen mit 14 ± 53 mg/dl und 67 ± 50 mg/dl ($p < 0,01$) entsprechend (Abb. 4.7).

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich bei den nüchtern gemessenen Insulinwerten zwischen den Gruppen A und B mit 24 ± 19 μ IU/ml vs. 42 ± 44 μ IU/ml ($p < 0,05$). Bei Lipidstoffwechsel- sowie Blutbildparametern waren keine signifikanten Unterschiede zu sehen, wie aus der Tabelle 4.10 hervorgeht.

Innerhalb jeder Gruppe zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerwerten bei der Gruppe C, D und E. Bei Seruminsulin ergab sich eine hohe Signifikanz innerhalb der Gruppe A und C. Die Lipidstoffwechselfparameter (Cholesterin, Triglyceride, HDL und LDL) waren in jeder Gruppe gut vergleichbar. Alle Daten sind der Tabelle 4.10 zu entnehmen.

Tabelle 4.10: Labordaten

Parameter	A n = 24	B n = 27	C n = 23	D n = 9	E n = 8	p_1
HbA1c (%)	6,2 ± 0,6	7,4 ± 1,5**	9,4 ± 2,0***	7,9 ± 1,6**	7,0 ± 1,2	< 0,001
Glukose nü (mg/dl)	157 ± 30	184 ± 78	146 ± 35	147 ± 38	174 ± 54	0,106
p_2	0,234	0,611	0,005	0,023	0,004	
Glukose pp (mg/dl)	172 ± 55	192 ± 80	176 ± 49	186 ± 50	250 ± 75**	0,049
△ Glukose (mg/dl)	14 ± 53	6 ± 58	30 ± 46	39 ± 41	75 ± 51**	0,018
Insulin nü (μIU/ml)	24 ± 19	42 ± 44*	16 ± 13	39 ± 42	23 ± 28	0,039
p_2	< 0,001	0,086	< 0,001	0,130	0,039	
Insulin pp (μIU/ml)	50 ± 34	49 ± 45	28 ± 15	45 ± 41	33 ± 34	0,201
Cholesterin nü (mg/dl)	186 ± 32	185 ± 33	170 ± 40	185 ± 62	212 ± 29	0,107
p_2	0,864	0,006	0,013	0,193	0,104	
Cholesterin pp (mg/dl)	188 ± 30	179 ± 30	164 ± 40	183 ± 58	207 ± 31	0,051
TG nü (mg/dl)	163 ± 104	167 ± 95	132 ± 63	173 ± 85	187 ± 174	0,604
p_2	0,262	0,242	0,021	0,634	0,279	
TG pp (mg/dl)	160 ± 103	159 ± 77	123 ± 59	170 ± 80	203 ± 209	0,330
HDL nü (mg/dl)	49 ± 12	48 ± 17	47 ± 14	44 ± 6	53 ± 23	0,640
p_2	0,874	0,091	0,005	0,198	0,081	
HDL pp (mg/dl)	50 ± 11	47 ± 10	45 ± 13	43 ± 6	52 ± 25	0,482
LDL nü (mg/dl)	116 ± 29	110 ± 31	103 ± 36	116 ± 51	128 ± 35	0,469
p_2	0,613	0,008	0,008	0,044	0,061	
LDL pp (mg/dl)	118 ± 27	106 ± 28	99 ± 36	112 ± 49	124 ± 33	0,266
Kalium (mmol/l)	5,3 ± 0,4	4,9 ± 0,6*	4,8 ± 0,6*	4,7 ± 0,7*	5,2 ± 0,3	0,048
Kreatinin (mg/dl)	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,3	0,9 ± 0,3	0,7 ± 0,2	1,0 ± 0,4	0,258
CRP (mg/dl)	0,6 ± 0,5	0,9 ± 1,8	0,7 ± 1,7	0,5 ± 0,7	0,4 ± 0,3	0,929
Erythrozyten (Mio./μl)	5,4 ± 2,3	5,0 ± 0,5	4,8 ± 0,5	4,9 ± 0,3	4,7 ± 0,3	0,634
Hämoglobin (g/dl)	16,2 ± 6,4	15,0 ± 1,5	14,8 ± 1,4	14,8 ± 0,7	13,9 ± 1,8	0,164
Hämatokrit (%)	42,6 ± 4,1	44,5 ± 4,5	44,4 ± 4,6	44,0 ± 1,6	41,8 ± 3,8	0,430
Leukozyten (10 ³ /μl)	6,4 ± 1,5	6,3 ± 1,6	6,7 ± 1,6	7,7 ± 2,9	7,2 ± 1,5	0,341
Thrombozyten (10 ³ /μl)	221 ± 63	216 ± 80	238 ± 46	229 ± 81	214 ± 65	0,848

Angaben sind Mittelwerte und Standardabweichungen; p_1 - Signifikanz des ANOVA-Tests für den Intergruppenvergleich; p_2 - Signifikanz des gepaarten t-Tests für den Intragruppenvergleich nüchtern zu postprandial; * $p < 0,05$ vs. ICT Lilly, ** $p < 0,01$ vs. ICT Lilly, *** $p < 0,001$ vs. ICT Lilly; A = ICT Lilly homogen, B = ICT inhomogen > 2 Jahren, C = ICT inhomogen < 1 Monat, D = Insulin Glargin, E = kein Insulin zur Testmahlzeit.

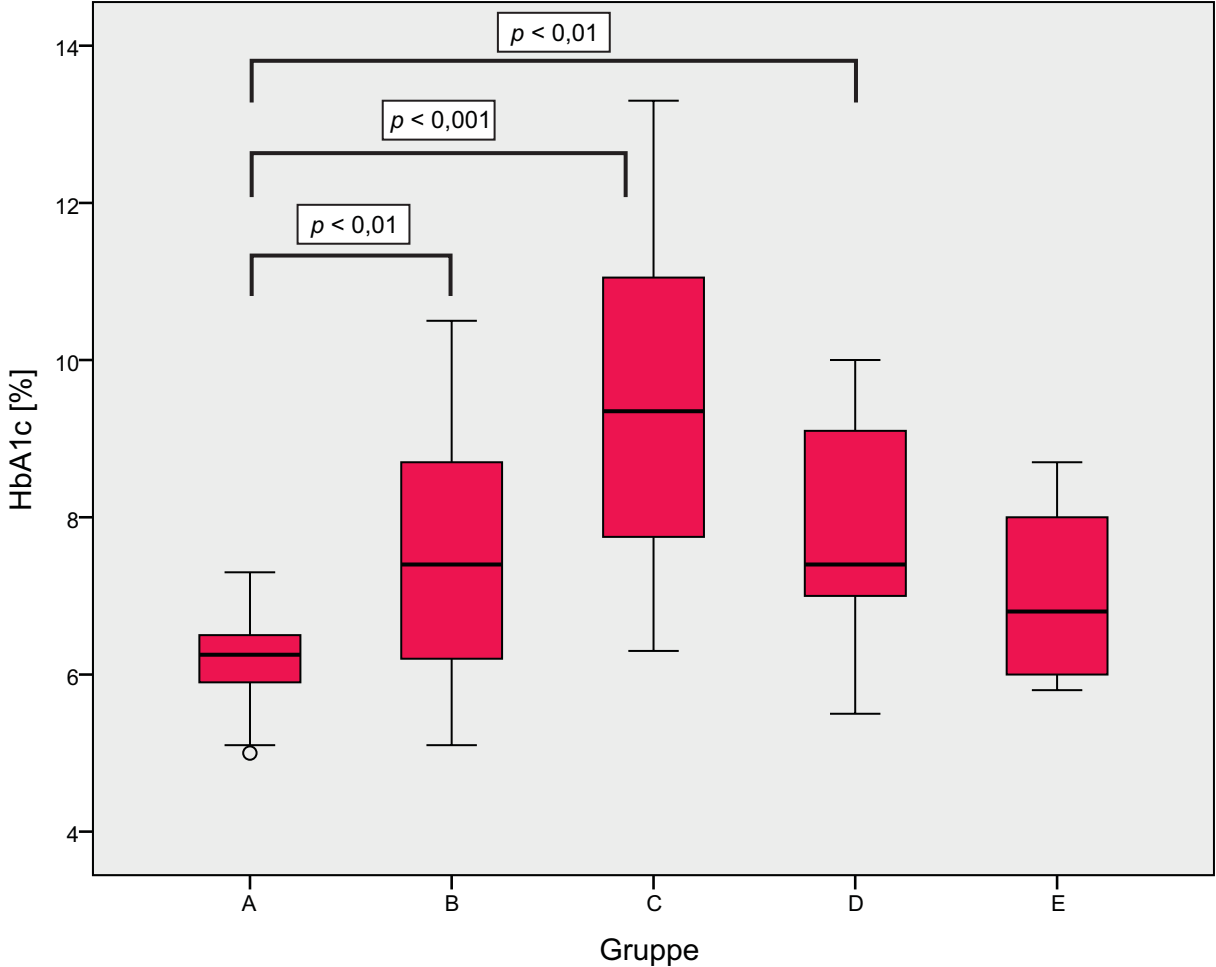


Abbildung 4.5: HbA1c, dargestellt als Boxplots.

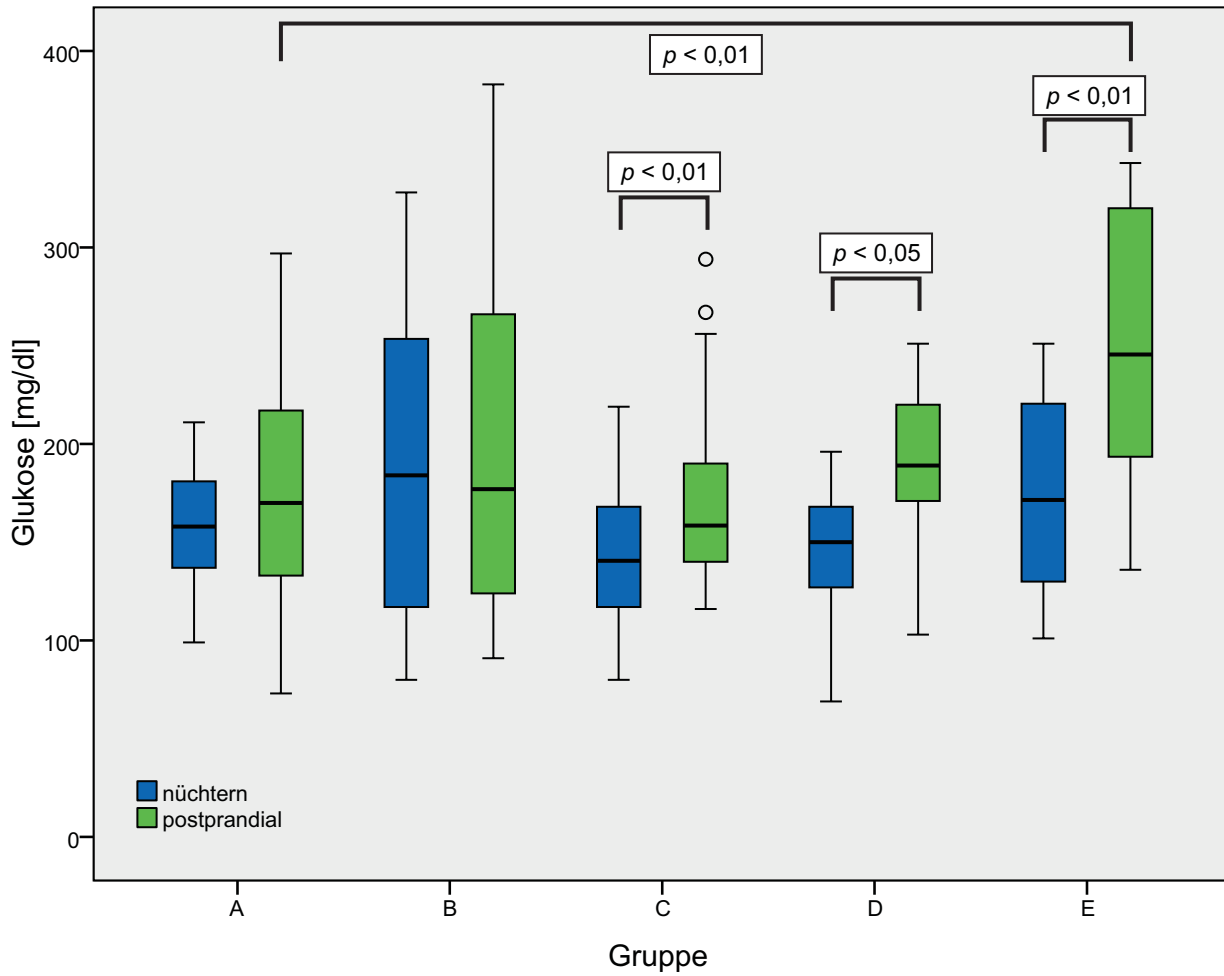


Abbildung 4.6: Darstellung der Blutzuckerwerte nüchtern (blau) und postprandial (grün) als Boxplots.

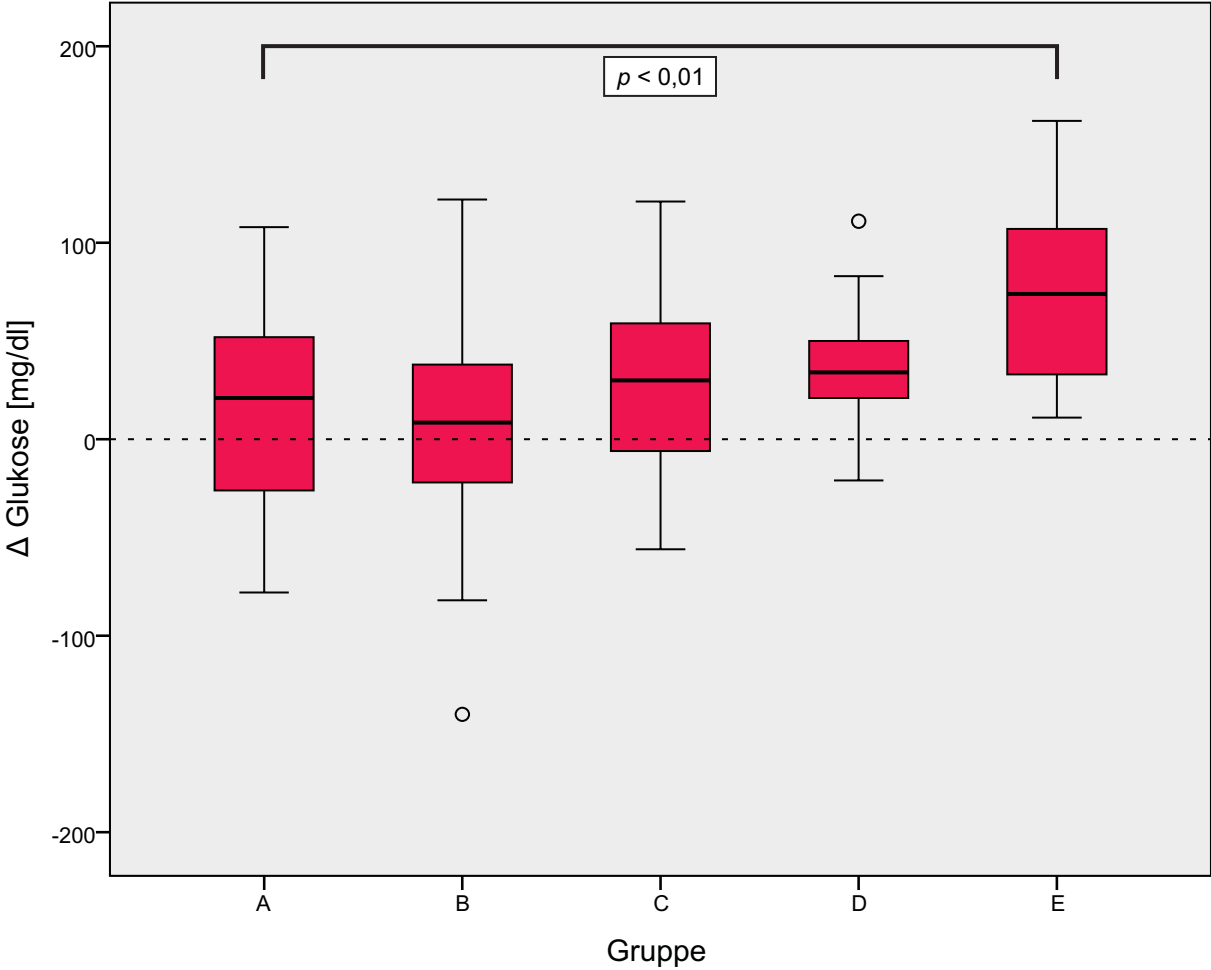


Abbildung 4.7: Boxplots der Δ Glukosewerte.

4.2.4 Echokardiographische Charakteristika

Bei den echokardiographischen Charakteristika zeigte sich eine Signifikanz beim Längsdurchmesser des linken Vorhofs nüchtern zwischen der Gruppe A mit $53,1 \pm 7,7$ mm und der Gruppe C mit $47,5 \pm 11,3$ mm ($p < 0,05$). Ebenfalls signifikant unterschiedlich waren die Werte der postprandialen A-Welle zwischen den Gruppen A mit $79,6 \pm 15,4$ cm/s vs. Gruppe B mit $65,2 \pm 14,0$ cm/s, ($p < 0,01$); Gruppe A vs. Gruppe C mit $66,4 \pm 16,0$ cm/sec ($p < 0,05$); Gruppe A vs. Gruppe D mit $63,4 \pm 12,7$ cm/s ($p < 0,05$). Darstellung der Daten in der Tabelle 4.11.

