

Niebauer J

Stellenwert körperlichen Trainings bei der aktuellen Therapie koronarkrankter Diabetiker

Role of exercise training in the current treatment of patients with diabetes mellitus and coronary artery disease

Klinik für Innere Medizin und Kardiologie, Universität Leipzig - Herzzentrum GmbH

Zusammenfassung

Diabetes mellitus zählt zu den Hauptrisikofaktoren für die Entstehung der koronaren Herzkrankheit, die bei Diabetikern akzeleriert verläuft und mit einer schlechten Prognose assoziiert ist. Wenngleich bei stabiler koronarer Herzkrankheit (KHK) durch eine Revaskularisierung mittels Bypass-Operation oder interventioneller Stentimplantation eine schnelle Beschwerdefreiheit erzielt werden kann, so hat dies keinen wesentlichen Einfluss auf die Prognose. Durch eine multifaktorielle Intervention, die neben Ernährungsumstellung, Beeinflussung des Lipidstoffwechsels, Blutzucker- und Blutdruckeinstellung auch regelmäßiges körperliches Training beinhaltet, kommt es zu einer Verbesserung der modifizierbaren Risikofaktoren und einer Steigerung der beschwerde- und ischämiefreien Belastbarkeit, so dass die multifaktorielle Intervention eine alternative Therapiestrategie darstellt.

Schlagwörter: Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit (KHK), aorto-koronarer Bypass, Stentimplantation, multifaktorielle Intervention, körperliches Training

Summary

Diabetes mellitus is one of the major risk factors for coronary artery disease, which progresses in diabetics at a faster rate and is associated with a worse prognosis. Although interventional or surgical revascularization provide quick relief of symptoms for patients with stable coronary artery disease it has no substantial prognostic benefit in these patients. A multifactorial intervention, which includes dietary measures, glucose and lipid control, anti-hypertensive treatment, and regular physical exercise does exert a positive impact on the modifiable risk factors, and improves among others cardiovascular fitness and angina-free exercise tolerance.

Key words: diabetes mellitus, coronary artery disease, bypass surgery, exercise training, multifactorial intervention

Einleitung

Diabetes mellitus Typ 2 ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen in industrialisierten Ländern. Für die USA wird eine Inzidenz von bis zu 8 % (19), für die Bundesrepublik Deutschland von ca. 5 % (58) angenommen. Weltweit dürften bis zu 150 Millionen Menschen von Diabetes mellitus Typ 2 betroffen sein, und bis zum Jahr 2025 wird mit einer Verdoppelung der Prävalenz gerechnet (33).

Diabetes mellitus Typ 2 zählt zu den Hauptrisikofaktoren für die Entstehung einer Mikro- und Makroangiopathie. Bis zu 80 % der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sterben an Gefäßkomplikationen, wovon 75 % der Todesfälle durch Komplikationen der KHK bedingt sind (58, 60). Insbesondere eine chronisch unzureichende Blutzuckereinstellung mit hohen HbA1c-Werten und die bei vielen Diabetikern begleitend auftretende Dyslipoproteinämie mit Hypertriglyceridämie und niedrigen HDL-

Konzentrationen werden für die raschere Entstehung und den schweren Verlauf der Atherosklerose bei Diabetikern verantwortlich gemacht (28, 55). So bekommen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine koronare Herzerkrankung in jüngerem Lebensalter, haben einen höheren Anteil an diffusen Mehrgefäßerkrankungen und entwickeln häufiger eine Herzinsuffizienz. Sie haben nach einem Myokardinfarkt eine schlechtere Prognose und eine höhere Letalität (6, 51).

Welches die ideale Therapieform bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und stabiler KHK darstellt, bleibt umstritten. Zwar konnte die Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) zeigen, dass Patienten mit Diabetes mellitus und manifester KHK von einer Bypass-Operation profitierten, so wurde diese Studie jedoch in der Prä-Stent-Ära durchgeführt (26). Zwischenzeitlich haben sich wesentliche Verbesserungen sowohl in der Herzchirurgie als auch in der interventionellen und konservativen Kardiologie ergeben. Besonders die aktuellen Ergebnisse

durch multifaktorielle Interventionen sind so ermutigend, dass eine Therapiestrategie mittels aggressiver Kontrolle der erworbenen Risikofaktoren ein größerer Stellenwert eingeräumt werden sollte.

