

Aus dem Institut für Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. Dr. Andrea Icks

Inzidenz von Myokardinfarkten in der diabetischen Bevölkerung:
ein systematischer Review

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Ellen Barbara Ubach

2023

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Herr Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Frau Prof. Dr. Dr. Andrea Icks, MBA

Zweitgutachter: Herr Prof. Dr. Bernd Richter

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Narres M, Kvitkina T, Claessen H, Ubach E, Wolff G, Metzendorf MI, Richter B, Icks A. Incidence of myocardial infarction in people with diabetes compared to those without diabetes: a systematic review protocol. *Syst Rev.* 2022 May 12;11(1):89. doi: 10.1186/s13643-022-01962-z. PMID: 35550681; PMCID: PMC9097115.

Zusammenfassung (Deutsch)

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Inzidenz von Myokardinfarkten in der diabetischen Population im Vergleich mit der nicht-diabetischen Population anhand populationsbasierter Kohortenstudien, die durch eine ausführliche Literaturrecherche in drei großen medizinischen Datenbanken ermittelt wurden. Intendiert war zunächst eine Sichtung der vorhandenen Studien, die aufgrund festgelegter Kriterien in die zu analysierende Grundgesamtheit aufgenommen oder ausgeschlossen wurden. Mit den so identifizierten Quellen sollte ein Überblick zur vorhandenen Datenlage der Inzidenzen geschaffen werden. Aufgrund der heterogenen Definitionen von Diabetes mellitus und Myokardinfarkt sowie einigen Studienmerkmalen wurden Gruppierungen gebildet, damit möglichst homogene Vergleichsgruppen entstehen. Innerhalb dieser Gruppen wurde die Spannbreite für Männer und Frauen getrennt, für beide Geschlechter gemeinsam und für verschiedene Ethnien beschrieben. Darüber hinaus wurden die relativen Risiken für das Auftreten eines Myokardinfarktes in der diabetischen im Vergleich zur nicht-diabetischen Bevölkerung für die Untersuchungsgruppen sowie die zeitlichen Trends der Inzidenzen und relativen Risiken analysiert und dargestellt.

Es hat sich gezeigt, dass die diabetische Bevölkerung im Vergleich zur nicht-diabetischen Bevölkerung stets höhere Inzidenzen für Myokardinfarkte hatte (relative Risiken für beide Geschlechter gemeinsam liegen zwischen 1,67 (1,65-1,69) und 3,05 (2,03-4,59)). Darüber hinaus belegen die Studien, dass Männer mit Diabetes in der Mehrzahl der Fälle höhere Inzidenzraten zeigten als Frauen mit Diabetes. Ausnahmslos alle Studien berechneten ein höheres relatives Risiko für das Auftreten eines Myokardinfarktes für Frauen im Vergleich zu Männern in allen Altersstufen und allen Ethnien. Im Zeitverlauf ist, insbesondere in den neueren Studien, ein rückläufiger Trend der Myokardinfarktinzidenz erkennbar.

Weiterer Forschungsbedarf wird gesehen in weniger entwickelten bzw. weniger wohlhabenden Ländern, um hier valide Vergleichsdaten zu erlangen. Auch eine weitere Ursachenforschung für die erhebliche Differenz zwischen den relativen Risiken der Myokardinfarktinzidenz zwischen Männern und Frauen wäre wichtig und sinnvoll. Die Erweiterung der Datengrundlage um Studien, die nicht in englischer Sprache publiziert wurde, würde ebenfalls noch einmal weitere Vergleichsdaten und Erkenntnisse bringen. Die ausschließliche Betrachtung englischsprachiger Studien stellt eine der Limitationen der Arbeit dar, ebenso wie der Ausschluss von Studien mit Prozeduren wie Herzkatheter-Untersuchungen.

Zusammenfassung (Englisch)

The present work deals with the incidence of myocardial infarction in the diabetic population in comparison with the non-diabetic population on the basis of population-based cohort studies, which were identified through an extensive literature search in three large medical databases. The intention was to initially review the existing studies, which were included or excluded from the data sample to be analysed on the basis of defined criteria. With the sources identified in this way, an overview of the existing data situation of incidences was created. Due to the heterogeneous definitions of diabetes mellitus and myocardial infarction as well as some study characteristics, groupings were formed to create comparison groups that were as homogeneous as possible. Within these groups, the range was described for men and women separately, for both sexes together and for different ethnic groups. In addition, the relative risks for the occurrence of myocardial infarction in the diabetic population were analysed and presented for the study groups as well as the temporal trends of incidences and risks.

It has been shown that the diabetic population has consistently had higher incidences of myocardial infarction compared to the non-diabetic population (relative risks for both sexes together range from 1.67 (1.65-1.69) to 3.05 (2.03-4.59)). In addition, the studies show that diabetic men showed higher incidence rates than diabetic women in the majority of cases. Without exception, all studies calculated a higher relative risk for the incidence of myocardial infarction for women compared to men in all age groups and all ethnicities. Over time, a decreasing trend in the incidence of myocardial infarction is evident, particularly in the more recent studies.

Further research is needed in less developed and less affluent countries to obtain valid comparative data. Further research into the causes of the considerable difference between the relative risks of myocardial infarction incidence between men and women would also be important and useful. The expansion of the data basis to include studies that were not published in English would also provide further comparative data and insights. The exclusive consideration of English-language studies represents one of the limitations of this thesis, as does the exclusion of studies with procedures such as cardiac catheterisation examinations.

Abkürzungsverzeichnis

A. – Arteria

Ak – Antikörper

CumI / KumI – Kumulative Inzidenz

DM – Diabetes mellitus

Dt. – Deutsch

ESC – European Society of Cardiology

HR – Hazard Ratio

IAA – Insulin Autoantikörper

ICD – International Classification of Diseases

IDDM – Insulin dependent Diabetes mellitus

IDF – International Diabetes Federation

InzDM – Inzidenter Diabetes

IR – Inzidenzrate

KI – Konfidenzintervall

MeSH – Medical Subject Headings

MI - Myokardinfarkt

N.a. – nicht angegeben

NIDDM – Non-insulin dependent Diabetes mellitus

NonDM – kein Diabetes

OP – Operation

PrävDM – Prävalenter Diabetes

RR – Relatives Risiko

RRR – Relative Risk Ratio (Relatives Risikoverhältnis)

vs. – versus

WHO – World Health Organisation

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

Abbildung 1: Algorithmus der Diabetesdiagnostik

Abbildung 2: Diabetes Klassifikation WHO 2019

Abbildung 3: Typische Symptome eines Diabetes mellitus Typ 1

Abbildung 4: Anzahl der Todesfälle aufgrund von Diabetes bei Erwachsenen (20-79 Jahre) weltweit nach Alter und Geschlecht im Jahr 2021

Abbildung 5: Zweijahres-Inzidenz ausgewählter Kompositendpunkte nach Einschreibekohorten für DM Typ 2

Abbildung 6: Modell zur Interpretation des Myokardschadens

Abbildung 7: Flussdiagramm der Studienanzahl im Verlauf eines Reviews

Abbildung 8: Flussdiagramm des Auswahlverfahrens dieser Arbeit

Abbildung 9: Anzahl der Studien nach Jahren

Abbildung 10: Anzahl der Studien nach Ländern

Abbildung 11: Kardiovaskuläre Risikokategorien bei Personen mit Diabetes

Tabellen

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien dieser Arbeit

Tabelle 2: Studiendesign der eingeschlossenen Studien

Tabelle 3: Ursprungsländer der Studien

Tabelle 4: Rohe Inzidenzraten für inzidenten Diabetes

Tabelle 5: Adjustierte Inzidenzraten und relative Risiken für inzidenten Diabetes

Tabelle 6: Rohe Inzidenzraten für prävalenten Diabetes

Tabelle 7: Adjustierte Inzidenzraten und relative Risiken für prävalenten Diabetes

Tabelle 8: Kumulative Inzidenzen für prävalenten Diabetes

Tabelle 9: Zeittrends für inzidenten und prävalenten Diabetes

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung (Deutsch)	I
Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
2 Hintergrund und Stand der Forschung.....	3
2.1 Diabetes mellitus.....	3
2.1.1 Definition und Diagnostik.....	3
2.1.2 Klassifikation der Diabetestypen	5
2.1.3 Typ 1 Diabetes.....	7
2.1.4 Typ 2 Diabetes.....	8
2.1.5 Epidemiologie des Diabetes mellitus	9
2.1.6 Komorbiditäten und Komplikationen	12
2.2 Myokardinfarkt	14
2.2.1 Definition	14
2.2.2 Entwicklung der Definition und Diagnostik.....	15
2.2.3 Symptome.....	17
2.2.4 Klassifikationen des Myokardinfarkts	17
2.2.5 Therapie.....	18
2.3 Stand der Forschung	19
2.3.1 Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen	20
3 Zielsetzung der Arbeit.....	23
4 Methoden der systematischen Übersichtsarbeit.....	24
4.1 Definition systematischer Review.....	24
4.2 Zweck und Indikation	24
4.3 Methodisches Vorgehen im Erstellungsprozess	26
5 Methoden der vorliegenden Arbeit.....	29
5.1 Literaturrecherche.....	29

5.2	Ein – und Ausschlusskriterien	30
5.3	Epidemiologische Maßzahlen.....	31
5.4	Screening	34
5.5	Qualitätsanalyse	35
5.6	Datenextraktion.....	36
5.7	Gruppierung	36
6	Ergebnisse.....	38
6.1	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	38
6.2	Studienergebnisse	50
6.2.1	Inzidenter Diabetes.....	50
6.2.2	Prävalenter Diabetes	54
7	Diskussion	72
7.1	Zentrale Ergebnisse und Ergebnisdimensionen	72
7.1.1	Inzidenzraten (rohe versus adjustierte Raten).....	72
7.1.2	Maximal- und Minimalwerte / Ethnien	72
7.1.3	Typ 1 und Typ 2 Diabetes	73
7.1.4	Alter.....	74
7.1.5	Geschlecht.....	76
7.1.6	Zeitlicher Verlauf / Entwicklungen / Trends	78
7.2	Datenvariabilität	79
7.2.1	Erfassung des Krankheitsbilds „Diabetes mellitus“ in den Studien	79
7.2.2	Erfassung des Krankheitsbilds „Myokardinfarkt“ in den Studien	80
7.2.3	Variabilität der Inzidenzraten	82
7.3	Stärken und Limitationen	85
7.4	Studienimplikationen.....	86
7.4.1	Praxis	86
7.4.2	Forschung.....	87
7.5	Fazit.....	88
8	Literatur- und Quellenverzeichnis	89
9	Anhang.....	99

1 Einleitung

Der Diabetes mellitus ist eine chronische Volkskrankheit, deren Prävalenz in den letzten Jahrzehnten stark zugenommen hat und nach aktuellen Prognosen auch in den kommenden Jahren weiter ansteigen wird [1]. Dank einer verbesserten medizinischen Versorgung leben Personen mit Diabetes inzwischen deutlich länger [2]. Neben der Primärprävention rücken damit auch die Diabeteskomplikationen und -komorbiditäten in den Fokus des Gesundheitswesens [3]. Dazu gehören neben den mikroangiopathischen Komplikationen wie der diabetischen Nephropathie, Neuropathie und Retinopathie auch die makroangiopathischen Komplikationen wie der Schlaganfall, die koronare Herzkrankheit und der Myokardinfarkt [1].

Die Inzidenz von Myokardinfarkten in der diabetischen Bevölkerung war Gegenstand zahlreicher Studien, die zeigen konnten, dass die Inzidenz bei Personen mit Diabetes im Vergleich zu nicht-diabetischen Personen deutlich erhöht ist [4-6]. Auch die Mortalität nach einem Myokardinfarkt ist in der diabetischen Bevölkerung erhöht [7, 8]. Obwohl einige Studien in den letzten Jahren einen rückläufigen Trend der Myokardinfarktinzidenz zeigen [6, 9], hat sich das Mortalitätsrisiko für Personen mit Diabetes im Vergleich zur nicht-diabetischen Bevölkerung nicht verringert [8] und die koronare Herzkrankheit bleibt die führende Todesursache bei Menschen mit Diabetes weltweit [10].

Es wurden bereits systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen publiziert, die sich mit dem Einfluss von Diabetes auf die koronare Herzkrankheit auseinandersetzen [11-13]. Diese berichteten jedoch oft nur von fatalen Fällen der koronaren Herzkrankheit oder analysieren mehrere kardiovaskuläre Krankheiten gleichzeitig, sodass bislang kein Fokus auf den Myokardinfarkt als singuläre Erkrankung bei Personen mit Diabetes gelegt wurde. Die Intention der vorliegenden Arbeit ist es, eine aktuelle Übersicht über die Studien, deren Daten, Auswertungen und Erkenntnisse der vergangenen Jahre und Jahrzehnte zu erstellen. Damit wird zur Bewertung und Interpretation der Bandbreite der Inzidenz, der relativen Risiken und der zeitlichen Trends von Myokardinfarkten in Populationen mit und ohne Diabetes beigetragen. Die konkrete Forschungsfrage in diesem Kontext lautet: Gibt es zielgruppenspezifische Unterschiede z.B. nach Alter, Geschlecht, Ethnien und wie verändern sich diese im zeitlichen Verlauf?

Kapitel zwei dieser Arbeit gibt einen Einblick in den theoretischen Hintergrund. Dazu werden die medizinischen Grundlagen des Diabetes mellitus und des Myokardinfarkts erläutert. Die Ausführungen zum Diabetes werden zusätzlich um Angaben zur Epidemiologie sowie den Komplikationen und Komorbiditäten ergänzt. Darüber hinaus wird ein Überblick zum Stand der Forschung bereits bestehender systematischer Übersichtsarbeiten, des relativen Risikos und der Inzidenz des Myokardinfarkts in der diabetischen Bevölkerung im Vergleich zur nicht-

diabetischen Bevölkerung gegeben. In Kapitel drei wird die Zielsetzung dieser Arbeit vertieft. Im folgenden Kapitel vier erfolgt zunächst die Vorstellung der Definition und Methoden der systematischen Übersichtsarbeit. Anschließend wird in Kapitel fünf die methodische Herangehensweise dieser Arbeit erläutert, wobei sowohl auf die Literaturrecherche als auch auf die Auswahlkriterien für die Studien und das Screening-Verfahren eingegangen wird. Es erfolgt eine kurze Beschreibung der Methodik der Qualitätsanalyse und Datenextraktion, bevor die Studien in verschiedene Gruppen eingeteilt werden. Die Ergebnisse werden in Kapitel sechs vorgestellt, analysiert und zusammengefasst. In Kapitel sieben findet eine kritisch-analytische Würdigung der Ergebnisse und eine Einordnung ihrer Bedeutung für die Praxis statt. Abschließend wird ein Ausblick auf weitere Fragestellungen und den zukünftigen Forschungsbedarf gegeben.

2 Hintergrund und Stand der Forschung

In diesem Kapitel erfolgt die Einführung in die Krankheitsbilder Diabetes mellitus und Myokardinfarkt. Anschließend wird der aktuelle Stand der Forschung vorgestellt.

2.1 Diabetes mellitus

2.1.1 Definition und Diagnostik

Diabetes mellitus bezeichnet eine Gruppe chronischer Stoffwechselkrankheiten, die mit Hyperglykämien einhergehen. Der Grund dafür ist meist ein absoluter Mangel an Insulin oder eine verringerte Sensitivität des Körpers auf Insulin, das die Senkung des Blutzuckerspiegels steuert. Das lebenswichtige Hormon Insulin wird in den Beta-Zellen des Pankreas produziert und spielt neben der Regulation des Blutzuckers auch für den Fett- und Proteinstoffwechsel eine große Rolle. Insulin ist für den Transport der Glukose vom Blut in die Zelle verantwortlich, wo der Zucker zu Energie umgewandelt wird. Anschließend wird diese Energie verbraucht oder als Glykogen oder Fett gespeichert. Bei Insulinmangel kommt es demnach zu erhöhten Blutglukosewerten, dem laborchemischen Anzeichen für Diabetes [1, 14-17].

Bei klinischem Verdacht auf einen Diabetes mellitus wird für die Diagnosestellung der Blutzuckerspiegel des Patienten oder der Patientin bestimmt. Dabei gibt es mehrere Parameter, die aussagekräftig sind und die Diagnose sichern können [15]. Aktuell ist der Goldstandard die Glukosemessung im venösen Plasma [14, 16].

Die gängigste Methode ist, den Nüchternblutzucker zu messen. Dafür muss der Patient oder die Patientin mindestens acht Stunden lang auf eine Nahrungsaufnahme verzichten. Liegt der dann gemessene Wert bei 126mg/dl oder höher, ist die Diagnose gesichert. Eine andere Möglichkeit wäre, den Gelegenheitsblutzucker zu messen, d.h. der Patient oder die Patientin muss dafür nicht nüchtern sein und es wird unabhängig vom Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme oder der Tageszeit Blut abgenommen. Hier definiert ein Wert von 200mg/dl oder höher einen Diabetes [14-16]. Die Werte sollten jedoch durch eine zeitnahe Wiederholungsmessung innerhalb von zwei Wochen verifiziert werden [16, 17].