Tabelle 4.11: Echokardiographische Daten

Parameter	A n = 24	B n = 27	C n = 23	D n = 9	E n = 8	p_1
LV ED nü (mm)	41,5 ± 8,2	45,3 ± 6,7	43,6 ± 5,0	44,6 ± 4,5	42,8 ± 5,3	0,320
LV ED pp (mm)	44,6 ± 3,6	46,0 ± 4,7	46,3 ± 8,5	44,9 ± 5,3	43,1 ± 6,9	0,691
LV ES nü (mm)	30,6 ± 5,6	34,0 ± 7,8	32,5 ± 8,2	34,6 ± 5,6	35,5 ± 7,3	0,318
LV ES pp (mm)	31,6 ± 4,2	33,8 ± 7,7	31,8 ± 8,0	34,9 ± 5,0	32,8 ± 5,9	0,697
Septum (mm)	12,3 ± 2,2	11,8 ± 1,9	12,3 ± 2,2	12,3 ± 2,5	10,5 ± 1,9	0,250
PW (mm)	12,1 ± 5,1	10,7 ± 1,7	10,4 ± 2,0	11,3 ± 1,7	9,8 ± 1,7	0,235
LA nü (mm)	53,1 ± 7,7	52,0 ± 7,0	46,8 ± 11,1*	55,6 ± 4,9	49,1 ± 6,7	0,035
LA pp (mm)	50,7 ± 6,4	54,7 ± 6,7	47,8 ± 10,2	51,8 ± 15,6	49,6 ± 3,7	0,090
E-Welle nü (cm/s)	71,9 ± 19,4	70,9 ± 18,7	63,4 ± 14,4	66,5 ± 11,3	65,6 ± 16,0	0,460
E-Welle pp (cm/s)	63,3 ± 16,7	63,5 ± 18,0	59,5 ± 19,2	55,5 ± 21,0	65,8 ± 13,4	0,701
A-Welle nü (cm/s)	80,5 ± 20,0	70,3 ± 18,1	67,4 ± 13,7	71,5 ± 11,8	75,7 ± 20,5	0,130
A-Welle pp (cm/s)	79,6 ± 15,4	65,2 ± 14,0**	66,4 ± 16,0*	63,4 ± 12,7*	68,7 ± 27,5	0,029
E/A nü	0,9 ± 0,4	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,3	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,775
E/A pp	0,8 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0,9 ± 0,4	0,9 ± 0,3	1,0 ± 0,3	0,252

Angaben sind Mittelwerte und Standardabweichungen; p_1 - Signifikanz des ANOVA-Tests für den Intergruppenvergleich; * $p < 0,05$ vs. ICT Lilly, ** $p < 0,01$ vs. ICT Lilly;

A = ICT Lilly homogen, B = ICT inhomogen > 2 Jahren, C = ICT inhomogen < 1 Monat, D = Insulin Glargin, E = kein Insulin zur Testmahlzeit.

4.2.5 Myokardiale Charakteristika

Im Vergleich zum errechneten altersadaptierten Normwert war die diastolische Herzfunktion nüchtern in den Gruppen B und D sowie postprandial zusätzlich in der Gruppe A signifikant reduziert, in der Gruppe E postprandial dagegen nicht signifikant verbessert; die systolische Herzfunktion war nüchtern in den Gruppen A, B und C sowie postprandial zusätzlich in der Gruppe D signifikant verbessert im Vergleich zu dem errechneten altersadaptierten Normwert.

Bei der systolischen Myokardfunktion ergaben sich keine signifikanten Unterschiede nüchtern oder postprandial zwischen allen Gruppen (Abb. 4.8).

Dagegen zeigte die postprandiale diastolische Funktion einen signifikanten Unterschied zwischen Gruppe A mit $7,5 \pm 1,5$ cm/s und Gruppe C mit $9,3 \pm 2,4$ cm/s ($p < 0,01$) während die gleichsinnigen Unterschiede nüchtern nicht signifikant waren (Abb. 4.9).

Die postprandiale diastolische Funktion war im Vergleich zum Nüchternwert innerhalb der Gruppe B signifikant verschlechtert mit $8,2 \pm 1,8$ cm/s vs. $7,7 \pm 1,9$ cm/s ($p = 0,046$) und nicht signifikant verschlechtert in der Gruppe A und in den Gruppen C, D und E nicht relevant und nicht signifikant verbessert (Tab. 4.12).

Tabelle 4.12: Daten der Myokardfunktion

Parameter	A n = 24	B n = 27	C n = 23	D n = 9	E n = 8	p_1
$V_{S_{norm}}$ (cm/s)	$6,8 \pm 0,3$	$7,0 \pm 0,6$	$7,2 \pm 0,6^*$	$7,1 \pm 0,3$	$6,6 \pm 0,5$	0,026
p_3	0,003	0,004	0,003	0,120	0,216	
V_s nü (cm/s)	$7,4 \pm 0,9$	$7,6 \pm 1,1$	$7,9 \pm 1,0$	$7,6 \pm 0,8$	$7,1 \pm 1,1$	0,282
p_2	0,627	0,215	0,126	0,330	0,952	
V_s pp (cm/s)	$7,5 \pm 0,8$	$7,8 \pm 1,0$	$8,1 \pm 1,2$	$7,9 \pm 0,8$	$7,1 \pm 0,7$	0,075
p_3	0,001	0,001	<0,001	0,049	0,158	
$V_{S_{norm}}$ (cm/s)	$6,8 \pm 0,3$	$7,0 \pm 0,6$	$7,2 \pm 0,6^*$	$7,1 \pm 0,3$	$6,6 \pm 0,5$	0,026
dVs nü (cm/s)	$0,6 \pm 1,0$	$0,6 \pm 1,0$	$0,7 \pm 1,0$	$0,5 \pm 0,9$	$0,4 \pm 0,9$	0,961
dVs pp (cm/s)	$0,7 \pm 0,9$	$0,8 \pm 1,1$	$1,0 \pm 1,1$	$0,7 \pm 1,0$	$0,4 \pm 0,8$	0,775
$V_{e_{norm}}$ (cm/s)	$8,3 \pm 1,0$	$9,1 \pm 1,8$	$9,5 \pm 1,8^{**}$	$9,3 \pm 0,9$	$8,0 \pm 1,4$	0,026
p_3	0,062	0,041	0,282	0,001	0,374	
V_e nü (cm/s)	$7,7 \pm 1,6$	$8,2 \pm 1,8$	$9,0 \pm 2,0$	$8,3 \pm 0,9$	$8,4 \pm 1,4$	0,191
p_2	0,349	0,046	0,216	0,464	0,793	
V_e pp (cm/s)	$7,5 \pm 1,5$	$7,7 \pm 1,9$	$9,3 \pm 2,4^{**}$	$8,5 \pm 0,9$	$8,5 \pm 1,4$	0,011
p_3	0,008	0,004	0,611	0,035	0,350	
$V_{e_{norm}}$ (cm/s)	$8,3 \pm 1,0$	$9,1 \pm 1,8$	$9,5 \pm 1,8^{**}$	$9,3 \pm 0,9$	$8,0 \pm 1,4$	0,026
dVe nü (cm/s)	$-0,6 \pm 1,5$	$-0,9 \pm 2,1$	$-0,6 \pm 2,4$	$-1,1 \pm 0,6$	$0,4 \pm 1,2$	0,496
dVe pp (cm/s)	$-0,9 \pm 1,5$	$-1,3 \pm 2,1$	$-0,2 \pm 2,3$	$-0,9 \pm 1,0$	$0,5 \pm 1,8$	0,118
V_a nü (cm/s)	$9,5 \pm 1,3$	$9,1 \pm 1,7$	$9,5 \pm 1,6$	$9,6 \pm 1,2$	$8,8 \pm 1,4$	0,669
V_a pp (cm/s)	$9,5 \pm 1,5$	$8,8 \pm 1,4$	$10,1 \pm 1,6$	$9,9 \pm 1,6$	$8,9 \pm 1,6$	0,038

Angaben sind Mittelwerte und Standardabweichungen; p_1 - Signifikanz des ANOVA-Tests für den Intergruppenvergleich; p_2 - Signifikanz des gepaarten t-Tests für den Intragruppenvergleich nüchtern zu postprandial; p_3 - Signifikanz des gepaarten t-Tests für den Intragruppenvergleich des aktuellen Messwertes V_s bzw. V_e zu Altersnormwert $V_{S_{norm}}$ bzw. $V_{e_{norm}}$; * $p < 0,05$ vs. ICT Lilly, ** $p < 0,01$ vs. ICT Lilly, *** $p < 0,001$ vs. ICT Lilly;

A = ICT Lilly homogen, B = ICT inhomogen > 2 Jahren, C = ICT inhomogen < 1 Monat, D = Insulin Glargin, E = kein Insulin zur Testmahlzeit.

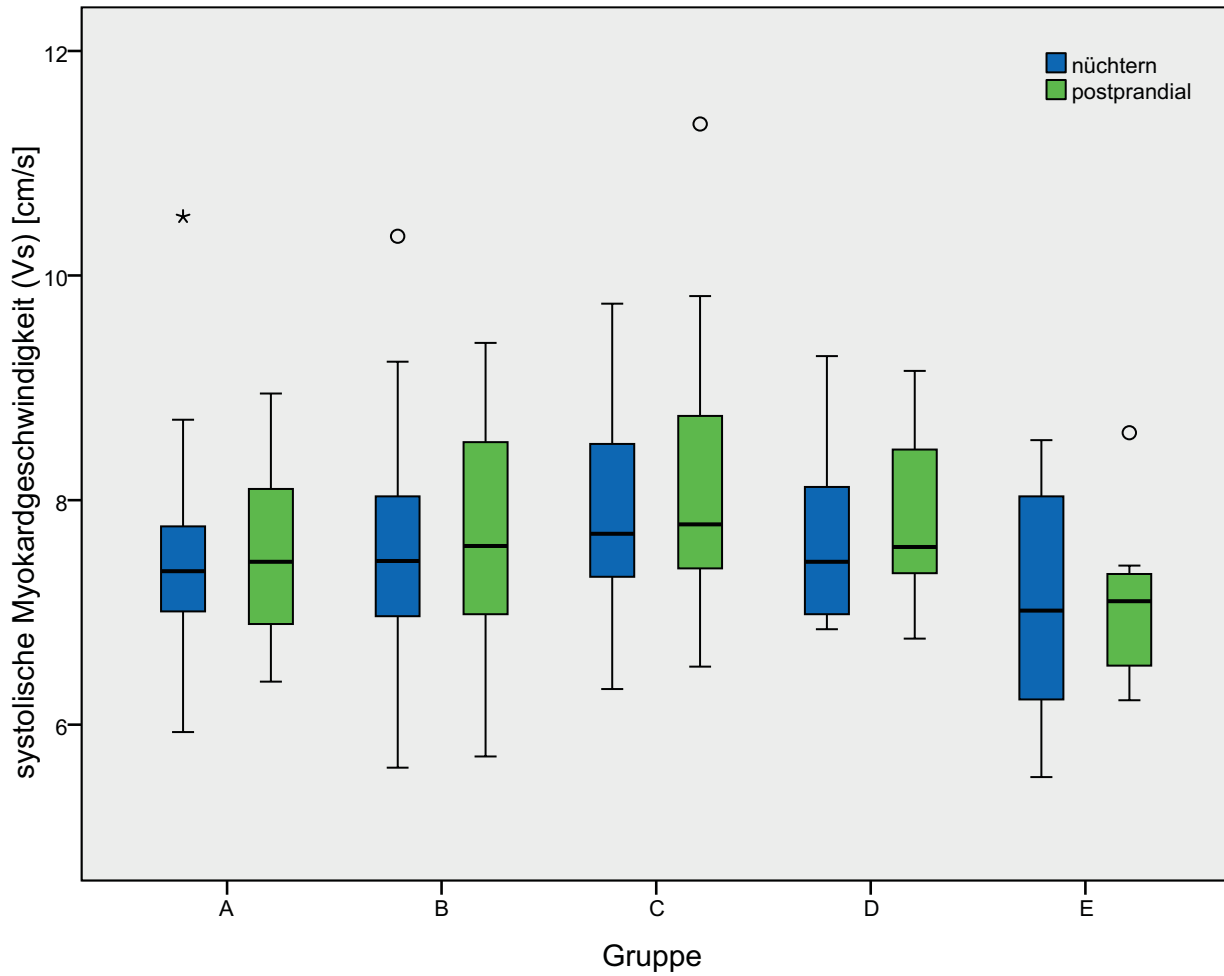


Abbildung 4.8: Systolische Myokardgeschwindigkeit, nüchtern (blau) und postprandial (grün), dargestellt als Boxplots.

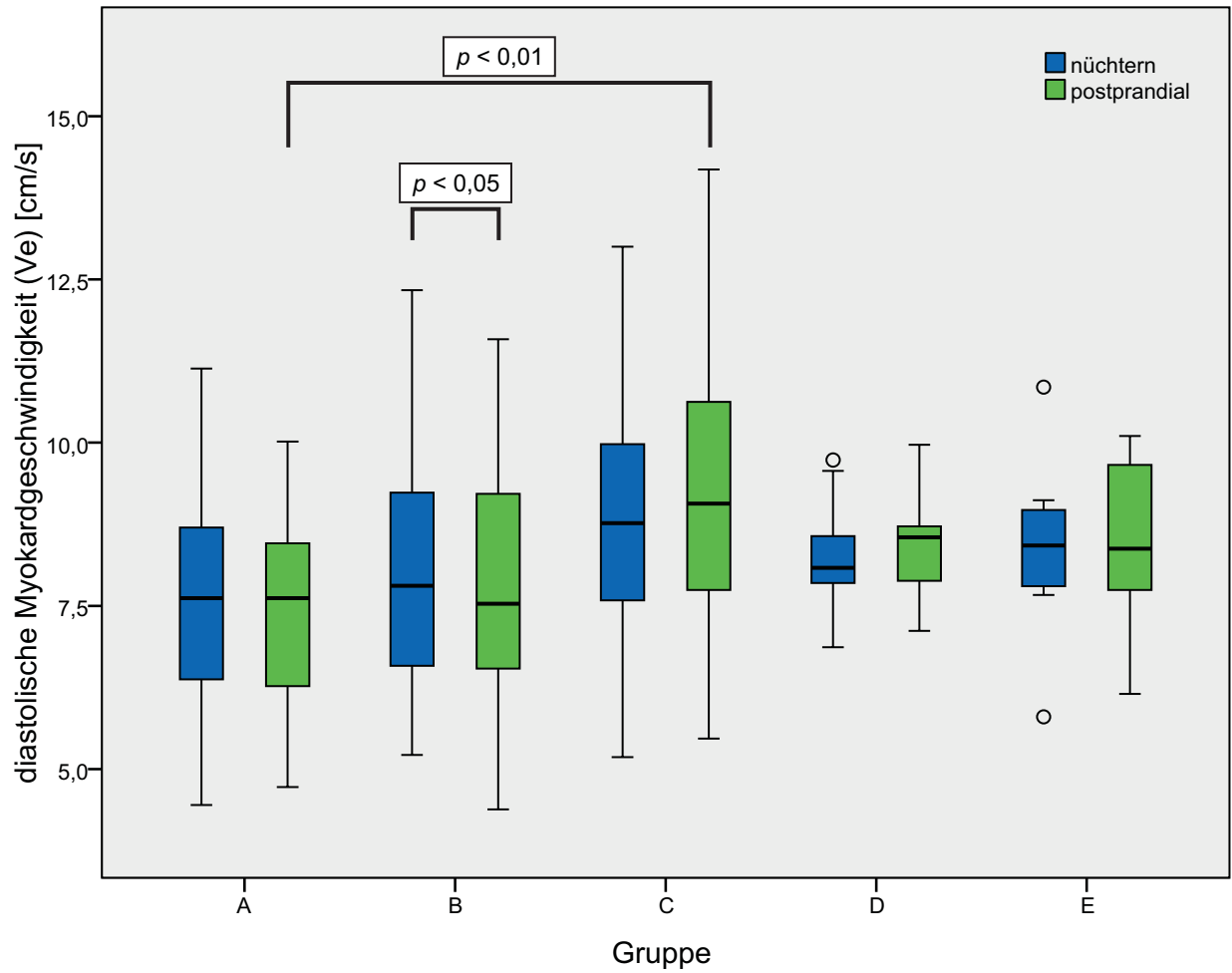


Abbildung 4.9: Diastolische Myokardgeschwindigkeit, nüchtern (blau) und postprandial (grün), dargestellt als Boxplots.

4.2.6 Vaskuläre Charakteristika

Intima-Media-Dicke (IMT), Steifigkeitsindex (β), Pressure Strain Elasticity Modulus (ε), Pulswellengeschwindigkeit (PWV) und Wave intensity (W1) zeigten keine relevanten oder signifikanten Unterschiede zwischen allen Gruppen nüchtern und postprandial. Es war jedoch auffallend, dass nur in der Gruppe E, die fälschlich kein Insulin zur Testmahlzeit gespritzt hatte, alle Patienten postprandial einen Anstieg des Steifigkeitsindex (β) (im Mittel von 12,3 auf 16,1) und des Pressure Strain Elasticity Modulus (ε) (im Mittel von 162 auf 206 kPa) aufwiesen, ganz im Gegensatz zu den anderen Gruppen, deren Patienten diesbezüglich ein uneinheitliches Verhalten zeigten.

Der Augmentation Index (AI) nüchtern war bei der Gruppe A mit $9,2 \pm 7,6$ % im Vergleich zu den Gruppen D und C mit $19,9 \pm 10,9$ % ($p < 0,01$) vs. $21,6 \pm 9,7$ % ($p < 0,05$) am kleinsten ausgefallen. Die Daten sind der Tabelle 4.13 zu entnehmen.

