

Aus der Medizinischen Klinik I
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Hendrik Lehnert

**Kardio-metabolische Charakterisierung
von Patienten nach akutem Koronarsyndrom
in der Anschlussheilbehandlung
ohne bekannten Diabetes mellitus**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von
Tom Schmidt
aus Bergen auf Rügen

Lübeck 2010

- 1. Berichtstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Morten Schütt**
2. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Peter Radke

Tag der mündlichen Prüfung: 22.11.2010
zum Druck genehmigt. Lübeck, den 22.11.2010

meinem Großvater,
meinen Eltern

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin converting enzyme
AHB	Anschlussheilbehandlung
BMI	Body-Mass-Index
EKG	Elektrokardiogramm
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HDL	High density lipoproteins
HRV	Heart rate variability
IVS	Interventrikuläres Septum
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	Linker Vorhof / Atrium
LDL	Low density lipoproteins
LV	Linker Ventrikel
LVPW	Left ventricular posterior wall
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt
OGTT	Oraler Glucosetoleranz-Test
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTCA	Perkutane transluminale Coronarangioplastie
RR	Blutdruck (Riva-Rocci)
SDNN	Standard deviation of normal-to-normal intervals
STEMI	ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Diabetes-Prävalenz	1
1.2.	Kardiovaskuläres Risiko bei manifestem Typ 2 Diabetes	1
1.3.	Prä-Diabetes	3
1.4.	Insulinresistenz und metabolisches Syndrom	5
1.5.	Bedeutung der postprandialen Hyperglykämie und des oralen Glucosetoleranz-Tests für das kardiovaskuläre Risiko	5
1.6.	Ziel der Arbeit und Fragestellung	7
1.6.1.	Kardio-metabolische Charakterisierung von Patienten in der Anschlussheilbehandlung nach akutem Koronarsyndrom unter besonderer Berücksichtigung des 1-Stundenwertes im oralen Glucosetoleranz-Test	8
1.6.2.	Unterscheiden sich Patienten mit koronarer Ein- bzw. Mehrgefäß-Erkrankung?	9
1.6.3.	Kardio-metabolische Charakterisierung von Patienten mit einem Nicht-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt und einem ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt	9
2.	Material und Methoden	11
2.1.	Studiendesign	11
2.2.	Patientenkollektiv	11
2.2.1.	Einschlusskriterien	12
2.2.2.	Ausschlusskriterien	12
2.3.	Erstellung einer Datenbank	12
2.4.	Erhobene Daten	12
2.4.1.	Personenbezogene Daten	12
2.4.2.	Aktuelles kardiovaskuläres Ereignis	13

2.4.3.	Evaluation der KHK nach Herzkatheterbefund	13
2.4.4.	Anamnestische Angaben	14
2.4.5.	Klinische Untersuchungsbefunde	14
2.4.6.	Technische Untersuchungsbefunde	15
2.4.7.	Laborparameter	16
2.5.	Durchführung des OGTT	16
2.6.	Statistische Auswertung	17
3.	Ergebnisse	18
3.1.	Charakterisierung des Gesamtkollektivs	18
3.1.1.	Allgemeine und kardio-metabolische Daten	18
3.1.2.	Technische Untersuchungsbefunde	20
3.1.3.	Laborbefunde	22
3.1.4.	Ergebnis OGTT	22
3.2.	Kardiologisch-metabolische Charakterisierung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom unter besonderer Berücksichtigung des 1-Stundenwertes im OGTT	23
3.2.1.	Allgemeine und kardio-metabolische Daten sowie durchgeführte kardiologische Maßnahmen	23
3.2.2.	Technische Untersuchungsbefunde	25
3.2.3.	Laborbefunde	27
3.2.4.	Ergebnis OGTT	27
3.3.	Kardiologisch-metabolische Charakterisierung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne bekannten Diabetes mellitus: Unterscheiden sich Patienten mit koronarer Ein- bzw. Mehrgefäß-Erkrankung?	30
3.3.1.	Allgemeine und kardio-metabolische Daten sowie durchgeführte kardiologische Maßnahmen	30
3.3.2.	Technische Untersuchungsbefunde	32

3.3.3.	Laborbefunde	34
3.3.4.	Ergebnis OGTT	34
3.4.	Kardiologisch-metabolische Charakterisierung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne bekannten Diabetes mellitus: Unterscheiden sich Patienten mit einem NSTEMI von Patienten mit einem STEMI?	35
3.4.1.	Allgemeine und kardio-metabolische Daten sowie durchgeführte kardiologische Maßnahmen	35
3.4.2.	Technische Untersuchungsbefunde	37
3.4.3.	Laborbefunde	39
3.4.4.	Ergebnis OGTT	39
4.	Diskussion	41
4.1.	Kardio-metabolische Charakterisierung des Gesamtkollektivs	41
4.1.1.	Evaluation des Glucosestoffwechsels mittels OGTT	41
4.1.2.	Ergänzende kardio-metabolische Charakterisierung	43
4.2.	Postprandialer Stoffwechsel	44
4.3.	Differenzierung zwischen Patienten mit einer koronaren Ein- oder Mehrgefäß-Erkrankung	46
4.4.	Kardio-metabolische Charakterisierung von NSTEMI-Patienten vs. STEMI-Patienten	47
5.	Zusammenfassung	49
6.	Literaturverzeichnis	52
7.	Danksagung	V
8.	Lebenslauf	VI

1. Einleitung

1.1. Diabetes-Prävalenz

Die Prävalenz von Glucosestoffwechselstörungen nimmt weltweit ununterbrochen zu und hat einen Pandemie-ähnlichen Zustand erreicht. So wurde von der „International Diabetes Federation“ 1985 eine Anzahl von ca. 30 Millionen Menschen weltweit mit einem manifesten Diabetes mellitus angegeben. Diese Zahl wurde 1995 auf ca. 135 Millionen Menschen und 2007 auf ca. 246 Millionen Menschen korrigiert [1]. Neben einer Verdoppelung der Fallzahlen in den letzten 10 Jahren ist zu beachten, dass zusätzlich von einer ähnlich hohen Anzahl an Menschen mit manifestem, aber nicht bekanntem Diabetes mellitus auszugehen ist, und zudem eine weitere große Anzahl an Menschen von einer Diabetes-Vorstufe / Prä-Diabetes betroffen ist. Für die deutsche Bevölkerung wird eine Prävalenz manifester Diabetes-Fälle von ca. 5 - 8% angegeben und zugleich angenommen, dass weitere 2 - 5% manifester Diabetesfälle nicht bekannt sind [2]. In bestimmten Altersgruppen besteht eine deutlich höhere Diabetes-Prävalenz. So ergab beispielsweise der KORA Survey („Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg“), der eine repräsentative Stichprobenuntersuchung des Glucosestoffwechsels bei 1.522 zufällig ausgewählten Personen aus der Wohnbevölkerung in der Region Augsburg im Alter von 55 bis 74 Jahren vorsah, dass zusätzlich zu den 8,4% Personen mit einem bereits bekannten Diabetes mellitus weitere 8,2% von einem bislang nicht bekannten Diabetes mellitus betroffen waren. Weitere 23,4% der untersuchten Personen wiesen einen Prä-Diabetes (16,8% mit pathologischer Glucosetoleranz und 9,8% mit abnormaler Nüchtern-glucose) auf, so dass insgesamt bei 40% der Personen in dieser Altersgruppe ein gestörter Glucosestoffwechsel vorlag [3].

1.2. Kardiovaskuläres Risiko bei manifestem Typ 2 Diabetes

Bei dem überwiegenden Anteil der Diabetes-Pandemie handelt es sich um Manifestationen eines Typ 2 Diabetes mellitus. Im Gegensatz zum Typ 1

Diabetes, der sich pathophysiologisch vom Typ 2 Diabetes durch einen absoluten, autoimmun bedingten Insulinmangel unterscheidet und für den eine jährliche Inzidenz-Zunahme von ca. 3,9% in Europa angegeben wird [4], stehen bei Menschen mit einem Typ 2 Diabetes weniger akute Stoffwechsellentgleisungen oder mikrovaskuläre Komplikationen, sondern vielmehr kardiovaskuläre Komplikationen im Vordergrund [5]. Diverse Analysen zeigten, dass makrovaskuläre Komplikationen einen wesentlichen Anteil an der reduzierten Lebenserwartung von Menschen mit Typ 2 Diabetes haben. Die kardiovaskuläre Mortalität ist bei Menschen mit Typ 2 Diabetes gegenüber Nichtdiabetikern 2-mal so hoch bei Männern und 4- bis 5-mal so hoch bei Frauen. Hierbei spielen vor allem eine erhöhte Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse, wie Herzinfarkt, plötzlicher Herztod und Herzinsuffizienz, sowie eine erhöhte Prävalenz und ein früheres Auftreten einer koronaren Herzerkrankung, die wiederum mit einer erhöhten Komplikationsrate beim Herzinfarkt und schlechteren Langzeitergebnissen nach operativer und interventioneller Revaskularisation einhergeht, eine Rolle [6, 7, 8, 9, 10]. Diese Erkenntnisse einer engen Verzahnung von Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen erlangen eine zunehmende Bedeutung, da neben der deutlichen Zunahme der Diabetes-Prävalenz in der Bevölkerung, unabhängig von Alterungsprozessen, ein immer früheres Auftreten der Erkrankung auch bei jüngeren Menschen beschrieben wird [1].

Im Gegensatz zur Allgemeinbevölkerung ohne bekannten Diabetes mellitus konnte in den letzten Jahrzehnten bei Menschen mit Diabetes mellitus keine eindeutige Reduktion von Morbidität und Mortalität der KHK und deren Folgen beobachtet werden [11, 12]. Dies ist einerseits darauf zurückzuführen, dass arteriosklerotische Veränderungen bei Menschen mit Diabetes im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes häufiger auftreten [13] sowie zumeist ein diffuses Verteilungsmuster mit bevorzugtem Befall der proximalen Koronargefäße und des Hauptstammes aufweisen [14]. Auch das Vorliegen einer autonomen Neuropathie, einhergehend mit einer eingeschränkten oder nicht vorhandenen Wahrnehmung typischer klinischer Symptome einer Angina pectoris, kann zu einer Einschränkung der Prognose führen. Auf der anderen Seite ist hervorzuheben, dass makroangiopathische Komplikationen oftmals schon bei der Erstdiagnose

eines Typ 2 Diabetes vorliegen bzw. bereits in der Prä-Diabetes-Phase entstehen [15].

1.3. Prä-Diabetes

Diabetes mellitus ist eine chronisch-progrediente Erkrankung, deren vordergründiger Leitbefund eine chronische Hyperglykämie, die definierte Referenzwerte überschreitet, darstellt. Nach derzeit gültigen Definitionskriterien wird die Diagnose manifester Diabetes mellitus gestellt, wenn wiederholt 1. Diabetes-typische Symptome zusammen mit einem venösen Gelegenheits-Plasmaglukosewert ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) auftreten, 2. die Nüchternglucose im venösen Plasma ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) oder 3. der 2-Stundenwert nach einer definierten oralen Glucosebelastung (75 g Kohlenhydratlösung) ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) ist. Vorstufen eines Typ 2 Diabetes bestehen bei venösen Nüchternglucosewerten zwischen 100 - 125 mg/dl (5,6 - 6,9 mmol/l), sogenannte abnorme Nüchternglucose, sowie bei Plasmaglukosewerten 2 Stunden nach einer definierten oralen Glucosebelastung im Bereich 140 - 199 mg/dl (7,8 - 11,0 mmol/l), sogenannte pathologische Glucosetoleranz [16].

Der Mechanismus, der zur Entwicklung einer Glucosestoffwechselstörung im Vorfeld eines manifesten Typ 2 Diabetes führt, ist nicht vollständig verstanden. Nach bisherigem Kenntnisstand spielt eine eingeschränkte Insulinempfindlichkeit, die Insulinresistenz, als initiales pathogenetisches Ereignis eine wichtige Rolle [17]. Es handelt sich hierbei um ein vermindertes Ansprechen der Insulinzielgewebe auf die insulinvermittelte Glucoseaufnahme sowie auf die insulinvermittelte Hemmung der Lipolyse und der hepatischen Glucoseproduktion [18]. Studien an Bevölkerungsgruppen mit einer hohen Prävalenz von Typ 2 Diabetes weisen darauf hin, dass die Insulinresistenz zunächst durch eine Hyperinsulinämie kompensiert wird [19] und erst eine zusätzliche Sekretionsstörung der pankreatischen Beta-Zelle einen relativen Insulinmangel verursacht, der eine progrediente Erhöhung der Glucosewerte zur Folge hat [20]. Es ist bekannt, dass in dieser prä-diabetischen Phase, d.h. bereits vor Erreichen der Definitionskriterien für einen manifesten Diabetes, makroangiopathische Veränderungen, die zu einem kardiovaskulären Ereignis führen können, initiiert

werden (Abb. 1). So ergab eine retrospektive Auswertung einer Langzeit-Beobachtungsstudie an ca. 120.000 Krankenschwestern, die sogenannte „Nurses‘ Health Study“, dass das Risiko für einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall bereits 15 Jahre vor der Erstdiagnose manifester Diabetes mellitus um das 2,4-fache höher war, als bei Menschen, die keinen Diabetes entwickelten [15]. In diesem Zusammenhang scheint nicht nur der progrediente Anstieg der Blutzuckerwerte, sondern vor allem auch die Schwere der Insulinresistenz eine wichtige Rolle bei der Entstehung eines kardiovaskulären Ereignisses zu spielen [21]. Dies konnte u.a. in der „San Antonio Heart Study“ gezeigt werden, die bei ca. 2.600 Menschen ohne Diabetes und vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung eine deutliche Assoziation zwischen dem Ausmaß der Insulinresistenz und dem Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses über 8 Jahre ergab [22].