Sind die Befunde der Plasmaglukosemessungen nicht eindeutig oder unauffällig trotz vorhandener Symptome oder Risiken, kann als weiterführende Diagnostik der orale Glukosetoleranztest (oGTT) oder die HbA1c-Messung zum Einsatz kommen [14-16]. Bei dem oGTT muss der Patient oder die Patientin nüchtern sein und bekommt 250-300ml Wasser mit 75g aufgelöster Glukose zum Trinken. Die Plasmaglukose wird vor Beginn des Tests und zwei Stunden nach Einnahme der Glukoselösung gemessen. Überschreitet der nach zwei Stunden gemessene Wert die Schwelle von 200mg/dl, ist der Diabetes diagnostiziert. Bei der HbA1c-Messung, deren Wert als „Blutzuckergedächtnis“ die Blutzuckerstoffwechsellage der letzten sechs bis acht Wochen widerspiegelt, wird ab einem Wert von 6,5% und darüber ebenfalls

von Diabetes gesprochen. Da der HbA1c Wert durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst werden kann, wird er aktuell nicht als alleiniger Wert zur Primärdiagnostik herangezogen [14, 16, 17].

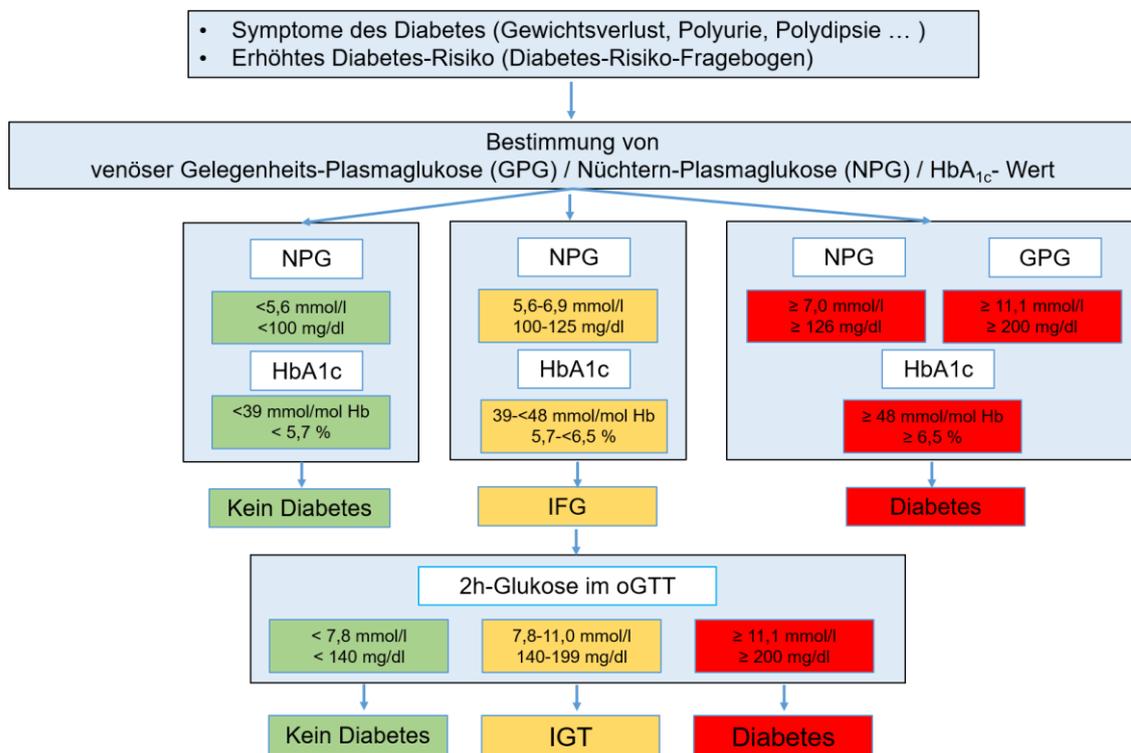


Abb. 1: **Algorithmus der Diabetesdiagnostik**; IFG = *impaired fasting glucose* = gestörter Nüchternblutzucker, IGT = *impaired glucose tolerance* = gestörte Glukosetoleranz, oGTT = oraler Glukosetoleranztest, Eigene Darstellung nach Quelle: DDG 2020 Diagnostik [16]

Zurzeit empfiehlt die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) eine gleichzeitige Bestimmung der Nüchtern- oder Gelegenheitsplasmaglukose zusammen mit der Messung des HbA1c Werts. Sind die Werte eindeutig pathologisch erhöht, muss keine weitere Testung vorgenommen werden. Bei unterschiedlichen Werten, sollte eine Testung mittels oGTT erfolgen, zunächst kann jedoch auch eine Wiederholungsmessung durchgeführt werden [16].

Ist auch nach der Wiederholungsmessung der Blutzuckerwert zwar erhöht, aber noch nicht im diabetischen Bereich, wird der Zustand „Impaired Glucose Tolerance“ (IGT), also gestörte Glukosetoleranz genannt. Dies und auch der Befund eines erhöhten Nüchternblutzuckers („Impaired fasting glycaemia“, IFG) wird von einigen Diabetes-Fachgesellschaften als „Prädiabetes“ bezeichnet [16].

2.1.2 Klassifikation der Diabetestypen

In der Medizin wird zwischen unterschiedlichen Typen des Diabetes mellitus unterschieden. Die Klassifikation wird von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) anhand neuer Forschungserkenntnisse ständig weiterentwickelt und hat sich in den letzten Jahrzehnten stark verändert [15, 18-21].

Die erste Klassifikation der WHO wurde 1965 veröffentlicht [19] und orientierte sich am Alter bei der Diagnosestellung [15]. Ab 1980 wurde die Klassifikation grundlegend verändert und dabei hauptsächlich zwischen den zwei großen Klassen des Typ 1 Diabetes, auch „Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM)“, und des Typ 2 Diabetes, auch „Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM)“ genannt, unterschieden [20, 21].

1999 veröffentlichte die WHO eine neue Klassifikation, der diesmal hauptsächlich die Ätiologie als Grundlage diene. Die Bezeichnungen IDDM und NIDDM wurden durch die Begriffe Typ 1 und Typ 2 Diabetes abgelöst, da sie dazu führten die Patientinnen und Patienten aufgrund ihrer Therapie und nicht anhand der zugrundeliegenden Pathogenese einzuteilen und so oft Verwirrung stifteten [18]. Als Typ 1 Diabetes wurde die Destruktion der Beta-Zellen des Pankreas bezeichnet, die üblicherweise zu absolutem Insulinmangel führt. Als weitere Unterteilung wurden die Subtypen „autoimmun“ (1a) und „idiopathisch“ (1b) hinzugefügt. Dem Typ 2 wurde die Insulinresistenz und der sekretorische Insulindefekt zugeordnet. Unter „Other specific types“ (gelegentlich auch Typ 3 Diabetes genannt [17]) wurden u.a. Gendefekte, Endokrinopathien oder auch Medikamenten-induzierte Diabetesformen gefasst. Die Kategorie des Gestationsdiabetes wurde beibehalten und war auch als Typ 4 bekannt [17].

Da sich die Diabetesforschung in den letzten Jahrzehnten weiterentwickelt hat und immer mehr Personen mit Diabetes nicht einer konkreten Typ-Kategorie zuzuordnen sind, hat die WHO 2019 eine erneute Anpassung ihrer Klassifikation vorgenommen und Vorschläge für eine feinere Klassifikation vorgelegt (siehe Abb. 2) [15]. Für diese schwierig zu klassifizierenden Fälle wurde eine „Hybrid-Kategorie“ entwickelt, in die erwachsene Patientinnen und Patienten eingeordnet werden, bei denen keine explizite Diagnose bzgl. Typ 1 oder Typ 2 Diabetes getroffen werden kann. Dazu gehört u.a. der „Slowly evolving immune-mediated diabetes“ und der „Ketosis prone type 2 diabetes“. Zusätzlich wurde eine Kategorie „Unclassified Diabetes“ hinzugefügt, in die Patientinnen und Patienten fallen, deren Krankheitsmerkmale keiner der bisherigen Kategorien konkret entsprechen. Ziel der neuen Klassifikation ist es, Prioritäten bei der klinischen Versorgung zu setzen und dem Gesundheitspersonal die Entscheidung der geeigneten Therapie bei einem Patienten oder einer Patientin mit neudiagnostiziertem Diabetes zu vereinfachen, besonders im Hinblick auf die direkte Initiation einer Insulintherapie [15].

Neben der neuen Klassifikation der WHO wurde in einer klinischen Studie aus Schweden im Jahr 2018 ebenfalls ein Vorschlag einer neuen Kategorisierung der Diabetestypen für Erwachsene ab 18 Jahren mit Typ 2 Diabetes publiziert [22]. Hier wurde anhand klinischer Parameter eine Einteilung in fünf Subgruppen vorgenommen, die sich insb. in der Geschwindigkeit des Fortschreitens der Erkrankung und dem Risiko für Komplikationen unterschieden. Es gab je eine Subgruppe mit autoimmuner Komponente, mit schwerer Insulinresistenz, mit schwerem Insulinmangel sowie zwei Gruppen mit mildereren Diabetes-Varianten, die an das Alter oder leichte Adipositas gekoppelt waren. Letztere waren mit einem mildereren Verlauf des Diabetes assoziiert, die zuerst genannten Gruppen hatten dagegen ein deutlich höheres Risiko für diabetische Komplikationen. Diese Ergebnisse konnten u.a. in Schweden, Finnland und Deutschland reproduziert werden [22, 23]. Die Autoren erhoffen sich durch diese neue Klassifikation die Möglichkeit, maßgeschneiderte Therapien für die verschiedenen Diabetesgruppen zu entwickeln und so diabetischen Komplikationen präventiv entgegenzuwirken [22]. Die WHO hat diesen Vorschlag in ihrer Klassifikation von 2019 ebenfalls zur Kenntnis genommen und fordert dazu weitere Studien. Sie merkt jedoch an, dass eine Einführung dieses neuen Systems auf der Welt eine große Herausforderung sein dürfte, da viele der verwendeten klinischen Parameter (u.a. Autoantikörper, C-Peptid und genetische Untersuchungen) im Großteil der Welt oft nicht bestimmt werden können [15].

Type 1 diabetes
Type 2 diabetes
Hybrid forms of diabetes
Slowly evolving immune-mediated diabetes of adults
Ketosis prone type 2 diabetes
Other specific types (see Tables)
Monogenic diabetes
- Monogenic defects of β -cell function
- Monogenic defects in insulin action
Diseases of the exocrine pancreas
Endocrine disorders
Drug- or chemical-induced
Infections
Uncommon specific forms of immune-mediated diabetes
Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes
Unclassified diabetes
This category should be used temporarily when there is not a clear diagnostic category especially close to the time of diagnosis of diabetes
Hyperglycemia first detected during pregnancy
Diabetes mellitus in pregnancy
Gestational diabetes mellitus

Abb. 2: **Diabetes Klassifikation WHO 2019**, Quelle: WHO Diabetes Classification [15], Copyright Lizenz: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

Die Klassen des Typ 1 und Typ 2 Diabetes wurden, bis auf ihre Subtypen, beibehalten und sind die Hauptarten, die in dieser Arbeit behandelt werden:

2.1.3 Typ 1 Diabetes

Ursache des Typ 1 Diabetes ist meist die autoimmunvermittelte Zerstörung der Insulinproduzierenden Beta-Zellen des Pankreas. Der Körper kann so nur noch wenig oder gar kein Insulin mehr produzieren. Als Grund der Autoimmunreaktion wird ein Zusammenspiel genetischer Faktoren (u.a. HLA-Merkmalen) mit einem umweltbedingten Auslöser, wie z.B. einer Virusinfektion, Toxine oder diätetische Faktoren vermutet [1]. Bei einer Zerstörung von ca. 80% der Beta-Zellen steigt der Blutglukosespiegel an und es können sich Symptome wie exzessiver Durst, häufiges Wasserlassen, verschwommene Sicht, Müdigkeit, Leistungsminderung sowie Gewichtsverlust zeigen (siehe Abb. 3) [17].

In einigen Fällen zeigen sich diese Symptome jedoch nicht oder werden möglicherweise verkannt, daher wird selbst in Nationen wie dem Vereinigten Königreich [24], Frankreich [25] oder den USA [26] die Diagnose erst nach einer sog. Ketoazidose gestellt, eine Stoffwechsellentgleisung deren Folgen tödlich sein können [1, 17].



Abb. 3: **Typische Symptome eines Diabetes mellitus Typ 1**, Quelle: IDF Atlas 2019 [1] Copyright Erlaubnis erhalten von der IDF am 16.05.2022

Zusätzlich zu den erhöhten Blutglukosewerten haben 70-90% der Patientinnen und Patienten mit Typ 1 Diabetes nachweisbare Autoantikörper (Ak) gegen die Beta-Zellen im Blut, z.B. zytoplasmatische Inselzell-Ak, Ak gegen Glutamatdekarboxylase (GAD65) oder Insulin (IAA), etc. Diese Antikörper können bei der Bestimmung eines Typ 1 Diabetes helfen, wenn klinisch nicht zwischen Typ 1 und Typ 2 unterschieden werden kann [15, 17].

Da bei einem Typ 1 Diabetes ein absoluter Insulinmangel vorliegt, müssen die Patientinnen und Patienten ab dem Zeitpunkt der Diagnose mit Insulin therapiert werden. Sie benötigen tägliche Insulininjektionen, um den Blutzucker in einem angemessenen Bereich zu halten. Dies

Bedarf einer besonderen Schulung des Patienten oder der Patientin und seines bzw. ihres Umfeldes, da der Körper besonders in der Phase nach der Diagnose unterschiedlich sensitiv auf das Insulin reagiert. Dabei können z.B. Hypoglykämien als Komplikationen auftreten, wenn zu viel Insulin gespritzt wird oder es kann zu einer Ketoazidose kommen, wenn die Dosis des Insulins nicht ausreicht oder wenn die Applikation vergessen wurde. Langfristig schlecht eingestellte Personen mit Diabetes können im jungen Alter Wachstumsprobleme bekommen und bereits früh kardiovaskuläre Komplikationen entwickeln [1].

2.1.4 Typ 2 Diabetes

Auch beim Typ 2 Diabetes wird als Ursache von prädisponierenden genetischen Faktoren und umweltbedingten Auslösern ausgegangen. Die Gründe sind bisher nicht vollständig verstanden, es besteht jedoch eine starke Beziehung zu Übergewicht und Adipositas, ungesunder Ernährung und physischer Inaktivität sowie zu höherem Alter und positiver Familienanamnese [1, 15]. Pathophysiologisch wird beim Typ 2 Diabetes meist von einer Insulinresistenz gesprochen. Die Sensitivität der Zellen wird aufgrund eines Überangebots von Insulin herabgesetzt, das Hormon ist sozusagen ineffektiv und es kommt zur Hyperglykämie. Dies hat eine noch höhere Insulinproduktion zur Folge, bis die Beta-Zellen des Pankreas die hohe Produktivität nicht mehr aufrechterhalten können und zu Grunde gehen [1, 17].

Die Symptome des Typ 2 Diabetes können sich ähnlich äußern wie die des Typ 1. Da die Insulinresistenz pathophysiologisch eher ein schleicher Prozess ist, sind diese jedoch meist nur gering ausgeprägt oder fehlen gänzlich. Daher werden viele Diagnosen eines vormals „unbekannten“ Typ 2 Diabetes im Rahmen eines Screenings gestellt und erst so „bekannt“. Ein unbekannter bzw. undiagnostizierter Diabetes mellitus birgt das Risiko unbewusst fortschreitender Komplikationen und Folgeerkrankungen. Laut einer britischen Studie können sich diese bereits fünf bis sechs Jahre vor der Diabetesdiagnose entwickeln [27]. In den letzten Jahren wurden bereits bei ca. einem Drittel aller Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose diabetische Komplikationen festgestellt [27, 28]. Bei extrem hohen Blutzuckerwerten kann es besonders bei älteren Patientinnen und Patienten zu einem „hyperosmolaren Koma“ kommen. Diese Stoffwechsellentgleisung tritt im Vergleich zur Ketoazidose beim Typ 1 Diabetes aber eher selten auf [1, 15, 17].

Während Insulin bei der Therapie des Typ 1 Diabetes unverzichtbar ist, gibt es beim Typ 2 mehrere Therapiestufen, bei denen zunächst auf eine Substitution des Hormons verzichtet werden kann. Bei einem neudiagnostizierten Fall mit nur mäßig erhöhten Blutglukosewerten, kann der medikamentösen Therapie zu Beginn auch gänzlich entsagt werden. Fokus sind hierbei Änderungen im Lebensstil und Alltag des Patienten oder der Patientin. Dabei ist es besonders wichtig auf eine gesunde ausgewogene und ballaststoffreiche Ernährung zu achten, Nikotinkonsum einzustellen und regelmäßig sportlich aktiv zu sein. Sind die

Ergebnisse der Lebensstiländerungen nicht ausreichend, wird medikamentös mit der Gabe oraler Antidiabetika begonnen, in erster Linie mit dem Medikament „Metformin“. Werden die Blutzuckerwerte in der Monotherapie nicht zufriedenstellend gesenkt, können weitere orale Antidiabetika mit dem Metformin kombiniert werden. Wenn auch diese Therapieversuche erfolglos bleiben, ist die letzte Stufe die Insulinsubstitution. Diese kann zunächst unterstützend zu der bereits bestehenden oralen Therapie verabreicht werden, in schwer einstellbaren Fällen kann auch ganz auf eine Insulintherapie wie beim Typ 1 Diabetes umgestellt werden. Zusätzlich zur Blutzuckerkontrolle ist es bei Patientinnen und Patienten mit Typ 2 Diabetes wichtig, auch auf eine adäquate Einstellung des Blutdrucks und der Blutfette zu achten, um diabetische Komplikationen und Komorbiditäten zu vermeiden [1, 17].

