

Aus dem Institut für Diabetesforschung  
Städt. Krankenhaus München-Schwabing  
Vorstand: Professor Dr. Eberhard Standl

Diabetiker und Nicht-Diabetiker mit akutem Myokardinfarkt:  
Begleiterkrankungen und Hospitalsterblichkeit im Vergleich

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

vorgelegt von  
Sonja Ariane Kleybrink  
aus  
Düsseldorf  
2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Priv.- Doz. Dr. med. O. Schnell

Mitberichterstatter: Prof. Dr. C. Keller  
Priv. Doz. Dr. St. Kääb

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

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 21.04.2005

## **Inhaltsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
<b>1. Einleitung</b>	5
<b>2. Methodik</b>	9
<b>3. Ergebnisse</b>	
3.1 Allgemeindaten der Patienten mit akutem Myokardinfarkt	16
3.2 Diabetestherapie vor dem Ereignis „akuter Myokardinfarkt“	17
3.3 Blutzuckerspiegel zum Zeitpunkt der Aufnahme: Diabetiker vs. Nicht-Diabetiker und Verstorbene vs. Überlebende	18
3.4 Co-Morbiditäten der Patienten mit akutem Myokardinfarkt	19
3.5 Proteinurie und Serumcreatinin bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt	20
3.6 Kardiovaskuläre Befunde	20
3.7 Revaskularisierung der stenosierten Koronararterien	22
3.8 Katecholamin- und Reanimationspflichtigkeit	23
3.9 Hospitalletalität der Patienten mit akutem Myokardinfarkt	24
3.10 CRP und Hospitalletalität bei akutem Myokardinfarkt	25
3.11 Niereninsuffizienz und Hospitalletalität bei akutem Myokardinfarkt	26
3.12 Kumuliertes Hospitalletalitätsrisiko	27
3.13 Entlassungsmedikation	28

<b>4. Diskussion</b>	30
4.1 Hospitalletalität	30
4.2 Infarktgröße	31
4.3 Schmerzsymptomatik	31
4.4 Metabolische Faktoren	32
4.5 Koronare Makroangiopathie	33
4.6 Alter	34
4.7 Diabetische Kardiomyopathie	34
4.8 Kardiale autonome Dysfunktion	35
4.9 Endotheliale Dysfunktion	35
4.10 Nephropathie und Proteinurie	36
4.11 C-reaktives Protein	37
4.12 Revaskularisierung und Stoffwechseleoptimierung in der Akuttherapie des Myokardinfarktes	39
4.12.1 Lysetherapie	39
4.12.2 PTCA	40
4.12.3 GP-IIb/IIIa-Antagonisten	41
4.12.4 Insulin Glucose- Therapie	41
4.13 Therapeutische Ansätze	42
4.13.1 Metabolische Aspekte	43
4.13.2 Therapie der Hypertonie	45
<b>5. Zusammenfassung</b>	47
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	49
<b>7. Abkürzungen</b>	63
<b>8. Danksagung</b>	64
<b>9. Lebenslauf</b>	65

## **1. Einleitung**

In Deutschland leben schätzungsweise 6 Millionen Diabetiker und weitere 10 Millionen Menschen mit einem metabolischen Syndrom (81), welches durch Adipositas, Dyslipidämie, Hypertonie und Glucosetoleranzstörung charakterisiert ist. Im Jahre 2010 wird die Zahl der Diabetiker voraussichtlich auf über 9 Millionen angestiegen sein (81).

Nach der Definition der American Diabetes Association (ADA) liegt ein Diabetes mellitus bei einem mehrfach nüchtern gemessenen Plasma-Glucosewert von 126 mg/dl vor oder wenn 2 Stunden nach 75g oraler Glucosezufuhr der Plasma-Glucosespiegel 200 mg/dl übersteigt (103).

In ca. 90% der Fälle findet sich ein Diabetes mellitus Typ 2, der durch eine Insulinresistenz und eine inadäquate Insulinsekretion gekennzeichnet ist.

Diabetes mellitus Typ 1 zeichnet sich hingegen durch einen absoluten Insulinmangel aus, der auf einer Zerstörung der pankreatischen B-Zellen beruht.

Langfristig können im Rahmen des Diabetes mellitus verschiedene mikro- und makrovaskuläre Komplikationen auftreten (94). Folgen der Mikroangiopathie können eine diabetische Glomerulosklerose (Kimmelstiel-Wilson), Retinopathie, Neuropathie und/oder Schädigungen der kleinen intramuralen Koronararterien sein.

Die Makroangiopathie kann zu einer koronaren Herzkrankheit, einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) und/oder zu einer arteriellen Verschlusskrankheit der Hirnarterien führen (94).

Unter den Manifestationen der Makroangiopathie kommt der koronaren Herzkrankheit aufgrund der Häufigkeit und der vitalen Bedrohung, wie beispielsweise durch einen Myokardinfarkt, die größte Bedeutung zu. Der akute Myokardinfarkt ist Folge einer Myokardischämie, die durch eine Störung der Koronardurchblutung zur Ausbildung einer Gewebnekrose führt. In den meisten Fällen ist die Ursache eine arteriosklerotische Plaque im Bereich der Koronararterien. Klinisches Leitsymptom ist der linksthorakale Thoraxschmerz (Angina pectoris), der bei Vorliegen von autonomen Nervenstörungen häufig nicht wahrgenommen wird (94,80).

Nach der European Society of Cardiology (ESC) und des American College of Cardiology (ACC) ist der akute Myokardinfarkt durch das Vorliegen eines typischen Enzymverlaufes (Troponin oder CK-MB) und Ischämiesymptome (instabile Angina pectoris über mindestens 15 Minuten) und/oder Ischämiezeichen im EKG, wie ST-Hebungen oder ST-Senkungen, und/oder ein neues Auftreten von pathologischen Q-Wellen im EKG und/oder durch Koronarinterventionen und histologische Infarktzeichen definiert (87). Seit dem Jahre 2000 werden instabile Angina pectoris, transmuraler und nicht transmuraler Myokardinfarkt unter dem Begriff „akutes Koronarsyndrom“ zusammengefasst, da ihnen gemeinsam ein thrombotischer Verschluss einer Koronararterie durch Plaque Erosionen oder Rupturen zugrunde liegen (87).

Diabetes mellitus ist ein unabhängiger Risikofaktor für die koronare Herzerkrankung. Indem die American Heart Association (AHA) Diabetes mellitus als eine kardiovaskuläre Erkrankung bezeichnet, wird die Bedeutung des Diabetes mit Blick auf das erhöhte kardiale Risiko deutlich (31).

Wie die Framingham-Studie zeigte, ist das Risiko für eine koronare Herzkrankheit und einen Myokardinfarkt bei Diabetikern zwei- bis dreifach, bei Diabetikerinnen bis zu fünffach erhöht (44). Die Nurses' Health Studie gibt sogar ein 6,7fach erhöhtes Risiko für Typ 2 Diabetikerinnen an (66).

Makrovaskuläre Komplikationen sind mit 80% insgesamt die häufigste Todesursache bei Diabetikern (103). Die Lebenserwartung der Diabetiker ist dadurch um 5 bis 10 Jahre herabgesetzt (104).

In Deutschland erleiden jährlich ca. 27.000 Diabetiker einen akuten Myokardinfarkt (54), wobei die Häufigkeit durch unerkannt bleibende Störungen des Glucosestoffwechsels noch unterschätzt wird (77,79).

Eine Metaanalyse von 20 Studien hat gezeigt, dass bereits bei Nicht-Diabetikern mit erhöhten prä- oder postprandialen Blutzuckerwerten ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse vorliegt (10).

Fast ein Drittel der Patienten ohne zuvor bekannten Diabetes mit akutem Myokardinfarkt weist eine diabetische Stoffwechsellage auf. Ein weiteres Drittel zeigt

eine gestörte Glucosetoleranz. Diese lässt sich nicht nur in der Postinfarktperiode, sondern auch noch Monate nach dem Infarkt nachweisen (77).

Das Infarkttrisiko eines Typ 2 Diabetikers ohne bisherigen Infarkt ist vergleichbar mit dem eines Nicht-Diabetikers mit Zustand nach Myokardinfarkt (98,28).

Diabetiker haben eine fast doppelt so hohe Hospitalletalität wie Nicht-Diabetiker (7,8,57,58,70,78,94) und erleiden häufiger einen Reinfarkt (63,35); dieser tritt bei Diabetikern doppelt so häufig ein, wie bei nicht-diabetischen Postinfarktpatienten (98).

In den ersten 24 Stunden nach einem Infarkt sind Diabetiker besonders gefährdet.

Ebenso ist die Langzeitprognose 5 Jahre nach einem Infarkt für Diabetiker deutlich schlechter als für Nicht-Diabetiker. So liegt die 5 Jahres Mortalität nach einem akuten Myokardinfarkt laut einer schwedischen Studie bei 72% für Diabetiker und bei 50% für Nicht-Diabetiker ( $p < 0,001$ ) (35).

Die Ursachen für die ungünstigere Prognose bei Diabetikern mit akutem Myokardinfarkt sind vielfältig.

Zunächst ist die Pumpfunktion der nicht infarzierten Herzareale bei Diabetikern eingeschränkt (29). Auch die kompensatorische Kontraktilität der nicht betroffenen Ventrikelareale ist bei Diabetikern vermindert (16,55,111).

Des Weiteren findet man häufig Störungen der Endothelfunktion, die zu einer Beeinträchtigung der Regulation des Blutflusses führt (9,41,75,80,90,91,100). Die Koronarreserve ist dadurch eingeschränkt.

Außerdem beginnt die Sklerosierung der Koronargefäße bei Diabetikern in einem früheren Alter und ist schwerer und diffuser ausgeprägt als bei Nicht-Diabetikern (78,7,29,4,72,96,110).

Häufig finden sich Stenosen vermehrt in der Peripherie. Dadurch werden invasive Therapiemaßnahmen erschwert.

Darüber hinaus weisen die Koronarplaques bei Diabetikern eine erhöhte Rupturneigung auf (80,71) und ihre Zusammensetzung ist eine andere (50). Der Gehalt an Cholesterin, Calcium und PAS-positivem Material ist höher (50).

Viele Studien haben gezeigt, dass bei Diabetikern eine erhöhte Koagulationsbereitschaft und eine reduzierte Fibrinolyse-Aktivität vorliegt (36,80,30,22,12,108,42). Dies wirkt sich wiederum ungünstig auf die myokardiale Durchblutung aus (94).

Aufgrund einer autonomen Dysfunktion werden kardiale Durchblutungsstörungen vom Patienten weniger wahrgenommen, was dazu führen kann, dass ein Infarkt erst spät erkannt wird oder gar stumm verläuft (74,88). Die dadurch erschwerte bzw. verspätete Diagnosestellung führt zu einer verzögerten Einleitung wichtiger Therapiemaßnahmen. Außerdem besteht aufgrund der autonomen kardialen Dysfunktion bei Diabetikern häufig ein Ungleichgewicht zwischen der sympathischen und parasymphathischen Regulation (94).

Es besteht ein erhöhter Sympathikotonus, der zu einer erhöhten Ruhefrequenz und einer Arrhythmie neigung führt (36,93). Beide Veränderungen sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (18,92,112). Szintigraphisch lässt sich bereits bei 77% der neu diagnostizierten Typ 1 Diabetiker eine kardiale sympathische Dysinnervation nachweisen (89).

Ein weiterer Grund für die ungünstigere Prognose der Diabetiker nach einem akuten Myokardinfarkt besteht in der „diabetischen Kardiomyopathie“. Eine Analyse der Framingham-Studie zeigte, dass bei Diabetikern eine höhere Inzidenz der dekompensierten Herzinsuffizienz vorlag als bei Nicht-Diabetikern, unabhängig von einem zusätzlichen Vorliegen einer Hypertonie oder einer koronaren Herzerkrankung (43,93). Die „diabetische Kardiomyopathie“ ist gekennzeichnet durch einen verminderten frühdiastolischen Füllungsdruck, ein reduziertes enddiastolisches Volumen und eine linksventrikuläre Hypertrophie (24,83,94,99).

Die Ursachen der Kardiomyopathie liegen in metabolischen, mikrovaskulären und nervalen Veränderungen (64). Außerdem finden sich strukturelle Veränderungen in Form von interstitiellen Myokardfibrosen, Mikroaneurysmen und Basalmembranverdickungen (21).

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die Morbidität und Hospitalletalität von Diabetikern und Nicht-Diabetikern mit einem akuten Myokardinfarkt am neu initiierten Herzinfarktregister des Krankenhauses München-Schwabing zu untersuchen. Dabei sollte insbesondere die Letalität innerhalb der ersten 24 Stunden und die Letalität in der weiteren Hospitalphase aufgezeigt werden. Auch sollten die klinischen Charakteristika von Diabetikern und Nicht-Diabetikern verglichen werden. Alle Patienten, die im Jahre 1999 mit einem akuten Myokardinfarkt auf die Intensivstation des Krankenhauses München-Schwabing aufgenommen wurden, wurden in die Studie eingeschlossen.



## 2. Methodik

Die Befunde aller Patienten, die zwischen dem 1.1.1999 und dem 31.12.1999 in der internistischen Intensivstation des Krankenhauses-München-Schwabing mit der Diagnose Myokardinfarkt behandelt wurden, sind retrospektiv anhand der Krankenakten ausgewertet worden.

Ein Myokardinfarkt wurde diagnostiziert, wenn zwei oder drei der folgenden Kriterien vorlagen: instabile Angina pectoris über 15 Minuten, infarkttypische elektrokardiographische Veränderungen wie ST-Streckenhebungen in mindestens zwei Standardableitungen von 0,1mV bzw. 0,2mV in den präcordialen Ableitungen, oder ein Anstieg der Creatinin-Kinase über 70U/l (87). Nach Diagnosestellung eines Myokardinfarktes wurden die Patienten gemäß den Richtlinien des American College of Cardiology und der American Heart Association behandelt (87).

Als Reperfusionstherapie wurden entweder eine Fibrinolyse mit tPA (tissue-type plasminogen activator = Ateplase) oder eine akut-PTCA (perkutane transluminale koronare Angioplastie) durchgeführt.

Nach Behandlung auf der Intensivstation erfolgte eine Verlegung auf die Allgemeinstation, wenn sich der Creatinin-Kinase-Spiegel im Normbereich befand.

Die Patienten wurden in „Diabetiker“ und „Nicht-Diabetiker“ eingeteilt, um die beiden Gruppen in Hinblick auf Morbidität und Letalität zu vergleichen.

Von den 330 Myokardinfarktpatienten waren 126 (38%) Diabetiker (Definition Diabetiker: Aufnahmeblutzucker > 180mg/dl bei Aufnahme oder Diabetes mellitus in der Vorgeschichte bekannt) und 204 (62%) wurden als Nicht-Diabetiker klassifiziert.

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 (Tabelle 1-8).

Darüber hinaus wurden Name, Vorname, Geburtsdatum, Alter, Geschlecht, Körpergewicht, BMI (Body mass index) und der Raucherstatus festgestellt (Tabelle1).

ID-Nr.	Patienten-Nr.
Name	
Vorname	
Geburtsdatum	Tag/ Monat / Jahr
Alter	Jahre
Geschlecht	männlich, weiblich
Gewicht	Kg
Body Mass Index (BMI)	Kg/m <sup>2</sup>
Raucher	

**Tabelle 1: Allgemeindaten der Myokardinfarktpatienten**

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 (Tabelle 2).

Diabetes mellitus	
D. Typ 1	
D. Typ 2	
Diabetesdauer	Jahr

**Tabelle 2: Befunde zu Diabetes mellitus**

Anhand des Urinstatus konnte ermittelt werden, ob der Patient an einer Makro-Albuminurie litt. Laut Definition lag eine Makro-Albuminurie vor, wenn sich mehr als 300mg/dl Albumin im Urin befand (Tabelle 3).

