



Deutsches Herzzentrum München

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen im Erwachsenenalter

(Direktor: Prof. Dr. Heribert Schunkert)

**Assoziation von Diabetes mellitus und der Progression
sowie Regression von koronarer Atherosklerose:
Eine koronarangiographische Studie**

Vivien Kujath

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Adnan Kastrati
2. Priv.-Doz. Dr. Daniela Pfeiffer

Die Dissertation wurde am 04.05.2018 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.10.2018 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis.....	4
2. Hintergrund.....	7
2.1. Diabetes mellitus.....	7
2.1.1. Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen	7
2.1.2. Atherosklerose.....	8
2.1.3. Behandlung von Dyslipidämie	11
2.1.4. Koronare Revaskularisierung bei Patienten mit Diabetes	12
2.2. Die Koronarangiographie.....	15
2.2.1. Definition, Entwicklung und Indikation	15
2.2.2. Quantitative Koronarangiographie	17
3. Zielsetzung	20
4. Material und Methodik.....	20
4.1. Studienpatienten.....	20
4.2. Definition kardiovaskulärer Risikofaktoren	21
4.3. Die koronarangiographische Analyse	22
4.3.1. Protokoll der quantitativen koronarangiographischen Analyse	22
4.3.2. Angiographische Kriterien für Progression und Regression der Atherosklerose.....	22
4.4. Endpunkte	25
4.5. Biochemische Messungen.....	25
4.6. Statistische Analysen.....	25

5. Ergebnisse	26
5.1. Basischarakteristika der Studienpatienten.....	26
5.2. Plasmalipide und C-reaktives Protein.....	29
5.3. Koronarangiographische Daten	30
5.4. Progression und Regression der koronaren Atherosklerose	31
5.4.1. Allgemeiner Überblick	31
5.4.2. Subgruppenanalyse für LDL-Cholesterin und CRP-Werte.....	34
5.4.3. Adjustiertes Risiko bei Patienten mit Diabetes mellitus.....	35
6. Diskussion	37
7. Zusammenfassung	41
8. Literaturverzeichnis.....	42
9. Abbildungsverzeichnis.....	47
11. Danksagung	48
12. Lebenslauf	49

1. Abkürzungsverzeichnis

ACAT = Acyl-Coenzym-A-Cholesterin-Transferase

ACE = Angiotensin converting enzyme / Angiotensin konvertierendes Enzym

ACS = Acute coronary syndrome / akutes Koronarsyndrom

AGE = Advanced glycation endproduct / fortgeschrittenes Glykationsendprodukt

AP = Angina pectoris

Ao = Aorta

Apo = Apolipoprotein

BMI = Body-Mass-Index / Körpermasseindex

BMS = Bare metal stents / unbeschichtete Stents

CABG = Coronary artery bypass graft / koronararterieller Bypass

CCS = Canadian Cardiovascular Society

CKD = Chronic kidney disease / chronische Nierenerkrankung

CRP = C-reaktives Protein

CVD = Cardiovascular disease / kardiovaskuläre Erkrankung

DES = Drug eluting stent / Medikamenten-beschichteter Stent

EF = Ejection fraction / Ejektionsfraktion

ESC = European Society of Cardiology / europäische Gesellschaft für Kardiologie

HDL- C = High-density lipoprotein cholesterol / HDL-Cholesterin

IB-IVUS = Integrated backscatter intravascular ultrasound/ integrierter Backscatter

intravaskulärer Ultraschall

IL = Interleukin

ISR = In-Stent-Restenose

IVUS = Intravaskulärer Ultraschall

KHK = Koronare Herzerkrankung

KI = Konfidenzintervall

LAD = Left anterior descending coronary artery / Ramus interventricularis anterior

LDL-C = Low-density lipoprotein cholesterol / LDL-Cholesterin

LCX = Left circumflex coronary artery / Ramus circumflexus

LM = Left mainstem / linker Hauptstamm

MCSF = Macrophage colony stimulating factor / Makrophagen Kolonie stimulierender Faktor

MLD = Minimal lumen diameter / minimaler Lumendurchmesser

NSTEMI = Non-ST-elevated myocardial infarction / Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt

OR = Odds ratio / Odds Ratio

PAV = Percent atheroma volume / Atheromvolumenanteil

pAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit

PY = Pack years / Jahre, in denen eine Packung Zigaretten pro Tag geraucht wurde

PCI = Percutaneous coronary intervention / perkutane Koronarintervention

PDGF = Platelet derived growth factor / Blutplättchen-Wachstumsfaktor

QCA = Quantitative coronary angiography / quantitative Koronarangiographie

RIVA = Ramus interventricularis anterior

SD = Standard deviation / Standardabweichung

STEMI = ST-elevated myocardial infarction / ST-Hebungsmyokardinfarkt

TG = Triglyzeride

TLV = Totales Lipid-Volumen

TNF = Tumor necrosis factor / Tumornekrosefaktor

TPV = Totales Plaque-Volumen

VCAM = Vascular cell adhesive molecule / vaskuläre Zell-Adhäsionsmoleküle

2. Hintergrund

2.1. Diabetes mellitus

2.1.1. Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen

Diabetes mellitus ist eine chronische Stoffwechselerkrankung mit verminderter Insulinbildung oder Insulinwirkung, deren gemeinsames Leitsymptom unbehandelter Patienten die chronische Hyperglykämie darstellt [Boyle 2007]. Die Prävalenz in Europa wird momentan auf annähernd 7 % mit steigender Tendenz geschätzt [Boyle 2007]. Davon sind über 90 % Typ-2-Diabetiker. Die Diagnosestellung erfolgt aufgrund auffälliger Nüchternplasmaglukosespiegel (> 126 mg/dl) und HbA1c-Wert ($\geq 6,5$ %).

Durch den Insulinmangel kommt es zur gesteigerten Lipolyse, Proteolyse, sowie Glukoneogenese und Glykogenolyse. Die daraus resultierende Hyperglykämie bedingt die nichtenzymatische Glykosylierung zahlreicher Proteine wie Hämoglobin, Serumproteine oder Basalmembranen und die Bildung von advanced glycation endproducts (AGE), welche mit entsprechenden Funktionsveränderungen einhergehen. Konsekutiv entstehen qualitative Abwandlungen der Basalmembran mit gestörtem Sauerstofftransport der Erythrozyten, veränderte Fließeigenschaften des Blutes, vermehrte Sorbit-Bildung in verschiedenen Zellsystemen, sowie Störungen der Hämostase und vermehrte Bildung von Wachstumshormonen und Wachstumsfaktoren [Boyle 2007]. Die Folge sind eine diabetische Mikroangiopathie und Makroangiopathie. Erstere äußert sich als Retino- und Makulopathie, Nephropathie, Neuropathie sowie diabetischem Fuß-Syndrom. Eine diabetische Makroangiopathie, bei der es zur Verdickung, Verfestigung sowie Elastizitätsverlust der Arterienwand mit einer daraus resultierenden Einengung des Gefäßlumens kommt, betrifft vor allem die peripheren, großen und mittleren Arterien sowie die Becken-, Zerebral- und Koronararterien [Boyle 2007]. Es bestehen erhöhte Risiken für eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), einen Schlaganfall, eine koronare Herzkrankheit (KHK) und einen Myokardinfarkt. Die aktuelle Definition des Diabetes mellitus basiert auf Glukosespiegeln, bei denen sich eine Retinopathie manifestiert. Allerdings treten makroangiopathische Veränderungen und Komplikationen früher auf und sind häufig zum Zeitpunkt der Diagnosestellung gemäß aktueller Blutzuckerkriterien bereits vorhanden (siehe Abbildung 1) [Ryden et al. 2013].

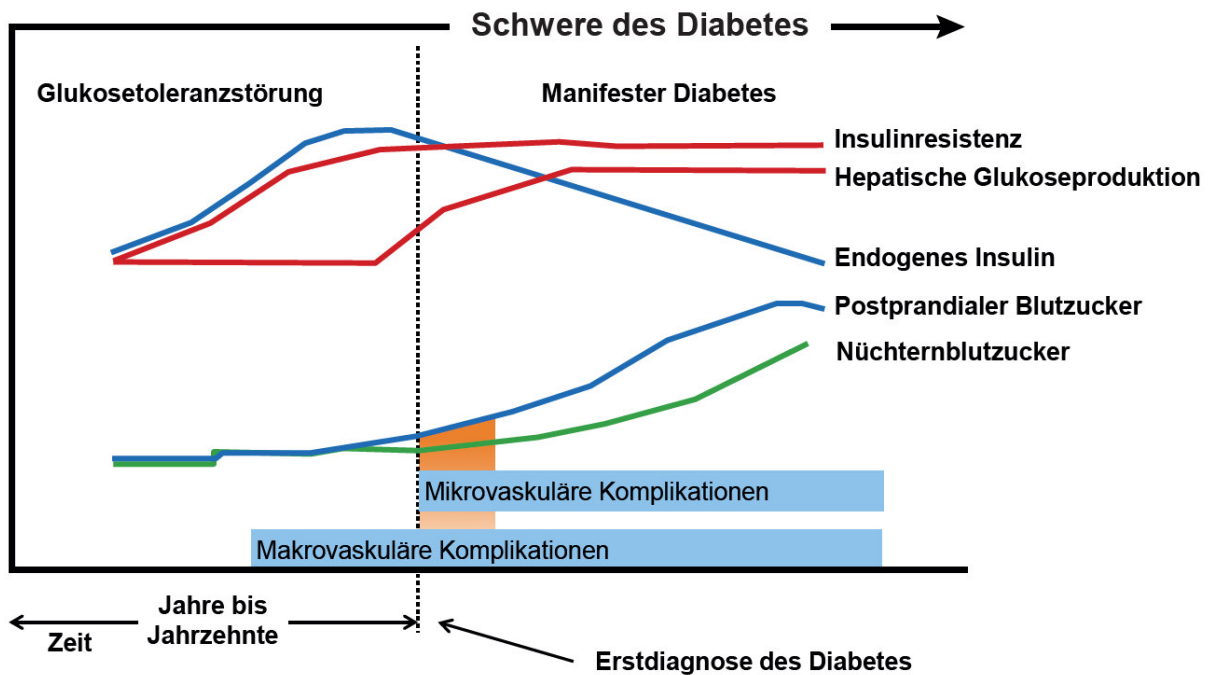


Abbildung 1: Glykämisches Kontinuum und kardiovaskuläre Erkrankung

In der Entwicklung eines Diabetes mellitus entstehen makrovaskuläre Komplikationen bereits bei Vorliegen einer Glukosetoleranzstörung, wohingegen mikrovaskuläre Komplikationen erst nach der Diagnosestellung eines Diabetes mellitus nach aktuellen Kriterien auftreten [Ryden et al. 2013].

Die diabetische Makroangiopathie (Arteriosklerose) stellt die häufigste Komplikation des Diabetikers dar [Meinertz et al. 2016], wobei 75 % aller Todesfälle beim Diabetiker die Folge von KHK sind. Diabetiker haben hierbei ein vergleichbar großes Risiko zukünftig einen myokardialen Infarkt zu erleiden wie Nicht-Diabetiker nach einem bereits stattgehabten Infarkt [Haffner et al. 1998].

2.1.2. Atherosklerose

Die Atherosklerose ist die wichtigste Form der Arteriosklerose. Es sind variable Kombinationen von Veränderungen der Intima zu beobachten, bestehend aus herdförmigen Ansammlungen von Fettsubstanzen, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Media [Roessner et al. 2001]. Aus verschiedenen Entstehungstheorien hat sich in den letzten Jahren vor allem die *reaction to injury hypothesis* durchgesetzt. Zentraler Ansatzpunkt dieser Hypothese ist das Auftreten von Endothelläsionen oder Endotheldysfunktionen, die den Prozess der Atherogenese auslösen können (siehe Abbildung 2). Verschiedene Faktoren, wie arterielle Hypertonie,

Nikotin, Immunmechanismen, hämodynamische Faktoren und Hyperlipidämien können eine endotheliale Dysfunktion verursachen. Es kommt zum Lipoproteineinstrom, insbesondere von Low-density Lipoprotein (LDL) in die Intima, wobei dieses unter Einfluss von Angiotensin II oxidiert wird. Die LDL-Oxidation triggert daraufhin eine Reihe metabolischer Reaktionen, unter anderem die Infiltration des subendothelialen Raumes mit Monozyten, die sich im Verlauf Interleukin (IL)-1 gesteuert zu Makrophagen differenzieren [Ryden et al. 2013]. Die Makrophagen im subendothelialen Raum, welche LDL-gebundene Cholesterinester über den Scavenger-Rezeptor aufnehmen, spielen eine besondere Rolle in der Atherogenese. LDL-Cholesterinester werden in Vakuolen im Zytoplasma der Makrophagen abgelagert. Es entstehen fettbeladene, vakuolisierte Schaumzellen, die Makrophagen Kolonie stimulierenden Faktor (MCSF) produzieren und sich in kleinen Gruppen in der Intima ansammeln: sogenannte frühe Fettstreifen [Ryden et al. 2013]. Die Makrophagen sezernieren Entzündungsmediatoren (IL-2, Tumornekrosefaktor (TNF)- α), woraufhin durch die gesteigerte Expression von vaskulären Zell-Adhäsionsmolekülen (VCAM) eine stärkere Adhäsion von zirkulierenden T-Lymphozyten am Endothel der Koronarien erfolgt. Es werden Kollagene und Proteoglykane sezerniert, wodurch der atherosklerotische Plaque wächst. Mit zunehmenden Schaumzellen aus LDL-Cholesterin und Makrophagen kommt es zu weiteren Endotheldefekten mit Ablagerung von Fibrinplättchenthromben, fortschreitender Verfettung und Verkalkungsherden. Eine derartig fortgeschrittene, Lumen einengende Veränderung der Arterienwand, auch komplexe Läsion genannt, stellt das Vollbild einer Atherosklerose dar [Haffner et al. 1998; Roessner et al. 2001; Zylka-Menhorn 1999].