2.1.5 Epidemiologie des Diabetes mellitus

Prävalenz

Diabetes mellitus findet sich in allen Bevölkerungen weltweit, sowohl in einkommensstarken als auch in einkommensschwachen Ländern. Die WHO schätzte die weltweite Zahl im Jahr 2014 auf 422 Millionen Erwachsene mit einer stabil steigenden Tendenz. Die alters-adjustierte Prävalenz stieg im Zeitraum von 1980 bis 2014 von 4,7% auf 8,5%. Den größten Anstieg verzeichneten dabei Länder mit mittlerem und niedrigem Einkommen [15].

Ogurtsova et. al. veröffentlichten im Jahr 2017 eine Schätzung der weltweiten Diabetesprävalenz bei Erwachsenen (20-79 Jahre) im Jahr 2015 von 8,8% der Weltbevölkerung bzw. 415 Millionen Menschen. Für das Jahr 2040 erwarten sie einen Anstieg auf 10,4% bzw. 642 Millionen Personen mit Diabetes [29]. Im Gegensatz dazu gibt es in vielen Ländern rückläufige Tendenzen bei der Inzidenz des Diabetes [30], welche im nächsten Kapitelabschnitt näher erläutert werden.

Die Internationale Diabetes Föderation (IDF) schätzte die Zahl der diagnostizierten und undiagnostizierten Diabetes Fälle bei Erwachsenen im Alter von 20-79 Jahre im Jahr 2019 weltweit auf 463 Millionen (9,3%) [1]. Im Jahr 2021 lag die Schätzung bereits bei 536,6 Millionen Fällen (10,5%) [31], von denen ca. die Hälfte aller Fälle (44,7%) undiagnostiziert war [32]. Bei gleichbleibenden Trends sagte die IDF 2019 einen Anstieg der Zahlen auf 578,4 Millionen Menschen (10,2%) im Jahr 2030 und 700,2 Millionen (10,9%) im Jahr 2045 voraus [1]. 2021 wurden die Schätzungen nach oben korrigiert. Für das Jahr 2030 geht die IDF inzwischen von 642,7 Millionen Diabetesfällen (11,3%) weltweit aus, für das Jahr 2045 wurde die Prognose auf 783,2 Millionen Fälle (12,2%) angehoben [31]. Die Anzahl der Diagnosen steigt mit zunehmendem Alter stark an. Frauen sind im Vergleich zu Männern etwas weniger betroffen (9,0% vs. 9,6%). Bei Kindern und Jugendlichen (0-19 Jahre) wurden die

Diabetesfälle im Jahr 2019 insgesamt auf ca. 1,1 Millionen geschätzt, im Jahr 2021 waren es bereits 1,2 Millionen [1, 31].

Für die unterschiedlichen Diabetestypen ergibt sich folgendes Bild: Klassischerweise tritt ein Diabetes mellitus Typ 1 im Kinder- und Jugend- bzw. im jungen Erwachsenenalter auf. Die Anzahl der Diagnosen des Typ 2 Diabetes steigt kontinuierlich mit dem Alter an. Inzwischen gibt es auch Fälle, in denen erst im hohen Erwachsenenalter ein Typ 1 Diabetes diagnostiziert wird. Durch die steigende Prävalenz der Adipositas, besonders bereits im Kindesalter, werden jedoch auch bei immer jüngeren Personen Typ 2 Diabetes Diagnosen gestellt [15, 33]. Insgesamt ist die Prävalenz des Typ 2 Diabetes mit >90 % weitaus höher als die des Typ 1 Diabetes, der ca. 5% ausmacht [17].

Eine wachsende Prävalenz wird oft als steigendes Risiko für eine Erkrankung interpretiert und als unzureichende Kontrolle der Risikofaktoren für Diabetes wie z.B. Adipositas und ungesunde Ernährung. Die Prävalenz wird jedoch auch von anderen Faktoren beeinflusst. Zum einen werden Menschen durch die verlängerte Lebenserwartung weltweit immer älter und die medizinische Versorgung hat sich verbessert, so dass auch Personen mit Diabetes länger leben [1]. Zum anderen wurde auch die Diagnostik und das Screening erweitert, demnach wird die Krankheit besser und früher erkannt und so mehr Diagnosen gestellt [34].

Inzidenz

Um die Anzahl der Neuerkrankungen erfassen zu wollen, muss die Inzidenz untersucht werden. Magliano et. al. haben sich 2019 in einer systematischen Übersichtsarbeit mit den Trends der Diabetesinzidenz in mehreren Ländern weltweit beschäftigt [30]. Dazu entwickelten sie anhand ihrer Resultate der Literaturrecherche drei Zeiträume, die genauer betrachtet wurden. Im ersten Zeitraum zwischen 1960 und 1989 fanden sie, dass über die Hälfte der Studien einen stabilen Trend der Inzidenz zeigte, während der Trend bei über einem Drittel stieg und nur in wenigen Fällen sank. Zwischen 1990 und 2005 wurde der größte Anstieg der Inzidenz weltweit verzeichnet. In zwei Drittel der beobachteten Populationen stieg die Inzidenz, in einem Drittel war sie stabil und bei 2% ergab sich ein Rückgang der Neuerkrankungen. Im aktuellsten und letzten Zeitraum von 2006 bis 2014 zeichnete sich hingegen bei etwas mehr als einem Drittel der Studien (36%) eine abnehmende Tendenz der Inzidenzen ab. Bei einem Drittel der Studien stieg die Inzidenz weiterhin, bei 30% waren die Trends stabil. Zu den Ländern, in denen die Inzidenz auch im letzten Zeitraum weiter stieg, gehörten u.a. Portugal [35], Dänemark [36] und Deutschland [37]. In einem 2021 publizierten Update des Reviews wird noch einmal bestätigt, dass die meisten Länder einen stabilen oder sinkenden Trend der Diabetesinzidenz aufweisen [38]. Insgesamt muss berücksichtigt werden, dass die beiden Übersichtsarbeiten überwiegend Studien aus Europa, Nordamerika und Ostasien ausgewertet haben. Für Länder mit mittlerem und niedrigem Einkommen waren kaum Daten vorhanden,

daher könnten sich die Trends der Inzidenz in diesen Nationen deutlich von den vorliegenden Analysen unterscheiden [30, 38].

Bei Kindern und Jugendlichen (0-19 Jahre) wurde die Inzidenz von Typ 1 Diabetes von der IDF im Jahr 2019 weltweit auf 128.900 Neuerkrankungen pro Jahr geschätzt [1]. 2021 wurde diese Schätzung auf 184.100 neue Fälle pro Jahr nach oben korrigiert [31]. Insgesamt sieht die IDF und auch das Robert Koch Institut (RKI) aufgrund der variierenden Zahlen und unterschiedlichen Methoden der verschiedenen Studien noch weiteren Handlungsbedarf bzgl. weiteren Schätzungen der Inzidenz auf der Basis bevölkerungsrepräsentativer Stichprobenstudien [1, 34].

Mortalität

Die Mortalität von Personen mit Diabetes ist gegenüber der von Personen ohne Diabetes erhöht. Die IDF schätzt, dass 2019 global ca. 4,2 Millionen Erwachsene zwischen 20 und 79 Jahren an Diabetes und seinen Komplikationen gestorben sind [1]. Im Jahr 2021 waren es laut Schätzungen sogar 6,7 Millionen Erwachsene, die an der Krankheit oder ihren Folgen gestorben sind [31]. Diabetes wird mit 11,3% aller Todesfälle weltweit in Verbindung gebracht. Dabei gehören die Menschen in fast der Hälfte dieser Fälle (46,2%) einer Altersklasse von 60 Jahren oder darunter an. Weltweit sterben mehr Frauen in Verbindung mit Diabetes als Männer (2,3 Millionen vs. 1,9 Millionen) [1].

Trotz der hohen Zahlen lässt sich ein leichter Rückgang der Mortalität vermuten. Ogurtsova et. al. gingen 2015 bei Erwachsenen im Alter zwischen 20 und 79 Jahren noch von fünf Millionen Toten in Zusammenhang mit Diabetes aus. Die Krankheit wurde dabei mit 12,8% aller Todesfälle weltweit in Verbindung gebracht. Mehr als vier Millionen dieser Todesfälle waren in Ländern mit mittlerem und niedrigem Einkommen zu verzeichnen. Auch bzgl. des Alters zum Todeszeitpunkt gibt es große Diskrepanzen zwischen Ländern mit hohem und niedrigem Einkommen.

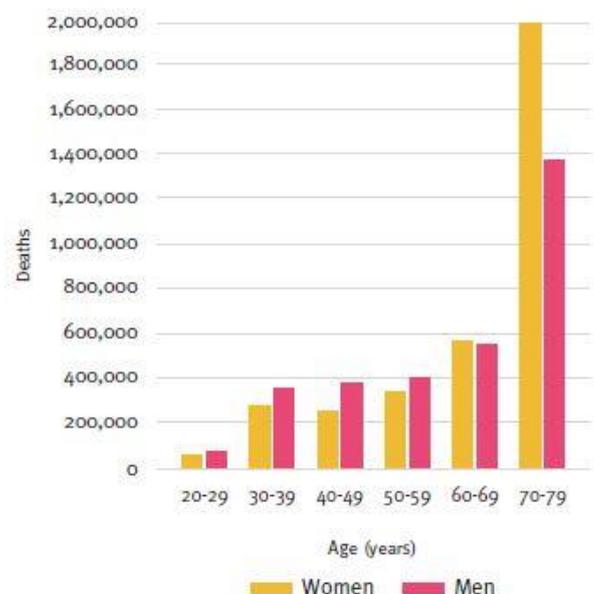


Abb. 4: Anzahl der Todesfälle aufgrund von Diabetes bei Erwachsenen (20-79 Jahre) weltweit nach Alter und Geschlecht im Jahr 2021, Quelle: IDF Atlas 2021 [31] Copyright Erlaubnis erhalten von der IDF am 16.05.2022

Der Anteil der Personen, die im Alter von 60 Jahren oder jünger verstirbt, liegt in einkommensschwachen Ländern bei 72,7%. In einkommensstarken Nationen beträgt dieser Anteil im Vergleich nur 29,6% [29].

Die Lebenserwartung von Personen mit Diabetes ist im Vergleich zu gleichaltrigen Personen ohne Diabetes immer noch geringer [39]. Die Krankheit geht mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für gesundheitliche Einschränkungen und verminderter Lebensqualität einher. Da jedoch durch die verbesserte medizinische Versorgung Menschen mit Diabetes immer länger leben, werden Diabetes-assoziierte Folgeerkrankungen immer mehr an Bedeutung gewinnen. Diese Tatsache bekräftigt den Bedarf an Präventionsmaßnahmen, um Komplikationen zu vermeiden und die Lebensqualität so lange wie möglich aufrecht zu erhalten [3].

2.1.6 Komorbiditäten und Komplikationen

Die Lebensqualität und Lebenserwartung von Menschen mit Diabetes werden maßgeblich von den Folge- und Begleiterkrankungen beeinflusst [3]. Diese können grob in mikro- und makrovaskuläre Komplikationen eingeteilt werden.

Mikroangiopathie

Die Mikroangiopathie bezeichnet generalisierte diabetesspezifische Veränderungen, die besonders die Kapillargebiete betreffen. Die Pathogenese ist noch nicht gänzlich erforscht, jedoch scheint die Verdickung der kapillären Basalmembranen eine große Bedeutung zu haben. Die Veränderungen entstehen durch die chronische Hyperglykämie bedingte nichtenzymatische Glykosylierung von Proteinen der Basalmembran. Dadurch wird der Sauerstofftransport der Erythrozyten gestört und die Fließeigenschaften des Blutes verändert. Eine langfristig gute Blutzuckereinstellung kann diese Prozesse verhindern bzw. verlangsamen. Zu den mikroangiopathischen Komplikationen gehören die diabetische Retinopathie, die diabetische Nephropathie und die diabetische Neuropathie [17, 40]. Für diese Arbeit besonders relevant ist die autonome diabetische Neuropathie, die das sympathische und parasympathische Nervensystem betrifft. Es kann prinzipiell jedes Organ betroffen sein, was eine Vielzahl von Symptomen verursachen kann. Es können jedoch auch Ausfallerscheinungen auftreten, z.B. die verminderte Wahrnehmung einer Hypoglykämie oder stumme Myokardinfarkte, die die Mortalität um ca. das Vierfache erhöhen [1, 3, 17].

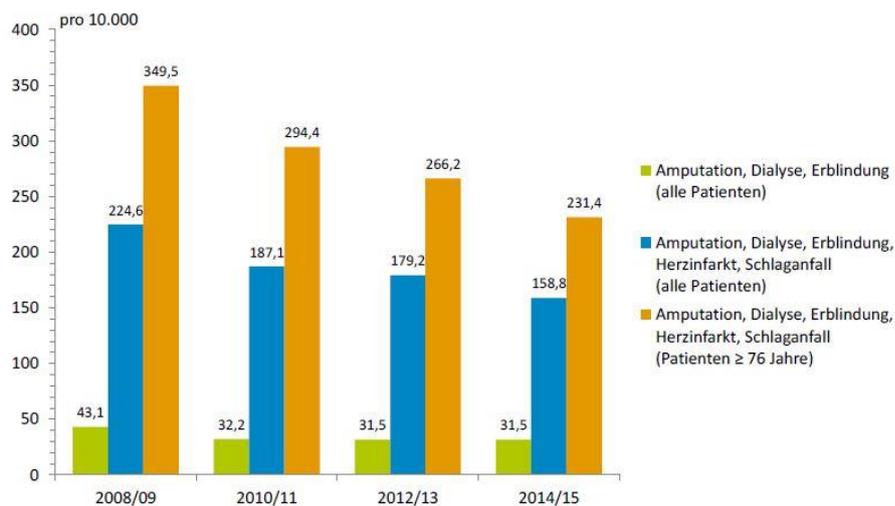
Makroangiopathie

Zu den makrovaskulären diabetischen Komplikationen zählen die koronare Herzkrankheit (KHK) und Myokardinfarkt, die periphere arterielle Verschlusskrankheit sowie die arterielle Verschlusskrankheit der Hirnarterien und ischämischer Hirninfarkt. Diese sind nicht wie die Mikroangiopathie diabetesspezifisch, sondern nur diabetestypisch. Sie können also auch ohne

eine zugrundeliegende Diabeteserkrankung auftreten. Da Menschen mit Diabetes jedoch aufgrund der Dysfunktion von Endothel- und glatten Muskelzellen zu Veränderungen der vaskulären Homöostase mit resultierendem pro-inflammatorischen und pro-thrombotischen Zustand neigen, ist ihr kardiovaskuläres Risiko im Vergleich zur nicht-diabetischen Bevölkerung erhöht. Hinzu kommt, dass die ursächliche Arteriosklerose bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes früher auftritt [1, 17, 41]. Der akute Myokardinfarkt, dessen Auftreten das zentrale Thema dieser Arbeit darstellt, wird in einem eigenen Kapitel beschrieben.

Weitere häufige Begleiterkrankungen und dadurch zusätzliche Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen sind die arterielle Hypertonie und Dyslipidämie. Laut den Aufzeichnungen der Disease Management Programme (DMP) der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein (KVNO) sind diese zwei Erkrankungen die führenden Komorbiditäten sowohl bei Typ 1 als auch bei Typ 2 Diabetes. Platz drei und vier belegen beim Typ 2 die koronare Herzkrankheit dicht gefolgt von der Neuropathie. Beim Typ 1 nehmen die Neuropathie und die Retinopathie diese Plätze ein. Insgesamt lässt sich jedoch in den letzten Jahren bei beiden Diabetes Typen ein Rückgang der diabetischen Komorbiditäten feststellen [42].

In Abbildung 5 wird deutlich, wie groß der Anteil kardiovaskulärer Erkrankungen (hier Herzinfarkt und Schlaganfall) an den diabetischen Komplikationen des Typ 2 Diabetes ist:



Basis: alle Patienten bzw. Patienten ≥ 76 Jahre der jeweiligen Einschreibekohorten; keine Dokumentation einer Amputation, Dialyse, Erblindung, eines Herzinfarkts oder Schlaganfalls bei Einschreibung, erstmalige Dokumentation im 1. oder 2. Jahr nach dem Jahr der Einschreibung

Abb. 5: **Zweijahres-Inzidenz ausgewählter Kompositendpunkte nach Einschreibekohorten für DM Typ 2**, Quelle: KVNO 2020 [42], © Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland, 2020

2.2 Myokardinfarkt

2.2.1 Definition

In der vierten und aktuellsten Version der universellen Definition des Myokardinfarkts von 2018, die in Kooperation europäischer und nordamerikanischer kardiologischer Fachgesellschaften entstanden ist, wird der akute Myokardinfarkt als eine Schädigung des Myokards durch eine akute myokardiale Ischämie bezeichnet. Zu den Diagnosekriterien gehört die Dynamik der kardialen Troponinwerte mit mindestens einem Wert oberhalb der 99. Perzentile des oberen Referenzwertes sowie Zeichen der myokardialen Ischämie, wie z.B. klinische Symptome, neu aufgetretene elektrokardiographische Veränderungen, Hinweise auf neue Wandbewegungsstörungen oder Vitalitätsverlust des Myokards oder Nachweis eines Koronarthrombus in der Koronarangiographie oder der Autopsie [43].

