

Aus der Klinik am See
Rehabilitationszentrum für Innere Medizin
Rüdersdorf bei Berlin

DISSERTATION

**Einjahresprognose von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2
nach akutem Koronarsyndrom und kardiologischer
Rehabilitation
Vergleich zu Nicht-Diabetikern unter Berücksichtigung von
Endorganschäden und Zielwerten der Sekundärprävention**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julia Margarethe von Horlacher

aus Berlin

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. H. Völler
 2. Prof. Dr. med. T. Weinke
 3. Prof. Dr. med. St. Behrens

Datum der Promotion: 08.04.2011

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|------------|
| Inhaltsverzeichnis | III |
| 1 Einleitung | 1 |
| 2 Patienten und Methoden | 5 |
| 2.1 Studiendesign | 5 |
| 2.2 Aufbau und Erstellung des Registers | 5 |
| 2.3 Patientendaten | 6 |
| 2.3.1 Parameter bei Aufnahme | 6 |
| 2.3.2 Parameter bei Entlassung | 8 |
| 2.4 Definition der Risikofaktoren | 8 |
| 2.5 Maßnahmen während der Rehabilitation | 9 |
| 2.6 Zielwerte | 9 |
| 2.7 Nachbeobachtung | 10 |
| 2.8 Statistik | 12 |
| 3 Ergebnisse | 13 |
| 3.1 Patientencharakteristika | 13 |
| 3.1.1 Gesamtpopulation | 13 |
| 3.1.2 Patientencharakteristika in Abhängigkeit der Glukosetoleranz | 15 |
| 3.2 Kardiale Endorganschäden | 17 |
| 3.3 Herzinsuffizienz | 18 |
| 3.4 Belastbarkeit | 19 |
| 3.5 Medikamentöse Sekundärprävention | 21 |
| 3.6 Risikofaktoren und Zielwerterreichung | 23 |
| 3.7 Nachbeobachtung | 26 |
| 3.7.1 Responder/Non-Responder | 26 |
| 3.8 Prognose | 27 |
| 3.9 Mortalität | 29 |
| 3.10 Tod/Rehospitalisierung | 31 |
| 4 Diskussion | 32 |
| 4.1 Patientenpopulation | 32 |
| 4.2 Kardiale Endorganschäden | 35 |
| 4.3 Herzinsuffizienz | 35 |
| 4.4 Belastbarkeit | 36 |

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| 4.5 Medikamentöse Sekundärprävention | 36 |
| 4.6 Zielwerte | 38 |
| 4.6.1 Blutdruck | 38 |
| 4.6.2 Lipidprofil | 39 |
| 4.6.3 Glukose | 40 |
| 4.7 Responder/Non-Responder | 42 |
| 4.8 Prognose | 42 |
| 5 Zusammenfassung | 47 |
| 6 Tabellenverzeichnis | 49 |
| 7 Abbildungsverzeichnis | 50 |
| 8 Literaturverzeichnis | 51 |
| Erklärung | 60 |
| Lebenslauf | 61 |
| Danksagung | 62 |

1 Einleitung

Aufgrund von Fortschritten in der Akutmedizin sowie durch Abnahme von Risikofaktoren und Einführung evidenzbasierter, medikamentöser Therapie konnte die koronare Mortalität seit 1980 um ca. 50% reduziert werden. Eine gegenläufige Entwicklung ist jedoch durch die Zunahme der kardiovaskulären Risikofaktoren Adipositas und Diabetes mellitus (DM) Typ 2 zu verzeichnen [1]. Weltweit gilt Diabetes mellitus als die fünfthäufigste Todesursache, allein im Jahr 2000 starben 2,9 Millionen Menschen an dieser Erkrankung [2]. Aktuelle Daten lassen einen drastischen Anstieg von Diabetes mellitus in der Weltbevölkerung vermuten. Während im Jahr 2000 171 Millionen Menschen an dieser Krankheit litten, ist 2030 mit ca. 366 Millionen Diabetikern zu rechnen [3].

Epidemiologische Daten zeigen, dass die koronare Mortalität jedoch nicht für alle Patienten in gleichem Maße reduziert werden konnte. So sterben laut Daten der UKPD-Studie 49% der Diabetiker in den ersten zehn Jahren aufgrund ihrer kardiovaskulären Erkrankung. Hinzu kommt, dass Arteriosklerose bei Diabetikern früher und ausgeprägter auftritt als bei Patienten, die nicht an dieser Erkrankung leiden [4].

Diabetes mellitus ist sowohl mit einer Zunahme der Gesamtmortalität als auch der kardiovaskulären Mortalität assoziiert [5], [6]. Das Risiko einen Myokardinfarkt zu erleiden, ist bei Diabetikern geschlechtstabhängig zwei- bis fünffach erhöht und geht mit einer Zunahme der koronaren Mortalität einher [7]. So ergab eine Metaanalyse von 37 Studien, in denen Diabetiker und Nicht-Diabetiker miteinander verglichen wurden, bei 5,4% der Diabetiker einen tödlichen Verlauf ihrer koronaren Herzkrankheit (KHK). Bei den Nicht-Diabetikern trat dies dagegen nur in 1,6% der Fälle auf [7]. Nach neuesten Erkenntnissen aus der Framingham-Studie weisen Frauen und Männer mit Diabetes mellitus bei über 50-jährigen eine um 7,5 bzw. 8,2 Jahre verkürzte Lebenserwartung gegenüber den Personen mit normoglykämischen Werten auf [8]. In der 25jährigen Nachbeobachtung des Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) zeigten die Prädiktoren Diabetes mellitus und KHK eine vergleichbare Bedeutung bezüglich der Gesamtsterblichkeit [9].

Einleitung

Das Risiko des Diabetikers, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, wurde im Rahmen einer Langzeitstudie mit dem von Patienten mit vorangegangenen akuten Koronarsyndrom (ACS) äquivalent gesetzt [10], [11].

Daher fordern Haffner et al. für Diabetiker ebenso wie für postinfarzielle Patienten eine intensive medikamentöse Therapie [6].

Patienten mit Diabetes mellitus, die bereits ein akutes Koronarsyndrom erlitten haben, weisen ein deutlich erhöhtes Risiko für ein weiteres kardiovaskuläres Ereignis sowie eine erhöhte postinfarzielle Mortalität auf [9], [12]. So ergaben Studien für diese Hochrisikogruppe im Vergleich zu Patienten, die an keiner der beiden Erkrankungen litten, ein 12-fach erhöhtes Risiko, an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben [5].

Diese Risikosteigerung wurde nicht nur bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus beobachtet, sondern auch bei Patienten, die eine Glukosetoleranzstörung aufweisen [13]. Insbesondere Patienten nach einem ACS zeigen eine hohe Prävalenz eines bisher unbekanntem Diabetes mellitus und einer gestörten Glukosetoleranz (IGT) [13]. In einer Untersuchung von Norhammer et al. litten über 30% der Patienten nach Myokardinfarkt an einem bisher nicht diagnostizierten Diabetes, 35% wiesen eine gestörte Glukosetoleranz auf. Im Beobachtungszeitraum über drei Monate persistierten diese Ergebnisse, so dass nur ein Drittel der Patienten eine ungestörte Glukosetoleranz aufwies [14].

Von großer Bedeutung ist daher das frühzeitige Erkennen einer IGT bzw. eines manifesten Diabetes mellitus in der Akutklinik/Anschlussheilbehandlung (AHB), da bereits eine gestörte Glukosetoleranz einen beachtlichen Risikofaktor für ein erneutes kardiovaskuläres Ereignis nach ACS darstellt [13].

Die Detektion dieser bis dato unbekanntem, jedoch gefährdeten Patienten ist notwendig, um diesen ein aggressives Programm zur Optimierung der kardiovaskulären Risikofaktoren anbieten zu können [15]. Werden in Leitlinien verankerte Zielwerte unterschritten (z.B. RR < 130/80 mmHg, LDL-Cholesterin \leq 100 mg/dl (\leq 2,6 mmol/l)), kann die altersbezogene Sterberate um 44% reduziert werden [1].

Eine wesentliche Rolle spielt in diesem Zusammenhang die Optimierung der medikamentösen Sekundärprävention. So konnte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über eine Beobachtungsdauer von mehr als 13 Jahren durch multifaktorielle

Einleitung

Intervention sowohl das Risiko für kardiovaskuläre als auch für mikrovaskuläre Ereignisse um bis zu 50% gesenkt werden [16].

Erkenntnissen der UK-Prospektive-Diabetes-Studie zufolge ist der normotensiven und der normoglykämischen Einstellung der Patienten ein großes Maß an Bedeutung zu schenken [17]. Aufgrund dieser Ergebnisse und basierend auf Daten der HOT-Studie gilt es für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, einen leitliniengerechten Zielwert für den Blutdruck $< 130/80$ mmHg anzustreben [18], [19], [20].

Daten aus dem klinischen Alltag zeigen, dass eine zielwertgerechte Einstellung der Risikofaktoren bei koronarkranken Diabetikern jedoch viel zu selten gelingt. Die wenigsten Patienten zeigen bei Aufnahme in die kardiovaskuläre Rehabilitation den geforderten LDL-Wert von < 70 mg/dl ($< 1,8$ mmol/l). Im ROG-Register aus den Jahren 2000/01, welches Daten von 45.000 Patienten beinhaltet, liegen gerade einmal 20% bei Aufnahme unter dem damals geforderten LDL-Cholesterinwert < 100 mg/dl (2,6 mmol/l). Zum Zeitpunkt der Entlassung hatten 45% der Patienten den Zielwert nicht erreicht [21].

Laut eines nationalen Registers von 2003-2005 werden die Zielwerte in Bezug auf Blutdruck und LDL-Cholesterin von Diabetikern und Nicht-Diabetikern nach ACS im Vergleich zu Vorjahren bereits in höherem Maße erreicht. Die Daten belegen jedoch, dass trotz der Verbesserung noch eine deutliche Optimierung der Sekundärprävention möglich ist [22].

Ähnliche Ergebnisse zeigen sich auch in großen internationalen Surveys. Der Vergleich der Untersuchungszeitpunkte von EUROASPIRE I (1995-1996), II (1999-2000), und III (2006-2007) zeigt trotz der häufigeren Verordnung von Lipidsenkern und Antihypertensiva über die Jahre keinen Anstieg der Patienten, die die Zielwerte bezüglich des Blutdrucks erreichen. Nur circa die Hälfte der Patienten wiesen die geforderten Lipidwerte auf, was einen Appell hinsichtlich der Lebensgewohnheiten und der Therapie von kardiovaskulären Patienten zur Folge hatte [23], [24].

Im Hinblick auf die Kurzzeitprognose für koronarkranke Diabetiker ist die aktuelle Datenlage jedoch unbefriedigend. Ebenso wenig ist bezüglich größerer Populationen geklärt, inwiefern diese Patienten während einer kardiologischen Rehabilitation eine Sekundärprävention erhalten, die den geforderten, strengen Zielwerten gerecht wird.

Einleitung

Ziel dieser Arbeit ist es demzufolge, Patienten mit gestörter Glukosetoleranz möglichst frühzeitig zu erkennen. Zusätzlich soll eruiert werden, inwiefern koronarkranke Diabetiker nach einem ACS in der sich nach einem Klinikaufenthalt anschließenden kardiologischen AHB eine strenge, zielwertorientierte Sekundärprävention erhalten und ob sie bezüglich der einjährigen Kurzzeitprognose davon profitieren.

Überblick über die Arbeit

Die vorliegende Arbeit beschreibt zunächst das Patientenkollektiv, das an der kardiologischen Rehabilitation teilgenommen hat, bezogen auf den Glukosemetabolismus. Hierbei wird zwischen Patienten mit ungestörter oder gestörter Glukosetoleranz sowie Patienten mit bereits manifestem Diabetes mellitus Typ 2 differenziert. Außerdem werden die bestehenden Risikofaktoren und die Endorganschäden betrachtet. In Abhängigkeit der Glukosetoleranz erfolgt die Analyse hinsichtlich Rehospitalisierung und Tod der Patienten. In diesem Zusammenhang werden sowohl die zu erreichenden Zielwerte als auch die leitlinienorientierte Sekundärprävention berücksichtigt.

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit ist eine Beobachtungsstudie, deren Daten aus dem Transparency Registry to Objectify Guideline-Oriented Risk Factor Management (TROL) stammen. Bei TROL handelt es sich um ein multizentrisches, bundesweites, seit dem Jahr 2000 fortlaufendes Register, in welches Patienten aus ambulanten und stationären kardiologischen Rehabilitationseinrichtungen eingeschlossen werden.

In der vorliegenden Arbeit wird eine Subgruppe von 1614 Patienten betrachtet, die im Zeitraum vom 01.03.2005 bis 31.12.2006 rekrutiert wurden (TROL 2005/06). Diese Patienten nahmen nach einem akuten Koronarsyndrom mit oder ohne katheterinterventioneller Revaskularisation an einer kardiologischen Rehabilitation teil. Die kardiologische Rehabilitation erfolgte in vier Rehabilitationszentren Deutschlands (Klinik Königsfeld, Ennepetal; Klinik Teutoburger Wald, Bad Rothenfelde; Curschmann-Klinik, Timmendorfer Strand und Klinik am See, Rüdersdorf).

Die Patienten wurden in Abhängigkeit ihres Glukosemetabolismus nach Durchführung eines oralen Glukosetoleranztestes (OGTT) drei Gruppen zugeordnet. Die erste Gruppe bestand aus Patienten, bei denen ein Diabetes mellitus Typ 2 anamnestisch bekannt war. Die zweite Gruppe beinhaltete alle Patienten mit einer gestörten Glukosetoleranz. Die dritte Gruppe enthielt diejenigen Patienten mit einer ungestörten Glukosetoleranz. Patienten, bei denen mittels des OGTT bei Aufnahme ein Diabetes mellitus diagnostiziert wurde, wurden der ersten Gruppe zugeteilt.

In der gesamten Studie wurden ausschließlich Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 wurden nicht berücksichtigt.

2.2 Aufbau und Erstellung des Registers

In den Rehabilitationskliniken wurden für alle Patienten bei Aufnahme und Entlassung die unter 2.3.1 genannten Daten erhoben. Bei Aufnahme erfolgte die Erhebung und Dokumentation von demographischen, sozioökonomischen und anamnestischen Daten der Patienten. Begleiterkrankungen, Laborwerte sowie die medikamentöse Therapie wurden ebenfalls erfasst. Bei Entlassung wurden erneut die Laborwerte, die Entlassungsmedikation sowie die Entlassungsmodalitäten dokumentiert.

Zur Qualitätssicherung des TROL-Registers 2005/06 wurde gefordert, dass alle Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen, konsekutiv in das Register aufzunehmen sind. Als Einschlusskriterium galt in der vorliegenden Studie ein akutes Koronarsyndrom mit oder ohne katheterinterventionelle Revaskularisation.

Das zu führende Screening-Logbuch wurde einem Audit unterzogen.

Die Datenerhebung erfolgte auf vorgefertigten Bögen, welche direkt an das Statistikinstitut gesendet wurden.

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der bayerischen Ärztekammer in München geprüft und genehmigt. Die Patienten wurden vom zuständigen Arzt über den Zweck und die Ziele des Registers aufgeklärt. Des Weiteren wurden sie darüber unterrichtet, dass die Teilnahme keinerlei Einfluss auf die Therapie habe. Von allen Patienten wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Diese beinhaltete, dass die Patientendaten unter Beachtung des Datenschutzes gesammelt und analysiert werden dürfen.

2.3 Patientendaten

2.3.1 Parameter bei Aufnahme

Im Rahmen der Aufnahme wurde das Geburtsdatum, das Alter, die Größe, das Gewicht, das Geschlecht, der Body Mass Index (BMI) und der Taillenumfang notiert.