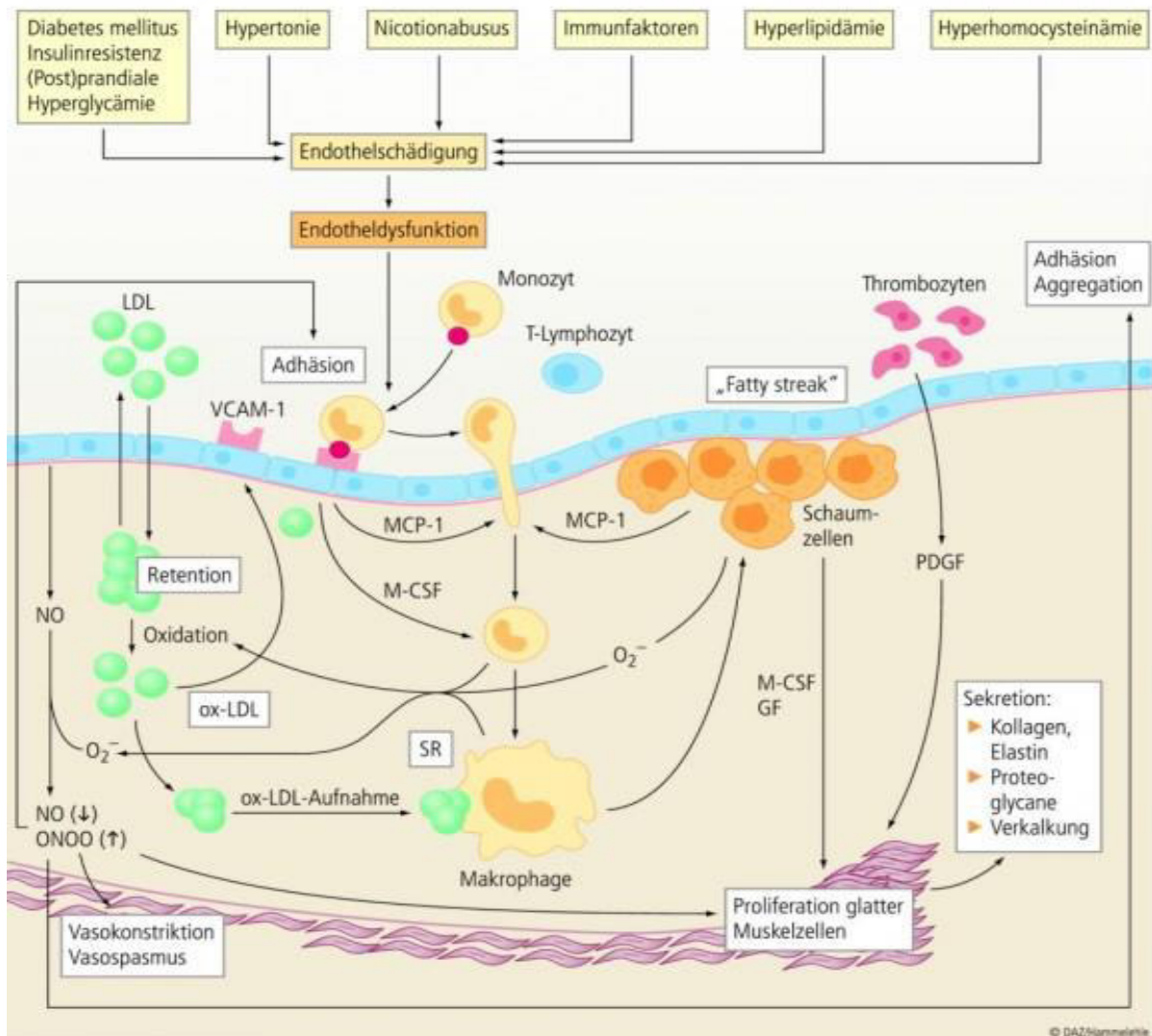


Abbildung 2: Atherogenese

Pathogenese von Atherosklerose nach der reaction to injury Hypothese. LDL, low-density cholesterol / LDL-Cholesterin; M-CSF, macrophage colony stimulating factor / Makrophagenkolonienstimulierender Faktor; MCP-1, Monozyten-Chemoattraktorprotein-1; NO, Stickstoffmonoxid; ONOO, Peroxynitrit; oxLDL, Oxidiertes LDL-Cholesterin; O_2^- : Superoxidradikal; PDGF, platelet derived growth factor / Blutplättchen-Wachstumsfaktor; SR, scavenger receptor / Scavenger-Rezeptor; VCAM-1, vascular cell adhesive molecule 1 / Vaskuläres Adhäsionsmolekül 1; (↑) Gesteigert; (↓) Vermindert [Ströhle und Hahn 2012].

Im Verlauf mehrerer Jahre kommt es durch vermehrte Entzündungsreaktionen der Gefäßwand zur Instabilität dieser Plaques bis hin zur Ruptur und einem kompletten Lumenverschluss.

Aus der Pathogenese der Atherosklerose wird deutlich, warum bei Diabetikern eine besonders ausgeprägte Atherosklerose zu beobachten ist [Goraya et al. 2002; Yun et al. 2009]. Die Endothelläsionen von Diabetikern weisen im Vergleich zu Läsionen von Nicht-Diabetikern

mehr Lipideinlagerungen, häufigere inflammatorische Veränderungen und eine höhere Anzahl an Thromben auf [Ryden et al. 2013].

Der weitaus größte Teil der Patienten mit Diabetes mellitus stirbt an den Folgen der Atherosklerose [Haffner et al. 1998; Meinertz et al. 2016]. Mindestens drei der folgenden Punkte des „tödlichen Quintetts“, das die Entstehung von oxidativem Stress und endothelialer Dysfunktion begünstigt, treffen auf das Risikoprofil von Diabetikern zu: arterielle Hypertension, Hyperlipidämie, Adipositas, Prokoagulabilität und Hyperglykämie [Boyle 2007; Zylka-Menhorn 1999].

Aufgrund der rascheren Entwicklung von atherosklerotischen Plaques, sowie des schnelleren Vorschreitens dieser Läsionen, ist bei Patienten mit Diabetes mellitus eine adäquate Sekundärprävention im Sinne der Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren von besonderer Bedeutung [Saely et al. 2013]. Darüber hinaus ist nicht nur eine verminderte Regression von Atherosklerose zu beobachten [Nozue et al. 2012], sondern auch eine schnellere Plaque-Progression trotz medikamentöser Therapien [Boyle 2007; Inaba et al. 2012; Schoenenberger et al. 2010].

2.1.3. Behandlung von Dyslipidämie

Studien mit intravaskulärem Ultraschall konnten zeigen, dass eine hoch-intensive Statintherapie den Prozentsatz von Atheromvolumina bei Diabetikern verringern kann [Stegman et al. 2014]. In den aktuellen Leitlinien der deutschen wie auch der europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Behandlung von Diabetes wird für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko (hier definiert als Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 oder Diabetes mellitus Typ 1 mit beispielsweise klinisch manifester kardiovaskulärer Erkrankung, fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz, einer oder mehrerer kardiovaskulärer Risikofaktoren und/oder Organschäden) eine Senkung des LDL-Cholesterin-Werts auf unter 70 mg/dl beziehungsweise unter 1,8 mmol/l empfohlen (siehe Tabelle 1) [Ryden et al. 2013]. Trotz dieser dringenden Empfehlung, wird weiterhin der Großteil der Diabetiker lediglich im Sinne einer moderat-intensiven Statintherapie mit LDL-Cholesterin Zielwerten von unter 100 mg/dl behandelt. Diese Zielwerte werden aber lediglich für Hochrisikopatienten mit Diabetes ohne andere kardiovaskuläre Risikofaktoren beziehungsweise Organschäden empfohlen [Colhoun et al. 2004; Collins et al. 2003; Knopp et al. 2006].

Patienten	LDL-C Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Mit Typ 1 Diabetes und Vorliegen einer Mikroalbuminurie und Nierenerkrankung	Senkung um wenigstens 30 % (unabhängig von der LDL-C Ausgangskonzentration)	I	C
Mit Typ 2 Diabetes und CVD oder CKD, Diabetiker ohne CVD aber > 40 Jahre mit ≥1 Risikofaktoren oder Markern eines Organschadens	< 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) Sekundäres Ziel für HDL-C > 2,6 mmol/l (100 mg/dl) und für Apo B < 80 mg /dl	I	B
Mit Diabetes Typ 2	< 2,5 mmol/l (< 100 mg/dl) Und sekundäres Ziel für Non-HDL-C < 3.3 mmol/l (130 mg/dl) Und Apo B < 100 mg /dl	I	B

Tabelle 1: Behandlungsempfehlungen von Dyslipidämien bei Diabetes mellitus

Auflistung aktueller Behandlungsempfehlungen der europäischen Gesellschaft für Kardiologie von Dyslipidämien bei Patienten mit Diabetes mellitus mit Empfehlungsgrad und Evidenzgrad. Apo B, Apoprotein B; CKD, chronic kidney disease / chronische Nierenerkrankung; CVD, cardiovascular disease / kardiovaskuläre Erkrankung; HDL-C, high-density cholesterol, HDL-Cholesterin; LDL-C, low-density cholesterol / LDL-Cholesterin.

- I Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist.
- B Daten aus einer randomisierten Studie oder mehreren großen nicht randomisierten Studien
- C Konsensus Meinung von Experten und /oder kleinen Studien, retrospektiven Studien oder Registern.

(erstellt in Anlehnung an [Ryden et al. 2013]).

2.1.4. Koronare Revaskularisierung bei Patienten mit Diabetes

Die koronare Revaskularisierung bei Diabetikern gestaltet sich besonders schwierig, weil einerseits häufig diffuse und hochgradige atherosklerotische Läsionen vorliegen und andererseits die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Restenosen erhöht ist [Ryden et al. 2013]. Da nach der Durchführung einer perkutanen Koronarintervention (PCI) Restenosen und nach operativer Myokardrevaskularisierung Bypass-Verschlüsse auftreten, ist eine Revaskularisierung beim Diabetiker mit höherem Risiko und erhöhter Langzeitmortalität im

Vergleich zu Patienten ohne Diabetes assoziiert. In den meisten Fällen bringt eine Myokardrevaskularisierung gegenüber der medikamentösen Therapie bei Patienten mit Diabetes keinen Überlebensvorteil. Tabelle 2 zeigt eine Übersicht der aktuellen Empfehlungen der europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Revaskularisierung bei Patienten mit Diabetes. Eine Senkung der Mortalität konnte in bestimmten Fällen, wie zum Beispiel beim Vorliegen einer linken Hauptstammstenose, einer Stenose der proximalen Arteria coronaria sinistra Ramus interventricularis anterior (LAD) oder einer 3-Gefäß-Erkrankung, beobachtet werden. Allerdings verbessert eine früh-invasive Behandlungsstrategie bei Patienten mit Diabetes und akutem Koronarsyndrom die Prognose [Ryden et al. 2013]. Im Vergleich zur medikamentösen Therapie ist es möglich hier durch eine Revaskularisierung eine signifikante Senkung des Auftretens von Angina pectoris zu erreichen [Windecker et al. 2014]. Bei Diabetikern mit stark ausgeprägter koronarer Herzerkrankung ist die Bypass-Operation der PCI überlegen. Allerdings besteht hier ein erhöhtes Operationsrisiko und es treten häufiger Schlaganfälle auf als bei der Durchführung einer PCI [Windecker et al. 2014]. Es ist unabdingbar prognostische Faktoren und Risiken für Patienten individuell abzuwägen. Verschiedene Scores, wie zum Beispiel der Syntax Score, können bei der Entscheidungsfindung bezüglich der Art der Revaskularisierung nützlich sein. Die PCI stellt dann eine sinnvolle Alternative zur Bypass-Operation dar, wenn ein Syntax Score unter 22 vorliegt. Bei Durchführung einer PCI werden Medikamenten-beschichtete Stents (drug eluting stents; DES) der neueren Generation den unbeschichteten Stents (bare metal stents, BMS) vorgezogen, da die Re-Interventionsrate bei gleicher Sicherheit der Implantation von DES um bis zu 67 % geringer ist als bei Verwendung von BMS [Bangalore et al. 2012].

Empfehlungen	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Bei Patienten mit STEMI ist eine primäre PCI empfohlen, wenn die Möglichkeit zur Durchführung innerhalb der vorgegebenen Zeiten besteht	I	A
Bei Patienten mit NSTEMI ACS wird ein frühinvasives Verfahren gegenüber einem nicht invasiven Verfahren bevorzugt	I	A
Bei stabilen Patienten mit Mehr-Gefäß-KHK und/oder Anzeichen für Ischämie, ist eine Revaskularisierung indiziert um das Risiko kardialer Adverse Events zu reduzieren	I	B
Bei Patienten mit stabiler Mehr-Gefäß-KHK und akzeptablem Operationsrisiko ist die CABG einer PCI vorzuziehen	I	A
Bei Patienten mit stabiler Mehr-Gefäß-KHK und SYNTAX Score ≤ 22 sollte eine PCI als Alternative zur CABG in Betracht gezogen werden	Ila	B
DES neuerer Generation sind BMS vorzuziehen	I	A

Tabelle 2: Spezifische Empfehlungen zur Revaskularisierung bei Patienten mit Diabetes

Aktuelle Empfehlungen mit Empfehlungsgrad und Evidenzgrad zur Durchführung von Revaskularisierung bei Patienten mit Diabetes mellitus. ACS, acute coronary syndrome / akutes Koronarsyndrom; BMS, bare metal stent / unbeschichteter Stent; CABG, coronary artery bypass graft / koronararterieller Bypass; DES, drug eluting stent / Medikamenten-beschichteter Stent; KHK, koronare Herzkrankheit; NSTEMI, non-ST-elevated myocardial infarction / nicht ST-Hebungsinfarkt; PCI, percutaneous coronary intervention / perkutane Koronarintervention; STEMI, ST-elevated myocardial infarction / ST-Hebungsinfarkt

- I Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist.
- Ila Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme
- A Daten aus mehreren, randomisierten klinischen Studien oder Meta-Analysen
- B Daten aus einer randomisierten Studie oder mehreren großen nicht randomisierten Studien
- C Konsensus Meinung von Experten und/oder kleinen Studien, retrospektiven Studien oder Registern.

(erstellt in Anlehnung an [Windecker et al. 2014])

2.2. Die Koronarangiographie

2.2.1. Definition, Entwicklung und Indikation

Die Koronarangiographie ist ein invasives, diagnostisches Mittel zur Einschätzung von Existenz und Ausmaß einer KHK. Es handelt sich um eine direkte, röntgenologische Darstellung des Lumens der Herzkranzgefäße durch intraarterielle Gabe von Kontrastmittel. Ergänzend ist durch linksventrikuläre Kontrastmittelgabe eine Beurteilung von Größe, Funktion und Wandbewegung des linken Ventrikels möglich (Lävokardiographie) [Dill und Hamm 2009].

