

Aus der Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz Zentrum München
Geschäftsführender Vorstand: Prof. Dr. med. O. Schnell

Das Schwabinger Herzinfarktregister:
Krankenhaus- und 3-Jahresmortalität bei Diabetikern und
Nicht-Diabetikern im Vergleich

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Michail Vavelidis

aus
Stuttgart

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Oliver Schnell

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Karl-Hans Englmeier

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. W. Otter

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 25.11.2010

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung.....	6
2 Methodik.....	12
3 Ergebnisse	18
3.1 Patientencharakteristika und Co-Morbiditäten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme	18
3.1.1 Gesamtgruppe, Diabetiker vs. Nicht-Diabetiker im Vergleich	18
3.2 Diabetiker und Nicht-Diabetiker zum Zeitpunkt des Infarktes: Jahr 1999 im Vergleich mit 2001	20
3.2.1 Diabetiker: Jahr 1999 vs. 2001	20
3.2.2 Nicht-Diabetiker: Jahr 1999 vs. 2001.....	21
3.3 Unterschiede zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern zum Zeitpunkt des Infarktes im Jahr 1999 bzw. 2001	22
3.3.1 Diabetiker vs. Nicht-Diabetiker im Jahr 1999.....	22
3.3.2 Diabetiker vs. Nicht-Diabetiker im Jahr 2001.....	22
3.4 Herzinfarktlokalisierung und angiographische Befunde	23
3.5 Revaskularisierende Maßnahmen	24
3.6 Stoffwechseloptimierung durch Glukose-Insulin-Infusion.....	26
3.7 Behandlungsdauer Intensivstation/ Gesamthospitalisation.....	26
3.8 Entlassungsmedikation	27
3.9 Hospitalmortalität	29
3.10 Einflussfaktoren auf die Hospitalmortalität	30
3.10.1 Alter	30
3.10.2 Geschlecht	31
3.10.3 Ausgangs-Blutglukosewert	31
3.10.4 Ausgangs-Kreatininwert	32
3.10.5 Ausgangs-CRP-Wert	33
3.10.6 Vorbekannte koronare Herzkrankheit.....	33
3.10.7 Akute Therapie des Myokardinfarktes	34
3.11 Langzeitmortalität.....	34

3.11.1	Mortalität nach einem Jahr	34
3.11.2	Mortalität nach zwei Jahren.....	35
3.11.3	Mortalität nach drei Jahren	37
3.12	Hospital- und Langzeitmortalität in einer Diagramm-Übersicht	39
3.13	Einflussfaktoren auf die Langzeitmortalität	42
3.13.1	Alter	42
3.13.2	Geschlecht	42
3.13.3	Ausgangs-Blutglukosewert	43
3.13.4	Ausgangs-Kreatininwert	43
3.13.5	Ausgangs-CRP-Wert	44
3.13.6	Arterielle Hypertonie	44
3.13.7	Fettstoffwechselstörung.....	44
3.13.8	Bekannte KHK und Reinfarkt.....	44
3.13.9	Angina pectoris – Symptomatik	45
3.13.10	Akut-Therapie	45
3.13.11	Glukose-Insulin-Infusion	46
3.13.12	Entlassungsmedikation.....	47
4	Diskussion	48
4.1	Einführung	48
4.1.1	Hospitalmortalität.....	48
4.1.2	Einjahresmortalität.....	49
4.1.3	Zweijahresmortalität	51
4.1.4	Dreijahresmortalität	52
4.2	Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarktes	54
4.3	Geschlecht.....	54
4.4	Co-Morbiditäten	55
4.4.1	Bekannte koronare Herzerkrankung und Reinfarkt.....	55
4.4.2	Fettstoffwechselstörung.....	56
4.4.3	C-reaktives Protein	57
4.4.4	Body-Mass-Index.....	58
4.4.5	Arterielle Hypertonie	58

4.4.6 Albuminurie und Serum-Kreatinin.....	59
4.5 Metabolische Einflüsse	62
4.5.1 Aufnahmeblutzucker.....	62
4.5.2 Stoffwechselkontrolle - DIGAMI.....	63
4.6 Angina pectoris – Symptomatik	64
4.7 Angiographische Befunde und Therapieoptionen	65
4.7.1 Infarktgröße und Makroangiopathie.....	65
4.7.2 Perkutane Koronarintervention (PCI).....	66
4.7.3 Stentimplantation.....	66
4.7.4 Systemische Thrombolysen	67
4.7.5 Koronare Bypass-Operation	67
4.7.6 Thrombozytenaggregationshemmer.....	68
4.7.7 Glykoproteinrezeptor-Inhibitoren (GP-IIb/IIIa-Inhibitoren).....	68
4.8 Weitere medikamentöse Begleittherapie	69
4.9 Kritische Stellungnahme zu Ergebnissen und Studiendesign	71
5 Zusammenfassung.....	72
6 Literaturverzeichnis	74
7 Abkürzungen	96
8 Danksagung	98
9 Lebenslauf.....	99

1 Einleitung

Die Stoffwechselkrankheit Diabetes mellitus geht mit einem ausgeprägten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen einher. Herz, Gehirn und periphere Gefäße werden betroffen. Kardiovaskuläre Folgeerkrankungen sind Hauptursache für die hohe Morbidität und Mortalität. Die koronare Herzkrankheit ist für mindestens 50% aller Todesfälle verantwortlich (67;69). Verschiedene Strategien und „Task Forces“ wurden zur Outcome -Verbesserung entwickelt.

Schätzungen zufolge beträgt die Prävalenz für Diabetes mellitus ca. 7 bis 8% der Bevölkerung in Deutschland, wovon der Anteil an Typ-2-Diabetiker 90% umfasst (58). Je nach Festlegung der Diabeteskriterien wurde jedoch, wie in der Augsburger Kohortenstudie „MONICA“ (Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases), eine deutlich höhere Prävalenz unentdeckter Diabetiker angenommen. Während in der Altersgruppe zwischen 55 und 74 Jahren 8,7% der Personen an einem bekannten Diabetes mellitus erkrankt waren, zeigte sich, dass bei zusätzlich 8,2% Personen eine manifeste und bei 16% eine latente Störung (Prädiabetes) des Zuckerstoffwechsels vorlag (117).

Bei Koexistenz weiterer Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Geschlecht, Alter, Rauchen, Fettstoffwechselstörung, positive Familienanamnese für Makroangiopathie, Stamm-Adipositas und Bewegungsmangel, kommt es zu einer überproportionalen Risikoerhöhung.

In einer Reihe prospektiver Studien konnten, insbesondere für Typ-2-Diabetiker, Hyperglykämie und ein erhöhter HbA1c-Wert als prädiktive Faktoren für kardiovaskuläre Ereignisse bestimmt werden (2;67;138;142;157). Hervorzuheben ist, dass bereits bei subklinischem Diabetes mellitus, wie bei pathologischer Glukosetoleranz, von einem erhöhten Risiko auszugehen ist (29).

Hyperinsulinämie bzw. Insulinresistenz konnten bislang nicht eindeutig als eigenständige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen isoliert werden (81). Eine Hyperinsulinämie tritt meist als Folge einer Insulinresistenz bei Diabetes

mellitus Typ 2 und bei metabolischem Syndrom mit gestörter Glukosetoleranz auf und ist sehr häufig mit Adipositas, Dyslipidämie und arteriellem Hypertonus assoziiert.

Die „STOP-NIDDM“-Studie (Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) zeigte, dass bei Patienten mit pathologischer Glukosetoleranz durch medikamentöse Interventionen eine deutliche Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse (relativ 49%, absolut 2,5%) erzielt werden kann (28;29). Nach Herzinfarkt profitieren Diabetiker von einer intensivierten, meist mahlzeitenbezogenen Insulintherapie (91;92;95;96).

Eine Fettstoffwechselstörung geht bei Diabetes mellitus mit einem deutlichen Risiko einher. Durch lipidsenkende Therapien konnte insbesondere als Sekundärprävention eine Risikoreduktion in Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse und Überleben gezeigt werden (33;60). In einer ersten prospektiven randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie konnte durch Statineinnahme eine signifikante Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen (32%) und Mortalität (42%) gezeigt werden (33).

Auch die arterielle Hypertonie geht mit einer ausgeprägten Risikoerhöhung einher. Die Hypertonie-Prävalenz ist unter Diabetikern etwa doppelt so häufig anzutreffen, als unter Nicht-Diabetikern. Bis zu 75% der mit kardiovaskulären Erkrankungen betroffenen Diabetiker haben einen arteriellen Hypertonus. Durch die exzessive Risikoerhöhung wird eine aggressive Blutdruckeinstellungen gefordert (<130/80 mmHg) (125).

Bei Typ-1-Diabetes mit gleichzeitiger Nephropathie wurde sogar ein um das 10-fache erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt und Apoplex im Vergleich mit Typ-1-Diabetikern ohne Nephropathie beschrieben (149).

In der Therapie der arteriellen Hypertonie beim Diabetiker gibt es noch kontroverse Meinungen. Große randomisierte Studien wurden zwar durchgeführt und Effekte zur kardiovaskulären Risikoreduktion herausgearbeitet – vergleichende Untersuchungen zu Medikamentengruppen bestehen jedoch nur in kleineren Arbeiten oder

Subgruppenanalysen. ACE-Hemmer wurden zwar gegenüber β -Blocker/ Diuretika (55) oder Ca-Antagonisten (37) getestet, die Ergebnisse waren jedoch eher schwach. Selbst in der „ALLHAT“-Studie, wo eine große Anzahl an Typ 2-Diabetikern vertreten war und gegen ACE-Hemmer, Diuretikum und Ca-Antagonisten randomisiert wurde, fand sich keine eindeutige Überlegenheit einer Wirkstoffgruppe (17).

In der „LIFE“-Studie konnte eine signifikante Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen, kardiovaskulärem Tod und Gesamtmortalität bei der Behandlung mit Lorsartan im Vergleich zu Atenolol gesehen werden (82). Eine Metaanalyse mit 17671 Patienten über Antihypertensiva, die gegen Atenolol getestet wurden, lässt Zweifel offen, ob Atenolol tatsächlich ein effektives Medikament ist, da sich in den Endpunkten Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Tod und Myokardinfarkt kein Unterschied im Vergleich mit Placebo fand. Die blutdrucksenkende Wirkung war jedoch mit den Vergleichsmedikamenten (z.B. AT1-Rezeptorantagonisten) vergleichbar (24).

Sicher ist, dass eine gute und verträgliche Blutdrucktherapie notwendig ist und für ACE-Hemmer und für Angiotensin-1-Rezeptorantagonisten renoprotektive Eigenschaften bewiesen sind und entsprechend bei bestehender diabetischer Nephropathie und/oder Mikroalbuminurie eingesetzt werden sollten.

Rauchen ist für Menschen mit und ohne Diabetes mellitus ebenso ein bedeutender Risikofaktor für eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität (137).

Da bei Diabetikern meist mehrere Risikofaktoren vorliegen, bedarf es einer komplexen Behandlung. Durch eine multifaktorielle Intervention (Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Hypertonie) konnten in der „Steno-2“-Studie (Typ-2-Diabetiker mit Mikroalbuminurie) in einem Beobachtungszeitraum von knapp 8 Jahren kardiovaskuläre Ereignisse um 53% reduziert werden (41).

Die ausgeprägte Morbidität und Mortalität geht auf eine im Vergleich zu Nicht-Diabetikern früh einsetzende Arteriosklerose der Gefäße zurück. Diese betrifft Typ-1-

sowie Typ-2-Diabetiker (3;12;43;59;70;79;85;113;138). Die Atherogenese wird durch vielfache Faktoren begünstigt. Neben einer Schädigung des Gefäßendothels durch Diabetes bedingte Stoffwechselveränderungen (Hyperglykämie, freien Fettsäuren, Radikalen und Oxidationsprodukten) gibt es Belege für inflammatorische Vorgänge. Als Marker für eine Entzündungsreaktion und womöglich als Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse ist das C-reaktive Protein häufig erhöht.

Die Prozesse sind komplex; pathophysiologisch stehen eine gestörte Endothelfunktion und eine verminderte Bildung von Endothelium Derived Relaxing Factor (verminderte Vasodilatation, Prostazyklin u. EDRF-vermittelt) im Vordergrund (112).

Eine koronare Herzerkrankung ist eine an den Herzkranzgefäßen manifestierte Arteriosklerose. Diese kann sowohl lokalisiert, als auch diffus auftreten. Nicht immer findet sich ein angiographisch entsprechendes Korrelat, z.B. können nicht-stenosierende Plaques eine bedrohliche Klinik initiieren. Eine endotheliale Dysfunktion besteht häufig unabhängig von der Ausprägung.

In der Framingham-Studie mit einer Beobachtungszeit von 20 Jahren wiesen Diabetiker eine 2- bis 3fach höhere Inzidenz einer koronaren Herzkrankheit auf als Nicht-Diabetiker (69).

Bei KHK-Patienten mit Diabetes kommen einige Besonderheiten vor: Koronarmorphologisch zeigen sich häufig diffuse Veränderungen, wobei die distalen Gefäße bevorzugt betroffen sind. Die Angina pectoris-Symptome werden nicht in dem Maße wahrgenommen, wie bei Nicht-Diabetikern (autonome Neuropathie). Stumme Myokardischämien sind keine Seltenheit (22;79;100;108;127). Eine kardiologische Stufendiagnostik wird auch für Patienten mit Diabetes mellitus empfohlen. Bereits im Ruhe-EKG finden sich im Vergleich zu Nicht-Diabetikern häufiger Auffälligkeiten im Sinne eines KHK-Verdacht. Ein unauffälliges Belastungs-EKG scheint zwar mit einer guten Prognose einherzugehen, andere nicht-invasive diagnostische Maßnahmen/ Bildgebungstechniken bergen jedoch bei Patienten mit Diabetes eine im Vergleich höhere Unsicherheit, da häufiger falsch-positive Ergebnisse resultieren (77;152).

Jährlich erleiden mehr als 27.000 Diabetiker in Deutschland einen Herzinfarkt. Männliche Diabetiker haben ein 4-faches Risiko, weibliche Diabetiker ein 6-faches Risiko gegenüber Nicht-Diabetikern einen Myokardinfarkt zu erleiden. Das Risiko für einen akuten Myokardinfarkt beträgt bei Diabetikerinnen, die bislang keine vorbekannte KHK haben, etwa 20%, ähnlich wie bei Nicht-Diabetikerinnen bei Zustand nach Infarkt (15;54). Aus vielen Studien geht eine, im Vergleich mit Nicht-Diabetikern, 2 bis 3-fache Mortalität bei akutem Herzinfarkt hervor. Die erhöhte Mortalität liegt mitunter an der mangelnden Umsetzung Evidenz-basierter Richtlinien, wie das „RIKS-HIA-Register“ zeigen konnte (109). Durch frühzeitige Intervention und Optimierung der Stoffwechsellage konnte eine deutliche Verbesserung der Prognose gezeigt werden (128;128).

Die instabile Angina pectoris, der Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und der akute ST-Hebungsinfarkt (STEMI) werden unter dem Begriff „Akutes Koronarsyndrom“ zusammengefasst.

Die Diagnose eines akuten Myokardinfarktes wird nach den Leitlinien der „European Society of Cardiology“ (ESC) und dem „American College of Cardiology“ (ACC) entsprechend gestellt, wenn entweder eine typische EKG-Veränderung (STEMI: ST-Hebung, oder neue Q-Zacken) oder ein typischer Verlauf der herzspezifischen Enzyme (am besten Troponin T oder I) mit EKG - Veränderungen (ST-Senkung) vorliegen und zumindest ein weiteres Symptom wie typische Ischämieschmerzen besteht oder eine koronarangiographische Intervention durchgeführt wurde. Ein definitiver Nachweis ist natürlich histologisch möglich (8).

Die typische klinische Symptomatik kann bei Diabetikern fehlen. In einer großen prospektiven Studie (National Registry of Myocardial Infarction 2, NMRI-2) war Diabetes ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten stiller Ischämien (22).

Seit 1999 wird im Krankenhaus München-Schwabing (heute Klinikum Schwabing der Städtischen Kliniken München GmbH) ein Herzinfarktregister geführt.

Insbesondere Diabetiker, die im Jahr 1999 mit der Diagnose eines akuten Herzinfarktes stationär aufgenommen wurden, erhielten eine weniger intensive

Behandlung, wie beispielsweise eine interventionelle Koronarangiographie als Nicht-Diabetiker. Im Jahr 2001 konnte durch eine Intensivierung der Therapie ein deutlicher Rückgang der 1999 unter den Diabetikern beobachteten erhöhten Hospitalsterblichkeit gesehen werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Langzeitmortalität dieser Patienten zu analysieren.

Folgende Fragestellungen wurden untersucht:

1. Gab es Unterschiede in der Langzeitmortalität zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern?
2. Führte die modifizierte bzw. verbesserte Behandlung der Diabetiker im Jahr 2001 zu einer Veränderung der Langzeitmortalität nach dem akuten Herzinfarktgeschehen?

2 Methodik

Im Herzinfarktregister des Klinikums Schwabing der Städtischen Kliniken München GmbH wurden alle Patienten, die mit einem akuten Myokardinfarkt auf die Intensivstation aufgenommen wurden, retrospektiv erfasst. Es handelt sich um ein Krankenhaus der höchsten Versorgungsstufe mit einer 24-Stunden-Herzkatheterbereitschaft und drei internistischen Intensivstationen mit jeweils 9 Betten.

In dieser Analyse wurden Daten von Patienten, welche im Jahr 1999 und 2001 mit einem akuten Herzinfarkt stationär aufgenommen worden sind, anhand der Akten retrospektiv ausgewertet. Die Erhebung der Daten zum Langzeitverlauf erfolgte meist durch telefonische oder schriftliche Befragung der Haus- und Fachärzte. Zum Teil konnten bei bereits verstorbenen Patienten Informationen über deren Angehörige gewonnen werden. Letztlich war es auch möglich durch erneute stationäre Aufenthalte der Patienten im Hause Daten zu ermitteln.

Für diese Untersuchung erfüllten insgesamt 613 Patienten die Kriterien eines akuten Herzinfarktes (Tabelle 1).

Für die Langzeitbeobachtungen wurde eine doppelte Erfassung von Patienten aus statistischen Gründen vermieden. 16 Patienten (2,6%) wurden daher nicht mit einbezogen, da diese mit einem Reinfarkt erneut stationär aufgenommen wurden (verbleibend: 597 Patienten).

Beispielsweise konnten in die 3-Jahres-Mortalitätsstatistik von den 597 Patienten nur 515 einbezogen werden. Von den restlichen 82 Patienten (13,7%) gelang es unter den oben genannten Möglichkeiten nicht Daten zu beschaffen. Eine Übersicht geben Tabellen 1 bis 4.

	Diabetiker	Nicht-Diabetiker	alle Patienten
Gesamt	214	399	613
1999	125	204	329
2001	89	195	284

Tabelle 1: Anzahl der Patienten für die Analyse der Hospitalmortalität

	Diabetiker	Nicht-Diabetiker	alle Patienten
Gesamt	188	343	531
1999	106	165	271
2001	82	178	260

Tabelle 2: Anzahl der Patienten für die Analyse der 1-Jahresmortalität

	Diabetiker	Nicht-Diabetiker	alle Patienten
Gesamt	186	340	526
1999	105	165	270
2001	81	175	256

Tabelle 3: Anzahl der Patienten für die Analyse der 2-Jahresmortalität

	Diabetiker	Nicht-Diabetiker	alle Patienten
Gesamt	182	333	515
1999	103	162	265
2001	79	171	250

Tabelle 4: Anzahl der Patienten für die Analyse der 3-Jahresmortalität

Ein Myokardinfarkt wurde nach den Kriterien des European Society of Cardiology (ESC) im Konsens mit dem American College of Cardiology (ACC) diagnostiziert, wenn zwei oder drei der folgenden Kriterien vorlagen: typisch ansteigendes und fallendes Troponin I oder T, Ischämiezeichen im Elektrokardiogramm (EKG) wie ST-Streckenhebungen oder Senkungen, Entwicklung einer pathologischen Q-Zacke im EKG, ischämietypischer Symptome, percutane Koronarintervention oder unabhängig davon ein entsprechender postmortaler pathologischer Befund. Nach Stellung der Diagnose eines Myokardinfarktes wurden die Patienten gemäß den Richtlinien des American College of Cardiology und der American Heart Association behandelt (11).

Als Reperfusionstrategien wurden entweder eine Akut-PCI (akute perkutane Koronarintervention) angestrebt oder eine Fibrinolyse mit rt-PA (recombinant tissue type plasminogen activator). Eine Fibrinolyse wurde, da es sich um ein Akut-Krankenhaus mit 24-Stunden Herzkatheterbereitschaft handelte, sehr selten durchgeführt. Beim ST-Hebungsinfarkt erfolgte nach Ermessen des Kardiologen eine Vorbehandlung mit GP-IIb/IIIa-Antagonisten. Auch ein etwaiges konservatives Vorgehen wurde subjektiv entschieden.

Die Verlegung von der Intensivstation richtete sich vornehmlich nach der Normalisierung der Kreatinkinase, wobei eine mindestens 48-stündige Überwachungszeit zumeist eingehalten wurde.

In Hinblick auf die Morbidität und Letalität wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: „Diabetiker“ und „Nicht-Diabetiker“ und vergleichend für die Jahre 1999 und 2001 ausgewertet.

Von den insgesamt 613 Myokardinfarktpatienten waren 214 (34,9%) Diabetiker (Definition Diabetiker: Aufnahmeblutzucker ≥ 200 mg/dl bei Aufnahme oder Diabetes mellitus in der Vorgeschichte bekannt). 399 (65,1%) Patienten wurden als Nicht-Diabetiker klassifiziert. Die Patientengruppen unterschieden sich in den Jahren 1999 und 2001 nur wenig: 125 (38%) vs. 89 (31,3%, n.s.) Diabetiker und 204 (62%) vs. 195 (68,7%, n.s.) Nicht-Diabetiker.

Mit Hilfe einer standardisierten Erfassung wurden für jeden Patienten die gleichen Parameter dokumentiert. Dabei wurden folgende Befundgruppen erhoben: Allgemeindaten, Befunde zu Diabetes mellitus, kardiologische Befunde, Begleiterkrankungen, Laborwerte, Vormedikation, Entlassungsmedikation, Krankenhausaufenthalt und Hospitalletalität.

Darüber hinaus wurden Name, Vorname, Geburtsdatum, Alter, Geschlecht, Körpergewicht, BMI (Body-Mass-Index) und Raucherstatus erfasst.

Lag bei einem Patienten ein Diabetes mellitus vor, so wurde differenziert, ob es sich um einen Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 handelte. Außerdem wurde ermittelt, wie lange der Patient bereits an einem Diabetes erkrankt war.

Anhand des Urinstatus konnte ermittelt werden, ob der Patient an einer Makroalbuminurie litt. Laut Definition lag eine Makroalbuminurie vor, wenn sich mehr als 200 mg/l Albumin im Urin befand.

Weiter wurde dokumentiert, ob der Patient in der Vergangenheit bereits einen Myokardinfarkt erlitten hatte oder ob es sich um ein Erstereignis handelte.