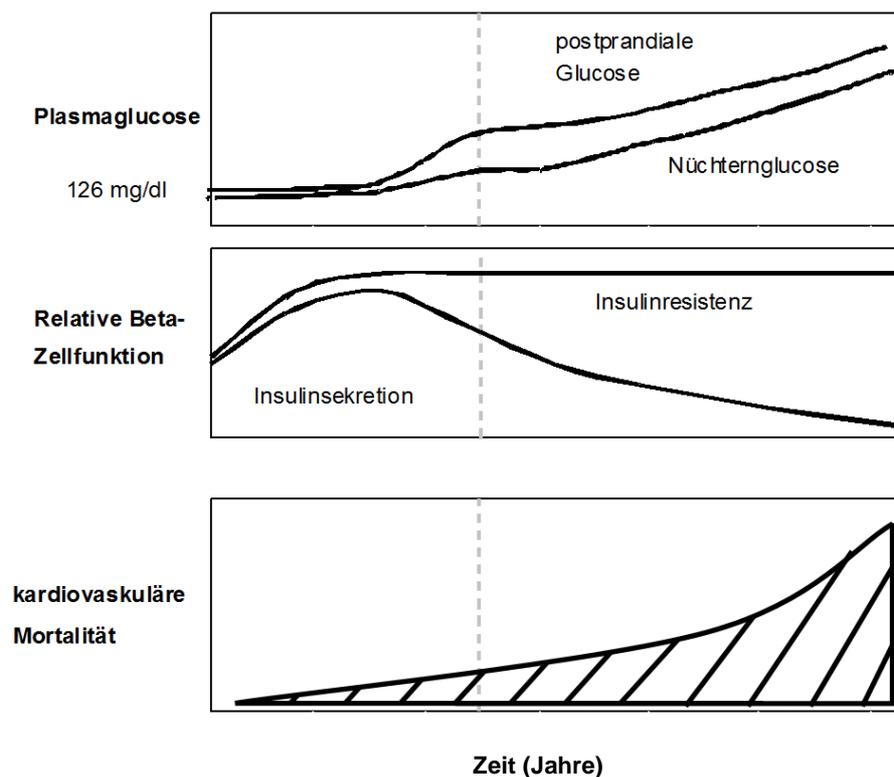


Abbildung 1: Von der Insulinresistenz zum Typ 2 Diabetes. Ausgehend von einer durch Hyperinsulinämie kompensierten Insulinresistenz spielt bei der Entwicklung des Typ 2 Diabetes eine langsam progrediente Reduktion der Hyperinsulinämie infolge einer Abnahme der Beta-Zellfunktion eine große Rolle, da erst der relative Insulinmangel zu einem Übergang der kompensierten Insulinresistenz in eine hyperglykämie Stoffwechsellage führt. Diese Entwicklung geht bereits frühzeitig mit einer kontinuierlichen Zunahme des kardiovaskulären Risikos einher.

1.4. Insulinresistenz und metabolisches Syndrom

Die Insulinempfindlichkeit setzt sich aus einer Reihe unterschiedlicher akuter und chronischer, angeborener und erworbener Faktoren zusammen. Wesentliche Faktoren sind die individuell unterschiedlich vererbte Insulinsensitivität, das Altern und durch den Lebensstil erworbene Faktoren, welche die Insulinempfindlichkeit langfristig modifizieren. Hierbei stehen vor allem Fehlernährung und Bewegungsmangel, einhergehend mit der Ausprägung einer viszeral betonten Adipositas, im Vordergrund. Mehr als 90% der Menschen mit Typ 2 Diabetes sind bei Diagnosestellung übergewichtig und unterscheiden sich von Menschen ohne Diabetes durch einen größeren Bauchumfang, was einer erhöhten Masse an viszeralem Fettgewebe entspricht [23]. Es ist bekannt, dass aus dem viszeralen Fettgewebe inflammatorische Parameter freigesetzt werden, die arteriosklerotische Vorgänge verursachen können. Ferner sind eine Vielzahl weiterer endokriner Parameter aus dem viszeralen Fettgewebe, welche u.a. die Insulinempfindlichkeit, den Blutdruck, den Fettstoffwechsel und die Blutgerinnung negativ beeinflussen, bekannt [24, 25, 26]. Auf diese Weise ist die Insulinresistenz mit einer Reihe weiterer metabolischer Veränderungen, die sich gegenseitig beeinflussen und als sogenanntes metabolisches Syndrom verstanden werden, assoziiert. Hierbei handelt es sich im Wesentlichen um das gemeinsame Auftreten einer arteriellen Hypertonie, einer Dyslipidämie, einer Nüchtern-Hyperglykämie und einer viszeral betonten Fettverteilung [27, 28]. Ein nach diesen Kriterien definiertes metabolisch-vaskuläres Syndrom ist bei über 50% der Personen mit einer gestörten Glucosetoleranz und bei über 80% der Menschen mit Typ 2 Diabetes nachweisbar [29].

1.5. Bedeutung der postprandialen Hyperglykämie und des oralen Glucosetoleranz-Tests für das kardiovaskuläre Risiko

Eine wichtige diagnostische, evtl. auch therapeutische Bedeutung, hat die postprandiale Regulation des Glucosestoffwechsels und das Entstehen von postprandialen Blutzuckerspitzen. Bei gesunden Menschen besteht postprandial eine Blutzuckerniveaus in einem sehr engen Bereich zwischen 90 - 120 mg/dl. Hierfür erforderlich ist eine zeitlich und quantitativ detailliert abgestimmte

Insulinsekretion, die direkt postprandial in 2 verschiedenen Phasen abläuft und auf diese Weise zu normoglykämischen Werten 2 Stunden nach einer Kohlenhydratbelastung führt. Es ist bekannt, dass bereits in den Diabetes-Vorstadien ein Defizit der frühen Insulinantwort besteht, das sich parallel zur Insulinresistenz entwickelt und mit hohen postprandialen Glucosespitzen sowie einer langanhaltenden Hyperinsulinämie einhergeht. Eine solche postprandiale Stoffwechsellage, einhergehend mit Blutzuckerspitzen und einer starren Hyperinsulinämie, ist assoziiert mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Dies konnte u.a. an zwei großen Studien, der DECODE- („Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe“; Studienpopulation n=25.364) und der Funagata-Studie (Studienpopulation n=2.534) gezeigt werden. Die Übersterblichkeit war umso größer, je höher die postprandiale Hyperglykämie war, während keine Korrelation von erhöhter Sterblichkeit und erhöhten Nüchtern-glucosewerten nachgewiesen werden konnte [30, 31]. In der „Diabetes Interventions-Studie“ DIS an 1.139 Patienten mit einem neu entdeckten Typ 2 Diabetes stellten erhöhte postprandiale Glucosewerte einen Prädiktor für Herzinfarkt- und Mortalitätsrate dar [32]. In einer anderen Studie war das isolierte Vorliegen einer postprandialen Hyperglykämie bei normalen Nüchtern-glucosewerten mit einer fast gleich hohen Mortalität korreliert wie bei einem bekannten manifesten Diabetes mellitus [33]. Die RIAD-Studie („Risk factors in IGT for Atherosclerosis and Diabetes“) untersuchte Auswirkungen der postprandialen Hyperglykämie auf frühe diagnostische Merkmale einer degenerativen Gefäßerkrankung, u.a. die Intima-Media-Dicke. Diese Studie an 785 Probanden mit einer normalen, prä-diabetischen oder manifesten diabetischen Stoffwechsellage ergab, dass die Intima-Media-Dicke in jeder der genannten Gruppen positiv mit den postprandialen Glucosewerten korrelierte [34]. Die Mechanismen, welche den gefäßschädigenden Wirkungen zugrunde liegen, sind nicht komplett verstanden. Im Vordergrund scheint eine Kombination aus akuten und chronischen Effekten, die neben der reinen Hyperglykämie vor allem Prozesse wie oxidativen Stress und Entzündungsfaktoren beinhalten, zu stehen [35, 36].

Aufgrund dieser engen Assoziation zwischen der postprandialen Stoffwechsellage und der Entstehung arteriosklerotischer Veränderungen ermöglicht die

Untersuchung des Glucosestoffwechsels nach einer standardisierten oralen Kohlenhydratbelastung sowohl eine Beurteilung des kardiovaskulären Risikos als auch des Vorliegens einer Glucosestoffwechselstörung. So konnte beispielsweise durch Anwendung eines oralen Glucosetoleranz-Tests in großen Studien an Menschen, die sich aufgrund einer KHK einer Herzkatheteruntersuchung unterziehen mussten, gezeigt werden, dass bei ca. zwei Drittel dieser Patienten zugleich eine Störung des Glucosestoffwechsels nachweisbar ist [37]. Ferner konnte gezeigt werden, dass das Vorliegen einer Glucosestoffwechselstörung einen wesentlichen Einfluss auf den weiteren Verlauf der KHK hat und mitbestimmend für die Prognose, insbesondere das Re-Myokardinfarktrisiko, des Patienten ist [38]. Aufgrund dieser Daten wurde in einer gemeinsamen „Leitlinie zu Diabetes, Prä-Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen“ der Europäischen Diabetes-Gesellschaft EASD und der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft ESC empfohlen, bei Patienten mit einer KHK aktiv nach einer Glucosestoffwechselstörung zu suchen und hierbei insbesondere den oralen Glucosetoleranz-Test anzuwenden [39].

1.6. Ziel der Arbeit und Fragestellung

Primäres Ziel der Arbeit war es, anhand des Patientenkollektivs einer primär kardiologisch ausgerichteten Rehabilitationsklinik zur Anschlussheilbehandlung die Gruppe von Patienten mit einer KHK ohne bekannten Diabetes mellitus kardiometabolisch zu charakterisieren. Eine solche Charakterisierung sollte vor allem den OGTT mit einbeziehen und klären, ob in dem Patientenkollektiv einer kardiologischen AHB-Klinik eine ähnliche Beziehung zwischen Glucosestoffwechselstörungen und dem Vorliegen einer KHK, wie sie in den o.g. wissenschaftlichen Studien beschrieben wurde, zu beobachten ist. Ferner sollte herausgefunden werden, welche weiteren metabolischen Faktoren neben dem Glucosestoffwechsel mit dem Vorliegen einer KHK assoziiert sind.

Basierend auf diesen Daten konzentrierte sich die Arbeit ferner auf den kardiometabolischen Vergleich bestimmter Subgruppen:

1.6.1. Kardio-metabolische Charakterisierung von Patienten in der Anschlussheilbehandlung nach akutem Koronarsyndrom unter besonderer Berücksichtigung des 1-Stundenwertes im oralen Glucosetoleranz-Test

Bei vielen Patienten wird die Diagnose eines Diabetes mellitus oft erst nach einem kardialen Akutereignis gestellt, da in zuvor durchgeführten Screeningtests die Definitionskriterien für einen manifesten Diabetes nicht oder nur grenzwertig erreicht werden. Eine Option, das kardiovaskuläre Risiko und eine Glucosestoffwechselstörung frühzeitiger zu erkennen, könnte die Untersuchung des 1-Stundenwertes im OGTT darstellen. Bisher definierte Glucosestoffwechselstörungen orientieren sich an den Nüchtern- oder den 2-Stundenwerten im OGTT. Es ist bekannt, dass das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko vor allem mit dem Ausmaß der postprandialen Hyperglykämie und weniger mit den Nüchtern-glucosewerten korreliert [30, 31]. Somit sollte die Untersuchung des Glucosestoffwechsels aus kardiovaskulärer Sicht postprandial erfolgen. Dieses Screening-Verfahren ist allerdings dadurch limitiert, dass die Durchführung mit einem Zeitaufwand von 2 Stunden oftmals wenig praktikabel erscheint. Aus pathophysiologischer Sicht werden viele Patienten mit einer Insulinresistenz bzw. einem Früh-Diabetes nicht detektiert, da die glucosestimulierte Insulinsekretion zwar verspätet initiiert wird, im Verlauf von 2 Stunden jedoch eine langanhaltende Hyperinsulinämie resultiert, welche die Insulinresistenz der glucoseaufnehmenden Gewebe innerhalb des Untersuchungszeitraumes kompensiert und auf diese Weise noch normale Glucosewerte am Ende des OGTT erzielt. Durch einen früheren Zeitpunkt der postprandialen Evaluation des Glucosestoffwechsels könnten solche Frühformen einer Glucosestoffwechselstörung besser erkannt und die diagnostische Bedeutung des OGTT erweitert werden. Um zudem die Relevanz für das kardiovaskuläre Risiko herauszuarbeiten, wurde in der vorliegenden Studie untersucht, ob es kardio-metabolische Unterschiede zwischen KHK-Patienten mit einem sehr hohen (≥ 200 mg/dl) und einem „normalen“ (< 140 mg/dl) 1-Stundenwert gibt.

1.6.2. Unterscheiden sich Patienten mit koronarer Ein- bzw. Mehrgefäß-Erkrankung?

Patienten mit einer koronaren Eingefäß-Erkrankung unterscheiden sich in der Regel hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisrate, Prognose und Notwendigkeit einer koronaren Bypass-Versorgung von Patienten mit einer Mehrgefäß-Erkrankung [40]. Dies betrifft in erster Linie Patienten mit einer komplexen Koronarsklerose, die sich mit einem akuten Koronarsyndrom vorstellen [41]. Es können aber auch Stenosen, die initial im Herzkatheter als nicht kritisch beurteilt wurden, innerhalb kurzer Zeit zu einer Gefäßokklusion führen. Hierbei scheint vor allem eine Plaqueruptur eine Rolle zu spielen [42], während der initiale klinische Befund (akutes Koronarsyndrom vs. stabile Angina pectoris) irreführend sein kann und keine Rückschlüsse auf das Ausmaß und die Komplexität der KHK zulässt [43]. Es scheint somit das Risiko für eine Plaqueruptur im Vordergrund zu stehen, das wiederum durch eine Aktivierung inflammatorischer Zellen innerhalb des Plaques sowie durch Effekte von Zytokinen auf die Endothelfunktion und die Gerinnung beeinflusst wird [44]. In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob sich Patienten mit einer koronaren Ein-Gefäßerkrankung von Patienten mit einer Mehrgefäß-Erkrankung kardio-metabolisch unterscheiden. Insbesondere stand der Glucosestoffwechsel im Fokus, da bekannt ist, dass Menschen mit einem manifesten Diabetes mellitus oftmals komplexe arteriosklerotische Veränderungen mit diffusem Verteilungsmuster und bevorzugtem Befall der proximalen Koronargefäße und des Hauptstammes aufweisen [13, 14].

1.6.3. Kardio-metabolische Charakterisierung von Patienten mit einem Nicht-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt und einem ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt

Die Amerikanische und Europäische Gesellschaft für Kardiologie hat 2000 die Begriffe „Myokardinfarkt“ und „instabile Angina pectoris“ neu definiert. Ziel war es u.a., das vermutete Ausmaß einer Ischämie-bedingten Myokardnekrose mit in die Definition einzubeziehen. Geht ein Myokardinfarkt mit Hebungen der ST-Strecke einher, wird der Begriff ST-Hebungsinfarkt, und bei Myokardinfarkten ohne eine

solche ST-Hebung, der Begriff Nicht-ST-Hebungsinfarkt verwendet. Geht eine instabile Angina pectoris mit einem erhöhten Troponinwert einher, wird auch dieser Zustand als Nicht-ST-Hebungsinfarkt bezeichnet [45]. Durch die neue Definition hat die Häufigkeit der NSTEMI an den Herzinfarkten im Vergleich zur früheren Definition deutlich zugenommen. Dies ergab u.a. ein bundesweit durchgeführtes multizentrisches Register für das akute Koronarsyndrom (ACOS-Register). Aus diesem Register ist bekannt, dass NSTEMI-Patienten im Vergleich mit STEMI-Patienten älter sind und häufiger bei der Koronarangiographie eine Mehrgefäß-Erkrankung aufweisen [46]. Obwohl der NSTEMI im Vergleich zum STEMI einen kleineren Infarkt mit niedrigerer Mortalität während des akuten Geschehens darstellt, weisen weitere nationale und internationale Daten darauf hin, dass beide Gruppen eine vergleichbar hohe Langzeit-Letalität aufweisen [46, 47]. In der vorliegenden Studie sollte geklärt werden, ob dieses, im Vergleich mit STEMI-Patienten offensichtlich höhere kardiovaskuläre Risiko von Menschen mit einem NSTEMI, mit Unterschieden bezüglich des Glucosestoffwechsels und / oder weiterer kardio-metabolischer Faktoren einhergeht.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Die Datenerhebung erfolgte unter Verwendung von Patientenakten, die im Rahmen eines stationären Aufenthaltes in der Curschmann-Klinik, Timmendorfer Strand (Rehabilitationskrankenhaus für Kardiologie, Angiologie und Diabetologie sowie Akademisches Lehrkrankenhaus für die Medizinische Fakultät der Universität zu Lübeck; 169 Betten), erstellt worden sind.

