

Endotheliale Progenitorzellen bei koronarer Herzkrankheit und Hyperglykämie

Endothelial progenitor cells by coronary artery disease and hyperglycaemia

Hoppe St¹, Falz R¹, Fikenzer S¹, Busse M¹, Schönauer U^{1,2}, Schönauer M²

Institut für Sportmedizin/Sportmedizinische Ambulanz und Rehabilitationszentrum der Universität Leipzig, Germany¹
(Direktor: Prof. Dr. Dr. med. habil. M.W. Busse)
Diabetologische Schwerpunktpraxis Dr. med. Schönauer, Leipzig, Germany²

Zusammenfassung

Hoppe St, Falz R, Fikenzer S, Busse M, Schönauer M. Endotheliale Progenitorzellen bei koronarer Herzkrankheit und Hyperglykämie (KCS) 2009, 1(10): 1-8.

Einleitung: Die Koronare Herzkrankheit (KHK) ist mit ihren akuten Manifestationen die häufigste Todesursache in den Industrienationen. Diabetiker haben im Vergleich zu Nicht-Diabetikern ein drei- bis vierfach höheres Risiko für eine KHK. Dabei spielen die Endothelialen Progenitorzellen (EPC) eine große Rolle in der Entstehung und im Verlauf der Gefäßerkrankungen. Ein eventueller Zusammenhang wurde deshalb mit dieser Studie genauer untersucht.

Material und Methode: Bei 58 KHK-Patienten wurde während eines stationären Aufenthalts im Herzzentrum Leipzig die EPC-Anzahl mittels Durchflusszytometrie bestimmt und auf mögliche Zusammenhänge mit Glukosestoffwechselstörungen untersucht. Zur Erkennung einer latenten Störung des Glukosestoffwechsels wurde bei allen Patienten ohne bekannten Diabetes mellitus (n=37) ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) durchgeführt.

Ergebnisse: Die Ergebnisse zeigten nahezu gleich hohe EPC-Level in den Subgruppen.

Fazit: Ab einem gewissen Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs, gleich ob durch eine KHK oder ein Diabetes mellitus bedingt, sinkt die Anzahl der zirkulierenden EPC auf ein Minimum. Es kann nun nur noch eine bedeutend verschlechterte Gefäßregeneration stattfinden. Es wird spekuliert, dass dieser Sachverhalt einem relevanten Faktor des Syndroms „KHK“ darstellt.

Schlüsselwörter: Typ-2-Diabetes, Endotheliale Progenitorzellen, Koronare Herzkrankheit

Abstract

Hoppe St, Falz R, Fikenzer S, Busse M, Schönauer M. Endothelial progenitor cells by coronary artery disease and hyperglycaemia (KCS) 2009, 1(10): 1-8.

Objective: The coronary artery disease (CAD) is the most frequent cause of death in the industrial nations with its acute manifestations. Diabetics are confronted with a three to four times higher risk of a CAD in comparison to non-diabetics. Besides the endothelial progenitor cells (EPC) are important in origin and in course of vascular illnesses. Thereby the EPC represent a decisive factor for the origin and the progression of vascular diseases. Therefore a possible correlation has been revealed by this study.

Material and methods: The amount of EPC was determined by means of a flow cytometry and was analysed by means of t-tests regarding to interrelations concerning glucose metabolism disturbances involving 58 CAD patients during an in-patient stay in the Herzzentrum Leipzig. In order to receive significant results concerning the glucose metabolism, an oral glucose tolerance test (sugar load test) was carried out with all patients not having diabetes mellitus (n=37)..

Results: The results nearly showed equally high EPC levels in all subgroups.

Conclusion: From a certain point of time on during the progression of the disease, the number of circulating EPC decreases to a minimum, whether caused by a CAD or a diabetes mellitus. At that point, only a considerably worse vascular regeneration can take place. Thereby, the CAD is actually perceived to represent the most influential factor.

