



Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG

„Diabetes mellitus und Herz“

Herausgeber: W. A. Scherbaum, R. Landgraf

Autoren: E. Standl, S. Eckert, C. Fuchs, D. Horstkotte, H. U. Janka

H. G. Lengeling, R. Petzoldt, M. Redaelli, P. Sawicki, W. A. Scherbaum,

R. H. Strasser, D. Tschöpe



Stiftung der
Deutschen
Diabetes-Stiftung



1

2

3

Übersicht der evidenzbasierten Leitlinie der DDG zum Diabetes mellitus:

1 Kategorie: Allgemeine Aussagen zum Diabetes mellitus:

Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland* (ISBN 3-936453-00-4)
Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus* (ISBN 3-936453-05-5)

2 Kategorie: Spezifische Aussagen zum Diabetes mellitus

Management der Hypertonie bei Patienten mit Diabetes mellitus* (ISBN 3-936453-01-2)
Diabetes und Lipide (ISBN 3-936453-07-1)
Diabetes mellitus und Herz* (ISBN 3-936453-08-x)
Behandlung des Typ 1 Diabetes (ISBN 3-936453-09-8)
Behandlung des Typ 2 Diabetes (ISBN 3-936453-10-1)
Ernährung und Diabetes mellitus (ISBN 3-936453-15-2)
Psychosoziales und Diabetes mellitus (ISBN 3-936453-16-0)
Diabetes mellitus im höheren Lebensalter (ISBN 3-936453-17-9)

3 Kategorie: Spezifische Aussagen zu Begleiterkrankungen beim Diabetes mellitus

Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der sensomotorischen diabetischen Neuropathie* (ISBN 3-936453-02-0)
Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Nephropathie* (ISBN 3-936453-03-9)
Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie* (ISBN 3-936453-04-7)
Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der autonomen diabetischen Neuropathie* (ISBN 3-936453-13-6)
Prävention, Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des diabetischen Fußsyndroms (ISBN 3-936453-14-4)
Diabetes mellitus und Adipositas (ISBN 3-936453-18-7)

Die mit * gekennzeichneten evidenz-basierten Leitlinien sind bereits publiziert.

Diabetes mellitus und Herz

Autoren:

E. Standl, S. Eckert, C. Fuchs, D. Horstkotte, H. U. Janka
H. G. Lengeling, R. Petzoldt, M. Redaelli, P. Sawicki,
W. A. Scherbaum, R.H. Strasser, D. Tschöpe

Die Aktualisierung dieser Leitlinie erfolgt bis Sept. 2004. Ergeben sich in diesem Zeitraum wissenschaftlich und klinisch relevante Erkenntnisse, die die Therapieempfehlungen dieser Leitlinie widerlegen oder überflüssig machen, werden kurzfristig, wie bei dieser 1. Auflage, entsprechende Informationen durch die Herausgeber erstellt.

Anfragen zum Inhalt der Leitlinie sowie Anregungen und Kommentare bitte an:

Deutsches Diabetes Forschungsinstitut an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Prof. Dr. med. W.A. Scherbaum
Auf'm Hennekamp 65
40225 Düsseldorf
Telefax: 0211/33 69103
email: scherbaum@ddfi.uni-duesseldorf.de

Die Erstellung der Deutschen Evidenzbasierten Diabetesleitlinien erfolgt im Auftrag der Deutschen Diabetes-Gesellschaft Präsident 2001 bis 2003:

Prof. Dr. med. R. Landgraf
Leitlinienkommission der DDG:
Prof Dr. W. A. Scherbaum, Düsseldorf (Vorsitz)
Prof. Dr. R. Landgraf, München
Prof. Dr. H. Schatz, Bochum
Prof. Dr. E. Standl, München
Prof. Dr. M. Dreyer, Hamburg
Prof. Dr. H. P. Meißner, Berlin
Prof Dr. H. R. Holl, Ulm
Prof. Dr. Dr. H.-G-Joost, Berlin

Vom Vorstand der DGG eingesetzte Kommission und Auroren dieser Leitlinie

Prof. Dr. E. Standl, München (Vorsitz)
Prof. Dr. H.U. Janka, Bremen
Dr. H.G. Lengeling, Oberhausen
Prof. Dr. R. Petzoldt, Bad Oeynhausen
Prof. Dr. P. Sawicki, Köln
Prof. Dr. W.A. Scherbaum, Düsseldorf
Prof. Dr. D. Tschöpe, Düsseldorf

Zusätzlich bei der Erarbeitung dieser Leitlinie eingesetzte Wissenschaftler:

Prof. Dr. D. Horstkotte, Bad Oeynhausen (Kardiologie)
PD Dr. S. Eckert, Bad Oeynhausen (Kardiologie)

Prof. Dr. R.H. Strasser, Dresden (Kardiologin)

Literaturauswertung und methodische Begleitung dieser evidenzbasierten Leitlinie

Dr. C. Fuchs, Köln
M. Redaelli, Köln

1. Auflage

Copyright © Deutsche Diabetes-Gesellschaft, vertreten durch den jeweiligen Präsidenten
Gestaltung und Produktion:
reinsicht – visuelle gestaltung gmbh, Köln
Druck: Druckerei Humburg, Bremen

ISBN 3 -936453-08-x

Vorwort	7
Methodik	11
Diabetes mellitus und Herz	14
1. Einleitung	15
1.1. Risikofaktoren	15
1.1.1. Hyperglykämie	16
1.1.2. Insulinresistenz/Hyperinsulinämie	16
1.1.3. Lipidstoffwechselstörungen	17
1.1.4. Hypertonie	17
1.1.5. Rauchen	17
1.1.6. Hyperkoagulabilität	18
2. Ischämische Herzkrankheiten	18
2.1. Endotheliale Dysfunktion und koronare Herzkrankheit	19
2.1.1. Definition der koronaren Herzkrankheit und diabetestypische Besonderheiten	20
2.1.2. Diagnose der koronaren Herzkrankheit	21
2.1.2.1. Indikation zur kardialen Diagnostik	22
2.1.2.2. Diagnostische Verfahren	23
2.1.3. Strategien der Primär- und Sekundärprävention	25
2.1.4. Therapie der endothelialen Dysfunktion und der koronaren Herzkrankheit	26
2.2. Myokardinfarkt	28

2.2.1. Epidemiologie und diabetesspezifische Besonderheiten	28
2.2.2. Behandlung des akuten Myokardinfarktes	29
2.2.2.1. Pharmakologische Interventionen	29
2.2.2.2 Invasive Interventionen	30
2.2.2.2.1. Kathetergestützte Revaskularisation-Balldilatation und Stentimplantation	30
2.2.2.2.2. Operative Revaskularisation – koronare Bypass-Operation	30
2.3 Diabetische Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz	31
2.3.1. Diagnostik der diabetischen Kardiomyopathie	31
2.3.2. Therapie der diabetischen Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz	31
3. Literaturverzeichnis	33

Vorwort

Die Prävalenz des Diabetes mellitus hat epidemische Ausmaße angenommen und steigt weiter an. Die Erkrankung wirft erhebliche klinische und sozialmedizinische Probleme auf. Vor allem kann der Diabetes das Leben jedes einzelnen betroffenen Menschen in gravierender Weise beeinflussen. Obwohl in umschriebenen Bereichen und Institutionen große Erfolge zu verzeichnen sind, ergibt sich für die eingehende Analyse der Ist-Situation eine große Variationsbreite der Versorgungsqualität der von Diabetes mellitus Betroffenen. Ebenso vielfältig, nicht zuletzt wegen der unterschiedlichen Qualität des methodischen Ansatzes, ist die Qualität der im deutschsprachigen Raum verfügbaren Leitfäden zu Diabetes mellitus. Die Deutsche Diabetes-Gesellschaft hat sich daher zum Ziel gesetzt, unter Bündelung aller verfügbaren Kräfte – Wissenschaftler, Ärzte, diabetologisch ausgebildete nicht ärztliche Gruppen, Kostenträger und Patientenorganisationen – einen nationalen Ansatz zur Sicherung und Verbesserung der Versorgungsqualität in der Diabetologie mit diesen evidenzbasierten Konsensus-Leitlinien zu schaffen.

Sie sollen eine orientierende Hilfe sein bei der Definition des Notwendigen und Überflüssigen in der Versorgung von Diabetikern. Die Leitlinien unterstützen damit die Umsetzung der im Gesundheitsstrukturgesetz 2000 verankerten Richtlinien, nach denen der Nutzen, die Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit einer Maßnahme dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen müssen.

Bei den Diabetes-Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) handelt es sich um ein durchgehendes, integriertes System, bei dem neben den wissenschaftlichen evidenzbasierten Leitlinien auch entsprechende Anwender- oder Praxisleitlinien sowie Patienten- oder Bürgerversionen dieser Leitlinien entwickelt werden. Das Ziel ist letztlich eine inhaltlich einheitliche Vermittlung der Kernaussagen für die Epidemiologie, Diagnostik, Klassifikation, Prophylaxe, Therapie, Therapiekontrollen und Langzeitbetreuung des Diabetes und seiner Begleit- und Folgeerkrankungen. Das Leitlinienprogramm der DDG umfasst:

- die Erstellung evidenzbasierter Diabetesleitlinien (Expertenversion) nach einem streng vorgegeben wissenschaftlichen Muster
- die Erstellung von Praxisleitlinien (Anwenderversion), die für den klinischen Alltag, sowie als Basis für Aus-, Weiter- und Fortbildung relevant sind und
- eine Bürger- und Patientenversion der Leitlinien

Es ist ein wesentliches und für die allgemeine Akzeptanz entscheidendes Merkmal aller drei oben genannten Kategorien von Leitlinien, dass die Erstellung unabhängig ist und nicht Partikularinteressen, z.B. von Ärztegruppen oder Sponsoren widerspiegelt.

Die evidenzbasierten Diabetes-Leitlinien DDG sind als Ergebnis einer gemeinsamen Anstrengung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft zusammen mit dem Institut für Gesundheitsökonomie und Klinische Epidemiologie der Universität zu Köln (IGKE) entstanden.

Von der DDG wurden die folgenden Leitlinienthemen als vorrangig eingestuft, die bearbeitet werden sollen:

1. Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland*
2. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus*
3. Behandlung des Typ 1 Diabetes
4. Behandlung des Typ 2 Diabetes
5. Management der Hypertonie bei Patienten mit Diabetes mellitus*
6. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der sensomotorischen diabetischen Neuropathie*
7. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Nephropathie*
8. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der autonomen diabetischen Neuropathie*
9. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie*
10. Diabetes mellitus und Herz*
11. Diabetes und Lipide
12. Ernährung und Diabetes mellitus
13. Prävention, Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des diabetischen Fußsyndroms
14. Diabetes mellitus im höheren Lebensalter
15. Diabetes mellitus und Adipositas
16. Psychosoziales und Diabetes mellitus

Die mit * gekennzeichneten evidenz-basierten Leitlinien sind bereits publiziert.

Erstellungsprozess

Die hier vorgelegten Leitlinien sind so wie die weiteren in der o.g. Liste genannten Leitlinien nach einem sorgfältig geplanten und streng eingehaltenen Prozess entstanden. Sie sind das Ergebnis sehr umfangreicher systematischer Literaturrecherchen und der kritischen Evidenzbewertung verfügbarer Daten mit wissenschaftlichen Methoden sowie eingehender interdisziplinärer Diskussionen von Experten, deren Kerngruppe als Autoren aufgeführt ist.

Das methodische Vorgehen bei der Entwicklung dieser Leitlinien versucht die Anforderungen der evidenzbasierten Medizin zu erfüllen und enthält die folgenden Schritte (siehe auch Abschnitt Methodik):

- Definition der Suchbegriffe zu den Themenschwerpunkten und Festlegung der relevanten Datenbanken (Medline mit PubMed®, KnowledgeFinder®, HealthStar® sowie Cochrane, Embase u.v.a.m.).
- Systematische Recherche der wissenschaftlichen Literatur, aber auch bereits verfügbarer Standards, Leitlinien, Empfehlungen, Expertenmeinungen und deren Referenzen
- Evaluation der Evidenz dieser Publikationen nach den Kriterien der Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) und der Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): es werden die klinischen Studien entsprechend ihrer wissenschaftlichen Validität und Wertigkeit in verschiedene Evidenzgrade eingeteilt und zusätzlich nach ihrer klinischen Relevanz gewichtet. Dabei nehmen z.B. Metaanalysen aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien und randomisierte kontrollierte Studien den höchsten Stellenwert ein.
- Formulierung eines Rohentwurfs der Leitlinien-Empfehlungen auf Grundlage der Kernaussagen dieser gesicherten und bewerteten Literatur; Integration von interner Evidenz (nicht publizierte Studien, Erfahrungen von Experten) in die Rohentwürfe durch Diskussionsrunden der von der Deutschen Diabetes-Gesellschaft benannten Expertenteams und Experten angrenzender Fachdisziplinen.
- Publikation des auf Praktikabilität und Plausibilität geprüften und überarbeiteten Diskussionsentwurfs in einem Sonderheft der Zeitschrift „Diabetes und Stoffwechsel“ (Band 8, Suppl.3, vom 20. Juli 1999) sowie als virtuelle Dokumente auf den Internetseiten der DDG. Damit wurde der Entwurf einem erweiterten Forum zur kritischen Bewertung vorgestellt, verbunden mit der Aufforderung, sich aktiv an der Erstellung der Leitlinie durch Eingabe von Kommentaren, Ergänzungs- und Änderungswünschen zu beteiligen.
- Alle bis zur Drucklegung eingegangenen Änderungswünsche wurden nach Diskussion innerhalb der Expertengruppe entsprechend ihrer Relevanz berücksichtigt. Ergebnis dieses Prozesses sind die vorliegende Langversionen der Diabetes-Leitlinien, die von der Leitlinienkommission der DDG nochmals gesichtet und vom Vorstand der DDG am 04. Mai 2002 verabschiedet wurden.

