

**Evidenzbasierte Leitlinie  
der Deutschen Diabetes-Gesellschaft**



[www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de)

## **Diagnostik und Therapie von Herzerkrankungen bei Diabetes mellitus**

**Autoren:**

D. Tschöpe, B. Stratmann, E. Standl, S. Eckert, H.U. Janka, E. Erdmann, M. Behrens, R.H. Strasser, R. Dörr, W. Motz, S. Jacob, H. Gohlke, D. Horstkotte

**Herausgeber:**

W. A. Scherbaum, W. Kerner

1. Aktualisierung: 05/2006

<b>Vorwort</b>	<b>7</b>
<b>Methodik</b>	<b>11</b>
<b>Diabetes mellitus und Herz</b>	<b>15</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>15</b>
1.1. Risikofaktoren	15
1.1.1. Hyperglykämie	16
1.1.2. Insulinresistenz/Hyperinsulinämie	17
1.1.3. Lipidstoffwechselstörungen	17
1.1.4. Hypertonie	18
1.1.5. Rauchen	18
1.1.6. Hyperkoagulabilität	18
<b>2. Ischämische Herzkrankheiten</b>	<b>20</b>
2.1. Endotheliale Dysfunktion und koronare Herzkrankheit	21
2.1.1. Definition der koronaren Herzkrankheit und diabetestypische Besonderheiten	21
2.1.2. Diagnose der koronaren Herzkrankheit	23
2.1.2.1. Indikation zur kardialen Diagnostik	23
2.1.2.2. Diagnostische Verfahren	25
2.1.2.2.1. Belastungs-EKG	28
2.1.2.2.2. Stressechokardiographie	28
2.1.2.2.3. SPECT-Myokardszintigraphie	30
2.1.2.2.4. Stellenwert des Stress-Imaging bei symptomatischer und asymptomatischer KHK	31
2.1.3. Strategien der Primär- und Sekundärprävention	32
2.1.4. Medikamentöse Therapieprinzipien	33
2.2. Myokardinfarkt	34
2.2.1. Epidemiologie und diabetesspezifische Besonderheiten	34
2.2.2. Behandlung des akuten Myokardinfarktes	35
2.2.2.1. Pharmakologische Interventionen	35
2.2.2.2. Invasive Interventionen	36
2.2.2.2.1. Revaskularisierungstherapie in der Akutphase – Akutes Koronarsyndrom (ACS) mit und ohne persistierende ST-Hebung	36
2.2.2.2.2. elektive Revaskularisierungstherapie: Percutane Coronarintervention (PCI) und coronare Bypass-Operation	38
2.2.2.2.3. Prävention eines Kontrastmittel-induzierten Nierenversagens	38
2.3. Diabetische Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz	39
2.3.1. Diagnostik der diabetischen Kardiomyopathie	40
2.3.2. Therapie und Prognose	40
2.3.3. Orale Antidiabetika und Herzinsuffizienz	41
2.3.4. Herztransplantation	41
<b>3. Literaturverzeichnis</b>	<b>42</b>

## Diagnostik und Therapie von Herzerkrankungen bei Diabetes mellitus

### 1. Einleitung

Die Prävalenz einer (prä-)diabetischen Stoffwechsellage in der deutschen Bevölkerung ist hoch. Etwa 40% der Bevölkerung (35% der Frauen und 45% der Männer) im Alter von 55-74 Jahren, die besonders durch die koronare Herzerkrankung gefährdet ist, haben entweder eine verminderte Glukosetoleranz oder einen (nicht erkannten) Diabetes (Rathmann et al., 2003 EK III).

Makroangiopathische Komplikationen und insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen sind die Hauptursache für die hohe Morbidität und Mortalität bei Diabetikern (Abbott et al., 1988; Assmann & Schulte, 1988; Garcia et al., 1973; Head & 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., 1987b; 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 wurde wegen der engen Assoziation mit Herz-Kreislauf-Krankheiten als ein Hochrisikozustand („Hochrisikoäquivalent“) bezeichnet, vergleichbar dem Risiko von Nichtdiabetikern nach einem erlebten Herzinfarkt (National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel 2002 EK IV, Howard 2006, EK IIb).

Die wesentlichen Krankheitsbilder der diabetischen Makroangiopathie sind:

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

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

#### 1.1. Risikofaktoren

Wichtige kardiovaskuläre Risikofaktoren sind Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen und Hyperkoagulabilität - meist im pathophysiologischen Kontext mit Insulinresistenz - sowie Rauchen, Alter, Geschlecht, positive Familienanamnese für Makroangiopathie, Sozialstatus sowie die Hyperglykämie selbst. Gleichzeitig bestehender Diabetes mellitus steigert die negativen Auswirkungen der anderen Risikofaktoren auf das Gefäßsystem um ein Mehrfaches (Stamler et al., 1993, EK IIb). Nahezu alle genannten Risikofaktoren beeinflussen sich gegenseitig. Die Betreuung von Diabetikern sollte deshalb die Reduktion des kardiovaskulären Globalrisikos berücksichtigen (Gohlke et al., 2001, DeBacker et al., 2003, EK IV).

### 1.1.1. Hyperglykämie

Eine Vielzahl von epidemiologischen Untersuchungen haben klar aufgezeigt, dass das makrovaskuläre Erkrankungsrisiko mit der Höhe der Blutzucker- bzw. HbA1c-Konzentrationen ansteigt (Coutinho et al., 1999 EK IIb, Gerstein et al., 2003 EK IIb, Asia Pacific cohort Studies Collaboration, 2004 EK IIb, Nakagami et al., 2004 EK IIb, Selvin et al., 2005 EK IIb). Die Rate an Herz-Kreislauf-Mortalität (Uusitupa et al., 1993 EK IIb, Standl et al., 1996 EK IIb, deVegt et al., 1999, EK IIb) und Gesamtmortalität (Janka et al., 1992, EK IIb, Hanefeld et al., 1997, EK IIb, Balkau et al., 1998, EK IIb, deVegt et al., 1999, EK IIb), koronarer Herzkrankheit (Bartnik et al., 2004, EK IIb, Blake et al., 2004, EK IIb), Myokardinfarkt (Kuusisto et al., 1994, EK IIb, Stratton et al., 2000, EK Ib), Herzinsuffizienz (Iribarren et al., 2001, EK IIb), Schlaganfall (Lehto et al., 1996, EK IIb), arterielle Plaquebildung (Jorgensen et al., 2004, EK IIb, Bonora et al., 2000, EK IIb, Temelkova-Kurktschiev et al., 2000, EK IIb) und die Verschlusskrankheit der peripheren Arterien (Adler et al., 2002, EK Ib, Resnick et al., 2004, EK IIb) nimmt mit steigenden Blutzuckerwerten deutlich zu. Nach dem Augsburger Herzinfarkt-Register haben diabetische Männer ein 3,7fach, diabetische Frauen gar ein 5,9fach höheres Risiko für die myokardiale Ischämie als Nichtdiabetiker (Löwel et al., 1999, EK IIb). In der ARIC-Studie lag das relative Risiko für die koronare Herzkrankheit in der höchsten HbA1c-Quintile im Vergleich zur niedrigsten bei 2,37 (CI 1,50-3,72) (Selvin et al., 2005, EK IIb).

Chronische Hyperglykämie und erhöhte HbA1c-Werte sind ein unabhängiger Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit bereits im nicht-diabetischen und prädiabetischen Bereich (Selvin et al., 2004, EK IIb, Levitan et al., 2004, EK III, Saydah et al., 2001, EK IIb, Khaw et al., 2004, EK IIb, Espinola-Klein et al., 2004, EK III). Dabei besteht bei den Blutzucker- und HbA1c-Werten kein Schwellenwert für das Herz-Kreislauf-Risiko (Harris & Eastman, 1998, EK III, Stratton et al., 2000, EK Ib, Khaw et al., 2004, EK IIb). In den meisten Untersuchungen ist die postprandiale Hyperglykämie ein besserer Prädiktor für die Mortalität als der Nüchternblutzucker (DECODE study group, 2001, EK IIb, The Cardiovascular Health Study, 2002, EK IIb, Shaw et al., 1999, Qiao et al., 2002, EK IIb) oder HbA1c-Wert (de Vegt et al., 1999, EK IIb). Mit steigenden Blutzuckerwerten erhöhen sich aber auch andere Faktoren der Insulinresistenz (metabolisches Syndrom), die den Diabetes zu einem Hochrisikozustand für die koronare Herzkrankheit werden lassen (Meigs et al., 1998, EK IIb, Heine et al., 2002, EK IV, Selvin et al., 2005b, EK III).

In der UKPDS-Studie wurde besonders sorgfältig durch zahlreiche, über viele Jahre durchgeführte Messungen der Glykämie (und des HbA1c-Wertes) diese Beziehung dokumentiert (Stratton et al., 2000, EK Ib). Eine Reduktion des mittleren HbA1c-Wertes von 1% (z.B. von 7,5% auf 6,5%) ging mit einer Risikoreduktion für Tod um 21% und für Myokardinfarkt um 14% einher. Diese Analysen sind in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der UKPDS-Interventionstudien, bei denen unter Sulfonylharnstoffen oder Insulin eine 16%ige Risikoreduktion für Myokardinfarkt ( $p=0,052$ ) gefunden wurde (UKPDS-Group, 1998a, EK Ib). Besondere Aufmerksamkeit hat die Beziehung von Glykämie beim akuten Herzinfarkt gefunden. Die Hyperglykämie ist bei Diabetikern wie auch bei Nichtdiabetikern in der akuten Phase der Myokardischämie ein prognostisch ungünstiger Faktor (Malmberg et al., 2005, EK Ib, Suleiman et al., 2005, EK IIb, Meier et al., 2005, EK IIb). Die Intensivierung der Behandlung mit früher

Stoffwechsellnormalisierung reduziert die Mortalität dieser Patienten (Schnell et al., 2004, Malmberg et al., 2005, EK Ib)

Prävention von Herz-Kreislauf-Krankheiten ist die wichtigste Aufgabe in der Therapie der Patienten mit Typ-2-Diabetes aber auch Typ-1-Diabetes. International wird deshalb eine normnahe Blutzuckereinstellung gefordert. In der UKPDS konnte durch Absenkung des HbA1c-Wertes von 7.9 auf 7.0% eine grenzwertig signifikante Reduktion ( $p=0,052$ ) der Herzinfarktinzidenz von 16% erreicht werden (UKPDS-Group, 1998a, EK Ib). In einer Metaanalyse mit Einschluss aller relevanten Interventionsstudien wurde eine signifikante Reduktion der koronaren Herzkrankheit bei Absenken des HbA1c-Wertes demonstriert (Selvin et al., 2005a (EK IIb)). Auch finden sich Hinweise, dass die Behandlung der postprandialen Blutzuckerspitzen sich günstig auf die koronare Herzkrankheit auswirkt (Chiasson et al., 2004, EK Ib).

Wegen der engen Verknüpfung von Hyperglykämie mit mikro- und makroangiopathischen Komplikationen erscheint eine möglichst normnahe Blutzuckereinstellung sinnvoll. Die amerikanische Diabetes-Association (ADA) empfiehlt einen Zielwert für das HbA1c von  $<7,0\%$ , andere Leitlinienempfehlungen (Deutsche Diabetes Gesellschaft) fordern noch niedrigere Werte (HbA1c  $<6,5\%$ ). Eine großangelegte amerikanische Studie geht dieser Frage nach dem optimalen HbA1c-Wert nach (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes [ACCORD]), sie ist zur Zeit noch in der Phase der Datenerfassung. Aufgrund der bisher vorliegenden Ergebnisse erscheint es aber schon heute gerechtfertigt, in der Prävention der koronaren Herzkrankheit neben der Ausschaltung der traditionellen Risikofaktoren (Hypertonie, Dyslipoproteinämie) auch eine Normalisierung der Blutzuckerwerte anzustreben.

### **1.1.2. Insulinresistenz/Hyperinsulinämie**

Die Evidenz für die Hyperinsulinämie als eigenständiger 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; Pyörala et al., 1997, EK Ib; Tikkanen et al., 1998). Dies konnte in einer ersten prospektiven randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Statin-Endpunktstudie, die ausschließlich bei Patienten mit Typ-

2-Diabetes und Hypercholesterinämie durchgeführt wurde, bestätigt werden. In diesem Patientenkollektiv mit erhöhtem kardiovaskulärem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko aber ohne manifeste KHK wurden durch Einsatz von 10mg Atorvastatin täglich die LDL-Cholesterinwerte um 40% gesenkt. Die kardiovaskuläre Ereignisse konnten hochsignifikant um 32% vermindert werden. Die Gesamtmortalität wurde um 27% ( $p=0,059$ ) gesenkt (Colhoun et al., 2004).

Die „Vascular Basis for Treatment of Myocardial Ischemia Study“ kommt allerdings zu dem Schluss, dass eine intensive Lipidsenkung (LDL-Gehalt max. 80 mg/dL) keinen Vorteil gegenüber moderater Lipidsenkung (LDL-Gehalt max. 120 mg/dL) in Kombination mit Diät in Bezug auf die Endpunkte Angina-Häufigkeit, ischämische Belastungszeit sowie koronare Ischämie hat (Stone et al., 2005 EK Ib).

#### **1.1.4. Hypertonie**

Im Vergleich zu nichtdiabetischen normotensiven Kontrollpersonen besitzt ein hypertensiver Diabetiker ein etwa vierfach erhöhtes kardiovaskuläres Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko. 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 mmHg, bei guter Verträglichkeit auch unter 130/80 mmHg 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). Weitere Risikofaktoren, insbesondere Hyperlipidämie sollten ebenfalls eingestellt werden.

#### **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, Heitzer et al 2003, EK IIb). Rauchverzicht senkt die Mortalitätsrate bei Diabetikern (Dierkx 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. Verschiedene Studien haben die Effizienz von Aspirin in der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse untersucht. Aus der US Physicians Health Study (USPHS) ist bekannt, dass die Gabe von Aspirin (325 mg/Tag) das Risiko eines Myokardinfarktes um 44% senken kann (USPHS-Steering committee,

1989 EK Ib). In der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) weist die Aspirin-Behandlung (620 mg/Tag) deutliche Vorteile in Bezug auf die Infarktrate, jedoch nicht der Gesamtmortalität auf (12,3 % Placebogruppe vs. 9,1% Aspirin-Gruppe) (ETDRS Investigators, 1992 EK Ib). Deutlich geringere Mengen Aspirin wurden im Hypertension Optimal Treatment (HOT) Trial eingesetzt, wobei sich 75 mg Aspirin pro Tag als therapeutisch wirksam erwiesen (Hansson et al., 1998 EK Ib).