Die kardiologische Anschlussheilbehandlung der Phase II wurde entsprechend den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen (DGPR) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) als multimodale interdisziplinäre stationäre Rehabilitation durchgeführt [48, 49].

Das gewählte Studiendesign wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck geprüft und für unbedenklich erklärt (Aktenzeichen: 07-013).

2.2. Patientenkollektiv

Auf der Basis u.g. Einschlusskriterien wurden Daten von 643 Patienten, die im Zeitraum von 10/2005 bis 03/2008 im Rahmen einer kardiologischen Anschlussheilbehandlung stationär in der Curschmann-Klinik aufgenommen wurden, bei der Auswertung berücksichtigt. Es handelte sich hierbei ausschließlich um klinische Daten, die im Rahmen der allgemeinen medizinischen Diagnostik und Versorgung der Patienten entweder direkt in der Curschmann-Klinik oder in der zuweisenden Akutklinik erhoben und dokumentiert wurden.

2.2.1. Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung, die im Rahmen eines Akutereignisses (klinisch symptomatische Angina pectoris und / oder Myokardinfarkt) entweder konservativ oder mittels PTCA mit oder ohne Einbringen eines Stents behandelt wurden und bei denen aufgrund aktueller Empfehlungen der European Society of Cardiology und der European Association for the Study of Diabetes zur Abklärung einer Glucosestoffwechselstörung bei Patienten mit einer KHK ein oraler Glucosetoleranz-Test durchgeführt wurde [39].

2.2.2. Ausschlusskriterien

Patienten, die im Anschluss an ein kardiovaskuläres Akutereignis kardiochirurgisch revaskularisiert wurden und / oder Patienten, bei denen bereits vor dem Akutereignis ein manifester Diabetes mellitus bekannt war, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

2.3. Erstellung einer Datenbank

Nach Auswahl der Patientenakten, erfolgte die Durchsicht der vorhandenen Daten und ein anonymisierter Eintrag in eine Datenbank. Als Grundlage für die Datenbank diente das kommerziell erwerbliche Programm Excel 2003, Version 11.0 (Fa. Microsoft®, Washington, USA).

2.4. Erhobene Daten

Es wurden folgende Daten und klinische Parameter bei der Erstellung der Datenbank berücksichtigt:

2.4.1. Personenbezogene Daten

- Geburtsjahr

- Jahr der Datenerhebung
- Alter (Jahre)
- Geschlecht (männlich / weiblich)

2.4.2. Aktuelles kardiovaskuläres Ereignis

- Klinisches Akutereignis
 - Zufallsbefund einer KHK im Rahmen der Routinediagnostik
 - stabile Angina pectoris
 - instabile Angina pectoris
 - NSTEMI
 - STEMI
- Kardiale Akuttherapie
 - konservativ
 - PTCA
 - PTCA plus Einlage eines unbeschichteten Stents
 - PTCA plus Einlage eines beschichteten Stents

2.4.3. Evaluation der KHK nach Herzkatheterbefund

- Vorliegen einer 1-, 2- oder 3-Gefäßerkrankung
- Vorliegen einer proximalen Stenose
- Vorliegen einer Hauptstammeteiligung

Die Angaben basieren auf dem Herzkatheterbefund der zuweisenden Akutklinik. Da die Berichterstattung im Arztbrief bezüglich des Koronarstatus des Patienten

nicht immer detailliert erfolgte, wurden diese Informationen explizit aus dem jeweiligen Herzkatheterbefund entnommen. Falls dieser Befund nicht vorlag, wurde er von der zuweisenden Klinik angefordert. Es wurde vorausgesetzt, dass die zuweisenden kardiologischen Kliniken bei der Befundung der KHK einheitliche Definitionskriterien anwendeten, wonach eine koronare Herzerkrankung formal als Diametereinengung eines Koronargefäßes > 50% definiert wird und ab einer Einengung von 70% ein interventionsbedürftiger Befund wahrscheinlich ist [50].

2.4.4. Anamnestische Angaben

- Familienanamnese für Diabetes und / oder kardiovaskuläre Ereignisse
- ehemaliger oder aktueller Nikotinabusus
- Vorliegen einer arteriellen Hypertonie
- Vorliegen einer Fettstoffwechselstörung
- stattgehabter Myokardinfarkt
- stattgehabter Schlaganfall
- vorhandene pAVK

2.4.5. Klinische Untersuchungsbefunde

- Körpergröße (cm)
- Körpergewicht (kg)
- Body-Mass-Index (kg/m²)
- Bauchumfang (cm)

2.4.6. Technische Untersuchungsbefunde

- Langzeit-EKG (Lifecard cf, Del Mar Reynolds / Spacelabs Healthcare, USA)
 - Vorliegen eines Vorhofflimmerns
 - zur Beurteilung der Herzfrequenzvariabilität wurden der maximale SDNN (Normalwert: 141 msec; Standardabweichung aller NN-Intervalle = Abstände zwischen 2 normalen Herzschlägen) sowie der HRV-Triangularindex (Normalwert: 37; Integral der Dichteverteilung = Anzahl aller NN-Intervalle dividiert durch das Maximum / die Höhe der Dichteverteilung) dokumentiert [51].
- Langzeit-Blutdruckmessung (90207, Spacelabs Healthcare, USA)
 - 24-Stunden-Durchschnittswert systolisch (mm Hg)
 - 24-Stunden-Durchschnittswert diastolisch (mm Hg)
 - Vorliegen einer Blutdruckabsenkung in der Nacht um 10% im Vergleich zum Befund tagsüber
- Echokardiographie (General Electric Company, GE Healthcare, USA)
 - Evaluation der linksventrikulären Ejektionsfraktion (normal, leichtgradig, mittelgradig oder hochgradig eingeschränkt)
 - Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie (ja / nein)
 - Durchmesser vom Septum (mm)
 - Durchmesser der Hinterwand (mm)
 - Größe des linken Vorhofs (mm)
- Fahrrad-Ergometrie (Ergoselect 100P, ergoline GmbH, Deutschland)
 - maximal mögliche Belastung in Watt sowie Zeitdauer in Sekunden
- Verschlussdruckmessung (Mini Dopplex No. D900, Huntleigh Healthcare, USA)
 - Arm-Knöchel-Quotient rechts und links

2.4.7. Laborparameter

- Fettstoffwechselfparameter (Serum, nüchtern)

- Cholesterin gesamt (mg/dl)

- HDL-Cholesterin (mg/dl)

- LDL-Cholesterin (mg/dl)

- Triglyzeride (mg/dl)

- Transaminasen (Serum)

- GOT (U/l)

- GPT (U/l)

- Kreatinin (Serum) (mg/dl)

Sämtliche o.g. Laborparameter wurden in der Laborärztlichen Gemeinschaftspraxis Lübeck, Von-Morgen-Str. 3, 23564 Lübeck (akkreditiertes Labor nach DIN EN ISO/IEC 17025 / DIN EN ISO 15189) bestimmt.

- Proteinausscheidung im Spontanurin (Mikraltest®, visuelle Auswertung)

- Oraler Glucosetoleranz-Test (s.u.)

- Plasmaglucoose (mg/dl) nüchtern

- Plasmaglucoose (mg/dl) 1 Stunde postprandial

- Plasmaglucoose (mg/dl) 2 Stunden postprandial

2.5. Durchführung des OGTT

Entsprechend den aktuellen Empfehlungen der European Society of Cardiology und der European Association for the Study of Diabetes wurde im Rahmen der Anschlussheilbehandlung zur Abklärung einer Glucosstoffwechselstörung bei Patienten mit einer KHK ohne bekannten Diabetes mellitus ein OGTT durchgeführt [39]. Die Testdurchführung erfolgte unter Berücksichtigung der Leitlinien der

Deutschen Diabetesgesellschaft [52]. Testbeginn war nach einer Nahrungskarenz von mindestens 10 Stunden. Vor und während des Tests durfte der Patient nicht rauchen oder sich körperlich betätigen. Grundlage des Tests war das Trinken einer 75 g Glukoselösung innerhalb von 5 Minuten. Die Bestimmung der Glucosekonzentration erfolgte im kapillären Vollblut zu den Zeitpunkten 0, 60 und 120 Minuten mit Hilfe des HemoCue® Glucose-Systems (HemoCue GmbH, Grossostheim, Deutschland). Es handelt sich hierbei um eine in der Diabetologie etablierte qualitätskontrollierte Labormethode zur Glucosebestimmung.

Unter Berücksichtigung der Verwendung von kapillärem Vollblut wurden die Ergebnisse anhand folgender Einteilung definierter Glucosestoffwechselstörungen beurteilt [52]:

	Vollblutglucose kapillär (mg/dl)	
	nüchtern	2-Stundenwert im OGTT
Normale Glucosetoleranz	< 90	< 140
Abnorme Nüchternglucose	90 - 109	
Pathologische Glucosetoleranz	< 110	140 - 199
Diabetes mellitus	≥ 110	≥ 200

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien von Glucosestoffwechselstörungen unter Verwendung von kapillären Vollblutglucosebestimmungen.

2.6. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Rank Sum Tests und des Fisher Exact Tests unter Verwendung des Programms SigmaStat 3.0.1. (SPSS Inc., Illinois, USA). Die Erstellung der Grafiken wurde mit dem Programm SigmaPlot, Version 10.0 (SPSS Inc., Illinois, USA) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Charakterisierung des Gesamtkollektivs

3.1.1. Allgemeine und kardio-metabolische Daten

Es wurden insgesamt Daten von 643 Patienten mit einer KHK ohne bekannten Diabetes mellitus nach Anwendung o.g. Einschlusskriterien und -verfahren berücksichtigt. Das Kollektiv war allgemein durch ein durchschnittliches Alter von ca. 60 Jahren und einen überwiegend männlichen Anteil (ca. 75%) gekennzeichnet.

Das allgemeine kardiovaskuläre Risikoprofil bestand aus einem Übergewicht (BMI ca. 27 kg/m²) mit einer viszeralen Fettverteilung (Bauchumfang Männer ca. 101 cm, Frauen ca. 91 cm), dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie bei ca. 70% und einer Fettstoffwechselstörung bei über 80% der Patienten. Zudem gaben über 50% der Patienten einen Nikotinabusus (ehemals oder aktuell) an. Über 10% der Patienten hatten bereits in der Vorgeschichte einen Myokardinfarkt erlitten. Zudem wiesen ca. 55% der Patienten eine positive Familienanamnese für einen Diabetes mellitus und / oder ein kardiovaskuläres Ereignis auf.

Mehr als 90% der Patienten erlitten aktuell vor dem stationären Aufenthalt in der AHB-Klinik einen Myokardinfarkt (STEMI 60,5%, NSTEMI 30,6%) und ca. 5,0% hatten eine instabile Angina pectoris. Somit lag bei über 95% der Patienten ein akutes Koronarsyndrom vor. Die Auswertung der Herzkatheterprotokolle ergab, dass ca. 43% der Patienten an einer koronaren Ein-Gefäßerkrankung und über 55% an einer Mehr-Gefäßerkrankung (mindestens Zwei-Gefäßerkrankung) litten. Eine Beteiligung des Hauptstammes lag in ca. 5,0% der Fälle und eine proximale Stenose der koronaren Hauptäste in ca. 45% der Fälle vor.

Die therapeutische Behandlung erfolgte in diesem nicht kardio-chirurgisch versorgten Patientenkollektiv mit einem akuten Koronarsyndrom überwiegend durch eine PTCA mit Stent-Implantation (> 90% der Fälle insgesamt). Die Mehrzahl der Patienten erhielt einen unbeschichteten Stent.

gesamt	
Allgemeine Daten	
Patientenzahl	643
Alter (Jahre)	59,64±11,22
Männlich (%)	489 (76,05%)
Koronare Risikofaktoren	
Körpergewicht (kg)	83,49±15,24
Größe (cm)	174,59±9,20
Body-Mass-Index (kg/m ²)	27,28±3,87
Bauchumfang (cm)	98,44±11,50
- männlich	100,54±10,48
- weiblich	90,87±11,89
Nikotinabusus (aktuell / ehemals)	336 (52,26%)
Arterieller Hypertonus	455 (70,76%)
Fettstoffwechselstörung	533 (82,89%)
Positive Familienanamnese für Diabetes und / oder KHK	361 (56,14%)
Statthabter Myokardinfarkt	67 (10,42%)
Statthabter Schlaganfall	11 (1,71%)
Bekanntes pAVK	59 (9,18%)
Kardiovaskuläres Ereignis	
Zufallsbefund	13 (2,02%)
Stabile Angina pectoris	12 (1,87%)
Instabile Angina pectoris	32 (4,98%)
NSTEMI	197 (30,64%)
STEMI	389 (60,50%)
Kardiale Akuttherapie	
Konservativ	54 (8,40%)
PTCA	9 (1,40%)
PTCA + Stent (unbeschichtet)	344 (53,50%)
PTCA + Stent (beschichtet)	215 (33,44%)
PTCA + Stent (Beschichtung unklar)	21 (3,27%)
Herzkatheterbefund	
1-Gefäß-KHK	277 (43,08%)
2-Gefäß-KHK	195 (30,33%)
3-Gefäß-KHK	171 (26,59%)
Proximale Stenose	304 (47,28%)
Hauptstammteiligung	32 (4,98%)

Tabelle 2: Allgemeine und kardio-metabolische Daten des Gesamtkollektivs.

3.1.2. Technische Untersuchungsbefunde

Im Rahmen des stationären Aufenthaltes in der AHB-Klinik erfolgten routinemäßig diverse apparative Untersuchungen. Hierbei ließ sich bei 8% des Gesamtkollektivs ein Vorhofflimmern eruieren. Es wurde nicht differenziert, ob es sich um ein bereits bekanntes oder neu aufgetretenes Vorhofflimmern handelte. Bei den Patienten, bei denen kein Vorhofflimmern nachzuweisen war, wurden zudem zur Evaluation des Vorliegens einer gestörten Herzfrequenzvariabilität 2 Parameter aus der Langzeit-EKG-Auswertung, nämlich der HRV-Triangel-Index sowie der maximale SDNN, verwendet. Im Durchschnitt lagen diese Werte im Normbereich, was für eine normale Herzfrequenzvariabilität spricht.

