

Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie  
(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Der Einfluss einer prädiabetischen  
Stoffwechsellage und eines manifesten  
Diabetes mellitus Typ II auf die Entwick-  
lung einer Herzinsuffizienz im 10-Jahres-  
Verlauf**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Sarah Fehr geb. Jung

aus

Borna

Göttingen 2019

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

### **Betreuungsausschuss**

Betreuer: Prof. Dr. med. R. Wachter

Ko-Betreuer: Prof. Dr. mult. T. Meyer

### **Prüfungskommission**

Referent: Prof. Dr. Rolf Wachter.....

Ko-Referent: Prof. Dr. Thomas Meyer....

Drittreferent/in: Prof. Dr. Martin Oppermann

Datum der mündlichen Prüfung: 28. Juli 2020.....

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Der Einfluss einer prädiabetischen Stoffwechsellage und eines manifesten Diabetes mellitus Typ II auf die Entwicklung einer Herzinsuffizienz im 10-Jahres-Verlauf" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den .....

.....

(Unterschrift)

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	IV
<b>1. Einleitung</b> .....	1
1.1 Herzinsuffizienz.....	1
1.2 Diabetes mellitus Typ II .....	5
<b>2. Material und Methoden</b> .....	10
2.1 Patientenkollektiv .....	10
2.2 Fragebogen .....	12
2.3 Laborkontrollen.....	13
2.4 Körperliche Untersuchung.....	15
2.5 Elektrokardiogramm.....	16
2.6 Echokardiographie.....	16
2.7 Sechs-Minuten-Gehtest .....	18
2.8 Statistische Methoden.....	19
<b>3. Ergebnisse</b> .....	20
3.1 Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II.....	22
3.2 Einfluss des Diabetes mellitus Typ II auf die Sterblichkeit.....	29
3.3 Einfluss des Diabetes mellitus Typ II auf die Herzinsuffizienz .....	33
3.4 Echoparameter bei Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus Typ II .....	34
3.5 Veränderungen von IVS und LVPW .....	37
<b>4. Diskussion</b> .....	38
<b>5. Zusammenfassung</b> .....	50
<b>6. Anhang</b> .....	51
<b>7. Literaturverzeichnis</b> .....	60

## Abkürzungsverzeichnis

A-Welle	spätdiastolische aktive linksventrikuläre Füllung
a´	spätdiastolische Gewebe-Doppler-Geschwindigkeit am Mitralanulus
ACE	<i>angiotensine converting enzyme</i>
A <sub>DUR</sub>	Pulmonalvenenflussgeschwindigkeit
ALT	<i>activated alanine aminotransferase</i>
AST	<i>activated aspartate aminotransferase</i>
AT <sub>1</sub>	Angiotensin-1
AUC	<i>area under the curve</i>
BMI	<i>body mass index</i>
BNP	<i>brain natriuretic peptide</i>
E-Welle	frühdiaastolische passive linksventrikuläre Füllung
E/e´	Füllungsindex E: Geschwindigkeit, mit der das Blut die Klappe in das linke Herz passiert, e´: sagt aus, wie schnell sich die Klappe bewegt
e´	frühdiaastolische Gewebe-Doppler-Geschwindigkeit am Mitralanulus
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
HbA <sub>1c</sub>	Glykohämoglobin
HDL	<i>high density lipoprotein</i>
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mittlerer Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HOMA-IR	<i>homeostasis model assessment</i> Insulinresistenz
HR	<i>hazard ratio</i>
IDDM	insulinpflichtiger Diabetes
IFCC	<i>International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine</i>
IVS	<i>interventricular septum</i> interventrikuläre Septumdicke
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LA	<i>left atrium</i> linker Vorhof

LA <sub>ES</sub>	<i>left atrium endsystolic</i> linksatrialer endsystolischer Durchmesser
LDL	<i>low density lipoprotein</i>
LV	<i>left ventricular</i> linker Ventrikel
LVMI	<i>left ventricular mass index</i> linksventrikulärer Masseindex
LVPW	<i>left ventricular posterior wall</i> linksventrikuläre Hinterwand
M-Mode	<i>motion modulation</i>
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
n	Anzahl
NIDDM	nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus
NSGP	National Glycohemoglobin Standardization Program
NT-proBNP	N-terminales Fragment des <i>brain natriuretic peptide</i>
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OGTT	oraler Glukosetoleranztest
OR	odds ratio
pAVK	peripher arterielle Verschlusskrankheit
PAX	PreAnalytiX
PW	<i>posterior wall</i> Hinterwand
PW-Doppler	<i>pulsed-wave-Doppler</i>
QUICKI	<i>quantitative insulin sensitivity check index</i> Insulinsensitivität
RNA	Ribonukleinsäure
ROC	<i>receiver operating characteristic</i>
RR	relatives Risiko
RVOT	Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
SD	Standardabweichung
SGLT	<i>sodium dependent glucose transporter</i>
T2DM	Typ II Diabetes mellitus
TIA	transitorisch ischämische Attacke
VHF	Vorhofflimmern

## **1. Einleitung**

Die Lebenserwartung der europäischen Bevölkerung ist seit den 1960er Jahren um 15% gestiegen, bis 2050 wird in Deutschland ein Zuwachs der Menschen älter als 85 Jahre von 156% erwartet (Peters et al. 2010). Sowohl die Herzinsuffizienz als auch der Diabetes mellitus Typ II (T2DM) sind vorwiegend Erkrankungen des älteren Menschen. Die Fallzahlen von Menschen mit kardiovaskulären Erkrankungen in stationären Einrichtungen werden bis zum Jahr 2040 nach Prognosen um 34% steigen, was einerseits einen erhöhten personellen Aufwand bedeutet und andererseits mit immensen Kosten für das Gesundheitssystem vergesellschaftet ist (Biermann et al. 2010).

Altersassoziierte Erkrankungen werden in den nächsten Dekaden einen wachsenden Stellenwert einnehmen und das deutsche Gesundheitssystem im ambulanten und stationären Bereich vor große Herausforderungen stellen (Hoffmann und van den Berg 2013). Die Prävention rückt in diesem Zusammenhang deutlich in den Vordergrund und bekommt, vor allem bezogen auf die kardiovaskulären und stoffwechselbedingten Erkrankungen, eine besondere Bedeutung. Fraglich ist nun, warum die Behandlungsmöglichkeiten von Menschen mit einem kombinierten Leiden, T2DM und Herzinsuffizienz, nach wie vor unzureichend sind und ob sich ein direkter Zusammenhang herstellen lässt, der Rückschlüsse auf die Prognose erlaubt.

Ziel der vorliegenden Studie war es herauszufinden, inwieweit Patienten mit einer gestörten Glukosetoleranz oder manifestem T2DM einen Progress ihrer Herzinsuffizienz erfahren und wie stark sich der negative Effekt der Komorbidität eines Diabetes mellitus auf die Zahl der Krankenhausaufenthalte, auf kardiovaskuläre Begleiterkrankungen und die Gesamtmortalität auswirkt bzw. ob sich ein Zusammenhang herstellen lässt zwischen dem Progress des Diabetes mellitus Typ II und dem Fortschreiten der Herzinsuffizienz. Dieses könnte als Forschungsgrundlage für zukünftige Therapieoptionen fungieren.

### **1.1 Herzinsuffizienz**

Die Herzinsuffizienz ist ein Krankheitsbild, welches sich durch charakteristische Symptome bei unterschiedlicher Pathogenese auszeichnet. Man kann hier allgemein von einem klinischen Syndrom sprechen, welches sich dadurch charakterisiert, dass die Pumpleistung

## 1. Einleitung

des Herzens nicht ausreicht, um den Blutfluss im Körper ohne Einschränkungen aufrechtzuerhalten. Die Gesamtprävalenz der Herzinsuffizienz ist abhängig vom Alter und beträgt zwischen 1% in der fünften Lebensdekade und 10% in der achten Dekade. Sowohl Prävalenz als auch Inzidenz sind steigend (Sajeev et al. 2017). Die Herzinsuffizienz wird nach verschiedenen Gesichtspunkten eingeteilt. Wir unterscheiden nach der klinischen Ausprägung, definiert durch die New York Heart Association (NYHA), vier Schweregrade.

Abhängig davon, welcher Teil des Herzens betroffen ist, unterscheiden wir eine Linksherzinsuffizienz von einer Rechts- oder Globalherzinsuffizienz. Zudem kann eine Herzinsuffizienz akut auftreten und/oder chronisch verlaufen. Die letzte Unterteilungsmöglichkeit ist definiert als Pathomechanismus und Pathophysiologie. Sind Kontraktionsfähigkeit und Schlagvolumina reduziert, so spricht man von einer systolischen Funktionsstörung des Ventrikels. Grund dafür kann eine koronare Herzkrankheit (KHK) bzw. ein akuter oder abgelaufener Myokardinfarkt mit Entwicklung einer ischämischen Kardiomyopathie sein. Auch durch Klappenvitien, insbesondere die Aortenstenose und Aorteninsuffizienz, kommt es zur Funktionseinschränkung des linken Ventrikels. Hier spielt einerseits der erhöhte Pumpwiderstand eine entscheidende pathomechanische Rolle bzw. andererseits die Flüssigkeitsbelastung durch Pendelvolumina bei der Aorteninsuffizienz. Ist hingegen die Dehnbarkeit in der Diastole vermindert, so spricht man von einer diastolischen Funktionsstörung des Ventrikels. Ursächlich dafür kann beispielsweise eine konzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels durch arterielle Hypertonie sein.

Ferner werden beide nosologischen Einteilungen unterschieden nach der Ejektionsfraktion (EF), dem Auswurfvolumen des Ventrikels, welches bei jeder Herzaktion in den Körperkreislauf ausgestoßen wird. Das Auswurfvolumen wird dabei prozentual zum Gesamtvolumen der entsprechenden Herzkammer berechnet und entspricht somit dem Quotienten aus Schlagvolumen und enddiastolischem Volumen, multipliziert mit dem Faktor 100. Eine EF >50% ist dabei als Normalwert einzustufen (Hasenfuß et al. 2013).

Bei der systolischen Herzinsuffizienz liegt definitionsgemäß eine reduzierte Pumpfunktion kleiner 40% vor, man spricht von „heart failure with reduced ejection fraction“ (HFrEF). Die diastolische Funktionsstörung ist gekennzeichnet durch eine erhaltene EF von mindestens 50%, es liegt ein *heart failure with preserved ejection fraction* (HFpEF) vor. Patienten mit einer EF zwischen 40 und 49% sind bislang uneinheitlich eingeteilt worden. Laut aktueller European Society of Cardiology (ESC)- Leitlinien 2016 spricht man von einer „Grauzone“ und ordnet jene Patienten der Gruppe *heart failure with mid-range ejection fraction* (HFmrEF) zu. Zur Diagnosestellung wird sowohl für die HFmrEF als auch die HFpEF eine



## 1. Einleitung

erhöhte Serumkonzentration des *brain natriuretic peptide* (BNP) von >35 pg/ml und des N-terminalen pro-BNP (NT-proBNP) >125 pg/ml gefordert. Außerdem ist für beide Untergruppen das Vorhandensein einer strukturellen Herzkrankheit und/oder einer diastolischen Dysfunktion ausschlaggebend für die Diagnose (Ponikowski et al. 2016).

Die Zeichen einer Herzinsuffizienz sind vielfältig und nicht immer eindeutig richtungsweisend. Zu den typischen Symptomen einer Herzinsuffizienz zählen neben Kurzatmigkeit und paroxysmaler nächtlicher Atemnot auch die eingeschränkte körperliche Belastbarkeit mit verlängerter Erholungsphase, eine Sauerstoffunterversorgung der Muskulatur und Organe und daraus resultierend eine periphere Volumenüberladung mit Ödemen. Das Herzminutenvolumen sinkt mit resultierender Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Klinisch zeigt sich diese auch in einem erhöhten Druck der Jugularvenen und einem hepatojugulären Reflux.

Mit der Framingham-Herz-Studie, die 1948 in den Vereinigten Staaten begann, wurden bereits beschriebene Symptome in eine „Major-Gruppe“ und „Minor-Gruppe“ unterteilt. Liegen zwei Kriterien erster Ordnung (Major) oder eines erster und zwei zweiter Ordnung (Minor) vor, so besteht definitionsgemäß eine Herzinsuffizienz.

Mittels transthorakaler Echokardiographie kann die myokardiale Struktur und Funktion beurteilt und eine erste Gruppenzuordnung (HF<sub>r</sub>EF, HF<sub>mr</sub>EF, HF<sub>p</sub>EF) getroffen werden. Untersuchungen wie die kardiale Magnetresonanztomographie oder die Stress-Echokardiographie sind speziellen Fragestellungen zur myokardialen Beeinträchtigung und Schädigung vorbehalten und werden nicht routinemäßig durchgeführt.

Therapeutisch steht bei der Herzinsuffizienz die Symptomverbesserung an erster Stelle, da es sich um ein Krankheitsbild handelt, welches nicht ursächlich geheilt werden kann. Zur Prävention zählen neben der Kontrolle der arteriellen Hypertonie auch die Therapie von Vitien und Rhythmusstörungen, Schilddrüsenfunktionsparametern, kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Rauchen, Adipositas und Diabetes mellitus, sowie die Behandlung von Suchterkrankungen z. B. durch Alkoholentzug. Auch die restriktive Flüssigkeits- und Kochsalzzufuhr (1,5-2 Liter Flüssigkeit und ≤ 3g Salz pro Tag) zählen zu den Kriterien der Basistherapie. Zwar sind diese nur für die systolische Herzinsuffizienz erforscht und evidenzbasiert, sie werden aber ebenso bei anderen Formen der Herzinsuffizienz angewendet, in erster Linie aus Mangel an fundierten Alternativen (Ponikowski et al. 2016).

## 1. Einleitung

Die medikamentöse Therapie richtet sich nach der NYHA- Klasse und beinhaltet die Medikamentengruppen ACE-Inhibitoren (Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer), Betarezeptorblocker, Aldosteron-Antagonisten, Diuretika bei Volumenüberlastung und Digitalis. Herzglykoside werden als Reservemittel bei unzureichender Symptomkontrolle unter der Standardtherapie gegeben und dienen insbesondere der Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern (VHF). ACE-Hemmer können laut CONSENSUS- (*Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study*) (1987) und SOLVD-Studie (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*) (1991) die Sterblichkeit reduzieren und sind somit bereits ab dem Schweregrad NYHA I indiziert (CONSENSUS trial study group 1987, Bowling et al. 2013). Betablocker haben ab NYHA II-IV, symptomadaptiert bereits ab NYHA I, einen prognostischen Wert für den Patienten. Sie werden zusätzlich zu den ACE-Hemmern verabreicht und senken die Gesamtsterblichkeit und die Inzidenz plötzlicher Herztode, wie z. B. die MERIT-HF Studie (*Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure*) (1999) oder COMET-Studie (*Carvedilol Or Metoprolol European Trial*) (2003) zeigen konnten (MERIT-HF study group 1999, Poole-Wilson et al. 2003). Neueste Studien stellten allerdings fest, dass die Funktion des linken Vorhofes bei Hypertonikern unter der Gabe von Betablockern stark beeinträchtigt ist und sogar das Auftreten von Vorhofflimmern mit resultierendem erhöhten Schlaganfallrisiko begünstigt (Sardana et al. 2017). Auch Aldosteronantagonisten führen laut EPHEBUS (*Eplerenone Neurohormonal Efficacy and Survival Study*) (2001) und EMPHASIS-HF (*Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure*) (2011) zu einer symptomatischen und prognostischen Verbesserung und sind ab NYHA II-IV angezeigt (Pitt et al. 2001, Spertus et al. 2002, Zannad et al (2011), Cannon et al. 2015). Ist die Therapie noch nicht ausreichend und bestehen weiterhin Symptome, so können Herzglykoside ab NYHA II-IV nötig sein. Die DIG-Studie (*Digitalis Investigation Group*) aus dem Jahr 1997 konnte zeigen, dass es zur Symptomminderung ohne Sterblichkeitssenkung kommt (Digitalis Investigation Group 1997, Hauptman et al. 2013). Liegt eine Flüssigkeitsretention vor, dann sind Diuretika in jedem NYHA-Stadium indiziert. Kontrollierte Studien, die eine höhere Überlebenschance aufzeigen, sind derzeit noch nicht vorhanden. Folgendes Schema veranschaulicht die medikamentöse Therapieoption.

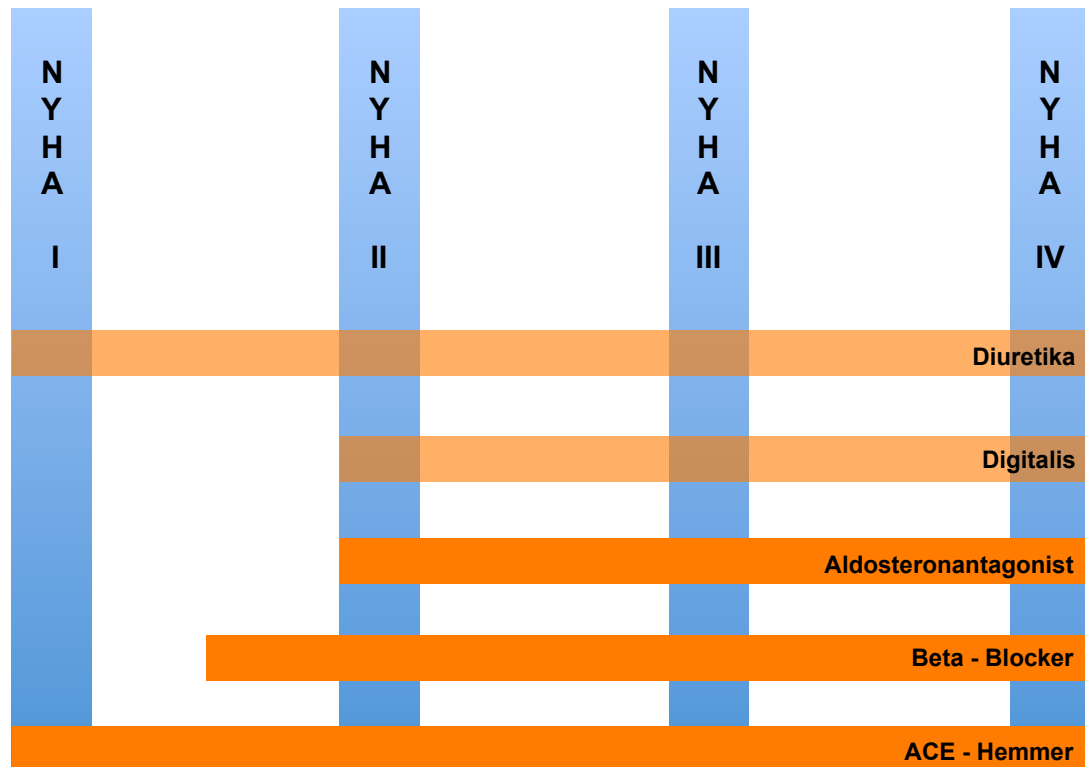


Abb. 1: Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz unterschieden nach NYHA Stadien, wobei Diuretika und Digitalis-Präparate als Kann-Option aufgeführt werden. Modifizierte Darstellung in Anlehnung an ESC Guidelines 2016 (Ponikowski et al. 2016).

## 1.2 Diabetes mellitus Typ II

Laut dem „Deutschen Gesundheitsbericht 2017“ befindet sich Deutschland auf Platz zwei der Zahl aller Diabeteserkrankten im europäischen Vergleich (Jacobs et al. 2017). Die Anzahl der Menschen mit einer Zuckerkrankheit liegt in Deutschland bei ca. 6,5 Mio., von denen wiederum etwa 95% an einem T2DM leiden. Die Zahl derer, die an einem T2DM leiden, ohne es zu wissen, wird auf ca. 2 Mio. geschätzt (Jacobs et al. 2017). Im Alter zwischen 18 und 79 Jahren erkranken laut DEGS1-Studie (Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland – Welle 1) von 2012 etwa 7,2% der Deutschen (Heidemann et al. 2013). Ähnlich der Herzinsuffizienz verzeichnet man einen deutlichen Zuwachs der Prävalenz mit steigendem Lebensalter. Die Zahl der Erkrankten liegt bei 23% in der Gruppe der 70-79-

## 1. Einleitung

Jährigen. Beim T2DM wird im Anfangsstadium zwar vermindert, aber noch ausreichend Insulin produziert, die Ansprechrate der Zellen auf zirkulierendes Insulin hat abgenommen, die Glukose-Homöostase ist unausgeglichen. Dieses Verhältnis wird im Laufe der Erkrankung schlechter. Die insulinabhängige Versorgung von Muskel- und auch Fettzellen mit Glukose nimmt ab und es entwickelt sich eine Hyperglykämie. Die Glukoneogenese und Glykogenolyse werden weniger gehemmt und es resultiert ein dauerhaft erhöhter Glukosespiegel mit langfristigen Folgeschäden wie Mikro- und Makroangiopathie.

Laut Weltgesundheitsorganisation und der American Diabetes Association unterscheidet man vier Diabetesformen (Gabir et al. 2000, WHO 2016). Der Diabetes mellitus Typ I ist immunologisch oder idiopathisch vermittelt und betrifft vor allem Kinder und Jugendliche. Der T2DM stellt den überwiegenden Anteil dar und entwickelt sich vorwiegend auf der Grundlage eines metabolischen Syndroms. Die beiden seltenen Formen sind der Maturity-Onset Diabetes of the Young kurz MODY, welcher eine starke genetische Komponente besitzt und der Gestationsdiabetes, welcher namensgebend nur in der Schwangerschaft auftritt. Im Folgenden wird der T2DM fokussiert und näher erläutert.

Die Symptome des T2DM sind zu Beginn unspezifisch und äußern sich durch allgemeine Leistungsminderung, Müdigkeit, Glukosurie mit Polyurie und resultierend unstillbarem Durst. Die Patienten klagen über Krämpfe in den Extremitäten, die aufgrund einer Kalium- und Magnesiumdepletion entstehen und Sehstörungen, bedingt durch Blutzuckerschwankungen, die zu einem Aufquellen der Linse mit Änderung der Brechkraft führen. Im Verlauf der Erkrankung nehmen Mikro- und Makroangiopathien einen hohen Stellenwert ein. Zielführend für eine schnelle Diagnosestellung sind im Gegensatz zur Herzinsuffizienzdiagnostik am ehesten Laboruntersuchungen. Besonderer Wert wird dabei auf den pathologischen Nüchternblutzucker und den HbA<sub>1c</sub>-Spiegel gelegt. Ausgehend von diesen Werten erfolgt eine Einteilung in die Kategorie „Diabetes mellitus“, „Prädiabetes“ und „kein Diabetes“ (Nationale Versorgungsleitlinie NVL-Therapie des Typ-2-Diabetes 2013). Werden die Kriterien für eine manifeste T2DM-Erkrankung nicht hinreichend erfüllt, liegen aber dennoch abnorme Werte hinsichtlich der Glukosetoleranz oder Nüchtern-Blutglukose vor, so werden diese Patienten in die Gruppe „Prädiabetes“ kategorisiert. Der diagnostische Pfad ist der Abbildung 2 zu entnehmen.

## 1. Einleitung

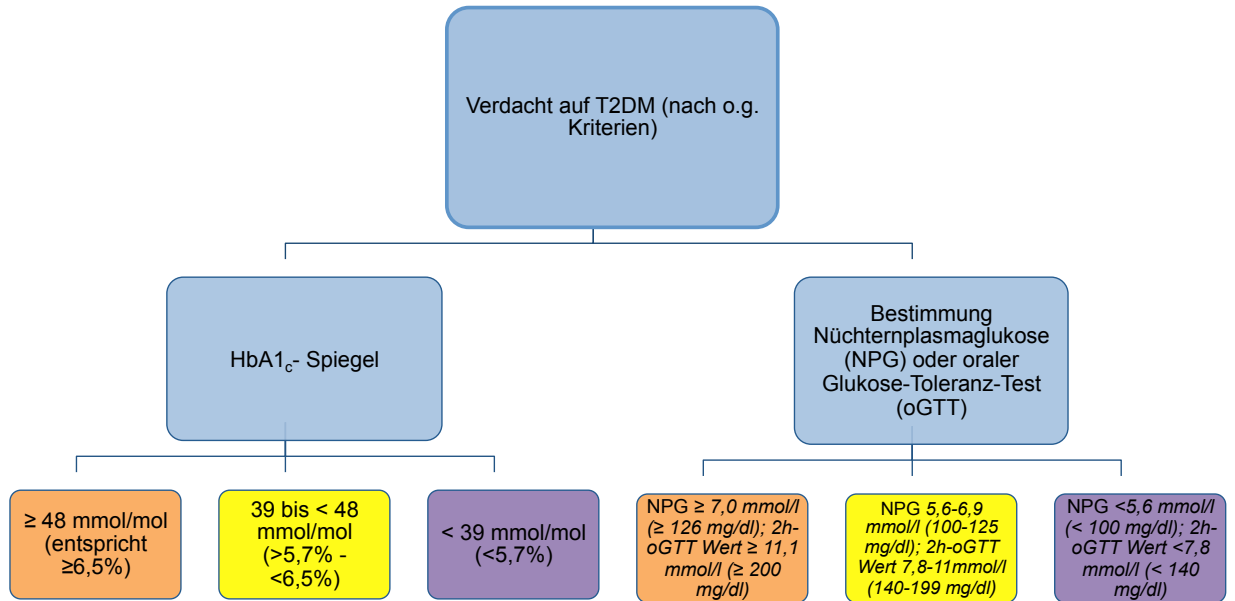


Abb. 2: Diagnostischer Pfad des Diabetes mellitus Typ II. Die orangefarbenen Felder stellen dabei die Kriterien für die Diagnose T2DM dar. Die gelben Felder enthalten die Kriterien für die Gruppe der Prädiabetiker und die lilafarbenen Kästen kennzeichnen die Probanden ohne T2DM. Modifizierte Darstellung in Anlehnung an die NVL „Therapie des Typ-2-Diabetes“ 2013.

Die Therapie des T2DM folgt einem vierstufigen Algorithmus und orientiert sich an den Ziel-HbA<sub>1c</sub>-Werten. Zu Beginn der Erkrankung steht die Basistherapie mit diätetischen Maßnahmen, Schulungen und Raucherentwöhnung deutlich im Vordergrund. Der Zielkorridor liegt laut NVL zwischen 47 und 58 mmol/l (6,5 und 7,5%). Oft unterschätzt wird dabei die körperliche Aktivität, die einen großen Beitrag bei der Kontrolle der Blutzuckerwerte leistet. Ist diese Therapieform unzureichend, kommt man im Verlauf von der medikamentösen Mono- über die Kombinations- zur Insulintherapie, jeweils nach drei- und sechsmonatiger Kontrolle der HbA<sub>1c</sub>-Werte. Folgende Abbildung 3 zeigt vereinfacht die grundsätzliche Behandlungsfolge des T2DM.