In das Register wurden Patienten mit akutem Koronarsyndrom aufgenommen, wobei zwischen einem akuten ST- oder Nicht-ST-Hebungsinfarkt sowie einer instabilen Angina pectoris (AP) unterschieden wurde. Zusätzlich wurde eine durchgeführte Perkutane Koronarintervention (PCI), eine periifarielle Reanimation, ein Implantierbarer Cardioverter Defibrillator (ICD) bei ischämischer Kardiomyopathie oder eine bereits bekannte chronische koronare Herzkrankheit protokolliert. Patienten mit koronarchirurgischer Revaskularisation (CABG) wurden nicht berücksichtigt.

Zudem wurde die körperliche Belastbarkeit vor dem Ereignis vermerkt. Dabei gab es die Möglichkeit, aktiv, inaktiv oder unbekannt anzugeben. Hinsichtlich des sozialen Status wurden der Beruf, der Familienstand und der Schulabschluss aufgenommen. Die Kontaktdaten des zuständigen Hausarztes wurden ebenfalls vermerkt.

Patienten und Methoden

Zu Beginn der Rehabilitation wurde der systolische und diastolische Blutdruck sowie Zeichen der Herzinsuffizienz erfasst. Für das Ausmaß der Herzinsuffizienz wurde die Klassifikation der NYHA (New York Heart Association) verwendet. Der Blutdruck wurde nach einer fünfminütigen Ruhephase unmittelbar vor dem Belastungs-EKG gemessen.

Zu Beginn der Rehabilitation wurde eine ergometrische Belastung durchgeführt. Die Belastung wurde in halb liegender Position mit 50 Watt begonnen (bei operierten Patienten war auch ein Belastungsbeginn bei 25 Watt möglich). Jede zweite Minute wurde sie um 25 Watt erhöht. Die maximal erreichte Wattzahl wurde dokumentiert.

Zudem wurden bei der Aufnahme folgende Laborwerte notiert: Lipidprofil (Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin sowie Triglyzeride), Serumkreatinin und Nüchternblutglukose. Bei bekanntem Diabetes mellitus Typ 2 erfolgte zusätzlich die Bestimmung des HbA1c-Wertes. Bei allen anderen Patienten wurde die Serum-Glukose zwei Stunden nach Gabe einer standardisierten Glukoselösung gemessen, um eine mögliche gestörte Glukosetoleranz zu erfassen. Zum Ausschluss einer Mikroalbuminurie wurde bei allen Patienten ein Mikraltest durchgeführt. Bei einer Albuminkonzentration > 20 mg/dl erfolgte eine Kontrolle des Ergebnisses durch eine wiederholte Messung. Bei erneut positivem Wert lag eine Mikroalbuminurie vor. Die glomeruläre Filtrationsrate wurde in der Auswertung anhand von Alter, Geschlecht, Ethnologie und Serumkreatininwert nach der Modification of Diet in Renal Disease-Formel (MDRD) berechnet [25].

Zum Zeitpunkt der Aufnahme wurden Risikofaktoren und Begleiterkrankungen wie der Zustand nach Apoplex/TIA (Transitorisch ischämische Attacke), eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und Diabetes mellitus erfasst. Bei den Diabetikern erfolgte zusätzlich die Unterteilung in diätetische und medikamentöse Therapie. Die Diabetiker mit medikamentöser Therapie wurden weiter in insulintherapiert bzw. Patienten mit Einnahme von oralen Antidiabetika unterschieden. Zudem wurden eine Nierenfunktionsstörung, ein Karzinom, eine Hypercholesterinämie, ein arterieller Hypertonus, eine positive Familienanamnese sowie ein Nikotinabusus aufgenommen. In Bezug auf den Nikotinabusus erfolgte die Differenzierung in aktive Raucher, Ex-Raucher und Nichtraucher.

Bei allen Patienten wurde einmalig im Verlauf eine Echokardiografie durchgeführt und neben der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF%) auch die linksventrikuläre Masse nach Devereux dokumentiert [26]. Zur Berechnung der linksventrikulären Masse wurde folgende Formel verwendet:

$$LVMSAE = 0,8 \times [1,04 \times (IVSD + PWD + LVIDd)^3 - LVIDd^3] + 0,6g$$

LVID entspricht hierbei der linksventrikulären enddiastolischen Dimension. IVSD entspricht der interventrikulären Septumdicke. PWD entspricht der posterioren Wanddicke. Die linksventrikuläre Hypertrophie wird nach Meyers et al. in $g/m^{2,7}$ angegeben [27].

Außerdem wurden folgende Arzneimittelgruppen bei der Aufnahme dokumentiert, wobei Mehrfachnennungen möglich waren: Statine mit Angabe des Wirkstoffes (Simvastatin, Pravastatin, Atorvastatin, Fluvastatin und sonstigen), Cholesterin-Resorptionshemmer, Thrombozytenfunktionshemmer (ASS und/oder Clopidogrel), Vitamin-K-Antagonisten, Betablocker, ACE-Hemmer und/oder AT1-Rezeptorantagonisten, Diuretika, Nitrate, Digitalis, orale Antidiabetika, Insulin und orale Kontrazeptiva.

2.3.2 Parameter bei Entlassung

Der systolische und diastolische Blutdruck wurden zum Zeitpunkt der Entlassung wie oben bereits beschrieben erneut gemessen. Zusätzlich erfolgte die Erfassung von Zeichen der Herzinsuffizienz. Dabei wurde die Klassifikation der NYHA verwendet.

Auch die ergometrische Belastung wurde am Ende des Rehabilitationsaufenthaltes nochmals wiederholt. Der Ablauf entsprach dem bei Aufnahme. Bei Entlassung wurde das Lipidprofil (Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin sowie Triglyzeride), das Serumkreatinin und die Nüchtern glukose dokumentiert und die Entlassungstherapie vermerkt.

Anschließend wurde das Datum sowie die Art der Entlassung (regulär, vorzeitig) notiert. Bei Berufstätigen war die Arbeitsfähigkeit bzw. Leistungen zur beruflichen Wiedereingliederung festzuhalten.

2.4 Definition der Risikofaktoren

Als arterielle Hypertonie wurde ein systolischer Blutdruck > 140 mmHg bzw. ein diastolischer Blutdruck > 90 mmHg gewertet. Bei einer bereits bestehenden antihypertensiven Therapie wurde von einer arteriellen Hypertonie ausgegangen.

Ein Diabetes mellitus lag vor, wenn dieser zu Beginn der Rehabilitation bereits bekannt war. So wurden sowohl Patienten ohne medikamentöse Therapie der Gruppe der Diabetiker zugeordnet als auch solche, die zu Beginn der kardiologischen Rehabilitation bereits orale Antidiabetika oder Insulin erhielten. Patienten, deren Nüchtern glukose-Werte ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) oder zwei Stunden nach dem Glukosebelastungstest > 200 mg/dl (>11 mmol/l) betragen, wurden ebenfalls als Diabetiker eingestuft. Lagen die Glukosewerte zwei Stunden nach standardisierter Gabe von 75 mg Glukose zwischen ≥ 140 mg/dl ($\geq 7,8$ mmol/l) und ≤ 200 mg/dl (≤ 11 mmol/l), lag eine gestörte Glukosetoleranz vor [28].

Eine Hypercholesterinämie wurde als Überschreitung der Cholesteringesamtwerte $\geq 5,2$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) bzw. LDL-Cholesterinwerten $\geq 2,6$ mmol/l (≥ 100 mg/dl) definiert, sowie angenommen, wenn eine Statintherapie bestand.

Eine chronische Nierenfunktionsstörung wurde anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) nach der MDRD-Formel ermittelt [25].

2.5 Maßnahmen während der Rehabilitation

Basierend auf den aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien absolvierten alle Patienten täglich ein individuelles körperliches Training (Ergometer-, Terraintraining und Gymnastik) [29]. Des Weiteren erhielten sie Informationen zur Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie psychologische Beratung [30]. Ferner nahmen alle Patienten an einer allgemeinen Ernährungsberatung teil. Bei Bedarf wurde diese noch um einen individuellen Diätplan erweitert. Der zusätzliche Diätplan wurde von einer examinierten Diätassistentin/Ökotrophologin erstellt. Für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie für Patienten mit arterieller Hypertonie erfolgten standardisierte Schulungen.

2.6 Zielwerte

In Anlehnung an die KHK-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie gelten für Diabetiker Blutdruckwerte $<130/80$ mmHg, bei zusätzlicher Proteinurie < 125 mmHg und für Nicht-Diabetiker $< 140/90$ mmHg als Zielwerte [17], [29]. Die Nüchtern glukose sollte bei beiden Gruppen ≤ 126 mg/dl ($\leq 7,0$ mmol/l) und die Triglyceride ≤ 150 mg/dl ($\leq 1,7$ mmol/l) betragen. Für Patienten nach ACS wird ein LDL-Cholesterin ≤ 100 mg/dl (\leq

2,6 mmol/l) gefordert. Hochrisikopatienten (so auch Patienten mit ACS und Diabetes) sollten laut neusten Leitlinien sogar ein LDL-Cholesterin ≤ 70 mg/dl ($\leq 1,8$ mmol/l) erreichen [20], [29], [31].

2.7 Nachbeobachtung

Im Mittel wurden die Patienten ein Jahr nach der Entlassung aus der Rehabilitation durch die Verfasserin der vorliegenden Arbeit nachbeobachtet.

Die Patienten erhielten einen Brief mit einem standardisierten Fragebogen. Sofern im Folgenden nicht anders angegeben, handelte es sich dabei um Ja-Nein-Fragen (Entscheidungsfragen).

Die Patienten wurden hinsichtlich ihres Nikotinabusus befragt. Es wurde vermerkt, ob es sich bei dem Patienten um einen Diabetiker handelt und gegebenenfalls der letzte HbA1c Wert notiert, sofern dieser bekannt war. Zudem wurde die körperliche Aktivität (Minuten/Woche), die Teilnahme an einer Herzgruppe und das Gewicht erfragt. Des Weiteren wurden die Patienten zu ihrer aktuellen Berufstätigkeit befragt. Dabei gab es die Auswahlmöglichkeiten, „berufstätig“, „weiterhin krankgeschrieben“ und Rentner.

Die Patienten wurden gefragt, ob sie in den letzten Wochen in Ruhe oder unter Belastung Luftnot hatten (NYHA-Stadium I-IV) oder Druckgefühl in der Brust verspürten (CCS-Stadium 0-IV).

Komplikationen nach der Rehabilitation wie beispielsweise ein stationärer Krankenhausaufenthalt bei Angina pectoris, Lungenödem, Herzinfarkt, aortokoronarer Bypass-Operation, Ballondilatation der Herzkranzgefäße oder bei zerebralem Insult wurden erfragt. Bei positiver Angabe erfolgte bei allen Komplikationen ebenfalls die Dokumentation des Datums des Ereignisses.

Die Patienten wurden aufgefordert, die letzten Kontrollparameter des Hausarztes für das Gesamt-Cholesterin, das LDL, das HDL, die Triglyceride und den Blutdruck anzugeben. Zuletzt wurde die aktuelle Medikation erfasst.

Sofern auf den Fragebogen keine Rückmeldung durch die Patienten erfolgte, erhielten diese durch die Verfasserin der vorliegenden Arbeit eine erneute Aufforderung in Form eines Erinnerungsschreibens. Bei weiterhin ausbleibender Rückmeldung seitens des Patienten wurden die zuständigen Hausärzte kontaktiert. Gelang es auf diese Weise

Patienten und Methoden

nicht, die entsprechenden Daten zu erfassen, wurden beim Einwohnermeldeamt Informationen über eine eventuelle Adressänderung bzw. den Vitalstatus eingeholt.

2.8 Statistik

Zur Beschreibung der Stichproben wurden Häufigkeiten (diskrete Skalen) bzw. arithmetische Mittel und Standardabweichungen (stetige Skalen) verwendet. Univariate Vergleiche wurden für nominalskalierte Merkmale mit Chi-Quadrat-Tests, für ordinalskalierte Merkmale mit linear x Chi-Quadrat-Tests und für stetige Merkmale mit Varianzanalysen (F-Tests) bzw. polynomialen Kontrasten durchgeführt. Für die Analyse der Follow-up-Ereignisdaten wurden logistische Regressionsmodelle mit Rückwärtselimination eingesetzt. Dafür wurden neben den drei Gruppen (Diabetiker und Patienten mit bzw. ohne gestörte Glukosetoleranz) Risikofaktoren und Komorbiditäten einbezogen.

Die Analyse für Tod und Rehospitalisierung bzw. deren Kombination erfolgte mit logistischen Regressionsmodellen mit Rückwärtselimination. Veränderungen diskreter Merkmale wurden mit Transition Tables dargestellt und mit dem McNemar-Test getestet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

3.1.1 Gesamtpopulation

Insgesamt wurden 1614 Patienten, davon 228 Frauen (14,1%) und 1386 Männer (85,9%), in die Studie eingeschlossen (Tab. 1). Im Mittel nahmen diese Patienten 18,9 Tage nach einem akuten Koronarsyndrom mit oder ohne katheterinterventioneller Revaskularisation an einer kardiologischen Rehabilitation teil. Das Durchschnittsalter betrug im Mittel 55 Jahre. Die Patienten wiesen im Mittel einen BMI von 28,2 kg/m² auf. Einschlusskriterium war ein akutes Koronarsyndrom, wobei in zwei Drittel der Fälle ein ST-Hebungsinfarkt (65,7%) vorlag. In über 90% erfolgte eine katheterinterventionelle Revaskularisation (PCI). Bei lediglich einem Drittel war die koronare Herzerkrankung bereits bekannt, wenige waren periifarziell reanimiert oder mit einem ICD versorgt worden (5,3%).

An kardiovaskulären Risikofaktoren bestand bei 1536 (95,2%) Patienten eine Hypercholesterinämie, 1260 (78,1%) wiesen eine arterielle Hypertonie auf. Eine positive Familienanamnese lag bei 538 Patienten (33,3%) vor. Ein Nikotinabusus konnte bei 471 Patienten (29,2%) festgestellt werden. Bei 268 Probanden (16,6%) war ein Diabetes mellitus Typ 2 bereits bei Aufnahme bekannt.

Komorbiditäten bzw. Endorganschäden wie ein zerebraler Insult, eine pAVK und eine Niereninsuffizienz wurden in 1,8%; 6,1% bzw. 4,8% beobachtet (Tab. 1).

