

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie
des Klinikums Bogenhausen, Städtisches Klinikum München
Akademisches Lehrkrankenhaus der Technischen Universität
München

(Chefärztin: Univ.-Prof. Dr. P.-M. Schumm-Draeger)

„Die subklinische diastolische Dysfunktion bei Patienten mit Typ 2 Diabetes kann mittels Gewebedoppler quantifiziert werden mit dem Potential der Verlaufskontrolle bei präventiver Therapie am Beispiel zweier Pilotstudien mit Ramipril und Rosiglitazone“

Pierre Patrick TOMBOU NOUMBI

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

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

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. P.- M. Schumm-Draeger
2. Univ.- Prof. Dr. J. J. Hauner

Die Dissertation wurde am 11.10.2011 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 26.09.2012 angenommen.

„So eine Arbeit wird eigentlich nie fertig, man muss sie für fertig
erklären,
wenn man nach Zeit und Umständen das möglichste getan hat“

Johann Wolfgang von Goethe in „ITALIENISCHE REISE“, zweiter Teil
(Neapel, den 16. März 1787)

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VIII
1 Einleitung.....	9
1.1 Definition und Klassifikation des Diabetes mellitus.....	9
1.2 Ätiologie und Epidemiologie des Diabetes mellitus Typ 2	11
1.3 Diabetes mellitus und das kardiovaskuläre Risiko.....	13
1.4 Behandlungsprinzipien	14
1.4.1 Behandlungsprinzip mit ACE-Hemmern.....	14
1.4.2 Behandlungsprinzip mit Thiazolidinedionen (Glitazone).....	17
1.5 Zielsetzung und Hypothesenstellung.....	19
2 Methodik.....	20
2.1 Grundlagen.....	20
2.1.1 Physikalische Grundlagen der Echokardiographie.....	20
2.1.2 Konventionelle Echokardiographie.....	22
2.1.2.1 M-Mode	22
2.1.2.2 Zweidimensionale Echokardiographie	22
2.1.3 Konventionelle Doppler-Echokardiographie	22
2.1.3.1 Das Doppler-Prinzip	22
2.1.3.2 Continuous-Wave-Doppler	24
2.1.3.3 Pulsed-Wave-Doppler.....	24
2.1.3.4 Farbdoppler	24
2.1.4 Gewebedoppler-Echokardiographie.....	25
2.1.4.1 Vorteile von Gewebedoppler-Echokardiographie	26

2.1.4.2 Myokardgeschwindigkeiten.....	27
2.2 Studienaufbau	27
2.2.1 Studienkollektiv	27
2.2.2 Vorbereitung und Befunddokumentation	28
2.2.3 Echokardiographie	29
2.2.3.1 Konventionelle Echokardiographie	29
2.2.3.2 Konventionelle Doppler-Echokardiographie.....	29
2.2.3.3 Gewebedoppler-Echokardiographie	30
2.2.4 Vaskulärer Ultraschall	31
2.2.4.1 Intima-Media-Dicke.....	32
2.2.4.2 Steifigkeitsparameter	33
2.2.4.3 Pulswellengeschwindigkeit	33
2.3 Statistische Auswertung	34
3 Ergebnisse	36
3.1 <i>Ramipril</i> -Studie.....	36
3.1.1 Myokardfunktion, Hämodynamik, Gefäßfunktion.....	37
3.1.2 Klinische und Stoffwechsel Parameter	42
3.1.3 Korrelationsbestimmung	43
3.2 <i>Rosiglitazon</i> -Studie	44
3.2.1 Myokardfunktion, Hämodynamik, Gefäßfunktion.....	45
3.2.2 Klinische und Stoffwechsel-Parameter.....	49
4 Diskussion	53
4.1 Studie mit <i>Ramipril</i>	53
4.1.1 Auswahl des Studienziels und der Stichprobe	53
4.1.2 Beurteilung der Wirkung von <i>Ramipril</i> auf die linksventrikuläre Funktion	54

4.1.3 Beurteilung der Wirkung von <i>Ramipril</i> auf die diastolische Myokardfunktion.....	55
4.1.4 Schlussfolgerung.....	57
4.2 Studie mit <i>Rosiglitazon</i>	58
4.2.1 Quantifizierung der diastolischen Dysfunktion mithilfe des Gewebedopplers.....	58
4.2.2 Beurteilung der Wirkung von Thiazolidinedionen auf die Herzfunktion.....	59
4.2.3 Einschränkungen unserer Studie.....	61
4.2.4 Schlussfolgerung.....	62
4.2.5 <i>Rosiglitazon</i> : Warnhinweise, Gegenanzeigen und Vertrieb.....	62
Zusammenfassung	64
Abstract	67
Literaturverzeichnis.....	70
Danksagung.....	82
Ehrenwörtliche Erklärung.....	83

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer
al.	alii
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body-Mass-Index
B-Mode	Brightness-Mode
CRP	C-reaktives Protein
D _d	Maximaler Durchmesser der Arteria carotis
D _s	Minimaler Durchmesser der Arteria carotis
E/Ve	Index zur Abschätzung des linksventrikulären Füllungsdrucks
EKG	Elektrokardiogramm
Ep	Elastizitätsmodul
HbA _{1c}	dritte chromatogr. Fraktion des glykosilierten $\alpha_2\beta_2$ -Hämoglobins
HDL	High Density Lipoprotein
HOMA-IR	Homeostasis model assessment Insulin resistance
IE	internationale Einheit
IMT	Intima-Media-Dicke
LDL	Low Density Lipoprotein
M-Mode	Motion-Mode
n.s.	nicht signifikant
P _d	diastolischer Blutdruck
PP	Pulse Pressure, Blutdruckamplitude
P _s	systolischer Blutdruck
PWV	Pulswellengeschwindigkeit
RPP	Rate Pressure Product, Frequenz-Druck-Produkt
U	Blutflussgeschwindigkeit
Va	maximale spätdiastolische Myokardgeschwindigkeit

Ve	maximale frühdiastolische Myokardgeschwindigkeit
Vs	maximale systolische Myokardgeschwindigkeit
vs.	versus
WHO	World Health Organization
β	Steifigkeitsindex
ρ	Blutdichte

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Angriffsort der ACE-Hemmer: ACE-Hemmer führen über eine Hemmung des Angiotensin Converting Enzyme (ACE) zu zwei voneinander unabhängigen Haupteffekten. Einerseits führen sie zu einer verminderten Angiotensin-II-Produktion aus Angiotensin I. Andererseits hemmen sie auch den Abbau von Bradykinin und führen zu dessen Kumulation. 15
- Abbildung 2: Gewebedoppler-Signal des Myokards. Die systolische Myokardgeschwindigkeit **V_s**, die frühdiastolische Myokardgeschwindigkeit **V_e** und die spätdiastolische Myokardgeschwindigkeit **V_a** sowie das Elektrokardiogramm (unterhalb des Dopplersignals) sind hier dargestellt..... 31
- Abbildung 3: Darstellung der Messung von Blutflussgeschwindigkeit und Durchmesseränderung in der rechten Arteria carotis mittels Ultraschall im B-Mode im Längsschnitt. Der senkrecht auf der Gefäßwand stehende Ultraschallstrahl misst die Durchmesseränderungen mittels Echo-Tracking Methode. Die Messung der Blutflussgeschwindigkeit wurde mit dem Farbdopplerstrahl durchgeführt, der in einem bestimmten Winkel zur Blutflussrichtung ausgerichtet ist. Die beiden Ultraschallstrahlen sind unabhängig voneinander steuerbar. 32
- Abbildung 4: Vaskulärer Ultraschall zur Untersuchung der Arteria carotis interna, wobei die Dicke der Intima media (IMT), der arterielle Steifigkeitsindex (β), der Elastizitätsmodul (E_p) und die Pulswellengeschwindigkeit (PWV), gemessen wurden..... 34
- Abbildung 5: Graphische Darstellung der diastolischen Myokardfunktion vor und nach der Therapie sowohl in der Ramipril- als auch in der Kontrollgruppe. 39
- Abbildung 6: Nüchterne systolische Myokardgeschwindigkeit vor und nach der Therapie sowohl in der Ramipril- als auch in der Kontrollgruppe. 40
- Abbildung 7: Nüchterner systolischer Blutdruck vor und nach der Therapie sowohl in der Ramipril-, als auch in der Kontrollgruppe..... 41
- Abbildung 8: Präsentation der signifikanten Änderung des Elastizitätsmoduls vor und nach der Therapie in der Ramipril-Gruppe. 41
- Abbildung 9: Präsentation der signifikanten Änderung des Steifigkeitsindex vor und nach der Therapie in der Ramipril-Gruppe. 42

Abbildung 10: Graphische Darstellung der diastolischen Myokardgeschwindigkeit vor dem Therapiebeginn und nach 4 Monaten jeweils nach Gabe von Rosiglitazon und Glimepirid.	47
Abbildung 11: Nüchterne systolische Myokardgeschwindigkeit vor dem Therapiebeginn (baseline) und nach 4 Monaten jeweils nach Gabe von Rosiglitazon und Glimepirid	48
Abbildung 12: Postprandiale systolische Myokardgeschwindigkeit vor dem Therapiebeginn (Baseline) und nach 4 Monaten jeweils nach Gabe von Rosiglitazon und Glimepirid	48
Abbildung 13: Nüchterne Blutglukose jeweils vor und nach der Therapie mit Rosiglitazon und Glimepirid	51
Abbildung 14: Postprandiale Blutglukose jeweils vor und nach der Therapie mit Rosiglitazon und Glimepirid	51
Abbildung 15: Graphische Darstellung der Veränderung des HbA _{1c} -Wertes vor bzw. nach der Therapie mit Rosiglitazon und Glimepirid.	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Demographische und klinische Charakteristika der Ramipril- und Kontrollgruppe vor Behandlungsbeginn.....	37
Tabelle 2:	Myokardfunktion, Hämodynamik und Gefäßfunktion der Gruppen Ramipril und Kontrolle.	37
Tabelle 3:	Klinische- und Stoffwechsel-Parameter der Gruppen Ramipril und Kontrolle	42
Tabelle 4:	Demographische und klinische Charakteristika der Patienten mit Typ-2-Diabetes in der Studie mit Rosiglitazonen.....	44
Tabelle 5:	Myokardfunktion, Hämodynamik und Gefäßfunktion der Gruppen Rosiglitazon und Glimepirid	45
Tabelle 6:	Klinische und Stoffwechsel Parameter der Gruppen Rosiglitazon und Glimepirid.....	49

1 Einleitung

1.1 Definition und Klassifikation des Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus ist definiert als eine durch den Leitbefund chronische Hyperglykämie charakterisierte Regulationsstörung des Stoffwechsels. Es liegt entweder eine gestörte Insulinsekretion oder eine verminderte Insulinwirkung oder auch beides zugrunde. Die chronische Hyperglykämie führt über die diabetesspezifische Mikroangiopathie zu Folgeerkrankungen vorwiegend an Augen, Nieren und Nervensystem und über die diabetesassoziierte Makroangiopathie zu Folgeerkrankungen vorwiegend an Herz, Gehirn und den peripheren Arterien.

Bereits 1965 wurden von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) Empfehlungen zur Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus gegeben [WHO, 1965, EK IV].

Die Amerikanische Diabetes Gesellschaft (ADA) revidierte 1997 die Kriterien zur Diagnose des Diabetes mellitus und gab neue Empfehlungen zu seiner Klassifikation heraus. Diese wurden von der WHO [Alberti et Zimmet, 1998b, EK IV] und von der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) 2000 im Konsensus bestätigt und in dieser Leitlinie übernommen. In der neuen Klassifikation der ADA von 1997 [ADA, 1997, EK IV], bestätigt 1999 [ADA, 1999, EK IV], wird ausdrücklich auf die Begriffe insulinabhängiger Diabetes mellitus (IDDM) und nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus (NIDDM) verzichtet, da diese nur die primär verschiedenen Strategien in der Behandlung des Diabetes widerspiegeln und nicht die zugrunde liegenden pathogenetischen Mechanismen [Kuzuya und Matsuda, 1997, EK IV].

Die neue nosologische Klassifikation des Diabetes mellitus kann so zusammengefasst werden [ADA, 1997, EK IV; Alberti et Zimmet, 1998b, EK IV]:

Typ-1-Diabetes

(B-Zell-Zerstörung, die üblicherweise zum absoluten Insulinmangel führt)

- a) Immunologisch vermittelt
- b) Idiopathisch

Typ-2-Diabetes

(kann sich von einer vorwiegenden Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einem vorwiegend sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz erstrecken)

Andere spezifische Diabetes-Typen

- a) Genetische Defekte der B-Zell-Funktion, z. B.
 - Chromosom 20, HNF-4a (frühere Bezeichnung MODY 1)
 - Chromosom 7, Glucokinase (frühere Bezeichnung MODY 2)
 - Chromosom 12, HNF-1a (frühere Bezeichnung MODY 3)

- b) Genetische Defekte der Insulinwirkung, z. B.
 - Typ A Insulinresistenz
 - Rabson-Mendenhall-Syndrom
 - Lipotrophischer Diabetes

- c) Erkrankungen des exokrinen Pankreas, z. B.
 - Pankreatitis
 - Hämochromatose
 - Neoplasie

- d) Endokrinopathien, z. B.
 - Akromegalie
 - Hyperthyreose
 - Cushing-Syndrom

- e) Medikamenten- oder chemikalieninduziert, z. B.
 - Glukokortikoide
 - β -adrenerge Agonisten
 - Schilddrüsenhormone

- f) Infektionen, z. B.
 - Kongenitale Rötelninfektion

- Zytomegalievirus
- g) Seltene Formen des immunvermittelten Diabetes, z. B.
- Stiff-Person-Syndrom
 - Antiinsulinrezeptorantikörper
- h) Andere, gelegentlich mit Diabetes assoziierte genetische Syndrome, z.B.
- Down-Syndrom
 - Klinefelter-Syndrom
 - Turner-Syndrom

Gestationsdiabetes

Als Gestationsdiabetes gilt jede erstmals in der Schwangerschaft aufgetretene oder diagnostizierte Glukosetoleranzstörung. Diese Definition schließt die Möglichkeit der Erstmanifestation eines Typ-1- oder Typ-2-Diabetes mellitus während der Schwangerschaft ebenso ein, wie präkonzeptionell bestehende, aber bislang nicht diagnostizierte Fälle von Diabetes mellitus Typ 2.

1.2 Ätiologie und Epidemiologie des Diabetes mellitus Typ 2

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist eine Erkrankung, die seltener zu schweren Stoffwechsellentgleisungen, aber häufig zu schwerer Mikro- und Makroangiopathie sowie Neuropathie führen kann. Er stellt die häufigste Form des Diabetes mellitus in Deutschland dar. Es besteht eine phänotypische Variabilität mit unterschiedlich schwer ausgeprägten Störungen der Insulinwirkung und der Insulinsekretion bei den meist übergewichtigen Patienten. Für den Typ-2-Diabetes besteht eine genetische Determinierung. Die zugrunde liegenden genetischen Faktoren sind im Detail noch unbekannt. In Untersuchungen an eineiigen Zwillingen wurde beobachtet, dass zu ca. 90 % beide Geschwister an einem Typ-2-Diabetes erkrankten [Barnett et al., 1981, EK IV; Newman et al., 1987, EK IIa]. Die genetische Penetranz ist also sehr hoch. Der Pathomechanismus für die Entstehung des Typ-2-Diabetes beruht auf

1. einer gestörten Insulinsekretion [Cederholm und Wibell, 1985, EK IIa; Eriksson et al., 1989, EK IIa; Lindstrom et al., 1992, EK Ib; Martin et al., 1992, EK III; Polonsky et al., 1996, EK III] und/oder
2. einer Insulinresistenz [Lillioja et al., 1993, EK III; Martin et al., 1992, EK III; Rett et al., 1994, EK IV; Zhang et al., 1996, EK III; Banerji und Lebovitz, 1989, EK III]

Beim Typ-2-Diabetes besteht keine autoimmune Zerstörung der B-Zellen.

Neben der genetischen Disposition spielen als Realisationsfaktoren Übergewicht, falsche Ernährung sowie mangelnde körperliche Aktivität und höheres Lebensalter eine ausschlaggebende Rolle. Die Stammfettsucht gilt als unabhängiger Risikofaktor für eine Typ-2-Diabetes-Manifestation [Carey et al., 1997, EK IIb; DeFronzo und Ferrannini, 1991, EK IV; Kissebah et al., 1982, EK IV; Morris et al., 1989, EK IIb; Reaven, 1993, EK IV; Standl, 1995, EK IV].

Der Begriff des metabolischen Syndroms beschreibt das gemeinsame Auftreten von Glukoseintoleranz oder Typ-2-Diabetes mit einer abdominellen Adipositas und oder Dyslipoproteinämie und essenziellen arteriellen Hypertonie. Weitere Facetten des metabolischen Syndroms sind Hyperurikämie evtl. mit Gicht, gestörte Fibrinolyse und Hyperandrogenämie bei Frauen.

Die Zahl der Menschen, die an einem Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt sind, ist in den vergangenen Jahrzehnten stark angestiegen. Während die Diabeteshäufigkeit in der Bevölkerung Anfang der 1960er Jahre bei 0,6 % lag, gehen die neuesten Schätzungen von 5-8 % aus. In Deutschland gibt es mindestens sechs Millionen Diabetiker. Hinzu kommen ungefähr drei Millionen Fälle als geschätzte Dunkelziffer. In der älteren Bevölkerung liegt die Diabetesprävalenz je nach Altersgruppe bei bis zu 25 % [Hauner 2006]. Aufgrund der steigenden Langlebigkeit ist auch in den kommenden Jahren eine Zunahme von Diabetikern zu erwarten. Weltweit dürften bis zu 194 Millionen Menschen (5,1 % der erwachsenen Bevölkerung) von Diabetes mellitus Typ 2 betroffen sein, bis zum Jahr 2025 wird mit einer Verdoppelung der Prävalenz (ca. 333 Millionen Erkrankte; 6,3 % der Erwachsenen) gerechnet. Dies betrifft die entwickelten und die Entwicklungsländer. In diesen Ländern (Beispiel: Kamerun) haben Regie-

rungen erstmalig zur Kenntnis genommen, dass eine nicht infektiöse Erkrankung eine ernsthafte Bedrohung der Gesundheit darstellt, mehr noch als infektiöse Erkrankungen, wie beispielsweise HIV/AIDS, Tuberkulose oder Malaria. In den entwickelten Ländern wird sich die Prävalenz um ca. 28 % von 6,3 % auf 8,1 % erhöhen und in den Entwicklungsländern wird es sogar einen stärkeren Anstieg um 49 % von jetzt 3,3 % auf 4,9 % geben [King et al. 2003].

1.3 Diabetes mellitus und das kardiovaskuläre Risiko

Das kardiovaskuläre Risiko bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, an kardiovaskulären Erkrankungen, wie Herzinfarkt, Koronarer Herzkrankheit, Apoplex oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit, zu erkranken. Es steigt durch das Vorhandensein bestimmter kardiovaskulärer Risikofaktoren. Dazu zählen eine positive Familienanamnese bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen, die arterielle Hypertonie, die Dyslipoproteinämie, der Nikotinabusus, der Diabetes mellitus sowie weitere Risikofaktoren mit Einfluss auf die Entstehung der Artherosklerose (Erhöhung der Lipoproteine, niedriges HDL-Cholesterin, Hypertriglyzeridämie).

Das Risiko, an kardiovaskulären Beschwerden zu erkranken, ist bei Patienten mit Diabetes mellitus um das 2- bis 4-fache erhöht und um 13 % bei HbA1c-Anstieg von einem Prozentpunkt.

Eine wesentliche Komplikation dieser Stoffwechselkrankheit ist die Schädigung des Herzens. Diese kardiovaskuläre Komplikation umfasst neben der Mikro- und Makroangiopathie die spezifische Kardiomyopathie und die chronische Herzinsuffizienz. Die Herzinsuffizienz ist ein Zustand, bei dem das Herz nicht in der Lage ist, die peripheren Organe (in Ruhe oder unter Belastung) ausreichend mit Blut zu versorgen.

Die diabetische Kardiomyopathie beschreibt eine pathologisch veränderte Herzleistung bei diabetischen Patienten ohne das Vorhandensein einer koronaren Herzkrankheit oder einer arteriellen Hypertonie [Rubler S., 1972, American Journal of Cardiology]. Erste subjektive Symptome bei der diabetischen Kardiomyopathie sind meist eine verminderte Leistungsfähigkeit, eine während körperlicher Belastung auftretende Luftnot oder eine über die Belastung hinausge-

hende, anhaltende Tachykardie. Eine diabetische Kardiomyopathie kann auch, gerade im Anfangsstadium, asymptomatisch verlaufen. Daher ist eine regelmäßige kardiologische Untersuchung von Diabetikern wichtig, auch wenn noch keine Zeichen einer Herzinsuffizienz vorhanden sind. Objektive Zeichen der diabetischen Kardiomyopathie sind die erhöhte Steifigkeit der Ventrikelwand mit diastolischer und systolischer Dysfunktion, die endotheliale Dysfunktion und Mikroangiopathie des kardialen Gefäßsystems, die Denervation des diabetischen Herzens sowie die übermäßige Abhängigkeit des Energiestoffwechsels von der Fettsäureoxidation. Die Dysfunktion des Herzens kann bereits im subklinischen Stadium durch myokardiale Gewebedoppler-Echokardiographie evaluiert werden [von Bibra et al. 2007, Fang et al. 2005]. Dabei können sowohl die systolische als auch die diastolische Funktion des Myokards beurteilt und frühzeitig pathologische Veränderungen der Herzventrikel erkannt und therapiert werden, um Komplikationen präventiv vorzubeugen.

1.4 Behandlungsprinzipien

1.4.1 Behandlungsprinzip mit ACE-Hemmern

Die Gruppe der Inhibitoren des Angiotensin-Konversions-Enzyms (angiotensin converting enzyme, ACE) hemmt kompetitiv die Bildung des Octapeptids Angiotensin II aus dem Decapeptid Angiotensin I.

Bei Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), z.B. durch Natriummangel im Plasma, Hypovolämie oder Abfall des arteriellen Blutdrucks, wird aus den juxtaglomerulären Zellen der Nieren das Gewebshormon Renin in die Blutbahn freigesetzt. Dieses spaltet aus dem Alpha-2-Globulin Angiotensinogen das Dekapeptid Angiotensin I ab, welches wiederum durch Abspaltung zweier Aminosäuren durch das Angiotensin-Konversions-Enzym, eine Peptidyl-Dipeptidase, in das stark vasokonstriktorisch wirkende Angiotensin II umgewandelt wird.

Die ACE-Hemmung führt zu einer Herabsetzung der Konzentration von Angiotensin II im Plasma, wodurch es zu einem verminderten vasopressorischen Effekt und einer Abnahme der Aldosteron-Sekretion kommt. Wenngleich diese

Abnahme gering ist, kann ein geringer Anstieg der Kalium-Konzentration daraus resultieren, der mit Natrium- und Flüssigkeitsverlust einhergeht. Aus dem Fortfall der negativen Rückkopplung von Angiotensin II auf die Reninsekretion resultiert eine Erhöhung der Plasmoreninaktivität.