## 1. Einleitung

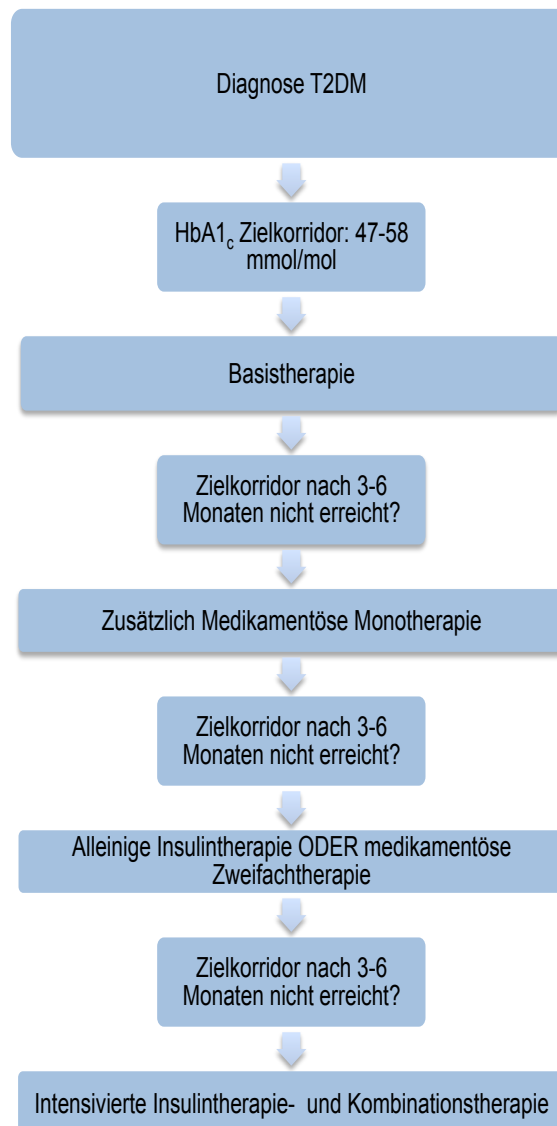


Abb. 3: Behandlungsabfolge des T2DM. Dargestellt ist der Pfad von der Erstdiagnose bis hin zur Insulinpflicht. Modifizierte Darstellung in Anlehnung an die NVL „Therapie des Typ-2-Diabetes“ 2013.

Zur Zweifachkombination stehen laut Deutscher Diabetes Gesellschaft/Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin Substanzen wie Inkretinverstärker, *glucagon-like-peptide-1*-Inhibitoren und Glukosidasehemmer zur Verfügung (Landgraf et al. 2016). Weiterhin finden Sulfonylharnstoffe/Glinide, Pioglitazon sowie SGLT (*sodium-dependent glucose transporter*)-2-Hemmer Anwendung. Die jeweiligen Kombinationen haben Vor- und Nachteile, die hier jedoch nicht näher beleuchtet werden.

## 1. Einleitung

Nach wie vor ist nicht eindeutig geklärt, inwieweit die beiden Erkrankungen zusammen oder getrennt voneinander zu betrachten sind. Eine klare Interdependenz besteht zwischen einem manifesten T2DM und dem Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen (Bertoni et al. 2004). So entwickeln Patienten mit einem T2DM häufiger Erkrankungen, die in eine Herzinsuffizienz münden können (MacDonald et al. 2008a, Bahtiyar et al. 2016, Paneni und Lüscher 2017). Weiterhin uneinheitlich ist die Studienlage bei der Frage nach dem Grad des Einflusses einer diabetischen Stoffwechsellage auf den Progress der kardiovaskulären Erkrankungen, speziell der Herzinsuffizienz. Zwar beschreiben zahlreiche Studien den Zusammenhang beider Erkrankungen, jedoch nicht anhand echokardiographischer Daten, sondern meist nur anhand von Hospitalisierungsraten (Buse et al. 2007, Aguilar et al. 2009, Blecker et al. 2016, Mohamedali et al. 2017). Die vorliegende Arbeit bezieht Parameter wie Hospitalisierung, kardiale Todesereignisse und echokardiographische Parameter auf den T2DM und untersucht diesen Zusammenhang.

## **2. Material und Methoden**

Bei der DIAST-CHF-Studie (*Diagnostic Trial on Prevalence and Clinical Course of Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure*) handelte es sich um eine prospektive multi-zentrische Zwei-Kohortenstudie im Quer- und Längsschnitt. Von Juli 2004 bis September 2005 wurden insgesamt 1660 Patienten rekrutiert. Primäres Ziel der Studie war es, den Verlauf sowie die Krankheitshäufigkeit von Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion oder einer manifesten diastolischen Herzinsuffizienz in einem Risikokollektiv zu beurteilen. Im weiteren Sinne gehörte zu den sekundären Zielen der Studie die Evaluation neuro-endokriner Marker und psychosozialer Parameter in der Diagnostik, die Identifikation von bis jetzt für den Verlauf der Erkrankung unbekannter Einzelnukleotid-Polymorphismen, der Einfluss einer prädiabetischen Stoffwechsellage und Apnoephasen (Pieske et al. 2004). Im Folgenden wird der Ablauf des 10-Jahres-Follow-up beschrieben. Die Reihenfolge der Auflistung entspricht hierbei der Durchführungsabfolge.

### **2.1 Patientenkollektiv**

Die Patienten wurden allesamt im Teilprojekt 7 des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz rekrutiert und in regelmäßigen Abständen visitiert. Beim vorliegenden Nachbeobachtungszeitpunkt wurde auf Untersuchungen aus den Jahren 2005 bis 2015 (insgesamt drei persönliche Visiten sowie ein Telefon-Follow-up nach neun Jahren) zurückgegriffen, die als Informationsbasis für den Krankheitsverlauf dienten. Die Patienten wurden per Telefonat oder Brief erneut kontaktiert und eingeladen. Eine Einverständniserklärung seitens der Patienten lag seit der Baseline-Untersuchung vor und musste nicht erneut eingeholt werden. Dies galt sowohl für die körperlichen Untersuchungen als auch für die Konservierung der Blutproben. Jeder Proband hatte jedoch die Möglichkeit, aus nicht näher zu begründenden Aspekten die Studie zu jedem Zeitpunkt abzubrechen und sein Einverständnis zurückzuziehen.

Die Studienpopulation wurde zu Beginn des Einschlusses in zwei Gruppen (Gruppe A mit 1000 und Gruppe B 660 Patienten) eingeteilt und seither nicht verändert. In Gruppe A befanden sich ausschließlich Teilnehmer mit Risikofaktoren für eine diastolische Dysfunktion, aber ohne klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz.



## 2. Material und Methoden

Gruppe B dagegen enthielt Patienten mit klinisch manifester Herzinsuffizienz. Hinzu kam das Vorhandensein von mindestens einem Major- und zwei Minor-Kriterien der Framingham-Definition für Herzinsuffizienz.

Die Einschluss- und Ausschlusskriterien waren unverändert zu den Vorjahren. Probanden im Alter zwischen 50 und 85 Jahren wurden eingeschlossen. Chronische Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus Typ II, arterielle Hypertonie oder Schlafapnoesyndrom zählten ebenso zu den Kriterien für eine Teilnahme wie die Zeichen einer Arteriosklerose. Diese Zeichen umfassten das Vorhandensein einer peripher arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), eine koronare Herzkrankheit, welche angiographisch nachgewiesen wurde, eine Carotisstenose oder ein stattgehabter Apoplex sowie Myokardinfarkte. Hingegen wurden Probanden ausgeschlossen, welche durch mangelnde Compliance oder unzureichende Sprachkenntnisse nicht ausreichend kooperieren und kommunizieren konnten. Dazu zählten fehlende Deutschkenntnisse ebenso wie die Beeinträchtigung der Sprache selbst, beispielsweise aufgrund einer Aphasie. Konnten die Teilnehmer nicht einwilligen, etwa aufgrund einer Demenzerkrankung, wurden diese genauso ausgeschlossen wie Probanden, die durch geographische Gegebenheiten nicht in regelmäßigen Abständen zur persönlichen Untersuchung erscheinen konnten. In Tabelle 1 sind die Einschluss- und Ausschlusskriterien nochmals dargestellt.

Tab. 1: Einschluss- und Ausschlusskriterien der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung (modifizierte Darstellung nach Pieske et al. 2004).

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Alter zwischen 50 und 85 Jahren</li><li>- arterielle Hypertonie</li><li>- Diabetes mellitus Typ II</li><li>- Schlafapnoesyndrom</li><li>- Zeichen der Arteriosklerose (symptomatische pAVK, angiographisch nachgewiesene KHK, Carotisstenose, Zustand nach Apoplex oder Myokardinfarkt)</li><li>- schriftliche Einverständniserklärung</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- mangelnde Compliance seitens des Patienten</li><li>- unzureichende Kommunikationsfähigkeit (schlechte Deutschkenntnisse, Aphasien)</li><li>- eingeschränkte Einwilligungsfähigkeit (auch krankheitsbedingt)</li><li>- Verhinderung der Studienteilnahme aus geographischen Gründen</li></ul>

### **2.2 Fragebogen**

Gemeinsam mit dem Patienten wurden bestimmte Fragen zum gesundheitlichen Verlauf seit dem letzten persönlichen Telefonkontakt nach dem neunten Jahr besprochen und Änderungen notiert. Besonderer Wert wurde hierbei auf die modifizierten Major- und Minor-Kriterien der Framingham-Definition für Herzinsuffizienz gelegt. Im Einzelnen wurde erfragt, inwieweit sich bei den Probanden eine Belastungs- und/oder Ruhedyspnoe eingestellt hatte und ob sich im Beobachtungszeitraum periphere Ödeme entwickelt hatten. Des Weiteren wurde ein nächtlicher Husten oder die nächtliche paroxysmale Dyspnoe aufgenommen. Das Vorhandensein einer Orthopnoe spielte eine ebenso wichtige Rolle, um den Gesundheitszustand bestmöglich einordnen zu können, wie die Einschätzung der Müdigkeit oder Leistungsschwäche seitens des Patienten. Ferner gab der Proband den Studienärzten Auskunft darüber, ob eine Nykturie vorlag.

Außerdem wurde eine ausführliche Anamnese bezüglich vergangener Krankenhausaufenthalte erstellt, vor allem wenn es sich um Einweisungen aus kardiovaskulären Gründen handelte. Hierbei wurden auch alle eventuell stattgefundenen Interventionen mit genauem Datum erfasst. Dazu zählten sowohl Revaskularisierungen (koronar und peripher), Gefäßoperationen (u. a. Bypass-Operation, Resektion eines Aneurysmas, Thrombendarteriektomie) als auch Herzklappen-Operationen, Schrittmacher-Implantation, Assist-Devices und auch Ablationen. Aber auch Herztransplantationen und Reanimationen/Defibrillation wurden abgefragt und mit genauem Datum dokumentiert. Dies geschah im besten Fall mit dem Nachweis eines ärztlichen Entlassungsbriefes, der ggf. beim Hausarzt angefordert wurde.

Lag eine aktuelle Krankenakte der Patienten vor, so wurde anhand dieser die Existenz von Lungenödemen und/oder Pleuraergüssen evaluiert. Auch Röntgen-Thorax-Befunde dienen der Dokumentation von Zeichen der Herzinsuffizienz, da anhand der Befunde nicht nur Lungenödeme, Lungenstauung und Pleuraergüsse, sondern auch eine Kardiomegalie ersichtlich wurde.

Hatte eine Linksherz-Katheteruntersuchung stattgefunden, wurde die invasiv gemessene linksventrikuläre Ejektionsfraktion und der linksventrikuläre enddiastolische Druck in mmHg angegeben. Außerdem erfolgte eine Erfassung der koronaren Herzkrankheit, falls diese bei der Koronarangiographie diagnostiziert wurde. Auch bei einer durchgeführten Rechtsherz-Katheteruntersuchung oder Biopsieentnahme wurde dies vermerkt.

Bei Patienten aus der Kohorte B erfragte der Untersucher den aktuellen Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA-Klassifikation, inklusiv stattgehabter Besuche beim Kardiologen und/oder Hausarzt, sowie Krankenhausaufenthalte mit gegebenenfalls anschließender Rehabilitation. Sollte die Herzinsuffizienz erst nach dem letzten persönlichen Studienkontakt aufgetreten sein, wurde zwingend die Erstdiagnose mit Datum und der Schweregrad der Herzerkrankung dokumentiert.

Die Abfrage der aktuellen Medikamenteneinnahme stellte einen wesentlichen Aspekt der Befragung dar und wurde nach Möglichkeit anhand ärztlicher Einnahmepläne sinnvoll nachvollzogen. Sollten die Patienten nicht in der Lage gewesen sein, die genauen Dosierungen anzugeben, wurde der behandelnde Arzt kontaktiert, um eine lückenlose Dokumentation zu gewährleisten. Die Einteilung erfolgte nach Medikamentengruppen. Dazu gehörten kardiovaskuläre Medikamente und Antikoagulation ebenso wie Lipidsenker und Antidiabetika. Wenn die Studienteilnehmer weitere Mittel einnahmen, wurden diese unter „Andere Medikamente“ dokumentiert. Hier fanden Schmerzmedikamente ihren Platz, naturheilkundliche Substanzen oder auch Hormonpräparate. Die genaue Auflistung der abgefragten Mittel kann im Anhang eingesehen werden.

Ferner wurden Nebendiagnosen erfasst. Dazu zählten neben den bereits oben in der Tabelle 1 genannten Einschlusskriterien für die Studie auch Erkrankungen wie Kardiomyopathie oder Vorhofflimmern mit Klassifikation, *chronic obstructive pulmonary disease* (COPD), pulmonale Hypertonie, Leberzirrhose oder Malignome jeglicher Art, Depressionen und infektiöse Erkrankungen wie HIV-, Hepatitis B und C.

### **2.3 Laborkontrollen**

Bei der vorliegenden Studie erfolgte zu jeder persönlichen Visite eine Blutentnahme, sofern nicht bereits ein Befund vorlag. Dieser durfte allerdings bei klinisch stabilen, unauffälligen Patienten nicht älter als drei Monate sein. Ein Teil der Proben wurde zur Analyse in das Labor der klinischen Chemie der Universitätsmedizin Göttingen gesendet und der zweite Teil des abgenommenen Blutes wurde zentrifugiert und bei -80 °C tiefgefroren. Außerdem erfolgte die Abnahme eines PAXgene<sup>TM</sup>-Röhrchens (PreAnalytiX, Becton Dickinson GmbH, Heidelberg 2014). Dieses diente der Molekulardiagnostik zur Stabilisierung von Ribonukleinsäure (RNA) aus Vollblut. Es enthält 8,5 ml RNA-stabilisierendes Additiv mit Vitamin K<sub>2</sub>- Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) und stabilisiert RNA bereits während der Blutentnahme, wobei Genexpressionsmuster erhalten bleiben. Die La-

## 2. Material und Methoden

borkontrollen standen in keinem zeitlichen Zusammenhang mit einer körperlich anstrengenden Tätigkeit. Um dies zu gewährleisten, wurde die Blutentnahme zeitlich so abgestimmt, dass sie möglichst zu Beginn der Visite stattfand, also vor der Ultraschalluntersuchung und dem Gehtest.

Mit Vakuumröhrchen und entsprechenden Antikoagulantien (bereits enthalten) wurde eine bestimmte Menge Blut entnommen. Zur Routinediagnostik für unsere Studienteilnehmer gehörte die Analyse des kleinen Blutbildes mittels Streulicht-Fluoreszenz-Technologie, welche die Bestimmung des Hämoglobin gemessen in [g/dl], die Leukozytenzahl in [ $10^6$ /ml], die Thrombozyten in [ $10^9$ /l] sowie den Hämatokrit in Prozent [%] enthielt. Bei der Bestimmung der Elektrolyte wurde der Fokus auf Natrium und Kalium, jeweils gemessen mittels ionenselektiver Elektrode in [mmol/l], gelegt.

Die Nierenfunktionsparameter Harnsäure, gemessen als Zwei-Schritt-Reaktion mit Oxidation durch Urikase in [mg/dl], und Kreatinin, gemessen als enzymatischer Farbttest, wurden ebenso erfasst wie Parameter zur Abschätzung des Fettstoffwechsels. Zu jenen gehörte neben der Bestimmung des Gesamtcholesterins auch die Werte *low density lipoprotein*-Cholesterin (LDL) und *high density lipoprotein*-Cholesterin (HDL) jeweils gemessen in [mg/dl] und durch enzymatische Verfahren bestimmt.

Zur Beurteilung der Leberfunktion wurden die Parameter *activated aspartate aminotransferase* (AST) und *activated alanine aminotransferase* (ALT) in [ $\mu$ mol/l] herangezogen. Grundlage der AST-Analyse bildet die Nicotinamidadenindinukleotid-Oxidation. Die ALT wird nach International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) gemessen. Die Schilddrüsenfunktion wurde mittels Thyreotropin basal in [mU/l] bestimmt, indem der Chemilumineszenz-Mikropartikelimmunoassay angewendet wurde. Die Einschätzung der Diabeteserkrankung erfolgte durch das Glykohämoglobin HbA<sub>1c</sub> in [%], welcher ausschließlich bei Patienten mit Typ II Diabetes mellitus abgenommen und analysiert wurde. Die Bestimmung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes wurde anhand der seit 2012 referenzierter Methode des IFCC durchgeführt, bei der anderen glykosylierte Hämoglobinteile nicht versehentlich, wie bei der ursprünglichen Methode, mitgemessen wurden. Die Werte wurden in [mmol/mol] ausgegeben, aber zu besserer Übersicht in Prozentangaben nach NSGP-Standard (National Glycohemoglobin Standardization Program) umgerechnet.

Dazu kam folgende Formel zum Einsatz:

$$\text{HbA}_{1c}[\%]\text{-NSGP} = (0,09148 * \text{HbA}_{1c} [\text{mmol/mol}]) + 2,152$$

Die HbA<sub>1c</sub>-Werte nach dieser Methode liegen in etwa 1-2% unter denen der ursprünglichen Methode.

## 2. Material und Methoden

Die vorliegende Studie beteiligte sich an einer vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Biomaterialbank und lieferte dafür Proben aus dem eigenen Patientenstamm: Serum aus Lithium-Heparinat- und Serumröhrchen, EDTA-Plasma, Vollblut sowie PAXgene-Proben. Hierbei gab es keine Ausschlusskriterien (Osterziel 2003). Um das Patientenserum zu gewinnen, war es nötig, die Proben für 30 Minuten in einem herkömmlichen Kühlschrank bei 5 °C zu kühlen und anschließend für zehn Minuten zu zentrifugieren. Dazu wurde die Zentrifuge 5702 R der Firma Eppendorf (Hamburg 2012) genutzt. Das Serum wurde anschließend mit einer Eppendorf Pipette (1x 500 µl) fraktioniert und bei -20 °C eingefroren. Vollblut wurde nicht zentrifugiert sondern direkt abgefüllt und unter gleichen Bedingungen gefroren. Im Verlauf erfolgt der Export der Proben in einen Gefrierschrank mit einer Temperatur von -80 °C. Das mit Patientenblut gefüllte PAXgene-Röhrchen muss für zwei Stunden unter normalen Bedingungen stehen (Raumluft, Temperatur 20 °C) und darf dann vorerst für max. 24-72 Stunden stehend bei -20 °C eingefroren werden. Danach muss ein Transfer in einen Kühlschrank erfolgen, der auf -80 °C kühlt. Jene Proben, die bei -20 °C bis -70 °C gefroren werden, haben eine RNA-Stabilität von ca. 50 Monaten. Wenn keine Rücknahme der Einverständniserklärung vorliegt, werden die gesammelten Proben für 15 Jahre konserviert.

### **2.4 Körperliche Untersuchung**

Die körperliche Untersuchung bezog sich vor allem auf direkte und indirekte Zeichen einer Herzinsuffizienz. Zu Beginn wurde die Körpergröße in [cm] und das Körpergewicht in [kg] gemessen. Des Weiteren wurden Hüft- und Taillenumfang in [cm] ermittelt, um einen Eindruck der Ödembildung am Bauch zu gewinnen. Nach fünfminütiger Ruhephase inklusive Gesprächen wurde der Blutdruck in [mmHg] und Puls in [bpm] ermittelt. Auch in diesem Fall lagen Daten aus den vergangenen Untersuchungen vor, auf die zurückgegriffen werden konnte (z. B. eine Änderung der Medikation oder das Verhalten des Blutdrucks bei Ruhemessungen in gewohntem Umfeld). Im weiteren Verlauf wurden die Halsvenen auf Stauungszeichen untersucht. Pulmonale Rasselgeräusche sowie periphere Ödeme als Hinweis auf Überwässerung oder Progress einer beginnenden oder bereits bestehenden Herzinsuffizienz wurden evaluiert und beurteilt. Die abdominelle Übersichtsuntersuchung sollte Aufschluss über die Größe und Tastbarkeit der Leber und die Frage nach dem Vorhandensein von Aszites bringen, die als Minor-Kriterium der Herzinsuffizienz diente. Ein hepatojugulärer Reflux wurde provoziert und das Vorliegen einer Hepatomegalie doku-

mentiert. Bei der Untersuchung des Herzens achtete der Untersucher in erster Linie auf die Existenz eines dritten Herztones als Zeichen einer bestehenden Herzinsuffizienz.

### **2.5 Elektrokardiogramm**

Die vorliegende Studie nutzte das Elektrokardiogramm (EKG) als etablierte Standarduntersuchung in der Kardiologie, das einen Überblick über den aktuellen Status bezogen auf Herzrhythmus, Lagetyp, Leitungszeiten und das Vorliegen möglicher Blockbilder erlaubt. Es gab außerdem Aufschluss über Hypertrophiezeichen und ließ wiederum Rückschlüsse auf eine Herzinsuffizienz zu, welche man in der nachfolgenden echokardiographischen Untersuchung beweisen könnte. Abgesehen vom Neun-Jahres-Telefongespräch, wurde bei jeder Visite ein 12-Kanal-EKG geschrieben. Somit hatte man insgesamt drei Vor-EKGs, mit denen man gut den aktuellen Befund abgleichen konnte. Das EKG wurde auch hier standardmäßig nach den Extremitätenableitungen Einthoven und Goldberger sowie den Brustwandableitungen nach Wilson geschrieben. Dazu wurde das Cardiovit AT-102 plus Gerät der Firma Schiller (Baar, Schweiz) benutzt. Die anschließende Dokumentation beinhaltete, wie oben bereits erwähnt, die Herzfrequenz und den Rhythmus, Leitungszeiten (PQ-Zeit, QRS-Dauer und QT-Zeit in [ms]), AV-Block (atrioventrikulärer Block) mit Gradeinteilung und Blockbilder (Linksschenkelblock, Rechtsschenkelblock, linksanteriorer und linksposteriorer Hemiblock).

### **2.6 Echokardiographie**

Vor einer körperlichen Belastung erfolgte die transthorakale 2D-Echokardiographie. Auch bei dieser Untersuchung gab es einen Vorbefund aus dem Follow-up-Fünf, welcher zu Vergleichszwecken herangezogen werden konnte. Bei der vorliegenden Studie wurde ein Philips- Gerät der Marke iE33 xMatrix (Amsterdam, Niederlande) mit dem Schallkopf X5-1 benutzt. Bei jeder Einstellung wurden jeweils zwei EKG-Zyklen aufgezeichnet. Die Auswertung erfolgte nach Kriterien der American Society of Echocardiography (Nagueh et al. 2016). In Linksseitenlage erfolgte die Einstellung der parasternal langen Achse im M-Mode (motion modulation) mit Beurteilung der Parameter Aortendurchmesser in Klappen-ebene, linksatrialer endsystolischer Durchmesser ( $LA_{ES}$ ) sowie linksventrikulärer enddiastolischer Ventrikeldurchmesser jeweils in [mm]. Weiterhin wurde der linksventrikuläre

## 2. Material und Methoden

endsystolische Ventrikeldurchmesser, die enddiastolische interventrikuläre Septumdicke sowie die enddiastolische Hinterwanddicke begutachtet und dokumentiert. Der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt (RVOT) wurde als letzter Parameter in der parasternal langen Achse geprüft. Wichtig war, dass das Septum im B- (*brighnes modulation*) und M-Mode möglichst waagrecht lag und das Aortenmittelsignal sichtbar war. In der apikalen Anlotung wurden zur Einschätzung der Volumina im Zwei- bzw. Vier-Kammer-Blick der linksatriale endsystolische Durchmesser in [mm] längs und quer gemessen, ebenso wie der linksventrikuläre endsystolische und enddiastolische Durchmesser in [ml]. Ferner erfolgte die Bewertung der Vorhoffläche im Zwei- und Vier-Kammer-Blick in [cm<sup>2</sup>]. Als Einflussgröße zur Abschätzung der Herzfunktion maß der Untersucher die linksventrikuläre Ejektionsfraktion in [%]. Die Beurteilung erfolgt nach dem Ende der Untersuchung. Dazu konnten zwei Methoden genutzt werden. Zum einen wurde das Vorgehen nach Simpson monoplan/biplan herangezogen, welches die gemittelten Werte aus den Zwei- bzw. Vier-Kammer-Blick-Messungen der linksventrikulären Volumina (enddiastolisch und endsystolisch) beinhaltet. Falls die Messung nach Simpson nicht möglich war, wurde sich der zweiten Methode bedient und die EF visuell bestimmt, was allerdings die Gefahr der Verzerrung barg, da unterschiedliche Untersucher eventuell unterschiedliche Einschätzungen abgaben. Im Zwei- und Vier-Kammer-Blick wurde jeweils der Bildausschnitt vergrößert, um den linken Ventrikel gut einzusehen. Der Fokus lag hierbei auf einem apikalen Segment.

Anschließend erfolgte eine Beurteilung der diastolischen Funktion. Voraussetzungen für diese Untersuchung war der Vier-Kammer-Blick mit einem Messfeld zwischen den Mitralsegeln. Gemessen wurde parallel zum Blutstrom mit einem Durchlauf von mindestens 50 [mm/s]. Mit Hilfe des PW-Dopplers (*pulsed-wave*) des diastolischen Mitralflusses wurden die E- und A-Welle bestimmt. Die E-Welle [cm/s] beschreibt die frühdiastolische passive linksventrikuläre Füllung, wohingegen die A-Welle [cm/s] die spät-diastolische aktive linksventrikuläre Füllung veranschaulicht. Außerdem wurde die Dezelerationszeit in [m/s] ermittelt. Mit diesem Verfahren wurde die Zeit der E-Zacke bis zur Umkehr des frühdiastolischen Flusses zur Null-Linie gemessen. Galt für das errechnete Verhältnis  $E > A$ , so musste der Untersucher das Valsalva-Manöver beim Patienten anwenden, um während des Gegendrucks seitens des Patienten erneut die Parameter E-Welle, A-Welle und Dezelerationszeit zu quantifizieren. Der Gewebe-Doppler im Mitralanulus kam zum Einsatz, um den lateralen Mitralanulus (e'-Welle und a'-Welle in [cm/s]) sowie den medialen Mitralanulus (e'-Welle und a'-Welle in [cm/s]) zu ermitteln. Die isovolumetrische Relaxationszeit [ms]

konnte unter den Bedingungen des Fünf-Kammer-Blicks begutachtet werden. Die Messung erfolgte zwischen dem linksventrikulären-Ausflusstrakt und der Basis des anterioren Mitralklappensegels in einer Aufzeichnung von 100 [mm/s]. Sowohl der Beginn des Mitraleinstroms als auch der Schlussklick der Aortenklappe mussten dabei sichtbar sein.