Tabelle 4.13: Vaskuläre Parameter

Parameter	A n = 24	B n = 27	C n = 23	D n = 9	E n = 8	p_1
IMT nü (mm)	0,69 \pm 0,16	0,71 \pm 0,18	0,69 \pm 0,14	0,69 \pm 0,14	0,72 \pm 0,20	0,990
IMT pp (mm)	0,67 \pm 0,17	0,74 \pm 0,22	0,72 \pm 0,18	0,71 \pm 0,18	0,72 \pm 0,15	0,834
β nü	12,7 \pm 4,5	13,2 \pm 6,5	11,6 \pm 4,0	10,4 \pm 4,1	12,3 \pm 6,2	0,639
β pp	13,7 \pm 5,5	12,4 \pm 5,6	13,0 \pm 7,1	11,3 \pm 3,5	16,1 \pm 6,9	0,549
ε nü (kPa)	197,8 \pm 82,2	200,8 \pm 117,5	159,5 \pm 57,6	137,3 \pm 52,2	162,1 \pm 91,6	0,230
ε pp (kPa)	202,0 \pm 90,2	175,3 \pm 89,9	173,2 \pm 96,3	150,2 \pm 46,4	205,6 \pm 90,0	0,566
PWV nü (m/s)	8,4 \pm 1,9	8,0 \pm 2,3	7,6 \pm 1,4	7,1 \pm 1,4	8,0 \pm 2,4	0,495
PWV pp (m/s)	7,9 \pm 1,8	7,7 \pm 1,9	7,7 \pm 2,0	7,4 \pm 1,2	9,3 \pm 2,5	0,782
AI nü (%)	9,2 \pm 7,6	14,4 \pm 7,9	14,2 \pm 9,3	19,9 \pm 10,9**	21,6 \pm 9,7*	0,026
AI pp (%)	9,2 \pm 10,5	11,8 \pm 7,7	14,7 \pm 8,9	14,9 \pm 7,5	n.a.	0,136
W1 nü	14831 \pm 10301	15915 \pm 8045	11588 \pm 7118	10611 \pm 3785	16445 \pm 9869	0,250
W1 pp	15421 \pm 8793	13380 \pm 7359	11542 \pm 6496	12178 \pm 6274	16643 \pm 4949	0,449

Angaben sind Mittelwerte und Standardabweichungen; p_1 - Signifikanz des ANOVA-Tests für den Intergruppenvergleich; * $p < 0,05$ vs. ICT Lilly, ** $p < 0,01$ vs. ICT Lilly; n.a. = nicht ausgewertet; A = ICT Lilly homogen, B = ICT inhomogen > 2 Jahren, C = ICT inhomogen < 1 Monat, D = Insulin Glargin, E = kein Insulin zur Testmahlzeit.

5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Auswirkung von verschiedenen Insulin Therapieschemata bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auf die postprandiale und nüchterne Blutzuckerkontrolle und auf die Herzfunktion, weil es zu diesen Zusammenhängen bisher kaum Studien gibt und andererseits folgende Problemkonstellationen Sorgen machen:

1. zunehmende Häufigkeit von Typ-2-Diabetes-Erkrankungen und demzufolge ein hohes Risiko von damit vergesellschafteten kardiovaskulären Erkrankungen und erhöhte Mortalität;
2. hohes Risiko für diastolische Herzinsuffizienz;
3. uneinheitliche Ergebnisse von anti-diabetischen Therapiestudien - Gegensatz zwischen der bekannten Bedeutung von postprandialem Blutzuckerwert gegenüber dem Nüchtern-Blutzuckerwert für das kardiovaskuläre Risiko einerseits und andererseits dem Fehlen von postprandialen Blutzuckermessungen in klinischen Studien.

5.1 Hyperglykämie und kardiovaskuläres Risiko

Die postprandiale Hyperglykämie gewinnt in der letzten Zeit mehr und mehr an Aufmerksamkeit, insofern als ihr und nicht des Nüchtern-Blutglukosewertes die Rolle eines Prädiktors für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen zugesprochen wird [36], [37], [110], [111], [129], [152], [167]. Die San Luigi Gonzaga Diabetes Study kam in diesem Zusammenhang zu dem Ergebnis, dass die postprandiale Hyperglykämie und nicht die Nüchtern-Blutglukose ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse ist; zusätzlich wurde in dieser Studie gezeigt, dass dieser Zusammenhang wohl stärker bei Frauen mit Typ-2-Diabetes als bei den männlichen Patienten ausgeprägt ist [26]. Die Rolle der postprandialen Blutglukose als Prädiktor für Myokardinfarkt und Mortalität wurde ebenfalls in der Diabetes Intervention Study bestätigt [72]. Coutinho et al. zeigten in einer Metaregressionsanalyse von insgesamt 20 Kohortenstudien, die 95.783 Personen über einen Zeitraum von ca. 12 Jahren untersuchten, dass der 2 h-Blutzuckerwert im Vergleich zum Nüchtern-Blutzuckerwert mit einem relativen Risiko von 1,58 gegenüber 1,33 mit höherem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert ist [36].

In unseren Ergebnissen zeigte sich ein deutlich erhöhter postprandialer Blutzuckerwert nur in der Gruppe mit konventioneller Mischinsulintherapie (CT-Gruppe) im Vergleich zu der Gruppe mit intensiviert konventioneller Insulintherapie (ICT-Gruppe) und der Gruppe mit schnellwirksamer Insulintherapie (SIT-Gruppe). Der Unterschied zwischen dem Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerwert (Δ Glukose) war ebenfalls bei der CT-Gruppe mit 60 mg/dl am höchsten gegenüber 14 mg/dl bzw. 8 mg/dl in der ICT- bzw. SIT-Gruppe. Damit wäre zu erwarten, dass die Häufigkeit einer bekannten KHK am höchsten in der CT-Gruppe ist. Allerdings zeigte

sich die gleiche prozentuale Anzahl von bekannter KHK (25 %) auch bei der ICT-Gruppe mit niedrigeren postprandialen Blutzuckerwerten. In Bezug auf andere kardiovaskuläre Endpunkte (Myokardinfarkt, Apoplex, PTCA und CABG) zeigten sich ebenfalls keine deutlichen Unterschiede zwischen den drei Gruppen. In Anbetracht der kurzen Laufzeit der Lilly Studie von 2 Jahren und den Ergebnissen der UKPDS-Studie waren hier jedoch keine signifikanten Unterschiede bei den Endpunkten zu erwarten [82].

Die pathophysiologischen Aspekte von Hyperglykämie und der von ihr induzierten Hyperinsulinämie werden zunehmend besser verstanden. Hyperglykämie wirkt als ein Auslöser für entzündliche Reaktionen [24]. Ausgelöst nur durch eine kurze hyperglykämische Episode können die entzündlichen Reaktionen bis zu einigen Tagen anhalten [53]. Eine Entzündung führt ihrerseits zu Insulinresistenz und β -Zell-Dysfunktion, die eine Hyperglykämie weiterhin begünstigen [85]. Akute Hyperglykämie führt zu einer Beeinträchtigung der endothelialen Funktion. Eine Hyperglykämie ihrerseits führt durch Veränderungen auf mehreren molekularen Ebenen zur Bildung von freien Sauerstoffradikalen, Aktivierung von Proteinkinase C und Diacylglycerol und somit zur Erhöhung der Gefäßpermeabilität, Zellproliferation, Koagulabilität und Produktion extrazellulärer Matrixproteine [60], [65]. All diese Effekte von Glukotoxizität, oxidativem Stress und geringgradiger Entzündung führen in einem Circulus vitiosus zur Beeinträchtigung der Insulinsensitivität, erhöhtem β -Zellverlust und Beeinträchtigung der endothelialen Funktion - dem ersten Schritt zur Atherogenese und somit zu mikro- und makrovaskulären Erkrankungen [125].

In den vorliegenden Daten der Surrogatparameter für endotheliale Dysfunktion, zeigte sich bei allen drei Gruppen eine postprandiale Zunahme von sVCAM, die in der ICT- und SIT-Gruppe signifikant war. Dies stimmt überein mit der bekannten Erhöhung des Adhäsionsmolekülniveaus bei Patienten mit Diabetes mellitus mit oder ohne vaskuläre Erkrankung [31], [122]. Nitrotyrosin ist ein Marker für nitrosativen Stress und auch ein unabhängiger Faktor für das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen [153]. Zusammen mit oxidativem Stress trägt Nitrotyrosin zur endothelialen Dysfunktion bei [29]. Dieser Parameter war bei allen Gruppen erhöht und zeigte eine hohe Signifikanz in der Zunahme der postprandialen Werte innerhalb jeder Gruppe, was eine gesteigerte Beeinträchtigung der endothelialen Funktion vermuten lässt.

Zuletzt müssen in diesem Fall auch andere bekannte Faktoren die das kardiovaskuläre Risiko erhöhen mit in die Bewertung eingeschlossen werden. Dies wären abgesehen von der Hyperglykämie noch die traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren: arterielle Hypertonie, Rauchen, Hyperlipidämie und Adipositas - all das was zu dem sogenannten metabolischen Syndrom gehört [75]. Wie erwartet, bestand in allen drei Gruppen bei ca. 2/3 der Patienten eine arterielle Hypertonie, bei 1/3 lagen Fettstoffwechselstörungen vor und der BMI lag mit durchschnittlich $32 \pm 5,4 \text{ kg/m}^2$ bei allen Gruppen deutlich über dem Normwert von 25 kg/m^2 .

In Analogie zum kardiovaskulären Risiko wäre zu hinterfragen, ob bei hohen postprandialen Blutzuckerwerten auch das Risiko für eine diastolische Herzinsuffizienz erhöht ist. In der Tat sehen wir eine Verminderung der diastolischen Herzfunktion bei hohen postprandialen Glukosewerten in der CT-Gruppe, dies wird später noch ausführlich diskutiert.

5.1.1 HbA1c-Wert

Früher wurde der HbA1c-Wert und Nüchtern-Blutzucker bei Patienten mit schon diagnostiziertem Diabetes mellitus zur Beurteilung der glykämischen Kontrolle angewandt. Wie einige

Studien zeigen, gilt der HbA1c-Wert seit einiger Zeit auch als ein unabhängiger Risikofaktor für die spätere Entstehung von Typ-2-Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen [3], [22], [27], [151]. Vor allem haben die Patienten mit einem erhöhten aber noch als normal definierten HbA1c-Wert ein stärkeres Risiko, später einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln. Dieses Risiko ist höher bei Patienten mit hoch-normalem HbA1c-Wert als bei Patienten mit gestörter Nüchtern-Blutglukose [22].

Unsere homogen geführten Gruppen hatten HbA1c-Werte im Bereich zwischen 6,2 und 6,6 %, waren also in der 2-jährigen Lilly Studie mit guter Stoffwechselkontrolle geführt. Nach Blaum et al., die eine lineare Assoziation zwischen HbA1c-Wert und Mortalität zeigen konnten und nach Nelson et al., die herausfanden, dass ein HbA1c-Wert von $\geq 8,0$ % eine signifikante Assoziation mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko aufweist, haben alle unsere Gruppen eher eine gute Prognose, was die kardiovaskuläre Mortalität angeht [20], [115].

Hingegen lagen die HbA1c-Werte in den nicht homogen geführten Gruppen, insbesondere in der Glargin-Gruppe (D) mit $7,9 \pm 1,6$ % und neu eingestellten ICT-Gruppe (C) mit $9,4 \pm 2,0$ % im klinisch relevant überhöhten Bereich, der vergesellschaftet ist und auch ausgelöst ist durch chronisch rezidivierende Stoffwechselreaktionen, die mit entsprechenden Alterationen der endothelialen, vaskulären und kardialen Funktion einhergehen. Beziehen wir uns bei diesen Gruppen wiederum auf die Ergebnisse von Blaum et al. und Nelson et al., dann werden diese Gruppen mit hohen HbA1c-Werten eher eine ungünstige Prognose bzgl. der kardiovaskulären Mortalität entwickeln [20], [115]. Schliesslich konnten Selvin et al. zeigen, dass eine Erhöhung des HbA1c-Wertes um 1 % die kardiovaskuläre Erkrankungsrate um ca. 18 % erhöhen kann [150].

5.1.2 Nüchtern-Blutzucker

Es ist lange bekannt, dass die Hyperglykämie ein Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen darstellt [36], [100], [111], [117]. Dabei spielen, wie die DECODE Group gezeigt hatte, beide, nüchterne und postprandiale Hyperglykämie, eine Rolle [39]. Obwohl mehrere Studien dabei die Hauptrolle der postprandialen Hyperglykämie zuschreiben, galt z. B. in der Asian Pacific Study die Nüchtern-Blutglukose als ein unabhängiger Prädiktor von kardiovaskulären Ereignissen bei Prädiabetes [102].

Die Bestimmung von Nüchtern-Blutzucker bleibt weiterhin eine etablierte Messgröße für Studien, da die Schwankungen standardisiert sind und einfach erfasst werden können.

Unsere Gruppen zeigten gut vergleichbare aber relativ hohe Nüchtern-Blutzuckerwerte im Vergleich zu den HbA1c-Werten. Dazu kann der verlängerte zeitliche Abstand zwischen dem morgendlichen Aufstehen und der Messung in der Klinik beigetragen haben. Denn hätten die Patienten den Wert noch zu Hause gemessen, wäre er sehr wahrscheinlich niedriger ausgefallen. Insgesamt zeigte sich eine gute Stoffwechseleinstellung unserer drei Gruppen (CT- vs. ICT- vs. SIT-Gruppe). Die Werte des Nüchtern-Blutzuckers und des HbA1c-Wertes waren vergleichbar in allen Gruppen.

5.2 Methodische Probleme der diastolischen Funktionsbeurteilung

Trotz des bekanntlich erhöhten Risikos bei Diabetes nicht nur kardiovaskuläre Erkrankungen sondern auch eine eingeschränkte diastolische Herzfunktion zu bekommen, finden sich in der Literatur uneinheitliche Ergebnisse hinsichtlich der Messung und Therapie der diastolischen Dysfunktion. Das liegt v.a. daran, dass die Messung mit der traditionellen Dopplertechnik nicht quantifizierbar ist und damit zu divergierenden Beurteilungen der Schweregrade führen kann, was deshalb auch in den meisten Therapiestudien nicht zu schlüssigen Ergebnissen führt. Neue Hoffnung auf eine Lösung dieser Probleme erwartet man sich durch den Einsatz der quantifizierenden Gewebedopplertechnik in neuen Therapiestudien.

Eine Möglichkeit die linksventrikuläre Funktion mit der nicht-invasiven Methode des Ultraschalls zu untersuchen, wurde erstmals im Jahr 1967 vom Feigenbaum beschrieben [58]. Bis vor einiger Zeit erfolgte die Untersuchung der systolischen Funktion mittels traditioneller ein- und zweidimensionaler Echokardiographie. Bei den traditionellen Methoden der diastolischen Funktionsbeurteilung wurden bisher dopplerkardiographisch die transmitrale Einstromgeschwindigkeit mit E- und A-Welle bestimmt. Es ist bekannt, dass es mit zunehmendem Alter zur Verschlechterung der linksventrikulären Füllung in der frühen Diastole kommt. Als Resultat daraus sinkt die frühdiastolische Füllungsgeschwindigkeit und steigt die spätdiastolische Füllungsgeschwindigkeit [98]. Noch zu erwähnen ist, dass altersbedingte Veränderungen die mit der Dopplertechnik gemessen werden, unabhängig von der Masse des linken Ventrikels, der Herzfrequenz oder der Kontraktilität sind [98]. Das führte dazu, dass das Verhältnis von früher und später diastolischer Füllungsgeschwindigkeit (E/A) als einfachstes Muster zur Beurteilung von diastolischer Füllung benutzt wurden [12], wobei im Normalfall $E > A$ besteht. Personen mit $E < A$ haben eine schwache frühdiastolische Relaxation (Dysfunktion Grad 1) während Personen mit hohem E/A ein restriktives Füllungsmuster und damit eine Dysfunktion Grad 3 haben [5], [131]. Bella et al. zeigten, dass ein mitrales Einstromverhältnis von $E/A > 1,5$ in der Dopplerechokardiographie mit einem zweifach erhöhten Risiko für die Gesamtmortalität und einem dreifach erhöhten Risiko für die kardiale Mortalität assoziiert ist. Eine Assoziation mit einem zweifach erhöhten Risiko für die Gesamtmortalität und der kardialen Mortalität bestand auch schon bei einem Verhältnis $E/A < 0,6$ [12].

Bei Anwendung dieser traditionellen Methoden besteht die Wahrscheinlichkeit von Fehlbeurteilungen, da z. B. schlecht zwischen einem normalen und pseudonormalen (Dysfunktion Grad 2) linksventrikulären diastolischen Muster unterschieden werden kann. In der Tat wurde von Zabalgoitia et al. und Poirier et al. mithilfe des Valsalvamanövers bei 28 % der asymptomatischen Typ-2-Diabetiker ein normales diastolisches Funktionsmuster als pseudonormal = Dysfunktion Grad 2 entlarvt [126], [178] ebenso wie dies Almundtaser et al. in 27 % bei einem Kollektiv von neu diagnostizierten Patienten mit arterieller Hypertonie gelang [1].