In Bezug auf die Sekundärprävention ist aus jüngeren Studien klar geworden, dass Aspirin besonders in Kombination mit Thienopyridinen wie Clopidogrel, oder GPIIb/IIIa-Inhibitoren zu signifikanten Verringerungen der kardiovaskulären Ereignisse beitragen kann. Patienten mit Kombinationstherapie aus Clopidogrel und Aspirin wiesen im Rahmen des Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE)-Trials geringere Ereignisraten auf (9.3 % der Patienten (14.2 % Diabetiker) in der Clopidogrel und 11.4 % (16.7 % Diabetiker) in der Placebo-Gruppe) (Yusuf et al., 2001 EK Ib). Die vergleichende Analyse der Wirksamkeit von Clopidogrel und Aspirin wurde in der Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE)-Studie durchgeführt. Hier wurde eine leichte Überlegenheit von Clopidogrel vs. Aspirin bezogen auf die Endpunkte Schlaganfall, Myokardinfarkt bzw. kardiovaskulärer Tod festgestellt, der im diabetischen Subkollektiv stärker ausgeprägt war. Zudem wurden in der Clopidogrelgruppe weniger Nebenwirkungen beschrieben (CAPRIE Steering Committee, 1996 EK Ib, Bhatt et al., 2002 EK Ib). Die Ergebnisse aus der CHARISMA-Studie (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) belegen keine klinisch relevanten Nutzen für eine Kombinationstherapie aus Aspirin und Clopidogrel für Patienten mit Diabetes mellitus und klinischer Arteriothrombose bzw. weiteren Risikofaktoren. Die Zahl der Hospitalisierungen aufgrund von instabiler Angina, stummen ischämischen Ereignissen sowie Revaskularisierungen (secondary efficacy endpoint) war in der Kombinationstherapie signifikant reduziert, jedoch um den Preis eines erhöhten Blutungsrisikos (Bhatt et al., 2006 EK Ib).

Insgesamt sechs Studien zur Anwendung von Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitoren im Falle von Nicht-ST-Erhebungsinfarkt mit einem diabetische Subkollektiv belegen einen positiven Behandlungserfolg in der diabetischen Patientengruppe. Die Meta-Analyse der 30-Tage-Mortalität zeigt eine klare Reduktion der Mortalitätsrate bei Diabetikern, nicht aber bei Nichtdiabetikern (PARAGON Investigators, 1998 EK Ib, PURSUIT TRIAL Investigators, 1998 EK Ib, PRISM study investigators, 1998 EK Ib, PRISM-PLUS study investigators, 1998 EK Ib, Moliterno et al., 2000 EK Ib, Simoons et al., 2001 EK Ib).

In der Metaanalyse der Antiplatelet Trialists' Collaboration (APT) von 1994 wurden 145 randomisierte Studien mit über 70.000 Patienten ausgewertet. Besonders Patienten mit Diabetes mellitus profitierten von einer Langzeit-antikoagulationstherapie bezogen auf die Endpunkte Myokardinfarkt, Schlaganfall und vaskuläre Ereignisse (Antiplatelet Trialists' Collaboration, 1994 EK Ia). Nach der aktuelleren Meta-Analyse der Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT) muß die Größenordnung dieses Effektes für Diabetiker nochmals überdacht werden (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002 EK Ia).

Zusammenfassend kommt die American Diabetes Association in ihrem aktuellen Positionspapier zu dem Schluß, der antithrombotischen Unterversorgung durch Gabe

magensaftresistenten Aspirins in einer täglichen Dosis von 81-325 mg pro Tag als Sekundärpräventiv für Patienten mit Makrozirkulationsstörungen entgegen zu treten und auch als Prävention für Patienten mit Diabetes mellitus primär einzusetzen. Als Alternativstrategie wird bei Aspirinallergie der Einsatz von Clopidogrel empfohlen (American Diabetes Association Position Statement, 2005 EK IV).

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.

## 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 McGee, 1979b, EK III; Löwel et al., 2000, EK III; Stamler et al., 1993, EK IIb; Uusitupa et al., 1993; Löwel et al., 2000, Burton et al 2003, EK III).

Die Arteriosklerose ist beim Diabetiker häufig ausgeprägter als beim Nichtdiabetiker, zeigt ein diffuses Verteilungsmuster mit bevorzugtem Befall der proximalen 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 & 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-Naevé et al., 1990; WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics, 1985, EK III).

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 EK III).

Die Prävalenz eines Herzinfarktes bei Diagnose des Diabetes mellitus war bei Frauen jedoch achtmal höher als bei nicht-diabetischen Frauen (Löwel et al., 1999, 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 NO (EDRF) vermittelt wird, ist bei Patienten mit arterieller Hypertonie, Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus abgeschwächt (Standl & 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 über 50%iger Diametereinengung eines bedeutenden Koronargefäßes. 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 & Orchard, 1992, EK IV; Jarrett et al., 1984; Kannel & McGee, 1979b, EK III; Krolewski et al., 1987; Morrish et al., 1990, EK III; Panzram et al., 1987b; Löwel et al., 1999, 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 & 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 Whitehall-Studie lag die altersangepasste Rate der Mortalität an koronarer Herzkrankheit (pro 100 Männer und über 10 Jahre) 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; 2000, EK III; Malmberg et al., 2000, EK III). Das Risiko für Herzinsuffizienz und kardialen Tod ist um etwa 50% erhöht (Lewis et al., 2001).

- Auch hinsichtlich der Akut- und Langzeitergebnisse von Revaskularisationsverfahren wie perkutane Coronarintervention (PCI), mit und ohne Stentimplantation, sowie chirurgische Coronarintervention (CCI) schneiden Patienten mit Diabetes mellitus in der Regel ungünstiger ab (Bari-Investigators, 2000; EPISTENT-Investigators, 1998, EK Ib; Kip et al., 1996; Kleiman et al., 1998; Stein et al., 1995; van Belle et al., 1997; Standl & Schnell, 2000, EK IV). Bei optimal eingestellten Diabetikern (HbA1c <7%) unterscheidet sich das Ergebnis nach PCI jedoch möglicherweise nicht von dem bei Nichtdiabetikern (Roberto et al., 2004, EK III). Mit Verwendung antiproliferativ beschichteten Stents liegt darüber hinaus die Restenoserate bei Diabetikern in einzelnen Studien nur noch bei 7% (Dibra et al., 2005) und damit nicht wesentlich höher als bei einem gemischten Kollektiv mit etwa 20% Anteil von Diabetikern mit 6% (Windecker et al., 2005). Somit haben sich die Behandlungserfolge bei Diabetikern mit KHK durch verbesserte medikamentöse und interventionelle Möglichkeiten den Ergebnissen von Kollektiven die nicht bezüglich ihres Diabetes-Status vorselektiert sind, angeglichen.

b)

- Das koronarmorphologische Muster weist bevorzugt eine proximale Lokalisation der signifikanten Läsionen bei allerdings diffusem Befall auch der distalen Koronarmorphologie 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-Naeve et al., 1990; Canto et al., 2000, Hurst et al 2003).

- 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 ischämische Kardiomyopathie (Rösen et al., 1992; Kannel et al., 1974, EK III; Karlson et al., 1993; Singer et al., 1989; Ulvenstam et al., 1985; Standl & Schnell, 2000, Lewis et al., 2001; EK IV).

## **2.1.2. Diagnose der koronaren Herzkrankheit**

(nach American Diabetes Association (ADA), Consensus Development Conference 1998, EK IV, American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), American Society of Nuclear Cardiology (ASNC), American Society of Echocardiography (ASE), Gibbons et al., 2002a und b, EK IV; Gibbons et al., 2003a und b, EK IV; Klocke et al., 2003a und b, EK IV; Cheitlin et al., 2003, EK IV)

Grundsätzlich erfolgt das diagnostisch-methodische Vorgehen wie beim Nichtdiabetiker. Als nichtinvasive diagnostische Verfahren stehen das Belastungs-EKG, die Stressechokardiographie und die SPECT-Myokardszintigraphie zur Verfügung (Gibbons et al., 2002a und b, EK IV; Gibbons et al., 2003a und b, EK IV; Klocke et al., 2003a und b, EK IV; Cheitlin et al., 2003, EK IV; Tschoepe & Burchert, 2004, EK IV). Die Elektronenstrahltomographie (EBCT) (O'Rourke et al., 2000, EK IV) bzw. die Mehrzeilencomputertomographie (MSCT) (Achenbach et al., 2003, EK IV) und die Magnetresonanztomographie (MRT) (Lima et al., 2004, EK IV) sind viel versprechende neue bildgebende Verfahren, die aber noch nicht Bestandteil der offiziellen Leitlinienempfehlungen für die Routinediagnostik der koronaren Herzkrankheit sind. EBCT oder MSCT können zum Nachweis von Koronarkalk, einem sensitiven Marker für das Frühstadium einer koronaren Herzkrankheit eingesetzt werden. Obwohl das MSCT ein großes diagnostisches Potenzial für die Risikostratifizierung besitzt, kann der Schweregrad einer zugrunde liegenden koronaren Obstruktion bislang nicht zuverlässig erkannt werden. Andererseits schließt ein negativer Kalzium-Score eine koronare Herzkrankheit und insbesondere instabile Plaques nicht aus. Aufgrund ihrer nur geringen Spezifität kann sie nicht für die Routine-Diagnostik der koronaren Herzkrankheit empfohlen werden (O'Rourke et al., 2000, EK IV).

Eine Besonderheit der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung bei Patienten mit Diabetes mellitus besteht darin, dass viele Diabetiker wegen einer chronotropen Inkompetenz infolge einer autonomen diabetischen Neuropathie nicht diagnostisch ergometrierbar sind, weil sie die geschlechts- und alterabhängige Ziel-Herzfrequenz (220 – Lebensalter für Männer; 210 – Lebensalter für Frauen) bzw. eine submaximale Ausbelastung mit mindestens 85% dieser Ziel-Herzfrequenz bei der Ergometrie nicht erreichen können (Dietz et al., 2003, EK IV; Azarbal et al., 2004, EK IIa; Tschoepe & Burchert, 2004, EK IV). Bei Patienten mit myokardialer Hypertrophie werden häufig pathologische Ergebnisse im Belastungs-EKG, in der Thallium-201-Szintigraphie oder im 24-Stunden-EKG gefunden, ohne bedeutsame Koronarstenosen in der nachfolgenden invasiven Diagnostik (Valensi et al., 1997, EK IIa).

### **2.1.2.1. Indikation zur kardialen Diagnostik**

Während bei Diabetikern mit gesicherter KHK, Myokardinfarktanamnese oder Symptomatik 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. Das Ruhe-EKG erlaubt die Erkennung stumm abgelaufener Q-Zacken-Myokardinfarkte, der prädiktive Wert des Ruhe-EKGs in Bezug auf eine zukünftige Herzinfarktgefährdung

oder das Vorliegen einer KHK ist jedoch extrem gering. *Conditio sine qua non* für die Früherkennung einer KHK ist ein Belastungs-Test, d.h. ein Belastungs-EKG oder bei nicht ergometrierbaren Patienten bzw. diagnostisch nicht verwertbarem Ruhe-EKG ein Stress-Imaging-Verfahren, d.h. in der Mehrzahl aller Fälle entweder eine Stressechokardiographie oder eine SPECT-Myokardszintigraphie mit ergometrischer oder pharmakologischer Belastung. In der Tabelle 1 sind die Indikationen für einen Belastungs-Test zur Früherkennung einer KHK und der weiterführenden Diagnostik bei Diabetikern zusammengefasst (ADA & ACC, 1998, EK IV).

**Tabelle 1**

Indikation für eine weiterführende kardiale Diagnostik bei Diabetikern (mod. nach ADA et ACC, 1998, EK IV).

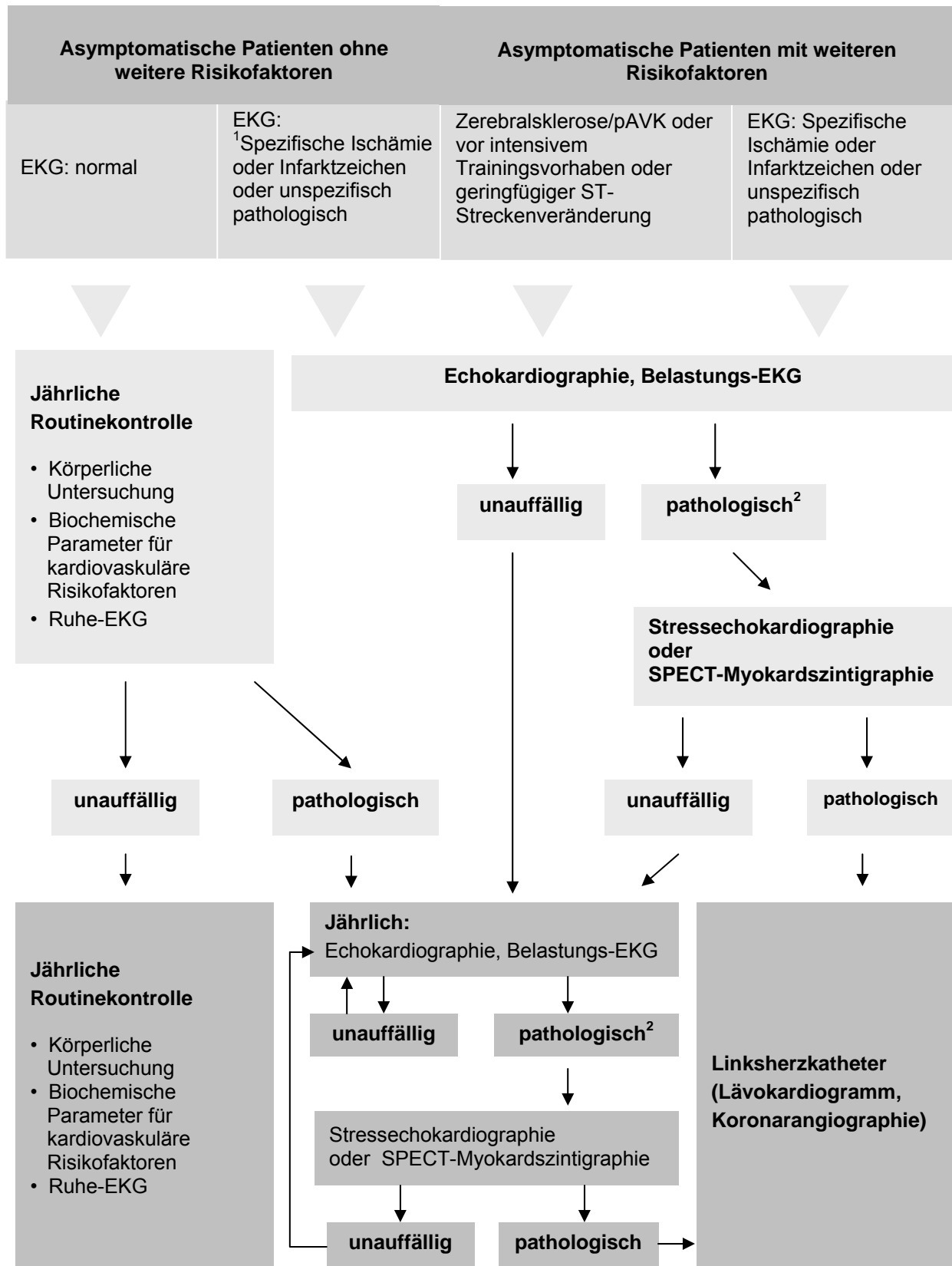
● Typische und atypische Angina pectoris
● Auffälligkeiten im Ruhe-EKG
● Periphere arterielle Verschlusskrankheit
● Arteriosklerotische Veränderungen der extrakraniellen Hirngefäße
● Beginn eines intensiven sportlichen Trainingsprogramms
● Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko durch a) Dyslipoproteinämie b) Arterielle Hypertonie c) Rauchen d) Familienanamnese: Vorzeitige KHK (Manifestation vor dem 60. Lebensjahr) e) Mikroalbuminurie / Makroalbuminurie

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 Risikofaktorenscreening rechtfertigt. Auf die autonome Neuropathie als Risikofaktor, der eine kardiale Diagnostik erforderlich macht, wird ausführlich in „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der autonomen Neuropathie“ eingegangen. Bei manifester autonomer Neuropathie sollte eine erweiterte kardiale Diagnostik in Betracht gezogen werden (DIAD-Studie, Wackers et al., 2004, EK Ib).