Ergebnisse

Tabelle 1: Patientencharakteristik Gesamtpopulation (n=1614)

| Parameter | n | % |
|------------------------------------|----------------|----------|
| Geschlecht | | |
| weiblich | 228 | 14,1 |
| männlich | 1386 | 85,9 |
| Alter MW (Jahre) | 55,0 +/- 10,36 | |
| BMI MW (kg/m ²) | 28,2 | |
| Taillenumfang MW (cm) | 99,6 | |
| Diagnose/Therapie | | |
| Akutes Koronarsyndrom | | |
| ST-Hebungsinfarkt | 1060 | 65,7 |
| kein ST-Hebungsinfarkt | 370 | 22,9 |
| instabile AP | 158 | 9,8 |
| Troponin negatives ACS | 26 | 1,6 |
| chronische KHK | 490 | 30,4 |
| PCI | 1484 | 91,9 |
| Reanimation/ICD | 86 | 5,3 |
| Risikofaktoren/Komorbidität | | |
| Hypercholesterinämie | 1536 | 95,2 |
| art. Hypertonie | 1260 | 78,1 |
| Diabetes mellitus 2 | 268 | 16,6 |
| pos. Familienanamnese | 538 | 33,3 |
| Raucher | 471 | 29,2 |
| zerebraler ischämischer Insult | 29 | 1,8 |
| pAVK | 98 | 6,1 |
| Niereninsuffizienz | 78 | 4,8 |

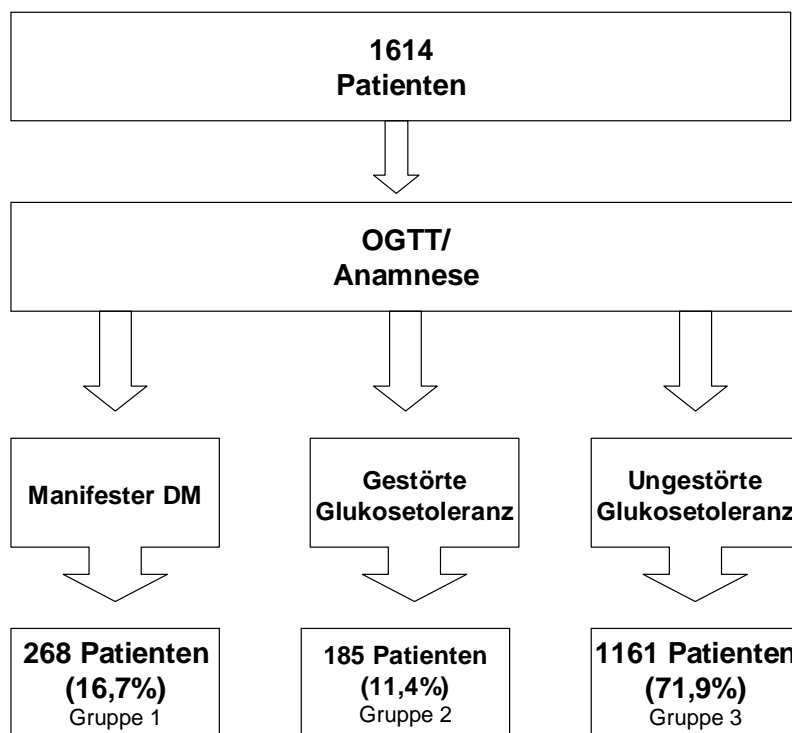
BMI – Body-Mass-Index, AP – Angina pectoris, ACS – akutes Koronarsyndrom, KHK – koronare Herzkrankheit, PCI – perkutane Koronarintervention, ICD – Implantierbarer Cardioverter Defibrillator, art. Hypertonie – arterielle Hypertonie, pos. Familienanamnese – positive Familienanamnese, pAVK – periphere arterielle Verschlusskrankheit

Ergebnisse

3.1.2 Patientencharakteristika in Abhängigkeit der Glukosetoleranz

Von den 1614 eingeschlossenen Patienten litten 268 Patienten (16,7%) an einem bereits bekannten bzw. mittels des oralen Glukosetoleranztestes neu diagnostizierten Diabetes mellitus (n=185). Durch den oralen Glukosetoleranztest konnten 185 Patienten (11,4%) mit gestörter Glukosetoleranz identifiziert werden. 1161 Patienten (71,9%) zeigten einen normalen Glukosemetabolismus und bildeten daher die Gruppe der Nicht-Diabetiker.

Abbildung 1: Gruppenbildung anhand des Glukosemetabolismus



OGTT – oraler Glukosetoleranztest, DM – Diabetes mellitus

Ergebnisse

Verglichen mit den Nicht-Diabetikern, die im Durchschnitt 54 Jahre alt waren, waren die Patienten mit Diabetes mellitus mit 59 Jahren im Mittel signifikant älter. Der BMI und der Taillenumfang waren bei den Diabetikern signifikant größer (Tab. 2).

Die Diabetiker litten signifikant häufiger an einer arteriellen Hypertonie. So wurde eine arterielle Hypertonie bei 238 (88,8%) Diabetikern, in der Gruppe der Patienten mit gestörter Glukosetoleranz in 153 (82,7%) und bei den Nicht-Diabetikern in 869 (74,8%) Fällen diagnostiziert.

Eine chronische Nierenfunktionsstörung mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) < 60 ml/min trat bei den Diabetikern mit 10,3% im Vergleich zu 3,5% bei den Nicht-Diabetikern signifikant häufiger auf.

In Bezug auf Risikofaktoren und Komorbiditäten wie ein zerebraler Insult, eine Hypercholesterinämie oder eine Mikroalbuminurie sowie eine positive Familienanamnese zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Tab. 2).

Tabelle 2: Risikofaktoren und Endorganschäden in Abhängigkeit des Glukosemetabolismus (n=1614)

| | kein DM | IGT | DM | p-Wert |
|----------------------------------|---------|-------|-------|----------|
| Alter MW (Jahre) | 53,7 | 57,6 | 59,0 | 0,001 |
| BMI (kg/m ²) | 27,7 | 28,5 | 30,2 | 0,001 |
| Taillenumfang | 97,9 | 100,1 | 106,0 | 0,001 |
| Risikofaktoren/Kofaktoren | | | | |
| arterielle Hypertonie (%) | 74,8 | 82,7 | 88,8 | < 0,0001 |
| zerebraler Insult (%) | 1,6 | 3,2 | 1,5 | 0,286 |
| Hypercholesterinämie (%) | 95,2 | 94,1 | 95,9 | 0,668 |
| Niereninsuffizienz (%) | 3,1 | 5,4 | 11,9 | < 0,0001 |
| pAVK (%) | 4,5 | 9,2 | 10,8 | <0,0001 |
| Mikroalbuminurie | 19,7 | 17,3 | 23,5 | n.s. |
| pos. Familienanamnese | 33,0 | 31,4 | 36,2 | n.s. |

MW – Mittelwert, DM – Diabetes mellitus, IGT – gestörte Glukosetoleranz, BMI – Body-Mass-Index, pAVK – periphere arterielle Verschlusskrankheit

Einen aktiven Nikotinabusus gaben in der Gruppe der Nicht-Diabetiker 30% an. 46,5% dieser Gruppe waren Ex-Raucher. Bei den Diabetikern gaben hingegen 26,1% einen aktiven Nikotinabusus an. Der Anteil der Ex-Raucher lag in dieser Gruppe bei 39,6%. Bei den Patienten mit einer gestörten Glukosetoleranz wurden

Ergebnisse

28,6% aktive Raucher, und 26,1% mit einem vergangenen Abusus gezählt. Mit 34,4% beinhaltete die Gruppe der Diabetiker die meisten Nichtraucher. Bei den Nicht-Diabetikern waren es indessen 23,5% und bei den Patienten mit gestörter Glukosetoleranz 32,4% (Tab. 3).

Tabelle 3: Nikotinkonsum in Abhängigkeit des Glukosemetabolismus

| | kein DM | IGT | DM | p-Wert |
|------------------|---------|------|------|--------|
| Nichtraucher (%) | 23,5 | 32,4 | 34,4 | 0,001 |
| Raucher (%) | 30,0 | 28,6 | 26,1 | 0,001 |
| Ex-Raucher (%) | 46,5 | 26,1 | 39,6 | 0,001 |

DM – Diabetes mellitus, IGT – gestörte Glukosetoleranz

3.2 Kardiale Endorganschäden

Bei den Nicht-Diabetikern wurde in der echokardiographischen Untersuchung signifikant seltener eine Ejektionsfraktion (EF) ≤ 30 (%) ermittelt als bei den Patienten mit gestörter Glukosetoleranz und bei den Diabetikern (Tab. 4). Die Nicht-Diabetiker wiesen signifikant häufiger eine erhaltene Pumpfunktion (EF > 50 %) als die beiden anderen Gruppen auf und hatten einen geringeren Anteil an linksventrikulärer Hypertrophie.

Tabelle 4: Echokardiographisch ermittelte Endorganschäden in Abhängigkeit des Glukosemetabolismus

| | kein DM | IGT | DM | p-Wert |
|---|---------|------|------|--------|
| LV Hypertrophie ($\text{g}/\text{H}^{2,7}$) | 38 | 46 | 58 | 0,024 |
| EF MW (%) | 56,3 | 53,2 | 53,3 | 0,026 |
| EF ≤ 30 (%) | 1,4 | 4,0 | 3,2 | 0,004 |
| $30 \leq \text{EF} \leq 40$ (%) | 6,6 | 10,2 | 9,7 | 0,004 |
| $40 \leq \text{EF} \leq 50$ (%) | 26,0 | 27,1 | 31,9 | 0,004 |
| EF > 50 (%) | 66,0 | 58,8 | 55,2 | 0,004 |

DM – Diabetes mellitus, IGT – gestörte Glukosetoleranz, LV Hypertrophie - Linksventrikuläre Hypertrophie, MW - Mittelwert, EF – Ejektionsfraktion

3.3 Herzinsuffizienz

Zu Beginn der Rehabilitation wurde der Grad der Herzinsuffizienz der Patienten anhand der NYHA Klassifikation protokolliert. Dabei wiesen Diabetiker signifikant höhere Grade der Herzinsuffizienz auf (Tab. 5).

Die Darstellung erfolgt an dieser Stelle nur in zwei Gruppen, da die Datenerhebung vor Durchführung des OGTT erfolgte. Die Patienten mit gestörter Glukosetoleranz und die Patienten mit neu entdecktem Diabetes mellitus sind demnach in der Gruppe „kein DM“ enthalten.

Tabelle 5: Zeichen der Herzinsuffizienz zu Beginn der Rehabilitation: Vergleich Patienten ohne Diabetes mellitus versus mit Diabetes mellitus (n=1614)

| NYHA | kein DM (%) | DM (%) | p-Wert (%) |
|------|-------------|--------|------------|
| | | | 0,012 |
| I | 69,7 | 65,7 | |
| II | 16,7 | 15,3 | |
| III | 11,8 | 14,2 | |
| IV | 1,8 | 4,9 | |

NYHA – New York Heart Association, DM – Diabetes mellitus

Zum Zeitpunkt der Entlassung waren die klinischen Symptome der Patienten bezüglich der Herzinsuffizienz geringer. Zudem war keine Gruppendifferenz mehr nachweisbar. (Tab. 6).

Tabelle 6: Herzinsuffizienz bei Ende der Rehabilitation: Vergleich Patienten ohne Diabetes mellitus versus mit Diabetes mellitus (n=1614)

| NYHA | kein DM (%) | DM (%) | p-Wert (%) |
|------|-------------|--------|------------|
| | | | n.s. |
| I | 74,3 | 70,7 | |
| II | 17,6 | 18,4 | |
| III | 6,9 | 8,6 | |
| IV | 1,2 | 2,3 | |

NYHA – New York Heart Association, DM – Diabetes mellitus

3.4 Belastbarkeit

Die Diabetiker wiesen im Vergleich zu Nicht-Diabetikern eine geringere Belastbarkeit auf und zeigten zudem signifikant höhere Werte sowohl bezüglich der Herzfrequenz als auch in Bezug auf den systolischen und diastolischen Blutdruck während der ergometrischen Belastung (Tab. 7).

Die Diabetiker erreichten bei der ergometrischen Belastung zum Zeitpunkt der Aufnahme im Durchschnitt eine Wattzahl von 96,8 Watt, in der Gruppe der Nicht-Diabetiker lag der Mittelwert bei 117,5 Watt. Zum Zeitpunkt der Entlassung zeigten sowohl die Diabetiker (112,3 Watt) als auch die Nicht-Diabetiker (135,6 Watt) eine höhere maximale Belastbarkeit im Vergleich zur Aufnahme. Bei Aufnahme in die Rehabilitationseinrichtung hatten die Nicht-Diabetiker im Durchschnitt einen Blutdruck von 150,3/82,9 mmHg unter einer Belastung von 75 Watt. In der Gruppe der Diabetiker lag der entsprechende Wert bei 160,7/84,7 mmHg.

Am Ende der AHB traten unter Belastung geringere Blutdruckanstiege auf. Dies zeigte sich sowohl bei 75 Watt als auch bei einer Belastung von 100 Watt (Tab.8).

Betrachtet man den systolischen Blutdruck zu Beginn und Ende der Rehabilitation, so waren in der Gruppe der Nicht-Diabetiker signifikant niedrigere Werte als in der Gruppe der Diabetiker zu beobachten. Gleiches gilt für die Herzfrequenz unter Belastung, wobei die Werte zum Zeitpunkt der Entlassung keine statistische Signifikanz zeigen. Entsprechend erholten sich die systolischen Blutdruckwerte in der 5-minütigen Erholungsphase bei den Nicht-Diabetikern rascher.

Bei der ergometrischen Belastung mit 100 Watt zeigten sich bei Aufnahme und Entlassung teils signifikant unterschiedliche Werte (Tab. 7,8).

Die Darstellung erfolgt auch an diesem Punkt nur in zwei Gruppen, da die Datenerhebung vor Durchführung des OGTT erfolgte. Die Patienten mit gestörter Glukosetoleranz und mit neu entdecktem Diabetes mellitus sind demnach in Tabelle 7 und 8 in der Gruppe „kein DM“ enthalten.

Ergebnisse

Tabelle 7: Belastbarkeit zu Beginn der Rehabilitation: Vergleich Patienten ohne Diabetes mellitus versus Patienten mit Diabetes mellitus (n=1614)

| | kein DM | DM | p-Wert |
|--------------------------------|---------|-------|---------|
| max. Belastbarkeit (MW) (Watt) | 117,5 | 96,8 | < 0,001 |
| Belastung (MW): 75 Watt | | | |
| RR sys. | 150,3 | 160,7 | < 0,001 |
| RR dia. | 82,9 | 84,7 | 0,022 |
| Herzfrequenz | 97 | 100,4 | < 0,001 |
| bei 100 Watt | | | |
| RR sys. | 161,5 | 173,7 | < 0,001 |
| RR dia. | 85,2 | 87,9 | 0,006 |
| Herzfrequenz | 104,6 | 108,2 | 0,002 |
| nach 5 min. Erholung | | | |
| RR sys. | 127 | 132,8 | < 0,001 |
| RR dia. | 74,8 | 76,3 | 0,025 |

DM – Diabetes mellitus, max. – maximal, RR – Blutdruck, sys. – systolisch, dia. – diastolisch, min. – Minuten

Tabelle 8: Belastbarkeit zum Zeitpunkt der Entlassung: Vergleich Patienten mit Diabetes mellitus versus Patienten ohne Diabetes mellitus (n= 1614)

| | kein DM | DM | p-Wert |
|--------------------------------|---------|-------|---------|
| max. Belastbarkeit (MW) (Watt) | 135,6 | 112,3 | < 0,001 |
| Belastung (MW): 75 Watt | | | |
| RR sys. | 145,8 | 152,3 | < 0,001 |
| RR dia. | 81 | 82 | n.s. |
| Herzfrequenz | 96 | 98,1 | n.s. |
| bei 100 Watt | | | |
| RR sys. | 158,9 | 167,9 | < 0,001 |
| RR dia. | 84,4 | 85 | n.s. |
| Herzfrequenz | 106,4 | 106,6 | n.s. |
| nach 5 min. Erholung | | | |
| RR sys. | 127,1 | 131,5 | < 0,001 |
| RR dia. | 74,4 | 74,8 | n.s. |

DM – Diabetes mellitus, max. – maximal, RR – Blutdruck, sys. – systolisch, dia. – diastolisch, min. - Minuten

3.5 Medikamentöse Sekundärprävention

Zu allen drei Untersuchungszeitpunkten (Aufnahme in die Rehabilitation, Entlassung aus der Rehabilitation und bei der Nachbeobachtung) zeigten sich bei der Medikamenteneinnahme teils signifikante Unterschiede. Diese traten bei der Behandlung mit ASS, Diuretika und AT₁-Rezeptorantagonisten auf. Die Diabetiker und Patienten mit gestörter Glukosetoleranz wurden signifikant häufiger mit Vitamin-K-Antagonisten und AT₁-Rezeptorantagonisten behandelt als die Nicht-Diabetiker. Im Gegensatz zu den Nicht-Diabetikern erhielten Diabetiker fast doppelt so häufig Diuretika.

Für die übrigen in Tabelle 9 dargestellten Medikamente konnten keine signifikanten Therapieunterschiede zwischen den drei Gruppen festgestellt werden.

Im Zeitraum der Nachbeobachtung kam es zu einer Abnahme der verordneten Statine. Eine Verringerung von 94,4% auf 81,5% bei den Nicht-Diabetikern versus von 93,4% auf 78,3% bei den Patienten mit gestörter Glukosetoleranz versus von 95,8% auf 78,3% bei den Diabetikern war zu beobachten. Ebenso zeigte sich eine abnehmende Tendenz in der Therapie mit Betablockern und ACE-Hemmern in den drei Gruppen.