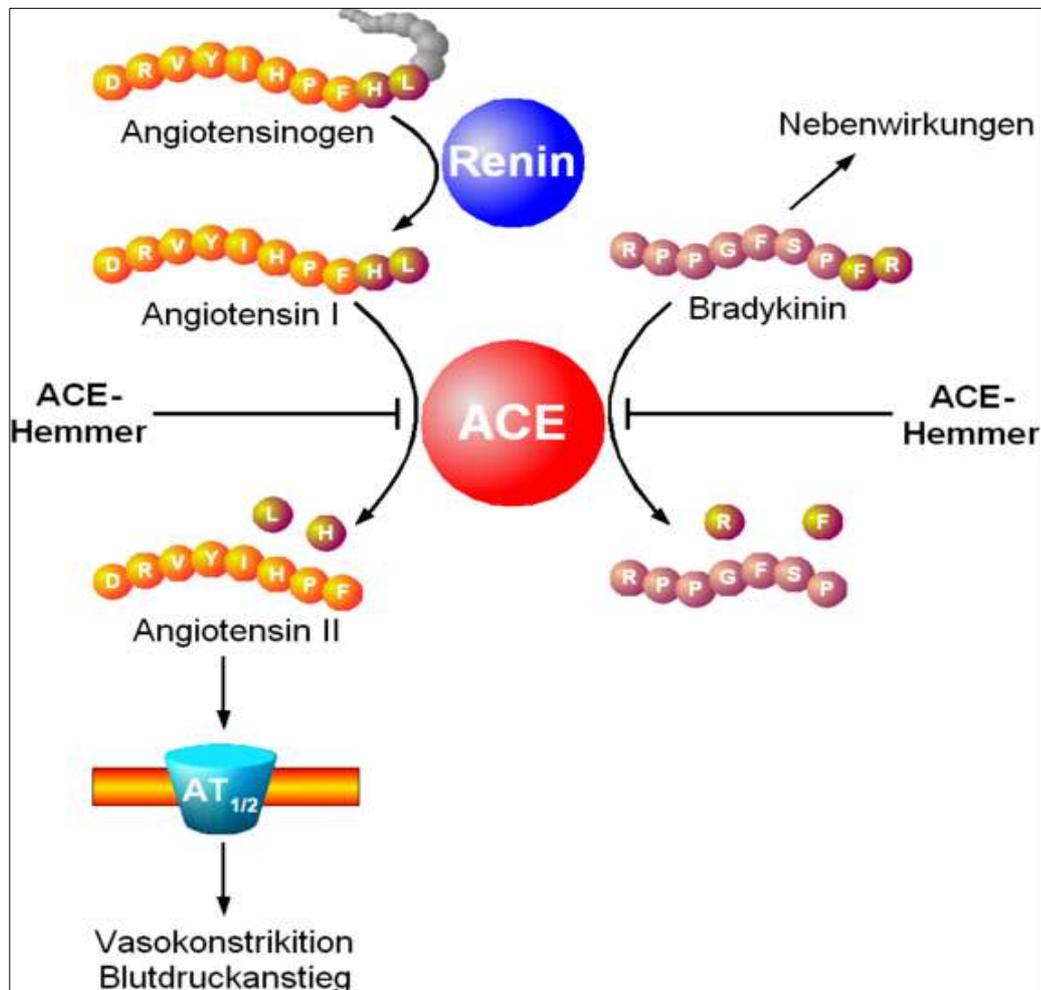


Abbildung 1: Angriffsort der ACE-Hemmer: ACE-Hemmer führen über eine Hemmung des Angiotensin Converting Enzyme (ACE) zu zwei voneinander unabhängigen Haupteffekten. Einerseits führen sie zu einer verminderten Angiotensin-II-Produktion aus Angiotensin I. Andererseits hemmen sie auch den Abbau von Bradykinin und führen zu dessen Kumulation.

Der blutdrucksteigernde Effekt von Angiotensin II wird durch die zusätzliche Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin sowie durch eine Stimulation der Aldosteronfreisetzung verstärkt. Bei der Senkung des Angiotensin-II-Spiegels durch ACE-Hemmer werden somit mehrere blutdrucksteigernde Mechanismen herabgeregelt. Inzwischen ist allgemein akzeptiert, dass die Wirkungen der ACE-Hemmer nicht ausschließlich über eine Erniedrigung von zirkulierendem

Angiotensin II zustande kommen. Einen hohen physiologischen Rang hat auch die Hemmung lokaler Renin-Angiotensin-Systeme in verschiedenen Geweben, z.B. im Herzen, im Gehirn oder in der Gefäßwand. Insbesondere diese lokalen Systeme werden für die Kontrolle des Gefäßwiderstandes und andere Funktionen in den Geweben verantwortlich gemacht. Das Angiotensin-Konversions-Enzym ist identisch mit der Kininase 2, welche die Degradation von vasodilatatorischen Kininen (z.B. Bradykinin) in inaktive Metaboliten vermittelt. Daher führt die ACE-Hemmung zu einer erhöhten Aktivität des zirkulierenden und lokalen Kallikrein-Kinin-Systems und durch die Aktivierung des Prostaglandin-Systems sowie die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) zu einer peripheren Vasodilatation. Es ist möglich, dass dieser Mechanismus an der blutdrucksenkenden Wirkung der ACE-Hemmer beteiligt und für bestimmte Nebenwirkungen mitverantwortlich ist. So werden erhöhte Konzentrationen von Bradykinin und Substanz P, die ebenfalls durch das Konversionsenzym abgebaut werden, für den unter ACE-Hemmern häufig beobachteten trockenen Reizhusten verantwortlich gemacht. Die Hemmung des Abbaus von Bradykinin wird auch für die beobachteten anaphylaktischen Reaktionen unter der Therapie mit ACE-Hemmern als ursächlich betrachtet. Hierbei handelt es sich in der Regel um die Potenzierung einer ohne den Einfluss des ACE-Hemmers nicht bedrohlichen Bradykinin-Reaktion (z.B.: Desensibilisierungsreaktion).

Bei Herzinsuffizienz wird durch die Applikation eines ACE-Hemmers der periphere systemische Widerstand gesenkt sowie die venöse Kapazität erhöht. Mit der Reduktion von Vor- und Nachlast kommt es zu einer Abnahme des ventrikulären Füllungsdrucks. In der Folge wird eine Verbesserung der Belastungskapazität des Herzens und damit eine Steigerung des Herzminutenvolumens beobachtet. Die Gabe von ACE-Hemmern bei der asymptotischen Linksherzdysfunktion nach Myocardinfarkt wirkt auf eine Verzögerung der Progression einer Herzinsuffizienz hin. Die Behandlung der diabetischen Nephropathie mit ACE-Hemmern beruht auf der Erkenntnis, dass die Erkrankung aufgrund des entgleisten Stoffwechsels durch Hypertonie und mesangiale Zellproliferation verursacht wird, wobei eine Ursache für die Zellproliferation in der mitogenen Wirkung von Vasokonstriktoren besteht. Hypertonie und Proliferation mesangialer Zellen erhöhen die glomeruläre Permeabilität für Albumin und bewir-

ken eine Glomerulosklerose mit sich steigernder Albuminurie. Die durch Angiotensin II mitverursachte Zellwandproliferation kann mithilfe der ACE-Hemmer reduziert werden. ACE-Hemmer wirken zudem vasodilatatorisch an den Nierengefäßen und verringern mit der Filtrationsfraktion auch die Albuminurie.

Bei Diabetes mellitus Typ 2 besitzen ACE-Hemmstoffe einen hypoglykämischen Effekt und verbessern die Glucose-Toleranz. Zurückgeführt wird dieser Effekt auf eine verbesserte Insulin-Signaltransduktion über eine partielle Normalisierung der Insulin-Rezeptor-Substrat-1(IRS-1)- bzw. -2(IRS-2)-vermittelten Aktivierung der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI-3). Darüber hinaus scheint auch eine gesteigerte Durchblutung in insulinempfindlichen Geweben (Skelettmuskel, Leber) zu diesem Effekt beizutragen.

1.4.2 Behandlungsprinzip mit Thiazolidinedionen (Glitazone)

Die als orale Antidiabetika verwendeten Thiazolidinedione (Glitazone) werden auch als Insulin(rezeptor)-Sensitizer bezeichnet. Sie wirken durch eine Verstärkung der intrazellulären Insulinwirkung der mit Diabetes mellitus Typ 2 verbundenen Insulinresistenz entgegen, ohne die Inselzellen des Pankreas zu belasten. Die blutzuckersenkende Wirkung ist an das Vorhandensein von Insulin gebunden. Damit greifen die Glitazone direkt und physiologisch in den Pathomechanismus der Erkrankung ein.

Angriffspunkt ist der im Zellkern lokalisierte Peroxisomen-Proliferator-aktivierte Rezeptor gamma (PPAR gamma), an dem die Glitazone als selektive Agonisten wirken. PPAR gamma wird vor allem im Fettgewebe exprimiert und steuert dort die Bildung und Differenzierung von Fettzellen. Von PPAR gamma sind drei Isoformen beschrieben: PPAR gamma-1 konnte im Herzen, Darm, Niere, Pankreas, Milz und im Muskel nachgewiesen werden, während PPAR gamma-2 und -3 vor allem im Fettgewebe exprimiert werden. Nachfolgend kommt es zu einer Transkription von Genen, die an der Differenzierung von Präadipozyten und an der insulinvermittelten Glucoseaufnahme peripherer Gewebe beteiligt sind. Die Expression von Leptin, Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha), Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) und anderer Zytokine und Mediatoren aus Fettzellen wird reduziert, während die Expression von adipocyte lipid-binding protein (aP2) und dem Glucose-Transporter GLUT-4, der maßgeblich für den

erleichterten Transport von Glucose in Adipozyten und Skelettmuskel verantwortlich ist, erhöht wird. Neben dem insulinabhängigen Glucose-Transporter GLUT-4 wird auch die Expression und Translokation des insulinunabhängigen Transporters GLUT-1 gesteigert.

Im Fettgewebe und in der Skelettmuskulatur dient hauptsächlich der insulin-sensitive Glucose-Transporter GLUT-4 zur Aufnahme des Zuckers in die Zelle, dessen Translokation aus dem Zytoplasma in die Membran durch die Signalkaskade hervorgerufen wird. Bei Insulinresistenz ist GLUT-4 in der Membran deutlich reduziert. TNF-alpha reduziert in höheren Konzentrationen in vitro die insulinstimulierte GLUT-4-Synthese und hemmt die Phosphorylierung der beta-Untereinheit des Rezeptors, einem der ersten Schritte der Signalkaskade. TNF-alpha-Konzentrationen steigen mit zunehmendem Körpergewicht. Das Zytokin wird für die Induktion der Insulinresistenz mitverantwortlich gemacht: Bei adipösen Diabetikern fanden sich ebenfalls erhöhte Konzentrationen. Der genaue Einfluss von TNF-alpha auf die Insulinresistenz ist aber noch nicht abschließend geklärt. Charakteristisch für die Insulinresistenz ist eine Fettstoffwechselstörung mit einer Erhöhung der freien Fettsäuren. Konsekutiv steigen die VLDL-Konzentrationen und durch die erhöhte Oxidation der freien Fettsäuren in der Leber wird die Gluconeogenese sowie die Glucoseabgabe der Leber stimuliert. Durch Eingriff in die intrazelluläre Signalkaskade verbessert sich die Wirkung des körpereigenen Insulins, womit die Insulinresistenz reduziert wird. Der Glucose-Transport in Fett- und Muskelzellen wird durch vermehrte Bereitstellung von Transportproteinen erleichtert. Auch die Anzahl der Insulinrezeptoren nimmt zu, womit die Insulinempfindlichkeit ansteigt.

In Leberzellen kommt es durch Stimulation eines Schlüsselenzyms zu verstärkter Glykolyse. Bedingt durch den Wirkmechanismus kommt es unter einer Therapie mit Glitazonen nicht zu Hypoglykämien. Erhöhte Blutzucker- und Insulin-Konzentrationen sinken, wobei es bis zum vollen Wirkungseintritt einige Wochen dauern kann. Das Ansprechen auf die Therapie sollte nach sechs Monaten überprüft werden. Der HbA1c-Wert sinkt um mehr als einen Prozentpunkt.

Die im Verlauf der Therapie mit Glitazonen häufig beobachtete Gewichtszunahme ist hauptsächlich als renale Reaktion bei verminderter Insulinresistenz als Wasserretention verursacht und evtl. zusätzlich durch eine stärkere Ausdif-

ferenzierung der Adipozyten bedingt. Neu entstandene Fettzellen wandeln aufgenommene Glucose in Fett um, das sie speichern.

Außerdem können Glitazone die Ansprechbarkeit der Beta-Zellen gegenüber einem Glucosestimulus erhöhen. Die Regeneration der Betazellen durch Glitazone verläuft unabhängig von den Glucose-Plasmakonzentrationen. Da auch hier Insulinrezeptoren gefunden wurden, könnte es sich um einen direkten Effekt handeln. Der genaue Mechanismus ist noch nicht geklärt.

Das volle Ausmaß der Wirkungen der Glitazone ist noch nicht bekannt. Untersucht werden derzeit Auswirkungen auf die Zelldifferenzierung, die Induktion von Apoptose in verschiedenen malignen Geweben, eine Hemmung der Angiogenese sowie die Suppression inflammatorischer Prozesse.

1.5 Zielsetzung und Hypothesenstellung

Die Therapie mit ACE-Hemmern und mit Insulinsensitizern ist ein wichtiger Bestandteil der multimodalen Strategien zur Verbesserung des kardiovaskulären Risikos und zur Mortalitätssenkung für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. So wurden in der HOPE Studie [Salim Yusuf & Peter Sleight, 2002] für ACE-Hemmer und in der PROactive Studie [Erdmann & Recall, 2005] für Insulinsensitizer verbesserte kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit Typ-2-Diabetes aufgezeigt, allerdings ohne aktuellere Parameter der kardialen Beteiligung, wie die Herzfunktion, zu kontrollieren. Wegen des engen Zusammenhanges erscheint die Myokardfunktion als Indikator für die Effizienz der präventiven Behandlung potentiell geeignet, wenn sie mit einer sensitiven Technik, wie dem Gewebedoppler, bestimmt wird, die besonders die prognostisch relevante diastolische Myokardfunktion quantifiziert. Dementsprechend wurde die Hypothese gestellt, dass *Ramipril* und *Rosiglitazone* die diastolische Myokardfunktion bei Personen mit Typ-2-Diabetes mellitus verbessert in Analogie zur bekannten Verbesserung der kardiovaskulären Mortalität. Das Ziel unserer Arbeit war es, anhand von zwei Pilotstudien zu zeigen, dass die Methode des Tissue-Dopplers eine so genaue Messung der diastolischen Herzfunktion ermöglicht, dass bereits subklinische Störungen und deren Verbesserungen durch unterschiedliche Therapieansätze bei Typ-2-Diabetes bestimmt werden können.

2 Methodik

2.1 Grundlagen

2.1.1 Physikalische Grundlagen der Echokardiographie

Ultraschallwellen sind Wellen mit Frequenzen über 20 kHz, das heißt über dem menschlichen Hörvermögen liegend [Köhler E, Tataru MC, 2001]. Sie sind definiert als sogenannte „longitudinal compression waves“, was bedeutet, dass die Bewegungsrichtung der Welle im Medium parallel zu der Verschiebung der Partikel des Medium ist [Sutherland GR et al. 2002]. Die Fortleitung der Welle wird durch die akustischen Eigenschaften des Mediums beeinflusst, das heißt, einerseits durch die Elastizität bzw. Komprimierbarkeit des Mediums, andererseits durch die Dichte. Trifft die akustische Welle auf das Medium, werden einzelne Partikel geringgradig ($< 1\mu\text{m}$) aus ihrer Gleichgewichtslage disloziert. Es entstehen Areale, in denen Partikel komprimiert werden und Areale mit aufgelockerter Partikeldichte. Diese Verdichtung und Verdünnung des Mediums findet periodisch statt, sodass sich die Welle sinuskurvenförmig ausbreitet [Sutherland GR et al. 2002].

Schallwellen definieren sich über ihre Frequenz und ihre Wellenlänge. Die Frequenz bedeutet die Anzahl der Perioden pro Sekunde und wird in der Einheit Hz bzw. 1/s ausgedrückt. Das Produkt aus Wellenlänge und Frequenz ergibt die Geschwindigkeit des Schalls [Köhler E, Tataru MC, 2001]

$$C = \lambda \times f \left[\frac{\text{m}}{\text{s}} \right]$$

λ : Wellenlänge [m]

f: Frequenz [1/s]

C: Geschwindigkeit [m/s]

Physikalisch liegt der diagnostischen Ultraschalluntersuchung das piezoelektrische Prinzip zugrunde: Ultraschallwellen werden durch ein piezoelektrisches, d.h. polar gebautes Kristall, sowohl erzeugt als auch bei Reflektion registriert. Wird ein elektrisches Feld am Piezokristall angelegt, wandelt diese Anordnung elektrische Spannung über eine Deformation des

Kristalls in eine der Spannung proportionale Druckwelle um; umgekehrt bewirkt eine auf das Piezokristall auftreffende Schallwelle eine proportionale Änderung des elektrischen Potentials [Köhler E, Tataru MC, 2001; Sutherland GR et al. 2002].

Die vom piezoelektrischen Kristall generierten Ultraschallwellen breiten sich im mit dem Kristall in Kontakt stehenden Medium entsprechend der Schallgeschwindigkeit, die im menschlichen Körper ca. 1540 m/s beträgt, aus [Flachskampf FA. 2002]. Es gibt Interaktionsformen der Schallwelle mit dem Medium. Als Attenuation bezeichnet man das Absinken der Amplitude der Ultraschallwellen bei der Fortleitung, was einerseits vom Medium, andererseits von der Laufstrecke abhängt. Je höher die Ultraschallfrequenz, desto höher die Attenuation. Stößt die Ultraschallwelle auf eine akustische Grenzfläche, das heißt Partikel mit unterschiedlicher Dichte und Komprimierbarkeit, wird sie zu einem bestimmten Teil reflektiert (Ausfallwinkel gleicht Einfallwinkel), refraktiert (Weiterleitung der Welle unter Änderung ihrer Laufrichtung), gestreut (Schallwellen streuen in alle Richtungen) und zum Teil auch absorbiert. Das Ausmaß der Weiterleitung und der Reflektion der Welle ist abhängig von der Elastizität und Dichte des Mediums sowie vom Einfallswinkel der Ultraschallwellen [Flachskampf FA. 2002].

Das Piezokristall empfängt die reflektierten Wellen und ermittelt die Amplitude, die vom Abstand zum Reflektionsort der Welle abhängt, die sogenannte Laufzeit [Flachskampf FA. 2002]. Die einzelnen Impulse werden im Ultraschallgerät bildlich durch abgestufte Grautöne, abhängig von ihrer Amplitude, dargestellt. Das Ultraschallbild spiegelt somit die verschiedenen akustischen Grenzflächen und Impedanzänderungen eines Gewebes in Grautönen wider. Wie oben schon erläutert, bestimmt die Wahl der Frequenz die Eindringtiefe der Ultraschallwellen ins Gewebe. Im Rahmen der Echokardiographie werden üblicherweise Frequenzen zwischen 1 und 40 MHz verwendet [Köhler E, Tataru MC, 2001]. Hohe Ultraschallfrequenzen ermöglichen eine hohe bildliche Auflösung, dringen aber nur gering in ein Medium ein, niedrige Frequenzen erlauben eine höhere Eindringtiefe, beinhalten aber den Nachteil einer weniger hohen räumlichen Auflösung [Köhler E, Tataru MC, 2001].

2.1.2 Konventionelle Echokardiographie

2.1.2.1 M-Mode

Der M-Mode wird wegen seiner hohen zeitlichen Auflösung zur Beurteilung sich schnell bewegender Strukturen, wie z.B. Herzklappen, eingesetzt. Eindimensional wird hier mittels Ultraschall die Bewegung des zu untersuchenden Objektes gemessen und in Relation zur Zeit gesetzt. Die eingegangenen Signale werden als Leuchtpunkte auf einer Zeitachse in Graustufen dargestellt. Zur zeitlichen Orientierung im Herzzyklus dient ein gleichzeitig aufgezeichnetes Elektrokardiogramm [Flachskampf FA. 2002; Köhler E, Tataru MC, 2001].

2.1.2.2 Zweidimensionale Echokardiographie

Hierbei handelt es sich um eine Technik, den B-Mode, welcher eine zweidimensionale Darstellung im Ultraschall zulässt. Die reflektierten Schallwellen werden als Leuchtpunkte dargestellt und bilden innerhalb der entsprechenden Schnittebenen das angeschallte Medium zweidimensional in Graustufen ab, die mit den Signalstärken korrelieren.

Je nach Verwendung unterschiedlicher Schallköpfe erhält man verschiedene Abbildungen: ein rechteckiges Bild durch einen Linearscanner, in dem die Piezokristalle linear aufgereiht sind, ein sektorförmiges Bild durch einen Sektor-scanner bzw. einen Phased-array Scanner, in dem die piezoelektrischen Kristalle kreisförmig bzw. parallel mit zeitlich versetzter Aktivität der Piezokristalle angeordnet sind [Köhler E, Tataru MC, 2001].

2.1.3 Konventionelle Doppler-Echokardiographie

In der Doppler-Echokardiographie lassen sich, im Gegensatz zur konventionellen Echokardiographie, Geschwindigkeit und Bewegungsrichtung von Objekten, zumeist der Erythrozyten messen.

2.1.3.1 Das Doppler-Prinzip

Verändert sich das angeschallte Objekt in seiner Position in Bezug auf den Schallkopf, so unterscheidet sich die Frequenz der ausgesandten Ultraschall-

welle von der der reflektierten. Die Frequenzänderung der ausgesandten zu der reflektierten Ultraschallwelle ist der Bewegung des Reflektors proportional und wird Doppler-Shift genannt. Erklären lässt sich die Frequenzverschiebung der Schallwelle dadurch, dass sich die Struktur, die die Welle reflektiert, während des Reflektionsvorgangs weiterbewegt. Dementsprechend muss die reflektierte Welle einen kürzeren Weg als das ausgesandte Signal zurücklegen, wenn sich das Objekt auf den Schallkopf zu bewegt, oder eine längere Strecke bei Entfernung des Objekts von dem Schallkopf. Der Doppler-Shift ist sowohl von der Geschwindigkeit des reflektierenden Objektes als auch von der ausgesandten Wellenfrequenz abhängig [Flachskampf FA. 2002, Sutherland GR et al. 2002]. Mathematisch ausgedrückt wird dieses Phänomen des Phasenshifts in der Doppler Gleichung [Köhler E, Tataru MC, 2001]:

$$f_D = 2 f_0 \times \frac{V \times \cos \alpha}{C}$$

f_D = Frequenzverschiebung = Doppler-Shift

f_0 = Sendefrequenz

V = Geschwindigkeit der reflektierenden Elemente

α = Winkel zwischen Schallfeld und Bewegungsrichtung des Objekts

C = Schallleitungsgeschwindigkeit im Gewebe

Zu beachten ist die Abhängigkeit der gemessenen Geschwindigkeit vom Anschallwinkel, daher wird die tatsächliche Geschwindigkeit unter Berücksichtigung des Winkels \cos^α errechnet. Im Idealfall eines Anschallwinkels von 0° wird die reale Geschwindigkeit gemessen, ein Winkel zwischen Schallstrahl und angeschalltem Objekt von 90° ergibt die gemessene Geschwindigkeit null [Sutherland GR et al. 2002]. Da in der Regel nicht nur ein, sondern mehrere Objekte mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten die Ultraschallwelle reflektieren, repräsentiert das Doppler-Signal im Allgemeinen verschiedene gemischte Frequenzen. Die gemessenen Geschwindigkeiten können nach Analyse der Frequenz akustisch, in Grautönen oder mittels Farbkodierung dargestellt werden [Flachskampf FA. 2002].

Es gibt drei Modi, um Bewegungen und damit Geschwindigkeit mittels Ultraschall darzustellen: Continuous-Wave-Doppler, Pulsed-Wave-Doppler und

Farbdoppler. Obwohl sie die gleichen physikalischen Parameter messen, ist ihre Funktions- und Berechnungsweise unterschiedlich.

2.1.3.2 Continuous-Wave-Doppler

Bei dem CW-Doppler wird von einem piezoelektrischen Kristall im Schallkopf kontinuierlich eine Ultraschallwelle emittiert und durch ein zweites Kristall das reflektierte Signal gleichzeitig und kontinuierlich registriert. Das eingegangene Signal wird nun, nach Analyse der Frequenz und der Amplitude, in einem Sono- bzw. Spectrogramm dargestellt, in dem die verschiedenen registrierten Geschwindigkeiten in Bezug zur Zeit gesetzt werden. Sich auf den Schallkopf zu bewegendes Signale werden oberhalb der Nulllinie, sich vom Schallkopf weg bewegendes Signale unterhalb der Nulllinie aufgetragen. Der Doppler-Shift kann auch akustisch dargestellt werden. Je höher das akustische Signal ist, desto größer ist die Geschwindigkeit. Der CW-Doppler misst als Spektraldoppler-Verfahren Maximalgeschwindigkeiten. Es sind verlässliche Aussagen über Richtungen der Schallwellen und Doppler-Shifts auch über 2 m/s möglich, allerdings wird keine Information über den Tiefenbereich der Signale gewonnen [Sutherland GR et al. 2002].

2.1.3.3 Pulsed-Wave-Doppler

Wie der CW-Doppler misst der PW-Doppler ebenfalls spektral Maximalgeschwindigkeiten. Bei dem PW-Doppler fungieren allerdings die gleichen Kristalle als Sender und Empfänger und empfangen daher Ultraschallsignale nur während eines bestimmten Zeitfensters. Durch Variation dieses Zeitfensters bzw. Sample Volume ist ein bestimmter Tiefenbereich der reflektierten Ultraschallwellen wählbar [Flachskampf FA. 2002]. Analog zum CW-Doppler sind sowohl eine graphische Abbildung in einem Spectrogramm als auch eine akustische Darstellung möglich [Sutherland GR et al. 2002].