Keywords: Type 2 diabetes, endothelial progenitor cells, coronary artery disease

Einleitung

Die Koronare Herzkrankheit (KHK) ist mit ihren akuten Manifestationen die häufigste Todesursache in den Industrienationen. Diabetiker haben im Vergleich zu Nicht-Diabetikern ein drei- bis vierfach höheres Risiko für eine KHK. Sie versterben nicht mehr an Stoffwechsellentgleisungen, sondern zu 80% an akuten Myokardinfarkt, zerebralem Versagen sowie anderen kardiovaskulären Komplikationen aufgrund von degenerativen Gefäßerkrankungen. Die endothelialen Vorläuferzellen sind offensichtlich relevant in die Prozesse bei der Entstehung einer KHK einbezogen. Die genauen Mechanismen zur Regulation der Zellanzahl und der Funktionalität ist noch nicht vollständig aufgeklärt und ist Gegenstand von verschiedenen aktuellen Forschungsarbeiten. [9,10,11]

Eine Verbindung zwischen einer pathologischen Glukosetoleranz, einer Manifestation der KHK und einer erniedrigten Anzahl von EPC ist naheliegend und wurde bereits von verschiedenen Autoren beschrieben. [8]

So wurde eine verringerte Anzahl von zirkulierenden EPC im Zusammenhang mit den Risikofaktoren für Arteriosklerose nachgewiesen. [12,13]

Beispielsweise zeigen aktuellen Ergebnisse, dass es in vitro unter Hyperglykämie zu einer Unterbrechung des Zellzyklus in der G1-Phase kommt.

Daraus resultiert eine geringere Proliferationsrate der Zellen, was einen Grund für die geringe Anzahl an EPC im Blut von Patienten mit Diabetes mellitus darstellen könnte. Weiterhin ist unter Hyperglykämie die Fähigkeit der EPC, Stickstoffmonoxid zu synthetisieren eingeschränkt. [14,15]

Auf funktioneller Ebene konnte gezeigt werden, dass EPC unter Hyperglykämie schlechter durch eine poröse Membran und durch extrazelluläre Matrix migrieren können und dass ihre Fähigkeit, in ein Netzwerk aus ausdifferenzierten Endothelzellen zu integrieren, beeinträchtigt ist. [15] Diese Erkenntnisse sprechen für eine Verschlechterung der regenerativen Eigenschaften.

In den meisten Untersuchungen zu dieser Thematik wurden in vitro Untersuchungen durchgeführt und anschließend die Ergebnisse auf die humane Physiologie übertragen. So konnte Humpert et al. [29] erstmalig in vitro (bovine) zeigen, dass eine insulinvermittelte Aktivierung des IGF-1 Rezeptors zu einem gesteigerten funktionellen Potenzial der EPC führt. Dies bestätigt, dass eine Insulintherapie zu einer EPC-Mobilisierung führt.

In dieser Arbeit wird gezielt ein möglicher Zusammenhang der Anzahl der endothelialen Progenitorzellen und einer Glukosestoffwechselstörung in vivo bei Patienten mit KHK beleuchtet.

Material und Methodik

Studiendesign und Untersuchungskollektiv

Die klinische Querschnittsstudie von vergleichendem Charakter beinhaltet eine geschichtete Stichprobe. Zur Datenerhebung fanden Untersuchungen vom April bis Juli 2008 im Herzzentrum Leipzig in Zusammenarbeit mit der Diabetologischen Schwerpunktpraxis Drs. Schönauer in Leipzig statt. Eingeschlossen wurden 58 Patienten (Tabelle 1), von denen bei 21 Patienten ein Diabetes mellitus Typ 2 oder eine gestörte Glukosetoleranz bekannt war.

Bei den übrigen 37 Patienten wurde zuvor ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt, um eine eindeutige Diagnose bezüglich der Glukosestoffwechselstörung zu erhalten. Alle Patienten hatten die Hauptdiagnose Zustand nach Durchführung einer Gefäßangioplastie (Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie: PTCA) oder einer PTCA mit Stentimplantation mindestens eines Koronargefäßes.

	Anzahl	Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]	BMI [kg/m ²]
Frauen	18	64,9 ±11,9	160,9 ±7,1	77,9 ±10,1	30,1 ±3,59
Männer	40	64,6 ±11,7	175,0 ±7,1	84,5 ±13,6	27,7 ±4,1
Gesamt	58	64,7 ±11,0	170,5 ±9,6	82,5 ±12,9	28,4 ±4,1

Tabelle 1: Anthropometrische Daten der Patienten als Mittelwerte mit dazugehörigen Standardabweichungen.

