

Journal für  
**Kardiologie**

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

**Koronarbefunde bei Patienten mit  
Diabetes mellitus**

Säly Ch, Drexel H

*Journal für Kardiologie - Austrian*

*Journal of Cardiology 2002; 9*

*(12), 551-555*

Offizielles Organ des  
Österreichischen Herzfonds



Member of the ESC-Editors' Club



Member of the

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Homepage:

[www.kup.at/kardiologie](http://www.kup.at/kardiologie)

Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche

Member of the



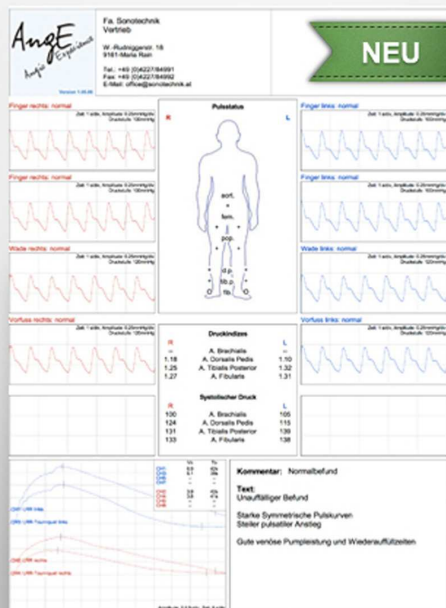
[www.kup.at/kardiologie](http://www.kup.at/kardiologie)

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# AngE Pro 8

Simultane 8-Kanal Pulsoszillographie



## Alles auf einen Blick

- Pulsoszillographie
- Perfusionsdruckmessung
- Zehendruck
- Venenstatus
- Doppler ABI



# Koronarbefunde bei Patienten mit Diabetes mellitus

Ch. Säly, H. Drexel

**Kurzfassung:** Patienten mit Diabetes mellitus haben ein etwa 3fach erhöhtes Risiko für koronare Herzkrankung, und die koronare Herzkrankung hat bei diesen Patienten eine schlechtere Prognose. Die Ursachen dafür sind nicht vollständig klar, zahlreiche Studien belegen aber morphologische Besonderheiten der koronaren Atherosklerose beim Patienten mit Diabetes, die zu dessen schlechter Prognose beitragen. Während die klassische Lehrbuchmeinung einer diffusen, distal lokalisierten Atherosklerose der Koronargefäße beim Patienten mit Diabetes mellitus eher für den Patienten mit

Typ-1-Diabetes zu gelten scheint, stehen bei der koronaren Herzkrankheit des Patienten mit Typ-2-Diabetes andere morphologische Charakteristika, z. B. ein Muster von multiplen Koronarstenosen, im Vordergrund.

**Abstract: Morphological Characteristics of Coronary Patients with Diabetes mellitus.** The risk of coronary heart disease is strongly increased among patients with diabetes mellitus and, after a first coronary event, diabetic patients have a worse prognosis than non-diabetic patients. The reasons for their worse

prognosis are not completely clear. However, numerous investigations elucidate morphological characteristics of coronary atherosclerosis in patients with diabetes that might contribute to their worse prognosis. It is a widely held view that patients with diabetes have more diffuse and more distal coronary atherosclerosis. Evidence however suggests that this conception is valid mainly for patients with type 1 diabetes, whereas coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes presents with other characteristics such as an increased extent of coronary lesions. **J Kardiol 2002; 9: 551-5.**

## ■ Hintergrund

Bei Patienten mit Diabetes mellitus ist die Prävalenz koronarer Herzkrankheit um das 2- bis 4fache erhöht [1, 2]. Patienten mit Diabetes haben ohne vorangegangenen Myokardinfarkt ein ähnlich hohes Risiko für einen Myokardinfarkt wie Patienten ohne Diabetes nach vorherigem Myokardinfarkt, und das Risiko für einen weiteren Myokardinfarkt bei vorangegangenen Myokardinfarkt ist bei Patienten mit Diabetes stark erhöht [3]. Obwohl die meisten klassischen Risikofaktoren bei Patienten mit Diabetes mellitus gehäuft auftreten, erklären sie bei weitem nicht das stark erhöhte kardiovaskuläre Risiko dieser Patienten [1]. Die Vermutung liegt allerdings nahe, daß der schlechteren klinischen Prognose des Koronarpatienten mit Diabetes auch ein morphologisches Korrelat zugrunde liegt.

Eine gängige Lehrbuchmeinung ist, daß Patienten mit Diabetes mellitus eine diffusere und eher distal lokalisierte, also insgesamt schlechter zu operierende Atherosklerose der Koronargefäße aufweisen. Die Assoziationen zwischen Diabetes mellitus und der Morphologie der koronaren Atherosklerose wurden aber in zahlreichen angiographischen und autoptischen Studien untersucht, die diese populäre Vorstellung von der koronaren Herzkrankung beim Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nicht stützen. In den letzten Jahren wurden dazu einige besonders interessante angiographische Arbeiten veröffentlicht.