Für die Durchführung eines Pulmonalvenen-Doppler im Fünf-Kammer-Blick (Farbdoppler) wurde die rechte obere Pulmonalvene angelotet. Dies ermöglichte dem Untersucher, den spätdiastolischen Rückfluss zu erkennen. Des Weiteren wurde die Pulmonalvenen-Flussgeschwindigkeit systolisch und diastolisch sowie der atriale Rückstrom beurteilt. Die Funktion des rechten Herzens konnte anhand dreier Parameter bestimmt werden. Die *tricuspid annular plane systolic excursion* [mm] wurde im M-Mode aufgezeichnet und beschreibt den Abstand zwischen Trikuspidalanulus von der Enddiastole bis zur Endsystole. Der Wert  $S'$  [cm/s] gibt die Flussgeschwindigkeit über der Pulmonalvene in der Systole wieder. Zuletzt wurde der RVOT proximal ermittelt. Ebenfalls durch apikale Anlotung wurden Wandbewegungsstörungen der anterioren, anteroseptalen, posterioren und inferioren Herzwände ermittelt. Die Dilatation des rechten Ventrikels sowie das Vorhandensein von Aneurysmata, Thromben und kongenitalen Vitien wurden ebenfalls in dieser Ansicht bestimmt. Auch Septumdefekte konnten so sichtbar gemacht werden. Abschließend musste der Klappenstatus auf Stenosen oder Insuffizienzen mit Hilfe von *continuous-wave* Doppler, PW-Doppler und Farbdoppler überprüft werden. In entspannter Rückenlage und mittels subcostaler Anlotung wurde die Anwesenheit eines Perikardergusses und auch der Stauungsgrad der Vena cava inferior ermittelt. Eine entscheidende Frage zur sicheren Einschätzung war dabei die Atemverschieblichkeit.

### **2.7 Sechs-Minuten-Gehtest**

Der Sechs-Minuten-Gehtest ist ein Ausdauer- und Belastungstest, bei dem der Patient aufgefordert wird, in sechs Minuten eine möglichst weite, gerade Strecke ohne Steigungen zurückzulegen (Haass et al. 2000). Vor Testbeginn wurden Blutdruck und Puls des Patienten in Ruhe gemessen und dokumentiert. Anschließend legte der Patient in einem zügigen Gehtempo eine Strecke von 100 m zurück. Dabei durfte der Studienteilnehmer weder joggen noch rennen, ein Fuß musste stets den Boden berühren. Der Untersucher blieb am Startpunkt stehen, um den Probanden nicht mit seinem eigenen Gehtempo oder Gesprächen zu beeinflussen. Ohne Pause drehte der Patient am Ende der Strecke um und kehrte zum Startpunkt zurück. Dieses Procedere wurde solange wiederholt, bis die Zeit von insgesamt sechs Minuten vo-



rüber war. Am Ende wurden erneut Blutdruck und Puls gemessen. Dies wurde an genau der Stelle der Wegstrecke durchgeführt, an welcher der Patient beim Ablauf der Zeit stehen geblieben war. Am Ende des Tests sollte der Proband das Gefühl haben, körperlich belastet worden zu sein. Dieser Test spiegelt die Alltagbelastungen deutlich besser wider als beispielsweise eine Auslastung durch eine Spiroergometrie (Haass et al. 2000). Trainierte Personen schaffen während des Tests i. d. R. eine Strecke von 1000 m oder mehr. Personen, die nicht trainiert sind, erreichen etwa 700 m.

### **2.8 Statistische Methoden**

Die vier Teilkohorten sowie die Gesamtstichprobe wurden mit Standardkenngrößen, wie Mittelwert und Standardabweichung (SD) bzw. Anzahl und Prozentangaben, beschrieben. Mittelwerte kontinuierlicher Merkmale wurden zwischen diesen Gruppen mit einer Varianzanalyse verglichen, Häufigkeiten mit Hilfe des Chi<sup>2</sup>-Tests, kleinere Häufigkeiten (erwartete Häufigkeiten <5) mit Fishers exaktem Test. Für den HbA<sub>1c</sub>-Wert wurde eine *receiver operating characteristic*-Analyse (ROC) durchgeführt, anschließend die Kurve berechnet und geplottet sowie die Fläche unter der Kurve (AUC) inkl. 95%-Konfidenzintervall (KI) kalkuliert. Als Schwellenwert wurde der Youden-Index (Wert für HbA<sub>1c</sub>, welcher die Summe von Sensitivität und Spezifität maximiert) gewählt. Die Odds Ratio (OR) einschließlich 95%-KI für die Prognose eines Diabetes mellitus Typ II im Beobachtungszeitraum für Patienten über dem Schwellenwert wurde mit einer logistischen Regression berechnet. Die Entwicklung der Echoparameter im zeitlichen Verlauf wurde anhand von Fehlerbalkendiagrammen dargestellt. Dafür berechnete man die Mittelwerte und Konfidenzintervalle. Gemischt lineare Modelle mit Zeit, Diabetes-Gruppe sowie Geschlecht als festen Faktoren wurden angepasst. Durch Weglassen nicht signifikanter Terme wurden die Modelle vereinfacht, solange sie sich nicht signifikant verschlechterten. Für die Zeit bis zum Tod und zu kombinierten Endpunkten wurden *time-to-event*-Analysen durchgeführt. Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode haben wir im Anschluss die Überlebensfunktionen geschätzt, geplottet und mit dem Logrank-Test den Vergleich der Gruppen vorgenommen. Für alle Tests galt das zweiseitige Fehlerniveau bei 5%. Alle Analysen wurden mit dem Programm IBM SPSS Statistik (Version 24) und der freien Statistiksoftware R inklusive verschiedener Zusatzpakete durchgeführt.

### 3. Ergebnisse

Zu Beginn der Studie wurden insgesamt 1085 Patienten aus dem Gesamtkollektiv der 1660 Probanden zusätzlich einer Testung zur Feststellung eines manifesten Diabetes mellitus Typ II oder einer prädiabetischen Erkrankung unterzogen. Die folgende Tabelle veranschaulicht die Daten des Kollektivs.

Tab. 2: Basisdaten der Studienpopulation zu Beginn der Datenerfassung im Jahr 2005 (veröffentlicht in Stahrenberg et al. 2010).

Variable	Normal	Prädiabetes	T2DM oral	T2DM Insulin	p-Wert
Anzahl Studienteilnehmer	343	229	335	178	
<b>Messgrößen</b>					
Alter (Jahre)	66,0 (61,2– 71,0)	67,0 (62,0– 72,0)	66,0 (61,0– 72,0)	65,5 (61,0– 71,0)	0,573
Weibliches Geschlecht, <i>n</i> (%)	181 (52,8)	105 (45,9)	130 (38,8)	86 (48,3)	0,025
body mass index (BMI) (kg/m <sup>2</sup> )	27,0 (24,8– 29,4)	29,0 (26,7– 31,7)	29,4 (27,1– 33,2)	31,2 (27,5– 34,7)	<0,001
Taille-zu-Hüft-Verhältnis	0,92 (0,86– 0,98)	0,95 (0,90– 1,01)	0,96 (0,90– 1,01)	0,95 (0,95– 1,02)	<0,001
Systolischer Blutdruck (mmHg)	144 (132– 160)	153 (139– 168)	150 (136– 165)	145 (130– 161)	0,610
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	85 (76– 92)	85 (79–94)	83 (78– 90)	79 (70– 85)	<0,001
Herzfrequenz (Schläge pro Min.)	63 (56– 69)	64 (58–73)	67 (60– 77)	67 (61– 76)	<0,001

### 3. Ergebnisse

Sechs-Minuten-Gehtest (m)	550 (496– 600)	542 (485– 600)	506 (425– 570)	470 (394– 537)	<0,001
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>					
Hypertonus, <i>n</i> (%)	300 (87,5)	210 (91,7)	287 (85,7)	156 (87,6)	0,569
Hyperlipidämie, <i>n</i> (%)	136 (39,7)	92 (40,2)	166 (49,6)	104 (58,4)	<0,001
Raucher, <i>n</i> (%)	44 (12,8)	12 (5,2)	38 (11,3)	19 (10,4)	0,051
KHK, <i>n</i> (%)	57 (16,6)	41 (17,9)	75 (22,4)	63 (35,4)	<0,001
Peripher arterielle Verschlusskrankheit, <i>n</i> (%)	11 (3,2)	9 (3,9)	19 (5,7)	31 (17,4)	<0,001
Hirngefäßerkrankung, <i>n</i> (%)	26 (7,6)	14 (6,1)	35 (10,4)	13 (7,3)	0,488
Chronische Herzinsuffizi- enz, <i>n</i> (%)	34 (9,9)	36 (15,7)	64 (19,1)	54 (17,3)	<0,001
Schlafapnoe, <i>n</i> (%)	20 (5,8)	14 (6,1)	24 (7,2)	23 (12,9)	0,011
Vorhofflimmern, <i>n</i> (%)	24 (7,0)	13 (5,7)	23 (6,9)	16 (9,0)	0,468
<b>Medikamente</b>					
ACE-Hemmer, <i>n</i> (%)	146 (42,9)	101 (44,3)	165 (50,0)	108 (60,7)	<0,001
Angiotensin 1 (AT <sub>1</sub> ) Rezep- torantagonisten, <i>n</i> (%)	50 (14,7)	33 (14,5)	58 (17,6)	43 (24,2)	0,009
Betablocker, <i>n</i> (%)	156 (45,9)	116 (50,9)	150 (45,5)	106 (59,6)	0,042
Thiazide, <i>n</i> (%)	129 (37,9)	106 (46,5)	138 (41,8)	73 (41,0)	0,510

### 3. Ergebnisse

Schleifendiuretika, <i>n</i> (%)	19 (5,6)	18 (7,9)	48 (14,5)	55 (30,9)	<0,001
Andere Diuretika, <i>n</i> (%)	10 (2,9)	13 (5,7)	17 (5,2)	8 (4,5)	0,304
Aldosteronantagonisten, <i>n</i> (%)	2 (0,6)	1 (0,4)	6 (1,8)	7 (3,9)	0,003
Calciumantagonisten, <i>n</i> (%)	63 (18,5)	41 (18,0)	85 (25,8)	47 (26,4)	0,007
Statine, <i>n</i> (%)	74 (21,8)	55 (24,1)	119 (36,1)	105 (59,0)	<0,001
Acetylsalicylsäure, <i>n</i> (%)	112 (32,9)	66 (28,9)	115 (34,8)	93 (52,2)	<0,001
Vitamin-K-Antagonisten, <i>n</i> (%)	13 (3,8)	12 (5,3)	27 (8,2)	17 (9,6)	0,003
Orale Antidiabetika, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	214 (64,8)	52 (29,2)	<0,001

Dazu mussten 637 Probanden einen oralen Glukosetoleranztest (OGTT) durchführen, von denen 13 bereits früher die Diagnose des T2DM erhalten hatten. Patienten, bei denen ein Diabetes mellitus bereits vor dem 40. Lebensjahr diagnostiziert wurde und ein Typ I angenommen werden musste (vier Probanden), wurden ausgeschlossen. Patienten mit einem bekannten T2DM (461 Probanden) und alle, die einen OGTT durchgeführt hatten, wurden eingeschlossen. Von den 461 Personen, die einen bekannten T2DM hatten, wurden 178 mit Insulin therapiert und 283 entweder mit diätetischen Basismaßnahmen oder oraler Medikation. Die genaue Altersverteilung, Risikofaktoren, Medikation und weitere Details können der Tabelle 2 entnommen werden.

#### 3.1 Entwicklung eines T2DM

Im 10-Jahres-Follow-up beschränkte sich die Diabetes-Diagnostik auf die Bestimmung des HbA<sub>1c</sub> (nach IFCC-Standard), welcher in Korrelation mit den Ergebnissen von 2005 betrachtet und analysiert wurde. Es konnte erwartungsgemäß gezeigt werden, dass Prädiabetiker eher einen manifesten T2DM entwickeln als die Nicht-Diabetiker. Nach zwei Jahren

### 3. Ergebnisse

ließ sich noch kein Unterschied erkennen; es erkrankten lediglich zwei Probanden mit einer prädiabetischen Stoffwechsellage mehr an einem T2DM als in der Gruppe der Nicht-Diabetiker. Es zeigte sich aber ab diesem Zeitpunkt, dass deren Anzahl stetig zunahm. Waren es im fünften Jahr schon 15 Probanden zusätzlich der ehemaligen Prädiabetes-Gruppe, so waren es nach zehn Jahren insgesamt 30 Personen im Gegensatz zu den insgesamt nur sechs Testpersonen der damaligen Nicht-Diabetes-Gruppe (Abb. 4, Abb. 5).

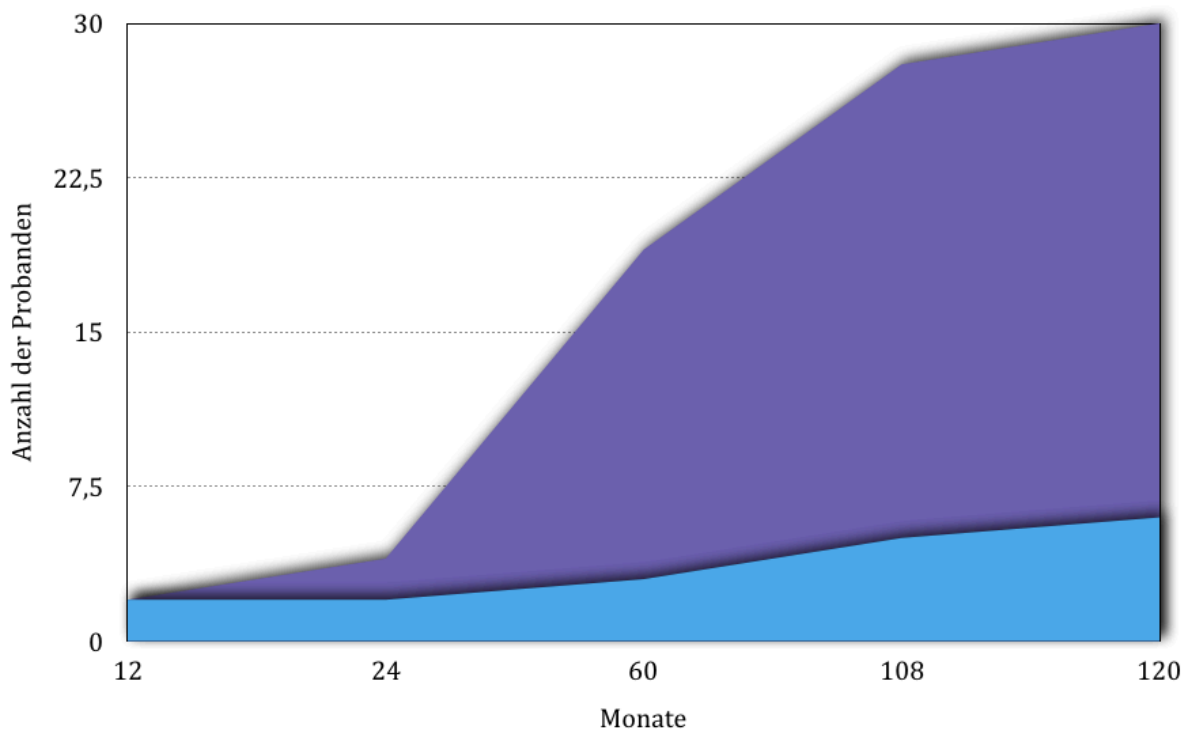


Abb. 4: Dargestellt sind die Patienten, die im Verlauf von 120 Monaten aus einer prädiabetischen Stoffwechsellage einen T2DM entwickelten.

### 3. Ergebnisse

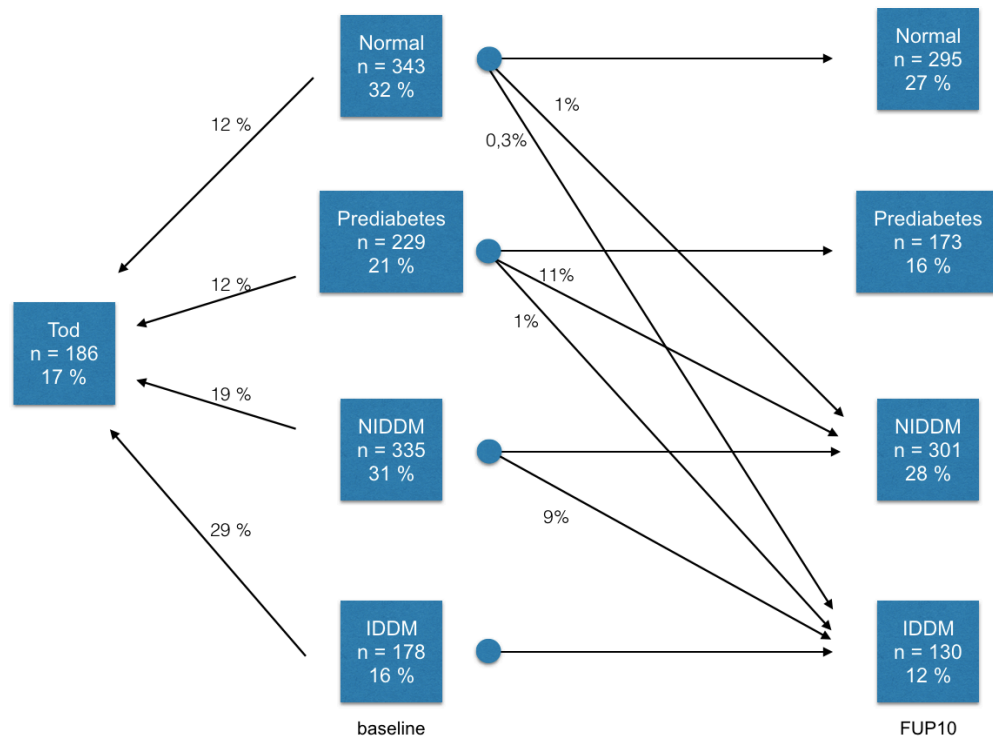


Abb. 5: Dargestellt sind die einzelnen Gruppen mit ihren Übergängen in eine neue Stoffwechsellage in Prozent (%). Links: Anzahl der Verstorbenen, Mitte: Gruppenzugehörigkeit zur Baseline, Rechts: Gruppenzugehörigkeit nach 10 Jahren.

Dieses Ergebnis war signifikant ( $p < 0,001$ ) und zeigte, dass es ein sechsfach höheres Risiko gab, nach zehn Jahren einen T2DM zu entwickeln, wenn bereits ein prädiabetischer Metabolismus vorhanden war (vgl. Tab. 3).

Tab. 3: Dargestellt ist die Entwicklung eines neuen T2DM in den Gruppen der Studienteilnehmer mit normaler Glukosetoleranz und Prädiabetes, angegeben sind die Zeitpunkte nach 12-120 Monaten.

Follow-up	Normal		Prädiabetes		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
F12	2	0,6%	2	0,9%	4	0,7%
F24	2	0,6%	4	1,7%	6	1,0%
F60	3	0,9%	19	8,3%	22	3,8%
F108	5	1,5%	28	12,2%	33	5,8%
F120	6	1,7%	30	13,1%	36	6,3%

### 3. Ergebnisse

Betrachtete man die HbA<sub>1c</sub>-Werte im 10-Jahresverlauf so zeigte sich, dass die Prädiabetes-Gruppe höhere Werte aufwies, wenn man diese ins Verhältnis zur Diabetes-Gruppe setzte. Die Diabetiker hatten eine geringere Insulinsensitivität (gemessen als *quantitative insulin sensitivity check index* (QUICKI)) und eine höhere Insulinresistenz (gemessen als homeostasis model assessment (HOMA-IR)) (vgl. Tab. 4). Zur Baseline-Untersuchung wiesen die Prädiabetiker bezogen auf die Insulinresistenz einen niedrigerem QUICKI und einem leicht erhöhten HOMA-IR im Vergleich zur Nicht-Diabetiker-Gruppe auf.

Tab. 4: Untersuchung des Glukosestoffwechsels zum Zeitpunkt des Einschlusses (Baseline-Daten).

<b>Variable</b>	<b>Normal</b>	<b>Prädiabetes</b>	<b>T2DM oral</b>	<b>T2DM Insulin</b>	<b>p-Wert</b>
n	343	229	335	178	
HbA <sub>1c</sub> (%)	3,7 (3,1–4,1)	4,2 (3,8–4,6)	4,9 (4,4–5,5)	5,3 (4,9–6,1)	<0,001
fasting plasma insulin (pmol/l)	44,4 (31,9–72,2)	75,7 (43,8–111,8)	93,1 (43,8–136,1)	--	<0,001
2h- fasting plasma insulin (pmol/l)	374,3 (211,8–613,2)	598,7 (343,0–2382,7)	898,0 (446,6–1494,6)	--	<0,001
fasting plasma glucose (mmol/l)	5,1 (4,8–5,3)	5,7 (5,6–6,0)	7,0 (6,1–7,5)	--	<0,001
1h-Plasmaglukose (mmol/l)	7,7 (6,3–9,0)	10,2 (8,9–11,6)	14,3 (12,8–15,5)	--	<0,001
2h- Plasmaglukose (mmol/l)	5,6 (4,8–6,4)	7,8 (6,3–8,8)	12,2 (11,3–13,9)	--	<0,001
Glukose AUC (mmol l <sup>-1</sup> × h)	12,9 (11,3–14,7)	16,9 (15,0–18,6)	23,8 (21,5–25,7)	--	<0,001

### 3. Ergebnisse

Glukose AUC normalisiert	1,30 (1,14–1,45)	1,50 (1,29–1,65)	1,73 (1,58–1,92)	--	<0,001
HOMA-IR Index	1,40 (0,99–2,41)	2,62 (1,59–4,22)	3,77 (1,88–6,00)	--	<0,001
QUICKI	0,36 (0,33–0,38)	0,33 (0,31–0,36)	0,31 (0,30–0,35)	--	<0,001
Insulin sensitivity index according to Gutt	4,4 (3,6–5,5)	3,1 (2,6–3,7)	1,9 (1,7–2,4)	--	<0,001
Diabetes Erkrankung (Jahre)	--	--	4 (1–7,3)	13 (6,8–20,0)	<0,001
Insulinpflicht (Jahre)	--	--	--	4 (2,0–8,5)	--
tägliche Insulindosis (IE)	--	--	--	48 (34–76)	--
Gesamtcholetserol (mmol/l)	5,4 (4,7–6,0)	5,3 (4,8–6,1)	4,9 (4,3–5,6)	4,7 (3,9–5,1)	<0,001
LDL (mmol/l)	3,3 (2,8–3,9)	3,4 (3,0–4,0)	3,0 (2,6–3,7)	2,7 (2,1–3,1)	<0,001
HDL (mmol/l)	1,4 (1,2–1,7)	1,4 (1,1–1,6)	1,2 (1,0–1,5)	1,1 (1,0–1,5)	<0,001
Harnsäure (mmol/l)	5,8 (4,9–6,7)	6,3 (5,4–7,2)	6,3 (5,5–7,2)	6,1 (5,2–7,3)	<0,001
geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (ml min <sup>-1</sup> 1,73m <sup>-2</sup> )	71,2 (63,3–78,9)	74,6 (64,2–86,5)	71,6 (63,5–88,0)	71,4 (60,1–78,5)	0,484

Es ergab sich in der Prädiabetes-Gruppe ein HbA<sub>1c</sub>-Wert von im Mittel 6,3% (n=22). Im Gegensatz dazu bestand in der Gruppe der Patienten mit nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus (NIDDM) ein HbA<sub>1c</sub>-Wert mit 7,1% (n=75) und in der Gruppe mit insulinpflicht-



### 3. Ergebnisse

tigem Diabetes mellitus (IDDM) von 7,5% (n=35). Sowohl bei behandelten als auch bei nicht behandelten Patienten sahen wir einen Anstieg des mittleren HbA<sub>1c</sub>-Wertes um etwa 2% in zehn Jahren; die behandelte Gruppe (orale Medikation oder Insulinpflicht) hatte dennoch niedrigere Werte zu verzeichnen als die Prädiabetes-Gruppe (vgl. Tab. 5).

Tab. 5: HbA<sub>1c</sub>-Werte der einzelnen Gruppen zu unterschiedlichen Nachbeobachtungszeitpunkten von 12-120 Monaten.

		<b>F12</b>	<b>F24</b>	<b>F60</b>	<b>F120</b>
<b>Normal</b>	n	83	0	0	4
	Mittel	3,68			6,05
	SD	0,83			0,66
<b>Prädiabetes</b>	n	82	0	2	22
	Mittel	4,23		6,35	6,26
	SD	0,59		0,35	0,45
<b>NIDDM</b>	n	171	21	17	75
	Mittel	5,01	6,98	7,12	7,05
	SD	1,20	0,73	1,42	0,99
<b>IDDM</b>	n	105	3	1	35
	Mittel	5,64	8,07	8,10	7,47
	SD	1,35	0,38		0,90
<b>Total</b>	n	441	24	20	136
	Mittel	4,77	7,12	7,09	7,00
	SD	1,29	0,78	1,35	0,98

Die Nüchtern-Glukosewerte hatten eine AUC von 0,698 zur Vorhersage eines Diabetes mellitus im 10-Jahres-Verlauf. Patienten mit einem Nüchtern-Glukosespiegel von >100 mg/dl hatten ein 6,39-fach erhöhtes Risiko, einen Diabetes zu entwickeln (95%-KI 2,95-13,86, p<0,001) (vgl. Abb. 5).