Die erste Untersuchung dieser Art hat in den 1930er Jahren *Werner Forßmann* an der Berliner Charité realisiert. Aus Probandenmangel führte er eine Katheter-Untersuchung an sich selbst durch. 1956 erhielt *Werner Forßmann* für seine Arbeiten den Medizin-Nobelpreis [Sette et al. 2012]. 1977 gelang es *Andreas Grüntzig* erstmals eine PCI mit einem einfachen Ballonkatheter umzusetzen. Es gelang ihm, eine hochgradige Stenose des R. interventricularis anterior (RIVA) bei einem 38 Jahre alten, männlichen Patienten erfolgreich zu dilatieren. Diese erste PCI gilt als Meilenstein in der Geschichte der interventionellen Kardiologie [Byrne et al. 2015]. Aufgrund der hohen Restenoseraten der damals vorgenommenen Angioplastien kam es bald zur Entwicklung von Metall-Stents, um auf diese Weise die Gefäßlumina dauerhaft offen zu halten. Die ersten Stent-Implantationen in menschliche Koronararterien erfolgten 1986 in Toulouse und Lausanne. Das Auftreten von In-Stent-Restenosen (ISR) machte die Entwicklung von Strategien zur Verringerung der Intima Hyperplasie notwendig. Medikamenten-freisetzende Stents (DES) ermöglichten schließlich eine hoch effektive Behandlung von Koronarstenosen durch drastisch reduzierte Ereignisse von Stentversagen. Mit der Einführung der Ballonaufdehnung, Kathetern zur intraventrikulären Druckmessung sowie von intrakoronaren Stents gewann die Koronarangiographie wesentlich an Bedeutung, da nun die Möglichkeit zur Intervention mit kurativem Ansatz in gleicher Sitzung bestand. Im Juni 2014 wurden mehr als 68 zugelassene DES von der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology/ESC) gezählt. Die hohe Effektivität und Sicherheit der heutzutage eingesetzten DES Generationen erlauben nicht nur eine Verbesserung der Lebensqualität, sondern erreichen aktuell auch eine höhere Überlebensrate der behandelten Patienten [Byrne et al. 2015].

Eine Indikation zur Koronarangiographie (siehe Tabelle 3) ergibt sich vor Herzoperationen (unter anderem zum Ausschluss von anatomischen Verlaufsanomalien) und bei unklarem

Beschwerdebild zur Bestätigung des Vorliegens oder zum Ausschluss einer KHK. Bei Patienten mit Ruhe-Angina, belastungsabhängiger Angina pectoris und Ischämienachweis (positives Belastungs-EKG, Stress-Echokardiographie oder Stress-MRT, Myokardszintigraphie) besteht ebenfalls die Indikation zur Koronarangiographie [Windecker et al. 2014]. Allgemein ist die Indikation aufgrund des invasiven Verfahrens sowie der Kontrastmittel- und Röntgenstrahlenbelastung jedoch streng zu stellen.

Patienten mit:	Evidenzgrad
<ul style="list-style-type: none"> - AP der CCS Klasse III und IV oder mit ACS - Hochrisikomerkmale und AP, (unabhängig von der Schwere der AP) - Hochrisikomerkmale und typischen Beschwerden trotz antianginöser Therapie - Hochrisikomerkmale und positivem Ischämienachweis trotz antianginöser Therapie (auch bei fehlenden Beschwerden) - Malignen ventrikulären Herzrhythmusstörungen - Nach überlebtem Kreislaufstillstand oder Myokardinfarkt - Ungeklärter Herzinsuffizienz - Hochrisikomerkmale, bei denen nichtinvasive Diagnostik keinen zuverlässigen Ausschluss ergeben hat 	<i>Hoch</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Hochrisikomerkmale, bei denen eine nichtinvasive Testung aufgrund von Behinderung oder Erkrankung nicht möglich ist - Bei denen berufsbedingt ein sicherer Ausschluss einer KHK bei entsprechendem Verdacht unabdingbar ist (z. B. Piloten, Feuerwehr) 	<i>Mittel</i>

Tabelle 3: Indikationen für die Durchführung einer Koronarangiographie

Auflistung von Indikationen zur Durchführung einer Koronarangiographie nach Evidenzgrad. ACS, acute coronary syndrome / akutes Koronarsyndrom; AP, Angina pectoris; CCS, Canadian Cardiovascular Society / kanadische kardiovaskuläre Gesellschaft; KHK, koronare Herzerkrankung.

Patienten mit Hochrisikomerkmale = Patienten mit > 140 Punkten nach dem GRACE-Risk-Score (assoziierte Sterberate im Krankenhaus von > 3 %)

CCS-Klassifikation der AP:

I: Keine AP bei normaler körperlicher Belastung, AP bei schwerer körperlicher Anstrengung

II: Geringe Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP

III: erhebliche Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP

IV: AP bei geringster körperlicher Belastung oder Ruheschmerzen

(erstellt in Anlehnung an [Herold et al. 2016]).

Beim wachen Patienten wird unter Lokalanästhesie die A. femoralis (Judkins-Technik) oder die A. radialis (modifizierte Sones-Technik), beziehungsweise seltener auch die A. brachialis punktiert. Anschließend werden Katheter unter Röntgen-Durchleuchtung in die Abgänge der linken und rechten Koronararterien vorgeführt. Es folgt die Injektion von Röntgenkontrastmittel durch die Katheter, wodurch die Herzkranzgefäße unter fortlaufenden röntgenologischen Aufnahmen visualisiert werden können. Die Komplikationsrate bei Koronarangiographien ist insgesamt sehr gering und umfasst dabei insbesondere Komplikationen wie Herzinfarkt (< 0,1 %), Herzrhythmusstörungen (Kammerflimmern 0,3 %), Dissektionen, Aneurysmen, zerebrale Embolien, Hämatome, Kontrastmittelallergie und akutes Nierenversagen. Die Letalität der Koronarangiographie liegt bei unter 0,1 % [Herold et al. 2016].

Im Vergleich dazu beträgt die Letalität der koronaren Bypassoperation (CABG) 1-3 %. Das Risiko eines perioperativen Myokardinfarktes liegt bei bis zu 5 % [Herold et al. 2016]. Aufgrund der steigenden Zahlen an multimorbiden Patienten, denen deutlich erhöhte Operationsrisiken zugeschrieben werden, ist die minimal invasive PCI häufig vorzuziehen. Die PCI ist mittlerweile eine der am häufigsten praktizierten invasiven Untersuchungen [Meinertz et al. 2016; Windecker et al. 2014].

2.2.2. Quantitative Koronarangiographie

Die ersten Koronarangiographien wiesen eine noch sehr eingeschränkte Bildqualität auf. Es war zudem nur eine rein visuelle Auswertung am laufenden Film möglich, da Standbilder aufgrund der Unschärfe meist nicht im Detail beurteilt werden konnten. Auch wenn sich in den folgenden Jahren die Filmqualität rasch weiterentwickelte, kam die Verbesserung der Datenanalyse nur langsam voran, weil der primäre Fokus der Untersucher eher in einer Optimierung der Koronarangiographie-Prozedur lag. Die Einführung der digitalen Technik hat es ermöglicht hochwertige Bildsequenzen mit detailgetreuen Standbildern zu speichern und zu analysieren. Aufgrund der großen Variabilität bei rein visueller Beurteilung (sowohl Inter- als auch Intraobserver-Variabilität) entstand die Notwendigkeit einer quantitativen und reproduzierbaren Analyse der koronarangiographisch erhobenen Daten. Nachdem zu Beginn hierfür noch Objektivierungsversuche mit Zirkeln und Messschiebern verwendet wurden, erleichtern heute automatische Kantenerfassungsverfahren die Analysen. Adäquat durchgeführt kann mit diesen Methoden eine moderate Quantifizierung erreicht werden.

Allerdings sind die Messungen, gerade an vergrößerten Bildaufnahmen, anfällig für eine ausgeprägte Intraobserver-Variabilität, da hierdurch die absoluten Gefäß-Dimensionen überschätzt werden [Lansky et al. 2002]. Über die Jahre wurden einige Computer-assistierte Auswertungsmethoden entwickelt, durch die eine bessere Reproduzierbarkeit der Ergebnisse erreicht werden konnte. Um verifizierbare Aussagen über Effektivität der Therapie, Restenosierungsraten sowie Progression und Regression von Atherosklerose machen zu können, müssen die koronarangiographischen Bilddaten zu verschiedenen Zeitpunkten unmittelbar vor und nach Koronarintervention sowie im Follow-up analysiert werden.

Hieraus ergeben sich die klassischen Anforderungen an eine quantitative Koronarangiographie: sie sollte eine genaue, reproduzierbare, Intra- und Interobserver unabhängige Methode zur Quantifizierung von diskreten Stenosen in Gefäßabschnitten sein. Die Computer-assistierte Auswertungssysteme adressieren genau diese Anforderungen: (1) eine exakte Einschätzung von absoluten und relativen Koronararteriendimensionen frei von systematischen Fehlern; (2) das Ausmaß an Beobachter-Interaktion zu minimieren, um dadurch die Observer-Variabilität zu verringern und (3) den Zeitaufwand für eine quantitative Bildaufbereitung und Analyse gering zu halten. Die Fortschritte in der Computertechnik und die höheren Rechengeschwindigkeiten ermöglichen es heutzutage innerhalb kurzer Zeit den gesamten Koronarbaum eines Patienten (schematisch dargestellt in Abbildung 3) zu quantifizieren [Hug et al. 2000].

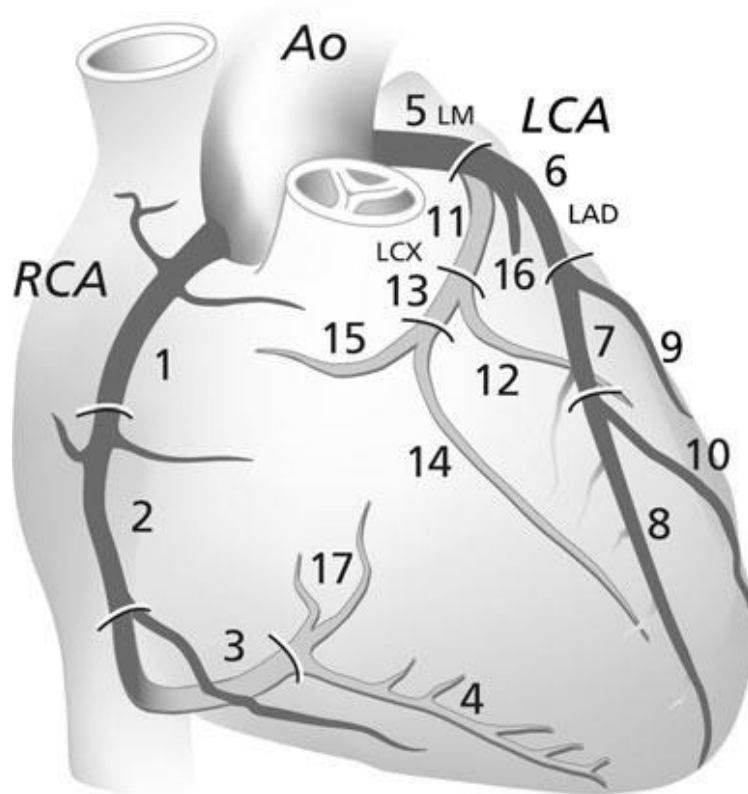


Abbildung 3: Koronarsegmente

Lokalisation und Definition der einzelnen Segmente der Koronararterien nach der Klassifikation der American Heart Association. Ao, Aorta; LAD, left anterior descending coronary artery/ Ramus interventricularis anterior; LCA, left coronary artery / linke Koronararterie; LCX, left circumflex coronary artery / Ramus circumflexus; LM, left mainstem / linker Hauptstamm; RCA, right coronary artery / rechte Koronararterie [Habets et al. 2012].

Die Analyse des gesamten Koronarbaumes, basierend auf den mittleren Durchmessern aller analysierten Segmente, wurde bereits in zahlreichen Studien für die Untersuchung der Regression von Atherosklerose verwendet und liefert die genaueste Quantifizierung sowohl von fokaler als auch von diffuser Ausbreitung der Atherosklerose. Ferner finden absolute Werte von mittleren und minimalen Lumendurchmesser (MLD) Anwendung, welche sich in mehreren angiographischen Studien als die am besten reproduzierbaren angiographischen Kriterien für die Detektion von atherosklerotischer Progression und Regression erwiesen haben [Lansky et al. 2002].

Bei der Untersuchung der Assoziation zwischen Progression und Regression von Atherosklerose und Mortalität konnte unsere Arbeitsgruppe zeigen, dass ein enger Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und der Progression und Regression von

koronarer Atherosklerose besteht [Ndrepepa et al. 2016]. Eine Aussage bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von Progression und Regression der koronaren Atherosklerose bei Diabetikern mit koronarer Herzkrankheit unter moderater Statintherapie konnte damit jedoch nicht getroffen werden. Ebenfalls unbeantwortet blieb die Frage nach eventuell auftretenden Mustern der Progression beziehungsweise Regression der Atherosklerose in den verschiedenen Segmenten der Koronararterien und nach dem Einfluss von LDL-Cholesterin oder C-reaktivem Protein (CRP) auf eben jene.

3. Zielsetzung

Die Ziele dieser Studie lassen sich in drei wesentlichen Punkten zusammenfassen: Erstens, den Einfluss von Diabetes mellitus auf die Progression und Regression von Atherosklerose bei Patienten mit KHK zu untersuchen. Zweitens, die Wirkung von Diabetes auf Ausprägungsmuster der Progression und Regression von Atherosklerose in verschiedenen Segmentabschnitten der Koronarien zu analysieren. Und drittens, die Auswirkung von LDL-Cholesterin und CRP-Werten auf die Progression und Regression von Atherosklerose bei Patienten mit Diabetes mellitus zu bestimmen.

4. Material und Methodik

4.1. Studienpatienten

Zu dieser koronarangiographischen Studie wurden Patienten eingeschlossen, bei denen zwischen Januar 2003 und Dezember 2005 ein Medikamenten-beschichteter Stent (drug-eluting-Stent; DES) implantiert worden war. Bei all diesen Patienten wurde nach der angiographischen Basisdatenerhebung mit Stentimplantation zusätzlich nach 2 Jahren eine Verlaufskoronarangiographie durchgeführt. Die quantitative koronarangiographische (QCA) Analyse der gepaarten angiographischen Daten erfolgte 2008 und wurde in einer elektronischen Datenbank gespeichert. Die Entblindung der Daten geschah im September 2015 im Rahmen der initialen Studie [Ndrepepa et al. 2016]. Von der Studiauswertung ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen eine weitere Revaskularisierung innerhalb der 24 Monate zwischen Basis- und Verlaufskoronarangiographie vollzogen werden musste. Des Weiteren wurden folgende Ausschlusskriterien definiert: Bypass Operation in der Vorgeschichte, koronare Ziel-Läsion im Bereich des linken Koronarhauptstamms, Auftreten von

In-Stent Restenosen oder Myokardinfarkten, Stentimplantationen in allen drei Koronargefäßen, Malignomerkkrankung oder andere Komorbiditäten, die mit einer Lebenserwartung von unter 2 Jahren einhergehen. Nach Anwendung dieser Ein- und Ausschlusskriterien qualifizierten sich 833 Patienten mit gepaarten, vollständigen angiographischen Daten für die Analyse. Alle Patienten gaben zuvor ihr schriftliches Einverständnis für die koronarangiographischen Untersuchungen und Auswertungen. Studiendesign und Durchführung waren konform mit den Regeln der Deklaration von Helsinki.