Zum Zeitpunkt der Entlassung wurden 149 Patienten (9,2% von allen Patienten) mit oralen Antidiabetika behandelt. Während der Nachbeobachtung erhielten 31 Patienten erstmalig ein orales Antidiabetikum, 47 Patienten beendeten die Einnahme.

Bei der Entlassung aus der Rehabilitation wurden 57 (3,5%) Diabetiker mit Insulin therapiert. Zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung gaben noch neun Patienten eine Therapie mit Insulin an.

Ergebnisse

Tabelle 9: Medikamentöse Sekundärprävention im 1-Jahres-Verlauf: Vergleich von Patienten ohne Diabetes mellitus, Patienten mit gestörter Glukosetoleranz und Patienten mit Diabetes mellitus; (n=1419)

| Gruppe | Entlassung | Nachverfolgung | p-Wert | p-Trend |
|----------------|-------------------|-----------------------|---------------|----------------|
| Kein DM | | | | |
| BB (%) | 96,3 | 83 | <0,001 | 0,314 |
| ACEH (%) | 82,5 | 63,9 | <0,001 | 0,505 |
| Statine (%) | 94,4 | 81,5 | <0,001 | 0,194 |
| ASS (%) | 97,3 | 88,6 | <0,001 | 0,003 |
| VKA (%) | 3,6 | 3,3 | 0,622 | <0,001 |
| ARB (%) | 9,9 | 13,1 | <0,001 | <0,001 |
| Diuretika | 24,8 | 81 | <0,001 | <0,001 |
| IGT | | | | |
| BB (%) | 97 | 87,4 | <0,001 | 0,314 |
| ACEH (%) | 80,7 | 62,7 | <0,001 | 0,505 |
| Statine (%) | 93,4 | 78,3 | <0,001 | 0,194 |
| ASS (%) | 95,2 | 84,9 | <0,001 | 0,003 |
| VKA (%) | 5,4 | 4,8 | 0,706 | <0,001 |
| ARB (%) | 13,3 | 10,8 | 0,371 | <0,001 |
| Diuretika | 41 | 20 | <0,001 | <0,001 |
| DM | | | | |
| BB (%) | 97,5 | 84,6 | <0,001 | 0,314 |
| ACEH (%) | 81,2 | 61,7 | <0,001 | 0,505 |
| Statine (%) | 95,8 | 78,3 | <0,001 | 0,194 |
| ASS (%) | 93,3 | 81,7 | <0,001 | 0,003 |
| VKA (%) | 8,3 | 8,8 | 0,782 | <0,001 |
| ARB (%) | 17,9 | 14,6 | 0,157 | <0,001 |
| Diuretika | 47,1 | 18,3 | <0,001 | <0,001 |

DM – Diabetes mellitus, IGT – gestörte Glukosetoleranz, BB – Betablocker, ACEH – ACE-Hemmer, ASS – Aspirin, VKA – Vitamin-K-Antagonisten, ARB – Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten

3.6 Risikofaktoren und Zielwerterreichung

Zum Zeitpunkt der Entlassung aus der kardiologischen Rehabilitation waren die Werte für den systolischen Blutdruck, die Triglyceride und die Nüchtern glukose bei den Diabetikern signifikant höher als bei den Nicht-Diabetikern. Die Nicht-Diabetiker hatten ein signifikant höheres Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin. Der zu Beginn bei den Diabetikern einmalig bestimmte HbA_{1c}-Wert lag im Mittel bei 7,0 (± 1,17) (Tab. 10).

Da für Patienten mit gestörter Glukosetoleranz keine gesonderten Zielwerte gefordert werden, sind diese in der folgenden Tabelle der Gruppe „kein DM“ zugeordnet.

Tabelle 10: Mittelwerte der Risikofaktoren bei Entlassung aus der Rehabilitation: Vergleich Patienten ohne Diabetes mellitus versus mit Diabetes mellitus (n=1614)

| Variable | kein DM | DM | p-Wert |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|--------|
| Systolischer Blutdruck (mmHg) | 119,4 (± 12,06) | 121,0 (± 12,94) | 0,043 |
| Diastolischer Blutdruck (mmHg) | 73,6 (± 8,07) | 73,3 (± 8,47) | 0,792 |
| Gesamtcholesterin (mg/dl) | 149,1 (± 31,51) | 142,6 (± 30,55) | 0,001 |
| LDL-Cholesterin (mg/dl) | 79,2 (± 24,17) | 73,1 (± 24,39) | <0,001 |
| HDL-Cholesterin (mg/dl) | 44,5 (± 11,09) | 40,1 (± 9,79) | <0,001 |
| Triglyceride (mg/dl) | 128,8 (± 59,96) | 145,7 (± 67,85) | <0,001 |
| Nüchtern-Glukose (mg/dl) | 94,9 (± 11,06) | 117,9 (± 24,53) | <0,001 |
| HbA _{1c} (%)* | --- | 7,0 (± 1,17) | --- |

DM – Diabetes mellitus, LDL – Low , *wurde einmalig zu Beginn der Rehabilitation bestimmt

Zum Ende der Rehabilitation wurde der Zielwert für einen Blutdruck < 140/90 mmHg von 1050 Patienten (90,8%) ohne Diabetes mellitus erreicht (Abb. 2a). In der Gruppe der Patienten mit einer gestörten Glukosetoleranz waren es 164 Patienten (89,1%) die den geforderten Zielwert erreichten. Bei den Diabetikern erreichten 130 Patienten (88,7%) den vorgegebenen Zielwert von < 130/80 mmHg.

Von den Diabetikern lagen 233 Patienten (87,0%) unter dem Zielwert für LDL-Cholesterin < 100 mg/dl, bei den Patienten mit gestörter Glukosetoleranz waren es

Ergebnisse

143 Patienten (80,8%). In der Gruppe der Nicht-Diabetiker unterschritten 910 Patienten (81,5%) diesen Wert.

Signifikante Unterschiede zeigten sich bezüglich des Zielwertes für Triglyceride von ≤ 150 mg/dl ($\leq 1,7$ mmol/l). Bei 814 Nicht-Diabetikern (74,3%) lagen die Werte unter der geforderten Grenze. In der Gruppe der Diabetiker waren es 163 Patienten (64,7%), die den Zielwert erreichten. Von den Patienten mit einer gestörten Glukosetoleranz lagen 130 Patienten (73,9%) unter dem geforderten Wert.

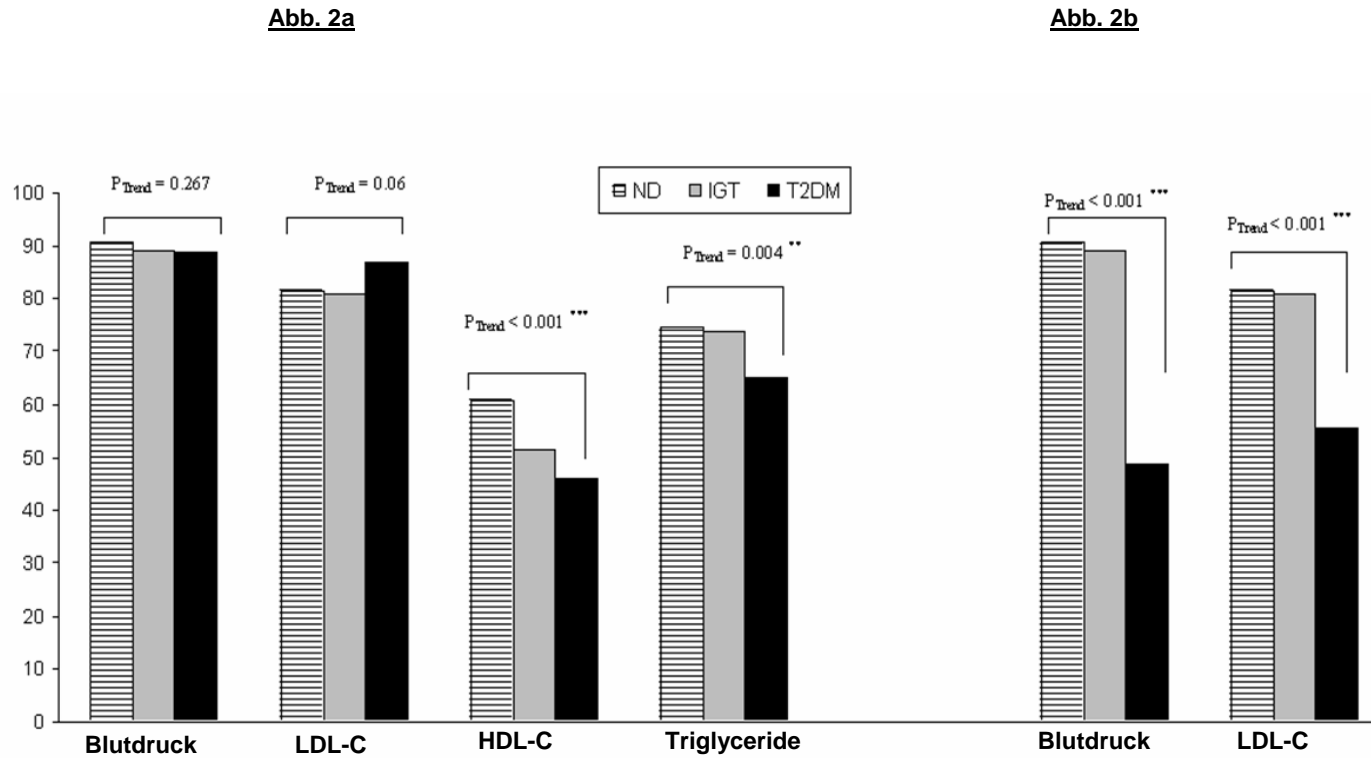
Es zeigten sich signifikante Unterschiede für das HDL-Cholesterin zwischen den einzelnen Gruppen. 706 Nicht-Diabetiker (60,8%), 95 Patienten mit gestörter Glukosetoleranz (51,4%) und 124 Diabetiker (46,1%) erreichten den Mindestwert, der für Männer > 40 mg/dl und für Frauen > 46 mg/dl beträgt.

Die strengeren Zielwerte (RR $< 130/80$ mmHg und $< 125/75$ bei zusätzlicher Proteinurie sowie ein LDL-Cholesterin ≤ 70 mg/dl), die für Diabetiker nach ACS gefordert werden, wurden nur in 48,9% bezüglich des Zielblutdrucks und in 55,6% in Bezug auf das geforderte LDL-Cholesterin von den Diabetikern erreicht (Abb. 2b).

Ergebnisse

Abbildung 2: Zielwerterreichung bei Entlassung aus der Rehabilitation in Abhängigkeit des Glukosemetabolismus (n=1614)

Links (Abb. 2a): moderate Zielwerte (s. Text), Rechts (Abb. 2b): strenge Zielwerte für Patienten mit DM (s. Text). **p < 0.01, ***p < <0.001



ND – Nicht-Diabetiker, IGT – gestörte Glukosetoleranz, T2DM – Diabetes mellitus Typ 2, LDL-C – LDL-Cholesterin, HDL-C – HDL-Cholesterin

3.7 Nachbeobachtung

Von den ursprünglich 1614 eingeschlossenen Patienten konnten 1419 Patienten nachbeobachtet werden. Die Nachbeobachtung erfolgte im Mittel $13,4 \pm 2,7$ Monate nach der Entlassung aus der AHB.

Bei 195 (12,1%) Patienten war keine Nachbeobachtung möglich. 156 (9,7%) Patienten widerriefen ihr Einverständnis zur Nachbeobachtung (Non-Responder). 21 (1,3%) Patienten verstarben im Verlauf der Nachbeobachtung; Bei 18 (1,2%) Patienten war es weder durch die Patienten selbst oder den zugehörigen Hausarzt noch mit Hilfe des Einwohnermeldeamts möglich, eine Information über den Vitalstatus einzuholen (Tab.11).

3.7.1 Responder/Non-Responder

Tabelle 11: Dropout

| | n | % (n=1614) |
|---------------------------|-----|------------|
| Dropout (gesamt) | 195 | 12,1 |
| Einverständnis widerrufen | 156 | 9,7 |
| verstorben | 21 | 1,3 |
| Lost to follow-up | 18 | 1,2 |

Wie aus Tabelle 12 ersichtlich wird, war die Gruppe der Non-Responder im Gegensatz zur Gruppe der Responder signifikant jünger, enthielt mehr Raucher sowie mehr Arbeitslose. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Patienten der Non-Responder häufiger allein lebten und öfter ledig waren. Hinsichtlich der restlichen Parameter wie Geschlecht, BMI, Taillenumfang, Risikofaktoren (Schlaganfall, pAVK, Diabetes, Niereninsuffizienz, Karzinom, chronische Arthritis, Hypercholesterinämie, arterieller Hypertonie, Mikroalbuminurie und positive Familienanamnese), Diabetiker und Aktivität waren keine signifikanten Unterschiede festzustellen.

Ergebnisse

Tabelle 12: Soziodemographische Charakteristik: Vergleich Responder versus Non-Responder (n=1575)

| | Responder | Non-Responder | p-Wert |
|---|-----------|---------------|--------|
| Alter MW (Jahre) | 55,5 | 49,8 | <0,001 |
| | (%) | (%) | |
| Nikotinabusus | | | <0,001 |
| Nichtraucher | 28,0 | 12,8 | |
| Raucher | 27,0 | 50,0 | |
| Ex-Raucher | 45,0 | 37,2 | |
| Berufsstand | | | <0,001 |
| selbständig | 5,3 | 7,1 | |
| arbeitslos | 11,8 | 22,4 | |
| berentet | 24,0 | 7,7 | |
| Familienstand | | | 0,001 |
| verheiratet/eheähnliche Gemeinschaft | 76,6 | 66,7 | |
| ledig | 8,2 | 16,0 | |
| getrennt lebend/geschieden | 10,6 | 16,0 | |
| verwitwet | 4,5 | 1,3 | |
| Schulabschluss/Ausbildung | | | <0,001 |
| Hauptschule | 44,1 | 61,5 | |
| Realschule | 26,8 | 25,0 | |
| Gymnasium | 8,0 | 3,8 | |
| Studium | 12,1 | 3,8 | |

MW – Mittelwert

3.8 Prognose

Während des Nachbeobachtungszeitraumes waren Sterblichkeit und Rehospitalisierungsrate in Bezug auf den Glukosemetabolismus nicht different (Tab.14). Insgesamt verstarben 21 Patienten im Zeitraum von 14,4 Monaten nach Entlassung aus der Rehabilitation. Bei 291 Patienten kam es zu einem erneuten stationären Krankenhausaufenthalt, bei 187 Patienten erfolgte die Aufnahme zur akuten oder elektiven Ballondilatation. Von den 1419 befragten Patienten gaben 237 zum Zeitpunkt der Nachverfolgung Angina pectoris an. 35 Patienten erlitten einen weiteren Herzinfarkt; bei 22 Patienten trat ein Lungenödem auf (Tab.13). Eine

Ergebnisse

Intervention in Form eines aortokoronaren Venenbypasses erfolgte bei insgesamt 25 Patienten. Bei acht Patienten trat ein zerebraler Insult auf.