Makro-Albuminurie	> 300mg/dl Albumin im Urin
-------------------	----------------------------

**Tabelle 3: Urinstatus: Makro-Albuminurie**

Weiter wurde dokumentiert, ob der Patient in der Vergangenheit bereits einen Myokardinfarkt erlitten hatte oder ob es sich um ein Erstereignis handelte (Tabelle 4).

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 war (Tabelle 4).

Überdies wurde das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen ermittelt: Echokardiographie, Koronarangiographie, akut PTCA (Durchführung der PTCA am Aufnahmetag), PTCA (einen Tag nach Aufnahme oder im weiteren Verlauf), Stent, Lysetherapie mittels Alteplase (rt-Pa) oder eine Bypassoperation (Tabelle 4).

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.

Erstinfarkt	
Reinfarkt	
VWI	= Vorderwandinfarkt
HWI	= Hinterwandinfarkt
RCA	= Rechte Koronararterie
RIVA	= Ramus interventricularis anterior
RCX	= Ramus circumflexus
KHK bekannt	
AP	Angina pectoris bei bzw. vor Aufnahme
RRs Aufnahme	Blutdruck systolisch, mmHg
RRd Aufnahme	Blutdruck diastolisch, mmHg
RRs Entlassung	Blutdruck systolisch, mmHg
RRd Entlassung	Blutdruck diastolisch, mmHg
Herzfrequenz bei Aufnahme	/min
Echokardiographie	
Lyse	
akut PTCA	Am Aufnahmetag
Koronarangiographie	insgesamt während des Klinikaufenthaltes
PTCA	Nach dem 1. Tag
Stent	
Bypass	
Katecholamine	
Reanimation	

**Tabelle 4: Kardiale Befunde, Diagnostik und Intervention bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt**

Des Weiteren wurden die Co-Morbiditäten Hypertonie, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Niereninsuffizienz (Creatinin im Serum > 1,2mg/dl), Karotisstenose, Retinopathie, Apoplex und Niereninsuffizienz 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 Karotisstenose, Retinopathie und Apoplex zu wenig Angaben vorlagen, wurden diese aus der Studiauswertung herausgenommen.

Hypertonie	RR>140/90mmHg in Ruhe
pAVK	
Karotisstenose	
Apoplex	
Niereninsuffizienz	Serum Creatinin > 1,2mg/dl

**Tabelle 5. Co-Morbiditäten der Patienten mit akutem Myokardinfarkt**

Ebenso wurden verschiedene Laborparameter aus den Krankenakten erhoben. Ckmax (maximale Creatinin-Kinase), Creatinin, 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 (Aufnahme BZ) erfasst. Am Tag der Entlassung wurden erneut Glucosewerte 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 (Tabelle 6).

Aufnahme BZ	Blutzuckerspiegel bei Aufnahme auf der Intensivstation[mg/dl]
BZ präprandial	Bei Entlassung [mg/dl]
BZ postprandial	Bei Entlassung [mg/dl]
CKmax	Maximalwert [U/l]
HbA1c	Bei Aufnahme; [%]
Creatinin	Bei Aufnahme; [mg/dl]
Na	Bei Aufnahme; [mmol/l]
K	Bei Aufnahme; [mmol/l]
Cholesterin	Bei Aufnahme; [mg/dl]
Triglyceride	Bei Aufnahme; [mg/dl]
HDL	Bei Aufnahme; [mg/dl]
LDL	Bei Aufnahme; [mg/dl]
CRP	Bei Aufnahme; [mg/dl]
Hb	Bei Aufnahme; [g/dl]
HK	Bei Aufnahme; [%]
Leukos	Bei Aufnahme; [/ $\mu$ l]

**Tabelle 6. Erhobene Laborbefunde**

Hinsichtlich der Vormedikation wurde ermittelt, welche der folgenden Substanzen die Patienten vor ihrem Infarkt eingenommen hatten:  $\beta$ -Blocker, ACE-Hemmer, Ca-Antagonisten, Antiarrhythmika, Nitrate, CSE-Hemmer, Fibrate, Diuretika und/oder ASS. Lag bei dem jeweiligen Patient 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 Arcabose (neuere Antidiabetika wie Glinide und Glitazone wurden zu dem Zeitpunkt noch nicht regelhaft eingesetzt). Wurde der Patient lediglich mit Diabeteskost behandelt oder lag gar keine Behandlung vor, so wurde dies ebenfalls vermerkt (Tabelle 7).

Insulin	
Sulfonylharnstoffe	
Biguanide	
Acarbose	
Diabeteskost	
β-Blocker	
ACE-Hemmer	
Ca-Antagonisten	
Antiarrhythmika	
Nitrate	
CSE-Hemmer	
Fibrate	
Diuretika	
ASS	
Keine Diabetestherapie	

**Tabelle 7. Vormedikation der Patienten mit akutem Myokardinfarkt**

Bei der Erhebung der Entlassungsmedikation waren die gleichen Substanzen von Bedeutung. Es wurde ebenfalls ausgewertet, ob der betreffende Patient zur Weiterbehandlung Insulin, Sulfonylharnstoff, 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/1999), 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 (Tabelle 8). Geschah dies innerhalb der ersten 24 Stunden, wurde dies gesondert festgehalten (Tabelle 8).

Tage Intensivstation	Verweildauer auf der Intensivstation
Tage insgesamt	Dauer Krankenhausaufenthalt
Letalität 24h	Tod innerhalb 24h nach Aufnahme
Hospitalletalität	Alle Todesfälle während des Aufenthaltes (in den ersten 24h oder später)

**Tabelle 8. Verweildauer und Hospitalletalität der Myokardinfarktpatienten**

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

Zur Überprüfung der Häufigkeitsverteilungen wurde der Chi-Quadrat-Test, zur Analyse der Übereinstimmung zweier unterschiedlicher Grundgesamtheiten der Mann-Whitney-Test angewendet. Im Text werden, falls nicht anders erwähnt, der Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Allgemeindaten der Patienten mit akutem Myokardinfarkt

Während des Untersuchungszeitraums wurden 330 Patienten mit der Diagnose akuter Myokardinfarkt auf die Intensivstation des Schwabinger Krankenhauses in München aufgenommen. Von diesen 330 Patienten (223 Männer (67,6%) und 107 Frauen (32,4%)) waren 126 Diabetiker (38,2%) und 204 Patienten Nicht-Diabetiker (61,8%). Unter den männlichen Patienten befanden sich 72 Diabetiker (32,2%) und 151 (67,7%) Nicht-Diabetiker. Unter den weiblichen Patienten fanden sich 54 Diabetiker (50,5%) und 53 Nicht-Diabetiker (49,5%).

Betrachtet man die Diabetiker- und Nicht-Diabetikergruppe gesondert, zeigt dies in der Diabetesgruppe einen Frauenanteil von 42,9% (Abbildung 1) und einen Männeranteil von 57,1% ( $p= 0,001$ ), während der Anteil der Frauen in der Nicht-Diabetikergruppe 26% und der der Männer 74,1% ( $p= 0,001$ ) betrug.

Bei näherer Betrachtung des Alters der Patienten macht sich – wie aus Abbildung 1 ersichtlich – ein Altersunterschied zwischen den Diabetikern und den Nicht-Diabetikern bemerkbar: Patienten mit Diabetes wiesen zum Zeitpunkt des Infarktes im Durchschnitt ein höheres Alter auf als Patienten ohne Diabetes (73 Jahre  $\pm$  11 vs. 65 Jahre  $\pm$  14 ( $x \pm SD$ );  $p<0,001$ ).

Des Weiteren zeigten die Allgemeindaten im Vergleich zu den Nicht-Diabetikern einen geringfügig höheren BMI bei Diabetikern (27,3  $\pm$  4,6 vs. 26,0  $\pm$  3,7 n.s (nicht signifikant)).

Die aufgenommenen Diabetiker litten vor dem Infarkt bzw. Reinfarkt bereits 15,4  $\pm$  11,2 Jahre (MW  $\pm$  SD) an einem Diabetes. Der überwiegende Anteil der Diabetes Patienten litt an Typ 2 (97,6%). Lediglich drei Patienten gaben in der Anamnese einen Typ 1 Diabetes an.



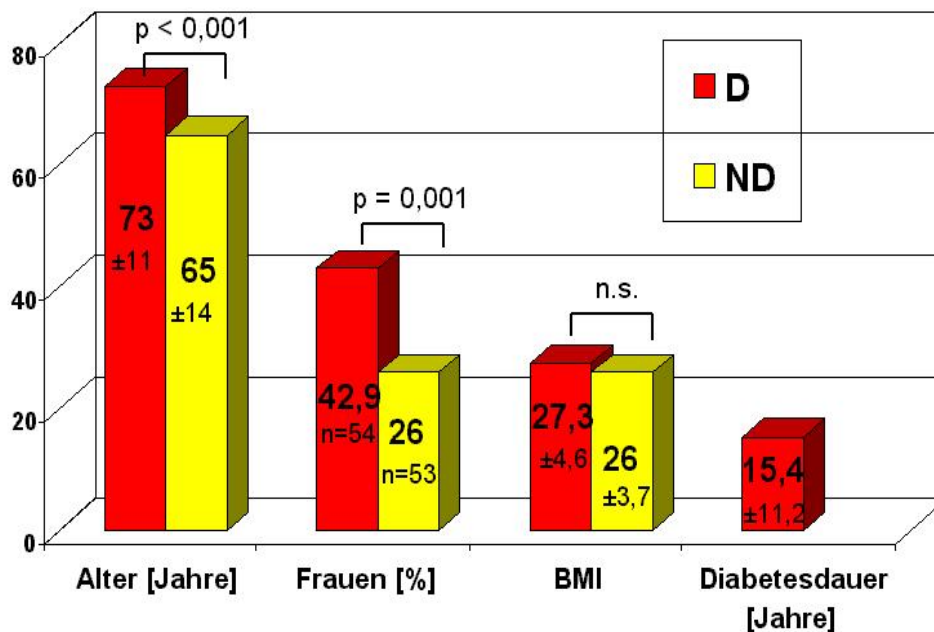


Abbildung 1: Alter, Frauenanteil, BMI und Diabetesdauer der Infarktpatienten

### 3.2 Diabetestherapie vor dem Ereignis „akuter Myokardinfarkt“

40% der Diabetespatienten erhielten orale Antidiabetika. Davon nahmen 33% Sulfonylharnstoffe, 10% Biguanide und 5% Acarbose ein. 23% der Diabetiker spritzten Insulin. 6% der Patienten mit Diabetes mellitus wurden diätetisch behandelt (Abbildung 2).

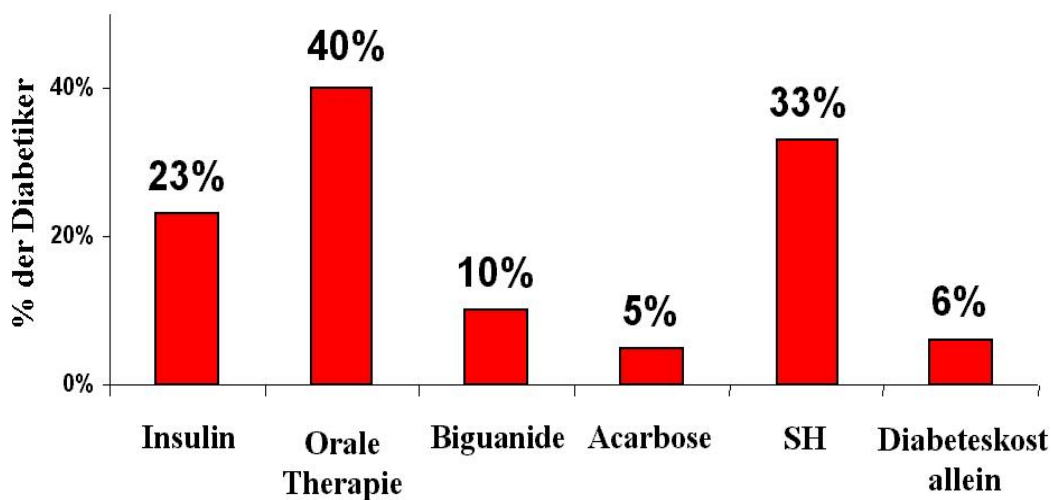


Abbildung 2: Diabetestherapie vor dem Ereignis „akuter Myokardinfarkt“

### **3.3 Blutzuckerspiegel zum Zeitpunkt der Aufnahme: Diabetiker vs. Nicht-Diabetiker und Verstorbene vs. Überlebende**

Der Aufnahmeblutzucker betrug bei den Diabetikern  $215\text{mg/dl} \pm 99\text{mg/dl}$  und der HbA1c lag bei  $7,3\% \pm 1,9\%$ . Nicht-Diabetiker wiesen zum Zeitpunkt der Aufnahme im Mittelwert einen Blutzuckerspiegel von  $115\text{mg/dl} \pm 26\text{mg/dl}$  ( $p < 0,001$ ) auf. Vergleicht man die Glucosespiegel bei Aufnahme der im Verlauf Verstorbenen mit denen der Überlebenden, so zeigte sich, dass Patienten, welche den Infarkt nicht überlebten, signifikant höhere Blutzuckerspiegel zum Zeitpunkt des akuten Geschehens aufwiesen (Verstorbene:  $191\text{mg/dl} \pm 95\text{mg/dl}$  vs. Überlebende  $149\text{mg/dl} \pm 80\text{mg/dl}$  ( $p < 0,001$ )). Diabetiker, die während des Krankenhausaufenthaltes verstarben, hatten einen Blutzuckerspiegel zum Zeitpunkt der Aufnahme von  $245\text{mg/dl} \pm 97\text{mg/dl}$ . Überlebende Diabetiker hatten bei Aufnahme einen Blutglucosespiegel von  $217\text{mg/dl} \pm 99\text{mg/dl}$  (n.s  $p = 0,069$ ).

Verstorbene Nicht-Diabetiker wiesen zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation einen Blutzuckerspiegel von  $127\text{mg/dl} \pm 29\text{mg/dl}$  auf v.s  $112\text{mg/dl} \pm 25\text{mg/dl}$  ( $p = 0,01$ ) bei überlebenden Nicht-Diabetiker

### 3.4 Co-Morbiditäten der Patienten mit akutem Myokardinfarkt

Abbildung 3 zeigt die Co-Morbidität bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern. Ihr ist zu entnehmen, dass Patienten mit Diabetes mellitus häufiger an einer Hypertonie litten (61,1% Diabetiker vs. 44,1% Nicht-Diabetiker ( $p=0,02$ )) als Patienten ohne Diabetes mellitus. Auch eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und Niereninsuffizienz als Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus war bei ihnen häufiger zu beobachten. So bestand bei 26,2% der Diabetiker eine pAVK im Vergleich zu 7,8% bei Nicht-Diabetikern ( $p<0,001$ ). Eine Niereninsuffizienz fand sich bei 32,5% der Diabetiker und bei 13,2% der Nicht-Diabetiker ( $p<0,001$ ) (Abbildung 3,4). Im Vergleich zu den Nicht-Diabetikern waren die Diabetiker jedoch seltener Raucher (27,0% vs. 46,1%,  $p<0,01$ ) (Abbildung 3).