Stent Implantationen und peri-prozedurale Versorgung der Studienpatienten erfolgten nach den gängigen Standardverfahren. Allen Patienten wurde ein Stent der ersten Generation implantiert. Vor dem Eingriff erhielten sie eine leitliniengerechte antithrombotische Therapie mit einer Aufsattdosis von 600 mg Clopidogrel und 325-500 mg Aspirin. Als Antikoagulanz wurde unfraktioniertes Heparin appliziert. Nach Stentimplantation wurde eine antithrombotische Therapie mit Clopidogrel (75 mg/Tag für mindestens 6 Monate) und Aspirin (200 mg/Tag lebenslang) fortgeführt. Eine angemessene Therapie von Hyperlipidämie mit Statinen wurde bei allen Patienten ohne Kontraindikation für diese Medikamentengruppe angestrebt. Die Medikation setzte der behandelnde Arzt einzelfallabhängig nach seinem Ermessen fest.

4.2. Definition kardiovaskulärer Risikofaktoren

Diabetes mellitus Typ II wurde diagnostiziert, wenn die Patienten mit einer Therapie von Insulin oder oralen Antidiabetika eingestellt waren oder sie den aktuellen Diagnosekriterien der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO) entsprachen: ein abnormer Nüchtern-Blutzuckerwert von ≥ 126 mg/dl bzw. $\geq 7,0$ mmol/dl, ein spontaner Blutzuckerwert über 200 mg/dl bzw. 11,1 mmol/dl oder, wenn ein auffälliger Blutzuckerwert von ≥ 200 mg/dl bzw. $\geq 11,1$ mmol/dl 2 Stunden nach einem Glukose-Toleranz-Test dokumentiert wurde. Andere kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden anhand der gängigen allgemeinen Definitionen wie folgt festgelegt: Arterielle Hypertonie bei wiederholt gemessenen Ruheblutdruckwerten von über 140/90 mmHg, Hypercholesterinämie bei LDL-Cholesterinerhöhung über 160 mg/dl und Nikotinabusus bei aktiven Rauchern sowie ehemaligen Rauchern in pack years (PY) objektiviert. Das Ausmaß der Fettleibigkeit wurde unter Anwendung der Körpermasseindexformel (Body-Mass-Index; BMI) mit den standardmäßig erhobenen Angaben zu Gewicht und Größe des Patienten berechnet. Die

Nierenfunktion bestimmte sich über die Kreatinin Clearance entsprechend der Cockcroft-Formel. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) wurde mit der Flächen-Längen-Methode in der Lävokardiographie ermittelt.

4.3. Die koronarangiographische Analyse

4.3.1. Protokoll der quantitativen koronarangiographischen Analyse

Die quantitative koronarangiographische (QCA) Analyse wurde im Kernlabor von Personal durchgeführt, das bezüglich der klinischen Daten verblindet arbeitete. Für jeden Studienpatienten erfolgte die Analyse eines Paares von Angiographie-Daten. Dieses setzte sich zusammen aus Daten der Basiskoronarangiographie und Daten der 2-Jahres Verlaufskoronarangiographie. Die Kodierung der Herzkranzgefäße in 15 definierte Segmente entsprach den Kriterien der American Heart Association [Austen et al. 1975]. Alle Gefäßabschnitte wurden nach der intrakoronaren Applikation von Nitroglycerin ausgemessen, auch jene, an welchen die visuell geschätzte Lumenobstruktion weniger als 25 % betrug. Koronarsegmente, die eine totale Okklusion, unzureichenden Blutfluss, Aneurysmen oder andere morphologische Anomalien in einer der beiden koronarangiographischen Untersuchungen aufwiesen, waren von der QCA-Analyse ausgeschlossen. Die Analyse der Segmente des jeweiligen Angiographiepaares erfolgte mit Hilfe des automatischen Rand-Detektionssystems (CMS; Medis Medical Imaging System) unter identischen radiologischen Projektionen. Ausschließlich nicht-gestentete Koronarsegmente wurden in die Analyse einbezogen. Für jeden Koronargefäßabschnitt mit angiographischen Anzeichen von Atherosklerose errechneten sich die drei folgenden Variablen: der minimale Lumendurchmesser (MLD), der Durchmesser der Stenose und der Referenzdurchmesser.

4.3.2. Angiographische Kriterien für Progression und Regression der Atherosklerose

Voraussetzung für die Aufnahme in die Analyse waren ein Stenosendurchmesser von mindestens 25 % und ein Referenzdurchmesser von 1,5 mm in der Basiskoronarangiographie. Für jeden Patienten wurden Mittelwerte für die Referenzdurchmesser, die minimalen Lumendurchmesser (MLD) und die Durchmesser der Stenose aller analysierten Segmente errechnet. Eine Progression der Atherosklerose ist dabei definiert als eine Abnahme des

mittleren MLD in der 2-Jahres Verlaufskoronarangiographie verglichen mit dem Wert des mittleren MLD aus der Basiskoronarangiographie (Δ MLD) von $> 0,2$ mm [Ballantyne et al. 2008]. Entsprechend dazu wurde eine Regression der Atherosklerose als eine Zunahme des mittleren MLD $> 0,2$ mm der basiskoronarangiographischen Untersuchung im Vergleich zu den Mittelwerten des MLD der 2-Jahres Verlaufskoronarangiographie definiert. Abbildung 4 veranschaulicht die Definitionen von Progression und Regression. Eine Progression beziehungsweise Regression von Atherosklerose in diesen Ausmaßen wird hier als signifikant betrachtet. Eine Abnahme des mittleren MLD in der Verlaufskoronarangiographie nach 24 Monaten im Vergleich zur Basisuntersuchung um $0,1$ mm bis $\leq 0,2$ mm wurde als milde Progression definiert, wohingegen eine Zunahme des mittleren MLD - sich ergebend aus dem Vergleich der beiden koronarangiographischen Analysen - um $0,1$ mm bis $\leq 0,2$ mm als milde Regression betrachtet wurde (siehe Tabelle 4).

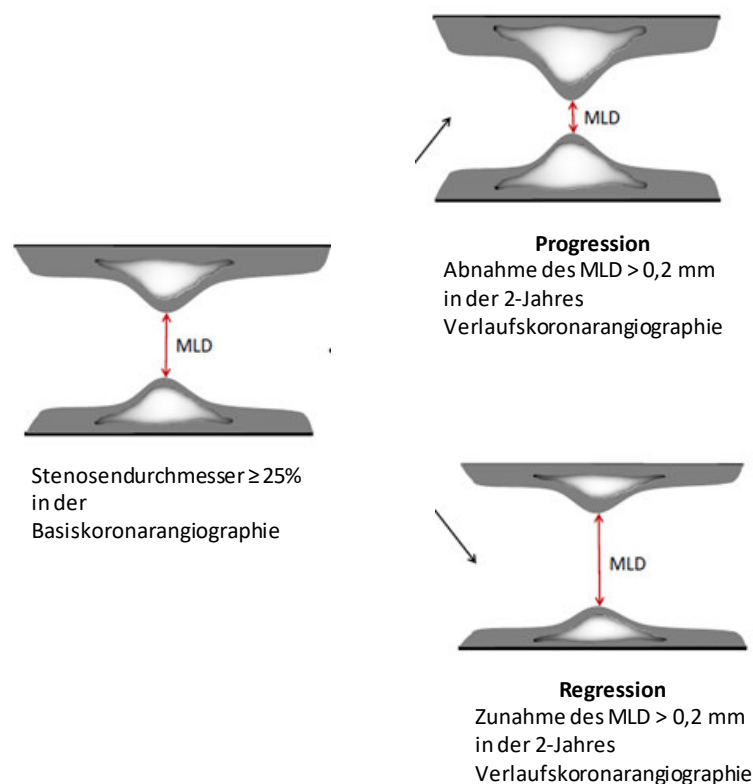


Abbildung 4: Definitionskriterien für Progression und Regression der Koronaratherosklerose

Eine Läsion, welche in der Basiskoronarangiographie einen Stenosendurchmesser von wenigstens 25 % maß, wurde dann einer Progression zugeordnet, wenn sich der Lumendurchmesser bei Kontrolle nach 2 Jahren um mehr als $0,2$ mm verringerte. Eine Regression wurde definiert als eine Lumenerweiterung um mehr als $0,2$ mm. MLD, minimal lumen diameter / minimaler Lumendurchmesser [Iijima et al. 2017].

Diese Definitionen basieren auf den durch die Abschätzung der Variabilität von Messungen (mittlerer Fehler plus Standardabweichung (standard deviation, SD) aus den MLD-Messungen) von gepaarten koronarangiographischen Daten erlangten Annahmen. Eine Abnahme des MLD in allen analysierten Segmentabschnitten der Koronarien in der 2-Jahres Verlaufsuntersuchung verglichen mit den MLD-Werten der identischen Segmentabschnitte desselben Patienten in der Basiskoronarangiographie wurde als konkordante Progression definiert. Analog dazu wurde die Zunahme des in allen Koronarsegmenten gemessenen MLD der Verlaufskoronarangiographie, verglichen mit dem MLD der identischen Segmente aus der Basisangiographie, als konkordante Regression bezeichnet. Eine im Gegensatz dazu beobachtete Zu- und Abnahme der MLD verschiedener Koronarsegmente, die sich aus dem Vergleich der MLD identischer Abschnitte aus den gepaarten Daten der im Abstand von 24 Monaten durchgeführten koronarangiographischen Untersuchungen ergaben, sind als gemischtes Muster definiert [Pitt et al. 1995].

Die Reproduzierbarkeit der QCA-Daten wurde untersucht, indem die Variabilität der Beobachtermessungen berechnet wurde. Hierfür hat ein Beobachter 30 zufällig ausgewählte Datenpaare angiographisch ausgewertet, wobei dieser sowohl bezüglich der Koronarangiographien als auch deren Reihenfolge verblindet war. Die Variation der MLD-Messungen aus den Basisangiographien und aus den 24 Monate später durchgeführten Untersuchungen betrug $0,034 \pm 0,08$ mm (Mittelwert \pm SD). Die Korrelation zwischen den Messungen war dabei sehr hoch ($r = 0,99$; $P < 0,001$).

Einteilung	Δ MLD in mm
Regression	$> -0,2$
Milde Regression	$-0,1$ bis $\leq -0,2$
Progression	$> 0,2$
Milde Progression	$0,1$ bis $\leq 0,2$

Tabelle 4: Definition von Progression und Regression Δ MLD

MLD, gemessen in der Koronarangiographie zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses im Vergleich zum MLD, gemessen in der nach 24 Monaten durchgeführten Koronarangiographie im Rahmen der Patientennachbeobachtung. MLD, minimal lumen diameter / minimaler Lumendurchmesser [Iijima et al. 2017].

4.4. Endpunkte

Den primären Endpunkt dieser Studie bildeten die Progression oder Regression der koronaren Atherosklerose. Zusätzlich wurden Subgruppen-Analysen für LDL-Cholesterin und für CRP-Werte durchgeführt. Des Weiteren wurde das adjustierte Risiko für eine Progression beziehungsweise Regression der Atherosklerose berechnet.

4.5. Biochemische Messungen

Vor jeder Koronarangiographie zur Datenerhebung und vor der 2-Jahres Verlaufskoronarangiographie wurden Plasmalipide und CRP-Werte bestimmt. Die Blutproben wurden in Blutentnahmeröhrchen mit dem Antikoagulant Lithium-Heparin abgenommen. Die Analysen der Serumlipide liefen sofort nach Erhalt der Blutproben im Labor gemäß aktueller Standardmethoden. Das Gesamtcholesterin wurde mittels standardisierter enzymatischer, farbmischer Methode ermittelt. Die Bestimmung von High-Density-Lipoprotein (HDL) und Low-Density-Lipoprotein (LDL) Werte erfolgte anhand homogener enzymatischer Farbttests. Im Fall einer Triglyzeridkonzentration unter 400 mg/dl berechnete sich der LDL-Cholesterin-Wert mit Hilfe der Friedewald Formel. Alle Untersuchungen wurden an einem Cobas Integra® 800 Analyzer von Roche Diagnostics durchgeführt. Plasmawerte von hochsensitivem CRP wurden mittels automatisierten, latexverstärkten immunturbidimetrischen Testverfahrens am Cobas Integra® Analyzer (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) bestimmt. Diese Tests haben eine analytische Sensitivität von 0,085 mg/l und einen Messbereich von bis zu 160 mg/l. Die obere Referenzgrenze für gesunde Erwachsene beträgt 5 mg/l. Serum-Kreatininwerte wurden anhand kinetischer Farbttests, basierend auf der kompensierten Jaffe-Methode, gemessen. Das Laborpersonal hatte keine Kenntnis über die klinischen Daten der Studienpatienten.

4.6. Statistische Analysen

Die gesammelten Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD), Median (25.-75. Perzentile) oder als Anzahl (Prozentsatz, %) dargelegt. Der Vergleich von kategorialen Daten ließ sich mit dem Chi-Quadrat-Test darstellen, beziehungsweise mit dem exakten Fisher-Test, wenn der erwartete Zell-Wert unter 5 lag. Kontinuierliche Daten wurden mit dem Kruskal-Wallis-Test, beziehungsweise dem ungepaarten, zweizeitigen t-Test verglichen. Um die Assoziation zwischen Diabetes mellitus und der Progression oder Regression von

Atherosklerose zu untersuchen, wurde ein multinomiales, lineares Modell angewandt. Die folgenden Variablen sind in dieses Modell integriert: Diabetes mellitus, Alter, Geschlecht, arterielle Hypertonie, Körpermasseindex (Body-Mass-Index; BMI), koronare Mehrgefäßerkrankung, Serum-Kreatinin, linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF), Statintherapie, Basiswerte von LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, und CRP sowie die Differenz dieser Werte mit den Verlaufsparemtern nach dem 24 Monate-Intervall (Δ LDL-Cholesterin, Δ HDL-Cholesterin und Δ CRP). Alle statistischen Analysen erfolgten mit der R- Software (Version 2.15.2, R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich). Ein zweiseitiger p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

5. Ergebnisse

5.1. Basischarakteristika der Studienpatienten

Bei 833 Patienten lagen gepaarte angiographische Studiendaten vor. Von diesen mussten 228 aufgrund eines der folgenden Ausschlusskriterien von der Analyse ausgenommen werden (siehe Abbildung 5): Stenosen Durchmesser $< 25\%$ an allen Koronarsegmenten ($n = 207$) sowie unzureichende Bildqualität beziehungsweise Fehlen identischer Projektionen ($n = 21$). Von den 605 verbleibenden Studienpatienten hatten 169 (28 %) Diabetes mellitus Typ II. Tabelle 5 zeigt die Basischarakteristika der Studienteilnehmer mit und ohne Diabetes mellitus. Patienten mit Diabetes mellitus waren dabei im Durchschnitt älter und die Wahrscheinlichkeit an einer arteriellen Hypertonie oder koronaren Mehrgefäßkrankheit zu leiden war höher als in der Patientengruppe ohne Diabetes. Ebenso ist bei der Kohorte mit Diabetes mellitus die Wahrscheinlichkeit erhöht, einen höheren BMI, einen höheren Serum-Kreatininwert und eine geringere linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) aufzuweisen. Patienten ohne diagnostizierten Diabetes mellitus wurden mit einer höheren Wahrscheinlichkeit mit Statinen behandelt. Insgesamt 43 Patienten mit diagnostiziertem Diabetes mellitus wurden mit Insulintherapiert.