Patienten mit diabetischer Nephropathie haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko (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.

Folgender Algorithmus wurde von der „Expert working group for the EU-conference on prevention of type-2 diabetes“ anlässlich der EU-Konferenz vorgeschlagen (Lars Rydens lecture, EU Conference on the prevention of Type 2 Diabetes 15-16. Februar 2006, Wien <http://www.diabetesconference.at>; Abbildung 1):



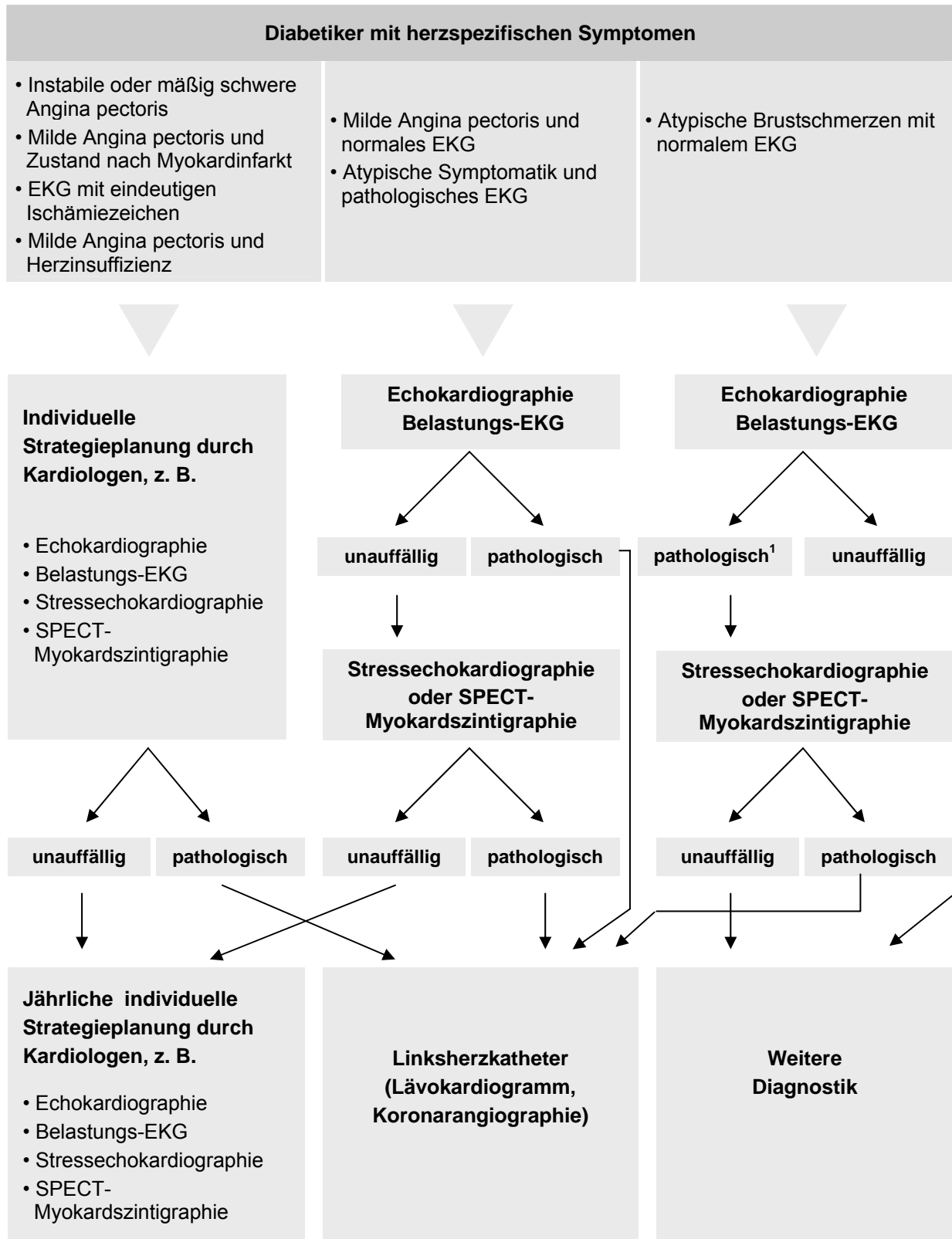


**Abbildung 2**

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

<sup>1</sup>Untersuchung mit Linksherzkatheter, wenn Troponin I positiv oder akute Infarktzeichen

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



**Abbildung 3**

Kardiologische Diagnostik bei Diabetikern mit herzspezifischen Symptomen (Angina pectoris, Dyspnoe)<sup>1</sup> (nach ADA & ACC, 1998, EK IV)

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

### **2.1.2.2.1. Belastungs-EKG**

Voraussetzung für ein aussagekräftiges Belastungs-EKG ist, dass eine eindeutige Interpretation der ST-Strecke möglich ist (z.B. im Ruhe-EKG kein Linksschenkelblock, Digitaliseffekt oder WPW-Syndrom und keine ST-Streckensenkung von über 1 mm vorhanden) (Gibbons et al., 2002, EK IV; Dietz et al., 2003, EK IV; Tschoepe & Burchert., 2004, EK IV). Bei einem „nicht interpretierbaren“ Ruhe-EKG und körperlich nicht belastbaren Patienten werden zur primären Diagnostik statt des Belastungs-EKGs alternativ die Stress-Imaging-Verfahren Stressechokardiographie oder SPECT-Myokardszintigraphie empfohlen, bei denen nicht ergometrierbare Patienten jeweils pharmakologisch belastet werden können (Dietz et al., 2003, EK IV).

Unter Ausbelastungsbedingungen und bei diagnostisch verwertbarem Ruhe-EKG ist ein unauffälliges Belastungs-EKG ein Hinweis für eine gute Prognose. Eine solche Ausbelastung ist aber nur bei 36% aller Patienten zu erreichen (bei Patienten unter Betablocker-Medikation nur 15%, bei Patienten ohne Betablocker-Medikation nur 44%) (Dietz et al., 2003, EK IV). Das Belastungs-EKG hat jedoch eine nur geringe Spezifität bei Patienten mit geringer Vortestwahrscheinlichkeit für eine KHK und eine eingeschränkte Sensitivität bei Patienten mit einer Ein-Gefäßerkrankung (Caracciolo et al., 1996; Tschoepe & Burchert., 2004; EK IV).

### **2.1.2.2.2. Stressechokardiographie**

Der Nutzen der Stressechokardiographie liegt im Erfassen des myokardialen Funktionszustandes und des Nachweises von regionalen Wandbewegungsstörungen als Ausdruck einer möglichen Myokardischämie.

Der klinische Stellenwert der Stressechokardiographie bei Patienten mit Diabetes mellitus und ihre diagnostische Überlegenheit im Vergleich zum Belastungs-EKG sind wissenschaftlich gesichert.

Obwohl generell eine dynamische Belastung mittels Fahrradergometrie bevorzugt wird, können nicht ergometrierbare Patienten alternativ pharmakologisch belastet werden (Dobutamin-Stressechokardiographie) (Cheitlin et al., 2003, EK IV; Bigi et al., 2001, EK IIa; Fleischmann et al., 1998, EK III; Gibbons et al. 2002, EK IV; Schinkel et al., 2003, EK IV). In einer Metaanalyse aus 58 Studien an ca. 5000 Patienten konnte für die Stressechokardiographie mit dynamischer Belastung eine mittlere Sensitivität von 85% (95% Konfidenzintervall 83-87%) und eine mittlere Spezifität von 79% (95% Konfidenzintervall 74-80%) nachgewiesen werden (O'Rourke et al., 2000, EK Ia). Für die Dobutamin-Stressechokardiographie fanden sich eine vergleichbare Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 84% (Tab. 2).

**Tabelle 2**

Diagnostische Genauigkeit nichtinvasiver Testverfahren (mod. nach O'Rourke et al., 2000, EK Ia).

<b>Testverfahren (Metaanalysen)</b>	<b>Anzahl der Studien</b>	<b>Patienten- anzahl</b>	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>	<b>Prädiktiver Wert</b>
Standardisiertes Belastungs- EKG	147	24.047	68 %	77 %	73 %
ohne MI-Patienten	41	11.691	67 %	74 %	69 %
<b>Dynamische Belastungstests</b>					
SPECT-Myokardszintigraphie	2	28.751	89 %	80 %	89 %
Stressechokardiographie	58	5.000	85 %	79 %	83 %
<b>Pharmakologische Belastungstests</b>					
SPECT-Myokardszintigraphie mit pharmakologischer Belastung	11	<1.000	85 %	91 %	87 %
Dobutamin- Stressechokardiographie	5	<1.000	88 %	84 %	86 %
Elektronenstrahltomographie	16	3.683	91 %	49 %	70 %

Sensitivität und Spezifität der Stressechokardiographie sind bei bestimmten Patienten-Untergruppen vermindert (z.B. bei Patienten mit Diabetes mellitus, bei Frauen, bei koronarer 1-Gefäß-Erkrankung oder nach ausgedehnten Vorderwandinfarkten) (Cheitlin et al., 2003, EK IV). Bei Diabetikern konnten im Vergleich zu Nichtdiabetikern eine verminderte Sensitivität (59% im Vergleich zu 83%) und Spezifität (44% im Vergleich zu 47%) bei der Vorhersage schwerwiegender klinischer Ereignisse (wie Todesfälle oder nichttödliche Myokardinfarkte) nachgewiesen werden (Hung et al., 1999; Hennessy et al., 1997 EK III).

Die Stressechokardiographie hat jedoch eine Reihe technischer Limitationen, insbesondere eine relativ hohe Inter-Observer-Variabilität, die in erster Linie durch die echokardiographische Bildqualität determiniert wird (Cheitlin et al., 2003, EK IV; Hoffmann et al., 1996, EK Ib; Leischik et al., 1997). Speziell bei Patienten mit Diabetes mellitus ist eine Adipositas, die die echokardiographische Bildqualität störend beeinträchtigt, ein häufiges Begleitphänomen im Rahmen eines metabolischen Syndroms.

### **2.1.2.2.3. SPECT-Myokardszintigraphie**

#### **Konventionelle SPECT-Technik**

Die Myokardszintigraphie ist der Stressechokardiographie bei der Erkennung von koronaren 1-Gefässerkrankungen und bei Patienten mit vorausgegangenem Myokardinfarkt diagnostisch etwas überlegen, während beide Methoden vergleichbare Sensitivitäten bei Patienten mit koronaren Mehrgefäßerkrankungen aufweisen (Tab. 1). Dies ist differenzialdiagnostisch zu berücksichtigen und strahlenhygienisch relevant (rechtfertigende Indikation).

Im Vergleich zur Thallium-Szintigraphie liefern die Technetium-Tracer, wie z.B. Tc-99m-Sestamibi oder Tc-99m-Tetrofosmin, eine höhere Bildqualität und weniger Absorptionsartefakte, was zu einer Verminderung falsch positiver Befunde und zu einer deutlichen Verbesserung der diagnostischen Spezifität geführt hat (Taillefer et al., 1997, EK IIa).

Belastungsprotokolle sind mit ergometrischer, pharmakologischer oder mit einer Kombination aus pharmakologischer und ergometrischer Belastung möglich, wobei sich jeweils vergleichbare Sensitivitäten und Spezifitäten für die verschiedenen Belastungsprotokolle ergaben (Leppo et al., 1996, EK III; Heller et al., 1997).

#### **Gated SPECT-Technik**

Die EKG-getriggerte Gated SPECT-Technik erlaubt eine dreidimensionale Korrelation der myokardialen Perfusion und Funktion in den Territorien der drei großen Herzkranzgefäße.

Durch die simultane Analyse von Perfusion und Funktion können Borderline-Befunde in der alleinigen Perfusionsstudie mit höherer diagnostischer Genauigkeit als noch normal oder eindeutig pathologisch zugeordnet werden (Smanio et al., 1997, EK IIa). Die ehemals relativ schlechte Spezifität der Thalliumszintigraphie von nur ca. 70% konnte nicht nur durch Einführung der Technetium-Tracer, sondern zusätzlich auch durch das Gated SPECT-Verfahren auf ca. 90% verbessert werden. Die Gated SPECT-Myokardszintigraphie hat sowohl eine Sensitivität als auch eine Spezifität von annähernd 90% (Taillefer et al., 1997, EK IIa; Klocke et al., 2003a und b, EK IV). Das Gated SPECT-Verfahren erlaubt eine sichere Differenzierung von ischämischen und nichtischämischen Kardiomyopathien. Dies ist bei Diabetikern für die Erkennung von stumm abgelaufenen Myokardinfarkten diagnostisch bedeutsam. (Danas et al., 1998, EK IIa; Giri et al., 2002, EK IIa).