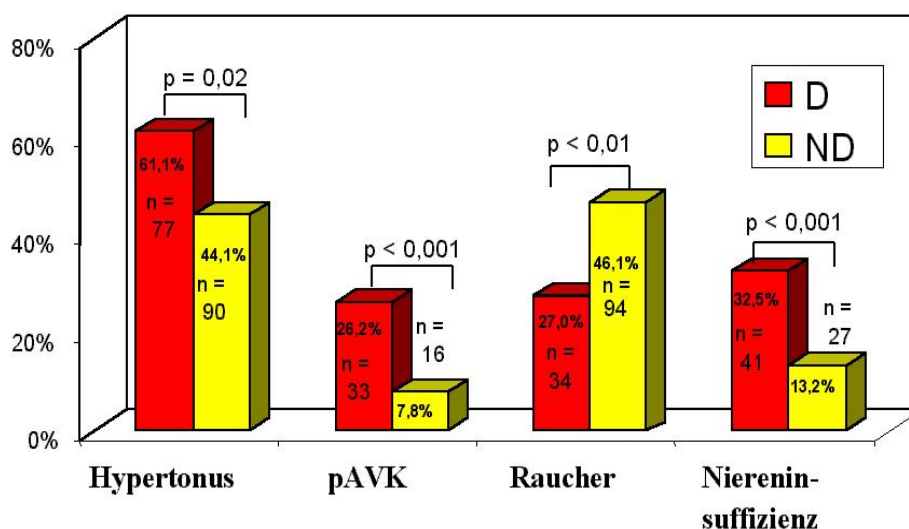


Abbildung 3: Co-Morbidität der Patienten mit akutem Myokardinfarkt

### 3.5 Proteinurie und Serumcreatinin bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt

Bei Diabetikern wurde häufiger eine Proteinurie beobachtet (26,5% vs.13,0% p= 0,041). Die Plasmacreatininwerte betragen 1,5mg/dl ± 1,0mg/dl bei Diabetikern und 1,1mg/dl ± 0,5mg/dl bei Nicht-Diabetikern (p<0,001) (Abbildung 4).

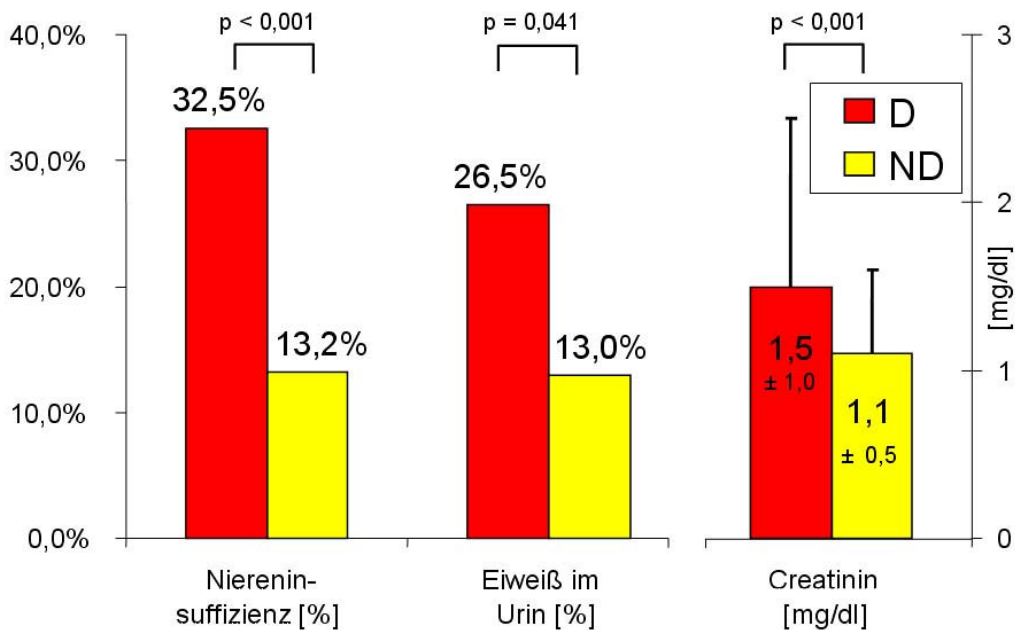


Abbildung 4: Nephropathie, Proteinurie und Serumcreatinin der Patienten mit akutem Myokardinfarkt

### 3.6 Kardiovaskuläre Befunde

Aus Abbildung 5, welche den Koronarstatus darstellt, geht hervor, dass bei Diabetikern häufiger eine koronare Herzerkrankung vor dem Infarkt bekannt war. Dies gilt für fast die Hälfte aller Diabetespatienten (47,2% vs. 32,5%; p= 0,028). Angina pectoris Beschwerden traten bei ihnen seltener auf als bei Patienten ohne Diabetes (58,9% vs. 82,3%, p<0,001).

Die Herzfrequenz der Myokardinfarktpatienten mit Diabetes war zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation höher als die der Nicht-Diabetiker (91/min ± 27/min bei Diabetikern und 82/min ± 23/min bei Nicht-Diabetikern; p<0,002).

Über ein Drittel der Diabetiker hatte bereits zu einem früheren Zeitpunkt einen Myokardinfarkt (36,5% vs. 19,6%;  $p = 0,001$ ). Anhand der bei 222 Patienten (67,3%) durchgeführten Koronarangiographien wurde beobachtet, dass in der Diabetikergruppe weniger häufig der Ramus circumflexus stenosierte war (31,9% vs. 43,1%;  $p < 0,05$ ). Es ließen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen für RIVA (42,9% vs. 50,5% ns.) und RCA (48,4% vs. 53,9%; ns.) feststellen. Auch die Lokalisation des Infarktes (Vorderwand 34,9% vs. 41,7%; ns., Hinterwand 52,4% vs. 52,0% ns.) wies keinen signifikanten Unterschied zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern auf. Ebenso war die Häufigkeit des Vorliegens einer Ein-, Zwei- oder Dreifäßerkrankung zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern nicht signifikant (Eingefäß- 39,0% vs. 47,0%, Zweigefäß- 33,0% vs. 28,0% und Dreifäßerkrankung 28,0% vs. 24,0%)

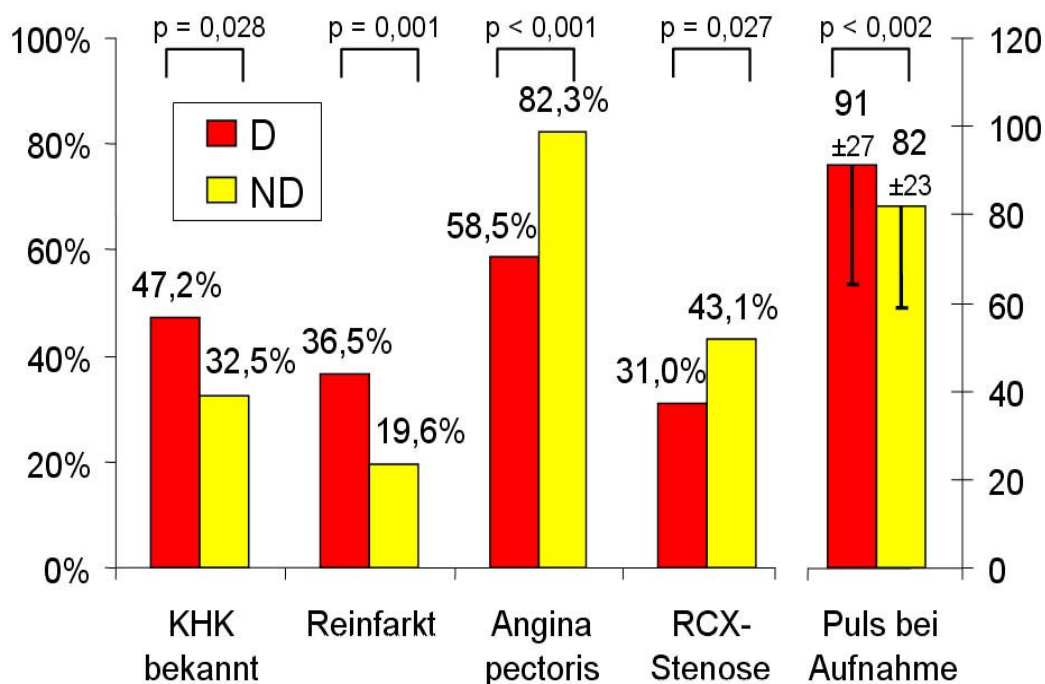


Abbildung 5: Kardiovaskuläre Befunde der Myokardinfarktpatienten

### 3.7 Revaskularisierung der stenosierten Koronararterien

Die Revaskularisierung der stenosierten Herzkranzgefäße erfolgte entweder mittels Fibrinolyse, PTCA (perkutane transluminale koronare Angioplastie), Stent, oder durch eine Bypass-Operation.

Bei den meisten Infarktpatienten ohne Diabetes mellitus wurde im Laufe ihres Krankenhausaufenthaltes eine Koronarangiographie durchgeführt. In der Gruppe der Diabetiker wurde dagegen nur bei etwa der Hälfte der Patienten eine Koronarangiographie veranlasst (50,8% Diabetiker vs. 77,5% Nicht-Diabetiker;  $p < 0,001$ ).

Zur Wiedereröffnung der verschlossenen Gefäße erhielten 21,4% der Diabetiker und 37,7% der Nicht-Diabetiker ( $p = 0,002$ ) noch am Aufnahmetag eine Akut-PTCA (Abbildung 6). Insgesamt wurde bei 38,1% der Patienten mit Diabetes und bei 62,3% der Patienten ohne Diabetes eine PTCA durchgeführt ( $p < 0,001$ ). Ein Stent zur Offenhaltung des betroffenen Gefäßes wurde bei 27% der Diabetiker und bei 44,1% ( $p = 0,002$ ) der Nicht-Diabetiker eingesetzt. Eine Lysetherapie erhielten 12,7% der Diabetiker und 13,2% der Nicht-Diabetiker (nicht signifikant) (Abbildung 6).

Bei 4% der Diabetiker und 3,9% der Nicht-Diabetiker wurde eine koronare Bypass-Operation durchgeführt (nicht signifikant) (Abbildung 6).

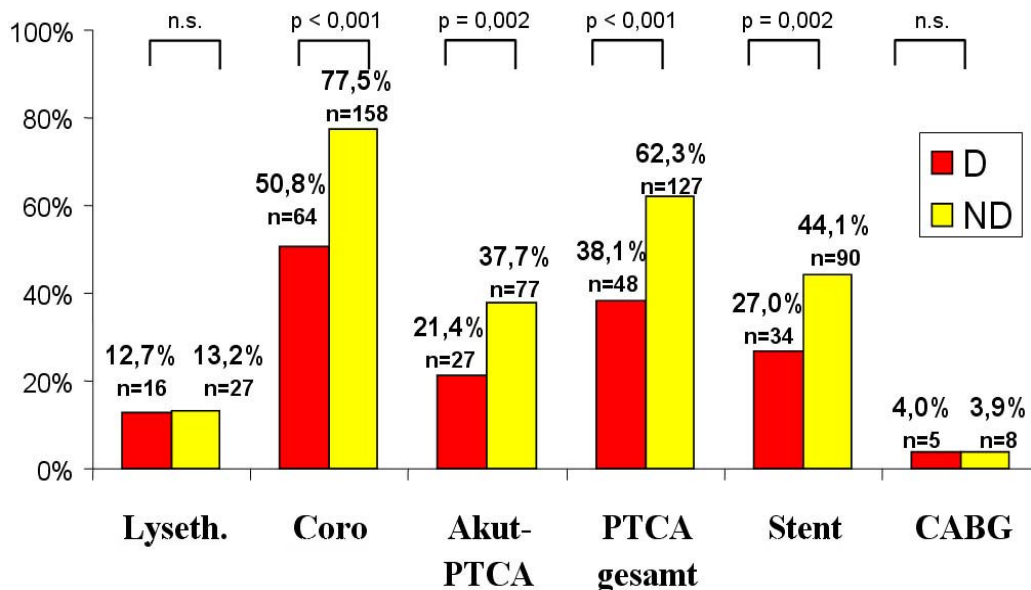


Abbildung 6: Revaskularisationsmaßnahmen bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern mit akutem Myokardinfarkt

### 3.8 Katecholamin- und Reanimationspflichtigkeit

Bezüglich des Infarktverlaufes musste bei Diabetikern eine höhere Komplikationsrate festgestellt werden als bei Nicht-Diabetikern. Dies zeigte sich an einer vermehrten Katecholamin- und Reanimationspflichtigkeit in ihrer Gruppe, obwohl die Größe ihrer Infarkte, gemessen an den Ckmax-Werten, sich nicht von denen der Nicht-Diabetiker unterschieden (Abbildung 7).

24% der Diabetiker und 11% der Nichtdiabetiker mussten reanimiert werden ( $p < 0,01$ ) und 29% vs. 12% ( $p < 0,001$ ) erhielten Katecholamine (Abbildung 7).

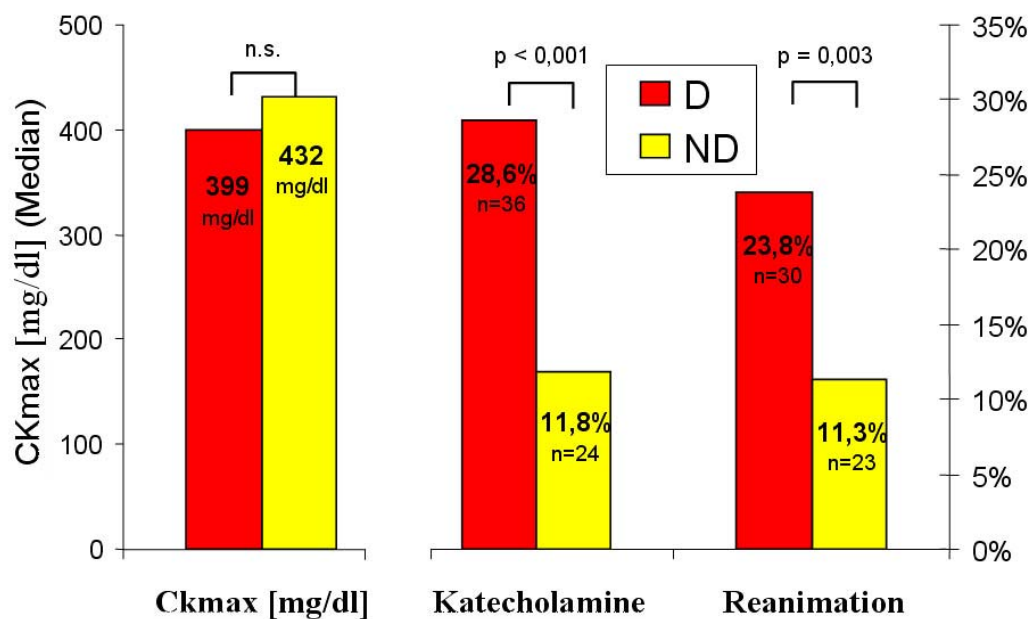


Abbildung 7: Ckmax und Häufigkeit von Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes

### 3.9 Hospitalletalität der Patienten mit akutem Myokardinfarkt

Die Hospitalletalität betrug insgesamt 21,2%, welche sich wie folgt aufteilen: 29,4% der Diabetiker und 16,2% der Nicht-Diabetiker sind im Laufe des Krankenhausaufenthaltes verstorben ( $p=0,004$ ).

Weiter wurde der Zeitpunkt der Letalität differenziert:  $< 24h$  und  $\geq 24h$  nach Aufnahme. Insgesamt starben 8,5% der Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden und 12,7% nach 24 Stunden. Bei separater Betrachtung der Diabetes- und Nicht-Diabetesgruppe stellt man fest, dass 13,5% der Diabetiker bereits innerhalb der ersten 24 Stunden im Krankenhaus verstarben, vs. 5,4% der Nicht-Diabetiker ( $p=0,01$ ). In den weiteren Tagen verstarben 15,9% der Diabetiker vs. 10,8% der Nicht-Diabetiker (n.s.) (Abbildung 8).