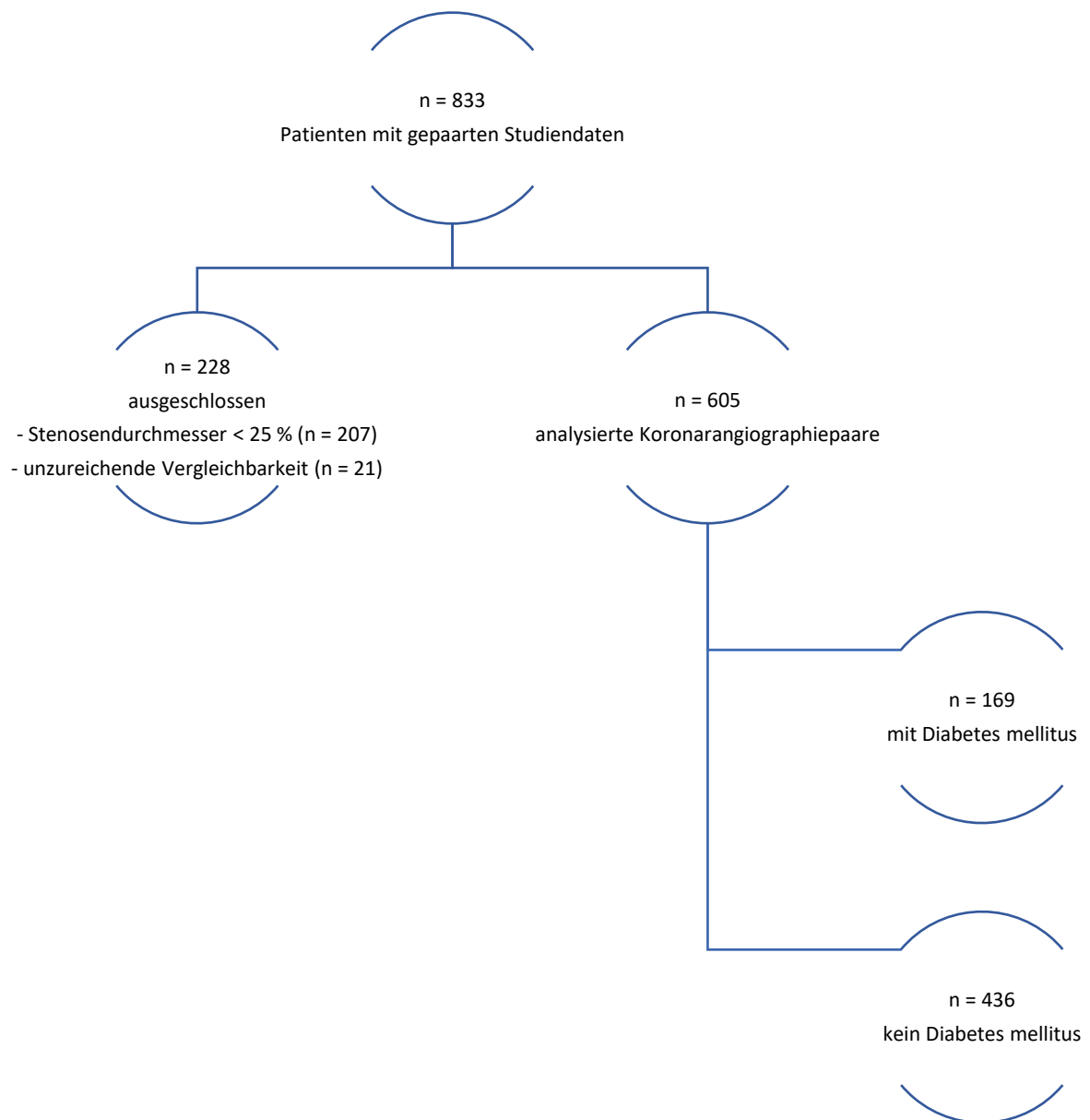


Abbildung 5: Verteilung der Studienpatienten

Von insgesamt 833 Patienten mit gepaarten angiographischen Studiendaten, konnten 605 Koronarangiographiepaare analysiert werden. Hiervon waren 169 an Diabetes mellitus erkrankt.

Charakteristik	Mit Diabetes mellitus (n = 169)	Ohne Diabetes mellitus (n = 436)	P-Wert
Alter (Jahre)	67,2 ± 8,9	64,8 ± 10,2	0,007
Weibliches Geschlecht	46 (27,2)	93 (21,3)	0,12
Arterielle Hypertonie	128 (75,7)	280 (64,2)	0,007
Hypercholesterinämie	128 (75,7)	320 (73,4)	0,555
Aktiver Nikotinabusus	20 (11,8)	55 (12,6)	0,794
Zustand nach Myokardinfarkt	59 (34,9)	145 (33,3)	0,699
Instabile Angina pectoris	47 (27,8)	143 (32,8)	0,235
Ausdehnung der KHK			0,004
1-Gefäß	21 (12,4)	102 (23,4)	
2-Gefäß	49 (29,0)	132 (30,3)	
3-Gefäß	99 (58,6)	202 (46,3)	
Mehrf Gefäßkrankung	148 (87,6)	334 (76,6)	0,002
Body-Mass-Index (kg/m ²)	28,5 ± 4,3	26,9 ± 3,6	< 0,001
Serum-Kreatinin (mg/dl)	1,03 ± 0,34	0,98 ± 0,27	0,030
Kreatinin Clearance (ml/min)	89,0 ± 31,8	91,9 ± 30,7	0,309
Linksventrikuläre EF	54,3 ± 11,8	58,0 ± 10,5	< 0,001
Medikation			
β-Blocker	159 (94,1)	420 (96,3)	0,221
Statine	151 (89,3)	425 (97,5)	< 0,001
ACE-Inhibitoren	147 (87,0)	379 (86,9)	0,985
Insulin-Therapie	43 (25,4)	-	-
Orale Antidiabetika	96 (56,8)	-	-

Tabelle 5: Basis-Charakteristika

Auflistung der bei der Basisuntersuchung erhobenen Daten. Diese sind hier als Mittelwerte ± Standardabweichung oder als Anzahl der Patienten (%) angegeben. ACE, angiotensin converting enzyme; EF, ejection fraction / Ejektionsfraktion; KHK, Koronare Herzerkrankung [Iijima et al. 2017].

5.2. Plasmalipide und C-reaktives Protein

Die Ergebnisse der Plasmalipid- und CRP-Wert Messungen zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung und nach 24 Monaten zeigt Tabelle 6. Die zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung erhobenen Parameter unterscheiden sich signifikant zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern. Auffällig ist, dass zum Zeitpunkt der Patientennachbeobachtung nach 2 Jahren, ausschließlich die CRP-Werte sich zwischen den Gruppen unterschieden. Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und CRP-Level sanken nach 24 Monaten im Vergleich zum Basisniveau. Eine statistische Signifikanz allerdings war nur für die Veränderungen von Gesamtcholesterin zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern zu verzeichnen.

Charakteristik	Mit Diabetes mellitus (n = 169)	Ohne Diabetes mellitus (n = 436)	P-Wert
Basis-Werte			
Gesamtcholesterin (mg/dl)	171,5 (147,0–206,0)	185,0 (159,0–217,0)	0,002
LDL-Cholesterin (mg/dl)	93,5 (74,2–126,3)	104,0 (81,3–134,0)	0,013
HDL-Cholesterin (mg/dl)	47,2 (38,2–55,0)	49,8 (41,5–59,8)	0,011
CRP (mg/l)	2,6 (1,3–6,7)	1,7 (0,9–3,6)	< 0,001
2-Jahres Werte			
Gesamtcholesterin (mg/dl)	165,5 (143,0–190,0)	166,0 (144,5–193,5)	0,326
LDL-Cholesterin (mg/dl)	86,5 (70,0–99,5)	86,6 (69,5–108,0)	0,474
HDL-Cholesterin (mg/dl)	51,9 (41,4–60,1)	52,4 (44,2–62,3)	0,143
CRP (mg/l)	1,9 (0,7–3,8)	1,3 (0,4–2,7)	0,006
Differenz von Basis zu 2-Jahres Werten			
Gesamtcholesterin (mg/dl)	-5,0 (-34,5 bis 18,0)	-16 (-42,0 bis 7,0)	0,016
LDL-Cholesterin (mg/dl)	-8,1 (-32,0 bis 15,8)	-12,2 (-42,9 bis 5,7)	0,071
HDL-Cholesterin (mg/dl)	3,3 (-1,5 bis 8,4)	2,2 (-2,5 bis 7,1)	0,124
CRP (mg/l)	-0,6 (-2,5 bis 0,5)	-0,5 (-1,6 bis 0,4)	0,335

Tabelle 6: Plasmalipide und CRP bei Basis- und 2-Jahres Verlaufskoronarangiographie

Auflistung der erhobenen Daten zu Plasmalipidspiegeln und CRP Werten. Die Daten sind als Median (25. Perzentil - 75. Perzentil) angegeben. CRP, C-reactive protein / C-reaktives Protein; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein [Iijima et al. 2017].

5.3. Koronarangiographische Daten

In der quantitativen, koronarangiographischen Analyse (QCA) wurden insgesamt 1790 Segmente ohne Koronarstents mit einem Stenosen-Durchmesser von $\geq 25\%$ beurteilt. Koronarsegmente mit Stents wurden von der Analyse ausgeschlossen ($n = 806$). Tabelle 7 bildet die Daten der QCA-Analyse ab. Hier offenbarte sich bei Patienten mit Diabetes eine signifikant größere Reduktion der mittleren MLD in der Koronarangiographie nach 24 Monaten gegenüber Patienten ohne Diabetes ($0,11 \pm 0,18$ mm bei Diabetikern versus $0,08 \pm 0,15$ mm bei Nicht-Diabetikern; $P < 0,001$).

Charakteristik	Mit Diabetes mellitus (n = 169)	Ohne Diabetes mellitus (n = 436)	P-Wert
Basis-Koronarangiographie			
Mittlerer Referenz-Gefäßdurchmesser (mm)	$2,51 \pm 0,40$	$2,61 \pm 0,51$	0,020
Mittlerer MLD (mm)	$1,69 \pm 0,31$	$1,79 \pm 0,39$	$< 0,001$
Mittlerer Stenosen Durchmesser (%)	$33,1 \pm 4,9$	$31,7 \pm 5,0$	$< 0,001$
Koronarangiographie nach 24 Monaten			
Mittlerer Referenz-Gefäßdurchmesser (mm)	$2,51 \pm 0,40$	$2,59 \pm 0,51$	0,011
Mittlerer MLD (mm)	$1,58 \pm 0,36$	$1,86 \pm 0,40$	$< 0,001$
Mittlerer Stenosen-Durchmesser (%)	$37,2 \pm 9,3$	$28,3 \pm 7,3$	$< 0,001$
Mittlerer MLD-Unterschied (Basis vs. 24-Monats-Angiographie)	$0,11 \pm 0,18$	$-0,08 \pm 0,15$	$< 0,001$

Tabelle 7: QCA Analyse Daten von Segmenten ohne Stents bei Basis- und 2-Jahres Verlaufsangiographie

Auflistung der erhobenen Daten zu Stenosedurchmessern und minimalem Lumendurchmesser der analysierten Koronarsegmente in Paaren bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus. Die Daten sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben. MLD, minimal lumen diameter / minimaler Lumendurchmesser; QCA, quantitative coronary angiography / quantitative Koronarangiographie. [Iijima et al. 2017].

5.4. Progression und Regression der koronaren Atherosklerose

5.4.1. Allgemeiner Überblick

Das Verhältnis von Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus, die eine Progression oder Regression der Atherosklerose aufweisen, ist in Tabelle 8 und Abbildung 6 dargestellt.

Ergebnis	Mit Diabetes mellitus (n = 169)	Ohne Diabetes mellitus (n = 436)	P-Wert
Progression			
Signifikant (Abnahme des mittleren Δ MLD um > 0.2 mm)	37 (21,9)	16 (3,7)	< 0,001
Mild (Abnahme des mittleren Δ MLD von > 0.1 mm bis \leq 0.2 mm)	55 (32,5)	24 (5,5)	< 0,001
Jegliche Progression (Abnahme des mittleren Δ MLD um > 0.1 mm)	92 (54,4)	40 (9,2)	< 0,001
Regression			
Signifikant (Zunahme des mittleren Δ MLD um > 0.2 mm)	2 (1,2)	78 (17,9)	< 0,001
Mild (Zunahme des mittleren Δ MLD von > 0.1 mm bis \leq 0.2 mm)	11 (6,5)	124 (28,4)	< 0,001
Jegliche Regression (Zunahme des mittleren Δ MLD um > 0.1 mm)	13 (7,7)	202 (46,3)	< 0,001
Keine Progression oder Regression des mittleren Δ MLD zwischen $-\geq$ 0.1 mm und \leq 0.1 mm)	64 (37,9)	194 (44,5)	0,139

Tabelle 8: Ausmaß von Progression oder Regression der Atherosklerose an Koronarsegmenten ohne Stents

Aufführung der Daten zum Ausmaß von Progression und Regression der Koronaratherosklerose bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern unterteilt in drei Kategorien: Signifikante, milde und jegliche Progression beziehungsweise Regression. Die Daten sind als Anzahl der Patienten (%) angegeben. Δ MLD = Differenz des minimalen Lumendurchmessers gemessen bei der Basis- und der 24-Monats-Verlaufskoronarangiographie. MLD, minimal lumen diameter / minimaler Lumendurchmesser [Iijima et al. 2017].