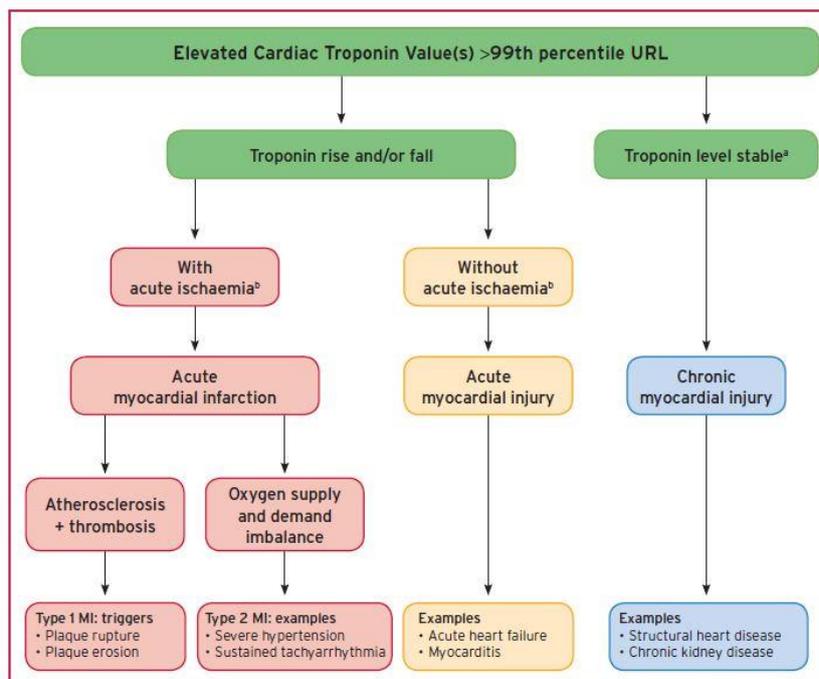


Abb. 6: **Modell zur Interpretation des Myokardschadens**; MI = Myokardinfarkt, URL = *Upper reference limit* = oberer Referenzwert; *a* stabil entspricht einer Schwankung von $\leq 20\%$ der Troponinwerte, *b* Ischämie bedeutet Anzeichen und/oder Symptome der klinischen Myokardischämie. Quelle: ESC 2018 [43], Copyright Erlaubnis erhalten am 26.08.2021

In der Veröffentlichung wird besonders auf den Unterschied zwischen Myokardschaden und Myokardinfarkt eingegangen. Der Myokardschaden kann akut oder chronisch auftreten und ist definiert durch die Troponinerhöhung oberhalb der 99. Perzentile des oberen Referenzwertes. Ein akutes Geschehen ist gekennzeichnet von einem Anstieg oder Abfall des Troponinwerts ($>20\%$), während bei einem chronischen Myokardschaden der Wert dauerhaft erhöht ist. Dies kann z.B. im Rahmen einer strukturellen Herzerkrankung oder einer chronischen Nierenerkrankung auftreten. Im Grunde genommen ist der Myokardinfarkt eine Unterform des

akuten Myokardschadens. Da dieser jedoch auch bei einer Myokarditis oder einer akuten Herzinsuffizienz auftreten kann, ist das entscheidende Kriterium zur Diagnosestellung des akuten Myokardinfarkts die akute myokardiale Ischämie, d.h. Anzeichen und/oder Symptome einer klinischen Myokardischämie. Ursachen dafür können u.a. Arteriosklerose, ein Koronarthrombus oder auch ein Missverhältnis von Sauerstoffangebot und –bedarf sein [43, 44].

2.2.2 Entwicklung der Definition und Diagnostik

Die erste weltweit gültige Definition des Myokardinfarktes wurde in den 1950er Jahren von der WHO erarbeitet. Sie sollte in erster Linie eine einheitliche Definition für epidemiologische Studien darstellen, um eine bessere Vergleichbarkeit der Arbeiten und auch eine weltweite Erhebung der Prävalenz und Mortalität zu ermöglichen [45]. Zusammen mit der „International Society and Federation of Cardiology (ISFC)“ veröffentlichte die WHO 1979 neue Diagnosekriterien, um auch die Nomenklatur in der klinischen Praxis zu vereinheitlichen. Der Überbegriff „koronare Herzkrankheit“ wurde als Beeinträchtigung des Myokards durch ein Missverhältnis zwischen koronarem Blutfluss und myokardialem Bedarf definiert. Zu den Diagnosekriterien gehörten die Anamnese des Patienten oder der Patientin bzgl. thorakaler Schmerzen, EKG Veränderungen und die Erhöhung von Serumenzymen wie der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) oder der Laktatdehydrogenase (LDH) [46, 47]. Falls eindeutige EKG-Veränderungen wie eine anhaltende Q- oder QS-Zacke auftraten, konnte die Diagnose auch nur anhand dieses einen Kriteriums gestellt werden. Es wurde generell unterschieden zwischen „definitiven“ und „möglichen“ akuten Myokardinfarkten. Für einen definitiven Herzinfarkt mussten entweder eindeutige EKG-Veränderungen und/oder eindeutige Enzymveränderungen vorliegen. Als möglich wurde ein Herzinfarkt eingestuft, wenn sich serielle, mehrdeutige EKG-Veränderungen für länger als 24 Stunden mit oder ohne mehrdeutigen Enzymveränderungen zeigten. Angiographische Methoden wurden noch nicht berücksichtigt [46].

Für das internationale MONICA Projekt („MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease“), das zwischen 1979 und 2002 weltweite Tendenzen der koronaren Herzkrankheit erfasste, wurden die Kriterien des Myokardinfarkts noch einmal überarbeitet. Um die Interpretation des EKGs zu objektivieren, wurde der Minnesota Code eingesetzt, ein standardisiertes quantitatives Verfahren für die Analyse individueller EKGs. Es wurde auch für die kardialen Enzymmessungen versucht einen Standard festzulegen. Da jedoch die Normwerte lokal sehr unterschiedlich definiert wurden und es auch kein einheitliches Testverfahren für einen bestimmten Enzymwert gab, war das EKG das objektivste Kriterium für einen definitiven Herzinfarkt [48]. Als definitiv wurde ein Herzinfarkt eingestuft, wenn entweder das EKG oder die Enzyme eindeutige abnormale Zeichen oder Werte zeigten.

Definitive fatale Fälle mussten entweder klinisch augenscheinlich als solche erkennbar sein oder es musste in der Autopsie ein koronarer Verschluss gefunden worden sein. Wenn non-fatale Fälle anhand ihrer Enzym oder EKG-Veränderungen bzw. fatale Fälle in der Autopsie nicht eindeutig als definitiv deklariert werden konnten und es auch keine andere passende Diagnose für das klinische Erscheinungsbild gab, wurden sie als möglich bezeichnet [49].

Mit der Entwicklung neuer diagnostischer Mittel wie z.B. sensitiveren kardialen Biomarkern und bildgebenden Verfahren, benötigte es 2000 eine neue Definition, die gemeinsam von der „European Society of Cardiology (ESC)“ und dem „American College of Cardiology Committee (ACC)“ veröffentlicht wurde. Der Myokardinfarkt wurde nun als ein Verlust myokardialer Zellen bzw. Nekrose dieser durch anhaltende Ischämie aufgrund unzureichender Perfusion definiert. Die Erhöhung oberhalb der 99. Perzentile des Normwertes und anschließende Dynamik der kardialen Biomarker Troponin oder Kreatinkinase-Isoenzym MB [muscle-brain] (CK-MB) als Zeichen der myokardialen Nekrose waren nun die grundlegende Voraussetzung für die Diagnosestellung. Dazu musste mindestens ein weiteres Kriterium wie z.B. klinische Symptome, EKG-Veränderungen oder eine Intervention der Koronararterien für einen Myokardinfarkt sprechen. Die zweite Möglichkeit einer Diagnose waren pathologische Befunde eines akuten Infarkts. In dieser Definition wurde auch das erste Mal von einem „akuten Koronarsyndrom (ACS)“ mit der klinischen Einteilung in „instabile Angina pectoris“, „ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI)“ und „Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI)“ gesprochen, die im weiteren Verlauf beschrieben werden [50].

Da die Definition von 2000 hauptsächlich für Klinikerinnen und Kliniker verfasst wurde, erarbeitete eine Gemeinschaft aus verschiedenen Arbeitsgruppen internationaler Fachgesellschaften um die „American Heart Association (AHA)“ eine aktuelle Fassung für Epidemiologinnen und Epidemiologen, um deren Arbeit für retrospektive Studien und Trendbeobachtungen zu erleichtern [51]. Die ESC, das ACC, die AHA und die „World Heart Federation (WHF)“ bildeten eine Arbeitsgruppe und aktualisierten die Definition 2007 erneut. Diesmal wurde eine Klassifikation von fünf Myokardinfarkttypen festgelegt, die im späteren Verlauf erläutert wird [47].

Die WHO übernahm für die Überarbeitung ihrer Definition von 2009 die Version der internationalen Arbeitsgruppe, mahnte jedoch an, dass das Kriterium der erhöhten kardialen Biomarker als Voraussetzung für die Diagnose des Myokardinfarkts ein Problem darstellte. In Ländern mit vielen Ressourcen im Gesundheitssystem war die Messung Routine, in Nationen mit mittlerem oder niedrigem Einkommen war dies jedoch oftmals aus Infrastrukturellen- oder Kostengründen nicht möglich. Deshalb wurden zusätzliche Kriterien erarbeitet, die eine Diagnose auch ohne die Kenntnis der Troponin- oder CK-MB-Werte möglich machten [52].

2012 aktualisierte die internationale Arbeitsgruppe ihre Definition aufgrund neuester hochsensitiver Biomarker. Dabei wurden besonders die Kriterien für Myokardinfarkte im Zusammenhang mit Interventionen oder Bypass-Operationen spezifiziert. In dieser Version wurde der „stille Myokardinfarkt“ erstmals als eigene Entität beschrieben [53].

2.2.3 Symptome

Das Leitsymptom eines Myokardinfarktes ist der akute retrosternale Thoraxschmerz, der typischerweise in den linken Arm ausstrahlt. Es können jedoch auch der rechte Arm, beide Arme, der Nacken oder der Kiefer betroffen sein. Außerdem können Patientinnen und Patienten ein Druck- oder Engegefühl in der Brust verspüren. Diese Beschwerden können sowohl bei Anstrengung als auch in Ruhe auftreten, sind oft diffus und schwer zu lokalisieren und nicht von außen induzierbar. Sie können sowohl intermittierend für mehrere Minuten (meist <20 Min.) andauern oder persistieren. Zusätzliche vegetative Symptome können Schweißausbrüche, Übelkeit, Dyspnoe sowie eine Synkope oder epigastrische Schmerzen sein [54]. Diese als typisch beschriebene Symptomatik ist jedoch nicht spezifisch für einen Myokardinfarkt. Sie kann u.a. auch bei pulmonalen, gastrointestinalen, neurologischen oder muskuloskelettalen Erkrankungen auftreten [43].

Besonders bei Frauen, älteren Patientinnen und Patienten oder Menschen mit Diabetes können auch atypische Verläufe beobachtet werden. Das Spektrum reicht dabei von isolierten epigastrischen Schmerzen oder isolierter Dyspnoe über Palpitationen oder Herzstillstand bis hin zu vollkommen asymptomatischen Verläufen. Besonders bei Personen mit Diabetes, die von autonomer Neuropathie betroffen sind, können die Symptome einer Myokardischämie fehlen. Letztere werden auch als „stille Herzinfarkte“ bezeichnet, die nur durch Veränderungen im EKG, Auffälligkeiten in der kardialen Bildgebung oder Autopsiebefunde diagnostiziert werden können. Daraus ergibt sich ein deutlich erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod [3, 43, 54].

2.2.4 Klassifikationen des Myokardinfarkts

Da die Symptomatik allein nicht spezifisch für einen Myokardinfarkt ist, wird bei einem Verdacht zunächst die Arbeitsdiagnose „Akutes Koronarsyndrom“ verwendet. Dazu gehören die instabile Angina pectoris sowie der ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI) und der Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI). Unterschieden wird zwischen den Diagnosen mittels Untersuchung des Troponinwertes und einem EKG. Laut der universellen Definition des Myokardinfarkts von 2018 ist für die Diagnose die Erhöhung und Dynamik des Troponinwertes eine Voraussetzung. Bei einer instabilen Angina pectoris ist diese Erhöhung nicht zu beobachten, es handelt sich um eine myokardiale Ischämie ohne Myokardschaden bzw. - Nekrose. Die Unterscheidung zwischen STEMI und NSTEMI wird klassischerweise durch eine neuauftretene ST-Strecken-Hebung in mindestens zwei zusammenhängenden Ableitungen

eines 12-Kanal-EKG getroffen. Dies ist besonders wichtig für die Dringlichkeit der darauffolgenden notwendigen Therapiemaßnahmen [43, 54].

Eine weitere von der internationalen Arbeitsgruppe erstmals 2007 veröffentlichte Klassifikation des Myokardinfarkts in fünf verschiedene Typen richtet sich nach pathologischen, klinischen und prognostischen Unterschieden [43]:

Typ 1: Dieser Typ wird meist ausgelöst durch eine Plaqueruptur oder –erosion mit dynamischer thrombotischer Komponente bei zugrundeliegender koronarer Herzkrankheit.

Typ 2: Diese Form basiert auf dem Konzept des Missverhältnisses von Sauerstoffangebot und –bedarf ohne Zusammenhang mit einer Atherothrombose. Ursächlich können dabei u.a. Koronararterienspasmen, Koronararteriendissektionen, koronare mikrovaskuläre Dysfunktion, schwere Anämie und Arteriosklerose ohne Plaqueruptur sein.

Typ 3: Die dritte Kategorie verzeichnet Patientinnen und Patienten, die einen Herztod erleiden und die vorher Symptome passend zu einem Myokardinfarkt und EKG-Veränderungen oder Kammerflimmern zeigten, ohne dass Blutproben entnommen werden konnten oder dass Ergebnisse zu kardialen Biomarkern vorlagen. Alternativ zählt auch ein MI Nachweis durch eine Autopsie. Sollte dabei jedoch ein kardialer Thrombus entdeckt werden, zählt dieser als ein Typ 1 Infarkt.

Typ 4 a-c: Diese Typen umfassen Myokardinfarkte im Zusammenhang mit perkutanen Koronarinterventionen, Stentthrombosen oder Restenosen des betroffenen Areals.

Typ 5: Die fünfte Form schließt Myokardinfarkte im Zusammenhang mit einer koronaren Bypass-Operation (<48h nach OP) ein.

Die Typen 1 und 2 sollen im klinischen Alltag anhand ihrer EKG-Veränderungen in STEMI oder NSTEMI eingeteilt werden, um anschließend mit den entsprechenden Leitlinien die Therapie einleiten zu können [43].

2.2.5 Therapie

Zu den allgemeinen Maßnahmen bei einem akuten Koronarsyndrom gehört, neben der Überwachung des EKGs, des Blutdrucks und der Sauerstoffsättigung, auch die medikamentöse Therapie. Diese besteht aus antithrombotischen Medikamenten wie Aspirin, aus Schmerzmitteln (meist Morphin) und bei Bedarf aus Antiemetika oder Nitraten. Im Falle einer Sauerstoffsättigung <90% ist auch eine Sauerstoffgabe indiziert [54, 55].

Maßnahmen bei STEMI / NSTEMI

Ist die Diagnose eines STEMI gesichert, wird sofort eine duale Thrombozyten-Aggregationshemmung, meist bestehend aus Aspirin und einem ADP-Rezeptor-Hemmer,

eingeleitet. Ab dem Zeitpunkt der Diagnose muss der Patient oder die Patientin innerhalb von 120 Minuten einer Koronarangiographie mit Stenteinlage zugeführt werden, um das Myokard zu reperfundieren. Ist dies nicht möglich, sollte unverzüglich (innerhalb von 10 Minuten nach Diagnosestellung) nach Ausschluss etwaiger Kontraindikationen eine Lysetherapie initiiert werden. Nach der Reperfusionstherapie wird eine Überwachung für mindestens 24h empfohlen sowie eine Fortsetzung der dualen Plättchenhemmung für ein Jahr. Zusätzlich sollte nach der Koronarangiographie eine Routine-Kontrolle mittels Echokardiographie erfolgen [55].