Diagnose	n (n=58)	%	normaler Glukose-toleranz [% (n)]	Gestörte Glukose-toleranz [% (n)]	Diabetes mellitus [% (n)]
arterielle Hypertonie	58	100			
KHK 1-Gefäßerkrankung	21	36	55,56 (5)	38,46 (5)	30,56 (11)
KHK 2-Gefäßerkrankung	21	36	33,33 (3)	15,38 (2)	44,44 (16)
KHK 3-Gefäßerkrankung	16	28	11,11 (1)	46,15 (6)	25 (9)

Tabelle 2: Prozentuale Verteilung der Gefäßerkrankungen in den Subgruppen (Einteilung nach oGTT-Befund)

Diagnose	normaler Glukose-toleranz [%]	gestörte Glukose-toleranz [%]	Diabetes mellitus [%]
Ejektionsfraktion	55,22 ±4,3	61,14 ±2,5	55,1 ±2,89
Linksventrikuläre Funktion	gut bis leicht eingeschränkt	gut bis leicht eingeschränkt (1 Pat. hochgradig eingeschränkt)	gut bis Linksherzinsuffizienz

Tabelle 3: Linksventrikuläre Funktion (LV) in den Subgruppen (Einteilung nach oGTT-Befund). Skalierung, absteigend: gute LV; leicht eingeschränkte LV; eingeschränkte LV; stark eingeschränkte LV; Linksherzinsuffizienz

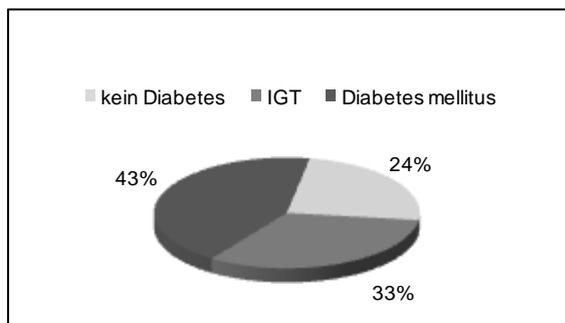


Abbildung 1: Anteil der Befunde des oGTTs. Es wurden n=37 Patienten getestet, bei denen zuvor kein Diabetes mellitus bekannt war (IGT=gestörte Glukosetoleranz).

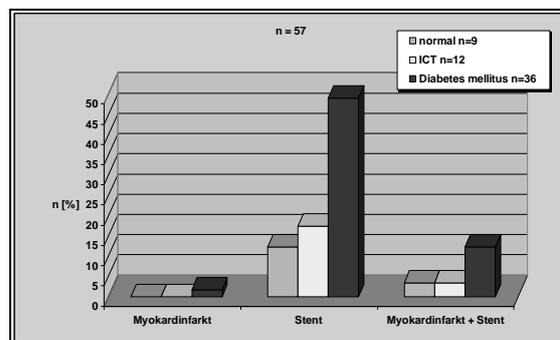


Abbildung 2: Prozentualer Anteil der Hauptdiagnosen zum Gesamtkollektiv (IGT=gestörte Glukosetoleranz, Stent=Gefäßangioplastie (PTCA) und Stentimplantation).

Datenerhebung

Am Untersuchungstag wurden den zuvor mindestens 10h nüchternen Patienten Blut entnommen und bei Patienten ohne eindeutig diagnostizierten Diabetes mellitus ein oGTT durchgeführt (Abb. 1 & 2).

Die Isolierung der MNC aus dem Vollblut erfolgte nach dem Protokoll von Kalka et al. [1] mittels Dichtegradientenzentrifugation. Danach wurde mit Hilfe der Durchflusszytometrie die Anzahl der EPC durch gleichzeitige Messung von Streulicht- und Fluoreszenzsignalen auf Einzelzellebene bestimmt. Die endothelialen Progenitorzellen wurden in der lymphozytären Fraktion analysiert. Die Lymphozyten wurden aufgrund ihrer typischen Lichtstreuung, die durch die Zellgröße und intrazelluläre Granularität beeinflusst wird, innerhalb der mononukleären Zellen definiert.