Verantwortlichkeit

Die Verantwortlichkeit für diese Leitlinien liegt bei der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, vertreten durch ihren Präsidenten. Die DDG hat für die Realisierung des Gesamtprozesses eine Leitlinienkommission eingerichtet, der die folgenden Personen angehören:

Prof Dr. W. A. Scherbaum, Düsseldorf (Vorsitz)

Prof. Dr. R. Landgraf, München, Prof. Dr. H. Schatz, Bochum

Prof. Dr. E. Standl, München, Prof. Dr. M. Dreyer, Hamburg

Prof. Dr. H. P. Meißner, Berlin, Prof Dr. H. R. Holl, Ulm

Prof. Dr. Dr. H.-G.Joost, Berlin

Weiterentwicklung der Leitlinien

Die vorliegenden Leitlinien sind die wissenschaftlich begründeten Langversionen zu den Themenschwerpunkten. Die Gültigkeit ist bis zum 31. Mai 2004 begrenzt. Im Falle neuer, relevanter wissenschaftlicher Erkenntnisse, die eine Überarbeitung der Empfehlungen erforderlich machen, erfolgt eine unmittelbare Mitteilung. Wichtig ist der Hinweis, dass die vorliegenden Langversionen noch keine schematisch dargestellten Handlungsanweisungen und Algorithmen enthalten. Diese Funktion erfüllt die, auf den wissenschaftlichen Versionen aufbauende Anwenderversion die alle für die praktische Umsetzung der Leitlinien relevanten Aspekte einschließlich der Algorithmen enthält (Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) Diabetes und Stoffwechsel, Band 11 (Suppl. 2), Kirchheim Verlag 2002). Darüber hinaus wurde eine Patientenversion verfasst, die diese Empfehlungen in eine für den Patienten zugängliche Sprache überträgt und über das Internet verfügbar ist (www.diabetes-deutschland.de).

Finanzierung der Leitlinien

Diese Leitlinien wurden von der wissenschaftlich medizinischen Fachgesellschaft (Deutsche Diabetes-Gesellschaft) unabhängig von Interessensgruppen erstellt. Ein Teil der Gelder wurde über Mitgliederbeiträge und Spenden, ein anderer Teil durch Firmengebühren im Rahmen der Jahrestagungen der DDG und ein weiterer Teil durch nicht auftragsgebundene Spenden des Industrieforums Diabetes (IFD) an die DDG aufgebracht. Alle Experten arbeiteten ehrenamtlich und haben keine Honorare bezogen. Reisekosten und Sekretariatskosten wurden in Anlehnung zu den im Hochschulbereich üblichen Richtlinien erstattet.

An dieser Stelle möchten wir, uns im Namen der Deutschen Diabetes Gesellschaft sehr herzlich bei den vielen Beteiligten, aber auch bei allen, die durch ihre Zusendungen an Kritiken und Anregungen, maßgeblich zum Gelingen dieser Leitlinien beigetragen haben, bedanken.

Wir hoffen sehr, dass diese evidenzbasierten Leitlinien dazu beitragen werden, die medizinischen Interventionen wie Screening, Prävention, Diagnostik, Therapie und Langzeitbetreuung des Diabetes mellitus und seiner Begleit- und Folgeerkrankungen in Deutschland zu verbessern.

Düsseldorf und München, im Mai 2002

Prof. Dr. Werner. A. Scherbaum

Vorsitzender der Leitlinienkommission

Prof. Dr. Rüdiger Landgraf

Präsident der DDG

Methodik

Zur Methodik der Erstellung der evidenzbasierten Diabetes-Leitlinie DDG

Das methodische Vorgehen des Leitlinienentwicklungsprozesses versucht den Anforderungen der evidenzbasierten Medizin zu entsprechen. Es beruht auf für gute Leitlinien national und international geforderten Qualitätskriterien, wie sie u.a. von der Agency for Health Care Policy and Research [AHCPR, 1992], der Evidence-Based Medicine Working Group [Hayward et al., 1995], des Scottish Intercollegiate Guidelines Netzwerks [SIGN, 1999] und der Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin [ÄZQ, 1999] als Standard definiert wurden. Eine ausführliche Beschreibung wird gesondert publiziert. Hier wird das methodische Vorgehen zusammenfassend beschrieben:

Expertenauswahl

- Der Vorstand und die Leitlinienkommission der DDG haben für die jeweiligen Leitlinien die auf diesen Gebieten anerkannten Autoritäten zu Experten-Panels zusammengestellt.

Literaturrecherche

- Festlegung der relevanten Datenbanken (Medline u. a. mit PubMed®, Knowledge Finder®, HealthStar®, sowie Cochrane, Embase u. a.) in Absprache mit den Expertengremien.
- Festlegung der Deskriptoren (Appendix 1 - Appendix 4) mit den Experten der Fachdisziplinen, Allgemeinmediziner, Patientenvertretern und Vertretern der Selbstverwaltung durch Konsensusfindung.
- Systematische Recherche der wissenschaftlichen Literatur (englisch und deutsch, klinische Studien bzw. kein Tierexperiment), aber auch der bereits verfügbaren Standards, Leitlinien, Empfehlungen, Expertenmeinungen und deren Referenzen, in einem Haupt- und Nebensuchverfahren sowie Verfahren im Schneeballsystem (Appendix 5 und 6a).
- Überprüfung der Suchergebnisse auf ihre Relevanz hin durch Fachkräfte (Ärzte des IGKE, Wissenschaftler und Ärzte der Expertengremien)

Bewertung und Evaluation

- Klassifizierung der Studien von in Analysen von Studiendesign erfahrenen Ärzten und Biometrikern gemäß ihrer wissenschaftlichen Beweiskraft in Anlehnung der AHCPR und SIGN in Evidenzklassen I-IV (siehe Tabelle 1). Im Falle der divergierenden Meinung wurde mittels Diskussion durch Konsens klassifiziert.

Erstellung

- Erstellung von (Rohentwürfen) aus den Kernaussagen der gesichteten und bewerteten Literatur.
- Konsertierungstreffen der Experten-Panels (durchschnittlich 2-4mal) zur Diskussion der Inhalte der „drafts“.
- Vorstellung der als Diskussionsentwürfe auf Fachsymposien, öffentlichen Symposien und im Internet, sowie ggf. Vorpublikationen zur Erörterung und kritischen Kommentierung.
- Berücksichtigung von eingegangenen Änderungs- und Korrekturwünschen sowie Ergänzungen im Rahmen von Telefon- und Kleingruppenkonferenzen sowie schriftlicher Kommunikation (postalisch wie elektronisch).
- Abschluss der Expertenversionen.
- Auf Grundlage der endgültigen Fassung der Expertenversionen Erstellung von Anwender- und Patientenversionen.
- Dissemination und Implementation aller Versionen, Evaluation.

Nach Ollenschläger et al., 2000, (Appendix 7) ist die wissenschaftliche und politische Legitimation von evidenzbasierten Konsensus-Leitlinien hoch. Daher lässt sich die hohe Compliance mit diesem Leitlinien-Typ im Vergleich zu anderen erklären [Cabana et al., 1999; Klazinga et al., 1994]. Die EBM-Strategie der vorliegenden Leitlinien wurden in Anlehnung an der AHCPR und der SIGN definiert (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1

Bewertung der publizierten Literatur gemäß ihrer wissenschaftlichen Aussagekraft nach Evidenzklassen [modifiziert nach AHCPR, 1992; SIGN, 1996]

Evidenzklassen (EK)	
Ia	Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien
Ib	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
IIa	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisation
IIb	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, nicht-randomisierten und nicht-kontrollierten klinischen Studie, z.B. Kohortenstudie
III	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller, deskriptiver Studien, wie z.B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fall-Kontroll-Studien
IV	Evidenz aufgrund von Berichten der Experten-Ausschüsse oder Expertenmeinungen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten

Die Gewichtung der ausgesprochenen Interventionsempfehlungen (Screening, Prävention, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation) mit Härtegraden A bis C wurde von klinisch versierten Experten gemäß der zugrundeliegenden Evidenz **und** der klinischen Relevanz vorgenommen.

In Bereichen, in denen die klinische Evidenz abweichend von der wissenschaftlichen Evidenz gewichtet werden musste, wurde der Härtegrad der Empfehlung in einem interdisziplinären Konsensusverfahren festgelegt (s. Tabelle 2).

Tabelle 2

Gewichtung und Empfehlung mit Härtegraden

Härtegrade	Zugrundeliegende Evidenz
A	Evidenzklassen Ia, Ib oder aus klinischer Sicht erstrangig
B	Evidenzklassen IIa, IIb, III oder aus klinischer Sicht zweitrangig
C	Evidenzklasse IV oder aus klinischer Sicht drittrangig

Erläuterungen:

Empfehlungen, für die die verfügbare externe Evidenz nicht ausreichend bis nicht vorhanden ist, die aber erfahrungsgemäß für den klinischen Ablauf unabdingbar sind, können den höchsten Härtegrad A erhalten.

Interventionen, für die Evidenzklassen Ia oder Ib vorliegen, können dagegen wegen ihrer geringfügigen klinischen Bedeutung den niedrigsten Härtegrad erhalten.

Die notwendige Transparenz wird dadurch erzielt, dass den jeweiligen Empfehlungen sowohl die zugrundeliegende externe Evidenz als auch der Härtegrad der Empfehlung zugeordnet wird.

Prof. Dr. Karl W Lauterbach

Direktor des Instituts für Gesundheitsökonomie und klinische Epidemiologie der Universität zu Köln (JGKE)

Prof. Dr. Werner A. Scherbaum

Vorsitzender der Leitlinienkommission

Diabetes mellitus und Herz

Diabetes mellitus und Herz

1. Einleitung

Makroangiopathische Komplikationen und insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen sind die Hauptursache für die hohe Morbidität und Mortalität bei Diabetikern [Abbott et al., 1988; Assmann et Schulte, 1988; Garcia et al., 1973; Head et Fuller, 1990; Kanters et al., 1999; Krolewski et al., 1987; Loewel et al., 1996, EK III; Loewel et al., 1999, EK III; Panzram et al., 1984; Standl et al., 1996, EK IIb]. Die arteriosklerotischen Gefäßveränderungen treten sowohl beim Typ-1-Diabetes als auch beim Typ-2-Diabetes in einem früheren Alter als bei Nichtdiabetikern auf, zeigen rasche Progredienz und führen zu fatalen Komplikationen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall und ischämischer Fussgangrän [Brand et al., 1989; Fuller et al., 1980, EK III; Hanefeld et al., 1997, EK III; Krolewski et al., 1987; Manson et al., 1991, EK IIb]. Diabetes ist per se ein Hochrisikozustand, vergleichbar dem Risiko von Nichtdiabetikern nach einem durchgemachten Herzinfarkt [Haffner et al., 1998, EK IIa].

Die wesentlichen Krankheitsbilder der diabetischen Makroangiopathie sind:

- Koronare ischämische Herzkrankheit und Herzinfarkt
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit mit Claudicatio intermittens mit und ohne Schmerzsymptomatik und diabetischer Gangrän
- Zerebrovaskuläre Sklerose und zerebrale Insulte

Die Situation ist oft besonders komplex infolge gleichzeitig bestehender neuropathischer und mikroangiopathischer Störungen.

1.1. Risikofaktoren

Die Gefährdung für Makroangiopathien besteht gleichermassen für Typ-1-Diabetiker und Typ-2-Diabetiker. Wichtige kardiovaskuläre Risikofaktoren sind Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörung und Hyperkoagulabilität – meist im pathophysiologischen Kontext mit Insulinresistenz – sowie Rauchen, Alter, Geschlecht, positive Familienanamnese für Makroangiopathie, Sozialstatus sowie die Hyperglykämie selbst. Der gleichzeitig bestehende Diabetes steigert auch die negativen Auswirkungen der anderen Risikofaktoren auf das Gefäßsystem um ein Mehrfaches [Stamler et al., 1993, EK IIb]. Nahezu alle diese Risikofaktoren beeinflussen sich gegenseitig. Die Betreuung von Diabetikern sollte deshalb die Reduktion des kardiovaskulären Globalrisikos berücksichtigen [European Arterial Risk Policy Group, 1997, EK IV].