Chirurgische Revaskularisierung

Eine deutliche Verbesserung der chirurgischen Langzeitergebnisse haben sich vor allem durch Fortschritte bei der Verwendung von arteriellen Bypassen ergeben, die eine höhere Offenheitsrate als die venösen Bypässe haben. So werden heute bevorzugt arterielle Bypässe gelegt, bei denen zumeist die A. mammaria interna, aber auch die A. radialis verwendet werden. Schon in einer Subgruppenanalyse der BARI 1 - Studie (26) fand sich bei Diabetikern, die im Anschluss an einen Myokardinfarkt operiert wurden und arterielle Bypässe erhielten, eine bessere Überlebensrate als bei venös versorgten Diabetikern.

Darüber hinaus wird heute eine steigende Anzahl an Operationen minimal-invasiv und gegebenenfalls ohne Herz-Lungen-Maschine durchgeführt, was das operationsbedingte Trauma minimiert, postoperative Komplikationen reduziert und die Mobilisation beschleunigt. Studien, die diese modernen chirurgischen Operationsverfahren mit der interventionellen Angioplastie (PTCA), mit oder ohne Stentimplantation, vergleichend gegenüberstellen, zeigen insgesamt aber keine Verbesserung der Überlebensrate (3, 5, 11).

Interventionelle Revaskularisierung

Es ist in den letzten Jahren immer deutlicher geworden, dass eine sofortige perkutane Koronarintervention bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt zu erfolgen hat, was im Gegensatz zur Fibrinolyse zu einem klaren Überlebensvorteil führt (9, 29). Bei Stenosen des Hauptstamms oder des proximalen R. interventricularis anterior ist ebenfalls eine Revaskularisierung mit einer deutlich besseren Überlebensrate und Lebenserwartung assoziiert, so dass aus prognostischer Sicht eine chirurgische oder interventionelle Revaskularisierung zu erfolgen hat (54). Bei Patienten mit stabiler KHK mit Stenosen der übrigen Gefäßabschnitte sieht die Datenlage weniger eindeutig aus (25, 44, 45).

So konnte in der Randomized Intervention for Treatment of Angina (RITA)-2-Studie im Vergleich zum konservativen Therapiearm gezeigt werden, dass durch eine PTCA der

Nutzen für hochsymptomatische Patienten im Hinblick auf pektanginöse Beschwerden und körperliche Belastbarkeit erwartungsgemäß am größten war, wobei weniger symptomatische Patienten nicht von einer Revaskularisierung profitierten (Tab. 1). Auch bei guter körperlicher Belastbarkeit bereits zu Studienbeginn führte die Revaskularisierung zu keiner weiteren Steigerung der Leistungsfähigkeit. Nach ei-

Tabelle 1: Bei der BARI, RITA-2 und STENO-Studie handelt es sich um Langzeitstudien, die unterschiedliche Therapiekonzepte bei Patienten mit Diabetes mellitus und stabiler KHK untersuchen. Wenn gleich in der BARI-Studie ein Vorteil für die Bypass-Operation gegenüber der PTCA gezeigt wurde, so muss dabei berücksichtigt werden, dass diese Studie in der Prä-Stent-Ära durchgeführt wurde. Da die Ergebnisse nach Stentimplantation deutlich besser sind als nach PTCA und > 80 % der Stenosen heute mit Stents versorgt werden, lassen sich die Ergebnisse nur begrenzt in die tägliche Praxis übertragen. In der RITA-2 und STENO-Studie wird aufgezeigt, dass bei ausgewählten Patientenkollektiven auch ein konservatives bzw. intensiviertes Vorgehen, welches regelmäßiges körperliches Training beinhaltet, vorteilhaft sein kann