Auch beim NSTEMI wird nach der Diagnosestellung mit einer medikamentösen Therapie mittels dualer Plättchenhemmung begonnen. Die invasive Therapie muss jedoch nicht unverzüglich, sondern erst nach Risikoabschätzung innerhalb eines Zeitraums von 2-72h durchgeführt werden. Je höher das Risiko für den Patienten oder die Patientin eingestuft wird, desto schneller wird mit einer Koronarangiographie und Stenteinlage begonnen. Die anschließende Überwachung, duale Thrombozyten-Aggregationshemmung und das Routine-EKG sind auch bei einem NSTEMI indiziert [54].

Bei Personen mit Diabetes kann es aufgrund der oft atypischen Symptomatik zu einer verspäteten Diagnosestellung und Therapieeinleitung kommen. Trotzdem sollte laut der Leitlinien die Standardtherapie verfolgt werden. Darüber hinaus sollte bei einem bekannten Diabetes der Blutzucker regelmäßig gemessen und in einem hochnormalen Bereich von <200mg/dl gehalten werden. Eine zu strenge Einstellung bzw. intensive Therapie ist jedoch zu vermeiden, da Hypoglykämien mit mehr Komplikationen und einer schlechteren Prognose einhergehen [54-56]. In Fällen mit komplizierter koronararterieller Anatomie und komplexen Verschlüssen soll bei Personen mit Diabetes der operative Ansatz mittels koronararteriellem Bypass einer Angioplastie mit Stenteinlage vorgezogen werden [57, 58].

2.3 Stand der Forschung

Es gibt bereits einige systematische Übersichtsarbeiten, die sich mit dem Einfluss von Diabetes auf die koronare Herzkrankheit beschäftigen [8, 11-13, 59-62]. Keine dieser Arbeiten hat jedoch den Fokus allein auf den Myokardinfarkt gelegt und oft werden nur fatale Fälle untersucht [8, 12, 61]. Auch die Studien der Studienkollektive sind nur selten durchgehend populationsbasiert bzw. es werden keine genaueren Angaben dazu gemacht. Zudem wird in keiner Übersichtsarbeit von den Inzidenzraten oder kumulativen Inzidenzen, sondern hauptsächlich von relativen Risiken und Hazard Ratios (HR) berichtet. Diese werden im Folgenden dargestellt:

2.3.1 Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen

Die Studie der Asia Pacific Cohort Studies Collaboration aus dem Jahr 2003 ist eine von wenigen Übersichtsarbeiten, die das Outcome „fatale KHK und non-fataler Myokardinfarkt“ untersucht, wie es auch in dieser Arbeit definiert wird. Dafür wurden 24 Kohortenstudien aus Asien, Australien und Neuseeland analysiert. Dabei wurden keine Angaben zur Frage der Populationsbasierung gemacht. Da jedoch mehrere kardiovaskuläre Erkrankungen untersucht wurden, ist der Teil zur KHK sehr kurz gehalten. Auch wurden keine Inzidenzraten oder kumulative Inzidenzen, sondern ausschließlich Hazard Ratios berichtet. Das Risiko für Personen mit Diabetes wurde insgesamt mit 1,73 (1,34-2,22) beziffert. Dabei war das Risiko für asiatische Teilnehmerinnen und Teilnehmer größer als das der australischen und neuseeländischen Teilnehmerinnen und Teilnehmer (1,98 [1,33-2,95] vs. 1,58 [1,14-2,20]) [11].

In einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2010 mit 102 prospektiven Studien (Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien und klinische Trials), in der das Outcome ebenfalls als „fatale KHK und non-fataler Myokardinfarkt“ definiert wurde, fanden die Autoren heraus, dass das Risiko an einer koronaren Herzkrankheit zu leiden bei Menschen mit Diabetes im Vergleich zur Normalbevölkerung zweifach erhöht war. Das Risiko für ein fatales Ereignis war um das 2,3-fache erhöht (2,31 [2,05-2,60]), während es bei non-fatalen Myokardinfarkten bei 1,8 lag (1,82 [1,64-2,03]). In der diabetischen Bevölkerung war besonders bei Frauen ([HR] 2,59 [2,29-2,93]) und Menschen im Alter von 40-59 Jahren (HR 2,51 [2,25-2,80]) das Risiko im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes stark erhöht. Auch in dieser Analyse war die KHK jedoch nur eine von mehreren untersuchten vaskulären Erkrankungen. Zudem waren die eingeschlossenen Studien nicht durchgehend populationsbasiert [59].

Andere Studien erweiterten die Definition der KHK und schlossen sowohl fatale als auch non-fatale KHK Ereignisse ein und nicht nur non-fatale Myokardinfarkte wie in den oben genannten Studien. Die erste Meta-Analyse von Huxley et al. aus dem Jahr 2006 fokussierte sich auf adjustierte relative Risiken aus prospektiven Studien für fatale Fälle der koronaren Herzkrankheit für Personen mit Diabetes im Vergleich mit Personen ohne Diabetes und auch auf den direkten Vergleich zwischen Männern und Frauen. Dafür wurden 37 prospektive Kohortenstudien mit Personen mit Typ 2 Diabetes aus den Jahren zwischen 1966 und 2005 eingeschlossen. Es gab jedoch keine konkreten Angaben zur gewählten Definition der KHK oder zur Frage der Populationsbasierung. Bzgl. der Ergebnisse ergab sich für Frauen mit Diabetes ein relatives Risiko von 3,5 (2,7-4,53) und für Männer mit Diabetes ein 2,06-fach (1,81-2,34) erhöhtes Risiko für ein fatales KHK-Ereignis [12].

Peters et al. veröffentlichten 2014 eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse, die den Unterschied zwischen Männern und Frauen in Bezug auf den Einfluss von Diabetes auf

die Inzidenz der koronaren Herzkrankheit (fatale oder non-fatale KHK) untersuchte. Dafür wurden 64 verschiedene populationsbasierte Kohorten aus dem Zeitraum von 1966-2013 eingeschlossen und analysiert. Das adjustierte relative Risiko für Frauen mit Diabetes war im Vergleich zu Frauen ohne Diabetes 2,82-fach (2,35-3,38) erhöht. Bei Männern mit Diabetes ergab sich ein Risiko von 2,16 (1,82-2,56). Ein direkter Vergleich dieser relativen Risiken (Relatives Risikoverhältnis (RRR) zwischen Frauen und Männern mit Diabetes zeigte, dass die Frauen mit Diabetes ein ungünstigeres Risikoprofil aufwiesen (RRR: 1,44 [1,27-1,63]). Auch das relative Risikoverhältnis an einer KHK zu sterben war bei Frauen mit Diabetes um 44% erhöht (RRR 1,44 [1,20-1,73]. In weiteren Analysen gab es marginale Hinweise darauf, dass der Unterschied bei den Kohorten vor 1985 ausgeprägter war als danach [13].

Huxley et al. untersuchten in einer 2015 publizierten systematischen Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse die Unterschiede für Mortalität und vaskuläre Ereignisse zwischen Männern und Frauen mit Typ 1 Diabetes. Eingeschlossen wurden dafür 26 Studien aus den Jahren zwischen 1966 und 2014. Genauere Angaben zu den Studienpopulationen gab es nicht. Geschlechtsübergreifend ergab sich ein Risiko von 13,32 (8,79-20,19) für fatale und non-fatale KHK-Ereignisse. Männer mit Diabetes hatten im Vergleich zu Frauen mit Diabetes ein deutlich geringeres relatives Risiko (M: 5,62 [4,3-7,34] vs. F: 13,32 [8,79-20,19]) [60].

Wang et al. befassten sich in ihrer Meta-Analyse aus dem Jahr 2019 ebenfalls mit dem Unterschied zwischen dem Auftreten von KHK Ereignissen bei Frauen und Männern mit Diabetes. Nach ihrer Analyse von 30 prospektiven, populationsbasierten Kohortenstudien, die zwischen 1998 und 2017 publiziert wurden, attestierten sie Frauen mit Diabetes ein 1,52-fach (1,32-1,76) erhöhtes Risikoverhältnis (RRR) für ein KHK Ereignis im Vergleich zu Männern mit Diabetes. Das Risiko für kardiale Mortalität war bei Frauen ebenfalls erhöht (1,49 [1,11-2,00]) [63].

Das Mortalitätsrisiko für die diabetische Bevölkerung wurde auch in weiteren Studien thematisiert. Die gemeinsame Studie der Prospective Studies Collaboration und Asia Pacific Cohort Studies Collaboration aus dem Jahr 2018 analysierte den Einfluss von Diabetes auf die okklusiv-vaskuläre Mortalität ohne den Diabetestyp zu differenzieren. Dafür wurden die Ergebnisse von 68 prospektiven Kohortenstudien nach Alter und anderen Risikofaktoren stratifiziert. Genauere Angaben zur Populationsbasierung wurden nicht gemacht. Frauen mit Diabetes hatten insgesamt ein 3-fach (2,71-3,33) erhöhtes Risiko zu sterben im Vergleich mit Frauen ohne Diabetes. Bei Männern lag das Risiko bei 2,10 (1,97-2,24). Insgesamt nahm das Mortalitätsrisiko mit steigendem Alter ab [61].

Andere Studien befassten sich mit dem Mortalitätsrisiko nach einem Myokardinfarkt. Bauters et al. veröffentlichten 2016 eine systematische Übersichtsarbeit mit Meta-Regression, die sich mit der Mortalität hospitalisierter Patientinnen und Patienten nach Myokardinfarkt und den

zeitlichen Trends der Sterblichkeit befasste. Die 110 Studien (Kohortenstudien und klinische Trials) aus dem Zeitraum von 1970-2011 zeigten für die diabetische Bevölkerung übereinstimmend eine erhöhte Mortalität nach erlittenem Herzinfarkt. In den ersten Monaten nach dem Infarkt war die Chance zu sterben für Personen mit Diabetes um 66% erhöht (Odds Ratio [OR] 1,66 [1,59-1,74]). Nach sechs bis zwölf Monaten war die Chance um 86% erhöht (OR 1,86 [1,75-1,97]). Zu den zeitlichen Trends stellten die Autoren fest, dass es einen Rückgang der Gesamtmortalität in den Studien gab, das Mortalitätsrisiko in Bezug auf Diabetes mellitus über die Jahre jedoch gleich blieb. Bauters et al. betonten jedoch, die Ergebnisse als gleichmäßige Verbesserung in der Versorgung der beiden Populationen zu interpretieren und nicht als ausgebliebenen Erfolg in Bezug auf das Risiko für den Diabetes [8].

Insgesamt besteht demnach noch Forschungsbedarf bzgl. systematischer Übersichtsarbeiten, die sich mit dem Myokardinfarkt als singuläre Erkrankung und den Inzidenzraten und kumulativen Inzidenzen in der diabetischen Bevölkerung auseinandersetzen. Auch der Einfluss von Alter oder Ethnie ist bislang wenig oder gar nicht analysiert worden und durch das häufige Einschließen von Trials konnte nur selten ein Bezug zu größeren Populationen hergestellt werden. Zudem sind die Daten der Meta-Analysen z.T. schon relativ alt, selbst die aktuellste Studie aus 2018 beinhaltet nur Datensätze bis zum Jahr 2002 [61].

Somit gibt es bislang noch keine systematische Übersichtsarbeit die sich ausschließlich mit dem Thema Inzidenz von Myokardinfarkten in der diabetischen Bevölkerung auseinandersetzt.

3 Zielsetzung der Arbeit

Bislang veröffentlichte systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen beschäftigten sich hauptsächlich mit dem Einfluss von Diabetes auf die koronare Herzkrankheit. Dabei wurden häufig nur fatale oder nonfatale Fälle separat analysiert und auch Einflüsse wie Alter und Ethnie sowie die zeitlichen Trends wurden bisher kaum untersucht. Darüber hinaus gibt es bislang keine Untersuchungen mit ausschließlich populationsbasierten Studien. Die bisher publizierten Daten zur Inzidenz von Myokardinfarkten in der diabetischen Bevölkerung variieren stark in ihren Definitionen des Myokardinfarkts und kommen zu heterogenen Ergebnissen.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Inzidenz von Myokardinfarkten in der diabetischen Bevölkerung im Vergleich zur nicht-diabetischen Bevölkerung zu analysieren und zeitliche Trends zu untersuchen. Es werden Studien mit fatalen und nonfatalen Myokardinfarkten erfasst, sodass ein Überblick über die Gesamtzahl der Myokardinfarkte gegeben werden kann. Darüber hinaus sollen, bei vorliegender Datenlage, auch Unterschiede zwischen Geschlechtern, ethnischen Gruppen, Altersklassen und Regionen ausgewertet werden. Durchgeführt wird eine gezielte Literaturrecherche mit systematischer Suche, Selektion und Synthese aller relevanten populationsbasierten Studien mit prospektiven und retrospektiven Designs. Es wird folglich eine systematische Übersichtsarbeit erstellt, um einen Überblick über die aktuellen Studien und Datenlagen national wie international auf Basis populationsbasierter Studien aufzuzeigen.

4 Methoden der systematischen Übersichtsarbeit

4.1 Definition systematischer Review

Ein Review (dt. Übersichtsarbeit) bezeichnet eine wissenschaftliche Arbeit, die Informationen aus mehreren Studien eines bestimmten Fachgebietes sammelt, analysiert, bewertet und zusammenfasst. Es wird auf schon vorhandene Literatur und Daten zurückgegriffen, die aufgearbeitet in einer für Lesende möglichst übersichtlichen Art und Weise neu veröffentlicht wird [64].

Das Erstellen einer systematischen Übersichtsarbeit folgt im Gegensatz zu narrativen Reviews einer strengen methodischen Abfolge von Schritten, die den Anspruch hat, den Einfluss systematischer Fehler, d.h. den „Bias“ zu reduzieren. Laut Cochrane, einem internationalen Netzwerk von Wissenschaftlern, die zur Entscheidungsfindung in der Gesundheitsversorgung wissenschaftliche Evidenz heranziehen, systematische Reviews erarbeiten und publizieren, sind die wichtigsten Merkmale [65]:

- klar formulierte Ziele;
- vordefinierte Auswahlkriterien;
- explizite, reproduzierbare Methodik;
- systematische Suche in der Literatur;
- Bewertung der Validität der eingeschlossenen Studien;
- systematische Synthese und Darstellung der Ergebnisse.

Allgemein wird die systematische Übersichtsarbeit als die wertvollste und zuverlässigste Form der Evidenz für die Auswirkungen von Interventionen, Tests oder Markern angesehen. Diese Zuverlässigkeit hängt jedoch davon ab, wie gut die Qualität der eingeschlossenen Studien ist und auch von der Qualität des Reviews selbst. Da ein Review-Autor oder eine Review-Autorin die Qualität der Primärstudien zwar kritisch bewerten, jedoch nicht verbessern kann, ist es umso wichtiger, dass für den Prozess der Review-Erstellung die bestmögliche Methodik gewählt wird [65].

4.2 Zweck und Indikation

Aufgabe der Autorinnen und Autoren einer systematischen Übersichtsarbeit ist es zunächst, relevante Literatur zu sammeln, zu sichten und kritisch zu bewerten, um sie anschließend möglichst übersichtlich zusammenzufassen und zu präsentieren. Dieser Prozess ermöglicht nicht nur den Stand der Forschung aufzuzeigen, sondern auch bestimmte Trends und Muster in der Literatur zu erkennen. So können noch vorhandene Forschungslücken identifiziert und neue Forschungsgebiete empfohlen werden [64].

Durch die Bündelung mehrerer Forschungsergebnisse zur Beantwortung einer bestimmten Frage spart ein systematischer Review den Lesern Zeit und Expertise, die für das Auffinden, Bewerten und die Interpretation der Ergebnisse benötigt wird. Ziel ist es, ein transparent nachvollziehbares, verständliches Bild der insgesamt vorhandenen Evidenz zu präsentieren, das zur Unterstützung von Entscheidungen in der Gesundheitsversorgung genutzt werden kann. Durch die Einbeziehung aller relevanten, auffindbaren Studienergebnisse kann eine Übersichtsarbeit zuverlässigere Bewertungen liefern als einzelne singuläre Studien [65, 66].

Darüber hinaus können systematische Reviews dazu beitragen Unstimmigkeiten zu klären und Widersprüche zu reduzieren. Diese Situation kann entstehen, wenn einzelne Studien gegensätzliche Ergebnisse berichten. Es ist möglich, Unterschiede im Forschungsprozess von Studien zu erforschen und dabei Faktoren zu identifizieren, die z.B. die Wirkung einer Intervention beeinflussen. In diesem Fall könnte mehr über die Art und Weise herausgefunden werden, wie sich bestimmte Interventionen in verschiedenen Populationen und Kontexten auswirken [65, 66].

Ursprünglich wurden systematische Übersichtsarbeiten zu Themenbereichen wie Interventionsstudien mit Fragestellungen nach der Effektivität verschiedener Behandlungen erstellt. Inzwischen findet diese Studienart, die als die beste Methode der höchsten Stufe der evidenzbasierten Medizin anerkannt wird, auch für andere Bereiche Anwendung. Sie dient u.a. zur Erörterung von diagnostischen Möglichkeiten, gesundheitlichen Kosten, Risiken oder befasst sich mit epidemiologischen Fragestellungen wie z.B. Studien bzgl. Prävalenz, Inzidenz sowie zeitlichen Trends verschiedener Krankheitsbilder [67].