In einer Meta-Analyse von 39 Studien mit 70.000 Patienten fand sich bei einer pathologischen Gated SPECT-Myokardszintigraphie eine jährliche kardiale Ereignisrate von 5,9% und bei einem Normalbefund eine kumulative jährliche Ereignisrate von nur 0,85% (< 1%) (Shaw et al., 2004, EK Ia).

#### **2.1.2.2.4. Stellenwert des Stress-Imaging bei symptomatischer und asymptomatischer KHK**

##### **Symptomatische KHK**

Für die SPECT-Myokardszintigraphie konnte gezeigt werden, dass sich Sensitivität und Spezifität bei Diabetikern und Nichtdiabetikern nicht signifikant unterscheiden (Kang et al., 1999b, EK IIa) und dass die Myokardszintigraphie auch bei Diabetikern einen gesicherten prognostischen Stellenwert hat (Kang et al., 1999a, EK IIa). In einer myokardszintigraphischen Studie an 4775 symptomatischen Patienten, von denen 929 Diabetiker waren, hatten Diabetiker ausnahmslos höhere Ereignis- und Interventionsraten als Nichtdiabetiker (Giri et al., 2002, EK IIa). Die 3-Jahres-Überlebensrate betrug in dieser Studie 91% bei Diabetikern und 97% bei Nichtdiabetikern. Die geringste Überlebensrate von nur 60% und damit die höchste Mortalität ergaben sich für diabetische Frauen mit einem pathologischen szintigraphischen Befund in 2 oder mehr koronaren Gefäßterritorien. Ein pathologischer Befund in der Myokardszintigraphie hatte einen höheren prädiktiven Wert als alle anderen klinischen Variablen oder das Vorhandensein eines Diabetes mellitus.

##### **Asymptomatische KHK**

In retrospektiven Analysen konnte für die SPECT-Myokardszintigraphie gezeigt werden, dass der Anteil pathologischer Myokardszintigramme bei Patienten mit symptomatischer und asymptomatischer KHK nahezu identisch ist (Miller et al., 2004, EK IIa; Rajagopalan et al., 2005, EK IIa). In einer szintigraphischen Studie mit einer Untergruppe von 180 asymptomatischen Diabetikern konnte für diese Gruppe eine Prävalenz pathologischer Myokardszintigramme von 26% (15% reversible, 6% gemischte und 5% fixierte Defekte im Sinne von Myokardnarben) nachgewiesen werden (de Lorenzo et al., 2002, EK IIb). In der prospektiv angelegten DIAD-Studie (Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics) wurden 1123 kardial asymptomatische Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in zwei Gruppen randomisiert. In der einen Gruppe (n = 522) wurde in den ersten Tagen eine pharmakologische Adenosin-Sestamibi-SPECT-Myokardszintigraphie durchgeführt, die andere Gruppe diente als Kontrollgruppe für ein 5-jähriges Follow-Up. Als primärer Studienendpunkt konnte festgestellt werden, dass in der szintigraphischen Gruppe ein pathologisches Adenosin-Sestamibi-SPECT bei 22% aller Patienten und ein stark pathologischer Befund bei 6% aller Patienten nachgewiesen wurde. Klinische Routineparameter und Laborwerte, die normalerweise mit einer KHK korreliert sind, waren nicht prädiktiv. Jedoch korrelierte das Vorliegen einer kardialen autonomen Dysfunktion stark mit einem pathologischen Befund in der Myokardszintigraphie [Wackers et al., 2004, EK Ib]. In neueren Studien an kardial asymptomatischen Diabetikern fanden sich noch höhere Prävalenzen pathologischer Myokardszintigraphien von 39% (Zellweger et al., 2004, EK IIa) bzw. 58% (davon 18% Hochrisiko-Befunde) (Miller et al., 2004, EK IIa; Rajagopalan et al., 2005, EK IIa). In der Multivarianzanalyse hatten folgende Untergruppen signifikant häufiger einen pathologischen Befund in der Myokardszintigraphie: Diabetiker mit dem alleinigen Leitsymptom Belastungsdyspnoe (Zellweger et al., 2004, EK IIa), asymptomatische Diabetiker mit Q-Zacken im Ruhe-EKG oder einer bereits

bekanntes pAVK (Miller et al., 2004, EK IIa; Rajagopalan et al., 2005, EK IIa) und asymptomatische Diabetiker mit einer autonomen diabetischen Neuropathie (Wackers et al., 2004, EK Ib). Die zuletzt zitierten Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass sich ein KHK-Screening bei asymptomatischen Diabetikern bevorzugt auf Patienten mit Belastungsdyspnoe, Q-Zacken im Ruhe-EKG, bekannter pAVK und Hinweisen für eine autonome diabetische Neuropathie konzentrieren sollte.

### **2.1.3. Strategien der Primär- und Sekundärprävention**

Als Basistherapie ist die Lebensstiländerung (Gewichtsabnahme, Nikotinkarenz, Bewegung, gesunde Ernährung) unabdingbar. 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 ist wie bei allen Intensivpatienten eine normoglykämische Stoffwechseleinstellung erforderlich (van den Berge et al., 2001, 2006). Inwieweit diese Forderung nun durch eine kontinuierliche Glucose-Insulin-Kalium Infusion oder allgemein Insulin zu erreichen ist, ist zumindest nach den negativen Ergebnissen der DIGAMI-2-Studie und der CREATE-ECLA-Studie offen. Allerdings haben beide Interventionsstudien trotz Insulintherapie das Ziel der Normoglykämie bei weitem verfehlt (Malmberg et al., 1995, 1996, 1997, 1999, 2005, EK Ib, Mehta et al., 2005).

Eine Metaanalyse von 7 randomisierten Langzeitstudien ergab, dass eine Acarbose Behandlung des Typ-2 Diabetikers (Diabetes-Dauer 6-7 Jahre), die zu einer Reduktion der postprandialen Hyperglykämie führte, einen präventiven Effekt für Herzinfarkt und alle kardiovaskulären Ereignisse hat (Hanefeld et al., 2004 EK Ia).

Die erste Endpunktstudie mit einem Glitazon über knapp 3 Jahre, die ProActive Studie, findet eine nicht signifikante Reduktion des primären Endpunktes (MACE, Ereignisse und Interventionen) sowie eine 16%-ige signifikante Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse. Sekundäre Endpunkte dieser Studie waren Myokardinfarkt, Schlaganfall und Mortalität. (Dormandy et al., 2005, EK Ib). In dieser Studie mit Patienten, die bereits eine kardiovaskuläre Erkrankung hatten, wurde Pioglitazon zusätzlich zu der bestehenden „kardialen Standardmedikation“ bestehend aus Gerinnungshemmer, ACE-Hemmer (oder Sartan), Betablocker und Lipidsenker verabreicht. Die NNT für die Ereignisse (48 über 3 Jahre) ist vergleichbar mit anderen Risikofaktorinterventionen, z.B. der Statintherapie.

Diese Ergebnisse unterstützen die Überlegungen, dass ein kausaler Therapieansatz an der Insulinresistenz sich positiv auf die kardiovaskulären Komplikationen auswirkt. Neben einer signifikanten Verbesserung der glykämischen Kontrolle wurden auch die HDL-Cholesterin, die Triglyzeridwerte sowie der (syst.) Blutdruck signifikant günstig

beeinflusst (Dormandy et al., 2005 EK Ib). Somit lässt die Studie offen, ob sich der Blutzucker-senkende Effekt, die pleiotropen Effekte oder beide in dem klinischen Endpunkt-Ergebnis wiederfinden.

#### **2.1.4. Medikamentöse Therapieprinzipien**

Epidemiologischen Daten legen nahe, daß jeder, seit längerer Zeit behandelte 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). Die Patienten in Haffners Studie wurden seit 9 Jahren medikamentös behandelt. Ähnliches ergab sich auch aus der CARDS-Studie: Hier wurden seit etwa 7 Jahren behandelte Diabetiker mit Lipidsenkern behandelt und erreichten eine signifikante Senkung der Morbidität (Colhoun et al., 2004, EK Ib). 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). Ob dies ebenso für neu diagnostizierte Diabetiker gilt, ist derzeit noch unklar. Berücksichtigt werden sollten bei den präventiven Ansätzen 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, 1994, EK Ib), CARE (Sacks et al., 1996 EK Ib), LIPID (The LIPID Study Group 1998, EK Ib), VA-HIT (Rubins et al., 1999 EK Ib]); und prospective Diabetiker Studien (CARDS)

b: Antihypertensiva (Leitlinie Bluthochdruck);

bb: Hemmer des Renin-Angiotensin-Systems (RAS: ACE-Hemmer, Angiotensin-I-Rezeptorantagonisten), unabhängig vom blutdrucksenkenden Effekt (MOSES, CHARM, IRMA 2, IDNT, RENAAL, HOPE (Hope study investigators, 2000) [EK Ib]);

bbb: Über die Bedeutung als wirksames Antihypertensivum hinaus sind kardioselektive  $\beta$ -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

Es ist unbestritten, dass die antithrombotische Therapie in der Sekundärprävention eingesetzt werden sollte. Die American Diabetes Association kommt in ihrem aktuellen Positionspapier zu dem Schluß, der antithrombotischen Unterversorgung durch Gabe magensaftresistenten Aspirins in einer täglichen Dosis von 81-325 mg pro Tag als Sekundärpräventiv für Patienten mit Makrozirkulationsstörungen entgegen zu treten und auch als Prävention für Patienten mit Diabetes mellitus primär einzusetzen. Als Alternativstrategie wird bei Aspirinallergie der Einsatz von Clopidogrel empfohlen (American Diabetes Association Position Statement, 2005 EK IV).

Die Ergebnisse aus der CHARISMA-Studie (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) belegen keine klinisch relevanten Nutzen für eine Kombinationstherapie aus Aspirin und Clopidogrel für Patienten mit Diabetes mellitus und klinischer Arteriothrombose bzw. weiteren

Risikofaktoren. Die Zahl der Hospitalisierungen aufgrund von instabiler Angina, stummen ischämischen Ereignissen sowie Revaskularisierungen (secondary efficacy endpoint) war in der Kombinationstherapie signifikant reduziert, jedoch um den Preis eines erhöhten Blutungsrisikos (Bhatt et al., 2006 EK Ib).

d: Omega-3-Fettsäuren (Ethylester, hochgereinigt) (GISSI-Prevenzione Investigators, 1999) [EK Ib]

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  $\beta$ -Blockern und/oder Kalziumantagonisten zur Verbesserung der Ischämietoleranz eignen (Braunwald et al. for ACC & AHA, 2000a und 2000b, EK IV).

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 direkte Rekanalisation / Dilatation des Infarktgefäßes die Behandlung der Wahl. Im weiteren Verlauf sollte der HbA1c unter 7% liegen (Malmberg 2005, EK Ia).

## **2.2. Myokardinfarkt**

Der Herzinfarkt ist eine häufige und lebensbedrohliche Komplikation des Diabetes mellitus.

### **2.2.1. Epidemiologie und diabetesspezifische Besonderheiten**

- Die Framingham-Studie 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 die kardiovaskuläre Mortalität um den Faktor 4 gegenüber Frauen ohne Diabetes mellitus und um den Faktor 2 gegenüber männlichen Diabetikern erhöht (Kannel & 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 im Vergleich zu nichtdiabetischen Patienten erhöhten Rate kardialer Komplikationen wie Reinfarkt und 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, Lewis 2001, 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 & 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 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 Thrombolysetherapie 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 Thrombolysetherapie bei Diabetikern verfügbar) die Therapie der Wahl.

Auf Grund 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  $\beta$ -Rezeptorenblockers erhöht werden (Kjekshus et al., 1990, EK IIb; Malmberg et al., 1989; Löwel et al., 2000, EK III). Die Qualität der Behandlung des Diabetes in der Situation des akuten Myokardinfarktes hat vermutlich einen Einfluß auf die Postinfarkt-Prognose. Die rasche parenterale Eumetabolisierung im akuten Herzinfarkt durch Insulin-Glukose-Infusionen mit anschließender normnaher Blutzuckereinstellung sowie adäquater Kommedikation ( $\beta$ -Blocker und Aspirin) führte zwar in der DIGAMI Studie zu einer deutlichen Reduktion der kurz- („in-hospital“), mittel- (3-Monats-) und langfristigen (1- und 3,4-Jahres-) Sterblichkeit und Rate an Reinfarkten. 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) konnten allerdings in der prospektiven randomisierten DIGAMI 2 Studie nicht bestätigt werden (Malmberg et al., 2005, EK Ib). Die epidemiologische Analyse zeigte jedoch, dass die Glukosespiegel nach der Entlassung aus dem Krankenhaus ein starker unabhängiger Faktor sind, der die Letalität bestimmt. Dies unterstreicht die prognostische Bedeutung der bestmöglichen Einstellung der Glukosewerte im chronischen Verlauf.

## 2.2.2.2. Invasive Interventionen

### 2.2.2.2.1. Revaskularisationstherapie in der Akutphase – Akutes Koronarsyndrom (ACS) mit und ohne persistierende ST-Hebung

Die kathetergestützte Wiedereröffnung des Infarktgefäßes ist die Therapie der Wahl beim akuten Herzinfarkt, beim Diabetiker ebenso wie beim Nichtdiabetiker. Nach den Leitlinien muß eine frühzeitige invasive Therapie (innerhalb der ersten 90 Minuten) gerade bei den Patienten in Erwägung gezogen werden, die vermutlich ein erhöhtes Risiko haben (Gibler et al., 2005 Hamm et al., 2004, EK IV). Das akute Koronarsyndrom (ACS) ist eine lebensbedrohliches Krankheitsbild, die Übergänge von einer instabilen Angina pectoris, zum akuter Myokardinfarkt und plötzlichen Herztod sind fließend und nicht vorhersagbar. Die Patienten im ACS werden anhand des EKG (12-Kanal-EKG) in die Gruppen mit (ST-Hebungsinfarkt, STEMI) und ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI) unterschieden und verschiedenen Therapieregimen zugeordnet (Hamm et al., 2004). Die Bestimmung biochemischer Marker: Kreatinkinase und Isoenzym MB (bei Erhöhung prognostische Aussagekraft) und des an Sensitivität und Spezifität überlegeneren Troponin T und I (AHA Consensus Konferenz, 2005, EK IV) sind bei allen Patienten im ACS obligat (Abbildung 4). Auch ohne ST-Streckenhebungen sollte bei Troponinerhöhung, refraktärer Angina, hämodynamischer Instabilität, Rhythmusinstabilität und bei Diabetes mellitus eine invasive Herzkatheterdiagnostik unverzüglich erfolgen (Hamm et al., 2004, EK IV).