Akronym	Studienname	Design	Ergebnisse	Limitationen
BARI	Bypass Angioplasty Revascularization Investigation	<ul style="list-style-type: none"> • multizentrisch • randomisiert • 1829 Patienten • PTCA vs Bypass • 5-Jahresverlauf • diabetische Subgruppe 	Diabetiker haben bessere Überlebensrate durch Bypass-Operationen im Vergleich zur PTCA	keine Stents
RITA-2	Randomized Intervention Treatment of Angina	<ul style="list-style-type: none"> • multizentrisch • randomisiert • 1018 Patienten • PTCA vs. medikamentöse Therapie • 7-Jahresverlauf 	<ul style="list-style-type: none"> • hochsymptomatisch: schneller beschwerdefrei und belastbar nach PTCA • oligosymptomatisch: kein Vorteil für PTCA 	
STENO-2	STENO-2: Steno Diabetes Center, Copenhagen, Dänemark	<ul style="list-style-type: none"> • multizentrisch • randomisiert • 160 Patienten • DM Typ 2 + Mikroalbuminurie • konventionelle vs intensivierte Therapie • Sport • 7-Jahresverlauf 	50%ige Reduktion kardiovaskulärer und mikrovaskulärer Ereignisse	

ner Nachbeobachtungsphase von 2,7 Jahren fand sich in der PTCA-Gruppe bei Patienten mit fehlenden oder nur milden Beschwerden sogar ein signifikant größeres Risiko für einen Myokardinfarkt oder Herztod (49).

Es gibt bis dato keine prospektiv erhobenen Daten, die eine Reduzierung der kardiovaskulären Mortalität durch PTCA/Stentimplantation bei Patienten mit stabiler KHK belegen. Durch eine Koronarintervention wird zwar eine rasche kardiale Beschwerdefreiheit erzielt, jedoch sind die kardiovaskulären Gesamtergebnisse aufgrund der Reinterventionen und der peri- und postinterventionellen Komplikationen signifikant erhöht (8, 42). Somit stellt die PTCA/Stentimplantation bei stabiler Angina pectoris lediglich eine symptomatische Therapie dar und der Nutzen dieser Methode wird durch die Reinterventionsrate aufgrund von Restenosen bestimmt.

In einer Studie bei normoglykämischen Patienten mit KHK wurden die Ergebnisse nach PTCA/Stentimplantation mit denen einer intensiven multifaktoriellen Sekundär-

prävention im Hinblick auf Beschwerdefreiheit, körperliche Leistungsfähigkeit und Rehospitalisierung untersucht. Es zeigte sich, dass Patienten nach Stentimplantation zwar schneller Beschwerdefreiheit erlangten, langfristig aber häufiger hospitalisiert werden mussten und eine geringere körperliche Leistungsfähigkeit und schlechtere ereignisfreie Überlebensrate aufwiesen (18).

Inwiefern sich dies durch medikamentenbeschichtete Stents ändern wird, muss noch gezeigt werden. Zwar wurde in initialen Studien mit Sirolimus-beschichteten Stents bei unkomplizierten Stenosen keine Restenosen beobachtet (31, 50), dennoch zeigen neuere Daten an größeren Patientenkollektiven, dass es bei komplexeren Stenosen zu Restenoseraten von bis zu 9 % und bei Diabetikern bis zu 18 % (bei Insulinpflichtigen Diabetikern bis zu 35 %) kommen kann (32).

Multifaktorielle Sekundärprävention: Stellenwert des körperlichen Trainings

Da Diabetes mellitus Typ 2 im Wesentlichen eine Wohlstandskrankheit ist, deren Entstehung neben genetischen Faktoren durch Gewichtszunahme und insbesondere durch körperliche Inaktivität begünstigt wird und gemeinsam mit anderen beeinflussbaren Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie und Rauchen zu einer gehäuften Manifestation einer koronaren Herzkrankheit führt, wird bei der multifaktoriellen Intervention versucht, u.a. die folgenden beeinflussbaren Risikofaktoren zu korrigieren:

- Arterielle Hypertonie
- Hypercholesterinämie/Dyslipidämie
- Adipositas
- Nikotinabusus
- Körperliche Inaktivität

So muss eine konsequente Einstellung des Hypertonus (1), Aufgabe des Nikotinabusus (14) und eine kardioprotektive medikamentöse Therapie mit Aspirin, Betablocker und ACE-Hemmer in Verbund mit einer lipidsenkenden Therapie erfolgen (4, 10), um eine Verringerung makrovasculärer Komplikationen und somit von Myokardinfarkten und Schlaganfällen zu erzielen (59).