Die Arbeitsgruppe von von Bibra et al. untersuchte die Myokardfunktion mit zwei unterschiedlichen Methoden an zwei Gruppen: einer mit Typ-2- bzw. Typ-1-Diabetikern und der anderen mit gesunden Kontrollpersonen. Die Methode mit traditioneller zweidimensionaler Echokardiographie zeigte bei beiden Gruppen eine normale systolische Myokardfunktion. Im Gegensatz dazu wies die Methode mit dem Gewebedoppler Zeichen einer diastolischen Dysfunktion in Ruhe und eine reduzierte systolische Funktion bei den Diabetikern nach [18], [76].

Die neuere Gewebedopplertechnik verwendet niederfrequente und hochamplitudige sonographische Signale, die vom Myokard reflektiert werden. Sie ist eine solide, reproduzierbare und quantitative Methode zur Beurteilung von systolischer und diastolischer Funktion sowie hämodynamischer linksventrikulärer Füllung [17], [177]. Viele Parameter (z. B. systolische oder frühe diastolische Spitzengeschwindigkeiten), gemessen mittels Gewebedopplermethode spielen eine hilfreiche Rolle bei der Langzeitprognose von diversen Erkrankungen, wie z. B. Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz oder arterielle Hypertonie [177]. Diese Technik weist eine hohe Sensitivität bei der Erkennung von diastolischer Dysfunktion im Gegensatz zu den traditionellen Methoden auf [18], [21], [126]. Was diese Methode von den traditionellen Methoden unterscheidet, ist die Möglichkeit die diastolische myokardiale Funktion regional sowie global als Spitzengeschwindigkeiten quantifizierend zu messen [68], [95]. Ausserdem ermöglicht diese Methode die Geschwindigkeit gesunder und kranker myokardialer Segmente bei gesunden Menschen und Diabetikern sowohl in Ruhe als auch während pharmakologischen Stresses zu messen [25], [68], [168]. Aber auch bei dieser Technik gibt es einige Einschränkungen, die allerdings nur bei der Evaluation von regionaler linksventrikulärer Funktion bei komplizierter KHK eine Bedeutung haben [17].

Mit Hilfe des Gewebedopplers ist es möglich, heutzutage eine frühe diastolische und geringere systolische myokardiale Dysfunktion ohne klinische Symptomatik einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 festzustellen und somit gefährdete Patienten früh zu diagnostizieren [57].

Zusammenfassend ist die Gewebedopplerechokardiographie eine sensitive, reproduzierbare, anerkannte und leicht verfügbare Methode, die in der letzten Zeit mehr und mehr an Bedeutung gewonnen hat und die in dieser Studie angewandt wurde.

5.3 Diabetische Kardiomyopathie - Diastolische Dysfunktion und postprandiale Hyperglykämie

Seit 1972 ist die diabetische Kardiomyopathie als Ursache für die Entwicklung der Herzinsuffizienz bei Diabetikern bekannt [28], [138]. Der Glukosemetabolismus ist im altersdiabetischen Herzen auf eine Energieproduktion durch β -Oxidation von freien Fettsäuren zu Ungunsten einer sauerstoffeinsparenden Glukoseoxidation umgestellt [44], [134]. Diese Veränderungen des Glukosemetabolismus resultieren in reduzierter kardialer Energieeffizienz und in der Akkumulation toxischer Produkte, die zu vermehrter Apoptose führen und die myokardialen Mechanismen beeinträchtigen können [176]. Die Hyperglykämie erhöht den myokardialen Gehalt an freien Radikalen und Oxidanzien, was zu einer Reduktion des NO-Spiegels, einer Verschlechterung der Endothelfunktion, Zellapoptose, Nekrose und schließlich einer erhöhten interstitiellen Fibrose führen kann [61]. Interessanterweise sind bereits im frühen Diabetesstadium die frühdiastolische Relaxation und Füllung beeinträchtigt aufgrund multipler biochemischer und struktureller Prozesse [28], [130]. Zusammenfassend kann sich die diabetische Kardiomyopathie von der asymptomatischen diastolischen Dysfunktion bis zu einer symptomatischen Dysfunktion des Myokards, Steifigkeit der Gefäßwände und strukturellen Myokardveränderungen präsentieren [11], [130]. Das prägnanteste Charakteristikum ist dabei die diastolische Dysfunktion.

Die diastolische Dysfunktion hat bekanntlich eine hohe Prävalenz und schlechte Prognose. Sie ist der Vorläufer der diastolischen Herzinsuffizienz, die in einer subklinischen Form bereits im metabolischen Syndrom und Frühform des Diabetes mellitus vorliegen und mit Gewebe-

doppler gemessen und diagnostiziert werden kann. Die linksventrikuläre diastolische Dysfunktion repräsentiert die erste myokardiale Manifestation bei Diabetikern, auch bei einer guten metabolischen Kontrolle. Dies haben mehrere Studien vor einiger Zeit bereits gezeigt [133], [178]. Andere Studien haben einen engen Zusammenhang zwischen Insulinresistenz, Störung des Glukosemetabolismus und Entwicklung von diastolischer Dysfunktion noch vor der Diagnose Diabetes mellitus festgestellt [46], [161]. Es liegen einige Berichte über die Auswirkung von Nüchtern-Blutzucker und HbA1c-Wert auf die diastolische Dysfunktion vor [56], [69], [92]. Ebenfalls wurde gezeigt, dass eine optimierte glykämische Kontrolle zur Verbesserung der diastolischen Funktion führt [14], [16], [69]. Leider existieren derzeit nur wenige Studien, die sich mit postprandialer Blutglukose und ihrer Auswirkung auf die diastolische Funktion beschäftigen haben. Dieser Zusammenhang wird im Folgenden ausführlicher diskutiert.

Die pathophysiologischen Effekte von Hyperglykämie, die für diesen Zusammenhang verantwortlich sein können, können in Analogie zu kardiovaskulären Ereignissen auch zur Beeinträchtigung der Myokardfunktion führen. So kommt es durch Hyperglykämie und Ablagerung von glykämischen Endprodukten u. a. zu erhöhter linksventrikulärer Steifigkeit und weiterhin durch einen abnormalen intrazellulären Ca^{2+} -Transport zur abnormalen myokardialen Relaxation [55]. Zusätzlich zur linksventrikulären Steifigkeit sollte noch die dynamische Komponente der myokardialen Funktion bedacht werden, die beinhaltet, dass die frühe diastolische Relaxation und Füllung jeweils energieverbrauchende Prozesse sind. Ein Beispiel dafür kann die reversible diastolische Dysfunktion während eines Stresstests sein mit vollständiger Normalisierung in der Erholungsphase [19], [25], [96]. So konnte sogar bei Nichtdiabetikern mit arterieller Hypertonie gezeigt werden, dass Patienten mit postprandialer Hyperglykämie über 155 mg/dl eine signifikant schlechtere diastolische Funktion aufwiesen, als Patienten mit Werten unter 155 mg/dl [146]. Von Bibra et al. zeigten beim Vergleich von Analog- zu Humaninsulinen in den Gruppen mit intensivierter konventioneller Insulintherapie eine Verbesserung von diastolischer Funktion bei verbessertem postprandialem Blutzucker [15]. Scognamiglio et al. zeigten eine zumindest partiell verbesserte myokardiale Perfusion bei verbesserter postprandialer Stoffwechsellage bei Typ-2-Diabetikern [148]. In Analogie dazu schnitt die CT-Gruppe in unseren Untersuchungen mit den schlechtesten postprandialen Blutzuckerwerten auch bei der diastolischen Funktion am schlechtesten ab. Die ICT- und SIT-Gruppen dagegen zeigten bei besseren postprandialen Blutzuckerwerten auch eine bessere diastolische Funktion.

Bekanntlich führt die postprandiale Hyperglykämie zur Erhöhung des oxidativen Stresses und weiterhin zur endothelialen Dysfunktion [31]. Diese Faktoren üben ihre Wirkung v. a. in der postprandialen Phase aus. Diabetiker sind große Teile des Tages in dieser Phase und haben in der Folge lang erhöhten Blutspiegel von Glukose, Insulin und Lipiden [31], [145]. Bei unseren Patienten waren außer dem postprandialen Blutzuckerwert alle anderen metabolischen Parameter (Insulin, Cholesterin, Triglyceride) gut vergleichbar verteilt. Die Surrogatparameter für endotheliale Dysfunktion und oxidativen Stress (sVCAM und Nitrotyrosin) waren zwar postprandial erhöht, zeigten hier aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Man hätte erwarten können, dass auch diese Werte bei der CT-Gruppe am höchsten liegen, sozusagen als vordergründige causa der diastolischen Dysfunktion. Es stellt sich die Frage: Spielen eventuell auch andere Mechanismen wie Insulinresistenz eine Rolle und führen mit allen o. g. Faktoren zu einer diastolischen Dysfunktion, zu reduzierter myokardialer endothelialer Perfusion, zu postprandialen toxischen Reaktionen und somit zu akuten Veränderungen in der

Herzfunktion? In diesem Bereich fehlen aktuell noch weiterführende Studien im komplexen Gebiet des humanen Typ-2-Diabetes.

5.4 Diastolische Dysfunktion und Altersollwerte

Es bestehen altersabhängige Unterschiede in der diastolischen Funktion des erwachsenen Menschen. Die Messungen mit Hilfe von Gewebedoppler zeigten deutlich die Wirkung des Alters auf die diastolische Funktion [90]. In der Tat besteht ein hochsignifikanter inverser Zusammenhang zwischen Alter und diastolischer Funktion vom 20 Lebensjahr an, der mit klinisch hochrelevanter Steilheit verläuft. Liegt z. B. die diastolische Funktion im Alter von 20 Jahren bei 16 cm/s, beträgt sie im Alter von 80 Jahren nur noch 6 cm/s. Jedes Jahr verliert der Mensch ca. 0,16 cm/s seiner diastolischen Geschwindigkeit (1 % vom Originalwert) [18]. Unter Zugrundelegung der Funktion $V_{\text{norm}} = (-0,15 * \text{Jahre}) + 18 \text{ cm/s}$ kann für jeden Patienten der Altersollwert der diastolischen Funktion errechnet und mit dem aktuell gemessenen verglichen werden, wobei $V < V_{\text{norm}}$ eine Dysfunktion bedeutet [17]. Insgesamt war die diastolische Funktion in allen drei Gruppen schlechter, als die berechneten altersbezogenen Sollwerte, dies betraf sowohl die nüchtern, als auch die postprandial gemessenen Werte. Unsere Daten bestätigen somit die Literatur nach der bei Diabetikern eine verminderte diastolische Funktion vorliegt, lange vor dem Beginn klinischer Zeichen einer Herzinsuffizienz [44], [56], [126]. Obwohl alle Gruppen diesbezüglich schlecht abschnitten, schnitt die CT-Gruppe hier signifikant schlechter ab. Wie schon erwähnt, waren alle Laborparameter bei allen Gruppen bis auf die postprandialen Blutglukosewerte gut vergleichbar, so dass weitere metabolische Faktoren als Grund für die ausgeprägte Dysfunktion unwahrscheinlich sind.

5.5 Diastolische Dysfunktion und andere mögliche Einflussfaktoren

5.5.1 Diastolische Dysfunktion, Alter und arterielle Hypertonie

Einen Einfluss auf die diastolische Funktion haben bekanntlich das Alter und die arterielle Hypertonie. Fang et al. beschrieben in ihrer Studie, durchgeführt an diabetischen Patienten ohne bekannte KHK oder linksventrikuläre Hypertrophie, eine subklinische diastolische Dysfunktion. Eine schlechte diabetische Stoffwechselkontrolle war dabei eher mit einer schlechteren systolischen Funktion assoziiert, wohingegen das Alter und die arterielle Hypertonie eine Rolle bei verschlechterter diastolischer Funktion spielten [56]. Die neuen Daten aus der VALIDD - (Valsartan in Diastolic Dysfunction)- Studie zeigten, dass bei hypertensiven Patienten eine bessere Blutdruckkontrolle eine Verbesserung der diastolischen Funktion zur Folge hat [155]. In unserer Studie waren alle Gruppen in Bezug auf Alter vergleichbar. Die CT-Gruppe wies in 75 % ihrer Patienten eine arterielle Hypertonie auf, im Vergleich zu 68 % in der ICT- und 53 % in der SIT-Gruppe; diese Unterschiede waren aber nicht signifikant. Die Diabetesdauer war bei allen Gruppen im Durchschnitt gleich. Die absoluten Blutdruckwerte waren nüchtern sowohl systolisch als auch diastolisch vergleichbar. Insofern lässt sich die diastolische Dysfunktion in der CT-Gruppe nicht eindeutig mit arteriellem Hypertonus assoziieren.

5.5.2 Diastolische Dysfunktion und BMI

Ein weiterer Zusammenhang besteht zwischen diastolischer Dysfunktion und BMI. Russo et al. zeigten in ihrer Studie, dass ein BMI ≥ 25 kg/m² mit einer schlechteren diastolischen Funktion assoziiert war, auch in der Kontrollgruppe ohne Hypertonie oder Diabetes [139]. Unsere Patienten zeigten in den drei Gruppen vergleichbare BMI-Werte, deutlich über 25 kg/m². Andererseits, war bei allen Gruppen die diastolische Funktion im Vergleich zum altersbezogenen Wert deutlich vermindert, was für eine Assoziation zwischen hohem BMI-Wert und reduzierter diastolischer Funktion spricht.

5.5.3 Diastolische Dysfunktion: gemessen mit traditioneller Methode bzw. Gewebedoppler

Bella et al. zeigten in ihrer Studie bei Diabetikern eine Reduktion von früher und später diastolischer mitraler Füllungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit vom Alter [12]. Die methodischen Unterschiede zwischen traditioneller Beurteilung der Diastole und neuer Gewebedopplertechnik wurden hier bereits beschrieben und auf die möglichen Fehlinterpretationen bei der traditionellen Methodik der mitralen Füllungsgeschwindigkeit hingewiesen. Unsere Daten zeigen, dass 15 Patienten des ärztlich homogen geführten Kollektivs nach der Definition des E/A-Quotienten $\geq 1,0$ eine normale diastolische Funktion hatten. Nach der Definition des altersbezogenen Normwertes im Gewebedoppler hatten nur fünf Patienten eine normale diastolische Funktion. Bei den postprandialen Daten bestand bei 19 Patienten ein normaler E/A-Quotient. Im Gegensatz dazu waren es im Gewebedoppler nur noch drei Patienten. Diese Zahlen weisen daraufhin, dass postprandial einige Patienten in eine Dysfunktion 2. Grades (pseudonormales Muster) übergegangen waren, sich also klinisch verschlechtert haben, was allein durch die Berechnung des E/A-Quotienten nicht zu erfassen war.

Eine frühzeitige Diagnose von diastolischer Dysfunktion bei Diabetikern sollte heutzutage mittels Gewebedopplermethode erfolgen. Dies hat prognostische und therapeutische Bedeutung, denn eine frühe diastolische Dysfunktion ist potentiell reversibel. Auch die Hyperglykämie, die bekanntlich zur diastolischen Dysfunktion führen kann ist potentiell reversibel [14].

5.6 Systolische Funktion

Die systolische Funktion spielt bei dilatativen Herzerkrankungen eine entscheidende Rolle, jedoch bei Diabetikern hingegen eher eine sekundäre. Raev et al. zeigten, dass die diastolische Dysfunktion bei Patienten mit Typ-1-Diabetes doppelt so häufig vorkommt, wie die systolische Dysfunktion [130]. Dieses Phänomen konnte auch für Typ-2-Diabetiker gezeigt werden [28], [178]. Zu einer systolischen Dysfunktion kommt es erst nach vielen Jahren als Spätmanifestation einer Myokarderkrankung [11], [18], [44], [55]. In Übereinstimmung mit der Literatur wurde bei unseren Patienten mit der Technik des Gewebedopplers und des altersbezogenen Normwertes im Kollektiv der ärztlich homogen geführten Typ-2-Diabetiker bei 19 aus 61 Patienten eine systolische Dysfunktion festgestellt, während bei 55 Patienten eine diastolische Dysfunktion bestand.

5.7 Hyperglykämie und Gefäßfunktion

Der Typ-2-Diabetes ist assoziiert mit einer erhöhten arteriellen Steifigkeit, die auch einen wichtigen Faktor bei erhöhtem systolischem Blut- sowie Pulsdruck darstellt. Dies ist mitverantwortlich für spätere kardiovaskuläre Komplikationen und die Entwicklung von linksventrikulärer Hypertrophie und trägt auch zur Entwicklung von Atherosklerose bei [173]. Die Intima-Media-Dicke dient als ein Indikator für Atherosklerose. Es wurde gezeigt, dass schon eine Erhöhung der Intima-Media-Dicke um 1 mm ein Risiko für einen Myokardinfarkt oder zerebrovaskuläre Erkrankung darstellt [154]. Djaberi et al. fanden eine Assoziation zwischen erhöhter Intima-Media-Dicke und Vorliegen von abnormaler myokardialer Perfusion [47]. Die RIAD-Studie (Risk Factors in IGT for Atherosclerosis and Diabetes) zeigte die Auswirkung einer postprandialen Hyperglykämie auf die Entstehung von Atherosklerose. Von 785 Probanden, wiesen 15,2 % einen manifesten Diabetes mellitus auf. Es gab eine positive Korrelation zwischen Intima-Media-Dicke und postprandialen Blutzuckerwerten, und zwar nicht nur in der Diabetiker-Gruppe, sondern auch bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz und sogar bei Nichtdiabetikern [73]. Die Intima-Media-Dicke zeigte in unseren drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Es ist aber interessant, dass die Intima-Media-Dicke in der CT-Gruppe mit den schlechtesten postprandialen Glukosewerten um 0,4 mm größer war als in der ICT-Gruppe und um 1,1 mm größer als in der SIT-Gruppe, was als klinisch relevant aufgefasst werden kann.