Die Koronarangioplastie (PCI = Percutane Coronarintervention) ist die Therapie der Wahl beim STEMI: Bei Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zu Nichtdiabetikern ist der Primärerfolg von über 95 % vergleichbar (BARI-Investigators, 1996, EK Ib; Stein et al., 1995, Schömig et al., 2003). Hinsichtlich des Erfolges einer zusätzlichen Stentimplantation im Vergleich zur alleinigen Angioplastie ist die Evidenz inkonsistent. Insgesamt trifft aber zu, daß nach beiden Interventionsarten bei Diabetikern gegenüber Nichtdiabetikern die Restenoserate erhöht war (Kastrati et al., 1997; Carozza et al., 1993, EK Ib). Die Restenoserate lag bei 30-40% (Isar-Sweet-2004). In seriellen IVUS-Untersuchungen nach Angioplastie fand sich bei Diabetikern nach alleiniger Angioplastie eine 1,7fach und nach Stentimplantation eine 2,8fach größere Plauefläche im Interventionsgebiet, der Unterschied zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern beträgt 3,8 zu 3,0fach (alleinige Angioplastie zu Stent) (Kornowski et al., 1997, EK III). Nach 6 bis 12 Monate wurde nach konventioneller Ballonangioplastie 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). In einer weiteren Studie wurde bei Diabetikern 6 Monate nach Stentimplantation die gleiche Erfolgsquote wie bei Nichtdiabetikern beobachtet (Van Belle et al., 1997, EK Ib).

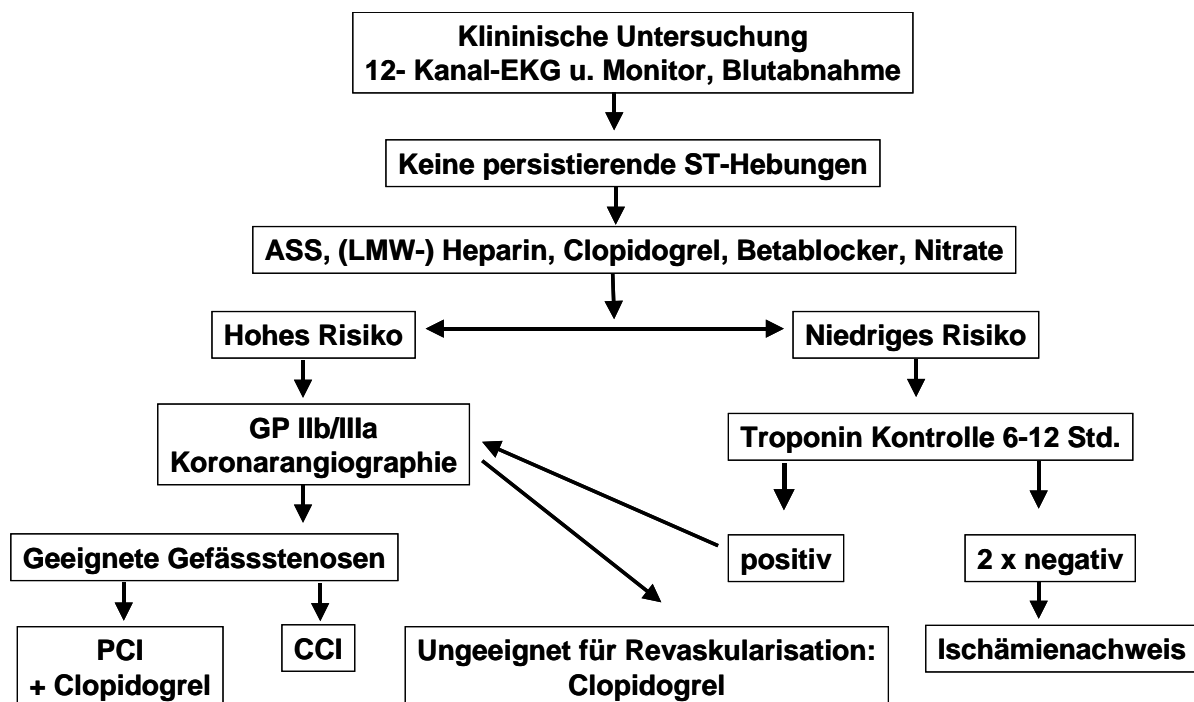
Neuere Untersuchungen mit medikamentenbeschichteten Stents zeigen bei Diabetikern und Nichtdiabetikern annähernd vergleichbare Restenoseraten von unter 10% - allerdings bei Nicht-Infarkt-Patienten. (Dibra et al., 2005, Windecker et al., 2005, EK Ib).

In verschiedenen Studien wurden nach medikamentösen Ansätzen gesucht, die Restenoserate bei Diabetikern zu vermindern. Ein vielversprechender Ansatz scheint die Therapie mit den antidiabetisch-wirksamen Thiazolidinedionen (Glitazone, wie Pioglitazon oder Rosiglitazon) zu sein. In einer Studie konnte eine signifikante Reduktion der In-stent-Restenose nach koronarer Stent-Implantation gezeigt werden

(Choi et al., 2004, EK Ib), dies wurde sogar auch bei Nichtdiabetikern beschrieben (Marx et al., 2005, EK Ib).

In der Akutphase und im Follow-up profitieren Diabetiker von der zusätzlichen Gabe eines Glykoprotein-IIa/IIIb-Inhibitors durch Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse (Tod, Myokardinfarkt,) und durch geringere Reinterventionen, da die Rezidivraten deutlich reduziert werden können. Dies konnte in einer Studie bei alleiniger Angioplastie und nach Stentimplantation gezeigt werden. Die periinterventionellen Komplikationen und die Rezidivraten konnten durch zusätzliche Gaben von Glykoprotein-IIa/IIIb-Inhibitoren auf ein vergleichbares Niveau der Nichtdiabetiker reduziert werden (Lincoff et al., 2000, EK Ib). Die Bolusgabe gefolgt von einer 12 stündigen Dauerinfusion reduziert die Restenose nach 6 Monaten signifikant. Eine Metaanalyse aus drei randomisierten Studien (EPIC, EPILOG, EPISTENT) (Mehilli et al., 2004, EK Ia) zeigt durch die zusätzliche periinterventionelle Gabe von Glykoprotein-IIa/IIIb-Inhibitoren zudem eine Reduktion der Mortalität bei Diabetikern nach PCI.

Die Kombination von Thienopyridinen und Azetylsalizylsäure ist bei koronarer Stentimplantation wirksam zur Verhinderung der subakuten Stentthrombose. Die Zeitdauer richtet sich nach der Art der Intervention und den implantierten Stents: Nach jeder PCI im ACS mit oder ohne Stentimplantation über 9 Monate, nach elektiver Implantation von Bare-metal-Stents über 1 Monat nach Drug-eluting-Stent über 6 Monate und nach Brachytherapie über 12 Monate (Hamm et al., 2004 EK IV, Yusuf et al. 2001 Ib).



**Abbildung 4**

Diagnostischer/therapeutischer Algorithmus bei Verdacht ACS (nach Leitlinien: ACS DGK 2004 EK IV)

#### **2.2.2.2.2. Elektive Revaskularisationstherapie: Percutane Coronarintervention (PCI) und chirurgische Coronarintervention (CCI)**

Die Bypass-Chirurgie 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 PCI bei Diabetikern wurde in der BARI-Studie demonstriert (BARI, 1996, EK Ib). Allerdings standen den PCI-behandelten Patienten die modernen Strategien der Thrombozytenaggregationshemmung und der Stentbeschichtung nicht zur Verfügung. Demgegenüber ist eine erhöhte Krankenhausmortalität im Kontext von CCI 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). PCI-Verfahren haben im Vergleich zur CCI die Vorteile, daß sie komplikationsärmer sind und mit weniger Aufwand wiederholt werden können.

Bei der 5-Jahres-Nachbeobachtung nach ARTS war die Überlebensrate zwischen Bypass-operierten Patienten und Patienten nach PCI nicht unterschiedlich, auch wenn es in der mit PCI behandelten Gruppe häufiger erneute Revaskularisationsprozeduren gab (Aoki et al., 2004, EK Ia).

In den letzten Jahren wurden immer mehr Patienten mit Drei-Gefäßerkrankungen - auch mit Hauptstammstenose - erfolgreich durch PCI mit Implantation von Drug-eluting-Stents behandelt. Dies ist derzeit noch nicht durch randomisierte Studien abgesichert. Diabetiker können bei optimaler Begleitmedikation (Glykoprotein-IIa/IIIb-Inhibitoren, Thienopyridin, Glitazone, Statine und normnahe Blutglukoseeinstellung) auf ein vergleichbares Niveau der Nichtdiabetiker bezüglich periinterventionelle Komplikationsraten und Reinterventionen abgesenkt werden. Die interventionelle Therapie wird sich aufgrund dieser verbesserten Techniken der des Nichtdiabetikers annähern.

#### **2.2.2.2.3. Prävention eines Kontrastmittel-induzierten Nierenversagens**

Der Prävention Kontrastmittel-induzierten Nierenversagens (KIN) im Gefolge von Koronarangiographien sowie Cardio-CT-Untersuchungen kommt beim Diabetiker besondere Bedeutung zu.

Ein KIN ist definiert als Anstieg des Serumkreatinins um 0,5 mg/dl oder > 25% des Ausgangswertes innerhalb von 48 Std. nach KM-Applikation (Thomsen, 2003, EK Ib, Schröder, 2005). Wesentliche patientenseitige Risikofaktoren für den Komplikationseintritt sind u.a. vorbestehende Nierensuffizienz (Serumkreatinin > 1,5 mg/dl, Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) (Berns, 1989), Diabetes mellitus (Manske et al., 1990, Morcos et al., 1999 EK IV) und fortgeschrittenes Lebensalter (Morcos et al., 1999 EK IV). Da bei Diabetikern regelhaft mehrere prädisponierende Faktoren vorliegen, ist die berichtete Häufigkeit von Kontrastmittelinduzierten Nephropathien bis zu 50% erklärlich. Patienten mit einem Serumkreatinin > 1,5 mg/dl) Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) gelten als besonders gefährdet (Morcos et al., 1999, Mehran et al., 2004 EK IV).

Obligate präventive Maßnahmen neben der Kreatininbestimmung sind Hydratation mit isotoner NaCl-Lösung für mindestens je 12 Stunden vor und nach Kontrastmittelgabe (Rudnick et al., 1994, Müller et al., 2002; Thomsen et al., 2003, EK Ib), sowie der Einsatz dimerer niedermolarer, nicht-ionischer Kontrastmittel

(Barrett et al., 1993, Conlon et al., 1993, EK Ib), Die Kontrolle der Nierenfunktionsparameter nach Kontrastmittelapplikation mit adäquater therapeutischer Reaktion sollte ebenfalls zur Routine gehören. Für den Nutzen einer adjuvanten medikamentösen Therapie ist die Datenlage bisher nicht robust. Allenfalls für Acetylcystein (4 x 600 mg) und Ascorbinsäure besteht in Metaanalysen bzw. kleinen Kohortenstudien ein positiver Trend (Nallamothe et al. 2004, EK Ia, Spargias et al. 2004, EK Ib).

Die Kontrolle der Nierenfunktionsparameter nach Kontrastmittelapplikation im Abstand von 24 Stunden ist obligat. Ggf. sind geeignete Maßnahmen wie Fortführung der Hydratation über 24 Stunden hinaus einzuleiten. Eine Entlassung des Patienten aus stationärer Behandlung kann erst erfolgen, wenn ein zwischenzeitlicher Kreatininanstieg beherrscht ist. Eine Beschleunigung der Kontrastmittel elimination mittels Hämodialyse oder Hämofiltration im Sinne einer Nephroprotektion ist bisher nicht belegt (Vogt et al., 2001, Lehnert et al., 1998, EK Ib).

### **2.3. Diabetische Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz**

Die Ursache der diabetischen Kardiomyopathie ist nicht vollständig geklärt. Pathologisch-anatomisch finden sich unter anderem Basalmembranverdickungen der Arteriolen und Kapillaren, hypertrophe Myozyten, eine interstitielle Fibrose, Infiltrationen des Interstitiums mit PAS-positivem Material sowie gelegentlich Mikroaneurysmata (Fein et al., 1985; Factor et al., 1980, von Hoeven et al., 1990, Biondi-Zoccai et al., 2003, EK III). 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). Diabetes ist die häufigste Co-Morbidität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz – andererseits bekommen Diabetiker auch sehr viel häufiger eine manifeste Herzinsuffizienz (Masoudi & Krumholz, 2003). Dies gilt für Patienten mit und ohne Myokardinfarkt (Lüscher et al., 2003). Eine klinisch relevante Linksherzinsuffizienz manifestiert sich beim Diabetiker nach überlebtem Myokardinfarkt sehr viel häufiger (Orlander et al., 1994, Lewis et al., 2001, EK III).

Die arterielle Hypertonie sowie die koronare Herzerkrankung und die diabetische Kardiomyopathie sind die wesentlichen Ursachen der Herzinsuffizienz bei Patienten mit Diabetes mellitus. Die Framingham-Studie wies den Zusammenhang zwischen Herzinsuffizienz und Diabetes eindeutig nach (Kannel et al., 1979, EK III). Selbst wenn Patienten mit koronarer Herzerkrankung ausgeschlossen wurden, war das Risiko einer Herzinsuffizienz 4-5fach erhöht. Die Prävalenz einer Herzinsuffizienz bei älteren Diabetikern ( $\geq 65$  Jahre) beträgt etwa 20%. Die jährliche Inzidenz einer neu diagnostizierten Herzinsuffizienz etwa 12% (Bertoni et al., 2004 EK III; Nichols et al., 2004). Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz beim erwachsenen Diabetiker gehören: Koronare Herzerkrankung, Dauer des Diabetes, Insulintherapie, periphere arterielle Verschlusskrankheit, erhöhtes Kreatinin und mangelhafte Kontrolle der Blutzuckerwerte (Iribarren et al., 2001, EK III). Die Sterblichkeit eines Diabetikers mit Herzinsuffizienz beträgt bis zu 33% pro Jahr und ist damit sehr viel höher als bei Nichtdiabetikern. Die 5-Jahres-Überlebensrate eines Diabetikers mit Herzinsuffizienz beträgt nur etwa 13% (Bertoni et al., 2004, EK III). Eine besonders schlechte Prognose hat der Diabetiker mit dekompensierter Herzinsuffizienz (Burger et al., 2004, EK IIb). Nach 6 Monaten sind dann >20% verstorben.