Primärprävention

Eine besonders beeindruckende Untersuchung ist die Studie von Hu et al. (24), der an 84 941 Krankenschwestern zeigen konnte, dass durch ein Niedrig-Risiko-Verhalten (Body Mass Index von <25, gesunde Ernährung mit hohem Anteil an Ballaststoffen, mehrfach ungesättigten Fettsäuren und geringem Zuckergehalt, mindestens 30 min Sport /d, Nichtraucher, regelmäßigem Konsum von geringen Mengen Alkohol in Form eines halben Drinks /d) die Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 signifikant niedriger war als im übrigen Kollektiv. Dabei folgten 91 % der neuentstandenen Diabetiker einem Lebensstil, der nicht

mit dem der Niedrig-Risiko-Gruppe konform ging, was nahe legt, dass sich der Typ 2-Diabetes durch einen gesünderen Lebensstil vermeiden lässt.

Diese Beobachtung wurde durch Daten von Tuomilehto et al. (57) untermauert, der zeigen konnte, dass übergewichtige Patienten mit gestörter Glukosetoleranz durch Ernährungsberatung und Empfehlung zum regelmäßigen Sporttreiben zu einem geringeren Anteil an neuerkrankten Patienten führt. Aufsehen erregte eine Untersuchung der Diabetes Prevention Program Research Group (61), die zeigte, dass nach einer mittleren Studiendauer von 2,8 Jahren eine Intervention mittels gesünderem Lebensstil die Inzidenz von Diabetes Typ 2 effektiver verringern konnte (58 %) als eine Therapie mit Metformin (31 %).

Batty et al. (7) untersuchten in Patienten mit Diabetes mellitus oder gestörter Glukosetoleranz den Einfluss von Laufgeschwindigkeit und Freizeitaktivität auf die Entstehung der KHK und Gesamt mortalität. Nach einer Verlaufskontrolle nach 25 Jahren zeigte sich bei allen Patienten ein umgekehrtes Verhältnis zwischen Laufgeschwindigkeit, dem Grad der Freizeitaktivität und allen Endpunkten. Es fand sich eine stärkere Korrelation bei Patienten mit Diabetes mellitus als bei normoglykämischen Patienten.

Ergebnisse der STENO-2-Studie belegen, dass bei Patienten mit Diabetes Typ 2 und Mikroalbuminurie eine konventionelle Therapie gemäß dänischer Richtlinien einer intensivierten Therapie, die aus Verhaltensänderungen mit dem Ziel der Gewichtsreduktion und Steigerung der körperlichen Aktivität, sowie einer intensivierten medikamentösen Behandlung von Hyperglykämie, Hypertonie, Dyslipidämie, Mikroalbuminurie und der zusätzlichen Gabe von Aspirin unterlegen ist (16). Nach einer mittleren Studiendauer von 7,8 Jahren kam es durch die intensivierte Therapie zu einer ca. 50%igen Reduzierung der kardio- und mikrovaskulären Ereignisse (16).

Diese Studien belegen, dass durch eine intensivierte Therapie nicht nur die Inzidenz von Diabetes mellitus Typ 2 bei bisher gesunden Patienten (23) und Patienten mit gestörter Glukosetoleranz reduziert werden kann (57), sondern dass dies auch mit einer Verringerung kardio- und mikrovaskulärer Spätschäden assoziiert ist (16).

In all diesen Studien wurden diese beeindruckenden Ergebnisse erzielt, obwohl körperliches Training lediglich empfohlen, nicht aber unter Aufsicht durchgeführt wurde. Eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit wurde in diesen Studien entweder nicht objektiviert oder ließ sich nicht nachweisen. Man kann nur spekulieren, welcher additiver Nutzen durch konsequentes körperliches Training hätte erzielt werden können. Dass es nicht ausreicht, den Patienten lediglich körperliches Training zu empfehlen, dies aber nicht zu kontrollieren bzw. die Compliance durch niveauvolles Gruppentraining zu steigern, zeigen die ernüchternden Ergebnisse der Euroaspire Studie (2).

Da das Auftreten des Diabetes mellitus invers mit dem Grad der körperlichen Aktivität korreliert und der Nutzen

insbesondere bei Patienten mit dem höchsten Risiko für die Entstehung eines Diabetes mellitus beschrieben wurde (21), ist es unabdingbar, den Patienten ein konsequentes körperliches Training zu empfehlen und dies auch in Form von Heim- und Gruppentraining anzubieten.