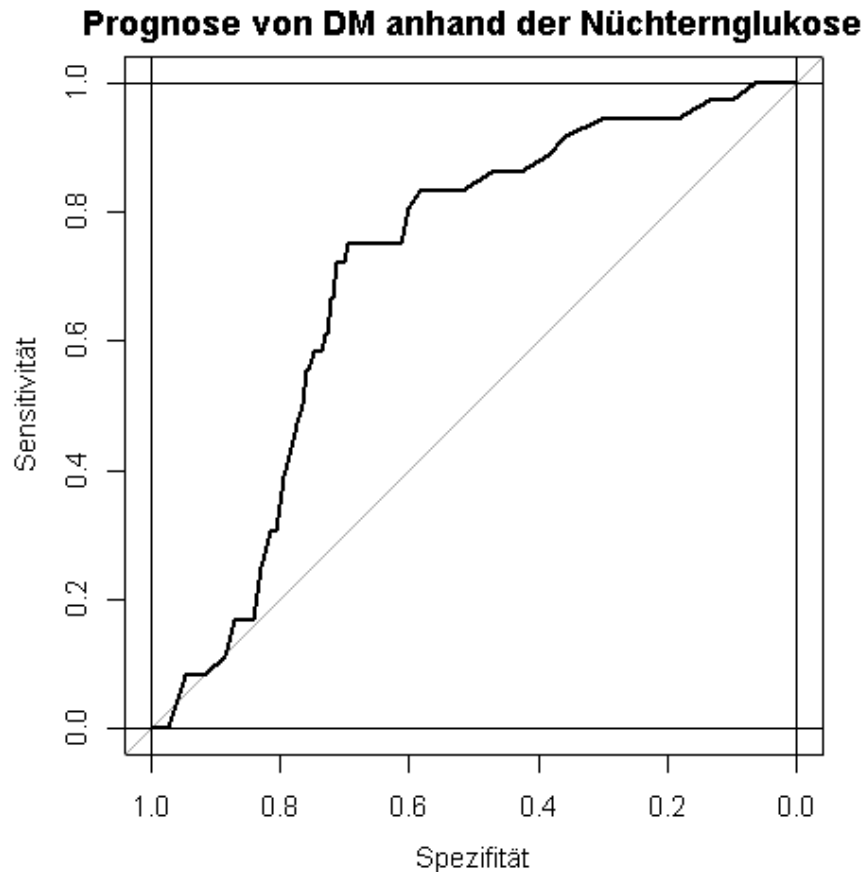


Abb. 5: Zusammenhang des Nüchternblutzuckerspiegels in der Baseline-Untersuchung mit der Entwicklung eines T2DM dargestellt als ROC-Kurve .

Insgesamt konnte man festhalten, dass sich bei etwa 10% der Probanden (107 Personen von insgesamt 1085) der T2DM verschlechtert hatte, wobei diese Verschlechterung definiert wurde als

- Baseline Nicht-Diabetes / Prädiabetes und im Follow-up T2DM oder
- Baseline NIDDM und im Follow-up IDDM.

Die überwiegende Mehrzahl der Probanden (978 Personen, ca. 90%) erfuhren keine weitere Verschlechterung des T2DM.

Beim Betrachten des Zusammenhangs zwischen der T2DM-Gruppe und den HbA<sub>1c</sub>-Quartilen nach zehn Jahren wurde deutlich, dass die IDDM-Gruppe höhere HbA<sub>1c</sub>-Werte aufwies als die anderen Gruppen. Insgesamt lag etwa die Hälfte (51%) der IDDM-Probanden bei HbA<sub>1c</sub>-Werten >5%, hingegen die Prädiabetes-Gruppe nur bei 5%. Die Probanden der NIDDM-Gruppe lagen mit 29% zwischen der Prädiabetes- und IDDM-Gruppe.

### 3. Ergebnisse

Es zeigte sich ein kontinuierlicher Anstieg der HbA<sub>1c</sub>-Werte von der Gruppe mit normalem Blutzucker-Metabolismus zu Prädiabetes, NIDDM und IDDM, wie der Tabelle 6 zu entnehmen ist.

Tab. 6: Verteilung der HbA<sub>1c</sub>-Werte unterteilt nach Gruppenzugehörigkeit zum letzten Beobachtungszeitpunkt nach zehn Jahren.

HbA <sub>1c</sub>	Normal	Prädiabetes	NIDDM	IDDM	Total
≤3,97	56 67,5%	24 29,3%	22 12,6%	11 10,5%	113 25,5%
3,98 - 4,67	19 22,9%	38 46,3%	42 24,1%	11 10,5%	110 24,8%
4,68 - 5,33	6 7,2%	16 19,5%	59 33,9%	30 28,6%	111 25,0%
>5,34	2 2,4%	4 4,9%	51 29,3%	53 50,5%	110 24,8%
<b>Gesamt</b>	83	82	174	105	444

### 3.2 Einfluss des Diabetes mellitus Typ II auf die Sterblichkeit

Bei der Betrachtung der kardiovaskulären Ereignisse und Todesfälle über zehn Jahre wurde beobachtet, dass eine Verschlechterung des T2DM nicht zwangsläufig mit einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz einherging. Vor allem Myokardinfarkte, apoplektische Insulte und transitorisch ischämische Attacken (TIA) spielten bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz und T2DM eine entscheidende Rolle. Es zeigte sich aber, dass lediglich 3,5% der Personen zum 10-Jahres-Nachbeobachtungszeitpunkt einen Myokardinfarkt im Beobachtungszeitraum erlitten hatten ( $p=0,643$ ). Stratifiziert nach dem Diabetesstatus ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen (Tab. 7).

### 3. Ergebnisse

Tab. 7: Dargestellt sind die einzelnen Gruppen mit dem prozentualen Anteil eines Ereignisses nach zehn Jahren.

<b>Ergebnis im Follow-up 10</b>	<b>Normal</b>	<b>Prädiabetes</b>	<b>NIDDM</b>	<b>IDDM</b>	<b>Gesamt</b>	<b>P-Wert</b>
	<b>Anzahl %</b>	<b>Anzahl %</b>	<b>Anzahl %</b>	<b>Anzahl %</b>	<b>Anzahl %</b>	
<b>Myokardinfarkt</b>	12 3,5%	7 3,1%	10 3,0%	9 5,1%	38 3,5%	0,643
<b>Apoplex / TIA</b>	16 4,7%	9 3,9%	14 4,2%	7 3,9%	46 4,2%	0,969
<b>Kardiovaskuläre Hospitalisierung</b>	54 15,7%	48 21,0%	52 15,5%	28 15,7%	182 16,8%	0,302
<b>Kardialer Tod</b>	2 4,8%	4 14,8%	8 12,3%	7 13,7%	21 11,4%	0,479

Etwas mehr ins Gewicht fielen kardiovaskuläre Hospitalisierungen und kardialer Tod. Bei insgesamt 16,8% (182 Probanden) wurden Hospitalisierungen im Nachbeobachtungszeitraum registriert allerdings ohne erhöhte Rate in der T2DM-Gruppe. Von insgesamt 186 Todesfällen entfielen 11,4% auf eine kardiale Ursache. Die Verteilung der kardialen Todesfälle in den einzelnen Gruppen ergab in den Beobachtungsgruppen keine großen Unterschiede (Prädiabetes 14,8%, NIDDM 12,3%, IDDM 13,7%) (vgl. Tab. 7, Abb. 6).

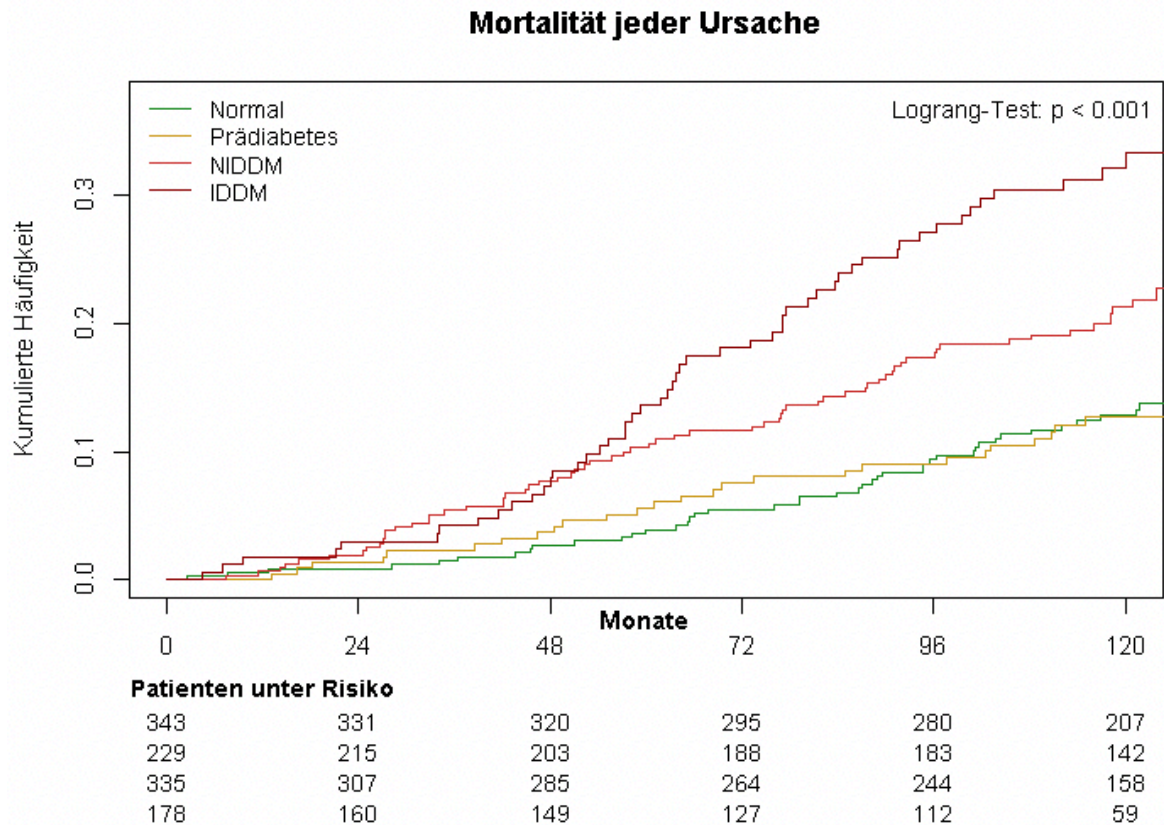


Abb. 6: Dargestellt ist die Kumulative Mortalität jeder Ursache im Verlauf von zehn Jahren.

Allerdings fiel auf, dass nach Adjustierung auf Alter und T2DM-Gruppe eine deutliche Signifikanz festzustellen war. Von den 186 Todesfällen (17,1% aller Probanden) entfielen 28% auf die IDDM-Gruppe (29% aller IDDM) mit einer Hazard Ratio (HR) von 2,75 (95%-KI 1,83-4,14,  $p < 0,001$ ). Insgesamt waren 35% aller Verstorbenen mit einer HR von 1,72 (95%-KI 1,16-2,53,  $p = 0,007$ ) in der NIDDM-Gruppe zu verzeichnen (19% aller NIDDM), hingegen nur 14% in der Prädiabetes-Gruppe und 23% Nicht-Diabetiker (12% aller Nicht-Diabetiker). Die Altersadjustierung ergab eine HR von 1,12 (95%-KI 1,1-1,14,  $p < 0,001$ ).

### 3. Ergebnisse

Bei der Betrachtung kombinierter Endpunkte von Tod und Hospitalisierung in der T2DM-Gruppe fiel auf, dass die IDDM-Patienten früher starben als Patienten aus den übrigen Gruppen. Allerdings konnte auch gezeigt werden, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit normaler Glukosetoleranz und den Prädiabetikern gab (11% Normal zu 11% Prädiabetes). Festzuhalten ist, dass T2DM zu einem höheren Sterblichkeitsrisiko führt, allerdings ist ein kardiovaskuläres Todesereignis nicht signifikant unterschiedlich zwischen den untersuchten Gruppen (Abb. 7).

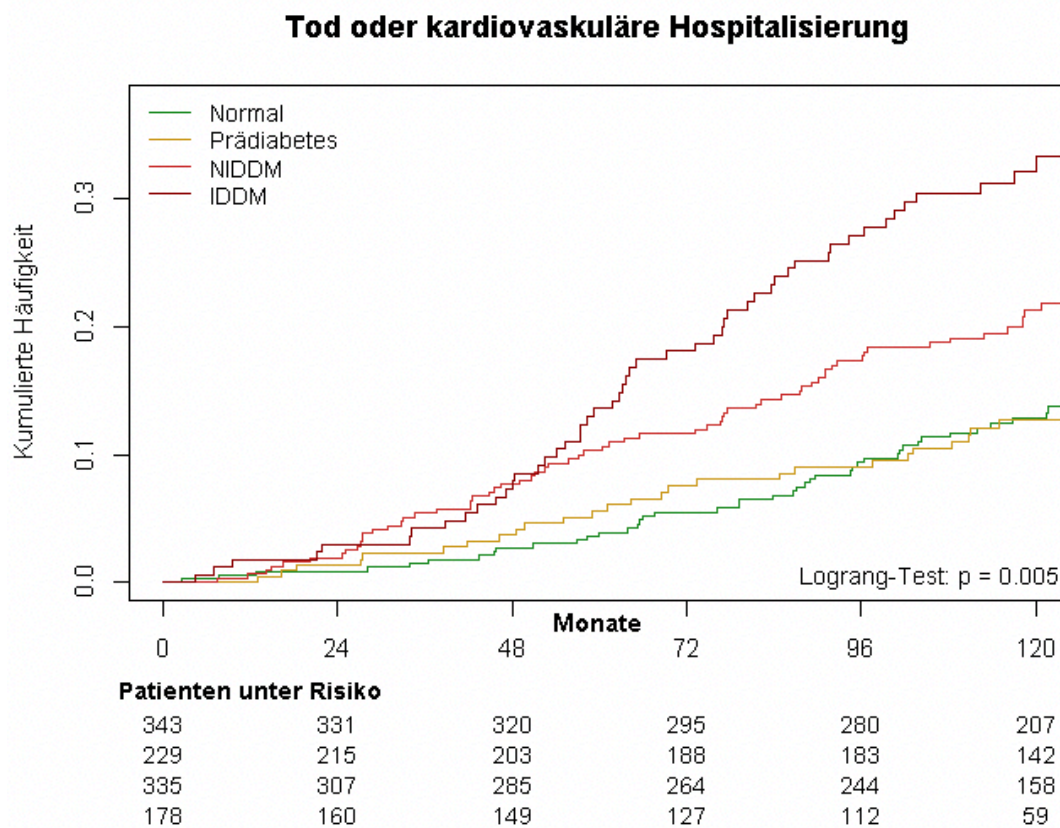


Abb. 7: Dargestellt ist die Zeit bis zum Tod oder einer kardiovaskulären Hospitalisierung im Verlauf von zehn Jahren.

### 3.3 Einfluss des Diabetes mellitus Typ II auf die Herzinsuffizienz

Wie bereits angedeutet, ließ sich kein linearer Zusammenhang zwischen dem Progress des T2DM und der Herzinsuffizienz feststellen. Definiert wurde die Verschlimmerung der Herzinsuffizienz als

- Jahr der Erstdiagnose der Herzinsuffizienz nach Registrierung
- Tod durch Pumpversagen
- und Hospitalisierung wegen dekompensierter Herzinsuffizienz.

Bei den 1085 Studienprobanden wurde bei 7% eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz festgestellt, von denen zusätzlich 7% eine Verschlechterung des T2DM erfuhren. Der Zusammenhang zwischen dem Progress der beiden Erkrankungen war schwach. Es ergab sich eine OR von 1,5, sodass man nicht mit Sicherheit eine klare Prädiktion vornehmen konnte. Bei den kardiovaskulären Interventionen (koronare Revaskularisierung, Klappen-OPs, Schrittmacher-Implantation etc.) ließ sich bei den einzelnen Gruppen kein Unterschied erkennen. Bei allen Gruppen musste das Geschlecht als Confounder berücksichtigt werden. Es stellte sich heraus, dass sich zwar das Niveau des Anstiegs bezogen auf die Mortalität unterschied, nicht aber der qualitative Verlauf (Abb. 8).

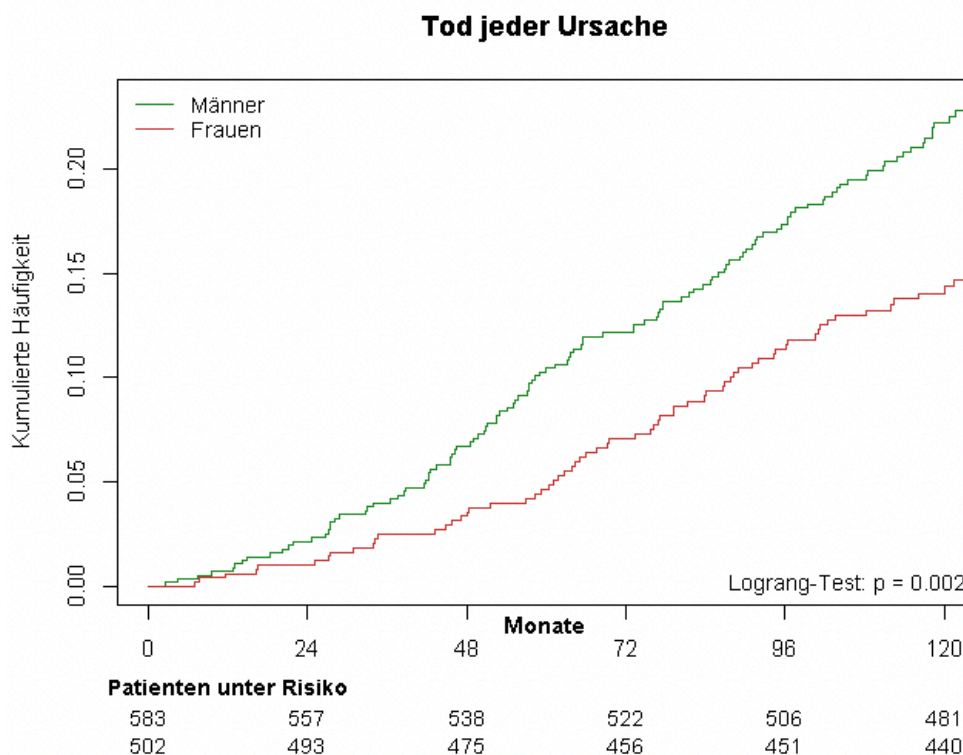


Abb. 8: Abhängigkeit der Mortalität vom Geschlecht im 10-Jahres-Verlauf.

### 3.4 Echoparameter bei Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus II

Als maßgebliche echokardiographische Variablen zur Beurteilung von kardialen Strukturen und der daraus abgeleiteten Funktionsparameter wurden  $E/e'$  (Füllungsindex), IVS (interventrikuläre Septumdicke), LVPW (linksventrikuläre Hinterwand), LA (linker Vorhof) und LVMI (linksventrikulärer Masseindex) festgelegt. Es wurde das  $E/e'$ -Verhältnis von Überlebenden mit denen der Verstorbenen zum letzten Nachuntersuchungszeitpunkt verglichen und dieses getrennt für alle vier T2DM-Gruppen bestimmt. Eindrücklich war, dass die Nicht-Diabetiker vor dem Versterben ein signifikant erhöhtes  $E/e'$  aufwiesen, verglichen mit dem letzten Untersuchungsergebnis der Überlebenden. Dieses Ergebnis schwächte sich für die anderen Gruppen deutlich ab, blieb aber für die IDDM-Gruppe klinisch relevant. Bei der Septumdicke konnten wir zeigen, dass diese nach zehn Jahren um etwa 0,5 mm (95%-KI 0,35-0,66  $p < 0,001$ ) zunahm. Klassifizierte man nach den einzelnen Gruppenzugehörigkeiten, dann ließ sich ein zusätzlicher Effekt erkennen. Die IDDM-Gruppe erfuhr eine Dickenzunahme um weitere 0,6 mm (95%-KI 0,26-0,85  $p < 0,001$ ) im Vergleich zu Patienten mit normaler Glukosetoleranz. Besonders beachtlich wurde dies im Vergleich mit der Prädiabetes-Gruppe welche nur einen Zuwachs von 0,2 mm (95%-KI -0,07-0,45  $p = 0,143$ ) erfuhr und der NIDDM-Gruppe mit 0,4 mm (95%-KI 0,20-0,68  $p < 0,001$ ) (vgl. Abb. 9). Es spielte also nicht nur die Zunahme der Masse proportional zum Alter eine entscheidende Rolle, sondern zusätzlich noch ein diabetischer Stoffwechsel.

**Verlauf der interventrikulären Septumdicke (end-diastolisch)**

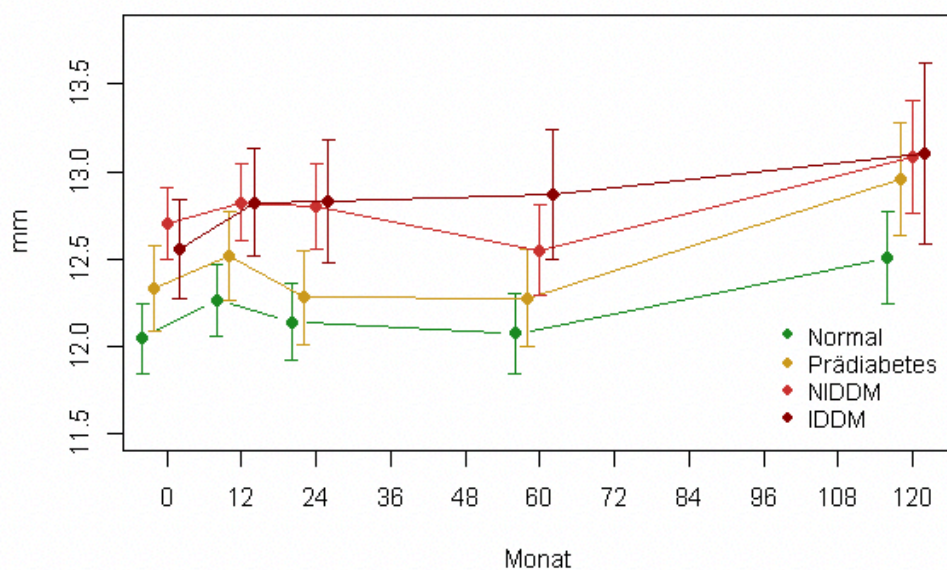


Abb. 9: Dargestellt ist die Änderung der Septumdicke im Verlauf von zehn Jahren.



### 3. Ergebnisse

Die linksventrikuläre Hinterwand wies im Mittel einen Wert von 11,6 mm (95%-KI 11,4-11,8) auf. Dieser Wert lag leicht über dem Normwert im M-Mode. Über den Beobachtungszeitraum ließ sich eine Zunahme der Hinterwand (PW) von 0,55 mm (95%-KI 0,4-0,69 p<0,001) verzeichnen, unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit. Die Unterschiede wurden in den einzelnen Gruppen noch deutlicher (Abb. 10). Dabei schnitt die Prädiabetes-Gruppe noch moderat ab (0,15 mm zusätzlich, 95%-KI -0,1-0,4 p=0,152). Hingegen konnte man in der Diabetes-Gruppe einen deutlichen Zuwachs erkennen. Die NIDDM-Gruppe lag mit durchschnittlich zusätzlichen 0,5 mm (95%-KI 0,3-0,7 p<0,001) noch unter der IDDM-Gruppe mit 0,7 mm (95%-KI 0,5-1,0 p>0,001). Es zeigte sich, dass Diabetiker im Verlauf der Studie eine signifikant höhere Zunahme des linksventrikulären Durchmessers und der linksventrikulären Masse aufwiesen.

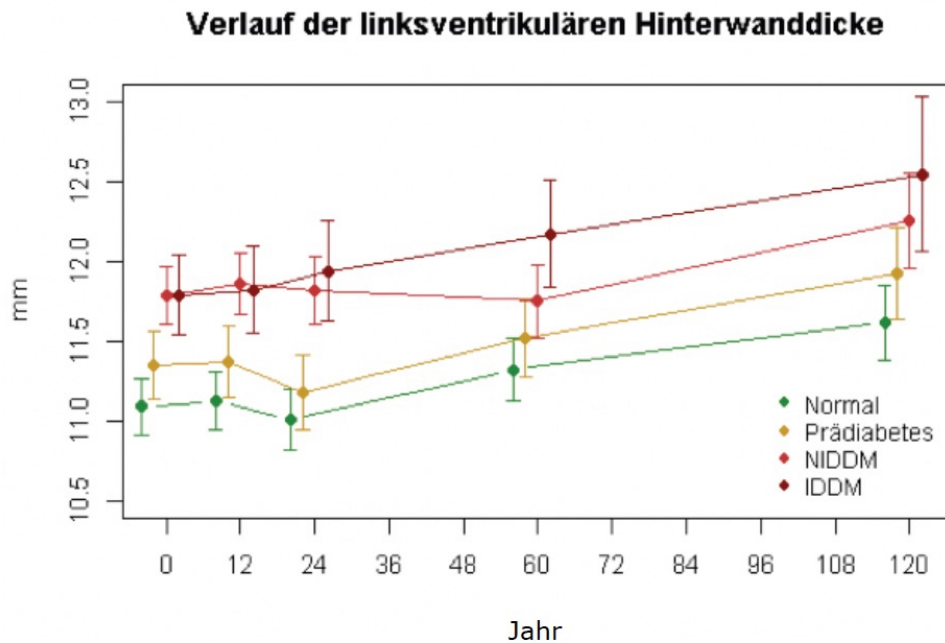


Abb. 10: Dargestellt ist die Änderung der Hinterwand im Verlauf von zehn Jahren.

Die Vorhofgröße - als weiterer Indikator einer diastolischen Herzinsuffizienz - zeigte sich bei unseren Probanden ebenfalls erhöht (42,6 mm, 95%-KI 41,9-43,3 p<0,001). Wir verzeichneten eine Zunahme bis zum fünften Jahr von 1,3 mm (95%-KI 1,0-1,7 p<0,001) (Abb. 11).

**Veränderung des linksatrialen endsystolischen Durchmessers**

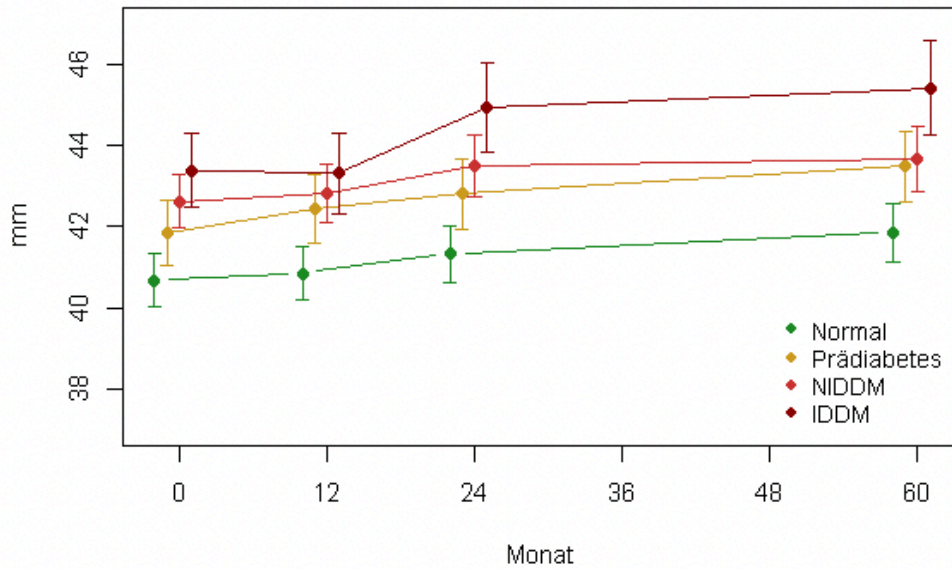


Abb. 11: Dargestellt ist die Änderung des LA<sub>ES</sub>-Durchmessers im Verlauf von zehn Jahren.