1.1.1. Hyperglykämie

Das makrovaskuläre Erkrankungsrisiko steigt mit der Höhe der Blutzucker- bzw. HbA_{1c}-Konzentrationen an. Diese Beziehung wurde in einer Reihe von prospektiven Studien, zuletzt in der UKPDS, gefunden [Hadden et al., 1997, EK IIb; Jarett et al., 1982; Klein et al., 1998; Wei et al., 1998; Janka et al., 1992, EK IIa; Standl et al., 1996, EK IIb; Stratton et al., 2000, EK IIb]. Bei Typ-1-Diabetikern ist die Nephropathie der Schrittmacher der vorzeitigen Arteriosklerose, wobei die Hyperglykämie den zentralen Risikofaktor darstellt. In einer großen, finnischen epidemiologischen Langzeit-Studie war das Risiko für KHK und Schlaganfall bei Typ-1-Diabetikern mit Nephropathie 10fach höher als bei nierengesunden Typ-1-Diabetikern [Tuomilehto et al., 1998, EK IIb]. Bei Typ-1-Diabetikern konnte in der DCCT-Studie unter intensivierter Insulintherapie und verbesserten HbA_{1c}-Werten die Rate an mikrovaskulären Komplikationen einschliesslich der Nephropathie eindeutig gesenkt werden. Hingegen konnten die makrovaskulären Komplikationen im Trend, nicht aber signifikant reduziert werden [DCCT, 1995, EK Ib].

Bei Typ-2-Diabetikern wurde wiederholt die Assoziation von Blutglukosewerten mit dem prospektiven Risiko für Myokardinfarkt [Klein et Klein, 1998; UKPDS 38, 1998, EK Ib; Kuusisto et al., 1994, EK IIb], Schlaganfall [Lehto et al., 1996], Herz-Kreislauf-Mortalität [Standl et al., 1996, EK IIb; Uusitupa et al., 1993] und Gesamtmortalität [Janka et al., 1992, EK IIa; Hanefeld et al., 1997, EK III; Wei et al., 1998] gefunden. In der UKPDS-Studie wurde besonders sorgfältig durch häufige, über viele Jahre durchgeführte Messungen der Glykämie (und des HbA_{1c}-Wertes) diese Beziehung erneut dokumentiert [Stratton et al., 2000, Ek III]. Allerdings wurde in der randomisierten Intervention nur in der Metformin-Gruppe auch die diabetesbezogene Mortalität und die Gesamtmortalität signifikant reduziert [UKPDS 34, 1998, EK Ib]. Wichtig ist auch der Befund der UKPDS, dass für den Einfluss von Blutzucker und HbA_{1c} kein Schwellenwert bezüglich des Herz-Kreislauf-Risikos festgestellt wurde. Das Risiko der Hyperglykämie besteht schon in der prädiabetischen Phase, d.h. bei Personen mit gestörter Glukosetoleranz. Dabei ist die postprandiale Hyperglykämie offenbar ein besserer Prädiktor für Mortalität als der Nüchternblutzucker [DECODE, 1999; Shaw et al., 1999, EK IIb] oder der HbA_{1c}-Wert [de Vegt et al., 1999].

1.1.2. Insulinresistenz/Hyperinsulinämie

Die Evidenz für die Hyperinsulinämie als eigenständigem Risikofaktor ist inkonsistent [Adachi et al., 1997, EK Ib; Fontbonne et al., 1991, EK III; Price et al., 1996; Welin et al., 1992; Despres et al., 1996, EK IIb; Lehto et al., 2000, EK IIb]. Eine Hyperinsulinämie als Folge der Insulinresistenz wird häufig beim Typ-2-Diabetiker und bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz gefunden [Reaven et al., 1988, EK III]. Oftmals ist

sie mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Übergewicht, Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen und Hyperkoagulabilität assoziiert [European Arterial Risk Policy Group, 1997, EK IV].

1.1.3. Lipidstoffwechselstörungen

Zur Bedeutung der Fettstoffwechselstörungen als potente kardiovaskuläre Risikofaktoren beim Patienten mit Diabetes mellitus wird in einem gesonderten Kapitel der Diabetes-Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft ausführlich Stellung genommen. Die Ergebnisse von (allerdings post hoc) Subgruppenanalysen verschiedener Interventionsstudien (z.B. bei Herzinfarktüberlebenden) haben bei Diabetikern gezeigt, dass eine lipidsenkende Therapie mit Statinen zu einer Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen und der Mortalität führt [Goldberg et al., 1998, EK Ib; Manninen et al., 1992, EK Ib; Pyörälä et al., 1997, EK Ib; Tikkanen et al., 1998].

1.1.4. Hypertonie

Im Vergleich zu nichtdiabetischen normotensiven Kontrollpersonen besitzt ein hypertensiver Diabetiker ein etwa vierfach erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko. Bei hypertensiven Diabetespatienten ist mit einer 20- bis 30%igen Wahrscheinlichkeit mit einem kardiovaskulären Ereignis in den nachfolgenden 10 Jahren zu rechnen. Zentrales therapeutisches, durch randomisierte Interventionsstudien belegtes Ziel ist es, durch Blutdrucksenkung diese hohe Morbiditäts- und Mortalitätsrate zu reduzieren. Dabei werden Zielblutdruckwerte unter 140/85 mm Hg, bei guter Verträglichkeit eines RR von 140/85 mm Hg auch unter 130/80 mm Hg angestrebt, die sich in den meisten Fällen nur durch eine medikamentöse Kombinationstherapie erreichen lassen [Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG: „Management der Hypertonie beim Patienten mit Diabetes mellitus“, 2000].

1.1.5. Rauchen

Rauchen ist ein hochpotenter Risikofaktor für erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Gesamtmortalität, nicht nur beim Nichtdiabetiker [Assmann et al., 1998, EK III; Cullen et al., 1998, EK IIb; Howard et al., 1998, EK IIb; Moy et al., 1990; Prescott et al., 1998, EK IIb; Wolf et al., 1988], sondern auch beim Diabetiker [Stamler et al., 1993, EK IIb]. Rauchverzicht senkt die Mortalitätsrate bei Diabetikern [Dierckx et al., 1996].

1.1.6. Hyperkoagulabilität

Gerinnung und Fibrinolyse sind von zentraler Bedeutung bei der Entstehung thrombotischer Komplikationen, die sich als Folge arteriosklerotisch vorgeschädigter Gefäßwände entwickeln und oft klinisch zu akuten ischämischen Ereignissen führen. Bei Diabetikern ist die Auslöseschwelle des Gerinnungssystems erniedrigt, wobei aktivierte Thrombozyten eine besondere Rolle spielen („diabetische Thrombozytopathie“). Dementsprechend hat sich eine antithrombotische Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern in dieser Patientengruppe präventiv als besonders effektiv erwiesen [Antiplatelet Trialists' Collaboration, 1994, EK III; Patrono et al., 1993, EK IIb]. Die Daten zur Sekundärprävention sind dabei besonders klar, während in der Primärprävention nur eine Untergruppe der ETDRS eine Reduktion von Koronareignissen, jedoch nicht der Gesamtmortalität mit Aspirin nachweist. Aktuell werden neue Hemmprinzipien (z.B. GpIIb/IIIa Antagonisten oder Thienopyridine) für Spezialindikationen (z.B. koronare Ballondilatation) oder Hochrisikopatienten untersucht [EPILOG Investigators, 1997; EPISTENT Investigators, 1998, EK Ib; CAPRIE Steering Committee, 1996, EK Ib; Milani et al., 1996 etc.].

Jede Verordnung von Thrombozytenfunktionshemmern muß als aktive Indikationsstellung unter Wahrung der substanzspezifischen Kontraindikationen getroffen werden. In der Akutsituation des ischämischen Ereignisses, z.B. des Herzinfarktes, sind dem Diabetiker die allgemein evaluierten antithrombotischen Medikamente und Verfahren zugänglich zu machen. Dies gilt insbesondere auch für den Gebrauch von Fibrinolytika, die bei diesen Patienten besonders effizient ohne gesteigerte Nebenwirkungsproblematik einsetzbar sind (FTT). Bezüglich der Dosierung kann anhand der Studienlage keine abschließende Empfehlung gegeben werden. In der HOT-Studie war schon eine Dosis von 75 mg/d Aspirin wirksam [Hansson et al., 1998, EK Ib]. Im allgemeinen werden Dosierungen zwischen 100 und 300 mg/d Aspirin empfohlen [European Arterial Risk Policy Group, 1997, EK IV; ADA, 2000, EK IV].

2. Ischämische Herzkrankheiten

Entgegen dem allgemeinen Trend der letzten Jahrzehnte konnten beim Diabetiker keine deutlichen Reduktionen von Morbidität und Mortalität der koronaren Herzkrankheit und deren Folgen wie Herzinfarkt und Herzinsuffizienz beobachtet werden [Brand et al., 1989; Damsgaard et al., 1997, EK IIb; de Grauw et al., 1995; Kannel et al., 1979b, EK III; Löwel et al., 2000, EK III; Stamler et al., 1993, EK IIb; Uusitupa et al., 1993; Löwel et al., 2000, EK III].

Die Arteriosklerose ist beim Diabetiker häufig ausgeprägter als beim Nichtdiabetiker, zeigt ein diffuses Verteilungsmuster mit bevorzugtem Befall der distalen

Koronargefäße und des Hauptstammes sowie spezifische Veränderungen der Mikrostrombahn mit Verdickung der Basalmembran im Kapillarbereich. Die häufig schon früh bestehende zusätzliche kardiovaskuläre autonome diabetische Neuropathie (KADN) erklärt die erhöhte Inzidenz von stummen Ischämien und asymptomatischen Myokardinfarkten beim Diabetiker im Vergleich zum Nichtdiabetiker [Standl et Schnell, 2000, EK IV].

Mindestens 50% aller Todesfälle bei Diabetikern sind der koronaren Herzkrankheit zuzuschreiben [Jarrett et al., 1982; Kannel et McGee, 1979b, EK III]. Koronartypische EKG-Veränderungen fanden sich in einer Studie mit über 6000 Diabetikern bei 15,5% der Männer und 23,2% der Frauen. Im Vergleich zur Normalbevölkerung wurden sie doppelt so häufig bei Diabetikern diagnostiziert [Scheidt-Naeve, 1990; WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics, 1985].

Männliche Diabetiker weisen ein 1,5- bis 2,5fach, Diabetikerinnen ein 4fach höheres relatives koronares Mortalitätsrisiko auf [Panzram et al., 1987a, EK IV; Singer et al., 1992].

Die Prävalenz eines Herzinfarktes bei Diagnose des Diabetes mellitus war bei Frauen, verglichen mit diabetischen Männern, jedoch acht mal höher als bei nichtdiabetischen Frauen [Löwel et al., 2000, EK III].

2.1. Endotheliale Dysfunktion und koronare Herzkrankheit

Chronische Störungen der funktionellen Integrität des Gefäßendothels sind die Voraussetzungen bei der Entstehung der Arteriosklerose. Die endothelvermittelte Vasodilatation stellt einen wichtigen physiologischen Adaptationsmechanismus bei vermehrtem Blutstrom (Streß, körperlicher Belastung) dar. Die Vasodilatation, die überwiegend durch Prostazyklin und den Endothelium Derived Relaxing Factor (EDRF) - NO - vermittelt wird, ist bei Patienten mit arterieller Hypertonie, Hypercholesterinämie und mit Diabetes mellitus abgeschwächt [Standl et Schnell, 2000, EK IV]. Diese funktionelle Störung, die endotheliale Dysfunktion, gilt als Frühform der Arteriosklerose.

Durch mechanische Reize (Scherkräfte) sowie durch immunologisch, inflammatorisch und hämostaseologisch begünstigte Permeabilitätsstörungen des Endothels können mononukleäre Leukozyten in die Intima eindringen und die Bildung von arteriosklerotischen Plaques initiieren. In Abhängigkeit von der Ausprägung vorliegender kardiovaskulärer Risikofaktoren entsteht dann über Jahrzehnte eine Arteriosklerose, die bei zunehmender Ausprägung zu hämodynamisch relevanten Koronarstenosen führt (KHK mit oder ohne Angina pectoris) oder bei Plaqueruptur einen plötzlichen Gefäßverschluß durch zusätzliches appositionelles Thrombuswachstum hervorrufen kann (akuter Myokardinfarkt).