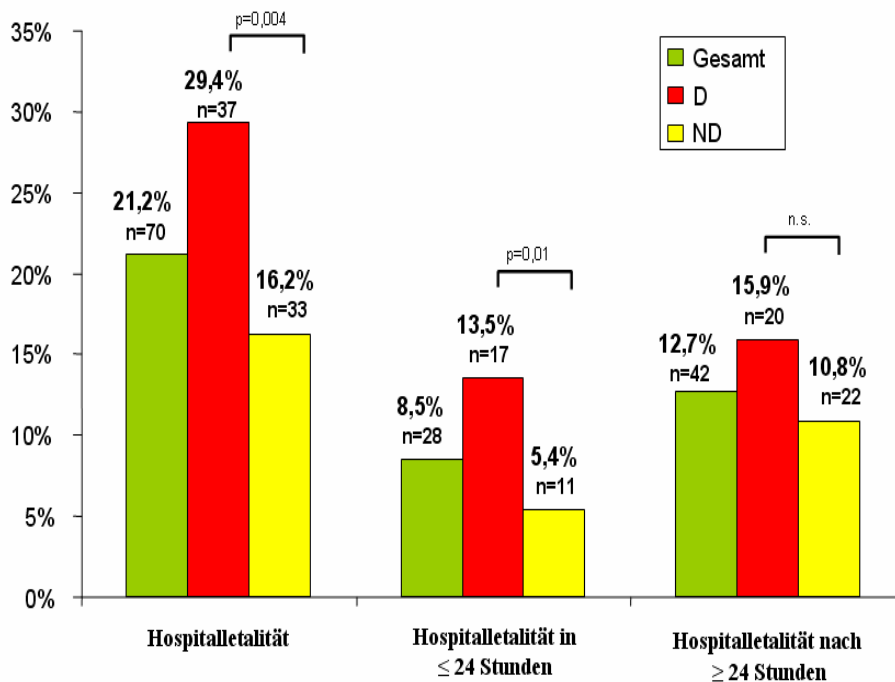


Abbildung 8: Hospitalletalität der Myokardinfarktpatienten



Außerdem zeigte sich, dass Diabetespatienten, die im Krankenhaus verstarben, älter waren als diejenigen, die überlebten ( $75,7 \pm 9,3$  vs.  $71,3 \pm 10,9$ ;  $p < 0,05$ ).

### 3.10 CRP und Hospitalletalität bei akutem Myokardinfarkt

Berücksichtigt man den Entzündungsparameter CRP (C-reaktives Protein), so konnte man beobachten, dass dieser bei Patienten, die den akuten Myokardinfarkt nicht überlebten, stärker erhöht war als bei den Überlebenden (Abbildung 9).

Diabetiker, welche den Myokardinfarkt überlebten, wiesen im Mittelwert ein CRP von  $45 \text{ mg/dl} \pm 62 \text{ mg/dl}$  auf, im Gegensatz zu den Verstorbenen, die einen CRP-Wert von  $91 \text{ mg/dl} \pm 78 \text{ mg/dl}$  ( $p < 0,001$ ) zeigten. Ein ähnliches Bild ergab sich für die Nicht-Diabetiker:  $39 \text{ mg/dl} \pm 59 \text{ mg/dl}$  vs.  $92 \text{ mg/dl} \pm 55 \text{ mg/dl}$  ( $p = 0,006$ ) (Abbildung 9).

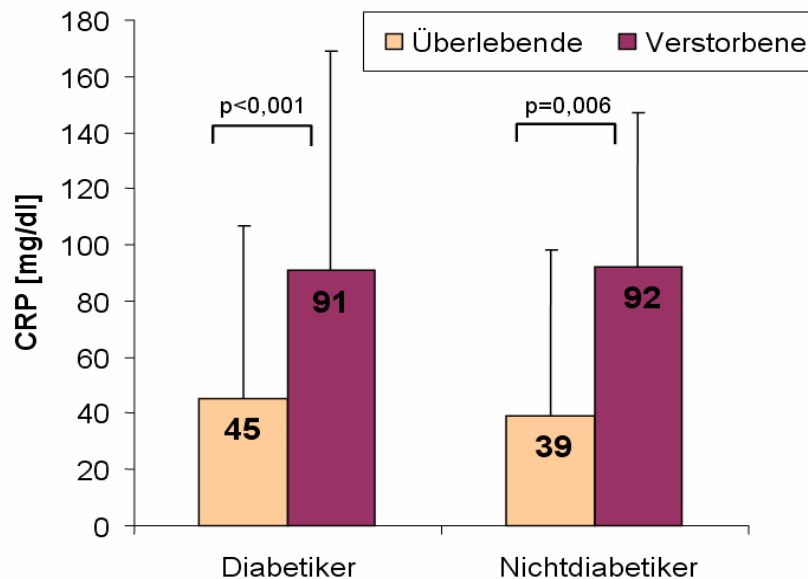


Abbildung 9: CRP und Letalität

### 3.11 Niereninsuffizienz und Hospitalletalität bei akutem Myokardinfarkt

Eine erhöhte Letalität fand sich außerdem bei Patienten mit einer vorliegenden Proteinurie und/oder einem erhöhten Serumcreatinin (Abbildung 10). In der Gruppe der überlebenden Diabetiker litten 21% an einer Proteinurie, im Vergleich zu 50% der verstorbenen Diabetiker ( $p=0,018$ ). Unter den Nicht-Diabetikern fanden sich 9% der Überlebenden mit Proteinurie vs. 41% unter den Verstorbenen ( $p<0,001$ ). Die Creatinin-Werte lagen im Mittelwert bei den überlebenden Diabetikern bei  $1,3\text{mg/dl} \pm 0,5\text{mg/dl}$  vs.  $2,2\text{mg/dl} \pm 1,6\text{mg/dl}$  ( $p<0,001$ ) bei den Verstorbenen. Überlebende Nicht-Diabetiker hatten im Durchschnitt ein Creatinin von  $1,1\text{mg/dl} \pm 0,3\text{mg/dl}$  im Vergleich zu den verstorbenen Nicht-Diabetikern, die im Mittelwert ein Creatinin von  $1,5\text{mg/dl} \pm 0,8\text{mg/dl}$  ( $p<0,001$ ) aufwiesen (Abbildung 10).

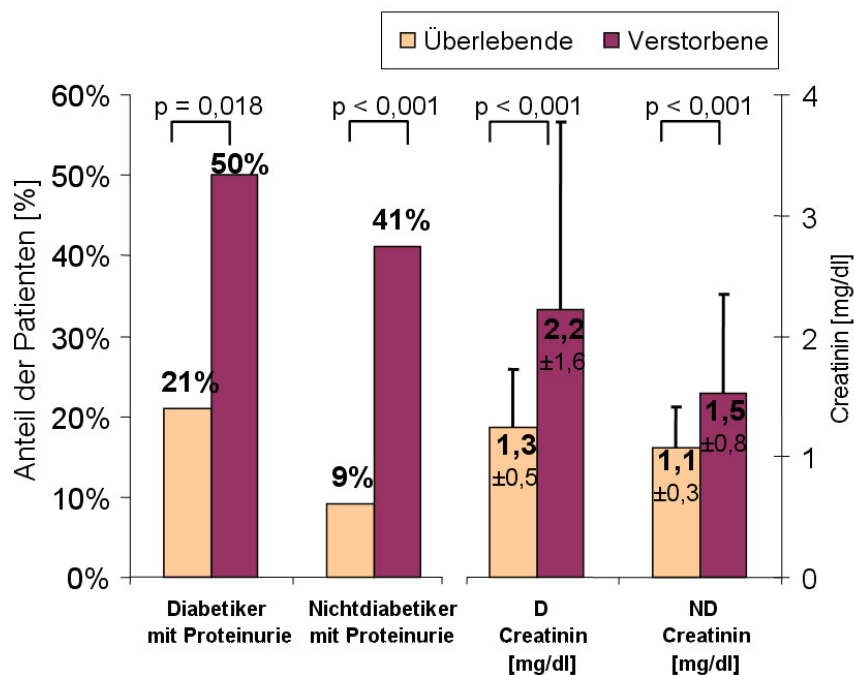


Abbildung 10: Proteinurie, Serumcreatinin und Letalität der Myokardinfarktpatienten

### 3.12 Kumuliertes Hospitalletalitätsrisiko

Betrachtet man Diabetiker mit einem CRP-Wert  $> 10\text{mg/dl}$  und Diabetiker mit einem CRP  $> 10\text{mg/dl}$  + einem Creatininwert  $> 1,5\text{mg/dl}$ , so ergibt sich für diese beiden Gruppen ein kumuliertes Hospitalletalitätsrisiko von 35,1% bzw. von 55,2% (Abbildung 11).

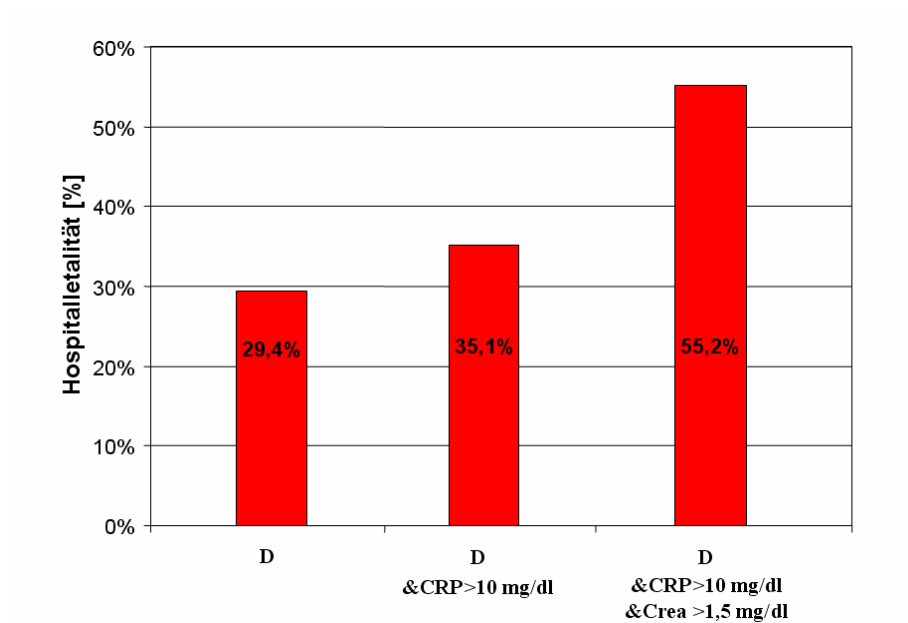


Abbildung 11: Kumuliertes Hospitalletalitätsrisiko der Diabetiker

### 3.13 Entlassungsmedikation

Die Entlassungsmedikation der überlebenden Patienten teilte sich wie folgt auf:

Diabetiker erhielten zu 80% ASS, 49% Clopidogrel (Iscover), 76% Nitrate, 61% erhielten CSE-Hemmer. 90% der Nicht-Diabetiker bekamen ASS, 64% Clopidogrel 78% Nitrate und 68% CSE-Hemmer (Abbildung 12a). Des Weiteren wurden 68% der Diabetiker Diuretika, 83%  $\beta$ -Blocker, 74% ACE-Hemmer und 1% Ca-Antagonisten empfohlen. Nicht-Diabetikern erhielten zu 42% Diuretika, 87%  $\beta$ -Blocker, 61% ACE-Hemmer und 4% Ca-Antagonisten (Abbildung 12b).

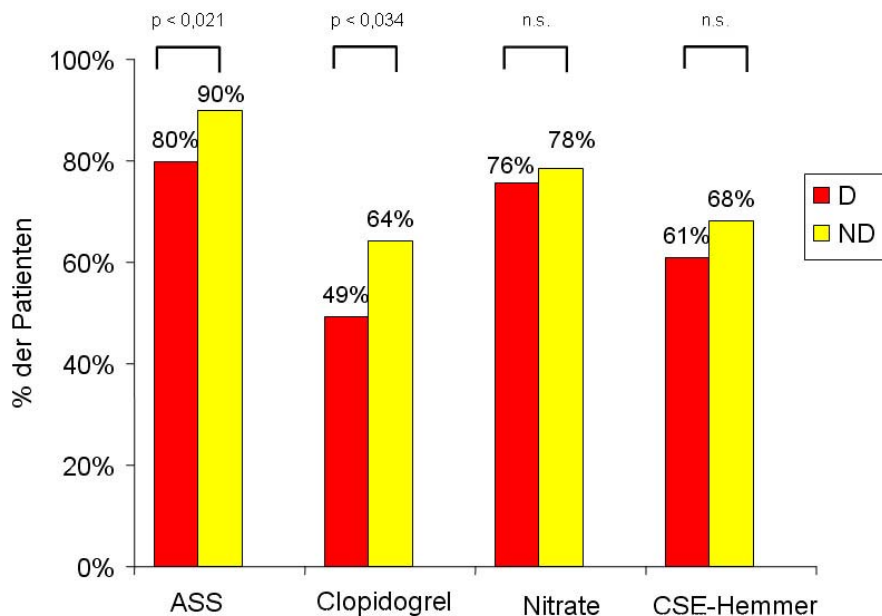
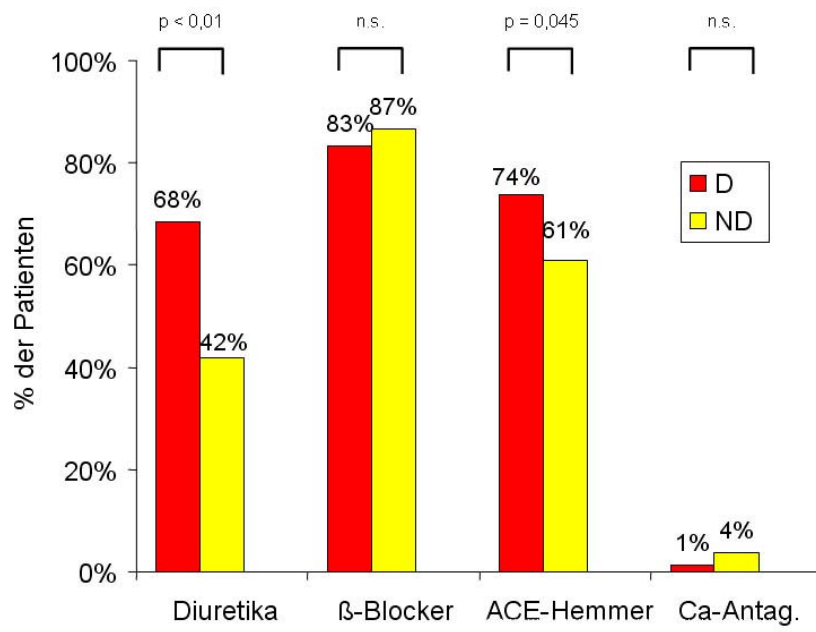


Abbildung 12a: Entlassungsmedikation der Myokardinfarktpatienten



**Abbildung 12b: Entlassungsmedikation der Myokardinfarktpatienten**

## **4. Diskussion**

Mehr als ein Drittel der Patienten, die im Jahre 1999 auf die Intensivstation des Krankenhauses München-Schwabing mit der Diagnose „akuter Myokardinfarkt“ aufgenommen wurden, waren Diabetiker (38%).

Die Gesamthospitalletalität betrug bei Diabetikern 29,4% vs. 16,2% bei Nicht-Diabetikern.

Die Hospitalletalität während der ersten 24 Stunden nach Aufnahme war bei Diabetikern 2,5 mal höher als bei Nicht-Diabetikern (13,5% vs. 5,4%).

Das Auftreten von Angina pectoris Beschwerden war bei Diabetikern seltener zu beobachten als bei Nicht-Diabetikern (58,5% vs. 82,3%). In der Gruppe der Diabetiker war im Vorfeld häufiger eine Koronare Herzerkrankung bekannt (47,2% vs. 32,5%) und es lag öfter ein Reinfarkt vor als bei Nicht-Diabetikern (36,5% vs. 19,6%).