Die Expression von Oberflächenproteinen wurde durch die Messung der Fluoreszenz monoklonaler, Fluorochrom konjugierter Antikörper ermittelt. Zur Identifizierung der EPC wurde die Zweifarben-fluoreszenzanalyse eingesetzt, um die Koexpression von KDR und CD34 darstellen zu können.

Als Farbstoffe wurden das grün fluoreszierende Fluoresceinisothiocyanat (FITC) und das orange fluoreszierende Phycoerythrin (PE) kombiniert.

Zur Analyse der Koexpression von KDR und CD34 wurden die MNC mit unkonjugiertem KDR-Antikörper (R&D Systems, Wiesbaden, Deutschland), FITC-konjugiertem sekundärem Antikörper (FITC-lectin; Sigma) und zuletzt mit PE-konjugiertem CD34-Antikörper (Miltenyi Biotec GmbH, Bergisch Gladbach, Deutschland) inkubiert.

Die Inkubationszeit betrug 20 Min. im Dunkeln bei 21°C.

Eine entsprechende Negativkontrolle, MNC ohne Antikörper, wurde zusätzlich angesetzt.

Die Messung wurde an einem Durchflusszytometer (LSR II, Beckman Coulter) durchgeführt. Zur Bearbeitung wurde die FACSDiva Software (Beckman Coulter) verwendet.

Dazu wurden die mit Antikörper konjugierten Zellen aus der, wie zuvor beschrieben, gewonnenen Zellsuspension aufgesaugt und jede einzelne in einem Hüllstrom im Laserlicht analysiert. Der Hüllstrom besteht aus einer

Flüssigkeit, die den Probenstrom in der Messküvette großvolumig umhüllt und hierbei eine Verdünnung und Zentrierung des Probenstroms bewirkt, so dass die Zellen nur einzeln den Messpunkt passieren können.

Durch die Streuung des Anregungslichts und die Anregung von fluoreszenten Markern der simultanen Analyse von physikalischen und molekularen Eigenschaften der Zellen kann die Zellgröße und Granularität gleichzeitig mit Fluoreszenzsignalen detektiert werden. Bei der angewandten Methodik entspricht die Helligkeit der Fluoreszenzsignale in Abhängigkeit von der Färbung, der Menge gebundener Antikörper. Die den physikalischen und molekularen Eigenschaften der Zellen entsprechenden Lichtsignale werden quantifiziert und in einer multiparametrischen Messung für jede Zelle einzeln in einen Datenspeicher geschrieben und quantifiziert. [28]

Dadurch konnte der Anteil der KDR/CD34 positiven Zellen in der Population der Leukozyten quantifiziert werden. Bei jeder Messung wurden mindestens 1.200.000 Zellen analysiert.

Aus der Anzahl der MNC, dem prozentualen Anteil der Leukozyten und der KDR/CD34 positiven Zellen wurde die absolute Zahl der KDR/CD34 positiven Zellen (= zirkulierende EPC) im Blut in Partikel (absolute Zahl der EPC pro ml Blut) arithmetisch ermittelt.

Datenanalyse

Die Datenauswertung der Untersuchung erfolgte deskriptiv durch die Verwendung des arithmetischen Mittels und der Standardabweichung. Als statistisches Mittel kamen der T-Test sowie der Chi-Quadrat-Test zur Anwendung. Zur Aussagekraft der Ergebnisse wurde $p < 0,05$ als signifikanter (*) und $p < 0,01$ als hoch signifikanter (**) definiert.

Zum Nachweis von Zusammenhängen wurde eine zusätzliche Korrelationsanalyse durchgeführt.

Zur Berechnung der statistischen Analyse wurde das Programm GraphPad Prism 4 (GraphPad Software, Inc., USA) verwendet.

Ergebnisse

EPC-Level

Im dem dargestellten Vergleich der EPCs bei normaler, gestörter Glukosetoleranz und Diabetes mellitus wurden 58 Patienten statistisch ausgewertet.