Es lässt sich eindeutig erkennen, dass eine signifikante Progression der Atherosklerose bei Patienten, die an Diabetes mellitus leiden, weitaus häufiger auftritt als bei Patienten ohne Diabetes-Erkrankung. Umgekehrt wird auch deutlich, dass eine signifikante Regression von Atherosklerose bei Diabetikern in geringerem Maße zu beobachten ist als bei Patienten ohne Diabetes mellitus.

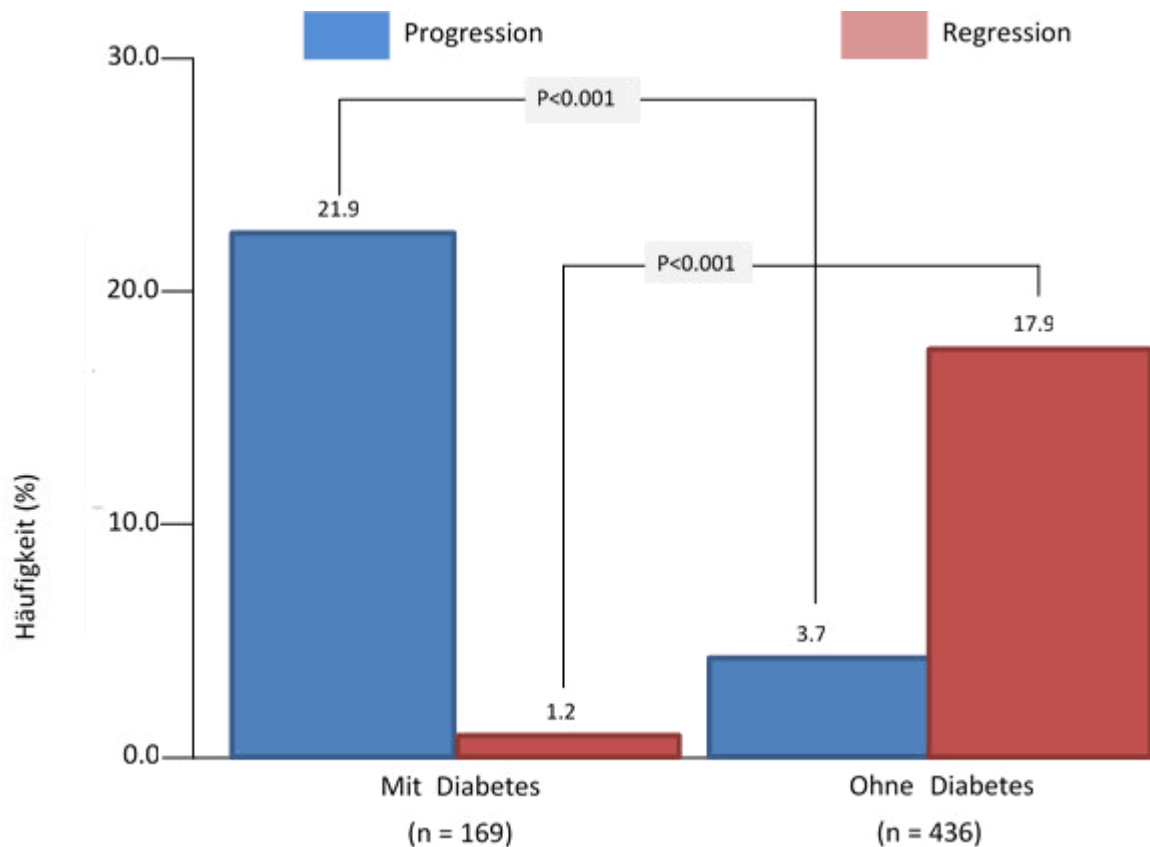


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung für das Auftreten von Progression und Regression der Koronaratherosklerose bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus

Schematische Darstellung der Häufigkeit von Progression und Regression von Atherosklerose. Bei Patienten mit Diabetes tritt eine Progression signifikant häufiger auf als bei Patienten ohne Diabetes. Eine Regression wird häufiger bei Patienten ohne Diabetes mellitus beobachtet. Definition von signifikanter Progression und Regression: eine Zu- beziehungsweise Abnahme des MLD um wenigstens 0,2 mm im Zeitraum zwischen der Basisuntersuchung und der 2-Jahres Verlaufskoronarangiographie [Iijima et al. 2017].

Von den 169 Patienten mit Diabetes mellitus wurden 43 (25,4 %) mit Insulin therapiert. Eine signifikante Progression der Atherosklerose konnte bei 12 Studienpatienten mit

Insulintherapie und bei 25 Studienpatienten ohne Insulintherapie (27,9 % gegenüber 19,8 %; $P = 0,269$) beobachtet werden. Eine milde Progression, das heißt eine Abnahme des mittleren Δ MLD von $> 0,1$ mm bis $\leq 0,2$ mm, konnte bei 12 Patienten mit Insulintherapie und 43 Patienten ohne Insulintherapie (27,9 % gegenüber 19,8 %; $P = 0,450$) verzeichnet werden. Wohingegen eine signifikante Regression der Atherosklerose, definiert über eine Zunahme des mittleren Δ MLD $> 0,2$ mm bei keinem der Studienpatienten mit Insulintherapie vorlag, jedoch bei zwei der Patienten ohne Insulintherapie (0 % gegenüber 1,6 %; $P = 0,406$). Eine milde Regression (Zunahme des Δ MLD von $> 0,1$ mm bis $\leq 0,2$ mm) wurde bei zwei Studienteilnehmern mit Insulintherapie und bei elf Teilnehmern ohne Insulintherapie (4,6 % gegenüber 8,8 %; $P = 0,386$) beobachtet.

Die Verteilungsmuster der Progression der Atherosklerose zeigt Tabelle 9. Hier wird deutlich, dass eine konkordante Progression, also eine Abnahme des MLD in allen analysierten Koronarsegmenten, signifikant häufiger bei Patienten mit Diabetes mellitus als bei der Vergleichsgruppe ohne Diabetes mellitus auftrat. Umgekehrt lässt sich erkennen, dass eine konkordante Regression der Atherosklerose, hier eine Zunahme des MLD in allen analysierten Koronarabschnitten, signifikant weniger häufig bei Patienten mit Diabetes im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes Erkrankung auftrat. Ein gemischtes Verteilungsmuster, also sowohl eine Zu- als auch Abnahme des MLD in unterschiedlichen Koronarsegmenten, brachte keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Diabetes mellitus zutage.

Ergebnis	Mit Diabetes mellitus (n = 169)	Ohne Diabetes mellitus (n = 436)	P-Wert
Konkordante Progression (Δ MLD > 0 mm in allen Segmenten)	70 (41,4)	60 (13,8)	$< 0,001$
Konkordante Regression (Δ MLD < 0 mm in allen Segmenten)	20 (11,8)	206 (47,2)	$< 0,001$
Gemischtes Muster (Δ MLD > 0 oder < 0 mm in unterschiedlichen Segmenten)	79 (46,8)	170 (39,0)	0,082

Tabelle 9: Verteilungsmuster von Progression und Regression der Atherosklerose in verschiedenen Koronarsegmenten

Ermittelte Daten zum Verteilungsmuster von Progression und Regression bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus. Eine konkordante Progression der Koronaratherosklerose tritt signifikant häufiger bei Patienten mit Diabetes mellitus auf als bei Patienten ohne Diabetes mellitus. Wohingegen eine konkordante Regression bei Patienten mit Diabetes signifikant weniger häufig beobachtet wurde als bei Nicht-Diabetikern. Die Daten sind angegeben als Anzahl der Patienten (%); Δ MLD = Differenz des minimalen Lumendurchmessers (MLD) gemessen bei Basis- und 2-Jahres Verlaufskoronarangiographie [Iijima et al. 2017].

5.4.2. Subgruppenanalyse für LDL-Cholesterin und CRP-Werte

In Subgruppenanalysen wurde der mittlere Δ MLD für Patienten mit einem LDL-Cholesterin-Wert ≥ 70 mg/dl versus < 70 mg/dl sowie für Patienten mit einem CRP-Wert $\geq 1,0$ mg/l versus $< 1,0$ mg/l berechnet. Die Ergebnisse hierzu zeigt Abbildung 7. Patienten mit Diabetes mellitus mit einem LDL-Cholesterin-Zielwert < 70 mg/dl verzeichneten eine geringere Abnahme des mittleren Δ MLD verglichen mit der Patientengruppe der Diabetiker, die über diesem Zielwert lagen ($0,08 \text{ mm} \pm 0,16 \text{ mm}$ gegenüber $0,12 \text{ mm} \pm 0,19 \text{ mm}$; $P = 0,04$). In der Patientengruppe ohne Diabetes mellitus wiesen Patienten mit einem LDL-Cholesterinwert < 70 mg/dl eine Tendenz zu höherer Regression der Atherosklerose auf als Nicht-Diabetiker mit einem LDL-Cholesterinspiegel ≥ 70 mg/dl ($P = 0,06$; siehe Abbildung 7 A).

Unter Einbezug des CRP Wertes fiel auf, dass in der Gruppe der Nicht-Diabetiker eine höhere Regression zu beobachten ist, wenn ihre CRP Wert Level $< 1,0$ mg/L waren im Vergleich zu jenen Nicht-Diabetikern mit CRP Werten $\geq 1,0$ mg/l ($-0,06 \text{ mm} \pm 0,15 \text{ mm}$ gegenüber $0,10 \text{ mm} \pm 0,14 \text{ mm}$; $P < 0,01$; siehe Abbildung 7 B).

In der Subgruppe der Diabetiker mit einem CRP-Wert $< 1,0$ mg/l unterschied sich die Abnahme des Δ MLD und damit das Ausmaß der Progression der Atherosklerose nicht signifikant von Diabetikern mit einem CRP-Wert $\geq 1,0$ mg/l ($0,09$ versus $0,12 \text{ mm}$; $P = 0,15$). Hingegen konnte bei der Subgruppe der Patienten ohne Diabetes mellitus, bei jenen mit CRP-Werten $< 1,0$ mg/l ein höheres Ausmaß der Regression der Atherosklerose festgestellt werden.

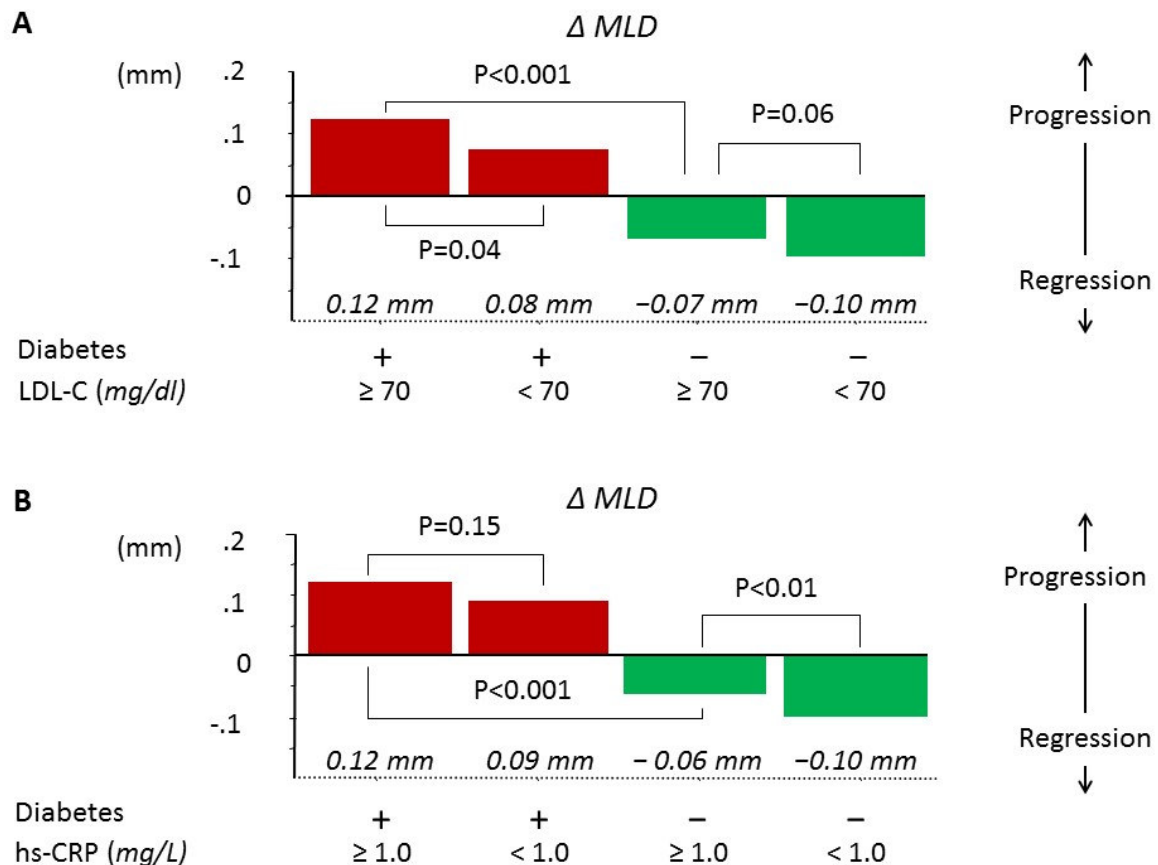


Abbildung 7: Veränderungen der Differenz des minimalen Lumendurchmessers in der Subgruppenanalyse für LDL-Cholesterin (A) und für CRP-Werte (B)

A Darstellung der minimalen Lumendurchmesser und LDL-Cholesterin bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus. Eine Progression der Koronaratherosklerose trat bei Diabetes-Patienten mit einem LDL-Cholesterin-Spiegel ≥ 70 mg/dl signifikant häufiger auf.

B Darstellung der minimalen Lumendurchmesser und CRP-Wert bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus. Eine Regression der Koronaratherosklerose in der Subgruppe der Nicht-Diabetiker trat bei Patienten mit einem CRP-Wert $< 1,0$ mg/l häufiger auf.

LDL-C, low density cholesterol / LDL-Cholesterin; hs-CRP, high sensitive C-reactive protein / hochsensitives C-reaktives Protein [Iijima et al. 2017].