Die vaskuläre Steifigkeit wird im Allgemeinen durch eine Vielzahl von Parametern bestimmt, die bei Typ-2-Diabetes erhöhte Werte zeigen. Dazu gehören Pulswellengeschwindigkeit, Steifigkeitsindex β und Pressure Strain Elasticity Modulus ε , die mit den Ultraschallmethoden bestimmt werden [8], [103], [141]. Auch unsere Daten bestätigen die erhöhte vaskuläre Steifigkeit bei Typ-2-Diabetes und Insulintherapie.

Weiterhin wurde in Studien an Diabetikern gezeigt, dass ein Zusammenhang zwischen Hyperglykämie und Gefäßfunktion besteht [105], [141], [143]. Die pathophysiologischen Mechanismen sind dabei noch nicht alle vollkommen verstanden. Es wurde beschrieben, dass die Hyperglykämie zu quantitativen und qualitativen Veränderungen in Elastin und Kollagen, den Bestandteilen der arteriellen Wand in zentralen Arterien, führt. In den peripheren Arterien kommt es wohl zu Proteinglykosilierung und Bildung von glykosilierten Endprodukten, die im Endeffekt die Dehnbarkeit vermindern und somit zur erhöhten Steifigkeit führen [51]. Ein anderer Mechanismus ist die mögliche Aktivierung von proinflammatorischen Faktoren und erhöhter oxidativer Stress, die zusammen zu einer vaskulären Beeinträchtigung führen [108]. Auch eine erhöhte Produktion von AGE (advanced glycation end-product) trägt zur Veränderung der Gefäßwände bei [6]. Insgesamt ist der Zusammenhang zwischen Hyperglykämie und arterieller Steifigkeit multifaktoriell bedingt. In unseren Daten zeigte die CT-Gruppe in den Parametern der vaskulären Steifigkeit keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu den anderen Gruppen, obgleich sie absolut die höchsten Werte hatte und im Vergleich zur SIT-Gruppe klinisch relevante Unterschiede aufwies. Avgeropoulou et al. fanden ebenso keine relevante Korrelation zwischen glykämischer Kontrolle und Steifigkeitsparametern [8].

Die ARIC-Studie zeigte eine Assoziation zwischen Nüchtern-Blutzucker und verminderter arterieller Elastizität [141]. Ein Jahr zuvor wurden in derselben Studie die Zusammenhänge zwischen Hyperglykämie und erhöhter Intima-Media-Dicke beschrieben [63]. Im Umkehrschluß zeigten Esposito et al., dass verbesserte postprandiale Blutzuckerkontrolle zur Verminderung der Intima-Media-Dicke führen kann und Ohira et al. zeigten, dass sich dabei die arterielle

Steifigkeit verbessern kann [54], [118].

Da die arterielle Steifigkeit indirekt über den myokardialen Wandstress ein Bestimmungsfaktor für den myokardialen Sauerstoffbedarf ist, wirkt sich ihre Zunahme oder therapeutische Reduktion auch auf die diastolische und systolische Myokardfunktion aus. Ihre Erhöhung kann also zur systolischen und diastolischen Dysfunktion beitragen [33], [34], [169].

Insofern ist die Durchführung einer Gewebedopplerechokardiographie zusammen mit der nicht-invasiven Bestimmung von Steifigkeitsparametern bei Typ-2-Diabetikern sehr sinnvoll, da hiermit die Funktionsparameter der kardiovaskulären metabolisch verursachten Erkrankung erfasst werden [8].

5.8 Optimierung der Hyperglykämie

Da eine Vielzahl an pathophysiologischen und epidemiologischen Hinweisen auf eine direkte Assoziation zwischen Hyperglykämie und kardiovaskulärer Mortalität als auch Gesamtmortalität zeigen, kann erwartet werden, dass eine Hyperglykämie optimierende Therapie dieses Risiko deutlich vermindern kann. In den letzten Jahrzehnten zeigten viele Studien einen Zusammenhang zwischen glykämischer Kontrolle und kardiovaskulärer Erkrankungen [100]. Wichtig ist zu betonen, dass sich die meisten dieser Studien mit der Wirkung von Nüchtern-Blutzucker oder HbA1c-Werten auf die spätere Entwicklung von kardiovaskulären Ereignissen befassten.

Die UKPDS-Studie demonstrierte, dass eine intensivierete Therapie mit einer Reduktion des HbA1c-Wertes um 1 % das Auftreten eines Myokardinfarkts um 16 % verringert; das Signifikanzniveau wurde hier jedoch knapp verfehlt [164].

Die Ergebnisse der Steno-2-Studie nach knapp 8-jähriger Verlaufskontrolle haben gezeigt, dass eine intensivierete Therapie die diabetischen Komplikationen stark reduzieren kann. An dieser Studie haben Patienten mit Typ-2-Diabetes und konstanter Mikroalbuminurie teilgenommen. Patienten wurden in zwei Gruppen zum einen mit einer konventionellen und zum anderen mit einer intensivierten multifaktoriellen Therapie behandelt. Am Ende dieser Studie wurde festgestellt, dass eine intensivierete Therapie, die auf eine Optimierung aller kardiovaskulären Risikofaktoren gerichtet ist, das Risiko für makro- und mikrovaskuläre Komplikationen um jeweils ca. 50 % im Vergleich zur konventionellen Therapie reduziert [64].

Drei weitere große Studien (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) und Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) haben ebenfalls untersucht, ob die Reduktion der Hyperglykämie bei Typ-2-Diabetikern das kardiovaskuläre Risiko auf ein fast normales Niveau vermindern kann.

Die Patienten, die daran teilgenommen haben, waren ältere Patienten mit einer Diabetesdauer von 8-11,5 Jahren. Ein Drittel dieser Patienten hatte eine kardiovaskuläre Erkrankung in der Vorgeschichte. Zwar war die glykämische Kontrolle in dem Studienarm mit intensivierter Behandlung akzeptabel, trotzdem konnte keine dieser Studien eine signifikante Differenz von kardiovaskulären Ereignissen zwischen den Patienten in der Gruppe mit intensivierter und Patienten mit standardisierter Therapie zeigen (ACCORD: HbA1c 6,4 % vs. 7,5 %; VADT: HbA1c 6,9 % vs. 8,5 %; ADVANCE: HbA1c 6,4 % vs. 7,0 % für intensivierete Therapie vs. Standardtherapie) [49], [66], [124].

Bisher gibt es dafür keine überzeugende Erklärung. Eine Hypothese zur erhöhten Mortalität

besteht in einer erhöhten Anzahl von Hypoglykämien, die in der Gruppe mit intensivierter Therapie auftrat.

Analog dazu zeigte bei unseren drei Gruppen die CT-Gruppe zwar die schlechteste postprandiale Stoffwechsellage, die kardiovaskuläre Situation bzw. Ereignisse waren aber zwischen allen Gruppen in etwa gleich verteilt.

Bezüglich der myokardialen Funktion zeigten von Bibra et al., dass eine Optimierung der Blutzuckereinstellung zur Verbesserung der diastolischen Funktion führen kann [14]. Vanninen et al. konnten bei Patienten mit erst seit kurzem diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2 feststellen, dass eine Verbesserung der Blutglukose zur Verbesserung der diastolischen Funktion nach einer Behandlungsdauer von 15 Monaten führt [166].

In einer weiteren Studie konnte eine Verbesserung der diastolischen Funktion bei normotensiven Typ-2-Diabetikern nach 6 Monaten glykämischer Kontrolle erreicht werden [81].

Unsere Daten konnten diese Ergebnisse indirekt bestätigen. Die CT-Gruppe zeigte mit ihren schlechtesten postprandialen Blutglukosewerten auch die schlechteste diastolische Funktion im Vergleich zu den ICT- und SIT-Gruppen mit jeweils besserer glykämischer Kontrolle und besseren diastolischen Werten.

Zuletzt ist zu erwähnen, dass die STOP-NIDDM-Studie bei Patienten mit Prädiabetes eindrücklich gezeigt hat, dass eine verbesserte postprandiale Kontrolle nicht nur die Entstehung von Diabetes verzögert, sondern auch das kardiovaskuläre Risiko vermindert. Die kardiovaskulären Ereignisse wurden dadurch um 49 % vermindert [32].

5.9 Insulintherapie-Effekte auf Myokard- und Gefäßfunktion

Einige experimentelle Studien bei diabetischen Tieren zeigten eine Verbesserung der myokardialen Kontraktilität und Relaxation nach einer Insulintherapie [59], [127].

Für den Menschen liegen derzeit leider nur wenige Studien vor, die sich mit der Wirkung einer Insulintherapie auf kardiovaskuläre Endpunkte oder Myokard- und Gefäßfunktion befassen haben.

Die Kumamoto-Studie hat die Wirkung der zwei Insulin Therapieschemata CT und ICT auf die kardiovaskulären Endpunkte verglichen. In dieser Studie wurde nachgewiesen, dass eine intensivierte Insulintherapie und somit eine bessere glykämische Kontrolle zur 50 %-igen Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte führt [119]. Analog hierzu wurde in unseren homogen geführten Gruppen mit CT vs. ICT eine signifikante Verbesserung der diastolischen Herzfunktion gezeigt.

Hiramatsu et al. haben nachgewiesen, dass eine kurzfristige glykämische Kontrolle mit Verbesserung der diastolischen Funktion assoziiert ist. Es wurden 48 von 246 Patienten eingeschlossen, die mit Insulin für 6 Monate behandelt waren. Eine Verbesserung der diastolischen Funktion wurde einen Monat nach Beginn der Insulintherapie mit Dopplerechokardiographie festgestellt und blieb auch nach 6 Monaten erhalten [80].

Zum quantifizierten Insulineffekt auf die Myokardfunktion unter verbesserter glykämischer Kontrolle wurden einige Studien durchgeführt. In der Studie von von Bibra et al. wurde eine Korrelation zwischen der Verbesserung des Nüchtern-Blutzuckers und der Verbesserung der Myokardfunktion beobachtet und zwar sowohl in einer 3-wöchigen Kurzzeitstudie aus Stock-

holm als auch in einer 12-monatigen Langzeitstudie aus München [16].

In Studien an Typ-1- und Typ-2-Diabetikern wurde ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen glykämischer Kontrolle und diastolischer Funktion festgestellt. Eine Verbesserung des einen Parameters führte zur Verbesserung des anderen [14], [69]. In einer der Studien, durchgeführt an Typ-2-Diabetikern zeigte sich zusätzlich noch eine Verbesserung der myokardialen Perfusion [14]. Scognamiglio et al. zeigten in ihrer Studie, in der zwei unterschiedliche Insulintherapien verglichen wurden, dass die Perfusion der Muskulatur aber auch des Myokards durch Analoginsulin verbessert wird, dass bekanntlich den postprandialen Blutzucker optimiert [148].

Diese Daten sind nicht in jeder Hinsicht mit unseren Ergebnissen vergleichbar. Unsere homogen geführten Patienten zeigten signifikante Unterschiede in Bezug auf die diastolische Herzfunktion im nüchternen Zustand und in der SIT-Gruppe war die Differenz zwischen nüchternem und postprandialem Wert signifikant. Die CT-Gruppe zeigte die schlechtesten Werte der diastolischen Funktion trotz des guten Nüchtern-Blutzuckers. Vermutlich ist also der Vergleich ausschliesslich des Nüchtern-Blutzuckers nicht ausreichend, denn die oben genannten Studienendpunkte haben sich nur mit Nüchtern-Blutzucker- und/oder mit Langzeit-Blutzuckerwerten befasst, so dass die Effekte postprandialer Hyperglykämie in zukünftigen Studien geklärt werden müssen.

In der randomisierten Studie, die Analoginsulin mit Humaninsulin in der intensivierten konventionellen Insulintherapie verglichen hat, ergab sich in der Analoginsulingruppe eine Assoziation zwischen verbesserter postprandialer Glukose und verbesserter diastolischer Funktion [15]. Einige andere Studien zeigten eine verbesserte postprandiale Blutzuckerkontrolle bei Gabe von Analoginsulinen im Vergleich zu Humaninsulinen [79], [136].

Diese Ergebnisse entsprechen den Ergebnissen in unserer Arbeit. In der CT-Gruppe, die Mischinsuline (Humaninsuline) gespritzt hatte, wurde mit der schlechtesten postprandialen Stoffwechsellaage die niedrigste diastolische Funktion gemessen. Die diastolische Funktion in den ICT- und SIT-Gruppen mit der besseren postprandialen glykämischen Lage war deutlich besser. Die Fragestellung, welche die zuletzt beschriebenen Studien angenommen haben, sollte unserer Meinung nach mehr untersucht werden, denn wie auch bei kardiovaskulären Ereignissen spielt auch bei der diastolischen Funktion v. a. die postprandiale Hyperglykämie offenbar eine bedeutende Rolle. In Bezug auf die Gefäßfunktion zeigte eine kürzlich durchgeführte Studie, dass eine Verbesserung der arteriellen Steifigkeit mit einer Verbesserung der postprandialen Hyperglykämie assoziiert ist, wobei die Nüchtern-Blutglukose- sowie HbA1c-Werte in dieser Studie nicht verbessert wurden [118].

Schließlich sollte noch erwähnt werden, dass die Daten der DADD (Diabetes mellitus and diastolic dysfunction)- Studie zeigen, dass bei Typ-2-Diabetikern mit hervorragender Stoffwechselkontrolle (HbA1c 6,0 % und 5,9 %) und altersentsprechender normaler diastolischer Myokardfunktion eine weitere Reduktion des HbA1c-Wertes durch Insulin-basierte glykämische Kontrolle zu keiner Verbesserung der diastolischen Funktion führt [93]. Diese Ergebnisse bestätigen indirekt unsere Daten bei Typ-2-Diabetikern mit diastolischer Dysfunktion bei unzureichender Stoffwechselkontrolle, bei denen eine intensiverte Insulintherapie positiv auf die eingeschränkte Myokardfunktion wirkt [14].

5.10 Vergleich der inhomogen geführten Gruppen

In den inhomogen geführten Gruppen war interessant, welche Unterschiede zwischen Diabetes- und Insulindauer, nüchtern und postprandialen Glukosewerten aber auch Myokardfunktion bestehen, verglichen mit einer homogen geführten ICT-Gruppe (A).

Die nicht homogen geführte Gruppe mit intensiviert konventioneller Insulintherapie (B) zeigte im Vergleich zur homogen geführten ICT-Vergleichsgruppe (A) identisch reduzierte diastolische Funktionswerte nüchtern, aber postprandial eine zusätzliche Verminderung im Mittel um 0,5 cm/s. Während Diabetesdauer, BMI und systolischer Blutdruck gut vergleichbar waren, war der Langzeitzucker mit 7,4 vs. 6,2 % signifikant höher und der Nüchtern-Blutzucker mit 184 vs. 157 mg/dl nicht signifikant aber klinisch relevant schlechter eingestellt. Besondere Beachtung verdienen die postprandialen Blutzuckerwerte (192 ± 80 vs. 172 ± 55 mg/dl). Diese dürften, abhängig von der Höhe, bei vielen Patienten zu akuten glukotoxischen Reaktionen wie z. B. oxidativem Stress führen, die bekanntlich über unterschiedliche Mechanismen auf verschiedenen Ebenen zur Verschlechterung der Herzfunktion beitragen [65].

In der Gruppe mit intensiviert konventioneller Insulintherapie mit der Dauer < 1 Monat (C) war mit der kürzesten Diabetes- und Insulindauer auch der schlechteste HbA1c-Wert assoziiert. Wie oben beschrieben kann eine Erhöhung des HbA1c-Wertes um 1 % zur 8 %-igen Risikoerhöhung für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz führen [92]. Die diastolische Funktion lag unter dem Alterssollwert, jedoch in einem etwas geringeren Ausmaß als in den beiden ICT-Gruppen, die eine fast doppelt so lange Diabetesdauer aufwiesen. Der Nüchtern-Blutzucker war vergleichbar zwischen beiden Gruppen trotz signifikant besserem Langzeit-Blutzucker in der homogen geführten ICT-Gruppe. Möglicherweise spielen die aktuellen Blutzuckerwerte eine wichtigere Rolle für die Herzfunktion. Zusätzlich können auch der niedrigere Blutdruck und der tendenziell niedrigere BMI mitsamt Insulinresistenz in dieser Gruppe C positive Auswirkung auf die reduzierte diastolische Herzfunktion ausgeübt haben. Insbesondere wirkte sich eventuell die kürzere Laufzeit einer Insulinresistenz, Exposition von postprandialem oxidativem Stress und entzündlichen Folgeaktionen mit Anstieg auch von Cytokinen positiv aus, weil hier eben noch nicht das volle klinische Bild aller chronisch rezidivierender Stoffwechselkomplikationen und ihrer Effekte auf die Herzfunktion erreicht war.

Die Gruppe mit der Insulintherapie mit Basalinsulin (Glargin) (D) sollte Effekte des analogen Langzeitinsulins Glargin aufzeigen, wovon leider die Effekte zusätzlicher Metformineinnahme bei 2/3 der Patienten nicht zu differenzieren sind. Die diastolische Funktion war nüchtern reduziert, wie in den ICT-Gruppen A und B, aber postprandial um 0,2 cm/s verbessert. Die Diabetesdauer und der BMI waren in diesen Gruppen vergleichbar, der systolische Blutdruck jedoch signifikant niedriger. Der HbA1c-Wert war mit 7,9 % höher als in der Gruppe A und tendenziell höher in der Gruppe B. Der Nüchtern-Blutzucker war zwar niedrig, jedoch der postprandiale Blutzuckeranstieg mit 39 mg/dl vs. 14 mg/dl oder 6 mg/dl Anstieg in den zwei Vergleichsgruppen (Gruppe A und B) klinisch relevant erhöht. Das Ausbleiben einer weiteren Verschlechterung der diastolischen Funktion postprandial könnte an den antioxidativen Effekten der Statine (86 % der Patienten) und ACE-Hemmer (75 % der Patienten) gelegen haben. Insgesamt bestehen in dieser kleinen Gruppe D für die diastolische Myokardfunktion sehr gegenläufige Einflüsse: einerseits bessere Blutdruckregulation und antioxidative Therapie durch Statine und ACE-Hemmer,

andererseits schlechtere diabetische Stoffwechsellage. Aufgrund dieser Messungen können also keine klinischen Schlußfolgerungen gezogen werden.