Ferner wurde erhoben, in welchem Bereich des Herzens der Infarkt stattgefunden hatte, d.h. ob es sich um einen Hinterwand- oder Vorderwandinfarkt handelte und welche Koronararterie/n betroffen waren.

Überdies wurde das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen ermittelt: Echokardiographie, Koronarangiographie, Akut-PCI (Durchführung der Koronarintervention am Aufnahmetag), gesamte PCI (gesamte Interventionen ob akut oder im Verlauf), Stentimplantation, Lysetherapie mittels rt-PA oder eine Bypassoperation.

Weiter wurde festgehalten, ob dem Patienten bereits vor dem Infarkt eine koronare Herzerkrankung bekannt war und ob er im akuten Geschehen des Herzinfarktes unter Angina pectoris Beschwerden litt. Herzfrequenz und Blutdruck zum Zeitpunkt der Aufnahme wurden ebenfalls dokumentiert. Schließlich wurde ermittelt, wie viele Patienten katecholaminpflichtig waren oder reanimiert werden mussten.

Des Weiteren wurden die Co-Morbiditäten Hypertonie, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Niereninsuffizienz (Kreatinin im Serum >1,2mg/dl), Carotisstenose, Retinopathie, und Apoplex erfasst (Tabelle 5).

Laut Definition lag ein Hypertonus vor, wenn mehrfach ein Blutdruck von >140/90 mmHg in Ruhe gemessen wurde oder der Patient unter einer hypertensiven Therapie stand. Da bezüglich Carotisstenose, Retinopathie und Apoplex zu wenige Angaben vorlagen, wurden diese aus der Auswertung herausgenommen.

Ebenso wurden verschiedene Laborparameter aus den Krankenakten erhoben. CK_{max} (maximale Kreatinkinase), Kreatinin, Natrium, Kalium, Cholesterin, Triglyceride, HDL, LDL, CRP, Hämoglobin, Hämatokrit und Leukozyten. Dabei wurden jeweils die Werte der ersten Blutabnahme nach Aufnahme auf die Intensivstation zur Auswertung herangezogen.

Außerdem wurde der Blutzuckerspiegel des Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation (Aufnahmeblutglukose) erfasst. Am Tag der Entlassung wurden erneut Glukosewerte dokumentiert - für Nicht-Diabetiker der nüchtern Blutzuckerwert und für Diabetiker zusätzlich der postprandiale Blutzuckerwert (für Nicht-Diabetiker lagen keine postprandialen Blutzuckerwerte vor).

Soweit vorhanden, wurde ebenfalls der HbA1c-Wert erhoben.

Bei einem Teil der Diabetiker wurden entsprechend den Erfahrungen aus der Schwedischen „DIGAMI“ - Studie (Diabetes mellitus, Insulin Glukose Infusion in Acute Myocardial Infarction) (91) im Jahr 2001 Glukose-Insulin-Infusionen zur Stoffwechselkontrolle und Optimierung eingesetzt. Zur besseren Steuerbarkeit wurden 10%-ige Glukoselösung mit einer Geschwindigkeit von 30ml/h und Insulin (1ml=1I.E. Alt-Insulin) über eine Motorspritze kontinuierlich über im Mittel 33 ± 13 Stunden verabreicht. Dabei wurden die Blutzuckerwerte stündlich notiert. Anschließend wurde auf subkutanen Insulin umgestellt.

Hinsichtlich der Vormedikation wurde ermittelt, welche der folgenden Substanzen die Patienten vor ihrem Infarkt eingenommen hatten: β-Blocker, ACE-Hemmer, Ca-

Antagonisten, Antiarrhythmika, Nitrate, CSE-Hemmer, Fibrate, Diuretika und/oder ASS. Lag bei dem jeweiligen Patienten ein Diabetes mellitus vor, so wurde dessen bisherige Diabetestherapie dokumentiert. Handelte es sich um eine orale Therapie, unterschied man zwischen den einzelnen Medikationen Sulfonylharnstoffe, Biguanide oder Acarbose (neuere Antidiabetika wie Glinide und Glitazone wurden zu dem Zeitpunkt noch nicht regelmäßig eingesetzt). Wurde der Patient lediglich mit Diabeteskost behandelt oder lag gar keine Behandlung vor, so wurde dies ebenfalls vermerkt.

Bei der Erhebung der Entlassungsmedikation waren die gleichen Substanzen von Bedeutung. Es wurde ebenfalls ausgewertet, ob der betreffende Patient zur Weiterbehandlung Insulin, Sulfonylharnstoffe, Acarbose, Biguanide, β -Blocker, ACE-Hemmer, Ca-Antagonisten, Antiarrhythmika, Nitrate, CSE-Hemmer, Fibrate, Diuretika und/oder ASS erhielt.

Ferner wurde das Datum des Myokardinfarktes (Tag/Monat/Jahr), der Zeitraum, den der Patient auf der Intensivstation verbringen musste, sowie die Dauer des gesamten Krankenhausaufenthaltes vermerkt. Im Todesfall wurde dokumentiert, wie viele Tage nach dem Infarkt der Patient verstarb. Geschah dies innerhalb der ersten 24 Stunden wurde dies gesondert festgehalten.

Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS (SPSS Inc., Version 10.0.) durchgeführt.

Mit dem Pearson's Chi-Quadrat-Test wurden vergleichende Analysen für kategoriale Variablen durchgeführt. Für kontinuierliche Variablen wurde der Mann-Whitney-Test angewendet. Ein p-Wert von $<0,05$ zeigte ein signifikantes Ergebnis. Multivariationsanalysen wurden mittels binärer Regression (meist nach Alter adjustiert) durchgeführt, um beispielsweise den Einfluss von Diabetes mellitus auf die Sterblichkeit anzuzeigen. Im Text werden, falls nicht anders erwähnt, der Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 *Patientencharakteristika und Co-Morbiditäten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme*

3.1.1 Gesamtgruppe, Diabetiker vs. Nicht-Diabetiker im Vergleich

613 Patienten mit der Diagnose eines akuten Myokardinfarktes wurden nachuntersucht. Der Anteil an Diabetiker betrug 34,9% (Tabelle 1, Seite 13).

Das Alter betrug in der Gesamtgruppe im Mittel 68 ± 14 Jahre, wobei die Diabetiker mit 72 ± 12 Jahren im Mittel älter waren als die Nicht-Diabetiker (66 ± 14 Jahre; $p < 0,001$, Tabelle 5).

Hinsichtlich des Geschlechts dominierten die Männer mit 66% unter den Herzinfarktpatienten. Unter den Diabetikern war jedoch der Anteil an Frauen mit 41% höher als unter den Nicht-Diabetikern (30%; $p < 0,01$, Tabelle 5).

Der Body-Mass-Index betrug unter allen Beteiligten 26 ± 4 kg/m². Die Diabetiker wiesen einen gering höheren Wert auf als die Nicht-Diabetiker (27 ± 5 vs. 26 ± 4 kg/m²; $p < 0,01$, Tabelle 5).

Die Herzfrequenz betrug zum Aufnahmezeitpunkt im Mittel 83 ± 24 Schläge pro Minute (bpm). Höhere Werte konnten bei Diabetikern bestimmt werden. 89 ± 25 bpm im Gegensatz zu 81 ± 22 bpm bei Nicht-Diabetikern ($p < 0,001$).

Eine arterielle Hypertonie wurde bei 51% der Patienten angegeben. Deutlich häufiger waren Diabetiker betroffen (59% vs. 46% Nicht-Diabetiker, $p < 0,01$).

Eine Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin $> 1,2$ mg/dl) war mehr als doppelt so häufig bei Diabetiker anzutreffen (34 vs. 14%, $p < 0,001$, Tabelle 5).

Entsprechend zeigte sich eine erhöhte Rate an Albuminurie (22 vs. 9%; $p < 0,001$) und eine deutliche Kreatininerhöhung ($1,45 \pm 0,95$ vs. $1,18 \pm 0,7$ mg/dl; $p < 0,001$) unter den Diabetikern (Tabelle 5).

	Gesamt	Diabetiker	Nicht-Diabetiker	p-Wert
Alter (in Jahren)	68 ± 13	72 ± 12	66 ± 14	0,001
Frauenanteil (in %)	34	41	30	<0,01
Puls bei Aufnahme (bpm)	83 ± 24	89 ± 25	81 ± 22	0,001
BMI (kg/m^2)	26 ± 4	27 ± 5	26 ± 4	<0,01
Arterielle Hypertonie (in %)	51	59	46	<0,01
Niereninsuffizienz (in %)	21	34	14	0,001
Serum-Kreatinin (mg/dl)	$1,28 \pm 0,81$	$1,45 \pm 0,95$	$1,18 \pm 0,70$	0,001

Tabelle 5: Ausgewählte Merkmale der Gesamtgruppe zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme (Prozentangaben oder Mittelwert mit Standardabweichung)

Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit konnte bei insgesamt 13% der Patienten erfragt werden. Erneut zeigten Diabetiker eine höhere Prävalenz als Nicht-Diabetiker (23 vs. 8%; $p < 0,001$, Tabelle 6, Seite 21).

In Hinsicht der Blutfettwerte zeigten sich bis auf höhere mittlere Triglyceridwerte bei Diabetiker (154 ± 117 vs. 134 ± 79 mg/dl; $p < 0,05$) keine bedeutsamen Unterschiede (Tabelle 6, Seite 21).

Das C-reaktive Protein war zum Zeitpunkt der Aufnahme mit mittleren Werten von 40 ± 67 mg/l erhöht (Normalwert < 5 mg/l). Diabetiker wiesen einen geringfügig erhöhten mittleren Wert von 46 ± 68 mg/l und Nicht-Diabetiker von 37 ± 66 mg/l auf (n.s., Tabelle 6, Seite 21).

Desweiteren fanden sich auch keine relevanten Werte für Größe, Gewicht, Serumelektrolyte (Natrium und Kalium), Hämoglobin, Hämatokrit und Leukozyten. Erwartungsgemäß zeigten Diabetiker höhere mittlere Aufnahme-Blutglukosewerte (228 ± 95 mg/dl vs. 128 ± 42 mg/dl; $p < 0,001$, Tabelle 6, Seite 21).

Bei 36% aller Patienten war eine koronare Herzerkrankung bereits bekannt. Häufiger wurde diese Vordiagnose unter den Diabetikern gestellt (43% vs. 33% unter den Nicht-Diabetikern; $p < 0,05$). Einen Infarkt hatten bereits 22% der Patienten zuvor erlitten. Die Diabetiker zeigten hier mit 28% einen höheren Anteil als die Nicht-Diabetiker mit 19% ($p < 0,05$, Tabelle 6, Seite 21).

Interessanterweise konnte unter den Diabetikern lediglich bei 70% eine klassische Angina pectoris-Symptomatik eruiert werden, im Vergleich zu 85% unter den Nicht-Diabetikern ($p < 0,001$). Insgesamt gaben 80% eine typische Angina pectoris an (Tabelle 7, Seite 23).

3.2 Diabetiker und Nicht-Diabetiker zum Zeitpunkt des Infarktes: Jahr 1999 im Vergleich mit 2001

3.2.1 Diabetiker: Jahr 1999 vs. 2001

Patienten mit Diabetes waren zum Infarktzeitpunkt im Jahr 1999 nicht älter als Patienten des Jahres 2001 (72 vs. 71 Jahre alt, n.s.). In beiden Jahren waren 40% Frauen unter den Diabetikern, und der Body-Mass-Index lag bei vergleichbaren 27 kg/m^2 . Die Herzfrequenz zeigte ebenfalls statistisch vergleichbare Werte (92 vs. 85 Schläge pro Minute, n.s.). Ebenso verhielt es sich bei den Parametern bekannte arterielle Hypertonie, KHK und Nikotinabusus (61 vs. 53% bzw. 47 vs. 37% bzw. 34 vs. 23%, alles n.s.). Hinsichtlich pAVK (30 vs. 16%, $p < 0,05$) und CRP-Erhöhung (61 vs. 27 mg/l , $p < 0,001$) konnten relevante Unterschiede festgestellt werden. Die Höhe der maximalen Kreatinkinase betrug im Jahr 1999 649 U/l und im Jahr 2001 612 U/l (n.s.). Ebenfalls zeigte die gemessene Blutglukose zum Aufnahmezeitpunkt annähernd identische Werte (228 vs. 230 mg/dl). Der HbA1c war 1999 geringfügig niedriger (7,3 vs. 7,7% des Hb, n.s.). Bis auf das LDL-Cholesterin (152 vs. 127 mg/dl , $p < 0,01$) zeigten die Blutfettwerte keine signifikanten Unterschiede in den beiden Jahren (Tabelle 6).

Von den Diabetikern waren 1999 lediglich drei und 2001 nur zwei Patienten an Typ-1-Diabetes erkrankt.

	Diabetiker		Nicht-Diabetiker	
	1999	2001	1999	2001
Jahr	1999	2001	1999	2001
Alter in Jahren	72 ± 11	71 ± 13	65 ± 14	67 ± 14
Weiblich in %	42	39	27	34
BMI (kg/m ²)	27,3 ± 4,5	27,4 ± 5,1	25,9 ± 3,6	26,2 ± 4,2
Puls bei Aufnahme (bpm)	92 ± 27	85 ± 23	83 ± 23	79 ± 22
Arterielle Hypertonie in %	61	53	45	47
Raucher in %	24	23	52	35
Bekannte KHK in %	47	37	34	32
Reinfarkt in %	34	19	19	20
pAVK in %	30	16	8	7
CK _{max} (U/l)	649 ± 797	612 ± 732	816 ± 1402	541 ± 670
Aufnahme-BZ (mg/dl)	228 ± 101	230 ± 88	115 ± 26	141 ± 50
HbA1c (% d. Hb)	7,3 ± 1,9	7,7 ± 1,7	5,3 ± 0,6	5,6 ± 0,5
Kreatinin (mg/dl)	1,55 ± 1,04	1,32 ± 0,81	1,15 ± 0,49	1,22 ± 0,87
Albuminurie in %	29	15	13	6
Gesamtcholesterin (mg/dl)	194 ± 58	185 ± 49	206 ± 52	184 ± 43
Triglyceride (mg/dl)	150 ± 77	158 ± 151	141 ± 71	126 ± 86
HDL (mg/dl)	43 ± 12	42 ± 14	43 ± 13	43 ± 12
LDL (mg/dl)	152 ± 49	127 ± 34	153 ± 49	121 ± 31
CRP (mg/l)	61 ± 75	27 ± 53	47 ± 73	28 ± 58

Tabelle 6: Überblick über die klinischen Charakteristika und Co-Morbiditäten zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme

3.2.2 Nicht-Diabetiker: Jahr 1999 vs. 2001

Hier betrug das Alter 1999 66 vs. 67 Jahre im Jahr 2001 (n.s.). Unter den Nicht-Diabetikern war der Anteil an weiblichen Patienten vergleichbar (29 vs. 33%, n.s.). Der BMI-Wert betrug in beiden Jahren 26 kg/m². Es zeigten sich weder relevante Unterschiede in der Höhe des Pulses (83 vs. 79, n.s.), noch im Vorliegen einer Bluthochdruckerkrankung (45 vs. 47%, n.s.), noch im Vorhandensein einer bereits

bekanntes KHK (34 vs. 32%, n.s.). In der Nicht-Diabetikergruppe gab es in Hinblick auf Nikotinkonsum (52 vs. 35%, $p < 0,001$) und Albuminurie (13 vs. 6%, $p < 0,05$) signifikante Unterschiede. Gesamt- und LDL-Cholesterin waren 1999 deutlich höher als im Vergleichsjahr 2001 (206 vs. 184 mg/dl bzw. 153 vs. 121 mg/dl, jeweils $p < 0,001$). Das CRP zeigte 1999 einen höheren Wert (46 vs. 28 mg/l, $p < 0,01$) (Tabelle 6).

3.3 Unterschiede zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern zum Zeitpunkt des Infarktes im Jahr 1999 bzw. 2001

3.3.1 Diabetiker vs. Nicht-Diabetiker im Jahr 1999

In Bezug auf einen vorbestehenden arteriellen Hypertonus zeigte sich 1999 ein deutlicher Unterschied zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern (61 vs. 45%, $p < 0,01$). Eine Einschränkung der Nierenfunktion fand sich bei 38% der Diabetiker und bei 14% der Nicht-Diabetiker ($p < 0,001$), (Tabelle 6).

Eine koronare Herzerkrankung war im Einschussjahr 1999 öfter bei Diabetikern bekannt (47 vs. 34%, $p < 0,05$), 2001 gab es keine statistischen Unterschiede. Umgekehrt handelte es sich bei 81% der Nicht-Diabetiker um einen Erstinfarkt, im Gegensatz zu 66% bei Diabetikern ($p < 0,01$), (Tabelle 6).

3.3.2 Diabetiker vs. Nicht-Diabetiker im Jahr 2001

Auch im Jahr 2001 waren die Diabetiker häufiger durch arteriellen Hypertonus vorbelastet, der Unterschied war jedoch statistisch nicht mehr signifikant (57 vs. 47%, n.s.).

Im Jahr 2001 gab es, wie bereits 1999, unter den Diabetikern mehr Patienten mit Niereninsuffizienz (29 vs. 16%, $p < 0,05$).

Bezüglich bekannter koronarer Herzerkrankung und vorhandener Erstinfarkt ergab sich keine Signifikanz (Tabelle 6).

3.4 Herzinfarktlokalisierung und angiographische Befunde

In Bezug der Infarktlokalisierung und koronararteriellen Stenosierung gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Diabetes mellitus. Ein Vorderwandinfarkt trat bei in etwa 40%, ein Hinterwandinfarkt bei in etwa 50% der Patienten auf.

Diabetiker waren deutlich häufiger an einer koronaren 3- Gefäßerkrankung als Nicht-Diabetiker (44 vs. 24%) und seltener an einer koronaren 1- oder 2-Gefäßerkrankung (33 vs. 44% bzw. 27 vs. 31%, $p < 0,001$) erkrankt. Einen Überblick bezüglich Infarktlokalisierung, betroffene Koronargefäße und Vorkommen einer Angina pectoris gibt Tabelle 7:

	Gesamt	Diabetiker	Nicht-Diabetiker	p-Wert
Vorderwandinfarkt	41	38	42	n.s.
Hinterwandinfarkt	50	50	50	n.s.
RCA	54	52	55	n.s.
RIVA	60	61	59	n.s.
RCX	44	44	44	n.s.
1-Gefäßerkrankung	39	29	44	} <0,001
2-Gefäßerkrankung	30	27	31	
3-Gefäßerkrankung	31	44	24	
Angina Pectoris	80	70	85	<0,001

Tabelle 7: Infarktlokalisierung, koronare Gefäßbeteiligung und Angina pectoris (in %, p-Werte)

3.5 Revaskularisierende Maßnahmen

Interventionelle Therapien wie Akut-PCI und Stentimplantation kamen Diabetikern zu insgesamt 47% und Nicht-Diabetikern 61% zu Gute ($p=0,001$). GP-IIb/IIIa-Antagonisten zur Hemmung der fibrinvermittelten Thrombozytenaggregationshemmung wurden ebenfalls signifikant häufiger bei Patienten ohne Diabetes mellitus angewendet (Diabetiker 28% vs. 38% bei Nicht-Diabetiker, $p<0,05$). Eine Indikation zur intravenösen Lysetherapie oder operativen Revaskularisation wurden selten gestellt (Tabelle 8).

	Gesamt	Diabetiker	Nicht-Diabetiker	p-Wert
Akut-PCI	42	34	46	<0,01
Stentimplantation	46	39	49	<0,05
Interventionen gesamt	56	47	61	0,001
Koronarangiographie	72	61	78	<0,001
GP-IIb/IIIa-Antagonisten	34	28	38	<0,05
Lysetherapie	10	9	10	n.s.
Koronare Bypass-OP	5	4	6	n.s.

Tabelle 8: Koronarangiographie und revaskularisierende Maßnahmen (in Prozent)

Die Anwendungen dieser therapeutischen Maßnahmen haben sich zwischen 1999 und 2001 geändert (Tabelle 9 und Tabelle 10). 1999 wurden Koronarangiographien ($p<0,001$), Akut-PCI ($p<0,01$), Stentimplantationen ($p<0,01$) und Gesamt-Interventionen ($p<0,001$) in der Gruppe der Diabetiker weniger häufig durchgeführt als bei Nicht-Diabetikern. 2001 wurden Interventionen ($p<0,001$) und GP-IIb/IIIa-Gaben ($p<0,001$) bei Diabetikern deutlich öfter vorgenommen als im Jahr 1999, so dass annähernd Zahlen für Nicht-Diabetiker erreicht wurden (n.s.). Bei Nicht-Diabetikern konnte im Jahr 2001 ebenso eine Häufigkeitszunahme für Akut-PCI ($p<0,001$), Stentimplantation ($p<0,05$) und GP-IIb/IIIa-Antagonisten ($p<0,001$) gesehen werden. Herzkatheteruntersuchungen und Gesamt-Interventionen zeigten eine geringe Zunahme ohne statistische Signifikanz (Tabelle 9 und Tabelle 10).

Sinkende Zahlen wurden für beide Gruppen in Hinblick auf Lysetherapie verzeichnet (für Diabetiker: $p < 0,05$). Die Anzahl durchgeführter Bypass-Operationen hat sich in diesen Gruppen nicht signifikant geändert (Tabelle 9 und Tabelle 10).

Jahr	Diabetiker			Nicht-Diabetiker		
	1999	2001	p-Wert	1999	2001	p-Wert
Akut-PCI	22	51	<0,001	38	54	<0,001
Stentimplantation	28	53	<0,001	44	57	0,01
Interventionen gesamt	39	57	0,01	62	64	n.s.
Koronarangiographie	51	74	0,001	77	80	n.s.
GP-IIb/IIIa-Antagonisten	8	53	<0,001	16	60	<0,001
Lysetherapie	11	4	n.s.	13	7	n.s.
Bypass-Operation	3	4	n.s.	4	8	n.s.

Tabelle 9: Koronarangiographie und revaskularisierende Maßnahmen in den Jahren 1999 vs. 2001 bei Diabetiker bzw. Nicht-Diabetiker in Prozent

Jahr	1999			2001		
	DM	ND	p-Wert	DM	ND	p-Wert
Akut-PCI	22	38	<0,01	51	54	n.s.
Stentimplantation	28	44	<0,01	53	57	n.s.
Interventionen gesamt	39	62	<0,001	57	64	n.s.
Koronarangiographie	51	77	<0,001	74	80	n.s.
GP-IIb/IIIa-Antagonisten	8	16	<0,05	53	60	n.s.
Lysetherapie	11	13	n.s.	4	7	n.s.
Bypass-Operation	3	4	n.s.	4	8	n.s.