## ■ Terminologie

Bei der Beschreibung der Koronarmorphologie werden einige Begriffe häufig verwendet: Das „Ausmaß“ der koronaren Atherosklerose (engl.: Extent) ist ein Maß dafür, an wie vielen Stellen die Koronararterien von Atherosklerose befallen sind. Wir verstehen darunter die Anzahl klinisch signifikanter Stenosen (Stenosen von  $\geq 50\%$ ) bei einem Patienten. Der „Schweregrad“ (engl.: Severity) der koronaren Atherosklerose

ist ein Maß dafür, wie eng eine Stenose oder der Durchschnitt aller Stenosen bei einem Patienten ist. Wir definieren Severity als die Summe der Prozentwertigkeiten aller Stenosen eines Patienten geteilt durch die Anzahl der Stenosen dieses Patienten. Als „diffuse Koronarsklerose“ bezeichnen wir nicht-fokale, nichtsignifikante Stenosen. In der Literatur werden darüber hinaus verschiedene Punktesysteme (engl.: Scores) verwendet, die den atherosklerotischen Befall des Koronarbaums quantifizieren sollen. Allerdings werden die Begriffe „Ausmaß“ (Extent), „Schweregrad“ (Severity) und „diffuse Koronarsklerose“ in der Literatur sehr uneinheitlich definiert.

## ■ Die Morphologie der koronaren Herzkrankung beim Patienten mit Diabetes mellitus

In einer groß angelegten angiographischen Studie untersuchten Natali et al. [4] 2253 konsekutive Patienten (1984 ohne Diabetes; 269 Patienten mit Typ-2-Diabetes) mit klinischer Indikation zur Koronarangiographie. Patienten mit Diabetes hatten häufiger signifikante Stenosen (das sind Stenosen von  $\geq 50\%$ ); ein völlig unauffälliger Koronarbefund wurde bei ihnen seltener beobachtet. Patienten mit Diabetes hatten darüber hinaus eine höhere Prävalenz von Dreifäßerkrankungen. Die Summe der Lumeneinengungen (in Prozent) aller angiographisch feststellbaren Stenosen bei einem Patienten (als Atherosklerose-Score bezeichnet) war ebenfalls höher bei Patienten mit Diabetes, auch dann, wenn für andere kardiovaskuläre Risikofaktoren adjustiert wurde.

Schwere Hyperglykämie und lange Dauer des Diabetes erhöhen das Risiko für ischämische Ereignisse bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2; dieser Effekt ist aber im Vergleich zur massiven Erhöhung des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit Diabetes gering [5]. Es stellt sich die Frage nach der Auswirkung dieser Faktoren auf den morphologischen Befund. In der Studie von Natali et al. waren die Plasmaglukosekonzentration wie auch die Erkrankungsdauer nicht mit dem Atherosklerose-Score assoziiert. Dieses Ergebnis widerspricht dem einer anderen großen angiographischen Studie, in der ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Hyperglykämie und dem Risiko für hämodynamisch signifikante Stenosen be-

Aus dem VIVIT-Forschungsinstitut Feldkirch.

**Korrespondenzadresse:** Dr. med. Christoph Säly, VIVIT-Institut, Carinagasse 47, A-6800 Feldkirch; E-Mail: vivit@lkhf.at

schrieben wurde [6]. Das Kollektiv von Patienten mit Diabetes setzte sich in letzterer Arbeit aber gemischt aus Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes zusammen, und der Schweregrad der Hyperglykämie wurde nur durch die Art der antidiabetischen Behandlung abgeschätzt. In einer großen *Post-mortem*-Studie [7] korrelierte wie in der Studie von Natali et al. weder die Dauer noch der Schweregrad des Diabetes mit dem atherosklerotischen Befall der Koronararterien. Wie in der Studie von Natali et al. [4] wurden in diese Studie aber kardiologische Patienten mit einem mittleren Alter von etwa 60 Jahren aufgenommen. Bei diesen Patienten dürfte die atherosklerotische Erkrankung der Koronargefäße weiter fortgeschritten sein als in der diabetischen Gesamtpopulation. Der Atherosklerose-Score in der Studie von Natali war dazu passend zwar in allen Altersgruppen signifikant höher bei Patienten mit Diabetes, der Unterschied verringerte sich aber bei Patienten, die mehr als 65 Jahre alt waren. Es ist also gut denkbar, daß das Vorhandensein eines Diabetes mellitus ebenso wie seine metabolische Kontrolle und Dauer [8] in frühen Stadien der diabetischen Koronarsklerose einen deutlicheren Einfluß auf die koronare Herzerkrankung ausübt.

In der Studie von Natali erhöhte das Vorhandensein eines Diabetes mellitus bei Frauen den Atherosklerose-Score stärker als bei Männern. Eine ähnliche Beobachtung machten Freedman et al. in einer großen angiographischen Studie mit 5620 Patienten [9]. Patienten mit Diabetes hatten in dieser Arbeit eine ausgeprägtere koronare Herzerkrankung (gemessen an der Anzahl und dem Schweregrad der Stenosen), auch wenn für andere klassische Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung adjustiert wurde. Frauen erfuhren durch Diabetes eine stärkere Zunahme der koronaren Atherosklerose als Männer. Diese Beobachtungen stehen in Einklang mit den Ergebnissen populationsbezogener Erhebungen [10], die bei Frauen eine stärkere Wirkung von Diabetes auf das makrovaskuläre Risiko beschrieben.