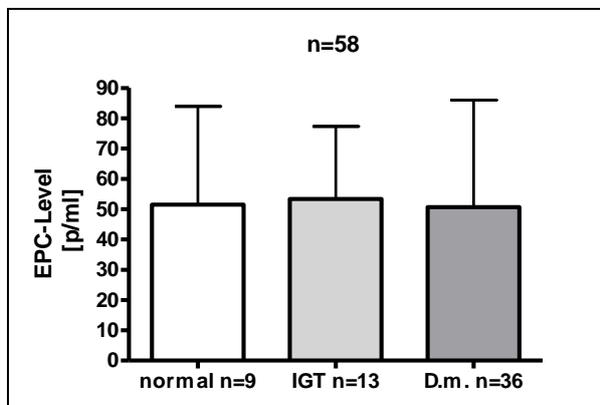


Abbildung 3: Mittelwerte der Anzahl der zirkulierenden EPC pro ml Vollblut (p/ml) mit entsprechender Standardabweichung im Vergleich bei normaler Glukosetoleranz (normal), gestörter Glukosetoleranz (IGT) und Diabetes mellitus (D.m.) bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit

Es zeigt sich dabei kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (normal zu IGT: $p=0,88$; normal zu D.m.: $p=0,95$; IGT zu D.m.: $p=0,8$). Die Patienten mit einer normalen Glukosetoleranz wiesen im Mittel 51,47 p/ml (SD: $\pm 32,44$ p/ml), die Patienten mit einer gestörten Glukosetoleranz 53,35 p/ml (SD: $\pm 23,97$ p/ml) und die Diabetiker 50,65 p/ml (SD: $\pm 35,37$ p/ml) auf.

Bei ausschließlicher Betrachtung von neu entdeckten Diabetikern (33 Patienten) mit wahrscheinlich kurzer Manifestationsdauer ergeben sich auch hier nahezu gleich hohe EPC-Zahlen (Mittelwert: normal: 51,5 p/ml; IGT: 49,5 p/ml; D.m.: 58,2 p/ml) mit bekannter hoher Standardabweichung.

In einer Vergleichsanalyse nach Gruppierung in verschiedene Hauptdiagnosen (56 Patienten mit Stent und Patienten mit Stent und stattgehabten Myokardinfarkt) konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($p=0,88$) zwischen den Gruppen statistisch nachgewiesen werden (Abb. 5). Die Mittelwertdarstellung zeigt auf, dass die EPC-Konzentration in den beiden Gruppen nahezu gleich hoch ist (Intervention durch PTCA mit Stentimplantation: 51,32 p/m; Zustand nach Myokardinfarkt und PTCA mit Stentimplantation: 53,01 p/ml).

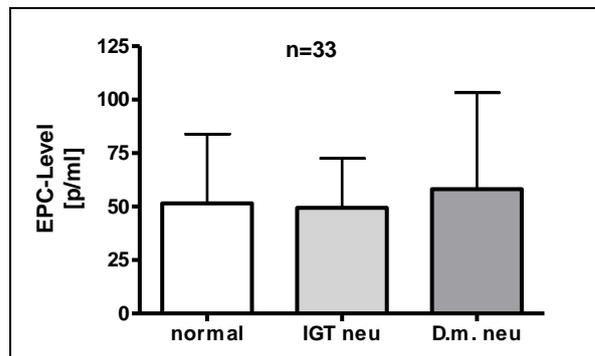


Abbildung 4: Vergleich des EPC-Levels unter Ausschluss von Diabetikern mit langem Krankheitsverlauf (Ausschlusskriterium war hier ein nüchtern Blutglukosewert von über 7mmol/l). [7]

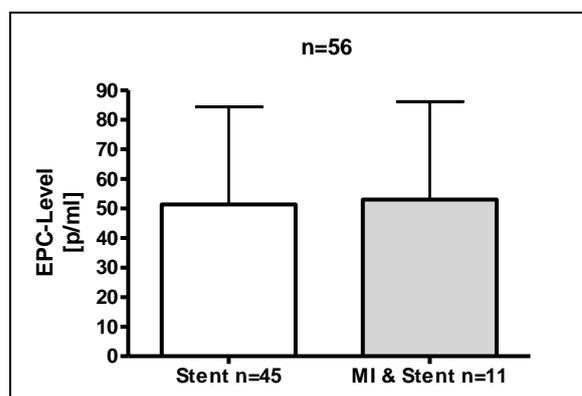


Abbildung 5: Anzahl der zirkulierenden EPC pro ml Vollblut mit entsprechender Standardabweichung im Vergleich im Vergleich zur Hauptdiagnose PTCA mit Stentimplantation (Stent) und Myokardinfarkt und PTCA mit Stentimplantation (MI & Stent)

Zusammenfassung: In den Subgruppen des Untersuchungskollektivs sind bei hoher interindividuellen Streuung der Absolutwerte keine signifikanten Unterschiede im EPC-Level vorhanden.