Tabelle 10: Koronarangiographie und revaskularisierende Maßnahmen in den Jahren 1999 bzw. 2001 bei Diabetiker (DM) vs. Nicht-Diabetiker (ND) in Prozent

Diabetiker wurden 1999 häufiger mit Katecholaminen behandelt als im Jahr 2001 ($p < 0,05$). Der im Jahr 1999 sehr hohe Katecholamineinsatz unter den Diabetikern stand in großem Kontrast im Vergleich mit den Nicht-Diabetikern (29 vs. 12%, $p < 0,001$) und den Diabetikern im Jahr 2001 (29 vs. 17, $p > 0,05$). In der Gruppe der Nicht-Diabetiker wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Jahren 1999 und 2001 festgestellt. 1999 mussten bei Diabetikern doppelt so häufig Wiederbelebungsmaßnahmen durchgeführt werden als bei Nicht-Diabetikern (25 vs. 12%, $p < 0,01$). Für Diabetiker konnte 2001 eine deutliche Reduktion auf 9% im Vergleich zum Vorjahr (25%, $p < 0,001$) festgestellt werden. Auch für Nicht-Diabetiker konnte in den Vergleichsjahren eine Abnahme der Reanimationen von 12 auf 7% (n.s.) gesehen werden.

3.6 Stoffwechseloptimierung durch Glukose-Insulin-Infusion

Im Jahr 2001 hatte annähernd die Hälfte der Diabetiker (47,2%) Glukose-Insulin-Infusionen erhalten.

Patienten, die im Jahr 2001 eine höhere Blutglukose aufwiesen, wurden eher mit Glukose-Insulin-Infusionen behandelt. So lag der mittlere Aufnahmeblutzucker bei Patienten, die nach diesem Schema behandelt wurden, bei 258 ± 87 mg/dl im Vergleich zu 204 ± 82 mg/dl ($p = 0,003$) bei Patienten ohne die entsprechenden Infusionen. Im Mittel wurden 1.6 ± 2.2 I.E. pro Stunde Normal-Insulin über 33 ± 13 Stunden infundiert. Dadurch sank der Blutglukosespiegel auf 152 ± 52 mg/dl ($p < 0,001$) innerhalb von 12 Stunden. Schwere Hypoglykämien wurden im Behandlungszeitraum nicht beobachtet.

Bei der zum Vergleich herangezogenen Patientengruppe aus dem Jahr 1999 wurde diese Therapieoption noch nicht angewandt.

3.7 Behandlungsdauer Intensivstation/ Gesamthospitalisation

Die Behandlungsdauer auf der Intensivstation betrug für Diabetiker $5,2 \pm 3,4$ bzw. $4,6 \pm 4,0$ Tage für Nicht-Diabetiker (n.s.). Intensivstation: 1999 für Diabetiker $5,9 \pm 4,6$ Tage und für Nicht-Diabetiker $5,4 \pm 5,3$ Tage. Im Jahr 2001 konnte im Vergleich zu

1999 ein Rückgang der Intensivbehandlungsdauer in der Gruppe der Nicht-Diabetiker auf $3,6 \pm 2,5$ ($p < 0,001$) Tage festgestellt werden. Signifikant kürzer als die Verweildauer der Diabetiker ($4,0 \pm 4,2$ Tage, n.s.) war diese jedoch nicht.

Die Gesamtdauer des Krankenhausaufenthaltes war länger für Diabetiker als für Patienten ohne Diabetes mellitus ($16,3 \pm 7,7$ vs. $14,1 \pm 7,3$ Tage, $p < 0,01$).

Im Jahr 1999 betrug die Gesamtverweildauer im Krankenhaus für Diabetiker $13,8 \pm 9,5$ vs. $14,4 \pm 9,0$ Tagen für Nicht-Diabetiker (n.s.) Ebenso zeigten sich 2001 keine relevanten Unterschiede bezüglich der Gesamthospitalisation (Diabetiker $13,1 \pm 7,3$ Tage vs. Nicht-Diabetiker $12,0 \pm 7,7$, n.s.).

Patienten die während der Hospitalzeit verstorben waren, wurden hier nicht berücksichtigt.

3.8 Entlassungsmedikation

Zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern gab es bezüglich der Entlassungsmedikation einige Unterschiede. Während Diabetikern häufiger ACE-Hemmer und CSE-Hemmer verschrieben wurden, bekamen Nicht-Diabetiker häufiger ASS und Clopidogrel (Tabelle 11):

	Gesamt	Diabetiker	Nicht-Diabetiker	p-Wert
Aspirin	90	86	92	<0,05
Clopidogrel	67	60	70	0,053
β-Blocker	84	84	84	n.s.
ACE-Hemmer	76	82	73	<0,05
Diuretika	64	64	64	n.s.
CSE-Hemmer	49	61	43	<0,001

Tabelle 11: Entlassungsmedikation: Unterschiede zwischen den Diabetiker und Nicht-Diabetiker (in Prozent)

Besonders in der Gruppe der Diabetiker gab es zwischen 1999 und 2001 deutliche Unterschiede. So erhielten Diabetiker im Jahr 1999 weniger ASS (81 vs. 93%,

p<0,05) und Clopidogrel (51 vs. 75%, p<0,001) zur Entlassung als Diabetiker im Jahr 2001 (Tabelle 12).

Wiederum bekamen Diabetiker 1999 seltener ASS und Clopidogrel verschrieben als Nicht-Diabetiker desselben Jahres. Im Jahr 2001 wurden Thrombozytenaggregationshemmer an Patienten sowohl mit als auch ohne Diabetes mellitus gleichermaßen verordnet.

β-Blocker und CSE-Hemmer wurden stets etwa gleich häufig zur Entlassung verordnet. Sowohl unter den Diabetikern, als auch unter den Nicht-Diabetikern wurden im Jahr 2001 mehr ACE-Hemmer verschrieben (plus 20%, p<0,05, bzw. plus 39%, p<0,001) als im Jahr 1999. In Bezug auf Diuretika gab es einen tendenziellen Rückgang innerhalb der Diabetikergruppe (68% im Jahr 1999 vs. 52% im Jahr 2001, n.s., Tabelle 12):

	Diabetiker			Nicht-Diabetiker		
	Jahr		p-Wert	Jahr		p-Wert
	1999	2001		1999	2001	
Aspirin	81	93	<0,05	92	93	n.s.
Clopidogrel	51	75	<0,001	66	74	n.s.
β-Blocker	85	84	n.s.	88	83	n.s.
ACE-Hemmer	76	91	<0,05	61	85	<0,001
Diuretika	68	52	n.s.	45	44	n.s.
CSE-Hemmer	59	64	n.s.	69	61	n.s.

Tabelle 12: Entlassungsmedikation in Prozent

Bei Entlassung fanden sich unter den Diabetikern mehr Patienten, die auf Insulin und Sulfonylharnstoffe (36 vs. 24% bzw. 36 vs. 29%) eingestellt wurden, während die Zahl der Patienten ohne jegliche Diabetestherapie deutlich abnahm (15 vs. 44% bei Aufnahme).

3.9 Hospitalmortalität

Die Gesamthospitalmortalität betrug 18,4% (n=113, Abbildung 1, Seite 39). Von den insgesamt 613 Patienten waren etwa 35% Diabetiker (n= 214). Die Hospitalsterblichkeit unter ihnen war mehr als anderthalb mal so häufig wie unter den Patienten ohne Diabetes mellitus (24,3 vs. 15,3 %, $p < 0,01$, Tabelle 13; Abbildung 2, Seite 39).

Diabetiker, die 1999 mit einem akuten Myokardinfarkt aufgenommen wurden, verstarben zu 29,6% bereits im Krankenhaus. Im Jahr 2001 verstarben erheblich weniger, nämlich 16,9% Diabetiker ($p < 0,05$, Tabelle 13; Abbildung 3, Seite 40). In der entsprechenden Betrachtung der Nicht-Diabetiker fanden sich keine nennenswerten Unterschiede (Tabelle 13; Abbildung 4, Seite 40).

Unter den Infarktpatienten aus dem Jahr 1999 zeigte sich eine knapp zweifach erhöhte Gesamthospitalsterblichkeit unter den Diabetikern im Vergleich mit den Nicht-Diabetikern (29,6 vs. 14,4%, $p = 0,001$; Abbildung 5, Seite 41). Für Patienten, die 2001 einen Myokardinfarkt erlitten hatten konnte kein signifikanter Unterschied mehr gesehen werden (16,9 vs. 16,2%, n.s., Tabelle 13; Abbildung 6, Seite 41).

	Diabetiker (214)	Nicht-Diabetiker (399)	p-Wert
Gesamt	24,3 (52)	15,3 (61)	<0,01
1999	29,6 (37)	14,4 (28)	0,001
2001	16,9 (15)	16,2 (33)	n.s.

Tabelle 13: Hospitalmortalität (in Prozent, Klammern: Anzahl n)

Bei innerhalb der ersten 24 Stunden verstorbenen Patienten fand sich 1999 sogar eine mehr als 2,5-fache Sterblichkeit unter den Diabetikern im Vergleich mit Nicht-Diabetikern (13,6 vs. 5,4%, $p = 0,01$). 2001 zeigte sich kein Unterschied zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern mehr (4,5 vs. 4,2%, n.s., Tabelle 14).

	Diabetiker	Nicht-Diabetiker	p-Wert
Gesamt	9,9 (21)	4,8 (19)	<0,05
1999	13,6 (17)	5,4 (11)	0,01
2001	4,5 (4)	4,2 (8)	n.s.

Tabelle 14: 24 Stunden-Mortalität, Diabetiker vs. Nicht-Diabetiker, 1999 bzw. 2001 (in Prozent, Klammern: Anzahl n)

In der nach Alter adjustierten Regressionsanalyse zeigt sich keine statistisch signifikante Risikoerhöhung bezüglich eines vorliegenden Diabetes mellitus und einer Krankenhaussterblichkeit (1,47 [95% CI, 0,944 – 2,278, p=0,089]). Auch für die einzelnen Jahre 1999 und 2001 kann die Diabeteserkrankung nicht als Prädiktor für die Hospitalmortalität berechnet werden.

1999 lag die Krankenhaussterblichkeit unter allen Patienten deutlich höher als im Jahr 2001 (21,3 vs. 15,1%, p=0,05, Abbildung 1, Seite 39).

3.10 Einflussfaktoren auf die Hospitalmortalität

3.10.1 Alter

Erwartungsgemäß besteht eine deutliche Abhängigkeit von Hospitalsterblichkeit und Alter der Patienten bei Krankenhausaufnahme. Patienten, die während der Krankenhauszeit verstarben, waren erheblich älter als Patienten, die diese überlebten:

	überlebt	verstorben	p-Wert
Gesamt	66,4 ± 13,4	75,1 ± 10,8	<0,001
Diabetiker	70,2 ± 11,8	76,7 ± 10,1	<0,001
Nicht-Diabetiker	64,6 ± 13,7	73,8 ± 11,3	<0,001

Tabelle 15: Mittleres Alter der Gesamtgruppe und Patienten mit oder ohne Diabetes mellitus, welche die Hospitalzeit überlebt/ nicht überlebt haben (Alter in Jahren mit Standardabweichung)

Für die Gesamtgruppe errechnet sich eine OR von 1,059 [95% CI, 1,039 – 1,079, $p < 0,001$]. Somit steigt das Risiko während der Hospitalzeit zu versterben bei einer Erhöhung des Alters um ein Jahr um den Faktor 1,059.

3.10.2 Geschlecht

Besonders hoch war die Sterblichkeit unter den weiblichen Patienten – vor allem unter den weiblichen Diabetikern. In der Gesamtgruppe lag die Hospitalmortalität unter den Frauen deutlich höher als unter den Männern (24,3 vs. 15,5%, $p < 0,01$). Eine Übersicht gibt Tabelle 16:

	Diabetiker		p-Wert	Nicht-Diabetiker		p-Wert
	weiblich	männlich		weiblich	männlich	
Gesamt	28,4	21,4	n.s.	21,2	12,8	<0,05
1999	34,0	26,4	n.s.	26,4	12,6	<0,05
2001	20,0	14,8	n.s.	16,9	13,1	n.s.

Tabelle 16: Hospitalverstorbene in Abhängigkeit vom Geschlecht (in Prozent)

In der altersadjustierten Analyse ergibt sich jedoch kein höheres Risiko für Frauen während der Krankenhauszeit zu versterben.

3.10.3 Ausgangs-Blutglukosewert

Patienten, die in der Klinik verstarben, zeigten unabhängig von einer bekannten Diabeteserkrankung in beiden Jahren einen höheren Blutglukosewert bei Krankenhausaufnahme als Patienten, die diese Zeit überlebten (1999: 191 ± 95 mg/dl vs. 149 ± 80 mg/dl, $p < 0,001$ und 2001: 163 ± 72 mg/dl vs. 210 ± 91 mg/dl, $p < 0,001$, Tabelle 17).

Betrachtet man die Krankenhausmortalität innerhalb der Patienten mit Diabetes mellitus, so zeigte sich keine nennenswerte Beziehung zwischen Höhe des Blutzuckers bei Aufnahme und der Sterblichkeit.

Innerhalb der Gruppe Nicht-Diabetiker konnte jedoch ein Unterschied bezüglich der mittleren Serum-Glukose und dem Überleben gesehen werden (123mg/dl vs. verstorben 157mg/dl, $p < 0,001$), (Tabelle 17):

	überlebt	verstorben	p-Wert
Gesamt	155 ± 75	199 ± 93	<0,001
1999	149 ± 80	191 ± 95	<0,001
2001	163 ± 72	210 ± 91	<0,001
Diabetiker	222 ± 96	245 ± 89	n.s.
Nicht-Diabetiker	123 ± 31	157 ± 77	<0,001

Tabelle 17: Mittlerer Aufnahme-Blutglukosewert bei Patienten, welche die Hospitalzeit überlebt bzw. nicht überlebt haben (in mg/dl mit Standardabweichung)

3.10.4 Ausgangs-Kreatininwert

Deutlich ist eine Korrelation zwischen erhöhtem Kreatininwert bei Aufnahme ins Krankenhaus und einer Krankenhaussterblichkeit. Patienten, die die Hospitalzeit überlebten, zeigten erheblich niedrigere Kreatininwerte, als Patienten, die in dieser Zeit verstarben. Unabhängig von einer Erkrankung mit Diabetes mellitus. Diabetiker wiesen jedoch höhere Mittelwerte auf (Tabelle 18):

	überlebt	verstorben	p-Wert
Gesamt	1,12 ± 0,48	1,95 ± 1,39	<0,001
Diabetiker	1,20 ± 0,43	2,21 ± 1,57	<0,001
Nicht-Diabetiker	1,08 ± 0,50	1,73 ± 1,18	<0,001

Tabelle 18: Mittlerer Aufnahme-Kreatininwert bei Patienten, welche die Hospitalzeit überlebt bzw. nicht überlebt haben (in mg/dl mit Standardabweichung)

3.10.5 Ausgangs-CRP-Wert

Patienten, die bei Krankenhausaufnahme einen höheren CRP-Wert aufwiesen, überlebten weniger häufig die Hospitalzeit (Tabelle 19):

	überlebt	verstorben	p-Wert
Gesamt	32,1 ± 59,3	78,2 ± 89,7	<0,001
Diabetiker	36,2 ± 64,6	77,3 ± 74,1	<0,05
Nicht-Diabetiker	30,0 ± 56,5	79,1 ± 102,0	<0,001

Tabelle 19: Überleben der Hospitalzeit in Abhängigkeit vom primären CRP-Wert

3.10.6 Vorbekannte koronare Herzkrankheit

War eine koronare Herzkrankheit zum Aufnahmezeitpunkt bekannt, so lag ein deutlich höheres Risiko vor, noch im Krankenhaus zu versterben, als bei Patienten ohne bekannte KHK (24,9 vs. 14,0%, $p=0,001$). In der altersadjustierten Multivariantenanalyse errechnet sich kein signifikantes Risiko (OR 1,52 [95% CI, 0,971 – 2,389, $p=0,067$]).

Diabetiker zeigten keinen signifikanten Unterschied bezüglich vorbekannter KHK und Krankenhaussterblichkeit. Nicht-Diabetiker wiederum mit bekannter KHK überlebten seltener die Hospitalzeit als Nicht-Diabetiker ohne (22,3 vs. 11,0%, $p<0,01$), (Tabelle 20).

KHK	Diabetiker		p-Wert	Nicht-Diabetiker		p-Wert
	unbekannt	bekannt		unbekannt	bekannt	
Gesamt	20,5	28,6	n.s.	11,0	22,3	<0,01
1999	26,2	32,8	n.s.	8,0	28,8	<0,001
2001	14,3	21,2	n.s.	13,8	15,6	n.s.

Tabelle 20: Mortalität in Abhängigkeit von einer zuvor bekannten KHK (in Prozent)

3.10.7 Akute Therapie des Myokardinfarktes

Sowohl Diabetiker, als auch Nicht-Diabetiker profitierten von einer akuten Herzkatheterintervention und Implantation von koronaren Gefäßstützen. Die Krankenhaussterblichkeit dieser Patienten war deutlich niedriger (Tabelle 21). Eine ebenfalls geringere Hospitalmortalität zeigte sich unter Patienten, welche GP-IIb/IIIa-Antagonisten in der Akut-Behandlung erhielten (Tabelle 21).

	Diabetiker, p-Wert	Nicht-Diabetiker, p-Wert
	verstorben	verstorben
Akut-PCI (ja/nein)	8/32 <0,001	9/21 0,001
Stentimplantation (ja/nein)	4/37 <0,001	6/25 <0,001
GP-IIb/IIIa (ja/nein)	9/19 0,001	9/15 <0,01

Tabelle 21: Hospitalsterblichkeit und interventionelle Therapien (Mortalität in Prozent)

3.11 Langzeitmortalität

Im 3-jährigen Follow-up der Analyse konnte, wie bereits für die Hospitalzeit des Jahres 1999 gezeigt, unter den Diabetikern wiederum eine wesentlich höhere Sterblichkeit, als unter den Nicht-Diabetikern gesehen werden.

3.11.1 Mortalität nach einem Jahr

Einbezogen wurden insgesamt 531 Patienten, 271 aus dem Jahr 1999 und 260 aus dem Jahr 2001 (Tabelle 2, Seite 13; davon 39 bzw. 32% Diabetiker).

Ein Jahr nach dem akuten Herzinfarkt betrug die Mortalität innerhalb der Gesamtgruppe 31,3 % (Abbildung 1, Seite 39).

Patienten mit Diabetes mellitus waren nach Ablauf eines Jahres nach Myokardinfarkt bereits zu 41,0% verstorben. Die Mortalität betrug für Nicht-Diabetiker im selben Zeitraum 25,9% ($p < 0,001$), (Tabelle 22; Abbildung 2, Seite 39).

Werden die Mortalitätsraten der Jahre 1999 und 2001 betrachtet, so fällt ein signifikanter Rückgang der Sterblichkeit unter den Patienten mit Diabetes auf (48,1 vs. 31,7%, $p < 0,05$). Nicht-Diabetiker wiesen eine vergleichbare Einjahresmortalität auf (27,9% im Jahr 1999 und 24,2% im Jahr 2001, n.s.), (Tabelle 22; Abbildung 3 und Abbildung 4, Seite 40).

Diabetiker wiesen ein Jahr nach Myokardinfarkt im Jahr 1999 eine nahezu zweifach höhere Mortalität gegenüber Patienten ohne Diabetes auf (48,1 vs. 27,9%, $p = 0,001$, Tabelle 22; Abbildung 5, Seite 41). Im Jahr 2001 war die Sterblichkeit unter den Diabetikern nicht signifikant höher als unter den Nicht-Diabetikern (31,7 vs. 24,2%, n.s.), (Tabelle 22; Abbildung 6, Seite 41).

	Diabetiker (n=188)	Nicht-Diabetiker (n=343)	p-Wert
Gesamt	41,0 (n=77)	25,9 (n=89)	<0,001
1999	48,1 (n=51)	27,9 (n=46)	0,001
2001	31,7 (n=26)*	24,2 (n=43)	n.s.

Tabelle 22: Mortalität nach einem Jahr (in Prozent; Anzahl n), * Diabetiker 1999 vs. 2001, $p < 0,05$

Patienten mit Myokardinfarkt im Jahr 1999 waren zu 35,8% und im Jahr 2001 zu 26,5% verstorben ($p < 0,05$, Abbildung 1, Seite 39).

3.11.2 Mortalität nach zwei Jahren

In die Berechnungen der 2-Jahresmortalitäten konnten 526 Patienten eingehen (Tabelle 3, Seite 13). Für Patienten mit akutem Infarkt im Jahr 1999 waren es 270 Patienten, wovon 39% einen Diabetes hatten und für Patienten aus dem Jahr 2001 256 Patienten, wovon 32% Diabetiker waren.

Die 2-Jahresmortalität der gesamten Gruppe betrug 36,9%.

Diabetiker waren zu 48,9% und Nicht-Diabetiker zu 30,3% zwei Jahre nach dem Akut-Ereignis verstorben ($p < 0,001$, Tabelle 23; Abbildung 2, Seite 39).

Während Patienten des Jahres 1999 mit Diabetes mellitus bereits zu 55,2% innerhalb von zwei Jahren nach dem Infarkt verstorben waren, zeigte sich für Diabetiker aus dem Jahr 2001 mit 40,7% eine deutlich geringere und statistisch noch signifikante Mortalität ($p = 0,05$, Tabelle 23; Abbildung 3, Seite 40).

Eine relevante Veränderung der Mortalitätszahlen unter den Patienten ohne Diabetes mellitus konnte zwischen 1999 und 2001 nicht gesehen werden (29,1 vs. 31,4%, n.s.), (Tabelle 23; Abbildung 4, Seite 40).

Patienten des Jahres 1999 zeigten einen deutlichen Unterschied in der 2-Jahresmortalität bei vorliegender Diabeteserkrankung. Während Diabetiker nach zwei Jahren zu 55,2% verstorben waren, lag die Mortalität unter den Nicht-Diabetikern bei 29,1% ($p < 0,001$, Tabelle 23; Abbildung 5, Seite 41). Im Vergleichsjahr 2001 konnte kein statistisch signifikanter Unterschied mehr gesehen werden. Diabetiker waren zu 40,7% und Nicht-Diabetiker zu 31,4 % verstorben (n.s., Tabelle 23; Abbildung 6, Seite 41).

	Diabetiker (n=186)	Nicht-Diabetiker (n=340)	p-Wert
Gesamt	48,9 (n=91)	30,3 (n=103)	<0,001
1999	55,2 (n=58)	29,1 (n=48)	<0,001
2001	40,7 (n=33)*	31,4 (n=55)	n.s.

Tabelle 23: Mortalität nach zwei Jahren (in Prozent; Anzahl n)

* Diabetiker, 1999 vs. 2001, $p = 0,05$

Die Mortalität betrug unter den Patienten aus dem Jahre 1999 39,3% und aus dem Jahre 2001 34,4% (n.s., Abbildung 1, Seite 39).

3.11.3 Mortalität nach drei Jahren

Es wurden hier 515 Patienten (1999: 265 und 2001: 250 Patienten, Vgl. Tabelle 4, Seite 13) analysiert. Nach dreijähriger Beobachtungszeit betrug die Mortalität der Gesamtgruppe 43,1% (Abbildung 1, Seite 39).

Innerhalb der Diabetiker-Gruppe war erneut eine hohe Mortalität zu beobachten: Diabetiker waren zu 56,6% und Nicht-Diabetiker zu 35,7% innerhalb von drei Jahren verstorben ($p < 0,001$, Tabelle 24; Abbildung 2, Seite 39).