Die über 24 Stunden ermittelten Blutdruckwerte lagen mit 118/70 mm Hg im Mittel im zufriedenstellenden Bereich. Es bestand jedoch bei ca. 40% der Patienten eine unzureichende Blutdruck-Absenkung in der Nacht (sogenannte „non-dipper“). In der Fahrrad-Ergometrie konnte eine durchschnittliche maximale Leistung von ca. 110 Watt erzielt werden. Die Verschlussdruckmessung ergab bei einem durchschnittlichen Arm-Knöchel-Index beidseits von je 0,96 einen unauffälligen Befund. Echokardiographisch konnte bei der Mehrheit der Patienten (> 70%) eine normale linksventrikuläre systolische Pumpfunktion festgestellt werden. Ca. 40% des Gesamtkollektivs wiesen eine Hypertrophie des linken Ventrikels auf. Der linke Vorhof war mit 43,4 mm im Durchschnitt, ohne Korrektur für die Körpergröße und das Geschlecht, leicht vergrößert (Referenzwerte LA Frauen: 27 - 38 mm, Männer: 30 - 40 mm; Septum (IVS) Frauen: 6 - 9 mm, Männer: 6 - 10 mm; Hinterwand (LVPW) Frauen: 6 - 9 mm, Männer: 6 - 10 mm [53]).

	gesamt
Langzeit-EKG	
Vorhofflimmern (passager bis permanent)	49 (7,62%)
HRV-Triangel-Index	37,47±12,61
Maximaler SDNN (msec)	143,23±48,74
Langzeit-Blutdruckmessung	
Mittlerer systolischer Blutdruck (mm Hg)	118,02±12,07
Mittlerer diastolischer Blutdruck (mm Hg)	70,40±8,18
Fehlende nächtliche Blutdruck-Absenkung („non-dipper“)	251 (39,04%)
Fahrrad-Ergometrie	
Maximale Belastung (Watt)	109,95±32,56
Maximale Belastung (Sekunden)	82,75±33,44
Watt / kg Körpergewicht	1,02±0,47
Verschlussdruckmessung	
Arm-Knöchel-Quotient rechts	0,96±0,10
Arm-Knöchel-Quotient links	0,96±0,11
Echokardiographie	
Linksventrikuläre systolische Ejektionsfraktion	
- Normal	467 (72,63%)
- Leichtgradig eingeschränkt	117 (18,20%)
- Mittelgradig eingeschränkt	46 (7,15%)
- Hochgradig eingeschränkt	13 (2,02%)
Linksventrikuläre Hypertrophie	246 (38,26%)
Durchmesser Septum (mm)	12,31±2,47
Durchmesser Hinterwand (mm)	12,07±2,25
Größe linker Vorhof (mm)	43,42±6,93

Tabelle 3: Technische Untersuchungsbefunde des Gesamtkollektivs.

3.1.3. Laborbefunde

In der laborchemischen Untersuchung war das HDL-Cholesterin geringfügig reduziert und das LDL-Cholesterin lag deutlich < 100 mg/dl. Die Werte für Triglyzeride, Serum-Kreatinin und Transaminasen waren in der Norm. Bei der Bewertung der Fettstoffwechselfparameter ist zu berücksichtigen, dass der überwiegende Anteil der Patienten bereits mit einem Statin behandelt wurde. Bei ca. 8% des untersuchten Kollektivs konnte mit Hilfe des Mikraltests® eine Mikroalbuminurie festgestellt werden.

	gesamt
Allgemeine Parameter	
Serum-Kreatinin (mg/dl)	1,07±0,25
GOT (U/l)	28,67±10,00
GPT (U/l)	45,41±21,05
Fettstoffwechsel-Parameter	
Cholesterin gesamt (mg/dl)	162,30±33,21
HDL-Cholesterin (mg/dl)	44,41±12,47
LDL-Cholesterin (mg/dl)	92,31±27,16
Triglyzeride (mg/dl)	129,39±67,33
Proteinurie	
Vorhanden	51 (7,93%)

Tabelle 4: Laborbefunde des Gesamtkollektivs.

3.1.4. Ergebnis OGTT

Bei dem überwiegenden Anteil der Patienten ($> 70\%$) konnte eine Glucosestoffwechselstörung diagnostiziert werden. Aus kardiovaskulärer Sicht besteht vor allem der Fokus auf das Vorliegen einer postprandialen Hyperglykämie, d.h. einer pathologischen Glucosetoleranzstörung oder eines manifesten Diabetes mellitus aufgrund des 2-Stundenwertes im OGTT. Diese Glucosestoffwechselstörungen lagen in dem beschriebenen Patientenkollektiv ohne zuvor bekannten Diabetes bei ca. 35% der Fälle vor (pathologische

Glucosetoleranz 23%, manifester Diabetes 11%). Patienten mit einer isolierten abnormen Nüchtern-glucose machten einen Anteil von ca. 38% der Patienten aus.

	gesamt
Manifester Diabetes	73 (11,35%)
Pathologische Glucosetoleranz	149 (23,17%)
Abnorme Nüchtern-glucose	241 (37,48%)
Glucosestoffwechselstörung	463 (72,01%)

Tabelle 5: Bewertung der OGTT-Ergebnisse des Gesamtkollektivs.

3.2. Kardiologisch-metabolische Charakterisierung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom unter besonderer Berücksichtigung des 1-Stundenwertes im OGTT

3.2.1. Allgemeine und kardio-metabolische Daten sowie durchgeführte kardiologische Maßnahmen

Der Vergleich klinischer Daten von KHK-Patienten mit einem normalen (< 140 mg/dl) und einem hohen (\geq 200 mg/dl) Glucosewert 1 Stunde nach oraler Belastung im OGTT ergab diverse Unterschiede, die vor allem das kardiovaskuläre Risiko und die Prognose für eine Sekundärprophylaxe der Patienten betreffen. Patienten mit einem 1-Stundenwert \geq 200 mg/dl wiesen signifikant häufiger einen arteriellen Hypertonus (73,6 vs. 59,6%), eine Fettstoffwechselstörung (89,6 vs. 74,2%) und einen höheren BMI (28,1 vs. 26,2 kg/m²) mit viszeraler Fettverteilung (101,5 vs. 95,3 cm) auf. Es bestanden keine Unterschiede bezüglich des Vorliegens von Nikotinabusus, der Familienanamnese, der Infarkthäufigkeit sowie des Vorhandenseins einer proximalen Stenose oder einer Hauptstamm-beteiligung.

	< 140 mg/dl	≥ 200 mg/dl	P-Wert
Allgemeine Daten			
Patientenzahl	151	125	
Alter (Jahre)	58,85±11,52	59,69±10,90	0,548
Männlich (%)	108 (71,52%)	98 (78,40%)	0,325
Koronare Risikofaktoren			
Körpergewicht (kg) *	80,49±14,63	85,60±15,71	0,006
Größe (cm)	174,93±9,55	173,90±9,67	0,260
Body-Mass-Index (kg/m ²) *	26,20±3,69	28,14±3,55	<0,001
Bauchumfang (cm) *	95,31±10,68	101,53±11,69	<0,001
Nikotinabusus (aktuell / ehemals)	73 (48,34%)	71 (56,80%)	0,227
Arterieller Hypertonus *	90 (59,60%)	92 (73,60%)	0,045
Fettstoffwechselstörung *	112 (74,17%)	112 (89,60%)	0,027
Positive Familienanamnese für Diabetes und / oder KHK	82 (54,30%)	75 (60,00%)	0,416
Stattehabter Myokardinfarkt	11 (7,28%)	13 (10,40%)	0,656
Stattehabter Schlaganfall	4 (2,65%)	1 (0,80%)	0,792
Bekannte pAVK	10 (6,62%)	16 (12,80%)	0,377
Kardiovaskuläres Ereignis			
Zufallsbefund	1 (0,66%)	1 (0,80%)	0,563
Stabile Angina pectoris	2 (1,32%)	0 (0,00%)	0,563
Instabile Angina pectoris	5 (3,31%)	5 (4,00%)	0,985
NSTEMI	52 (34,44%)	33 (26,40%)	0,191
STEMI	91 (60,26%)	86 (68,80%)	0,178
Kardiale Akuttherapie			
Konservativ	13 (8,61%)	7 (5,60%)	0,467
PTCA	0 (0,00%)	1 (0,80%)	0,924
PTCA + Stent (unbeschichtet)	90 (59,60%)	69 (55,20%)	0,539
PTCA + Stent (beschichtet)	42 (27,81%)	43 (34,40%)	0,294
PTCA + Stent (Beschichtung unklar)	6 (3,97%)	5 (4,00%)	0,766
Herzkatheterbefund			
1-Gefäß-KHK	74 (49,01%)	51 (40,80%)	0,214
2-Gefäß-KHK *	31 (20,53%)	44 (35,20%)	0,010
3-Gefäß-KHK	46 (30,46%)	30 (24,00%)	0,289
Mehrgefäß-KHK	77 (50,99%)	74 (59,20%)	0,241
Proximale Stenose	71 (47,02%)	58 (46,40%)	0,934
Hauptstammeteiligung	9 (5,96%)	7 (5,60%)	0,959

Tabelle 6: Allgemeine und kardio-metabolische Daten von Patienten mit unterschiedlichem 1-Stundenwert im OGTT. Prozentangaben in Klammern beziehen sich auf den prozentualen Anteil der vorgenannten Anzahl Betroffener von

der Gesamtmenge der Betroffenen der jeweiligen Spalte (< 140 mg/dl, ≥ 200 mg/dl). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind am Anfang der Zeile gekennzeichnet (*).

3.2.2. Technische Untersuchungsbefunde

Das höhere kardiovaskuläre Risikoprofil von Patienten, die im OGTT nach einer Stunde einen Wert ≥ 200 mg/dl aufweisen, war assoziiert mit einem signifikant höheren mittleren systolischen Blutdruck über 24 Stunden und typischen morphologischen Veränderungen in der Echokardiographie. Diesbezüglich bestand in diesem Patientenkollektiv ein stärkerer Durchmesser der linksventrikulären Hinterwand. Zudem war auch der linke Vorhof signifikant größer, was ggf. mit einer diastolischen Dysfunktion in einem Zusammenhang stehen könnte. Die Daten für eine Herzfrequenzvariabilitätsstörung ergaben grenzwertig keinen signifikanten Unterschied, wiesen aber auf eine eher gestörte Herzfrequenzvariabilität von Patienten mit einem 1-Stundenwert ≥ 200 mg/dl im OGTT hin. Es bestanden keine Unterschiede bezüglich des Vorliegens von Vorhofflimmern, einer fehlenden nächtlichen Blutdruck-Absenkung und der maximalen Fahrrad-ergometrischen Leistung.

	< 140 mg/dl	≥ 200 mg/dl	P-Wert
Langzeit-EKG			
Vorhofflimmern (passager bis permanent)	10 (6,62%)	11 (8,80%)	0,756
HRV-Triangel-Index	39,79±12,65	36,41±11,70	0,056
Maximaler SDNN (msec)	149,65±46,92	137,70±47,16	0,055
Langzeit-Blutdruckmessung			
Mittlerer systolischer Blutdruck (mm Hg) *	114,72±9,28	120,32±13,69	0,004
Mittlerer diastolischer Blutdruck (mm Hg)	69,05±7,70	71,53±8,48	0,053
Fehlende nächtliche Blutdruck-Absenkung („non-dipper“)	56 (37,09%)	48 (38,40%)	0,852
Fahrrad-Ergometrie			
Maximale Belastung (Watt)	112,25±35,22	105,00±28,58	0,121
Maximale Belastung (Sekunden)	80,36±32,97	82,56±33,45	0,641
Watt / kg Körpergewicht	1,03±0,47	1,00±0,45	0,423
Verschlussdruckmessung			
Arm-Knöchel-Quotient rechts *	0,981±0,09	0,948±0,08	0,036
Arm-Knöchel-Quotient links	0,980±0,10	0,944±0,09	0,092
Echokardiographie			
Linksventrikuläre systolische Ejektionsfraktion			
- Normal	115 (76,16%)	88 (70,40%)	0,346
- Leichtgradig eingeschränkt	24 (15,89%)	25 (20,00%)	0,465
- Mittelgradig eingeschränkt	11 (7,28%)	9 (7,20%)	0,837
- Hochgradig eingeschränkt	1 (0,66%)	3 (2,40%)	0,486
Linksventrikuläre Hypertrophie	49 (32,45%)	51 (40,80%)	0,233
Durchmesser Septum (mm) *	11,67±2,37	12,56±1,95	0,008
Durchmesser Hinterwand (mm) *	11,52±2,24	12,48±1,83	0,002
Größe linker Vorhof (mm) *	41,48±6,05	45,10±6,94	<0,001

Tabelle 7: Technische Untersuchungsbefunde von Patienten mit unterschiedlichem 1-Stundenwert im OGTT. Prozentangaben in Klammern beziehen sich auf den prozentualen Anteil der vorgenannten Anzahl Betroffener von der Gesamtmenge der Betroffenen der jeweiligen Spalte (< 140 mg/dl, ≥ 200 mg/dl). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind am Anfang der Zeile gekennzeichnet (*).

3.2.3. Laborbefunde

Laborchemisch zeigte sich sowohl die GOT als auch die GPT bei Patienten mit einem 1-Stundenwert im OGTT ≥ 200 mg/dl signifikant höher als bei Patienten mit einem 1-Stundenwert < 140 mg/dl. Dies könnte auf das Vorliegen einer Steatosis hepatis hinweisen. Weitere auffällige Unterschiede zeigten sich im Lipidstoffwechsel-Profil der Patienten. Es fanden sich in der Gruppe mit einem 1-Stundenwert ≥ 200 mg/dl ein signifikant niedrigeres HDL-Cholesterin sowie deutlich höhere Triglyzeride. Die Werte für das Serum-Kreatinin und des Vorliegens einer Proteinurie wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

	< 140 mg/dl	≥ 200 mg/dl	P-Wert
Allgemeine Parameter			
Serum-Kreatinin (mg/dl)	1,06 \pm 0,32	1,06 \pm 0,23	0,867
GOT (U/l) *	27,13 \pm 7,33	29,71 \pm 10,01	0,035
GPT (U/l) *	41,83 \pm 15,97	47,84 \pm 20,23	0,006
Fettstoffwechsel-Parameter			
Cholesterin gesamt (mg/dl)	166,67 \pm 34,27	160,33 \pm 32,14	0,117
HDL-Cholesterin (mg/dl) *	46,21 \pm 13,52	43,20 \pm 13,94	0,046
LDL-Cholesterin (mg/dl)	96,70 \pm 28,31	90,53 \pm 27,41	0,065
Triglyzeride (mg/dl) *	118,55 \pm 57,91	135,90 \pm 59,29	<0,001
Proteinurie			
Vorhanden	11 (7,28%)	15 (12,00%)	0,500

Tabelle 8: Laborbefunde von Patienten mit unterschiedlichem 1-Stundenwert im OGTT. Prozentangaben in Klammern beziehen sich auf den prozentualen Anteil der vorgenannten Anzahl Betroffener von der Gesamtmenge der Betroffenen der jeweiligen Spalte (< 140 mg/dl, ≥ 200 mg/dl). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind am Anfang der Zeile gekennzeichnet (*).