Diskussion

EPC-Level bei Diabetes und KHK

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass bei Patienten mit KHK des Untersuchungskollektivs kein Unterschied in der Anzahl der zirkulierenden EPC im Blut vorliegt.

Dem gegenüber stehen die Ergebnisse von Kränkel et al. [2], die in vitro zeigte, dass das EPC-Level nach siebentägiger Kultur in 12 mmol/l D-Glucose um 33% im Vergleich zum osmotischen Kontrollmedium sinkt. Weiterhin wurde ein um 50% erhöhte Apoptose unter Hyperglykämie beobachtet, was vermutlich die verringerten Zellzahl bedingt.

Ähnliche Verhältnisse wurden in den Untersuchungen von Loomans et al. [3] mit 44% geringerer Anzahl zur Kontrollgruppe publiziert. Hier wurde, wie bei unseren Messungen Vollblut in vivo, allerdings von Typ 1-Diabetikern und ohne makrovaskuläre Erkrankungen (KHK) analysiert. Weiterhin wurde ein Zusammenhang zwischen der EPC-Anzahl und den HbA_{1c} beschrieben.

In der Studie von Tepper et al. [4] wurden Typ 2 Diabetiker mit einer Kontrollgruppe verglichen. In beiden Gruppen hatten zwischen 25 und 35% der Patienten eine KHK. Hier wurde allerdings nicht die Anzahl der EPC gemessen, sondern die Blutproben u.a. hinsichtlich der Proliferationsrate der EPCs analysiert. Die Diabetikergruppe zeigte auch hier signifikant niedrigere Ergebnisse.

Wenn man die Methodik genauer studiert, fällt auf, dass es sich bei den anderen Arbeiten entweder um in vitro – Versuche handelt, oder Patienten untersucht wurden, die keine KHK als Hauptdiagnose hatten. Nur das Untersuchungskollektiv von Tepper et al. [4] beinhaltet auch einen Anteil von Patienten mit KHK, allerdings wurde hier nicht genau die Anzahl der EPC bestimmt.

So lässt sich also vermuten, dass die als nachgewiesene geltende EPC-Zahl-Senkung durch Vorliegen einer KHK [5] einen stärkeren Einfluss hat, als die negativen Effekte eines hyperglykämischen Milieus bei Diabetikern. Deshalb weisen unsere Subgruppen ein ähnliches Niveau an EPC auf. Weiterhin lässt sich interpretieren, dass die untersuchten Patienten aufgrund der Gemeinsamkeit einer KHK-Manifestation gleich schlecht hinsichtlich eines regenerativen Potenzials durch EPCs sind.

Erste Vergleichswerte bieten kürzlich durch Schönauer et al. veröffentlichte Ergebnisse des Diabetes-Projekts Sachsen [6], in dem u.a. der EPC-Level von Typ 2-Diabetikern (Hauptdiagnose, mindestens seit 6 Monaten bekannt) und einer gesunden Kontrollgruppe mit den gleichen Analysemethoden, welche auch in unserer Untersuchung Anwendung fanden, verglichen wurde. Insgesamt wurden 200 Probanden untersucht, wobei die Diabetikergruppe ein signifikant ($p=0,0186$) geringeren EPC-Level aufwies. Beide Gruppen hatten im Mittel deutlich höhere EPC-Level (Diabetiker: 120 p/ml und gesunde Kontrollgruppe: 219 p/ml), als die Patienten in unserer Untersuchung (50,65 p/ml).

Diese Ergebnisse bekräftigen die Vermutung, dass die KHK in unseren Gruppen der ausschlaggebende Faktor für den deutlich niedrigeren EPC-Level ist.

Setzt man den EPC-Level mit dem kardiovaskulären Risiko in Beziehung, dann musste der EPC-Level ein ähnlich Niveau in den verschiedenen Gruppen der KHK-Patienten aufweisen.