Tabelle 13: Prognostische Faktoren der Gesamtpopulation zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung (n=1440)

| Faktor | n | % |
|-----------------------------------|----------|----------|
| Tod | 21 | 1,5 |
| stationärer Krankenhausaufenthalt | 291 | 20,2 |
| Dyspnoe bei Belastung | 250 | 17,8 |
| Dyspnoe in Ruhe | 75 | 31,1 |
| Angina pectoris | 237 | 16,5 |
| Lungenödem | 22 | 1,5 |
| Myokardinfarkt | 35 | 2,4 |
| ACVB | 25 | 1,7 |
| Ballondilatation | 187 | 13,0 |
| Schlaganfall | 8 | 0,6 |

AP - Angina pectoris, ACVB – aortokoronarer Venenbypass

Tabelle 14: Prognostische Faktoren zum Zeitpunkt der Nachverfolgung in Abhängigkeit des Glukosemetabolismus (n=1440)

| Ereignis | kein DM (%) | IGT (%) | DM (%) | p-Wert |
|--------------------|--------------------|----------------|---------------|---------------|
| Tod | 1,5 | 1,8 | 1,2 | 0,904 |
| Rehospitalisierung | 19,8 | 24,7 | 21,1 | 0,344 |
| AP | 17,0 | 18,3 | 15,5 | 0,75 |
| Lungenödem | 1,0 | 3,6 | 2,5 | 0,017 |
| Myokardinfarkt | 2,4 | 2,4 | 2,9 | 0,887 |
| ACVB | 1,8 | 1,8 | 1,7 | 0,992 |
| PCI | 13,1 | 14,0 | 14,0 | 0,901 |
| zerebraler Insult | 0,7 | 0,6 | 0 | 0,438 |

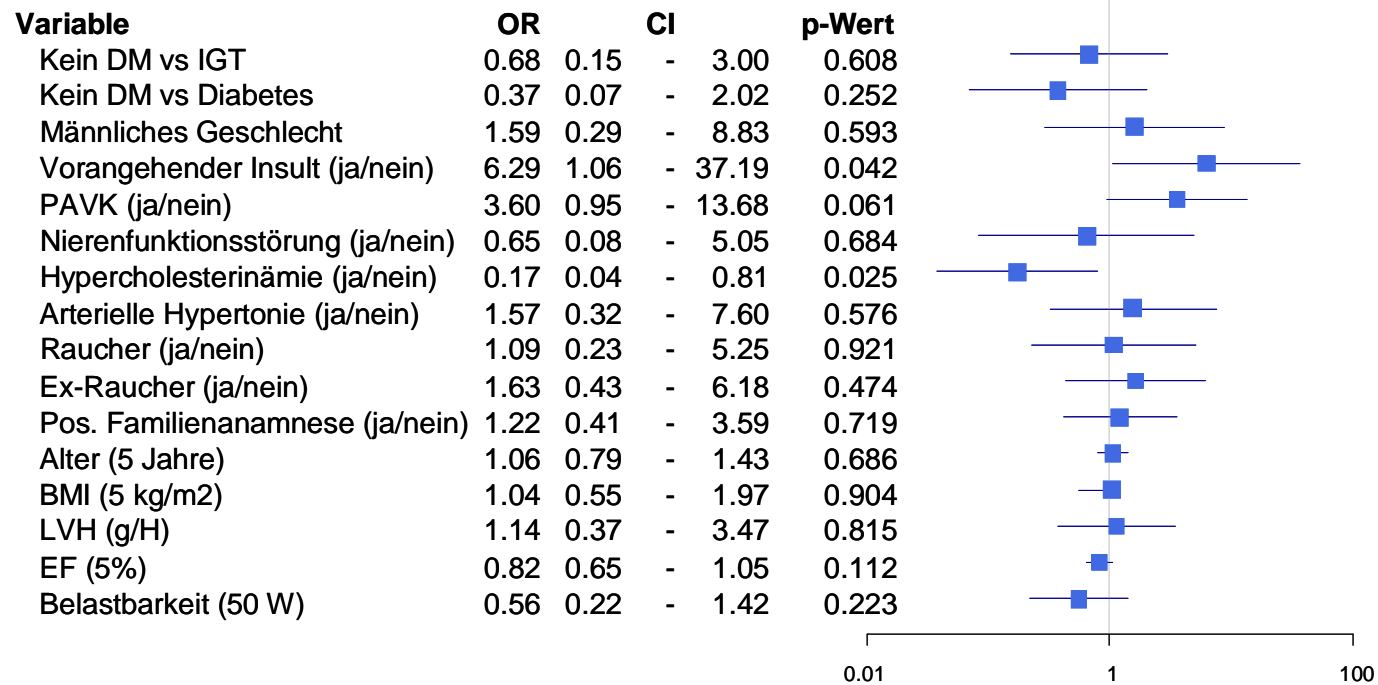
DM – Diabetes mellitus, IGT – gestörte Glukosetoleranz, AP - Angina pectoris, ACVB – aortokoronarer Venenbypass, PCI – perkutane Koronarintervention

3.9 Mortalität

Den Ergebnissen der multivariaten Regressionsanalyse zufolge gingen ein zerebraler Insult sowie eine pAVK mit einem 6,3- bzw. 3,6-fach erhöhten Mortalitätsrisiko einher. Demgegenüber waren eine Hypercholesterinämie sowie eine höhere linksventrikuläre Ejektionsfraktion mit einer besseren Prognose verbunden (Abb. 3).

Ergebnisse

Abbildung 3: Prädiktive Faktoren bezüglich der Mortalität

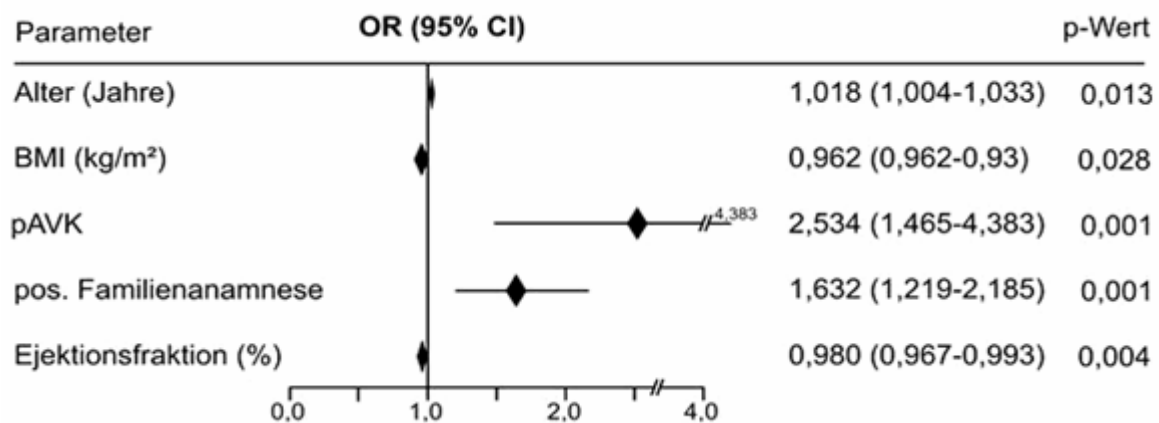


OR – Odds Ratio, CI – Konfidenzintervall, DM – Diabetes mellitus, IGT – gestörte Glukosetoleranz, pAVK – periphere arterielle Verschlusskrankheit, pos. – positive, BMI – Body Mass Index, LVH – linksventrikuläre Hypertrophie, EF – Ejektionsfraktion, W - Watt

3.10 Tod/Rehospitalisierung

Für den kombinierten Endpunkt aus Tod und Rehospitalisierung zeigte sich im Zusammenhang mit einer pAVK ein 2,5-fach erhöhtes Risiko (Abb. 4). Bei positiver Familienanamnese war das Risiko 1,6-fach erhöht. Eine Risikosteigerung trat mit zunehmendem Alter auf; pro Jahr war das Risiko nahezu um 2% erhöht. Eine Zunahme des BMI zeigte eine Prognoseverbesserung von 3,8% pro Einheit. Die Zunahme der linksventrikulären Pumpfunktion war mit einer besseren Prognose verbunden. Pro Zunahme der linksventrikulären Auswurffraktion um 1% zeigte sich eine Risikoreduktion um 2%.

Abbildung 4: Prädiktoren für den kombinierten Endpunkt aus Tod und Rehospitalisierung



4 Diskussion

An einem auffallend jungen Patientenkollektiv (Durchschnittsalter 55 Jahre) mit geringem Diabetikeranteil (16,7%), welches fast ausschließlich Patienten nach katheterinterventioneller Behandlung bei Erstmanifestation ihrer KHK enthält, gelingt eine an den leitlinienorientierte medikamentöse Sekundärprävention in hohem Prozentsatz. Während einer stationären kardiologischen Rehabilitation werden die geforderten Zielwerte in hohem Maße erreicht. Obwohl die strengeren Zielwerte bezüglich Blutdruck und LDL-Cholesterin für Diabetiker nur von jedem zweiten erreicht werden, ist die Prognose für alle Patienten exzellent. Die Prognose ist unabhängig vom Glukosemetabolismus und wird durch einzelne Komorbiditäten wie einen vorangegangenen zerebralen Insult und eine pAVK bestimmt. Auch im Hinblick auf den kombinierten Endpunkt aus Tod und Rehospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse ist die pAVK neben einer positiven Familienanamnese und einem höherem Alter ein negativer Prädiktor.

4.1 Patientenpopulation

Bei Aufnahme litten 268 (16,7%) Patienten an einem manifesten Diabetes. In vergleichbaren Studien wurden deutlich höhere Anteile an Diabetikern beschrieben. So liegt der Anteil gemäß den Ergebnissen einer Studie von Norhammer et al. sowie dem schwedischen RIKS HIA Register beispielsweise bei 30% [32]. Diese Diskrepanz ist möglicherweise dadurch begründet, dass das mittlere Alter in der hier vorgestellten Arbeit mit 55 Jahren vergleichsweise jung ist. In ähnlichen KHK-Populationen liegt der Altersdurchschnitt dagegen bei ca. 60 Jahren, bei Norhammer et al sogar bei 69 Jahren [6], [13], [32], [33], [34], [35].

Eine Erklärung für das junge Alter der untersuchten Patienten ist die Tatsache, dass nach Einschlusskriterien überwiegend Patienten mit katheterinterventioneller Behandlung nach Erstmanifestation (70%) ihrer KHK untersucht wurden. Patienten nach koronarer Bypassoperation wurden hingegen nicht berücksichtigt, um eine möglichst optimale Darstellung des Effekts der kardiologischen Rehabilitation zu gewährleisten. So konnten postoperativ bedingte Einflüsse kardiovaskulärer Risikofaktoren (z.B. Cholesterin und Glukose) weitestgehend ausgeschlossen werden.

Diskussion

Bei einem mittleren Alter von 55 Jahren ist jedoch mit 11,4% der Anteil der Patienten mit gestörter Glukosetoleranz und mit 3,7% der Anteil der durch den OGTT neu entdeckten Diabetiker bemerkenswert. Insgesamt weisen über ein Viertel der untersuchten Patienten einen gestörten Glukosemetabolismus auf. In Süddeutschland leiden laut Daten der KORA Studie 8,6% der Männer und 10,1% der Frauen an einer gestörten Glukosetoleranz. Dagegen liegt der Anteil der Patienten mit gestörter Glukosetoleranz in Kollektiven, in denen nur Patienten mit kardiologischen Grunderkrankungen untersucht wurden deutlich höher. In der DIASPORA Studie liegt der Anteil bei 20% und in der Euro Heart Studie sogar bei 36% [36], [37]. Der Altersdurchschnitt liegt mit 68 und 66 Jahren deutlich über dem in der hier vorliegenden Studie. Demzufolge kann angenommen werden, dass die unterschiedlichen Ergebnisse auf die Inkongruenz der Durchschnittsalter der untersuchten Patienten zurückzuführen sind.

Außerdem haben Studienergebnisse gezeigt, dass Diabetiker und Patienten mit gestörter Glukosetoleranz im Mittel älter sind, einen höheren BMI und häufiger Endorganschäden aufweisen als Nicht-Diabetiker [15], [33], [34].

Auch in der vorliegenden Arbeit konnten diese Beobachtungen bestätigt werden. So litten Diabetiker und Patienten mit gestörter Glukosetoleranz häufiger an einer arteriellen Hypertonie und einer pAVK. Eine pAVK kam bei Patienten mit eingeschränkter Glukosetoleranz doppelt so häufig, bei Diabetikern sogar 2,5-mal so oft wie bei Nicht-Diabetikern vor. Auch Norhammer et al. beschreiben in einer vergleichbaren Studie einen höheren Anteil an kardiovaskulären Erkrankungen bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern [32].

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weisen ebenfalls daraufhin, dass Übergewicht (mit BMI > 40 kg/m²) mit einem höheren Risiko für die Entwicklung von Diabetes mellitus, Hypertonus, Hyperlipidämie und Arthritis verbunden ist [38]. So haben die Nicht-Diabetiker im Mittel den niedrigsten BMI und den geringsten Anteil an Endorganschäden. In der Gruppe der Patienten mit gestörter Glukosetoleranz ist bereits eine Zunahme des BMI und der Endorganschäden zu beobachten, während die Diabetiker den höchsten BMI haben und die meisten Endorganschäden zeigen. Diese Ergebnisse stimmen mit einer Studie von Hu et al. überein, dass Übergewicht und Fettleibigkeit als die bedeutendsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 anzusehen sind [39]. Auch Franco et al. beschreiben einen

Diskussion

signifikant höheren BMI für Diabetiker im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus [8].

Des Weiteren bestätigen die vorliegenden Ergebnisse die Beobachtungen aus früheren Studien, dass Patienten mit Diabetes mellitus und solche mit gestörter Glukosetoleranz signifikant häufiger an einer arteriellen Hypertonie leiden [5], [40]. Dies ist in der mit Diabetes assoziierten Mikroangiopathie begründet. Hierbei kommt es bei chronischer Blutglukoseerhöhung durch Glykolyse zur Schädigung des Endothels. In der Folge kommt es durch eine Zunahme des Gefäßwiderstandes über die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) zu einer Blutdrucksteigerung.

Außerdem wurde in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Studie von Milani et al. festgestellt, dass Diabetiker zum Zeitpunkt der Aufnahme in die AHB signifikant niedrigere Werte für HDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin zeigen als die Nicht-Diabetiker, die Triglyceridwerte sind dagegen höher [41]. Es ist anzunehmen, dass die strengere Einstellung der Diabetiker bezüglich der Risikofaktoren in der Akutklinik dafür verantwortlich ist. So werden Diabetiker zum Zeitpunkt der Aufnahme häufiger mit Cholesterinresorptionshemmern behandelt. Diese Ergebnisse sind jedoch statistisch nicht signifikant.

In der vorliegenden Studie wurde eine Nierenfunktionsstörung mit einer GFR < 60 ml/min im Sinne eines Endorganschadens bei Diabetikern signifikant häufiger festgestellt (s. Tab. 2). Eine vorhandene Nephropathie ist bei Patienten, die an einem Hypertonus oder an einem Diabetes mellitus oder sogar an beiden Erkrankungen leiden, prognoserelevant [42]. Eine Nierenfunktionsstörung mit einer GFR < 60 ml/min geht mit einer Verdopplung des Mortalitätsrisikos einher. Liegt die GFR zwischen 30 und 45 ml/min/1.73 m², so steigt die Mortalitätsrate im Gegensatz zu einem Patienten mit uneingeschränkter Nierenfunktion sogar um ein Fünffaches [43]. In den westlichen Staaten ist die Diabetische Nephropathie der häufigste Grund für ein Nierenversagen im Endstadium und bedingt daher auch eine Steigerung der kardiovaskulären Mortalität [44]. Durch Früherkennung mittels Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und Mikroalbuminurie können frühe Schädigungen erkannt und somit eine Progression sowie letzten Endes die Manifestation einer Niereninsuffizienz verhindert werden. Dies kann durch eine Therapie mit ACE-Hemmern/AT1-Rezeptorantagonisten günstig beeinflusst werden [45].

Im Gegensatz zur Niereninsuffizienz zeigen sich für die Mikroalbuminurie zwischen den Gruppen vergleichbare Werte. 19,7% der Patienten ohne, 23,5% der Patienten mit DM und 17,3% der Patienten mit gestörter Glukosetoleranz weisen eine Mikroalbuminurie auf. Erklärend hierfür ist die endotheliale Dysfunktion, die auf den arteriosklerotischen Gefäßveränderungen bei KHK beruht, und somit bei allen eingeschlossenen Patienten vorhanden ist [46].