3.2.4. Ergebnis OGTT

Unter Berücksichtigung der genannten 1-Stundenwerte im OGTT konnten 2 Subgruppen der KHK-Patienten bestimmt werden. Patienten mit einem 1-Stundenwert < 140 mg/dl erreichten insgesamt im OGTT die folgenden

durchschnittlichen Werte: nüchtern 90,7 mg/dl, nach 1 Stunde 124,6 mg/dl und nach 2 Stunden 112,9 mg/dl. Patienten mit einem 1-Stundenwert ≥ 200 mg/dl erreichten im OGTT hingegen die folgenden Werte: nüchtern 104,0 mg/dl, nach 1 Stunde 226,4 mg/dl und nach 2 Stunden 169,6 mg/dl (s. Abbildung 2).

	< 140 mg/dl	≥ 200 mg/dl	P-Wert
Nüchtern-glucosewert *	90,74 \pm 7,57	104,03 \pm 14,33	<0,001
1-Stundenwert *	124,61 \pm 11,55	226,43 \pm 27,33	<0,001
2-Stundenwert *	112,87 \pm 17,53	169,57 \pm 49,34	<0,001

Tabelle 9: Durchschnittliche Glucosewerte im OGTT von Patienten mit unterschiedlichem 1-Stundenwert. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind am Anfang der Zeile gekennzeichnet (*).

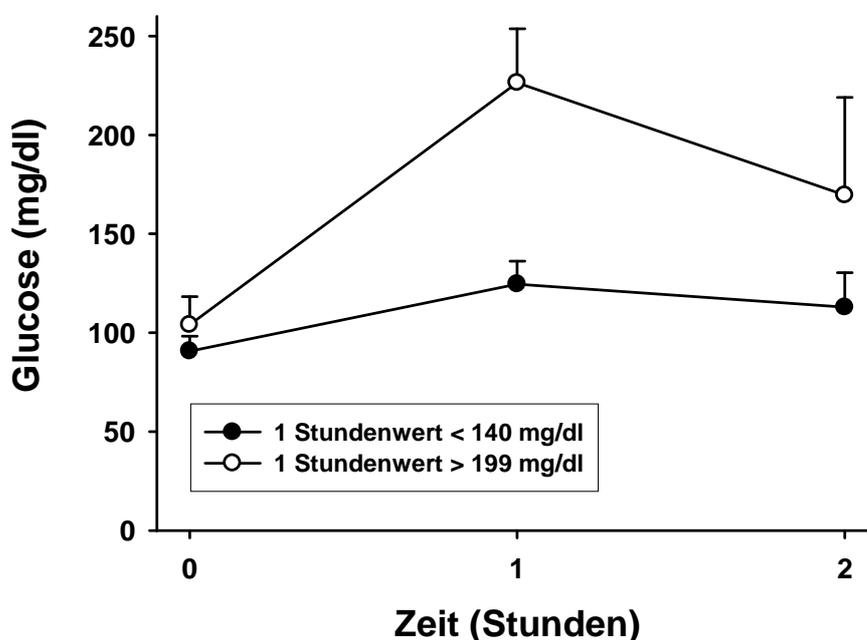


Abbildung 2: Durchschnittliche Glucosewerte im OGTT von Patienten mit unterschiedlichem 1-Stundenwert.

Definierte Glucosestoffwechselstörungen orientieren sich an den Nüchtern-glucosewerten sowie an den Werten im OGTT nach 2 Stunden. Unter Berücksichtigung dieser Kriterien weisen KHK-Patienten mit einem 1-Stundenwert im OGTT ≥ 200 mg/dl in über 70% der Fälle eine postprandiale Glucosestoffwechselstörung auf, was jeweils zur Hälfte auf einen manifesten Diabetes und eine pathologische Glucosetoleranz zurückzuführen war. Das Vorliegen einer isolierten abnormen Nüchtern-glucose war signifikant geringer, was vor allem durch das gleichzeitige Vorliegen postprandialer Auffälligkeiten zu erklären ist. Insgesamt war, auch unter Einbeziehen der abnormen Nüchtern-glucose, das Vorliegen einer Glucosestoffwechselstörung in dem Patientenkollektiv mit einem postprandialen 1-Stundenwert ≥ 200 mg/dl signifikant häufiger. Auf der anderen Seite ist zu bemerken, dass ca. 30% der kardiovaskulären Hochrisiko-Patienten mit einem 1-Stundenwert ≥ 200 mg/dl keinen auffälligen Glucosestoffwechsel nach 2 Stunden aufwiesen und somit formal nicht als Patienten mit Glucosestoffwechselstörung diagnostiziert werden können.

	< 140 mg/dl	≥ 200 mg/dl	P-Wert
Manifester Diabetes *	2 (1,32%)	45 (36,00%)	<0,001
Pathologische Glucosetoleranz *	10 (6,62%)	44 (35,20%)	<0,001
Abnormale Nüchtern-glucose *	67 (44,37%)	26 (20,80%)	<0,001
Glucosestoffwechselstörung *	79 (52,32%)	115 (92,00%)	<0,001

Tabelle 10: Bewertung der OGTT-Ergebnisse von Patienten mit unterschiedlichem 1-Stundenwert. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind am Anfang der Zeile gekennzeichnet (*).

3.3. Kardiologisch-metabolische Charakterisierung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne bekannten Diabetes mellitus: Unterscheiden sich Patienten mit koronarer Ein- bzw. Mehrgefäß-Erkrankung?

3.3.1. Allgemeine und kardio-metabolische Daten sowie durchgeführte kardiologische Maßnahmen

Die Analyse dieser 2 Subgruppen von KHK-Patienten ergab, dass Patienten mit einer koronaren Mehrgefäß-Erkrankung im Vergleich mit Patienten mit einer koronaren Eingefäß-Erkrankung signifikant älter waren und häufiger einen NSTEMI hatten. Erwartungsgemäß wurde bei diesen Patienten in der Herzkatheteruntersuchung vermehrt eine proximale Stenose der Koronarien gefunden. Unterschiede bezüglich des kardiovaskulären Risikoprofils waren eher selten und betrafen vor allem das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie, die signifikant häufiger bei Patienten mit einer koronaren Mehrgefäß-Erkrankung vorlag. Unterschiede ergaben sich auch hinsichtlich der kardialen Akuttherapie. So konnte bei Patienten mit einer Eingefäß-KHK häufiger ein konservatives Procedere durchgeführt werden. Während diese Patienten häufiger mit einem unbeschichteten Stent versorgt wurden, erhielten die Patienten mit Mehrgefäß-KHK häufiger einen Medikamenten-beschichteten Stent im Rahmen der PTCA. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich kardialer Risikofaktoren, wie aktueller oder ehemaliger Nikotinabusus, Fettstoffwechselstörung, BMI und Bauchumfang sowie Familienanamnese für Diabetes und / oder KHK und Eigenanamnese für einen Myokardinfarkt und / oder Schlaganfall in der Vorgeschichte.

	Eingefäß-KHK	Mehrgefäß-KHK	P-Wert
Allgemeine Daten			
Patientenzahl	277	366	
Alter (Jahre) *	57,06±11,00	61,59±10,99	<0,001
Männlich (%)	197 (71,12%)	292 (79,78%)	0,060
Koronare Risikofaktoren			
Körpergewicht (kg)	83,00±15,68	83,86±14,91	0,475
Größe (cm)	174,60±9,46	174,58±9,01	0,853
Body-Mass-Index (kg/m ²)	27,10±3,99	27,41±3,77	0,252
Bauchumfang (cm)	97,39±11,80	99,22±11,24	0,080
Nikotinabusus (aktuell / ehemals)	154 (55,60%)	182 (49,73%)	0,202
Arterieller Hypertonus *	173 (62,45%)	282 (77,05%)	0,002
Fettstoffwechselstörung	217 (78,34%)	316 (86,34%)	0,082
Positive Familienanamnese für Diabetes und / oder KHK	159 (57,40%)	202 (55,19%)	0,631
Stattgehabter Myokardinfarkt	18 (6,50%)	49 (13,39%)	0,134
Stattgehabter Schlaganfall	0 (0,00%)	11 (3,01%)	0,513
Bekannte pAVK	18 (6,50%)	41 (11,20%)	0,306
Kardiovaskuläres Ereignis			
Zufallsbefund	8 (2,89%)	5 (1,37%)	0,282
Stabile Angina pectoris	5 (1,81%)	7 (1,91%)	0,846
Instabile Angina pectoris	13 (4,69%)	19 (5,19%)	0,917
NSTEMI *	73 (26,35%)	124 (33,88%)	0,049
STEMI	178 (64,26%)	211 (57,65%)	0,106
Kardiale Akuttherapie			
Konservativ *	33 (11,91%)	21 (5,74%)	0,008
PTCA	4 (1,44%)	5 (1,37%)	0,798
PTCA + Stent (unbeschichtet) *	161 (58,12%)	183 (50,00%)	0,049
PTCA + Stent (beschichtet) *	70 (25,27%)	145 (39,62%)	<0,001
PTCA + Stent (Beschichtung unklar)	9 (3,25%)	12 (3,28%)	0,839
Herzkatheterbefund			
Proximale Stenose *	116 (41,88%)	188 (51,37%)	0,023
Hauptstammbeteiligung	2 (0,72%)	30 (8,20%)	0,104

Tabelle 11: Allgemeine und kardio-metabolische Daten von Patienten mit einer Eingefäß- oder einer Mehrgefäß-KHK. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind am Anfang der Zeile gekennzeichnet (*).

3.3.2. Technische Untersuchungsbefunde

Die Analyse der technischen Untersuchungsergebnisse ergab, dass Patienten mit einer koronaren Mehrgefäß-Erkrankung einen signifikant niedrigeren Arm-Knöchel-Quotient beidseits aufwiesen. Dies kann als Hinweis auf das Vorliegen einer generalisierten Arteriosklerose bei Patienten mit einer koronaren Mehr-Gefäß-Erkrankung gewertet werden. Dieser Befund war assoziiert mit einem höheren mittleren systolischen und diastolischen Blutdruck in der Langzeitmessung. Zudem lag in der Echokardiographie ein signifikant größerer Durchmesser der linksventrikulären Hinterwand vor. Es bestanden keine Unterschiede in der Langzeit-EKG-Registrierung, Langzeit-Blutdruckmessung sowie Fahrrad-Ergometrie.

	Eingefäß-KHK	Mehrgefäß-KHK	P-Wert
Langzeit-EKG			
Vorhofflimmern (passager bis permanent)	21 (7,58%)	28 (7,65%)	0,988
HRV-Triangel-Index	37,49±12,41	37,46±12,77	0,863
Maximaler SDNN (msec)	145,35±45,84	141,59±50,88	0,204
Langzeit-Blutdruckmessung			
Mittlerer systolischer RR (mm Hg)	116,61±11,54	119,02±12,36	0,051
Mittlerer diastolischer RR (mm Hg)	69,67±8,07	70,91±8,24	0,050
Fehlende nächtliche RR-Absenkung („non-dipper“)	97 (35,02%)	154 (42,08%)	0,125
Fahrrad-Ergometrie			
Maximale Belastung (Watt)	111,91±34,33	108,47±31,13	0,306
Maximale Belastung (Sekunden)	81,85±33,58	83,43±33,37	0,608
Watt / kg Körpergewicht	1,01±0,48	1,03±0,47	0,809
Verschlussdruckmessung			
Arm-Knöchel-Quotient rechts *	0,98±0,08	0,95±0,12	0,010
Arm-Knöchel-Quotient links *	0,98±0,10	0,95±0,11	0,003
Echokardiographie			
Linksventrikuläre systolische Ejektionsfraktion			
- Normal	201 (72,56%)	266 (72,68%)	0,954
- Leichtgradig eingeschränkt	53 (19,13%)	64 (17,49%)	0,665
- Mittelgradig eingeschränkt	17 (6,14%)	29 (7,92%)	0,474
- Hochgradig eingeschränkt	6 (2,17%)	7 (1,91%)	0,955
Linksventrikuläre Hypertrophie	93 (33,57%)	153 (41,80%)	0,074
Durchmesser Septum (mm)	12,07±2,51	12,51±2,43	0,095
Durchmesser Hinterwand (mm) *	11,75±2,17	12,32±2,29	0,030
Größe linker Vorhof (mm)	42,75±7,08	43,95±6,78	0,055

Tabelle 12: Technische Untersuchungsbefunde von Patienten mit einer Eingefäß- oder einer Mehrgefäß-KHK. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind am Anfang der Zeile gekennzeichnet (*).

3.3.3. Laborbefunde

Patienten mit einer koronaren Mehrgefäß-Erkrankung wiesen signifikant häufiger eine höhere Kreatinin-Serumkonzentration, niedrigere HDL-Cholesterin- und höhere Triglyzerid-Spiegel auf.

	Eingefäß-KHK	Mehrgefäß-KHK	P-Wert
Allgemeine Parameter			
Serum-Kreatinin (mg/dl) *	1,03±0,22	1,10±0,26	<0,001
GOT (U/l)	28,25±8,35	28,99±11,09	0,895
GPT (U/l)	45,63±19,30	45,33±22,19	0,322
Fettstoffwechsel-Parameter			
Cholesterin gesamt (mg/dl)	161,92±34,04	162,59±32,60	0,770
HDL-Cholesterin (mg/dl) *	45,82±13,08	43,34±11,90	0,028
LDL-Cholesterin (mg/dl)	91,64±26,78	92,82±27,48	0,557
Triglyzeride (mg/dl) *	123,63±61,88	133,75±70,96	0,030
Proteinurie			
Vorhanden	24 (8,66%)	27 (7,38%)	0,780

Tabelle 13: Laborbefunde von Patienten mit einer Eingefäß- oder einer Mehrgefäß-KHK. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind am Anfang der Zeile gekennzeichnet (*).

3.3.4. Ergebnis OGTT

Die Gegenüberstellung definierter Glucosestoffwechselstörungen ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit einer koronaren Ein- bzw. Mehrgefäß-Erkrankung.