Bei der Erstellung eines systematischen Reviews zu Prävalenz- und/oder Inzidenzdaten liegen meist globale Indikationen vor. Dabei geht es um Fragen, die über einen nationalen Maßstab hinausgehen und für die eine internationale Betrachtung vorteilhaft ist oder um Fälle, in denen eine globale Erhebung nicht praktikabel ist. Eine systematische Übersichtsarbeit kann dabei helfen, Fragen zur globalen Krankheitslast zu beantworten sowie Entscheidungen in der Politik und zu Finanzierungsmodellen evidenzbasiert zu unterstützen. Darüber hinaus können geografische Verteilungen oder Vergleiche von unterschiedlichen Gruppen / Untergruppen analysiert und erläutert werden. Falls die Daten es zulassen, kann im Anschluss eine kumulative Meta-Analyse Veränderungen und Trendbeobachtungen im Laufe der Zeit darstellen und neue oder rückläufige Krankheiten ins Zentrum der Betrachtung stellen [67]. Eine Meta-Analyse dient dazu, die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien bei ausreichender Homogenität der Methodik zu kombinieren und mit statistischen Methoden die statistische Aussagekräftigkeit der Übersichtsarbeit zu erhöhen [68].

4.3 Methodisches Vorgehen im Erstellungsprozess

Bevor mit der Erstellung der eigentlichen systematischen Übersichtsarbeit begonnen wird, sollte vorab ein Protokoll erstellt werden, in dem die Vorhaben und Absichten der Autoren festgehalten werden. Dazu gehört die Formulierung der Forschungsfrage und die Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie eine Skizzierung der Suchstrategie, Qualitätsbewertung und Datenextraktion. Diese dürfen nach der Veröffentlichung des Protokolls nicht mehr verändert werden. Falls es doch zu Unterschieden zwischen der Ankündigung und der Ausführung kommen sollte, müssen die Gründe dafür in der Diskussion des Reviews erläutert werden [67].

Es wird empfohlen bereits im Titel auf die Forschungsfrage einzugehen und diese explizit und strukturiert als systematische Übersichtsarbeit und/oder Meta-Analyse zu deklarieren. Dabei sollen so viele Informationen wie möglich zum abgedeckten Themenbereich eingebracht werden, damit die Lesenden Schlüsselinformationen leichter erkennen können [67, 69-71]. Die anschließend aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Suchstrategie sollten so klar und eindeutig wie möglich ausgearbeitet werden. Als wegweisend in diesem Kontext hat sich das 1995 entwickelte PICO-Schema gezeigt [72]. Es kann sowohl bereits bei der Formulierung der Forschungsfrage, als auch bei der Spezifikation der Ein- und Ausschlusskriterien hilfreich sein. Dabei steht das Akronym PICO für Population, Intervention, Comparator (Vergleich) und Outcome.

Population: Bei der Population geht es um die Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Studie, die anhand ihrer Charakteristiken präzise beschrieben werden sollten, z.B. Geschlecht, Alter, Erkrankung, etc.

Intervention: Als Intervention kann eine präventive, diagnostische oder therapeutische Maßnahme gelten, aber auch Lebensstiländerungen oder Exposition von Risikofaktoren. Auch hier sind sehr genaue Angaben wichtig. Im Falle einer Medikamentengabe wäre dies z.B. die Dosis, die Häufigkeit und die Dauer der Einnahme.

Comparator: Die konkrete Beschreibung der Intervention in der Vergleichs- bzw. Kontrollgruppe ist ebenfalls wesentlich (z.B. Standardversorgung, Placebo, etc.). Sie kann oftmals auch die Auswahlkriterien einer systematischen Übersichtsarbeit beeinflussen und somit wichtig für das generelle Verständnis der Lesenden sein.

Outcome: Hierbei handelt es sich um die Endpunkte der Studie, wie z.B. Morbidität, Mortalität oder Verbesserungen der Lebensqualität, die wie auch die vorherigen Punkte präzise berichtet werden sollten. Das Outcome ist wichtig für die Interpretation der Validität und der Allgemeingültigkeit der Ergebnisse des Reviews.

In einigen Fällen kann noch ein **S** für Studiendesign hinzugefügt sein [70].

Die Informationen des PICO-Schemas sind oft richtungsweisend für die Ein- und Ausschlusskriterien. Zusätzliche Kriterien können Sprachen, Publikationsart und -Zeitpunkt sein. Für die Suchstrategie ist es sinnvoll, so viele Informationen wie möglich zu berichten. Zunächst ist es wichtig, die genutzten Datenbanken, den Suchzeitraum und mögliche zusätzliche Suchtechniken, wie z.B. das Überprüfen von Literaturverzeichnissen oder das Durchsuchen von Studienregistern, neben der Datenbankrecherche anzugeben. Darüber hinaus sollten die konkreten Suchbegriffe genannt und zumindest für eine der Datenbanken die volle Suchstrategie inklusive evtl. Einschränkungen (z.B. bzgl. der Sprache, dem Zeitraum, etc.) veröffentlicht werden. Dies ermöglicht es, den Umfang und die Vollständigkeit der Suche zu beurteilen sowie diese zu reproduzieren [67, 70].

Bei der Auswahl der Studien ist es wichtig, spätestens ab dem Volltextscreening die Gründe für den Ausschluss der Studien anzugeben. Eine geeignete Übersicht über die Anzahl der Studien im Verlauf der Übersichtsarbeit gibt das PRISMA Flow Diagramm [73]:

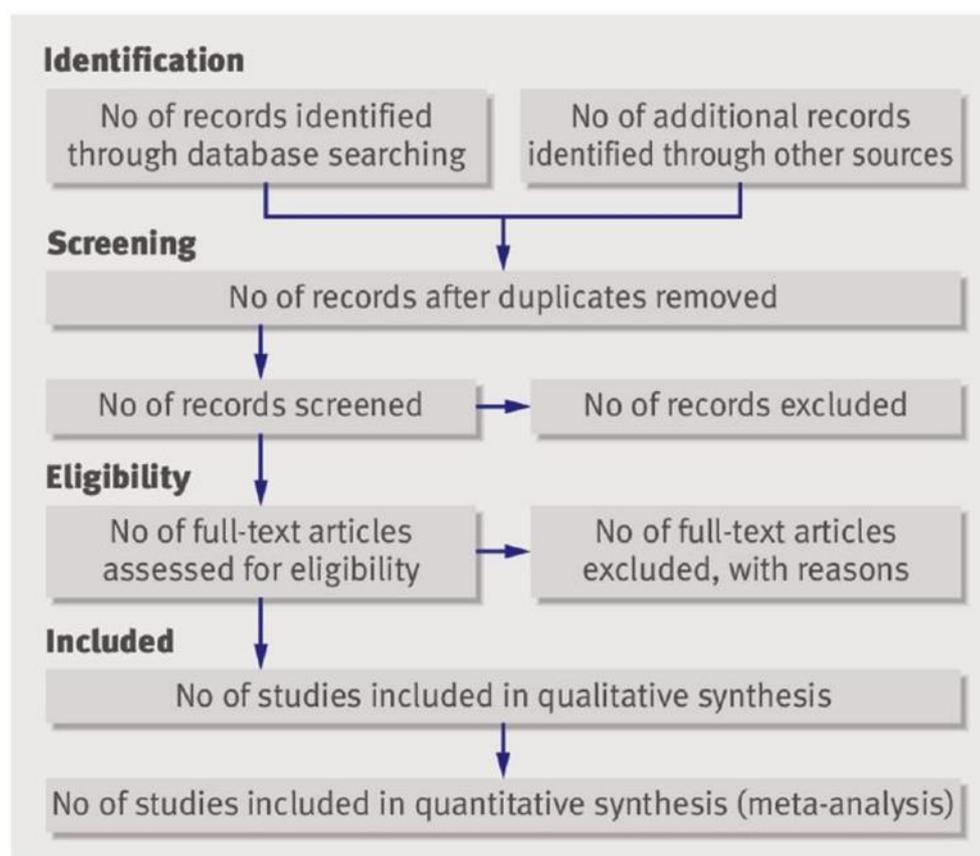


Abb. 7: Flussdiagramm der Studienanzahl im Verlauf eines Reviews, Quelle: PRISMA Statement 2009 [73], Open Access

Die Qualitätsbewertung zieht sich durch den gesamten Verlauf der Übersichtsarbeit. Schon der Titel und die Auswahlkriterien legen das Minimum an akzeptablem Studiendesign fest. Für

die eigentliche Qualitätsbeurteilung sollte auf geeignete Leitfäden oder Checklisten zurückgegriffen werden, um mit dieser Hilfe eine eigene Beurteilungsstrategie zu entwickeln. Diese detailliertere Untersuchung der Studien dient dazu, die Heterogenität zwischen den Artikeln zu erfassen und im nächsten Schritt zu entscheiden, ob sie für eine Meta-Analyse geeignet wären [69]. Die Autorinnen und Autoren des PRISMA Statements empfehlen im Rahmen der Qualitätsanalyse auch das Risiko für Bias zu bewerten [70, 71]. Auch für die Datenextraktion gibt es entsprechende Hilfsmittel, die dabei helfen können zu bestimmen, welche Informationen der Studien entnommen und verglichen werden sollen. Hierbei ist es wichtig die Daten zu extrahieren, die die unterschiedlichen Merkmale der Studien in Bezug auf Methoden und Ergebnisse am besten darstellen, um diese anschließend vergleichen und interpretieren zu können [67].

All die beschriebenen Schritte sollten von zwei unabhängigen Autorinnen oder Autoren durchgeführt werden, die ihre Ergebnisse am Ende jedes Arbeitsschritts vergleichen und Diskrepanzen diskutieren. Wie verfahren wird, falls es nicht zu einer Einigung kommt, d.h. ob ein dritter Autor oder eine dritte Autorin hinzugezogen wird o.Ä., sollte bereits im Vorfeld im Protokoll festgehalten werden [67, 74].

Für den Ergebnisteil werden die extrahierten Daten der eingeschlossenen Studien anschließend in tabellarischer Form aufgeführt und können so direkt verglichen und analysiert werden. Falls die Homogenität der Artikel es zulässt, kann zusätzlich eine Meta-Analyse durchgeführt werden. Falls eine solche nicht für die Gesamtheit der Studien möglich ist, können möglicherweise Analysen von Subgruppen als Alternativen in Frage kommen. In der Diskussion können dann eventuelle Unterschiede und Gemeinsamkeiten erörtert und interpretiert werden, außerdem sollte auf das Risiko eines Publikationsbias und damit zusammenhängenden Verzerrungen eingegangen werden. Die Erforschung der Heterogenität kann dabei helfen einzuordnen, ob der Gesamtzusammenfassung getraut werden kann. Falls dies nicht möglich ist, sollten die als qualitativ hochwertig bewerteten Studien für die Ableitung von Schlussfolgerungen bevorzugt werden [69].

5 Methoden der vorliegenden Arbeit

Der Aufbau dieser Arbeit orientiert sich an den Empfehlungen des PRISMA-Statements („*Preferred reporting guidelines for systematic reviews and meta-analyses*“) [73]. Das Ziel der Leitlinie ist es, die Transparenz der Berichterstattung systematischer Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen zu verbessern. Dies hilft den Lesenden die Qualität der Studien besser einzuordnen [70]. Darüber hinaus wurde vorab ein Studienprotokoll mit der Registrierungsnummer PROSPERO CRD42020145562 veröffentlicht [75].

5.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wurde von einer erfahrenen Informationswissenschaftlerin im November 2017 in den medizinischen Fachdatenbanken Medline, Embase und Lilacs, einer Fachdatenbank für Gesundheitsinformationen aus dem lateinamerikanischen und karibischen Raum, durchgeführt. Der Zeitraum der Suche wurde retrospektiv nicht eingeschränkt und schließt somit alle Quellen seit Beginn der Erfassung der jeweiligen Datenbanken bis zum Ende des Jahres 2017 ein. Im April 2021 wurde eine Aktualisierung der Literaturrecherche durchgeführt, um auch neueste Publikationen in die Arbeit einschließen zu können.

Es wurde sowohl mit Datenbank-spezifischem kontrolliertem Vokabular (z.B. MeSH Terms, Emtree) als auch mit Freitext Ausdrücken gearbeitet, die mit Booleschen Operatoren verbunden wurden. MeSH ist eine Abkürzung für „Medical Subject Heading“, die den jährlich aktualisierten Thesaurus der U.S. National Library of Medicine bilden. Dieses Vokabular hilft dabei, die inhaltliche und formale Erschließung der biomedizinischen Literatur konsistent zu vereinheitlichen. Es ist mit Über- und Unterbegriffen in hierarchischen Suchbäumen organisiert [76]. Emtree bezeichnet die medizinischen Schlagwörter der Datenbank Embase, wobei hier im Gegensatz zu Medline neben Titel und Abstract auch der Volltext indexiert wird [77]. Die Booleschen Operatoren dienen dazu, die Schlagwörter miteinander zu verbinden, um so die Ergebnisse der Suche zu erweitern oder einzugrenzen. Die grundlegenden Operatoren sind „UND“, „ODER“ und „NICHT“ und helfen besonders bei mehreren Suchbegriffen dabei die Suche zu fokussieren [78].

Suchbegriffe waren „*Diabetes mellitus*“, „*Diabetes mellitus type 1*“, „*Diabetes mellitus type 2*“, sowie „*IDDM*“ und „*NIDDM*“ für die Population, „*myocardial infarction*“, „*heart attack*“, „*coronary heart disease*“ sowie „*cardiovascular disease*“ als Komplikation und „*incidence*“, „*relative risk*“ sowie „*survival analysis*“ als Maßzahlen/Outcome. Da keine Interventionsstudien gesucht wurden, wurde auf Suchbegriffe für Interventionen und Vergleichsgruppen verzichtet. Von vorne herein ausgeschlossen wurden Suchbegriffe, die nach Trials, Tieren oder Interventionen suchen würden. Zusätzlich wurden Literaturverzeichnisse anderer Übersichtsarbeiten und thematisch interessanter Artikel nach weiteren relevanten Quellen durchsucht.

5.2 Ein – und Ausschlusskriterien

(Bezugs-) Population	Population mit inzidentem und/oder prävalentem Diabetes mellitus; geographisch oder administrativ definierte Population
Epidemiologische Maßzahlen	Inzidenzrate (IR) Kumulative Inzidenz (CumI) Relatives Risiko (RR)
Zielvariablen	Erster fataler oder non-fataler Myokardinfarkt Non-fatal: ICD 9 410 / ICD 10 I21 Fatal: ICD 9 410-414 / ICD 10 I21-25
Studiendesign	Prospektive und retrospektive populationsbasierte Beobachtungsstudien
Zeitraum	Keine Einschränkung
Sprache	Englisch

Tab. 1: Ein- und Ausschlusskriterien dieser Arbeit

Eingeschlossen wurden populationsbasierte Beobachtungsstudien mit prospektiver oder retrospektiver Ausrichtung. Der Populationsbezug sollte anhand offizieller Statistiken definiert sein, z.B. bundesweite bzw. nationale Daten, alle Einwohnerinnen und Einwohner einer bestimmten Region oder alle Versicherten einer gesetzlichen Krankenversicherung, etc.

Es wurden Studien berücksichtigt, die die diabetische Bevölkerung mit Menschen ohne Diabetes verglichen und zusätzlich auch Studien, die nur Daten für diabetische Populationen berichteten. Dabei konnte Diabetes mellitus als Typ 1 oder Typ 2 definiert sein. Dies gilt auch für Studien, die Personen mit beiden Diabetestypen gemeinsam beobachteten sowie solche, die keine Differenzierung des diabetischen Typs vornahmen. Zusätzlich wurden Definitionen wie „insulinabhängiger Diabetes“ (IDDM) und „nicht insulinabhängiger Diabetes“ (NIDDM) hinzugezogen und sowohl Populationen mit inzidentem als auch mit prävalentem Diabetes berücksichtigt. Es wurden Personen aller Altersgruppen, jeden Geschlechts und jeder Herkunft eingeschlossen.

Ein essenzielles Einschlusskriterium war die Angabe der Inzidenzrate oder der kumulativen Inzidenz von Myokardinfarkten in der diabetischen Bevölkerung oder das relative Risiko der diabetischen Bevölkerung im Vergleich zur nicht-diabetischen Bevölkerung. Weiterhin wurden Studien nur dann inkludiert, wenn sie sowohl die non-fatalen als auch die fatalen Myokardinfarkte berichteten. Die Definition des non-fatalen Myokardinfarkts wurde in dieser

Arbeit klar von Angina pectoris, Rediziv-Infarkten und anderen koronaren Herzerkrankungen abgegrenzt. Als ICD-Codes wurde für die neunte Klassifikation der Code 410 und für die zehnte Klassifikation der Code I21 festgelegt. Die Definition der fatalen Herzinfarkte wurde weiter gefasst und auf die Codes 410-414 in der neunten Fassung und I21-I25 der zehnten Fassung determiniert. Hierbei wurde nur ein Infarkt pro Person, also der erste fatale oder non-fatale Infarkt, gezählt. Während des Screenings zeigte sich jedoch eine große Variabilität der Myokardinfarktdefinition, sodass vereinzelt auch Studien mit etwas breiteren Definitionen der ICD Codes eingeschlossen wurden, sofern sie jedoch nur einen Infarkt pro Person zählten. Darüber hinaus mussten die Artikel als Primärstudien in einer Fachzeitschrift in englischer Sprache publiziert worden sein.