4.2 Kardiale Endorganschäden

Zwischen den drei Gruppen zeigen sich signifikante Unterschiede bezüglich der linksventrikulären Ejektionsfraktion. So kommen echokardiographisch ermittelte Endorganschäden in Form von linksventrikulärer Hypertrophie und Einschränkung der EF in der Gruppe der Nicht-Diabetiker seltener vor. Bekanntlich sind sowohl die echokardiographisch bestimmte linksventrikuläre Masse als auch die linksventrikuläre Wanddicke Prädiktoren für Mortalität und Morbidität bezogen auf die KHK [27]. Auch in Bezug auf diesen Risikofaktor weisen die Diabetiker und Patienten mit gestörter Glukosetoleranz ein erhöhtes Risiko auf. So wurde in diesen Gruppen signifikant häufiger eine Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion ($EF \leq 30\%$) im Sinne eines Endorganschadens beobachtet. Dies kann dadurch erklärt werden, dass eine Hypertonie und eine Niereninsuffizienz als kardiovaskuläre Risikofaktoren in diesen beiden Gruppen signifikant häufiger zu beobachten waren [47]. Ebenso führen eine arterielle Hypertonie und eine Erhöhung der Nachlast bei Diabetikern und Prädiabetikern zu einer Schädigung der linksventrikulären Muskulatur und folglich zur Einschränkung der systolischen und diastolischen linksventrikulären Funktion [48]. Zusätzlich weisen Diabetiker häufig einen erhöhten BMI auf, der mit einer erhöhten Vorlast und wiederum mit einer LVH assoziiert ist.

4.3 Herzinsuffizienz

Aufgrund der niedrigeren linksventrikulären Ejektionsfraktion im Sinne der vermehrten Endorganschäden gehören Diabetiker zum Zeitpunkt der Aufnahme häufiger der NYHA Klasse III und IV an als Nicht-Diabetiker (s. Tab. 5) [49]. Unter Berücksichtigung des Verlaufs der AHB zeigen beide Gruppen (DM und Nicht-Diabetiker) eine Verlagerung der Patientenanteile aus den NYHA-Gruppen III und IV

in die Klassen I und II. Zum Entlassungszeitpunkt ist im Gegensatz zur Aufnahme keine Differenz zwischen den beiden Gruppen mehr zu beobachten. Diese Tatsache kann als Ergebnis der Rehabilitation gewertet werden und spiegelt die gute Behandlung der Diabetiker wider.

4.4 Belastbarkeit

Über den Zeitraum der AHB ist sowohl bei den Diabetikern als auch bei den Nicht-Diabetikern ein Belastungszuwachs zu vermerken. Bei beiden Gruppen ist die Belastbarkeit zum Zeitpunkt der Entlassung höher als bei Aufnahme. Zudem kommt es zu einem geringeren Blutdruckanstieg unter ergometrischer Belastung. Jener Sachverhalt ist mit dem täglichen Training, das die Patienten in der Rehabilitation durchführten, und der Ernährungsberatung (ggf. mit Diätplan) zu erklären. Dies stimmt mit der Feststellung überein, dass bei Patienten mit KHK durch Training sowohl eine Zunahme der körperlichen Belastbarkeit als auch eine Lebensqualitätssteigerung erreicht werden kann. Das Training führt zudem zu einer Zunahme der Koronarperfusion, welches eine weitere Begründung für den beobachteten Trainingszuwachs darstellt [50].

Darüber hinaus sind die untersuchten Nicht-Diabetiker ergometrisch stärker belastbar, weil sie in geringerem Maße Endorganschäden aufweisen und jünger sind. Eine entscheidende Rolle spielt in diesem Zusammenhang die diastolische linksventrikuläre Dysfunktion bei Diabetikern [51]. So zeigen Diabetiker mit 15,5 Watt eine geringere Belastungssteigerung als die Nicht-Diabetiker mit 18,1 Watt. Die raschere Erholung des Blutdrucks in der 5-minütigen Erholungsphase unterstützt die Annahme über den besseren Trainingszustand der Nicht-Diabetiker. Entsprechend der niedrigeren Blutdruckausgangswerte und dem geringeren Anteil an Patienten mit einer arteriellen Hypertonie haben Nicht-Diabetiker auch unter Belastung einen niedrigeren Blutdruck.

4.5 Medikamentöse Sekundärprävention

Die Bedeutung der intensiven medikamentösen Therapie für Patienten nach ACS wird deutlich, wenn man eine Studie von Gaede et al. heranzieht, in der eine Gruppe mit einer konventionellen medikamentösen Therapie (nach Leitlinien) therapiert

Diskussion

wurde, während die zweite Gruppe eine intensiviertere Therapie (mit strengeren Zielwerten für Blutdruck, HbA1c, Gesamtcholesterin, Triglyceride, grundsätzliche Therapie mit ACE-Hemmern, sowie Aspirin bei Patienten mit pAVK) erhielt. Die Ergebnisse belegen, dass im Zusammenhang mit einer intensiven Reduktion der Hypertonie sowohl das absolute Risiko für einen zerebralen Insult als auch die diabetesassoziierte und kardiovaskuläre Mortalität gesenkt werden können [15].

Durch intensive (s.o.) Statintherapie kann das kardiovaskuläre und mikrovaskuläre Risiko bis zu 50% gesenkt werden [16]. Auch bei Patienten mit erhöhtem Blutzuckerspiegel und bekannter koronarer Herzkrankheit kann so die Anzahl der schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisse im Verlauf sowie die Gesamtmortalität gesenkt werden [52].

Bezüglich der Statinverordnung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Diabetikern, Patienten mit gestörter Glukosetoleranz und den Nicht-Diabetikern in der vorgestellten Studie. Die Verordnungshäufigkeit für Statine ist mit über 90% in allen drei Gruppen verhältnismäßig hoch. Dagegen wurden in anderen Registern wie RIKS-HIA und GRACE weniger als 50% der Patienten mit Statinen behandelt [40], [32]. Unter Einbeziehung der Dynamik ist ein Zuwachs zwischen Aufnahme und Entlassung und somit eine Optimierung der Sekundärprävention zu verzeichnen. Ein geringer Anteil bleibt jedoch ohne Statintherapie.

Die häufigere Verordnung von AT₁-Rezeptorantagonisten und Diuretika bei den Diabetikern ist im Rahmen der hier reduzierten linksventrikulären Pumpfunktion und der diabetischen Nephropathie mit Einschränkung der Nierenfunktion zu betrachten. Durch eine antihypertensive Therapie mit AT₁-Rezeptorantagonisten konnte eine Reduktion der linksventrikulären Masse um 13% erreicht werden. Im Vergleich dazu kam es unter der Therapie mit Diuretika zu einer Reduktion um 8% [53].

Eine häufigere Verordnung von ACE-Hemmern, Kalziumkanalblockern und Nitraten bei Diabetikern konnte im Gegensatz zu einer vorhergehenden Studie nicht beobachtet werden [40]. So erhielten zwei Drittel der Patienten mit Diabetes mellitus bei Franklin et al. einen ACE-Hemmer. Diese wurden vermehrt den Diabetikern verordnet, da ACE-Hemmer das Remodeling und die Progression der diabetischen Nephropathie verlangsamen [40]. Auch Norhammer et al. beobachteten eine vermehrte Verordnung von ACE-Hemmern bei Diabetikern [32].

Es fällt für einige Medikamente eine Abnahme der Einnahme zwischen Entlassung und Nachverfolgung auf. Diese Beobachtung weist daraufhin, dass die ambulante

Compliance deutlich schlechter als die stationäre ist. Dies zeigt sich in Bezug auf die Therapie mit ASS, Betablockern, ACE-Hemmern, Statinen und Diuretika.

4.6 Zielwerte

4.6.1 Blutdruck

Nach den aktuellen Leitlinien sollen Patienten ohne Diabetes mellitus einen Blutdruck von $< 140/90$ mmHg als Zielwert zum Zeitpunkt der Entlassung erreichen. Für die Diabetiker wurde nach ESC/EASD ein Wert $< 130/80$ mmHg, bei zusätzlicher Mikroalbuminurie $< 125/75$ mmHg angestrebt [20]. Zum Zeitpunkt der Entlassung aus der AHB zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass Nicht-Diabetiker und Patienten mit gestörter Glukosetoleranz die Zielwerte in 90,8% bzw. 89,1% erreichten. Bei den Diabetikern gelang dies in 90,8% der Fälle. Die strengeren Werte, die nach aktuellen Leitlinien für Diabetiker gefordert werden, erreichten nur 48,9% der Diabetiker. Betrachtet man frühere Daten, so zeigen sich vergleichbare Ergebnisse. Diabetiker mit intensiver multifaktorieller Therapie erlangten bezogen auf den systolischen Blutdruck ähnliche Resultate, die Gruppe mit der konventionellen Therapie schnitt hingegen schlechter ab (intensive Therapie $< 50\%$ vs. konventionelle Therapie $< 20\%$) [15].

Aufgrund der kürzlich veröffentlichten Ergebnisse der ACCORD-BP Studie ist die strikte Blutdruckeinstellung der aktuellen Leitlinien jedoch kritisch zu betrachten. Die Ergebnisse zeigen, dass eine strenge Blutdruckeinstellung mit systolisch < 120 mm Hg im Gegensatz zu systolisch < 140 mm Hg keinen Vorteil bezüglich Mortalität und kardiovaskulärer Ereignisrate bringt. Aufgrund der antihypertensiven Medikamente ergab sich sogar eine signifikant höhere Rate an schweren unerwünschten Nebenwirkungen in der intensiver behandelten Gruppe [54].

Die hinsichtlich der Zielwerterreichung festgestellten differenten Resultate in der vorliegenden Arbeit sind insofern bedeutsam, als dass die medikamentöse Sekundärprävention in den drei Gruppen vergleichbar war. So erhielten Diabetiker und Patienten mit gestörter Glukosetoleranz in gleichem Maße β -Blocker (97,5% vs. 97,0% vs. 96,3%) und ACE-Hemmer (81,2% vs. 80,7% vs. 82,5%) bzw. AT₁-Rezeptorantagonisten (17,9% vs. 13,3% vs. 9,9%) wie Nicht-Diabetiker. Basierend auf der aktuellen Studienlage zur Therapie der arteriellen Hypertonie und der

Nephroprotektion erfolgte die Verordnung von AT₁-Rezeptorantagonisten bei Diabetikern signifikant häufiger als bei Nicht-Diabetikern (17,9% vs. 9,9%). Gleiches konnte für die Therapie mit Diuretika gezeigt werden. Im Rahmen dieser Studie erhielten Diabetiker doppelt so häufig Diuretika wie Nicht-Diabetiker. Begründet ist dieser Unterschied in der bereits erwähnten reduzierten linksventrikulären EF bzw. diastolischen Dysfunktion und konsekutiver Herzinsuffizienz und der häufiger auftretenden arteriellen Hypertonie in der Gruppe der Diabetiker.

Dass nur jeder zweite Diabetiker den geforderten Blutdruck von < 130/80 mmHg erreicht, liegt zum einen an den für diese Gruppe strengeren Anforderungen. Zum anderen erklärt sich diese Feststellung durch die höhere Anzahl der Endorganschäden bei Diabetikern, das vaskuläre Remodelling mit einem Anstieg des Media/Lumen-Quotienten der Widerstandsgefäße und die Abnahme der Gefäßelastizität. Beruhend auf der diabetischen Nephropathie kommt es zusätzlich zu einer mikrovaskulären Dysfunktion mit Nierenfunktionsstörung [55], [56]. Die vorliegenden Ergebnisse lassen eine intensiviertere Therapie für Diabetiker mit arterieller Hypertonie teilweise sinnvoll erscheinen, um in höherem Maße die geforderten Zielwerte zu erreichen. Allerdings lassen jüngste Ergebnisse wie z.B. die der ACCORD-BP-Studie eine Änderung der strengen Zielwerte als wahrscheinlich erscheinen.

Die hier vorgestellte Studie bestätigt die Beobachtung, dass es im Rahmen einer ambulanten im Gegensatz zu einer stationären Therapie seltener zur Zielwerterreichung kommt [57]. Begründet ist diese Beobachtung in der deutlichen Reduktion der Antihypertensiva (mit Ausnahme der AT₁-Rezeptorantagonisten), die sich im Verlauf eines Jahres zeigt.

4.6.2 Lipidprofil

Gemäß Ergebnissen einer Metaanalyse kann das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses sowohl für Diabetiker als auch für Nicht-Diabetiker durch eine lipidsenkende Therapie verringert werden [58]. Dabei profitieren Patienten nach ACS insbesondere von einer frühen und intensiven Statintherapie weitaus mehr als von einer moderaten [33]. So gelang es die 2-Jahresmortalität um ca. 25% zu senken [59], [60].

Hinsichtlich des LDL-Cholesterins zeigte sich, dass sowohl die Nicht-Diabetiker als auch die Patienten mit gestörter Glukosetoleranz in hohem Maße den hier vorgegebenen Wert von 100 mg/dl (81,5% bzw. 80,8%) unterschritten. In diesem Kontext ist auch die hohe Einnahmerate von Statinen zu erwähnen, die bei > 90%, bzw. bei fast 95% lag und somit kaum noch zu steigern ist. Gotto et al. beschreiben in einer Studie, dass die Mehrzahl der Patienten bezüglich der Zielwerte keine optimale lipidsenkende Therapie erhalten [61]. Im Vergleich zu anderen großen Registern (GRACE oder RIKS-HIA), in denen die Häufigkeit der Statinverordnung bei 50% liegt, ist das Ergebnis der hier vorgestellten Studie ein bemerkenswerter Fortschritt in der medikamentösen Sekundärprävention [40], [32].

Bei den Diabetikern gelang es trotz vergleichsweise hoher Statinverordnung dagegen nur in 50,8%, den strengeren Zielwert für LDL-Cholesterin < 70 mg/dl zu erreichen. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass der Beobachtungszeitraum mit drei Wochen in der AHB vergleichsweise kurz ist.

Im Vergleich zu früheren Studien, in denen nur 28,8% der Diabetiker den Zielwert unterschritten, ist jedoch bereits mit dem Ergebnis, dass jeder zweite Diabetiker den Zielwert erreicht, eine deutliche Steigerung zu verzeichnen [62]. Ebenso spricht der Mittelwert für LDL-Cholesterin von 73,1 mg/dl zum Zeitpunkt der Entlassung für eine gute medikamentöse Sekundärprävention. Zudem konnten neuste Ergebnisse der ACCORD Lipid Studie keinen Vorteil der intensiven lipidsenkenden Therapie mit Statinen und Fenofibraten gegenüber einer Statin-Monotherapie zeigen [63]. Hingegen werden flexible Zielwerte bezüglich Blutdruck, LDL-Cholesterin und HbA1c-Wert in Abhängigkeit des individuellen klinischen Zustandes empfohlen [64]. Neben der medikamentösen Therapie ist diesbezüglich auch die Lebensstiländerung zu berücksichtigen. So führt körperliches Training in Kombination mit einer diätetischen Ernährungsweise zu einer Optimierung des Lipidprofils [50].

4.6.3 Glukose

Die Wertigkeit normnaher Nüchternglukosewerte bei koronarkranken Diabetiker ist mehrfach nachgewiesen. Bereits eine geringe Glukoseerhöhung geht mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einher [65].

Selvin zeigte mit Hilfe einer Metaanalyse, dass eine Steigerung des HbA1c Werts um 1% mit einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos um 18% korreliert [66].

Diskussion

Betrachtet man den Mittelwert für Glukose, der zum Zeitpunkt der Entlassung 117,9 mg/dl betrug, so besteht in Bezug auf diesen Risikofaktor sicherlich noch Handlungsbedarf. Auch der Mittelwert des HbA1c liegt mit 7,0% noch deutlich über dem verlangten Zielwert von 6,5%. Diesbezüglich ist allerdings anzumerken, dass dieser Wert nur einmalig bei Aufnahme in die AHB bei jedem Diabetiker bestimmt wurde. Ein Vergleichswert zum Zeitpunkt der Entlassung – nach Optimierung der Sekundärprävention – wäre im Abstand von lediglich drei Wochen nicht aussagekräftig gewesen. Vergleicht man die Nüchternglukose in der Gruppe der Diabetiker zwischen den Zeitpunkten Aufnahme und Entlassung, so ist eine deutliche Reduktion zu beobachten. Dieses Ergebnis spiegelt die verbesserte medikamentöse Einstellung der Patienten wider. In diesem Kontext gilt es außerdem zu berücksichtigen, dass es unter regelmäßiger körperlicher Belastung zu Abnahme der Insulinresistenz und infolgedessen zur Normalisierung des Insulinspiegels kommt [50]. Des Weiteren können die Mehrzahl der Fälle von Typ 2 Diabetes durch einen gesünderen Lebensstil verbessert oder sogar vermieden werden [39].