Einen Einblick in die Auswirkung einmaliger akuter postprandialer Hyperglykämien sollte die Patientengruppe geben, die entgegen den Studienanweisungen kein Insulin zur Testmahlzeit gespritzt hatte (E). Die Patienten in dieser Gruppe gehörten zu Gruppen mit verschiedenen Insulinschemata: konventionelle vs. intensivierte vs. schnell wirksame Insulintherapie. In der Tat waren die postprandialen absoluten Blutzuckerwerte mit 250 ± 75 mg/dl und der postprandiale Blutzuckeranstieg mit 75 ± 51 mg/dl von allen fünf Gruppen hier am höchsten. Interessanterweise reagierten diese Patienten postprandial alle mit einem weiteren Anstieg ihrer vaskulären Steifigkeit. Gleichzeitig waren diese Patienten jedoch mit einem HbA1c-Wert von 7,0 % und Nüchtern-Blutzucker von 175 ± 55 mg/dl zufriedenstellend kontrolliert und eingestellt. Zusätzlich bestanden signifikant bessere Werte bei Gewicht und systolischem Blutdruck. In dieser Patientengruppe nahmen 50 % der Patienten Statine und 75 % ACE-Hemmer ein. Letztere Faktoren könnten dazu beigetragen haben, dass in dieser Gruppe unerwartet eine leicht verbesserte diastolische Herzfunktion nüchtern festgestellt wurde und keine Veränderung postprandial. Insgesamt ist die hier vorliegende Gruppe eventuell durch ihre besonders langjährige Diabetesdauer eher ungeeignet, stoffwechselbedingte akute Auswirkungen auf die Herzfunktion zu zeigen. Auch wegen der kleinen Fallzahl von acht Patienten und dem retrograden spontanen Einschluss von Patienten in diese Gruppe mit unterschiedlichen Insulinregimen können keine Schlussfolgerungen für die klinische Praxis gezogen werden. Hingegen erscheint es sehr wünschenswert, das komplexe Thema postprandialer Hyperglykämie mit Auswirkungen auf die Herzfunktion in prospektiven Studien an verschiedenen Patientenkollektiven und bei verschiedenen Therapieschemata zu untersuchen.

6 Zusammenfassung

Die Anzahl an Patienten, die an Diabetes mellitus Typ 2 erkranken, nimmt mit jedem Jahr drastisch zu. Diabetes mellitus erhöht bekanntlich das Risiko für mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen und kann somit die Lebenserwartung der Patienten deutlich verkürzen. Bei Diabetikern ist insbesondere die diastolische myokardiale Funktion beeinträchtigt, die später in einer Herzinsuffizienz resultieren kann. Zur Entwicklung einer diabetischen myokardialen Dysfunktion trägt die Hyperglykämie bei. Durch oxidativen Stress sowie endotheliale Dysfunktion - beides Parameter, die als Vorstufe der Atherosklerose gelten - führt Hyperglykämie zur Entstehung der diastolischen Dysfunktion. Heutzutage wird der postprandialen Hyperglykämie die Rolle eines unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktors zugeschrieben. Die Studienlage bezüglich der Auswirkung von postprandialer Hyperglykämie auf die diastolische Myokardfunktion ist derzeit jedoch noch unzureichend. Allerdings konnte bereits gezeigt werden, dass die Optimierung der glykämischen Kontrolle nüchtern zur Verbesserung der diastolischen Funktion führen kann. Genauso ist bekannt, dass unterschiedliche Insulin Therapieschemata unterschiedliche Insulinwirkung zeigen.

In dieser Arbeit sollte untersucht werden, ob eine optimierte postprandiale Stoffwechseleinstellung mit verbesserter myokardialer und vaskulärer Funktion assoziiert ist und welche Insulin Therapieschemata dazu beitragen.

In der vorliegenden prospektiven Studie wurden insgesamt 128 Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus Typ 2 untersucht. Davon hatten 61 Patienten 2 Jahre an der ärztlich homogen geführten abgeschlossenen Lilly Studie 00045 teilgenommen, während die anderen 67 Patienten ärztlich inhomogen geführt worden waren. Die 3 Therapie-Arme mit unterschiedlichen Insulinschemata in der Lilly Studie bildeten die spätere Gruppenunterteilung in konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin), intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT, Langzeitinsulin NPH + Mahlzeiten assoziiertes Kurzzeitinsulin Lispro) und schnellwirksame Insulintherapie (SIT, Mahlzeiten assoziiertes Kurzzeit Humaninsulin). Bei den ärztlich inhomogen geführten Gruppen bestanden 4 unterschiedliche Therapieschemata mit folgender Aufteilung: intensivierte konventionelle Insulintherapie > 2 Jahren (B), intensivierte konventionelle Insulintherapie < 1 Monat (C), Insulin Glargin (D) und der Gruppe, in der es Patienten versäumt hatten, Insulin zur Testmahlzeit am Untersuchungstag zu spritzen (E). Diese Gruppen wurden mit der homogen geführten Gruppe mit intensivierter konventioneller Insulintherapie (A) aus der Lilly Studie verglichen. Patienten wurden laborchemisch und hämodynamisch sowohl nüchtern als auch postprandial, 2 Stunden nach einem standardisierten Frühstück mit 4 BE, untersucht. Die Echokardiographie und Ultraschalluntersuchung der rechten Arteria carotis communis erfolgten ebenfalls nüchtern sowie postprandial. Neben traditionellen echokardiographischen Verfahren wurde die Messung der myokardialen Funktion mittels Gewebedopplerechokardiographie durchgeführt. Dabei wurde die myokardiale Funktion als Spitzengeschwindigkeiten in 6 myokardialen Segmenten in der Systole (V_s), Früh- (V_e) und Spätdiastole (V_a) gemessen und jeweils als Mittelwert aus diesen 6 Regionen berechnet. Mittels kombiniertem Doppler und einem

Echo-Tracking System erfolgte die Messung der vaskulären Parameter (Intima-Media-Dicke (IMT), Steifigkeitsindex (β), Pressure Strain Elasticity Modulus (ε), Pulswellengeschwindigkeit (PWV), Augmentation Index (AI) und Wave intensity (WI).

Als Ergebnis zeigten sich bei den ärztlich homogen geführten Gruppen die schlechtesten postprandialen Blutzuckerwerte in der CT-Gruppe im Vergleich zur ICT- und SIT-Gruppe (215 ± 62 mg/dl vs. 172 ± 55 mg/dl ($p < 0,05$) vs. 184 ± 55 mg/dl). Nur in der CT-Gruppe stieg der postprandiale Blutzuckerwert im Vergleich zum Nüchtern-Blutzuckerwert hochsignifikant an ($p < 0,001$). Dieser postprandiale Blutzuckeranstieg war in der CT-Gruppe mit 60 ± 45 mg/dl im Vergleich zu 14 ± 53 mg/dl und 8 ± 58 mg/dl in den ICT- und SIT-Gruppen am höchsten (beide $p < 0,01$). Die HbA1c-Werte waren bei allen Gruppen im Mittel $\leq 6,6 \pm 0,6\%$ und zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Wie beim postprandialen Blutzucker zeigten sich nur in der CT-Gruppe bezüglich der diastolischen Myokardfunktion die schlechtesten Werte, nüchtern mit $6,8 \pm 1,0$ cm/s vs. $7,7 \pm 1,6$ cm/s (ICT) und $7,8 \pm 1,2$ (SIT) cm/s, (beide $p < 0,05$) und postprandial vergleichbar niedrig wengleich nicht mehr signifikant von den anderen Gruppen unterschiedlich. Hingegen wurden im Vergleich zum errechneten altersbezogenen Normwert für nüchterne und postprandiale Werte in der CT-Gruppe die niedrigsten Myokardgeschwindigkeiten bzw. die größten Differenzen und in der ICT-Gruppe der beste Wert ($p = 0,040$) festgestellt. Die systolische Myokardfunktion war in der CT-Gruppe sowohl nüchtern als auch postprandial vergleichbar zum errechneten altersbezogenen Normwert und in der ICT- und SIT-Gruppe signifikant besser ($p < 0,012$), zeigte jedoch zwischen den drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Die anderen kardialen, hämodynamischen sowie vaskulären Parameter waren bei allen drei Gruppen weitgehend vergleichbar.

Bei den inhomogen geführten Gruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied beim HbA1c-Wert mit $6,2 \pm 0,6\%$ (A) vs. $7,4 \pm 1,5\%$ (B), $p < 0,01$ vs. $9,4 \pm 2,0\%$ (C), ($p < 0,001$) vs. $7,9 \pm 1,6\%$ (D), ($p < 0,01$) vs. $7,0 \pm 1,2\%$ (E). Die C-Gruppe hatte hierbei den höchsten Wert. Die Nüchtern-Blutzuckerwerte waren zwischen allen Gruppen vergleichbar. Erwartungsgemäß war die postprandiale Glukose in Gruppe E verglichen mit Gruppe A signifikant höher mit 250 ± 75 mg/dl (E) vs. 172 ± 55 mg/dl (A), ($p < 0,01$) und ebenso die Δ Glukose mit 75 ± 51 mg/dl (E) vs. 14 ± 53 mg/dl (A), ($p < 0,01$). Anders als in den homogen geführten Gruppen war nun die beste postprandiale diastolische Funktion in der Gruppe C mit $9,3 \pm 2,4$ cm/s festzustellen und im Vergleich zum errechneten altersbezogenen Normwert nur in den Gruppen C und E keine signifikante Reduktion der nüchternen und postprandialen diastolischen Funktion. Die systolische Myokardgeschwindigkeit war in den Gruppen B und C besser als der errechnete Normwert und nicht signifikant unterschiedlich zwischen den 5 Gruppen.

Zusammenfassend zeigte sich bei den homogen geführten Gruppen in der Gruppe mit der konventionellen Mischinsulintherapie im Vergleich zu den Gruppen mit intensivierter konventioneller und schnellwirksamer Insulintherapie die schlechteste postprandiale Stoffwechsellage und die schlechteste myokardiale diastolische Funktion, während die übrigen metabolischen und kardiologischen Parameter vergleichbar waren. Dies weist auf die spezielle Bedeutung der postprandialen Stoffwechseleinstellung für die Optimierung der bei Typ-2-Diabetikern reduzierten diastolischen Herzfunktion hin, wobei die zugrunde liegenden Mechanismen in prospektiven Studien noch weiter aufgeklärt werden müssen. Der Vergleich der ärztlich inhomogen geführten

Gruppen zeigte, dass bei den Typ-2-Diabetikern, die erst seit kurzer Zeit Insulin spritzen und keine lange Diabetesdauer aufweisen, trotz hoher HbA1c-Werte noch eine bessere diastolische Myokardfunktion vorliegen kann. Dies weist darauf hin, dass die diastolische Funktion auch bei nicht optimaler postprandialer Stoffwechsellage zusätzlich durch andere Parameter beeinflusst wird, z.B. mit der von der Diabetesdauer abhängigen Dysregulation von endothelialer Funktion oder von Pufferungssystemen für oxidativen Stress sowie der Einnahme von ACE-Hemmern oder Statinen.

Insgesamt weist die Diversität der Ergebnisse in den ärztlich nicht homogen geführten Gruppen darauf hin, dass für gutes Studiendesign sehr genaue und kenntnisreiche Kriterien für die Patientenselektion anzuwenden sind. Die Ergebnisse der ärztlich homogen geführten Gruppen sollten zur Durchführung weiterer Studien anregen, um den Zusammenhang zwischen postprandialer Hyperglykämie und diastolischer Funktion besser verstehen zu können, so dass präventive Mechanismen gegen diastolische Dysfunktion für Patienten mit insulinpflichtigem Typ-2-Diabetes im klinischen Alltag nutzbar gemacht werden können.

Danksagung

Mein grösster Dank gilt Frau PROF. DR. MED. H. VON BIBRA für die Bereitstellung des Themas und die gute und konstruktive Zusammenarbeit. Insbesondere möchte ich mich herzlich für die sehr gute Betreuung und außerordentliche Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit bedanken.

Mein Dank gilt auch Frau PROF. DR. MED. P.-M. SCHUMM-DRAEGER für die Möglichkeit, diese Arbeit in der Abteilung für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie des Klinikums Bogenhausen, Städtisches Klinikum München, ausführen zu dürfen.

Ich danke meinem guten Freund DR. RER. BIOL. HUM. MARKUS SCHAUMBERGER für die hervorragende Hilfe bei der Datenerfassung und -bearbeitung, für die wertvollen Verbesserungsvorschläge und auch für seine unendliche Geduld.

Meiner guten Freundin DR. MED. KATHARINA MAYER danke ich für die Hilfe bei der Korrektur dieser Arbeit.

Meinem Mann DR.-ING. DZIANIS LUKASHEVICH danke ich von ganzem Herzen dafür, dass er all die Jahre immer hinter mir stand, mich stets motiviert und an mich geglaubt hat. Ich bedanke mich bei ihm für die großartige Hilfe bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen ELTERN für ihre ständige Unterstützung während meines Studiums bedanken.

Literaturverzeichnis

- [1] ALMUNTASER I., BROWN A., MURPHY R., CREAN P., KING G., MAHMUD A., FEELY J., „Comparison of echocardiographic measures of left ventricular diastolic function in early hypertension“, *Am J Cardiol* **100**:1771–1775, 2007
- [2] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, „Diagnosis and classification of diabetes mellitus“, *Diabetes Care* **32**:S13–61, 2009
- [3] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, „Diagnosis and classification of diabetes mellitus“, *Diabetes Care* **33**:62–69, 2010
- [4] APPLETON C.P., HATLE L.K., „The Natural History of Left Ventricular Filling Abnormalities: Assessment by Two- Dimensional and Doppler Echocardiography“, *Echocardiography* **9**:437–457, 1992
- [5] 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* **12**:426–440, 1988
- [6] ARONSON D., „Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes“, *J Hypertens* **21**:3–12, 2003
- [7] ASMAR R., RUDNICH A., BLACHER J., LONDON G.M., SAFAR M.E., „Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations“, *Am J Hypertens* **14**:91–97, 2001
- [8] 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* **6**:271, 2006
- [9] BALKAU B., LANGE C., FEZEU L., TICHET J., DE LAUZON-GUILLAIN B., CZERNICHOV S., FUMERON F., FROGUEL P., VAXILLAIRE M., CAUCHI S., DUCIMETIERE P., ESCHWEGE E., „Predicting diabetes: clinical, biological, and genetic approaches: data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR)“, *Diabetes Care* **31**:2056–2061, 2008
- [10] BARINAS-MITCHELL E., KULLER L.H., SUTTON-TYRRELL K., HEGAZI R., HARPER P., MANCINO J., KELLEY D.E., „Effect of weight loss and nutritional intervention on arterial stiffness in type 2 diabetes“, *Diabetes Care* **29**:2218–2222, 2006
- [11] BARTNIK M., MALMBERG K., RYDEN L., „Diabetes and the heart: compromised myocardial function - a common challenge“, *Europ Heart J* **5**:B33–B41, 2003

- [12] BELLA J.N., PALMIERI V., ROMAN M.J., LIU J.E., WELTY T.K., LEE E.T., FAB-SITZ R.R., 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* **105**:1928 – 1933, 2002
- [13] BELLODI G., MANICARDI V., MALAVASI V., VENERI L., BERNINI G., BOSSINI P., DISTEFANO S., MAGNANINI G., MURATORI L., ROSSI G., ZUARINI A., „Hyperglycemia and prognosis of acute myocardial infarction in patients without diabetes mellitus“, *Am J Cardiol* **64**:885–888, 1989
- [14] VON BIBRA H., HANSEN A., DOUNIS V., BYSTEDT T., MALMBERG K., RYDEN L., „Augmented metabolic control improves myocardial diastolic function and perfusion in patients with non-insulin dependent diabetes“, *Heart* **90**:1483–1484, 2004
- [15] VON BIBRA H., RIEMER M., WALTHER I., „Cardiac function and post-meal glucose are improved by 24months of analogue vs human insulin therapy in patients with type 2 diabetes with intensive conventional insulin therapy (ICT)“, *Diabetes* **58**:A123, 2009
- [16] VON BIBRA H., SIEGMUND T., HANSEN A., JENSEN J., SCHUMM-DRAEGER P.M., „Augmentation of myocardial function by improved glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus“, *Dtsch Med Wochenschr* **132**:729–734, 2007
- [17] VON BIBRA H., SUTTON M.ST.JOHN, „Diastolic dysfunction in diabetes and the metabolic syndrome: promising potential for diagnosis and prognosis“, *Diabetologia* **53**:1033–1045, 2010
- [18] VON BIBRA H., THRAINSDOTTIR I.S., HANSEN A., DOUNIS V., MALMBERG K., RYDEN L., „Tissue Doppler imaging for the detection and quantitation of myocardial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus“, *Diab Vasc Dis Res* **2**:24–30, 2005
- [19] VON BIBRA H., TUCHNITZ A., KLEIN A., SCHNEIDER-EICKE J., SCHÖMIG A., SCHWAIGER M., „Regional diastolic function by pulsed Doppler myocardial mapping for the detection of left ventricular ischaemia during pharmacologic stress testing—a comparison with stress echocardiography and perfusion scintigraphy“, *J Am Coll Cardiol* **36**:444–452, 2000
- [20] BLAUM C.S., VOLPATO S., CAPPOLA A.R., CHAVES P., XUE Q.L., GURALNIK J.M., FRIED L.P., „Diabetes, hyperglycaemia and mortality in disables older women: the Women’s Health and Ageing Study I“, *Diabet. Med* **22**:543–550, 2005
- [21] DI BONITO P., MOIO N., CAVUTO L., COVINO G., MURENA E., SCILLA C., TURCO S., CAPALDO B., SIBILIO G., „Early detection of diabetic cardiomyopathy: usefulness of tissue Doppler imaging“, *Diabet Med* **22**:1720–1725, 2005
- [22] BONORA E., KIECHL S., MAYR A., ZOPPINI G., TARGHER G., BONADONNA R.C., WILLEIT J., „High-Normal HbA1c is a strong Predictor of type 2 Diabetes in the general population“, *Diabetes care* **34**:1038–1040, 2011