In der Arbeit von Natali et al. war sowohl bei Patienten mit als auch bei Patienten ohne Diabetes der Atherosklerose-Score höher bei früherem Myokardinfarkt. Er war bei Patienten mit Diabetes ohne vorangegangenen Myokardinfarkt etwa gleich hoch wie bei Patienten mit vorangegangenem Myokardinfarkt, aber ohne Diabetes. Das ist eine bemerkenswerte Parallele zu den Resultaten der Arbeit von Haffner, der bei Patienten mit Diabetes eine ähnlich hohe Rate an Myokardinfarkten wie bei Patienten mit vorangegangenem Myokardinfarkt und die höchste Rate an Myokardinfarkten bei Patienten mit Diabetes und vorangegangenem Myokardinfarkt beobachtete [3]. Damit drängt sich die Frage auf, inwieweit der Atherosklerose-Score mit zukünftigen kardiovaskulären Ereignissen assoziiert ist.

Im prospektiven Teil der Studie von Natali et al. stieg die kardiovaskuläre Mortalität mit zunehmendem Atherosklerose-Score an. Dieser wurde als kontinuierliche Variable in einem multivariablen Modell gemeinsam mit Alter, Geschlecht und Diabetes-Status eingeschlossen. Dabei erwies sich der Atherosklerose-Score als ein signifikanter unabhängiger Prädiktor für die kardiale Sterblichkeit, während Diabetes den Großteil seiner prädiktiven Kraft verlor und nicht als signifikanter Prädiktor ins Modell eingeschlossen wurde, wenn für den Atherosklerose-Score im multivariablen Modell adjustiert wurde. Dieser entscheidende Befund legt deshalb nahe, daß die ausgeprägtere koronare Atherosklerose bei Pati-

enten mit Diabetes ihre höhere kardiale Sterblichkeit erklären kann.

Andere Faktoren als koronare Atherosklerose werden für einen Teil der kardialen Sterblichkeit bei Patienten mit Diabetes verantwortlich gemacht: Linksventrikuläre Dysfunktion, Arrhythmien und eine spezifische diabetische Kardiomyopathie wurden als unabhängige Risikofaktoren bei Patienten mit Diabetes vorgeschlagen [11]. Als Natali et al. allerdings die Indikatoren für ventrikuläre Dysfunktion (Ejektionsfraktion, linksventrikulärer enddiastolischer Druck, ventrikuläre Dysfunktion) statistisch für den Atherosklerose-Score adjustierten, waren diese nicht mehr signifikant verschieden zwischen Patienten mit und ohne Diabetes. Dieses Ergebnis paßt zu der Hypothese, daß eine zugrundeliegende Atherosklerose die wichtigste Ursache für eine Fehlfunktion des Herzens bei Patienten mit Diabetes ist.

In einer anderen großen angiographischen Studie untersuchten Ledru et al. spezifisch die Auswirkungen der neuen ADA-Kriterien für die Diagnose von Diabetes auf die Assoziationen zwischen Diabetes und der Morphologie der koronaren Atherosklerose [12]. Sie nahmen 93 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und 373 Patienten ohne Diabetes, die mit klinischer Indikation zur Koronarangiographie überwiesen wurden, in ihre Studie auf. Diabetes mellitus Typ 2 wurde nach den ADA-Kriterien [13] als Plasmaglukosewert  $>125$  mg/dl im Nüchternzustand definiert. Es wurden 4 Scores definiert: ein Coronary-Score (Anzahl der Koronargefäße mit Stenosen über 75 %), ein Extent-Score (Zahl der Segmente mit mindestens 25 % Stenose), ein Severity-Score (durchschnittlicher Schweregrad der Stenosen in den befallenen Segmenten) und ein Atherosklerose-Score (durchschnittlicher Schweregrad der Stenosen in allen analysierbaren Segmenten). Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 hatten eine höhere Prävalenz von Mehrgefäßerkrankungen. Im Modell der logistischen Regression zeigte sich Diabetes als unabhängiger Prädiktor für den Extent-Score, den Atherosklerose-Score und die Okklusionsrate. Der Severity-Score war allerdings nicht signifikant verschieden zwischen Patienten mit und ohne Diabetes. Die Zahl der von Atherosklerose befallenen Segmente war sowohl in den proximalen als auch in den distalen Abschnitten des Koronarbaums höher bei Patienten mit Diabetes. Diese Patienten wiesen mehr Segmente mit geringen ( $< 50$  %), moderaten ( $< 75$  %) und schweren Stenosen (über 75 %) auf. Es gab aber keine präferentielle distale Atherosklerose bei Patienten mit Diabetes. Der nach den Nüchternglukosewerten definierte Diabetes mellitus war in der Arbeit von Ledru et al. ein schwächerer Prädiktor für koronare Atherosklerose als Alter, Geschlecht, LDL-Cholesterin und Hypertonie. Das steht im Einklang mit der Beobachtung, daß eine strenge Blutdruck- und Cholesterineinstellung mehr zur Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Diabetes beitragen als die strikte Blutzuckereinstellung [14, 15].