Der linksventrikuläre Masseindex war zu allen Zeiten in der Prädiabetes-Gruppe bzw. Diabetes-Gruppe höher als bei Normalpatienten (Abb. 12). Im Verlauf kam es zu einem leichten Abfall des LVMI.

**Veränderung des LV-Masse-Indizes**

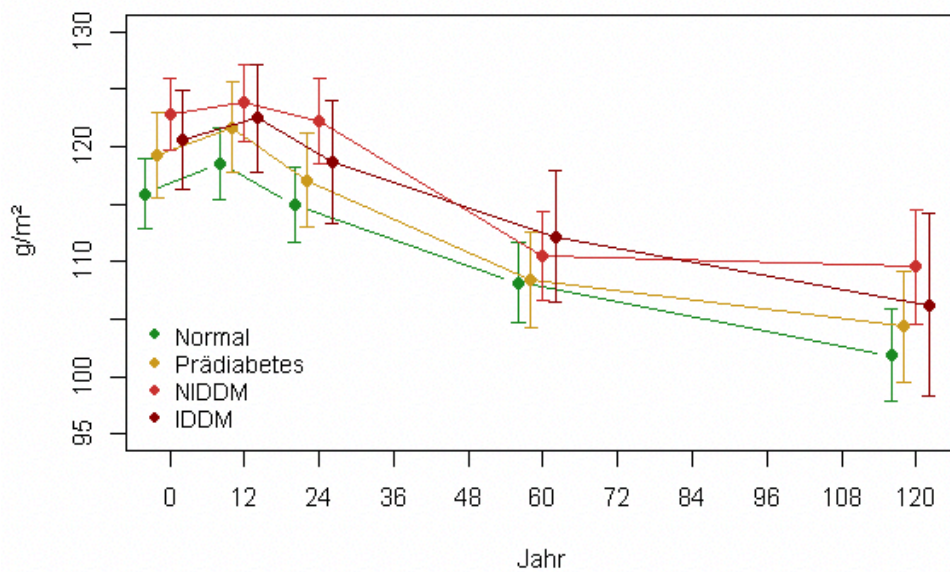


Abb. 12: Dargestellt ist die Veränderung des LVMI während der zehnjährigen Nachbeobachtungsphase.

### 3.5 Veränderungen von IVS und LVPW

Wie bereits beschrieben, wurde bei den Probanden eine Zunahme der Septumdicke und der Hinterwand im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraums festgestellt. Nun wurden diese Werte nochmals speziell in Bezug auf den HbA<sub>1c</sub>-Wert untersucht, und es konnte gezeigt werden, dass die Dickenzunahme abhängig von den HbA<sub>1c</sub>-Quartilen war (Abb. 13). Bei der Darstellung des Zusammenhangs von Diabetes-Gruppe und HbA<sub>1c</sub>-Quartilen wurde bereits festgestellt, dass mehr als die Hälfte der Patienten in der IDDM-Gruppe einen HbA<sub>1c</sub>-Wert >5,34% aufwiesen. Zusätzlich wurde erkannt, dass diese Patienten auch ein signifikant dickeres Septum hatten. Die Zunahme belief sich nach zehn Jahren und ohne Beachtung der Gruppenzugehörigkeit auf 0,5 mm (95%-KI 0,3-0,7 p<0,001) und nochmals 0,4 mm (95%-KI 0,1-0,7 p=0,005) bei Probanden mit einem höheren HbA<sub>1c</sub> des vierten Quartils und um 0,4 mm (95%-KI 0,1-0,7, p=0,007) im dritten Quartil. Das zweite Quartil wies im Vergleich zum ersten einen mittleren Wert von 0,03 mm (95%-KI -0,27-0,33, p=0,834) auf. Gleiche Effekte wurden auch für die Dickenzunahme der Hinterwand beobachtet. Die Durchmesser nahmen in den beiden oberen HbA<sub>1c</sub>-Quartilen signifikant mehr zu als im ersten: im dritten Quartil um 0,4 mm (95%-KI 0,04-0,8, p=0,029) und im vierten Quartil um 0,43 mm (95%-KI 0,04-0,8, p=0,032). Im zweiten Quartil zeigte sich im Vergleich zum ersten Quartil kein Unterschied (-0,04mm, 95%-KI -0,43-0,35, p=0,856).

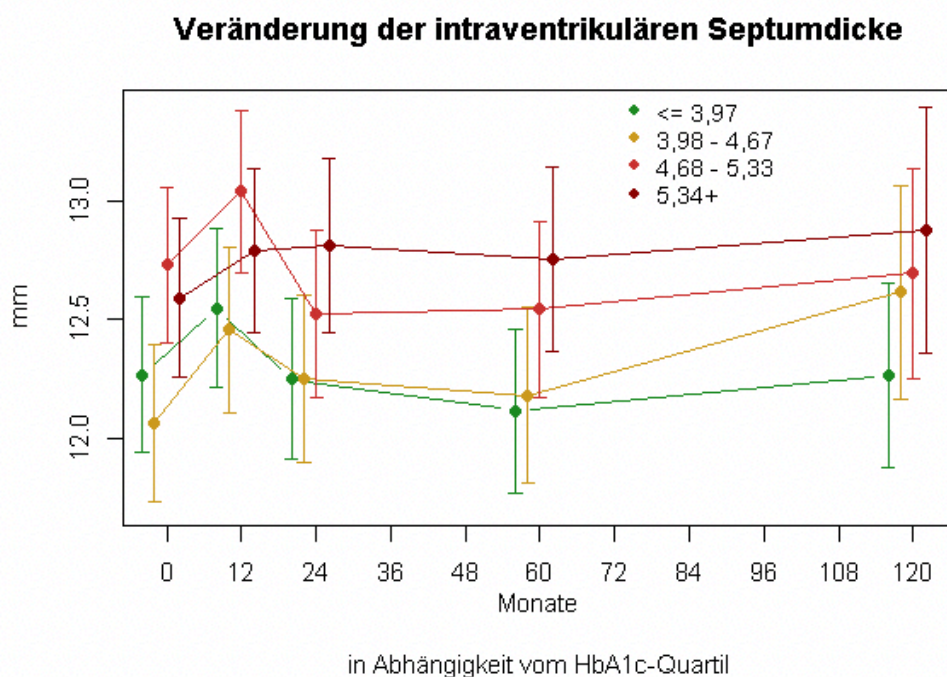


Abb. 13: Dargestellt ist die Änderung des IVS in [mm] in Abhängigkeit von der HbA<sub>1c</sub>-Quartile im Verlauf von zehn Jahren.

### **4. Diskussion**

In der vorliegenden Studie werden die Ergebnisse einer Kohortenstudie im Quer- und Längsschnitt aus den Daten der DIAST-CHF-Studie vorgestellt. Das Studiendesign war charakterisiert durch ein prospektives Vorgehen, bei dem Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren über einen langen Zeitraum beobachtet wurden. Ziel dieses Studiendesigns war es, den Zusammenhang einer bestimmten Exposition mit einer spezifischen Erkrankung festzustellen. Ein großer Vorteil einer solchen Studie ist die direkte Inzidenzbeurteilung; die Häufigkeit von Neuerkrankungen kann bei den Personen mit und ohne Exposition unmittelbar verglichen werden. In einer Inzidenzstudie wird die zu erforschende Einflussgröße über einen gewissen, vorher festgelegten Zeitraum analysiert und beobachtet, bei welchen Personen welche Ereignisse eintreten. Dies setzt voraus, dass die Probanden in regelmäßigen Abständen begutachtet werden, um zu vermeiden, dass die Ergebnisse durch Erinnerungslücken seitens der Patienten verfälscht werden. Dies wiederum hat den Nachteil, dass die Studienteilnehmer sehr lange begleitet und beobachtet werden müssen, was sowohl einen großen finanziellen als auch zeitlichen Aufwand bedeutet. Ursachen eines bestimmten Leidens können in solchen Studiendesigns erst nach Monaten oder Jahren, abhängig von der zu untersuchenden Krankheit, eintreten.

Kohortenstudien lassen sich gut vergleichen, da sie oft nach ähnlichem Prinzip aufgebaut sind. Zahlreiche Studien zeichneten sich durch größere Kohortenzahlen aus und konnten besser mit unserer Studie verglichen werden als kleinere Fallzahlen. Aguilar et al. (2009) untersuchten retrospektiv 5815 Veteranen, Stratton et al. (2000) 3642 Probanden und Thrainsdottir et al. (2005) untersuchten 21 Jahre lang insgesamt 19381 Patienten mit einer Nachbeobachtungsrate von 65-77%. Die zuletzt genannte Studie stammt aus Reykjavik/Island und ist aufgrund der großen Fallzahl mit langer Nachbeobachtungszeit und -rate hervorzuheben. Derartige Studien liefern zuverlässige Daten und eignen sich zum Vergleich mit unserer Studie. Auch Deedwania et al. (2013) untersuchten über einen langen Zeitraum von 13 Jahren 4602 ältere Probanden, Varela-Roman et al. (2005) beobachteten 1659 Patienten und Elder et al. (2016) in einer Studie aus Schottland berichteten retrospektiv über 1447 Patienten. Ebenfalls retrospektiv informierten Blecker et al. (2016) über 4723 US-amerikanische Probanden und Cheng et al. (2010) über 4062 Teilnehmer aus der Framingham-Heart-Study.

Epidemiologische Studien wiederum geben Aufschluss über die allgemeine Gesundheit der Bevölkerung. Sie werden oft zufällig in einem Landstrich ausgewählt und haben oft nur

#### 4. Diskussion

grobe Einschlusskriterien, beispielsweise das Alter (>18 Jahre). Ein bekanntes Beispiel stellte die EpiPorto-Studie (*Epidemiological Research in Portugal*) (1999-2013) dar, welche Daten über die diastolische Funktion von 925 Erwachsenen im Alter von mindestens 45 Jahren bei Prähypertonus lieferte (Ladeiras-Lopes et al. 2017).

Querschnittsstudien wie Shah et al. (2011) oder Kawata et al. (2015) geben Aufschluss über die Prävalenz des T2DM bzw. komorbider Herzerkrankungen, können aber keine Aussage bezüglich des Verlaufs treffen.

Deutlich kleinere Fallzahlen lieferten Eshaghian et al. (2006) mit 123 Teilnehmern, Atas et al. (2014) mit 80 Probanden, Levelt et al. (2016) mit 66 Studienteilnehmern oder Leung et al. (2017) mit 50 Patienten. Studien mit kleiner Kohortengröße sind dabei aber nicht unbedingt weniger aussagekräftig. Oft sind die Einschlusskriterien strenger und eine spezifischere Gruppe wird untersucht. Beispielsweise fokussierten Whalley et al. (2009) die Studie auf die Erfassung übergewichtiger Mädchen im Alter von 12-18 Jahren mit einem Diabetes mellitus Typ I oder II. Verglichen wurde mit einer gesunden Kontrollgruppe, die zum Teil normal- und zum Teil übergewichtig war. Es wurden die Auswirkungen auf spezielle echokardiographische Parameter untersucht. Die weiblichen Jugendlichen aus dieser Studie durften keine Vorerkrankungen aufweisen und bekamen allesamt kein Insulin. In der genannten Studie von Whalley und Mitarbeitern konnten Rückschlüsse auf kardiale Auffälligkeiten bei Mädchen mit T2DM gezogen werden. An T2DM erkrankte Mädchen hatten bereits präklinisch echokardiographische Auffälligkeiten (LV (linker Ventrikel)-Masse  $170,3 \pm 32,9$  g, LVEDD  $5,42 \pm 0,36$  cm, LVESD  $3,5 \pm 0,42$  cm), auch wenn noch keine Begleit- und Folgeerkrankungen vorhanden waren.

Ein weiteres Beispiel lieferte die Studie von Maiello et al. (2017). Es handelt sich ebenfalls um eine Kohortenstudie, in der 556 postmenopausale Frauen untersucht wurden, von denen 100 Frauen keinen T2DM aufwiesen und als Kontrollgruppe fungierten. Auch hier gab es stringente Ausschlusskriterien, wie z. B. eine Ejektionsfraktion <50%, Vorhofflimmern oder ein bekannter Herzklappenschaden.

Ebenfalls wurden Übersichtsartikel und Metaanalysen zum Vergleich herangezogen. Metaanalysen bieten den Vorteil, dass eine breite Datenbasis berücksichtigt und eine empirische Auswertung verschiedener Arbeiten bei ähnlichen Einschluss- und Fragestellungen geleistet wird. Übersichtsarbeiten, die sich schwerpunktmäßig mit dem Zusammenhang von Herzerkrankung und T2DM beschäftigen, wurden etwa von Tabák et al. (2012), Paneni et al. (2013) oder Bahtiyar et al. (2016) veröffentlicht.

#### 4. Diskussion

In einer umfangreichen Übersichtsarbeit berichteten Fang et al. (2004) über strukturelle und funktionelle Herzerkrankungen bei Diabetikern und lieferten Hinweise auf eine nosologische Abgrenzung der diabetischen Kardiomyopathie. Im Kontext von Arbeiten zum Thema T2DM und Herzinsuffizienz tauchten immer wieder Interventionsstudien auf, die epidemiologische Fragestellungen beantworteten. Lehrke und Marx (2017) gaben eine Übersicht über Einfluss von SGLT2-Hemmern. Daten aus der I-PRESERVE-Studie (*Irbesartan In Heart Failure With Preserved Ejection Fraction*) mit einem medianen Follow-up-Zeitraum von 4,1 Jahren bestätigten unsere Ergebnisse (Kristensen et al. 2017). Die Vergleichbarkeit mit anderen Studien wurde oft durch verschiedene Ein- und Ausschlusskriterien erschwert. Die breite Fächerung der Einschlusskriterien (manifestes T2DM, prädiabetische oder normale Stoffwechsellage, kardiovaskulären Begleiterkrankung, voroperierte Herzen) ermöglichte es, eine große Zahl an Probanden zu gewinnen, die wiederum einen Überblick über den Querschnitt der Bevölkerung mit den jeweiligen kardiovaskulären Krankheitsbildern bot. Ein Nachteil dieser Methode war jedoch, dass Patienten mit schlechtem Gesundheitszustand ebenso eingeschlossen wurden wie Studienteilnehmer in subjektiver und objektiver Gesundheit. Breitere 95%-Konfidenzintervalle einzelner Echoparameter spiegelten diesen Aspekt wieder. Der LVMI beispielsweise imponierte bei unseren Patienten mit einem Wert von  $3,88 \text{ g/m}^2$  mit einem 95%-KI von  $-0,36$  bis  $8,13$ . Probanden mit kardiovaskulären Vor- und Begleiterkrankungen unterschiedlichen Ausmaßes wurden hingegen in zahlreichen Studien ausgeschlossen, z. B. beobachteten Somaratne et al. (2011) 294 Patienten (Altersdurchschnitt  $58 \pm 11$  Jahre) und schlossen kardiovaskuläre Risikofaktoren generell aus. Fontes-Carvalho et al. (2015a) berichteten über 1063 Probanden im Alter von  $62,2 \pm 10,6$  Jahren mit dem Ausschluss kardialer Vorerkrankungen wie Myokardinfarkte, und Kawata et al. (2015) über 67 Probanden im Alter von  $57 \pm 12$  Jahren und einer Kontrollgruppe mit 14 Patienten im Alter von  $56 \pm 10$  Jahren, als Ausschluss galt nicht nur eine kardiovaskuläre Vorerkrankung, sondern es wurde auch eine EF von min. 50% gefordert. Wahrscheinlich muss bei der Analyse o.g. Studien mit insgesamt gesünderen Probanden gerechnet werden, die weniger Hospitalisierung aufweisen und deren Echoparameter eher im Bereich der Norm liegen.

Da der T2DM oft mit Übergewicht bis hin zur Fettleibigkeit assoziiert ist ergeben sich weitere Probleme für das Herz-Kreislauf-System, die von Hypertonie über die Arteriosklerose bis zum Gefäßverschluss führen können. From et al. (2006) zeigten, dass die Probanden mit T2DM nicht nur deutlich übergewichtiger waren (BMI von  $29 \pm 8 \text{ kg/m}^2$ ) als die Patienten ohne T2DM (BMI von  $26 \pm 6 \text{ kg/m}^2$ ), sondern auch durchschnittlich zwei Jahre jün-

#### 4. Diskussion

ger (T2DM  $75 \pm 12$  Jahre, kein T2DM  $77 \pm 12$  Jahre). Auch Aguilar et al. (2009) berichteten über hohe BMI-Werte über  $31 \text{ kg/m}^2$  in den einzelnen HbA<sub>1c</sub>-Quartilen. Zu ähnlich hohen Werten gelangten auch Elder et al. (2016) (BMI 29,3, 95%-KI 25,7-33). Whalley et al. (2009) untersuchten adipöse Mädchen im Alter von 12-18 Jahren mit T2DM und einem mittleren BMI von  $38,3 \text{ kg/m}^2$ .

Problematisch wurde die Auswertung im Hinblick auf die Herzfunktion, da man bei solch hohen Werten nur schwer differenzieren konnte, ob und inwieweit der T2DM ursächlich für einen Schaden der Herzfunktion war oder ob die Herzerkrankung ihre Ursache im Übergewicht fand. Daher ist es zweckmäßig, für derartige Fragen auf Kohortenstudien mit langer Nachverfolgungszeit zurückzugreifen. Leung et al. (2017) untersuchten den Zusammenhang zwischen der Herzfunktion, festgemacht an bestimmten Parametern wie LVMI, PW, LV<sub>ES</sub> und dem Diabetes-Adipositas-Stadium. Die Probanden wurden in drei Gruppen unterteilt, von denen die erste Gruppe weder eine Gewichtsreduktion noch eine Blutzuckeroptimierung erfuhr, die zweite unter Kontrolle des Blutzuckers stand ohne Beachtung des Körpergewichts und die dritte sowohl Gewicht verlor als auch eine Blutzuckereinstellung bekam. Dabei wurde gezeigt, dass die Patienten mit Intervention in Bezug auf T2DM und Körpergewicht oder nur T2DM eine deutliche Abnahme der LVMI erlebten: In Gruppe Drei zu Beginn der Studie  $90,1$  ( $75,4$ - $104,8$ ), in der Nachverfolgung  $75,6$  ( $64,6$ - $86,5$ ), in Gruppe Zwei (LVMI zu Beginn  $93,5$  ( $83,1$ - $103,9$ ), Nachverfolgung  $89,2$  ( $81,4$ - $97,0$ )). Dagegen konnte für die Gruppe Eins gezeigt werden, dass sich Übergewicht und schlechte Blutzuckereinstellung negativ auf den Masseindex auswirkten (LVMI zu Beginn  $78,9$  ( $68,6$ - $89,3$ ), Nachverfolgung  $83,3$  ( $75,5$ - $91,0$ )).

Der Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz wurde in den vergangenen Jahren von diversen Studien untersucht. Bereits 1972 wurde von Rubler et al. der Begriff der diabetischen Kardiomyopathie (*diabetic cardiomyopathy*) geprägt, der seither immer wieder in Publikationen auftaucht, so bei Bando und Murohara (2014) sowie Ernande und Derumeaux (2012). Zwar sind die beiden Erkrankungen an sich häufig, das gemeinsame Auftreten aber eher weniger. Rubler et al. (1972) verdeutlichten mit dem Begriff der diabetischen Kardiomyopathie die Wichtigkeit der beiden Erkrankungen und die Notwendigkeit, die Koexistenz in die Therapieentscheidungen einfließen zu lassen. Als „nonfrequent, unexciting disease“ und „easy to treat“ erhielt die Erkrankung in der Kardiologie zum Teil wenig Beachtung (vergleiche hierzu Mellbin et al. 2010). Es ist aber inzwischen bewiesen, dass die Insulinresistenz als entscheidender Pathomechanismus des T2DM nicht nur in einem Organ wirkt, sondern in vielen Organsystemen eine Rolle spielt, darun-

#### 4. Diskussion

ter auch dem Skelettmuskel, der Leber und nicht zuletzt dem Herzmuskel. MicroRNAs tragen mit dazu bei, dass vaskuläre Reparaturmechanismen zu diabetischen Gefäßschäden mit nachfolgender Inflammation führen (Paneni et al. 2013).

Mit Beginn unserer Studie hatten 21% der Probanden noch keinen manifesten T2DM entwickelt, sondern litten an einer prädiabetischen Stoffwechsellage. Der Zusammenhang zwischen gestörter Glukosetoleranz oder gestörter Nüchtern glukose mit der Entwicklung eines T2DM wurde mehrfach beschrieben und Patienten mit Prädiabetes sind als Risikogruppe für Interventionsstudien zur Diabetesprävention in randomisierten Studien untersucht worden (Perreault et al. 2014). Ab dem zweiten Beobachtungsjahr zeigte die Prädiabeteskohorte der vorliegenden Studie zunehmend häufig einen NIDDM oder IDDM. Das Risiko war im Gegensatz zu den Teilnehmern ohne Prädiabetes nach zehn Jahren sechsfach erhöht: Es entwickelte sich zu 11% ein NIDDM, wenn ein Prädiabetes vorlag, zu 9% ein IDDM, wenn ein NIDDM bestand. Auch Tabák et al. (2012) sprachen von einem erhöhten Risiko (5-10%), einen manifesten T2DM zu entwickeln, wenn eine Vorstufe bestand. Die Ergebnisse ihrer Untersuchung ähnelten den Beobachtungen aus unserer Studie. Tuomilehto et al. (2001) konnten zeigen, dass Patienten mit einer gestörten Glukosetoleranz durch eine Veränderung ihres Lebensstils den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen können. Ohne Intervention wurde bei 6% der Patienten ein Erkrankungsprogress mit einer Verschlechterung des T2DM festgestellt. Wurde jedoch eine Gewichtsreduktion erzielt, entwickelten lediglich 3% einen T2DM. Die Kohorte der zugrunde liegenden Studie stammte aus der diabetes prevention study (1999) und wurde von Eriksson et al. (1999) erstmals veröffentlicht. Tuomilehto et al. (2001) selektierten hinsichtlich Adipositas und ein BMI  $\geq 25$  galt als Einschlusskriterium. Die Interventionsgruppe wies einen BMI von  $31,3 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$  auf, die Kontrollgruppe von  $31,0 \pm 4,5 \text{ kg/m}^2$ .

Interessanterweise konnten wir zeigen, dass sich die Gruppe der Nicht-Diabetiker und Prädiabetiker in Bezug auf die kardiovaskulären Ereignisse nicht signifikant unterschieden. Auch die Gruppe der Diabetiker (NIDDM oder IDDM) hatte deutlich weniger Ereignisse als erwartet. Im Gegensatz dazu berichteten MacDonald et al. (2008b) über signifikante Unterschiede zwischen Diabetikern (n=2163) und Nicht-Diabetikern (n=5436), insbesondere für kardiovaskulären Tod oder Hospitalisierung, bezogen auf 1000 Patientenjahre. Probanden mit T2DM verstarben häufiger an Herzinsuffizienz als Nicht-Diabetiker (30,7 versus 18,3,  $p < 0,001$ ) und wurden auch deutlich häufiger aufgrund der Herzinsuffizienz stationär behandelt (306,5 versus 207,4,  $p < 0,001$ ). From et al. (2006) lieferten weitere relevante Ergebnisse bezogen auf das relative Risiko (RR) als Diabetiker zu versterben bei



#### 4. Diskussion

gleichzeitigem Vorliegen einer KHK. Probanden mit T2DM und ohne klinisch manifeste KHK hatten ein höheres RR (1,79 mit 95%-KI 1,33-2,41) zu versterben, als Patienten mit T2DM und KHK (RR=1,11, 95%-KI 0,81-1,51,  $p=0,012$ ). Auch Aguilar et al. (2009) bestätigten das höhere Risiko für Diabetiker, an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben. Insbesondere im Bereich der mittleren Blutzuckererhöhung (HbA<sub>1c</sub> im Bereich zwischen 7,1% und 7,8%,  $n=1092$ ) lag die adjustierte HR für einen kardialen Tod bei 0,73 (95%-KI 0,61-0,88,  $p=0,001$ ) im Gegensatz zu Probanden mit HbA<sub>1c</sub>-Werten  $\leq 6,4\%$ .

Myokardinfarkte und Apoplexie gehören zu den Erkrankungen, die bei Diabetikern gehäuft auftraten, da die Insulinresistenz zu endothelialer Dysfunktion mit Inflammation führte (Paneni et al. 2013). Bei Prädiabetikern war diese Dysfunktion wenig bedeutsam, lediglich der veränderte Glukosehaushalt war auffällig. Eher außergewöhnlich war deshalb, dass sich die Diabetiker ungeachtet der Medikation im Bezug auf ein Ereignis (Myokardinfarkt oder Apoplex) nicht signifikant unterschieden zu Prä- und vor allem Nicht-Diabetikern (für Myokardinfarkt normale Glukosetoleranz 3,5%, Prädiabetes 3,1%, NIDDM 3%, IDDM 5,1%; für Apoplex normale Glukosetoleranz 4,7%, Prädiabetes 3,9%, NIDDM 4,2%, IDDM 3,9%). Trotz einem unterschiedlichen Risikoprofil zeigte sich die Risikoverteilung ähnlich.

Erklärungsansätze könnten hier in der hausärztlichen Überwachung liegen. Die Vermittlung unserer Studienteilnehmer erfolgte durch Allgemeinmediziner und Fachärzte der Kardiologie. Somit waren regelmäßige hausärztliche Kontrollen gewährleistet. Vor allem die Patienten aus der Diabetes-Gruppe wurden, u. a. bedingt durch den Medikamentenverbrauch, enger kontrolliert als die vermeintlich Gesunden aus der Nicht- und Prädiabetikergruppe. Es ist daher möglich, dass jene Gruppe weniger häufig durch kardiovaskuläre Besonderheiten auffiel und deshalb auch weniger Vorsorge erhielt als kranke Patienten der anderen Gruppe. MacDonald et al. (2008b) beschrieben das höhere Risiko für Diabetiker, einen Myokardinfarkt oder Apoplex zu erleiden, allerdings hatten deren Patienten eine symptomatische chronische Herzinsuffizienz mit HFpEF oder HFrEF. Hingegen zeigten unsere Patienten deutlich weniger Auffälligkeiten bezogen auf Herzinsuffizienz oder KHK. Es ist denkbar, dass diese zusätzliche Einschränkung bei allen Patienten die hohe Rate an kardiovaskulären Erkrankungen bei MacDonald et al. (2008b) ausmachte.