- [23] BRASSARD P., LEGAULT S., GARNEAU C., BOGATY P., DUMESNIL J.G., POIRIER P., „Normalization of diastolic dysfunction in type 2 diabetics after exercise training“, *Med Sci Sports Exerc* **39**:1896–1901, 2007
- [24] BROWNLEE M., „Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications“, *Nature* **414**:813–820, 2001
- [25] CAIN P., KHOURY V., SHORT L., MARWICK T.H., „Usefulness of quantitative echocardiographic techniques to predict recovery of regional and global left ventricular function after acute myocardial infarction“, *Am J Cardiol* **91**:391–396, 2003
- [26] CAVALOT L., PETRELLI A., TRAVERSA M., BONOMO K., FIORA E., CONTI M., ANFOSSI G., COSTA G., TROVATI M., „Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study“, *J Clin Endocrinol Metab* **91**:813–819, 2006
- [27] CEDERBERG H., SAUKKONEN T., LAAKSO M., JOKELAINEN J., HÄRKÖNEN P., TIMONEN M., KEINÄNEN-KIUKAANNIEMI S., RAJALA U., „Postchallenge glucose, A1C, and fasting glucose as predictors of type 2 diabetes and cardiovascular disease: a 10-year prospective cohort study“, *Diabetes Care* **33**:2077–2083, 2010
- [28] CELENTANO A., VACCARO O., TAMMARO P., GALDERISI M., CRIVARO M., OLIVIERO M., IMPERATORE G., PALMIERI V., IOVINO V., RICCARDI G., DE DIVITIIS O., „Early abnormalities of cardiac function in non-insulin-dependent diabetes mellitus and impaired glucose tolerance“, *Am J Cardiol* **76**:1173–1176, 1995
- [29] CERIELLO A., „Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat?“, *Diabetes* **54**:1–7, 2005
- [30] CERIELLO A., MERCURI F., QUAGLIARO L., ASSALONI R., MOTZ E., TONUTTI L., TABOGA C., „Detection of nitrotyrosine in the diabetic plasma: evidence of oxidative stress“, *Diabetologia* **44**:834–838, 2001
- [31] CERIELLO A., QUAGLIARO L., PICONI L., ASSALONI R., ROS R., MAIER A., ESPOSITO K., GIUGLIANO D., „Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment“, *Diabetes* **53**:701–710, 2004
- [32] CHIASSON J.L., GOMIS R., HANEFELD M., JOSSE R.G., KARASIK A., LAAKSO M., „The STOP-NIDDM Trial: an international study on the efficacy of an alpha-glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus.“, *Diabetes Care* **21**:1720–1725, 1998
- [33] CHIRINOS J.A., SEGERS P., „Noninvasive evaluation of left ventricular afterload: part 1: pressure and flow measurements and basic principles of wave conduction and reflection“, *Hypertension* **56**:555–562, 2010

- [34] CHIRINOS J.A., SEGERS P., „Noninvasive evaluation of left ventricular afterload: part 2: arterial pressure-flow and pressure-volume relations in humans“, *Hypertension* **56**:563–570, 2010
- [35] COSSON S., KEVORKIAN J.P., „Left ventricular diastolic dysfunction: an early sign of diabetic cardiomyopathy?“, *Diabetes Metab* **29**:455–466, 2003
- [36] 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* **22**:233–240, 1999
- [37] DECODE STUDY, „Consequences of the new diagnostic criteria for diabetes in older men and women: DECODE Study (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe)“, *Diabetes Care* **22**:1667–1671, 1999
- [38] DECODE STUDY, „Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe“, *Lancet* **354**:617–621, 1999
- [39] DECODE STUDY GROUP AND THE EUROPEAN DIABETES EPIDEMIOLOGY GROUP, „Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria“, *Arch Intern Med* **161**:397–405, 2001
- [40] DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL, „The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial“, *Diabetes* **44**:968–983, 1995
- [41] DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL, „The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial“, *Diabetes* **45**:1289–1298, 1996
- [42] DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP, „The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus“, *N Engl J Med* **329**:977–986, 1993
- [43] DIABETES PREVENTION PROGRAM RESEARCH GROUP, „Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin“, *N Engl J Med* **346**:393–403, 2002
- [44] DIAMANT M., LAMB H.J., GROENEVELD Y., ENDERT E.L., SMIT J.W., 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* **42**:328–335, 2003
- [45] VAN DIJK R.A., DEKKER J.M., NIJPELS G., HEINE R.J., BOUTER L.M., STEHOUWER C.D., „Brachial artery pulse pressure and common carotid artery diameter: mutually independent associations with mortality in subjects with a recent history of impaired glucose tolerance“, *Eur J Clin Invest* **31**:756–763, 2001

- [46] DINH W., LANKISCH M., NICKL W., SCHEYER D., SCHEFFOLD T., KRAMER F., KRAHN T., KLEIN R.M., BARROSO M.C., FÜTH R., „Insulin resistance and glycemc abnormalities are associated with deterioration of left ventricular diastolic function: a cross-sectional study“, *Cardiovasc Diabetol* **9**:63, 2010
- [47] DJABERI R., SCHUIJF J.D., JUKEMA J.W., RABELINK T.J., STOKKEL M.P., SMIT J.W., DE KONING E.J., BAX J.J., „Increased carotid intima-media thickness as a predictor of the presence and extent of abnormal myocardial perfusion in type 2 diabetes“, *Diabetes Care* **33**:372–374, 2010
- [48] DONAHUE R.P., ABBOTT R.D., REED D.M., YANO K., „Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry: Honolulu Heart Program“, *Diabetes* **36**:689–692, 1987
- [49] DUCKWORTH W., ABRAIRA C., MORITZ T., REDA D., EMANUELE N., REAVEN P.D., ZIEVE F.J., MARKS J., DAVIS S.N., HAYWARD R., WARREN S.R., GOLDMAN S., MCCARREN M., VITEK M.E., HENDERSON W.G., INVESTIGATORS. G.D..HUANG;VADT, „Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes“, *N Engl J Med* **360**:129–139, 2009
- [50] EBERLY L.E., COHEN J.D., PRINEAS R., YANG L., „The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Impact of incident diabetes and incident nonfatal cardiovascular disease on 18-year mortality: the multiple risk factor intervention trial experience“, *Diabetes Care* **26**:848–854, 2003
- [51] ECKEL R.H., WASSEF M., CHAIT A., SOBEL B., BARRETT E., KING G., LOPES-VIRELLA M., REUSCH J., RUDERMAN N., STEINER G., VLASSARA H., „Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group II: pathogenesis of atherosclerosis in diabetes“, *Circulation* **105**:e138–143, 2002
- [52] EGI M., BELLOMO R., STACHOWSKI E., FRENCH C.J., HART G., „Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients“, *Anesthesiology* **105**:244–252, 2006
- [53] EL-OSTA A., BRASACCHIO D., YAO D., POCAI A., JONES P.L., ROEDER R.G., COOPER M.E., BROWNLEE M., „Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia“, *J Exp Med* **205**:2409–2417, 2008
- [54] ESPOSITO K., GIUGLIANO D., NAPPO F., MARFELLA R., „Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus“, *Circulation* **110**:214–219, 2004
- [55] FANG Z.Y., PRINS J.B., MARWICK T.H., „Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications“, *Endocr Rev* **25**:543–567, 2004
- [56] FANG Z.Y., SCHULL-MEADE R., DOWNEY M., PRINS J., MARWICK T.H., „Determinants of subclinical diabetic heart disease“, *Diabetologia* **48**:394–402, 2005

- [57] 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* **41**:611–617, 2003
- [58] FEIGENBAUM H., ZAKY A., NASSER W.K., „Use of ultrasound to measure left ventricular stroke volume“, *Circulation* **35**:1092–1099, 1967
- [59] FEIN F.S., MILLER-GREEN B., ZOLA B., SONNENBLICK E.H., „Reversibility of diabetic cardiomyopathy with insulin in rabbits“, *Am J Physiol* **250**:H108–113, 1986
- [60] FERNANDEZ-REAL J.M., RICART W., „Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome“, *Endocr Rev* **24**:278–301, 2003
- [61] FIORDALISO F., LI B., LATINI R., SONNENBLICK E.H., ANVERSA P., LERI A., KAJSTURA J., „Myocyte death in streptozotocin-induced diabetes in rats in angiotensin II-dependent“, *Lab invest* **80**:513–527, 2000
- [62] FISCHER M., BAESSLER A., HENSE H.W., HENGSTENBERG C., MUSCHOLL M., HOLMER S., DÖRING A., BROECKEL U., RIEGGER G., SCHUNKERT H., „Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample“, *Eur Heart J* **24**:320–328, 2003
- [63] 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* **25**:66–73, 1994
- [64] 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* **348**:383–393, 2003
- [65] GERICH J.E., „Clinical significance, pathogenesis, and management of postprandial hyperglycemia“, *Arch Intern Med* **163**:1306–1316, 2003
- [66] GERSTEIN H.C., MILLER M.E., BYINGTON R.P., JR D.C., GOFF, BIGGER J.T., BUSE J.B., CUSHMAN W.C., GENUTH S., ISMAIL-BEIGI F., JR R.H., GRIMM, PROBSTFIELD J.L., SIMONS-MORTON D.G., FRIEDEWALD W.T., THE ACTION TO CONTROL CARDIOVASCULAR RISK IN DIABETES STUDY GROUP, „Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes“, *N Engl J Med* **358**:2545–2559, 2008
- [67] GOEKE B., PARHOFER K., OTTO C., *Diabetes mellitus. Das Praxisbuch*, Urban & Fischer, 1. Aufl., 2002
- [68] GORCSAN 3RD J., 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* **95**:2423–2433, 1997
- [69] GRANDI A.M., PIANTANIDA E., FRANZETTI I., BERNASCONI M., MARESCA A., MARINI P., GUASTI L., VENCO A., „Effect of glycemie control on left ventricular diastolic function in type 1 diabetes mellitus“, *Am J Cardiol* **97**:71–76, 2006

- [70] GRAY C.S., TAYLOR R., FRENCH J.M., ALBERTI K.G., VENABLES G.S., JAMES O.F., SHAW D.A., CARTLIDGE N.E., BATES D., „The prognostic value of stress hyperglycaemia and previously unrecognized diabetes in acute stroke“, *Diabet Med* **4**:237–240, 1987
- [71] HAFFNER S.M., LEHTO S., RÖNNEMAA T., PYÖRÄLÄ K., LAAKSO M., „Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction“, *N Engl J Med* **339**:229–234, 1998
- [72] HANEFELD M., FISCHER S., JULIUS U., SCHULZE J., SCHWANEBECK U., SCHMECHEL H., ZIEGELASCH H.J., LINDNER J., „Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up“, *Diabetologia* **39**:1577–1583, 1996
- [73] HANEFELD M., KOEHLER C., HENKEL E., FUECKER K., SCHAPER F., TEMELKOVA-KURKTSCHIEV T., „Postchallenge hyperglycaemia related more strongly than fasting hyperglycaemia with carotid intima-media thickness: the RIAD Study. Risk Factors in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes“, *Diabet Med* **17**:835–840, 2000
- [74] HANEFELD M., KOEHLER C., SCHAPER F., FUECKER K., HENKEL E., TEMELKOVA-KURKTSCHIEV T., „Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals“, *Atherosclerosis* **144**:229–235, 1999
- [75] HANEFELD M., LEONHARDT W., „Das metabolische Syndrom“, *Dtsch Gesundheitsw* **36**:545–551, 1981
- [76] 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* **51**:3077–3082, 2002
- [77] HARADA A., OKADA T., NIKI K., CHANG D., SUGAWARA M., „Online noninvasive one-point measurements of pulse wave velocity“, *Heart Vessels* **17**:61–68, 2002
- [78] HENEIN M., LINDQVIST P., FRANCIS D., MOERNER S., WALDENSTROEM A., KAZZAM E., „Tissue Doppler analysis of age-dependency in diastolic ventricular behaviour and filling. A cross-sectional study of healthy hearts (the Umea General Population Heart Study)“, *Eur Heart J* **23**:162–171, 2002
- [79] HERMANSEN K., COLOMBO M., STORGAARD H., OSTERGAARD A., KOLENDORF K., MADSBAD S., „Improved postprandial glycemic control with biphasic insulin aspart relative to biphasic insulin lispro and biphasic human insulin in patients with type 2 diabetes“, *Diabetes care* **25**:883–888, 2002
- [80] HIRAMATSU K., OHARA N., SHIGEMATSU S., AIZAWA T., ISHIHARA F., NIWA A., YAMADA T., NAKA M., MOMOSE A., YOSHIZAWA K., „Left ventricular filling abnormalities in non-insulin-dependent diabetes mellitus and improvement by a short-term glycemic control“, *Am J Cardiol* **70**:1185–1189, 1992

- [81] HIRAYAMA H., SUGANO M., ABE N., YONEMOCH H., MAKINO N., „Troglitazone, an antidiabetic drug, improves LV mass and diastolic function in normotensive diabetic patients“, *Int J Cardiol* **77**:75–79, 2001
- [82] HOLMAN R.R., PAUL S.K., BETHEL M.A., MATTHEWS D.R., NEIL H.A., „10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes“, *N Engl J Med* **359**:1577–1589, 2008
- [83] HOLZMANN M., OLSSON A., JOHANSSON J., JENSEN-URSTAD M., „Left ventricular diastolic function is related to glucose in a middle-aged population“, *J Intern Med* **251**:415–420, 2002
- [84] HOPPICHLER F., „Die Bedeutung der postprandialen Hyperglykämie als kardiovaskulärer Risikofaktor“, *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology* **9**:545–547, 2002
- [85] HOUSTIS N., ROSEN E.D., LANDER E.S., „Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance“, *Nature* **440**:944–948, 2006
- [86] HU F.B., STAMPFER M.J., SOLOMON C., LIU S., COLDITZ G.A., SPEIZER F.E., WILLETT W.C., MANSON J.E., „Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women“, *Ann Intern Med* **134**:96–105, 2001
- [87] HU G., JOUSILAHTI P., BARENGO N.C., QIAO Q., LAKKA T.A., TUOMILEHTO J., „Physical activity, cardiovascular risk factors, and mortality among Finnish adults with diabetes“, *Diabetes Care* **28**:799–805, 2005
- [88] HUANG E.S., LIU J.Y., MOFFET H.H., JOHN P.M., KARTER A.J., „Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients The Diabetes and Aging Study“, *Diabetes Care* **34**:1329–1336, 2011
- [89] VAN DEN HURK K., ALSSEMA M., KAMP O., HENRY R.M., STEHOUWER C.D., SMULDERS Y.M., NIJPELS G., PAULUS W.J., DEKKER J.M., „Independent associations of glucose status and arterial stiffness with left ventricular diastolic dysfunction: an 8-year follow-up of the Hoorn Study“, *Diabetes Care* **35**:1258–1264, 2012
- [90] INNELLI P., SANCHEZ R., MARRA F., ESPOSITO R., GALDERISI M., „The impact of aging on left ventricular longitudinal function in healthy subjects: a pulsed tissue Doppler study“, *Eur J Echocardiog* **9**:241–249, 2008
- [91] INTERNATIONAL EXPERT COMMITTEE, „International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes“, *Diabetes Care* **32**:1327–1334, 2009
- [92] 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* **103**:2668–2673, 2001
- [93] JARNERT C., LANDSTEDT-HALLIN L., MALMBERG K., MELCHER A., OHRVIK J., PERSSON H., RYDEN L., „A randomized trial of the impact of strict glycaemic control on myocardial diastolic function and perfusion reserve: a report from the DADD (Diabetes mellitus And Diastolic Dysfunction) study“, *Eur J Heart Fail* **11**:39–47, 2009