Bei Diabetikern findet man charakteristische Veränderungen, die für die Diagnostik und Therapie wesentlich sind:

- a) Diabetiker haben sehr viel häufiger eine vermehrte linksventrikuläre Muskelmasse mit erhöhter arterieller Steifigkeit (diastolische Compliancestörung) sowie eine reduzierte systolische Funktion als Nichtdiabetiker. Auch nach Korrektur für den erhöhten BMI und den arteriellen Blutdruck bleiben diese Veränderungen nachweisbar (Devereux et al., 2000).
- b) Jeder zweite asymptotische Diabetiker weist Anomalien der diastolischen Funktion auf (Hypertrophie, Relaxationsstörungen) (Liu et al., 2001).
- c) Die häufige autonome Neuropathie ist für die Entwicklung der Herzinsuffizienz bei Diabetikern ebenfalls wesentlich (inadäquate Frequenzregulation!). Eine Reduktion der Katecholaminspeicherung kann im Zusammenhang mit der eingeschränkten Funktion des sympathischen Nervensystems gesehen werden.

Mikrovaskuläre Dysfunktion und verminderte endothel-abhängige Vasodilatation der Koronarien wurden bei Diabetikern beschrieben. Sie können zur ischämisch bedingten Funktionsstörung beitragen (Rossen et al., 1996).

### **2.3.1. Diagnostik der diabetischen Kardiomyopathie**

Das diagnostische Vorgehen bei einer Herzinsuffizienz bei Diabetikern unterscheidet sich nicht von der üblicherweise durchgeführten Diagnostik (Guidelines ESC, 2005, EK IV; Hoppe et al., 2005, EK IV). Möglicherweise hat die Bestimmung des BNP einen Stellenwert zur Erkennung der asymptotischen linksventrikulären Dysfunktion beim Diabetiker (Magnusson et al., 2004). Eine diesbezügliche Untersuchung an 482 Diabetikern zeigte, daß BNP sowohl für die Erkennung der kardialen Pumpfunktionsstörung als auch zur Beurteilung der Prognose geeignet war (Bhalla et al., 2004, EK IIb).

### **2.3.2. Therapie und Prognose**

Patienten mit Herzinsuffizienz und Diabetes haben dann eine besonders schlechte Prognose, wenn zusätzlich eine koronare Herzerkrankung besteht. Deshalb wird allgemein eine konsequente leitlinienkonforme Therapie empfohlen, die sich nicht wesentlich von der des Nichtdiabetikers unterscheidet (Hoppe et al., 2005, EK IV).

Spezielle Therapiestudien nur bei Diabetikern sind an größeren Kollektiven bislang nicht durchgeführt worden. Dementsprechend beruhen auch die aktuellen Therapieempfehlungen auf Subgruppenanalysen der großen Herzinsuffizienzstudien. Kurz zusammenfassend darf man sagen, daß sowohl die Therapie mit ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptor-Antagonisten als auch die Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern in den Subgruppenanalysen sogar besonders effektiv bei Diabetikern waren. Dies gilt primär für die systolische Herzinsuffizienz. ACE-Hemmer (und AT1-Rezeptor-Antagonisten) sowie Beta-Blocker reduzierten die Letalität in allen Studien in ähnlichem Ausmaß oder sogar stärker als bei Nichtdiabetikern (Shekelle et al., 2003; Erdmann et al., 2001; Masoudi et al., 2003; Struthers et al., 2002; Hoppe et al., 2005, EK IV).

Die optimale Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz ist auch bei Diabetikern unklar. Es erscheint sinnvoll, die niedrigst verträgliche Einstellung des Blutdrucks anzustreben, da dadurch neben der günstigen renalen Protektion auch eine Regression der Myokardhypertrophie zu erwarten ist. Wenn der Blutdruck langfristig

und konsequent gesenkt wird, eignen sich praktisch alle Medikamente dafür, die auch für die Therapie der systolischen Herzinsuffizienz eingesetzt werden (Diuretika, ACE-Hemmer, AT1-Rezeptor-Antagonisten und Beta-Rezeptoren-Blocker). Möglicherweise haben Diuretika sogar Vorteile in dieser Hinsicht (Kostis et al., 2005). Andererseits weisen besonders ältere Diabetiker wegen der autonomen Neuropathie relativ häufig eine Hypotonie im Stehen mit Sturzgefährdung auf, so daß auch in dieser Hinsicht eine vorsichtige Dosierung mit engmaschiger ärztlicher Kontrolle notwendig erscheint.

### **2.3.3 Orale Antidiabetika und Herzinsuffizienz**

Ebenso wie unter einer Insulintherapie kann es unter einer Blutzucker-senkenden Behandlung mit Glitazonen zu einer Flüssigkeitsretention mit peripheren Ödemen kommen. Dementsprechend gelten Glitazone als kontraindiziert für die Therapie des herzinsuffizienten Diabetikers. Andererseits gibt es durchaus Hinweise dafür, daß es sich lediglich um hämodynamisch nicht wirksame Flüssigkeitseinlagerungen handelt, die nicht Ausdruck einer Herzinsuffizienz sind. In der PROactive-Studie gab es keine Hinweise für eine häufiger auftretende letale Herzinsuffizienz bei Diabetikern mit kardiovaskulärer zusätzlicher Erkrankung. Bei Typ-2 Diabetikern nach durchgemachten Myokardinfarkt starben in der PROactive-Studie mit und ohne Pioglitazon gleich viel Patienten an den Folgen einer Herzinsuffizienz (1,8 bzw. 1,7%) (Dormandy et al., 2005, EK Ib). Auch retrospektive Analysen großer Herzinsuffizienzstudien haben keine Häufung einer objektivierbaren Herzinsuffizienz unter Glitazonen ergeben (Masoudi et al., 2005).

Eine kürzlich publizierte Kohortenstudie an 32.400 Patienten, die neu auf ein Antidiabetikum eingestellt worden waren, zeigte keine Häufung für Pioglitazon in Hinsicht auf eine Herzinsuffizienz (Karter et al., 2005, EK Ib). Diese vergleichende Untersuchung mit Pioglitazon, Sulfonylharnstoffpräparaten, Metformin und Insulin wurde von der American Diabetes Association finanziert. Natürlich ist eine Beendigung der Glitazontherapie vernünftig, wenn darunter eine Herzinsuffizienz aufgetreten ist. Für Metformin gilt besonders der Verzicht ab einer Herzinsuffizienz Grad NYHA III.

### **2.3.4 Herztransplantation**

Früher galt der Diabetes mellitus als Kontraindikation gegen eine Herztransplantation. Inzwischen weiß man, daß Diabetiker zwar häufiger Infektionen unter der notwendigen immunsuppressiven Therapie bekommen, aber doch relativ ähnliche Überlebensraten aufweisen wie Nichtdiabetiker (Radovancevic et al., 2005, EK III). Wenn nach Herztransplantation ein Diabetes mellitus auftritt, ist die Prognose deutlich schlechter. Die spezielle Therapie in dieser Situation sollte entsprechend der dazu vorliegenden Leitlinie der IDF erfolgen (siehe: Wilkinson et al., 2005, EK IV).

### **3. Literaturverzeichnis**

#### **Anmerkung zur Literaturrecherche**

- Festlegung der Suchbegriffe mit den Experten der Fachdisziplinen, Allgemeinmedizinern und Patientenvertretern durch Konsensfindung
- Umfassende, systematische, computergestützte Recherche in den Datenbanken von Cochrane Library, Embase, Medline der wissenschaftlichen Literatur (englisch und deutsch, klinische Studien, Metaanalysen) für den Zeitraum 01.2005 bis 12.2005 mit anschließender Selektion der recherchierten Literatur und darüber hinaus eine Recherche bereits vorhandener Leitlinien, Empfehlungen, Expertenmeinungen und deren Referenzen in einem Nebensuchverfahren. Der Zugriff auf ältere Fachliteratur war über eine bereits bestehende Datenbank, die für die vorherige Version der Leitlinie eingerichtet worden war, gewährleistet.
- Überprüfung der Suchergebnisse auf ihre Relevanz durch Fachkräfte (Wissenschaftler und Ärzte des Expertengremiums).
- Einteilung der recherchierten Studien entsprechend ihrem Studiendesign und ihrer wissenschaftlichen Aussagekraft in Evidenzklassen I bis IV.
- Diskussion der Inhalte der Entwürfe und informeller Konsens im Expertengremium
- Einbeziehung von eingegangenen Änderungsvorschlägen unter Einbeziehung des Expertengremiums und Erstellung der Endversion.

## Literaturverzeichnis

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;260:3456-3460.

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 statewide study. Myocardial Infarction Data Acquisition System Study Group. Am Heart J 1995;1:51-58.

Achenbach S, Schmermund A, Erbel R, Silber S, Haberl R, Moshage W, Daniel WG Detection of coronary calcifications by electron beam tomography and multislice spiral CT: clinical relevance. Z Kardiol 2003;92:899-907.

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;11:1688-1692.

Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. Diabetes Care 2002;25:894-899.

Ahluwalia G, Jain P, Chugh SK, Wasir HS, Kaul U Silent myocardial ischemia in diabetics with normal autonomic function. Int J Cardiol 1995;48:147-153.

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. Diabetes Care 1998;21:1551-1559.

American Diabetes Association Position Statement: Aspirin Therapy in Diabetes Diabetes Care 2005;28:Suppl. 1:S4-S36.

American Diabetes Association Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study (Position Statement). Diabetes Care 2003;26 (Suppl. 1):S28-S32.

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. BMJ 1994;308:81-106.

Antithrombotic Trialists' Collaboration Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324:71-86.

Aoki J, Ong AT, Arampatzis CA, Vijaykumar M, Rodriguez Granillo GA, Disco CM, Serruys PW Comparison of three-year outcomes after coronary stenting versus coronary artery bypass grafting in patients with multivessel coronary disease, including involvement of the left anterior descending coronary artery proximally (a subanalysis of the arterial revascularization therapies study trial). Am J Cardiol. 2004;94:627-31.

Asia Pacific Cohort Studies Collaboration Blood Glucose and Risk of Cardiovascular Disease in the Asia Pacific Region. Diabetes Care 2004;27:2836-2842.

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):1713-1724.

Assmann G, Cullen P, Schulte H: The Munster Heart Study (PROCAM) Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1988;19 (Suppl A) (1998).

Azarbal B, Hayes SW, Lewin HC, Hachamovitch R, Cohen I, Berman DS The incremental prognostic value of percentage of heart rate reserve achieved over myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in the prediction of cardiac death and all-cause mortality: superiority over 85% of maximal age-predicted heart rate. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:423-430.

Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyörälä K, Pyörälä M, Forhan A, Eschwège E High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men: 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998;21:360–367.

BARI; The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Investigators Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996;335:217-225.

BARI; The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Investigators: Sevenyear outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1122-1129.

Barrett BJ Contrast nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:125.

Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M, Standl E, Soler-Soler J, Öhrvik J, and on behalf of the Euro Heart Survey Investigators The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe: The Euro Heart Survey on diabetes and the heart *Eur Heart J* 2004;25:1880-1890.

Behar S, Boyko V, Reicher-Reiss H, Goldbourt U Ten-year survival after acute myocardial infarction: comparison of patients with and without diabetes. SPRINT Study Group. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial. *Am Heart J* 1997;133:290-296.

Beller GA, Zaret BL Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;101:1465-1478.

Berns AS Nephrotoxicity of contrast medica *Kidney Int* 1989;36:730-740.

Brand FN, Abbott RD, Kannel WB Diabetes, intermittent claudication, and risk of cardiovascular events. The Framingham Study. *Diabetes* 1989;38:504-509.

Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE 3rd, Steward DE, Theroux P, Alpert JS, Eagle KA, Faxon DP, Fuster V, Gardner TJ, Gregoratos G, Russell RO, Smith SC Jr. 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* 2000a;36:970-1062.

Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE 3rd, Steward DE, Theroux P, Gibbons RJ, Alpert JS, Eagle KA, Faxon DP, Fuster V, Gardner TJ, Gregoratos G, Russell RO, Smith SC Jr ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary

and recommendations. *Circulation* 2000b;102:1193-1209.

Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90:625-628.

Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan D. M., Fabry-Ribaudo L., Booth J., Topol E. J., the CHARISMA Investigators A Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events *N Engl J Med* 2006; published at [www.nejm.org](http://www.nejm.org) on Mar 12, 2006.

Bigi R, Desideri A, Cortigiani L, Bax JJ, Celegon L, Fiorentini, C Stress echocardiography for risk stratification of diabetic patients with known or suspected coronary artery disease. *Diabetes Care* 2001;24:1596-1601.

Biondi-Zoccai GGL, Abbate A, Liuzzo G, Biasucci LM Atherothrombosis, inflammation, and diabetes *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1071-1077.

Blake GJ, Pradhan AD, Manson JE, Williams GR, Buring J, Ridker PM, Glynn RJ Hemoglobin A1c level and future cardiovascular events among women. *Arch Intern Med* 2004;164:757-761.

Bonora E, Kiechl S, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, Muggeo M, Willeit J Impaired glucose tolerance, type II diabetes mellitus and carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. *Diabetologia*. 2000;43:156-164.

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;121:541-547.

Sobel BE, Frye R, Detre KM Burgeoning Dilemmas in the Management of Diabetes and Cardiovascular Disease: Rationale for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Trial *Circulation* 2003;107:636 - 642.

Canto JG Prevalence, clinical characteristics and mortality among patients with myocardial infarction presenting chest pain. *JAMA* 2000;283:3223-3229.

CAPRIE Steering Committee A randomised, blinded, trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.

Caracciolo EA, Chaitman BR, Forman SA, Stone PH, Bourassa MG, Sopko G, Geller NL, Conti CR 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;93:2097-2105

Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003;108:1-90.

Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M for the STOP-NIDDM Trial Research Group Acarbose for the prevention of Type 2 diabetes, hypertension and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: facts and interpretations concerning the critical analysis of the STOP-NIDDM Trial data. *Diabetologia* 2004;47:969-975.

Choi D, Kim SK, Choi SH, Ko YG, Ahn CW, Jang Y, Lim SK, Lee HC, Cha BS. Preventive effects of Rosoglitazone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2654-2660.

Conlon PJ, Schwab SJ Time to abandon non-ionic contrast? *J Am Soc Nephrol* 1993;5:123-125.

Collaborative Group of the Primary Prevention Project Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001;357:89-95.

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;139:166-172.

Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 year. *Diabetes Care* 1999;22:233-240.

Cullen P, Schulte H, Assmann G Smoking: lipoproteins and coronary heart disease risk. Data from the Munster Heart Study (PROCAM). *Eur Heart J* 1998;19:1632-1641.

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;91:2591-2595.

Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, Camel G, Davis BR, Frost PH, Gonzalez N, Guthrie G, Oberman A, Rutan GH, Stamler J Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996;276:1886-1892.