Ledru et al. verglichen in ihrer Arbeit die Morphologie der koronaren Herzerkrankung von Patienten mit unterschiedlichem Ausmaß der Glukosestoffwechselstörung. Sie teilten die Patienten in 4 Gruppen ein: Patienten mit normaler Nüchternglukose; Patienten mit gestörter Nüchternglukose ( $110$  mg/dl  $<$  Nüchternglukose  $\leq 125$  mg/dl); Patienten mit „mildem Diabetes“ ( $125$  mg/dl  $<$  Nüchternglukose  $\leq 140$  mg/dl); und Patienten mit Diabetes mellitus nach den Kriterien der WHO (me-

dikamentöse Diabetesbehandlung oder Nüchtern glukose von 140 mg/dl oder höher). Der Coronary-, der Atherosklerose- und der Extent-Score, die Okklusionsrate und die Prävalenz proximaler ebenso wie distaler Läsionen stiegen über die 4 Kategorien an, nicht aber der Severity-Score. Bei Patienten mit mildem Diabetes war die Anzahl von Stenosen zwischen 50 % und 70 % sowie die Anzahl der Stenosen über 75 % und die der totalen Okklusionen ähnlich wie bei Patienten mit normaler Plasmaglukose oder mit gestörter Nüchtern glukose. Hingegen war bei Patienten mit mildem Diabetes die Anzahl von Segmenten mit Stenosen unter 50 % ähnlich wie bei Patienten mit Diabetes nach der WHO-Definition. Das ist ein bemerkenswerter Befund. Das Risiko für Tod infolge koronarer Herzerkrankung steigt mit steigenden Nüchtern glukosewerten [16]: Patienten mit Nüchtern glukose zwischen 125 mg/dl und 140 mg/dl haben eine mehr als doppelt so hohe kardiovaskuläre Mortalität wie Patienten mit einer Nüchtern glukose unter 105 mg/dl. Die Beobachtung, daß bei dieser Gruppe hyperglykämischer Patienten nur hämodynamisch nichtsignifikante Stenosen unter 50 % gehäuft auftreten, paßt nach Ansicht von Ledru et al. sehr gut zu der Beobachtung, daß über 60 % der rupturierten und thrombotischen Plaques, die einen akuten Myokardinfarkt bzw. plötzlichen Herztod verursachen, von eben solchen Stenosen unter 50 % ausgehen [17–19]. Junge, weiche atheromatöse Plaques neigen am ehesten zu Ruptur und Thrombose [20–22].

Im Gegensatz zu den Arbeiten von Natali et al. und Ledru et al. fanden Pajunen et al. [23] ähnliche morphologische Charakteristika bei 55 Patienten mit Typ-2-Diabetes im Vergleich zu 55 für Geschlecht, Alter und Body Mass Index vergleichbaren Patienten ohne Diabetes. Die Severity wurde als der Durchschnittswert der schwersten Stenosen in linkem Hauptstamm, R. interventricularis anterior, R. circumflexus und der rechten Koronararterie definiert; als Extent wurde der Prozentsatz der koronaren Segmente, der in den atherosklerotischen Prozeß einbezogen war, definiert. Der Index „Atheroma burden“ bezog sowohl Severity als auch Extent ein; er wurde definiert als das Verhältnis der Plaqueareale zu den gesamten Segmentlängen. Zusätzlich wurde der Gensini-Score [24] ermittelt. In dieser Arbeit wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Diabetes mellitus Typ 2 in bezug auf die Anzahl der Gefäße mit diffuser Atherosklerose gefunden. Ebenso war kein signifikanter Unterschied in der Anzahl von total oder subtotal okkludierten Gefäßen zu beobachten. Der Gensini-Score, Severity, Extent und Atheroma burden waren bei Patienten mit und ohne Diabetes ähnlich.

Die kleine Studienpopulation in dieser Studie von Pajunen et al. erschwert naturgemäß die Entdeckung eines signifikanten Unterschiedes. Zudem waren nur 7 Frauen in jeder Subgruppe. Mit nur 13 % war der Frauenanteil damit etwa halb so groß wie in den Studien von Natali (27 %) und Ledru (23,7 %). Da aber die Auswirkungen von Diabetes mellitus auf die angiographischen Charakteristika der koronaren Herzkrankheit [4] ebenso wie auf ihre klinische Manifestation [10] bei Frauen stärker zu sein scheinen, könnte der geringe Frauenanteil durchaus für das negative Resultat dieser Studie verantwortlich sein. Zudem wurden in der Arbeit von Pajunen die Patienten für andere Risikofaktoren eng kontrolliert, und alle Patienten mit Diabetes hatten zumindest eine Stenose über 50 %; es lag also eine präselektionierte Population vor. Natali und Ledru zeigten aber in ihren Arbeiten, daß ein Teil

der Wirkung von Diabetes mellitus auf die koronare Atherosklerose darin besteht, daß Diabetes auch zum Auftreten zumindest geringer atherosklerotischer Läsionen (< 50 %) führt. Das wird dadurch deutlich, daß wenn in der Arbeit von Natali nur befallene Gefäße in die Berechnung miteingeschlossen wurden, sich der Unterschied im Atherosklerose-Score zwischen Patienten mit und ohne Diabetes von 60 % auf 18 % reduzierte.