- [94] JUONALA M., JAERVISALO M.J., MAEKI-TORKKO N., KAEHOENEN M., VIIKARI J.S., RAITAKARI O.T., „Risk factors identified in childhood and decreased carotid artery elasticity in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study“, *Circulation* **112**:1486–1493, 2005
- [95] KASNER M., WESTERMANN D., STEENDIJK P., GAUB R., WILKENSHOFF U., WEITMANN K., HOFFMANN W., POLLER W., SCHULTHEISS H.P., PAUSCHINGER M., TSCHÖPE C., „Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction—a comparative Doppler-conductance catheterization study“, *Circulation* **116**:637–647, 2007
- [96] KATZ W.E., GULATI V.K., MAHLER C.M., 3RD. J..GORCSAN, „Quantitative evaluation of the segmental left ventricular response to dobutamine stress by tissue Doppler echocardiography“, *Am J Cardiol* **79**:1036–1042, 1997
- [97] KING H., AUBERT R.E., HERMAN W.H., „Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections“, *Diabetes Care* **21**:1414–1431, 1998
- [98] 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* **18**:1243–1250, 1991
- [99] KRINSLEY J.S., „Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients“, *Crit Care Med* **36**:3008–3013, 2008
- [100] LAAKSO M., „Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes“, *Diabetes* **48**:937–942, 1999
- [101] LAAKSO M., EDELMAN S.V., BRECHTEL G., BARON A.D., „Impaired Insulin-Mediated Skeletal Muscle Blood Flow in Patients With NIDDM“, *Diabetes* **41**:1076–1083, 1992
- [102] LAWES C.M., PARAG V., BENNETT D.A., SUH I., LAM T.H., WHITLOCK G., BARZI F., WOODWARD M., „Blood glucose and risk of cardiovascular disease in the Asia Pacific region“, *Diabetes Care* **27**:2836–2842, 2004
- [103] LEHMANN E.D., GOSLING R.G., SÖNKSEN P.H., „Arterial wall compliance in diabetes“, *Diabet Med* **9**:114–119, 1992
- [104] LEHTO S., RÖNNEMAA T., PYÖRÄLÄ K., LAAKSO M., „Cardiovascular risk factors clustering with endogenous hyperinsulinaemia predict death from coronary heart disease in patients with type II diabetes“, *Diabetologia* **43**:148–155, 2000
- [105] LI C.H., WU J.S., YANG Y.C., SHIH C.C., LU F.H., CHANG C.J., „Increased arterial stiffness in subjects with impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes but not isolated impaired fasting glucose“, *J Clin Endocrinol Metab* **97**:E658–662, 2012
- [106] LOWE L.P., LIU K., GREENLAND P., METZGER B.E., DYER A.R., STAMLER J., „Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry study“, *Diabetes Care* **20**:163–169, 1997

- [107] MALMBERG K., NORHAMMAR A., WEDEL H., RYDEN L., „Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the diabetes and insulin-glucose infusion in acute myocardial infarction (DIGAMI) study“, *Circulation* **99**:2626–2632, 1999
- [108] MAZZONE T., CHAIT A., PLUTZKY J., „Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies“, *Lancet* **371**:1800–1809, 2008
- [109] MEHNERT H., „Typ-2-Diabetes auf dem Weg zu einer weltweiten Epidemie“, *Innovartis* **1**:5–7, 2001
- [110] MEIGS J.B., NATHAN D.M., D’AGOSTINO R.B.SR, WILSON P.W., „Fasting and post-challenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study“, *Diabetes Care* **25**:1845–1850, 2002
- [111] MILICEVIC Z., RAZ I., BEATTIE S.D., CAMPAIGNE B.N., SARWAT S., GROMNIAK E., KOWALSKA I., GALIC E., TAN M., HANEFELD M., „Natural History of Cardiovascular Disease in Patients With Diabetes Role of hyperglycemia“, *Diabetes Care* **31**:155–160, 2008
- [112] MORRISH N.J., WANG S.L., STEVENS L.K., FULLER J.H., KEEN H., „Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes“, *Diabetologia* **44**:S14–21, 2001
- [113] NARAYAN K.M., BOYLE J.P., THOMPSON T.J., SORENSEN S.W., WILLIAMSON D.F., „Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States“, *JAMA* **290**:1884–1890, 2003
- [114] NATHAN D.M., CLEARY P.A., BACKLUND J.Y., GENUTH S.M., LACHIN J.M., ORCHARD T.J., RASKIN P., ZINMAN B., „Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes“, *N Engl J Med* **353**:2643–2653, 2005
- [115] NELSON K.M., BOYKO E.J., KOEPESELL T., „All-cause mortality risk among a national sample of individuals with diabetes“, *Diabetes Care* **33**:2360–2364, 2010
- [116] 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* **17**:12–21, 2002
- [117] NISKANEN L., TURPEINEN A., PENTTILÄ I., UUSITUPA M.I., „Hyperglycemia and compositional lipoprotein abnormalities as predictors of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: a 15-year follow-up from the time of diagnosis“, *Diabetes Care* **21**:1861–1869, 1998
- [118] OHIRA M., ENDO K., OYAMA T., YAMAGUCHI T., BAN N., KAWANA H., NAGAYAMA D., NAGUMO A., SAIKI A., MURANO T., WATANABE H., MIYASHITA Y., SHIRAI K., „Improvement of postprandial hyperglycemia and arterial stiffness upon switching from premixed human insulin 30/70 to biphasic insulin aspart 30/70“, *Metabolism* **60**:78–85, 2011

- [119] OHKUBO Y., KISHIKAWA H., ARAKI E., MIYATA T., ISAMI S., MOTOYOSHI S., KOJIMA Y., FURUYOSHI N., SHICHIRI M., „Intensive insulin therapy prevents in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: A randomised prospective 6-year-study“, *Diabetes Res Clin Pract* **28**:103–117, 1995
- [120] 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 Vessels* **18**:107–111, 2003
- [121] O’ROURKE M., „Arterial stiffness, systolic blood pressure, and logical treatment of arterial hypertension“, *Hypertension* **15**:339–347, 1990
- [122] OTSUKI M., HASHIMOTO K., MORIMOTO Y., KISHIMOTO T., KASAYAMA S., „Circulating vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in atherosclerotic NIDDM patients“, *Diabetes* **46**:2096–2101, 1997
- [123] PAJUNEN P., KOUKKUNEN H., KETONEN M., JERKKOLA T., IMMONEN-RÄIHÄ P., KÄRJÄ-KOSKENKARI P., KUULASMAA K., PALOMÄKI P., MUSTONEN J., LEHTONEN A., ARSTILA M., VUORENMAA T., LEHTO S., MIETTINEN H., TORPPA J., TUOMILEHTO J., KESÄNIEMI Y.A., PYÖRÄLÄ K., SALOMAA V., „Myocardial infarction in diabetic and non-diabetic persons with and without prior myocardial infarction: the FINAMI Study“, *Diabetologia* **48**:2519–2524, 2005
- [124] PATEL A., MACMAHON S., CHALMERS J., NEAL B., BILLOT L., WOODWARD M., MARRE M., COOPER M., GLASZIOU P., GROBBEE D., HAMET P., HARRAP S., HELLER S., LIU L., MANCIA G., MOGENSEN C.E., PAN C., POULTER N., RODGERS A., WILLIAMS B., BOMPPOINT S., DE GALAN B.E., JOSHI R., TRAVERF F., GROUP ADVANCE.COLLABORATIVE, „Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes“, *N Engl J Med* **358**:2560–2572, 2008
- [125] PISTROSCH F., NATALI A., HANEFELD M., „Is Hyperglycemia a cardiovascular Risk Factor?“, *Diabetes Care* **34**:128–131, 2011
- [126] POIRIER P., BOGATY P., GARNEAU C., MAROIS L., 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* **24**:5–10, 2001
- [127] POLLACK P.S., MALHOTRA A., FEIN F.S., SCHEUER J., „Effects of diabetes on cardiac contractile proteins in rabbits and reversal with insulin“, *Am J Physiol* **251**:H448–454, 1986
- [128] PYÖRÄLÄ K., PEDERSEN T.R., KJEKSHUS J., FAERGEMAN O., OLSSON A.G., THORGEIRSSON G., „Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)“, *Diabetes Care* **20**:614–20, 1997
- [129] QIAO Q., PYÖRÄLÄ K., PYÖRÄLÄ M., NISSINEN A., LINDSTRÖM J., TILVIS R., TUOMILEHTO J., „Two-hour glucose is a better risk predictor for incident coronary heart

- disease and cardiovascular mortality than fasting glucose“, *Eur Heart J* **23**:1267–1275, 2002
- [130] 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* **17**:633–639, 1994
- [131] RAKOWSKI H., APPLETON C., CHAN K.L., DUMESNIL J.G., G.HONOS, 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* **9**:736–760, 1996
- [132] RAMSEY M.W., SUGAWARA M., „Arterial wave intensity and ventriculoarterial interaction“, *Heart Vessels* **Suppl.12**:128–134, 1997
- [133] REDFIELD M.M., JACOBSEN S.J., JR. J.C.BURNETT, 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* **289**:194–202, 2003
- [134] RODRIGUES B., CAM M.C., MCNEILL J.H., „Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy“, *Mol Cell Biol Biochem* **180**:53–57, 1998
- [135] ROHLFING C., WIEDMEYER H.M., LITTLE R., GROTZ V.L., TENNILL A., ENGLAND J., MADSEN R., GOLDSTEIN D., „Biological variation of glycohemoglobin“, *Clin Chem* **48**:1116–1118, 2002
- [136] ROSENFALCK A.M., THORSBY P., KJEMS L., BIRKELAND K., DEJGAARD A., HANSEN K.F., MADSBAD S., „Improved postprandial glycaemic control with insulin Aspart in type 2 diabetic patients treated with insulin“, *Acta Diabetol* **37**:41–46, 2000
- [137] ROSENSTOCK J., SCHWARTZ S.L., JR. C.M..CLARK, PARK G.D., DONLEY D.W., EDWARDS M.B., „Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin“, *Diabetes Care* **24**:631–636, 2001
- [138] RUBLER S., DLUGASH J., YUCEOGLU Y.Z., KUMRAL T., BRANWOOD A.W., GRISHMAN A., „New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis“, *Am J Cardiol* **30**:595–602, 1972
- [139] RUSSO C., JIN Z., HOMMA S., RUNDEK T., ELKIND M.S., SACCO R.L., DI TULLIO M.R., „Effect of diabetes and hypertension on left ventricular diastolic function in a high-risk population without evidence of heart disease“, *Eur J Heart Fail* **12**:454–461, 2010
- [140] SAFAR M.E., „Pulse pressure, arterial stiffness, and cardiovascular risk“, *Curr Opin Cardiol* **15**:258–263, 2000

- [141] 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. Atherosclerosis Risk in Communities Study“, *Circulation* **91**:1432–1443, 1995
- [142] SATO K.K., HAYASHI T., HARITA N., YONEDA T., NAKAMURA Y., ENDO G., KAMBE H., „Combined measurement of fasting plasma glucose and A1C is effective for the prediction of type 2 diabetes: the Kansai Healthcare Study“, *Diabetes Care* **32**:644–646, 2009
- [143] SCHRAM M.T., HENRY R.M., VAN DIJK R.A., KOSTENSE P.J., DEKKER J.M., NIJPELS G., HEINE R.J., BOUTER L.M., WESTERHOF N., STEHOUWER C.D., „Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study“, *Hypertension* **43**:176–181, 2004
- [144] SCHUETTE G., „Insulin“, <http://hausarzt-in-ditzum.com/2007/11/29/insulin/> 11 2007
- [145] SCHWARZ P.E., SCHWARZ J., BORNSTEIN S.R., SCHULZE J., „Diabetes prevention - from physiology to implementation“, *Horm Metab Res* **38**:460–464, 2006
- [146] SCIACQUA A., MICELI S., CARULLO G., GRECO L., SUCCURRO E., ARTURI F., SESTI G., PERTICONE F., „One-hour postload plasma glucose levels and left ventricular mass in hypertensive patients“, *Diabetes Care* **34**:1406–1411, 2011
- [147] SCOGNAMIGLIO R., AVOGARO A., NEGUT C., PICCOLOTTO R., DE KREUTZENBERG S.V., TIENGO A., „Early myocardial dysfunction in the diabetic heart: current research and clinical applications“, *Am J Cardiol* **93**:17A–20A, 2004
- [148] SCOGNAMIGLIO R., NEGUT C., DE KREUTZENBERG S.V., TIENGO A., AVOGARO A., „Effects of different insulin regimes on postprandial myocardial perfusion defects in type 2 diabetic patients“, *Diabetes Care* **29**:95–100, 2006
- [149] SELVIN E., CRAINICEANU C.M., BRANCATI F.L., CORESH J., „Short-term variability in measures of glycemia and implications for the classification of diabetes“, *Arch Intern Med* **167**:1545–1551, 2007
- [150] SELVIN E., MARINOPOULOS S., BERKENBLIT G., RAMI T., BRANCATI F.L., POWE N.R., GOLDEN S.H., „Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus“, *Ann Intern Med* **141**:421–431, 2004
- [151] SELVIN E., STEFFES M.W., ZHU H., MATSUSHITA K., WAGENKNECHT L., PANKOW J., CORESH J., BRANCATI F.L., „Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults“, *N Engl J Med* **362**:800–811, 2010
- [152] SHIRAIWA T., KANETO H., MIYATSUKA T., KATO K., YAMAMOTO K., KAWASHIMA A., „Postprandial hyperglycemia is an important predictor of the incidence of diabetic microangiopathy in Japanese Type 2 diabetic patients“, *Biochem Biophys Res Commun* **336**:339–345, 2005

- [153] SHISHEHBOR M.H., AVILES R.J., BRENNAN M.L., FU X., GOORMASTIC M., PEARCE G.L., GOKCE N., JR. J.F., KEANEY, PENN M.S., SPRECHER D.L., VITA J.A., HAZEN S.L., „Association of nitrotyrosine levels with cardiovascular disease and modulation by statin therapy“, *JAMA* **289**:1675–1680, 2003
- [154] SIMON A., GARIEPY J., CHIRONI G., MEGNIEN J.L., LEVENSON J., „Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk“, *J Hypertens* **20**:159–169, 2002
- [155] SOLOMON S.D., JANARDHANAN R., VERMA A., BOURGOUN M., DALEY W.L., PURKAYASTHA D., LACOURCIERE Y., HIPPLER S.E., FIELDS H., NAQVI T.Z., MULVAGH S.L., ARNOLD J.M., THOMAS J.D., ZILE M.R., AURIGEMMA G.P., „Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial“, *Lancet* **369**:2079–2087, 2007
- [156] SOWERS J.R., EPSTEIN M., FROHLICH E.D., „Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update“, *Hypertension* **37**:1053–1059, 2001
- [157] 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* **16**:434–444, 1993
- [158] STRATMANN B., TSCHOEPE D., „Heart in diabetes: not only a macrovascular disease“, *Diabetes Care* **34**:S138–144, 2011
- [159] STRATTON I.M., ADLER A.I., NEIL H.A., MATTHEWS D.R., MANLEY S.E., CULL C.A., HADDEN D., TURNER R.C., HOLMAN R.R., „Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study“, *BMJ* **321**:405–412, 2000
- [160] SUGAWARA M., NIKI K., FURUHATA H., OHNISHI S., SUZUKI S., „Relationship between the pressure and diameter of the carotid artery in humans“, *Heart Vessels* **15**:49–51, 2000
- [161] THRAINSDOTTIR I.S., ASPELUND T., THORGEIRSSON G., GUDNASON V., HARDARSON T., MALMBERG K., SIGURDSSON G., RYDEN L., „The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study“, *Diabetes Care* **28**:612–616, 2005
- [162] 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* **22**:920–924, 1999
- [163] UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP, „Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)“, *Lancet* **352**:1558, 1998
- [164] 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* **352**:837–853, 1998

- [165] 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 glycaemic 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* **26**:590–596, 2003
- [166] VANNINEN E., MUSTONEN J., VAINIO P., LÄNSIMIES E., UUSITUPA M., „Left ventricular function and dimensions in newly diagnosed non-insulin-dependent diabetes mellitus“, *Am J Cardiol* **70**:371–378, 1992
- [167] DE VEGT F., DEKKER J.M., RUHE H.G., STEHOUWER C.D., NIJPELS G., BOUTER L.M., HEINE R.J., „Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study“, *Diabetologia* **42**:926–931, 1999
- [168] VINERANU D., FRASER A.G., ROBINSON M., LEE A., TWEDDEL A., „Adenosine provokes diastolic dysfunction in microvascular angina“, *Postgrad Med J* **78**:40–42, 2002
- [169] WEBER T., O’ROURKE M.F., AMMER M., KVAS E., PUNZENGRUBER C., EBER B., „Arterial stiffness and arterial wave reflections are associated with systolic and diastolic function in patients with normal ejection fraction“, *Am J Hypertens* **21**:1194–1202, 2008
- [170] WESTERHOF N., O’ROURKE M.F., „Haemodynamic basis for the development of left ventricular failure in systolic hypertension and for its logical therapy“, *J Hypertens* **13**:943–952, 1995
- [171] WIDLANSKY M.E., GOKCE N., KEANEY J.F.JR, VITA J.A., „The Clinical Implications of Endothelial Dysfunction“, *J Am Coll Cardiol* **42**:1149–1160, 2003
- [172] WILKINSON I.B., FRANKLIN S.S., COCKCROFT J.R., „Nitric oxide and the regulation of large artery stiffness: from physiology to pharmacology“, *Hypertension* **44**:112–116, 2004
- [173] 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* **9**:RA 81–89, 2003
- [174] YACH D., STUCKLER D., BROWNELL K.D., „Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes“, *Nat Med* **12**:62–66, 2006
- [175] YKI-JÄRVINEN H., DRESSLER A., ZIEMEN M., „Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes“, *Diabetes Care* **23**:1130–1136, 2000
- [176] YOUNG M.E., MCNULTY P., TAEGTMEYER H., „Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes. II. Potential mechanisms“, *Circulation* **105**:1861–1870, 2002
- [177] YU C.M., SANDERSON J.E., MARWICK H., OH J.K., „Tissue Doppler imaging a new prognosticator for cardiovascular diseases“, *J Am Coll Cardiol* **49**:1903–1914, 2007

- [178] ZABALGOITIA M., ISMAEIL M.F., ANDERSON L., MAKLADY F.A., „Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with wellcontrolled type 2 diabetes mellitus“, *Am J Cardiol* **87**:320–323, 2001