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;11:77-82.

Danias PG, Ahlberg AW, Clark BA 3rd, Messineo F, Levine MG, McGill CC, Mann A, Clive J, Dougherty JE, Waters DD, Heller GV Combined assessment of myocardial perfusion and left ventricular function with exercise technetium-99m sestamibi gated single-photon emission computed tomography can differentiate between ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;82:1253-1258.

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;75:894-903.

De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Manger Cats V, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D; Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in

Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2003;24:1601-1610.

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;12:117-122.

DECODE study group European Diabetes Epidemiology Group: glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*. 2001;161:397-405.

Dekker JM, Feskens EJ, Schnuten EG, Klootwijk P, Pool J, Kromhout D QTc duration is associated with levels of insulin and glucose intolerance. The Zutphen Elderly Study. *Diabetes* 1996;45:376-380.

De Lorenzo A, Lima RS, Siqueira-Filho AG, Pantoja MR Prevalence and prognostic value of perfusion defects detected by stress technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes mellitus and no known coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002;90:827-832.

Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, Lupien PJ Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996;334:952-957.

de Vegt F, Dekker JM, Ruhe HG, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999;42:926-931.

Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Schühlen H, von Beckerath N, Ulm K, Wessely R, Dirschinger J, Schomig A; ISAR-DIABETES Study Investigators Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med* 2005;353:663-70.

Dierkx RI, van de Hoek W, Hoekstra JB, Erkelens DW Smoking and diabetes mellitus. *Neth J Med* 1996;48:150-162.

Dietz R, Rauch B Guidelines for diagnosis and treatment of chronic coronary heart disease. Issued by the executive committee of the German Society of Cardiology - Heart Circulation Research in cooperation with the German Society for Prevention and Rehabilitation of Cardiac Diseases and the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Z Kardiol* 2003;92:501-521.

Dinneen S, Gerstein H The association of microalbuminuria and mortality in noninsulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997;157:1413-1418.

Donahue RP, Orchard TJ Diabetes mellitus and macrovascular complications. An epidemiological perspective. *Diabetes Care* 1992;15:1141-1155.

Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J

PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-89.

ETDRS Investigators Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 1992;268:1292-300.

Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, Bickel C, Fossmeyer U, Kopp H, Victor A, Peetz D, Lackner K Influence of impaired fasting glucose on the incidence and prognosis of atherosclerosis in various vascular regions. *Z Kardiol* 2004;93 (Suppl 4):IV48-55.

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;14:611-621.

Factor SM, Okun EM, Minase T Capillary microaneurysms in the human diabetic heart. *N Engl J Med* 1980;302:384-388.

Fava S, Azzopardi J, Muscat HA, Fenech FF Factors that influence outcome in diabetic subjects with myocardial infarction. *Diabetes Care* 1993;16:1615-1618.

Fein FS, Sonnenblick EH Diabetic cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:255-270.

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;343:311-322.

Flaherty JD, Davidson CJ Diabetes and Coronary Revascularization *JAMA* 2005;293:1501 – 1508.

Fleischmann KE, Hunink MG, Kuntz KM, Douglas PS Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. *JAMA* 1998;280:913-920.

Fontbonne A, Charles MA, Thibault N, Richard JL, Claude JR, Warnet JM, Rosselin GE, Eschwege E Hyperinsulinaemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective Study, 15-year follow-up. *Diabetologia* 1991;34:356-361.

Fuller JH, McCartney P, Jarrett RJ, Keen H, Rose G, Shipley MJ, Hamilton PJ Hyperglycaemia and coronary heart disease: the Whitehall Study. *J Chronic Dis* 1979;32:721-728.

Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall Study. *Lancet* 1980;1:1373-1376.

Garcia M, McNamara P, Gordon T, Kannel WB Cardiovascular complications in diabetics. *Adv Metab Disord* 1973;2 (Suppl 2):493-499.

Gerstein HC, Anand S, Yi QL, Vuksan V, Lonn E, Teo K, Malmberg K, McQueen M, Yusuf S SHARE Investigators. The relationship between dysglycemia and atherosclerosis in South Asian, Chinese, and European individuals in Canada: a randomly sampled cross-sectional study. *Diabetes Care*. 2003;26:144–149.

Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, O'Reilly MG, Winters WL ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002a;40:1531-1540.

Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, O'Reilly MG, Winters WL Jr ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 2002b;106:1883-1892.

Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB Jr, Fihn SD, Fraker TD Jr, Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2003a;41:159-68.

Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB Jr, Fihn SD, Fraker TD Jr, Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* 2003b;107:149-158.

Gibler WB, Cannon CP, Blomkalns AL, Char DM, Drew BJ, Hollander JE, Jaffe AS, Jesse RL, Newby LK, Ohman EM, Peterson ED, Pollack CV AHA Scientific Statement Practical Implementation of the Guidelines for Unstable Angina/Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in the Emergency Department A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Acute Cardiac Care), Council on Cardiovascular Nursing, and Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in Collaboration With the Society of Chest Pain Centers *Circulation* 2005;111:2699-2710

Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, Travin MI, Miller DD, Hachamovitch R, Borges-Neto S, Berman DS, Waters DD, Heller GV Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation* 2002;105:32-40.

GISSI-Prevenzione Investigators Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-455.

Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moye LA, Howard BV, Howard WJ, Davis BR, Cole TG, Pfeffer MA, Braunwald E 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;98:2513-2519.

Gohlke H, Kubler W, Mathes P, Meinertz T, Schuler G, Gysan DB, Sauer G Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-Kreislaufforschung. Empfehlungen zur umfassenden Risikoverringerung für Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Gefäßerkrankungen und Diabetes. *Z Kardiol* 2001;90:148-149.

Granger CB, Califf RM, Young S, Candela R, Samaha J, Worley S, Kereiakes DJ, Topol EJ 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* 1983;21:920-925.

Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.

Hamm CW Leitlinien: akutes Koronarsyndrom, Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung. *Z. Kardiol* 2004;93:72-90.

Hamm CW Leitlinien: akutes Koronarsyndrom, Teil 2: ACS mit ST-Hebung. *Z. Kardiol* 2004;93:324-341.

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-S124.

Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J.* 2004;25:10-16.

Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet.* 1998;351:1755-62.

Harris MI, Eastman RC Is there a glycemic threshold for mortality risk? *Diabetes Care* 1998;21:331-333.

Head J, Fuller JH International variations in mortality among diabetic patients: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetologia* 1990;33:477-481.

Heine RJ, Dekker JM Beyond postprandial hyperglycaemia: metabolic factors associated with cardiovascular disease. *Diabetologia* 2002;45:461-475.

Heller GV, Shehata AR Pharmacological stress testing with technetium-99m single-photon emission computerized tomography imaging in the pre-operative assessment of patients undergoing noncardiac surgery. *Am J Card Imaging* 1997;10:120-127.

Hennessy TG, Codd MB, Kane G, McCarthy C, McCann HA, Sugrue DD Evaluation of patients with diabetes mellitus for coronary artery disease using dobutamine stress echocardiography. *Coron Artery Dis* 1997;8:171-174.

Hoffmann R, Lethen H, Marwick T, Arnese M, Fioretti P, Pingitore A, Picano E, Buck T, Erbel R, Flachskampf FA, Hanrath P Analysis of interinstitutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:330-336.

Holmes DR Jr, Vlietstra RE, Smith HC, Vetrovec GW, Kent KM, Cowley MJ, Faxon DP, Gruentzig AR, Kelsey SF, Detre KM, 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;53:77C-81C.

Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann

E; Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie--Herz- und Kreislaufforschung e.V [Guidelines for therapy of chronic heart failure] *Z Kardiol.* 2005;94:488-509.

Howard G, Wagenknecht L, Burke G, Diez-Roux A, Evans G, McGovern P, Nieto FJ, Teil GS: Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA* 1998;279:119-124.

Howard BV, Best LG, Galloway JM, Howard WJ, Jones K, Lee ET, Ratner RE, Resnick HE, Devereux RB Coronary heart disease risk equivalence in diabetes depends on concomitant risk factors. *Diabetes Care* 2006;29:391-397.

Hung MJ, Wang CH, Cherng WJ Can dobutamine stress echocardiography predict cardiac events in nonrevascularized diabetic patients following acute myocardial infarction? *Chest* 1999;116:1224-1232.

Hurst RD, Lee RW Increased Incidence of Coronary Atherosclerosis in Type 2 Diabetes Mellitus: Mechanisms and Management *Ann Intern Med.* 2003;139:824-834.

Iribarren C, Karter AJ, Go AS, Ferrara A, Liu JY, Sidney S, Selby JV Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation.* 2001;103:2668-2673.

Iwasaka T, Takahashi N, Nakamura S, Sugiura T, Tarumi N, Kimura Y, Okubo N, Taniguchi H, Matsui Y, Inada M Residual left ventricular pump function after acute myocardial infarction in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1992;15:1522-1526.

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.

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;22:79-84.

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;1:279-283.

Jonas M, Reicher-Reiss H, Boyko V, Shotan A, Mandelzweig L, Goldbourt U, Behar S 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;77:1273-1277.

Jorgensen L, Jenssen T, Joakimsen, O, Heuch I, Ingebretsen OC, Jacobsen BK Glycated hemoglobin level is strongly related to the prevalence of carotid artery plaques with high echogenicity in nondiabetic individuals. *Circulation* 2004;110:466-470.

Kahn JK, Sisson JC, Vinik AI QT interval prolongation and sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:751-754.

Kang X, Berman DS, Lewin HC, Cohen I, Friedman JD, Germano G, Hachamovitch R, Shaw LJ Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J* 1999a;138:1025-1032.

Kang X, Berman DS, Lewin H, Miranda R, Erel J, Friedman JD, Amanullah AM Comparative ability of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography to detect

coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. *Am Heart J* 1999b;137:949-957.

Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1974;34:29-34.

Kannel WB, McGee DL Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham Study. *Diabetes Care* 1979a;2:120-126.

Kannel WB, McGee DL Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1979b;241:2035-2038.

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;4:67-75.

Karlson BW, Herlitz J, Hjalmarson A Prognosis of acute myocardial infarction in diabetic and non-diabetic patients. *Diabet Med* 1993;10:449-454.

Kastrati A, Schomig A, Elezi S, Schuhlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, Wehinger A, Hausleiter J, Walter H, Neumann FJ Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1428-1436.

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.

Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004;141:413-420.

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;94:1818-1825.

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;11:43-50.

Kleiman NS, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Miller DP, Aguirre FV, Anderson KM, Weisman HF, Califf RM, Topol EJ Diabetes mellitus, glycoprotein IIb/IIIa blockade, and heparin: evidence for a complex interaction in a multicenter trial. EPILOG Investigators. *Circulation* 1998;97:1912-1920.

Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, O'Gara PT, Carabello BA, Russell RO Jr, Cerqueira MD, St John Sutton MG, DeMaria AN, Udelson JE, Kennedy JW, Verani MS, Williams KA ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *J Am Coll Cardiol* 2003a; 42:1318-1333.

Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, O'Gara PT, Carabello BA, Russell RO Jr, Cerqueira MD, St John Sutton MG, DeMaria AN, Udelson JE, Kennedy JW, Verani MS, Williams KA ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC

Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *Circulation* 2003b;108:1404-1418.

Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Bucher TA, Hong MK, Popma JJ, Leon MB Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. *Circulation* 1997;95:1366-1369.

Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, Leland OS, Busick EJ, Asmal AC, Rand LI, Christlieb AR, Bradley RF, Kahn CR Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987;59:750-755.

Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes* 1994;43:960-967.

Lehnert T, Keller E, Gondolf K, Schaffner T, Pavenstadt H, Schollmeyer P. Effects of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:358-62.

Lehto S, Pyorala K, Miettinen H, Ronnema T, Palomaki P, Tuomilehto J, Laakso M Myocardial infarct size and mortality in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1994;236:291-297.

Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. *Stroke* 1996;27:63-68.

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;43:148-155.

Leischik R, Kuhlmann C, Bruch C, Jeremias A, Buck T, Erbel R Reproducibility of stress echocardiography using intravenous injection of ultrasound contrast agent (BY 963). *Int J Card Imaging* 1997;13:387-394.

Leppo JA Comparison of pharmacologic stress agents. *J Nucl Cardiol* 1996;3:S22-S26.

Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med*. 2004;164:2147-2155.

Lewis JL, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I Renoprotective effects of the angiotensin-receptor antagonist irbesatan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-860.

Liao D, Sloan RP, Cascio WE, Folsom AR, Liese AD, Evans GW, Lai J, Sharrett AR Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 1998;21:2116-2122.

Lima JA, Desai MY Cardiovascular magnetic resonance imaging: current and emerging applications. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1164-1171.

Lincoff AM Potent complementary clinical benefit of abciximab and stenting during percutaneous coronary revascularization in patients with diabetes mellitus: results of the EPISTENT trial. *Am Heart J* 2000;139:46-52

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.

Löwel H, Stieber J, Koenig W, Thorand B, Hörmann A, Gostomzyk J, et al Das Diabetesbedingte Herzinfarkttrisiko in einer süddeutschen Bevölkerung: Ergebnisse der MONICA-Augsburg-Studien 1985-1994. Diabetes und Stoffwechsel 1999;8:11-21.

Löwel H, Koenig W, Engel S, Hormann A, Keil U The impact of diabetes mellitus on survival after myocardial infarction: can it be modified by drug treatment? Results of a population-based myocardial infarction register follow-up study. Diabetologia 2000;43:218-226.

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;10:423-428.

Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, Wedel H, Welin L Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI Study): effects on mortality at 1 year. J Am Coll Cardiol 1995;26:57-65.

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;17:1337-1344.

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;314:1512-1515.

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;99:2626-2632.

Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A 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;102:1014-1019.

Malmberg K, L. Ryden, H. Wedel, K. Birkeland, A. Bootsma, K. Dickstein, S. Efendic, M. Fisher, A. Hamsten, J. Herlitz, P. Hildebrandt, K. MacLeod, M. Laakso, C. Torp-Pedersen, A. Waldenstrom, and for the DIGAMI 2 Investigators Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity Eur. Heart J. 2005;26:650-661.

Manske CL, Sprafka JM, Strong JH, Wang Y Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. Am J Med 1990;89:615-620.

Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Manttari M, Heinonen OP, Frick MH: 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;85:37-45.

Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Krolewski AS, Rosner B, Arky RA, Speizer

FE, Hennekens CH: A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 1991;151:1141-1147.

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;32:1-7.

Marx N, Wohrle J, Nusser T, Walcher D, Rinker A, Hombach V, Koenig W, Hoher M. Pioglitazone reduces neointima volume after coronary stent implantation: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in nondiabetic patients. *Circulation*. 2005;112:2792-8.