Nicht berücksichtigt wurden andere systematische Übersichtsarbeiten, Leserbriefe, Konferenzbeiträge oder sonstige graue Literatur. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Studien, die nur Angaben zu den Inzidenzen non-fataler Myokardinfarkte machen oder diese Inzidenzen im Bezug zur Gesamtpopulation, nicht aber gesondert für die diabetische Bezugspopulation berichteten. Des Weiteren wurden Studien aussortiert, deren Populationen besonders selektiert waren (z.B. nur Personen mit Diabetes und terminalem Nierenversagen, etc.). Alle Studien, die nicht in englischer Sprache verfasst waren, wurden ebenso nicht berücksichtigt. Zu einem späteren Zeitpunkt wurden darüber hinaus Studien mit weniger als zehn Myokardinfarkten in den Grundgesamtheiten der Studienteilnehmenden ausgeschlossen.

5.3 Epidemiologische Maßzahlen

Epidemiologie als Begriff wird von Porta im „Dictionary of Epidemiology“ aus dem Jahr 2008 wie folgt definiert:

„The study of the occurrence and distribution of health-related states or events in specified populations, including the study of the determinants influencing such states, and the application of this knowledge to control the health problems.“ [79]

Es werden demnach das Auftreten und die Verteilung gesundheitsrelevanter Zustände oder Ereignisse in bestimmten Populationen untersucht. Dabei geht es auch um die Einflussfaktoren und wie dieses Wissen angewandt werden kann, um die Gesundheitsprobleme zu kontrollieren. Um die Gesundheitsprobleme besser fassen und beschreiben zu können, wurden sog. epidemiologische Maßzahlen formuliert. Diese sind ein essentieller Teil dieser Arbeit und werden im Folgenden kurz definiert:

Prävalenz

Die Prävalenz ist definiert als der Anteil von Personen in einer Bevölkerung, die zu einem festgelegten Zeitpunkt oder über einen festgelegten Zeitraum eine bestimmte Krankheit

haben. Berechnet wird diese als Quotient aller neuen und bereits existierenden Krankheitsfälle im Zähler und aller Personen einer Bevölkerung im Nenner zu einer festgelegten Zeit. Sie repräsentiert demnach den Bestand aller Erkrankten und wird üblicherweise in Prozent angegeben [80, 81]. Wenn z.B. in einer Stadt mit 500.000 Menschen in einem Jahr 50.000 einen diagnostizierten Diabetes hatten, liegt die Diabetesprävalenz bei 10%.

$$\frac{\text{Anzahl aller Krankheitsfälle zu einer bestimmten Zeit}}{\text{Alle Personen einer Population zu derselben Zeit}}$$

Inzidenz

Die Inzidenz wird definiert als alle neu aufgetretenen Krankheitsfälle in einer bestimmten Population über einen gewissen Zeitraum [80, 82].

Kumulative Inzidenz

Die kumulative Inzidenz beschreibt den Anteil aller Neuerkrankungen in einer Bevölkerung über einen bestimmten Zeitraum. Hierfür wird die Anzahl aller neuen Fälle in einem bestimmten Zeitintervall geteilt durch die Anzahl aller Personen unter Risiko zu Beginn dieses Zeitintervalls. Unter Risiko bedeutet, dass nur jene Personen berücksichtigt werden, die bis zum Beginn des Zeitintervalls noch nicht an der interessierenden Erkrankung erkrankt sind. Als Zeitintervall wird dabei oft ein Kalenderjahr oder mehrere Kalenderjahre gewählt. Das Ergebnis der kumulativen Inzidenz wird üblicherweise in Prozent angegeben oder bei seltenen Erkrankungen in „pro 100.000 Personen“. [80, 83]. Wenn z.B. die kumulative Inzidenz eines Myokardinfarktes innerhalb von drei Kalenderjahren bei 5% lag, bedeutet dies, dass von 200.000 Menschen 10.000 in dieser Zeitperiode erstmals einen Myokardinfarkt erlitten haben.

$$\frac{\text{Anzahl aller neuen Fälle in einem bestimmten Zeitintervall}}{\text{Anzahl aller Personen unter Risiko zu Beginn des Zeitintervalls}}$$

Inzidenzrate

Die Inzidenzrate beschreibt ebenfalls die Häufigkeit aller Neuerkrankungen in einer unter Risiko stehenden Bevölkerung über einen bestimmten Zeitraum. Der Unterschied zur kumulativen Inzidenz ist, dass im Nenner anstatt der Anzahl der Personen die Personenzeit unter Risiko steht. Diese wird definiert als Summe der erfassten Zeit jeder unter Risiko stehenden Person. Anders als die kumulative Inzidenz wird die Inzidenzrate nicht in Prozent angegeben, sondern „pro Personenzeit“, wobei die Personenzeit meist in Personenjahren angegeben wird. Da Neuerkrankungen bezogen auf die Bevölkerung i.d.R. selten sind, wird die Inzidenzrate oft auf pro 1.000 oder pro 100.000 Personenjahre normiert. Wie auch bei der kumulativen Inzidenz wird als Zeitintervall meist ein Kalenderjahr oder mehrere Kalenderjahre genommen [80, 84]. Wenn z.B. die Inzidenzrate eines Myokardinfarktes innerhalb von drei

Kalenderjahren 200 pro 100.000 Personenjahre war, bedeutet dies, dass von den Personen, die man in dieser Zeitperiode beobachtet hat, 200 erstmals einen Myokardinfarkt erlitten.

$$\frac{\text{Anzahl der neuerkrankten Fälle}}{\text{Personenzeit aller unter Risiko stehenden Personen}}$$

Relatives Risiko

Das Relative Risiko setzt das Risiko eine bestimmte Krankheit zu einem bestimmten Zeitpunkt oder Zeitintervall zu bekommen zweier unterschiedlicher Populationen ins Verhältnis. Das Risiko kann hier sowohl eine kumulative Inzidenz, Inzidenzrate als auch eine Prävalenz darstellen. Dabei wird üblicherweise das Risiko einer Population mit einer bestimmten Exposition im Zähler verglichen mit dem Risiko einer Population ohne diese Exposition. Liegt das Relative Risiko über dem Wert von 1, ist das Risiko für die exponierte Population größer. Im Vergleich zur nicht exponierten Population, liegt es unter 1 ist das Risiko entsprechend kleiner. Bei einem Wert von 1 ist das Risiko beider Populationen gleich groß, sodass die Exposition keinen Einfluss auf die Erkrankung hat [85, 86].

$$\frac{\text{Krankheitsrisiko in der Population mit einer Exposition}}{\text{Krankheitsrisiko in der Population ohne diese Exposition}}$$

Attributables Risiko / Populations-attributables Risiko

Das (populations-) attributable Risiko ist ein Maß der Auswirkung einer einzelnen ursächlichen Exposition in einer Gruppe oder einer Population. Bei kausalen Zusammenhängen wird davon ausgegangen, dass die Risikodifferenz zwischen der exponierten Population und der nicht-exponierten Population auf die Exposition zurückzuführen ist. Das attributable Risiko stellt demnach den Anteil der Krankheit in der exponierten Population dar, welcher durch die Exposition verursacht wird. Die geeignete Verwendung hängt davon ab, dass ein einzelner Risikofaktor für eine Erkrankung ursächlich ist [87, 88].

$$\frac{\text{Risiko der exponierten Population} - \text{Risiko der nicht exponierten Population}}{\text{Risiko der exponierten Population}} \times 100$$

Adjustierung / Standardisierung

Adjustierung und Standardisierung bedeuten, dass potentielle Confounder in einer Auswertung, welche den Zusammenhang zwischen Exposition und Erkrankung untersucht, statistisch berücksichtigt werden. Beide Verfahren ermöglichen es, die Ergebnisse hinsichtlich der Confounder zu bereinigen [89, 90].

Die Standardisierung berücksichtigt häufig nur Alter und Geschlecht und wird besonders häufig benutzt, wenn die Inzidenz oder Prävalenz einer Bevölkerung mit einer anderen verglichen wird. Dabei wird angenommen, dass die Alters- und Geschlechtsverteilung der zu

vergleichenden Population identisch sind, indem die Inzidenz oder Prävalenz mit einer Standardpopulation gewichtet wird, welche meist die Gesamtbevölkerung eines Landes ist [89]. Wenn man z.B. die Inzidenzrate eines Herzinfarktes in der Bevölkerung mit und ohne Diabetes miteinander vergleichen will, wäre der Vergleich ohne Standardisierung verzerrt, da Menschen mit Diabetes durchschnittlich deutlich älter sind und wegen ihres höheren Alters unabhängig von ihrem Diabetes häufiger einen Herzinfarkt erleiden. Die Alters-Standardisierung ermöglicht hier einen „fairen“ Vergleich zwischen Menschen mit und ohne Diabetes, indem man so tut, als wären beide Gruppen gleich alt.

Bei der Adjustierung können im Gegensatz zur Standardisierung deutlich mehr Confounder in die Auswertung mit einbezogen werden. Die Adjustierung findet Anwendung bei Regressionsmodellen, indem jeder potentieller Confounder als unabhängige Variable ins Modell eingeht. Wenn z.B. ein Regressionsmodell den Einfluss von Diabetes auf das Herzinfarkttrisiko schätzt und Alter, Geschlecht, Übergewicht, niedrigen sozioökonomischen Status und Rauchen als potentielle Confounder einbezieht, ist es so, dass man Personen mit und ohne Diabetes hinsichtlich ihres Herzinfarkttrisikos miteinander vergleicht mit identischer Ausprägung aller Confounder [90].

5.4 Screening

Die bei der Literaturrecherche gefundenen Studien wurden in Endnote (Version 20.1) exportiert und anschließend dedupliziert. Die übriggebliebenen Studien wurden in die kostenlose Web Applikation „Rayyan“ hochgeladen, um dort die erste Phase des Screenings, das Titel- und Abstract Screening, durchzuführen. Dieses wurde per Vier-Augen-Prinzip von zwei unabhängigen Reviewern durchgeführt.

Rayyan ist eine kostenlose Web Applikation, die dazu beiträgt, den Prozess des Titel- und Abstract Screenings für Autoren systematischer Übersichtsarbeiten zu erleichtern [91] und so die Kollaboration zu verbessern. Es besteht die Möglichkeit für zwei Reviewer gleichzeitig an einem Projekt zu arbeiten, ohne die Ergebnisse des jeweils anderen zu sehen. Es ist außerdem möglich, gewünschte oder auch nicht gewünschte Schlagwörter grün bzw. rot zu markieren, um den Selektionsprozess zu vereinfachen und zu beschleunigen. Zur Bewertung und thematischen Einordnung können verschiedene Labels vergeben und Studien mit Begründung ein- oder ausgeschlossen werden. Sind alle Studien beurteilt, kann die Verblindung aufgehoben werden, sodass beide Reviewer die Ergebnisse des anderen sehen und Diskrepanzen in den Entscheidungen diskutieren können. Für den Fall, dass keine Einigung über den Ein- oder Ausschluss einer Studie zu Stande kam, stand eine dritte Person als Mediator bereit.

Ausgeschlossen wurden in diesem Schritt Studien, die anhand des Titels und des Abstracts erkennbar keine Relevanz für die Fragestellung dieser Arbeit hatten. Wenn aus dem Titel ersichtlich war, dass es sich um molekulare Grundlagenforschung oder um nicht populationsbasierte Studien handelte, wie z.B. bei Interventionsstudien, wurden diese ausgeschlossen. Ebenso verfahren wurde mit Studien, die keine Inzidenzdaten berichteten oder keinen Bezug zu Diabetes mellitus hatten.

Nachdem alle Studien im Titel- und Abstract Screening bewertet worden waren, wurden die eingeschlossenen Studien aus Rayyan in Excel (Version 2016) exportiert. Dort wurde eine Liste angelegt, in der nicht nur die Entscheidungen der Reviewer für das Volltextscreening, sondern darüber hinaus noch zusätzliche Informationen, u.a. die Definition des Zielereignisses, die Art der Ergebnispräsentation und der Diabetes Typ, der in der Studie untersuchten Population, festgehalten wurden. Die eingeschlossenen Studien wurden nun aufgrund ihres Volltextes beurteilt und erneut anhand der oben genannten Kriterien ein- oder ausgeschlossen. Die Kriterien wurden für das Volltextscreening spezifiziert. So wurden Studien nur dann eingeschlossen, wenn auch ein Volltext verfügbar war oder ausgeschlossen, wenn Inzidenzen nur graphisch, nicht aber als konkrete Zahlen dargestellt waren. Der häufigste Ausschlussgrund war in dieser Phase jedoch, dass das Zielergebnis, die Inzidenz der Myokardinfarkte in der diabetischen Population, nicht berichtet wurde. Zusätzlich zu den in der Literaturrecherche gefundenen Studien, wurden hier auch Studien beurteilt, die durch Handsuche in den Referenzen anderer Übersichtsarbeiten gefunden wurden. Auch das Volltextscreening wurde von zwei unabhängigen Personen gleichzeitig durchgeführt und die Ergebnisse am Ende verglichen. Ungleiche Entscheidungen wurden diskutiert und so bereinigt. Wie schon beim Titel- und Abstract Screening konnte auch hier eine dritte Person bei großer Uneinigkeit zu Rate gezogen werden.

5.5 Qualitätsanalyse

Vor der Datenextraktion folgte auf das Volltextscreening eine Qualitätsanalyse der bis dahin eingeschlossenen Studien. Dafür wurde ein Fragebogen entwickelt, um die für diese Arbeit wichtigen Faktoren noch genauer zu inspizieren und die Studien noch besser bewerten zu können. Als Grundlage für diesen Fragebogen dienten der „Cochrane Consumers and Communication Review Group’s Study Quality Guide“ [92], die „Methodological Evaluation of Observation Research (MORE)“ [93] und das „Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)“ [94].

Die Analyse umfasste 20 Fragen und diente dazu die methodische Qualität der Studien und das Risiko von möglichen Bias einzuschätzen. Hierbei wurde besonders auf die Limitationen der Studien sowie Ungenauigkeiten und fehlende Informationen geachtet. Auch die Definitionen des Diabetes und des Myokardinfarkts sowie die Art der Feststellung der

Krankheiten wurden begutachtet. Es wurden nur Studien eingeschlossen, die laut der Analyse eine hohe oder annehmbare Qualität aufwiesen. Um als hohe Qualität eingestuft zu werden mussten die Studien 80% der 20 Punkte des Fragebogens erreichen, für annehmbare Qualität waren 60% notwendig. Zusätzlich wurde das Risiko für Bias anhand verschiedener Kriterien als hoch oder niedrig eingestuft. Hier war u.a. relevant, ob eine Studienpopulation regional oder national ausgewählt wurde, ob die Diabetesdiagnose zu Beginn der Studie mit Blutzuckermessungen bestätigt wurde oder nur selbstberichtet war, ob die Ergebnisse als adjustierte oder rohe Inzidenzraten dargestellt wurden oder wie lang die Beobachtungsperiode der Studie dauerte.

5.6 Datenextraktion

Für die Datenextraktion wurde erneut eine Excel Tabelle angelegt, in der die extrahierten Daten festgehalten wurden. Die ausgewählten Kategorien richteten sich nach den Empfehlungen des „Cochrane Consumers and Communication Group Data extraction template for included studies“ [95]. Es wurden Informationen zum Erstautor, Publikationsjahr, Land, Studienzeitraum, Studiendesign, Studienpopulation (diabetische und nicht-diabetische), Definition des Myokardinfarkts und den Studienergebnissen entnommen. Zu den Ergebnissen zählten u.a. die absoluten Fallzahlen, die Inzidenz (als Inzidenzrate oder kumulative Inzidenz) oder relativen Risiken / Hazard Ratios und, falls berichtet, stratifizierte Zahlen nach Geschlecht und Ethnie sowie zeitliche Trends. Es wurden sowohl rohe als auch geschlechts- und oder alters-adjustierte und standardisierte Inzidenzraten extrahiert. Die Datenextraktion wurde parallel von zwei Personen durchgeführt und deren Ergebnisse wurden nach Abschluss der Extraktion verglichen. Unstimmigkeiten wurden durch Diskussion ausgeräumt. Die extrahierten Inzidenzraten wurden als Inzidenzrate pro 100.000 Personenjahre neu berechnet, falls sie nicht ursprünglich als solche angegeben wurden.

5.7 Gruppierung

Um präzisere Ergebnisse und Vergleiche der eingeschlossenen Studien zu erzielen, wurden diese in verschiedene Gruppen eingeteilt. Aufgrund der heterogenen Definitionen des Myokardinfarkts, war es nicht möglich eine Gruppierung anhand der Myokardinfarktdefinition zu erstellen. Daher war für die Gruppierung der Diabetestyp maßgeblich. Es wurden insgesamt zwei Gruppen unterschieden. Zunächst wurden die Studien nach inzidentem oder prävalentem Diabetes sowie nach den epidemiologischen Maßzahlen „kumulative Inzidenz“, „Inzidenzrate“ und „relative Risiken“ sortiert. Anschließend erfolgte eine Unterscheidung zwischen Personen mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes. Studien, die nicht nach Diabetestyp differenzierten, wurden aufgrund der deutlich höheren Prävalenz des Typ 2 Diabetes (>90%) auch der Gruppe des Typ 2 Diabetes zugeordnet. Abschließend wurde zwischen Studien unterschieden, deren

Teilnehmende frei von kardiovaskulären Vorerkrankungen waren und solchen, die auch Teilnehmende mit stattgehabtem Myokardinfarkt einschlossen.