2.1.1. Definition der koronaren Herzkrankheit und diabetestypische Besonderheiten

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die Manifestation der Arteriosklerose mit >50%iger Diametereinengung eines Koronargefäßes (Hauptast). Das Befallmuster kann lokalisiert oder diffus sein. Häufig besteht, unabhängig vom Ausprägungsgrad, eine endotheliale Dysfunktion, auch bei angiographisch lokalisiertem Befund sind häufig zusätzliche Plaques vorhanden, die im Angiogramm als Wandunregelmässigkeiten imponieren. Die koronare Herzkrankheit bei Diabetikern weist im Vergleich zu Nichtdiabetikern sowohl in epidemiologischer, pathophysiologischer, prognostischer wie auch in klinischer Hinsicht Besonderheiten auf:

Für die KHK bei Diabetes ist typisch:

a)

- Erhöhte Prävalenz und Inzidenz [Donahue et Orchard, 1992, EK IV; Jarrett et al., 1984; Kannel et McGee, 1979b, EK III; Krolewski et al., 1987; Morrish et al., 1990, EK III; Panzram et al., 1987b; Löwel et al., 2000, EK III]. Das Vorliegen eines Diabetes steigert die KHK-Morbidität um das Zwei- bis Dreifache. In der Framingham-Studie mit einer Beobachtungszeit von 20 Jahren wiesen Diabetiker eine 2- bis 3fach höhere Inzidenz an koronarer Herzkrankheit auf als Nichtdiabetiker [Kannel et McGee, 1979b, EK III].
- Zunahme der KHK bei Frauen schon vor der Menopause [Kannel et McGee, 1979b, EK III; Krolewski et al., 1987; Löwel et al., 1996, EK III]. Frauen mit Diabetes sind ähnlich häufig betroffen wie diabetische Männer [Kannel et McGee, 1979b, EK III; Krolewski et al., 1987; Löwel et al., 1996, EK III; Manson et al., 1991, EK IIb; Löwel et al., 2000, EK III].
- Erhöhte Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse wie Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und plötzlicher Herztod [Butler et al., 1985; Fuller et al., 1979; Kannel et McGee, 1979a, EK III; Löwel et al., 1996, EK III]. In der Whitehallstudie lag die altersangepasste Rate der Mortalität (pro 100 Männer und 10 Jahre) an koronarer Herzkrankheit bei 6,1 für Typ-1-Diabetiker und bei 8,3 für Typ-2-Diabetiker im Vergleich zu 3,9 bei Nichtdiabetikern [Jarrett et al., 1984].
- Der Herzinfarkt weist eine erhöhte Komplikationsrate und Hospitalsterblichkeit sowie eine reduzierte Prognose in der Posthospitalphase auf [Abbud et al., 1995; Behar et al., 1997; Fava et al., 1993, EK III; Haffner et al., 1998, EK IIa; Karlson et al., 1993; Smith et al., 1984; Sprafka et al., 1991; Löwel et al., 1999, EK III et 2000, EK III; Malmberg et al., 2000, EK III].
- Auch hinsichtlich der Akut- und Langzeitergebnisse von Revaskularisationsverfahren wie perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA), mit und ohne Stentimplantation, sowie aorto-koronare Bypass-Operation (ACB-Operation) schneiden Patienten mit Diabetes mellitus in der Regel ungünstiger ab [Bari-Investigators, 2000; EPISTENT-Investigators, 1998, EK Ib; Kip et al., 1996; Kleimann et al., 1998; Stein et al., 1995; van Belle et al., 1997; Standl et Schnell, 2000, EK IV].

b)

- Das koronarmorphologische Muster weist bevorzugt eine distale Lokalisation der Läsionen und eine eher diffuse Form der Koronarsklerose auf [Burchfiel et al., 1993; Simon et al., 1995; Waller et al., 1980; Natali et al., 2000, EK III].
- Die klinische Symptomatologie der koronaren Herzkrankheit zeigt beim diabetischen Patienten charakteristische Besonderheiten.
- Störung der Angina-Wahrnehmungsschwelle [Ranjadayalan et al., 1990].
- Höhere Anzahl von stummen Myokardischämien [Krolewski et al., 1987; Margolis et al., 1973; Niakan et al., 1986; Scheidt-Naevé et al., 1990; Canto et al., 2000].
- Erhöhte, bei gleichzeitigem Vorliegen einer autonomen Neuropathie stark erhöhte Gefährdung für ischämisch getriggerte Rhythmusstörungen [Kahn et al., 1987, EK III; Kempler et al., 1992, EK IIb; Sawicki et al., 1996, EK III].
- Erhöhte Herzfrequenz, insbesondere im Kontext mit autonomer Neuropathie des Herzens [Palatini et al., 1999; Stevens et al., 1998, EK IIa; Liao et al., 1998, EK III].
- Häufiger eine Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG [Naas et al., 1998, EK IIb; Dekker et al., 1996].
- Häufiger Übergang der koronaren Herzkrankheit in eine links ventrikuläre Funktionseinschränkung mit Herzinsuffizienz [Rösen et al., 1992; Kannel et al., 1974, EK III; Karlson et al., 1993; Singer et al., 1989; Ulvenstam et al., 1985; Standl et Schnell., 2000, EK IV].

2.1.2. Diagnose der koronaren Herzkrankheit

[nach American Diabetes Association (ADA) und American College of Cardiology (ACC), 1998, EK IV]

Grundsätzlich erfolgt das diagnostisch-methodische Vorgehen wie beim Nicht-diabetiker, aber die Besonderheit der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung bei Patienten mit Diabetes mellitus besteht darin, dass die nichtinvasiven diagnostischen Methoden in ihrer Aussagekraft Einschränkungen aufweisen. So fanden z.B. Valensi et al. eine hohe Prävalenz myokardialer Hypertrophie ohne Hinweise auf Koronarstenosen bei Diabetespatienten mit pathologischen Ergebnissen eines Belastungs-EKGs, einer Thallium-201-Szintigraphie oder eines 48-Stunden-EKGs [Valensi et al., 1997]. In einer weiteren Studie an 136 kardial asymptomatischen Patienten mit Typ-1-Diabetes und Typ-2-Diabetes wurde das Ergebnis nichtinvasiver Tests (Thalliumszintigraphie, Belastungs-EKG) zur Diagnose der koronaren Herzerkrankung mit den Ergebnissen der Koronarangiographie verglichen. 30% der Patienten hatten mindestens ein pathologisches Ergebnis der nichtinvasiven Verfahren, aber nur 9% wiesen in der angiographischen Untersuchung koronare Stenosen auf; 56% der pathologischen Ergebnisse der Thalliumszintigraphie waren, gemessen am Ergebnis der Koronarangiographie, diskrepant positiv [Koistinen et al., 1990].

2.1.2.1. Indikation zur kardialen Diagnostik

Während bei Diabetikern mit gesicherter KHK oder Myokardinfarktanamnese weiterführende diagnostische Massnahmen eine Risikostratifikation zum Ziel haben müssen, stellt die Identifikation des Diabetikers ohne KHK-Anamnese oder KHK-typische Symptome, bei dem weitere Untersuchungen indiziert sind, eine Herausforderung für den betreuenden Arzt dar. Ein Ruhe-EKG sollte routinemäßig einmal jährlich bei allen Diabetikern – zumindest ab dem 35. Lebensjahr – durchgeführt und in den Gesundheits-Paß Diabetes eingetragen werden. In der Tabelle 1 sind die Indikationen für weiterführende diagnostische Massnahmen zur KHK-Abklärung bei Diabetikern zusammengefasst [ADA et ACC, 1998, EK IV].

Tabelle 1

Indikation für weiterführende kardiale Diagnostik bei Diabetikern
[modifiziert nach ADA et ACC, 1998, EK IV].

- Typische und atypische Angina pectoris
- Auffälligkeiten im Ruhe-EKG
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Arteriosklerotische Veränderungen der extrakraniellen Hirngefäße
- Beginn eines intensiven sportlichen Trainingsprogramms.
- Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko durch
 - a) Dyslipoproteinämie
 - b) Arterielle Hypertonie
 - c) Rauchen
 - d) Familienanamnese: Vorzeitige KHK
 - e) Mikroalbuminurie

Die hohe Prävalenz der KHK bei Diabetikern unterstreicht die Notwendigkeit einer kardialen Diagnostik. Auch ist das gehäufte Vorkommen mehrerer Risikofaktoren sowohl bei Typ-1-Diabetikern als auch bei Typ-2-Diabetikern, hier vor allem im Rahmen des metabolischen Syndroms, bekannt, woraus sich ein Risikofaktoren-screening rechtfertigt. Auf die autonome Neuropathie als Risikofaktor, der eine kardiale Diagnostik erforderlich macht, wird an dieser Stelle nicht speziell eingegangen, da dieser Bereich ausführlich im Kapitel „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der autonomen Neuropathie“ abgehandelt wird. Bei manifester autonomer Neuropathie ist eine kardiale Diagnostik in Betracht zu ziehen.

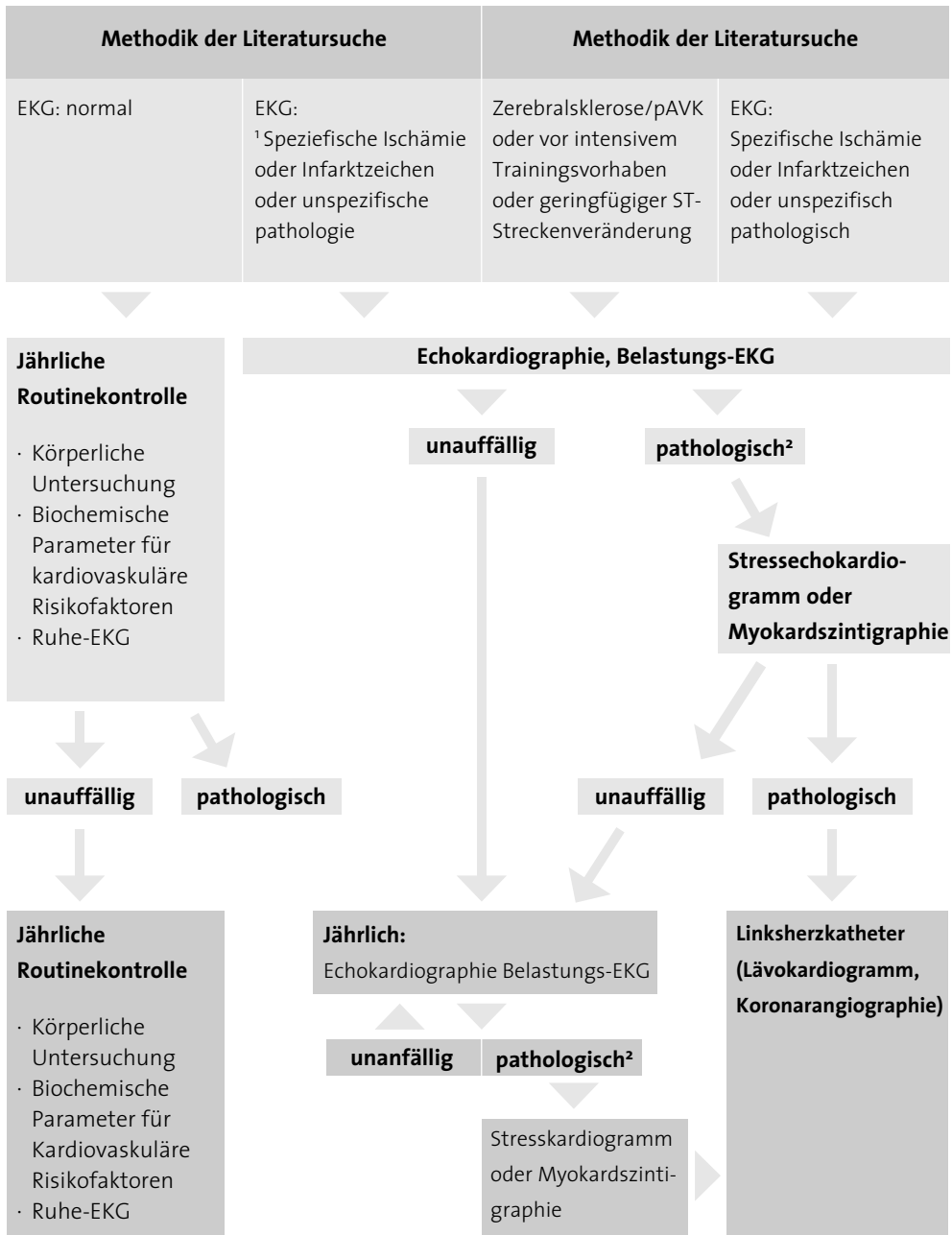
Patienten mit diabetischer Nephropathie haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Mortalität [Damsgard et al., 1990, EK III; Dinneen et al., 1997; Krolewski et al., 1987; Savage et al., 1996]. Bei allen älter als 35jährigen Typ-1- und Typ-2-Diabetikern mit nachgewiesener Nephropathie besteht die Indikation zur kardialen Diagnostik.

2.1.2.2. Diagnostische Verfahren

Für Patienten mit Diabetes mellitus gelten grundsätzlich die Kriterien der kardiologischen Stufendiagnostik mit den nichtinvasiven elektrokardiographischen und szintigraphischen Untersuchungen im Vorfeld der invasiven Herzkatheteruntersuchung [Abadie, 1983; Ahluwalia et al., 1995; Ingelfinger et al., 1976; Janka et al., 1982; Neuzner et al., 1987; Schmechel et al., 1986]. Dabei sind die Kosten-Nutzen-Relation und die prädiktive Vorhersagbarkeit der koronaren Herzkrankheit essentielle Kriterien für den Einsatz des jeweiligen Untersuchungsverfahrens wie Belastungs-EKG, Echokardiographie, Myokardszintigraphie und vor allem Koronarangiographie. Insgesamt gelten gerade für Diabetiker die für die nichtdiabetische Zielgruppe formulierten Empfehlungen der American Heart Association (AHA) und des American College of Cardiology (ACC) [Scanlon et al., 1999, EK IV]. Bei der Indikation zur invasiven Katheterdiagnostik ist das Risiko des diagnostischen Eingriffs dem daraus zu erwartenden potentiellen therapeutischen Nutzen gegenüberzustellen. Abbildung 1 beschreibt, ausgehend von den Empfehlungen der Amerikanischen Diabetes-Gesellschaft und des American College of Cardiology [ADA et ACC, 1998, EK IV], einen Algorithmus zur kardialen Diagnostik bei asymptomatischen Diabetikern.