Allerdings stehen die Ergebnisse der Studie von Pajunen im Einklang mit einigen früheren Beobachtungen. Waller et al. [25] verglichen die Morphologie der koronaren Atherosklerose zwischen 164 Patienten mit Diabetes mit 183 Patienten ohne Diabetes, die an einem koronaren Ereignis verstorben waren. Es gab keinen Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Diabetes in bezug auf die durchschnittliche Zahl der Hauptkoronarien mit Stenosen über 75 %. Die Zahl der Stenosen über 75 % war ähnlich in den proximalen und den distalen Abschnitten dieser Gefäße. Allerdings hatten Patienten mit Diabetes eine höhere Prävalenz von Stenosen des linken Hauptstamms. Hochmann et al. [26] untersuchten in einer *Post-mortem*-Studie die Verteilung und Häufigkeit von Stenosen  $\geq 75$  % zwischen Patienten mit ( $n = 25$ ) und ohne Diabetes ( $n = 59$ ; Typ 1 und Typ 2). In allen Segmenten der Koronargefäße waren die Häufigkeiten von Stenosen  $\geq 75$  % ähnlich bei Patienten mit und ohne Diabetes. Diese *Post-mortem*-Studien sind aber wegen Vermischung von Typ-1- und Typ-2-Diabetes und wegen des Selektionsfehlers (nur verstorbene Patienten eingeschlossen) methodisch nicht geeignet, das spezifische Muster der koronaren Herzkrankheit bei Typ-2-Diabetes zu erforschen.

In einer anderen retrospektiven *Post-mortem*-Studie fanden nämlich Vigorita et al. [27], daß Patienten mit „Erwachsenendiabetes“ ( $n = 185$ ) eine schwerere und diffusere Atherosklerose als für Geschlecht und Alter kontrollierte Kontrollpatienten ohne Diabetes ( $n = 185$ ) aufweisen. Dortimer et al. [28] verglichen 37 Patienten mit Diabetes und 79 für Geschlecht, Alter und klassische Risikofaktoren kontrollierte Kontrollpatienten. Bei Patienten mit Diabetes war der Anteil erkrankter Gefäße insgesamt größer als bei Patienten ohne Diabetes und sie hatten eine höhere Prävalenz von Dreifäßerkrankungen. Das Ausmaß der Atherosklerose war höher bei Patienten mit Diabetes. Es gab aber keinen Unterschied in der Häufigkeit diffus erkrankter Gefäße zwischen Patienten mit und ohne Diabetes. Der Anteil inoperabler Gefäße war bei Patienten mit Diabetes nicht erhöht. Wilson et al. [29] verglichen 58 Patienten mit Diabetes und 58 Kontrollpatienten. Sie fanden, daß Patienten mit Diabetes mehr Läsionen in den mittleren Koronarsegmenten aufwiesen. In den proximalen und distalen Segmenten war aber kein signifikanter Unterschied zu beobachten. Auch diese Arbeit widerspricht deshalb dem Konzept der distalen Atherosklerose bei Patienten mit Diabetes. In einer angiographischen Studie von Henry et al. mit 820 konsekutiven Patienten [30] waren die Läsionen bei Patienten mit Diabetes allerdings häufiger in den distalen Gefäßabschnitten lokalisiert. Patienten mit Diabetes hatten hier im Einklang mit den Ergebnissen von Ledru et al. [12] häufiger mäßige Stenosen von 25 % bis 50 % als Patienten ohne Diabetes. Sie hatten darüber hinaus eine höhere Prävalenz von Dreifäßerkrankungen. Vliestra et al. [31] verwendeten die Datenbank der Coronary Artery Surgery Study; die Studienpopulation bestand aus 15.298 Patienten. Eine positive Anamnese für

Diabetes war ein unabhängiger Prädiktor für Extent und Severity der koronaren Atherosklerose. Allerdings waren die Assoziationen in dieser Studie relativ gering. In einer indischen Studie wurden 75 Patienten mit Typ-2-Diabetes und 75 Patienten ohne Diabetes verglichen [32]. Patienten mit Diabetes hatten mehr Läsionen als Patienten ohne Diabetes, aber sie hatten keine vermehrte Prävalenz von diffuser Koronarsklerose. Indische Patienten stellen eine Sondergruppe mit hohem Risiko für koronare Herzerkrankung und einem Risikoprofil mit besonderen Charakteristika dar. Die Ergebnisse dieser Studie können daher nicht ganz problemlos verallgemeinert werden, sie stehen aber im Einklang mit den Befunden bei Patienten kaukasischer Abstammung.