Reanimationsmaßnahmen mussten bei Diabetikern doppelt so häufig getroffen werden wie bei Nicht-Diabetikern (23,8% vs. 11,3%). Außerdem zeigten Diabetiker häufiger eine Proteinurie, eine periphere AVK und eine arterielle Hypertonie.

Bei den verstorbenen Patienten (Diabetiker und Nicht-Diabetiker) konnten im Vergleich zu den Patienten, die den akuten Myokardinfarkt überlebten, im Mittelwert höhere Creatinin und/oder CRP (C-reaktives Protein) Werte beobachtet werden.

### **4.1 Hospitalletalität**

Die vorliegenden Daten haben ergeben, dass die Hospitalletalität bei Diabetikern mit akutem Myokardinfarkt fast doppelt so hoch ist wie bei Nicht-Diabetikern. Die MONICA-Augsburg-Studie (MONICA = MONItoring of Trends and Determinantes in Cardiovascular Diseases) zeigte für die Augsburger Bevölkerung ebenfalls eine doppelt so hohe Gesamthospitalmortalität bei Diabetikern mit akutem Myokardinfarkt (57). Auch in weiteren Studien wurde eine fast zweifach erhöhte Hospitalmortalität beobachtet (1,7,8,58,70,78).

Wie die vorliegende Studie deutlich zeigt, sind Diabetiker in den ersten 24 Stunden besonders gefährdet (< 24h Letalität 13,5% vs. 5,4%,  $p=0,01$ ). In der MONICA-Augsburg-Studie wurden im Vergleich zur vorliegenden Studie jedoch nur Charakteristika von den Patienten erfasst, welche die ersten 24 Stunden nach der

Krankenhausaufnahme überlebten. Das bedeutet, Patienten, die innerhalb der ersten 24 Stunden verstorben sind wurden aus der weiteren Analyse der Studie ausgeschlossen (57).

#### **4.2 Infarktgröße**

Verschiedenen Studien zufolge erleiden Diabetiker, gemessen an den maximal erreichten Enzymerhöhungen für die Creatinin-Kinase, keine größeren Infarkte als Nicht-Diabetiker (16,36,40,45,49,52,78,80,99).

Die vorliegenden Daten zeigen ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der Infarktgröße bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern, gemessen an der Ckmax (Ckmax 399mg/dl vs. 432mg/dl n.s).

Die höhere Sterblichkeit der Diabetiker nach einem akuten Myokardinfarkt kann demnach nicht durch eine unterschiedliche Größe des Infarktareals bedingt sein .

#### **4.3 Schmerzsymptomatik**

Mögliche Gründe für die schlechtere Prognose könnten dadurch bedingt sein, dass bei Diabetikern aufgrund einer autonomen Neuropathie die Schmerzwahrnehmung vermindert ist (74,88). Dadurch bleiben typische Symptome des Infarktes aus oder machen sich nur gering bemerkbar (74,88). Die vorliegenden Daten haben gezeigt, dass nur 59% der Diabetiker Angina pectoris Beschwerden angaben vs. 82,3% der Nichtdiabetiker ( $p < 0,001$ ). Die GUSTO Iib-Studie fand keinen Unterschied in der AP-Häufigkeit bei Patienten mit oder ohne Diabetes (33). Allerdings wurde nicht zwischen einem akuten Auftreten der Beschwerden unmittelbar vor bzw. während des Infarktes und AP-Beschwerden im weiteren Zeitraum vor dem Infarkt unterschieden. Die Zeitspanne vom Beginn der Symptome bis zur Aufnahme ins Krankenhaus war in dieser Studie bei Diabetikern signifikant länger als bei Nicht-Diabetikern (133min vs. 110min,  $p = 0,0005$ ) und damit auch die Zeit bis zum Beginn einer Revaskularisationstherapie (231min vs. 200min,  $p = 0,0005$ ) (33). Diese Zeitverzögerung könnte dennoch ein indirekter Hinweis auf eine verminderte Schmerzwahrnehmung sein (111).

#### 4.4 Metabolische Faktoren

Durch eine vermehrte Verstoffwechslung von freien Fettsäuren und Ketonkörpern kommt es während eines akuten Myokardinfarktes zu einer Calciumüberladung der Zellen, welche toxisch auf die Myozyten wirkt (80). Außerdem benötigt der Fettsäuremetabolismus vermehrt Sauerstoff. Die energetisch günstigere Glucoseoxidation ist dagegen herabgesetzt (55,80,86). Aufgrund des „Insulinmangels“ ist die Glucoseaufnahme in die Zelle vermindert. Gerade um die myocardiale Funktion während eines akuten Infarktes aufrecht zu halten, braucht die Zelle vermehrt Glucose. Da jedoch bei Diabetikern die Glucoseaufnahme vermindert ist, ist auch die kompensatorische Kapazität des Nicht-Infarktgewebes herabgesetzt (16,55,111). Echokardiographische Untersuchungen haben bei Patienten mit einer insuffizienten Sauerstoffversorgung des Herzens gezeigt, dass man durch Insulingabe und der damit verbundenen gesteigerten Glucoseaufnahme in die Zelle die Leistung des Herzmuskels verbessern kann (95). Außerdem wird der Sauerstoffbedarf des Muskels durch die Reduktion der freien Fettsäuren vermindert.

Ferner beeinflusst auch der Glucosespiegel bei Aufnahme und HbA1c, die Prognose des Infarktes (5,19). Diabetiker wiesen in der vorliegenden Studie im Mittelwert eine Glucosekonzentration von  $225 \pm 99\text{mg/dl}$  vs.  $114 \pm 26\text{mg/dl}$  ( $p < 0,001$ ) und ein HbA1c von  $7,3 \pm 1,9\%$  vs.  $5,3 \pm 0,6\%$  ( $p < 0,05$ ) auf. Betrachtet man die Glucosespiegel der Infarktpatienten in der gesamten Gruppe separat für die Überlebenden und Verstorbenen, so zeigte sich, dass die Überlebenden einen Blutzuckerspiegel von  $149\text{mg/dl} \pm 80\text{mg/dl}$  bei Aufnahme hatten, im Gegensatz zu den Verstorbenen, die eine Glucosewert von  $191\text{mg/dl} \pm 95\text{mg/dl}$  ( $p < 0,001$ ) aufwiesen. Unter den Diabetikern hatten die Überlebenden einen Blutzuckerwert bei Aufnahme von  $217\text{mg/dl} \pm 99\text{mg/dl}$  vs. Verstorbene  $245\text{mg/dl} \pm 97\text{mg/dl}$  n.s. Die überlebenden Nicht-Diabetiker zeigten im Mittelwert bei Aufnahme eine Glucosekonzentration von  $112\text{mg/dl} \pm 25\text{mg/dl}$  vs. verstorbene Nicht-Diabetiker  $127\text{mg/dl} \pm 29\text{mg/dl}$  ( $p = 0,01$ ).

Nach einer Metaanalyse von 20 Studien, welche mehr als 95.000 Nicht-Diabetiker einschloss, besteht eine Beziehung zwischen kardiovaskulären Ereignissen und prä- bzw. postprandialen Blutzuckerwerten (10).



## 4.5 Koronare Makroangiopathie

Ein weiterer Grund für die schlechtere Prognose der Diabetiker nach einem Myokardinfarkt besteht darin, dass die Gefäßveränderungen bei ihnen erstens schwerer und diffuser sind und zweitens in einem früheren Alter beginnen. Dies wird von großen Angiographiestudien bestätigt (4,7,29,60,72,78,96,110). So zeigte die GUSTO-I Studie, dass 32% der angiographisch untersuchten Diabetiker an einer 2-Gefäßerkrankung und 31% an einer 3-Gefäßerkrankung litten vs. 28% bzw. 21% der Nicht-Diabetiker (60).

In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit einer Ein-, Zwei- oder Dreigefäßerkrankung zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern festgestellt werden. Unter den angiographierten Patienten litten 39% der Diabetiker vs. 47% der Nicht-Diabetiker an einer Eingefäß- (ns.), 33% vs. 28% an einer Zwei- (ns.) und 28% vs. 24% an einer Dreigefäßerkrankung (ns.).

Unsere Ergebnisse haben gezeigt, dass bei Diabetikern weniger häufig der Ramus circumflexus stenosierte war (31,9% vs. 43,1%;  $p < 0,05$ ). Für die RIVA bzw. RCA zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Stenosierungsrate (RIVA: 42,9% vs. 50,5%; ns. RCA: 48,4% vs. 53,9%; ns.). Auch die Lokalisation des Infarktes (Vorderwand/Hinterwand) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern.

Die Zusammensetzung der Koronarplaques ist bei Diabetikern verändert. Ihr Gehalt an Cholesterin, Calcium und PAS-positiven Material ist höher als bei Nicht-Diabetikern (50). Ihre Anhäufung im Kollagen der Gefäße führt zu einer Veränderung der mechanischen Eigenschaften des Kollagens im Sinne einer reduzierten Compliance der Gefäße (39,68). Eine erniedrigte Compliance der Arterien beeinflusst wiederum die linksventrikuläre Funktion und den koronaren Blutfluss und führt zu einer systolischen Hypertension. Weiter weisen die Plaques der Diabetiker eine erhöhte Rupturneigung auf (80).

#### **4.6 Alter**

Des Weiteren könnte das höhere Alter der Diabetespatienten zum Zeitpunkt des Myokardinfarktes einen Einfluss auf die höhere Hospitalmortalität haben. Mit zunehmendem Alter steigt die Wahrscheinlichkeit, dass weitere Begleiterkrankungen vorliegen, welche die Prognose ungünstig beeinflussen. Unsere Studie hat ergeben, dass Diabetiker im Durchschnitt  $73 \pm 11$  Jahre alt waren im Gegensatz zu Nicht-Diabetikern, die  $65 \pm 14$  Jahre aufwiesen ( $p < 0,001$ ). Auch anderen Studien belegen diese Beobachtung (7,11,56,63,98).

#### **4.7 Diabetische Kardiomyopathie**

Ein weiterer wichtiger Grund für die ungünstigere Prognose der Diabetiker ist die „Diabetische Kardiomyopathie“. Im Rahmen der Framingham-Studie wurde beobachtet, dass bei Diabetikern eine deutlich höhere Inzidenz der dekompensierten Herzinsuffizienz vorlag, unabhängig von einer Hypertonie oder einer koronaren Herzerkrankung (43,93).

Aufgrund einer gestörten systolischen Funktion des vitalen Restgewebes kommt es häufig zum Pumpversagen (7,29,80,99). Außerdem findet sich erstens ein verminderter frühdiastolischer Füllungsfluss, zweitens ein reduziertes enddiastolisches Volumen und drittens eine vermehrte linksventrikuläre Wanddicke (24,83,99). Diesen diastolischen Funktionsstörungen liegt eine interstitielle Myokardfibrose zugrunde, welche anhand von Myokardbiopsien nachgewiesen werden konnte (21).

Die vorliegenden Daten zeigen, dass bei 28,6% der Diabetiker und 11,8% der Nicht-Diabetiker ein katecholaminpflichtiges Pumpversagen auftrat ( $p < 0,001$ ). Reanimiert wurden 23,8% der Diabetiker vs. 11,3% der Nicht-Diabetiker ( $p = 0,003$ ).

#### **4.8 Kardiale autonome Dysfunktion**

Die Auswertung der vorliegenden Daten zeigt, dass Diabetiker zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation eine signifikant höhere Herzfrequenz und seltener Angina pectoris Beschwerden hatten als Nicht-Diabetiker (91/min vs. 82/min,  $p < 0,002$ ; AP-Beschwerden 59,0% der Diabetiker v.s 82,3% der Nicht-Diabetiker;  $p < 0,001$ ).

Weiter kommt es durch die Diabetes assoziierte kardiale autonome Dysfunktion – neben der zuvor beschriebenen verminderten Schmerzwahrnehmung – zu einem Ungleichgewicht in der sympathischen und parasympathischen Regulation. Ein erhöhter Sympathikotonus führt zu einer Herzfrequenzsteigerung, einer Erhöhung des Gefäßtonus und zu einer Arrhythmieneigung (36,93). Eine erhöhte Herzfrequenz führt zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf und der gesteigerte Gefäßtonus reduziert den myokardialen Blutfluss. Des Weiteren wird die Herzfrequenzvariabilität durch die kardiale autonome Dysfunktion eingeschränkt (89). Diese Veränderungen sind mit einer erhöhten Mortalität verbunden (18,92,112).

Sensitive szintigraphische Verfahren lassen erkennen, dass Störungen der autonomen Innervation weit häufiger auftreten als durch indirekte kardiale Funktionstests detektiert werden (18,89,92,112).

#### **4.9 Endotheliale Dysfunktion**

Störungen in der Funktion des vaskulären Endothels, welches eine zentrale Rolle bei der Regulation des Blutflusses spielt, sind bei Diabetikern häufig. Diese endotheliale Dysfunktion hat zur Folge, dass Diabetiker eine verminderte vasodilatorische Reserve haben (9,41,75,80,100), welches bereits bei einer gestörten Glucosetoleranz beobachtet wird (9). Diese Veränderungen tragen dazu bei, dass die Anpassungsfähigkeit der myokardialen Durchblutung in Belastungssituationen vermindert ist. Durch die Funktionsstörung des Endothels kommt es zu einer endothelabhängigen Reduktion des myokardialen Blutflusses. Durch ein vermehrtes Anfallen von freien Radikalen bei einer Hyperglycämie kommt es zu einer verstärkten Inaktivierung von NO und damit zu einer Einschränkung der Vasodilatation. Diese verstärkte NO-Inaktivierung kommt ua. als Ursache der endothelialen Dysfunktion in Betracht (34).

#### 4.10 Nephropathie und Proteinurie

Zu den zuvor beschriebenen Veränderungen des diabetischen Herzens kommt hinzu, dass sich bei Diabetikern häufig eine Nephropathie findet, welche eine hohe Koinzidenz mit der KHK aufweist. In der vorliegenden Studie litten 32,5% der Diabetiker und 13,2% der Nicht-Diabetiker bereits an einer Niereninsuffizienz ( $p < 0,001$ ). Bei 26,5% der Diabetiker und 13% der Nicht-Diabetiker fand sich eine erhöhte Eiweißausscheidung ( $p = 0,041$ ). Es wird beschrieben, dass schon eine geringe Albuminurie mit einer deutlich gesteigerten Herz-Kreislauf-Mortalität einhergeht (25,73). Eine Studie aus Finnland berichtet, dass Typ 1 Diabetiker, die an einer Proteinurie litten, in 43% der Fälle zusätzlich eine koronare Herzerkrankung hatten. Dagegen fand sich bei nur 7% der Diabetiker ohne Proteinurie eine koronare Herzerkrankung (105).

Zwei weitere Studien aus Cleveland, Ohio (59,67), die den Einfluss der Proteinurie auf die Prognose nach koronarer Bypass-Operation bzw. nach PTCA untersucht haben, berichten ebenfalls, dass Patienten mit Proteinurie häufiger an einer Mehrgefäßerkrankung litten (67).

Bezüglich der Prognose ergaben diese Studien, dass Diabetiker mit Proteinurie nach einem koronaren Bypass eine höhere 5jahres-Mortalität aufwiesen als Diabetiker ohne Proteinurie (20,2% ohne Proteinurie, 27,9% mit geringer Proteinurie und 37,9% mit hoher Proteinurie  $p < 0,001$ ) (67). Auch die 2jahres-Mortalität zeigte nach perkutaner Koronarintervention einen Zusammenhang mit dem Vorliegen und dem Schweregrad einer Proteinurie (59). So lag die 2jahres-Mortalität bei Patienten ohne Proteinurie bei 9,1%, mit geringer Proteinurie bei 16,2% und mit hoher Proteinurie bei 43,1% ( $p < 0,001$ ).