Diabetiker mit Myokardinfarkt in den Jahren 1999 und 2001 zeigten vergleichbare Mortalitätszahlen nach dreijähriger Beobachtungszeit (59,2 vs. 53,2%, n.s.), (Tabelle 24; Abbildung 3, Seite 40).

Im Vergleich mit Nicht-Diabetikern ergab sich für Diabetiker des Jahres 1999 eine knapp 2-fache (31,5 vs. 59,2%, $p < 0,001$, Tabelle 24; Abbildung 5, Seite 41) und für Diabetiker des Jahres 2001 eine etwa 1,3-fache Sterblichkeit (39,8 vs. 53,2%, $p < 0,05$, Tabelle 24; Abbildung 6, Seite 41).

Insgesamt konnte in der Gesamtgruppe ein nach Alter adjustiertes relatives Risiko für Diabetes mellitus von 1,88 [95% CI, 1,25 – 2,83, $p < 0,01$] errechnet werden.

Für Diabetiker mit Infarkt im Jahr 1999 getrennt ergab sich ein relatives Risiko von 2,32 [95% CI, 1,29 – 4,17, $p < 0,01$]. Für Diabetiker mit Herzinfarkt 2001 konnte in der alterskorrigierten Multivarianzanalyse kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko gegenüber Patienten ohne Diabetes mellitus gesehen werden.

	Diabetiker (n=182)	Nicht-Diabetiker (n=333)	p-Wert
Gesamt	56,6 (n=103)	35,7 (n=119)	<0,001
1999	59,2 (n=61)	31,5 (n=51)	<0,001
2001	53,2 (n=42)*	39,8 (n=68)*	<0,05

Tabelle 24: Mortalität nach drei Jahren (in Prozent; Anzahl n)
***Diabetiker bzw. Nicht-Diabetiker, 1999 vs. 2001, n.s.**

In der Gesamtgruppe war die 3-Jahresmortalität bezogen auf das Jahr des akuten Ereignisses vergleichbar. (Jahr 1999: 42,3 und Jahr 2001: 44%, n.s., Abbildung 1, Seite 39).

Werden nur die Patienten betrachtet, die die Hospitalzeit überlebt hatten, ergibt sich eine Gesamtmortalität (Diabetiker und Nicht-Diabetiker) innerhalb von drei Jahren für 1999 von 21,9% und 32,4% für das Jahr 2001 ($p < 0,05$).

Die Sterblichkeit war unter den Diabetikern mit 39,2% annähernd doppelt so hoch wie unter den Nicht-Diabetikern (21,6%, $p < 0,001$).

Unter den Diabetikern war die Mortalität im Jahr 2001 gering höher als im Jahr 1999 (42,2 vs. 36,4%, n.s.) und unter den Nicht-Diabetikern deutlich erhöht (28,0 vs. 14,6%; $p = 0,01$).

3.12 Hospital- und Langzeitmortalität in einer Diagramm-Übersicht

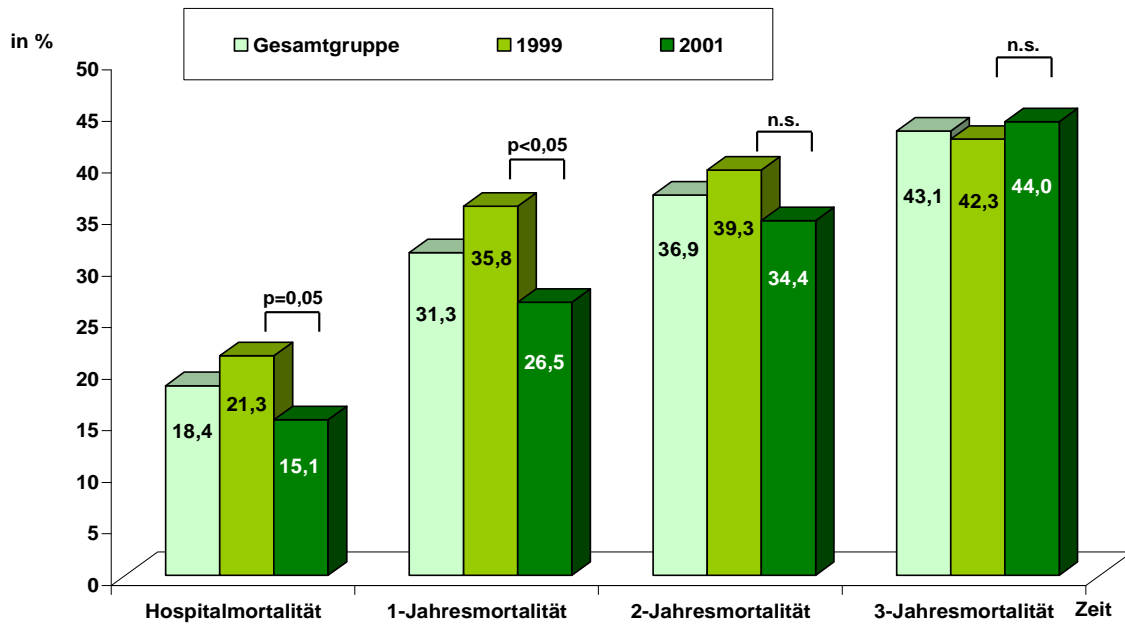


Abbildung 1: Mortalität, Gesamtgruppe und Jahre 1999 und 2001 (in Prozent)

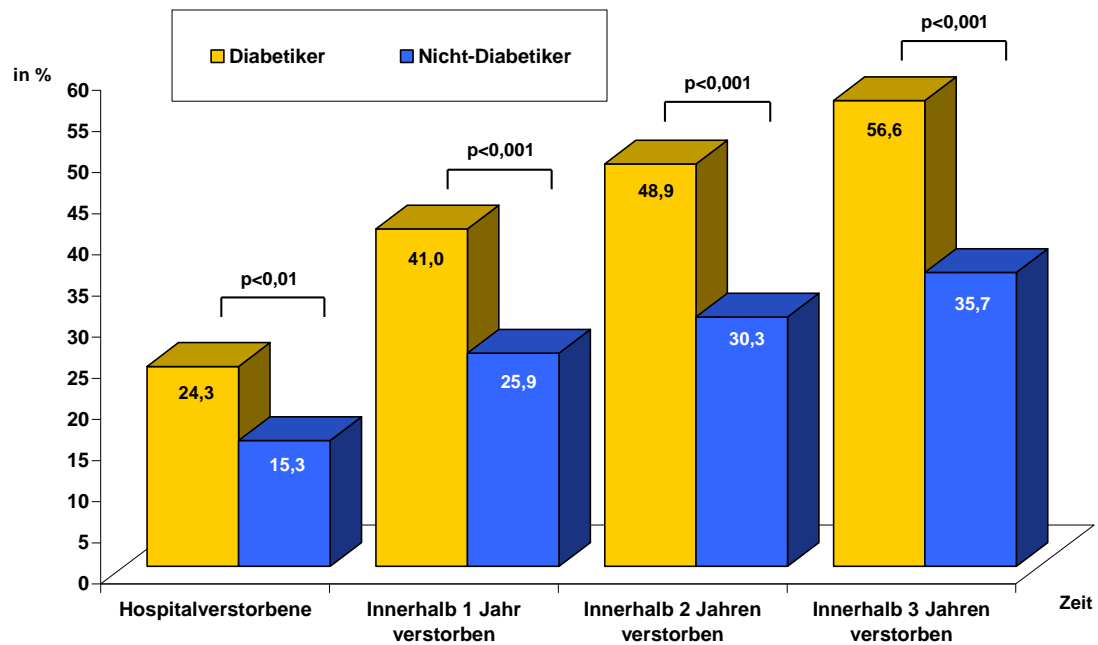


Abbildung 2: Mortalität, Diabetiker vs. Nicht-Diabetiker (in Prozent)

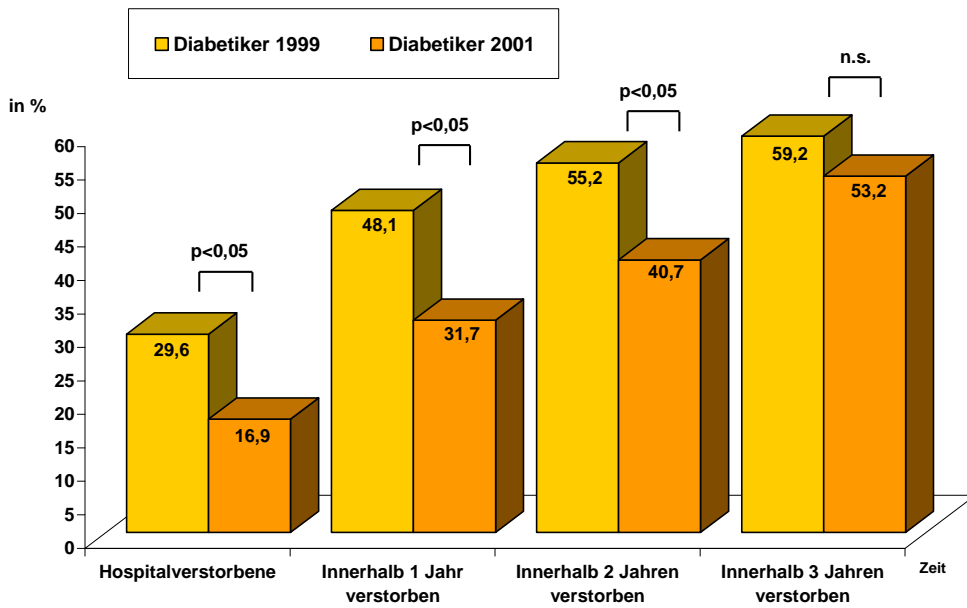


Abbildung 3: Mortalität, Diabetiker 1999 vs. 2001 (in Prozent)

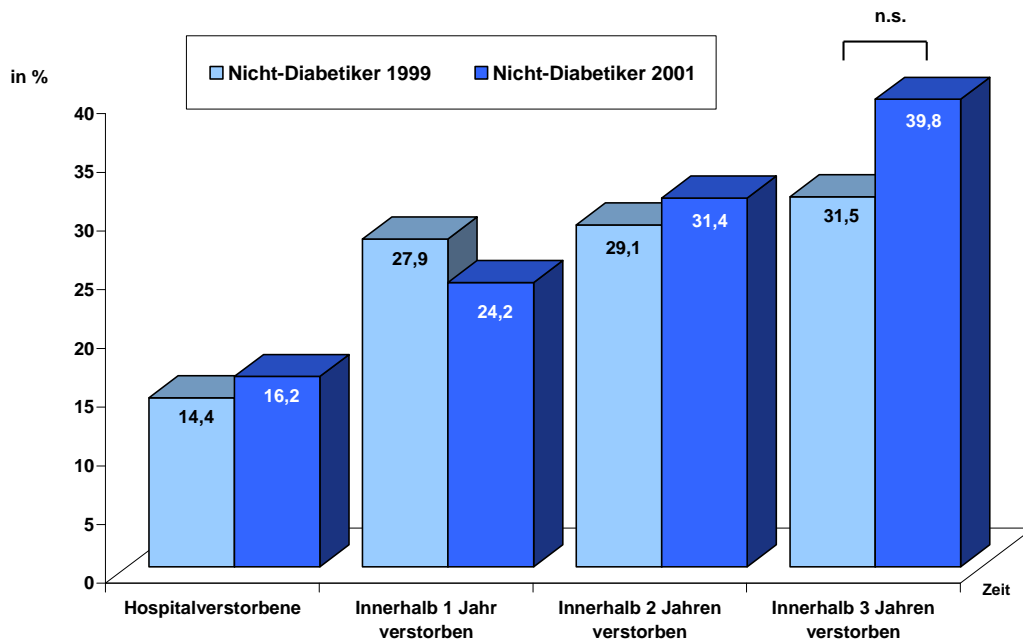


Abbildung 4: Mortalität, Nicht-Diabetiker 1999 vs. 2001 (in Prozent)

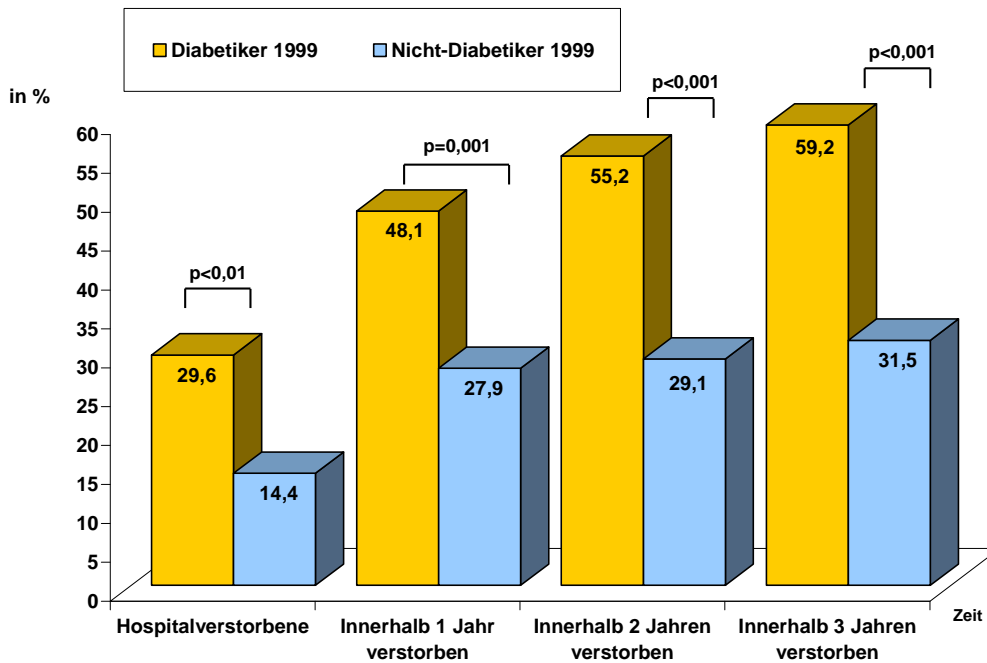


Abbildung 5: Mortalität, Jahr 1999, Diabetiker vs. Nicht-Diabetiker (in Prozent)

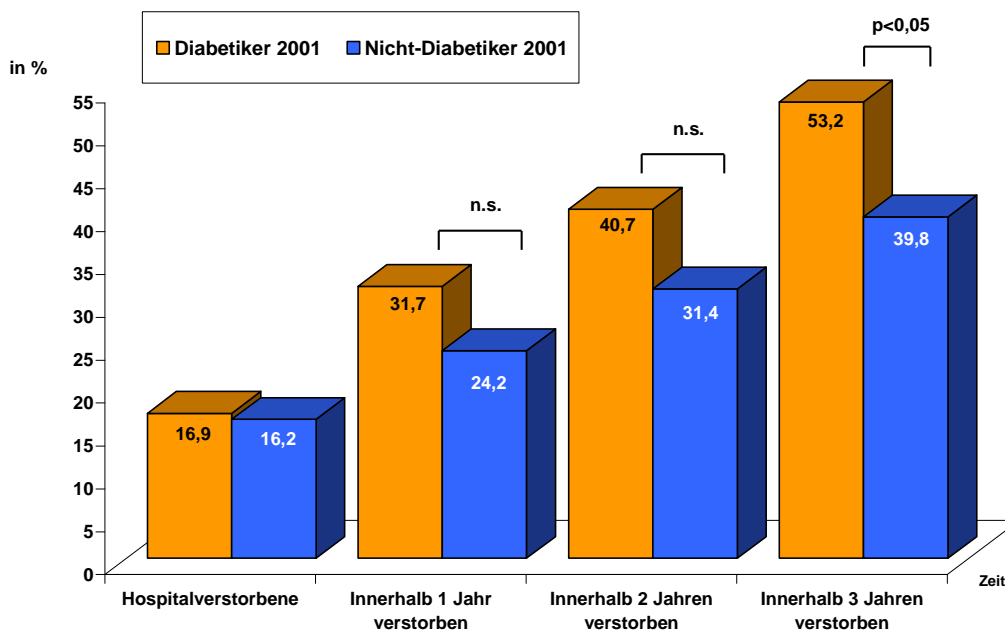


Abbildung 6: Mortalität, Jahr 2001, Diabetiker vs. Nicht-Diabetiker (in Prozent)

3.13 Einflussfaktoren auf die Langzeitmortalität

3.13.1 Alter

Das mittlere Alter bei Aufnahme war entscheidend für die Langzeitsterblichkeit nach 3 Jahren. Insgesamt waren die Verstorbenen um knapp 13 Jahre älter als die Überlebenden (76 ± 11 vs. 63 ± 12 Jahre, $p < 0,001$). Die verstorbenen Diabetiker waren im Gegensatz zu den Überlebenden um 10 Jahre (76 ± 11 vs. 66 ± 10 Jahre, $p < 0,001$), die Nicht-Diabetiker um 14 Jahre (76 vs. 62 Jahre, $p < 0,001$) älter, als die bereits verstorbenen. In der Regressionsanalyse zeigt sich eine OR von 1,089 [95% CI, 1,069 – 1,110, $p < 0,001$]. Dies besagt, dass die Erhöhung des Alters um ein Jahr das Risiko innerhalb der drei Jahre nach dem primären Infarkt zu versterben um den Faktor 1,089 erhöht.

3.13.2 Geschlecht

Innerhalb von drei Jahren waren innerhalb der Gesamtgruppe 57,5% der Frauen, im Gegensatz zu 35,8% der Männer verstorben ($p < 0,001$). Sowohl unter den Diabetikerinnen, als auch unter den Nicht-Diabetikerinnen war die Sterblichkeit wesentlich höher, als unter den jeweiligen männlichen Betroffenen (Tabelle 25):

	Diabetiker		p-Wert	Nicht-Diabetiker		p-Wert
	weiblich	männlich		weiblich	männlich	
Gesamt	70,4	47,7	<0,01	48,5	30,0	0,001
1999	67,5	54,0	n.s.	47,8	25,0	<0,01
2001	74,2	39,6	<0,01	49,1	35,1	n.s.

Tabelle 25: 3-Jahresterblichkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht (Anteil in Prozent)

In der nach Alter adjustierten Multivarianzanalyse lässt sich kein geschlechtsspezifisches Risiko nachweisen.

3.13.3 Ausgangs-Blutglukosewert

Der mittlere Aufnahmeblutzucker war bei Diabetikern erwartungsgemäß höher, als bei Nicht-Diabetikern (228 ± 95 mg/dl vs. 128 ± 42 mg/dl; $p < 0,001$). Ebenso verhielt es sich mit den gemessenen HbA1c-Werten ($7,6 \pm 1,7$ vs. $5,6 \pm 0,5\%$ d. Hb, $p < 0,001$).

Bereits im Kapitel Hospitalmortalität wurde eine Abhängigkeit zwischen einem höheren mittleren Blutzuckerspiegel und einer erhöhten Mortalität beschrieben.

In der Betrachtung der Langzeitmortalität zeigten sich keine signifikanten Werte zwischen verstorbenen und nicht- verstorbenen Diabetikern (234 ± 97 vs. 213 ± 93 mg/dl, n.s.).

3.13.4 Ausgangs-Kreatininwert

Patienten, die die Krankenhauszeit überlebt hatten und einen mittleren Ausgangs-Kreatininwert von 1,2 mg/dl oder höher aufwiesen, zeigten eine deutlich erhöhte 3-Jahresmortalität. Diabetiker wiesen eine mehr als zweifache (62 vs. 29% , $p < 0,001$) und Nicht-Diabetiker eine mehr als dreifache Sterblichkeit (59 vs. 17% , $p < 0,001$) nach drei Jahren auf, verglichen mit Patienten mit einem Ausgangs-Kreatininwert niedriger als 1,2 mg/dl. Auch zeigten sich relevante Unterschiede in der Betrachtung der mittleren Kreatininwerte innerhalb der verstorbenen bzw. nicht verstorbenen Subgruppen (Tabelle 26).

	überlebt	verstorben	p-Wert
Diabetiker	$1,12 \pm 0,35$	$1,38 \pm 0,53$	0,001
Nicht-Diabetiker	$1,01 \pm 0,21$	$1,34 \pm 0,98$	<0,001

Tabelle 26: 3-Jahresmortalität und Ausgangs-Kreatininwert nach Überleben der Hospitalzeit (in mg/dl mit Standardabweichung und p-Wert)

3.13.5 Ausgangs-CRP-Wert

Das C-reaktive Protein war in der Gesamtgruppe unter Patienten, die drei Jahre nach dem Myokardinfarkt verstorben waren, deutlich höher (58 vs. 30 mg/l, $p < 0,001$). Bei Betrachtung der Diabetiker alleine zeigte sich ebenfalls eine statistisch hochsignifikante Beziehung zwischen 3-Jahresmortalität und höherem CRP-Wert. So betrug das mittlere (Aufnahme-) CRP bei Diabetikern, die bereits verstorben waren, 64 mg/l im Gegensatz zu 28 mg/l bei Überlebenden ($p < 0,001$). Nicht-Diabetiker wiesen ebenfalls diese Korrelation einer schlechteren Prognose auf (53 vs. 31 mg/l, $p < 0,01$). Insgesamt lagen die CRP-Werte bei den Diabetikern geringfügig höher als bei den Nicht-Diabetikern (n.s.).

3.13.6 Arterielle Hypertonie

Eine signifikante Abhängigkeit bezüglich bekannter arterieller Hypertonie und 3-Jahresmortalität konnte nicht gesehen werden. So lag die Mortalitätsrate unter den Diabetikern mit Hypertonie bei 40% und bei Diabetikern ohne Hypertonie bei 37% (n.s.). Unter den Nicht-Diabetikern zeigten sich nahezu identische Zahlen zwischen verstorbenen Patienten mit und ohne Hypertonus (22 vs. 21%, n.s.).

3.13.7 Fettstoffwechselstörung

In der vorliegenden Untersuchung konnten keine Zusammenhänge zwischen den Fettstoffwechselfparametern Gesamt-, LDL-, HDL-Cholesterin und Triglyceride bezüglich einer signifikanten Outcomeveränderung gesehen werden.

3.13.8 Bekannte KHK und Reinfarkt

Patienten, die mit bekannter koronarer Herzerkrankung oder mit einem Reinfarkt ins Krankenhaus kamen, zeigten eine besonders hohe Sterblichkeitsrate nach 3 Jahren. Diabetiker mit Reinfarkt und/ oder bekannter KHK waren nach 3 Jahren zu 71% ($p < 0,001$) verstorben. Diabetiker, die das primäre Ereignis Infarkt im Krankenhaus überlebt hatten, wiesen mit etwa 57% ($p < 0,001$) ebenso sehr hohe Werte auf.

Günstiger, aber ebenfalls erhöht, waren die Mortalitätsraten für Nicht-Diabetiker. So zeigten Nicht-Diabetiker mit bekannter KHK eine 3-Jahresüberlebensrate von 53%

($p < 0,001$). Handelte es sich bereits um einen Reinfarkt betrug die Mortalität sogar von 57% ($p < 0,001$).

In der Multivarianzanalyse zeigte sich ein nach Alter adjustiertes 3-Jahresmortalitätsrisiko für Patienten mit bekannter KHK zum Zeitpunkt des Infarktes von 2,81 [95% CI, 1,85 – 4,26, $p < 0,001$], gegenüber Patienten ohne bekannte koronare Herzerkrankung.