Leider fehlen noch weitere Vergleichswerte aufgrund der unterschiedlichen Messmethodik und der uneinheitlichen Definition des Phänotyps der EPC. Weiterhin muss in weiteren Untersuchungen zusätzlich die Funktionalität der EPC-Zellen untersucht werden, um ein eindeutige Beurteilung des regenerativen Potenzials machen zu können.

Einflussfaktoren auf den EPC-Level im Untersuchungskollektiv

Aufgrund der Tatsache, dass der EPC-Level durch mehrere Faktoren beeinflusst wird, wurden zusätzliche Subgruppenanalysen durchgeführt. So steigert die Gabe von Statinen die EPC-Anzahl. Das Vorliegen einer KHK reduziert die EPC-Anzahl. [24,25,26,27]

In allen Subgruppen nahmen etwas mehr als die Hälfte der Patienten Statine ein (normale Glukosetoleranz: 55,5%, gestörte Glukosetoleranz: 53,8%, Diabetes mellitus: 50%). Hinsichtlich dieses Faktors sind die Gruppen homogen (überprüft mittels Chi-Quadrat-Test), so dass die EPC-Level der Subgruppen im Mittel durch die Statin-Gabe in gleicher Weise beeinflusst wird.

Signifikant unterschiedliche Anteile in den Subgruppen (Chi-Quadrat-Test) liegt bei der Einnahme von ACE-Hemmern vor. Ein direkter Unterschiedstest zwischen Patienten mit und ohne ACE-Hemmern in Bezug auf den EPC-Level ergab nahezu gleiche Ergebnisse (t-test: $p=0,90$). Dadurch ergibt sich also keine Beeinflussung der Ergebnisse durch ACE-Hemmer-Einnahme.

Die Verteilung der unterschiedlichen Schweregrade der KHK (Anzahl Gefäßkrankungen) unterscheidet sich ebenfalls in den Subgruppen (signifikant nach Chi-Quadrat-Test). Daraufhin wurde zusätzlich auf signifikante Unterschiede zwischen der Anzahl der Gefäßkrankungen und dem EPC-Level geprüft, wobei ein signifikanter Unterschied ($p<0,05$) zwischen 2-Gefäßkrankungen und 3-Gefäßkrankungen festgestellt wurde. Der EPC-Level ist bei Patienten mit 3-Gefäßkrankungen deutlich niedriger, was wiederum für die oben beschriebene Ergebnisinterpretation im Artikel spricht.

Um dies noch detaillierter zu untersuchen, wurde die Ejektionsfraktion beschrieben. Dabei wurden im Mittel ähnliche Werte für die Subgruppen mit einer geringen Standardabweichung festgestellt (EF normale GT: 55,2% $\pm 4,3$; IGT: 61,1% $\pm 2,5$; D.m.: 55,1% $\pm 5,1$). Die Signifikanzanalyse ergab keinen Unterschied.

Bei der Betrachtung der Einschränkung der linksventrikulären Funktion in den Gruppen, wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Lediglich war

auffällig, dass Patienten mit Linksherzinsuffizienz nur in der Gruppe mit Diabetes mellitus vorhanden waren. Zusammengefasst bestätigen diese Ergebnisse, dass die EPC-Anzahl im Untersuchungskollektiv hauptsächlich durch den Schweregrad der KHK zum Negativen

beeinflusst wird. Die Verteilung in den Subgruppen ergab aber keine signifikanten Unterschiede, so dass ein Vergleich der EPC-Anzahl in Abhängigkeit einer Glukosestoffwechselstörung möglich war.