Trotz der eindeutigen Empfehlungen der Fachgesellschaften (17, 53) wird körperliches Training weiterhin zu wenig in die Primär- und Sekundärprävention von Diabetes einbezogen. Dabei ist die Mehrzahl der Patienten körperlich inaktiv, obwohl bereits in zahlreichen prospektiven Studien der Stellenwert körperlicher Aktivität zur Vermeidung chronischer Folgekrankheiten, insbesondere der KHK aufgezeigt werden konnte (15, 43, 56).

Sekundärprävention

Körperliches Ausdauertraining ist bei Patienten mit bereits bestehender KHK möglich und führt zu einer Verbesserung der beschwerdefreien, körperlichen Leistungsfähigkeit, zu einer Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils (37, 38, 48) sowie zu einer Verminderung der kardiovaskulären Komplikationsrate (20, 41). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass ein intensives körperliches Ausdauertraining bei Patienten mit belastungsinduzierter Myokardischämie zu einer Verringerung der ST-Streckensenkung (13), Verbesserung der myokardialen Perfusion (47) und Verlangsamung der Progression der koronaren Herzkrankheit führt (37, 48), ohne dass es allerdings zu einer Zunahme epikardialer Kollateralen kam (36).

Sowohl bei der Atherogenese als auch bei den trainingsinduzierten, vaskulären Effekten kommt dem Endothel eine besondere Bedeutung zu (34). Wird das Endothel durch Hypercholesterinämie, Hyperglyämie oder Nikotin beschädigt, so führt die Gabe von Vasodilanzien nicht zu einer Vasodilatation, sondern zu einer paradoxen Vasokonstriktion. Wengleich der Beweis für einen kausalen Zusammenhang zwischen endothelialer Dysfunktion (Abb. 1) und Atherosklerose noch nicht erbracht ist, so ist die endotheliale Dysfunktion dennoch mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität assoziiert (46). Die endotheliale Dysfunktion kann durch intensives körperliches Training verbessert, nicht aber vollständig normalisiert werden (39). Dabei gilt nicht nur, dass NO antiatherogene Eigenschaften hat, sondern auch, dass ein Mangel an NO proatherogen wirkt. Dieser atherogene Effekt kann durch körperliches Ausdauertraining normalisiert werden (35, 40). Eigene Ergebnisse zeigen, dass es bei Diabetikern nach 6-monatigem körperlichen Training ebenfalls zu einer Verbesserung der endothelialen Dysfunktion kommt (52).

In einer Metaanalyse, die ebenfalls an normoglykämischen Patienten durchgeführt wurde, konnten Jolliffe et al. nachweisen (27), dass ein körperliches Ausdauertraining als

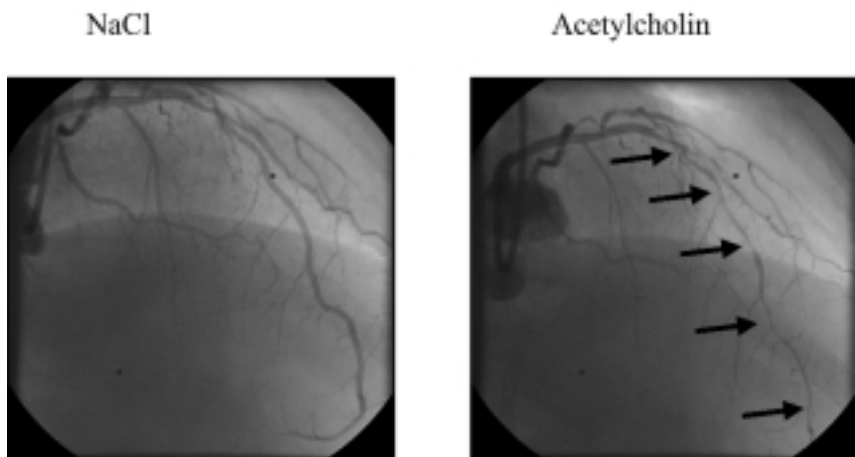


Abbildung 1: Paradoxe Vasokonstriktion: Koronarangiogramm nach vorheriger intrakoronarer Infusion von NaCl (links) bzw. Acetylcholin (rechts). Gesunde Koronargefäße reagieren auf Infusion von Acetylcholin mit Vasodilatation, während es bei Koronarsklerose aufgrund einer bestehenden Schädigung des Endothels zur paradoxen Vasokonstriktion kommt