In einer frühen angiographischen Arbeit fanden Hamby et al. [33] mehr Dreifgefäßerkrankungen und weniger Eingefäßerkrankungen bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz oder Diabetes im Vergleich zu Patienten mit normaler Glukosetoleranz und ohne Familienanamnese für Diabetes. Die Autoren fanden signifikant schwerere koronare Atherosklerose in den beiden hyperglykämischen Gruppen, aber keinen Unterschied zwischen diesen Gruppen. Allerdings blieb der Unterschied in der Schwere der koronaren Atherosklerose auf hypertriglyzeridämische Patienten beschränkt. In dieser Studie wurden keine Insulinspiegel gemessen; dennoch werfen die Resultate die Frage auf, ob Unterschiede in der Koronarmorphologie eher durch Unterschiede in der Insulinresistenz als durch den Diabetesstatus selbst bedingt sein könnten.

Es gibt nur wenige Arbeiten, die spezifisch die Assoziationen von Typ-1-Diabetes mit der Morphologie der koronaren Atherosklerose untersuchen. Pajunen et al. verglichen 64 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und 64 für Geschlecht (24 Frauen und 40 Männer), Alter und Serumkreatinin kontrollierte Patienten, die mit Symptomen der koronaren Herzerkrankung zur Herzkatheteruntersuchung überwiesen wurden [34]. Die Begriffe „Severity“, „Extent“ und „Atheroma burden“ wurden gleich definiert wie in der früheren Arbeit von Pajunen et al. über die Morphologie der koronaren Herzerkrankung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes [23]. Patienten mit Typ-1-Diabetes hatten eine höhere Severity, einen höheren Extent und einen höheren Atheroma burden als Patienten ohne Diabetes. Eine getrennte Analyse der Geschlechter ergab, daß diese Unterschiede bei Frauen besonders groß waren, eine Beobachtung, die im Einklang mit den Ergebnissen früherer Studien steht [35–37]. Patienten mit Typ-1-Diabetes hatten in der Studie von Pajunen eine höhere Prävalenz von Mehrgefäßerkrankung. Die Unterschiede in Extent, Severity und Atheroma burden waren am deutlichsten in den mittleren und distalen Segmenten des Koronarbaumes. Darüber hinaus war die Diabetesdauer ein signifikanter Prädiktor für Severity und Extent. Die Ergebnisse dieser Studie stehen im Einklang mit früheren Arbeiten: In einer kleineren Autopsie-Studie wiesen Patienten mit Typ-1-Diabetes mehr Lumenverengungen durch atherosklerotische Plaques auf als Patienten ohne Diabetes [38]. Eine angiographische Studie fand bei Patienten mit Typ-1-Diabetes gehäuft eine diffuse Mehrgefäßerkrankung [39].

## ■ Grundsätzliches zur Interpretation

Eine Assoziation zwischen Diabetes mellitus und kardiovaskulären Ereignissen ist in populationsbezogenen Studien

vielfach dokumentiert. Obwohl es deshalb nicht überrascht, daß Patienten mit Diabetes mellitus auch Besonderheiten in der Morphologie der koronaren Herzerkrankung aufweisen, müssen doch einige prinzipielle Unterschiede zwischen den oben zitierten morphologischen Arbeiten (die größtenteils mit Patienten mit klinischer Indikation zur Koronarangiographie durchgeführt wurden) und populationsbezogenen Studien berücksichtigt werden.

Die Ergebnisse wissenschaftlicher Studien gelten grundsätzlich nur für die Population, in der sie erhoben wurden bzw. für eine gleichartige Population. Sie lassen sich nicht problemlos auf andere Populationen übertragen. Im besonderen gelten Ergebnisse angiographischer Studien an Patienten mit klinischer Indikation zur Koronarangiographie nur für Patienten, die eben mit klinischer Indikation zur Angiographie überwiesen werden. Sie gelten vor allem nicht unbedingt für Patienten, die einen plötzlichen Herztod erleiden.

Stumme Ischämie tritt bei Patienten mit Diabetes häufiger auf als bei Patienten ohne Diabetes [40]. Es kann deshalb sein, daß die Überweisung von Patienten mit Diabetes zur Koronarangiographie verspätet erfolgt. Das wiederum würde zu einem relativen Überschuß von Patienten mit schwerer Atherosklerose führen. Umgekehrt kann der Umstand, daß Ärzte sich des höheren Risikos der Patienten mit Diabetes für koronare Herzerkrankung [41] bewußt sind, oder die Absicht, die schlechtere Prognose bei diesen Patienten zu verbessern [42], zu einer früheren Zuweisung von Patienten mit Diabetes zur Koronarangiographie führen. Die höhere kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit Diabetes kann zudem mit einer proportionalen Übersterblichkeit von Patienten mit Diabetes und schwerer koronarer Herzkrankheit einhergehen. Ein solcher „survival bias“ paßt gut zu der Beobachtung von Natali et al. [4], daß die Auswirkungen von Diabetes auf den Atherosklerose-Score nach dem 65. Lebensjahr abnehmen.