Für Diabetiker mit bekannter KHK konnte ein relatives Risiko von 2,45 [95% CI, 1,23 – 4,87, $p < 0,05$] und für Nicht-Diabetiker sogar von 2,93 [95% CI, 1,72 – 4,98, $p < 0,001$] berechnet werden.

Patienten, die bereits zuvor einen Infarkt erlitten hatten, zeigten ein 3,12-faches Risiko [95% CI, 1,94 – 5,02, $p < 0,001$] für eine 3-Jahressterblichkeit. Diabetiker ein 2,26-faches ($p < 0,05$) und Nicht-Diabetiker ein 3,61-faches ($p < 0,001$) Risiko für eine 3-Jahresmortalität.

Nach überlebter Hospitalzeit betrug das 3-Jahresüberleben für Nicht-Diabetiker mit Reinfarkt 40% ($p = 0,001$) und bei lediglich bekannter KHK 37% ($p < 0,001$).

3.13.9 Angina pectoris – Symptomatik

Sehr deutlich zeigte sich besonders unter den Nicht-Diabetikern eine Abhängigkeit zwischen typischer Angina pectoris - Symptomatik im Anamneseprotokoll bei Krankenhausaufnahme und dem 3-Jahresüberleben auch ohne Einbeziehung der Hospitalverstorbenen. Nicht-Diabetiker ohne Angabe typischer Angina pectoris verstarben in den drei Folgejahren zu 61% im Gegensatz zu 16% mit Angina pectoris ($p < 0,001$). Hinzugefügt werden muss jedoch, dass lediglich 11,5% keine typische Angina pectoris – Symptomatik angaben. Bei den Diabetikern waren es immerhin 23,6%. Die Sterblichkeit lag bei Diabetikern bei 53% mit und 35% ohne Angina pectoris (statistisch jedoch nicht signifikant).

3.13.10 Akut-Therapie

Unter Einbeziehung der Krankenhausverstorbenen zeigt sich für Patienten, die mit GP-IIb/IIIa-Antagonisten behandelt wurden, eine geringere Mortalität. Bei Diabetikern, die mit GP-IIb/IIIa-Antagonisten behandelt wurden, war die Mortalität

nach drei Jahren um knapp die Hälfte (34 vs. 65%, $p < 0,001$) und bei Nicht-Diabetikern um etwa 40% geringer (25 vs. 42%, $p < 0,01$) als bei Patienten der jeweiligen Gruppe ohne diese Therapie. Bei Betrachtung der Hospitalzeit überlebender Patienten konnte so in der Gruppe der Nicht-Diabetiker kein Signifikanzniveau mehr gezeigt werden (17% mit vs. 25% ohne GP-IIb/IIIa, n.s.). Diabetiker mit GP-IIb/IIIa-Antagonisten-Therapie wiesen eine geringere 3-Jahressterblichkeit auf (27 mit vs. 46% ohne GP-IIb/IIIa, $p < 0,05$). Diabetiker, die einer akuten Herzkatheterintervention zugeführt wurden waren drei Jahre nach dem Herzinfarkt zu 22% verstorben. Im Gegensatz dazu lag die 3-Jahresmortalität für Diabetiker ohne Akut-Koronarintervention bei 51% ($p = 0,001$). Entsprechend waren Nicht-Diabetiker mit Intervention nach drei Jahren zu 14% und ohne zu 29% verstorben ($p < 0,01$, Tabelle 27).

	Akut-PCI			Stentimplantation		
	<i>ja</i>	<i>nein</i>	p-Wert	<i>ja</i>	<i>nein</i>	p-Wert
Verstorbene Diabetiker	22	51	0,001	24	56	<0,001
Verstorbene Nicht-Diabetiker	14	29	<0,01	12	33	<0,001

Tabelle 27: 3-Jahresmortalitäten nach Überleben der Hospitalzeit in Abhängigkeit von einem primären interventionellen Behandlungsansatz (in Prozent, mit p-Werte)

3.13.11 Glukose-Insulin-Infusion

Diabetiker, die mit Glukose-Insulin-Infusionen (modifiziertes „DIGAMI“-Schema) behandelt wurden, zeigten nach 3 Jahren Beobachtungszeit zwar einen Überlebensvorteil, die Ergebnisse waren jedoch nicht statistisch signifikant. Nach „DIGAMI“-Schema behandelte Diabetiker überlebten zu 56%, im Gegensatz zu 41%, die nicht nach diesem Schema behandelt wurden (n.s.). Lediglich in der Betrachtung der Hospitalmortalität zeigte sich ein signifikantes Ergebnis von 93% gegenüber 72% überlebender Diabetiker ohne „DIGAMI“ ($p < 0,01$).

3.13.12 Entlassungsmedikation

Auffälligkeiten gab es im 3-Jahresüberleben nach überlebter Hospitalzeit bezüglich der Entlassungsmedikation. Diabetiker mit β -Blocker bei Entlassung aus dem Krankenhaus waren nach 3 Jahren zu 65% noch am Leben, im Gegensatz zu 42% ohne β -Blocker ($p < 0,05$). Nicht-Diabetiker überlebten zu 81% mit und zu 65% ohne β -Blocker die drei Jahre ($p < 0,05$).

Unter CSE-Hemmer-Medikation verstarben 32% der Diabetiker, im Gegensatz zu 51% ohne CSE-Hemmer ($p < 0,05$). Statistisch deutlicher war das Ergebnis für Patienten ohne Diabetes mellitus. Hier verstarben 14% der Patienten mit im Vergleich zu 37% ohne CSE-Hemmer ($p < 0,001$).

Diabetiker, die bei Entlassung Clopidogrel verordnet bekommen hatten, überlebten zu 72%, Diabetiker ohne Clopidogrel zu 39% ($p = 0,001$). Nicht-Diabetiker mit Clopidogrel überlebten zu 86% und ohne Clopidogrel zu 65% ($p < 0,001$).

Patienten mit Diuretika wiesen eine deutlich höhere Mortalität auf, als Patienten ohne. So lag die Mortalitätsrate bei Diabetikern mit Diuretika bei 52%, im Gegensatz zu 25% ohne Diuretika ($p < 0,01$). Unter den Nicht-Diabetikern waren 37% der Patienten mit Diuretika vs. 13% ohne Diuretika verstorben ($p < 0,001$).

Keine signifikanten Ergebnisse fanden sich bezüglich ASS, Calcium-Antagonisten, ACE-Hemmern, Nitraten und jeglicher Diabetestherapie bei Diabetikern.

4 Diskussion

4.1 Einführung

Aus der vorliegenden Analyse des Herzinfarktregisters der Jahre 1999 und 2001 gehen veränderte Mortalitätszahlen zwischen Patienten mit Diabetes und ohne Diabetes einerseits und zwischen den Behandlungsjahren 1999 und 2001 andererseits hervor.

Inwieweit unterschiedliche bzw. verbesserte Therapieansätze daran Anteil hatten und ob diese Auswirkungen auf das ein- bis dreijährige Überleben hatten, galt hier zu beleuchten.

4.1.1 Hospitalmortalität

Aus unserem Herzinfarktregister geht eine hohe Hospitalsterblichkeit hervor. 18,4% der Patienten, die in den Jahren 1999 und 2001 mit der Diagnose eines akuten Myokardinfarktes auf einer unserer Intensivstationen eingeliefert wurden, verstarben während der Behandlung im Krankenhaus.

Während 1999 die Krankenhaussterblichkeit bei 21,3% lag, konnte für das Jahr 2001 mit 15,1% eine niedrigere Mortalität festgestellt werden ($p=0,05$).

Ein ähnlicher Rückgang der Krankenhaussterblichkeit wurde auch in der „MONICA-Augsburg“-Studie (Monitoring of Trend and Determinants in Cardiovascular Diseases) beobachtet. In den Jahren 1995/97 lag die Hospitalmortalität bei 21% und in den Jahren 2000/02 bei 17% (84).

Patienten mit Diabetes mellitus (in der Gesamtgruppe) wiesen eine mehr als anderthalb mal so hohe Krankenhaussterblichkeit auf als Nicht-Diabetiker (24,3 vs. 15,3%, $p<0,01$).

Und während die Mortalität unter den Nicht-Diabetikern 1999 und 2001 konstant blieb (16,9 vs. 16,2%, n.s.), verstarben im Jahr 1999 knapp doppelt so viele Diabetiker im Vergleich mit 2001 noch während der Krankenhausbehandlung an den Folgen des akuten Myokardinfarktes (29,6% vs. 16,9%, $p<0,05$).

Bei innerhalb der ersten 24 Stunden verstorbenen Patienten fand sich 1999 sogar eine mehr als 2,5-fache Sterblichkeit für Diabetiker im Vergleich mit Nicht-Diabetikern (14,5 vs. 5,6%, $p < 0,01$). 2001 konnte kein Unterschied mehr festgestellt werden (4,5 vs. 4,2%, n.s.).

Somit ist die beobachtete Mortalitätsreduktion im Jahr 2001 durch einen Rückgang der Sterblichkeit unter Patienten mit Diabetes mellitus während der frühen Hospitalzeit zu sehen.

Aus dem Berliner Herzinfarktregister geht ebenfalls eine Reduktion der Krankenhaussterblichkeit, hier von den Jahren 2000/2001 zu 2004/2005, hervor (1335 bzw. 1656 Patienten, davon 26 bzw. 30% Diabetiker). So sank die Mortalität in der Gruppe der Diabetiker von 17,4 auf 11,3% ($p = 0,012$) und bei den Nicht-Diabetikern von 9,1 auf 5,8% ($p = 0,003$). Am deutlichsten war der Rückgang bei Diabetikerinnen (von 24,3 auf 16,0%, $p < 0,001$) (124).

Diese Studie untersuchte ebenfalls inwieweit leitlinienkonforme Behandlungen umgesetzt wurden und deckt sich mit unseren Beobachtungen.

Auswertungen in Bezug auf die Langzeitmortalität bleiben abzuwarten.

Eine weitere Analyse aus der „MONICA-Augsburg“-Studie zeigte ebenfalls eine zweifach erhöhte Mortalität von Patienten mit Diabetes während der Hospitalzeit. Zu beachten ist, dass Patienten erst nach einem 24-stündigen Überleben in diese Studie einbezogen wurden (85).

4.1.2 Einjahresmortalität

Es fand sich eine beachtlich hohe Mortalität von 31,3% in der Gesamtgruppe des Registers.

Wie bei der Analyse der Hospitalmortalität zeigte sich eine weiterhin erheblich höhere Sterblichkeit unter den Diabetikern. Nach Ablauf eines Jahres waren Nicht-Diabetiker zu 25,9% verstorben. Die Mortalität betrug für Diabetiker im selben Zeitraum mehr als das anderthalbfache, nämlich 41,0% ($p < 0,001$).

Während Diabetiker mit Myokardinfarkt im Jahr 1999 zu 48,1% verstorben waren, zeigte sich in unserem Register ein Rückgang der Sterblichkeit für Diabetiker mit Infarkt im Jahr 2001 nach einem einjährigen Zeitraum auf 31,7% ($p < 0,05$). Im Gegensatz dazu wiesen Nicht-Diabetiker relativ konstante Mortalitäten auf (27,9% vs. 24,2%, n.s.).

Grund für den Rückgang ist in der beschriebenen Mortalitätsreduktion während der Hospitalzeit zu sehen.

Diabetiker nach Myokardinfarkt im Jahr 1999 wiesen eine nahezu zweifache Einjahresmortalität gegenüber Patienten ohne Diabetes auf (48,1 vs. 27,9%, $p = 0,001$, Tabelle 22; Abbildung 5, Seite 41).

Wichtig ist die Tatsache, dass bei Patienten mit Infarkt im Jahr 2001, die Einjahressterblichkeit unter den Diabetikern nicht signifikant höher war als unter den Nicht-Diabetikern (31,7 vs. 24,2%, n.s.).

Insgesamt war die Mortalität unter Patienten mit Herzinfarkt im Jahr 2001 (Diabetiker und Nicht-Diabetiker) deutlich niedriger als unter Patienten mit Infarkt im Jahr 1999 (26,5 vs. 35,8%, $p < 0,05$).

In einer epidemiologischen Untersuchung aus Litauen (knapp 2500 Patienten), die ein Überleben nach erstem Myokardinfarkt untersuchte, zeigte sich eine doppelt so hohe 1-Jahresmortalität für Diabetiker als für Patienten ohne Diabetes (20,2 vs. 9,9%, $p < 0,001$). Diabeteserkrankung, weibliches Geschlecht und Linksherzinsuffizienz gingen mit einer schlechteren Prognose einher.

Da nur Patienten unter 65 Jahren einbezogen wurden, erklären sich die im Vergleich mit unseren Ergebnissen relativ niedrige Mortalitätszahlen. In unserem Register wurden Patienten jeden Alters eingeschlossen. Angaben bezüglich der Therapie wurden in der litauischen Studie nicht gemacht (Angioplastie vs. Thrombolyse) (66).

4.1.3 Zweijahresmortalität

Die Mortalität zwei Jahre nach Myokardinfarkt betrug in der Gesamtgruppe 36,9%. Weiterhin zeigte sich die hohe Mortalität zulasten der Diabetiker. Diabetiker waren zwei Jahre nach dem Akut-Ereignis zu 48,9% und Nicht-Diabetiker zu 30,3% verstorben ($p < 0,001$).

Während Diabetiker mit Infarkt im Jahr 1999 zu 55,2% innerhalb von zwei Jahren verstorben waren, zeigte sich für Diabetiker mit Herzinfarkt im Jahr 2001 mit 40,7% eine deutlich geringere Mortalität ($p = 0,05$).

Entsprechend konnte wiederum keine relevante Veränderung der Mortalitätszahlen bei den Nicht-Diabetikern gesehen werden (29,1 vs. 31,4%, n.s.).

Diabetiker mit Infarkt im Jahr 1999 waren nach zwei Jahren Beobachtungsdauer sogar zu 55,2% verstorben. Die Mortalität unter den Nicht-Diabetikern lag entsprechend bei 29,1% ($p < 0,001$, Abbildung 5, Seite 41). Die Mortalitätszahlen für Patienten mit Infarkt im Jahr 2001 lagen nicht ganz so weit auseinander. Diabetiker waren zu 40,7% und Nicht-Diabetiker zu 31,4 % verstorben (n.s.).

Kein relevanter Unterschied fand sich in der Betrachtung der 2-Jahresmortalität für Patienten (Diabetiker und Nicht-Diabetiker) mit Infarkt im Jahr 1999 gegenüber 2001 (39,3% bzw. 34,4%, n.s.).

Eine wichtige Studie aus dem Jahr 2007 untersuchte anhand von mehr als 3000 Patienten, ob sich das Überleben nach Myokardinfarkt innerhalb einer Dekade für Patienten mit Diabetes durch Fortschritte in der Behandlung gebessert hatte. Die Krankenhaussterblichkeit sank von 1995 bis 2003 um 40% (bei Patienten ohne Diabetes um 30%). Nach 18-monatiger Beobachtungsdauer war jedoch kein Unterschied zwischen 1995 und 2003 festzustellen. Die absolute Mortalität betrug 38% bzw. 36,4% (35). Diese Beobachtung deckt sich weitgehend mit unseren Sterblichkeitszahlen. Die Verbesserungen hatten eine Senkung der Mortalität überwiegend in der Hospitalzeit bewirkt.

4.1.4 Dreijahresmortalität

Nach 3-jähriger Beobachtungszeit betrug die Mortalität innerhalb der Gesamtgruppe 43,1%.

Eine hohe Sterblichkeit zeigte sich für Patienten mit Diabetes mellitus: Über die Hälfte der Diabetiker waren nach drei Jahren verstorben (56,6%). Nicht-Diabetiker waren zu 35,7% nach dem akuten Infarkt nicht mehr am Leben ($p < 0,001$).

Wesentlich ist, dass Diabetiker, unabhängig ob sie im Jahr 1999 oder 2001 den akuten Herzinfarkt erlitten hatten, nach drei Jahren vergleichbare Mortalitätszahlen aufzeigten (59,2 vs. 53,2%, n.s.). Somit scheint der primäre Überlebensvorteil während der Hospitalzeit im Jahr 2001, drei Jahre später nicht mehr nachweisbar zu sein. Zwei Jahre nach Infarkt war noch ein signifikant höheres Überleben für Diabetiker, die im Jahr 2001 stationär behandelt wurden, zu bestimmen.

Diabetiker, die im Jahr 1999 einen Myokardinfarkt erlitten hatten, wiesen im Vergleich mit Nicht-Diabetikern eine knapp 2-fache (31,5 vs. 59,2%, $p < 0,001$) und Diabetiker mit Infarkt im Jahr 2001 eine etwa 1,3-fache Sterblichkeit auf (39,8 vs. 53,2%).

Im Gegensatz zum 1- oder 2-Jahres Follow up zeigt sich nun eine signifikant höhere Dreijahressterblichkeit für Diabetiker mit Infarkt im Jahr 2001 im Vergleich mit Patienten ohne Diabetes mellitus.

Nicht-Diabetiker mit Infarkt im Jahr 1999 wiesen keine signifikant unterschiedliche Mortalität auf als Nicht-Diabetiker mit Infarkt im Jahr 2001 (31,5 vs. 39,8%, n.s.).

In der Gesamtgruppe (Diabetiker und Nicht-Diabetiker) mit Infarkt im Jahr 1999 zeigte sich eine 3-Jahresmortalität von 42,3%. Patienten, die einen Infarkt im Jahr 2001 erlitten hatten, waren nach drei Jahren zu 44% verstorben (n.s.).

In einer amerikanischen Kohortenstudie aus dem Jahre 2001 (1935 Patienten) fand sich eine mehr als doppelt so hohe Langzeitmortalität (3,7 Jahre) unter Patienten mit Diabetes (104).

Eine große holländische Studie aus dem Jahre 2007 mit mehr als 17000 erfassten Patienten, die mit einem erstmaligen Myokardinfarkt stationär behandelt wurden, untersuchte ebenfalls die Früh- und Langzeitmortalität mit besonderem Augenmerk auf die unterschiedliche Prognose zwischen den Geschlechtern.

Männliche Patienten mit Diabetes mellitus zeigten eine 1,5-fache 28-Tage-Mortalität, eine 1,7-fache 1-Jahres- und 5-Jahressterblichkeit. Frauen zeigten eine deutlich höhere Sterblichkeit – ob mit oder ohne Diabetes mellitus. Insbesondere bei Betrachtung der 28-Tage und 1-Jahresmortalität lagen die Werte um das 1,3- bis 1,7-fache höher als unter den männlichen Herzinfarktpatienten. Zusätzlich war die 28-Tage, 1- und 5-Jahresmortalität bei Patientinnen mit Diabetes um ca. das 1,3-fache höher als bei Nicht-Diabetikerinnen (75).

Die Zahlen sind durchaus vergleichbar mit den Geschlechterunterschieden dieser Studie.

Eine ebenfalls aus Holland stammende Follow-up Untersuchung (7,5 Jahre) mit Diabetikern und ST-Hebungsinfarkt zeigte eine 2,3-fache Mortalitätssteigerung gegenüber Patienten ohne Diabetes (147).

In einer weiteren Studie, die primär Thrombolyse mit interventioneller Therapie verglich, zeigte sich eine ähnliche, etwa zweifach erhöhte 3-Jahres-Mortalität für Diabetiker im Vergleich mit Nicht-Diabetikern (47).

Auch in weiteren Studien zeigten sich vergleichbare Ergebnisse, trotz der oft sehr unterschiedlichen Ausgangsparametern, Patientengruppen, geographischen Unterschieden, Modellen und Fragestellungen (4;16;18;31;32;88;95).

4.2 Alter zum Zeitpunkt des Myokardinfarktes

Das Alter ist ein Hauptprädiktor für Mortalität. Wie in anderen zahlreichen Studien konnte hier ebenso das Lebensalter als unabhängiger Risikofaktor für eine höhere Kurz- sowie Langzeitsterblichkeit erachtet werden. Die höhere Mortalität unter den Diabetikern kann somit auch auf das höhere Alter zum Infarktzeitpunkt (im Mittel etwa 6 Jahre älter als Nicht-Diabetiker, $p < 0,001$) zurückgeführt werden. Mit zunehmendem Alter steigt auch die Wahrscheinlichkeit an weiteren Begleiterkrankungen zu leiden, die mit einer schlechteren Prognose einhergehen (50;54;83;94;135).

4.3 Geschlecht

Es bestehen eine Vielzahl von Studien mit unterschiedlichen Aussagen bezüglich der geschlechtsspezifischen Herzinfarktsterblichkeit und -behandlung (48;61). Frauen sind zum Zeitpunkt des Infarktes statistisch gesehen älter und sind beispielsweise häufiger an Diabetes mellitus erkrankt. Im Vergleich zu männlichen Herzinfarktpatienten besteht ein unterschiedliches Risikoprofil. Frauen wurden im Vergleich zu Männern ungleich behandelt. So wurden in unserem Krankenhaus Frauen zum Beispiel weniger häufig einer Koronarangiographie unterzogen oder bekamen GP-IIb/IIIa-Antagonisten. Die im Jahr 1999 bereits beschriebene sehr hohe Krankenhaussterblichkeit war für weibliche Diabetiker noch um 11% höher als unter männlichen Diabetikern. Im Jahr 2001 sank die Hospitalletalität zwar auf Nicht-Diabetikerniveau. Jedoch konnte eine um etwa 40% höhere Krankenhaussterblichkeit für Diabetikerinnen im Gegensatz zu männlichen Diabetikern festgestellt werden.

In unserem Register waren die weiblichen Patientinnen im Mittel ca. 8 Jahre älter als die männlichen Betroffenen (74 vs. 66 Jahre) und waren häufiger an Diabetes mellitus erkrankt. Am jüngsten waren männliche Patienten ohne Diabetes mellitus – am ältesten weibliche Diabetikerinnen (65 vs. 76 Jahre). Nach Altersadjustierung in der Multivarianzanalyse können keine relevanten geschlechtsspezifischen Mortalitätsunterschiede festgestellt werden. Somit scheinen die schlechteren

Ergebnisse für Frauen – und zwar ob mit oder ohne Diabetes mellitus – in erster Linie durch das höhere Alter bedingt zu sein.

Die Beobachtungen decken sich in etwa mit der Literatur. In einer großen internationalen Multicenterstudie konnte gezeigt werden, dass die 30-Tage-Sterblichkeit unter Frauen signifikant erhöht war und nach Multivarianzanalyse annähernd das Niveau von Männer erreichte (42).

4.4 Co-Morbiditäten

4.4.1 Bekannte koronare Herzerkrankung und Reinfarkt

In der „MONICA“-Studie war das Herzinfarkttrisiko für Männer mit Typ 2-Diabetes mit einem 3,7-fachen und für Frauen mit einem 6,7-fachen Risiko behaftet. In der „Health Professionals Follow-up“-Study zeigte sich ein relatives Risiko von 3,8 für männliche Diabetiker an einem kardiovaskulären Tod zu versterben im Vergleich zu Männern ohne bekannte KHK und Diabetes. War eine KHK bereits bekannt, stieg das relative Risiko auf 7,9% und waren Diabetes und KHK bekannt, sogar auf 13,4%. Diese Studie ging über 10 Jahre (30).