Paneni et al. (2017) berichteten über das steigende Risiko der makrovaskulären Komplikationen mit steigendem Blutzucker (72% der Ereignisse wurden bei Probanden gefunden, deren HbA<sub>1c</sub> zwischen 5% und 6,5% lag). Zwar konnten viele Studien zeigen, dass eine Reduktion des HbA<sub>1c</sub> zu einem Absinken des kardiovaskulären Risikos führte, aber auch

#### 4. Diskussion

hier handelte es sich um ein weites Spektrum: Stratton et al. (2000) verzeichneten eine Reduktion von 37% für mikrovaskuläre Komplikationen und 21% für kumulative Endpunkte oder Tod, Buse et al. (2007) fanden eine Reduktion der Herz-Kreislaufkrankungen um 18% pro Prozentpunkt HbA<sub>1c</sub> und Paneni et al. (2017) um 16%. Unumstritten ist also der Einfluss des HbA<sub>1c</sub> auf das kardiovaskuläre Risiko, ein linearer Zusammenhang konnte aber keineswegs festgestellt werden.

Es war an diesem Punkt schwierig, die genannten Daten eindeutig auf unsere Studie direkt anzuwenden, da ein Absinken des HbA<sub>1c</sub> kein primäres Studienziel war, sondern lediglich im Rahmen der Beobachtungsstudie regelmäßige Kontrollen durchgeführt wurden. Die Einstellung der Laborparameter wurde weiterhin seitens der behandelnden Hausärzte unternommen. Was aber vermutet werden kann ist, dass ein Nicht-Absinken des HbA<sub>1c</sub> eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos bedeutet und man im Umkehrschluss davon ausgehen kann, dass die vorliegenden Daten den positiven Zusammenhang von niedrigem HbA<sub>1c</sub> und einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos untermauern würden. Dies bleibt an dieser Stelle aber nicht vollends bestätigt.

Vor allem die Sterblichkeit betreffend waren Patienten, die unter IDDM litten, mit einem höheren Risiko behaftet. Die kumulative Mortalität jeder Ursache war bei Patienten mit T2DM gegenüber Nicht-Diabetikern erhöht (14.3% versus 9.9%,  $p < 0.001$ ) (Cavender et al. 2015). MacDonald et al. (2008b), Thrainsdottir et al. (2005) und Bahtiyar et al. (2016) sprachen von einem erhöhten Risiko, an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben. MacDonald et al. (2008b) unterschieden bei Probanden aus der CHARM-Studie (*Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*) (2003) mit 7599 Probanden nochmals zwischen HFpEF und HFrEF und konnten zeigen, dass die Sterblichkeits- und Hospitalisierungsrate in der Diabetesgruppe für HFrEF bei 50,3% und HFpEF bei 35,9% lag, im Gegensatz zur Nicht-Diabetesgruppe mit Sterblichkeits- und Hospitalisierungsraten für HFrEF von 33,8% bzw. HFpEF von 18,% ( $p = 0,0009$ ).

Nach Adjustierung auf die T2DM-Gruppe wurde das höhere Sterblichkeitsrisiko für IDDM-Patienten auch in der DIAST-CHF Kohorte erkennbar. Wir konnten zusätzlich die Unterschiede in den einzelnen Gruppen verdeutlichen und zeigen, dass die Insulinpflicht ein prognostisch ungünstiger Faktor war, während die Prognose bei Prädiabetes besser verlief. Da aber ein nicht zu vernachlässigender Prozentsatz der Prädiabetiker einen NIDDM und IDDM entwickelte, wäre die Schlussfolgerung falsch, dass ein Prädiabetes weniger therapiebedürftig sei. Durch die Aufteilung der Studienteilnehmer zu einer Gruppe (Prädiabetes, NIDDM, IDDM) wurde in der vorliegenden Arbeit deutlich, dass Probanden

#### 4. Diskussion

mit NIDDM im Vergleich zu IDDM in der kumulativen Mortalität eine höhere Überlebenszeit aufwiesen. Ein Unterschied zwischen den Nicht-Diabetikern und Prädiabetikern war interessanterweise bezogen auf die kumulative Mortalität nicht signifikant festzustellen.

Ein T2DM ging nicht zwangsläufig mit einer Herzinsuffizienz einher und eine Verschlechterung des T2DM bei Vorhandensein beider Erkrankungen nicht unabwendbar mit einer Dekompensation der Herzinsuffizienz. Andere Studien gingen diesbezüglich noch weiter und konnten keinen signifikanten Einfluss des Prädiabetes auf die Entwicklung einer Herzinsuffizienz nachweisen (Deedwania et al. 2013). Unsere Ergebnisse stützten diese Beobachtung nicht. Sie wiesen eher darauf hin, dass sowohl die prädiabetische als auch die diabetische Stoffwechsellage entscheidende Faktoren für den Progress einer Herzerkrankung darstellten, wenngleich nicht unbedingt der Herzinsuffizienz an sich. Entscheidend blieb weiterhin die Diabetes-Gruppenzugehörigkeit (NIDDM oder IDDM).

Höhere Blutglukosewerte bedingten zwar ein höheres Risiko für Herzinsuffizienz, interessanterweise hatten zu niedrige HbA<sub>1c</sub>-Werte aber einen ähnlichen Effekt. Eshaghian et al. (2006) zeigten, dass Patienten mit einem HbA<sub>1c</sub> Wert  $\leq 7\%$  sogar eine erhöhte Gesamtmortalität aufwiesen im Vergleich zu Probanden mit höheren Werten (HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7\%$ ) (35% versus 20%, HR 2,6, 95%-KI 1,3-5,2,  $p < 0,01$ ). In unserer Studie konnte man erkennen, dass sich die HbA<sub>1c</sub>-Werte von Nicht-Diabetikern zu Prädiabetikern, NIDDM und IDDM immer weiter erhöhten. Unsere Patienten hatten ebenfalls ein steigendes Risiko, in jeder Gruppe eine Herzinsuffizienz zu entwickeln. Einerseits waren unsere Probanden strenger in ein hausärztliches (und auch kardiologisches) Versorgungsprogramm eingebunden und fielen deshalb mit besseren Parametern auf. Andererseits waren die Studienteilnehmer - den breiten Einschlusskriterien bezogen auf Alter und Vorerkrankungen geschuldet - zum Teil älter und beeinträchtigt als in den anderen o. g. Studien. Diese Patienten konnten an Blutentnahmen und kardiologischen Untersuchungen nicht mehr persönlich teilnehmen und standen nur für telefonische Rückfragen (Hospitalisierung, Events, Medikation) zur Verfügung. Ein nicht zu vernachlässigender Teil war verstorben (17%, davon etwa 1/3 der IDDM Probanden). Wir rechneten hier also mit einem Bias, der unsere Ergebnisse am ehesten in den gesünderen Bereich verschob.

Einerseits wurde oft dargestellt, dass Patienten mit einem T2DM und gleichzeitig bestehender Herzinsuffizienz eine höhere Hospitalisierungsrate aufgrund der Herzinsuffizienz aufwiesen, vor allem abhängig von den HbA<sub>1c</sub>-Werten (HbA<sub>1c</sub>  $\leq 6,4\%$  (n=1264) mit einer Hospitalisierungsrate von 13,3% versus HbA<sub>1c</sub>  $\geq 9\%$  (n=1109) von 18,2%) (Aguilar et al.

#### 4. Diskussion

2009). Andererseits beschrieben Varela-Roman et al. (2005), dass die Dauer des Krankenhausaufenthaltes nicht signifikant unterschiedlich zu den Nicht-Diabetikern war ( $14,8 \pm 11,8$  Tage bei Diabetikern versus  $13,9 \pm 11,8$  Tage bei Nicht-Diabetikern). Wir konnten zeigen, dass sich die kardiovaskuläre Hospitalisierung auf alle vier Gruppen in etwa gleich verteilte (Nicht-Diabetiker 15,7%, Prädiabetes 21%, NIDDM 15,5%, IDDM 15,7%).

Weitere Studien lieferten Ergebnisse die zeigten, dass sich die Hospitalisierungsrate bezogen auf die HbA<sub>1c</sub>-Werte U-förmig verhielt. Nach Unterteilung in Quintile (HbA<sub>1c</sub>  $\leq 6\%$ ,  $\leq 6,7\%$ ,  $\leq 7,8\%$ ,  $\leq 8,9\%$ ,  $\geq 9\%$ ) zeigte sich in den beiden oberen (HbA<sub>1c</sub>  $\leq 8,9\%$  und  $\geq 9\%$ ) und unteren Gruppen ( $\leq 6\%$  und  $\leq 6,7\%$ ) ein erhöhtes und im dritten Quintil ( $\leq 7,8\%$ ) das niedrigste Risiko (Elder et al. 2016). Blecker et al. (2016) legten zwar die HbA<sub>1c</sub>-Bereiche leicht verändert fest (HbA<sub>1c</sub>  $\leq 6,5\%$ ,  $\leq 6,9\%$ ,  $\leq 7,9\%$ ,  $\leq 8,9\%$ ,  $\geq 9\%$ ), kamen aber zu einem vergleichbaren Ergebnis. Zu beachten ist hier, dass die HbA<sub>1c</sub>-Werte nicht wie bei uns nach der IFCC-Methode dargestellt wurden, sondern nach der herkömmlichen Art ohne Anwendung o.g. Formel (S. 14).

Kristensen et al. (2016) beobachteten ebenfalls, dass Patienten mit T2DM im Gegensatz zu normoglykämischen Probanden ein nicht-signifikant höheres Risiko in Bezug auf kardiovaskuläre Todesursachen aufwiesen (Normoglykämie: HR 0,62 (95%-KI 0,48-0,8) versus T2DM: HR 0,92 (95%-KI 0,77-1,09, p=0,09)), welches man obendrein in der Geometrie und Hypertrophie des LV sehen konnte. Galderisi et al. (1991) lieferten Ergebnisse, die zeigten, dass insbesondere Frauen mit einem T2DM eine dickere LV-Hinterwand aufwiesen (18,7 versus 17,1 mm, p<0,001) und sich ebenfalls die linksventrikulären enddiastolischen Dimensionen unterschieden (46,9 versus 45,7 mm, p = 0,03).

Auch Cheng et al. (2010) beschrieben ein Remodeling im Erwachsenenalter, welches durch die Wanddickenzunahme des LV (Männer mit T2DM um 0,48 mm (95%-KI 0,28-0,67) und Frauen mit T2DM um 0,75 mm (95%-KI 0,55-0,95)) und abnehmender LV-Diameter (T2DM -0,11 mm (95%-KI -0,45-0,23, ohne T2DM -0,6 mm (95%-KI -0,7- -0,5)) gekennzeichnet war. In unserer Studie konnten wir eine Zunahme der Parameter Septumdicke, Hinterwanddicke, Vorhofgröße, Masseindex aufzeigen.

Die Umbauprozesse am Herz sind eindeutig mit chronischen Erkrankungen wie dem T2DM assoziiert und schon bei Heranwachsenden zu erkennen (Whalley et al. 2009, Shah et al. 2011, Katz et al. 2015). Da der Alterungsprozess des Herzens bei Jugendlichen noch nicht so ausgeprägt ist wie bei den Probanden unserer Studie, die im Schnitt deutlich älter waren (66 Jahre zur Baseline), ist es interessant zu sehen, dass das Remodeling anscheinend nicht nur vom Alter abhängt, sondern, wie auch bei uns zu beobachten war, vom Dia-

#### 4. Diskussion

betesstatus. Wie mehrfach gezeigt, ist der T2DM mit Übergewicht und Fettleibigkeit assoziiert. In den genannten Studien der Adoleszenten wurde dieser Zusammenhang ebenfalls hergestellt, denn diese hatten keineswegs wie anzunehmen einen Diabetes mellitus Typ I, sondern bereits einen mit Übergewicht assoziierten T2DM.

Es wurde außerdem (wie auch bei Shah et al. 2011) häufiger als bei Nicht-Diabetikern eine diastolische Dysfunktion nachgewiesen (LA-Diameter  $3,63 \pm 0,48$  cm versus  $2,92 \pm 0,41$  cm; Mitralklappe E/A  $1,79 \pm 0,44$  versus  $2,02 \pm 0,53$ ). Zudem war übereinstimmend mit Pascual et al. (2003) die systolische Funktion schlechter (endsystolisches Volumen  $50,2 \text{ ml} \pm 18,1$  versus  $29,3 \text{ ml} \pm 11,4$ ) und der Gewichtsverlust hatte einen positiven Einfluss auf die Herzfunktion (LVMI nach Gewichtsreduktion  $54 \pm 13$  versus  $42 \pm 10$ ,  $p < 0,0001$ ) (Ippisch et al. 2008). All diese Ereignisse sind auch im Erwachsenenalter zu beobachten und übertragbar. T2DM im Jugendalter oder auch jüngeren Erwachsenenalter hat einen entscheidenden Einfluss auf das weitere Leben und führt zu erheblichen kardiovaskulären Begleiterkrankungen in frühen Lebensjahren (Deconinck et al. 2017).

Wir konnten zeigen, dass Patienten mit T2DM eine Dickenzunahme des Septums erfuhren, die wir mit  $0,5$  mm (95%-KI  $0,35-0,66$ ,  $p < 0,001$ ) vermaßen. Hierbei ist entscheidend, dass ein klarer Unterschied in den einzelnen Gruppen zu erkennen war, denn die Patienten mit normaler Glukosetoleranz wiesen erwartungsgemäß bessere Ergebnisse auf und hatten eine geringere, wenn auch nicht vernachlässigbare Zunahme im Gegensatz zu den IDDM-Probanden (weitere  $0,56$  mm (95%-KI  $0,26-0,85$   $p < 0,001$ )). Auch Kristensen et al. (2017) lieferten diesbezüglich Ergebnisse, die eine Zunahme der Septumdicke bei Diabetikern aufzeigten ( $1,0 \pm 0,16$  cm versus  $0,97 \pm 0,16$  cm,  $p = 0,04$ ). Dieses Ergebnis deckt sich weitestgehend mit unseren Baseline-Daten. Unsere Probanden hatten allerdings höhere Werte aufzuweisen ( $12,6$  mm (95%-KI  $12,4-12,8$ ), gemittelt über alle Teilnehmer), obwohl keine signifikanten Unterschiede bzgl. Vorerkrankungen und Medikation verzeichnet wurden. An dieser Stelle ist anzumerken, dass die Patienten der besagten Studie alle in verschiedene NYHA- Klassen, zu 76% sogar NYHA III, eingestuft wurden (unsere Patienten zeigten nur zu 17% eine chronische Herzinsuffizienz). Jene Patientenklientel wurde per se mit hoher Wahrscheinlichkeit engmaschiger kontrolliert und medikamentös eingestellt. Die Studie untersuchte die Wirkung des AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten Irbesartan, bezogen auf eine Mortalitätssenkung bei HFpEF. Das Medikament wird sowohl zur Behandlung der Hypertonie bei unzureichendem Effekt eines ACE-Hemmers als auch zur Therapie der Herzinsuffizienz eingesetzt. So erklärt sich möglicherweise, dass deren Patientengruppe zu Beginn der Studie niedrigere Septumdicken aufwies. Fontes-Carvalho et al. (2015b) be-

#### 4. Diskussion

schrieben die linksventrikuläre diastolische Dysfunktion vor allem bei Patienten mit T2DM. Auch hier zeigten die Teilnehmer zu Beginn der Studie höhere Werte der Septumdicke ( $8,7 \pm 1,5$  mm), auch wenn diese nicht so ausgeprägt waren. Die besagte Studie schloss allerdings auch Patienten mit weiteren kardialen Vorerkrankungen, wie Myokardinfarkt und Klappenoperationen, aus.

Die linksventrikuläre diastolische Dysfunktion wurde bei diversen Studien als Komplikation bei T2DM dargestellt (Fontes-Carvalho et al. 2015a+b, Kawata et al. 2015, Maiello et al. 2017). Tatsächlich führte die Wanddickenzunahme bei T2DM zu einer veränderten Relaxationsfähigkeit bei erhaltener systolischer Pumpfunktion (MacDonald et al. 2008b, Bahtiyar et al. 2016). Warum aber Diabetiker ein konzentrisches Remodeling aufwiesen, ist noch nicht hinreichend geklärt (Levelt et al. 2016). Es konnte in unserer Studie gezeigt werden, dass der LVMI zu allen Zeitpunkten bei den IDDM-Probanden nicht-signifikant erhöht war im Vergleich zu den anderen Gruppen ( $3,88$  mit 95%-KI  $-0,36-8,13$ ,  $p=0,067$ ). Die LV-Masse, die in die Berechnung des Index einfluss, konnte in weiteren Studien sowohl bei T2DM als auch der Normalbevölkerung als erhöht aufgezeigt werden (de Kreutzenberg et al. 2000, Leung et al. 2016). Obwohl Levelt et al. (2016) Probanden ausschlossen, die kardiovaskuläre Risikofaktoren aufwiesen (Rauchen, systolischer Blutdruck  $>140$ , diastolischer Blutdruck  $>90$ , Angina pectoris) oder insulinpflichtig waren, war eine Zunahme der Wanddicke des LV zu erkennen ( $10,4 \pm 1,8$  mm). Diese Beobachtung ließ die Schlussfolgerung zu, dass auch ein niedrigeres Risikoprofil einen Einfluss auf kardiale Umbauprozesse hatte und diese Prozesse auch schon begannen, bevor z. B. ein T2DM laborchemisch nachweisbar war (Fontes-Carvalho et al. 2015b). Dieses könnte darauf hindeuten, dass kardiale Umbauprozesse deutlich häufiger bei Probanden mit prädiabetischer Stoffwechsellage ohne Nachweis einer kardiovaskulären Erkrankung auftreten, als bisher vielleicht angenommen wurde (Poirier et al. 2001). Neben NT-proBNP und HOMA-IR spielte der HbA<sub>1c</sub>-Wert auch bei der Erkennung einer LV-Hypertrophie eine entscheidende Rolle, und im Umkehrschluss stellte die Gewichtsreduktion mit verbesserten HbA<sub>1c</sub>-Werten eine wichtige Therapiemaßnahme dar (Somaratne et al. 2011, Fontes-Carvalho et al. 2015b, Leung et al. 2016, Kristensen et al. 2017, Maiello et al. 2017).

Vor allem bei der diastolischen Dysfunktion kam es im Laufe der Jahre zu einer Vergrößerung des Vorhofes, und auch wir konnten eine Zunahme von  $1,34$  mm (95%-KI  $0,96-1,72$   $p<0,001$ ) bis zum fünften Jahr verzeichnen. Kawata et al. (2015) legten ebenfalls dar, dass sich die LA-Diameter in den einzelnen Gruppen unterschieden. Patienten mit T2DM hatten eine höhere, signifikantere Zunahme als die Kontrollgruppe ( $36,2 \pm 4,4$  mm vs.  $33,5 \pm 4,3$

#### 4. Diskussion

mm), obwohl, wie bereits beschrieben, Probanden mit kardiovaskulären Erkrankungen ausgeschlossen wurden und sich so auch erklärt, warum die Endwerte niedriger lagen als die unserer Studie (42,6 mm, 95%-KI 41,9-43,3  $p < 0,001$ ). Fang et al. (2004) beschrieben, dass eine diastolische Dysfunktion auch bei gut kontrollierten T2DM-Probanden schon vorhanden war. Auch hier wurde abermals deutlich, dass die Kontrolle des T2DM eine entscheidende Rolle bei der Prävention einer manifesten Herzerkrankung spielte. Die Dehnbarkeit und Kontraktilität der Vorhöfe nahm nachweislich ab, und die LA-Volumenbelastung im Vergleich mit Nicht-Diabetikern stieg ( $40,9 \pm 11,9$  vs.  $34,6 \pm 9,3$  ml,  $p = 0,009$ ) (Atas et al. 2014). Allerdings wurden im Vergleich zu unserer Studie ebenfalls jüngere und gesündere Probanden gewählt, und dennoch wurde der Effekt deutlich.

## **5. Zusammenfassung**

Es ist bekannt, dass eine prädiabetische Stoffwechsellage einen negativen Einfluss auf den Progress der Herzinsuffizienz hat und das Risiko einer kardiovaskulären Begleiterkrankung erhöht; doch liegen dazu divergierende epidemiologische Daten vor. Deshalb sollte in dieser Post-hoc-Analyse, ausgehend von den Daten der DIAST-CHF-Studie, der Frage nachgegangen werden, ob eine prädiabetische oder diabetische Stoffwechsellage Einfluss auf den Progress der Herzinsuffizienz nimmt. Das primäre Ziel der Studie war es, die Prävalenz und den Krankheitsverlauf von Probanden mit einer diastolischen Dysfunktion oder manifesten Herzinsuffizienz in einem Kollektiv mit kardiovaskulären Risikofaktoren zu evaluieren. Die Teilnehmer im Alter von 50-85 Jahren (n=1660) wurden unterteilt in eine Gruppe mit diastolischer Dysfunktion ohne klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz und eine Gruppe mit klinisch manifester Herzinsuffizienz. Die Auswertung der Studienergebnisse ergab, dass Patienten mit Prädiabetes ein sechsfach höheres Risiko hatten, einen manifesten Diabetes mellitus Typ II über einen Zeitraum von 10 Jahren zu entwickeln. Die HbA<sub>1c</sub>-Werte stiegen im Mittel um 2% an, unabhängig davon, ob die veränderte Stoffwechsellage behandelt wurde oder nicht. In der Gruppe, die bei Studienabschluss einen Prädiabetes entwickelt hatte, lag der HbA<sub>1c</sub>-Wert im Mittel bei 6,3% (n=22), in der Gruppe mit nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus bei 7,1% (n=75) und in der Gruppe mit insulinpflichtigem Diabetes bei 7,5% (n=35). Kardiovaskuläre Ereignisse, wie Herzinfarkte, Schlaganfälle und ischämische Attacken, traten lediglich bei 3,5% der Studienteilnehmer im 10-Jahres-Nachbeobachtungszeitraum auf, ohne dass eine erhöhte Wahrscheinlichkeit in einer der vier genannten Gruppen bestand (p=0,643). Echokardiographische Kontrolluntersuchungen ergaben in der Gesamtkohorte für den Beobachtungszeitraum eine Zunahme der Hinterwanddicke von 0,55 mm (95 %-KI 0,4-0,69 p<0,001). Dieser Anstieg war in der IDDM-Gruppe mit 0,7 mm (95%-KI 0,5-1,0 p>0,001) am höchsten. Die Dickenzunahme der Hinterwand nahm in den beiden oberen HbA<sub>1c</sub>-Quartilen signifikant gegenüber dem ersten Quartil zu (im dritten Quartil 0,4 mm, 95%-KI 0,04-0,8, p=0,029, und im vierten Quartil 0,43 mm, 95%-KI 0,04-0,8, p=0,032), während sich im Vergleich zwischen erstem und zweitem Quartil kein signifikanter Unterschied ergab (p=0,856). Diese Ergebnisse belegen eine von der diabetischen Stoffwechsellage abhängige Änderung der kardialen Parameter über einen Verlaufszeitraum von 10 Jahren.