2.1.3.4 Farbdoppler

Bei dem Farbdoppler wird die Geschwindigkeit farbkodiert auf ein Graustufenbild überlagert dargestellt. Mittels Autokorrelation erfolgt die Messung mittlerer

Geschwindigkeiten. Die ausgesandten Ultraschallwellen haben in den eingehenden Echosignalen durch den sich bewegenden Reflektor eine Phasenverschiebung erfahren. Es werden üblicherweise drei bis sieben Phasenverschiebungen aufeinander folgender Signale ermittelt und daraus die mediane Geschwindigkeit abgeleitet [Flachskampf FA. 2002; Sutherland GR et al. 2002].

Die mit dem Farbdoppler gewonnenen Daten können sowohl in einer flächhaften PW-Analyse als auch im Color-M-Mode dargestellt werden, wobei die Geschwindigkeiten farbkodiert ausgedrückt werden. Definitionsgemäß bedeutet rote Farbe Bewegung auf den Schallkopf zu, blaue Farbe vom Schallkopf weg. Ein breites Dopplerspektrum mit stark variierenden Geschwindigkeiten der Einzelsignale bedeutet Turbulenzen und wird in Grüntönen dargestellt [Flachskampf FA. 2002; Miyatake K, 1995; Ofili E et al. 1998].

2.1.4 Gewebedoppler-Echokardiographie

Dem Gewebedoppler liegt die gleiche Technik der Datenerhebung wie der konventionellen Doppler-Untersuchung zugrunde. Der Unterschied besteht in der Verwendung eines anderen Filters, der Objekte mit hoher Geschwindigkeit und geringer Reflektion, wie zum Beispiel korpuskuläre Bestandteile des Blutes, die Geschwindigkeiten von 100-150 cm/s erreichen, herausfiltert. So kommt das stark reflektierende und sich mit Geschwindigkeiten von 5-15 cm/s langsamer, aber mit höherer Amplitude bewegende Myokard zur Darstellung. Langsamer Blutfluss oder Blutkoagel im Herzen können daher unerwünschterweise mit abgebildet werden [Sutherland GR et al. 2002; Weidemann F et al. 2001]. Bei der Ausführung des Gewebedopplers stehen Spektral- und Farb-Gewebedoppler zur Verfügung. Der Spektralgewebedoppler bietet Vorteile in der sofortigen qualitativen und quantitativen Auswertung und wird zur selektiven lokalen Messung der Spitzengeschwindigkeiten eingesetzt. Diese Methode bietet zwar eine sehr hohe zeitliche (über 250 samples/s) Auflösung, beinhaltet aber eine schlechte räumliche Auflösung [Weidemann F et al. 2001].

Die Auswertung des Farb-Gewebedopplers erfolgt im Gegensatz zu den Spektraldoppler-Verfahren nicht sofort, sondern erfordert häufig eine nachträgliche Datenauswertung. Von Vorteil ist aber, dass die erhaltenen Ultraschallbilder an jedem beliebigen Punkt der gesamten Bild-Schnittfläche die Analyse der Myo-

kardgeschwindigkeiten erlauben, sofern eine gute Schallbarkeit des Patienten vorliegt. Der Farb-Gewebedoppler misst mittlere Geschwindigkeiten und erlaubt eine hohe räumliche Auflösung, und auch -in Highendgeräten mit hoher Bildaufbau rate (> 130 frames/s)- eine ausreichende zeitliche Auflösung. Die Darstellung ist im M-Mode oder im zweidimensionalen Ultraschallbild möglich [Flachskampf FA. 2002; Weidemann F et al. 2001]. Die Parameter der Gewebedoppler-Echokardiographie können nur entlang des Ultraschallstrahls, das heißt parallel dazu, gemessen werden. Das Koordinatensystem in der Echokardiographie bezieht sich auf die Längsachse des Herzens. Radiale Messungen werden von parasternal, möglichst mit senkrechter Anlotung der Wand durch den Schallstrahl, longitudinale Messungen von apikal durchgeführt [Flachskampf FA. 2002, Sutherland GR et al. 2002].

2.1.4.1 Vorteile von Gewebedoppler-Echokardiographie

Die Gewebedopplerechokardiographie ist eine relativ neue Ultraschalltechnik, deren potentielle Anwendbarkeit in der kardiologischen Diagnostik unumstritten ist. Durch ständige technische Verbesserungen bietet sie die Möglichkeit einer sehr genau quantifizierbaren Wandbewegungsanalyse und liefert somit wichtige myokardiale Funktionsinformationen, die kaum anderweitig zu erhalten sind. Die Myokardfunktion geht mit der Gewebebewegung (bzw. mit den Gewebegeschwindigkeiten) einher und daher liegt es nahe, Doppler-Ultraschalluntersuchungen, welche die Erfassung von Gewebegeschwindigkeiten ermöglichen, für die myokardiale Funktionsanalyse einzusetzen. Die Gewebedoppler-Verfahren haben sich bisher bei verschiedensten klinischen Fragestellungen als nützlich und größtenteils unersetzbar erwiesen und ihr klinisches Anwendungsspektrum nimmt ständig zu.

Mit der Gewebedopplerechokardiographie steht ein Verfahren zur Verfügung, das vom Myokard ausgesandte, hochamplitudige niederfrequente Dopplersignale Fast Fourier Analyse oder durch Autokorrelation analysiert und eine regionale Wandgeschwindigkeitsbestimmung mit großer räumlicher und zeitlicher Auflösung erlaubt

2.1.4.2 Myokardgeschwindigkeiten

Auf eine circa 6-8 mm große Region im subendokardialen Myokard wird das Sample Volume ausgerichtet und die Bewegungsgeschwindigkeiten des Herzmuskels analysiert. Man erhält eine typische Kurvenform für den linken Ventrikel. Longitudinal ergeben sich höhere Geschwindigkeiten an der Basis und niedrigere an der stärker fixierten Herzspitze. Auch bei dem Vergleich Endokard – Epikard findet sich ein Geschwindigkeitsgradient mit höheren Geschwindigkeiten im Bereich des Endokards. Die longitudinalen Geschwindigkeitsprofile präsentieren sich inhomogen zwischen den verschiedenen linksventrikulären Herzwänden. Insgesamt weist der rechte Ventrikel höhere lokale Geschwindigkeiten auf als der linke [Sutherland GR et al. 2002; Weidemann F et al. 2001].

Die Geschwindigkeitsmessung des Herzmuskels lässt allerdings nur eingeschränkt Aussagen über die Eigenbewegung der untersuchten Region im Myokard zu, da die Geschwindigkeit sowohl durch die kontraktile Elemente vor Ort selbst, als auch durch von der Ferne oder von außen einwirkende Kräfte verursacht sein kann. Auch können der Anschallwinkel und eine gedrehte Herzachse zu einer falschen Messung der Geschwindigkeiten führen [Di Salvo G et al. 2004]. Weiterhin ist die Messung der Myokardbewegung zwar sensitiv, aber unspezifisch für bestimmte Erkrankungen und interindividuell und altersabhängig sehr variabel [Flachskampf FA. 2002]. Um zusätzlich die tatsächliche lokale Deformation des Myokards unabhängig von der globalen Herzbewegung messen zu können, wurden zwei weitere Parameter [von Heimdal et al.] aus den Messdaten generiert: Strain Rate, die örtlich und eindimensional ist, und ihr Zeitintegral, lokaler Strain [Urheim S et al. 2000; Weidemann F et al. 2001], deren Anwendbarkeit jedoch an gute Schallbarkeit des Patienten gebunden ist.

2.2 Studienaufbau

2.2.1 Studienkollektiv

Das Studienkollektiv für unsere Arbeit bestand aus insgesamt 28 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die prospektiv in zwei Pilotstudien mit jeweils *Ramipril* (Studie mit *Ramipril*) oder *Rosiglitazone* (Studie mit *Rosiglitazone*) als Behandlungsintervention untersucht wurden. Einschlusskriterien für die Patienten wa-

ren ein Sinusrhythmus und eine normale systolische Myokardfunktion, die echokardiographisch bestimmt wurde. Ausschlusskriterien waren koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit höheren Ausmaßes, diabetische Nephropathie, Neuropathie oder Retinopathie sowie Herzklappenerkrankungen.

In der prospektiven Pilotstudie mit ACE-Hemmern (Studie mit *Ramipril*) wurden 16 Typ-2-Diabetiker (D) mit Insulin-Monotherapie untersucht (52 ± 8 Jahre). 8 Patienten (Gruppe R) erhielten *Ramipril* (10 mg/die) für neun Monate (Diabetes Dauer 9 ± 6 Jahre, BMI 30 ± 1 , HbA_{1c}-Wert $6,9 \pm 1,1$ %), um mit der altersgleichen Kontrollgruppe (K) ohne ACE-Hemmer im Verlauf von neun Monaten verglichen zu werden (Diabetes Dauer 10 ± 6 Jahre, BMI 30 ± 1 , HbA_{1c}-Wert $6,3 \pm 1,1$ %).

In der anderen, ebenfalls prospektiven Cross-Over-Pilotstudie (Studie mit *Rosiglitazone*) wurden randomisiert zwölf herzgesunde Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (D) mit Metformin-Monotherapie (59 ± 13 Jahre, HbA_{1c}-Wert $6,8 \pm 0,8$ %) jeweils vor und nach viermonatiger zusätzlicher Behandlung mit Thiazolidinedione [*Rosiglitazone* (R) 8 mg] bzw. mit Sulfonylharnstoffen [*Glimepirid* (G) 3 mg] nüchtern und zwei Stunden nach einem standardisierten Frühstück (4 BE) untersucht.

In beiden Studien wurde die Myokardfunktion konventionell mit zweidimensionaler Echokardiographie und Gewebedoppler bestimmt.

2.2.2 Vorbereitung und Befunddokumentation

Durch eine ausführliche Patientenanamnese wurden Daten über Alter, Geschlecht, Körpergröße und -gewicht sowie anschließende Berechnung des Body-Mass-Index (BMI), Risikofaktoren und Begleiterkrankungen, aktuelle Medikamenteneinnahme, Alkohol- und Nikotinabusus, Diabetesdauer und bisherige Therapie erhoben. Danach wurden nichtinvasiv der Blutdruck nach Riva Rocci und Korotkow mittels Quecksilbersphygmo-Manometer und manuell der Puls gemessen. Anschließend wurde (im nüchternen Zustand und zwei Stunden nach einem standardisierten Frühstück von insgesamt 4 BE) mit speziellen Entnahmeröhrchen venöses Blut meist aus der Vena mediana cubiti abgenommen.

Bei allen Patienten wurden u.a. folgende laborchemische Parameter im Institut für klinische Chemie des städtischen Klinikums von München-Bogenhausen bzw. im Institut für klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums rechts der Isar von München bestimmt: großes Blutbild, Cholesterin, Triglyceride, HDL, LDL, Nüchtern glukose, HbA_{1c}, Insulin.

2.2.3 Echokardiographie

Die Untersuchung erfolgte mit einem kommerziell erhältlichen Ultraschallgerät (ALOKA SSD-5500), mit einem Gewebedoppler und einem 2,5-MHz-Transducer. Simultan zur echokardiographischen Untersuchung wurde ein Elektrokardiogramm mit drei Elektroden aufgezeichnet. Der Patient wurde mit hinter dem Kopf verschränktem linken Arm in Links-Seitenlage untersucht.

2.2.3.1 Konventionelle Echokardiographie

Mittels zweidimensionaler Echokardiographie in der parasternalen langen Achse und in dem apikalen 4-Kammerblick wurden die endsystolische und die enddiastolische Größe des linken Ventrikels und des linken Vorhofs bestimmt. Die Wanddicke des Interventrikularseptums und der linksventrikulären Hinterwand wurde während der Diastole ausgemessen.

2.2.3.2 Konventionelle Doppler-Echokardiographie

Mittels des PW-Dopplers wurde an der Mitralklappe die Blutflussgeschwindigkeit in der Frühdiastole (E-Welle) und in der Spätdiastole (A-Welle) bestimmt. So konnte der Blutfluss über die Mitralklappe für die traditionelle Beurteilung der diastolischen Funktion gemessen und ein Mitralvitium ausgeschlossen werden.

Mittels CW-Dopplers wurde der Blutfluss über der Aortenklappe gemessen und so ein Vitium der Aortenklappe ausgeschlossen. Mittels Farbdoppler wurde die Klappenfunktion ergänzend beurteilt.

2.2.3.3 Gewebedoppler-Echokardiographie

Alle Aufnahmen des Gewebedopplers wurden über drei Herzzyklen mittels gepulstem Gewebedoppler aufgenommen und beinhalteten die maximale Geschwindigkeit

1. in der Systole (Vs) während der frühen ventrikulären Auswurfphase,
2. in der Frühdiastole (Ve) während der schnellen diastolischen Ventrikelfüllung und
3. in der späten Diastole (Va) während der Vorhofkontraktion.

Während der Untersuchung wurden die Herzwände jeweils parallel zum Ultraschallstrahl eingestellt.

Begonnen wurde mit der Untersuchung der longitudinalen Funktion von apikal im 4-, 3-, und 2-Kammerblick. Im 4-Kammerblick wurden das Septum und die laterale Ventrikelwand dargestellt. Im 3-Kammerblick wurden die posteriore und anteroseptale Ventrikelwand und im 2-Kammerblick die inferiore und anteriore Wand des linken Ventrikels aufgenommen.

Die Spitzengeschwindigkeiten wurden während der Auswurfphase (Vs), der Frühdiastole (Ve) und der Spätdiastole (Va) als Durchschnittswerte aus drei aufeinanderfolgenden Herzzyklen gemessen.

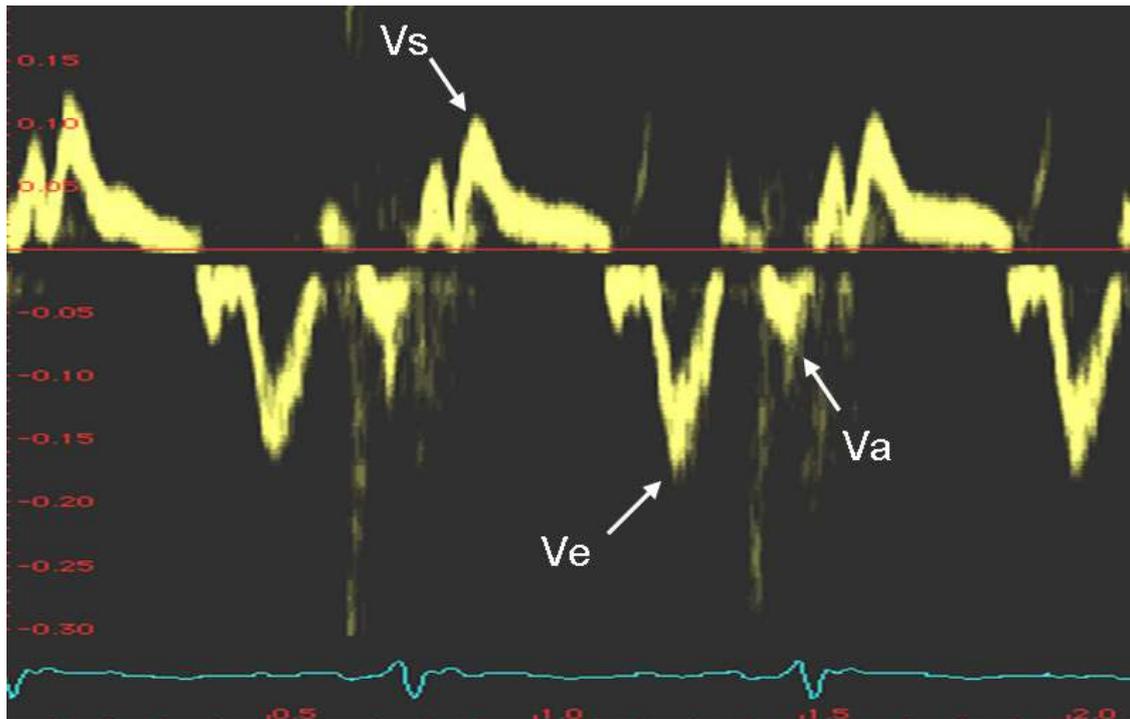


Abbildung 2: Gewebedoppler-Signal des Myokards. Die systolische Myokardgeschwindigkeit **V_s**, die frühdiastrische Myokardgeschwindigkeit **V_e** und die spätdiastrische Myokardgeschwindigkeit **V_a** sowie das Elektrokardiogramm (unterhalb des Dopplersignals) sind hier dargestellt.

2.2.4 Vaskulärer Ultraschall

Er dient zur Untersuchung der Arteria carotis interna, wobei die Dicke der Intima media (IMT), der arterielle Steifigkeitsindex (β), der Elastizitätsmodul (E_p ; auch Zugmodul, Elastizitätskoeffizient, Modul nach Young genannt) und die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) gemessen wurden.

Für diese Untersuchung wurde ein kombiniertes Doppler- und Echo-Tracking-System (ALOKA SSD-5500) mit einem Transducer von 13 MHz verwendet. Um direkte und indirekte Störfaktoren zu vermeiden und gleiche Bedingungen für alle zu untersuchenden Patienten zu erreichen, wurde die Rückenlage (mindestens 10 Minuten vor Untersuchungsbeginn) als Ruhelage gewählt und Sprechverbot während der Untersuchung erteilt.

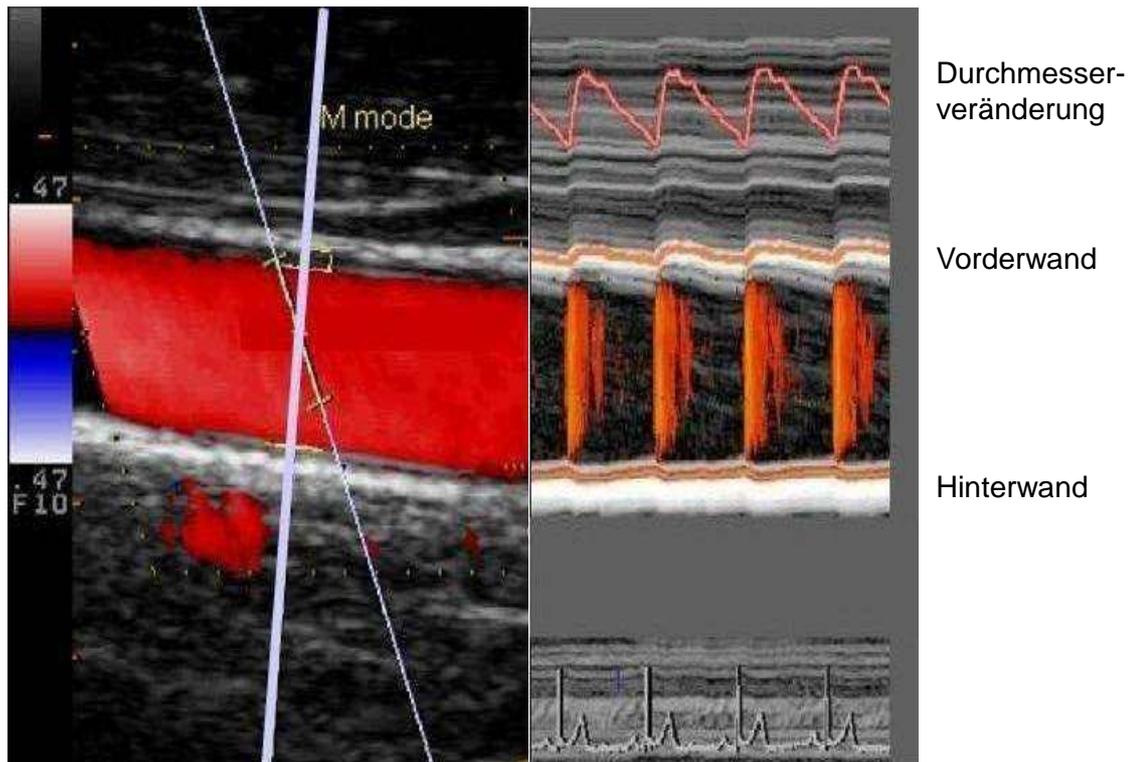


Abbildung 3: Darstellung der Messung von Blutflussgeschwindigkeit und Durchmesseränderung in der rechten Arteria carotis mittels Ultraschall im B-Mode im Längsschnitt. Der senkrecht auf der Gefäßwand stehende Ultraschallstrahl misst die Durchmesseränderungen mittels Echo-Tracking Methode. Die Messung der Blutflussgeschwindigkeit wurde mit dem Farbdopplerstrahl durchgeführt, der in einem bestimmten Winkel zur Blutflussrichtung ausgerichtet ist. Die beiden Ultraschallstrahlen sind unabhängig voneinander steuerbar.

2.2.4.1 Intima-Media-Dicke

Die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis wurde auf der rechten Seite etwa 1 cm proximal des Flussteilers (Karotisgabel) im Trigonum caroticum gemessen. Es wurde ausschließlich die schallkopferne Wand zur IMT-Messung herangezogen und die Messungen wurden während der Diastole (wegen der etwas dickeren Gefäßwand in diesem Herzzyklus) durchgeführt, wenn die Lumen-Intima-Grenzschicht gerade und in etwa parallel zur Adventitia verlief. Zur Ermittlung des Mittelwertes wurden bei jedem Patienten vier Messungen durchgeführt.

Parallel zu dieser Messung wurde der arterielle Blutdruck gemessen. Dazu verwendeten wir eine am Oberarm befestigte Manschette mit automatischem Blutdruckgerät (von Bosch und Sohn GmbH u. Co. KG). Der ermittelte Wert war der Mittelwert aus drei Messungen.

2.2.4.2 Steifigkeitsparameter

Diese Parameter dienen zur Beurteilung der Steifigkeit bzw. der Dehnbarkeit der Arteria carotis communis. Dazu gehören der Steifigkeitsindex β und das Elastizitätsmodul E_p . Für ihre Bestimmung wurde eine radiofrequenzgestützte Echo-Tracking-Methode verwendet, die mit einer Frequenz von 1 kHz arterielle Druck- und Durchmesser- bzw. Volumenänderungen registriert (Niki, Heart and vessels, 2002). Das ermittelte Pressure Strain Elastic Modulus (der Elastizitätsmodul) wird als fraktionelle Dehnbarkeit des arteriellen Lumens pro Einheit Druckpuls definiert und kann nach folgender Formel berechnet werden:

$$E_p = P_s - P_d \cdot \frac{V}{V_s - V_d} \text{ [Ep in Kpa],}$$

wobei P_s den systolischen bzw. P_d den diastolischen Blutdruck, $\Delta P = (P_s - P_d)$ die Druckänderung abbildet, hervorgerufen durch die Volumenänderung $\Delta V = (V_s - V_d)$, $V =$ Volumen des Systems.

Des Weiteren kann die arterielle Steifigkeit effizient als Steifigkeitsindex gemessen werden. Er kann folgendermaßen errechnet werden:

$$\beta = \frac{\frac{P_s}{P_d}}{\text{AreaStrain}} \text{ [ohne Einheit].}$$

Dabei ist P_s der systolische und P_d der diastolische Blutdruck.

Der während der Arbeit online ermittelte Wert war der Mittelwert aus fünf aufeinanderfolgenden Herzzyklen.

2.2.4.3 Pulswellengeschwindigkeit

Zusätzlich zu diesen Steifigkeitsparametern wurde die Pulswellengeschwindigkeit berechnet. Sie gibt Hinweise auf die Gefäßwandelastizität des arteriellen Systems und gibt die Geschwindigkeit an, mit der sich der Druckpuls über die Arterien in einer bestimmten Region fortpflanzt.

Zusammenfassend kann die Aussage getroffen werden: je größer die Arteriensteifigkeit, desto ist höher die Pulswellengeschwindigkeit; je dehnbarer das Gefäß, desto langsamer ist die Pulswellengeschwindigkeit [Harada, Heart and Vessels, 2002].

Sie lässt sich also durch folgende Formel berechnen:

$$PWV = \frac{\frac{\Delta P}{\Delta C}}{\rho} \quad [\text{in m/s}],$$

wobei ΔP die Änderung des Blutdrucks, ΔC die Änderung der Blutflussgeschwindigkeit und ρ die Dichte (im Blut 1060 kg/m^3) abbilden.