Die „WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes“ berichtet über ein bis zu vierfach erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko bei Diabetikern mit Proteinurie im Vergleich zu Diabetikern ohne Proteinurie (97).

In unsere Studie haben 50% ( $p = 0,018$ ) der Diabetiker mit Proteinurie sowie 41% ( $p < 0,001$ ) der Nicht-Diabetiker mit Proteinurie den Myokardinfarkt nicht überlebt. Dieses Ergebnis zeigt eindrücklich, welchen negativen Einfluss die Proteinurie auf die Prognose des Myokardinfarktes hat- auch bei nicht-diabetischen Patienten.

Warum Diabetiker mit Proteinurie ein noch höheres Mortalitätsrisiko aufweisen, ist zur Zeit noch nicht genau bekannt. Es wird postuliert, dass die Albuminurie der Ausdruck einer generalisierten endothelialen Schrankenstörung sei, die an arteriellen Gefäßen zur Beschleunigung der Arteriosklerose führt (97).

In der Gruppe der verstorbenen Diabetiker lagen die Creatininwerte bei  $2,2\text{mg/dl} \pm 1,6\text{mg/dl}$  (vs. Überlebende  $1,3\text{mg/dl} \pm 0,5\text{mg/dl}$ , ( $p < 0,001$ )), bei den verstorbenen Nicht-Diabetikern bei  $1,5\text{mg/dl} \pm 0,8\text{mg/dl}$  (vs. Überlebende  $1,1\text{mg/dl} \pm 0,3\text{mg/dl}$ , ( $p < 0,001$ )).

Diese Werte zeigen, dass die bei Diabetikern vorliegende Nephropathie ausgeprägter ist. Aufgrund dessen sollte bei Diabetikern mit akutem Myokardinfarkt ein besonderes Augenmerk auf die Nierenfunktion gerichtet werden. Dies gilt selbstverständlich auch für Nicht-Diabetiker, denn auch für sie ist die Albuminurie als ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse anzusehen (26). Ebenso steht bei Ihnen die Häufigkeit von kardiovaskulären Ereignissen in einem direkten Verhältnis zum Serumcreatinin, so dass ein grenzwertig erhöhtes Serumcreatinin bereits als Warnzeichen angesehen werden könnte (65).

Wie die HOPE-Studie (Heart Outcomes Prevention Evaluation) berichtet, verzögern ACE-Hemmer (Ramipril) die Entwicklung einer Proteinurie, senken das Mortalitätsrisiko und reduzieren das Neuauftreten eines Diabetes mellitus (37,38).

Diese Beobachtungen sollten Anlass dazu geben, Risikopatienten frühzeitig mit ACE-Hemmern zu therapieren.

#### **4.11 C-reaktives Protein**

Des Weiteren lässt sich an unserer Studie beobachten, dass das C-reaktive Protein (CRP) bei Patienten, die an dem akuten Myokardinfarkt verstarben, signifikant höher war als bei denen, die überlebten.

Verstorbene Diabetiker wiesen einen CRP-Wert von  $91\text{mg/dl}$  auf im Gegensatz zu  $45\text{mg/dl}$  ( $p < 0,001$ ) bei den überlebenden. Nicht-Diabetiker, die verstarben, hatten im Durchschnitt einen CRP-Wert von  $92\text{mg/dl}$  im Gegensatz zu  $39\text{mg/dl}$  bei den überlebenden Nicht-Diabetikern ( $p < 0,001$ ).

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass dem CRP-Wert eine prognostische Bedeutung zukommt. Zwei Studien aus Boston berichten, dass die Häufigkeit von koronaren Ereignissen mit der Höhe des CRP-Spiegels korreliert (84,85). Ein erhöhter CRP-Wert kann somit als wesentliches Merkmal akuter koronarer Ereignisse angesehen werden.

Eine dieser Studien untersuchte zwölf verschiedene Risikomarker anhand von 28.263 „gesunder“, menopausaler Frauen. Diese Marker waren u.a. CRP, Serum Amyloid A, Interleukin-6, Homocystein, Cholesterin und Lp(a)lipoprotein. Es stellte sich heraus, dass dem CRP-Wert im Hinblick auf die Entwicklung eines koronaren Ereignisses die größte prognostische Bedeutung zukam (84).

Die zweite Studie untersuchte, inwieweit eine Statintherapie Patienten mit einem erhöhten CRP-Wert vor einem Herzinfarkt bewahrt. In die Studie wurden insgesamt 5742 Patienten aufgenommen, die keine übermäßig erhöhten LDL-Werte aufwiesen. Diabetiker wurden ausgeschlossen. Die Beobachtungszeit betrug fünf Jahre.

Die Untersuchung ergab, dass Statine bei Patienten mit einem hohen CRP-Wert den CRP-Spiegel, unabhängig von ihrem lipidsenkendem Effekt, signifikant nach einem Jahr um 14,8% verringert haben ( $p < 0,001$ ) und damit auch die Rate koronarer Ereignisse während der fünfjährigen Beobachtungszeit in dieser Patientengruppe zurückgegangen war (NNT, 43;  $p = 0,02$ ) (85).

Warum Statine den Gehalt an CRP im Blut verringern, ist zurzeit noch nicht geklärt. Man nimmt an, dass sie inflammatorische Prozesse, die an der Entstehung von koronaren Ereignissen beteiligt sind, unterdrücken und damit zu einer größeren Stabilität der Plaques beitragen (85).

In einer experimentellen Untersuchung konnte nachgewiesen werden, dass nach einer vierwöchigen Statinbehandlung der CRP-Spiegel der Probanden reduziert werden konnte und die Abnahme der CRP-Konzentration wiederum mit einer Verbesserung der Endothelfunktion korrelierte, was durch Flussmessungen am Unterarm der Probanden ermittelt wurde (14).

Diese Beobachtungen sollten dazu veranlassen, Patienten mit einem erhöhten CRP-Spiegel, dem keine akute entzündliche Erkrankung zugrunde liegt, als KHK-gefährdet anzusehen. Ist es bereits zum Infarkt gekommen, kann die Entwicklung des CRP-Spiegels Informationen zur Prognose des Patienten liefern.

#### **4.12**

### **Revaskularisierung und Stoffwechseleoptimierung in der Akuttherapie des Myokardinfarktes**

In erster Linie sollten diagnostische und therapeutische Akutinterventionen bei Diabetikern mit einem akuten Myokardinfarkt intensiviert werden. Wie die vorliegende Studie zeigt, wurden bei Diabetikern seltener eine Koronarangiographie, PTCA oder eine Stent-Implantation durchgeführt (Koronarangiographie: 51% vs. 78% ( $p < 0,001$ ), Akut-PTCA: 21% vs. 38% ( $p = 0,002$ ), PTCA insgesamt: 38% vs. 62% ( $p < 0,001$ ), Stent: 27% vs. 44% ( $p = 0,002$ )). Wie auch von Norhammer et al. berichtet, liegt bezüglich der Akutinterventionen eine Unterversorgung der Diabetiker nach einem akuten Myokardinfarkt vor (76). Durch eine Intensivierung dieser Maßnahmen könnte die Häufigkeit der Hospitalletalität der Diabetiker gesenkt werden.

#### **4.12.1 Lysetherapie**

Die Lysetherapie hat sich als eine gute Methode zur Öffnung eines verschlossenen Gefäßes erwiesen. „tPA“ (tissue plasminogen aktivator) eignet sich besonders gut als Lysesubstanz und ist wirksamer als Streptokinase (51). Zwar bleibt die vergleichsweise schlechtere Prognose für Diabetiker bestehen, sie profitieren jedoch wie Nicht-Diabetiker an einer Mortalitätssenkung. 12,7% der Diabetiker und 13,2% der Nicht-Diabetiker unserer Studie erhielten eine Lysetherapie. Diese wurde jedoch im Vergleich zur PTCA (38,1 vs. 62,3%;  $p < 0,001$ ) seltener eingesetzt. Die Übersicht der Fibrinolytic Therapy Trialists Collaborative Group bestätigt den Nutzen der Lysetherapie für Diabetiker. Die absolute Mortalitätsreduktion war bei Diabetikern größer als bei Nicht-Diabetikern. Sie lag bei 3,7% vs. 1,5% (20). Laut der GUSTO I-Studie, stellt die

diabetische Retinopathie keine Kontraindikation für eine Lysetherapie bei Diabetespatienten dar (51).

#### **4.12.2 PTCA**

Eine weitere Möglichkeit zur Revaskularisierung stellt die Percutane Transluminale Coronarangioplastie (PTCA) dar. 21% der Diabetiker und 38% der Nicht-Diabetiker erhielten in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme eine PTCA (insgesamt erhielten 38% der Diabetiker und 62% der Nicht-Diabetiker im Laufe ihres Krankenhausaufenthaltes eine PTCA). Eine Stentimplantation erfolgte bei 27% der Diabetiker und bei 44% der Nicht-Diabetiker. Im Jahr 1999 wurden also bei Diabetikern seltener eine PTCA und eine Stent- Implantation durchgeführt als bei Nicht-Diabetikern.

Auch das schwedische RIKS-HIA (Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission), das zwischen 1995 und 1998 Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt erfasste, zeigte, dass bei Diabetikern weniger häufig Akutinterventionen zur Ravaskularisierung nach einem akuten Myokardinfarkt durchgeführt wurden als bei Nicht-Diabetikern (76).

Bei einer PTCA gelingt in ca. 90% der Fälle eine rasche Revaskularisierung mit einem guten Blutstrom. Dies gilt sowohl für Diabetiker als auch für Nicht-Diabetiker (101). Allerdings ist die Restenoserate bei Diabetikern sechs Monate nach PTCA mit 40-60% ca. doppelt so hoch wie bei Nicht-Diabetikern (25%-30%) (104). Eine Studie aus Frankreich zeigte ebenfalls eine doppelt so hohe Restenoserate nach sechs Monaten bei Diabetikern (63% vs. 36%  $p=0,0002$ ). Allerdings wurde hier noch eine weitere Gruppe beobachtet, bei der zusätzlich ein Stent implantiert wurde. In dieser Gruppe gab es nach einem halben Jahr keinen Unterschied zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern. Die Restenoserate war bei beiden vergleichbar (25% vs. 27%) (109).



#### **4.12.3 GP-IIb/IIIa-Antagonisten**

Eine Verbesserung der Prognose nach einer PTCA kann durch eine zusätzliche Behandlung mit einem Glykoproteinrezeptor- (GP-IIb/IIIa)-Antagonisten erreicht werden. Laut des Zusammenschlusses der Ergebnisse dreier großer Studien (EPIC, EPILOG und EPISTENT) senkt Abciximab die Einjahresmortalität bei Diabetikern nach einer perkutanen Koronarintervention um 44%. Es wurde eine Mortalitätsreduktion bei nichtinsulinpflichtigen Diabetikern von 5,1% auf 2,3% ( $p=0,044$ ) erreicht, bei Nicht-Diabetikern von 2,6% auf 1,9% ( $p=0,099$ ) (3). Bei zusätzlicher Verwendung eines Stents konnte sie sogar von 7,7% auf 0,9% gesenkt werden ( $p=0,018$ ). Durch die zusätzliche Gabe von Abciximab konnte die Mortalitätsrate der Diabetiker auf die eines Nicht-Diabetikers mit Placebo gesenkt werden (3,80).

#### **4.12.4 Insulin-Glucose-Therapie**

Ein weiterer wichtiger Punkt ist neben der schnellen Revaskularisierung die Optimierung der Stoffwechsellage. Insulin verbessert bei Sauerstoffmangel die Leistung des diabetischen Herzmuskels (95). Die schwedische DIGAMI-Studie (Diabetes Mellitus Insulin-Glucose infusion in Acute Myocardial Infarction) hat gezeigt, dass die Prognose des Diabetikers nach einem akuten Myokardinfarkt signifikant verbessert werden kann, wenn er mit einer Insulin-Glucose-Infusion über mindestens 24 Stunden und einer anschließenden Insulinbehandlung therapiert wird. Es wurden insgesamt 620 Diabetiker mit akutem Myokardinfarkt entweder mit Glucose-Insulin-Infusion + mindestens drei Monate Insulin oder konventionell behandelt. Die Mortalität betrug nach einem Jahr in der Insulingruppe 18,6% vs. 26,1% ( $p=0,0273$ ) in der Kontrollgruppe, und nach 3,4 Jahren 33% vs. 44% ( $p=0,011$ ). Dies entspricht einer Risikoreduktion von 30% nach einem Jahr bzw. 28% nach 3,4 Jahren (62).

Nach den heutigen Erkenntnissen empfiehlt es sich demnach, bei Diabetikern mit akutem Myokardinfarkt eine Glucose-Insulin-Infusionstherapie mit anschließender Insulingabe so früh wie möglich durchzuführen. Im Jahre 1999 wurde dies jedoch noch nicht durchgeführt.

#### 4.13 Therapeutische Ansätze

Welche Möglichkeiten gibt es nun, die Prognose der Diabetiker vor einem akuten Myokardinfarkt zu verbessern? Bei diabetischen Patienten sollte ein besonderes Augenmerk auf die Primär- und Sekundärprophylaxe der koronaren Herzerkrankung gerichtet werden, denn Diabetes mellitus per se ist ein unabhängiger Risikofaktor für die koronare Herzerkrankung, die im Rahmen des metabolischen Syndroms zusammen mit weiteren Risikofaktoren wie Hypertonie, Dyslipidämie und einem erhöhten BMI auftritt. Das Risiko für eine koronare Herzkrankheit und für einen Myokardinfarkt als Folge ist bei Diabetikern laut der Framingham-Studie zwei- bis dreifach und bei diabetischen Frauen bis zu fünffach erhöht (44). In der MONICA-Augsburgstudie war der Diabetes mellitus Typ 2 bei Männern mit einem 3,7fach höheren und bei Frauen mit einem 5,9fach höheren Herzinfarkttrisiko assoziiert (57). Die Nurses'Health Studie berichtet über ein 6,7fach erhöhtes Myokardinfarkttrisiko bei Typ 2 Diabetikerinnen im Vergleich zu Nicht-Diabetikerinnen (66).

Das Infarkttrisiko für Typ 2 Diabetiker ist nach Haffner mit dem von Nicht-Diabetikern mit einem bereits durchgemachten Myokardinfarkt gleichzusetzen (28,98). Zwei neuerer Studien enthärten die Ergebnisse (6,17). In einer dieser Studien aus Schottland war das Infarkttrisiko für Patienten mit bekannter KHK höher als für Diabetiker ohne KHK. Diabetiker wiederum hatten eine größere Infarkt- und Mortalitätsrate im Vergleich zu der Gesamtbevölkerung (17).

Ein ähnliches Ergebnis zeigte die Analyse der „Health Professionals Follow-up Study“. Dort zeigten Diabetiker ein relatives Risiko (RR) von 3,84 an einer KHK zu versterben im Vergleich zu Männern ohne Diabetes und ohne KHK. War eine KHK bekannt, so lag das relative Risiko (RR) bei 7,88, in Kombination von Diabetes und bekannter KHK sogar bei 13,41. Das Risiko an den Folgen einer kardiovaskulären Erkrankung zu sterben, nahm bei den Diabetikern mit der Dauer des Diabetes signifikant zu (6).

Darüber hinaus erleiden Diabetiker häufiger einen Reinfarkt. Ist bereits zuvor ein Infarkt aufgetreten, so liegt die Häufigkeitsrate für einen Reinfarkt bei Diabetikern doppelt so hoch wie bei nicht-diabetische Postinfarktpatienten (98). Unsere Ergebnisse haben gezeigt, dass 36,5% der Diabetiker einen Reinfarkt hatten im Gegensatz zu 19,6% der Nicht-Diabetiker ( $p=0,001$ ).