## 6. Anhang

## Arbeitsbogen Follow-up

	<b>Follow-up (10 Jahre)</b> Seite 1 von 7		<b>F-1</b>
	<b>Diast-CHF</b>	Center - ID <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Stud - PID A D - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/>
<b>Status des Patienten</b>			<b>Datum der Erfassung</b> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small>
<p>Erscheint der Patient nicht zum Follow-up, so sollen alle verfügbaren Informationen telefonisch oder auf anderem Wege erfragt werden. Bitte kennzeichnen Sie dies entsprechend bei "Status" und tragen Sie die erhaltenen Informationen auf diesem Bogen ein. Falls der Patient verstorben ist, füllen Sie bitte zusätzlich den Bogen "D" zu den Umständen des Todes aus.</p>			
<p><b>Status</b></p> <p><input type="radio"/> lebt, zur Follow-up-Untersuchung erschienen</p> <p><input type="radio"/> lebt, telefonisches Follow-up oder Befragung per Brief o.ä. durchgeführt      → mit wem? <input type="radio"/> Patient <input type="radio"/> Angehörigen <input type="radio"/> Arzt <input type="radio"/> anderen: _____      Bitte klären, ob (weitere) Follow-up-Termine wahrgenommen werden.      Falls nicht → Bitte vom Rückzug des Einverständnisses ausgehen und X-Bogen ausfüllen!</p> <p><input type="radio"/> verstorben → <b>Bitte zusätzlich D-Bogen ausfüllen.</b>      → Informationen erhalten von: <input type="radio"/> Angehörigen <input type="radio"/> Arzt <input type="radio"/> anderen: _____</p> <p><input type="radio"/> unbekannt</p> <p><input type="radio"/> lebt, Telefoninterview bzw. anderweitige Befragung des Patienten nicht möglich</p>			
<p><b>Körperliche Untersuchung – Bitte messen, nicht erfragen!</b></p>			
Körpergröße <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm		Gewicht <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg	
Blutdruck <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> mm Hg <small>(sitzend, nach 5 min Ruhe) systolisch / diastolisch</small>		Herzfrequenz <input type="text"/> <input type="text"/> / min <small>(sitzend, nach 5 min Ruhe)</small>	
Umfang Taille <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm		Umfang Hüfte <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm	
<p><b>Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz</b></p>			
Belastungsdyspnoe	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben
Ruhedyspnoe	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben
Periphere Ödeme	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben
Halsvenenstauung	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben
Pulmonale Rasselgeräusche	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben
Hepatojugulärer Reflux	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben
Orthopnoe	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben
paroxysmale nächtliche Dyspnoe	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben
nächtlicher Husten	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben
Müdigkeit / Leistungsschwäche	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben
Nykturie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben
wenn ja, wie oft	ca. _____ x / Nacht		
3. Herzton	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben
Hepatomegalie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben
Aszites	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben
Lungenödem (laut Krankenakte)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben
Pleuraerguss (laut Krankenakte)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben
<p><b>Röntgen-Thorax-Befunde</b> (aktuell erhoben)</p>			
Lungenstauung	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben
Lungenödem	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben
Pleuraerguss	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben
Kardiomegalie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> nicht erhoben


Studienleitung:  
Datenmanagement:

Prof. Dr. R. Wachter – Universität Göttingen  
Zentrum für Klinische Studien Leipzig - KKS

☎ 0551 39 9258  
☎ 0341 9716 261

☎ 0551 39 22600  
☎ 0341 97 16 259

✉ [wachler@med.uni-goettingen.de](mailto:wachler@med.uni-goettingen.de)  
✉ [zssb-dm@kksl.uni-leipzig.de](mailto:zssb-dm@kksl.uni-leipzig.de)

		<b>Follow-up (10 Jahre)</b> Seite 2 von 7		<b>F-2</b>																																																													
<b>Diast-CHF</b>		Center - ID	Stud - PID	AD -	FOLLOW10																																																												
<b>Klassifikation der Herzinsuffizienz</b> Vorliegen einer Herzinsuffizienz <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <b>falls 'ja':</b> NYHA-Klasse (derzeit) <input type="radio"/> I <input type="radio"/> II <input type="radio"/> III <input type="radio"/> IV <b>Anamnestic Angaben</b> In den <u>letzten 12 Monaten</u> fanden <b>wegen Herzinsuffizienz</b> statt: Kontakte zum Hausarzt (Anzahl): _____ Kontakte zum Kardiologen (Anzahl): _____ Krankenhausaufenthalte (Anzahl): _____ Stationäre Reha- / Kuraufenthalte (Anzahl): _____ <b>HINWEIS:</b> Bitte alle stationären Ereignisse (Krankenhaus, Reha, Kur) per Arztbrief o. ä. validieren! <b>falls erstmals im Beobachtungszeitraum diagnostiziert:</b> Erstdiagnose der HI <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Klassifikation nach Lokalisation: <input type="radio"/> Rechts-HI <input type="radio"/> Links-HI <input type="radio"/> globale HI <input type="radio"/> unbekannt nach Funktion: <input type="radio"/> systolische HI <input type="radio"/> diastolische HI <input type="radio"/> systolische+diastolische HI <input type="radio"/> unbekannt																																																																	
<b>Weitere anamnestic Angaben aus den letzten 12 Monaten:</b> Krankenhausaufenthalte aus anderen Ursachen: _____ Anzahl der Tage im Krankenhaus insgesamt: _____																																																																	
<b>Kardiovaskuläre Interventionen seit der 9-Jahres-Visite</b> <div style="text-align: right;"><b>falls ja: Datum des letzten Ereignisses (Monat/Jahr)</b></div> <table border="0"> <tr> <td>Koronare Revaskularisation (PTCA / Stent / andere PCI)</td> <td><input type="radio"/> ja</td> <td><input type="radio"/> nein</td> <td>__ / 20 __</td> </tr> <tr> <td>Periphere Revaskularisation (PTA Nierenarterie, Carotiden, Extremitätengefäße, Aortenstent)</td> <td><input type="radio"/> ja</td> <td><input type="radio"/> nein</td> <td>__ / 20 __</td> </tr> <tr> <td>Bypass-OP</td> <td><input type="radio"/> ja</td> <td><input type="radio"/> nein</td> <td>__ / 20 __</td> </tr> <tr> <td>Sonstige Gefäß-Operation (Thrombendarterektomie Carotiden, Bypass-OP bei PAVK, Resektion eines Aortenaneurysmas, u.a.)</td> <td><input type="radio"/> ja</td> <td><input type="radio"/> nein</td> <td>__ / 20 __</td> </tr> <tr> <td>Herzklappen-OP</td> <td><input type="radio"/> ja</td> <td><input type="radio"/> nein</td> <td>__ / 20 __</td> </tr> <tr> <td>RV Schrittmacher (VVI, DDD)</td> <td><input type="radio"/> ja</td> <td><input type="radio"/> nein</td> <td>__ / 20 __</td> </tr> <tr> <td>BV Schrittmacher (Resynchronisation)</td> <td><input type="radio"/> ja</td> <td><input type="radio"/> nein</td> <td>__ / 20 __</td> </tr> <tr> <td>Implantierter Defibrillator</td> <td><input type="radio"/> ja</td> <td><input type="radio"/> nein</td> <td>__ / 20 __</td> </tr> <tr> <td>Assist-Devices</td> <td><input type="radio"/> ja</td> <td><input type="radio"/> nein</td> <td>__ / 20 __</td> </tr> <tr> <td>Herztransplantation</td> <td><input type="radio"/> ja</td> <td><input type="radio"/> nein</td> <td>__ / 20 __</td> </tr> <tr> <td>Reanimation / Defibrillation</td> <td><input type="radio"/> ja</td> <td><input type="radio"/> nein</td> <td>__ / 20 __</td> </tr> <tr> <td>Elektrische Kardioversion</td> <td><input type="radio"/> ja</td> <td><input type="radio"/> nein</td> <td>__ / 20 __</td> </tr> <tr> <td>AV-Knotenablation</td> <td><input type="radio"/> ja</td> <td><input type="radio"/> nein</td> <td>__ / 20 __</td> </tr> <tr> <td>Isthmusablation</td> <td><input type="radio"/> ja</td> <td><input type="radio"/> nein</td> <td>__ / 20 __</td> </tr> <tr> <td>Pulmonalvenenisolation</td> <td><input type="radio"/> ja</td> <td><input type="radio"/> nein</td> <td>__ / 20 __</td> </tr> </table> <b>falls ICD-Träger (egal, wann implantiert):</b> adäquate Entladung <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt						Koronare Revaskularisation (PTCA / Stent / andere PCI)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	__ / 20 __	Periphere Revaskularisation (PTA Nierenarterie, Carotiden, Extremitätengefäße, Aortenstent)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	__ / 20 __	Bypass-OP	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	__ / 20 __	Sonstige Gefäß-Operation (Thrombendarterektomie Carotiden, Bypass-OP bei PAVK, Resektion eines Aortenaneurysmas, u.a.)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	__ / 20 __	Herzklappen-OP	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	__ / 20 __	RV Schrittmacher (VVI, DDD)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	__ / 20 __	BV Schrittmacher (Resynchronisation)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	__ / 20 __	Implantierter Defibrillator	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	__ / 20 __	Assist-Devices	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	__ / 20 __	Herztransplantation	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	__ / 20 __	Reanimation / Defibrillation	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	__ / 20 __	Elektrische Kardioversion	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	__ / 20 __	AV-Knotenablation	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	__ / 20 __	Isthmusablation	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	__ / 20 __	Pulmonalvenenisolation	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	__ / 20 __
Koronare Revaskularisation (PTCA / Stent / andere PCI)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	__ / 20 __																																																														
Periphere Revaskularisation (PTA Nierenarterie, Carotiden, Extremitätengefäße, Aortenstent)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	__ / 20 __																																																														
Bypass-OP	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	__ / 20 __																																																														
Sonstige Gefäß-Operation (Thrombendarterektomie Carotiden, Bypass-OP bei PAVK, Resektion eines Aortenaneurysmas, u.a.)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	__ / 20 __																																																														
Herzklappen-OP	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	__ / 20 __																																																														
RV Schrittmacher (VVI, DDD)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	__ / 20 __																																																														
BV Schrittmacher (Resynchronisation)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	__ / 20 __																																																														
Implantierter Defibrillator	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	__ / 20 __																																																														
Assist-Devices	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	__ / 20 __																																																														
Herztransplantation	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	__ / 20 __																																																														
Reanimation / Defibrillation	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	__ / 20 __																																																														
Elektrische Kardioversion	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	__ / 20 __																																																														
AV-Knotenablation	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	__ / 20 __																																																														
Isthmusablation	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	__ / 20 __																																																														
Pulmonalvenenisolation	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	__ / 20 __																																																														


Studienleitung:  
Datenmanagement:

Prof. Dr. R. Wachter – Universität Göttingen  
Zentrum für Klinische Studien Leipzig - KKS

☎ 0551 39 9258  
☎ 0341 9716 261


☎ 0551 39 22600  
☎ 0341 97 16 259


✉ [wachter@med.uni-goettingen.de](mailto:wachter@med.uni-goettingen.de)  
✉ [zssb-dm@kksl.uni-leipzig.de](mailto:zssb-dm@kksl.uni-leipzig.de)

	<b>Follow-up (10 Jahre)</b> Seite 3 von 7	F-3
Diast-CHF	Center - ID <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Stud - PID A D - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/>
FOLLOW10		
<p><b>Neu aufgetretene/gestellte kardiale Diagnosen (seit 9-Jahres-Follow-up)</b></p> <p>Koronare Herzkrankheit <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein/unbekannt              wenn ja: Angina pectoris <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt                  ↳ in Ruhe <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt                  ↳ mit Nitrogebrauch <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt</p> <p>Myokardinfarkt <input type="radio"/> ja, Datum: <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="radio"/> nein/unbekannt                  MM JJ JJ JJ</p> <p>Vorhofflimmern <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein/unbekannt              wenn ja: <input type="radio"/> paroxysmal <input type="radio"/> persistierend <input type="radio"/> permanent</p> <p>Kardiomyopathie (primäre Herzmuskelerkrankung) <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein/unbekannt              wenn ja: Form <input type="radio"/> dilatative <input type="radio"/> hypertrophe                  <input type="radio"/> restriktive <input type="radio"/> ARVC (arrhythmogene rechtsventr. CM)                  <input type="radio"/> andere <input type="radio"/> unbekannt                  familiär <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt                  entzündlich <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt                  toxisch <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt</p>		
<p><b>Aktuelle Nebendiagnosen (Anamnese und Vorbefunde)</b></p> <p>PAVK <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein/unbekannt              wenn ja: Fontaine-Stadium* <input type="radio"/> I <input type="radio"/> IIa <input type="radio"/> IIb <input type="radio"/> III <input type="radio"/> IV              akuter ischämischer Verschluss <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt                  ↳ Extremitätengefäß (Arm, Bein, etc.) <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt                  ↳ sonstiges Gefäß <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt                  ↳ thromboembolisch <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt</p> <p>Cerebrovaskuläre Erkrankung (z.B. Schlaganfall, TIA) <input type="radio"/> ja, Datum: <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="radio"/> nein/unbekannt                  MM JJ JJ JJ              wenn ja: Ätiologie: <input type="radio"/> thromboembolisch <input type="radio"/> hämorrhagisch <input type="radio"/> unbekannt                  Diagnose: <input type="radio"/> TIA <input type="radio"/> Apoplex <input type="radio"/> unbekannt</p> <p>Synkope <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein/unbekannt</p> <p>COPD <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein/unbekannt</p> <p>Primäre pulmonale Hypertonie <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein/unbekannt</p> <p>Depression (zur Zeit bestehend) <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein/unbekannt</p> <p>HIV-Infektion <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein/unbekannt</p> <p>chron. Hepatitis B od. C <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein/unbekannt</p> <p>Leberzirrhose <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein/unbekannt</p> <p>Malignom <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein/unbekannt</p> <p>Diabetes mellitus <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein/unbekannt</p> <p>Schlafapnoesyndrom (z.B. OSA, CSA) <input type="radio"/> ja, Datum: <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="radio"/> nein/unbekannt                  MM JJ JJ JJ              wenn ja: Form: <input type="radio"/> obstruktiv <input type="radio"/> zentral <input type="radio"/> gemischt <input type="radio"/> unbekannt                  Therapie: <input type="radio"/> CPAP <input type="radio"/> nicht invasive Beatmung <input type="radio"/> nein/unbekannt</p>		

Final 1.0\_2015-09-16


**Studienleitung:** Prof. Dr. R. Wachter – Universität Göttingen ☎ 0551 39 9258 ☎ 0551 39 22600 ✉ wachter@med.uni-goettingen.de  
**Datenmanagement:** Zentrum für Klinische Studien Leipzig - KKS ☎ 0341 97 16 261 ☎ 0341 97 16 259 ✉ zssb-dm@kksl.uni-leipzig.de

	<b>Follow-up (10 Jahre)</b> Seite 4 von 7		<b>F-4</b>
<b>Diast-CHF</b>	Center - ID _ _ _ _	Stud - PID A D - _ _ _ _ - _	<b>FOLLOW10</b>
<b>Aktuelle Medikation (regelmäßige Einnahme)</b>			
<b>Kardiovaskuläre Medikamente:</b>			
	<b>Wirkstoff:</b>		<b>Tagesdosis</b>
ACE - Hemmer	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja,	_____ :	_____ mg/d
AT <sub>1</sub> -Rezeptorantagonisten	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja,	_____ :	_____ mg/d
Direkte Renininhibitoren	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja,	_____ :	_____ mg/d
ARN - Hemmer	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja,	_____ :	_____ mg/d
β-Blocker	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja,	_____ :	_____ mg/d
If-Kanalhemmer	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja,	_____ :	_____ mg/d
α-Blocker	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja,	_____ :	_____ mg/d
Thiazide	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja,	_____ :	_____ mg/d
Schleifendiuretika	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja,	_____ :	_____ mg/d
Aldosteron-Antagonisten	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja,	_____ :	_____ mg/d
andere Diuretika	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja,	_____ :	_____ mg/d
Herzglykoside	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja,	_____ :	_____ mg/d
Nitrat (Dauermedikation)	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja,	_____ :	_____ mg/d
Ca-Antagonisten	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja,	_____ :	_____ mg/d
Antiarrhythmika	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja,	_____ :	_____ mg/d
<b>Antikoagulantien:</b>			
ASS	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja,	_____ :	_____ mg/d
andere Plättchenhemmer	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja,	_____ :	_____ mg/d
Vit. K-Antagonisten	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja,	_____ :	_____ mg/d
direkte orale Antikoagulantien	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja,	_____ :	_____ mg/d
<b>Lipidsenker:</b>			
Statine	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja,	_____ :	_____ mg/d
andere Lipidsenker	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja,	_____ :	_____ mg/d
<b>Antidiabetika:</b>			
Insulin	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja,	_____ :	_____ IE/d
Orale Antidiabetika	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja,	1. _____ :	_____ mg/d
		2. _____ :	_____ mg/d
		3. _____ :	_____ mg/d
<b>andere Medikation:</b>			
Antidepressiva	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja		
Schlaf- / Beruhigungsmittel	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja		
Allopurinol	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja		
<b>nur bei Frauen:</b>			
postmenopausale Hormone	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja		

	<b>Follow-up (10 Jahre)</b> Seite 5 von 7	<b>F-5</b>																																																															
<b>Diast-CHF</b>	Center - ID <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Stud - PID A D - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/>																																																															
<b>Labordiagnostik (Blut)</b> (aktuelle Bestimmung)		Datum der Blutentnahme <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small> Uhrzeit der Blutentnahme <input type="text"/> : <input type="text"/> (hh:min)																																																															
<table border="0" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; font-weight: normal;">Messwert</th> <th style="text-align: left; font-weight: normal;">Einheit (Auswahl aus Vorgaben)</th> <th style="text-align: left; font-weight: normal;">andere Einheit</th> <th style="text-align: left; font-weight: normal;">Angaben zur Methode</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hämoglobin</td> <td><input type="text"/> mmol/l    <input type="radio"/> g/dl</td> <td><input type="radio"/> <input type="text"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Leukozyten</td> <td><input type="text"/> <math>10^9/l = 10^9/ml</math></td> <td><input type="radio"/> <input type="text"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hämatokrit</td> <td><input type="text"/> %</td> <td><input type="radio"/> <input type="text"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Thrombozyten</td> <td><input type="text"/> <math>10^9/l</math></td> <td><input type="radio"/> <input type="text"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Kreatinin (Serum)</td> <td><input type="text"/> <math>\mu mol/l = nmol/ml</math>    <input type="radio"/> mg/dl</td> <td><input type="radio"/> <input type="text"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Natrium</td> <td><input type="text"/> mmol/l</td> <td><input type="radio"/> <input type="text"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Kalium</td> <td><input type="text"/> mmol/l</td> <td><input type="radio"/> <input type="text"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Gesamtcholesterin</td> <td><input type="text"/> mmol/l    <input type="radio"/> mg/dl</td> <td><input type="radio"/> <input type="text"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td>LDL-Cholesterol</td> <td><input type="text"/> mmol/l    <input type="radio"/> mg/dl</td> <td><input type="radio"/> <input type="text"/></td> <td>Methode: <input type="radio"/> gemessen    <input type="radio"/> berechnet</td> </tr> <tr> <td>HDL-Cholesterol</td> <td><input type="text"/> mmol/l    <input type="radio"/> mg/dl</td> <td><input type="radio"/> <input type="text"/></td> <td>Methode: <input type="radio"/> gemessen    <input type="radio"/> berechnet</td> </tr> <tr> <td>Harnsäure</td> <td><input type="text"/> <math>\mu mol/l = nmol/ml</math>    <input type="radio"/> mg/dl</td> <td><input type="radio"/> <input type="text"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td>HbA<sub>1c</sub> (nur bei Diabetikern)</td> <td><input type="text"/> %</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>TSH basal</td> <td><input type="text"/> <math>\mu U/ml = mU/l</math></td> <td><input type="radio"/> <input type="text"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ALAT</td> <td><input type="text"/> U/l    <input type="radio"/> <math>\mu mol/l</math></td> <td><input type="radio"/> <input type="text"/></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ASAT</td> <td><input type="text"/> U/l    <input type="radio"/> <math>\mu mol/l</math></td> <td><input type="radio"/> <input type="text"/></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Messwert	Einheit (Auswahl aus Vorgaben)	andere Einheit	Angaben zur Methode	Hämoglobin	<input type="text"/> mmol/l <input type="radio"/> g/dl	<input type="radio"/> <input type="text"/>		Leukozyten	<input type="text"/> $10^9/l = 10^9/ml$	<input type="radio"/> <input type="text"/>		Hämatokrit	<input type="text"/> %	<input type="radio"/> <input type="text"/>		Thrombozyten	<input type="text"/> $10^9/l$	<input type="radio"/> <input type="text"/>		Kreatinin (Serum)	<input type="text"/> $\mu mol/l = nmol/ml$ <input type="radio"/> mg/dl	<input type="radio"/> <input type="text"/>		Natrium	<input type="text"/> mmol/l	<input type="radio"/> <input type="text"/>		Kalium	<input type="text"/> mmol/l	<input type="radio"/> <input type="text"/>		Gesamtcholesterin	<input type="text"/> mmol/l <input type="radio"/> mg/dl	<input type="radio"/> <input type="text"/>		LDL-Cholesterol	<input type="text"/> mmol/l <input type="radio"/> mg/dl	<input type="radio"/> <input type="text"/>	Methode: <input type="radio"/> gemessen <input type="radio"/> berechnet	HDL-Cholesterol	<input type="text"/> mmol/l <input type="radio"/> mg/dl	<input type="radio"/> <input type="text"/>	Methode: <input type="radio"/> gemessen <input type="radio"/> berechnet	Harnsäure	<input type="text"/> $\mu mol/l = nmol/ml$ <input type="radio"/> mg/dl	<input type="radio"/> <input type="text"/>		HbA <sub>1c</sub> (nur bei Diabetikern)	<input type="text"/> %			TSH basal	<input type="text"/> $\mu U/ml = mU/l$	<input type="radio"/> <input type="text"/>		ALAT	<input type="text"/> U/l <input type="radio"/> $\mu mol/l$	<input type="radio"/> <input type="text"/>		ASAT	<input type="text"/> U/l <input type="radio"/> $\mu mol/l$	<input type="radio"/> <input type="text"/>		
Messwert	Einheit (Auswahl aus Vorgaben)	andere Einheit	Angaben zur Methode																																																														
Hämoglobin	<input type="text"/> mmol/l <input type="radio"/> g/dl	<input type="radio"/> <input type="text"/>																																																															
Leukozyten	<input type="text"/> $10^9/l = 10^9/ml$	<input type="radio"/> <input type="text"/>																																																															
Hämatokrit	<input type="text"/> %	<input type="radio"/> <input type="text"/>																																																															
Thrombozyten	<input type="text"/> $10^9/l$	<input type="radio"/> <input type="text"/>																																																															
Kreatinin (Serum)	<input type="text"/> $\mu mol/l = nmol/ml$ <input type="radio"/> mg/dl	<input type="radio"/> <input type="text"/>																																																															
Natrium	<input type="text"/> mmol/l	<input type="radio"/> <input type="text"/>																																																															
Kalium	<input type="text"/> mmol/l	<input type="radio"/> <input type="text"/>																																																															
Gesamtcholesterin	<input type="text"/> mmol/l <input type="radio"/> mg/dl	<input type="radio"/> <input type="text"/>																																																															
LDL-Cholesterol	<input type="text"/> mmol/l <input type="radio"/> mg/dl	<input type="radio"/> <input type="text"/>	Methode: <input type="radio"/> gemessen <input type="radio"/> berechnet																																																														
HDL-Cholesterol	<input type="text"/> mmol/l <input type="radio"/> mg/dl	<input type="radio"/> <input type="text"/>	Methode: <input type="radio"/> gemessen <input type="radio"/> berechnet																																																														
Harnsäure	<input type="text"/> $\mu mol/l = nmol/ml$ <input type="radio"/> mg/dl	<input type="radio"/> <input type="text"/>																																																															
HbA <sub>1c</sub> (nur bei Diabetikern)	<input type="text"/> %																																																																
TSH basal	<input type="text"/> $\mu U/ml = mU/l$	<input type="radio"/> <input type="text"/>																																																															
ALAT	<input type="text"/> U/l <input type="radio"/> $\mu mol/l$	<input type="radio"/> <input type="text"/>																																																															
ASAT	<input type="text"/> U/l <input type="radio"/> $\mu mol/l$	<input type="radio"/> <input type="text"/>																																																															
<b>Herzkatheteruntersuchung</b> (letzte Untersuchung, falls durchgeführt)		Datum der HKU <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> <small>T T M M J J J J</small>																																																															
<b>Links-HKU durchgeführt:</b> <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein LV-EF * <input type="text"/> <input type="text"/> % <input type="checkbox"/> nicht erhoben LV-EDP * <input type="text"/> <input type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> nicht erhoben  Koronare Herzkrankheit: <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> Koronarsklerose (alle Stenosen <50%) <input type="radio"/> 1-Gefäß-KHK (Stenosen $\geq 50\%$ in 1 Gefäß, aber keine Hauptstammstenose $\geq 50\%$ ) <input type="radio"/> 2-Gefäß-KHK (Stenosen $\geq 50\%$ in 2 Gefäßen, aber keine Hauptstammstenose $\geq 50\%$ ) <input type="radio"/> 3-Gefäß-KHK (Stenosen $\geq 50\%$ in 3 Gefäßen, aber keine Hauptstammstenose $\geq 50\%$ ) <input type="radio"/> Hauptstammstenose (Stenose $\geq 50\%$ im Hauptstamm) <input type="radio"/> unbekannt  Biopsie entnommen <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt Rechtsherzkatheter durchgeführt <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt																																																																	
*Abkürzungen:    LV-EF    Ejektionsfraktion    LV-EDP    enddiastolischer Druck																																																																	


Final 1.0\_2015-09-16

Studienleitung: Prof. Dr. R. Wachter – Universität Göttingen    ☎ 0551 39 9258    ☎ 0551 39 22600    ✉ wachter@med.uni-goettingen.de  
 Datenmanagement: Zentrum für Klinische Studien Leipzig - KKS    ☎ 0341 9716 261    ☎ 0341 9716 259    ✉ zssb-dm@kksl.uni-leipzig.de

	<h2 style="margin: 0;">Follow-up (10 Jahre)</h2> <p style="margin: 0;">Seite 6 von 7</p>	<b>F-6</b>
<b>Diast-CHF</b>	Center - ID <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Stud - PID A D - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/>
<b>Echokardiographie (2D-Echo, transthorakal, aktuelle Messung)</b>		<b>Datum des Echo</b> <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> <small>T T    M M    J J J J</small>
<b>Dimensionen (Lange Achse: M-Mode parasternal)</b>		
Aorta <input type="text"/> <input type="text"/> mm <input type="checkbox"/> nicht gemessen <small>(in Klappenebene)</small>		
LVD <sub>ED</sub> * <input type="text"/> <input type="text"/> mm    LVD <sub>ES</sub> * <input type="text"/> <input type="text"/> mm    LA <sub>ES (quer)</sub> * <input type="text"/> <input type="text"/> mm		
IVS <sub>ED</sub> * <input type="text"/> <input type="text"/> mm    PW <sub>ED</sub> * <input type="text"/> <input type="text"/> mm <input type="checkbox"/> parasternal nicht anlotbar		
<b>Volumina (4CH, LA-Fläche 4CH und 2CH apikal)</b>		
LVEF* <input type="text"/> <input type="text"/> %    → Methode: <input type="radio"/> Simpson biplan <input type="radio"/> Simpson monoplan <input type="radio"/> visuell <small>(nach Simpson oder visuell)</small>		
LVV <sub>ED</sub> * <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ml    LVV <sub>ES</sub> * <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ml <input type="checkbox"/> nicht gemessen		
LA <sub>ES (ap. längs)</sub> * <input type="text"/> <input type="text"/> mm    LA <sub>ES (ap. quer)</sub> * <input type="text"/> <input type="text"/> mm <input type="checkbox"/> nicht gemessen		
A <sub>1 LA-Area (4CH)</sub> * <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm <sup>2</sup> A <sub>2 LA-Area (2CH)</sub> * <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm <sup>2</sup> <input type="checkbox"/> nicht gemessen		
Wandbewegungsstörung <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
RV Dilatation <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
Perikarderguss <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
Vena cava inferior gestaut <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
<b>RV-Funktion und Dimensionen (4CH und parasternal)</b>		
TAPSE <input type="text"/> <input type="text"/> mm    S' <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm/s    RVOT prox. <input type="text"/> <input type="text"/> mm		
Diastolische Funktion beurteilt <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
<b>Mitralisdoppler</b>		
E-Welle <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm/s    A-Welle <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm/s    Dezelerationszeit <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ms    IVRT <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ms A <sub>DUR</sub> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ms		
<b>Valsalva-Doppler</b>		
E-Welle <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm/s    A-Welle <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm/s    Dezelerationszeit <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ms		
<b>Gewebe-Doppler</b>		
lateraler Mitralanulus:    e'-Welle <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm/s    a'-Welle <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm/s <input type="checkbox"/> keine Aussage möglich		
medialer Mitralanulus:    e'-Welle <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm/s    a'-Welle <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm/s <input type="checkbox"/> keine Aussage möglich		
Grad der diastolischen Funktionsstörung (nach SOP02) <input type="text"/>		
<b>Klappenstatus</b>		
Mitralklappe <input type="radio"/> nativ <input type="radio"/> operiert		
Mitralsuffizienz <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> mittel <input type="radio"/> schwer		
Mitralsenose <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> mittel <input type="radio"/> schwer		
Aortenklappe <input type="radio"/> nativ <input type="radio"/> operiert		
Aorteninsuffizienz <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> mittel <input type="radio"/> schwer		
Aortenstenose <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> mittel <input type="radio"/> schwer		
Pulmonalklappe <input type="radio"/> nativ <input type="radio"/> operiert		
Pulmonalinsuffizienz <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> mittel <input type="radio"/> schwer		
Pulmonalstenose <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> mittel <input type="radio"/> schwer		
Trikuspidalklappe <input type="radio"/> nativ <input type="radio"/> operiert		
Trikuspidalinsuffizienz <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> mittel <input type="radio"/> schwer		
Gemessener Gradient über Trikuspidalklappe <input type="text"/> <input type="text"/> mmHg		
<b>*Abkürzungen:</b> LVD <sub>ED</sub> linksventrikulärer enddiastol. Ventrikeldurchmesser LVD <sub>ES</sub> linksventrikulärer endsystol. Ventrikeldurchmesser LA <sub>ES (quer)</sub> linksatrialer endsystolischer Durchmesser (parasternal/LAX) IVS <sub>ED</sub> enddiastolische interventrikuläre Septumdicke PW <sub>ED</sub> enddiastolische Hinterwanddicke LVEF    Ejektionsfraktion LVV <sub>ED</sub> linksventrikuläres enddiastolisches Volumen LVV <sub>ES</sub> linksventrikuläres endsystolisches Volumen LA <sub>ES (ap., quer)</sub> linksatrialer endsystolischer Durchmesser (apikal, quer) LA <sub>ES (ap., längs)</sub> linksatrialer endsystolischer Durchmesser (apikal, längs)		