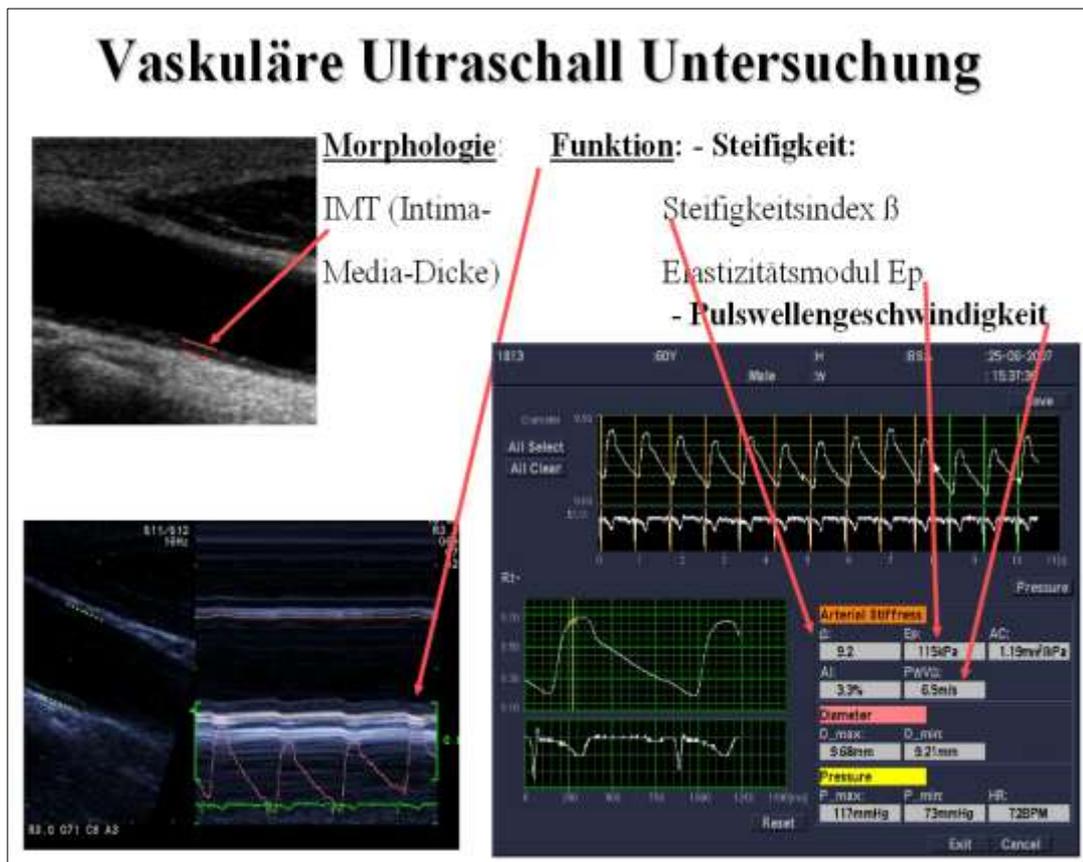


Abbildung 4: Vaskulärer Ultraschall zur Untersuchung der Arteria carotis interna, wobei die Dicke der Intima media (IMT), der arterielle Steifigkeitsindex (β), der Elastizitätsmodul (E_p) und die Pulswellengeschwindigkeit (PWV), gemessen wurden.

2.3 Statistische Auswertung

Der Messwert eines Parameters wurde für die Parallel-Arm-Studie mit *Ramipril* aus zwei Messungen (Visits 1 und 5) und für die Cross-Over-Studie mit *Rosiglitazone* aus vier Messungen (aus 4 visits), d.h. jeweils vor Therapiebeginn und am Ende der Behandlung ermittelt. Innerhalb der einzelnen Messreihen wurden für jeden Parameter der arithmetische Mittelwert und die empirische Standardabweichung berechnet. In den Abbildungen wurde der Median, das 25. und

75. Perzentil, sowie der Minimal- und der Maximalwert aufgeführt. Als Delta wurde die therapiebedingte Änderung des Ausgangswertes berechnet.

Mithilfe des doppelseitigen t-Testes für gepaarte Stichproben wurden die Messergebnisse unter Patienten mit Insulin Monotherapie mit und ohne *Ramipril* (*Ramipril*-Studie) bzw. unter Patienten mit Metformin Monotherapie jeweils vor und nach viermonatiger zusätzlicher Behandlung mit *Rosiglitazone* (R) bzw. *Glimepirid* (G; *Rosiglitazone*-Studie) verglichen.

Der χ^2 -Test wurde zur Untersuchung der qualitativen Merkmale in den unverbundenen Vergleichsgruppen verwendet.

Als Grenze wurde ein Signifikanzniveau von **< 0,05** festgelegt:

$P < 0,05 \rightarrow$ signifikant

$P > 0,05 \rightarrow$ nicht signifikant (n.s.)

Für alle statistischen Erhebungen wurde das Statistikprogramm PASW (Predictive Analysis SoftWare)-Statistics (formely SPSS: Statistical Package for the social sciences) für Windows, Release 18.0 verwendet.

3 Ergebnisse

Es handelt sich um zwei getrennte Studien, die hypothetisch jeweils ein Beispiel dafür sind, dass die Methode des Gewebedopplers eine gute Technik darstellt, um selbst in kleinen Patientenfallzahlen die Effizienz der Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 (D) zu überprüfen. Auf diesem Grund sind beide Studien getrennt ausgewertet worden und die Ergebnisse werden entsprechend getrennt präsentiert.

In der prospektiven Pilotstudie mit *Ramipril* werden als Gruppe R die Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 unter Insulin-Monotherapie, die *Ramipril* erhielten und als Gruppe K die altersgemachte Kontrollgruppe ohne ACE-Hemmer im Verlauf von neun Monaten bezeichnet.

In der randomisierten Cross-Over-Studie mit *Rosiglitazone* sind als Gruppe R die herzgesunden D-Patienten mit Metformin-Monotherapie und zusätzlicher viermonatiger Behandlung mit *Rosiglitazone* bezeichnet und als Gruppe G die gleichen Patienten unter gleicher Bedingung (d.h. unter Metformin) mit zusätzlicher viermonatiger Behandlung mit *Glimpirid*. Diese herzgesunden Patienten wurden nüchtern und zwei Stunden nach einem standardisierten Frühstück von insgesamt 4 BE untersucht. Die Wash-Out-Phase zwischen den in randomisierter Reihenfolge durchgeführten Behandlungen betrug vier Wochen.

Die Ergebnisse werden tabellarisch und graphisch in Form von Boxplots aufgeführt.

3.1 *Ramipril*-Studie

Die Behandlung mit *Ramipril* (10 mg) wurde von allen Patienten gut vertragen. Es trat keine Nebenwirkung auf und kein Drop-Out-Patient wurde registriert. Beide Therapiegruppen wurden vor Behandlungsbeginn wie in Tabelle 1 verglichen und zeigten keine klinisch relevanten Unterschiede ihrer demographischen Daten, kardiovaskulären Risikofaktoren und kardialen und präventiven Medikation.

Tabelle 1: Demographische und klinische Charakteristika der Ramipril- und Kontrollgruppe vor Behandlungsbeginn.

Parameter	Ramipril-Gruppe (n=8)	Kontrollgruppe (n=8)
Alter (Jahre)	52 ± 8	52 ± 8
Geschlecht: Männer (n)	5	6
BMI (kg/m ²)	29 ± 1	30 ± 2
Diabetesdauer (Jahre)	9 ± 6	10 ± 6
Insulindosis pro Tag (IU)	51 ± 29	47 ± 13
Triglyceride (mg/dl)	149 ± 63	157 ± 60
Cholesterin (mg/dl)	220 ± 15	193 ± 22
Arterielle Hypertonie (n)	3	3
Raucher (n)	2	2
Hyperlipidämie (n)	3	3
Begleitmedikation		
Statine (n)	2	2
ASS (n)	2	1
Diuretika (n)	1	1
Calciumantagonisten (n)	1	0
Beta Blocker (n)	1	1

Die Daten werden als MW ± SD oder als Anzahl (n) angegeben.

3.1.1 Myokardfunktion, Hämodynamik, Gefäßfunktion

Die Charakteristika der Fall- und Kontrollgruppe werden in Tabelle 2 zusammengefasst:

Tabelle 2: Myokardfunktion, Hämodynamik und Gefäßfunktion der Gruppen Ramipril und Kontrolle.

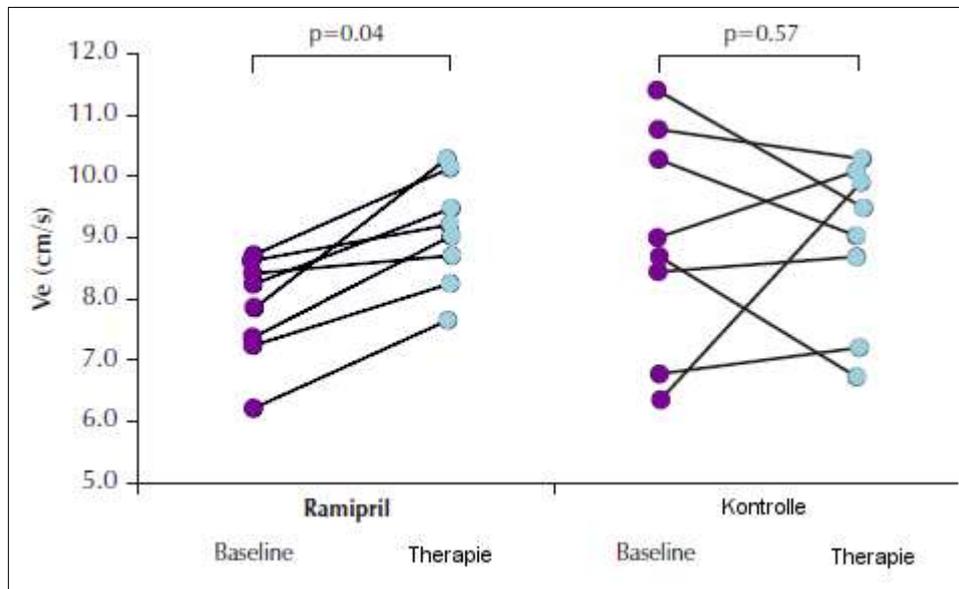
Parameter	Zeitpunkt	Ramipril-Gruppe	p 2 (R zu K)	Kontrollgruppe
Myokard Funktion				
Vs (cm/s)	baseline	7.4 ± 0.8	n.s.	7.3 ± 0.7
	p 1 Therapie	0.13 7.8 ± 1.0	n.s.	0.16 7.7 ± 0.5
Vs pp (cm/s)	baseline	7.6 ± 0.9	n.s.	7.5 ± 0.6
	p 1 Therapie	0.055 8.3 ± 1.0	n.s.	0.09 8.1 ± 0.7
Ve (cm/s)	baseline	7.8 ± 0.9	n.s.	8.8 ± 1.9
	p 1 Therapie	0.044 8.6 ± 0.9	n.s.	0.57 8.3 ± 1.5
Ve pp (cm/s)	baseline	8.0 ± 1.1	n.s.	8.3 ± 1.6
	p 1 Therapie	0.040 8.7 ± 1.2	n.s.	0.25 8.7 ± 1.5

Parameter	Zeitpunkt	Ramipril-Gruppe	p 2 (R zu K)	Kontrollgruppe
Va (cm/s)	baseline	9.1 ± 1.6	n.s.	9.4 ± 1.5
	p 1 Therapie	0.29 9.7 ± 1.3	n.s.	0.91 9.4 ± 1.3
Va pp (cm/s)	baseline	9.1 ± 1.7	n.s.	8.6 ± 1
	p 1 Therapie	0.19 9.8 ± 2.1	n.s.	0.008 9.9 ± 1.7
ED (mm)	baseline	44 ± 6	n.s.	45 ± 7
	p 1 Therapie	0.5 41 ± 4	0.05	0.5 45 ± 5
LA (mm)	baseline	49 ± 6	n.s.	49 ± 3
	p 1 Therapie	0.03 50 ± 4	n.s.	0.8 49 ± 6
EF(%)	baseline	31 ± 5	n.s.	30 ± 7
	p 1 Therapie	0.09 37 ± 10	n.s.	0.7 32 ± 7
Hämodynamik				
Herzfrequenz (min ⁻¹)	baseline	66 ± 14	n.s.	69 ± 10
	p 1 Therapie	0.33 70 ± 13	n.s.	0.18 73 ± 10
Syst. RR (mmHg)	baseline	139 ± 18	n.s.	135 ± 10
	p 1 Therapie	0.13 127 ± 10	0.07	0.37 139 ± 14
Diast. RR (mmHg)	baseline	80 ± 5	n.s.	82 ± 4
	p 1 Therapie	0.37 77 ± 3	n.s.	0.47 84 ± 7
PP (mmHg)	baseline	59 ± 20	n.s.	53 ± 8
	p 1 Therapie	0.14 50 ± 7	n.s.	0.18 56 ± 10
RPP (mmHg/min) x1000	baseline	9.4 ± 3	n.s.	9.34 ± 1.78
	p 1 Therapie	0.69 9 ± 2.2	n.s.	0.19 10.18 ± 1.48
Gefäßfunktion				
IMT (mm)	baseline	0.59 ± 0.15	n.s.	0.66 ± 0.18
	p 1 Therapie	0.10 0.53 ± 0.13	0.01	0.94 0.70 ± 0.16
ε (kPa)	baseline	147 ± 62	n.s.	141 ± 28
	p 1 Therapie	0.81 141 ± 68	n.s.	0.19 169 ± 26
β	baseline	10.2 ± 3.7	n.s.	9.9 ± 1.9
	p 1 Therapie	0.95 10.2 ± 4.6	n.s.	0.07 11.7 ± 1.9

Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichungen sowie die Wahrscheinlichkeiten (p 1 und p 2) sowohl nüchtern, als auch postprandial (pp)
p 1= Intragruppen Signifikanz von baseline zu Therapie
p 2= Intergruppen Signifikanz zwischen Ramipril und Kontrolle

Bei der Untersuchung mittels Gewebedoppler zeigte die Gruppe *Ramipril* die frühdiastolische Geschwindigkeit (Ve) nach neun Monaten sowohl nüchtern (7.8 ± 0.9 cm/s zu 8.6 ± 0.9 cm/s, p < 0.044; Abbildung 5) als auch postprandial

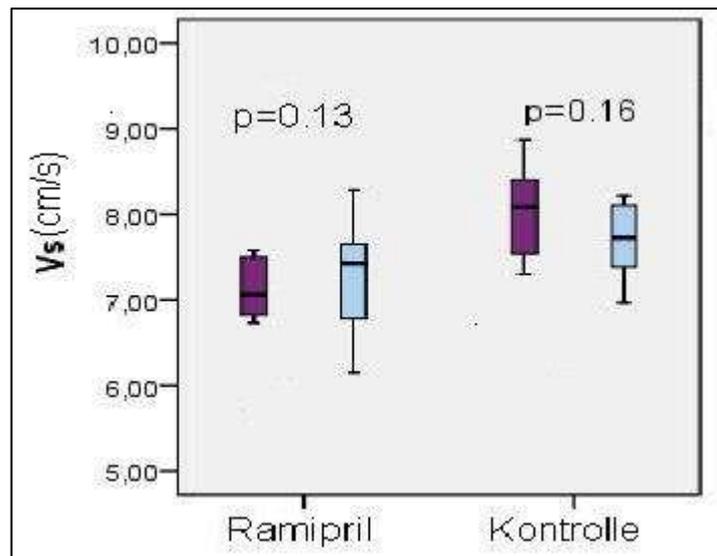
(8.0 ± 1.1 cm/s zu 8.7 ± 1.2 cm/s, $p < 0.04$; Tabelle 2) eine signifikante Verbesserung. Diese Verbesserung wurde bereits nach sechsmonatiger Behandlung beobachtet (7.8 ± 0.9 cm/s zu 8.3 ± 0.9 cm/s, $p < 0.07$).



Baseline Daten mit lila Punkten, Therapie mit hellblauen Punkten.

Abbildung 5: Graphische Darstellung der diastolischen Myokardfunktion vor und nach der Therapie sowohl in der Ramipril- als auch in der Kontrollgruppe.

Die spät-diastolische Geschwindigkeit (V_a) blieb in der Fallgruppe unverändert. In der Kontrollgruppe besserte sich postprandial V_a signifikant (8.6 ± 1 cm/s zu 9.9 ± 1.7 cm/s, $p < 0.01$). Die nüchterne systolische Geschwindigkeit (V_s) veränderte sich in beiden Gruppen nicht signifikant (Abbildung 6). Postprandial bestand in der *Ramipril*-Gruppe jedoch eine signifikante Verbesserung nach neun Monaten V_s pp (7.6 ± 0.9 cm/s zu 8.3 ± 1 cm/s, $p = 0.055$); in der Kontrollgruppe bestand jedoch keine signifikante Verbesserung (7.5 ± 0.6 cm/s zu 8.1 ± 0.7 cm/s, $p = 0.09$). Zwischen beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der Geschwindigkeiten (Tabelle 2). Die Ejektionsfraktion besserte sich nicht signifikant in beiden Gruppen (Tabelle 2).

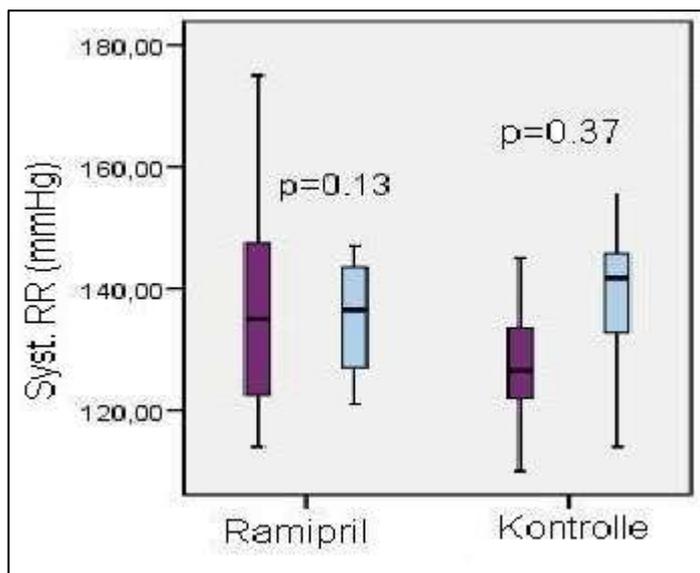


Baseline Daten mit lila Boxplots, Therapie Daten mit hellblauen Boxplots

Abbildung 6: Nüchterne systolische Myokardgeschwindigkeit vor und nach der Therapie sowohl in der Ramipril- als auch in der Kontrollgruppe.

Unter den traditionellen, mittels Echokardiographie bestimmten Parametern befanden sich u.a. der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser ED (in mm) und die Länge des linken Vorhofs LA (in mm). ED und ED pp zeigten in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede zum Behandlungsbeginn und neun Monate danach. Die septale (11.0 ± 1.2 zu 11.0 ± 1.5 mm) und die posteriore Wanddicke (9.4 ± 1.6 zu 9.9 ± 1.9 mm) blieben ebenfalls unverändert.

Nach sechs Monaten verbesserte sich in der *Ramipril*-Gruppe der systolische Blutdruck signifikant prä- ($139 \text{ mmHg} \pm 18$ auf $131 \text{ mmHg} \pm 14$, $p < 0.01$). Am Ende unserer Studie bestand jedoch bei weiterer Verbesserung des Mittelwertes kein signifikanter Unterschied mehr zum Ausgangswert, aber eine Tendenz zur Blutdruckreduktion im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0.07$). In der Kontrollgruppe verbesserten sich der systolische (Abbildung 7) und der diastolische Blutdruck (82 ± 4 auf 84 ± 7 mmHg, $p = 0.47$) nicht. Die Pulsdrücke waren in beiden Gruppen zu Behandlungsbeginn fast identisch und änderten sich im Laufe der Therapie nicht signifikant.



Setting wie in Abb.6

Abbildung 7: Nüchterner systolischer Blutdruck vor und nach der Therapie sowohl in der Ramipril-, als auch in der Kontrollgruppe.

Was die Gefäßfunktion anging, zeigte sich in der Gruppe R eine nicht signifikante Verbesserung für IMT ($0.59 \text{ mm} \pm 0.15$ zu $0.53 \text{ mm} \pm 0.13$, $p=0.1$), aber für ϵ prä- (147 ± 62 zu $141 \pm 68 \text{ kPa}$, $p=0.81$) und postprandial eine signifikante Verbesserung (144 ± 52.4 zu $114.3 \pm 50.4 \text{ kPa}$, $p=0.003$)

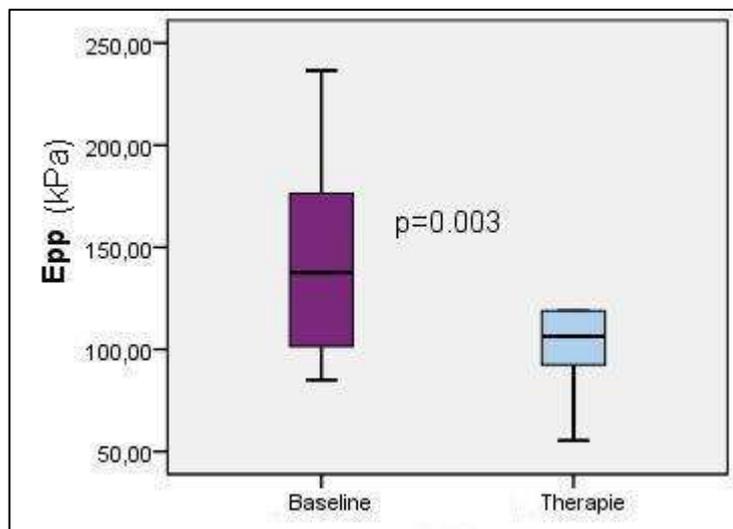


Abbildung 8: Präsentation der signifikanten Änderung des Elastizitätsmoduls vor und nach der Therapie in der Ramipril-Gruppe.

und für β prä- (10.2 ± 3.7 zu 10.2 ± 4.6 , $p= 0.95$) und postprandial signifikante Verbesserung (10.3 ± 3.3 zu 9.08 ± 4.5 , $p= 0.029$).

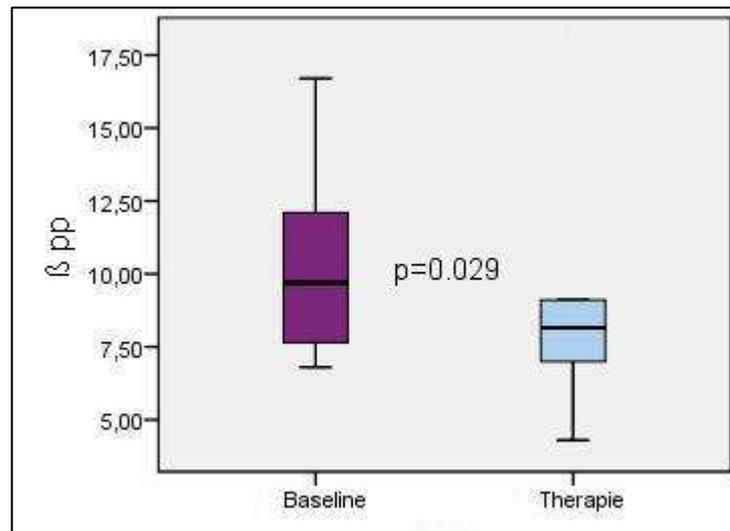


Abbildung 9: Präsentation der signifikanten Änderung des Steifigkeitsindex vor und nach der Therapie in der Ramipril-Gruppe.

In der Kontrollgruppe traten gegenläufige Tendenzen auf für IMT ($0.66 \text{ mm} \pm 0.18$ zu $0.70 \text{ mm} \pm 0.16$, $p= 0.94$), für ε (141 ± 28 zu $169 \pm 26 \text{ kPa}$, $p= 0.19$) und für β (9.9 ± 1.9 zu 11.7 ± 1.9 , $p= 0.07$).

3.1.2 Klinische und Stoffwechsel Parameter

BMI und laborchemische Untersuchungen sind in Tabelle 3 aufgelistet.