Abbildung 1

Kardiologische Diagnostik bei asymptomatischen Diabetikern ohne und mit weiteren Risikofaktoren [nach ADA et ACC 1998, EK IV]



1 Untersuchung mit Linksherzkatheter, wenn Troponin I positiv oder akute Infarktzeichen

2 In Abhängigkeit von der klinischen Wertigkeit direkte Entscheidung zur Durchführung des Linksherzkatheters (nach American Diabetes Association et American College of Cardiology 1998, EK IV)

Stellenwert der Belastungsuntersuchungen

Vorraussetzung für ein aussagekräftiges Belastungs-EKG ist, dass eine eindeutige Interpretation der ST-Strecke möglich ist (z.B. im Ruhe-EKG sind kein Linksschenkelblock, Digitaliseffekt oder WPW-Syndrom und keine ST-Streckensenkung von $> 1\text{mm}$ vorhanden). Mit dieser Methodik kann ein grosser Anteil der Patienten mit signifikanter koronarer Herzerkrankung im Hauptstamm der linken Kranzarterie oder mit diffuser Mehr-Gefässerkrankung erfasst werden. Diese Patienten werden in der Regel auch eine eingeschränkte Belastbarkeit aufweisen. Unter Ausbelastungsbedingungen ist ein unauffälliges Belastungs-EKG ein Hinweis für eine gute Prognose, trotz der eingeschränkten Aussagekraft bezüglich der Diagnose einer Ein-Gefässerkrankung [Caracciolo et al., 1996, EK IIb].

Die Thallium-Myokardszintigraphie erweist sich bei Diabetikern als sinnvolles diagnostisches Verfahren [Nesto et al., 1988]: So ist die Sensitivität bei der koronaren Ein-Gefässerkrankung der des Belastungs-EKGs überlegen [Di Pasquale et al., 1986]. Des weiteren liefert es aussagekräftige Daten zur Identifikation von Hochrisikopatienten [Trochu et al., 1991].

Der Nutzen des Stress-Echokardiogramms liegt im Erfassen des myokardialen Funktionszustandes und des Nachweises von Wandbewegungsstörungen als Ausdruck einer möglichen Myokardischämie. Ein aussagekräftiges Stress-Echokardiogramm erfordert einen erfahrenen Untersucher.

2.1.3. Strategien der Primär- und Sekundärprävention

Eine aggressive Behandlung der beeinflussbaren traditionellen Risikofaktoren kann die überproportionale kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität der Diabetiker reduzieren [Curb et al., 1996, EK IIb; Hansson et al., 1998, EK Ib; Ohkubo et al., 1995, EK Ib; Pyörala et al., 1997, EK Ib; Schrier et al., 1996, EK Ib; UKPDS 33, 1998, EK Ib]. Wie unter 1.1.1. bis 1.1.6. dargestellt geht es in der Regel um die komplexe Therapie jedes einzelnen erkennbaren Risikofaktors im Sinne einer multifaktoriellen Intervention, d.h. um die Therapie der Lipidstoffwechselstörung, der Hypertonie, der Hyperkoagulabilität, des Rauchens und nicht zuletzt der Hyperglykämie. Dabei ist es nicht zielführend, eine Rangordnung hinsichtlich der Wichtigkeit der Therapie aufzustellen, es müssen ohnehin alle Risiken therapiezielgerecht behandelt werden. Ebenso ist es bei Diabetikern mit erkennbarem Hochrisikoprofil nicht zweckdienlich, zwischen Primär- und Sekundärprävention zu unterscheiden. Bei Diabetikern heisst Risiko erkennen es auch therapieren. Nach einem Herzinfarkt bringt eine vorwiegend mahlzeitenbezogene Insulintherapie im Vergleich zu mehr konventionellen antidiabetischen Therapieformen deutliche Vorteile hinsichtlich des Überlebens (Malmberg et al., 1995, 1996, 1997, 1999, EK Ib).

2.1.4. Medikamentöse Therapieprinzipien

Die epidemiologischen Daten von Haffner legen nahe, dass jeder Diabetiker (Typ 2) in seiner Prognose einem Nichtdiabetiker nach ischämischem Erstereignis entspricht und folglich wie in der Sekundärprävention behandelt werden sollte [Haffner et al., 1998, EK IIa]. Diese Sichtweise beinhaltet eine Überwindung der paradigmatischen Trennung des Präventionsbegriffes und ist durch die Ergebnisse der OASIS-Studie aktuell nachhaltig bestätigt worden [Malmberg et al., 2000, EK III]. Berücksichtigt werden sollten dabei alle Medikamentengruppen, für die nach den Kriterien der EBM ein klinischer Nutzen (Ereignis- und oder Mortalitätsreduktion) nachgewiesen ist:

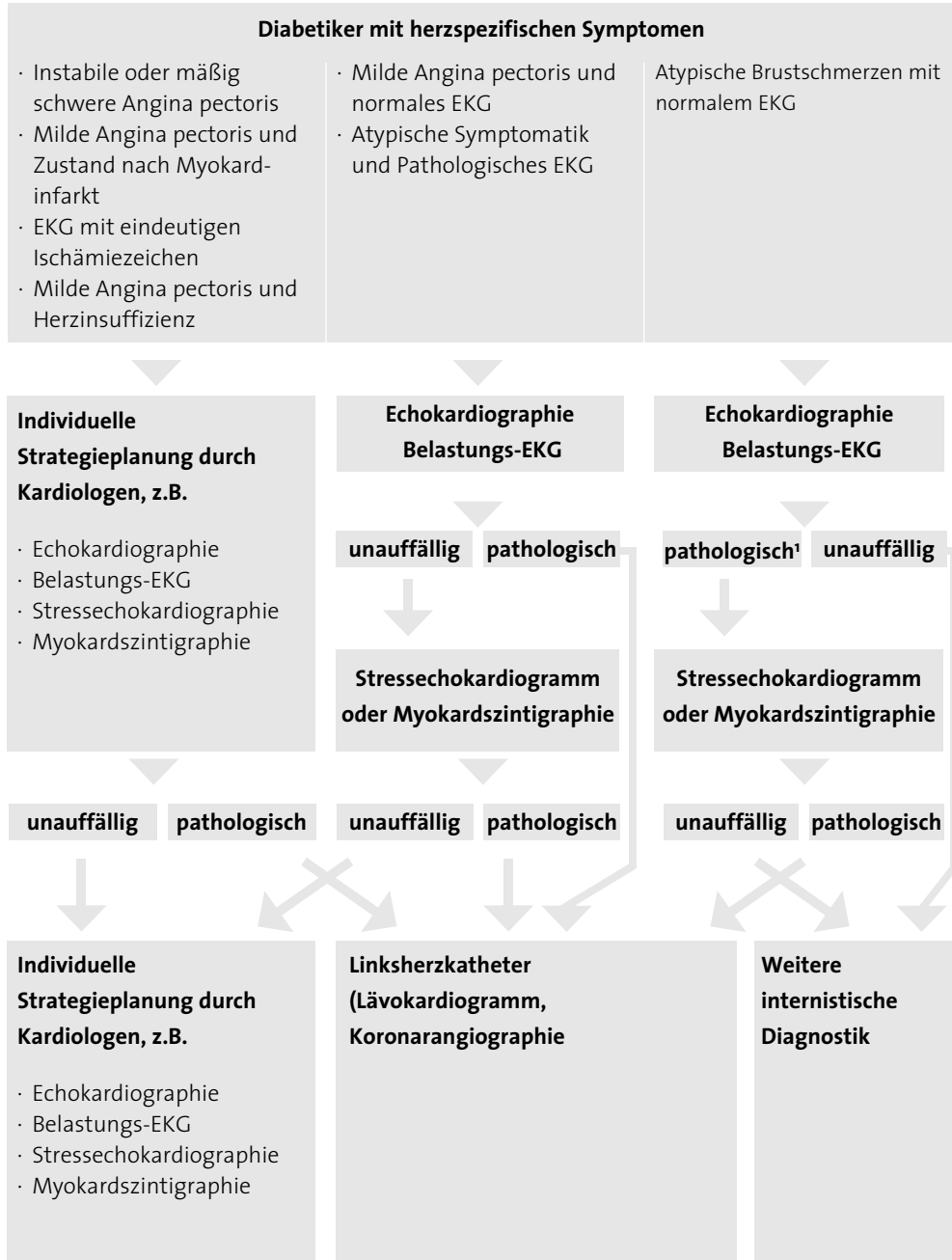
- a: Lipidsenker (Untergruppenanalysen aus 4S [The 4S study, EK Ib], CARE [Sacks et al. EK Ib, LIPID [The LIPID Study Group, EK Ib], VA-HIT [Rubins et al., EK Ib]);
- b: Antihypertensiva (Verweis auf entsprechende Leitlinie);
- bb: ACE-Hemmer, unabhängig vom blutdrucksenkenden Effekt (HOPE; [The HOPE Investigators, EK Ib]);
- bbb: Über die Bedeutung als wirksames Antihypertensivum hinaus sind kardioselektive β -Blocker nach einem ersten ischämischen Koronareignis gerade bei Diabetikern in o.g. Sinne wirksam (z.B. 44%-Reduktion der 3-Jahresmortalität), [Jonas et al., 1996, EK IIa]).
- c: Thrombozytenfunktionshemmer (siehe weiter vorne APT).

Für die Behandlung der symptomatischen KHK mit Angina pectoris gelten die üblichen Therapiestandards unter Einschluß der Nitrate, die sich besonders zur akuten Schmerzlinderung sowie in der Dauertherapie in Kombination mit β -Blockern und/oder Kalziumantagonisten zur Verbesserung der Ischämietoleranz eignen [Braunwald et al. for ACC et AHA, 2000].

Der protektive Einfluß von normnaher Blutzuckereinstellung auf kardiovaskuläre Endpunkte ist naheliegend, jedoch noch nicht abschließend durch Intervention nachgewiesen. Für die Akutsituation eines ischämischen Ereignisses hingegen ist eine parenterale Insulin/Glukosetherapie mit anschließender intensivierter Insulintherapie und niedrigeren HbA_{1c}-Werten eindeutig als lebensverlängernd bewiesen [Malmberg et al., 1999].

Abbildung 2

Kardiologische Diagnostik bei Diabetikern mit herzspezifischen Symptomen (Angina pectoris, Dyspnoe)² [nach ADA et ACC 1998, EK IV]



¹ In Abhängigkeit von der klinischen Wertigkeit direkte Entscheidung zur Durchführung des Linksherzkatheters (nach American Diabetes Association et American College of Cardiology 1998, EK IV)

2.2. Myokardinfarkt

Der Herzinfarkt ist eine wesentliche lebensbedrohliche Komplikation des Diabetes mellitus.

2.2.1. Epidemiologie und diabetesspezifische Besonderheiten

- Die Framinghamstudie zeigte in der Vor-Lyse-Ära für Diabetiker eine erhöhte Inzidenz und eine erheblich eingeschränkte Prognose des akuten Myokardinfarktes. Insbesondere für Frauen mit Diabetes mellitus ist demnach die kardiovaskuläre Mortalität um den Faktor 4 gegenüber Frauen ohne Diabetes mellitus und um den Faktor 2 gegenüber männlichen Diabetikern erhöht [Kannel et McGee, 1979a, EK III; Löwel et al., 2000, EK III].
- Der Myokardinfarkt ist bei Diabetikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern mit einer schlechteren Langzeitprognose verbunden [Abbud et al., 1995; Curb et al., 1995; Lehto et al., 1994; Löwel et al., 1996, EK III; Löwel et al., 2000, EK III].
- Die Klinikmortalität ist ebenfalls im Vergleich zu Nichtdiabetikern erhöht [Granger et al., 1993; Löwel et al., 1999, EK III; Löwel et al., 2000, EK III].
- Sowohl für die Hospital- als auch die Langzeitmortalität zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Weibliche Diabetiker weisen jeweils eine höhere Mortalitätsrate nach akutem Herzinfarkt auf [Behar et al., 1997; Löwel et al., 2000, EK III].
- Die erhöhte Todesrate beruht nicht nur auf der höheren Inzidenz des Myokardinfarktes bei Diabetikern, sondern auch auf einer vergleichsweise zu nichtdiabetischen Patienten erhöhten Rate kardialer Komplikationen wie Postinfarktangina, Re-Infarkt sowie insbesondere die Entwicklung einer Linksherzinsuffizienz. Linksherzinsuffizienz, Lungenödem oder kardiogener Schock entwickeln sich häufiger, als es die Infarktgröße – gemessen am Verlauf der Kreatinkinasewerte – erwarten lassen würde [Orlander et al., 1994, EK III; Granger et al., 1993; Savage et al., 1988; Stone et al., 1989; Woodfield et al., 1996; Fava et al., 1993, EK III].
- Bei Diabetikern liegt häufig eine asymptomatische koronare Herzkrankheit vor. Auch Herzinfarkte können schmerzarm als stumme Infarkte auftreten [Krolewski et al., 1987; Scheidt-Nave et al., 1990]. Daher sollte bei plötzlich auftretenden Dekompensationszeichen an eine atypische Manifestation eines Myokardinfarktes gedacht werden.
- Die Herzinfarktgröße ist, gemessen am Anstieg und Verlauf der Kreatinkinase (CK), nicht erhöht, in manchen Studien sogar vermindert [Standl et Schnell, 2000, EK IV; Löwel et al., 2000, EK III; Orlander et al., 1994, EK III; Fava et al., 1993, EK III; Meier et al., 2000; Iwanara et al., 1992]

2.2.2. Behandlung des akuten Myokardinfarktes

2.2.2.1. Pharmakologische Interventionen

Diabetiker haben einen deutlichen Nutzen von der Thrombolysetherapie. Eine Zusammenfassung grosser Lyse-Studien ergab, dass bei Diabetikern unter Lyse-Behandlung eine eher grössere absolute Reduktion der Mortalität als bei Nichtdiabetikern (3,7 vs. 1,5 %) zu beobachten war [Fibrinolytic Therapy Trialists'(FTT) Collaborative Group, 1994, EK Ib]. Eine Retinopathie stellt keine Kontraindikation gegen eine Thrombolysebehandlung dar, da retinale Blutungen extrem selten nach Lyse-Behandlung beobachtet werden [Granger et al., 1993]. Wenn immer möglich, ist jedoch die Akut-PTCA (insgesamt höhere bzw. bessere Wiederöffnungsraten, z.B. TIMI III Fluß, aber kein direkter Vergleich mit Thrombolyse bei Diabetikern verfügbar) die Therapie der Wahl.