#### 4.13.1 Metabolische Aspekte

Die Basis der Therapiekonzepte ist das Erreichen einer möglichst guten Stoffwechsellage. Der Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (102) und die United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (106) zeigten, dass durch eine verbesserte Stoffwechsellage das Auftreten von kardialen Komplikationen reduziert werden konnte. Eine autonome Dysfunktion des Herzens trat im DCCT bei Patienten, die eine intensive Insulintherapie erhielten, am Ende der Studie 60% seltener auf als in der konventionell behandelten Kontrollgruppe (102). Im Rahmen der UKPDS-Studie konnte das Auftreten makrovaskulärer Endpunkte bei Typ 2-Diabetikern nach Optimierung der Stoffwechsellage um 16% (nahezu signifikant  $p=0.052$ ) reduziert werden (106).

Ebenso zeigte die Steno-2-Studie, dass durch einen multifaktionalen Behandlungsansatz (intensive Behandlung einer Hyperglykämie, Hypertonie, Dyslipidämie, Mikroalbuminurie) das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in einem Zeitraum von 7,8 Jahren um 50% gesenkt werden kann im Vergleich zu Diabetikern welche konventionell therapiert werden. Auch das relative Risiko für eine Nephropathie, Retinopathie und autonome Neuropathie konnte im Vergleich zur konventionell therapierten Diabetikergruppe unter einer intensivierten Therapie um 60% gesenkt werden (23,82).

Ein weiteres Problem des Typ 2-Diabetikers ist das häufig auftretende Übergewicht. Der BMI der Diabetespatienten unserer Studie war jedoch nicht signifikant höher als der der Nicht-Diabetiker (27,3 v.s 26,0 n.s). Allerdings bewegen sich die Mittelwerte sowohl der Diabetiker als auch der Nicht-Diabetiker im präadipösen Bereich (Normalgewicht: 18,5 - 24,9; Präadipositas: 25,0 - 29,9).

Die MONICA-Augsburgstudie 1984-1992 berichtet, dass diabetische Männer mehr als doppelt und diabetische Frauen bis zu 4,7 mal häufiger übergewichtig waren als Nicht-Diabetiker gleichen Geschlechts (46).

Ein weiterer Risikofaktor, auf den es zu achten gilt, ist das Lipidprofil. In der Augsburg-MONICA-Studie (57) lagen die Triglyceride bei Diabetikern 1,9mal häufiger

$\geq 200\text{mg/dl}$  und die HDL-Werte 2,8mal häufiger  $\leq 35\text{mg/dl}$  als bei Nicht-Diabetikern ohne Diabetes in der Familienanamnese. Bei den diabetischen Frauen lagen die Triglyzeridwerte 4,4mal so häufig über  $200\text{mg/dl}$ , die HDL-Werte 4,4mal häufiger unter  $35\text{mg/dl}$  als bei nicht-diabetischen Frauen (57). Für die Cholesterin- und LDL-Werte stellte sich in der MONICA-Studie jedoch sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen kein signifikanter Unterschied heraus.

In einer finnischen Studie von Steven und Haffner (98) hat man bei Diabetikern (Typ 2) signifikant niedrigere LDL-Spiegel gefunden. Auch wenn Diabetiker nicht unbedingt einen höheren LDL-Spiegel aufweisen müssen als Nicht-Diabetiker, ist jedoch ihr Lipidprofil im Rahmen der Primärprophylaxe zu kontrollieren.

Auch hier wirkt sich eine gute Stoffwechsellage positiv auf die häufige Dyslipidämie aus. Wie der DCCT berichtet, wiesen Typ 1 Diabetiker unter einer intensivierten Insulintherapie eine Verminderung des kardiovaskulären Risikoprofils auf (102).

Patienten mit einem ungünstigen Lipidprofil sollten demnach dazu angehalten werden, eine entsprechende Diät zu leben und sich körperlich zu betätigen. Wie bereits zuvor erwähnt, eignen sich Statine aufgrund ihrer zusätzlichen antiinflammatorischen Wirkung zur Cholesterinreduktion. Außerdem führen sie zu einer Stabilisierung der Koronarplaques (85).

Die CARE (Cholesterol And Recurrent Events) -Studie, in der fünf Jahre lang 4159 Patienten nach einem Myokardinfarkt (davon 586 (14,1%) Diabetiker) mit Pravastatin oder Placebo behandelt wurden, berichtet über eine relative Risikoreduktion für ein koronares Ereignis von 25% ( $p= 0,05$ ) bei Diabetikern und von 23% ( $p<0,001$ ) bei Nicht-Diabetikern. Die absolute Risikoreduktion ist bei Diabetikern aufgrund ihres höheren Ausgangsrisiko sogar ausgeprägter: 8,1% vs.5,2% (27).

#### 4.13.2 Therapie der Hypertonie

Im Hinblick auf die weiteren Risikofaktoren für koronare Ereignisse hat die vorliegende Studie ergeben, dass Diabetiker signifikant häufiger an einer Hypertonie leiden als Nicht-Diabetiker (61,1% v.s 44,1%,  $p= 0,02$ ).

Die UKPDS-Studie berichtet, dass eine mittlere Blutdrucksenkung von 10/5 mmHg die Diabetes bedingten Todesursachen um 32% reduziert ( $p= 0,019$ ). Die Reduktion der Myokardinfarkte lag bei 21%, war jedoch nicht signifikant ( $p= 0,13$ ).

Eine antihypertensive Therapie ist demnach von großer Wichtigkeit. Dabei spielte es keine Rolle, ob der Blutdruck mit ACE-Hemmer oder  $\beta$ -Blocker gesenkt wurde (106). Aufgrund der bereits erwähnten nephroprotektiven Eigenschaft des ACE-Hemmers ist dieser zur Hypertoniebehandlung des Diabetikers gut geeignet. Ebenso berichten neuere Studien über gute Erfolge mit AT1-Rezeptor-Antagonisten. Sie sollen ebenfalls nephroprotektiv und endothelstabilisierend sein. Außerdem wird, wie in der LIFE-Studie, von einer Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei Diabetiker mit Hypertonie und linksventrikulärer Hypertrophie berichtet (2,13,15). Ob AT1-Rezeptor-Antagonisten den ACE-Hemmern gegenüber überlegen sind ist bisher noch offen.

Ferner eignen sich  $\beta$ -Blocker besonders gut zur Therapie und Sekundärprophylaxe des Myokardinfarktes. Insbesondere Diabetiker profitieren von ihrer mortalitätsreduzierenden Wirkung. Es kommt seltener zu einem Reinfarkt und plötzlichem Herztod (32,47,48,61). Wie eine Studie aus England berichtet, reduzieren  $\beta$ -Blocker bei frühzeitiger Behandlung die Mortalität insgesamt um 13%. Diabetiker profitieren besonders von der  $\beta$ -Blockertherapie, denn in der Diabetikergruppe konnte die Mortalität sogar um 37% gesenkt werden. Die Reduktion der Langzeitmortalität lag insgesamt bei 33% und für Diabetiker bei 48% (47).

Der positive Effekt der  $\beta$ -Blocker beruht auf einer Verbesserung des myokardialen Metabolismus, indem sie den Spiegel freier Fettsäuren senken und damit die Glucoseutilisation fördern. Überdies verbessern sie die bei Diabetikern oft vorliegenden autonomen Dysbalance. Es kommt seltener zu Herzrhythmusstörungen und die Herzfrequenz wird reduziert. Außerdem wird die Rupturgefahr arteriosklerotischer Plaques herabgesetzt (107).

Früher war man jedoch zurückhaltend mit der  $\beta$ -Blockertherapie bei Diabetikern, da postuliert wurde, dass sie Hypoglycämien verschleiern können und

Unterzuckerzustände verlängern. Studien, die mit kardioselektiven  $\beta$ -Blockern durchgeführt wurden, konnten diese Befürchtungen jedoch nicht bestätigen (48). Aufgrund dessen, sollten Diabetikern  $\beta$ -Blocker sowohl zur Akut- als auch zur Sekundärprophylaxe nicht vorenthalten werden.

## 5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Studie war es, Morbidität und Letalität nach einem akuten Myokardinfarkt bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern zu vergleichen.

Es wurden alle 330 Patienten, die im Jahre 1999 auf die internistische Intensivstation des Krankenhauses München-Schwabing mit der Diagnose akuter Myokardinfarkt aufgenommen wurden, in die Studie eingeschlossen. Mittels einer standardisierten Erfassung wurden für alle Patienten klinische Charakteristika, Co-Morbidität, therapeutische Intervention und Hospitalsterblichkeit analysiert.

Die Untersuchung zeigt, dass Diabetiker eine doppelt so hohe Hospitalletalitätsrate aufwiesen wie Nicht-Diabetiker (29,4% vs. 16,2%,  $p=0,004$ ). In den ersten 24 Stunden nach einem Myokardinfarkt war die Hospitalletalität bei Diabetikern sogar fast dreifach höher als bei Nicht-Diabetikern (13,5% vs. 5,4%,  $p=0,01$ ).

Im weiteren Verlauf unterschieden sie sich nicht signifikant (15,9% vs. 10,8% n.s.).

Der Blutzuckerspiegel lag zum Zeitpunkt der Aufnahme bei Diabetikern im Mittelwert bei  $215\text{mg/dl} \pm 99\text{mg/dl}$  und bei Nicht-Diabetikern bei  $115\text{mg/dl} \pm 26\text{mg/dl}$ .

Die Infarktgröße von Diabetikern unterschied sich gemessen an der Ckmax nicht signifikant von der bei Nicht-Diabetikern (Ckmax  $399\text{mg/dl}$  vs.  $432\text{mg/dl}$  n.s.).

Diabetiker litten seltener an Angina pectoris Beschwerden als Nicht-Diabetiker (58% vs. 82,3%,  $p<0,001$ ).

Diabetische Patienten wiesen in der vorliegenden Studie zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation eine signifikant höhere Herzfrequenz auf als Nicht-Diabetiker (91/min vs. 82/min,  $p<0,002$ ), was ein Hinweis auf das Vorliegen einer autonomen Dysfunktion ist.

Diabetiker waren häufiger katecholaminpflichtig (28,6% vs. 11,8%,  $p<0,001$ ) und mussten öfter reanimiert werden (23,8% vs. 11,35%,  $p=0,003$ ).

Mit Blick auf Risikofaktoren zeigten Diabetiker ein ungünstigeres Profil als Nicht-Diabetiker. Die meisten Diabetiker der vorliegenden Studie litten an einer Hypertonie (61,1% vs. 44,1%,  $p=0,02$ ), waren stärker übergewichtig (BMI=  $27,3\text{kg/m}^2$  vs.  $26\text{kg/m}^2$  n.s.) und älter als Nicht-Diabetiker ( $73 \pm 11$  Jahre vs.  $65 \pm 14$  Jahre,  $p<0,001$ ).

32,5% der Diabetiker litten gegenüber 13,2% der Nicht-Diabetiker ( $p < 0,001$ ) an einer Nephropathie, welche eine hohe Koinzidenz mit der koronaren Herzkrankheit aufweist und mit einem erhöhten kardiovaskulärem Mortalitätsrisiko verbunden ist.

Die vorliegende Studie zeigte, dass Patienten mit einer Proteinurie, erhöhten Creatininspiegeln und/oder hohen Werten des C-reaktiven Proteins (CRP) eine höhere Letalität aufwiesen. So litten 50% der verstorbenen Diabetiker und 41% der verstorbenen Nicht-Diabetiker an einer Proteinurie gegenüber 21% der nicht verstorbenen Diabetiker bzw. 9% der nicht verstorbenen Nicht-Diabetiker.

Diabetiker mit einem Creatinin  $> 1,5\text{mg/dl}$  und einem CRP-Wert  $> 10\text{mg/dl}$  zeigten eine kumulierte Hospitalletalität von 55,2%.

Die Auswertung des Münchner Herzinfarktregisters zeigt, dass Diabetiker mit akutem Myokardinfarkt weniger intensiv behandelt werden als Nicht-Diabetiker. Diagnostische und therapeutische Verfahren zur Revaskularisierung, wie Koronarangiographie, PTCA und Stent-Implantation, wurden bei Diabetikern seltener durchgeführt als bei Nicht-Diabetikern. So erhielten nur 38% der Diabetiker vs. 62% der Nicht-Diabetiker eine PTCA. Einen Stent erhielten nur 27% der Diabetiker vs. 44% der Nicht-Diabetiker. Ziel sollte es in Zukunft sein, die frühzeitige Diagnostik und Therapie des akuten Myokardinfarktes bei Diabetikern zu intensivieren. Dies kann zur Verbesserung der Prognose eines Diabetikers nach einem akuten Myokardinfarkt beitragen.



## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Abbud Z, Shindler D, Wilson A, Kostis J. Effect of Diabetes mellitus on short-and long term mortality rates of patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1995; 130: 51-58
- 2 Adams HP. New Strategies of Prevention of Ischemic Stroke: The LIFE Study. *Curr Neurol Neurosurg Rep* 2003; 3: 46-51
- 3 Bahatt DL, Marso SP, Lincoff AM, Wolski KE, Ellis SG, Topol EJ. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 922-928
- 4 Barzilay J, Kronmal RA. Coronary artery disease and coronary artery bypass grafting in diabetic patients aged >65 (CASS). *Am J Cardiol* 1994; 74: 334-339
- 5 Bellodi G, Manicardi V, Malvasi V, Veneri L, Bernini G, Bossini P, Distefano S, Magnani G, Muratori L, Rossi G. Hyperglycemia and prognosis of acute myocardial infarction in patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1989; 64: 885-888
- 6 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: 954-960
- 7 Christopher B, Granger MD, Robert M. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. *J Am College of Cardiology* 1993; 21: 920-925
- 8 Chun BY, Dobson AJ. The Impact of Diabetes on Survival among patients with first Myocardial Infarction. *Diabetes Care* (1997); 20: 704-708

- 9 Cohen RA. Dysfunction of vascular endothelium in diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 87(Suppl.5): 67-76
- 10 Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression and analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233-240
- 11 Daniel E, Singer A, Moulton W, David M. Nathan. Diabetic Myocardial Infarction. Interaction of diabetes with other preinfarction risk factors. *Diabetes* 1989; 38: 350-357
- 12 Davi G, Catalano I, Averna M, Notarbartolo A, Strano A, Ciabattoni G. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990; 322 : 1769-1774
- 13 Deferrari G, Ravera M, Deferrari L, Vettoretti S, Ratto E, Parodi D. renal and cardiovascular Protection in Type 2 diabetes Mellitus: Angiotensin II Receptor Blockers. *J Am Soc Nephrol* 2002; 3 13Supp: 224-229
- 14 Diabetes und akutes Koronarsyndrom-Aggressive Lipidsenkung und Entzündungshemmung durch Statine. *Cardio-News* 2002; 5: 29
- 15 Doggerll SA. Class benefits of AT(1) antagonists in Type 2 diabetes with nephropathy. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3(5):625-628
- 16 Doron Aronson MD, Elliot J. Mechanisms Determining Course and Outcome of Diabetes Patients who have had acute myocardial infarction. *Annals of Internal Medicine* 1997; 126: 296-306
- 17 Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort Studies. *BMJ* 2002; 324: 939-942