In unserer Analyse lag die Prävalenz für eine koronare Herzerkrankung unter den Diabetikern bei 43% vs. 33% unter den Nicht-Diabetikern ($p < 0,05$). Für Reinfarkt zeigte sich ebenso eine größere Vorbelastung bei Diabetikern (28 vs. 19%, $p < 0,05$). Waren bei Diabetikern zum Zeitpunkt des Herzinfarktes bereits eine KHK vorbekannt, und/ oder hatten sie bereits zuvor einen Infarkt erlitten, so zeigte sich ein 3-Jahresüberleben von nur knapp 30%.

Patienten mit KHK in der Anamnese zeigten in der Multivarianzanalyse ein knapp 3-fach erhöhtes Risiko innerhalb der nächsten drei Jahre zu versterben. Hatten die Patienten einen Reinfarkt erlitten, betrug das Risiko für die 3-Jahresmortalität mehr als das dreifache von Patienten ohne KHK.

Diabetiker mit bereits bekannter KHK zum Zeitpunkt des akuten Myokardinfarktes zeigten eine knapp 2,5-fache Risikoerhöhung für die 3-Jahressterblichkeit ($p < 0,05$, nach Alter adjustiert), gegenüber Diabetiker ohne KHK. Hatten Diabetiker bereits

einen Herzinfarkt in der Vorgeschichte erlitten, so war das Mortalitätsrisiko um den Faktor 2,3 gegenüber Diabetiker ohne früheren Myokardinfarkt erhöht ($p < 0,05$, nach Alter adjustiert).

Für Nicht-Diabetiker konnte sogar ein höheres Risiko errechnet werden. Die Odds Ratio beträgt für die 3-Jahressterblichkeit bei bereits bekannter KHK 2,9 und bei bereits durchgemachtem Infarkt 3,6 im Vergleich mit Nicht-Diabetikern ohne entsprechende Vorbelastung (jeweils $p < 0,001$, nach Alter adjustiert).

4.4.2 Fettstoffwechselstörung

Auch Diabetiker mit guter Stoffwechseleinstellung weisen tendenziell erhöhte Triglycerid- und erniedrigte HDL-Cholesterinwerte auf. Der Gesamtcholesterinwert entspricht etwa demjenigen der Normalbevölkerung. Vielfache Beobachtungsstudien haben einen (beinahe proportionalen) Zusammenhang zwischen LDL-Erhöhung und dem Risiko einer KHK-Manifestation gezeigt (25;27;65;137;143).

In der „Multiple Risk Factor Intervention Trial“ (MRFT) – Studie wurden 360.000 Amerikaner mittleren Alters bezüglich kardiovaskulären Risikofaktoren untersucht. Es zeigte sich, dass lediglich ein um 1.0 mmol/l niedrigeres Gesamtcholesterin das Risiko einer koronaren Herzerkrankung reduziert und das unabhängig von der tatsächlichen Ausgangshöhe des Cholesterins. Unter den 5.000 Diabetikern war die Beziehung zwischen Cholesterin und Risiko ähnlich. Das absolute Risiko einer kardiovaskulären Mortalität zeigte sich jedoch drei bis fünf mal höher in den einzelnen Einteilungen der Cholesterinhöhen (137). Die „UKPDS“ – Studie erbrachte ein ähnliches Ergebnis bezüglich LDL-Cholesterinerhöhung und direktem, kontinuierlichem KHK-Risiko in einer Patientengruppe von 3.000 Personen mit Typ-2-Diabetes (150).

Weitere Subgruppenanalysen von meist Patienten nach Myokardinfarkt konnten zeigen, dass lipidsenkende Therapien mit Statinen zu einer deutlichen Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität führen (46;116;146).

Die „Care“-Studie (Cholesterol and Recurrent Events) mit über 4.000 Patienten nach Myokardinfarkt (14% Diabetiker) konnte eine relative Risikoreduktion bei Diabetikern für koronare Ereignisse von 25% zeigen und für Nicht-Diabetiker von 23% (absolute Risikoreduktion 8,1 vs. 5,2%). Es wurde Pravastatin gegenüber Placebo getestet.

Grundsätzlich sind große, randomisierte und placebokontrollierte Studien zur Bestätigung der Beobachtungen notwendig (46). In der „Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial“-Studie (ASCOT) wurden 10mg Atorvastatin gegenüber Placebo über einem Follow-up von 3,3 Jahren bei insgesamt 10305 Patienten (25% Diabetiker) mit Hypertonus untersucht. Der Unterschied des LDL-Cholesterins betrug in diesen Gruppen 1,1 mmol/l (42,5 mg/dl). Es zeigte sich eine hoch signifikante Risikoreduktion von 36% bezüglich kardiovaskulären Hauptereignissen. Ein relevanter Unterschied zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern ergab sich aufgrund geringer (statistischer) Ereignisse in der Diabetesgruppe (133).

In unserer Auswertung zeigten sich höhere Triglyceride innerhalb der Diabetikergruppe (154 ± 117 vs. 134 ± 79 mg/dl; $p < 0,05$). Signifikante Unterschiede in Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin zeigten sich nicht. Ein Einfluss von einer Fettstoffwechselstörung auf das Überleben konnte nicht beobachtet werden.

4.4.3 C-reaktives Protein

In unserer Analyse zeigten sich zwar insgesamt höhere CRP-Werte unter den verstorbenen Patienten. Für eine sichere Untersuchung bezüglich eines prognostischen Wertes einer Erhöhung des CRP-Wertes und einer Mortalität war diese Analyse nicht geeignet.

Interessant ist, dass sich das C-reaktive Protein in den letzten Jahren als eigenständiger Risikofaktor abzeichnete. In der „Women’s Health Study“ mit ca. 28000 gesunden menopausalen Frauen konnte ein relatives Risiko für ein kardiales Ereignis je nach Höhe des CRP-Wertes herauskristallisiert werden. Ein relatives Risiko von 7,6 zeigte sich bei einem CRP-Spiegel von >20 mg/l. Nach adjustierter Multivarianzanalyse anhand der Framingham Kriterien für kardiovaskuläre Risiken blieb ein relatives Risiko von 3,1 (119) im Vergleich zu vorherigen Studien, die einen vergleichsweise geringen Wert von etwa 2,0 angaben. Eine arterielle Hypertonie käme im Übrigen auf einen Wert von 1,5, Rauchen auf 1,87 und Gesamtcholesterin auf 2,35. Als Cut-Off werden 2,0 mg/l (Ridker et al.), von anderen Autoren 3,0 mg/l angegeben (76;120;122).

Antiinflammatorische Effekte konnten bei der Behandlung mit Statinen belegt werden (7). In einer randomisierten Studie wurden überlebende Patienten nach Herzinfarkt über 5 Jahre beobachtet und deren CRP-Werte unter Behandlung mit Pravastatin gegen Placebo verglichen. Es zeigte sich ein signifikanter Abfall des CRP bei der Behandlungsgruppe unter Statintherapie (121). In einer anderen Studie konnte ein Zusammenhang zwischen CRP- und D-Dimer-senkender (antiinflammatorischen und antikoagulatorischen) Wirkung von Statinen hergestellt werden (136).

4.4.4 Body-Mass-Index

In unserem Herzinfarktregister waren Diabetiker im Vergleich mit Nicht-Diabetikern adipöser ($27,4 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$ vs. $26,1 \pm 3,9 \text{ kg/m}^2$, $p < 0,01$). Eine Signifikanz bezüglich BMI und Sterblichkeit konnte in unserer Arbeit nicht gezeigt werden.

4.4.5 Arterielle Hypertonie

Mit einem arteriellen Hypertonus besteht insbesondere für Diabetiker ein zusätzlicher Risikofaktor für kardiovaskuläre Risiken und Mortalität. Besonders hoch ist die Prävalenz einer Hypertonie bei Diabetikern mit Mikroalbuminurie (etwa 90%) (1).

Mit einer optimalen Blutdruckeinstellung geht eine deutliche Mortalitätsreduktion einher. Nach der „UKPDS“-Studie ließ sich durch eine relativ moderate Blutdrucksenkung (144/82 vs. 154/87 mmHg im Mittel) eine relative Risikoreduktion von Diabetes mellitus – bedingten Todesfällen von 32% (und 44% in der Risikoreduktion bezüglich Schlaganfall, 37% bezüglich Mikroangiopathie) nachweisen (2;151). Weitere Studien konnten mit annähernd den selben Blutdruckwerten ähnliche kardiovaskuläre Mortalitätsreduktionen nachweisen (19;56;62;158).

In den „ABCD“-Studien konnten niedrigere Zielwerte erreicht werden – lediglich in Bezug auf die Gesamtsterblichkeit (ABCD-HT) (37) und Apoplex (ABCD-NT) (129) konnten eindruckliche Zahlen genannt werden. In einer innerhalb der UKPDS durchgeführten prospektiven Beobachtungsstudie konnten zunehmende mikro- und makrovaskuläre Ereignisse im Follow-up in Zusammenhang mit einem systolischen Blutdruck oberhalb 120 mmHg nachgewiesen werden (2). Auch nach den jüngsten Empfehlungen der „European Society of Cardiology“ (ESC) und „European

Association for the Study of Diabetes“ (EASD) sollte der Blutdruck bei Patienten mit Diabetes mellitus möglichst unter 130/80 mmHg liegen (125). Bei manifester Nephropathie und guter Verträglichkeit sollte der Blutdruck sogar eher niedriger eingestellt werden. Neueste Daten zeigen jedoch keinen Nutzen einer strengeren Blutdruckeinstellung (<120mmHg) (36).

Nach den Bundesgesundheitsveys (1998) weisen Frauen eine Hypertonie-Prävalenz von 44% und Männer von 51% auf. Das Vorkommen einer Hypertonie ist mit steigendem Alter wesentlich höher (um die 80% bei über 65-ig-Jährige).

Aus unserem Herzinfarktregister geht eine arterielle Hypertonie bei 51% der Patienten hervor. Diabetiker waren zu 59%, Nicht-Diabetiker zu 46% vorbelastet ($p < 0,01$).

Weder Diabetiker, noch Nicht-Diabetiker, die zum Zeitpunkt des akuten Myokardinfarktes als Risikofaktor einen arteriellen Hypertonus aufwiesen, zeigten ein höheres (alterskorrigiertes) Sterblichkeitsrisiko während der Hospital- oder Langzeitbeobachtung als Patienten ohne Hypertonus.

4.4.6 Albuminurie und Serum-Kreatinin

In der „WHO“-Studie für vaskuläre Erkrankungen (WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes) wird über ein bis zu vierfach erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko bei Diabetikern mit Albuminurie im Vergleich zu Diabetikern ohne Albuminurie beschrieben (141).

Albuminurie scheint ein Ausdruck allgemeiner endothelialer Dysfunktion mit einhergehender Atherogenese zu sein. In verschiedenen Studien wird ein für diabetische Patienten mit Mikroalbuminurie 2,3 bis 4-fach höheres Mortalitätsrisiko beschrieben, als für Patienten ohne (44;105;114). Auch in der „LIFE“-Studie konnte in einer Bevölkerung mit arterieller Hypertonie und Linksherzhypertrophie eine strenge Beziehung zwischen Albuminurie und kardiovaskulärer Mortalität sowohl bei Diabetikern, als auch bei Nicht-Diabetikern gezeigt werden (110;155).

Auch Patienten mit einer bereits geringen Albuminurie weisen nach weiteren Studien eine höhere kardiovaskuläre Mortalität auf. In einer koronaren Interventionsstudie konnte je nach Schweregrad einer Albuminurie ein Risiko für eine 2-Jahresmortalität

gezeigt werden. Diese betrug bei Abwesenheit einer Albuminurie 9,1%, bei geringer 16,2% und bei ausgeprägter Albuminurie 43,1% ($p=0,001$) (86;99).

In einer Italienischen Studie wurde eine 3-Jahresmortalität nach Myokardinfarkt bei Diabetikern, Nicht-Diabetikern und als Kontrollgruppe Diabetiker ohne Herzinfarkt in Abhängigkeit von einer Mikroalbuminurie untersucht. Diabetiker wiesen häufiger eine Mikroalbuminurie auf (62 vs. 46%, $p=0,01$). Die Mortalitätsrate betrug für Diabetiker mit Normoalbuminurie 33,8% und für Nicht-Diabetiker 11,6% ($p=0,001$). Für Patienten mit Mikroalbuminurie zeigte sich eine Mortalität unter den Diabetikern von 68% und unter den Nicht-Diabetikern von 74,3%. Die Albuminurie (und der Diabetes mellitus) stellte sich auch in einer Multivarianzanalyse mit Korrektur anderer klinischer Parameter als eigenständiger Risikofaktor heraus ($p=0,01$) (18).

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Makroalbuminurie mittels Teststreifen bestimmt. Sensitiver, verlässlicher und wesentlich aussagekräftiger wäre sicherlich eine quantitative Albuminbestimmung gewesen. Teststreifen können eine Mikroalbuminurie (<200 mg/l) nicht nachweisen.

Dennoch konnte hier in der Multivarianzanalyse ein deutlicher Einfluss für eine zum Infarktzeitpunkt bestandene Albuminurie auf das Überleben des Patienten gesehen werden. Im Vergleich mit Patienten ohne Albuminurie zeigte sich ein über vierfaches relatives Risiko für die 3-Jahressterblichkeit in der Gesamtgruppe - unabhängig von einer Diabeteserkrankung (Odds Ratio 4,65 [95% CI, 2,37 – 9,10, $p<0,001$], nach Alter adjustiert).

Drei von vier Patienten mit Albuminurie waren nach 3 Jahren verstorben. Im Gegensatz dazu waren weniger als die Hälfte der Patienten ohne Albuminurie im selben Zeitraum verstorben ($p<0,001$).

Bereits eine geringe Erniedrigung der GFR oder ein grenzwertig erhöhtes Serum-Kreatinin kann auf ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse hinweisen. In der randomisierten, doppelblinden „HOPE“-Studie (The Heart Outcomes and Prevention Evaluation) wurde eine adjustierte OR von 1.40 [95% CI, 1.16 - 1.69] für den primären Endpunkt kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder Apoplex für eine

unselektionierte Patientengruppe mit einem Kreatininwert zwischen 1,4 und 2,3 mg/dl ermittelt (98).

In einer Israelischen Studie wurden 269 kardial asymptomatische Diabetiker zur weiteren Abklärung myokardszintigraphischen Stressuntersuchungen unterzogen. Unter ihnen befanden sich 29% Patienten mit einer eingeschränkten GFR < 60 (ml/min./1,73 m²). Die Beobachtungszeit betrug im Mittel 2,3 Jahre. Erfasst wurden Hauptereignisse wie nicht-tödlicher Myokardinfarkt und kardialer Tod und Nebenereignisse wie instabile Angina pectoris und koronare Revaskularisierung (interventionell oder operativ). Signifikante Ergebnisse gab es nur in Hinblick auf die Gesamtereignisse und nicht-tödlicher Myokardinfarkt (Multivarianzanalyse: OR 2.2 [95% CI, 1.1 - 4.46]) und dies unabhängig vom Vorhandensein einer Albuminurie (74).

Bei Patienten mit diabetischer Nephropathie und arterieller Hypertonie soll das Ausmaß einer Albuminurie und ein erniedrigendes Serum-Albumin mit der Häufigkeit von kardiovaskulären Ereignissen korrelieren (9).

Die Beobachtungen in verschiedenen internationalen Untersuchungen können in unserer Analyse bestätigt werden und zwar sowohl für Diabetiker als auch für Nicht-Diabetiker.

Es wurde auch das Serum-Kreatinin erfasst. Diabetiker wiesen zum Zeitpunkt des akuten Myokardinfarktes bei Aufnahme ein höheres Kreatinin als Nicht-Diabetiker auf (1,45 ± 0,95 mg/dl vs. 1,18 ± 0,7 mg/dl, p<0,001). Der mittlere Kreatininwert, der in den Jahren 1999 und 2001 während der Hospitalzeit verstorbenen Diabetiker, betrug 2,16 bzw. 2,17 mg/dl. Der Kreatininwert der überlebenden Diabetiker lag im Mittel bei 1,25 bzw. 1,15 mg/dl (p<0,001).

In der Multivarianzanalyse errechnet sich beispielsweise für einen Diabetiker in der mittleren Altersgruppe (um 73 Jahre) mit einem Serum-Kreatininwert zwischen 1,2 und 2,0 mg/dl ein relatives Risiko für eine 3-Jahressterblichkeit von 3,75 [95% CI, 1,40 – 10,00, p<0,01], gegenüber einen Diabetiker ohne Niereninsuffizienz.

Patienten mit einem erhöhten Kreatininwert, die primär den Myokardinfarkt überlebten, zeigten im 3-Jahres-Follow-up ebenso ein signifikant schlechteres Outcome.

4.5 Metabolische Einflüsse

4.5.1 Aufnahmeblutzucker

Wie in anderen Studien auch, wurde der prognostische Wert des Blutglukosespiegels auch in unserer Auswertung untersucht (23;34;38;156).

In der vorliegenden Analyse konnte nur für Diabetiker mit sehr hohem Blutglukosewert bei Aufnahme eine höhere Hospital- oder 3-Jahresmortalität gesehen werden. Unterteilt man Diabetiker je nach Höhe des Aufnahmeblutzuckers in drei Gruppen, so zeigte sich für das Drittel der Diabetiker mit den höheren Werten eine 2,6-fach höhere 3-Jahressterblichkeit im Vergleich mit dem Drittel mit den niedrigsten mittleren Glukosewerten.

Nicht-Diabetiker, die im Krankenhaus verstorben waren, hatten höhere Blutzuckerwerte bei Aufnahme als Nicht-Diabetiker, die überlebt hatten (123mg/dl vs. verstorben 157mg/dl, $p < 0,001$).

Nicht-Diabetiker, die drei Jahre nach dem akuten Herzinfarkt am Leben waren, hatten ursprünglich bei Aufnahme einen mittleren Blutzuckerwert von 121 ± 28 und bereits Verstorbene von 144 ± 62 mg/dl ($p < 0,001$).

Insgesamt war die Korrelation zwischen Höhe des Aufnahmeblutzuckers und Sterblichkeit für Nicht-Diabetiker deutlicher als für Patienten ohne Diabetes mellitus.

In der sehr großen epidemiologischen Studie, dem „Cooperative Cardiovascular Project“ konnte ein ähnlicher Zusammenhang zwischen Höhe des Aufnahmeblutzuckerspiegels, einer 30-Tages- und Einjahresmortalität gesehen werden. Erhöhte Werte waren für Nicht-Diabetiker signifikant mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert verglichen mit Patienten mit bekanntem Diabetes (78).

Eine andere Studie fand eine um mehr als vierfache Risikoerhöhung einer 28-Tage-Sterblichkeit nach akutem Myokardinfarkt für Glukosewerte oberhalb 6,67 mmol/l (>120 mg/dl.) Unabhängig von weiteren Hauptfaktoren wie Diabetes mellitus (126).

Eine prospektive Studie aus dem Jahre 2004 untersuchte die 30-Tage-Mortalität nach Myokardinfarkt an 735 Nicht-Diabetikern anhand zwei Parametern: Aufnahme- und Nüchternblutzucker. Es stellte sich heraus, dass der alleinige Nüchternblutzuckerwert längst nicht so aussagekräftig war, wie unter zusätzlicher Einbeziehung der Blutglukose bei Aufnahme. So konnte bei beidseitiger Erhöhung eine Odds-Ratio von 9,6 [95% CI, 3,5 – 26,0; $p < 0,001$] errechnet werden, im Vergleich zu einer alleinigen Erhöhung der Aufnahmeglukose von 0,71 [95% CI, 0,15 – 3,4, $p = 0,67$] (87).

Wie die „DECODE“-Studie (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe) zeigte, sollte in Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko auch ein Augenmerk auf den postprandialen Blutzucker gerichtet werden (145). In einer auf dem „MONICA“-Register basierten Untersuchung über 6 Jahre nach Myokardinfarkt fanden sich zum Zeitpunkt des akuten Myokardinfarktes 12% mit bislang nicht bekannten Diabetes mellitus - Erkrankungen und 27% der Patienten mit einer gestörten Glukosetoleranz (118).

4.5.2 Stoffwechselkontrolle - DIGAMI

Bei einem akuten Myokardinfarkt ist die energetisch günstigere, oxidative Glukoseverwertung und Aufnahme in die Zelle bei Insulinmangel herabgesetzt. Die Folge ist eine Verstoffwechslung von freien Fettsäuren. Die kompensatorische Funktion des intakten Myokards ist eingeschränkt, so dass es bei Diabetikern häufiger zu einem globalen Pumpversagen kommt.

Die „DIGAMI“-Studie hat eine deutliche Verbesserung bezüglich Hospitalsterblichkeit und Outcome nach akutem Myokardinfarkt gezeigt, so dass eine Optimierung des Stoffwechsels mit konsequenter Behandlung der Hyperglykämie und des Insulinmangels vordringlich ist (95). Durch eine Verbesserung der Stoffwechsellage mittels intensiver Insulintherapie kann die Langzeitmortalität von Patienten mit Diabetes mellitus signifikant gesenkt werden (93). Das Ergebnis der „DIGAMI-2“-Studie hat die Vorteile der ersten Studie bestätigt. So lag nach einer mittleren

Beobachtungsdauer von 1,9 Jahren die Mortalität in einem mit Nicht-Diabetikern vergleichbaren Bereich. Bezüglich der antidiabetischen Therapie auf die Morbidität und Mortalität ergaben sich in der „DIGAMI-2“-Studie bei drei Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede (97). Für das Ergebnis entscheidend war jedoch die gute Blutzuckersenkung und weniger die Art der antidiabetischen Therapie.

Vergleichbare Zahlen fanden sich in Hinblick auf die Hospitalmortalität auch in unserem Münchner Herzinfarktregister. Es wurden 40% der Diabetiker im Jahr 2001 nach einem modifizierten „DIGAMI“-Schema behandelt, während im Jahr 1999 keine Patienten Glukose-Insulin-Infusionen bekamen. Eine beobachtete, nahezu 50%-ige Reduktion der Hospitalsterblichkeit bei Diabetikern, die nach dem „DIGAMI“-Schema behandelt wurden, war zeitlich im Wesentlichen auf die ersten 24 Stunden beschränkt (128). Unser Register ließ leider keine sicheren statistischen Aussagen (wie z.B. Mortalitätsreduktion durch Anwendung des „DIGAMI“-Schemas) zu.

4.6 Angina pectoris – Symptomatik

In unserer Auswertung gaben zusammengefasst 70% der Diabetiker und 85% der Nicht-Diabetiker zum Infarktzeitpunkt Angina pectoris-Beschwerden an ($p < 0,001$). In der „Gusto-IIb“-Studie beispielsweise fand sich kein relevanter Unterschied in der Angina pectoris-Häufigkeit zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern (57).

Aus unserer Analyse geht eine schlechtere Langzeitprognose für Patienten ohne initialer, bei Krankenhausaufnahme bestandener, Angina pectoris-Symptomatik einher. Besonders für Nicht-Diabetiker zeigten sich deutliche Zahlen.