Aufgrund der Auswirkungen des Myokardinfarktes auf die linksventrikuläre Funktion bei Diabetikern sind eine ACE-Hemmer-Therapie zur Unterstützung der Pumpfunktion und die Verhinderung eines negativen Remodelling zu empfehlen. In einer Subgruppenanalyse von 2790 Diabetikern konnte eine Reduktion der 6-Wochen-Mortalität durch die Gabe eines ACE-Hemmers innerhalb der ersten 24 Stunden nach Infarktereignis signifikant von 44,1% auf 24,5% gesenkt werden, wobei dieser Nutzen deutlicher als bei Nichtdiabetikern ausfiel [Zuanetti et al., 1997, EK Ib]. Die Überlebensrate von Diabetikern nach akutem Herzinfarkt konnte auch durch die Langzeitgabe eines kardioselektiven β -Rezeptorenblockers erhöht werden [Kjekshus et al., 1990, EK IIb; Malmberg et al., 1989; Löwel et al., 2000, EK III]. Wie schon erwähnt, hat die Qualität der Behandlung des Diabetes in der Situation des akuten Myokardinfarkts einen Einfluss auf die Postinfarkt-Prognose. Die rasche parenterale Eumetabolisierung im akuten Herzinfarkt durch Insulin-Glukose-Infusionen mit anschliessender normnaher Blutzuckereinstellung sowie adäquater Komedikation (β -Blocker und Aspirin) führte zu einer deutlichen Reduktion der kurz- („in-hospital“), mittel- (3-Monats-) und langfristigen (1- und 3,4-Jahres-) Sterblichkeit und Rate an Re-Infarkten. So lag die Mortalität nach einem Jahr 11% niedriger, entsprechend betrug die sog. Number-needed-to-treat, um einen Patienten zusätzlich am Leben zu erhalten, ca. 9. Diese Daten der DIGAMI-Studie [Malmberg, 1997, EK Ib; Malmberg et al., 1996, EK Ib; Malmberg et al., 1995, EK Ib, Malmberg et al., 1999] zeigen für Diabetiker, was auch anhand der ECLA-Studie für Nichtdiabetiker evident ist: Die Eumetabolisierung im akuten Infarkt über mindestens 24 Stunden (25% Glukose, 50 IU Normalinsulin, 80 mmol KCL per Liter bei einer Infusionsgeschwindigkeit von 1,5 ml/kg/h) unabhängig von der aktuellen Blutzuckerhöhe verbessert die Einjahres-Überlebensrate um ca. 10 %, wobei der Hauptanteil dieses Behandlungseffektes in der frühen Postinfarktphase liegt [Diaz et al., 1998].

2.2.2.2. Invasive Interventionen

2.2.2.2.1. Kathetergestützte Revaskularisation: Ballondilatation und Stentimplantation

Die Koronarangioplastie (PTCA = perkutane, transluminale Koronarangioplastie) hat als Therapie der Wahl bei Patienten mit Diabetes mellitus einen zu Nichtdiabetikern vergleichbaren Primärerfolg von etwa 90 % [BARI-Investigators, 1997, EK Ib; Stein et al., 1995]. Jedoch 6 bis 12 Monate nach konventioneller Ballonangioplastie wurden bei Diabetikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern eine erhöhte Restenoserate und eine erhöhte Anzahl von Gefäßverschlüssen beobachtet [Holmes, 1984; Stein et al., 1995; Van Belle et al., 1997]. Hinsichtlich des Erfolges einer zusätzlichen Stentimplantation im Vergleich zur alleinigen Angioplastie ist die Evidenz inkonsistent. Insgesamt trifft aber zu, dass nach beiden Interventionsformen bei Diabetikern gegenüber Nicht-Diabetikern die Restenoserate erhöht ist [Kastrati et al., 1997; Carozza et al., 1993]. Der Diabetes mellitus gilt als unabhängiger Risikofaktor für die mit 40-60% mehr als doppelte Restenose-rate 6 Monate nach der PTCA [Rensing et al., 1993]. Dabei hat sich die thrombozytäre Hyperreaktivität neben der Stoffwechselerkrankung Diabetes als wichtigster Prädiktor für die Restenose erwiesen [Bach et al., 1994; Quigley et al., 1989]. Diese Annahme wurde in einer Subgruppenanalyse der EPILOG-Studie gestützt [Kleimann et al., 1998]. In der EPISTENT-Studie konnte bei Diabetikern durch Anwendung des immunologischen Prinzips (Abciximab-Antikörperfragmente) zur Hemmung des thrombozytären GP-IIb/IIIa-Rezeptorintegrins, das über die Fibrinogenbindung die Thrombozytenaggregation vermittelt, eine Prognosenormalisierung über 6 Monate nach Stentimplantation erzielt werden [EPISTENT Investigators, 1998, EK Ib]. In einer weiteren Studie wurde bei Diabetikern 6 Monate nach Stentimplantation die gleiche Erfolgsquote wie bei Nichtdiabetikern beobachtet [Van Belle et al., 1997].

2.2.2.2.2. Operative Revaskularisation – koronare Bypass-Operation

Die Bypasschirurgie kommt um so mehr in Betracht, je weiter fortgeschritten, d.h. diffus und auf mehrere Gefäße verteilt, die Koronarveränderungen vorhanden sind. Dies trifft besonders bei Diabetikern zu. Eine Überlegenheit des Bypasses, speziell des Mammaria-interna-Bypasses, gegenüber der PTCA bei Diabetikern wurde in der BARI-Studie demonstriert [BARI, 1996; EK Ia]. Allerdings standen den PTCA-behandelten Patienten die modernen Strategien der Thrombozytenaggregationshemmung nicht zur Verfügung. Demgegenüber ist eine erhöhte Krankenhausmortalität im Kontext von Bypass-Operationen bei Diabetikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern zu verzeichnen. Diese wird determiniert durch die vorbestehende Linksherzinsuffizienz, den Schweregrad der koronaren Herzkrankheit und eine erhöhte postoperative

Komplikationsrate [Weintraub et al., 1995]. PTCA-Verfahren haben im Vergleich zur koronaren Bypass Chirurgie die Vorteile, dass sie komplikationsärmer sind und mit weniger Aufwand wiederholt werden können.

2.3. Diabetische Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz

Die Ursache der diabetischen Kardiomyopathie ist noch nicht geklärt. Pathologisch-anatomisch finden sich unter anderem Basalmembranverdickungen der Arteriolen und Kapillaren, hypertrophe Myozyten und interstitiale Fibrose [Fein et al., 1985; Factor et al., 1980]. Eine synergistische Beziehung zur arteriellen Hypertonie ist wahrscheinlich. Die diabetische Kardiomyopathie wird als eine Ursache der deutlich erhöhten Komplikationsrate der Diabetiker nach Myokardinfarkt angesehen [Coughlin et al., 1994]. Diabetiker entwickeln häufiger eine Herzinsuffizienz als Nichtdiabetiker. Dies gilt für Patienten mit und ohne Myokardinfarkt [133]. Eine klinisch relevante Linksherzinsuffizienz manifestiert sich 2fach häufiger beim Diabetiker nach überlebtem Myokardinfarkt [Orlander et al., 1994, EK III].

2.3.1. Diagnostik der diabetischen Kardiomyopathie

Diastolische Funktionsstörungen bei normaler Größe der linken Herzkammer und Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Druckes sind frühe Befunde der diabetischen Kardiomyopathie. Nichtinvasiv kann die diastolische Dysfunktion dopplerechokardiographisch am veränderten transmitralen Einstromprofil nachgewiesen werden [Perez et al., 1992]. Zur diastolischen entwickelt sich eine systolische Funktionsstörung, zunächst unter Belastung, später unter Ruhebedingungen, und im weiteren Verlauf eine Dilatation des linken Ventrikels und des linken Vorhofs.

2.3.2. Therapie der diabetischen Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz

Es ist nicht bewiesen, aber naheliegend, dass intensivierete Diabeteseinstellung und die Behandlung der diabetischen Kardiomyopathie ohne Linksherzinsuffizienz den Verlauf positiv beeinflussen. Die Behandlung der systolischen linksventrikulären Funktionsstörung sowie der akuten und chronischen Herzinsuffizienz sollte beim Diabetiker mit den etablierten Therapieformen wie beim Nichtdiabetiker erfolgen, auch wenn vergleichbare Therapieerfolge nicht für alle Stoffgruppen in der Behandlung beim Diabetiker belegt sind. Diabetiker profitieren durch die Behandlung mit ACE-Hemmern stärker als Nichtdiabetiker. Im fortgeschrittenem Stadium der Herzinsuffizienz sind die linksventrikuläre Stimulation, mechanische Unterstützungssysteme und die Herztransplantation als mögliche Therapieoptionen zu berücksichtigen [Hoppe et Erdmann für DGK., 1998, EK IV]

2. Ischämische Herzkrankheiten

Legende der Abkürzungen:

ETDRS-Studie: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

FTT-Fibrinolytic Therapy Trialists

GPIIb/IIIa-Antagonisten: Glykoprotein IIb/IIIa Antagonisten

NO: Nitric Oxide (Stickstoffmonoxid)

APT: Antiplatelet Trialists

TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction

3. Literaturverzeichnis

1. Abadie E, Masquet C, Guiomard A, Passa P: Coronary angiography in diabetic and non-diabetic patients with severe ischaemic heart disease. *Diabete Metab* 1983;9(1):53-57
2. Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PW: The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women. The Framingham Study. *JAMA* 1988;260(23):3456-60
3. Abbud ZA, Shindler DM, Wilson AC, Kostis JB: Effect of diabetes mellitus on short- and long-term mortality rates of patients with acute myocardial infarction: a state-wide study. Myocardial Infarction Data Acquisition System Study Group. *Am Heart J* 1995;130(1):51-8
4. Adachi H, Hashimoto R, Tsuruta M, Jacobs DR, Jr., Crow RS, Imaizumi T: Hyperinsulinemia and the development of ST-T electrocardiographic abnormalities. An 11-year follow-up study. *Diabetes Care* 1997;20(11):1688-92. Evidenzklasse IIb
5. Ahluwalia G, Jain P, Chugh SK, Wasir HS, Kaul U: Silent myocardial ischemia in diabetics with normal autonomic function. *Int J Cardiol* 1995;48(2):147-53
6. American Diabetes Association, American College of Cardiology. Consensus Development Conference on the Diagnosis of Coronary Heart Disease in People with Diabetes, 10-11 February, 1998, Miami, Florida. <http://www.diabetes.org/ClinicalDiabetes/v16n41998/Consensus.htm> 1998:1-14. Evidenzklasse IV
7. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2000. *Diabetes Care* 2000; 23. Evidenzklasse IV
8. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994;308(6921):81-106. Evidenzklasse III
9. Assmann G, Schulte H: The Prospective Cardio-vascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988;116(6 Pt 2):1713-24
10. Assmann G, Cullen P, Schulte H: The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998;19 Suppl A:A2-11. Evidenzklasse III
11. Bach R, Jung F, Kohsiek I, Ozbek C, Spitzer S, Scheller B et al.: Factors affecting the restenosis rate after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Thromb Res* 1994;74 Suppl 1:555-67
12. BARI; The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Investigators. Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1122-9 Evidenzklasse Ib