5.4.3. Adjustiertes Risiko bei Patienten mit Diabetes mellitus

Ganz besondere Bedeutung kommt den Ergebnissen aus der Gruppe der Diabetiker zu. Die Assoziation zwischen Diabetes und der Wahrscheinlichkeit einer Progression oder Regression von Atherosklerose wurde unter Nutzung des multinomialen logistisch-linearen Modells auf potenzielle Störfaktoren adjustiert. Die sorgsame Auswertung der erhobenen Daten hat

folgende Erkenntnisse hervorgebracht: Wenn eine signifikante Progression oder Regression (eine Ab- oder Zunahme des mittleren Δ MLD um $> 0,2$ mm) die abhängige Variable war, so war Diabetes mellitus mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine Progression der Atherosklerose unabhängig assoziiert (adjustierte Odds Ratio (OR) = 9,64; 95 % Konfidenzintervall (KI) [2,93 – 16,90]; $P < 0,001$). Gleichzeitig korrelierte die Erkrankung Diabetes mellitus dabei unabhängig mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Regression der Atherosklerose (adjustierter OR = 0,06; 95 % KI [0,007 – 0,44]; $P < 0,001$). Ähnliche Tendenzen konnten beobachtet werden bei der Analyse des Vorkommens jeglicher Progression oder Regression von Atherosklerose (definiert über eine Zu- beziehungsweise Abnahme des mittleren Δ MLD um wenigstens 0,1 mm). Wenn diese als abhängige Variable eingesetzt wird, so konnte hier gleichermaßen eine unabhängige Korrelation zwischen dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus und einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Progression der Atherosklerose (adjustierte OR = 7,62 bei 95 % KI [4,03 – 12,28] und $P < 0,001$) verdeutlicht werden. Ergänzend konnte auch für die Entwicklung jeglicher Regression von Atherosklerose eine geringere Wahrscheinlichkeit beobachtet werden. Diese korrelierte in gleicher Weise unabhängig mit einem diagnostiziertem Diabetes mellitus (adjustierte OR = 2,70 bei 95 % KI [0,09 – 0,39]; $P < 0,001$). Darüber hinaus konnten zu erwartende Ergebnisse bezüglich des Zusammenhangs von bekannten Risikofaktoren mit Progression und Regression von Atherosklerose bestätigt werden. Die Manifestation einer Mehrgefäßerkrankung beispielsweise war unabhängig mit einem erhöhten Risiko für eine Progression der Atherosklerose assoziiert (adjustierte OR = 2,70 [1,03 – 7,14]; $P = 0,044$). Ferner war ein erhöhter Körpermasseindex (Body-Mass-Index; BMI) mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für eine Regression der Atherosklerose unabhängig assoziiert (adjustierte OR = 0,61 bei 95 % KI [0,38 – 0,98]; $P = 0,040$ für eine Zunahme des BMI um 5 kg/m^2). Hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Basis-LDL-Cholesterin Spiegel und der Progression von Atherosklerose zeigte sich eine starke Tendenz (adjustierte OR = 1,11 [0,99 – 1,24]; $P = 0,084$ für eine LDL-Cholesterin Erhöhung um 10 mg/dL). Darüber hinaus wurde eine Tendenz in ähnlichem Maße für den Zusammenhang von Serumkreatinin Wert und einer verringerten Wahrscheinlichkeit für eine Regression der Atherosklerose errechnet (adjustierte OR = 0,86 [0,74 – 1,00]; $P = 0,059$ für einen Anstieg des Serumkreatinins um $0,1 \text{ mg/dL}$).

6. Diskussion

Die Hauptegebnisse dieser Studie können in vier wesentlichen Punkten zusammengefasst werden: (1) Mehr als die Hälfte (54 %) der hier analysierten Diabetes-Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung unter moderat-intensiver Statintherapie zeigten innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 24 Monaten eine Progression der Koronaratherosklerose. (2) Die Fähigkeit zur Regression der Atherosklerose wird durch einen Diabetes mellitus signifikant abgeschwächt. Eine Regression wurde in dieser Patientengruppe nur bei 7,7 % beobachtet. (3) Das Auftreten einer konkordanten Progression, also einer Progression der Atherosklerose in allen analysierten Koronarsegmenten, war signifikant häufiger bei Patienten mit Diabetes mellitus festzustellen als bei Patienten ohne Diabetes mellitus. Gleichermaßen trat ein in allen Koronarsegmenten konkordantes Regressionsmuster der Atherosklerose bei Diabetikern signifikant weniger häufig auf als bei Nicht-Diabetikern. (4) Ein LDL-Cholesterin Spiegel von ≥ 70 mg/dl war mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine atherosklerotische Progression bei Patienten mit diagnostiziertem Diabetes mellitus assoziiert.

Die Erkenntnis, dass das Vorliegen eines Diabetes mellitus die Progression von Atherosklerose begünstigt, wohingegen ein Regressionsverhalten von Atherosklerose abgeschwächt wird, ist nicht neu [Boyle 2007; Inaba et al. 2012; Nicholls et al. 2008; Nozue et al. 2012; Schoenenberger et al. 2010]. Bereits 2008 konnte eine gepoolte Analyse von Studien mit intravaskulären Ultraschall-Untersuchungen (IVUS) zeigen, dass bei Patienten mit Diabetes sowohl eine höhere Atheromvolumenlast und deren raschere Progression zu beobachten ist, als auch eine eingeschränkte Fähigkeit des kompensatorischen Remodellings der Arterienwand [Nicholls et al. 2008]. Darüber hinaus beschrieb eine Studie von 2012 mittels integriertem Backscatter intravaskulären Ultraschall (IB-IVUS) ein höheres totales Plaque-Volumen (TPV) also auch einen höheren totalen Lipid-Volumen-Anteil (TLV) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus. Des Weiteren wurde hier in der Gruppe der Diabetiker im Gegensatz zu Nicht-Diabetikern eine Progression von TPV und TLV über einen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten festgestellt [Inaba et al. 2012]. Mögliche Erklärungen für den Mechanismus der beschleunigten Progression oder gedämpften Regression der Atherosklerose bei Diabetikern könnten einerseits eine mit Diabetes assoziierte geringgradige Entzündungsreaktion, andererseits auch eine systemisch-endotheliale Dysfunktion sein. Weiterhin wären ebenso Abnormitäten bei der Koagulation und der Thrombozyten als mögliche Ursachen in Erwägung zu ziehen. Prothrombotische und mitogene

Auswirkungen der erhöhten Konzentration von glykolysierten Produkten, sowie oxidativer Stress zusätzlich zu Dyslipidämie und arteriellem Hypertonus kommen als mögliche Ursachen in Frage [Stancoven und McGuire 2007]. Trotz dieser bekannten Zusammenhänge ist der genaue Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus, der eine Progression beziehungsweise Regression von Atherosklerose unter dem derzeitig weit verbreiteten Einsatz von Statinen und anderen sekundärpräventiven Maßnahmen aufweist, weitgehend unbekannt. Diese Studie konnte zeigen, dass - obgleich nahezu 90 % aller Diabetiker mit Statinen behandelt wurden und ein Großteil dieser Patienten dabei einen angestrebten LDL-Cholesterin Zielwert von unter 100 mg/dl erreichte - mehr als die Hälfte der Diabetes-Patienten eine milde bis signifikante Progression der Atherosklerose nach 24 Monaten zeigten. Die Ergebnisse dieser Studie implizieren, dass eine moderat-intensive Statintherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus und einer koronaren Herzerkrankung keine optimale Behandlungsoption darstellt und eben diese Patienten von einer hoch-intensiven Statintherapie weitaus mehr profitieren könnten [Reiner et al. 2011]. Obwohl die aktuellen amerikanischen Leitlinien der American Heart Association/American College of Cardiology keine auf einen spezifischen LDL-Cholesterin Zielwert gerichtete Lipid-senkende Therapie empfehlen [Stone et al. 2014], sprechen die Ergebnisse dieser und auch anderer Studien [Stegman et al. 2014] für eine Zielwert-orientierte Statintherapie. Die Erkenntnisse dieser Studie legen nahe, dass eine Lipid-senkende Therapie mit Zielwerten des LDL-Cholesterins von < 70 mg/dl notwendig ist, um einer Progression der Atherosklerose adäquat entgegen zu wirken und auf diese Weise letztlich auch eine Regression der Atherosklerose und eine damit einhergehende Senkung der Mortalität bei Diabetikern mit koronarer Herzerkrankung zu erreichen. Die Frage, ob Patienten auch von einer aggressiven LDL-Cholesterin senkenden Therapie mit Konvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) Inhibitoren profitieren, ist noch Gegenstand aktueller klinischer Studien [Puri et al. 2016; Sabatine et al. 2017].

In der gegenwärtigen Studie zeigten Patienten mit diagnostiziertem Diabetes mellitus und einem LDL-Cholesterinspiegel von ≥ 70 mg/dl einen höheren Grad an Progression der Atherosklerose innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 24 Monaten als Diabetes-Patienten mit einem LDL-Cholesterinspiegel < 70 mg/dl. Dieses Ergebnis stimmt mit den Erkenntnissen der kürzlich veröffentlichten SATURN-Studie (Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin Versus Atorvastatin) überein: In der SATURN-Studie wurde der Effekt von Rosuvastatin gegenüber Atorvastatin mittels intravaskulärem Ultraschall von koronaren Atheromen untersucht. Unter einer Statintherapie mit LDL-

Cholesterin Zielwerten von > 70 mg/dl zeigten Diabetiker eine geringere Regression des Atheromvolumenanteils im Vergleich zu Nicht-Diabetikern. Die Neigung zur Regression glich sich hingegen bei Diabetikern denen der Nicht-Diabetiker an, wenn in beiden Gruppen LDL-Cholesterin Zielwerte von ≤ 70 mg/dl erreicht wurden [Stegman et al. 2014]. Interessanterweise wurde in unserer aktuellen Studie auch bei Nicht-Diabetikern eine starke Tendenz zu weniger ausgeprägter Regression von Atherosklerose mit LDL-Cholesterinwerten > 70 mg/dl im Vergleich zu Nicht-Diabetikern mit LDL-Cholesterinwerten ≤ 70 mg/dl erkennbar.

Neben dem Ergebnis der hohen koronaratherosklerotischen Progression bei Diabetikern unter Statintherapie verdient auch die Erkenntnis Beachtung, dass das Vorliegen eines Diabetes mellitus die Neigung zur Regression der Atherosklerose drastisch verringerte und somit auch die Vorteile, die mit einer Regression der Koronaratherosklerose einhergehen - wie vor allem eine höhere Überlebensrate - zunichte macht. Den Zusammenhang zwischen einer Regression der Koronaratherosklerose und einer Senkung der Mortalität konnte unsere Arbeitsgruppe bereits 2016 belegen [Ndrepepa et al. 2016]. In dieser Studie war eine mittels QCA Analyse festgestellte Regression der Atherosklerose mit der Senkung der 8-Jahres Gesamt-Mortalität positiv assoziiert. Beachtenswert ist, dass nach unserer Studie gerade das Muster der Regression der Atherosklerose das Dominierende unter den Nicht-Diabetikern ist. Diese Tatsache könnte eine mögliche Ursache dafür sein, warum die Inzidenz und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern so stark differieren [Haffner et al. 1998].

Eine weiterführende Erklärung für diese unterschiedliche Risikostratifizierung von Diabetikern und Nicht-Diabetikern könnte auch folgendes Untersuchungsergebnis sein: Neben den Informationen zur Häufigkeit des Auftretens von Progression und Regression der Atherosklerose liefert die hier behandelte Studie auch Ergebnisse über die Muster mit der Progression und Regression vorkommen. Eine konkordante, d.h. eine an allen analysierten Koronarsegmenten zu verzeichnende Progression ist bei Patienten mit Diabetes mellitus verbreitet. Umgekehrt lässt sich eine konkordante Regression nur bei einer kleinen Minderheit der Diabetiker beobachten. Diese Verteilungsmuster von Progression und Regression der Atherosklerose stehen in starkem Gegensatz zu den entsprechenden Verteilungsmustern bei Nicht-Diabetikern. Eine stetige Progression von Atherosklerose in nicht nur einzelnen, sondern multiplen Koronarsegmenten könnte das stark erhöhte Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bei Diabetikern [Haffner et al. 1998] erklären. Das häufigere

Vorkommen von koronaratherosklerotischen Plaques bei Diabetikern, die zugleich eine beschleunigte Progression zeigen bietet hierfür einen nachvollziehbaren Erklärungsansatz. Insbesondere da die akzelerierte Progression der Atherosklerose und damit einhergehend die vermehrte Entwicklung von Plaque-Instabilität, -Vulnerabilität und Plaquerupturen, als eine der prädisponierenden Schlüsselfaktoren [Bentzon et al. 2014] kardiovaskuläre Ereignisse bedingt.

Bei der Betrachtung der Zusammenhänge von CRP-Spiegeln und Progression beziehungsweise Regression von Atherosklerose fällt zwar auf, dass bei Diabetikern mit einem CRP-Wert von $\geq 1,0$ mg/l gehäuft eine atherosklerotische Progression auftrat, allerdings wurde bezüglich dieser Tendenz keine statistische Signifikanz erreicht. Die Beobachtung, dass bei Nicht-Diabetikern mit einem CRP-Level $< 1,0$ mg/l häufiger eine Regression der Atherosklerose vorkommt, war hingegen signifikant. Dieses Ergebnis verdient besondere Aufmerksamkeit und bedarf der Bestätigung und genaueren Untersuchung in weiteren Studien.

Die Studiendurchführung unterlag gewissen Limitationen, die im Folgenden aufgeführt werden: (1) Die Ausprägung koronarer Atherosklerose wurde mittels Koronarangiographie untersucht. Wenngleich die Untersuchung mittels intravaskulärem Ultraschall eine detailliertere Charakterisierung von atherosklerotischen Plaques in Bezug auf Größe und Zusammensetzung liefert, ist es mittels Koronarangiographie möglich, Informationen über die Gesamtheit aller Herzkranzgefäße zu sammeln. Beide Techniken bieten eine vergleichbare Einschätzung der bidirektionalen Veränderungen von atherosklerotischen Plaques [Nissen 2016]. (2) Die Messung des minimalen Lumendurchmessers (MLD) wurde als Index für die Progression und Regression der Atherosklerose verwendet. Obgleich die Verwendung einer Komplet-Segment-Analyse einer MLD-Analyse überlegen sein könnte, da sie fokale und diffuse atherosklerotische Veränderungen erfasst, erwies sich doch die Messung des MLD als das am besten reproduzierbare angiographische Kriterium, um eine Progression oder Regression von Atherosklerose zu detektieren [Lansky et al. 2002]. Die Verwendung der MLD-Messung ist darüber hinaus exakter als die Messung des Stenosedurchmessers speziell hinsichtlich der Bewertung von Progression und Regression der Atherosklerose bei Patienten mit Diabetes. Die Verwendung des MLD ist hier vorzuziehen, da die Messung der Stenosedurchmesser abhängig vom jeweiligen Referenzsegment ist, dessen Größe von Auswirkungen des Diabetes beeinflusst ist, auch wenn an diesen Segmenten keine Atherosklerose zu beschreiben ist [Nissen und Gurley 1991]. (3) Es konnten keine Daten

bezüglich der diätetischen Einstellung der Diabetes-Patienten erhoben werden. Folglich bleibt die Auswirkung eines diätetisch kontrollierten Diabetes auf eine eventuelle Progression oder Regression der Atherosklerose in dieser Studie unerforscht. (4) Klinische Ereignisse und Revaskularisierungen, die innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 24 Monaten zwischen Basis- und Verlaufsangiographie auftraten wurden zur Vermeidung möglicher störender Effekte auf die angiographischen Messungen nicht mit untersucht. Dies könnte zu einer Unterschätzung der atherosklerotischen Progression geführt haben.