Teil eines Rehabilitationsprogramms für Patienten mit KHK mit einer 31%igen Mortalitätsreduktion verbunden ist. Tanasescu et al. (56) konnten in einer Gruppe von 2 803 Männern mit Diabetes Typ 2 einen Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und dem Risiko einer KHK bzw. kardialen Letalität nachweisen. Durch regelmäßiges körperliches Training konnte das Risiko einer KHK um 33 % deutlich reduziert und die Todesrate um 40 % gesenkt werden. Im Einklang mit anderen epidemiologischen Studien sollte der Energieverbrauch zwischen 1 000 und 2 000 kcal/Woche liegen, was 3-5 Stunden submaximalem Ausdauertraining entspricht (22, 30). Gegenwärtig werden folgende Empfehlungen zum körperlichen Training gegeben (12):

- 3-7 mal pro Woche
- 15-60 Min. pro Training
- submaximales Training mit (40-) 60 % der maximalen Leistungsfähigkeit
- Training im ischämiefreien Herzfrequenzbereich

Schlussfolgerung

Körperliches Training ist ein effektives und kostengünstiges Therapeutikum, was sich in der Primär- und Sekundärprävention sowohl des Diabetes mellitus als auch der KHK bewährt hat. Weitere Anstrengungen sind notwendig, damit dieses Therapeutikum in ausreichender Dosierung verordnet wird und die Compliance durch Überzeugung der Patienten aber auch durch Kontrolle z.B. mittels Telemetrie oder Gruppentraining so gesteigert wird, dass es seinen maximalen Nutzen entfalten kann.

Literatur

1. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. Br Med J 317 (1998) 703-713.
2. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. EUROASPIRE I and II Group. European

- Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. *Lancet* 357 (2001) 995-1001.
3. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 360 (2002) 965-970.
 4. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360 (2002) 7-22.
 5. *Abizaid A, Costa MA, Centemero M, Abizaid AS, Legrand VM, Limet RV, Schuler G, Mohr FW, Lindeboom W, Sousa AG, Sousa JE, van Hout B, Hugenholtz PG, Unger F, Serruys PW*: Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial. *Circulation* 104 (2001) 533-538.
 6. *Aronson D, Rayfield EJ, Cheselro JH*: Mechanisms determining course and outcome of diabetic patients who have acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 126 (1997) 296-306.
 7. *Batty GD, Shipley MJ, Marmot M, Smith GD*: Physical activity and cause-specific mortality in men with Type 2 diabetes/impaired glucose tolerance: evidence from the Whitehall study. *Diabet Med* 19 (2002) 580-588.
 8. *Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH*: Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 321 (2000) 73-77.
 9. *Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLucca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E*: Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 344 (2001) 1879-1887.
 10. *Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R*: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 361 (2003) 2005-2016.
 11. *Diegeler A, Thiele H, Falk V, Hambrecht R, Spyranis N, Sick P, Diederich KW, Mohr FW, Schuler G*: Comparison of stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery. *N Engl J Med* 347 (2002) 561-566.
 12. *Dietz R, Rauch B*: Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). *Z Kardiol* 92 (2003) 501-521.
 13. *Ehsani AA, Heath GW, Hagberg JM, Sobel BE, Holloszy JO*: Effects of 12 months of intense exercise training on ischemic ST-segment depression in patients with coronary artery disease. *Circulation* 64 (1981) 1116-1124.
 14. *Eliasson B*: Cigarette smoking and diabetes. *Prog Cardiovasc Dis* 45 (2003) 405-413.
 15. *Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS, Pina IL, Rodney R, Simons-Morton DA, Williams MA, Bazzarre T*: Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 104 (2001) 1694-1740.
 16. *Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O*: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348 (2003) 383-393.
 17. *Gohlke H, Landgraf R, Scherbaum WA, Schwandt P, Standl E, Tschope D*: Gemeinsam e Stellungnahme zur evidenzbasierten Expertenleitlinie "Diabetes und Herz" der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) sowie den "Empfehlungen zur umfassenden Risikoverringerung für Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Gefäßerkrankungen und Diabetes" der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK). *Z Kardiol* 91 (2002) 1064-1065.
 18. *Hambrecht R, Walther C, Möbius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, Erbs S, Kluge R, Kendziorra K, Sabri O, Sick P, Schuler G*: Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: A randomized trial. *Circulation* 109 (2004) 1371-1378.
 19. *Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH*: Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in US population aged 20 - 74 yr. *Diabetes* 36 (1987) 523-534.
 20. *Haskell WL, Alderman EL, Fair J, Maron DJ, Mackey SF, Superko HR, Williams PT, Johnstone IM, Champagne MA, Krauss RM, Farquhar JW*: Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation* 89 (1994) 975-990.
 21. *Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS Jr*: Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 325 (1991) 147-152.
 22. *Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Speizer FE, Manson JE*: Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *J Am Med Assoc* 282 (1999) 1433-1439.
 23. *Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC*: Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 345 (2001) 790-797.
 24. *Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE*: Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25 (2002) 1129-1134.
 25. *Hueb WA, Soares PR, Almeida De Oliveira S, Arie S, Cardoso RH, Wajsbrodt DB, Cesar LA, Jatene AD, Ramires JA*: Five-year follow-up of the medicine, angioplasty, or surgery study (MASS): A prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty, or bypass surgery for single proximal left anterior descending coronary artery stenosis. *Circulation* 100 Suppl. 2 (1999) 107-113.
 26. *Investigators B*: Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 96 (1997) 1761-1769.
 27. *Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S*: Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001800.
 28. *Laakso M, Lehto S, Penttillä I, Pyörälä K*: Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Circulation* 88 (1993) 1421-1430.
 29. *Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Naslund U, Stahle E, Swahn E, Wallentin L*: A long-term perspective on the protective effects of an early invasive strategy in unstable coronary artery disease: two-year follow-up of the FRISC-II invasive study. *J Am Coll Cardiol* 40 (2002) 1902-1914.
 30. *Manson JE, Nathan DM, Krolewski AS, Stampfer MJ, Willett WC, Hennekens CH*: A prospective study of exercise and incidence of diabetes among US male physicians. *J Am Med Assoc* 268 (1992) 63-67.
 31. *Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R*: A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 346 (2002) 1773-1780.
 32. *Moses JW, Leon MB, Pompa JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE, SIRIUS Investigators*: Angiographic and clinical outcomes after a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 349 (2003) 1315-1323.
 33. *Nathan DM, Meigs J, Singer DE*: The epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: how sweet it is ... or is it? *Lancet* 350 (1997) 4-9.
 34. *Niebauer J, Cooke JP*: Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress. *J Am Coll Cardiol* 28 (1996) 1652-1660.
 35. *Niebauer J, Dulak J, Chan JR, Tsao PS, Cooke JP*: Gene transfer of nitric oxide synthase: effects on endothelial biology. *J Am Coll Cardiol* 34 (1999) 1201-1207.
 36. *Niebauer J, Hambrecht R, Marburger C, Hauer K, Velich T, von Hohenberg E, Schlierf G, Kübler W, Schuler G*: Impact of intensive physical exercise and low-fat diet on collateral vessel formation in stable angina pectoris and angiographically confirmed coronary artery disease. *Am J Cardiol* 76 (1995) 771-775.
 37. *Niebauer J, Hambrecht R, Velich T, Hauer K, Marburger C, Kälblerer B, Weiss C, von Hohenberg E, Schlierf G, Schuler G, Zimmermann R, Kübler W*: Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: Role of physical exercise. *Circulation* 96 (1997) 2534-2541.
 38. *Niebauer J, Hambrecht R, Velich T, Marburger C, Hauer K, Kreuzer J, Zimmermann R, von Hohenberg E, Schlierf G, Schuler G, Kübler W*: Predictive value of lipid profile for salutary coronary angiographic changes in patients on a low fat diet and physical exercise program. *Am J Cardiol* 78 (1996) 163-167.