Final 1.0\_2015-09-16


**Studienleitung:** Prof. Dr. R. Wachter – Universität Göttingen    ☎ 0551 39 22600    ✉ wachter@med.uni-goettingen.de  
**Datenmanagement:** Zentrum für Klinische Studien Leipzig - KKS    ☎ 0341 97 16 261    ☎ 0341 97 16 259    ✉ zssb-dm@kksl.uni-leipzig.de

	<b>Follow-up (10 Jahre)</b> Seite 7 von 7		<b>F-7</b>
	<b>Diast-CHF</b>	Center - ID <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Stud - PID A D - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/>
<b>EKG</b> (aktuelle Aufzeichnung)			Datum des EKG <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> <small>TT MM JJ JJ</small>
Herzfrequenz <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / min  Rhythmus <input type="radio"/> Sinus-Rhythmus <input type="radio"/> Vorhofflimmern <input type="radio"/> Schrittmacher → bitte spezifizieren: <input type="radio"/> VVI <input type="radio"/> DDD <input type="radio"/> biventrikulär <input type="radio"/> andere <input type="radio"/> anderer Rhythmus: _____ <input type="radio"/> Schrittmacher + Sinusrhythmus <input type="radio"/> Schrittmacher + Vorhofflimmern			
PQ-Zeit <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ms QRS-Dauer <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ms QT-Zeit <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ms			
AV-Block <input type="radio"/> ja → Grad: <input type="radio"/> I <input type="radio"/> II <input type="radio"/> III <input type="radio"/> nein			
Linksschenkelblock <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Rechtsschenkelblock <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein linksanteriorer Hemiblock <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein linksposteriorer Hemiblock <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein			
<b>6-min-Gehtest durchgeführt</b> <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein			Datum des Gehtests <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> <small>TT MM JJ JJ</small>
Gehstrecke <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> m  vorzeitiges Abbrechen <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein wenn ja: wann nach <input type="text"/> : <input type="text"/> min:sec Stopkriterien <input type="checkbox"/> allgemeine Erschöpfung <input type="checkbox"/> Angina pectoris <input type="checkbox"/> Claudicatio <input type="checkbox"/> Dyspnoe <input type="checkbox"/> andere: _____			
In Ruhe: Blutdruck <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> mm Hg <small>(systolisch / diastolisch)</small>			Herzfrequenz <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / min
Nach Belastung: Blutdruck <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> mm Hg <small>(systolisch / diastolisch)</small>			Herzfrequenz <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / min
<b>Kommentar</b>			
<b>CRF-Inhalt (Seiten F-1 bis F-7)</b> vom Prüfarzt bestätigt am: <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> <small>TT MM JJ JJ</small>			
		Name (in Druckbuchstaben) _____	Unterschrift _____

Final 1.0\_2015-09-16

<b>Studienleitung:</b> Prof. Dr. R. Wachter – Universität Göttingen	☎ 0551 39 9258	☎ 0551 39 22600	✉ <a href="mailto:wachter@med.uni-goettingen.de">wachter@med.uni-goettingen.de</a>
<b>Datenmanagement:</b> Zentrum für Klinische Studien Leipzig - KKS	☎ 0341 9716 261	☎ 0341 97 16 259	✉ <a href="mailto:zssb-dm@kksl.uni-leipzig.de">zssb-dm@kksl.uni-leipzig.de</a>




	<b>Umstände des Todes</b> Seite 1 von 1		D
	Diast-CHF	Center - ID <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Stud - PID AD - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/>
Datum des Todes <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> <small>TT MM JJ JJ</small>			
Die Informationen auf diesem Bogen wurden erhalten durch: <input type="radio"/> behandelnde Klinik <input type="radio"/> Arzt <input type="radio"/> Angehörige <input type="radio"/> andere: _____			
Wo verstarb der Patient? <input type="radio"/> in einer Klinik, >24h nach Aufnahme <input type="radio"/> in einer Klinik, ≤24h nach Aufnahme <input type="radio"/> außerhalb einer Klinik <input type="radio"/> unbekannt			
Primäre Todesursache: <input type="radio"/> kardial <input type="radio"/> Myokardinfarkt <input type="radio"/> therapierefraktäre Herzrhythmusstörungen <input type="radio"/> Asystolie <input type="radio"/> chronisches Pumpversagen <input type="radio"/> andere kardiale Ursache: _____ <input type="radio"/> nichtkardial <input type="radio"/> Sepsis <input type="radio"/> Tumor <input type="radio"/> cerebraler Insult <input type="radio"/> Lungenembolie <input type="radio"/> andere nichtkardiale Ursache: _____ <input type="radio"/> unbekannt			
Plötzlicher Tod (ohne vorhergehende Verschlechterung der Herzinsuffizienz und <1 h nach Auftreten neuer Symptome) <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt			
Zeitlicher Zusammenhang mit einer Intervention: <input type="radio"/> intrainerventionell <input type="radio"/> periinterventionell <input type="radio"/> kein zeitlicher Zusammenhang mit Intervention <input type="radio"/> unbekannt			
Falls intra- oder periinterventionell, Art der Intervention: <input type="radio"/> Herztransplantation <input type="radio"/> Bypass-OP <input type="radio"/> Herzkatheter <input type="radio"/> andere: _____ <input type="radio"/> unbekannt			
<b>Kommentar</b>			
<b>CRF-Inhalt vom Prüfarzt bestätigt am:</b> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/> <small>TT MM JJ JJ</small>			
		_____ <b>Name (in Druckbuchstaben)</b>	_____ <b>Unterschrift</b>

Final 1.0\_2015-09-16

<b>Studienleitung:</b> <b>Datenmanagement:</b>	Prof. Dr. R. Wachter – Universität Göttingen Zentrum für Klinische Studien Leipzig - KKS	☎ 0551 39 9258 ☎ 0341 9716 261	☎ 0551 39 22600 ☎ 0341 97 16 259	✉ <a href="mailto:wachter@med.uni-goettingen.de">wachter@med.uni-goettingen.de</a> ✉ <a href="mailto:zssb-dm@kksl.uni-leipzig.de">zssb-dm@kksl.uni-leipzig.de</a>
---	---	-----------------------------------	-------------------------------------	--



	<b>Hospitalisierung</b> Seite 1 von 1		H
	Diast-CHF	Center - ID <input type="text"/>	Stud - PID    AD - <input type="text"/>
<b>Stationärer Aufenthalt</b> von <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> bis <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/>			
<b>Umstände der Einweisung</b> <input type="radio"/> Notfall <input type="radio"/> elektiv			
<b>Primäre Ursache der stationären Einweisung</b>			
<input type="radio"/> kardiovaskulär      → Befunde:      dekompenzierte Herzinsuffizienz <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein			
<input type="radio"/> gastroenterologisch      Vorhofflimmern <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein			
<input type="radio"/> nephrologisch      ventrikuläre Tachykardie <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein			
<input type="radio"/> onkologisch      Reanimation bei Herz-Kreislaufstillstand <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein			
<input type="radio"/> orthopädisch      Myokardinfarkt <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein			
<input type="radio"/> andere: _____      Synkope <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein			
<input type="radio"/> _____      Hypotonie <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein			
<input type="radio"/> _____      ICD-Schock <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein			
<input type="radio"/> _____      Schlaganfall / TIA <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein			
<input type="radio"/> _____      Andere kardiovaskuläre Ereignisse <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein			
welche: _____			
<b>Klassifikation der Herzinsuffizienz zum Zeitpunkt der Aufnahme (nur für Patienten mit CHI)</b>			
NYHA-Klasse <input type="radio"/> I <input type="radio"/> II <input type="radio"/> III <input type="radio"/> IV <input type="radio"/> unbekannt			
<b>Kardiovaskuläre Interventionen während des stationären Aufenthalts</b>			
Koronare Revaskularisation (PTCA) <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein      Pulmonalvenenisolation <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein			
Bypass-OP <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein      AV-Knotenablation <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein			
Herzklappen-OP <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein      Isthmusablation <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein			
RV Schrittmacher (VVI, DDD) <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein      Kardioversion <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein			
CRT (Biventrl. Schrittmacher zur Resynchronisation) <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein			
ICD (Implantierter Defibrillator) <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein			
Assist-Device <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein			
Herztransplantation <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein			
Reanimation / Defibrillation <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein			
falls ICD-Träger (egal, wann implantiert):    adäquate Entladung <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbekannt			
<b>Intensivstation</b> <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja    → Anzahl Tage: _____			
<b>Beatmung</b> <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja    → Anzahl Tage: _____			
<b>Ergebnis der Hospitalisierung</b>			
<input type="radio"/> Gesundheitszustand wiederhergestellt			
<input type="radio"/> fortbestehende Beeinträchtigung			
<input type="radio"/> Tod      → <b>Bitte D-Bogen ausfüllen!</b>			
<input type="radio"/> unbekannt			
<b>Klassifikation der Herzinsuffizienz zum Zeitpunkt der Entlassung (nur für Patienten mit CHI):</b>			
NYHA-Klasse <input type="radio"/> I <input type="radio"/> II <input type="radio"/> III <input type="radio"/> IV <input type="radio"/> unbekannt			

Final 1.0\_2015-09-16

**Studienleitung:** Prof. Dr. R. Wachter – Universität Göttingen      ☎ 0551 39 9258      ☎ 0551 39 22600      ✉ wachter@med.uni-goettingen.de  
**Datenmanagement:** Zentrum für Klinische Studien Leipzig - KKS      ☎ 0341 9716 261      ☎ 0341 97 16 259      ✉ zssb-dm@kks.uni-leipzig.de

## **7. Literaturverzeichnis**

- Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A (2009): Relationship of hemoglobin A1c and mortality in heart failure patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 54, 422–428
- Atas H, Kepez A, Atas DB, Kanar BG, Dervisova R, Kivrak T, Tigen MK (2014): Effects of diabetes mellitus on left atrial volume and functions in normotensive patients without symptomatic cardiovascular disease. *J Diabetes Complications* 28, 858–862
- Bahtiyar G, Gutterman D, Lebovitz H (2016): Heart failure: a major cardiovascular complication of diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rep* 16, 116
- Bando YK, Murohara T (2014): Diabetes-related heart failure. *Circ J* 78, 576–583
- Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC (2004): Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 27, 699–703
- Biermann J, Neumann A, Hewer A, Wasem J, Erbel R, Neumann T (2010): Einfluss der demographischen Entwicklung auf die stationären Fallzahlen und Kosten deutscher Krankenhäuser. *Med Klin* 105, 876–81
- Blecker S, Park H, Katz SD (2016): Association of HbA1c with hospitalization and mortality among patients with heart failure and diabetes. *BMC Cardiovasc Disor* 16, 99
- Bowling CB, Sanders PW, Allman RM, Rogers WJ, Patel K, Aban IB, Rich MW, Pitt B, White M, Bakris GC, et al. (2013): Effects of enalapril in systolic heart failure patients with and without chronic kidney disease: insights from the SOLVD Treatment trial. *Int J Cardiol* 167, 151–156

## 7. Literaturverzeichnis

- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2013): Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Kurzfassung. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014.
- Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, Fonseca V, Gerstein HC, Grundy S, Nesto RW, et al. (2007): Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 30, 162–172
- Cannon JA, Collier TJ, Shen L, Swedberg K, Krum H, Van Veldhuisen DJ, Vincent J, Poock SJ, Pitt B, Zannad F, McMurray JJV (2015): Clinical outcomes according to QRS duration and morphology in the Eplerenone in Mild Patients: Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Eur J Heart Fail* 17, 707–716
- Cavender MA, Steg PG, Smith SC, Eagle K, Ohman EM, Goto S, Kuder J, Im K, Wilson PWF, Bhatt DL, REACH Registry Investigators (2015): Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. *Circulation* 132, 923–931
- Cheng S, Xanthakis V, Sullivan LM, Lieb W, Massaro J, Aragam J, Benjamin EJ, Vasan RS (2010): Correlates of echocardiographic indices of cardiac remodeling over the adult life course: longitudinal observations from the Framingham Heart Study. *Circulation* 122, 570–578
- CONSENSUS Trial Study Group (1987): Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *New Engl J Med* 316, 1429–1435
- de Kreutzenberg SV, Avogaro A, Tiengo A, Del Prato S (2000): Left ventricular mass in type 2 diabetes mellitus. A study employing a simple ECG index: the Cornell voltage. *J Endocrinol Invest* 23, 139–144

## 7. Literaturverzeichnis

- Deconinck B, Mathieu C, Benhalima K (2017): Characteristics and cardiovascular complications of a large cohort of adults diagnosed with type 2 diabetes <45 years. *Diabetol Metab Syndr* 9, 28
- Deedwania P, Patel K, Fonarow GC, Desai RV, Zhang Y, Feller MA, Ovalle F, Love TE, Aban IB, Mujib M, et al. (2013): Prediabetes is not an independent risk factor for incident heart failure, other cardiovascular events or mortality in older adults: Findings from a population-based cohort study. *Int J Cardiol* 168, 3616–3622
- Digitalis Investigation Group (1997): The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *New Engl J Med*, 336, 525-533
- Elder DHJ, Singh JSS, Levin D, Donnelly LA, Choy A-M, George J, Struthers AD, Doney ASF, Lang CC (2016): Mean HbA<sub>1c</sub> and mortality in diabetic individuals with heart failure: a population cohort study. *Eur J Heart Fail* 18, 94–102
- Eriksson J, Lindström J, Valle T, Aunola S, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Lauhkonen M, Lehto P, et al. (1999): Prevention of type II diabetes in subjects with impaired glucose tolerance: the Diabetes Prevention Study (DPS) in Finland. Study design and 1-year interim report on the feasibility of the lifestyle intervention programme. *Diabetologia* 42, 793–801
- Ernande L, Derumeaux G (2012): Diabetic cardiomyopathy: myth or reality? *Arch Cardiovasc Dis* 105, 218–225
- Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC (2006): An unexpected inverse relationship between HbA<sub>1c</sub> levels and mortality in patients with diabetes and advanced systolic heart failure. *Am Heart J* 151, 91.e1–91.e6
- Fang ZY, Prins JB, Marwick TH (2004): Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev* 25, 543–67

## 7. Literaturverzeichnis

- Fontes-Carvalho R, Gonçalves A, Severo M, Lourenço P, Rocha Gonçalves F, Bettencourt P, Leite-Moreira A, Azevedo A (2015a): Direct, inflammation-mediated and blood-pressure-mediated effects of total and abdominal adiposity on diastolic function: EPI-Porto study. *Int J Cardiol* 191, 64–70
- Fontes-Carvalho R, Ladeiras-Lopes R, Bettencourt P, Leite-Moreira A, Azevedo A (2015b): Diastolic dysfunction in the diabetic continuum: association with insulin resistance, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 14, 4
- From AM, Leibson CL, Bursi F, Redfield MM, Weston SA, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Roger VL (2006): Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population. *Am J Med* 119, 591–599
- Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, Romain J, Bennett PH, Knowler WC (2000): The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 23, 1108–1112
- Galderisi M, Anderson KM, Wilson PW, Levy D (1991): Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 68, 85–89
- Haass M, Zugck C, Kübler W (2000): Der 6-Minuten-Gehtest: Eine kostengünstige Alternative zur Spiroergometrie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz? *Z Kardiol* 89, 72–80
- Hasenfuß G, Anker S, Bauersachs J, Böhm M, Hoppe UC, Pieske B, von Scheidt W, Wachter R (2013): Kommentar zu den Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. *Kardiologie* 7, 105-114
- Hauptman PJ, McCann P, Romero JMR, Mayo M (2013): Reference laboratory values for digoxin following publication of Digitalis Investigation Group (DIG) trial data. *JA-MA Intern Med* 173, 1552–1554

## 7. Literaturverzeichnis

- Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C (2013): Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsbl 56, 668–677
- Hoffmann W, van den Berg N (2013): Morbiditätsentwicklung im demographischen Wandel; Verfügbarkeit medizinischer Leistungen in der regionalen Versorgung. Chirurg 84, 286–290
- Ippisch HM, Inge TH, Daniels SR, Wang B, Khoury PR, Witt SA, Glascock BJ, Garcia VF, Kimball TR (2008): Reversibility of cardiac abnormalities in morbidly obese adolescents. J Am Coll Cardiol 51, 1342–1348
- Jacobs E, Tamayo T, Rathmann W: Epidemiologie des Diabetes in Deutschland. In: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe (Hrsg.): Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2017. Kirchheim + Co GmbH, Mainz 2017, 10-22
- Katz LL, Samuel S, Bacha F, McKay S, Lima JAC (2015): Alterations in left ventricular, left atrial, and right ventricular structure and function to cardiovascular risk factors in adolescents with type 2 diabetes participating in the TODAY clinical trial. Pediatr Diabetes 16, 39–47
- Kawata T, Daimon M, Miyazaki S, Ichikawa R, Maruyama M, Chiang S-J, Ito C, Sato F, Watada H, Daida H (2015): Coronary microvascular function is independently associated with left ventricular filling pressure in patients with type 2 diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol 14, 98
- Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, Squire I, Cardoso JS, Merkely B, Martinez F, Starling RC, Desai AS, Lefkowitz MP, et al. (2016): Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction. Circ-Heart Fail 9(1): e002560

## 7. Literaturverzeichnis

- Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, Petrie MC, Preiss D, Win S, Køber L, McKelvie RS, Zile MR, Anand IS, et al. (2017): Clinical and echocardiographic characteristics and cardiovascular outcomes according to diabetes status in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a report from the I-Preserve trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction). *Circulation* 135, 724–735
- Ladeiras-Lopes R, Fontes-Carvalho R, Vilela EM, Bettencourt P, Leite-Moreira A, Azevedo A (2018): Diastolic function is impaired in patients with prehypertension: Data from the EPIPorto study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*
- Landgraf R, Kellerer M, Fach E, Gallwitz B, Hamann A, Joost HG, Klein HH, Müller-Wieland D, Nauck MA, Reuter HM, Schreiber S, Siegel E (2016): Praxisempfehlungen DDG/DGIM Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie* 11 (Suppl 2), 117-129
- Lehrke M, Marx N (2017): Diabetes mellitus and heart failure. *Am J Med* 130, 40-50
- Leung M, Wong VW, Hudson M, Leung DY (2016): Impact of improved glycemic control on cardiac function in type 2 diabetes mellitus. *Circ-Cardiovasc Imag* 9(3), e003643
- Leung M, Wong VW, Durmush E, Phan V, Xie M, Leung DY (2017): Cardiac dysfunction in type II diabetes: a bittersweet, weighty problem, or both? *Acta Diabetol* 54, 91–100
- Levelt E, Mahmood M, Piechnik SK, Ariga R, Francis JM, Rodgers CT, Clarke WT, Sabharwal N, Schneider JE, Karamitsos TD, et al. (2016): Relationship between left ventricular structural and metabolic remodelling in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 65, 44–52
- MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, Petrie JR, Fisher M, McKelvie R, Aguilar D, Krum H, McMurray JJV (2008a): Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J* 29, 1224–1240

## 7. Literaturverzeichnis

- MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, Solomon SD, Granger CB, Swedberg K, Yusuf S, et al. (2008b): Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 29, 1377–1385
- Maiello M, Zito A, Cecere A, Ciccone MM, Palmiero P (2017): Left ventricular diastolic dysfunction in normotensive postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Cardiol J* 24, 51–56
- Mellbin LG, Anselmino M, Rydén L (2010): Diabetes, prediabetes and cardiovascular risk. *Eur J Cardiovasc Prev R* 17 Suppl 1, 9-14
- MERIT-HF Study Group (1999): Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 353, 2001–2007
- Mohamedali B, Yost G, Bhat G (2017): Is diabetes mellitus a risk factor for poor outcomes after left ventricular assist device placement? *Tex Heart I J* 44, 115–119
- Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) **siehe: Bundesärztekammer (BÄK) 2013**
- Nagueh S, Smiseth O, Appleton C, Byrd B, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf F, Gillebert T, Klein A, Lancellotti P (2016): Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 29, 277-314
- Osterziel KJ: Aufbau einer Biomaterialbank für die wissenschaftliche Erforschung der Herzinsuffizienz (KNHI- Biomaterialbank). 1. Fassung, Kompetenznetz Herzinsuffizienz (KNHI), Berlin 2003 [intern zugänglich über KNHI]



## 7. Literaturverzeichnis

- Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F (2013): Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J* 34, 2436–2443
- Paneni F, Lüscher TF (2017): Cardiovascular protection in the treatment of type 2 diabetes: a review of clinical trial results across drug classes. *Am J Med* 130, 18–29
- Pascual M, Pascual DA, Soria F, Vicente T, Hernandez AM, Tebar FJ, Valdes M (2003): Effects of isolated obesity on systolic and diastolic left ventricular function. *Heart* 89, 1152–1156
- Perreault L, Temprosa M, Mather KJ, Horton E, Kitabchi A, Larkin M, Montez MG, Thayer D, Orchard TJ, Hamman RF, et al. (2014): Regression from prediabetes to normal glucose regulation is associated with reduction in cardiovascular risk: results from the Diabetes Prevention Program outcomes study. *Diabetes Care* 37, 2622–2631
- Peters E, Pritzkeleit R, Beske F, Katalinic A (2010): Demografischer Wandel und Krankheitshäufigkeiten; Eine Projektion bis 2050. *Bundesgesundheitsbl* 53, 417-426
- Pieske B, Hasenfuß G, Wachter R: Prävalenz und Verlauf der diastolischen Dysfunktion und der diastolischen Herzinsuffizienz (Diast-CHF). 1. Fassung, Kompetenznetz Herzinsuffizienz (KNHI), Göttingen 2004
- Pitt B, Williams G, Remme W, Martinez F, Lopez-Sendon J, Zannad F, Neaton J, Roniker B, Hurley S, Burns D, et al. (2001): The EPHESUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovasc Drug Ther* 15, 79-87
- Poirier P, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Dumesnil J-G (2001): Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 24, 5–10

## 7. Literaturverzeichnis

- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, et al. (2016): 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37, 2129–2200
- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, et al. (2003): Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 362, 7–13
- Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A (1972): New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 30, 595–602
- Sajeev CG, Rajan Nair S, George B, Rajesh GN, Krishnan MN (2017): Demographical and clinicopathological characteristics in heart failure and outcome predictors: a prospective, observational study. *ESC Heart Fail* 4, 16–22
- Sardana M, Syed AA, Hashmath Z, Phan TS, Koppula MR, Kewan U, Ahmed Z, Chandamuri R, Varakantam S, Shah E, et al. (2017): Beta-blocker use is associated with impaired left atrial function in hypertension. *J Am Heart Assoc* 6, e005163
- Shah AS, Khoury PR, Dolan LM, Ippisch HM, Urbina EM, Daniels SR, Kimball TR (2011): The effects of obesity and type 2 diabetes mellitus on cardiac structure and function in adolescents and young adults. *Diabetologia* 54, 722–730
- Somarathne JB, Whalley GA, Poppe KK, ter Bals MM, Wadams G, Pearl A, Bagg W, Doughty RN (2011): Screening for left ventricular hypertrophy in patients with type 2 diabetes mellitus in the community. *Cardiovasc Diabetol* 10, 29

## 7. Literaturverzeichnis

- Spertus JA, Tooley J, Jones P, Poston C, Mahoney E, Deedwania P, Hurley S, Pitt B, Weintraub WS (2002): Expanding the outcomes in clinical trials of heart failure: the quality of life and economic components of EPHEBUS (Eplerenone's neuroHormonal Efficacy and Survival Study). *Am Heart J* 143, 636–642
- Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kockskämper A, Düngen HD, Scherer M, Kochen MM, Binder L, Herrmann-Lingen C, Gelbrich G, et al. (2010): Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. *Diabetologia* 53, 1331–1340
- Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR (2000): Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321, 405–412
- Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M (2012): Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 379, 2279–2290
- Thrainsdóttir IS, Aspelund T, Hardarson T, Malmberg K, Sigurdsson G, Thorgeirsson G, Gudnason V, Rydén L (2005): Glucose abnormalities and heart failure predict poor prognosis in the population-based Reykjavík Study. *Eur J Cardiovasc Prev* 12, 465–471
- Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, et al. (2001): Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New Engl J Med* 344, 1343–1350
- Varela-Roman A, Grigorian Shamagian L, Barge Caballero E, Mazon Ramos P, Rigueiro Veloso P, Gonzalez-Juanatey JR (2005): Influence of diabetes on the survival of patients hospitalized with heart failure: a 12-year study. *Eur J Heart Fail* 7, 859–864

## 7. Literaturverzeichnis

Whalley GA, Gusso S, Hofman P, Cutfield W, Poppe KK, Doughty RN, Baldi JC (2009): Structural and functional cardiac abnormalities in adolescent girls with poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32, 883–888

World Health Organization. Global Report on Diabetes. Genf 2016

Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B (2011): Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *New Engl J Med* 364, 11-21

## **Danksagung**

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. G. Hasenfuß, dem Direktor der Abteilung Kardiologie und Pneumologie der UMG, für die Möglichkeit, in seiner Abteilung meine Dissertation zu erstellen.

Ganz besonders bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. R. Wachter, meinem Doktorvater und Betreuer, der mich fortdauernd unterstützte, mir mit Rat und Tat zur Seite stand und sich allemal meine großen und kleinen Probleme angehört und mit mir Lösungen erarbeitet hat.

Auch Herr Prof. Dr. mult. T. Meyer, mein Zweitbetreuer, hat mir Mut zugesprochen und mir bei meinem Vorhaben geholfen, indem ich jede Frage und jedes Problem an ihn richten konnte. Vielen Dank dafür.

Ein besonderer Dank geht an Herrn Dr. rer. nat. M. Mende aus dem Koordinierungszentrum für Klinische Studien in Leipzig, der mir bei der Auswertung meiner Daten tatkräftig beigestanden hat und an den ich jede noch so banale Frage richten konnte.