Mehilli J, Kastrati A, Schühlen H, Dibra A, Dotzer F, von Beckerath N, Bollwein H, Pache J, Dirschinger J, Berger PP, Schomig A, and for the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Randomized Clinical Trial of Abciximab in Diabetic Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Interventions After Treatment With a High Loading Dose of Clopidogrel *Circulation* 2004;110:3627-3635.

Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dangas G A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1393-99.

Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, Paolasso E, Ahmed R, Xie C, Kazmi K, Tai J, Orlandini A, Pogue J, Liu L CREATE-ECLA Trial Group Investigators. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:437-46.

Meier JJ, Deifuss S, Klamann A, Launhardt V, Schmiegel WH, Nauck MA Plasma glucose at hospital admission and previous metabolic control determine myocardial infarct size and survival in patients with and without type 2 diabetes: the Langendreer Myocardial Infarction and Blood Glucose in Diabetic Patients Assessment (LAMBDA). *Diabetes Care* 2005;28:2551-2553.

Meigs J, Nathan D, Wilson P, Cupples A, Singer D Metabolic risk factors worsen continuously across the spectrum of nondiabetic glucose tolerance: the Framingham Offspring Study. *Ann Intern Med* 1998;128:524-533.

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.

Miller TD, Rajagopalan N, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ Yield of stress single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes. *Am Heart J* 2004; 147:890-896.

Moliterno DJ The PARAGON B International Steering Committee Patient-specific dosing of IIb/IIIa antagonists during acute coronary syndromes: rationale and design of the PARAGON B study. *Am Heart J*. 2000;139:563-6.

Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol* 1999;9:1602-13.

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;33:538-541.

Moy CS, LaPorte RE, Dorman JS, Songer TJ, Orchard TJ, Kuller LH, Becker DJ, Drash AL Insulin-dependent diabetes mellitus mortality. The risk of cigarette smoking. *Circulation* 1990;82:37-43.

Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, Marsch S, Roskamm H Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002;162:329-336.

Naas AA, Davidson NC, Thompson C, Cummings F, Ogston SA, Jung RT, Newton RW, Strutters AD QT and QTc dispersion are accurate predictors of cardiac death in newly diagnosed non-insulin-dependent diabetes: cohort study. *BMJ* 1998;316:745-746.

Nallamothu BK, Shojania KG, Saint S, Hofer TP, Humes HD, Moscucci M, Bates ER Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis. *Am J Med* 2004;117:938-947.

Nakagami T, the DECODA Study Group Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia* 2004;47:385-394.

Natali A, Vichi S, Landi P, Severi S, L'Abbate A, Ferrannini E Coronary atherosclerosis in type II diabetes: angiographic findings and clinical outcome. *Diabetologia* 2000;43:632-641.

National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.

Niakan E, Harati Y, Rolak LA, Comstock JP, Rokey R Silent myocardial infarction and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Arch Intern Med* 146 (11) (1986) 2229-2230

Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furoyoshi N, Shichiri M 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* 28 (2) (1995) 103-117, Evidenzklasse Ib

Orlander PR, Goff DC, Morrissey M, Ramsey DJ, Wear ML, Labarthe DR, Nichaman MZ The relation of diabetes to the severity of acute myocardial infarction and postmyocardial infarction survival in Mexican-Americans and non-Hispanic whites. The Corpus Christi Heart Project. *Diabetes* 1994;43:897-902.

O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, Pohost GM, Shaw LJ, Weintraub WS, Winters WL Jr. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:326-40.

Palatini P, Casiglia E, Julius S, Pessina AC High heart rate: a risk factor for cardiovascular

death in elderly men. *Arch Intern Med* 1999;159:585-592.

Panzram G Epidemiologic data on excess mortality and life expectancy in insulin-dependent diabetes mellitus - critical review. *Exp Clin Endocrinol* 1984;83:93-100.

Panzram G Mortality and survival in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 30 (3) (1987a) 123-131, Evidenzklasse IV

Panzram G, Pissarek D, Lundershausen R, Schauer UJ Prospective follow-up studies in long-term diabetes. Results of the Erfurt study. *Dtsch Med Wschr* 1987b;112:1283-1287.

Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S CHARM Investigators and Committees. Effect of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM – overall programme. *Lancet* 2003; 362:759-66.

Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;338:1488-97.

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;316:1043-1047.

Price JF, Lee AJ, Fowkes FG Hyperinsulinaemia: a risk factor for peripheral arterial disease in the non-diabetic general population. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:501-505

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;20:614-620.

Qiao Q, Pyörälä K, Pyörälä M, Nissinen A, Lindström J, Tilvis R, Tuomilehto J Two-hour glucose is a better risk predictor for incident coronary heart disease and cardiovascular mortality than fasting glucose. *Eur Heart J* 2002;23:1267–1275.

Radovancevic B, Konuralp C, Vrtovec B, Radovancevic R, Thomas CD, Zaqqqa M, Vaughn WK, Frazier OH Factors predicting 10-year survival after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005;2:156-9.

Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:43-49.

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;16:1120-1124.

Rathmann W, Haastert B, Icks A, Lowel H, Meisinger C, Holle R, Giani G High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia* 2003;2:182-9.

Reaven GM Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.

Resnick HE, Carter EA, Sosenko JM, Henly SJ, Fabsitz RR, Ness FK, Welty TK, Lee ET,

Howard BV Incidence of lower-extremity amputation in american indians. *Diabetes Care* 2004;27:1885-1891.

Rösen P, Pogatsa G, Tschöpe D, Addicks K, Reinauer H Diabetic cardiopathy. Pathophysiologic concepts and therapeutic approaches. *Klin Wochenschr* 1992;69 (Suppl 29):3-15.

Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J 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.

Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S Nephrotoxic risks of renal angiography: Contrast-media associated nephrotoxicity and atheroembolism. A Critical review. *Am J Kidney Dis* 1994;24:713-716.

Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer 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;335:1001-1009.

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):665-669.

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;19:1243-1248.

Sawicki PT, Dahne R, Bender R, Berger M Prolonged QT interval as a predictor of mortality in diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1996;39:77-81.

Saydah SH, Montserrat Miret, Jennifer Sung, Cristina Varas, Douglas Gause and Frederick L. Brancati Postchallenge hyperglycemia and mortality in a national sample of U.S. adults. *Diabetes Care* 2001;24:1397-1402.

Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, Legako RD, Leon DF, Murray JA, Nissen SE, Pepine CJ, Watson RM, Ritchie JL, Gibbons RJ, Cheitlin MD, Gardner TJ, Garsar A Jr, Russel RO Jr, Ryan TJ, Smith SC Jr 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;99:2345-2357.

Scott JF, Robinson GM, French JM, O'Connell JE, Alberti KG, Gray CS Glucose potassium insulin infusions in the treatment of acute stroke patients with mild to moderate hyperglycaemia. The glucose insulin in stroke trial (GIST). *Stroke* 1999;30:793-799.

Scheidt-Nave C, Barrett-Connor E, Wingard DL Resting electrocardiographic abnormalities suggestive of asymptomatic ischemic heart disease associated with noninsulin-dependent diabetes mellitus in a defined population. *Circulation* 1990;81:899-906.

Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, Boersma E, Elhendy A, Roelandt JR, Poldermans D Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heart J* 2003;24:789-800.

Schnell O, Schäfer O, Kleybrink S, Doering W, Standl E, Otter W Intensification of therapeutic approaches reduces mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: the Munich registry. *Diabetes Care* 2004;27:455-460.

Schröder R Contrast material-induced renal failure: an overview. *J Intervent Cardiol* 2005;18:417-423.

Schrier RW, Estacio RO, Jeffers B Appropriate Blood Pressure Control in NIDDM (ABCD) Trial. *Diabetologia* 1996;39:1646-1654.

Shaw JE, Hodge AM, de Courten M, Chitson P, Zimmet PZ Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia* 1999;42:1050-1054.

Shaw LJ, Iskandrian AE Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2004;11:171-185.

Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;21:421-431.

Selvin E, Coresh J, Golden SH, Boland LL, Brancati FL, Steffes MW Glycemic control, atherosclerosis, and risk factors for cardiovascular disease in individuals with diabetes :The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2005a;28:1965-1973.

Selvin E, Coresh J; Golden SH, Brancati FL, Folsom AR; Steffes MW Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes :The Atherosclerosis Risk in Communities Study . *Arch Intern Med*. 2005b;165:1910-1916.

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;92:1414-1421.

Simoons ML; GUSTO IV-ACS Investigators Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1915-24.

Singer DE, Moulton AW, Nathan DM Diabetic myocardial infarction. Interaction of diabetes with other preinfarction risk factors. *Diabetes* 1989;38:350-357.

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;41:202-208.

Smanio PE, Watson DD, Segalla DL, Vinson EL, Smith WH, Beller GA Value of gating of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomographic imaging. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1687-1692.

Smith JW, Marcus FI, Serokman R Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984;54:718-721.

Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, Iokovis P, Greenwood DC, Manginas A, Voudris V, Pavlides G, Buller CE, Kremastinos D, Cokkinos DV Ascorbin acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 2004;110:2837-2842.

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;14:537-543.

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;16:434-444.

Standl E, Balletshofer B, Dahl B, Weichenhain B, Stiegler H, Hormann A, Holle R Predictors of 10-year macrovascular and overall mortality in patients with NIDDM: the Munich General Practitioner Project. *Diabetologia* 1996;39:1540-1545.

Standl E, Schnell O A new look at the heart in diabetes mellitus: from ailing to failing. *Diabetologia* 2000;43:1455-1469.

Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med.* 1989;321:129-35.

Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, Cohen-Bernstein CL, Grosswald R, Liberman HA, Douglas JS Jr, Morris DC, King SB 3rd Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995;91:979-989.

Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, Dayanikli F, Ficaro E, Sandford T, Wieland DM, Pfeifer MA, Schwaiger M Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes: implications for enhanced cardiovascular risk. *Circulation* 1998;98:961-968.

Stone PH, Muller JE, Hartwell T, York BJ, Rutherford JD, Parker CB, Turi ZG, Strauss HW, Willerson JT, Robertson T 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;14:49-57.

Stone PH, Lloyd-Jones DM, Kinlay S, Frei B, Carlson W, Rubenstein J, Andrews TC, Johnstone M, Sopko G, Cole H, Orav J, Selwyn AP, Creager MA; Vascular Basis Study Group. Effect of intensive lipid lowering, with or without antioxidant vitamins, compared with moderate lipid lowering on myocardial ischemia in patients with stable coronary artery disease: the Vascular Basis for the Treatment of Myocardial Ischemia Study. *Circulation.* 2005;111:1747-1755.

Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412.

Suleiman M, Hammerman H, Boulos M, Kapeliovich MR, Suleiman A, Agmon Y, Markiewicz W, Aronson D Fasting Glucose is an important independent risk factor for 30-Day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study *Circulation* 2005;111:754 - 760.

Taillefer R, DePuey EG, Udelson JE, Beller GA, Latour Y, Reeves F Comparative diagnostic accuracy of TI-201 and Tc-99m sestamibi SPECT Imaging (perfusion and ECG-gated SPECT) in detecting coronary artery disease in women. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:69-77.

Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, Leonhardt W, Fuecker K, Hanefeld M Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with

atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. *Diabetes Care* 2000;23:1830–1834.

The Cardiovascular Health Study Fasting and 2-hour postchallenge serum glucose measures and risk of incident cardiovascular events in the elderly. *Arch Intern Med* 2002;162:209-216

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.

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;339:1349-1357.

The PARAGON Investigators International, randomised, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network. *Circulation* 1998;97:2386-95.

The PURSUIT Trial Investigators Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med*. 1998;339:436-43.

The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. *Lancet* 1994;344:1383-1389.

Thomsen HS. Guidelines for contrast media from the European Society of Urogenital Radiology. *AJR* 2003;181:1463-71.

Tikkanen M, Laakso M, Ilmonen M, Helve E, Kaarsalo E, Kilkki E, Saltevo J Treatment of hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia with simvastatin and gemfibrozil in patients with NIDDM. A multicenter comparison study. *Diabetes Care* 1998;21:477-481.

Tschoepe D, Burchert W Non-invasive imaging for coronary artery disease in diabetes. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 2004;4:245-250.

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* 1998a;352:837-853.

UKPDS Group Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998b;317:703-713.

UKPDS Group Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type-2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998c;352:854-865.

Ulvenstam G, Aberg A, Bergstrand R, Johansson S, Pennert K, Vedin A, Wilhelmson L, Wilhelmsson C Long-term prognosis after myocardial infarction in men with diabetes. *Diabetes* 1985;34:787-792.

Uusitupa MIJ, 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.

Valensi P, Sachs RN, Lormeau B, Taupin JM, Ouzan J, Blasco A, Nitenberg A, Metz D, Paries J, Talvard O, Leutenegger M, Attali JR Silent myocardial ischaemia and left ventricle hypertrophy in diabetic patients. *Diabetes Metab* 1997;23:409-416.

Van Belle E, Bauters C, Hubert E, Bodart JC, Abolmaali K, Meurice T, McFadden EP, Lablanche JM, Bertrand ME Restenosis rates in diabetic patients: a comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation* 1997;96:1454-1460.

van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345:1359-67.

van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006 ;354:449-61.

Vogt B, Ferrari P, Schonholzer C, Marti HP, Mohaupt M, Wiederkehr M, Cereghetti C, Serra A, Huynh-Do U, Uehlinger D, Frey FJ Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001;111:692-698.

Wackers FJT, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Wittlin SD, Heller GV, Filipchuk N, Engel S, Ratner RE, Iskandrian AE Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects. The DIAD Study. *Diabetes Care* 2004;27:1954-1961.

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;69:498-506.

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;92:1150-1157.

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;35:766-770.

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):615-640.

Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, Home PD, Keown P, Kiberd B, Jardine A, Levitt N, Marchetti P, Markell M, Naicker S, O'Connell P, Schnitzler M, Standl E, Torregosa JV, Uchida K, Valantine H, Villamil F, Vincenti F, Wissing M Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant*. 2005;3:291-8.

Windecker S, Remondino A, Eberli FR, Juni P, Raber L, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Tuller D, Seiler C, Roffi M, Corti R, Sutsch G, Maier W, Luscher T, Hess OM, Egger M, Meier B Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2005;353:653-62.

Wolf PA, RB DA, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1988;259:1025-1029.

Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, Greenhouse SW, Thompson MA, Rohrbeck SC, Deychak Y, Simons ML, Califf RM, Topol EJ, Ross AM Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1661-1669.

Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.

Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Germano G, Pfisterer ME, Berman DS Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients. *Eur Heart J* 2004;25:543-550.

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;96:4239-4245.