Beispielweise lag die 3-Jahresmortalität für Nicht-Diabetiker ohne Angina pectoris-Beschwerden bei 61% im Gegensatz zu 16% für Patienten, die eine Angina pectoris-Symptomatik primär zum Zeitpunkt des akuten Myokardinfarktes angaben ($p < 0,001$). Entsprechend waren Diabetiker mit Angina pectoris-Beschwerden zu 53% und ohne Angina pectoris zu 35% bereits nach drei Jahren verstorben (statistisch jedoch nicht signifikant). Hinzugefügt werden muss jedoch, dass lediglich 23,6 % der Diabetiker

und 11,5% der Nicht-Diabetiker keine typische Angina pectoris-Symptomatik angeben.

Unumstritten ist eine diabetische autonome Neuropathie mit einhergehender verminderter Schmerzwahrnehmung und dadurch ausbleibender oder verminderter Beschwerdesymptomatik (106;127). Auf eine kardiale autonome Dysfunktion könnte weiterhin hinweisen, dass Diabetiker bei Aufnahme eine signifikant höhere Herzfrequenz aufwiesen als Nicht-Diabetiker (89 ± 25 vs. 81 ± 22 /min., $p < 0,001$).

4.7 Angiographische Befunde und Therapieoptionen

4.7.1 Infarktgröße und Makroangiopathie

Eine erhöhte Sterblichkeit in der Gruppe der Diabetiker kann nicht auf eine größere Infarktausdehnung zurückgeführt werden. Wie in anderen Studien auch, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der maximalen Höhe der Kreatinkinase bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern (CK_{max} 633 mg/dl vs. 680 mg/dl, n.s.). Eine schlechtere Prognose der Diabetiker nach Myokardinfarkt ist möglicherweise durch eine häufiger bestehende Mehrgefäßerkrankung, distalem Befall und diffuser Ausprägung bedingt. Groß angelegte Studien konnten dies bestätigen (50;53;89;111;139;154).

In unserer Studie konnte keine Signifikanz für das Vorliegen einer häufigeren Mehrgefäßerkrankung bei Diabetikern gezeigt werden. Bezüglich Gefäß- und Infarktlokalisierung zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede – weder zwischen den Jahren, noch zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern.

Eine Japanische Studie an 240 Patienten mit ST-Hebungsinfarkt konnte eine höhere 1-Jahressterblichkeit bei Betroffenen mit langsamem Erreichen des CK-Gipfels nachweisen (71). Eine jüngere schwedische Studie mit 1635 Patienten und einer Beobachtungszeit von 6-9 Jahren konnte nur für Frauen nach Herzinfarkt eine Korrelation bezüglich hoher maximaler Kreatinkinase und häufigere Reinfarkt- oder Sterblichkeitsrate zeigen (80).

4.7.2 Perkutane Koronarintervention (PCI)

Nachdem in multizentrischen Studien gezeigt werden konnte, dass Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (ACS) von einer frühen Intervention profitieren, nahmen Akut-Koronarangiographien deutlich zu (20;40). Dies gilt hauptsächlich für das ACS mit ST-Hebung. Gesichert scheint beim ACS ohne ST-Hebung, dass eine Intervention innerhalb 48 Stunden nach Schmerzbeginn erfolgen sollte (10;51;57;72;159). Ob in diesen Fällen eine sehr frühe Revaskularisation eine Besserung der Prognose mit sich bringt, ist derzeit nicht eindeutig geklärt (107).

Wie beispielsweise aus dem ALKK-Register hervorgeht, machten im Jahr 1993 ACS-Patienten 30% und im Jahr 2000 44% der Gesamtpatienten aus. In der „Gusto-IIb“ Studie zeigte sich, dass besonders Diabetiker von einer frühzeitigen Intervention profitieren, möglicherweise sogar mehr als Nicht-Diabetiker (21;57).

In unserer Analyse zeigt sich eine positive hochsignifikante Korrelation bezüglich jeglicher Herzkatheterintervention und Kurz- bzw. Langzeitüberleben. Diabetiker wurden im Jahr 2001 mehr als doppelt so häufig einer Akut-Intervention unterzogen als im Jahr 1999. Eine deutliche Zunahme zeigte sich jedoch auch unter den Nicht-Diabetikern.

4.7.3 Stentimplantation

Die ersten Indikationen zur Stentimplantation betrafen die Rezidivstenose, die Bypass-Dilatation und den Gefäßverschluss (134). Erst nach mehreren randomisierten größeren Studien [„BENESTENT“ (39) und „STRESS“ (132)] wurde die Indikation erweitert. In erster Linie ging es um unbefriedigende PTCA-Ergebnisse und den akuten Myokardinfarkt (52;88).

Problematisch ist eine bis doppelt so häufigere Restenoserate bei Diabetikern (63%) im Vergleich mit Nicht-Diabetikern (6;153). Abhilfe schaffen neben einer besseren Risikoreduktion und Stoffwechsellage möglicherweise beschichtete Stents. Die „Basket“-Studie konnte zeigen, dass eine Überlegenheit bei koronarer 3-Gefäßerkrankung, distalen Stenosen und bei Mehrgefäßintervention besteht (13). In der „Sirius“-Studie zeigte sich nach elektiver Intervention mit Applikation von Sirolimus - beschichteten Stents ein deutlicher Vorteil nach 270 Beobachtungstagen.

Die Restenoserate betrug in der Subgruppenanalyse für Diabetiker mit Sirolimus - beschichteten Stents 18% im Gegensatz zu 51% bei Verwendung von konventionellen Stents (103).

In unserer Analyse wurden im Jahr 2001 besonders bei Diabetikern, entsprechend der häufiger angewandten invasiven Maßnahmen, öfter Stents implantiert. Waren es im Jahr 1999 noch bei 51%, so waren es im Jahr 2001 bei bereits 74% ($p < 0,001$) aller Gefäßinterventionen. Beschichtete Stents wurden im Jahr 2001 implantiert, jedoch konnte aufgrund der geringen Zahl keine Berücksichtigung innerhalb der Auswertung erfolgen.

4.7.4 Systemische Thrombolyse

Aus einer großen Metaanalyse (58.000 Patienten) geht eine deutliche Risikoreduktion bezüglich Mortalität nach Thrombolyse hervor, dabei haben besonders Diabetiker profitiert. Die 30-Tage Mortalität ist jedoch 10% höher als für Nicht-Diabetiker (90). Eine höhere Komplikationsrate konnte in der „GUSTO“-I Studie nicht festgestellt werden (89). In einer Metaanalyse mit insgesamt 7739 Patienten lag der kombinierte Endpunkt Tod, Apoplex und Reinfarkt bei Akut-PCI um 43% niedriger als bei Thrombolyse (72). In den Jahren 1999 und 2001 wurden bei uns sehr selten Lysetherapien durchgeführt. Statistisch fallen keine Signifikanzen ins Gewicht. Zwei Drittel der Patienten (10 von 15) mit Diabetes mellitus nach Thrombolyse waren nach 3 Jahren Follow-up - Zeit verstorben.

4.7.5 Koronare Bypass-Operation

In der „BARI“-Studie wurden 1829 Patienten mit einer Mehrgefäßerkrankung (davon 19% Diabetiker) 7 Jahre nach Bypass-Operation oder PTCA beobachtet. Dabei war bei Diabetikern die Überlebensrate nach Bypass-Operation signifikant höher (76% gegenüber 56%, $p < 0,001$). Dieser Vorteil zeigte sich jedoch nur bei Verwendung eines Arteria mammaria interna Bypasses (IMA), Venenbypässe zeigten keinen Vorteil gegenüber einer PTCA (14). Die „ARTS“-Studie zeigte ein gleiches Überleben nach PTCA mit Stentimplantation im Vergleich mit Diabetikern nach operativer Revaskularisation. Lediglich die Restenoserate war bei den Bypass - operierten

geringer (5). Wie bereits bezüglich Thrombolyse so ließen sich auch hier aufgrund der geringen Fallzahlen keine statistisch sinnvollen Aussagen treffen.

4.7.6 Thrombozytenaggregationshemmer

Acetylsalicylsäure (ASS) senkt unabhängig von einer Diabetes mellitus Erkrankung die Herzinfarkt-Sterblichkeit und hat seit über 20 Jahren seinen Stellenwert, sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprophylaxe bei entsprechendem Risiko (63).

Einen weiteren Nutzen konnte die „CURE“-Studie (gesenkte Ereignisrate bei konservativer Behandlung) bzw. die „PCI-CURE“-Studie bei Einsatz von Clopidogrel zeigen (102;144). Nach Stentimplantation wurden 75 bis 325mg ASS dauerhaft und 75mg Clopidogrel für vier Wochen verabreicht. Letzteres wird gegeben um eine Stentthrombose zu vermeiden. Hinweise für eine Überlegenheit bei Clopidogrelgabe bis zu einem Jahr lieferten sowohl die „CURE“- als auch die „CREDO“-Studie (140). Die genannten positiven Effekte betreffen Diabetiker wie Nicht-Diabetiker.

In unserer Auswertung zeigte sich, dass Diabetiker weniger mit ASS und Clopidogrel behandelt und nach Hause entlassen wurden als Nicht-Diabetiker. Während Diabetiker im Jahr 1999 ASS zu 81% und Clopidogrel zu 51% bekamen, zeigten sich im Jahr 2001 ein höherer Einsatz beider Substanzen (ASS 93%, $p < 0,05$ und Clopidogrel 75%, $p < 0,001$). Im Jahr 2001 gab zwischen Diabetiker und Nicht-Diabetiker keinen relevanten Unterschied in der Verordnung dieser Thrombozytenaggregationshemmer. Für Patienten, die Clopidogrel initial verschrieben bekommen hatten, zeigte sich ein höheres Überleben nach drei Jahren. Bezüglich ASS ergab sich kein signifikanter Unterschied.

4.7.7 Glykoproteinrezeptor-Inhibitoren (GP-IIb/IIIa-Inhibitoren)

Durch GP-IIb/IIIa-Inhibitoren kann eine bereits aktivierte fibrinvermittelte Thrombozytenaggregation gehemmt werden. Vorteile haben sich insbesondere bei Diabetikern in Hinblick auf Mortalität und Reinfarkt gezeigt. Grundsätzlich konnte die Restenoserate nach PTCA gesenkt werden („EPILOG“-Studie) (73). In der „EPISTENT“-Studie konnte die Einjahresmortalität bei Diabetikern von 4,1% auf fast Nicht-Diabetikerniveau von 1,2% gesenkt werden (101). Eingeschlossen wurden randomisierte Patienten, die eine Interventionen erhalten hatten. Auch weitere

Studien zeigten signifikante Senkungen in der 30 Tage-Letalität bei Diabetikern (123), so dass aufgrund der bekannten Hyperkoagulabilität bei Diabetes mellitus (148) die Anwendung von GP-IIb/IIIa-Antagonisten sich besonders prognoseverbessernd auswirken.

Unser Register zeigte für Diabetiker, wie für Nicht-Diabetiker, die primär mit GP-IIb/IIIa-Antagonisten behandelt wurden, ein um mehr als 40% geringere 3-Jahresmortalität als für Patienten, die diese Therapie nicht erhielten.

4.8 Weitere medikamentöse Begleittherapie

Bei einer großen Metaanalyse (45.000 Patienten) zeigte der Einsatz von β -Blocker bei Nicht-Diabetikern und insulinpflichtigen Diabetikern eine Reduktion der Einjahresmortalität um 13% und bei nichtinsulinpflichtigen Diabetikern um sogar 23% nach akutem Myokardinfarkt (26).

In einer sehr wichtigen und großen Studie (über 200.000 Patienten) konnte eine deutliche Korrelation zwischen Verschreibung von β -Blockern (als Entlassungsmedikation) und dem 2-Jahresüberleben gesehen werden. Patienten die β -Blocker erhielten, zeigten eine um 40% niedrigere Mortalität. Auffällig war, dass lediglich 34% der Patienten β -Blocker bei Entlassung verschrieben bekamen. Gründe für das zurückhaltende Verhalten waren Alter, pulmonale Erkrankungen, Herzinsuffizienz, Nicht-ST-Hebungsinfarkt, Bradykardie, niedriger Blutdruck und Diabetes mellitus (49).

Eine weitere Studie an Patienten mit chronischer KHK (14417 Patienten; 2723 Patienten mit nicht-insulinpflichtigen Diabetes mellitus) zeigte eine relative Risikoreduktion von 44% ($p < 0,001$) für Diabetiker mit β -Blockertherapie (68).

In unserer Untersuchung zeigte sich, dass Diabetiker mit β -Blocker bei Entlassung aus dem Krankenhaus nach 3 Jahren zu 65% noch am Leben waren, im Gegensatz zu 42% ohne β -Blocker ($p < 0,05$). Nicht-Diabetiker überlebten zu 81% mit und zu 65% ohne β -Blocker die drei Jahre ($p < 0,05$). Wesentliche Unterschiede in der Verschreibung der β -Blocker gab es weder zwischen Diabetikern und Nicht-

Diabetikern, noch im Vergleich der beiden Jahre 1999 und 2001. Etwa 85% der Patienten erhielten eine β -Blockermedikation bei Entlassung.

ACE-Hemmer reduzieren nach akutem Infarkt Remodeling und Infarktgröße, den plötzlichen Herztod und die Mortalität, wie es aus großen Studien hervorgeht. Bei Beginn der ACE-Hemmergabe innerhalb der ersten 24 Stunden konnte bei Diabetikern eine signifikante Sterblichkeitsreduktion (von 12,4% auf 8,7%) festgestellt werden. Der Effekt war bei Nicht-Diabetikern nicht sehr ausgeprägt („GISSI-3“-Studie) (45). Die „VALIANT“-Studie zeigte, dass AT1-Rezeptorantagonisten nach akutem Myokardinfarkt ähnlich wirksam sind, aber weder im Vergleich noch in Kombination mit ACE-Hemmern überlegen sind (115).

ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker haben zudem, unabhängig von der blutdrucksenkenden Wirkung, günstige Eigenschaften bezüglich eines Fortschreitens der diabetischen Nephropathie und Entwicklung einer Blutzuckererkrankung (s.o.).

In der vorliegenden Untersuchung konnte im Jahr 2001 eine um 20% zugenommene Verschreibung von ACE-Hemmern unter den Diabetikern festgestellt werden (Zuwachs von 39% unter Nicht-Diabetikern). Ein Vorteil im Langzeitüberleben kann zumindest aus statistischen Gründen nicht abgeleitet werden. Gleichzeitig nahm die Diuretika-Verordnung ab. Patienten mit Diuretika innerhalb der Entlassungsmedikation wiesen eine deutlich höhere Mortalität auf. So war die Mortalitätsrate bei Diabetikern mit Diuretika doppelt so hoch ($p < 0,01$) und bei Nicht-Diabetikern annähernd dreifach erhöht ($p < 0,001$) als bei Patienten ohne Diuretika bei Entlassung.

Zusätzlich zum wichtigen Einsatz als Primär- und Sekundärprophylaktikum haben CSE-Hemmer günstige Einflüsse als Medikament in der Therapie des akuten Myokardinfarktes. In der „LIPS“- und der „MIRACL“-Studie reduzierte die Gabe von CSE-Hemmer das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und Ischämiesymptomen (130;131). Neben der Lipidsenkung kommt es zur Plaquestabilisierung und zu antiinflammatorischen Effekten.

Nitrate mit vasodilatierenden Eigenschaften senken nicht nur Vor- und Nachlast, sondern steigern die koronare Perfusion und wirken antianginös. Sie gehören zur Medikation erster Wahl in der symptomatischen Therapie. Eine Mortalitätssenkung konnte vor der Interventionsära in großen Metaanalysen gezeigt werden. In neueren Studien zeigte sich kein Effekt auf das kurz- und langfristige Überleben nach akutem Myokardinfarkt [„ISIS-4“ (64) und „GISSI-3“ (45)].

Aus statistischen Gründen (vor allem zu geringe Fallzahlen) konnten in unserer Analyse bezüglich antidiabetischer Therapie und Überleben nach Myokardinfarkt keine Aussagen getroffen werden.

4.9 Kritische Stellungnahme zu Ergebnissen und Studiendesign

Die Auswertung erfolgte retrospektiv. Es handelte sich um eine explorative Analyse mit einer unselektionierten Patientengruppe aus einem Herzinfarktregister. Limitierend könnte die relativ kleine Patientenzahl (maximal 613) gewesen sein um deutlichere Unterschiede zweier Behandlungsjahre (1999 und 2001) zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern herauszukristallisieren. Die für die 3-Jahresmortalität notwendige Datenaquisition von 87% kann als gut bezeichnet werden. Dennoch konnte beispielsweise nicht ausreichend die aktuelle bzw., falls die Patienten bereits verstorben waren, die letzte medikamentöse Therapie sicher erfragt werden.

Hervorzuheben ist, dass die Gesamtgruppe einer „Real-World“-Situation, die den klinischen Alltag eines städtischen Krankenhauses reflektierte, entsprach.

5 Zusammenfassung

In den Jahren 1999 und 2001 wurden insgesamt 613 Patienten mit der Diagnose eines akuten Myokardinfarktes in das Herzinfarktregister des Klinikums Schwabing in München aufgenommen.

Ziel dieser retrospektiven Analyse war es, die Krankenhaus- und 3-Jahressterblichkeit nach akutem Myokardinfarkt zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern einerseits – sowie zwischen den Behandlungsjahren 1999 und 2001 andererseits – zu vergleichen.

Der Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus betrug 35%. Die Diabetiker waren mit im Mittel 72 ± 12 Jahren deutlich älter als die Nicht-Diabetiker (66 ± 14 Jahre; $p < 0,001$). Der Frauenanteil lag in der Gruppe der Diabetiker mit 41% höher als in der Gruppe der Nicht-Diabetiker (30%, $p < 0,01$). Diabetiker wiesen höhere Co-Morbiditäten, wie beispielsweise arterielle Hypertonie, Niereninsuffizienz oder pAVK, auf.

Für Patienten mit Diabetes mellitus zeigte sich eine erheblich höhere Krankenhaus- und Langzeitmortalität.

Die Hospitalsterblichkeit war unter Diabetikern mehr als anderthalb mal häufiger als unter Nicht-Diabetikern (24,3 vs. 15,3 %, $p < 0,01$).

Ein Jahr nach dem Infarkt ereignis waren bereits 41,0% der Diabetiker verstorben. Nicht-Diabetiker wiesen im selben Zeitraum eine Mortalität von 25,9% auf ($p < 0,001$).

Nach einem weiteren Jahr waren Diabetiker zu 48,9% und Nicht-Diabetiker zu 30,3% verstorben ($p < 0,001$).

Drei Jahre nach dem Herzinfarkt betrug die Mortalität unter den Patienten mit Diabetes 56,6% und unter Patienten ohne Diabetes 35,7% ($p < 0,001$).

Eine Intensivierung der Therapie führte zu einer Senkung der Hospitalsterblichkeit in einen mit Nicht-Diabetikern vergleichbaren Bereich.

Die doppelt so hohe Hospitalletalität in der Diabetikergruppe im Jahr 1999 hatte sich im Jahr 2001 von 29,6% auf 16,9% ($p < 0,05$) reduziert.

Der primäre Überlebensvorteil für Diabetiker mit Myokardinfarktbehandlung im Jahr 2001 war bis zwei Jahre danach nachweisbar. Drei Jahre nach dem Akut-Ereignis zeigte sich eine Angleichung der Mortalitätszahlen:

Für Diabetiker mit Herzinfarkt im Jahr 1999 konnte eine vergleichbare 3-Jahresmortalität gesehen werden wie für Diabetiker mit Infarkt im Jahr 2001 (59,2 vs. 53,2%, n.s.). Somit spricht die Sterblichkeitsreduktion für einen eher mittelfristigen Effekt.

Eindrücklich ist die 3-Jahressterblichkeit im Vergleich mit Nicht-Diabetikern:

Für Patienten mit Diabetes mellitus, die im Jahr 1999 mit Myokardinfarkt aufgenommen wurden, ergab sich eine fast 2-fach höhere Sterblichkeit nach drei Jahren (59,2 vs. Nicht-Diabetiker 31,5%, $p < 0,001$). Diabetiker mit Herzinfarkt im Jahr 2001 zeigten nach drei Jahren eine mehr als anderthalbfach höhere Mortalität gegenüber Patienten ohne Diabetes (53,2 vs. 39,8%, $p < 0,05$).

Zusammengefasst lässt sich ableiten, dass die Umsetzung leitlinien- und evidenzbasierter Maßnahmen bei akutem Myokardinfarkt gerade für Patienten mit Diabetes mellitus zu einer Prognoseverbesserung führen können. In unserer Untersuchung der Jahre 1999 und 2001 konnte dies besonders in Hinblick auf die Krankenhaussterblichkeit eindrücklich gezeigt werden. Interessanterweise konnte der Effekt eines Überlebensvorteils während der Hospitalzeit im Jahr 2001 bis zu zwei Jahre nach dem Akut-Ereignis verfolgt werden. Nach dem dritten Jahr zeigte sich eine Angleichung der Sterblichkeit für Diabetiker der Behandlungsjahre 1999 und 2001.

Zu empfehlen wäre, dass aktuelle Leitlinien für das akute Koronarsyndrom aufgrund der bekanntermaßen schlechten Prognose der Patienten mit Diabetes mellitus noch ehrgeiziger umgesetzt werden. Der hohe Stellenwert der interventionellen Koronarangiographie sollte aber auch nicht die notwendige Stoffwechseloptimierung (akut und chronisch) und die Fokussierung auf weitere Risikofaktoren in den Hintergrund treten lassen.

6 Literaturverzeichnis

- (1) Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993; 11:309-317.
- (2) Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317(7160):703-713.
- (3) Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PW. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women. The Framingham Study. *JAMA* 1988; 260(23):3456-3460.
- (4) Abbud ZA, Shindler DM, Wilson AC, Kostis JB. Effect of diabetes mellitus on short- and long-term mortality rates of patients with acute myocardial infarction: a statewide study. Myocardial Infarction Data Acquisition System Study Group. *Am Heart J* 1995; 130(1):51-58.
- (5) Abizaid A, Costa MA, Centemero M, Abizaid AS, Legrand VM, Limet RV et al. 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* 2001; 104(5):533-538.
- (6) Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Mehran R et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(3):584-589.
- (7) Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; 286(1):64-70.

- (8) Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(3):959-969.
- (9) Anavekar NS, Gans DJ, Berl T, Rohde RD, Cooper W, Bhaumik A et al. Predictors of cardiovascular events in patients with type 2 diabetic nephropathy and hypertension: a case for albuminuria. *Kidney Int Suppl* 2004;(92):S50-S55.
- (10) Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thyssen P et al. The Danish multicenter randomized trial on thrombolytic therapy versus acute coronary angioplasty in acute myocardial infarction: A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349:733-742.
- (11) Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2004; 110:e82-e293.
- (12) Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988; 116(6 Pt 2):1713-1724.
- (13) Aumiller J. ESC-Kongress in Stockholm: Wichtige neue Studienergebnisse aus den Hotline-Sitzungen. *Herz* 2005; 6:577-580.
- (14) BARI-Investigators. Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(5):1122-1129.
- (15) Becker A, Bos G, de Vegt F, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G et al. Cardiovascular events in type 2 diabetes: comparison with nondiabetic

individuals without and with prior cardiovascular disease. 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Eur Heart J* 2003; 24(15):1406-1413.