	Eingefäß-KHK	Mehrgefäß-KHK	P-Wert
Manifester Diabetes	28 (10,11%)	45 (12,30%)	0,635
Pathologische Glucosetoleranz	61 (22,02%)	88 (24,04%)	0,660
Abnorme Nüchtern-glucose	104 (37,55%)	137 (37,43%)	0,980
Glucosestoffwechselstörung	193 (69,68%)	270 (73,77%)	0,373

Tabelle 14: Bewertung der OGTT-Ergebnisse von Patienten mit einer Eingefäß- oder einer Mehrgefäß-KHK. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind am Anfang der Zeile gekennzeichnet (*).

3.4. Kardiologisch-metabolische Charakterisierung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne bekannten Diabetes mellitus: Unterscheiden sich Patienten mit einem NSTEMI von Patienten mit einem STEMI?

3.4.1. Allgemeine und kardio-metabolische Daten sowie durchgeführte kardiologische Maßnahmen

Patienten mit einem NSTEMI waren signifikant älter als die Patienten mit einem STEMI. Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung sowie kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie BMI, Nikotinabusus, arterieller Hypertonus, Fettstoffwechselstörung oder Familienanamnese für Diabetes und / oder KHK, ergaben sich keine Unterschiede. Während bei Patienten mit einem NSTEMI signifikant häufiger eine koronare Dreigefäß-Erkrankung in der Herzkatheteruntersuchung nachzuweisen war, bestand bei Patienten mit einem STEMI ein Trend zu einer häufigeren Eingefäß-Erkrankung. Ein weiterer Unterschied ergab sich aus dem Herzkatheterprotokoll bezüglich der proximalen Stenosierung der Koronararterienäste, die bei Patienten mit STEMI deutlich häufiger auftrat.

	NSTEMI	STEMI	P-Wert
Allgemeine Daten			
Patientenzahl	197	389	
Alter (Jahre) *	61,83±10,84	58,43±11,26	<0,001
Männlich (%)	148 (75,13%)	299 (76,86%)	0,731
Koronare Risikofaktoren			
Körpergewicht (kg)	82,70±14,13	83,51±15,73	0,618
Größe (cm)	174,35±8,40	174,62±9,50	0,628
Body-Mass-Index (kg/m ²)	27,13±3,75	27,26±3,90	0,728
Bauchumfang (cm)	98,84±12,07	97,95±11,42	0,527
Nikotinabusus (aktuell / ehemals)	96 (48,73%)	217 (55,78%)	0,163
Arterieller Hypertonus	149 (75,63%)	262 (67,35%)	0,101
Fettstoffwechselstörung	163 (82,74%)	319 (82,01%)	0,884
Positive Familienanamnese für Diabetes und / oder KHK	112 (56,85%)	213 (54,76%)	0,678
Stattgehabter Myokardinfarkt	25 (12,69%)	25 (6,43%)	0,215
Stattgehabter Schlaganfall	4 (2,03%)	5 (1,29%)	0,883
Bekannte pAVK	23 (11,68%)	29 (7,46%)	0,403
Kardiale Akuttherapie			
Konservativ	20 (10,15%)	24 (6,17%)	0,118
PTCA	3 (1,52%)	4 (1,03%)	0,906
PTCA + Stent (unbeschichtet)	96 (48,73%)	224 (57,58%)	0,052
PTCA + Stent (beschichtet)	71 (36,04%)	125 (32,13%)	0,393
PTCA + Stent (Beschichtung unklar)	7 (3,55%)	12 (3,08%)	0,956
Herzkatheterbefund			
1-Gefäß-KHK	73 (37,06%)	178 (45,76%)	0,055
2-Gefäß-KHK	55 (27,92%)	123 (31,62%)	0,409
3-Gefäß-KHK *	69 (35,03%)	88 (22,62%)	0,002
Proximale Stenose *	82 (41,62%)	198 (50,90%)	0,036
Hauptstammeteiligung	8 (4,06%)	23 (5,91%)	0,714

Tabelle 15: Allgemeine und kardio-metabolische Daten von Patienten mit einem NSTEMI oder STEMI. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind am Anfang der Zeile gekennzeichnet (*).

3.4.2. Technische Untersuchungsbefunde

Auffällig war ein signifikant höherer systolischer Blutdruckwert in der Langzeitmessung über 24 Stunden bei den Patienten mit einem stattgehabten NSTEMI im Vergleich zu STEMI-Patienten. Weitere Unterschiede ergaben sich hinsichtlich der linksventrikulären systolischen Ejektionsfraktion. Während Patienten mit einem NSTEMI signifikant häufiger eine normale linksventrikuläre systolische Funktion aufwiesen, konnte bei Patienten mit STEMI häufiger eine mittelgradig eingeschränkte linksventrikuläre systolische Funktion diagnostiziert werden. Keine Unterschiede ergaben sich bezüglich weiterer apparativer Untersuchungen, wie Langzeit-EKG, Fahrrad-Ergometrie und Verschlussdruckmessung.

	NSTEMI	STEMI	P-Wert
Langzeit-EKG			
Vorhofflimmern (passager bis permanent)	12 (6,09%)	32 (8,23%)	0,673
HRV-Triangel-Index	38,13±12,62	37,47±12,60	0,497
Maximaler SDNN (msec)	145,65±58,36	143,32±43,38	0,793
Langzeit-Blutdruckmessung			
Mittlerer systolischer Blutdruck (mm Hg) *	119,59±12,22	116,75±11,74	0,010
Mittlerer diastolischer Blutdruck (mm Hg)	70,80±8,44	70,12±7,90	0,316
Fehlende nächtliche Blutdruck-Absenkung („non-dipper“)	81 (41,12%)	150 (38,56%)	0,613
Fahrrad-Ergometrie			
Maximale Belastung (Watt)	108,08±31,53	110,73±32,34	0,357
Maximale Belastung (Sekunden)	81,51±33,86	82,66±33,20	0,688
Watt / kg Körpergewicht	1,01±0,47	1,03±0,47	0,792
Verschlussdruckmessung			
Arm-Knöchel-Quotient rechts	0,97±0,09	0,96±0,11	0,711
Arm-Knöchel-Quotient links	0,96±0,09	0,96±0,12	0,256
Echokardiographie			
Linksventrikuläre systolische Ejektionsfraktion			
- Normal *	159 (80,71%)	264 (67,87%)	0,001
- Leichtgradig eingeschränkt	28 (14,21%)	82 (21,08%)	0,058
- Mittelgradig eingeschränkt *	6 (3,05%)	38 (9,77%)	0,006
- Hochgradig eingeschränkt	4 (2,03%)	5 (1,29%)	0,736
Linksventrikuläre Hypertrophie	82 (41,62%)	144 (37,02%)	0,362
Durchmesser Septum (mm)	12,67±2,56	12,21±2,38	0,141
Durchmesser Hinterwand (mm)	12,40±2,32	11,95±2,22	0,142
Größe linker Vorhof (mm)	43,14±6,19	43,53±7,14	0,950

Tabelle 16: Technische Untersuchungsbefunde von Patienten mit einem NSTEMI oder STEMI. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind am Anfang der Zeile gekennzeichnet (*).

3.4.3. Laborbefunde

Bei den Patienten mit einem STEMI konnten signifikant höhere Transaminasen-Werte ermittelt werden als in der NSTEMI-Vergleichsgruppe. Bezüglich der Fettstoffwechsel-Parameter sowie den erhobenen Parametern zur Beurteilung der Nierenfunktion ergaben sich keine weiteren Unterschiede.

	NSTEMI	STEMI	P-Wert
Allgemeine Parameter			
Serum-Kreatinin (mg/dl)	1,06±0,22	1,07±0,26	0,875
GOT (U/l) *	27,27±8,51	29,20±9,54	0,011
GPT (U/l) *	42,37±20,84	47,75±21,32	<0,001
Fettstoffwechsel-Parameter			
Cholesterin gesamt (mg/dl)	162,59±32,78	161,28±32,89	0,648
HDL-Cholesterin (mg/dl)	44,81±14,31	43,90±11,50	0,836
LDL-Cholesterin (mg/dl)	92,83±26,49	91,89±26,89	0,629
Triglyzeride (mg/dl)	128,32±70,62	128,11±66,18	0,725
Proteinurie			
Vorhanden	15 (7,61%)	32 (8,23%)	0,904

Tabelle 17: Laborbefunde von Patienten mit einem NSTEMI oder STEMI. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind am Anfang der Zeile gekennzeichnet (*).

3.4.4. Ergebnis OGTT

Bei jeweils ca. 70% aller Patienten mit einem STEMI bzw. NSTEMI konnte im oralen Glucosetoleranz-Test eine Glucosestoffwechselstörung detektiert werden. Auffällig war ein signifikant häufigeres Auftreten einer pathologischen Glucosetoleranz in der Gruppe der STEMI-Patienten.

	NSTEMI	STEMI	P-Wert
Manifester Diabetes	24 (12,18%)	44 (11,31%)	0,863
Pathologische Glucosetoleranz *	29 (14,72%)	105 (26,99%)	0,015
Abnorme Nüchtern glucose	83 (42,13%)	135 (34,70%)	0,142
Glucosestoffwechselstörung	136 (69,04%)	284 (73,01%)	0,432

Tabelle 18: Bewertung der OGTT-Ergebnisse von Patienten mit einem NSTEMI oder STEMI. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind am Anfang der Zeile gekennzeichnet (*).

4. Diskussion

4.1. Kardio-metabolische Charakterisierung des Gesamtkollektivs

Die zur Diskussion stehenden Daten basieren auf einem Kollektiv von 643 Patienten (durchschnittliches Alter ca. 60 Jahre) einer primär kardiologisch ausgerichteten AHB-Klinik, die überwiegend (> 90%) einen akuten Myokardinfarkt bei einer KHK erlitten haben und bei denen zum AHB-Aufnahmezeitpunkt kein Diabetes mellitus bekannt war. Aus kardiologischer Sicht stand bei über 50% der Patienten eine koronare Mehrgefäß-Erkrankung bei überwiegend guter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (ca. 70% der Patienten) und einer linksventrikulären Hypertrophie (ca. 40% der Patienten) im Vordergrund.

4.1.1. Evaluation des Glucosestoffwechsels mittels OGTT

Patienten mit einer koronaren Bypass-Versorgung im direkten Vorfeld der AHB wurden nicht berücksichtigt, da aufgrund diverser Faktoren (z.B. Inflammation, Immobilisation) der Glucosestoffwechsel durch den postoperativen Zustand beeinflusst werden kann. Eine eventuelle Beeinflussung des Glucosestoffwechsels durch direkte Effekte des kardialen Akutereignisses konnte ausgeschlossen werden, da aufgrund der Abläufe in der Akutklinik und den Antragsformalitäten / AHB-Wartezeiten der zeitliche Abstand zum Akutereignis mindestens 14 Tage betrug. Aus der GAMI-Studie („Glucose Abnormalities in Myocardial Infarction“) ist zudem bekannt, dass eine Untersuchung des Glucosestoffwechsels durch einen OGTT bereits 5 Tage nach einem akuten Myokardinfarkt repräsentativ für einen Zeitraum über mindestens 12 Monate ist [38]. Die Untersuchung des Glucosestoffwechsels erfolgte in der vorliegenden Studie nach den Empfehlungen nationaler und internationaler Fachgesellschaften. Hervorzuheben ist insbesondere die gemeinsame „Leitlinie zu Diabetes, Prä-Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen“ der Europäischen Diabetes-Gesellschaft und der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft, die bei Patienten mit einer KHK eine Untersuchung des Glucosestoffwechsels mittels OGTT empfiehlt, falls die Diagnosekriterien für einen manifesten Diabetes nicht bereits durch die Nüchtern-

glucosewerte erreicht werden [39, 16]. Unter Anwendung dieser Leitlinien konnte im o.g. Patientenkollektiv bei ca. 11% der Patienten ein manifester, bislang unbekannter Diabetes mellitus diagnostiziert werden, während weitere ca. 23% unter einer pathologischen Glucosetoleranz litten. Ergänzend bestand bei ca. 38% der Patienten isoliert eine abnorme Nüchternglucose, so dass insgesamt ca. 70% der KHK-Patienten einen auffälligen Glucosestoffwechsel aufwiesen. Diese Daten passen zu den Ergebnissen großer Studien an KHK-Patienten, die insgesamt darauf hinweisen, dass eine KHK in der Mehrzahl der Fälle mit einer gleichzeitigen Glucosestoffwechselstörung einhergeht. Im „Euro Heart Survey“ wurden 4.196 Patienten mit einer KHK untersucht. Ca. 30% waren von einem bekannten Diabetes mellitus betroffen. Mit Hilfe des OGTT konnte bei weiteren 10 - 15% der KHK-Patienten ein manifester Diabetes neu entdeckt werden. Zudem wiesen 22% der Patienten eine pathologische Glucosetoleranz auf. Eine abnorme Nüchternglucose lag bei ca. 3 - 4% der Patienten vor [37].

Im Vergleich mit den Daten der vorliegenden Untersuchung an KHK-Patienten einer AHB-Klinik ist hervorzuheben, dass Patienten mit einem bekannten Diabetes mellitus nicht erfasst wurden. Dies betraf auch die Patienten, die bereits in der zuweisenden Akutklinik als neu manifestierter Diabetes mellitus diagnostiziert wurden. Dennoch lag die Rate neu entdeckter Fälle mit 11% im AHB-Patientenkollektiv ähnlich hoch, wie im „Euro Heart Survey“. Dies traf auch für den Anteil von Patienten mit einer pathologischen Glucosetoleranz zu (23 vs. 22%), während der Anteil von Patienten mit einer abnormen Nüchternglucose deutlich variierte (38 vs. 4%). Letzteres ist eventuell darauf zurückzuführen, dass unterschiedliches Probenmaterial und andere Methoden zur Glucosebestimmung verwendet wurden und damit auch andere Referenzwerte vorlagen. In der hier vorliegenden Untersuchung wurde kapilläres Vollblut verwendet. Im Unterschied zur venösen Plasmaglucose, die im „Euro Heart Survey“ verwendet wurde, besteht eine abnorme Nüchternglucose bereits bei Werten im Bereich 90 - 109 mg/dl (vs. 100 - 125 mg/dl für venöse Plasmaglucose) [16]. Es ist möglich, dass diese Abweichung einen Einfluss auf den Anteil an Patienten mit einer abnormen Nüchternglucose hatte. Zudem ist zu beachten, dass das untersuchte Patientenkollektiv, auf die sich die angegebenen Prozentzahlen beziehen, im „Euro Heart Survey“ auch Menschen mit bekanntem Typ 2 Diabetes beinhaltete,

und in der hier vorliegenden Studie nicht. Unabhängig von dieser Diskrepanz und unter zusätzlicher Betrachtung der klinischen Relevanz einer postprandialen Glucosestoffwechselstörung für das kardiovaskuläre Risiko (s.u.), ist festzustellen, dass der OGTT ein geeignetes Instrument darstellt, um eine Glucosestoffwechselstörung bei KHK-Patienten ohne bekannten Diabetes mellitus zu diagnostizieren. Zudem konnte gezeigt werden, dass die kardiologische AHB ein geeignetes Zeitfenster zur Umsetzung der Leitlinien für die Evaluation des Glucosestoffwechsels bei Patienten mit einer KHK und akutem Koronarsyndrom ist.