Literaturverzeichnis

1. Kalka C, Masuda H, Takahashi T, et al. Vascular endothelial growth factor (165) gene transfer augments circulating endothelial progenitor cells in human subjects. *Circ Res* 2000; 86: 1198-1202.
2. Kränkel et al. Hyperglycemia Reduces Survival and Impairs Function of Circulating Blood-Derived Progenitor Cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 2005; 25: 698-703.
3. Loomans et al. Endothelial Progenitor Cell dysfunction A Novel Concept in the Pathogenesis of Vascular Complications of Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2005. VOL. 53.
4. Tepper OM et al. Human Endothelial Progenitor Cells From Type II Diabetics Exhibit Impaired Proliferation, Adhesion, and Incorporation Into Vascular Structures. *Circulation* 2002; 106: 2781-2786.
5. Hristov M, Erl W, Weber PC. Endothelial progenitor cells: Mobilization, Differentiation and Homing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1185.
6. Schönauer M, Steindorf J et al. Diabetes-Projekt Sachsen. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2008. 5.
7. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care* 2003; 26(3): 881-885.
8. Hristov M, Erl W, Weber PC. Endothelial progenitor cells: Mobilization, Differentiation and Homing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1185.
9. Giugliano D, Ceriello A. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19: 257-67.
10. Classen M, Diehl V, Kochsiek K et al. *Innere Medizin*. Urban & Fischer-Verlag. München 2006.
11. Gradaus F et al. Behandlung der koronaren Herzkrankheit bei Patienten mit Diabetes mellitus. *Dtsch Med Wochenschr* 1998; 123: 1419-1425.
12. Tepper OM et al. Human Endothelial Progenitor Cells From Type II Diabetics Exhibit Impaired Proliferation, Adhesion, and Incorporation Into Vascular Structures. *Circulation* 2002; 106: 2781-2786.
13. Loomans et al. Endothelial Progenitor Cell dysfunction A Novel Concept in the Pathogenesis of Vascular Complications of Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2004; VOL. 53.
14. Kränkel et al. Hyperglycemia Reduces Survival and Impairs Function of Circulating Blood-Derived Progenitor Cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 2005; 25: 698-703.
15. Adams V, Lenk K, Linke A, et al. Increase of circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease after exercise-induced ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 684-90.
16. Rathmann W, Icks A, Haastert B et al. Undiagnosed diabetes mellitus among patients with prior myocardial infarction. *Z Kardiol* 2002; 91: 620-625.
17. Drechsler et al. The Euro Heart Survey – Germany: diabetes mellitus remains unrecognized in patients with coronary artery disease. *Clin Res Cardiol* 2008.
18. Leschke M et al. Häufigkeit der Störung des Glukosestoffwechsels bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. *Clin Res Cardiol* 2006; 95: Suppl 1. I/98-I/102.
19. Norhammer A, Tenerz A, Nilsson G et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 2140-2144.
20. Meier JJ, Deifuss S, Gallwitz B et al. Einfluss einer eingeschränkten Glukosetoleranz auf das Langzeitüberleben nach akutem Myokardinfarkt. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 1123-1129.
21. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al. (2004). Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 110: 227-239.
22. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ et al. (1999). Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med*. 159: 2661-2667.
23. Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihrer Folgeerkrankungen (2006). Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen in der Ärztlichen Praxis. Letzter Zugriff am 29.08.09 unter http://www.lipid-liga.de/cms/index.php?option=com_content&task=view&id=22&Itemid=51. Verantwortlich für den Inhalt: Weizel A. 1. Vorsitzender DGFF Lipid-Liga e.V. Mannheim.
24. Vasa M, Fichtlscherer S, Adler K, Aicher A, Martin H, Zeiher AM, Dimmeler S (2001). Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation*. 103:2885-2890.
25. Llevadot J, Murasawa S, Kureishi Y, Uchida S, Masuda H, Kawamoto A, Walsh K, Isner JM, Asahara T (2001). HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *J Clin Invest*. 108:399-405.
26. Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, Adler K, Urbich C, Martin H, Zeiher AM, Dimmeler S (2001). Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res*. 89:e1-e7.

27. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, Finkel T (2003). Circulating endothelial progenitor cells, vascular function and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 348:593–600.
28. Sack U, Tárnok A, Rothe G (Hrsg) (2007). Grundlagen, Methoden und klinische Anwendungen der Durchflusszytometrie. Krager. Basel. 27-70.
29. Humpert PM, Djuric Z, Zeuge U, Oikonomou D, Seregin Y, Laine K, Eckstein V, Nawroth PP, Bierhaus A (2008). Insulin stimulates the clonogenic potential of angiogenic endothelial progenitor cells by IGF-1 receptor-dependant signaling. *Mol Med.* 14 (5-6): 301-308.

Korrespondenzadresse: Stephan Hoppe, MSc
Universität Leipzig, Germany
Institut für Sportmedizin
Marschner Str. 29
D - 04109 Leipzig

stephan.hoppe@uni-leipzig.de