Patienten nach ACS, die bei Aufnahme erhöhte Serumglukose aufweisen ($6.1 \text{ mmol/l} \leq x \leq 8.0 \text{ mmol/l}$), haben sowohl eine höhere Komplikationsrate in der Akutklinik als auch eine erhöhte Langzeitmortalität. Dies gilt sowohl für Nicht-Diabetiker als auch für Patienten mit Diabetes mellitus [67], [68], [69].

Während Gaede et al. einen Vorteil der intensiven Therapie (HbA1c < 6,5% mit multipler Medikamentenkombination) im Gegensatz zu einer moderaten Therapie in Bezug auf vaskuläre Ereignisse, Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität beschreiben, zeigen Daten einer Studie von Patel et al., dass Patienten bereits von der Einstellung des HbA1c-Wertes auf 6,5% profitieren [70]. Dabei kommt es in diesem Zusammenhang sowohl zu einer Verringerung der diabetischen Nephropathie als auch zu einer Verbesserung der mikrovaskulären und makrovaskulären Veränderungen [71].

Aktuelle Ergebnisse der ADVANCE und VADT Studie geben Anlass, die intensive glukosesenkende Therapie kritisch zu hinterfragen. Die Resultate weisen daraufhin, dass eine intensive Therapie die Prognose negativ beeinflusst. Die intensive Therapie mit einem HbA1c < 6,0% bzw. 6,5% war mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Des Weiteren konnte keine Risikoreduktion in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse erzielt werden [71], [72]. Diese Ergebnisse stimmen mit denen der

ACCORD Studie und der erst kürzlich erschienenen Nice-Sugar Studie überein [73], [74].

So bleibt letztlich die Forderung nach einer Normalisierung der Nüchtern-Glukose auf 5,9 mmol/l (108 mg/dl) bestehen, während die intensive Therapie aufgrund der kontroversen Studienlage strittig ist [73]. Derzeit wird ein annähernd physiologischer HbA1c-Wert von < 6,5% bei Patienten mit KHK empfohlen [75].

4.7 Responder/Non-Responder

Die Gruppe der Non-Responder weist in der vorgestellten Studie mehr Raucher und mehr Arbeitslose als die Gruppe der Responder auf. Zudem fällt ein niedrigerer Schulabschluss auf. So absolvierten nur 3,8% der Non-Responder ein Studium. In der Gruppe der Responder waren es hingegen 12,1% mit einem Studienabschluss. Eine mögliche Erklärung für die fehlende Nachverfolgung stellt daher der geringere Bildungsstand dar. So sind die medizinischen Vorkenntnisse in dieser Gruppe unter Umständen geringer und damit die Bedeutung der Erkrankung als ein chronisches Leiden vielen nicht bewusst. Die Patienten der Non-Responder-Gruppe lebten vermehrt allein und waren häufiger ledig. Auch das Fehlen einer festen Beziehung ist ein möglicher Grund für die mangelnde Bereitschaft, sich an der vorliegenden Untersuchung im Besonderen sowie an Gesundheitsmaßnahmen im Allgemeinen zu beteiligen. Da es sich bei den Non-Respondern im Mittel um jüngere Patienten handelt als bei den Respondern, liegt die Vermutung nahe, dass diese weniger um ihre Gesundheit besorgt sind.

4.8 Prognose

Im Allgemeinen lässt sich sagen, dass die 1-Jahres-Prognose unabhängig vom Glukosemetabolismus für alle Patienten wider Erwarten gut ist. Die multivariante Regressionsanalyse zeigt, dass der Glukosemetabolismus keinen Einfluss auf die Sterblichkeit hat (Tab. 14).

Die deutlich erhöhte 1-Jahresmortalität bei Diabetikern versus Nicht-Diabetikern aus früheren Studien konnte nicht bestätigt werden [34]. So lag die 1-Jahresmortalität in der vorliegenden Untersuchung in beiden Gruppen bei 1,5%. In einer der Studien von Norhammer et al. waren nach einem Jahr bei den Männern 13% der Nicht-

Diskussion

Diabetiker und 22,3% der Patienten mit Diabetes mellitus verstorben. Bei den Frauen verstarben im ersten Jahr 14,4% der Nicht-Diabetiker und 26,1% der Patienten mit Diabetes mellitus [32]. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen von Beck et al. [76]. Wichtig ist jedoch darauf hinzuweisen, dass der Datensatz von Norhammer et al. auch die Mortalitätsrate in der Akutklinik berücksichtigt. Als weitere Erklärung sind das junge Durchschnittsalter und die strikte leitlinienorientierte medikamentöse Sekundärprävention zu erwähnen. So liegt das Durchschnittsalter in der vorgestellten Studie bei 55 Jahren, bei Norhammer et al. hingegen sind die Patienten im Durchschnitt 69 Jahre alt.

Insbesondere für diese Hochrisikogruppe der Patienten, die beide Risikofaktoren (ACS und Diabetes mellitus) aufweisen, zeigt eine Studie von Lotufo et al. eine fünffache Steigerung der Gesamtmortalität. Die kardiovaskuläre Mortalität war in dieser Untersuchung sogar um ein 12-faches erhöht [5].

Erwähnt werden muss ebenfalls, dass sich in unserer Untersuchung keine Unterschiede zwischen Nicht-Diabetikern und Patienten mit gestörter Glukosetoleranz zeigen, obwohl in einer Studie von Bartnik et al. eine gestörte Glukosetoleranz neben einem kardiovaskulären Ereignis in der Anamnese der bedeutendste Risikofaktor für ein weiteres Ereignis war und die Patienten somit eine schlechtere Prognose aufwiesen [13].

Diese unterschiedlichen Ergebnisse können zum Teil durch die nicht einbezogene Mortalität in der Akutklinik begründet werden. Dabei ist das Risiko, einen plötzlichen Herztod zu erleiden, in den ersten 30 Tagen postinfarziell am höchsten [77]. Der Beobachtungszeitraum in dieser Studie beginnt jedoch erst in der Rehabilitationsklinik. Auch ist der Nachbeobachtungszeitraum mit einem Jahr relativ kurz gewählt, in ähnlichen Studien zeigen sich jedoch auch in diesem Zeitraum differente Prognosen in Abhängigkeit des Glukosemetabolismus [32], [34].

In Verbindung mit der guten Prognose sind auch die Maßnahmen in der AHB einzubeziehen. Die Patienten in der vorliegenden Studie erhielten eine multifaktorielle Sekundärprävention (medikamentöse Therapie, individuelles tägliches körperliches Training, Schulungen bezüglich ihrer Erkrankung, Ernährungsberatung und psychologische Unterstützung). Daher wird angenommen, dass sicherlich auch die deutliche Reduktion der Risikofaktoren zur hervorragenden Prognose beigetragen hat. Aus früheren Studienergebnissen geht hervor, dass die kardiale Mortalität nach ACS durch ein regelmäßiges Training bei Patienten in der

Diskussion

Rehabilitation um ca. 14% gesenkt werden kann [78]. Ein umfassendes körperliches Training beeinflusst jedoch nicht nur die Mortalität positiv. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass es in Kombination mit einer Reduktion der Risikofaktoren zu einem langsameren Fortschreiten der Gefäßerkrankung und zu einer Verminderung der Reereignisse kommt [50].

Allein hinsichtlich eines Lungenödems zeigt sich ein Unterschied zwischen den Gruppen. Dies wurde bei den Diabetikern signifikant häufiger ($p=0,017$) diagnostiziert als bei den Nicht-Diabetikern, was auf die systolische und diastolische Dysfunktion bei Diabetikern zurückzuführen ist [49].

Wider Erwarten zeigt nicht der Glukosemetabolismus, sondern lediglich ein vorangegangener zerebraler Insult und eine bereits bestehende pAVK eine prognostische Relevanz. So ging ein zerebraler Insult mit einem 6,3-fach erhöhten Mortalitätsrisiko einher. Während eine pAVK in Bezug auf den kombinierten Endpunkt einen signifikanten negativen Prädiktor darstellt, zeigt sich bezüglich der Prognose keine statistische Signifikanz, wenngleich sie auch hier mit einem 3,6-fach erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht. Dies liegt in der zu geringen Populationsgröße begründet.

Eine vorhandene Hypercholesterinämie war hingegen mit einer Risikoreduktion (OR 0,17, 95% CI 0,04 – 0,81) verbunden. Durch eine Zunahme der linksventrikulären Pumpfunktion um 5% wurde eine Mortalitätsreduktion von 18% erreicht, auch wenn dies keine statistische Signifikanz zeigt (Abb. 3).

Die Tatsache, dass eine pAVK mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist, ist bereits aus früheren Studien bekannt [79]. Zudem werden diese Ergebnisse durch die aktuellen Daten der getABI Studie und der KORA Studie bestätigt [80], [81]. Das Mortalitätsrisiko von symptomatischen und asymptomatischen Patienten mit pAVK ist vergleichbar und liegt signifikant über dem von Patienten, die nicht an dieser Erkrankung leiden [82]. Es konnte gezeigt werden, dass ein Knöchel-Arm-Index $< 0,9$ bei hypertensiven Patienten nach ACS in 42,6% der Fälle vorkommt und sowohl vermehrt mit Endorganschäden als auch mit einer höheren postinfarziellen Komplikationsrate einhergeht [83]. Sogar bei gesunden Patienten wurde festgestellt, dass ein Knöchel-Arm-Index $< 0,9$ mit einer Verdopplung der 10-Jahresmortalität assoziiert ist [84].

Diskussion

Auch ein erhöhtes Mortalitätsrisiko nach zerebralem Insult wurde bereits beschrieben. Einer Studie von Amarenco et al. zufolge liegt das Risiko, nach zerebralem Insult einen Myokardinfarkt zu erleiden, in den ersten fünf Jahren bei 9,8%. Da dieses Risiko dem einer vorhandenen KHK entspricht, wird in dieser Studie ein zerebraler Insult als KHK-Äquivalent bezeichnet [85].

Demgegenüber hat eine Hypercholesterinämie einen bemerkenswerten, schützenden Effekt. Dieser kann auf die optimale Lipidtherapie und deren positive prognostische Auswirkungen zurückgeführt werden.

Die Tatsache, dass eine steigende linksventrikuläre Pumpfunktion die Rehospitalisierungsrate nach ACS reduziert und mit einer geringeren Mortalitätsrate verbunden ist, wurde in vorhergehenden Studien ausreichend beschrieben [42], [77].

Der kombinierte Endpunkt aus Tod und Rehospitalisierung wird ebenfalls durch die pAVK bestimmt, die mit einem 2,5-fach erhöhten Risiko einhergeht. Als weitere Prognose bestimmende Faktoren zeigen sich ein zunehmendes Lebensalter und eine positive Familienanamnese. Letzteres weist darauf hin, dass ein intensives Screening von Angehörigen indiziert ist, um eine vorzeitige Atheromatose bei Familienmitgliedern aufdecken zu können [86], [87].

Nicht eindeutig geklärt ist derzeit die Bedeutung des Body-Mass-Indexes im Hinblick auf die postinfarzielle Mortalität. Sich mit diesem Thema befassende Studien weisen unterschiedliche Resultate auf. Eine kürzlich an 2229 Patienten durchgeführte Studie von Zeller et al. schrieb dem BMI bei Patienten nach ACS keinen prognoserelevanten Einfluss zu [88]. In anderen Untersuchungen wurde dagegen ein Prognosevorteil der übergewichtigen Patienten gegenüber den unter- und normalgewichtigen Patienten beobachtet [89], [90], [91].

In der vorliegenden Studie kam es zu 291 Krankenhausaufenthalten, von denen 187 aufgrund einer erneuten PCI erfolgten. Problematisch ist in diesem Fall, dass nicht unterschieden wird, ob die Intervention bereits zum Zeitpunkt der Rehabilitation geplant war und es sich somit um einen elektiven Eingriff handelt, oder ob durch das Fortschreiten der KHK im weiteren Verlauf der Untersuchung eine akute PCI vorgenommen werden musste.

Im Hinblick auf die gute Prognose ist davon auszugehen, dass vorwiegend Patienten an einer koronaren Rehabilitation teilnehmen, die sich in Bezug auf ihre KHK in

Diskussion

einem stabilen Zustand befinden. Daher ist zu erwarten, dass bei diesem selektiven Patientenkollektiv eine nahezu vollständige Revaskularisierung stattgefunden hat.

Limitationen:

Es wurde in der vorliegenden Studie ein stark selektiertes Patientenkollektiv nach überwiegend vollständiger Revaskularisierung und kardiologischer Rehabilitation untersucht. Daher handelt es sich mehrheitlich um Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit.

Da nur eine einmalige Erfassung des HbA1c-Wertes zum Zeitpunkt der Aufnahme erfolgte, lässt sich keine Aussage über die Qualität der Behandlung der Diabetiker im weiteren Verlauf der Untersuchung machen.

Mit 13 Monaten sind die Patienten über einen nur relativ kurzen Zeitraum betrachtet worden. Aufgrund des unterschiedlichen Ausmaßes an Endorganschäden zwischen den drei Gruppen sind möglicherweise Unterschiede in der Langzeitprognose und eine Zunahme der Mortalität und Morbidität zu erwarten. Die Langzeitergebnisse aus der noch laufenden Studie müssen daher abgewartet werden.

5 Zusammenfassung

Nach akutem Koronarsyndrom haben sowohl Patienten mit Diabetes mellitus als auch Patienten mit einer gestörten Glukosetoleranz im Vergleich zu Nicht-Diabetikern eine schlechtere Kurz- und Langzeitprognose. Ungeklärt ist bislang, ob das auch für Patienten gilt, die an einer kardiologischen Rehabilitation teilnehmen. Daher wurde in der vorliegenden Studie untersucht, in welchem Ausmaß eine zielwertgerechte Therapie während einer Anschlussheilbehandlung erfolgt und ob diese Patienten in Abhängigkeit ihres Glukosemetabolismus eine unterschiedliche Morbidität und Mortalität aufweisen.

In den Jahren 2005 und 2006 wurden 1614 konsekutive Patienten (85,9% Männer, im Alter von $55 \pm 10,3$ Jahren) 18,9 Tage nach akutem Koronarsyndrom in vier deutschen Rehabilitationskliniken eingeschlossen, die ausschließlich katheterinterventionell (PCI) oder in wenigen Fällen auch konservativ behandelt wurden. Anhand von anamnestischen Daten und Ergebnissen des durchgeführten oralen Glukosetoleranztestes bei Aufnahme erfolgte eine Einteilung in die folgenden drei Gruppen. In der ersten Gruppe wurden alle Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (n= 268) zusammengefasst. Die zweite Gruppe schloss Patienten, die eine gestörte Glukosetoleranz (n= 185) aufwiesen, ein. Gruppe 3 beinhaltete alle Patienten mit unauffälligem Glukosemetabolismus (n= 1161). Im Mittel wurden die Patienten über 13,4 Monate nachbeobachtet. Univariate Vergleiche der Gruppen erfolgten mit dem Chi-Quadrat-Test. Für die Analyse der Follow-up Ereignisdaten wurden logistische Regressionsmodelle mit Rückwärtselimination angewandt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie belegen, dass Diabetiker und Patienten mit gestörter Glukosetoleranz signifikant älter sind und häufiger Endorganschäden aufweisen. Sie erhalten im Gegensatz zu Patienten ohne gestörte Glukosetoleranz signifikant häufiger eine Therapie mit AT₁-Rezeptorantagonisten und Diuretika. Den geforderten Zielblutdruckwert (Gruppe 1: 130/80 mmHg bzw. Gruppe 2 und 3: 140/90 mmHg) erreichten 48,9% in Gruppe 1, 89,1% in Gruppe 2 und 90,8% in Gruppe 3 ($p < 0,0001$). Die LDL-Cholesterin-Zielwerte erreichten die Gruppen in 50,8%, 80,8% und 81,5% der Fälle (Gruppe 1: < 70 mg/dl, Gruppe 2 und 3: < 100 mg/dl), ($p < 0,0001$).