Tabelle 3: Klinische- und Stoffwechsel-Parameter der Gruppen Ramipril und Kontrolle

Parameter	Zeitpunkt	Ramipril (R)	p 2 (R zu K)	Kontrolle (K)
Klinische und Stoffwechsel Parameter				
BMI (kg/m²)	baseline	28.8 ± 1.3	n.s.	30.5 ± 2.5
	p 1 Therapie	0.6 28.7 ± 1.1	0.04	0.08 31.6 ± 3.1
Insulin (IU)	baseline	54 ± 30	n.s.	47 ± 13
	p 1 Therapie	0.13 61 ± 36	n.s.	0.03 75 ± 38
HbA_{1c} (%)	baseline	6.9 ± 1.1	n.s.	6.2 ± 1
	p 1 Therapie	0.34 7.1 ± 1.4	n.s.	0.21 6.3 ± 1
HOMA-IR	baseline	8.5 ± 11.5	n.s.	7.2 ± 4.5
	p 1 Therapie	0.18 15.5 ± 25.4	n.s.	0.05 15.4 ± 8.7

Parameter	Zeitpunkt	<i>Ramipril</i> (R)	p 2 (R zu K)	Kontrolle (K)
Glukose (mg/dl)	baseline	147 ± 27.6	n.s.	159.3 ± 46
	p 1 Therapie	0.6 159.1 ± 60.5	n.s.	0.7 154.1 ± 25
Triglyceride (mg/dl)	baseline	149 ± 63.4	n.s.	157 ± 60
	p 1 Therapie	0.84 152 ± 68	n.s.	0.32 178 ± 88
Cholesterin (mg/dl)	baseline	220 ± 15	0.03	193 ± 22
	p 1 Therapie	0.63 218 ± 8	n.s.	0,02 215 ± 27
HDL (mg/dl)	baseline	57 ± 13	n.s.	44 ± 11
	p 1 Therapie	0.06 48 ± 5	n.s.	0.37 47 ± 18
LDL (mg/dl)	baseline	139 ± 10	n.s.	125 ± 23
	p 1 Therapie	0.95 141 ± 17	n.s.	0.45 131 ± 18

Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichungen sowie die Wahrscheinlichkeiten (p 1 und p 2) sowohl nüchtern-, als auch postprandial (pp)

p 1= Intragruppen Signifikanz von baseline zu Therapie

p 2= Intergruppen Signifikanz zwischen Ramipril und Kontrolle

Die Glukosestoffwechsel-Parameter waren in beiden Therapiegruppen nicht signifikant verändert. So veränderte sich der HbA_{1c} [%] von 6.9 ± 1.1 zu 7.1 ± 1.4, p= 0.34 in der *Ramipril*-Gruppe und in der Kontrollgruppe von 6.2 ± 1 zu 6.3 ± 1, p= 0.21 und der Glukose-Wert nach (147 ± 27.6 zu 159.1 ± 60.5 mg/dl, p= 0.6) bzw. (159.3 ± 46 zu 154.1 ± 25 mg/dl, p= 0.7) ohne Gabe von *Ramipril*. Für den HOMA-IR, den Marker der Insulinresistenz, bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen sowohl basal als auch bei Therapieende (Tabelle 3). Der Lipidstoffwechsel blieb nahezu unverändert (Tabelle 3Tabelle 3).

3.1.3 Korrelationsbestimmung

Die gepoolten Daten zeigen, dass ΔVe mit ΔVs ($r= 0.459$, $p < 0.05$) signifikant korreliert. Eine nicht signifikante Korrelation besteht zwischen ΔVe und ΔEF ($r= 0.471$, $p < 0.066$), sowie zwischen ΔVe und ΔIMT ($r= -0.451$, $p < 0.079$). Weiterhin hat die schrittweise Regression gezeigt, dass ΔVs , $\Delta Syst. RR$ und $\Delta \varepsilon$ bestimmend für ΔVe ($r= 0.677$, $p < 0.071$) sind. Zusätzlich weist $\Delta Syst. RR$ eine signifikante Korrelation zu HbA_{1c} ($r= 0.60$, $p < 0.009$) auf.

In der *Ramipril*-Gruppe wurde eine signifikante Korrelation zwischen ΔVe und $\Delta Triglyzeride$ ($r = -0.757$, $p < 0.049$) gefunden. Die Daten zeigen ebenfalls, dass ΔVe von $\Delta Triglyzeriden$, ΔHbA_{1c} und $\Delta \varepsilon$ ($r = 0.927$, $p < 0.08$) bestimmt wird.

3.2 Rosiglitazon-Studie

Das Medikament *Rosiglitazon* wurde von allen zwölf Patienten gut vertragen. Keine klinischen Zeichen oder Symptome von Flüssigkeitsretention wurden beobachtet. Unter *Glimepirid* berichtete ein Patient über teilweise hypoglykämische Phasen. Es gab keinen Drop-Out-Patienten. Die demographischen und klinischen Charakteristika der untersuchten Patienten vor Behandlungsbeginn werden in Tabelle 4 präsentiert.

Tabelle 4: Demographische und klinische Charakteristika der Patienten mit Typ-2-Diabetes in der Studie mit Rosiglitazonen.

Parameter	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (n=12)
Alter (Jahre)	59 ± 12
Geschlecht: Männer (%)	66,7
BMI (kg/m ²)	28.6 ± 2.1
Mittlere Diabetesdauer (Jahre)	3
Metformindosis pro Tag (mg)	1600 ± 500
HbA _{1c} (%)	7.0 ± 0.9
Glukose (mg/dl)	149 ± 47
Triglyceride (mg/dl)	120 ± 61
Cholesterin (mg/dl)	191 ± 30
Art. Hypertonie, n (%)	11 (91.7)
Raucher, n (%)	2 (16.7)
Hyperlipidämie, n (%)	5 (41.7)
Begleitmedikation	
Statine, n (%)	4 (33.3)
ACE-Hemmer, n (%)	8 (66.7)
Angiotensin-II- Blocker, n (%)	1 (8.3)
Calciumantagonisten, n (%)	4 (33.3)
Beta Blocker, n (%)	4 (33.3)

Die Daten werden als $MW \pm SD$ oder als Anzahl (n) angegeben.

3.2.1 Myokardfunktion, Hämodynamik, Gefäßfunktion

Auch hier wie in der vorigen Studie werden die Parameter über Myokardfunktion, Hämodynamik und Gefäßfunktion in Tabelle 5 erfasst.

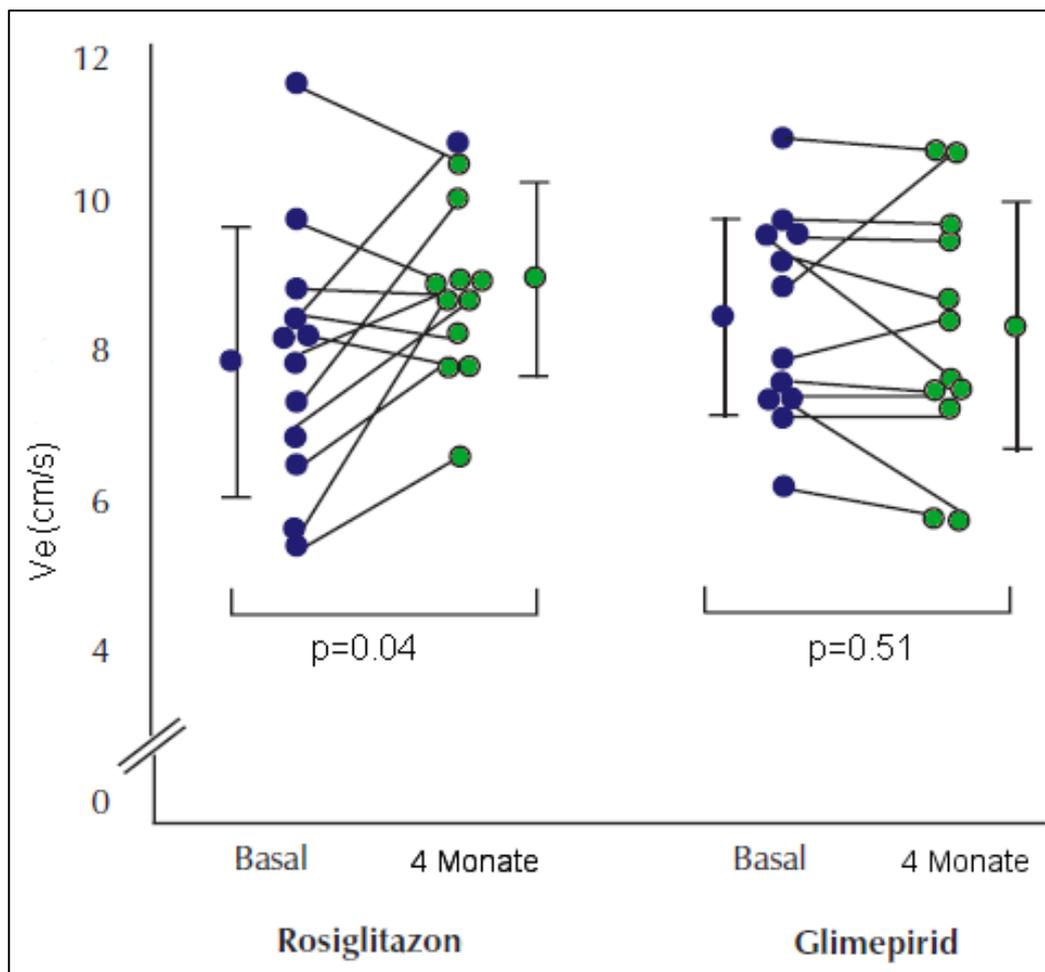
Tabelle 5: Myokardfunktion, Hämodynamik und Gefäßfunktion der Gruppen Rosiglitazon und Glimepirid

Parameter	Zeitpunkt	Rosiglitazon (R)	p 2 (R zu G)	Glimepirid (G)
Myokard Funktion				
Vs (cm/s)	baseline	8.4 ± 2	n.s.	7.6 ± 1.4
	p 1	0.58		0.79
	Therapie	8.2 ± 1.3	n.s.	7.4 ± 1.8
Vs pp (cm/s)	baseline	8.2 ± 1.7	n.s.	8.1 ± 1.7
	p 1	0.61		0.52
	Therapie	8.4 ± 1.8	n.s.	8.3 ± 1.7
Ve (cm/s)	baseline	7.9 ± 1.7	n.s.	8.5 ± 1.3
	p 1	0.042		0.51
	Therapie	8.9 ± 1.2	0.05	8.3 ± 1.6
Ve pp (cm/s)	baseline	7.5 ± 1.5	0.07	8.3 ± 1.5
	p 1	0.045		0.88
	Therapie	8.5 ± 1.3	n.s.	8.4 ± 1.6
Va (cm/s)	baseline	9.3 ± 1.5	n.s.	9.4 ± 1
	p 1	0.85		0.69
	Therapie	9.4 ± 1.3	n.s.	9.5 ± 1.1
Va pp (cm/s)	baseline	9.8 ± 1.4	n.s.	9.4 ± 1.3
	p 1	0.40		0.59
	Therapie	9.4 ± 1.9	n.s.	9.5 ± 1.1
ED (mm)	baseline	44 ± 4	n.s.	43 ± 4
	p 1	0.54		0.53
	Therapie	43 ± 4	n.s.	44 ± 4
ED pp (mm)	baseline	42 ± 7	n.s.	42 ± 5
	p 1	0.22		0.79
	Therapie	44 ± 5	n.s.	43 ± 6
LA (mm)	baseline	49 ± 6	n.s.	49 ± 3
	p 1	0.29		0.45
	Therapie	50 ± 4	n.s.	49 ± 6
LA pp (mm)	baseline	48 ± 6	n.s.	50 ± 3
	p 1	0.32		0.61
	Therapie	50 ± 8	n.s.	51 ± 7
Hämodynamik				
Herzfrequenz (min⁻¹)	baseline	65 ± 10	n.s.	63 ± 7
	p 1	1.0		0.97
	Therapie	65 ± 7	n.s.	66 ± 11
Herzfrequenz pp (min⁻¹)	baseline	66 ± 12	n.s.	65 ± 8
	p 1	0.97		0.8
	Therapie	66 ± 11	n.s.	65 ± 11
Syst. RR (mmHg)	baseline	126 ± 12	0.03	134 ± 14
	p 1	0.84		0.9
	Therapie	125 ± 12	0.06	134 ± 16

Parameter	Zeitpunkt	Rosiglitazon (R)	p 2 (R zu G)	Glimepirid (G)
Syst. RR pp (mmHg)	baseline	125 ± 14	n.s.	126 ± 13
	p 1	0.44		0.77
	Therapie	122 ± 14	n.s.	128 ± 20
Diast. RR (mmHg)	baseline	78 ± 6	n.s.	80 ± 7
	p 1	0.30		0.57
	Therapie	76 ± 12	0.02	81 ± 11
Diast. RR pp (mmHg)	baseline	78 ± 7	n.s.	78 ± 11
	p 1	0.11		0.5
	Therapie	74 ± 12	n.s.	77 ± 13
Gefäßfunktion				
IMT (mm)	baseline	0.6 ± 0.1	n.s.	0.6 ± 0.1
	p 1	0.06		0.87
	Therapie	0.6 ± 0.1	n.s.	0.6 ± 0.1
IMT pp (mm)	baseline	0.6 ± 0.1	n.s.	0.6 ± 0.1
	p 1	0.53		0.44
	Therapie	0.6 ± 0.1	n.s.	0.6 ± 0.1
ε (kPa)	baseline	160 ± 57	n.s.	174 ± 70
	p 1	0.97		0.73
	Therapie	158 ± 49	n.s.	175 ± 73
ε pp (kPa)	baseline	165 ± 80	n.s.	151 ± 47
	p 1	0.35		0.71
	Therapie	148 ± 35	n.s.	146 ± 68
β	baseline	11.8 ± 4.1	n.s.	12.4 ± 4.8
	p 1	0.64		0.66
	Therapie	12.3 ± 4.8	n.s.	12.5 ± 5.01
β pp	baseline	12.2 ± 5.7	n.s.	11.3 ± 3.8
	p 1	0.62		0.71
	Therapie	12.03 ± 3.9	n.s.	11.1 ± 4.8

Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichungen sowie die Wahrscheinlichkeiten (p 1 und p 2) sowohl nüchtern als auch postprandial (pp)
p 1= Intragruppen Signifikanz von baseline zu Therapie
p 2= Intergruppen Signifikanz zwischen Rosiglitazon und Glimepirid

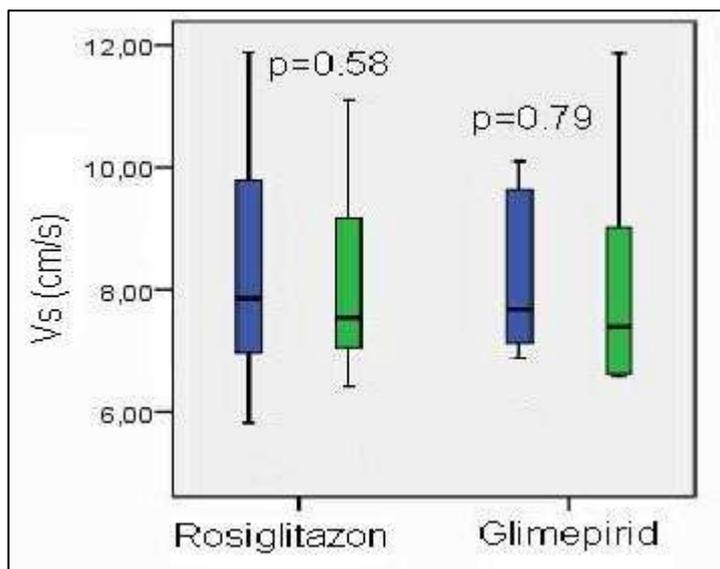
Die Untersuchung mittels Gewebedoppler zeigte, dass unter der Behandlung mit *Rosiglitazonen* die frühdiastolische Geschwindigkeit (V_e) sich signifikant sowohl nüchtern (7.9 ± 1.7 cm/s zu 8.9 ± 1.2 cm/s, $p=0.042$), als auch postprandial (7.5 ± 1.5 cm/s zu 8.5 ± 1.3 cm/s, $p=0.045$) verbesserte. Die Behandlung mit *Glimepirid* führte hingegen zu keiner Verbesserung, sondern erbrachte einen signifikant niedrigeren Wert bei Therapieende im Vergleich zur *Rosiglitazon*-Therapie.



Baseline-Daten mit dunkelblauen Punkten, Therapie mit grünen Punkten.

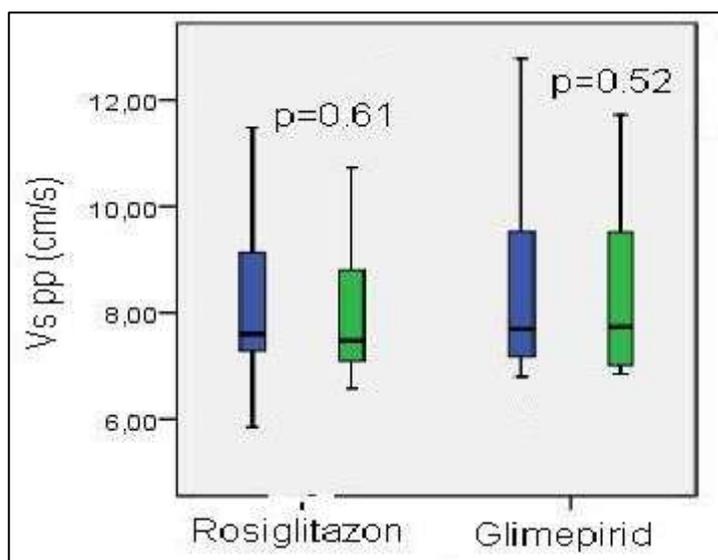
Abbildung 10: Graphische Darstellung der diastolischen Myokardgeschwindigkeit vor dem Therapiebeginn und nach 4 Monaten jeweils nach Gabe von Rosiglitazon und Glimepirid.

Die spätdiastolische Geschwindigkeit (V_a) blieb nach Gabe von *Rosiglitazon* (9.3 ± 1.5 cm/s zu 9.4 ± 1.3 cm/s, $p=0.85$) und *Glimepirid* (9.4 ± 1.0 cm/s zu 9.5 ± 1.1 cm/s, $p=0.69$) ohne signifikante Änderung. Zwischen beiden Therapiegruppen bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied bezüglich der systolischen Geschwindigkeiten sowohl nüchtern (Abbildung 11) als auch postprandial (Abbildung 12).



Baseline-Daten mit dunkelblauen Boxplots, Therapie Daten mit grünen Boxplots

Abbildung 11: Nüchterne systolische Myokardgeschwindigkeit vor dem Therapiebeginn (baseline) und nach 4 Monaten jeweils nach Gabe von Rosiglitazon und Glimepirid



Setting wie in Abb.11

Abbildung 12: Postprandiale systolische Myokardgeschwindigkeit vor dem Therapiebeginn (Baseline) und nach 4 Monaten jeweils nach Gabe von Rosiglitazon und Glimepirid

Unter den traditionellen mittels Echokardiographie bestimmten Parametern waren der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser ED (in mm) und die Länge des linken Vorhofs LA (in mm). ED und ED pp sowie LA und LA pp zeig-

ten unter *Rosiglitazon* bzw. unter *Glimepirid* keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 5).

Nach Gabe von *Glimepirid* änderte sich die nüchterne Herzfrequenz von $63 \pm 7 \text{ min}^{-1}$ auf $66 \pm 11 \text{ min}^{-1}$, $p=0.09$ nicht signifikant. Sie blieb unter *Rosiglitazon* sowohl nüchtern als auch postprandial konstant. Genauso unverändert blieben die systolischen und diastolischen Werte während beider Therapiephasen (Tabelle 5)

Die Werte aus der Messung der Intima-Media-Dicke, des Elastizitätsmoduls und des Steifigkeitsindex nach der Gabe von *Rosiglitazonen* und Sulfonylharnstoffen weisen auf eine therapeutisch unveränderte Gefäßfunktion hin (Tabelle 5).

3.2.2 Klinische und Stoffwechsel-Parameter

Die klinischen und Stoffwechselcharakteristika sind in Tabelle 6 präsentiert:

Tabelle 6: Klinische und Stoffwechsel Parameter der Gruppen Rosiglitazon und Glimepirid

Parameter	Zeitpunkt	<i>Rosiglitazon</i> (R)	p 2 (R zu G)	<i>Glimepirid</i> (G)
Klinische und Stoffwechsel Parameter				
BMI (kg/m²)	baseline	28.6 ± 2	n.b.	28.8 ± 2.3
	p 1 Therapie	n.b. 28.8 ± 2.3	n.b.	n.b. 28.8 ± 2.3
HbA_{1c} (%)	baseline	6.9 ± 1.0	n.s.	6.7 ± 0.6
	p 1 Therapie	0.20 6.5 ± 0.6	n.s.	0.19 6.5 ± 0.5
HOMA-IR	baseline	4.3 ± 2.9	n.s.	4.1 ± 3.0
	p 1 Therapie	0.054 3.1 ± 1.5	n.s.	0.79 3.9 ± 1.8
Insulin (mIU/l)	baseline	12 ± 7	n.s.	13 ± 8
	p 1 Therapie	0.145 10 ± 4	n.s.	0.999 13 ± 6
Glukose (mg/dl)	baseline	151 ± 43	n.s.	140 ± 42
	p 1 Therapie	0.035 134 ± 27	n.s.	0.78 139 ± 22
Glukose pp (mg/dl)	baseline	196 ± 57	0.03	162 ± 53
	p 1 Therapie	0.007 161 ± 51	n.s.	0.39 152 ± 43
Triglyceride (mg/dl)	baseline	129 ± 74	n.s.	129 ± 63
	p 1 Therapie	0.84 123 ± 67	n.s.	0.95 117 ± 0.375
Triglyceride pp (mg/dl)	baseline	129 ± 52	n.s.	139 ± 76
	p 1 Therapie	0.81 125 ± 60	n.s.	0.32 112 ± 59

Parameter	Zeitpunkt	<i>Rosiglitazon</i> (R)	p 2 (R zu G)	<i>Glimepirid</i> (G)
Cholesterin (mg/dl)	baseline	193 ± 38	n.s.	199 ± 32
	p 1	0.33		0.35
	Therapie	207 ± 35	0.04	193 ± 23
Cholesterin pp (mg/dl)	baseline	194 ± 38	n.s.	194 ± 33
	p 1	0.09		0.53
	Therapie	218 ± 51	0.04	183 ± 22
HDL (mg/dl)	baseline	48 ± 12	n.s.	47 ± 10
	p 1	0.4		0.49
	Therapie	50 ± 11	n.s.	48 ± 11
HDL pp (mg/dl)	baseline	47 ± 11	n.s.	46 ± 10
	p 1	0.4		0.88
	Therapie	49 ± 11	n.s.	47 ± 10
LDL (mg/dl)	baseline	120 ± 34	n.s.	123 ± 24
	p 1	0.38		0.62
	Therapie	131 ± 32	0.07	122 ± 35
LDL pp (mg/dl)	baseline	111 ± 37	n.s.	116 ± 27
	p 1	0.37		0.79
	Therapie	120 ± 30	0.05	111 ± 25
Leukozytenzahl (/nl)	baseline	6.6 ± 1.9	n.s.	6.7 ± 1.8
	p 1	0.09		0.63
	Therapie	5.9 ± 1.4	n.s.	6.8 ± 2.0
C-reaktives Pro- tein (mg/l)	baseline	1.4 (1.2 - 1.8)	n.s.	1.4 (0.8 - 1.5)
	p 1	0.02		0.48
	Therapie	1.0 (0.5 - 1.3)	n.s.	1.5 (1.1 - 1.6)
Interleukin-6 (pg/ml)	baseline	1.7 (1.1 - 2.3)	n.s.	1.6 (1.2 - 2.4)
	p 1	0.10		0.66
	Therapie	1.5 (1.0 - 1.7)	n.s.	1.7 (1.5 - 2.1)
Adiponectin (mg/l)	baseline	5.4 (3.6 - 8.3)	n.s.	5.6 (4.7 - 9.1)
	p 1	0.002		0.18
	Therapie	13.7 (6.8 - 22)	n.s.	4.5 (3.8 - 8.1)

Angaben sind Mittelwerte mit Standardabweichungen sowie die Wahrscheinlichkeiten (p 1 und p 2)

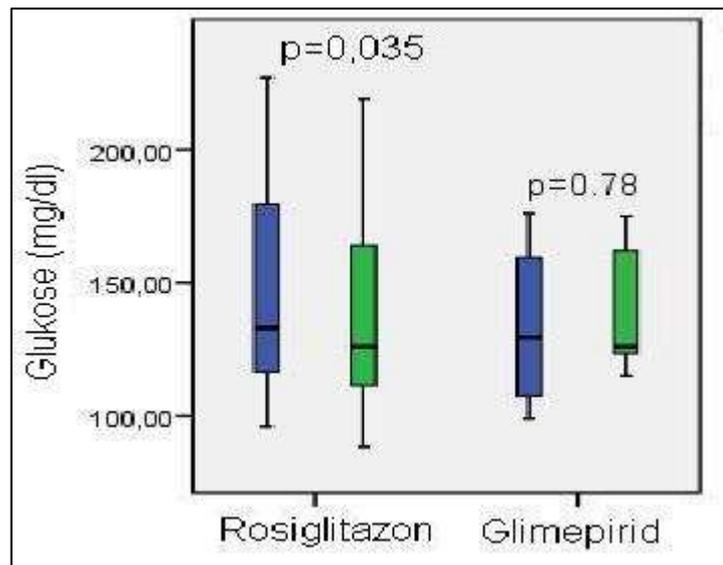
sowohl nüchtern, als auch postprandial (pp)

p 1= Intragruppen Signifikanz von baseline zu Therapie

p 2= Intergruppen Signifikanz zwischen Rosiglitazon und Glimepirid

n.b.= nicht berechenbar, da der Standardfehler der Differenz gleich 0 ist

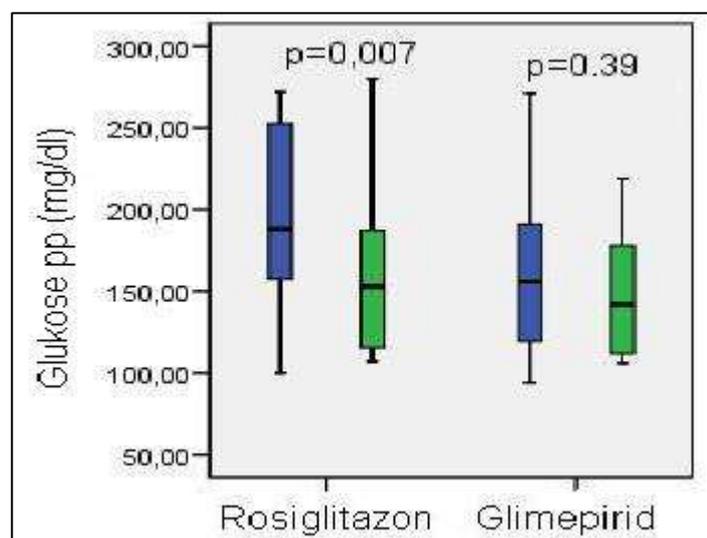
Nach Gabe von *Rosiglitazon* sank der nüchterne Blutzucker von 151 ± 43 mg/dl auf 134 ± 27 mg/dl, $p= 0.035$ (Abbildung 13). Es bestand unter *Glimepirid* keine signifikante Reduktion des nüchternen Glukosewertes.