39. Niebauer J, Maxwell AJ, Lin PS, Tsao PS, Kosek J, Bernstein D, Cooke JP: Impaired aerobic capacity in hypercholesterolemic mice: partial reversal by exercise training. *Am J Physiol* 276 (1999) H1346-1354.
40. Niebauer J, Maxwell AJ, Lin PS, Wang D, Tsao PS, Cooke JP: NOS inhibition accelerates atherogenesis: reversal by exercise. *Am J Physiol* 285 (2003) H535-540.
41. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, Brown SE, Gould KL, Merritt TA, Sparler S, Armstrong WT, Ports TA, Kirkeide RL, Hogeboom C, Brand RJ: Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *J Am Med Assoc* 280 (1998) 2001-2007.
42. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P: A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. *Veterans Affairs ACME Investigators. N Engl J Med* 326 (1992) 10-16.
43. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, Buchner D, Ettinger W, Heath GW, King AC: Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *J Am Med Assoc* 273 (1995) 402-407.
44. Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, Eisenberg D, Shurzinske L, McCormick LS: Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. N Engl J Med* 341 (1999) 70-76.
45. RITA-2 RITo: Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the RITA-2 trial. *Lancet* 350 (1997) 461-468.
46. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM: Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 101 (2000) 1899-1906.
47. Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, Grunze M, Methfessel S, Hauer K, Kubler W: Myocardial perfusion and regression of coronary artery disease in patients on a regimen of intensive physical exercise and low fat diet. *J Am Coll Cardiol* 19 (1992) 34-42.
48. Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, Niebauer J, Hauer K, Neumann J, Hoberg E, Drinkmann A, Bacher F, Grunze M, Kübler W: Regular physical exercise and low-fat diet. Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 86 (1992) 1-11.
49. Sculpher M, Smith D, Clayton T, Henderson R, Buxton M, Pocock S, Chamberlain D: Coronary angioplasty versus medical therapy for angina. Health service costs based on the second Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Eur Heart J* 23 (2002) 1291-1300.
50. Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K, Abizaid A, Sousa JE, Colombo A, Guglielmi G, Wijns W, Lindeboom WK, Ligthart J, de Feyter PJ, Morice MC: Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL (RANDOMized study with the sirolimus-eluting VELOCITY balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions) trial. *Circulation* 106 (2002) 798-803.
51. Singer DE, Moulton AW, Nathan DM: Diabetic myocardial infarction: interaction with other risk factors. *Diabetes* 38 (1989) 350-357.
52. Sixt S, Peschel T, Halfwassen U, Diederich KW, Schuler G, Niebauer J: 6 months multifactorial intervention with focus on exercise training in patients with diabetes mellitus type 2 and coronary artery disease improves cardiovascular risk factor profile and endothelial dysfunction. *Circulation* 110 (2004) III, 792.
53. Smith SC, Jr., Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K, Fuster V, Gotto A, Grundy SM, Miller NH, Jacobs A, Jones D, Krauss RM, Mosca L, Ockene I, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA, Starke RD, Taubert KA: AHA/ACC Guidelines for Preventing Heart Attack and Death in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 38 (2001) 1581-1583.
54. Sobel BE, Frye R, Detre KM: Burgeoning dilemmas in the management of diabetes and cardiovascular disease: rationale for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. *Circulation* 107 (2003) 636-642.
55. Syväntä M, Taskinen MR: Lipids and lipoproteins as coronary risk factor in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 350 (1997) 20-23.
56. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Hu FB: Physical activity in relation to cardiovascular disease and total mortality among men with type 2 diabetes. *Circulation* 107 (2003) 2435-2439.
57. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344 (2001) 1343-1350.
58. Turner R, Cull C, Holman R: United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: a 9-year update of a randomised, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in NIDDM. *Ann Intern Med* 124 (1996) 136-145.
59. UKPDS UPDS: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352 (1998) 837-853.
60. Webster MWJ, Scott RS: What cardiologists need to know about diabetes. *Lancet* 350 (1997) 23-28.
61. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346 (2002) 393-403.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Dr. Josef Niebauer
 Klinik für Innere Medizin und Kardiologie
 Universität Leipzig - Herzzentrum GmbH
 Strümpellstraße 39
 04289 Leipzig
 E-mail: j.niebauer@medizin.uni-leipzig.de