Angiographische Studien untersuchen andere Endpunkte als populationsbezogene Studien. Der Myokardinfarkt ist kein idealer Endpunkt, um die Atherogenität kardiovaskulärer Risikofaktoren abzuschätzen [43]. Er ist der letzte Schritt in einem Ablauf von Ereignissen, die von atherogenen und thrombogenen Faktoren abhängig sind; thrombogene Faktoren entscheiden letztendlich, ob es zum Myokardinfarkt kommt oder nicht. Die Inzidenz von Myokardinfarkten hängt also von thrombogenen und atherogenen Faktoren ab. Diabetes mellitus ist ein prothrombotischer und proatherosklerotischer Zustand [44]. Die Angiographie erfaßt in erster Linie die Atherosklerose. Durch angiographische Studien zur Morphologie wird im wesentlichen die proatherosklerotische Wirkung von Diabetes mellitus untersucht.

Die Koronarangiographie hat allerdings methodenspezifische Limitationen. Wenn es keine Anzeichen für Atherosklerose im Angiogramm gibt, bedeutet das nicht unbedingt, daß die Koronarien frei von Atherosklerose sind. Eine Vergrößerung der Gefäßwand kann am Anfang des atherosklerotischen Prozesses eine Lumeneinengung geringhalten. Funktionell bedeutsame Einengungen des Lumens können so hintangehalten werden. Die Möglichkeit, daß ein beinahe normales Lumen in der Angiographie zu sehen ist, während gleichzeitig eine große Plaque vorhanden ist („arterial remodelling“), muß deshalb in Betracht gezogen werden, wenn Atherosklerose mit der Koronarangiographie evaluiert wird [45]. Andererseits kann das Vorhandensein von diffuser

Koronarsklerose ebenso unterschätzt werden, weil es bei einem weitläufigen, diffusen Befall des Koronarbaumes keine normalen Abschnitte als Referenzlumen mehr gibt. Die tatsächlichen Unterschiede in der Koronarmorphologie zwischen Patienten mit und ohne Diabetes können deshalb in angiographischen Studien insgesamt leicht unterschätzt werden.

## ■ **Schlußfolgerung**

Trotz dieser methodischen Einschränkungen besteht in der Literatur gute Übereinstimmung, daß die Koronarsklerose beim Patienten mit Typ-2-Diabetes durch ein multifokales Muster hochgradiger oder potentiell vulnerabler Stenosen charakterisiert ist.