4.1.2. Ergänzende kardio-metabolische Charakterisierung

Die Evaluation des Glucosestoffwechsels in der klinischen Routine berücksichtigt gewöhnlich nur die Betrachtung reiner Glucosewerte, die Regulation des Glucosestoffwechsels wird hierbei nicht mit eingeschlossen. Letzteres erfordert zumindest eine Betrachtung der Insulinempfindlichkeit, d.h. der Insulinkonzentration, die notwendig ist, um u.a. den zellulären Glucoseeinstrom zu fördern und die hepatische Glucosekonzentration zu hemmen. Ein Mehrbedarf der Insulinsekretion für insulinabhängige zelluläre Effekte weist auf das Vorliegen einer Insulinresistenz hin, die zunächst noch mit normalen, im Verlauf ggf. mit progredient erhöhten intravasalen Glucosewerten einhergehen kann. Es ist bekannt, dass dieser Zustand der Insulinresistenz mit dem Vorliegen einer Reihe weiterer metabolischer Veränderungen assoziiert ist, die als eigenständige kardiovaskuläre Risikofaktoren bekannt sind und als metabolisches Syndrom definiert wurden. In diesem Zusammenhang steht nicht der Glucosestoffwechsel allein im Vordergrund, sondern vielmehr die Aspekte eines metabolischen Syndroms, wie Übergewicht / Adipositas mit einer viszeralen Fettverteilung, die arterielle Hypertonie und eine Fettstoffwechselstörung [28]. Das hier beschriebene Patientenkollektiv mit einer KHK und o.g. vordergründigen Prävalenz eines Prä-Diabetes, wies in ca. 70% eine arterielle Hypertonie sowie in ca. 83% eine Dyslipidämie bei zugleich bestehendem Übergewicht mit einer viszeralen Fettverteilung auf. Es ist wahrscheinlich, dass neben der weniger prävalenten diabetogenen Stoffwechsellage diese metabolischen Faktoren, die sich

gegenseitig beeinflussen, eine wesentliche Rolle bei der Entstehung makrovaskulärer Veränderungen gespielt haben. Die hohe Relevanz solcher metabolischer Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse ergab u.a. auch eine Studie aus Finnland ("Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study"). In dieser prospektiv ausgerichteten Studie wurde eine Kohorte von 1.209 Männern im Alter von 42 bis 60 Jahren ohne bekannte KHK, Krebserkrankung oder manifesten Diabetes mellitus für ca. 10 Jahre beobachtet. Die Prävalenz eines metabolischen Syndroms betrug, basierend auf den Definitionen des National Cholesterol Education Program [27] und der World Health Organization [54], 8,8 bis 14,3%. Das Risiko für Männer mit einem metabolischen Syndrom an einem kardiovaskulären Ereignis zu sterben, war in Abhängigkeit der jeweiligen Definitionskriterien 2,9- bis 4,2-fach höher als das von Männern ohne ein metabolisches Syndrom. Diese Daten demonstrieren die große klinische Relevanz des metabolischen Syndroms für kardiovaskuläre Ereignisse auch ohne Vorliegen einer bekannten KHK oder eines manifesten Diabetes mellitus [55.]

Als weiterer wichtiger, nicht metabolischer kardiovaskulärer Risikofaktor konnte das Vorliegen eines Nikotinabusus in über 50% der Fälle beschrieben werden. Unabhängig von dem Vorliegen eines manifesten Diabetes mellitus ist Rauchen ein hochpotenter Risikofaktor für erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität [56]. Insgesamt weisen die Daten des hier untersuchten Patientenkollektivs auf ein kumulatives und sich gegenseitig verstärkendes Risikoprofil für kardiovaskuläre Erkrankungen hin, so dass grundsätzlich eine umfassende Beurteilung und Behandlung des kardiovaskulären Globalrisikos in einer präventiv ausgerichteten Patientenbetreuung erfolgen sollte.

4.2. Postprandialer Stoffwechsel

Das Vorliegen von Glucosestoffwechselstörungen muss aus kardiovaskulärer Sicht differenziert betrachtet werden. Eine Reihe großer wissenschaftlicher Studien an Patienten mit einem Typ 2 Diabetes oder einem Prä-Diabetes ergab, dass im Vordergrund vor allem der postprandiale und weniger der Nüchtern-glucosestoffwechsel steht [30, 31, 34]. Diese Information wurde mittlerweile auch in die Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft übernommen [52, 57]. Das

Ergebnis, dass in dem untersuchten Patientenkollektiv mit KHK ca. 70% einen auffälligen Glucosestoffwechsel, aber nur ca. 11% einen manifesten Diabetes mellitus aufwiesen, weist auf die klinische Bedeutung von Diabetes-Vorstufen und den damit vergesellschafteten metabolischen Veränderungen hin. Insbesondere muss hervorgehoben werden, dass auch die Patienten mit einem Prä-Diabetes bereits kardiovaskulär erkrankt waren.

Eine weitere Datenauswertung dieser Untersuchung beschäftigte sich mit der Frage, ob eine Berücksichtigung des 1-Stundenwertes im OGTT eine Option zur frühzeitigeren Detektion des kardiovaskulären Risikos und / oder einer Glucosestoffwechselstörung darstellen könnte. Es wurden deshalb Daten von Patienten verwendet, die 1 Stunde postprandial entweder einen normalen, d.h. einen Glucosewert < 140 mg/dl, oder einen sehr hohen, d.h. einen Glucosewert ≥ 200 mg/dl, erreichten. Patienten mit einem 1-Stundenwert ≥ 200 mg/dl wiesen signifikant häufiger eine arterielle Hypertonie, eine Dyslipidämie sowie einen höheren BMI bei viszeraler Fettverteilung auf. Es bestanden weiterhin signifikant höhere Transaminasen, was auf das Vorliegen einer Steatosis hepatis hinweisen könnte. Zudem bestanden bereits signifikante morphologische Unterschiede in der Echokardiographie, einhergehend mit einer signifikant häufigeren linksventrikulären Hypertrophie und Vergrößerung des linken Vorhofes in dieser Patientengruppe. Die Daten sprechen für ein deutlich höheres kardiovaskuläres Risiko der Patienten mit einem postprandialen 1-Stundenwert ≥ 200 mg/dl, was zumindest für die Sekundärprävention von Interesse sein sollte. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass die Glucosestoffwechselstörung dieses Patientenkollektivs mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko assoziiert ist, aber nur 36% dieser Patienten die Definitionskriterien für einen manifesten Diabetes erfüllen und somit antidiabetisch behandelt werden dürfen. Vor allem die Einnahme von Metformin scheint aus kardiovaskulärer Sicht für die gesamte Patientengruppe mit einem postprandialen 1-Stundenwert ≥ 200 mg/dl vorteilhaft zu sein [58, 59]. Schließlich ist auch zu bemerken, dass weitere 35% dieser Patienten eine pathologische Glucosetoleranz und 30% keine definierte Glucosestoffwechselstörung 2 Stunden nach einer prandialen Belastung im OGTT erreichten. Die letztere Patientengruppe wird aufgrund der bisherigen Kriterien von Glucosestoffwechselstörungen auch nicht als Prä-Diabetes eingestuft und somit

vermutlich auch keine entsprechenden Informationen bezüglich Lebensstilinterventionen erhalten.

4.3. Differenzierung zwischen Patienten mit einer koronaren Ein- oder Mehrgefäß-Erkrankung

Erwartungsgemäß wiesen in der vorliegenden Untersuchung KHK-Patienten mit einer Mehrgefäß-Erkrankung signifikant mehr proximale Koronarstenosen auf. Im Vergleich mit Patienten mit einer Eingefäß-Erkrankung waren Patienten mit einer koronaren Mehrgefäß-Erkrankung signifikant älter und wiesen häufiger typische metabolische Veränderungen, wie eine arterielle Hypertonie und eine Dyslipidämie, sowie auch höhere Kreatinin-Serumkonzentrationen auf. Letzteres könnte auch auf das höhere Alter der Patienten zurückgeführt werden. Patienten mit einer koronaren Mehrgefäß-Erkrankung wiesen auch einen signifikant höheren 2-Stundenwert im OGTT auf. Dies ging jedoch nicht mit einer unterschiedlichen Häufigkeit definierter Glucosestoffwechselstörungen einher, so dass bezüglich des Glucosestoffwechsels keine Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen nachweisbar waren. Dieses Ergebnis könnte dadurch beeinflusst worden sein, dass bei Patienten mit einer Glucosestoffwechselstörung eher das Risiko für die Plaqueruptur und weniger das Ausmaß der KHK eine Rolle spielt. Es ist bekannt, dass das Risiko für eine Plaqueruptur bei Menschen mit einem Typ 2 Diabetes aufgrund einer chronisch subklinischen Inflammation, einhergehend mit einer Makrophagen-Infiltration sowie einem hohen Anteil an Lipiden und Thromben der Plaques, erhöht ist [60]. Ein akutes Koronarsyndrom, das überwiegend der Aufnahmegrund für die kardiologische AHB war, scheint somit bei Menschen mit einer Glucosestoffwechselstörung eher unabhängig vom definierten Koronarstatus aufzutreten. Insgesamt weisen die Daten darauf hin, dass das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie und einer Dyslipidämie eine Rolle bei der Progression einer KHK zur komplexen Mehrgefäß-Erkrankung zu spielen scheint.

4.4. Kardio-metabolische Charakterisierung von NSTEMI-Patienten vs. STEMI-Patienten

Die vorliegende Studie sollte auch einen Vergleich von Patienten mit einem stattgehabten STEMI oder einem NSTEMI bezüglich des Glucosestoffwechsels und / oder weiterer kardio-metabolischer Faktoren beinhalten. Das Ergebnis, dass Patienten mit einem NSTEMI signifikant älter waren als Patienten mit einem STEMI, entspricht den bisher publizierten Daten. Dies trifft auch für den Befund zu, dass Patienten mit einem NSTEMI signifikant häufiger eine koronare Dreifäß-Erkrankung in der Herzkatheteruntersuchung aufwiesen, während bei Patienten mit einem STEMI ein Trend zu einer häufigeren Eingefäß-Erkrankung bestand [46]. Es zeigte sich weiterhin, dass Patienten mit einem NSTEMI signifikant häufiger eine normale linksventrikuläre systolische Funktion aufwiesen, was vermutlich auf den größeren Herzmuskelschaden bei einem STEMI zurückzuführen war. Weitere Unterschiede betrafen einen signifikant höheren systolischen Blutdruckwert in der Langzeitmessung über 24 Stunden bei NSTEMI-Patienten, wohingegen weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie BMI, Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörung oder die Familienanamnese für Diabetes und / oder KHK, nicht unterschiedlich waren. Es bestanden auch keine Unterschiede bezüglich des Glucosestoffwechsels, ca. 70% aller Patienten mit einem STEMI oder NSTEMI zeigten im OGTT eine Glucosestoffwechselstörung. Diese ging in beiden Gruppen mit der gleichen Anzahl von Fällen eines manifesten Diabetes mellitus einher (ca. 12%), während der Anteil von Patienten mit einer pathologischen Glucosetoleranz auf Seiten der STEMI-Patienten höher war. Dieser Befund könnte zu der Bedeutung des postprandialen Glucosestoffwechsels für das kardiovaskuläre Risiko passen und darauf hinweisen, dass auf diese Weise Plaquerupturen mit einem größeren und schwerwiegenderen Myokardinfarkt induziert werden. Die kardio-metabolischen Daten erklären nicht, weshalb Patienten mit einem NSTEMI eine mit STEMI-Patienten vergleichbar hohe Langzeit-Letalität aufweisen [47]. Bei der Beurteilung der Daten ist jedoch kritisch anzumerken, dass das Patientenkollektiv insgesamt einen höheren Anteil an STEMI-Patienten (61% der Myokardinfarkte) beinhaltete, was vermutlich darauf zurückzuführen ist, dass die Datenbank nur Patienten nach

einer Herzkatheter-Intervention und nicht nach einer koronaren Bypass-Operation berücksichtigte.

5. Zusammenfassung

Die klinische Relevanz von Glucosestoffwechselstörungen und deren assoziierten Co-Morbiditäten hat in den vergangenen Jahren erheblich zugenommen. Einerseits ist die Prävalenz von Prä-Diabetes / Typ 2 Diabetes weltweit beträchtlich gestiegen und andererseits wurden Erkenntnisse einer direkten Verzahnung mit der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen gewonnen. Neben einem erhöhten Risiko für ein akutes Koronarsyndrom und / oder die Notwendigkeit einer koronaren kardiologischen oder kardio-chirurgischen Intervention, konnte zudem auch festgestellt werden, dass bei dem überwiegenden Anteil der Menschen mit einer koronaren Herzerkrankung eine Glucosestoffwechselstörung vorliegt. In der vorliegenden Arbeit sollte anhand des Patientenkollektivs einer primär kardiologisch ausgerichteten Rehabilitationsklinik die Gruppe von Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung ohne bekannten Diabetes mellitus kardio-metabolisch charakterisiert werden. Es sollte unter Verwendung des oralen Glucosetoleranz-Tests herausgefunden werden, wie hoch die Prävalenz von Glucosestoffwechselstörungen in dem Kollektiv von Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung und akutem Koronarsyndrom in der kardiologischen Anschlussheilbehandlung ist. In weiteren Analysen dieser Daten sollte die Bedeutung des nicht in den Definitionskriterien für eine Glucosestoffwechselstörung berücksichtigten 1-Stundenwertes im oralen Glucosetoleranz-Test sowie die Relevanz weiterer metabolischer Faktoren für das kardiovaskuläre Risiko untersucht werden. Es sollte weiterhin durch Subgruppen-Analysen herausgefunden werden, ob sich Patienten mit einer koronaren Eingefäß-Erkrankung von Patienten mit einer Mehrgefäß-Erkrankung, die oftmals eine schlechtere Prognose und höhere kardiovaskuläre Ereignisrate aufweisen, metabolisch unterscheiden. Die gleiche Gegenüberstellung metabolischer Daten erfolgte auch für Patienten mit einem Nicht-ST-Strecken- oder einem ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt, da Menschen mit einem Nicht-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt ein offensichtlich höheres kardiovaskuläres Risiko aufweisen.