Setting wie in Abb. 11

Abbildung 13: Nüchterne Blutglukose jeweils vor und nach der Therapie mit Rosiglitazon und Glimepirid

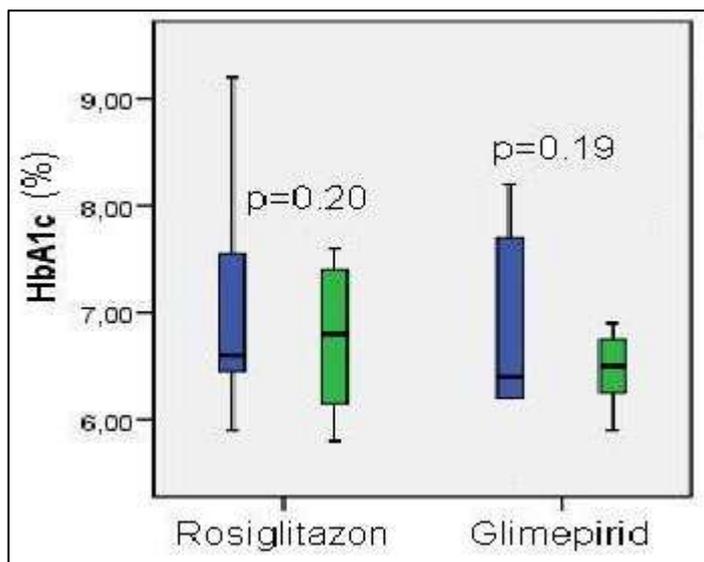
Der postprandiale Glukosewert sank unter *Rosiglitazon* ebenfalls signifikant von 196 ± 57 mg/dl auf 161 ± 51 mg/dl, $p=0.007$; nach Gabe von *Glimepirid* jedoch nicht (Abbildung 14)



Setting wie in Abb. 11

Abbildung 14: Postprandiale Blutglukose jeweils vor und nach der Therapie mit Rosiglitazon und Glimepirid

Es wurde in den beiden Therapiephasen eine nicht signifikante Verbesserung des HbA_{1c}- Wertes festgestellt (Abbildung 15).



Setting wie in Abb.11

Abbildung 15: Graphische Darstellung der Veränderung des HbA_{1c}-Wertes vor bzw. nach der Therapie mit Rosiglitazon und Glimepirid.

Postprandial war in der Baseline ein signifikanter Unterschied der Glukosewerte zwischen *Rosiglitazon* und *Glimepirid* (196 ± 57 mg/dl zu 162 ± 53 mg/dl, $p= 0.03$) festzustellen, aber nicht mehr bei Therapieende.

In der Gruppe *Glimepirid* reduzierten sich nicht signifikant die nüchternen (Triglyceride: von 129 ± 63 zu 117 ± 52 mg/dl, $p= 0.375$; Cholesterin: von 199 ± 32 zu 193 ± 34 mg/dl, $p= 0.357$) und die postprandialen (Triglyceride: von 139 ± 76 zu 112 ± 59 mg/dl, $p= 0.32$; Cholesterin: von 194 ± 33 zu 183 ± 22 mg/dl, $p= 0.53$) Blutfette. Zu erwähnen ist der signifikante Intergruppen-Unterschied der Cholesterinwerte während beider Therapiephasen sowohl nüchtern (207 ± 35 zu 193 ± 23 mg/dl, $p= 0.04$) als auch postprandial (218 ± 51 zu 183 ± 22 mg/dl, $p= 0.04$). Die anderen Lipidstoffparameter blieben in beiden Therapiegruppen ohne signifikante Unterschiede.

Nur in der *Rosiglitazone*-Therapie wurde eine signifikante Reduktion des C-reaktiven Proteins sowie eine Tendenz zur Senkung der Leukozytenzahl beobachtet (Tabelle 6).

4 Diskussion

4.1 Studie mit *Ramipril*

Der bei dieser Pilotstudie erhobene wichtigste Befund war die Besserung der diastolischen Myokardfunktion bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die nicht an der koronaren Herzkrankheit litten, nach neun Monaten Behandlung mit 10 mg *Ramipril*, was mithilfe des gepulsten Gewebedopplers gemessen wurde. Diese Änderung stand in Zusammenhang mit der Tendenz zu einem gesunkenen systolischen Blutdruck und einer verringerten Intima-Media-Dicke. In der Kontrollgruppe hingegen blieb die diastolische Funktion unverändert und der Steifigkeitsindex β zeigte tendenzielle Erhöhungen.

4.1.1 Auswahl des Studienziels und der Stichprobe

Das Design einer Pilotstudie setzt klare Grenzen voraus. Insbesondere sind aufgrund der geringen Anzahl der Beobachtungen fast keine statistisch signifikanten Ergebnisse zu erwarten. Aus diesem Grund wird sich die Diskussion auf die beobachteten Trends beschränken. Bei Studien mit einem großen Stichprobenumfang, bei denen zahlenmäßig geringe Unterschiede zwischen den Gruppen mit statistischer Signifikanz festgestellt werden, besteht andererseits das Risiko, dass der aufgedeckte Unterschied keine klinische Relevanz besitzt.

Es ist deshalb von Bedeutung, Parameter festzulegen, anhand derer auch bei einem einzelnen Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit klinisch relevante Änderungen ermittelt werden können. Dementsprechend sollten diese Parameter in der Lage sein, statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen auch mithilfe einer kleinen Anzahl von Patienten, beispielsweise durch den Vergleich von 8-16 Fällen, zu präsentieren, was bei Untersuchungen mit Gewebedopplern bereits wiederholt gezeigt werden konnte [von Bibra H, Hansen A, Dounis V, Bystedt T, Malmberg K, Rydén L. *Heart* 2004; Hansen A, Johansson BL, Wahren J, von Bibra H. *Diabetes* 2002].

4.1.2 Beurteilung der Wirkung von *Ramipril* auf die linksventrikuläre Funktion

Die gemeldeten Wirkungen von *Ramipril* auf die linksventrikuläre Funktion stimmten nicht immer überein. Frühere Studien zeigten positive Auswirkungen von *Ramipril* auf die linksventrikuläre (LV-) Funktion bei Patienten mit erhöhtem Blutdruck, herabgesetzter Myokardfunktion oder akutem Myokardinfarkt [Greenberg B, Quinones MA, Koilpillai C *et al.* 1995; St John Sutton M, Pfeffer M, Plappert T *et al.* SAVE Investigators. 1994]. Bei Patienten mit Diabetes mellitus oder einer Gefäßerkrankung bei erhaltener systolischer Funktion und bei nahezu normalem Blutdruck ließen die herkömmlichen Parameter der Echokardiografie nach vier Jahren Behandlung mit einem ACE-Hemmer eine aufrechterhaltene systolische Funktion im Vergleich zur Behandlung mit Placebo erkennen [Lonn E, Shaikholeslami R, Yi Q *et al.* 2004]. Im Gegensatz dazu zeigten unsere Ergebnisse in einer ähnlichen Patientenpopulation Tendenzen zu einer Besserung der systolischen Funktion. Diese äußerten sich anhand der Verkürzungsfraktion und der systolischen Geschwindigkeit des Herzens V_s , was mit einer deutlichen Besserung der frühdiastolischen Funktion V_e – gemessen mit dem Gewebedoppler – in Zusammenhang stand. Diese auf *Ramipril* zurückgehende Besserung der myokardialen Funktion entspricht der Meldung einer verbesserten Lebensqualität bzw. dem funktionellen Zustand von Patienten mit beinahe normaler systolischer Funktion gemäß der New York Heart Association NYHA [Philbin EF, Rocco TA, Lindenmuth NW, Ulrich K, Jenkins RL. 2000].

Es besteht die Wahrscheinlichkeit, dass die Verwendung der Gewebedoppler-Technik anstelle der herkömmlichen Echokardiographie zur Quantifizierung einer subklinischen Herzmuskelerkrankung in Systole und Diastole diesen Unterschied ausmacht [Fang ZY, Yuda S, Anderson V, Short L, Case C, Marwick TH. *J Am Coll Cardiol* 2003; von Bibra H, Thrainsdottir IS, Hansen A, Dounis V, Malmberg K, Rydén L. *Diabetes Vasc Dis Res* 2005]. Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit früheren Berichten, in denen die Reversibilität der diastolischen Funktionsstörung, festgestellt durch den Gewebedoppler, bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 nach kurz- und langfristiger Behandlung beschrieben wird [von Bibra H, Hansen A, Dounis V, Bystedt T, Malmberg K, Rydén L. *Heart* 2004; Hansen A, Johansson BL, Wahren J, von Bibra H. *Diabe-*

tes 2002; von Bibra H, Siegmund T, Hansen A, Jensen J, Schumm-Draeger P-M. *Dtsch Med Wochenschr* 2007].

4.1.3 Beurteilung der Wirkung von *Ramipril* auf die diastolische Myokardfunktion

Die linksventrikuläre diastolische Funktion erwies sich als empfindlicher Indikator für alle Arten der Myokardschädigung. Sie stand dabei nicht nur in Zusammenhang mit dem Alter oder der relativen Ischämie während eines Stresstests, sondern auch mit allen kardiovaskulären Risikofaktoren einschließlich der Gefäßsteifigkeit [von Bibra H, Tchnitz A, Klein A, Schneider-Eicke J, Schömig A, Schwaiger M. *J Am Coll Cardiol* 2000; von Bibra H, Thrainsdottir IS, Hansen A, Dounis V, Malmberg K, Rydén L. *Diabetes Vasc Dis Res* 2005; Avgeropoulou C, Illmann A, Schumm-Draeger PM, Kallikazaros J, von Bibra H. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2006; Oki T, Tabata T, Yamada H *et al.* *J Am Soc Echocardiogr* 1998; Forman DE, Manning DJ, Hauser R, Gervino GV, Evans WJ, Wei JE. 1992; Dounis V, Siegmund T, Jensen J, Hansen A, Schumm-Draeger PM, von Bibra H. *Diabetologia* 2006]. Im Einklang mit diesen Ergebnissen steht die Reversibilität der gestörten diastolischen Funktion, was anhand der wirksamen Behandlung von irgendeinem dieser Risikofaktoren, darunter des Bewegungsmangels, demonstriert werden konnte [von Bibra H, Hansen A, Dounis V, Bystedt T, Malmberg K, Rydén L. *Heart* 2004; Hoffmann U, Globits S, Stefenelli T, Loewe C, Kostner K, Frank H. *J Magn Imaging* 2001; Forman DE, Manning DJ, Hauser R, Gervino GV, Evans WJ, Wei JE. *J Gerontol* 1992; Dounis V, Siegmund T, Jensen J, Hansen A, Schumm-Draeger PM, von Bibra H. *Diabetologia* 2006; Fukuta H, Sane DC, Brucks S, Little WC. *Circulation* 2005]. Alle diese Effekte deuten auf einen vereinheitlichenden zugrundeliegenden Mechanismus, wie z.B. der endothelialen Funktion bzw. Dysfunktion. Interessanterweise zog in diesem Zusammenhang die Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems eine Steigerung der Endothelfunktion nach sich, die anhand der günstigen Wirkungen auf die Gefäßfunktion, Entzündung und Insulinsensitivität unabhängig von den bekannten Auswirkungen auf den Blutdruck beobachtet werden konnte [Jandeleit-Dahm KAM, Tikellis C, Reid CM, Johnston CI, Cooper ME. *J Hyper-*

tens 2005; Dzau V. *Hypertension* 2003; Koh K, Quon MJ, Han SH *et al. Hypertension* 2005].

Die gegenseitige Abhängigkeit der verbesserten diastolischen Funktion und der Blutdrucksenkung (z. B. Nachlast und myokardialer Energieverbrauch) ist allgemein bekannt. Bei unseren Patienten mit beinahe normalem Blutdruck können die daraus resultierenden Besserungen im Bereich des Myokards jedoch nicht erheblich sein. Darüber hinaus modifizieren ACE-Hemmer die Endothelfunktion, was zu einer verbesserten Gefäßfunktion und zu besseren metabolischen Parametern führt [Koh K, Quon MJ, Han SH *et al. Hypertension* 2005]. Wir haben einen Zusammenhang zwischen der Änderung der diastolischen Myokardfunktion, den Änderungen des systolischen Blutdrucks und der Gefäßsteifigkeit ϵ in den gepoolten Daten ($r = 0,677$, $p < 0,071$) sowie die Änderungen der Werte für Triglyzeride, HbA_{1c} und Gefäßsteifigkeit ϵ in der mit *Ramipril* behandelten Gruppe ($r = 0,927$, $p < 0,08$) nachgewiesen. Diese Änderungen sind am ehesten auf die modifizierte Endothelfunktion zurückzuführen, möglicherweise aufgrund einer Steigerung der Adiponektin- und Insulinempfindlichkeit. Diese Interpretation steht im Einklang mit einer aktuellen vaskulären Studie unter Beteiligung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen die beobachteten Besserungen der Endothelfunktion, der serologischen Marker für oxidativen Stress und der Insulinresistenz nicht mit den Änderungen des Blutdrucks korrelierten [Koh K, Quon MJ, Han SH *et al. Hypertension* 2005].

Unter der Annahme, dass Änderungen der Endothelfunktion den vereinheitlichenden Mechanismus der beobachteten *Ramipril*-induzierten Besserung der diastolischen Funktion darstellen, erscheint es wahrscheinlich, dass derselbe Mechanismus an der beobachteten signifikanten Korrelation zwischen Änderungen von Blutdruck und Blutzuckerspiegel ($r = 0,60$, $p < 0,009$) beteiligt ist. Diese letztere Korrelation bestätigt die bekannte Tatsache, dass akute Hyperglykämie einen signifikanten Anstieg des Blutdrucks induziert, der wahrscheinlich durch eine geringere Verfügbarkeit von Stickstoffmonoxid und eine stimulierte Rho-Aktivität vermittelt wird [Haynes WG, Noon JP, Walker BR, Webb DJ. 1993; Muniyappa R, Srinivas PR, Ram JL, Sowers JR.; *J Diabet Complications* 2001].

Wir stellten auch eine Tendenz zur Besserung des Pulsdrucks und der Intima-Media-Dicke in der mit *Ramipril* behandelten Gruppe fest. Diese positiven Effekte stehen im Einklang mit einem früheren Bericht [Manolis AJ, Iraklianos S, Pittaras A *et al. Am J Hypertens* 2005]. Es ist allgemein bekannt, dass pathologische Gefäßveränderungen im Zuge des natürlichen Verlaufs von Diabetes mellitus fortschreiten [Avgeropoulou C, Illmann A, Schumm-Draeger PM, Kallikazaros J, von Bibra H. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2006; Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR. *Circulation* 1995; van Dijk RA, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD. *Eur J Clin Invest* 2001]. Dies wurde auch in unserer Kontrollgruppe offenkundig. In diesem Zusammenhang zeigte *Ramipril* eine präventive Wirkung auf die Gefäßfunktion durch Milderung dieses natürlichen Verschleißprozesses. Dies ist von klinischer Bedeutung für Patienten mit Diabetes mellitus, wenn die kürzlich veröffentlichte Feststellung eines Zusammenhangs zwischen reduzierter arterieller Compliance und abnormer diastolischer Funktion bei Patienten mit Hypertonie und Diabetes betrachtet wird [Avgeropoulou C, Illmann A, Schumm-Draeger PM, Kallikazaros J, von Bibra H. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2006; Mottram PM, Haluska BA, Leano R, Carlier S, Case C, Marwick TH. *Heart* 2006].

4.1.4 Schlussfolgerung

Die mithilfe des Gewebedopplers festgestellte verbesserte diastolische Myokardfunktion nach neun Monaten Behandlung mit *Ramipril* 10 mg ist ein ermutigendes Ergebnis für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Hinblick auf den bekannten prognostischen Wert der diastolischen Dysfunktion [Bella JN, Palmieri V, Roman MJ *et al. Circulation* 2002; Wang M, Yip GW, Wang AY *et al. J Am Coll Cardiol* 2003]. Sie trägt möglicherweise zu einer Besserung der harten kardiovaskulären Endpunkte bei, über die ebenfalls berichtet wurde. Unsere Ergebnisse untermauern die Leistungsfähigkeit der sensitiven Beurteilung der Myokardfunktion mithilfe des gepulsten Gewebedopplers bei der Überwachung der Wirkung der prophylaktischen Behandlung bei einzelnen Patienten.

4.2 Studie mit *Rosiglitazon*

Mit dieser Studie werden tierexperimentelle Daten erweitert, indem eine Verbesserung der diastolischen Myokardfunktion bei asymptomatischen, mit Metformin behandelten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (DM 2) nach 16 Wochen Therapie mit *Rosiglitazon* gezeigt wird, bei der gleichzeitig eine Verringerung von Entzündungsparametern eintrat. Derartige Effekte wurden trotz seiner ähnlichen Wirkung auf HbA_{1c} nicht bei *Glimepirid* beobachtet. Wichtig ist, dass keine therapiebedingten Änderungen der hämodynamischen oder kardialen Parameter festgestellt wurden, von denen man weiß, dass sie die diastolische Myokardfunktion verbessern. Dies weist darauf hin, dass ein anderer Mechanismus der beobachteten funktionellen Besserung bei diesen DM-2-Patienten, bei denen der Blutzucker relativ gut kontrolliert ist und die an keiner offenkundigen Herz-Kreislauf-Erkrankung oder an diabetischen Komplikationen litten, zugrunde liegen kann.

4.2.1 Quantifizierung der diastolischen Dysfunktion mithilfe des Gewebedopplers

Die Bildgebung mittels des gepulsten Gewebedopplers gewinnt Anerkennung als eine stabile und reproduzierbare Ultraschalltechnik ohne die Mängel der herkömmlichen echokardiografischen Parameter bei der Bewertung der systolischen und diastolischen Dysfunktion von normal großen Herzen [Yu CM, Sanderson JE, Marwick TH, Oh JK. *J Am Coll Cardiol* 2007; Kasner M, Westermann D, Steendijk P *et al. Circulation* 2007; Paulus WJ, Tschöpe C, Rusconi C *et al. Eur Heart J* 2007]. Der gepulste Gewebedoppler beziffert effektiv die linksventrikuläre Funktion durch Messung sowohl der diastolischen als auch der systolischen Myokardgeschwindigkeit anhand der Bewegung in Längsachse in Zentimeter pro Sekunde, jeweils als V_e und V_s . Mithilfe dieser Technik wurde überwiegend eine diastolische myokardiale Dysfunktion bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Ruhe und unter Belastung [von Bibra H, Thrainsdottir IS, Hansen A, Dounis V, Malmberg K, Rydén L. *Diabetes Vasc Dis Res* 2005] sowie ebenfalls bei jungen und fitten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 nachgewiesen, jeweils im Vergleich mit gleich alten Kontrollprobanden ohne Diabetes [Hansen A, Johansson BL, Wahren J, von Bibra H. *Diabetes* 2002]. Der

mittlere Ausgangswert der diastolischen Myokardgeschwindigkeit V_e von $8,2 \pm 1,5$ cm/s in den vorliegenden Daten steht im Einklang mit früheren Daten, die Werte von $8,8 \pm 1,7$ cm/s bei Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne koronare Herzerkrankung gegenüber $10,1 \pm 1,7$ cm/s bei jeweils gleich alten Kontrollprobanden ohne Diabetes auswiesen [Dounis V, Siegmund T, Jensen J, Hansen A, Schumm-Draeger PM, von Bibra. *Diabetologia* 2006]. Ähnlich beschreibt es eine analoge Studie mit Werten von $8,5 \pm 1,7$ vs. $9,5 \pm 1,7$ cm/s [von Bibra H, Thrainsdottir IS, Hansen A, Dounis V, Malmberg K, Rydén L. *Diabetes Vasc Dis Res* 2005]. Dennoch führt die hier beobachtete, durch *Rosiglitazon* induzierte Zunahme der diastolischen Myokardgeschwindigkeit auf $8,9 \pm 1,2$ cm/s die diastolische Funktion nicht auf das Niveau von Kontrollprobanden ohne Diabetes heran.

4.2.2 Beurteilung der Wirkung von Thiazolidinedionen auf die Herzfunktion

Rosiglitazon verringerte Entzündungen und verbesserte die Insulinempfindlichkeit bei unseren Patienten, die nicht an der ischämischen Herzkrankheit litten. Allerdings korrelierten diese positiven Effekte nicht signifikant mit einer Besserung der Herzfunktion. Dieser fehlende Zusammenhang kann auf einen Typ-2-Fehler zurückgehen oder es ist möglich, dass oxidativer Stress stärker zur Herzfunktionsstörung bei unkompliziertem Diabetes beiträgt, als es bei Entzündungen und Insulinresistenz der Fall ist. Letztere können einen größeren negativen Einfluss auf die Herztätigkeit bei zusätzlichem Vorhandensein von Myokardischämie oder Herzinsuffizienz ausüben [Yue TL, Bao W, Gu JL *et al.* *Diabetes* 2005; Abdelrahman M, Sivarajah A, Thiernemann C. *Cardiovasc Res* 2005; Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R *et al.*; Framingham Heart Study. *Circulation* 2003]. In der Tat besserten die Thiazolidinedione bei Studien an Diabetes-Tiermodellen die ischämie- und reperfusionsinduzierte Schädigung und die Dysfunktion des Myokards durch die Hemmung der Entzündung und die Verbesserung der kardialen Insulinresistenz [Abdelrahman M, Sivarajah A, Thiernemann C. *Cardiovasc Res* 2005; Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R *et al.*; Framingham Heart Study. the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003]. Stattdessen standen der BMI und die behandlungsbedingten Änderungen der

Insulinsensitivität und des Interleukin-6-Spiegels signifikant in gegenseitiger Wechselbeziehung. Diese Ergebnisse bestätigen die berichtete Insulinsensibilisierung sowie die antiinflammatorische Wirkung der Thiazolidinedione auf Adipozyten [Diamant M, Heine RJ. *Drugs* 2003]. Bekanntlich führt die Behandlung mit *Rosiglitazone* zu einem Anstieg von Adiponectin, wobei letzteres durch die Aktivierung der AMP-Kinase zu einer erhöhten Glukoseaufnahme führt. Aktuelle Daten lassen erkennen, dass sich Adiponektin positiv auf die Herztätigkeit während der Ischämie und der Reperfusion auswirkt, jedoch muss seine Rolle bei der diabetischen Kardiomyopathie noch untersucht werden.