3. Literaturverzeichnis

- 12a. BARI; The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Investigators: Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med.* 1996 335: 217-25 Evidenzklasse Ib
13. 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 Rein-farction Israeli Nifedipine Trial. *Am Heart J* 1997;133(3):290-6
14. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB: Diabetes, intermittent claudication, and risk of cardiovascular events. The Framingham Study. *Diabetes* 1989;38(4):504-9
15. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2000;36(3):970-1062. Evidenzklasse IV
16. Burchfiel CM, Reed DM, Marcus EB, Strong JP, Hayashi T: Association of diabetes mellitus with coronary atherosclerosis and myocardial lesions. An autopsy study from the Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol* 1993;137(12):1328-40
17. Butler WJ, Ostrander LD Jr., Carman WJ, Lamphiear DE: Mortality from coronary heart disease in the Tecumseh study. Long-term effect of diabetes mellitus, glucose tolerance and other risk factors. *Am J Epidemiol* 1985;121(4):541-7
- 17a. Canto JG: Prevalence, Clinical Characteristics and Mortality among Patients with Myocardial Infarction Presenting Chest Pain. *JAMA* 2000; 283: 3223-3229
18. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348(9038):1329-39. Evidenzklasse Ib
19. Caracciolo EA, Chaitman BR, Forman SA, Stone PH, Bourassa MG, Sopko G et al.: Diabetics with coronary disease have a prevalence of asymptomatic ischemia during exercise treadmill testing and ambulatory ischemia monitoring similar to that of nondiabetic patients. An ACIP database study. ACIP Investigators. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot Investigators. *Circulation* 1996;93(12):2097-105 Evidenzklasse IIb
20. Carrozza JP Jr., Kuntz RE, Fishman RF, Baim DS: Restenosis after arterial injury caused by coronary stenting in patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1993;118(5):344-9
21. Coughlin SS, Neaton JD, Sengupta A, Kuller LH: Predictors of mortality from idiopathic dilated cardiomyopathy in 356,222 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1994;139(2):166-72

22. 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(11):1632-41. Evidenzklasse IIb
23. Curb JD, Rodriguez BL, Burchfiel CM, Abbott RD, Chiu D, Yano K: Sudden death, impaired glucose tolerance, and diabetes in Japanese American men. *Circulation* 1995;91(10):2591-5
24. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H et al.: Effect of diuretic-based antihyper-tensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hyper-tension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996;276(23):1886-92. Evidenzklasse IIb
25. Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE: Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *BMJ* 1990;300(6720):297-300. Evidenzklasse III
26. Damsgaard EM, Froland A, Mogensen CE: Over-mortality as related to age and gender in patients with established non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1997;11(2):77-82. Evidenzklasse IIb
27. DCCT Research Group. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol* 1995;75(14):894-903. Evidenzklasse Ib
28. de Grauw WJ, van de Lisdonk EH, van den Hoogen HJ, van Weel C: Cardiovascular morbidity and mortality in type 2 diabetic patients: a 22-year historical cohort study in Dutch general practice. *Diabet Med* 1995;12(2):117-122
29. DECODE-study group. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. The DECODE-study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic Criteria in Europe*. *Diabetologia* 1999;42(6):647-54
30. Dekker JM, Feskens EJ, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Kromhout D. QTc duration is associated with levels of insulin and glucose intolerance. The Zutphen Elderly Study. *Diabetes* 1996;45(3):376-80
31. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S et al: Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996;334(15):952-7. Evidenzklasse IIb
32. Di Pasquale G, Pinelli G, Tartagni F, Manini GL, Dondi M: Effort angina pectoris without electro-cardiographic changes in coronary disease patients: correlations between scintigraphic and coronary angiographic findings. *Int J Cardiol* 1986;12(2):243-53
33. Diaz R, Paolasso EA, Piegas LS, Tajer CD, Moreno MG, Corvalan R, et al.: Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA (Estudios Cardio-logicos Latinoamerica) Collaborative Group. *Circulation* 1998;98(21):2227-34

3. Literaturverzeichnis

34. Dierkx RI, van de Hoek W, Hoekstra JB, Erkelens DW: Smoking and diabetes mellitus. *Neth J Med* 1996;48(4):150-62
35. Dinneen S, Gerstein H: The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997;157(13):1413-18. Evidenzklasse IV
36. Donahue RP, Orchard TJ: Diabetes mellitus and macrovascular complications. An epidemiological perspective. *Diabetes Care* 1992;15(9):1141-1155. Evidenzklasse IV
37. EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. The EPILOG Investigators. *N Engl J Med* 1997;336(24):1689-96
38. EpiStent Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein- IIb/IIIa blockade. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1998;352(9122):87-92. Evidenzklasse Ib
39. European Arterial Risk Policy Group, International Diabetes Federation European Region. A strategy for arterial risk assessment and management in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. European Arterial Risk Policy Group on behalf of the International Diabetes Federation European Region. *Diabet Med* 1997;14(7): 611-21. Evidenzklasse IV
40. Factor SM, Okun EM, Minase T: Capillary microaneurysms in the human diabetic heart. *N Engl J Med* 1980;302(7):384-8
41. Fava S, Azzopardi J, Muscat HA, Fenech FF: Factors that influence outcome in diabetic subjects with myocardial infarction. *Diabetes Care* 1993;16(12):1615-8. Evidenzklasse III
42. Fein FS, Sonnenblick EH: Diabetic cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27(4): 255-70
43. Fibrinolytic Therapy Trialists. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994;343(8893):311-22. Evidenzklasse Ib
44. Fontbonne A, Charles MA, Thibault N, Richard JL, Claude JR, Warnet JM et al.: Hyperinsulinaemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective Study, 15-year follow-up. *Diabetologia* 1991;34(5):356-361. Evidenzklasse III
45. Fuller JH, McCartney P, Jarrett RJ, Keen H, Rose G, Shipley MJ, et al.: Hyperglycaemia and coronary heart disease: the Whitehall study. *J Chronic Dis* 1979;32(11-12):721-8
46. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H: Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall study. *Lancet* 1980;1(8183):1373-6. Evidenzklasse III

47. Garcia M, McNamara P, Gordon T, Kannel WB: Cardiovascular complications in diabetics. *Adv Metab Disord* 1973;2:Suppl 2:493-9
48. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moye LA, Howard BV, Howard WJ et al: Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators. *Circulation* 1998;98(23):2513-9
49. Granger CB, Califf RM, Young S, Candela R, Samaha J, Worley S et al.: Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(4):920-5
50. Hadden DR, Patterson CC, Atkinson AB, Kennedy L, Bell PM, McCance DR et al: Macrovascular disease and hyperglycaemia: 10-year survival analysis in Type 2 diabetes mellitus: the Belfast Diet Study. *Diabet Med* 1997;14(8):663-672. Evidenzklasse IIb
51. 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(4):229-234. Evidenzklasse IIa
52. Hanefeld M, Schmechel H, Schwanebeck U, Lindner J: Predictors of coronary heart disease and death in NIDDM: the Diabetes Intervention Study experience. *Diabetologia* 1997;40 Suppl 2:S123-4. Evidenzklasse III
53. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S et al: Effects of intensive bloodpressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351(9118):1755-1762. Evidenzklasse Ib
54. Head J, Fuller JH: International variations in mortality among diabetic patients: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetologia* 1990;33(8):477-481
55. Holmes DR Jr., Vlietstra RE, Smith HC, Vetrovec GW, Kent KM, Cowley MJ, et al: Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Cardiol* 1984;53(12):77C-81C
56. Hoppe UC, Erdmann E: Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Zeitschrift für Kardiologie* 1998;87:645-661. Evidenzklasse IV
57. Howard G, Wagenknecht L, Burke G, Diez-Roux A, Evans G, McGovern P et al: Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA* 1998;279(2):119-124. Evidenzklasse IIb

3. Literaturverzeichnis

58. Ingelfinger JA, Bennett PH, Liebow IM, Miller M: Coronary heart disease in the Pima Indians. Electrocardiographic findings and postmortem evidence of myocardial infarction in a population with a high prevalence of diabetes mellitus. *Diabetes* 1976;25(7):561-5
59. Iwasaka T, Takahashi N, Nakamura S, Sugiura T, Tarumi N, Kimura Y et al.: Residual left ventricular pump function after acute myocardial infarction in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1992;15(11):1522-6
60. Janka HU, Grunwald P, Waldmann G, Standl E, Mehnert H: ECG during rest as an indicator of vascular changes in diabetic patients. *Med Klin [Prax]* 1982;77(7):42-9
61. Janka HU, Balleshofer B, Becker A, Gick MR, Hartmann J, Fung D et al.: Das metabolische Syndrom als potenter kardiovaskulärer Risikofaktor für vorzeitigen Tod bei Typ-II-Diabetikern. *Diabetes und Stoffwechsel* 1992;1:2-7. Evidenzklasse IIa
62. Jarrett RJ, McCartney P, Keen H: The Bedford survey: ten year mortality rates in newly diagnosed diabetics, borderline diabetics and normoglycaemic controls and risk indices for coronary heart disease in borderline diabetics. *Diabetologia* 1982;22(2):79-84
63. Jarrett RJ, Keen H, McCartney P: The Whitehall Study: ten year follow-up report on men with impaired glucose tolerance with reference to worsening to diabetes and predictors of death. *Diabet Med* 1984;1(4):279-83
64. Jonas M, Reicher-Reiss H, Boyko V, Shotan A, Mandelzweig L, Goldbourt U et al.: Usefulness of beta-blocker therapy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. *Am J Cardiol* 1996;77(15):1273-7. Evidenzklasse IIa
65. Kahn JK, Sisson JC, Vinik AI: QT interval prolongation and sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64(4):751-4. Evidenzklasse III
66. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP: Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974;34(1):29-34. Evidenzklasse III
67. Kannel WB, McGee DL: Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care* 1979a;2(2):120-6. Evidenzklasse III
68. Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979b;241(19):2035-8. Evidenzklasse III
69. Kanters SD, Banga JD, Stolk RP, Algra A: Incidence and determinants of mortality and cardiovascular events in diabetes mellitus: a meta-analysis. *Vasc Med* 1999;4(2):67-75
70. Karlson BW, Herlitz J, Hjalmarson A: Prognosis of acute myocardial infarction in diabetic and non-diabetic patients. *Diabet Med* 1993;10(5):449-54

71. Kastrati A, Schomig A, Elezi S, Schuhlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, et al.: Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(6):1428-36
72. Kempler P, Varadi A, Kadar E, Hermanyi Z, Tamas G: QT-Zeit-Verlängerung bei Typ-I- und Typ-II-Diabetikern: eine enge Korrelation zur autonomen kardialen Neuropathie. *Diabetes und Stoffwechsel* 1992;1:257-260. Evidenzklasse IIb
73. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Currier JW: Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996;94(8):1818-25
74. Kjekshus J, Gilpin E, Cali G, Blackey AR, Henning H, Ross J Jr: Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990;11(1):43-50. Evidenzklasse IIb
75. Kleiman NS, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Miller DP, Aguirre FV, Anderson KM et al.: Diabetes mellitus, glycoprotein IIb/IIIa blockade, and heparin: evidence for a complex interaction in a multicenter trial. EPILOG Investigators. *Circulation* 1998;97(19):1912-20
76. Klein R, Klein BE. Relation of glycemic control to diabetic complications and health outcomes. *Diabetes Care* 1998;21 Suppl 3:C39-43
77. Koistinen MJ, Huikuri HV, Pirttiaho H, Linnaluoto MK, Takkunen JT: Evaluation of exercise electrocardiography and thallium tomographic imaging in detecting asymptomatic coronary artery disease in diabetic patients. *Br Heart J* 1990;63(1):7-11
78. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, Leland OS, Busick EJ, Asmal AC et al: Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987;59(8):750-5
79. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M: NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes* 1994;43(8):960-967. Evidenzklasse IIb
80. Lehto S, Pyorala K, Miettinen H, Ronnema T, Palomaki P, Tuomilehto J et al: Myocardial infarct size and mortality in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1994;236(3):291-297
81. Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M: Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. *Stroke* 1996;27(1):63-8
82. Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M: Cardiovascular risk factors clustering with endogenous hyperinsulinaemia predict death from coronary heart disease in patients with Type II diabetes. *Diabetologia* 2000;43(2):148-55. Evidenzklasse IIb
83. Liao D, Sloan RP, Cascio WE, Folsom AR, Liese AD, Evans GW et al.: Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 1998;21(12):2116-22. Evidenzklasse III

3. Literaturverzeichnis

84. Löwel H, Dinkel R, Hörmann A, Stieber J, Görtler E: Herzinfarkt und Diabetes. Ergebnisse der Augsburger Herzinfarkt-Follow-up Studie 1985 bis 1990. *Diabetes und Stoffwechsel* 1996;5:19-23. Evidenzklasse III
85. Löwel H, Stieber J, Koenig W, Thorand B, Hörmann A, Gostomzyk J et al.: Das Diabetes-bedingte Herzinfarkttrisiko in einer süddeutschen Bevölkerung: Ergebnisse der MONICA-Augsburg-Studien 1985-1994. *Diabetes und Stoffwechsel* 1999;8:11-21. Evidenzklasse III
86. 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(2):218-26. Evidenzklasse III
87. Malmberg K, Herlitz J, Hjalmarson A, Ryden L: Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetics with suspected acute myocardial infarction. Retrospective data from two large studies. *Eur Heart J* 1989;10(5):423-8
88. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A et al.: Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(1):57-65. Evidenzklasse Ib
89. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenstrom A, Wedel H: Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. DIGAMI Study Group. *Diabetes Insulin-Glucose in Acute Myocardial Infarction*. *Eur Heart J* 1996;17(9):1337-1344. Evidenzklasse Ib
90. Malmberg K: Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997;314(7093):1512-1515. Evidenzklasse Ib
91. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L: Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999;99(20):2626-32
92. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D et al.: Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000;102(9):1014-9. Evidenzklasse III
93. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Manttari M, Heinonen OP et al.: Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992;85(1):37-45. Evidenzklasse Ib

94. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Krolewski AS, Rosner B et al.: A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 1991;151(6):1141-7. Evidenzklasse IIb
95. Margolis JR, Kannel WS, Feinleib M, Dawber TR, McNamara PM: Clinical features of unrecognized myocardial infarction-silent and symptomatic. Eighteen year follow-up: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1973;32(1):1-7
96. Meier IJ, Klamann A, Heimesaat M, Sarfert P, Schmiegel W, Nauck MA: Prädiktoren eines letalen Verlaufs von Myokardinfarkten bei Typ 2-Diabetikern. *Diabetes und Stoffwechsel* 2000;9:149-155
97. Milani M, Longoni A, Maderna M: Effects of picotamide, an antiplatelet agent, on cardiovascular, events in 438 claudicant patients with diabetes: a retrospective analysis of the ADEP study. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42(6):782-5
98. Morrish NJ, Stevens LK, Head J, Fuller JH, Jarrett RJ, Keen H. A: prospective study of mortality among middle-aged diabetic patients (the London Cohort of the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics) I: Causes and death rates. *Diabetologia* 1990;33(9):538-41. Evidenzklasse III
99. Moy CS, LaPorte RE, Dorman JS, Songer TJ, Orchard TJ, Kuller LH et al.: Insulin-dependent diabetes mellitus mortality. The risk of cigarette smoking. *Circulation* 1990;82(1):37-43
100. Naas AA, Davidson NC, Thompson C, Cummings F, Ogston SA, Jung RT et al.: QT and QTc dispersion are accurate predictors of cardiac death in newly diagnosed non-insulin dependent diabetes: cohort study. *BMJ* 1998;316(7133):745-6. Evidenzklasse IIb
101. 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(5):632-41. Evidenzklasse III
102. Nesto RW, Phillips RT, Kett KG, Hill T, Perper E, Young E et al.: Angina and exertional myocardial ischemia in diabetic and nondiabetic patients: assessment by exercise thallium scintigraphy. *Ann Intern Med* 1988;108(2):170-5
103. Neuzner J, Kornecki P, Kremer P, Grebe S, Schlepper M: Dipyridamole thallium-201 myocardial scintigraphy in coronary diagnosis; a comparison of methods with thallium-201 myocardial scintigraphy after ergometer stress. *Z Kardiologie* 1987;76(12):737-43
104. Niakan E, Harati Y, Rolak LA, Comstock JP, Rokey R: Silent myocardial infarction and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Arch Intern Med* 1986;146(11):2229-30
105. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S et al.: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28(2):103-117. Evidenzklasse Ib

3. Literaturverzeichnis

106. Orlander PR, Goff DC, Morrissey M, Ramsey DJ, Wear ML, Labarthe DR et al.: The relation of diabetes to the severity of acute myocardial infarction and post-myocardial infarction survival in Mexican-Americans and non-Hispanic whites. The Corpus Christi Heart Project. *Diabetes* 1994;43(7):897-902. Evidenzklasse III
107. Palatini P, Casiglia E, Julius S, Pessina AC: High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men. *Arch Intern Med* 1999;159(6):585-92
108. Panzram G. Epidemiologic data on excess mortality and life expectancy in insulin-dependent diabetes mellitus-critical review. *Exp Clin Endocrinol* 1984;83(1):93-100
109. Panzram G: Mortality and survival in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987a;30((3)):123-131. Evidenzklasse IV
110. Panzram G, Pissarek D, Lundershausen R, Schauer UJ: Prospective follow-up studies in long-term diabetes. Results of the Erfurt study. *Dtsch Med Wochenschr* 1987b;112(34):1283-7
111. Patrono C, Davi G: Antiplatelet agents in the prevention of diabetic vascular complications. *Diabetes Metab Rev* 1993;9(3):177-88. Evidenzklasse IIb
112. Perez JE, McGill JB, Santiago JV, Schechtman KB, Waggoner AD, Miller JG et al.: Abnormal myocardial acoustic properties in diabetic patients and their correlation with the severity of disease. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(6):1154-62
113. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein H, Vestbo J: Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998;316(7137):1043-1047. Evidenzklasse IIb
114. Price JF, Lee AJ, Fowkes FG: Hyperinsulinaemia: a risk factor for peripheral arterial disease in the non-diabetic general population. *J Cardiovasc Risk* 1996;3(6):501-5
115. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G: Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997;20(4):614-20. Evidenzklasse Ib
116. Quigley PJ, Hlatky MA, Hinojara T, Rendall DS, Perez JA, Phillips HR et al.: Repeat percutaneous transluminal coronary angioplasty and predictors of recurrent restenosis. *Am J Cardiol* 1989;63(7):409-13
117. Ranjadayalan K, Umachandran V, Ambepityia G, Kopelman PG, Mills PG, Timmis AD: Prolonged anginal perceptual threshold in diabetes: effects on exercise capacity and myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1990;16(5):1120-4
118. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37(12):1595-607. Evidenzklasse III
119. Rensing BJ, Hermans WR, Vos J, Tijssen JG, Rutch W, Danchin N et al.: Luminal narrowing after percutaneous transluminal coronary angioplasty. A study of clinical, procedural, and lesional factors related to long-term angiographic outcome. Coronary Artery Restenosis Prevention on Repeated Throm-boxane Antagonism (CARPORT) Study Group. *Circulation* 1993;88(3):975-85

120. Rösen P, Pogatsa G, Tschöpe D, Addicks K, Reinauer H: Diabetic cardiopathy. Patho-physiologic concepts and therapeutic approaches. *Klin Wochenschr* 1992;69 Suppl 29:3-15
121. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med.* 1999; 341:410–418. Evidenzklasse Ib
122. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med.*; 1996 335:1001-9. Evidenzklasse Ib
123. Savage MP, Krolewski AS, Kenien GG, Lebeis MP, Christlieb AR, Lewis SM: Acute myocardial infarction in diabetes mellitus and significance of congestive heart failure as a prognostic factor. *Am J Cardiol* 1988;62(10 Pt 1):665-9
124. Savage S, Estacio RO, Jeffers B, Schrier RW: Urinary albumin excretion as a predictor of diabetic retinopathy, neuropathy, and cardiovascular disease in NIDDM. *Diabetes Care* 1996;19(11):1243-8
125. Sawicki PT, Dahne R, Bender R, Berger M: Prolonged QT interval as a predictor of mortality in diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1996;39(1):77-81. Evidenzklasse III
126. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA et al.: ACC/AHA Guidelines for Coronary Angiography: Executive Summary and Recommendations: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation* 1999;99(17):2345-2357. Evidenzklasse IV
127. Scheidt-Nave C, Barrett-Connor E, Wingard DL: Resting electrocardiographic abnormalities suggestive of asymptomatic ischemic heart disease associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus in a defined population. *Circulation* 1990;81(3): 899-906
128. Scherbaum WA, Lauterbach KW, Renner R: Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG: Management der Hypertonie beim Patienten mit Diabetes mellitus. Deutsche Diabetes Gesellschaft Köln, 2000. Evidenzklasse IV
129. Schmechel H, Fischer S, Lippold C, Schulze J, Hanefeld M, Haller H: Cardiologic findings in newly manifested type II diabetics of the diabetes intervention study. *Z Gesamte Inn Med* 1986;41(9):256-60
130. Schrier RW, Estacio RO, Jeffers B: Appropriate Blood Pressure Control in NIDDM (ABCD) Trial. *Diabetologia* 1996;39(12):1646-54. Evidenzklasse Ib
131. 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(9): 1050-4. Evidenzklasse IIb

3. Literaturverzeichnis

132. Simon A, Giral P, Levenson J: Extracoronary atherosclerotic plaque at multiple sites and total coronary calcification deposit in asymptomatic men. Association with coronary risk profile. *Circulation* 1995;92(6):1414-21
133. Singer DE, Moulton AW, Nathan DM: Diabetic myocardial infarction. Interaction of diabetes with other preinfarction risk factors. *Diabetes* 1989;38(3):350-7
134. Singer DE, Nathan DM, Anderson KM, Wilson PW, Evans JC: Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes* 1992;41(2):202-8
135. Smith JW, Marcus FI, Serokman R: Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984;54(7):718-21
136. Sprafka JM, Burke GL, Folsom AR, McGovern PG, Hahn LP: Trends in prevalence of diabetes mellitus in patients with myocardial infarction and effect of diabetes on survival. The Minnesota Heart Survey. *Diabetes Care* 1991;14(7):537-43
137. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D: Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16(2):434-444. Evidenzklasse IIb
138. Standl E, Balletshofer B, Dahl B, Weichenhain B, Stiegler H, Hormann A et al.: Predictors of 10-year macrovascular and overall mortality in patients with NIDDM: the Munich General Practitioner Project. *Diabetologia* 1996;39(12):1540-1545. Evidenzklasse IIb
139. Standl E, Schnell O: A new look at the heart in diabetes mellitus: from ailing to failing. *Diabetologia* 2000;43:1455-1469. Evidenzklasse IV
140. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, Cohen-Bernstein CL, Grosswald R, Liberman HA et al.: Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995;91(4):979-89
141. Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, Dayanikli F, Ficaro E, Sandford T et al.: Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes: implications for enhanced cardiovascular risk. *Circulation* 1998;98(10):961-8. Evidenzklasse IIa
142. Stone PH, Muller JE, Hartwell T, York BJ, Rutherford JD, Parker CB et al.: The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989;14(1):49-57
143. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al.: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321(7258):405-12. Evidenzklasse III
144. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S): Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease) *Lancet*. 1994; 344:1383-9. Evidenzklasse Ib

145. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1998;339:1349-57 Evidenzklasse Ib
146. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342:145-153. Evidenzklasse Ib
147. Tikkanen M, Laakso M, Ilmonen M, Helve E, Kaarsalo E, Kilkki E et al.: Treatment of hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia with simvastatin and gemfibrozil in patients with NIDDM. A multicenter comparison study. *Diabetes Care* 1998;21(4):477-81
148. Trochu JN, Cantarovich D, Renaudeau J, Patra O, du Roscoat P, Helias J: Assessment of coronary artery disease by thallium scan in type-1 diabetic uremic patients awaiting combined pancreas and renal transplantation. *Angiology* 1991;42(4):302-7
149. Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Molarius A, Forsen T, Rastenyte D, Sarti C et al.: Incidence of cardiovascular disease in Type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia* 1998;41(7):784-90
150. UKPDS Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317(7160):703-13. Evidenzklasse Ib
151. UKPDS Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352(9131):837-53. Evidenzklasse Ib
152. UKPDS Group: Effect of Intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type-2 diabetes (UKPDS 34) *Lancet* 1998; 352: 854-865. Evidenzklasse Ib
153. Ulvenstam G, Aberg A, Bergstrand R, Johansson S, Pennert K, Vedin A et al.: Long-term prognosis after myocardial infarction in men with diabetes. *Diabetes* 1985;34(8):787-92
154. Uusitupa MJ, Niskanen LK, Siitonen O, Voutilainen E, Pyörälä K: Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia* 1993;36:1175-1184
155. Valensi P, Sachs RN, Lormeau B, Taupin JM, Ouzan J, Blasco A et al.: Silent myocardial ischaemia and left ventricle hypertrophy in diabetic patients. *Diabetes Metab* 1997;23(5):409-16

3. Literaturverzeichnis

156. Van Belle E, Bauters C, Hubert E, Bodart JC, Abolmaali K, Meurice T et al.: Restenosis rates in diabetic patients: a comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation* 1997;96(5):1454-60
157. Waller BF, Palumbo PJ, Lie JT, Roberts WC: Status of the coronary arteries at necropsy in diabetes mellitus with onset after age 30 years. Analysis of 229 diabetic patients with and without clinical evidence of coronary heart disease and comparison to 183 control subjects. *Am J Med* 1980;69(4):498-506
158. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP: Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1998;21(7):1167-72
159. Weintraub WS, Jones EL, Craver JM, Grosswald R, Guyton RA: In-hospital and long-term outcome after reoperative coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1995;92(9 Suppl):II50-7
160. Welin L, Eriksson H, Larsson B, Ohlson LO, Svardsudd K, Tibblin G: Hyperinsulinaemia is not a major coronary risk factor in elderly men. The study of men born in 1913. *Diabetologia* 1992;35(8):766-70
161. WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics: Prevalence of small vessel and large vessel disease in diabetic patients from 14 centres. The World Health Organisation Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. Diabetes Drafting Group. *Diabetologia* 1985;28 Suppl:615-40
162. Wolf PA, RB DA, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ: Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1988;259(7):1025-9
163. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, Green-house SW, Thompson MA, Rohrbeck SC et al.: Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(7):1661-9
164. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Franzosi M, Santoro L, Tognoni G: Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 study. *Circulation* 1997;96(12):4239-45. Evidenzklasse Ib

Dieses Heft wird Ihnen überreicht von



Stiftung in der
Deutschen
Diabetes-Stiftung

Mitglied (korrresp.) der Nationalen
Herz- Kreislaufkonferenz NHKK

Stiftung zur
Bekämpfung von
Herz- Kreislauf- und
Gefäßerkrankungen

Auf'm Hennekamp 65
40225 DÜSSELDORF
E-mail:
sthhd@uni-duesseldorf.de
Web:
www.stiftung-dhd.de

- 1 allgemeine Aussagen zum Diabetes mellitus
- 2 spezifische Empfehlungen zum Diabetes mellitus
- 3 spezifische Empfehlungen zu Komplikationen