- 18 Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Intern Med* 1980; 92: 308-311
- 19 Fava S, Aquilina O, Azzopardi J, Muscat H, Fenech F. The prognostic value of blood glucose in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Diabetic Med* 1996; 13: 80-83
- 20 Fibrinolytic Therapy Trialists' (FIT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: Collaborative overview of early mortality results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-322
- 21 Fisher BM, Frier BM. Evidence for a specific heart disease of diabetes in humans. *Diabet Med* 1990; 7: 478-489
- 22 Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharett AR, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997; 96: 1102-1108
- 23 Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen G, Parving H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 30: 383-393
- 24 Galderisi M, Anderson KM, Wilson PW, Levy D. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy ( the Framingham Heart Study). *Amer J Cardiol* 1991; 68: 85-89
- 25 Gall MA, Borch Johnsen K, Hougaard P, Nielsen FS, Parving HH. Albuminuria and poor glycemic control predict mortality in NIDDM. *Diabetes* 1995; 44: 1303-1309

- 26 Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinnman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421-426
- 27 Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moye LA, Howard BV, Howard WJ, Davis BR, Cole TG, Pfeffer MA, Braunwald E. 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: 2513-2519
- 28 Gowad MS, Vacek JL, Hallas D. One-year outcomes of diabetic versus non-diabetic patients with non-Q-wave acute myocardial infarction treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1067-1071
- 29 Granger CB, Califf RM. 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 College of Cardiology* 1993; 21: 920-925
- 30 Gray RJ, Yudkin JS, Patterson DLH. Plasminogen activator inhibitor in plasma- a risk factor for myocardial infarction in diabetic subjects. *Brit Heart J* 1993; 69: 228-232
- 31 Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC, Sowers JR. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134-1146
- 32 Gundersen T, Kjekshus J. Timolol treatment after myocardial infarction in diabetic patients. *Diabetes Care* 1983; 6: 285-290

- 33 Hasadi 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 syndroms. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1502-1512
- 34 Hattori N, Schnell O, Bengel FM, Rihil J, Nekolla SG, Drzezga AE, Standl E, Schwaiger M. Deferoxamine improves coronary responses to sympathetic stimulation in patients with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 891-8
- 35 Herlitz J, Bang A, Karlson BW. Mortality, Place and Mode of Death and Reinfarction during a Period of 5 years after Acute Myocardial Infarction in Diabetic and Non-Diabetic Patients. *Cardiology* 1996; 87: 423-428
- 36 Herlitz J, Malmberg K. How to improve the Cardiac Prognosis for Diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22 Suppl.2: B89-B96
- 37 HOPE. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus. Results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-259
- 38 HOPE-Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153
- 39 Hu J, Wallenstein m, Gennser G. Increased stiffness of the aorta in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Ultrasound Med Bio* 1996; 22: 537-543
- 40 Jaffe AS, Spadaro LK. Increased congestive heart failure after myocardial infarction of modest extent in diabetic patients. *Am Heart J* 1984; 108: 31-37

- 41 Johnston MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 88: 2510-2516
- 42 Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, Gagnon DR. Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Amer Heart J* 1990; 120: 672-676
- 43 Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of Diabetes in congestive heart failure. The Framingham Heart Study. *Amer J Cardiol* 1974; 34: 29-34
- 44 Kannel WB, Mc Gee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979; 59: 8-13
- 45 Karlson BW, Herlitz J, Hjalmarson Å. Prognosis of acute myocardial infarction in diabetic and non-diabetic patients. *Diabet Med* 1993; 10: 449-454
- 46 Keil U, Liese AD, Hense HW, Filipiak B, Döring A, Stieber J, Löwel H. Classical risk factors and their impact on incident non-fatal myocardial infarction and allcause mortality in southern Germany. Results from the MONICA-Augsburg cohort study 1984-1992. *Eur Heart J* 1998; 19: 1197-1207
- 47 Kendall MJ, Lynch KP, Hjalmarson A, Kjekshus J.  $\beta$ -blockers and sudden cardiac death. *Ann Intern Med* 1995; 123: 358-367
- 48 Kjekshus J, Gilpin E, Cali G, Blackey AR, Henning H, Ross J. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990; 11: 43-50
- 49 Klamann A, Sarfert P, Launhardt V, Schulte G, Schmiegl WH, Nauck MA. Myocardial infarction in diabetic vs non-diabetic subjects. Survival and infarct size following therapy with sulfonylurease (glibenclamide). *Eur Heart J* 2000; 21: 220-229

- 50 Ledet T. Histological and histochemical changes in the coronary arteries of old diabetic patients. *Diabetologia* 1968; 4: 268-270
- 51 Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995; 91: 1659-1668
- 52 Lehto S, Pyorala K, Miettinen H, Ronnema T, Palomaki P, Tuomilehto J et al. Myocardial infarct size and mortality in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1994; 236: 291-297
- 53 Lehto S, Pyörälä K. Myocardial infarction size and mortality in patients with non-insuline-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1994; 236: 291-297
- 54 Liebl A, Neiss A, Spannheimer A, Reitberger U, Wagner T, Gortz A. Costs of type 2 Diabetes in Germany. Results of the CODE-2 study. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 585-589
- 55 Liedtke AJ. Alterations of carbohydrate and lipid metabolism in the acute ischemic heart. *Prog Cardiovasc Dis.* 1981; 23: 321-336
- 56 Löwel H, Koenig W, Engel S, Hörmann 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 myocard infarction register follow-upstudy. *Diabetologia* 2000; 43: 218-226
- 57 Löwel H, Stieber J, Koenig W, Thorand B, Gostomzyk U, Keil U. Das Diabetesbedingte Herzinfarkttrisiko in einer süddeutschen Bevölkerung: Ergebnisse der MONICA-Augsburg-Studie 1985-1994. *Diabetes und Stoffwechsel* 1999; 8: 11-21

- 58 Lundberg V, Stegmayer B, Asplund K, Eliasson M, Huhtasaari F. Diabetes as a risk factor for myocardial infarction: population and gender perspectives. *J Intern Med* (1997); 241: 485-492
- 59 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
- 60 Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB et al. For the GUSTO-I Investigators. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in thrombolytic era of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 171-179
- 61 Malmberg K, Herlitz J, Hjalmarson A, Ryden L. Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetes with suspected acute myocardial infarction. Retrospective data from two large studies. *Eur Heart J* 1989; 10: 423-428
- 62 Malmberg K, Ryden L, Efendic FS, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, Wedel H, Welin L. 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: 57-65
- 63 Malmberg K, Ryden L. Myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 1988; 9: 259-264
- 64 Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASI (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; 102: 1014-1019
- 65 Mann J. Renal failure and cardiovascular risk. Increased serum creatinine- a warning sign?. *MMW Fortschr Med* 2001; 143: 30-34



- 66 Manson JA, Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC, Krolewski AS, Rosner B, Arky RA, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of maturity onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1141-1147
- 67 Marso SP, Ellis SG, Gurm HS, Lytle BW, Topol EJ. Proteinuria is a key determinant of death in patients with diabetes after isolated coronary artery bypass grafting. *Am Heart J* 2000; 139: 939-944
- 68 Mc Veigh G. Arterial compliance in hypertension and diabetes mellitus. *Am J Nephrol* 1996; 16: 217-222
- 69 Michaelis D, Jutzi E, Albrecht G. Prevalence and incidence trends of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the population of the GDR. *Dtsch Z Verdau Stoffwechselkr.* 1987; 47: 301-310
- 70 Miettinen H, Letho FINMONICA Myocard Infarct Register Study. Impact of Diabetes on mortality after the first myocardial infarction. *Diabetes Care* 1998; 21: 69-75
- 71 Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, Leon MN, Bernardi VH, Fuster V et al. Coronary compositions and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2000; 102: 2180-2184
- 72 Mueller HS, Cohen LS, Braunwald E. Predictors of early mortality and morbidity after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. Analyses of patient subgroups in the Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase II. *Circulation* 1992; 85: 1254-1264
- 73 Neil AM, Thorogood M, Hawkins D, Cohen D, Potok M, Mann J. A prospective population-based study of microalbuminuria as a predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes Care* 1993; 16: 996-1000

- 74 Nesto RW, Phillips RT. Asymptomatic myocardial ischemia in diabetic patients. *Amer J Med* 1986; Suppl.4c: 40-47
- 75 Nitenberg A, Valensi P, Sachs R, Dali M, Aptecar E, Attali J-R. Impairment of coronary reserve and Ach-induced coronary vasodilatation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. *Diabetes* 1993; 42: 1017-1025
- 76 Norhammer A, Malmberg K, Ryden L, Tornvall P, Stenestrand U, Wallentin L; Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA). Under utilisation of evidence-based treatment partially explains for the unfavourable prognosis in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003; 24: 838-44
- 77 Norhammer A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 2140-2144
- 78 Orlander PR, Goff DC, Morrissey M et al. The relation of Diabetes to the severity of acute myocardial infarction and postmyocardial infarction survival in Mexican-Americans and non Hispanic whites. The Corpus Christi Heart Project. *Diabetes* 1994; 43: 897-902
- 79 Otter W, Doering W, Standl E, Schnell O. *Diabetes und Herz*; 2003
- 80 Otter W, Doering W. Klinik und Therapie des Myokardinfarktes bei Diabetes mellitus. *Kliniker* 2000; 2/29: 46-53
- 81 Palitzsch KD, Nusser J, Arndt H, Enger I, Zietz B, Cuk A, Schäffler A, Büttner R, Frick E, Rath H, Schölmerich J, Diabetomobil-Studiengruppe: Die Prävalenz des Diabetes mellitus wird in Deutschland deutlich unterschätzt- eine bundesweite epidemiologische Studie auf der Basis einer HbA1c-Analyse. *Diabetes und Stoffwechsel* 1999;8: 189-200

- 82 Pedersen O, Gaede P. Intensified multifactorial intervention and cardiovascular outcome in typ 2 diabetes: the steno-2 study. *Metabolism*. 2003; 52: 19-23
- 83 Raev DC. Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? *Diabetes Care* 1993;7: 633-639
- 84 Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reaktiv Protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-843
- 85 Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles S, Gotto AM. Measurement of C-reactive protein for the targeting of Statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; 344: 1959-1965
- 86 Rodrigues B, Cam MC, McNeil JH. Myocardial substrate metabolism: implications of diabetic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 169-179
- 87 Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF, et al. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 890-911
- 88 Scheidt-Nave CE, Barrett-Connor DL, Wingard et al. Resting electrocardiographic abnormalities of asymptomatic ischemic heart disease associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus in a defined population. *Circulation* 1990; 81: 899-906
- 89 Schnell O, Muhr D, Weiss M, Dresler S, Halsbeck M, Standl E. Reduced myocardial <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine uptake in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetes JID* 1996; 45: 801-805

- 90 Schnell O. Sympathetic innervation and blood flow in the diabetic heart. Catecholamine Research: From Molecular Insights to Clinical Practice. In: Nagatsu T, Nabeshima T, McCarty R, Goldstein DS, editors. Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2002: 505-508
- 91 Schnell O. Szintigraphische Charakterisierung von Blutflussregulation und sympatischer Funktion des Herzens bei Diabetikern. Dtsch Med Wochenschr; 127: 965-970
- 92 Singh N. Diabetes, heart rate, and mortality. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2002; 7: 117-129
- 93 Spector KS. Diabetic Cardiomyopathy. Clin Cardiol 1998; 21: 885-887
- 94 Standl E, Schnell O. A new look upon the heart in diabetes mellitus: from alling to failing. Diabetologia 2000; 43: 1455-1469
- 95 Stefanidis A, Melidonis A, Dosios T, et al. Enhanced myocardial performance with intensive insulin treatment during acute coronary events. Diabetologia 2000; 34 (Suppl.1A):
- 96 Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, Cohen-Bernstein CL, Grosswald R, Libermann HA, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation 1995; 91: 979-989
- 97 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
- 98 Steven M, Haffner SM, Seppo Letho, Tapani Rönnemaa, Kalevi Pyörälä, Markku Laakso. Mortality from coerony heart disease in subjects with typ 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339: 229-234

- 99 Stone PH, Muller JE. The effect of diabetes mellitus on prognoses and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary artery disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 49-57
- 100 Strauer BE, Motz W, Vogt M, Schwartzkopf B. Evidence for reduced coronary flow reserve in patients with insulin- dependent diabetes. A possible cause for diabetic heart disease in man. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 1997 ; 105 : 15-20
- 101 The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease. *Circulation* 1997; 96: 1761-1769
- 102 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986
- 103 The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197
- 104 Tschoepe D, Roesen P, Scherbaum WA. Herz und metabolisches Syndrom. *Zeitschrift für Kardiologie* 1999; 88: 215-224
- 105 Tuomilehto J, Borch Johnsen K, Molarius A, et al. Incidence of cardiovascular disease in typI (insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia* 1998; 41: 784-790
- 106 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with typ 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-853

- 107 Ulrich E, Heidland MD, Bodo E, Strauer MD. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001; 104: 1477-1482
- 108 Vague D, Raccach D, et al. Hemobiology, vascular disease and diabetes with special reference to impaired fibrinolysis. *Metabolism*; 1992; Suppl. 41: 2-6
- 109 Van Bell E, Bauters C, Hubert E, Bodart JC, Abolmaali K, Meurice T, McFadden EP, Lablanche JM, Bertrand ME. Restenosis rates in diabetic patients: a comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation* 1997; 96: 1454-1460
- 110 Vigorito C, Betocchi S, Bonzani G, Guidice P, Miceli D, Piscione F, et al. Severity of coronary artery disease in diabetic patients. Angiographic study of 34 diabetic and 120 non-diabetic patients. *Am Heart J* 1980; 100 (6 Pt1): 782-787
- 111 Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, Greenhouse SW, Thompson MA, Rohrbeck SC, et al. Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1661-1669
- 112 Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 1994; 10: 339-383

## 7. Abkürzungen:

AP	Angina pectoris
BMI	Body- Mass-Index
BZ	Blutzucker
CABG	Coronary artery bypass grafting
CRP	C-reaktives Protein
CK	Creatininkinase
D	Diabetes mellitus
KHK	Koronare Herzkrankheit
ND	Nicht-Diabetiker
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTCA	Perkutane transluminale Coronarangioplastie
RCA	Rechte Koronararterie
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RCX	Ramus circumflexus
SH	Sulfonylharnstoff
vs.	versus
ns.	nicht signifikant

## **8. Danksagung**

Danken möchte ich besonders Herrn Prof. Dr. med. E. Standl und Herrn Priv.- Doz. Dr. med. O. Schnell für die freundliche Überlassung des Themas.

Zudem danke ich Herrn Priv.- Doz. Dr. med. O. Schnell für die freundliche und konstruktive Unterstützung beim Verfassen der Arbeit.

Mein weiterer Dank gilt Herrn OA. Dr. med. W. Otter, der mir jederzeit ein wichtiger und hilfsbereiter Ansprechpartner war. Ebenso danke ich Ihm für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung und der Erstellung der Graphiken.

Weiter bedanke ich mich bei der II. Med. Abteilung für die freundliche Überlassung der EDV und Räumlichkeiten sowie für die freundliche Aufnahme an der Klinik.

Meiner Schwester Susanne danke ich herzlich für die Durchsicht der Arbeit.

Besonders möchte ich meinen Eltern für Ihre große Unterstützung danken.



## 9. Lebenslauf

Sonja Ariane Kleybrink

19.08.1975	geboren in Düsseldorf Eltern: Dr. med. Horst Kleybrink Monika Kleybrink geb. Strohe
1982-1986	Grundschule in Düsseldorf Benrath
1986-1995	Schlossgymnasium Düsseldorf Benrath
1995	Allgemeine Hochschulreife
1996	Praktikum am Diabetes- Forschungsinstitut Düsseldorf
1996	Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians Universität München
2003-2004	Praktisches Jahr: Innere Medizin: Krankenhaus München- Schwabing Chirurgie : Krankenhaus München- Schwabing Anästhesie : Klinikum Großhadern
04/2004	Vorläufige Approbation als Ärztin
10/2004	Approbation als Ärztin