Der Einsatz von Thiazolidindionen bei DM 2 ist umstritten wegen ihrer Neigung, bei prädisponierten Patienten Flüssigkeitsretention zu verursachen und das Risiko einer kongestiven Herzinsuffizienz zu erhöhen, was im Rahmen der Interventionsstudien DREAM, PROactive und ADOPT beobachtet wurde [Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ *et al.*; PROactive investigators. *Lancet* 2005; Kahn SE, Haffner SM, Heise MA *et al.*, ADOPT Study Group. *N Engl J Med* 2006; The DREAM. *Lancet* 2006]. Patienten mit einer höhergradigen kongestiven Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV), mit einer ischämischen Herzerkrankung sowie Patienten, die gleichzeitig der Insulintherapie unterzogen sind, sind vermutlich am stärksten gefährdet. Andere Autoren haben jedoch kein übermäßiges Risiko beobachtet [Dargie HJ, Hildebrandt PR, Riegger GAJ *et al.* *J Am Coll Cardiol* 2007; St. John Sutton M, Rendell M, Dandona P *et al.* *Diabetes Care* 2002] oder haben sogar Vorteile bei bestimmten Patientengruppen gefunden [Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, Massi-Benedetti M, Moules JK, Skene AM, PROactive investigators. *J Am Coll Cardiol* 2007; Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. *Circulation* 2005]. In der Tat beschreibt der Frank-Starling-Mechanismus eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion durch eine erhöhte Vorlast im normal auswerfenden Ventrikel. Bei unseren Patienten wurde eine *Rosiglitazon*-induzierte relevante Volumenüberladung auf der Grundlage von unveränderten atrialen und ventrikulären Durchmessern ausgeschlossen. In ähnlicher Weise konnte bei Patienten ohne offenkundige Herzerkrankung nach sechs Monaten Behandlung mit einem Thiazolidinedione beobachtet werden, dass dadurch die linksventrikuläre diastolische Funktion verbessert wurde [Hirayama H, Sugano

M, Abe N, Yonemoch H, Makino N. *Int J Cardiol* 2001; Horio T, Suzuki M, Suzuki K, Hiuge A, Yoshimasa Y, Kawano Y. *Am J Hypertens* 2005]. In diesen letzteren Studien wurde jedoch kein zusätzlicher Parameter oder Mechanismus gemessen, der diese Wirkungen erklären konnte. Angesichts des bekannten kardiovaskulären Risikos bei Insulinresistenz und der damit verbundenen kardiometabolischen Störungen scheint deren Korrektur mithilfe der Thiazolidinon-Therapie besonders vielversprechend für die Prävention der diabetischen Kardiomyopathie im frühen Stadium des Diabetes zu sein und sollte entsprechend untersucht werden. Die Ermittlung der Patienteneigenschaften, die möglicherweise von einer erhöhten Insulinsensitivität durch die Behandlung mit *Rosiglitazon* in Kombination mit einem geringen Risiko für Herzinsuffizienz profitieren, kann dazu beitragen, einige der widersprüchlichen Daten bezüglich Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz aus den letzten Meta-Analysen [Nissen SE, Wolsky K. *N Engl J Med* 2007; Singh S, Loke YK, Furberg CD. *JAMA* 2007] zu erklären, die Patienten mit verschiedenen Graden des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse betrafen.

4.2.3 Einschränkungen unserer Studie

Der relativ geringe Stichprobenumfang kann als Einschränkung betrachtet werden. Die Studienpopulation war jedoch infolge der strengen Aufnahmekriterien relativ homogen. Obwohl durch eine solche strenge Auswahl die Verallgemeinerung der Daten begrenzt wird, unterstützt der Nachweis von signifikanten Zusammenhängen in dieser kleinen Studiengruppe die Bedeutung der Ergebnisse. Die ermittelten Verbindungen spiegeln keine kausalen Zusammenhänge wider. Wir beobachteten bei unseren Patienten eine relativ bescheidene Wirkung beider Therapien auf die Kontrolle des Blutzuckerspiegels wegen des niedrigen HbA_{1c}-Wertes bei Studienbeginn, da die Wirksamkeit vieler blutzuckersenkender Präparate proportional zum HbA_{1c}-Ausgangswert ist [Diamant M, Heine RJ. *Drugs* 2003; Bolen S, Feldman L, Vassy J *et al.* *Ann Intern Med* 2007]. Schließlich erlaubte uns das Design der vorliegenden Studie nicht, andere Mechanismen auszuwerten, die den Änderungen der diastolischen Funktion bei DM 2 zugrunde liegen können. Zu diesen Mechanismen gehört die reduzierte Energieverfügbarkeit aus dem mitochondrialen Metabolismus der hochener-

getischen Phosphate [Diamant M, Lamb HJ, Groeneveld Y *et al.* *J Am Coll Cardiol* 2003], aus der eine Erschwerung der Funktion der Calcium-ATPase-Pumpe des sarkoplasmatischen Retikulums (SERCA) resultiert, oder die Rolle der altersbedingten Versteifung von Blutgefäßen und Myokard, die die spätdiastolische Funktion beeinträchtigen kann. In Bezug auf die unveränderten Werte der mitralen A-Wellen-Geschwindigkeit scheint dieser letztere Mechanismus jedoch in der vorliegenden Studie bei Patienten mit unkompliziertem, gut kontrolliertem DM 2 von relativ kurzer Dauer nicht relevant zu sein.

4.2.4 Schlussfolgerung

Zusammenfassend wurde durch die Behandlung mit *Rosiglitazon* die diastolische Myokardfunktion in Verbindung mit einer Abnahme der Entzündungsparameter bei asymptomatischen Patienten mit gut kontrolliertem, unkompliziertem DM 2 ohne koronare Herzerkrankung oder Herzinsuffizienz verbessert. Trotz der identischen Senkung des HbA_{1c}-Wertes wurde keine dieser Änderungen oder der mit ihnen vergesellschafteten Wirkungen nach einer Behandlung mit *Glimepirid* beobachtet. Angesichts des derzeitigen Mangels an evidenzbasierten Therapien der diastolischen Dysfunktion im Allgemeinen und in Anbetracht der hohen Eintrittswahrscheinlichkeit und einer schlechten Prognose der diastolischen Dysfunktion bei DM 2 im Einzelnen, sollten großformatige Studien angelegt werden, mit deren Hilfe die langfristigen positiven Wirkungen von Thiazolidinedionen auf das Herz nachgewiesen werden könnten und die dabei helfen würden, die spezifischen Patientenpopulationen zu identifizieren, die aus diesen Präparaten einen Nutzen ziehen könnten. Dem steht jedoch entgegen, dass in Europa und bald in den USA der Vertrieb von *Rosiglitazon* in der Diabetestherapie eingestellt wird.

4.2.5 *Rosiglitazon*: Warnhinweise, Gegenanzeigen und Vertrieb

Als Nissen & Wolski [NEJM 2007] die Ergebnisse der Metaanalyse von 42 klinischen Studien (darunter ADOPT und DREAM) mit *Rosiglitazon* veröffentlichten, wurden folgende Warnungen herausgegeben:

Rosiglitazon kann, genauso wie andere Thiazolidinedione, vermehrte Flüssigkeitsretention bewirken, die Anzeichen oder Symptome einer Herzschwäche verschlimmern oder auslösen kann. Aufgrund begrenzter Erfahrungen mit diesem Präparat bei Patienten über 75 Jahren, sowie bei Patienten mit schwerer Nierenschwäche ist höchste Vorsicht geboten. Bei Vorliegen einer Durchblutungsstörung des Herzens (Myokardiale Ischämie) oder der Beine (pAVK) wird wegen des erhöhten Risikos für Herzinfarkt die Anwendung von *Rosiglitazon* nicht empfohlen. In diesem Sinne sollte damit eine Therapie bei akutem Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, Herzinfarkt) nicht begonnen bzw. fortgesetzt werden. Dieses Medikament enthält Milchzucker (Laktose) und darf daher bei erblich bedingter Galaktose-Intoleranz, Lapp-Laktasemangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption nicht angewendet werden.

Seit dem 01. November 2010 dürfen Arzneimittel mit dem Wirkstoff *Rosiglitazon* (Avandia, Avandamet, Avaglim) in Deutschland (und in Europa) nicht mehr vertrieben werden. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (bFARM) setzte damit eine Empfehlung der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) um. Diese hatte das gesundheitliche Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, die den Insulinsensitizer *Rosiglitazon* enthalten, als insgesamt ungünstig bewertet. Ausschlaggebend waren dabei vor allem die kardiovaskulären Risiken.

Der EMA zufolge bleibt die Suspendierung so lange bestehen, bis eindeutige Daten verfügbar sind, um eine Gruppe von Patienten zu identifizieren, bei denen der Nutzen der Medikation die Risiken überwiegt.

In den Vereinigten Staaten von America ist *Rosiglitazon* nur unter starken Auflagen verwendbar. Die Anwendung ist auf Typ-2-Diabetiker beschränkt, die die Blutzuckerkontrolle mit anderen Antidiabetika nicht erreichen können. Die Food and Drug Administration (FDA) hat bereits angekündigt, dass dieses Diabetes-Medikament in den meisten US-amerikanischen Apotheken nach dem 01. November 2011 nicht mehr verkauft werden darf.

Zusammenfassung

Diabetes mellitus Typ 2 ist eine Stoffwechselerkrankung, die allein in Europa rund 50 Millionen Menschen betrifft. Ursachen dieser Erkrankung sind u.a. die unzureichende Insulinfreisetzung durch die Bauchspeicheldrüse bzw. eine Insulinresistenz. Folge dieser Erkrankung ist vor allem das mehrfach erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen und Erkrankungen einschließlich der Herzinsuffizienz, insbesondere durch eine diastolische Dysfunktion. Deshalb ist es bei Diabetes mellitus wichtig, frühzeitig pathomorphologische und funktionelle Veränderungen des Herzens und der Gefäße festzustellen, um gezielt präventive Maßnahmen zu deren Normalisierung einsetzen zu können. Im Rahmen unserer vorliegenden Arbeit sollte anhand von zwei Pilotstudien gezeigt werden, dass nun die Methode des gepulsten Gewebedopplers eine exakte Messung der diastolischen Funktion ermöglicht, sodass bereits subklinische Störungen und deren Verbesserungen durch unterschiedliche Therapieansätze bei Diabetes mellitus Typ 2 in kleinen Fallzahlen bestimmt werden und dabei zu therapeutisch relevanten Aussagen führen können.

Dazu wurde in einer Studie die Hypothese untersucht, dass *Rosiglitazone* die bekanntlich bei Typ-2-Diabetikern gestörte diastolische Myokardfunktion im Vergleich zu gleicher Stoffwechseloptimierung durch *Glimepirid* verbessert. In dieser randomisierten Cross-Over-Studie (*Rosiglitazon-Studie*) wurden zwölf herzgesunde Typ-2-Diabetiker mit *Metformin*-Monotherapie (59 ± 13 Jahre, HbA1c 6.8 ± 0.8 %) jeweils vor und nach viermonatiger zusätzlicher Behandlung mit *Rosiglitazone* (8 mg) bzw. mit *Glimepirid* (3 mg) nüchtern und zwei Stunden nach einem standardisierten Frühstück mit insgesamt 4 BE untersucht. Zusätzlich zur traditionellen Echokardiographie wurden als Parameter der globalen linksventrikulären Funktion die systolische (V_s) und diastolische Myokardgeschwindigkeit (V_e) mittels gepulstem Gewebedoppler als Mittelwert aus sechs basalen Myokardsegmenten bestimmt.

In der anderen Studie wurde die Hypothese untersucht, dass *Ramipril* die myokardiale diastolische Funktion bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 verbessert. In dieser prospektiven Parallel-Arm-Pilotstudie (*Ramipril-Studie*) wurden 16 Typ-2-Diabetiker mit Insulin-Monotherapie untersucht (52 ± 6 Jahre). Acht Patienten (Gruppe R) erhielten *Ramipril* (10 mg/Tag) für 9 Monate (Diabetes

Dauer 9 ± 6 Jahre, BMI 30 ± 1 , HbA1c 6.9 ± 1.1 %), um mit der altersgemachten Kontrollgruppe (Gruppe K, je acht Patienten) ohne ACE-Hemmer im Verlauf von neun Monaten verglichen zu werden (Diabetes Dauer 10 ± 6 Jahre, BMI 30 ± 1 , HbA1c 6.3 ± 1.1 %). Die Myokardfunktion wurde traditionell mit zweidimensionaler Echokardiographie und mit Gewebedoppler als systolische (V_s) und diastolische (V_e) Myokardgeschwindigkeit bestimmt. Vaskuläre Parameter wurde an der *Arteria carotis communis* als Elastizitäts-Strain-Modulus ε und als Intima-Mediadicke (IMT) gemessen.

Die *Rosiglitazon*-Studie ergab folgende Ergebnisse:

Nach Behandlung mit *Rosiglitazonen* verbesserte sich V_e signifikant von 7.9 ± 1.7 auf 8.8 ± 1.2 cm/s ($p=0.04$) sowohl nüchtern als auch postprandial ohne signifikante Änderung in V_s . Der nüchterne Blutzucker sank von 151 ± 43 auf 134 ± 27 mg/dl ($p=0.05$) und der postprandiale von 196 ± 57 auf 161 ± 51 mg/dl (0.007). Die Verbesserung von HbA1c war nicht signifikant (7.0 ± 1.0 zu 6.8 ± 0.8 %, $p=0.15$).

Nach Gabe von *Glimepirid* bestand eine identische Reaktion des HbA1c (6.7 ± 0.6 zu 6.5 ± 0.5 %, $p=0.19$), aber keine signifikante Reduktion des nüchtern (140 ± 42 zu 139 ± 22 mg/dl) oder postprandialen Blutzuckers (162 ± 53 zu 152 ± 43 mg/dl) und insbesondere keine Verbesserung von V_e (8.5 ± 1.3 zu 8.3 ± 1.6 cm/s).

Fettstoffwechsel, Blutdruck, Herzfrequenz, linksventrikuläre und atriale Größe blieben in beiden Therapiegruppen unverändert.

In der *Ramipril*-Studie wurden folgende Ergebnisse festgestellt:

V_e verbesserte sich in der mit *Ramipril* behandelten Gruppe signifikant nach neun Monaten (7.8 ± 0.9 zu 8.6 ± 0.9 cm/s, $p<0.044$) und blieb in der Kontrollgruppe unverändert (8.8 ± 1.9 zu 8.3 ± 1.5 cm/s, $p<0.57$). Die nicht signifikante Senkung des systolischen Blutdrucks von 139 ± 18 auf 127 ± 10 mmHg ($p=0.13$) in der Gruppe R führte im Vergleich zum unveränderten Blutdruck in der Kontrollgruppe (135 ± 10 zu 137 ± 18 mmHg, $p=0.78$) tendenziell zu einem Intergruppenunterschied ($p<0.07$). In R zeigten sich nicht signifikante Verbesserungen für IMT (0.59 ± 0.15 zu 0.53 ± 0.13 mm, $p<0.10$) und für ε (147 ± 62 zu 141 ± 68 kPa, $p=0.13$), während in der Kontrollgruppe nicht signifikante gegen-

läufige Veränderungen auftraten, sodass bei Studienende ein signifikanter Intergruppenunterschied für IMT ($p < 0.01$) bestand. Glukose- und Lipidstoffwechselfparameter sowie CRP blieben in beiden Gruppen unverändert.

Zusammenfassend ist die Verbesserung der diastolischen Myokardfunktion mit *Ramipril*, wie mittels Gewebedoppler gemessen, nicht abhängig von der Stoffwechseleinstellung und ein ermutigendes Ergebnis für Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 in Anbetracht der bekannt ungünstigen Prognose diastolischer Dysfunktion.

Hingegen verbessert die Zusatztherapie mit *Rosiglitazone* die globale diastolische Myokardfunktion assoziiert mit einer Verbesserung des postprandialen Blutzuckers und der Insulinresistenz bei herzgesunden Patienten mit Typ-2-Diabetes von relativ kurzer Dauer. Dieser Effekt trägt wahrscheinlich zur mortalitätssenkenden Wirkung von *Thiazolidinedione* bei und könnte als aktueller Parameter zur individuellen Therapiekontrolle genutzt werden.

Insgesamt zeigen beide Pilotstudien bei Typ-2-Diabetikern eine Verbesserung der diastolischen Herzfunktion durch Therapie mit *Ramipril* oder *Rosiglitazone* - in Analogie zur bekannten Mortalitätsreduktion durch diese Medikamente - trotz niedriger Fallzahl und unterschiedlicher Wirkmechanismen. Dies untermauert das Potential, Verlaufskontrollen der diastolischen Herzfunktion bei Typ-2-Diabetikern zu nutzen, um die Effektivität präventiver Maßnahmen zur Optimierung von Therapiestrategien zu beurteilen. Dieses Potential sollte für Endpunktstudien sowie für individuelle Behandlungen genutzt werden.

Abstract

Diabetes mellitus type 2 is a metabolic disease that, in Europe alone, affects around 50 million people. The main causes of this disease are an insufficient insulin release by the pancreas or an insulin resistance. The major consequence of diabetes is a several-fold increased risk for cardiovascular disease including heart failure, in particular that by diastolic dysfunction. Therefore, it is important to detect patho-morphological and functional changes of the heart and the vessels at an early stage to use preventive strategies for their normalization. Accordingly, our present paper intends to demonstrate by two pilot studies in patients with in type 2 diabetes that quantification of diastolic cardiac function by tissue Doppler allows to detect subclinical diastolic dysfunction and its improvement by various therapeutic approaches even in low patient numbers.

For this reason, one study was performed to test the hypothesis that rosiglitazone improves diastolic myocardial function that is known to be disturbed in type 2 diabetics, compared to a similar metabolic improvement by glimepirid. In this randomized, cross-over study (rosiglitazone study), 12 type 2 diabetics without heart disease on metformin monotherapy (59 ± 13 years, HbA1c $6.8 \pm 0.8\%$) were studied before and after four months of additional treatment with rosiglitazone (8mg) or glimepirid (3mg), both fasting and 2 hours after a standardized breakfast (48 g carbohydrates). In addition to traditional echocardiography, global left ventricular function was determined as systolic (V_s) and as diastolic (V_e) myocardial velocity by pulsed tissue Doppler averaged from six basal myocardial segments.

The other study tested the hypothesis that ramipril improves myocardial diastolic function in patients with diabetes mellitus type 2. In this prospective, parallel-arm pilot study (ramipril study), 16 type 2 diabetics on insulin monotherapy were studied (52 ± 6 years). Eight patients (group R) were treated with ramipril (10 mg/day) over 9 months (duration of diabetes 9 ± 6 years, BMI 30 ± 1 , HbA1c $6.9 \pm 1.1\%$), to be compared to the control group (group K with 8 patients of the same age) without ACE-inhibitor over 9 months (duration of diabetes 10 ± 6 years, BMI 30 ± 1 , HbA1c $6.3 \pm 1.1\%$). Cardiac function was determined by traditional two-dimensional echocardiography and by pulsed tissue Doppler as sys-

tolic (V_s) and diastolic (V_e) myocardial velocity. Parameters of vascular function were the elasticity strain modulus ε and intima-media thickness (IMT), measured at the common carotid artery.

The rosiglitazone study had the following results:

After the treatment with rosiglitazone, V_e significantly improved in the fasting state (from 7.9 ± 1.7 to 8.8 ± 1.2 cm/s, $p=0.04$), as well as postprandial whereas V_s was unchanged. Fasting glucose fell from 151 ± 43 to 134 ± 27 mg/dl ($p=0.05$) and postprandial glucose from 196 ± 57 to 161 ± 51 mg/dl ($p=0.007$). The improvement of HbA1c was not significant (7.0 ± 1.0 to $6.8 \pm 0.8\%$, $p=0.15$).

After administration of glimepirid there was a similar change of HbA1c (6.7 ± 0.6 to $6.5 \pm 0.5\%$, $p=0.19$), but no significant reduction of the fasting (140 ± 42 to 139 ± 22 mg/dl) or postprandial glucose (162 ± 53 to 152 ± 43 mg/dl) and, especially, no improvement of V_e (8.5 ± 1.3 to 8.3 ± 1.6 cm/s).

Lipid metabolism, blood pressure, heart rate and left ventricular and atrial dimensions remained unchanged in both groups.

The ramipril study had the following results:

V_e significantly improved after 9 months with ramipril (7.8 ± 0.9 to 8.6 ± 0.9 cm/s, $p<0.044$) but not in the control group (8.8 ± 1.9 to 8.3 ± 1.5 cm/s, $p<0.57$). The non-significant lowering of the systolic blood pressure from 139 ± 18 to 127 ± 10 mmHg ($p=0.13$) with ramipril had a trend for an inter-group difference ($p<0.07$) compared to the unchanged blood pressure in the controls (135 ± 10 to 137 ± 18 mmHg, $p=0.78$). There were non-significant improvements for IMT (0.59 ± 0.15 to 0.53 ± 0.13 mm, $p<0.10$) and for ε (147 ± 62 to 141 ± 68 kPa, $p=0.13$) with ramipril but non-significant deteriorations in the controls, demonstrating a significant inter-group difference for IMT ($p<0.01$) at the end of the study. Parameters of glucose and lipid metabolism as well as CRP remained unchanged in both groups.

Summing up, the improvement of the diastolic myocardial function by ramipril, as measured by tissue Doppler, was not associated with improved metabolic control and is an encouraging result for patients with type 2 diabetes, given the unfavourable prognosis of diastolic dysfunction.

However, additional therapy with rosiglitazone improved diastolic myocardial function in association with an improvement of postprandial glucose and insulin resistance in patients without cardiac disease and with type 2 diabetes of short duration. This effect probably contributes to the mortality-lowering action of thiazolidinedione and may be used as a parameter to control the effectiveness of individual therapy.

In conclusion, both pilot studies show that therapy with ramipril or rosiglitazone may improve diastolic cardiac function in patients with type 2 diabetes - in analogy to the well known reduction of cardiovascular mortality - despite low patient numbers and different mechanisms. Accordingly, diastolic cardiac function has the potential to serve as monitoring parameter in follow-up studies of type 2 diabetics in order to control the effectiveness of preventive strategies for optimizing individual therapy. This potential should be used both in end point studies and in individual therapy.

Literaturverzeichnis

Verzeichnis wissenschaftlicher Artikel

Am. J. Hypertens. 14 (2001) 91-97

American Diabetes Association Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 29 Suppl. 1 (2006a) S43-S48.

American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes Care* 29 Suppl. 1 (2006b) S4-S42.

Andersen, N.H., Poulsen, S.H., Eiskjær, H., Poulsen, P.L., Mogensen, C.E. Decreased left ventricular longitudinal contraction in normotensive and normoalbuminuric patients with Type II diabetes mellitus: a Doppler tissue tracking and strain rate echocardiography study. *Clin. Sci. (Lond)*. 105 (2003) 59-66.

Andersen, N.H., Poulsen, S.H., Poulsen, P.L., Knudsen, S.T., Helleberg, K., Hansen, K.W., Berg, T.J., Flyvbjerg, A., Mogensen, C.E. Left ventricular dysfunction in hypertensive patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 22 (2005) 1218-1225.

Aoun, S., Blacher, J., Safar, M.E., Mourad, J.J. Diabetes mellitus and renal failure: effects on large artery stiffness. *Hum. Hypertens.* 15 (2001) 693-700.

Asmar, R., Rudnichi, A., Blacher, J., London, G.M., Safar, M.E. Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations.

Avgeropoulou C, Illmann A, Schumm-Draeger PM, Kallikazaros J, von Bibra H. Assessment of arterio-ventricular coupling in well controlled type 2 diabetes mellitus and controls by tissue Doppler and wave intensity approach. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2006;6:271-8.

Bell, D.S.H. Diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 26 (2003) 2949-2951.

Bella JN, Palmieri V, Roman MJ *et al.* Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults. The Strong Heart Study. *Circulation* 2002;105:1928-33.

Blacher, J., Pannier, B., Guerin, A.P., Marchais, S.J., Safar, M.E., London, G.M. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 32 (1998) 570-574.