Nach einem Jahr waren 21 Patienten (1,3%) verstorben, 291 (20,2%) wurden rehospitalisiert. Bezüglich des kombinierten Endpunktes aus Tod und

Zusammenfassung

Rehospitalisierung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Bei 1,2% der ursprünglich eingeschlossenen Patienten konnte zum Zeitpunkt der Nachverfolgung keine Angabe zum Vitalstatus gemacht werden (Lost to Follow-up 1,2%).

In der multivariaten Regressionsanalyse zeigte die diabetische Stoffwechsellage keinen negativen Einfluss auf die Prognose. Prognose bestimmend waren dagegen die Komorbiditäten. So war ein vorausgegangener Schlaganfall mit einem 6,3-fach und eine pAVK mit einem 3,6-fach erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Die Zunahme der EF und eine vorhandene Hypercholesterinämie waren mit einer günstigeren Prognose verbunden. Der kombinierte Endpunkt aus Tod und Rehospitalisierungsrate wurde durch das Alter (OR 1,081; 1,004-1,003; $p=0,013$), eine bekannte pAVK (OR 2,534; 1,465-4,383; $p=0,001$) und eine positive Familienanamnese (OR 1,632, 95% CI 1,219-2,185; $p=0,001$) negativ beeinflusst. Dagegen war die Zunahme des BMI (OR 0,962, 95% CI; 0,962-0,93; $p=0,028$) und der linksventrikulären Ejektionsfraktion (OR 0,980, 95% CI; 0,967-0,993; $p=0,004$) mit einer Risikoreduktion verbunden.

Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Studie lässt sich schlussfolgern, dass Patienten nach ACS und anschließender kardiologischer Rehabilitation unabhängig vom Glukosemetabolismus eine gute 1-Jahresprognose haben, die vornehmlich durch das Ausmaß der Endorganschäden bestimmt wird. Die Diabetiker erreichen bei vergleichbarer medikamentöser Therapie im Gegensatz zu den Patienten mit gestörter Glukosetoleranz und den Nicht-Diabetikern seltener die strengen, jedoch in ähnlichem Ausmaß die moderaten Zielwerte. Die ausgezeichnete Prognose kann sowohl durch die vollständige Revaskularisation als auch durch die multifaktorielle Sekundärprävention einer kardiologischen Anschlussheilbehandlung, die unter anderem eine Reduktion der Risikofaktoren zur Folge hat, erklärt werden.

Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit soeben erschienenen Daten großer randomisierter Studien, in denen eine strenge Zielwerterreichung für HbA1c, Blutdruck oder Lipide nicht Prognose verbessernd war.

6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristik Gesamtpopulation (n=1614) 14

Tabelle 2: Risikofaktoren und Endorganschäden in Abhängigkeit des
Glukosemetabolismus (n=1614)..... 16

Tabelle 3: Nikotinkonsum in Abhängigkeit des Glukosemetabolismus 17

Tabelle 4: Echokardiographisch ermittelte Endorganschäden in Abhängigkeit des
Glukosemetabolismus 17

Tabelle 5: Zeichen der Herzinsuffizienz zu Beginn der Rehabilitation: Vergleich
Patienten ohne Diabetes mellitus versus mit Diabetes mellitus (n=1614) 18

Tabelle 6: Herzinsuffizienz bei Ende der Rehabilitation: Vergleich Patienten ohne
Diabetes mellitus versus mit Diabetes mellitus (n=1614) 18

Tabelle 7: Belastbarkeit zu Beginn der Rehabilitation: Vergleich Patienten ohne
Diabetes mellitus versus Patienten mit Diabetes mellitus (n=1614) 20

Tabelle 8: Belastbarkeit zum Zeitpunkt der Entlassung: Vergleich Patienten mit
Diabetes mellitus versus Patienten ohne Diabetes mellitus (n= 1614) 20

Tabelle 9: Medikamentöse Sekundärprävention im 1-Jahres-Verlauf: Vergleich von
Patienten ohne Diabetes mellitus, Patienten mit gestörter Glukosetolerant und
Patienten mit Diabetes mellitus; (n=1419) 22

Tabelle 10: Mittelwerte der Risikofaktoren bei Entlassung aus der Rehabilitation:
Vergleich Patienten ohne Diabetes mellitus versus mit Diabetes mellitus (n=1614). 23

Tabelle 11: Dropout 26

Tabelle 12: Soziodemographische Charakteristik: Vergleich Responder versus Non-
Responder (n=1575)..... 27

Tabelle 13: Prognostische Faktoren der Gesamtpopulation zum Zeitpunkt der
Nachbeobachtung (n=1440) 28

Tabelle 14: Prognostische Faktoren zum Zeitpunkt der Nachverfolgung in
Abhängigkeit des Glukosemetabolismus (n=1440)..... 28

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gruppenbildung anhand des Glukosemetabolismus 15

Abbildung 2: Zielwerterreichung bei Entlassung aus der Rehabilitation in
Abhängigkeit des Glukosemetabolismus (n=1614)..... 25

Abbildung 3: Prädiktive Faktoren bezüglich der Mortalität 30

Abbildung 4: Prädiktoren für den kombinierten Endpunkt aus Tod und
Rehospitalisierung 31

8 Literaturverzeichnis

1. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007;356:2388-98.
2. Roglic G, Unwin N, Bennett PH, et al. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care* 2005;28:2130-5.
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
4. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854-65.
5. Lotufo PA, Gaziano JM, Chae CU, et al. Diabetes and all-cause and coronary heart disease mortality among US male physicians. *Arch Intern Med* 2001;161:242-7.
6. 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.
7. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *Bmj* 2006;332:73-8.
8. Franco OH, Steyerberg EW, Hu FB, Mackenbach J, Nusselder W. Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2007;167:1145-51.
9. Vaccaro O, Eberly LE, Neaton JD, Yang L, Riccardi G, Stamler J. Impact of diabetes and previous myocardial infarction on long-term survival: 25-year mortality follow-up of primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med* 2004;164:1438-43.
10. Schramm TK, Gislason GH, Kober L, et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction

- carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation* 2008;117:1945-54.
11. Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005;28:2901-7.
 12. Herlitz J, Malmberg K, Karlson BW, Ryden L, Hjalmarson A. Mortality and morbidity during a five-year follow-up of diabetics with myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1988;224:31-8.
 13. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Ryden L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004;25:1990-7.
 14. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;359:2140-4.
 15. Banzer JA, Maguire TE, Kennedy CM, O'Malley CJ, Balady GJ. Results of cardiac rehabilitation in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004;93:81-4.
 16. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
 17. UK Prospektive Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
 18. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-10.
 19. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-62.
 20. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)

- and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28:88-136.
21. Völler H, Bestehorn K, Wegscheider K. ROG-Study: control of blood pressure and lipid profil in routine cardiovascular rehabilitation. *Eur Heart J* 2003;24:3311.
 22. Völler H, Reibis R, Pittrow D, et al. Secondary prevention of diabetic patients with coronary artery disease in cardiac rehabilitation: risk factors, treatment and target level attainment. *Curr Med Res Opin* 2009;25:879-90.
 23. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009;373:929-40.
 24. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:121-37.
 25. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247-54.
 26. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1251-60.
 27. Meyers KJ, Mosley TH, Fox E, et al. Genetic variations associated with echocardiographic left ventricular traits in hypertensive blacks. *Hypertension* 2007;49:992-9.
 28. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2007. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 1:S4-S41.
 29. Smith SC, Jr., Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006;113:2363-72.
 30. Karoff M, Held K, Bjarnason-Wehrens B. Cardiac rehabilitation in Germany. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:18-27.

Literaturverzeichnis

31. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:720-32.
32. Norhammar A, Malmberg K, Ryden L, Tornvall P, Stenestrand U, Wallentin L. Under utilisation of evidence-based treatment partially explains for the unfavourable prognosis in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003;24:838-44.
33. Ahmed S, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E. Acute coronary syndromes and diabetes: Is intensive lipid lowering beneficial? Results of the PROVE IT-TIMI 22 trial. *Eur Heart J* 2006;27:2323-9.
34. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007;298:765-75.
35. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002;324:939-42.
36. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004;25:1880-90.
37. Schondorf T, Lubben G, Karagiannis E, Erdmann E, Forst T, Pfutzner A. Increased prevalence of cardiovascular disease and risk biomarkers in patients with unknown type 2 diabetes visiting cardiology specialists: results from the DIASPORA study. *Diab Vasc Dis Res* 2010;7:145-50.
38. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *Jama* 2003;289:76-9.
39. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001;345:790-7.
40. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, et al. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* 2004;164:1457-63.
41. Milani RV, Lavie CJ. Behavioral differences and effects of cardiac rehabilitation in diabetic patients following cardiac events. *Am J Med* 1996;100:517-23.

Literaturverzeichnis

42. Reibis R, Herbstleb J, Kamke W, Dissmann R, Wegscheider K, Voller H. Renal and cardiac functions as prognostic factors after revascularization for myocardial infarction. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132:1259-63.
43. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
44. Remuzzi G, Macia M, Ruggenenti P. Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: the BENEDICT study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:S90-7.
45. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:117-24.
46. Solomon SD, Lin J, Solomon CG, et al. Influence of albuminuria on cardiovascular risk in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2007;116:2687-93.
47. Gradman AH, Wilson JT. Hypertension and diastolic heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2009;11:422-9.
48. Henry RM, Paulus WJ, Kamp O, et al. Deteriorating glucose tolerance status is associated with left ventricular dysfunction--the Hoorn Study. *Neth J Med* 2008;66:110-7.
49. Poulsen MK, Henriksen JE, Dahl J, et al. Left Ventricular Diastolic Function in Type 2 Diabetes Mellitus: Prevalence and Association with Myocardial and Vascular Disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009.
50. Ades PA, Coello CE. Effects of exercise and cardiac rehabilitation on cardiovascular outcomes. *Med Clin North Am* 2000;84:251-65, x-xi.
51. Fang ZY, Sharman J, Prins JB, Marwick TH. Determinants of exercise capacity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1643-8.
52. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999;159:2661-7.

Literaturverzeichnis

53. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115:41-6.
54. The ACCORD Study Group. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010.
55. Meyer MF, Lieps D, Schatz H, Pfohl M. Impaired flow-mediated vasodilation in type 2 diabetes: lack of relation to microvascular dysfunction. *Microvasc Res* 2008;76:61-5.
56. Endemann DH, Pu Q, De Ciuceis C, et al. Persistent remodeling of resistance arteries in type 2 diabetic patients on antihypertensive treatment. *Hypertension* 2004;43:399-404.
57. Völler H, Sonntag FJ, Thiery J, Wegscheider K, Luft FC, Bestehorn K. Management of high-risk patients with hypertension and left ventricular hypertrophy in Germany: differences between cardiac specialists in the inpatient and outpatient setting. *BMC Public Health* 2006;6:256.
58. Costa J, Borges M, David C, Vaz Carneiro A. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006;332:1115-24.
59. Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2007;93:914-21.
60. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
61. Gotto AM, Jr. How do we achieve optimal cardiovascular risk reduction? *Clin Cardiol* 2001;24:III8-12.
62. Bestehorn K, Wegscheider K, Voller H. Contemporary trends in cardiac rehabilitation in Germany: patient characteristics, drug treatment, and risk-factor management from 2000 to 2005. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:312-8.
63. Nilsson PM. ACCORD and Risk-Factor Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2010;362:1628-30.
64. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.

Literaturverzeichnis

65. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48:937-42.
66. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:421-31.
67. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;355:773-8.
68. Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:1827-31.
69. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, Gardner MJ, Merry H, Cox JL. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1748-54.
70. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
71. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
72. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
73. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
74. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.
75. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation* 2009;119:351-7.
76. Beck JA, Meisinger C, Heier M, et al. Effect of blood glucose concentrations on admission in non-diabetic versus diabetic patients with first acute

- myocardial infarction on short- and long-term mortality (from the MONICA/KORA Augsburg Myocardial Infarction Registry). *Am J Cardiol* 2009;104:1607-12.
77. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, et al. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med* 2005;352:2581-8.
 78. Taylor RS, Unal B, Critchley JA, Capewell S. Mortality reductions in patients receiving exercise-based cardiac rehabilitation: how much can be attributed to cardiovascular risk factor improvements? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:369-74.
 79. Diehm C, Lange S, Darius H, et al. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *Eur Heart J* 2006;27:1743-9.
 80. Diehm C, Darius H, Burghaus I, Mahn M, Pittrow D. Ankle brachial index vs metabolic syndrome for risk prediction. *Lancet* 2008;372:1221; author reply -2.
 81. Lamina C, Meisinger C, Heid IM, et al. Association of ankle-brachial index and plaques in the carotid and femoral arteries with cardiovascular events and total mortality in a population-based study with 13 years of follow-up. *Eur Heart J* 2006;27:2580-7.
 82. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, et al. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation* 2009;120:2053-61.
 83. Morillas P, Cordero A, Bertomeu V, et al. Prognostic value of low ankle-brachial index in patients with hypertension and acute coronary syndromes. *J Hypertens* 2009;27:341-7.
 84. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197-208.
 85. Amarenco P, Steg PG. Stroke is a coronary heart disease risk equivalent: implications for future clinical trials in secondary stroke prevention. *Eur Heart J* 2008;29:1605-7.
 86. Debruyne L, De Bacquer D, De Henauw S, Maes L, Annemans L, De Backer G. How to improve screening in first-degree relatives of patients with premature coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:711-7.

Literaturverzeichnis

87. Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG, et al. Parental occurrence of premature cardiovascular disease predicts increased coronary artery and abdominal aortic calcification in the Framingham Offspring and Third Generation cohorts. *Circulation* 2007;116:1473-81.
88. Zeller M, Steg PG, Ravisy J, et al. Relation between body mass index, waist circumference, and death after acute myocardial infarction. *Circulation* 2008;118:482-90.
89. Buettner HJ, Mueller C, Gick M, et al. The impact of obesity on mortality in UA/non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:1694-701.
90. Diercks DB, Roe MT, Mulgund J, et al. The obesity paradox in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines Quality Improvement Initiative. *Am Heart J* 2006;152:140-8.
91. Mehta L, Devlin W, McCullough PA, et al. Impact of body mass index on outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007;99:906-10.

Erklärung

Erklärung

„Ich, Julia von Horlacher, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einjahresprognose von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nach akutem Koronarsyndrom und kardiologischer Rehabilitation Vergleich zu Nicht-Diabetikern unter Berücksichtigung von Endorganschäden und Zielwerten der Sekundärprävention“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Heinz Völler für die Überlassung des Themas und für seine kontinuierliche, tatkräftige und produktive Unterstützung bedanken. Er hat diese Arbeit mit seinen Korrekturen und wissenschaftlichen Anregungen in hohem Maße vorangetrieben und hatte stets ein offenes Ohr für anfallende Fragen.

Des Weiteren gilt mein Dank dem gesamten Team der Klinik am See; jedoch insbesondere Frau K. Stolze und Frau A. Salzwedel für ihr Engagement bei der Durchführung der Studie.

Zudem sind auch alle Patienten der Studie zu erwähnen, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Frau Dr. Rona Reibis danke ich für Ihre wertvollen Ratschläge, die mir bei der Ausarbeitung der Arbeit sehr geholfen haben.

Die Betreuung des statistischen Teils der Arbeit erfolgte durch Herrn Prof. Dr. Karl Wegscheider. Für diese Unterstützung möchte ich ebenfalls Dank aussprechen.

Auch meiner Familie und meinen Freunden danke ich für die stetige Ermunterung und ihre Hilfe. Insbesondere denke ich dabei an Antje Ahlgrimm für ihre effektiven Korrekturanregungen, sowie Anna Nothnagel und Nerida Mönter für die Unterstützung bei allen Problemen im Entstehungsprozess dieser Arbeit.