- (16) Behar S, Boyko V, Reicher-Reiss H, Goldbourt U. Ten-year survival after acute myocardial infarction: comparison of patients with and without diabetes. SPRINT Study Group. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial. *Am Heart J* 1997; 133(3):290-296.
- (17) Berecek KH, Farag A, Bahtiyar G, Rothman J, McFarlane SI. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack (ALLHAT) Trial: focus on the diabetic patient. *Curr Hypertens Rep* 2004; 6(3):212-214.
- (18) Berton G, et al. Albumin excretion in diabetic patients in the setting of acute myocardial infarction: association with 3-year mortality. *Diabetologia* 2004; 47:1511-1518.
- (19) Bryg RJ, Graettinger WF. The Hypertension Optimal Treatment Study: what did it give us? *Curr Hypertens Rep* 1999; 1(4):337-341.
- (20) Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Robertson DH, et al. Invasive versus conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction following treatment with tirofiban: rationale and study design of the international TACTICS-TIMI 18 Trial. *Am J Cardiol* 1998; 82:731-736.
- (21) Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N et al. 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* 2001; 344(25):1879-1887.
- (22) Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, Lambrew CT et al. Prevalence, Clinical Characteristics, and Mortality Among Patients

With Myocardial Infarction Presenting Without Chest Pain. JAMA 2000; 283(24):3223-3229.

- (23) Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. Lancet 2000; 355(9206):773-778.
- (24) Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? Lancet 2004; 364:1684-1689.
- (25) Chen J, Campbell TC, Li J, et al. Diet, life-style and mortality in China. Oxford University Press 1990.
- (26) Chen J, Marciniak TA, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. Beta-blocker therapy for secondary prevention of myocardial infarction in elderly diabetic patients. Results from the National Cooperative Cardiovascular Project. J Am Coll Cardiol 1999; 34(5):1388-1394.
- (27) Chen Z, Peto R, Collins R, et al. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. BMJ 1991; 303:276-282.
- (28) Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet 2002; 359(9323):2072-2077.
- (29) Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. JAMA 2003; 290(4):486-494.
- (30) Cho E, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. The impact of diabetes mellitus and prior myocardial infarction on mortality from all causes and from coronary heart disease in men. J Am Coll Cardiol 2002; 40(5):954-960.

- (31) Chun BY, Dobson AJ, Heller RF. The impact of diabetes on survival among patients with first myocardial infarction. *Diabetes Care* 1997; 20(5):704-708.
- (32) Chyun D, Obata J, Kling J, Tocchi C. In-hospital mortality after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Am J Crit Care* 2000; 9(3):168-179.
- (33) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9435):685-696.
- (34) Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22(2):233-240.
- (35) Cubbon RM, Wheatcroft SB, Grant PJ, Gale CP, Barth JH, Sapsford RJ et al. Temporal trends in mortality of patients with diabetes mellitus suffering acute myocardial infarction: a comparison of over 3000 patients between 1995 and 2003. *Eur Heart J* 2007; 28(5):540-545.
- (36) Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17):1575-1585.
- (37) Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338(10):645-652.

- (38) Fava S, Aquilina O, Azzopardi J, Agius-Muscat H, Fenech FF. The prognostic value of blood glucose in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Diabet Med* 1996; 13(1):80-83.
- (39) Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A Randomized Comparison of Coronary-Stent Placement and Balloon Angioplasty in the Treatment of Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 1994; 331:496-501.
- (40) FRISC-II. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999; 354(9180):708-715.
- (41) Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348(5):383-393.
- (42) Gan SC, Beaver SK, Houck PM. Treatment of Acute Myocardial Infarction and 30-Day Mortality among Women and Men. *N Engl J Med* 2000; 343:8-15.
- (43) Garcia M, McNamara P, Gordon T, Kannel WB. Cardiovascular complications in diabetics. *Adv Metab Disord* 1973; 2Suppl 2:-9.
- (44) Garg JP, Bakris GL, et al. Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med* 2002; 7:35-43.
- (45) GISSI-3. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994; 343(8906):1115-1122.
- (46) Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moye LA, Howard BV, Howard WJ et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol

levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators. *Circulation* 1998; 98(23):2513-2519.

- (47) Gottlieb S, Boyko V, Harpaz D, Hod H, Cohen M, Mandelzweig L et al. Long-Term (Three-Year) Prognosis of Patients Treated With Reperfusion or Conservatively After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(1):70-82.
- (48) Gottlieb S, Harpaz D, Shotan A, Boyko V, Leor J, Cohen M et al. Sex differences in management and outcome after acute myocardial infarction in the 1990s: A prospective observational community-based study. Israeli Thrombolytic Survey Group. *Circulation* 2000; 102(20):2484-2490.
- (49) Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339(8):489-497.
- (50) Granger CB, Califf RM, Young S, Candela R, Samaha J, Worley S et al. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21(4):920-925.
- (51) Grines C, Patel A, Zijlstra F, et al. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J* 2003; 145:47-57.
- (52) Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341:1949-1956.

- (53) Gwilt DJ, Petri M, Lewis PW, Nattrass M, Pentecost BL. Myocardial infarct size and mortality in diabetic patients. *Br Heart J* 1985; 54(5):466-472.
- (54) Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339(4):229-234.
- (55) Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9153):611-616.
- (56) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1755-1762.
- (57) Hasdai D, Granger CB, Srivatsa SS, Criger DA, Ellis SG, Califf RM et al. Diabetes mellitus and outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction: lessons from the GUSTO-IIb Angioplasty Substudy. Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(6):1502-1512.
- (58) Hauner H, et al. Trends in der Prävalenz und ambulanten Versorgung von Menschen mit Diabetes mellitus: Eine Analyse der Versichertenstichprobe AOK Hessen/KV Hessen im Zeitraum von 1998 bis 2004. *Dtsch Arztebl* 2007; 104(41):A-2799 / B-2469 / C-2397.
- (59) Head J, Fuller JH. International variations in mortality among diabetic patients: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetologia* 1990; 33(8):477-481.

- (60) Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9326):7-22.
- (61) Heer T, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, Wienbergen H, Gottwik M et al. Gender differences in acute myocardial infarction in the era of reperfusion (the MITRA registry). *Am J Cardiol* 2002; 89(5):511-517.
- (62) HOPE. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000; 355(9200):253-259.
- (63) ISIS-2. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2(8607):349-360.
- (64) ISIS-4. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995; 345(8951):669-685.
- (65) Jacobs D, Blackburn H, Higgins M, et al. Report of the conference on low blood cholesterol: mortality associations. *Circulation* 1992; 86:1046-1060.
- (66) Jancaityte L, Rastenyte D. Short-term and one-year prognosis of diabetic patients with a first -ever myocardial infarction. *Medicina (Kaunas)* 2007; 43(7):555-561.
- (67) Jarrett RJ, McCartney P, Keen H. The Bedford survey: ten year mortality rates in newly diagnosed diabetics, borderline diabetics and normoglycaemic controls and risk indices for coronary heart disease in borderline diabetics. *Diabetologia* 1982; 22(2):79-84.

- (68) Jonas M, Reicher-Reiss H, Boyko V, Shotan A, Mandelzweig L, Goldbourt U et al. Usefulness of beta-blocker therapy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. *Am J Cardiol* 1996; 77(15):1273-1277.
- (69) Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979; 59(1):8-13.
- (70) Kanters SD, Banga JD, Stolk RP, Algra A. Incidence and determinants of mortality and cardiovascular events in diabetes mellitus: a meta-analysis. *Vasc Med* 1999; 4(2):67-75.
- (71) Katayama T, Nakashima H, Tagagi Ch. Prognostic Significance of Time-delay to Peak Creatine Kinase After Direct Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction Patients. *Int Heart J* 2005; 46(5):771-781.
- (72) Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361(9351):13-20.
- (73) Kleiman NS, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Miller DP, Aguirre FV, Anderson KM et al. Diabetes mellitus, glycoprotein IIb/IIIa blockade, and heparin: evidence for a complex interaction in a multicenter trial. EPILOG Investigators. *Circulation* 1998; 97(19):1912-1920.
- (74) Knobler H, Zornitzki T, Vered S, Oettinger M, Levy R, Caspi A et al. Reduced glomerular filtration rate in asymptomatic diabetic patients: predictor of increased risk for cardiac events independent of albuminuria. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(11):2142-2148.
- (75) Koek HL, Soedamah-Muthu SS, Kardaun JW, Gevers E, de Bruin A, Reitsma JB et al. Short- and long-term mortality after acute myocardial

infarction: comparison of patients with and without diabetes mellitus. *Eur J Epidemiol* 2007; 22(12):883-888.

- (76) Koenig W, Lowel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation* 2004; 109(11):1349-1353.
- (77) Koistinen MJ, Huikuri HV, Pirttiaho H, Linnaluoto MK, Takkunen JT. Evaluation of exercise electrocardiography and thallium tomographic imaging in detecting asymptomatic coronary artery disease in diabetic patients. *Br Heart J* 1990; 63(1):7-11.
- (78) Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Havranek EP et al. Admission Glucose and Mortality in Elderly Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction: Implications for Patients With and Without Recognized Diabetes. *Circulation* 2005; 111:3078-3086.
- (79) Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, Leland OS, Busick EJ, Asmal AC et al. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987; 59(8):750-755.
- (80) Leander K, Wiman B, Hallqvist J, Andersson T, Ahlbom A, de Faire U. Primary risk factors influence risk of recurrent myocardial infarction/death from coronary heart disease: results from the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14(4):532-537.
- (81) Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Cardiovascular risk factors clustering with endogenous hyperinsulinaemia predict death from coronary heart disease in patients with Type II diabetes. *Diabetologia* 2000; 43(2):148-155.
- (82) Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the

Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359(9311):1004-1010.

- (83) Loewel H, Koenig W, Engel S, Hormann A, Keil U. The impact of diabetes mellitus on survival after myocardial infarction: can it be modified by drug treatment? Results of a population-based myocardial infarction register follow-up study. *Diabetologia* 2000; 43(2):218-226.
- (84) Löwel H, Meisinger C, Heier M, Hörmann A. The population-based acute myocardial infarction (AMI) registry of the MONICA/KORA study region of Augsburg. *Gesundheitswesen* 2005; 67(Suppl 1):S31-S37.
- (85) Löwel H, Stieber J, Koenig W, et al. Das Diabetesbedingte Herzinfarkttrisiko in einer süddeutschen Bevölkerung: Ergebnisse der MONICA-Augsburg-Studie 1985-1994. *Diabetes und Stoffwechsel* 1999; 8:11-21.
- (86) Maeso SP, Ellis SG, Tuzcu EM, et al. The impact of proteinuria as a determinant of death following percutaneous coronary revascularization in diabetes. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1269-1277.
- (87) Mahmoud Suleiman. Fasting Glucose Is an Important Independent Risk Factor for 30-Day Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction A Prospective Study. *Circulation* 2005; 111:754-760.
- (88) Maillard L, Hamon M, Khalife K. On behalf of the STENTIM-2 Investigators: A comparison of systematic stenting and conventional balloon angioplasty during primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1729-1736.
- (89) Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, Miller DP, White HD, Wilcox RG et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators. *Global Utilization of*

Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(1):171-179.

- (90) Mak KH, Topol EJ. Emerging concepts in the management of acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(3):563-568.
- (91) Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997; 314(7093):1512-1515.
- (92) Malmberg K, McGuire DK. Diabetes and acute myocardial infarction: the role of insulin therapy. *Am Heart J* 1999; 138(5 Pt 1):S381-S386.
- (93) Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999; 99(20):2626-2632.
- (94) Malmberg K, Ryden L. Myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 1988; 9(3):259-264.
- (95) Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26(1):57-65.
- (96) Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenstrom A, Wedel H. Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. DIGAMI Study

- Group. Diabetes Insulin-Glucose in Acute Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 1996; 17(9):1337-1344.
- (97) Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005.
- (98) Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 134(8):629-636.
- (99) Mann JF, Yi QL, Gerstein HC. Albuminuria as a predictor of cardiovascular and renal outcomes in people with known atherosclerotic cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl* 2004;(92):S59-S62.
- (100) Margolis JR, Kannel WS, Feinleib M, Dawber TR, McNamara PM. Clinical features of unrecognized myocardial infarction--silent and symptomatic. Eighteen year follow-up: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1973; 32(1):1-7.
- (101) Marso SP, Lincoff AM, Ellis SG, Bhatt DL, Tanguay JF, Kleiman NS et al. Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus: results of the EPISTENT (Evaluation of platelet IIb/IIIa inhibitor for stenting trial) diabetic substudy. *Circulation* 1999; 100(25):2477-2484.
- (102) Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358(9281):527-533.
- (103) Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349(14):1315-1323.

- (104) Mukamal KJ, Nesto RW, Cohen MC, Muller JE, Maclure M, Sherwood JB et al. Impact of diabetes on long-term survival after acute myocardial infarction: comparability of risk with prior myocardial infarction. *Diabetes Care* 2001; 24(8):1422-1427.
- (105) Nelson RG, Pettitt DJ, Carraher MJ, et al. Effect of proteinuria on mortality in NIDDM. *Diabetes* 1988; 37:1499-1504.
- (106) Nesto RW, Phillips RT. Asymptomatic myocardial ischemia in diabetic patients. *Am J Med* 1986; 80(4C):40-47.
- (107) Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pre-treatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes. *JAMA* 2003; 290:1593-1599.
- (108) Niakan E, Harati Y, Rolak LA, Comstock JP, Rokey R. Silent myocardial infarction and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Arch Intern Med* 1986; 146(11):2229-2230.
- (109) Norhammar A, Malmberg K, Ryden L, Tornvall P, Stenestrand U, Wallentin L. Under utilisation of evidence-based treatment partially explains for the unfavourable prognosis in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003; 24(9):838-844.
- (110) Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, Palmieri V, Gerds E, Smith G et al. Albuminuria predicts cardiovascular events independently of left ventricular mass in hypertension: a LIFE substudy. *J Hum Hypertens* 2004; 18(6):453-459.
- (111) Orlander PR, Goff DC, Morrissey M, Ramsey DJ, Wear ML, Labarthe DR et al. The relation of diabetes to the severity of acute myocardial infarction and post-myocardial infarction survival in Mexican-Americans and non-Hispanic whites. The Corpus Christi Heart Project. *Diabetes* 1994; 43(7):897-902.

- (112) Otter W, Standl E, Schnell O. Inflammation und Atherogenese bei Diabetes mellitus. Aktuelle therapeutische Ansätze. Herz 2004; 29(5):524-531.
- (113) Panzram G, Pissarek D, Lundershausen R, Schauer UJ. Prospektive Verlaufsbeobachtungen beim Langzeitdiabetes. Ergebnisse der Erfurt-Studie. [Prospective follow-up studies in long-term diabetes. Results of the Erfurt study]. Dtsch Med Wochenschr 1987; 112(34):1283-1287.
- (114) Pedrinelli R, Dell'Omo G, Di Bello V, et al. Microalbuminuria, an integrated marker of cardiovascular risk in essential hypertension. J Hum Hypertens 2002; 16:79-89.
- (115) Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, Rouleau J-L, Kober L, Maggioni AP et al. Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. N Engl J Med 2003;(349):1893-1906.
- (116) Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Diabetes Care 1997; 20(4):614-620.
- (117) Rathmann W, Haastert B, Icks A, Löwel H, Holle R, Giani G. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: Target populations for efficient screening. The KORA Survey 2000. Diabetologia 2003; 46:182-189.
- (118) Rathmann W, Icks A, Haastert B, Giani G, Lowel H, Mielck A. Undiagnosed diabetes mellitus among patients with prior myocardial infarction. Z Kardiol 2002; 91(8):620-625.

- (119) Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107(3):391-397.
- (120) Ridker PM, Cook N. Clinical Usefulness of Very High and Very Low Levels of C-Reactive Protein Across the Full Range of Framingham Risk Scores. *Circulation* 2004.
- (121) Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999; 100(3):230-235.
- (122) Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347(20):1557-1565.
- (123) Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104(23):2767-2771.
- (124) Röhnisch J-U, Behrens S, Maier B. Herzinfarktbehandlung bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus. Leitlinienkonforme Therapie und Krankenhausletalität im Berliner Herzinfarktregister. *Dtsch Arztebl* 2007; 104(40):2724-279.
- (125) Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28:88-136.
- (126) Sala J, Masia R, Gonzalez de Molina FJ, Fernandez-Real JM, Gil M, Bosch D et al. Short-term mortality of myocardial infarction patients with diabetes or

- hyperglycaemia during admission. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56(9):707-712.
- (127) Scheidt-Nave C, Barrett-Connor E, Wingard DL. Resting electrocardiographic abnormalities suggestive of asymptomatic ischemic heart disease associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus in a defined population. *Circulation* 1990; 81(3):899-906.
- (128) Schnell O, Schäfer O, Kleybrink S, Doering W, Standl E, Otter W. Intensification of therapeutic approaches reduces mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: The Munich Registry. *Diabetes Care* 2004; 27(2):455-460.
- (129) Schrier RW, Estacio RO, Esler A, et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke. *Kidney Int* 2002;(61):1086-1097.
- (130) Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(13):1711-1718.
- (131) Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287(24):3215-3222.
- (132) Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331:489-495.
- (133) Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive subjects who have average or lower-

than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid lowering arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149-1158.

- (134) Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 316:701-706.
- (135) Singer DE, Moulton AW, Nathan DM. Diabetic myocardial infarction. Interaction of diabetes with other preinfarction risk factors. *Diabetes* 1989; 38(3):350-357.
- (136) Sommeijer DW, MacGillavry MR, Meijers JC, Van Zanten AP, Reitsma PH, Ten Cate H. Anti-inflammatory and anticoagulant effects of pravastatin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(2):468-473.
- (137) Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. Diabetes, other risk factors and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993; 16:434-444.
- (138) Standl E, Balletshofer B, Dahl B, Weichenhain B, Stiegler H, Hormann A et al. Predictors of 10-year macrovascular and overall mortality in patients with NIDDM: the Munich General Practitioner Project. *Diabetologia* 1996; 39(12):1540-1545.
- (139) Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, Cohen-Bernstein CL, Grosswald R, Liberman HA et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995; 91(4):979-989.
- (140) Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, III, Fry ET, DeLago A, Wilmer C et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(19):2411-2420.

- (141) Stephenson JM, Kenny S, Stephens LK, et al. Proteinuria and mortality in diabetes: the WHO study of vascular disease in Diabetes. *Diabetic medicine* 1995; 12:149-155.
- (142) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258):405-412.
- (143) Szatrowski TP, Peterson AV, Shimizu Y, et al. Serum cholesterol levels, other risk factors, and cardiovascular disease in a Japanese cohort. *J Chronic Dis* 1984; 7:569-584.
- (144) The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators, CURE. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. *N Engl J Med* 2001; 345(7):494-502.
- (145) The DECODE-study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European centres. *Diabetologia* 1999; 42:647-654.
- (146) Tikkanen MJ, Laakso M, Ilmonen M, et al. Treatment of hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia with simvastatin and gemfibrozil in patients with NIDDM. A multicenter comparison study. *Diabetes Care* 1998; 21(4):477-481.
- (147) Timmer JR, Ottervanger JP, Thomas K, Hoorntje JC, de Boer MJ, Suryapranata H et al. Long-term, cause-specific mortality after myocardial infarction in diabetes. *Eur Heart J* 2004; 25(11):926-931.
- (148) Tschoepe D, Roesen P, Scherbaum WA. Herz und metabolisches Syndrom. [The heart and metabolic syndrome]. *Z Kardiol* 1999; 88(3):215-224.

- (149) Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Molarius A, Forsen T, Rastenyte D, Sarti C et al. Incidence of cardiovascular disease in Type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia* 1998; 41(7):784-790.
- (150) Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998; 316(7134):823-828.
- (151) UKPDS 39. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317(7160):713-720.
- (152) Valensi P, Attali JR. Pourquoi et comment faut-il rechercher une neuropathie autonome cardiovasculaire chez les diabetiques? Recommendations of ALFEDIAM (French Language Association for the Study of Diabetes and Metabolic Diseases). [Why and how should cardiovascular autonomic neuropathy in the diabetic be researched? Recommendations of ALFEDIAM (French Language Association for the Study of Diabetes and Metabolic Diseases)]. *Diabetes Metab* 1997; 23(4):351-356.
- (153) Van-Belle E, Bauters C, Hubert E, Bodart JC, Abolmaali K, Meurice T et al. Restenosis rates in diabetic patients: a comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation* 1997; 96(5):1454-1460.
- (154) Vigorito C, Betocchi S, Bonzani G, Giudice P, Miceli D, Piscione F et al. Severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. Angiographic study of 34 diabetic and 120 nondiabetic patients. *Am Heart J* 1980; 100(6 Pt 1):782-787.

- (155) Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003; 139:901-906.
- (156) Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, Gardner MJ, Merry H, Cox JL. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(10):1748-1754.
- (157) Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1998; 21(7):1167-1172.
- (158) Zanchetti A, Hansson L, Clement D, et al. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT Study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens* 2003; 21:797-804.
- (159) Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341:1413-1419.

7 Abkürzungen

ACE	Angiotensin converting enzyme
ASS	Acetylsalicylsäure
Ap	Angina pectoris
BMI	Body-Mass-Index
bpm	beats per minute (Schläge pro Minute)
BZ	Blutzucker
bzw.	beziehungsweise
CABG	Coronary artery bypass grafting
CI	Confidence interval
CK	Kreatinkinase
CK _{max}	maximale Kreatinkinase
CRP	C-reaktives Protein
CSE	Cholesterinsyntheseenzymhemmer (Statine)
DM	Diabetes mellitus
Hb	Hämoglobin
HbA1c	glykiertes Hämoglobin in %
HDL	HDL-Cholesterin
Kg/m ²	Kilogramm pro Körpergröße im Quadrat
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	LDL-Cholesterin
ND	Nicht-Diabetiker
NNT	Number needed to treat
NMH	niedermolekulares Heparin
ns.	nicht signifikant
OR	Odds-Ratio
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	perkutane Koronarintervention
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
RCA	rechte Koronararterie

RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
SH	Sulfonylharnstoff
UFH	Unfraktioniertes Heparin
z.T.	zum Teil
vs.	versus

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Oliver Schnell für die Überlassung des interessanten Themas, die freundliche und geduldige Unterstützung und konstruktive Hilfe bei der Verfassung der Arbeit. Die vielfachen Verbesserungsvorschläge waren stets berechtigt.

Weiter bedanke ich mich herzlich bei Herrn Dr. med. Wolfgang Otter für die Heranführung an das Thema, die elektronische Aufarbeitung der Daten und schließlich die wertvolle Hilfe bei den statistischen Auswertungen.

Mein weiterer Dank gilt meinem Arbeitgeber dem Städtischen Klinikum München, insbesondere den leider zu früh von uns gegangenen Herrn CA Prof. Dr. med. W. Doering, für die Möglichkeit der wissenschaftlichen Auswertung und Nutzung von Räumen und EDV.

Meiner Frau Cornelia danke ich sehr für die mehrfache Durchsicht der Arbeit. Insbesondere für die Geduld und Unterstützung sei ihr gedankt, die sie während der Entstehung aufgebracht hat. Ihr und unserer Tochter Amalia ist diese Arbeit gewidmet.