Bolen S, Feldman L, Vassy J *et al.* Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147:428-30.

- Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 2007;115:3213-23.
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54:1615-25.
- Burchfiel, C.M., Sharp, D.S., Curb, J.D., Rodriguez, B.L., Abbott, R.D., Arakaki, R., Yano, K. Hyperinsulinemia and cardiovascular disease in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 18 (1998) 450-457.
- Campbell, R.L., Langston, W.G. A comparison of cardiac rate-pressure product and pressure-rate quotient in healthy and medically compromised patients. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 80 (1995) 145-152.
- Celentano, A., Vaccaro, O., Tammaro, P., Galderisi, M., Crivaro, M., Oliviero, M., Imperatore, G., Palmieri, V., Iovino, V., Riccardi, G., de Divitiis, O. Early abnormalities of cardiac function in non-insulin-dependent diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Am. J. Cardiol.* 76 (1995) 1173-1176.
- Ceriello, A., Bortolotti, N., Crescentini, A., Motz, E., Lizzio, S., Russo, A., Ézsol, Z., Tonutti, L., Taboga, C. Antioxidant defences are reduced during the oral glucose tolerance test in normal and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Eur. J. Clin. Invest.* 28 (1998) 329-333.
- Ceriello, A., Quagliari, L., Piconi, L., Assaloni, R., Da Ros, R., Maier, A., Esposito, K., Giugliano, D. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes* 53 (2004) 701-710.
- Chaturvedi N. HOPE and the extension of indications for ACE inhibitors. *Lancet* 2000;355:246-7.
- Choi et al. *Diabetes care* 2004 ; 27 :2654-2660.
- Cruickshank, K., Riste, L., Anderson, S.G., Wright, J.S., Dunn, G., Gosling, R.G. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: An integrated index of vascular function? *Circulation* 106 (2002) 2085-2090.
- Dargie HJ, Hildebrandt PR, Riegger GAJ *et al.* A randomized, placebocontrolled trial assessing the effects of *Rosiglitazone* on echocardiographic function and cardiac status in type 2 diabetic patients with New York Heart Association functional class I or II heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1696-704.
- Di Bonito, P., Moio, N., Cavuto, L., Covino, G., Murena, E., Scilla, C., Turco, S., Capaldo, B., Sibilio, G. Early detection of diabetic cardiomyopathy: usefulness of tissue Doppler imaging. *Diabet. Med.* 22 (2005) 1720-1725.

- Diamant M, Heine RJ. Thiazolidinediones in type 2 diabetes: current clinical evidence. *Drugs* 2003;63:1373-405.
- Diamant, M., Lamb, H.J., Groeneveld, Y., Endert, E.L., Smit, J.W.A., Bax, J.J., Romijn, J.A., de Roos, A., Radder, J.K. Diastolic dysfunction is associated with altered myocardial metabolism in asymptomatic normotensive patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Am. Coll. Cardiol.* 42 (2003) 328-335.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ *et al.*; 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.
- Dounis V, Siegmund T, Jensen J, Hansen A, Schumm-Draeger PM, von Bibra H. Global myocardial perfusion and diastolic function are impaired to a similar extent in patients with type 2 diabetes mellitus and in patients with coronary artery disease evaluation by contrast echocardiography and pulsed tissue Doppler. *Diabetologia* 2006;49:2729-40.
- Dzau V. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension* 2003;37:1047-52.
- Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, Massi-Benedetti M, Moules JK, Sken AM, PROactive investigators. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1772-80.
- Fang, Z.Y., Prins, J.B., Marwick, T.H. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr. Rev.* 25 (2004) 543-567.
- Fang, Z.Y., Schull-Meade, R., Downey, M., Prins, J., Marwick, T.H. Determinants of subclinical diabetic heart disease. *Diabetologia* 48 (2005) 394-402.
- Fang, Z.Y., Yuda, S., Anderson, V., Short, L., Case, C., Marwick, T.H. Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 41 (2003) 611-617.
- Flachskampf FA. Praxis der Echokardiographie – Das Referenzwerk zur echokardiographischen Diagnostik. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York 2002.
- Foo, K., Sekhri, N., Knight, C., Deaner, A., Cooper, J., Ranjadayalan, K., Suliman, A., Timmis, A.D. The effect of diabetes on heart rate and other determinants of myocardial oxygen demand in acute coronary syndromes. *Diabet. Med.* 21 (2004) 1025-1031.

- Forman DE, Manning DJ, Hauser R, Gervino GV, Evans WJ, Wei JE. Enhanced LV diastolic filling associated with long term endurance training. *J Gerontol* 1992;47:M56-M58.
- Fukuta H, Sane DC, Brucks S, Little WC. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report. *Circulation* 2005;112:357-63.
- Greenberg B, Quinones MA, Koilpillai C *et al.* Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1995;91:2563-81.
- Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990;263:2893-8.
- Haider, A.W., Larson, M.G., Franklin, S.S., Levy, D. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure are predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann. Intern. Med.* 138 (2003) 10-16.
- Hansen, A., Johansson, B.-L., Wahren, J., von Bibra, H. C-peptide exerts beneficial effects on myocardial blood flow and function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 51 (2002) 3077-3082.
- Harada, A., Okada, T., Niki, K., Chang, D., Sugawara, M. On-line noninvasive one-point measurements of pulse wave velocity. *Heart Vessels* 17 (2002) 61-68.
- Hauner, H. Epidemiologie und Kostenaspekte des Diabetes in Deutschland. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 130 (2005) S64-S65.
- Hauner, H., Köster, I., von Ferber, L. Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland 1998-2001. Sekundärdatenanalyse einer Versichertenstichprobe der AOK Hessen/KV Hessen. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 128 (2003) 2632-2637.
- Hauner, H., Scherbaum, W.A. Diabetes mellitus Typ 2. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 127 (2002) 1003-1005.
- Haynes WG, Noon JP, Walker BR, Webb DJ. Inhibition of nitric oxide synthesis increases blood pressure in healthy humans. *J Hypertens* 1993;11:1375-80.
- Hennersdorf, M.G., Strauer, B.E. Autonome Dysfunktion bei Herzerkrankungen und Diabetes mellitus. Monitoring und Diagnostik. *Internist (Berl.)* 43 (2002) 1065-1075.
- Hirayama H, Sugano M, Abe N, Yonemoch H, Makino N. Troglitazone, an anti-diabetic drug, improves left ventricular mass and diastolic function in normotensive diabetic patients. *Int J Cardiol* 2001;77:75-9.

- Hoffmann U, Globits S, Stefenelli T, Loewe C, Kostner K, Frank H. The effects of ACE inhibitor therapy on left ventricular myocardial mass and diastolic filling in previously untreated hypertensive patients: a cine MRI study. *J Magn Imaging* 2001;14:16-22.
- Holzmann, M., Olsson, A., Johansson, J., Jensen-Urstad, M. Left ventricular diastolic function is related to glucose in a middle-aged population. *J. Intern. Med.* 251 (2002) 415-420.
- Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H *et al.*, RECORD Study Group. evaluated for cardiovascular outcomes – an interim analysis. *N Engl J Med* 2007; 357: 28-38.
- Horio T, Suzuki M, Suzuki K, Hiuge A, Yoshimasa Y, Kawano Y. Pioglitazone improves left ventricular diastolic function in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18:949-57.
- Huang Y, Walker KE, Hanley F, Narula J, Houser SR, Tulenko TN. Cardiac systolic and diastolic dysfunction after a cholesterol-rich diet. *Circulation* 2004;109:97-102.
- Iribarren C, Karter HJ, Go AS *et al.* Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001;103:2668-73.
- Jager, A., van Hinsbergh, V.W.M., Kostense, P.J., Emeis, J.J., Nijpels, G., Dekker, J.M., Heine, R.J., Bouter, L.M., Stehouwer, C.D.A. Increased levels of soluble vascular cell adhesion molecule 1 are associated with risk of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Hoorn study. *Diabetes* 49 (2000) 485-491.
- Jandeleit-Dahm KAM, Tikellis C, Reid CM, Johnston CI, Cooper ME. Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. *J Hypertens* 2005;23:463-73.
- Jones, C.J.H., Goodfellow, J., Bleasdale, R.A., Frenneaux, M.P. Modulation of interaction between left ventricular ejection and the arterial compartment: assessment of aortic wave travel. *Heart Vessels* 15 (2000) 247-255.
- Juonala, M., Jarvisalo, M.J., Mäki-Torkko, N., Kähönen, M., Viikari, J.S.A., Raitakari, O.T. Risk factors identified in childhood and decreased carotid artery elasticity in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation* 112 (2005) 1486-1493.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA *et al.*, ADOPT Study Group. Glycemic durability of *Rosiglitazone*, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.
- Kasner M, Westermann D, Steendijk P *et al.* Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction – a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation* 2007;116:637-47.

- King, H., Aubert, R.E., Herman, W.H. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 21 (1998) 1414-1431.
- Koh K, Quon MJ, Han SH *et al.* Vascular and metabolic effects of combined therapy with *Ramipril* and simvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hypertension* 2005;45:1088-93.
- Kosmala, W., Kucharski, W., Przewlocka-Kosmala, M., Mazurek, W. Comparison of left ventricular function by tissue Doppler imaging in patients with diabetes mellitus without systemic hypertension versus diabetes mellitus with systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 94 (2004) 395-399.
- Laurent, P., Albaladejo, P., Blacher, J., Rudnichi, A., Smulyan, H., Safar, M.E. Heart rate and pulse pressure amplification in hypertensive subjects. *Am. J. Hypertens.* 16 (2003) 363-370.
- Lautamäki R, Airaksinen KEJ, Seppänen M *et al.* Insulin improves myocardial blood flow in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes* 2006;55:511-16.
- Lehmann, E.D., Gosling, R.G., Sonksen, P.H. Arterial wall compliance in diabetes. *Diabet. Med.* 9 (1992) 114-119.
- Lindholm, L.H., Samuelsson, O. Clinical relevance of glucose metabolism disturbances induced by antihypertensive drugs. *Eur. Heart J. Suppl.* 6 Suppl. H (2004) H31-H35.
- Liu J.E., Palmieri, V., Roman, M.J., Bella, J.N., Fabsitz, R., Howard, B.V., Welty T.K., Lee, E.T., Devereux, R.B. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 37 (2001) 1943-1949.
- Lonn E, Shaikholeslami R, Yi Q *et al.* Effects of *Ramipril* on left ventricular mass and function in cardiovascular patients with controlled blood pressure and with preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2200-06.
- Manolis AJ, Iraklianos S, Pittaras A *et al.* Arterial compliance changes in diabetic normotensive patients after angiotensin-converting enzyme inhibition therapy. *Am J Hypertens* 2005;18:18-22.
- Marso, S.P. Diabetes mellitus and vascular risk: continuing the quest for the elusive keystone. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2 (2005) 7-8 Literaturverzeichnis.
- Marwick, T.H. Tissue Doppler imaging for evaluation of myocardial function in patients with diabetes mellitus. *Curr. Opin. Cardiol.* 19 (2004) 442-446.
- Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation* 2005;111:583-90.

- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DR, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-19.
- Meigs, J.B., Wilson, P.W.F., Nathan, D.M., D'Agostino, R.B. Sr., Williams, K., Haffner, S.M. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes* 52 (2003) 2160-2167.
- Miyatake K, Yamagishi M, Tanaka N, Uematsu M, Yamazaki N, Mine Y, Sano A, Hiramata M. New method for evaluating left ventricular wall motion by color-coded tissue doppler imaging: in vitro and in vivo studies. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 717-24.
- Mizushige, K., Yao, L., Noma, T., Kiyomoto, H., Yu, Y., Hosomi, N., Ohmori, K., Matsuo, H. Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of myocardial collagen at insulin-resistant prediabetic stage of a type II diabetic rat model. *Circulation* 101 (2000) 899-907.
- Mottram PM, Haluska BA, Leano R, Carlier S, Case C, Marwick TH. Relation of arterial stiffness to diastolic dysfunction in hypertensive heart disease. *Heart* 2005;91:1551-6.
- Muniyappa R, Srinivas PR, Ram JL, Sowers JR. Glucose-induced inhibition of inducible nitric oxide synthase in vascular smooth muscle cells; role of protein kinase C β II and Rho; *J Diabet Complications* 2001;15:22-7.
- Nagueh, S.F., Middleton, K.J., Kopelen, H.A., Zoghbi, W.A., Quiñones, M.A. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J. Am. Coll. Cardiol.* 30 (1997) 1527-1533.
- Nahser, P.J. Jr., Brown, R.E., Oskarsson, H., Winniford, M.D., Rossen, J.D. Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 91 (1995) 635-640.
- Nissen SE, Wolsky K. Effect of *Rosiglitazone* on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71.
- Nitenberg, A., Valensi, P., Sachs, R., Dali, M., Aptekar, E., Attali, J.R. Impairment of coronary vascular reserve and ACh-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. *Diabetes* 42 (1993) 1017-1025.
- Ofili E, Nanda NC. Color doppler imaging of the myocardium: current status and potential clinical applications. *Ultrasound Med Biol* 1998; 24(2): 177-185.
- Oki T, Tabata T, Yamada H *et al.* Left ventricular diastolic properties of hypertensive patients measured by pulsed tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:1106-12.

- Palmieri, V., Bella, J.N., Arnett, D.K., Liu, J.E., Oberman, A., Schuck, M.-Y., Kitzman, D.W., Hopkins, P.N., Morgan, D., Rao, D.C., Devereux, R.B. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) Study. *Circulation* 103 (2001) 102-107.
- Parker, K.H., Jones, C.J.H. Forward and backward running waves in the arteries: analysis using the method of characteristics. *J. Biomech. Eng.* 112 (1990) 322-326.
- Paulus WJ, Tschöpe C, Rusconi C *et al.* How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539-50.
- Philbin EF, Rocco TA, Lindenmuth NW, Ulrich K, Jenkins RL. Systolic versus diastolic heart failure in community practice: clinical features, outcomes, and the use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Am J Med* 2000;109:605-13.
- Piconi, L., Quagliaro, L., Assaloni, R., Da Ros, R., Maier, A., Zuodar, G., Ceriello, A. Constant and intermittent high glucose enhances endothelial cell apoptosis through mitochondrial superoxide overproduction. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 22 (2006) 198-203.
- Piconi, L., Quagliaro, L., Ceriello, A. Oxidative stress in diabetes. *Clin. Chem. Lab. Med.* 41 (2003) 1144-1149.
- Pitkanen, O.P., Nuutila, P., Raitakari, O.T., Ronnema, T., Koskinen, P.J., Iida, H., Lehtimäki, T.J., Laine, H.K., Takala, T., Viikari, J.S., Knuuti, J. Coronary flow reserve is reduced in young men with IDDM. *Diabetes* 47 (1998) 248-254.
- Poirier, P., Bogaty, P., Garneau, C., Marois, L., Dumesnil, J.-G. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 24 (2001) 5-10.
- Poirier, P., Garneau, C., Bogaty, P., Nadeau, A., Marois, L., Brochu, C., Gingras, C., Fortin, C., Jobin, J., Dumesnil, J.-G. Impact of left ventricular diastolic dysfunction on maximal treadmill performance in normotensive subjects with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 85 (2000) 473-47.
- Raev DC. Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1994;17:633-9.
- Reneman, R.S., Meinders, J.M., Hoeks, A.P.G. Non-invasive ultrasound in arterial wall dynamics in humans: what have we learned and what remains to be solved. *Eur. Heart J.* 26 (2005) 960-966.

- Safar, M.E. Epidemiological findings imply that goals for drug treatment of hypertension need to be revised. *Circulation* 103 (2001a) 1188-1190.
- Saraiva, R.M., Duarte, D.M., Duarte, M.P.C., Martins, A.F., Poltronieri, A.V.G., Ferreira, M.E., Silva, M.C., Hohleuwerger, R., Ellis, A., Rachid, M.B., Monteiro, C.F.C., Kaiser, S.E. Tissue Doppler imaging identifies asymptomatic normotensive diabetics with diastolic dysfunction and reduced exercise tolerance. *Echocardiography* 22 (2005) 561-570.
- Scholze, J. Pulse Pressure in der Therapiesteuerung der Hypertonie? *Herz* 29 (2004) 276-289.
- Schram, M.T., Kostense, P.J., van Dijk, R.A.J.M., Dekker, J.M., Nijpels, G., Bouter, L.M., Heine, R.J., Stehouwer, C.D.A. Diabetes, pulse pressure and cardiovascular mortality: the Hoom Study. *J. Hypertens.* 20 (2002) 1743-1751.
- Scognamiglio, R., Avogaro, A., Casara, D., Crepaldi, C., Marin, M., Palisi, M., Mingardi, R., Erle, G., Fasoli, G., Dalla Volta, S. Myocardial dysfunction and adrenergic cardiac innervation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Am. Coll. Cardiol.* 31 (1998) 404-412.
- Simon, A., Gariepy, J., Chironi, G., Megnien, J.-L., Levenson, J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J. Hypertens.* 20 (2002) 159-169.
- Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with *Rosiglitazone*: a meta-analysis. *JAMA* 2007;298:1216-18.
- St John Sutton M, Pfeffer M, Plappert T *et al.* SAVE Investigators. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction: The protective effects of captopril. *Circulation* 1994;89:68-75.
- St. John Sutton M, Rendell M, Dandona P *et al.* A comparison of the effects of *Rosiglitazone* and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2058-64.
- Stewart, K.J. Exercise training and the cardiovascular consequences of type 2 diabetes and hypertension: plausible mechanisms for improving cardiovascular health. *JAMA.* 288 (2002) 1622-1631.
- Strauer, B.E., Motz, W., Vogt, M., Schwartzkopff, B. Impaired coronary flow reserve in NIDDM: a possible role for diabetic cardiopathy in humans. *Diabetes* 46 Suppl. 2 (1997) 119-124.
- Strotmann J, Janerot-Sjöberg B, Kimme P *et al.* The combined effect of acute betablockade and pacing induced heart rate variation on normal longitudinal and circumferential regional myocardial function: a cardiac ultrasound study. *Eur J Echocardiogr* 2001; 1: 184-95.

- Sugawara, M., Niki, K., Furuhata, H., Ohnishi, S., Suzuki, S. Relationship between the pressure and diameter of the carotid artery in humans. *Heart Vessels* 15 (2000) 49-51.
- Sutherland GR, Hatle L, Rademakers FE, Claus P, D'Hooge J, Bijmens BH. *Doppler Myocardial Imaging – A Textbook*. Leuven University Press, Leuven Belgium 2002.
- The DREAM (Diabetes Reduction Assessment with *Ramipril* and *Rosiglitazone* Medication) Trial Investigators: Effect of *Rosiglitazone* on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096-105.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of *Ramipril* on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.2.
- Tsang, T.S.M., Barnes, M.E., Gersh, B.J., Bailey, K.R., Seward, J.B. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am. J. Cardiol.* 90 (2002) 1284-1289.
- Tziakas, D.N., Chalikias, G.K., Kaski, J.C. Epidemiology of the diabetic heart. *Coron. Artery Dis.* 16 Suppl. 1 (2005) S3-S10.
- Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial Strain by doppler echocardiography – Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation* 2000; 102: 1158-1164.
- van Dijk, R.A.J.M., Dekker, J.M., Nijpels, G., Heine, R.J., Bouter, L.M., Stehouwer, C.D.A. Brachial artery pulse pressure and common carotid artery diameter: mutually independent associations with mortality in subjects with a recent history of impaired glucose tolerance. *Eur. J. Clin. Invest.* 31 (2001) 756-763.
- van Hoeven, K.H., Factor, S.M. A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease. *Circulation* 82 (1990) 848-855.
- Vinereanu, D., Nicolaidis, E., Tweddel, A.C., Mädler, C.F., Holst, B., Boden, L.E., Cinteza, M., Rees, A.E., Fraser, A.G. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with Type II diabetes mellitus, related to serum lipids and glycated haemoglobin. *Clin. Sci. (Lond)*. 105 (2003b) 591-599.
- von Bibra H, Siegmund T, Hansen A, Jensen J, Schumm-Draeger P-M. Augmentation of myocardial function by improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132:1-6.

- von Bibra, H., Hansen, A., Dounis, V., Bystedt, T., Malmberg, K., Rydén, L. Augmented metabolic control improves myocardial diastolic function and perfusion in patients with non-insulin dependent diabetes. *Heart* 90 (2004) 1483-1484.
- von Bibra, H., St John Sutton M. Diastolic dysfunction in diabetes and metabolic syndrome: Promising potential for diagnosis und prognosis. *Diabetologia* 2010 Jun; 53(6): 1033-45.
- von Bibra, H., Thrainsdottir, I.S., Hansen, A., Dounis, V., Malmberg, K., Rydén, L. Tissue Doppler imaging for the detection and quantitation of myocardial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2 (2005) 24-30.
- von Bibra, H., Tchnitz, A., Klein, A., Schneider-Eicke, J., Schömig, A., Schwaiger, M. Regional diastolic function by pulsed Doppler myocardial mapping for the detection of left ventricular ischemia during pharmacologic stress testing: a comparison with stress echocardiography and perfusion scintigraphy. *Am. Coll. Cardiol.* 36 (2000) 444-452.
- Wackers FJ, Chyun DA, Young LH *et al.* Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) Investigators. Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes mellitus in the DIAD Study. *Diabetes Care* 2007;30:2892-8.
- Wang M, Yip GW, Wang AY *et al.* Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *J Am Coll Cardiol* 2003;43:820-6.
- Watts, G.F., Marwick, T.H. Ventricular dysfunction in early diabetic heart disease: detection, mechanisms and significance. *Clin. Sci. (Lond.)* 105 (2003) 537-540.
- Weidemann F, Kowalski M, D'Hooge J, Bijnens B, Sutherland GR. Doppler myocardial imaging. A new tool to assess regional inhomogeneity in cardiac function. *Basic Res Cardiol* 2001; 96: 595-605.
- Young ME, McNulty P, Taegtmeyer H. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes. II. Potential mechanisms. *Circulation* 2002;105:1861-70.
- Yu CM, Sanderson JE, Marwick TH, Oh JK. Tissue Doppler Imaging. A new prognosticator for cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1903-14.
- Yuda, S., Short, L., Leano, R., Marwick, T.H. Myocardial abnormalities in hypertensive patients with normal and abnormal left ventricular filling: a study of ultrasound tissue characterization and strain. *Clin. Sci. (Lond.)* 103 (2002) 283-293.

- Yue TL, Bao W, Gu JL *et al.* *Rosiglitazone* treatment in Zucker diabetic fatty rats is associated with ameliorated cardiac insulin resistance and protection from ischemia/reperfusion–induced myocardial injury. *Diabetes* 2005;54:554-62.
- Zabalgoitia, M., Ismaeil, M.F., Anderson, L., Maklady, F.A. Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 87 (2001) 320-323.

Danksagung

Mein besonderer herzlicher Dank geht an Frau Prof. Dr. med. H. von Bibra, meiner Doktormutter, für die Überlassung des Themas, die gute und konstruktive Zusammenarbeit, sowie für die hervorragende und intensive Betreuung dieser Arbeit.

Frau Prof. Dr. med. P.-M. Schumm-Draeger für das Ermöglichen dieser Arbeit in der Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie des städtischen Klinikums München Bogenhausen.

Herrn Dr. med. U. Pitscha, Herrn Dr. med. M. Riemer und Herrn Dr. med. A. Illmann, die mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite standen, vor allen was die Patientenbetreuung, die diabetologischen und echokardiographischen Fragenstellungen betrafen.

Herrn Dr. Tobias Höller des Instituts für medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE) der rheinischen

Friedrich-Wilhelms Universität von Bonn für die Ratschläge und Hilfsbereitschaft im Bezug auf die statistische Auswertung.

Den Mitarbeitern des Instituts für klinische Chemie des städtischen Klinikums München Bogenhausen und des Instituts für klinische Chemie und Pathobiochemie im Klinikum rechts der Isar für die sehr gute Zusammenarbeit bei der Auswertung der laborchemischen Untersuchungen.

Meinen Eltern und Geschwistern, meinen Freunden und Bekannten, die mir meinen Weg so ermöglichten und mich zu jeder Zeit mit all ihrer Kraft in allen Höhen und Tiefen, die dieser Weg mit sich brachte, unterstützt haben.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der medizinischen Fakultät der Technischen Universität von München bekannt ist, ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind, mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. H. von Bibra, Prof. Dr. med. P.-M. Schumm-Draeger, Dr. Tobias Höller, Dr. med. U. Pischke, Dr. med. M. Riemer, Dr. med. A. Illmann, die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für meine Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Tombou Noubi Pierre Patrick