7. Zusammenfassung

In dieser koronarangiographischen Studie an 605 Patienten mit koronarer Herzerkrankung wurde die Häufigkeit und Ausprägungsform von Progression oder Regression von koronarer Atherosklerose bei Patienten mit und ohne Diabetes untersucht. Eine quantitative koronarangiographische Analyse (QCA), welche im Abstand von 2 Jahren durchgeführt wurde, erbrachte gepaarte angiographische Daten von insgesamt 1790 nativen Koronarsegmenten mit einem Stenosendurchmesser $\geq 25\%$. Der primäre Endpunkt der Studie war das Auftreten einer Progression oder Regression von Atherosklerose nach 2 Jahren, definiert als eine Abnahme beziehungsweise Zunahme des minimalen Lumendurchmessers $> 2\text{ mm}$.

Mehr als die Hälfte der Patienten mit Diabetes und einer koronaren Herzerkrankung, die sich unter einer moderat-intensiven Statintherapie sowie weiteren sekundärpräventiven Maßnahmen befanden, zeigten nach 2 Jahren in der Koronarangiographie ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Progression der koronaren Atherosklerose, während gleichzeitig eine verminderte Wahrscheinlichkeit für eine Regression der Atherosklerose im Vergleich zu Nicht-Diabetikern bestand. Ein konkordantes Progressionsmuster in allen analysierten Koronarsegmenten trat häufiger bei Diabetikern als bei Nicht-Diabetikern auf. Ein konkordantes Regressionsmuster hingegen fand sich deutlich häufiger bei Nicht-Diabetikern. Insbesondere ein LDL-Cholesterinwert von $\geq 70\text{ mg/dl}$ war bei Diabetes-Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine Progression der Atherosklerose assoziiert im Vergleich zu Diabetes-Patienten mit einem LDL-Cholesterinwert $< 70\text{ mg/dl}$.

Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen nachdrücklich den Einsatz einer hoch-intensiven Statintherapie und die Einhaltung von strengeren Grenzwerten (LDL-Cholesterin $< 70\text{ mg/dl}$) bei Diabetes-Patienten mit koronarer Herzerkrankung.

8. Literaturverzeichnis

1. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 1975;51:5-40.
2. Ballantyne CM, Raichlen JS, Nicholls SJ, Erbel R, Tardif JC, Brener SJ, Cain VA, Nissen SE, Investigators A. Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden. *Circulation* 2008;117:2458-66.
3. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Kirtane AJ, Byrne RA, Williams DO, Slater J, Cutlip DE, Feit F. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomised trials. *BMJ* 2012;345:e5170.
4. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res* 2014;114:1852-66.
5. Boyle PJ. Diabetes mellitus and macrovascular disease: mechanisms and mediators. *Am J Med* 2007;120:S12-7.
6. Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig Lecture ESC 2014. *Eur Heart J* 2015;36:3320-31.
7. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH, investigators C. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
8. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative G. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
9. Dill T, Hamm CW. Koronarangiographie und linksventrikuläre Angiographie. *Innere Medizin*. 2 ed. Stuttgart: Thieme, 2009:49-51.

10. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, Weston SA, Killian JM, Pfeifer EA, Jacobsen SJ, Frye RL, Roger VL. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:946-53.
11. Habets J, van den Brink RB, Uijlings R, Spijkerboer AM, Mali WP, Chamuleau SA, Budde RP. Coronary artery assessment by multidetector computed tomography in patients with prosthetic heart valves. *Eur Radiol* 2012;22:1278-86.
12. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
13. Herold G, Mellwig KP, Schmidt HK. Koronare Herzerkrankung. In: Herold G, editor *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold, 2016:249-51.
14. Hug J, Oswald H, Fleck E. Quantitative Koronarangiographie. In: Hess M, editor *Herzkatheter: Einsatz in Diagnostik und Therapie*. Berlin: Springer Verlag, 2000:128-29.
15. Iijima R, Ndrepepa G, Kujath V, Harada Y, Kufner S, Schunkert H, Nakamura M, Kastrati A. A pan-coronary artery angiographic study of the association between diabetes mellitus and progression or regression of coronary atherosclerosis. *Heart Vessels* 2017;32:376-84.
16. Inaba S, Okayama H, Funada J, Higashi H, Saito M, Yoshii T, Hiasa G, Sumimoto T, Takata Y, Nishimura K, Inoue K, Ogimoto A, Higaki J. Impact of type 2 diabetes on serial changes in tissue characteristics of coronary plaques: an integrated backscatter intravascular ultrasound analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:717-23.
17. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29:1478-85.
18. Lansky AJ, Desai K, Leon MB. Quantitative coronary angiography in regression trials: a review of methodologic considerations, endpoint selection, and limitations. *Am J Cardiol* 2002;89:4B-9B.
19. Meinertz T, Trappe HJ, Anders G, Andresen D, Gohlke H, Gummert J, Müller G, Oswald I, Voigtländer T, Vestweber M, Katus A, Hamm C, Borggrefe M, Fröhlich P, Backs J, Baldus S, Blankenberg S, Felck E, Papoutsis K, Werdan K, Welz A, Harringer W, Cremer J, J.G. R, Schlensak C, Beckmann A, Diegeler A, Dähnert I, Stiller B, Dittrich S, Kramer HH, Guha M, Schlitt A, Röder H, Knoglinger E, Ritter P, Bestehorn K, Pfaffel P, Westphal

- R, Lang KM, Meyer R, Rohjans M, Falk J, Weinbrenner S, Naumann B. Morbidität und Mortalität der Herzkrankheiten im Überblick und Koronare Herzkrankheit. In: Schmidt K, Heinemann M, Klawki R, editors. Deutscher Herzbericht 2016. Frankfurt a. Main: Deutsche Herzstiftung e.V., 2016:29-99.
20. Ndrepepa G, Iijima R, Kufner S, Braun S, Cassese S, Byrne RA, Sorges J, Schulz-Schupke S, Hoppmann P, Fussaro M, Laugwitz KL, Schunkert H, Kastrati A. Association of progression or regression of coronary artery atherosclerosis with long-term prognosis. *Am Heart J* 2016;177:9-16.
 21. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, Wolski K, Moon KW, Sipahi I, Schoenhagen P, Nissen SE. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:255-62.
 22. Nissen SE. IVUS Virtual Histology: Unvalidated Gimmick or Useful Technique? *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1784-5.
 23. Nissen SE, Gurley JC. Application of intravascular ultrasound for detection and quantitation of coronary atherosclerosis. *Int J Card Imaging* 1991;6:165-77.
 24. Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, Fukui K, Umezawa S, Onishi Y, Kunishima T, Sato A, Nozato T, Miyake S, Takeyama Y, Morino Y, Yamauchi T, Muramatsu T, Hibi K, Terashima M, Michishita I, Investigators T. Impact of diabetes mellitus on coronary atherosclerosis and plaque composition under statin therapy - subanalysis of the TRUTH study. *Circ J* 2012;76:2188-96.
 25. Pitt B, Mancini GB, Ellis SG, Rosman HS, Park JS, McGovern ME. Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I): reduction in atherosclerosis progression and clinical events. PLAC I investigation. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1133-9.
 26. Puri R, Nissen SE, Somaratne R, Cho L, Kastelein JJ, Ballantyne CM, Koenig W, Anderson TJ, Yang J, Kassahun H, Wasserman SM, Scott R, Borgman M, Nicholls SJ. Impact of PCSK9 inhibition on coronary atheroma progression: Rationale and design of Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound (GLAGOV). *Am Heart J* 2016;176:83-92.
 27. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, Guidelines ESCCfP, Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of

- dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
28. Roessner A, Kirkpatrick CJ, Schneider J. Atherosklerose. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU, editors. *Pathologie*. 2 ed. München: Urban&Fischer, 2001:465-70.
 29. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL, Guidelines ESCCfP, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Document R, De Backer G, Sirnes PA, Ezquerra EA, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, Baumgartner H, Betteridge J, Ceriello A, Fagard R, Funck-Brentano C, Gulba DC, Hasdai D, Hoes AW, Kjekshus JK, Knuuti J, Kolh P, Lev E, Mueller C, Neyses L, Nilsson PM, Perk J, Ponikowski P, Reiner Z, Sattar N, Schachinger V, Scheen A, Schirmer H, Stromberg A, Sudzhaeva S, Tamargo JL, Viigimaa M, Vlachopoulos C, Xuereb RG. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34:3035-87.
 30. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR, Committee FS, Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
 31. Saely CH, Rein P, Vonbank A, Huber K, Drexel H. Type 2 diabetes and the progression of visualized atherosclerosis to clinical cardiovascular events. *Int J Cardiol* 2013;167:776-80.
 32. Schoenenberger AW, Jamshidi P, Kobza R, Zuber M, Stuck AE, Pfisterer M, Erne P. Progression of coronary artery disease during long-term follow-up of the Swiss Interventional Study on Silent Ischemia Type II (SWISSI II). *Clin Cardiol* 2010;33:289-95.
 33. Sette P, Dorizzi RM, Azzini AM. Vascular access: an historical perspective from Sir William Harvey to the 1956 Nobel prize to Andre F. Cournand, Werner Forssmann, and Dickinson W. Richards. *J Vasc Access* 2012;13:137-44.

34. Stancoven A, McGuire DK. Preventing macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus: glucose control and beyond. *Am J Cardiol* 2007;99:5H-11H.
35. Stegman B, Puri R, Cho L, Shao M, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel R, Libby P, Raichlen JS, Uno K, Kataoka Y, Nissen SE, Nicholls SJ. High-intensity statin therapy alters the natural history of diabetic coronary atherosclerosis: insights from SATURN. *Diabetes Care* 2014;37:3114-20.
36. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC, Jr., Watson K, Wilson PW, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889-934.
37. Ströhle A, Hahn A. Arginin bei Atherosklerose. *Deutsche Apothekerzeitung (DAZ)* 2012;20:97.
38. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541-619.
39. Yun CH, Schlett CL, Rogers IS, Truong QA, Toepker M, Donnelly P, Brady TJ, Hoffmann U, Bamberg F. Association between diabetes and different components of coronary atherosclerotic plaque burden as measured by coronary multidetector computed tomography. *Atherosclerosis* 2009;205:481-5.
40. Zylka-Menhorn V. Das Endothel vor dem "tödlichen Quintett" schützen. *Deutsches Ärzteblatt* 1999;31-32.

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Glykämisches Kontinuum und kardiovaskuläre Erkrankung	8
Abbildung 2: Atherogenese	10
Abbildung 3: Koronarsegmente.....	19
Abbildung 4: Definitionskriterien für Progression und Regression der Koronaratherosklerose	23
Abbildung 5: Verteilung der Studienpatienten	27
Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung für das Auftreten von Progression und Regression der Koronaratherosklerose bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus.....	32
Abbildung 7: Veränderungen der Differenz des minimalen Lumendurchmessers in der Subgruppenanalyse für LDL-Cholesterin (A) und für CRP-Werte (B)	35

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Behandlungsempfehlungen von Dyslipidämien bei Diabetes mellitus	12
Tabelle 2: Spezifische Empfehlungen zur Revaskularisierung bei Patienten mit Diabetes	14
Tabelle 3: Indikationen für die Durchführung einer Koronarangiographie	16
Tabelle 4: Definition von Progression und Regression Δ MLD	24
Tabelle 5: Basis-Charakteristika	28
Tabelle 6: Plasmalipide und CRP bei Basis- und 2-Jahres Verlaufskoronarangiographie	29
Tabelle 7: QCA Analyse Daten von Segmenten ohne Stents bei Basis- und 2-Jahres Verlaufsangiographie.....	30
Tabelle 8: Ausmaß von Progression oder Regression der Atherosklerose an Koronarsegmenten ohne Stents.....	31
Tabelle 9: Verteilungsmuster von Progression und Regression der Atherosklerose in verschiedenen Koronarsegmenten	33

11. Danksagung

Die Erstellung meiner Dissertation wurde erst durch die Mitwirkung zahlreicher Kollegen ermöglicht. Mein Dank gilt daher Herrn Prof. Dr. Heribert Schunkert und Herrn Prof. Dr. med. Adnan Kastrati, der mir die Gelegenheit gab in seiner Arbeitsgruppe zu promovieren, sowie Frau Tanja Morath für die gute Zusammenarbeit.

Vielen Dank an Frau PD Dr. med. Katharina Mayer für die intensive Betreuung, ihre konstruktiven Ratschläge und ihre Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Danke an die Kollegen des ISAResearch Center am Deutschen Herzzentrum München und allen anderen Beteiligten für die gute Zusammenarbeit.

Ganz besonders danke ich auch meinen Freunden und Familie für ihren Rückhalt, meinem Lebensgefährten für seine Ermutigung und Hilfe sowie meinen Kindern für ihre Geduld mit mir, wo sie mich so oft entbehren mussten.

12. Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Vivien Kujath
 Geburtstag: 21.02.1987
 Geburtsort: Leipzig, Deutschland
 Nationalität: deutsch

Wissenschaftliche Tätigkeiten

2014-2016 wissenschaftliche Mitarbeiterin als Doktorandin am Deutschen Herzzentrum München (ISAResearch Center)

Ärztliche Tätigkeiten

Seit 01.03.2017 angestellt als Assistenzärztin in Weiterbildung im Fachbereich Allgemeinmedizin

Schulbildung und Studium

15/07/2016 Erteilung der Approbation
 2009-2016 Stipendiatin der Studienstiftung des deutschen Volkes
 2011-2016 Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität München
 2008-2011 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität, München
 30/06/2006 Abitur am Theresien-Gymnasium, München
 2004-2006 Besuch des Theresien-Gymnasiums in München. Eintritt in die Kollegstufe mit den Leistungskursen Englisch und Biologie
 2003-2004 Besuch der Redlands Senior High-School in Kalifornien, U.S.A.
 1999-2003 Besuch des Hallertau-Gymnasiums Wolnzach
 1997-1999 Besuch des Robert-Schumann-Gymnasiums in Leipzig
 1993-1997 Besuch der 90. Grundschule in Leipzig