Die umfangreiche Analyse umfasst 643 Patienten, von denen über 90% einen akuten Myokardinfarkt erlitten hatten. Im Gesamtkollektiv konnte unter Anwendung

entsprechender Leitlinien bei ca. 11% der Patienten ein manifester, bislang unbekannter Diabetes mellitus diagnostiziert werden, während weitere ca. 23% unter einer pathologischen Glucosetoleranz litten. Ergänzend bestand bei ca. 38% der Patienten isoliert eine abnorme Nüchtern-glucose, so dass insgesamt ca. 70% der Patienten einen auffälligen Glucosestoffwechsel aufwiesen. Diese Daten entsprechen den Ergebnissen großer Studien an Patientenkollektiven mit einer koronaren Herzerkrankung und demonstrieren, dass der orale Glucosetoleranz-Test ein geeignetes Instrument darstellt, um eine Glucosestoffwechselstörung bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung in der kardiologischen Anschlussheilbehandlung zu diagnostizieren. Die weitere Analyse metabolischer Daten ergab, dass weniger ein manifester Diabetes, sondern vielmehr das gemeinsame Vorliegen von Diabetes-Vorstufen, wie die gestörte Glucosetoleranz, zusammen mit weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren, wie eine arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und Übergewicht mit viszeraler Fettverteilung, in diesem Patientenkollektiv im Vordergrund standen.

Aufgrund der besonderen Bedeutung des postprandialen Stoffwechsels für das kardiovaskuläre Risiko wurde in einer Subgruppen-Analyse untersucht, ob sich Patienten, die im oralen Glucosetoleranz-Test nach einer Stunde einen Glucosewert < 140 mg/dl erreichten, von denen, die nach einer Stunde einen Glucosewert ≥ 200 mg/dl erreichten, unterscheiden. Ein 1-Stundenwert ≥ 200 mg/dl ging mit einem deutlich schwerwiegenderen kardiovaskulären Hochrisikoprofil und signifikanten morphologischen Unterschieden in der Echokardiographie einher. Hierbei ist hervorzuheben, dass ca. 50% dieser Hochrisikopatienten nicht die Definitionskriterien für einen manifesten Diabetes mellitus, die sich an Nüchtern- und an 2-Stundenwerten orientieren, erreichten. Diese Daten weisen auf die Problematik in der Routinediagnostik des Diabetes bezüglich einer rechtzeitigen Detektion kardiovaskulärer Risikopatienten hin.

Im Vergleich mit Patienten mit einer Eingefäß-Erkrankung waren Patienten mit einer koronaren Mehrgefäß-Erkrankung signifikant älter und wiesen häufiger typische metabolische Veränderungen, wie eine arterielle Hypertonie und eine Dyslipidämie, sowie höhere Kreatinin-Serumkonzentrationen auf. Es bestand kein Unterschied in der Häufigkeit definierter Glucosestoffwechselstörungen (manifester Diabetes mellitus, pathologische Glucosetoleranz, abnormale

Nüchtern-glucose), so dass aufgrund dieser Daten in dem untersuchten Patientenkollektiv eher glucoseunabhängige kardiovaskuläre Risikofaktoren eine Rolle bei der Progression der koronaren Herzerkrankung zur komplexen Mehrgefäß-Erkrankung zu spielen schienen.

Entsprechend publizierter Daten waren Patienten mit einem Nicht-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt signifikant älter und wiesen häufiger eine koronare Dreigefäß-Erkrankung im Vergleich mit Menschen mit einem ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt auf. Weitere Unterschiede betrafen einen signifikant höheren systolischen Blutdruckwert in der Langzeitmessung über 24 Stunden bei Nicht-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt-Patienten, wohingegen weitere typische kardiovaskuläre Risikofaktoren nicht unterschiedlich waren. Während in beiden Gruppen die gleiche Anzahl von Fällen eines manifesten Diabetes mellitus vorlag, war der Anteil von Patienten mit einer pathologischen Glucosetoleranz auf Seiten der ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt-Patienten höher. Dieser Befund könnte zu der Bedeutung des postprandialen Glucosestoffwechsels für das kardiovaskuläre Risiko passen und darauf hinweisen, dass auf diese Weise Plaquerupturen mit einem größeren und schwerwiegenderen Myokardinfarkt induziert werden.

Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse dieser Arbeit auf einer alleinigen Berücksichtigung von Patienten, die weitestgehend eigenständig, und damit grundsätzlich motiviert und interessiert, an der kardiologischen Anschlussheilbehandlung teilnahmen, basieren. Patienten, bei denen ein solches Interesse nicht bestand sowie Patienten mit einem letalen kardiologischen Akutereignis konnten nicht berücksichtigt werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047 - 1053.
2. Hanefeld M: Primäre Prävention des Typ-2-Diabetes. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 951 - 952.
3. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Löwel H, Meisinger C, Holle R, Giani G: High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in southern Germany: Target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia* 2003; 46: 182 - 189.
4. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group: Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009; 373: 2027 - 2033.
5. Schramm TK, Gislason GH, Køber L, Rasmussen S, Rasmussen JN, Abildstrøm SZ, Hansen ML, Folke F, Buch P, Madsen M, Vaag A, Torp-Pedersen C: Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation* 2008; 117: 1945 - 1954.
6. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Sorensen SW, Williamson DF: Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA* 2003; 290: 1884 - 1890.
7. NIH Publication No. 06-3873, September 2006
8. Haffner SM, Lehto S, Ronnema 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* 1998; 339: 229 - 234.

9. Behar S, Boyko V, Reicher-Reiss H, Goldbourt U: Ten-year survival after acute myocardial infarction: comparison of patients with and without diabetes. SPRINT Study Group. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial. *Am Heart J* 1997; 133: 290 - 296.
10. Sobel BE, Frye R, Detre KM: Burgeoning dilemmas in the management of diabetes and cardiovascular disease: rationale for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. *Circulation* 2003; 107: 636 - 642.
11. Löwel H, Koenig W, Engel S, Hormann A, Keil U: The impact of diabetes mellitus on survival after myocardial infarction: can it be modified by drug treatment? Results of a population based myocardial infarction register follow-up study. *Diabetologia* 2000; 43: 218 - 226.
12. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE: A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503 - 2515.
13. Löwel H, Stieber J, Koenig W, Thorand B, Hörmann A, Gostomzyk J: Das Diabetesbedingte Herzinfarkttrisiko in einer süddeutschen Bevölkerung: Ergebnisse der MONICA Augsburg-Studien 1985 - 1994. *Diabetes und Stoffwechsel* 1999; 8: 11 - 21.
14. Natali A, Vichi S, Landi P, Severi S, L'Abbate A, Ferrannini E: Coronary atherosclerosis in type II diabetes: angiographic findings and clinical outcome. *Diabetologia* 2000; 43: 632 - 641.
15. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE: Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1129 - 1134.

16. Kerner W, Brückel J, Böhm BO: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Oktober 2004. Scherbaum WA, Kiess W (Hrsg.): Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG). http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/EBL_Klassifikation_Update_2004.pdf
17. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR: Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 1992; 340: 925 - 929.
18. DeFronzo RA: Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: a balanced overview. *Diabetologia* 1992, 35: 389 - 397.
19. Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, Saloranta C, Widen E, Schallin C, Groop L: Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989; 321: 337 - 343.
20. Cavaghan MK, Ehrmann DA, Polonski KS: Interactions between insulin resistance and insulin secretion in the development of glucose intolerance. *J Clin Invest* 2000, 106: 329 - 333.
21. Ausk KJ, Boyko EJ, Ioannou GN: Insulin resistance predicts mortality in non-diabetic persons in the United States. *Diabetes Care*. 2010 Mar 3.
22. Hanley AJG, Williams K, Stern MP, Haffner SM: Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1177 - 1184.
23. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, Bantle JP, Sledge I: Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009; 122: 248 - 256.
24. Després JP, Lemieux I, Prud'homme D: Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 2001; 322: 716 - 720.

25. Berry C, Tardif J-C, Bourassa MG: Coronary heart disease in patients with diabetes. Part I: Recent advances in prevention and non-invasive management. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 631 - 642.
26. Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD, Volk A, Maerker E, Jacob S, Matthaei S, Rett K, Häring HU: Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation* 2000; 101: 1780 - 1784.
27. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143 - 3421.
28. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J: Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469 - 480.
29. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683 - 689.
30. DECODE Study Group; on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group: Glucose tolerance and cardiovascular mortality: Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161: 397 - 405.
31. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A: Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 920 - 924.
32. Hanefeld M, Temelkova-Kurktschiev T: The postprandial state and the risk of atherosclerosis. *Diabetic Med* 1997; 14: 6 - 11.

33. Shaw JE, Hodge AM, de Courten M, Chitson P, Zimmet PZ: Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia* 1999; 42: 1050 - 1054.
34. 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*. *Diabetic Med* 2000; 17: 835 - 840.
35. Ceriello A, Motz E: Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 816 - 823.
36. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, Quagliaro L, Piconi L, Bais B, Da Ros R, Motz E: Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short- and long-term simvastatin treatment. *Circulation* 2002; 106: 1211 - 1218.
37. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M, Standl E, Soler-Soler J, Öhrvik J, and on behalf of the Euro Heart Survey Investigators: The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe: The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004; 25: 1880 - 1890.
38. Wallander M, Malmberg K, Norhammar A, Rydén L, Tenerz A: Oral glucose tolerance test: a reliable tool for early detection of glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction in clinical practice: a report on repeated oral glucose tolerance tests from the GAMI study. *Diabetes Care* 2008; 31: 36 - 38.
39. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28: 88 - 136.

40. Humphries JO, Kuller L, Ross RS, Friesinger GC, Page EE: Natural history of ischemic heart disease in relation to arteriographic findings: a twelve year study of 224 patients. *Circulation* 1974; 49: 489 - 497.
41. Davies SW, Marchant B, Lyons JP, Timmis AD, Rothman MT, Layton CA, Balcon R: Irregular coronary lesion morphology after thrombolysis predicts early clinical instability. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 669 - 674.
42. Falk E, Shah PK, Fuster V: Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657 - 671.
43. Cianflone D, Ciccirillo F, Buffon A, Trani C, Scabbia EV, Finocchiaro ML, Crea F: Comparison of coronary angiographic narrowing in stable angina pectoris, unstable angina pectoris, and in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 76: 215 - 219.
44. Libby P, Ridker PM, Maseri A: Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135 - 1143.
45. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee: Myocardial infarction redefined – A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 2000, 21: 1502 - 1513.
46. 109. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Hauptprogramm, Vortrag J. Senges
47. Montalescot G, Dallongeville J, Van Belle E, Rouanet S, Baulac C, Degrandt A, Vicaut E for the OPERA Investigators: STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry). *Eur Heart J* 2007; 28: 1409 - 1417.
48. Karoff M, Held K, Bjarnason-Wehrens B: Cardiac rehabilitation in Germany. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14: 18 - 27.

49. Bjarnason-Wehrens B, Held K, Hoberg E, Karoff M, Rauch B: Deutsche Leitlinie zur Rehabilitation von Patienten mit Herz-Kreislaufkrankungen (DLL-KardReha). *Clin Res Cardiol* 2007; 96 (Suppl 2): III/1 - III/54.
50. Hertzner NR, Beven EG, Young JR, O'Hara PJ, Ruschhaupt WF 3rd, Graor RA, Dewolfe VG, Maljovec LC: Coronary artery disease in peripheral vascular patients. *Ann Surg*. 1984 Feb; 199(2): 223 - 233
51. Löllgen H: Herzfrequenzvariabilität. *Dt Arztebl* 1999; 96: A-2029 - 2032 [Heft 31 - 32].
52. Kerner W, Brückel J: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie* 2008; 3 Suppl 2: 131 - 133.
53. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ: Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440 - 1463.
54. Alberti KG, Zimmet PZ for the WHO Consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539 - 553.
55. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709 - 2716.
56. Cullen P, Schulte H, Assmann G: Smoking, lipoproteins and coronary heart disease risk. Data from the Munster Heart Study (PROCAM). *Eur Heart J* 1998; 19: 1632 - 1641.

57. Tschöpe D, Stratmann B, Standl E, Eckert S, Janka HU, Erdmann E, Behrens M, Strasser RH, Dörr R, Motz W, Jacob J, Gohlke H, Horstkotte D: Diagnostik und Therapie von Herzerkrankungen bei Diabetes mellitus. Mai 2006. Scherbaum WA, Kerner W (Hrsg.): Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG). http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/EBL_Herz_Update_2006.pdf
58. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS, Feldman L, Vassy J, Wilson R, Bass EB, Brancati FL: Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2070 - 2080.
59. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, Hughes RI, Khunti K, Wilkins MR, Majeed A, Elliott P: Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009; 339: b4731.
60. Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, Leon MN, Bernardi VH, Fuster V, Fallon JT: Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2000; 102: 2180 - 2184.

7. Danksagung

Zum Abschluss der vorliegenden Arbeit danke ich recht herzlich dem Direktor der Medizinischen Klinik I der Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Herrn Prof. Dr. med. Hendrik Lehnert, für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Möglichkeit des wissenschaftlichen Arbeitens in der diabetologischen Abteilung.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Bernhard Schwaab für den uneingeschränkten Zugang zum Archiv der Curschmann-Klinik, wodurch mir die Erhebung der Datengrundlage für diese Arbeit erst möglich wurde.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Morten Schütt, für die hervorragende Unterstützung während des gesamten Entwicklungsprozesses dieser Arbeit. Mit viel Begeisterung und Engagement sowie entgegengebrachte Motivation und Vertrauen hat er es immer wieder geschafft, das Projekt voranzutreiben und so zum Gelingen und erfolgreichen Abschluss beizutragen. Vielen Dank!

Nicht zuletzt möchte ich an dieser Stelle die Gelegenheit nutzen, Dank an meine Eltern sowie meinen Großvater für die Ermöglichung des Medizinstudiums und die immer währende Unterstützung auf diesem langen und manchmal auch steinigen Weg zu richten. Ich weiß das sehr zu schätzen.

8. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name, Vorname:	Schmidt, Tom
Geburtsdatum:	28.07.1983
Geburtsort:	Bergen auf Rügen
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	ledig

Schulischer Werdegang:

1990 - 1994	Grundschule „Am Rugard“, Bergen auf Rügen
1994 - 2003	Ernst-Moritz-Arndt-Gymnasium, Bergen auf Rügen
18.06.2003	Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung:

WS 2003/04	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck
05.09.2005	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
18.11.2009	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr:

08/2008 - 12/2008	Allgemeinmedizin (Praxis Dres. Goddemeyer / Lübber / Gollnick, Lübeck)
12/2008 - 03/2009	Chirurgie (DRK-Krankenhaus, Mölln-Ratzeburg)
03/2009 - 07/2009	Innere Medizin (Sana Kliniken Ostholstein, Eutin)

Berufliche Weiterbildung:

ab 03/2010

Assistenzarzt (Medizinische Klinik I, Sana Kliniken
Lübeck GmbH, Lübeck)

Beginn der Dissertation:

01/2007

Curschmann-Klinik, Timmendorfer Strand

Tom Schmidt

Lübeck, den 08.06.2010