## Literatur

- 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: 434–44.
- Nathan DM, Meigs J, Singer DE. The epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: how sweet it is ... or is it? *Lancet* 1997; 350 (Suppl 1): S14–S19.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala 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.
- 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: 632–41.
- Lehto S, Ronnema T, Haffner SM, Pyorala K, Kallio V, Laakso M. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 1354–9.
- Lemp GF, Vander ZR, Hughes JP, Maddock V, Kroetz F, Ramanathan KB. Association between the severity of diabetes mellitus and coronary arterial atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1015–9.
- Robertson WB, Strong JP. Atherosclerosis in persons with hypertension and diabetes mellitus. *Lab Invest* 1968; 18: 538–51.
- Turner RC, Millins H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998; 316: 823–8.
- Freedman DS, Gruchow HW, Bamrah VS, Anderson AJ, Barboriak JJ. Diabetes mellitus and arteriographically-documented coronary artery disease. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 659–68.
- Donahue RP, Orchard TJ. Diabetes mellitus and macrovascular complications. An epidemiological perspective. *Diabetes Care* 1992; 15: 1141–55.
- Sniderman A, Michel C, Racine N. Heart disease in patients with diabetes mellitus. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 1357–70.
- Ledru F, Ducimetiere P, Battaglia S, Courbon D, Beverelli F, Guize L, Guernonprez JL, Diebold B. New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: insights from an angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1543–50.
- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183–97.
- Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 703–13.
- Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 160–78.
- Charles MA, Balkau B, Vauzelle-Kervroedan F, Thibault N, Eschwege E. Revision of diagnostic criteria for diabetes. *Lancet* 1996; 348: 1657–8.
- Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjerdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, Borrico S, Gorlin R, Fuster V. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 56–62.
- Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, Santamore WP. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988; 78: 1157–66.
- Ledru F, Theroux P, Lesperance J, Laurier J, Ducimetiere P, Guernonprez JL, Diebold B, Blanchard D. Geometric features of coronary artery lesions favoring acute occlusion and myocardial infarction: a quantitative angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1353–61.
- Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657–71.
- Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844–50.
- Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996; 94: 2013–20.
- Pajunen P, Nieminen MS, Taskinen MR, Sivanne M. Quantitative comparison of angiographic characteristics of coronary artery disease in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus compared with matched nondiabetic control subjects. *Am J Cardiol* 1997; 80: 550–6.
- Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983; 51: 606.
- 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.
- Hochman JS, Phillips WJ, Ruggieri D, Ryan SF. The distribution of atherosclerotic lesions in the coronary arterial tree: relation to cardiac risk factors. *Am Heart J* 1988; 116: 1217–22.
- Vigorita VJ, Moore GW, Hutchins GM. Absence of correlation between coronary arterial atherosclerosis and severity or duration of diabetes mellitus of adult onset. *Am J Cardiol* 1980; 46: 535–42.
- Dortimer AC, Shenoy PN, Shiroff RA, Leaman DM, Babb JD, Liedtke AJ, Zelis R. Diffuse coronary artery disease in diabetic patients: fact or fiction? *Circulation* 1978; 57: 133–6.
- Wilson CS, Gau GT, Fulton RE, Davis GD. Coronary artery disease in diabetic and nondiabetic patients: a clinical and angiographic comparison. *Clin Cardiol* 1983; 6: 440–6.
- Henry P, Makowski S, Richard P, Beverelli F, Casanova S, Louali A, Boughalem K, Battaglia S, Guize L, Guernonprez JL. Increased incidence of moderate stenosis among patients with diabetes: substrate for myocardial infarction? *Am Heart J* 1997; 134: 1037–43.
- Vlietstra RE, Kronmal RA, Frye RL, Seth AK, Tristani FE, Killip T III. Factors affecting the extent and severity of coronary artery disease in patients enrolled in the coronary artery surgery study. *Arteriosclerosis* 1982; 2: 208–15.
- Calton R, Calton R, Dhanoa J, Jaisson TM. Angiographic severity and morphological spectrum of coronary artery disease in non insulin dependent diabetes mellitus. *Indian Heart J* 1995; 47: 343–8.
- Hambly RI, Sherman L, Mehta J, Aintablian A. Reappraisal of the role of the diabetic state in coronary artery disease. *Chest* 1976; 70: 251–7.
- Pajunen P, Taskinen MR, Nieminen MS, Sivanne M. Angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with type 1 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1080–5.
- Barrett-Connor E, Wingard DL. Sex differential in ischemic heart disease mortality in diabetics: a prospective population-based study. *Am J Epidemiol* 1983; 118: 489–96.
- Lloyd CE, Kuller LH, Ellis D, Becker DJ, Wing RR, Orchard TJ. Coronary artery disease in IDDM. Gender differences in risk factors but not risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 720–6.
- Maser RE, Wolfson SK Jr, Ellis D, Stein EA, Drash AL, Becker DJ, Dorman JS, Orchard TJ. Cardiovascular disease and arterial calcification in insulin-dependent diabetes mellitus: interrelations and risk factor profiles. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study-V. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 958–65.
- Crall FV Jr, Roberts WC. The extramural and intramural coronary arteries in juvenile diabetes mellitus: analysis of nine necropsy patients aged 19 to 38 years with onset of diabetes before age 15 years. *Am J Med* 1978; 64: 221–30.
- Valsania P, Zarich SW, Kowalchuk GJ, Kosinski E, Warram JH, Krolewski AS. Severity of coronary artery disease in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Heart J* 1991; 122: 695–700.
- Nesto RW, Phillips RT, Kett KG, Hill T, Perper E, Young E, Leland OS Jr. Angina and exertional myocardial ischemia in diabetic and nondiabetic patients: assessment by exercise thallium scintigraphy. *Ann Intern Med* 1988; 108: 170–5.
- Pyorala K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 1987; 3: 463–524.
- Jacoby RM, Nesto RW. Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 736–44.
- Drexel H, Amann FW, Beran J, Rentsch K, Candinas R, Muntwyler J, Luethy A, Gasser T, Follath F. Plasma triglycerides and three lipoprotein cholesterol fractions are independent predictors of the extent of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1994; 90: 2230–5.
- Grundey SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC Jr, Sowers JR. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134–46.
- Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolletis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371–5.

# NEUES AUS DEM VERLAG

## Abo-Aktion

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben unserer Zeitschriften kostenlos. Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte. Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

➔  **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere **zeitschriftenübergreifende Datenbank**

➔  **Bilddatenbank**

➔  **Artikeldatenbank**

➔  **Fallberichte**

Besuchen Sie unsere Rubrik  **Medizintechnik-Produkte**



SOMNOtouch NIBP  
SOMNOmedics GmbH



AngE PRO8  
Sonotechnik Austria



CARDIOVIT CS-200 Touch  
SCHILLER  
Handelsgesellschaft m.b.H.

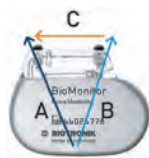


**SCHILLER**  
The Art of Diagnostics

[Shop](#)



Xario 100 und 200  
Toshiba Medical Systems



BioMonitor  
BIOTRONIK Vertriebs-GmbH



ELVeS Radial™-Lasersystem  
biolitec AG



**Ausgewählte EKG-Beispiele**  
100 Seiten, Format A4, EUR 10,-

Inhalt:

- Rhythmusstörungen
- Repolarisationsstörungen
- Spezielles, Pitfalls/Artefakte



**Praxisleitlinien Ergometrie**

auch als App für  **Android** und  **Apple** erhältlich



SPIROERGO 1.0.0



ERGO+ 1.0.0



ERGO BASIC 1.0.0

**NEU: JOURNAL FÜR PNEUMOLOGIE**  
[www.kup.at/pneumologie](http://www.kup.at/pneumologie)