6 Ergebnisse

Nachfolgend werden die ausgewählten Studien zunächst anhand ihres Studiendesigns beschrieben und anschließend ihre inhaltlichen Ergebnisse erläutert und analysiert.

6.1 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Mittels der im Kapitel 4.1 beschriebenen Literaturrecherche wurden 8316 Studien gefunden, die anhand der Auswahlkriterien geprüft und anschließend ein- oder ausgeschlossen wurden. Es wurden davon 34 Artikel eingeschlossen. Die im April 2021 durchgeführte Aktualisierung der Recherche erbrachte weitere 2600 Studien, die demselben Prinzip unterzogen wurden. Hierbei wurden noch einmal sieben Studien eingeschlossen. Zwei Studien wurden durch andere Quellen identifiziert. Davon wurde letztendlich eine Studie eingeschlossen, sodass insgesamt Daten aus 37 Studien in der Analyse inbegriffen waren. Das Selektionsverfahren ist in Abbildung 9 dargestellt:

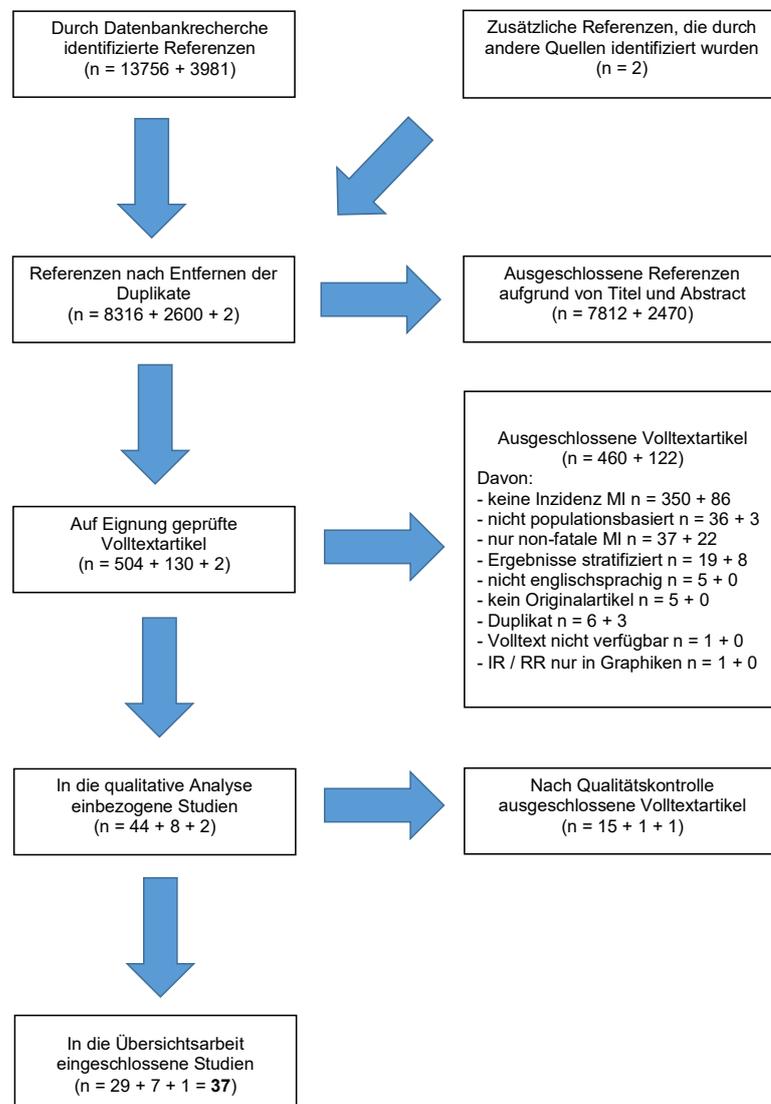


Abb. 8: Flussdiagramm des Auswahlverfahrens dieser Arbeit

Nachfolgend werden alle 37 eingeschlossenen Studien anhand ihres Studiendesigns in alphabetischer Reihenfolge präsentiert.

Erstautor, Jahr & Land	Studiendesign & -periode	Bezugspopulation: Alter, Ethnie, Kohortengröße insgesamt	Charakteristik von Personen mit Diabetes / Diabetes-Typ, Diagnosekriterien, diabetische Kohortengröße	Myokardinfarkt (MI) Definition	Quelle MI	Vorerkrankungen als Ausschlusskriterien
Adeniyi, A, 2002, USA	1987-1989 prospektive Kohortenstudie, ARIC	Alter: 45-64 Jahre, Weiße und Afroamerikaner, aus vier US-amerikanischen Gemeinden: Forsyth County, North Carolina; Jackson, Mississippi, Minneapolis, Minnesota; und Washington County, Maryland. nur diabetische Teilnehmer n= 1.638	<u>Prävalenter* DM:</u> Nüchtern-Serum-Glukosespiegel von $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dL), Gelegenheits-Glukosespiegel von mindestens 11,1 mmol/L (200 mg/dL), aktueller Gebrauch von Medikamenten für Diabetes oder selbst berichtete medizinisch gestellte Diagnose Afroamerikaner: n= 741 Weiße Amerikaner: n= 897 Gesamt: n= 1.638	Erster definitiver, wahrscheinlicher oder stummer MI oder definitiver KHK-Tod Inzidenter MI: Brustschmerzen, kardiale Enzymwerte und EKG-Veränderungen. Stillter MI: EKG-Veränderungen	Krankenhausentlassungsberichte und Sterbeurkunden	Frei von KHK und Schlaganfall
Avogaro, A 2007 Italien	1999-2003 prospektive Kohortenstudie	Alter: >39 Jahre jeder vierte Patient einer von 157 Diabetes-Kliniken des nationalen Gesundheitsdienstes nur diabetische Teilnehmer, n= 11.644	<u>Prävalenter T2DM:</u> Diabetesdiagnose nach dem 39. Lebensjahr Frauen: n= 6.032 Männer: n= 5.612 Gesamt: n= 11.644	Erster fataler oder nonfataler MI	Follow-up Fragebogen, Telefon-Interviews mit Patienten, deren Angehörigen oder Ärzten	Frei von KHK, inkl. Angina, koronarer Revaskularisation oder koronarem Bypass
Ballotari, P 2017 Italien	2012-2014 prospektive Kohortenstudie	Alter: 30-84 Jahre, alle Einwohner der Region Reggio Emilia in Italien (ca. 0,5 Mio Einwohner), Reggio Emilia Diabetes Register n= 356.191	<u>Prävalenter T2DM:</u> Zuzahlungsbefreiung wegen Diabetes; Krankenhaus-aufenthalt mit Diabetes-Diagnose ICD-9-Codes 250.xx, 357.2x, 362.0x, 366.41 und 648.0x, ausgenommen MDC14; ein Test des glykosylierten Hämoglobins (HbA1c) $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol); mindestens zweimal eingelöstes Rezept für Antidiabetika bei Apothekenvertrieb, nur einmal bei Direktvertrieb; Diagnose durch einen Diabetologen; und Todesursache nach ICD-10-Codes E10-E14, n= 24.348	Erster nonfataler MI (ICD-9 Codes 410-411) oder Tod durch MI (ICD-10 Codes I21, I22, I24.8, I24.9)	Krankenhausentlassungsdatenbank und Sterberegister von Reggio Emilia	Keine Ausschlusskriterien

Barengo, N 2008 Finnland	Erste Kohorte: 1972-1977 + 10 Jahre Follow up zweite Kohorte: 1982-1987 + 10 Jahre Follow up prospektive Kohortenstudie	Alter: 25-64 Jahre, Einwohner der Provinzen Nord Karelia und Kuopio in Ostfinnland, Zufallsstichprobe 6,6%, Informationen von der Sozialversicherung und dem nationalen Krankenhaus- entlassungsregister n= 35.014	<u>Prävalenter und inzidenter DM:</u> zentrales Arzneimittelerstattungsregister n= n.a.	Erstes nonfatales (ICD-9 410-411) oder fatales (ICD- 9 410-414) KHK-Ereignis	Sterberegister des finnischen Statistikamtes und dem nationalen Krankenhaus- entlassungsregister	Keine Ausschluss- kriterien
Carson, A 2014 USA	ARIC 1987-1996, REGARD 2003- 2009 zwei prospektive Kohortenstudien	Alter: 45-64 Jahre, weiße und schwarze Personen ARIC: aus vier Gemeinden - Forsyth County, North Carolina; Jackson, Mississippi; Vororte von Minneapolis, Minnesota; und Washington County, Maryland, n= 14.825 REGARD: aus den 48 zusammenhängenden US-Bundesstaaten und dem District of Columbia, n= 12.712	<u>Prävalenter* DM:</u> Selbstauskunft über ärztlich diagnostizierten Diabetes mit gleichzeitiger Einnahme von Insulin oder oralen Hypoglykämika, Nüchtern glukose $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dL) oder Gelegenheitsglukose $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL), ARIC: n= 1.673; REGARD: n= 2.297	ARIC: definitiver, wahrscheinlicher oder stummer MI oder definitiver KHK-Tod REGARD: definitiver oder wahrscheinlicher MI oder definitiver oder wahrscheinlicher KHK-Tod	Krankenakten, Sterbe- urkunden, Autopsie- berichte und National Death Index	Frei von KHK
De Jong, M 2020 Großbritannien	2006-2018 prospektive Kohortenstudie	Alter: 40–69 Jahre, Teilnehmer der UK Biobank: Personen, die in der Nähe eines von 22 Assessment Centern im gesamten Vereinigten Königreich leben, n= 471.399	<u>Prävalenter und inzidenter DM:</u> <u>Inzidenter DM:</u> keine frühere Diabetes-Diagnose, HbA1c 6,5 % [48 mmol/mol], keine Verwendung von blutzucker- senkenden Medikamenten, n= 3.054 <u>Prävalenter DM:</u> selbst berichtete Diagnose von Diabetes und/oder Verwendung von blutzucker- senkenden Medikamenten n= 21.656 Gesamt: n= 24.710	Erster nonfataler oder fataler MI, definiert durch ICD-10 Codes I21–I21.4, I21.9, I22–I22.1, I22.8, I22.9, I23–I23.6, I23.8, I24.1, und I25.2.	Krankenhaus- einweisungsdaten aus England, Schottland und Wales sowie das nationale Sterberegister	Frei von MI, Schlaganfall oder Angina pectoris

Folsom, A 1997 USA	1987-1995 prospektive Kohortenstudie ARIC	Alter: 45-64 Jahre, 26% Schwarze, fast alle anderen Weiß, Teilnehmer aus Forsyth County, North Carolina; Jackson, Mississippi; Vororte von Minneapolis, Minnesota; und Washington County, Maryland, n= 13.446	<u>Prävalenter* DM:</u> Selbstauskunft über ärztlich diagnostizierten Diabetes, Nüchternblutglukose $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dL) oder Gelegenheitsglukose $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL), Anamnese oder Medikamente n= n.a.	Definitiver, wahrscheinlicher oder stummer MI oder definitiver KHK-Tod	Sterbeurkunden und Krankenhaus- entlassungsberichte, Autopsiebefunde	Frei von KHK
Fujishima, M 1996 Japan	1988-1993 prospektive Kohortenstudie	Alter: 40-79 Jahre, Einwohner aus der Stadt Hisayama in Südjapan, n= 2.427	<u>Prävalenter* NIDDM:</u> nüchtern $>7,8$ mmol/l oder oGTT $>11,1$ mmol/l, Frauen: n= 123 Männer: n= 137 Gesamt: n= 260	Akuter oder stummer MI und plötzlicher Herztod innerhalb 1 h nach Beginn der akuten Erkrankung, Diagnose basierend auf klinischen Symptomen, EKG, kardialen Enzymen, Echokardiographie oder Koronarangiographie	Autopsieberichte, klinische Diagnosen	Frei von MI und Schlaganfall
Haffner, S 1998 Finnland	1982-1989 prospektive Kohortenstudie	Alter: 45-64 Jahre, diabetische Patienten aus der finnischen Sozialversicherung + zufällige Kontrollstichprobe aus dem Bevölkerungsregister von Kuopio oder Turku n= 2.194	<u>Prävalenter T2DM:</u> zentrales Arzneimittelerstattungsregister n= 890	Nonfataler und fataler definitiver oder möglicher MI, basierend auf Brustschmerzen, elektrokardiographischen Veränderungen und Enzym- bestimmungen	Krankenhausakten und Autopsieberichte, Krankenhaus- entlassungsregister	Für die Inzidenz- Analyse nur Teil- nehmer frei von MI
Hyvarinen, M 2009 Finnland	Finnland 1987- 2006 Schweden 1986- 2004 retrospektive Kohortenstudie	Alter: 40-69 Jahre, Sub-Analyse der Decode-Studie: 7 Kohorten aus Finnland und Schweden, Frauen: n= 5.111 Männer: n= 4.167 Gesamt: n= 9.278	<u>Prävalenter* DM:</u> Diabetes in der Anamnese bei Studienbeginn oder nüchtern $\geq 7,0$ mmol/L und/oder oGTT $\geq 11,1$ mmol/L. Frauen: n= 384 Männer: n= 442 Gesamt: n= 826	Nonfataler MI und KHK Tod Nonfatal: I21-I22 Fatal: I20-I25	Nationales Register der Todesursachen und Nationales Register der Krankenhaus- entlassungen	Frei von kardio- vaskulären Erkrankungen
Icks, A 2009 Deutschland	1985-2006 prospektive Kohortenstudie, MONICA / KORA	Alter: 25-74 Jahre, Teilnehmer aus Augsburg und den Regionen Augsburg und Aichach-Friedberg, MONICA / KORA Herzinfarktregister in Augsburg, n= ca. 400.000	<u>Prävalenter DM:</u> Selbstauskunft über die ärztliche Diagnose von Diabetes oder durch die Einnahme von blutzucker-senkenden Medikamenten n= n.a.	Erster nonfataler MI oder KHK-Tod	Monitoring Trends and Determinants on Cardio- vascular diseases (MONICA) / Cooperative Health Research in the Region of Augsburg (KORA) Bevölkerungs- umfragen und aus dem MONICA / KORA MI- Register	Keine Ausschluss- kriterien

Juutilainen, A 2004 Finnland	1982-1996 prospektive Kohortenstudie	Alter: 45–64 Jahre, diabetische Patienten aus der finnischen Sozialversicherung + zufällige Kontrollstichprobe aus dem Bevölkerungs-register von Kuopio oder Turku n= 2.135	<u>Prävalenter T2DM:</u> zentrales Arzneimittelerstattungsregister Frauen: n= 406 Männer: n= 429 Gesamt: n= 835	Erster definitiver oder möglicher nonfataler MI oder KHK-Tod	Krankenhaus- und Autopsie-berichte und Todes-ursachen-register	Frei von kardiovaskulären Erkrankungen (bestätigte frühere MI, Schlag-anfälle oder nicht- traumatische Amputationen der unteren Extremität)
Kanaya, A 2011 USA	1996-2006 prospektive Kohortenstudie DISTANCE	Alter ≥19 Jahre, ca. 63% Weiße, 13% Afroamerikaner, 12% Latinos, 6% Philipinos, 3% Chinesen, 1% Japaner, 1% Pazifik Insulaner, 1% Südasiaten, Teilnehmer aus dem Kaiser Permanente Northern California Diabetes Registry, nur diabetische Personen, n= 64.211	<u>Prävalenter DM:</u> mehrere Quellen, darunter Apotheken (Rezepte für Diabetes-medikamente), Labors ([HbA1c]-Wert >6,7 %) sowie ambulante, Notaufnahme- und Krankenhaus-unterlagen, in denen eine Diabetesdiagnose aufgeführt ist (Karter 2001 [96]), n= 64.211	Erster nonfataler oder fataler MI Nonfatal: ICD-9: 410 Fatal: ICD-10: I21, I22	Primäre Krankenhaus- entlassungsdiagnose oder Sterbeurkunde	Frei von MI
Karter, A 2002 USA	1995-1998 prospektive Kohortenstudie	Alter: ≥19 Jahre, Asiaten (12%), Schwarze (14%), Latinos (10%), Weiße (64%), Teilnehmer aus dem Kaiser Permanente Medical Care Program in Nordkalifornien, nur diabetische Personen, n= 64.432	<u>Prävalenter DM+:</u> mehrere Quellen, darunter Apotheken (Rezepte für Diabetesmedikamente), Labors ([HbA1c]-Wert >6,7 %) sowie ambulante, Notaufnahme- und Krankenhausunterlagen, in denen eine Diabetesdiagnose aufgeführt ist (Karter 2001 [96]), n= 64.432	Nonfataler oder fataler MI ICD-9 410	Primäre Krankenhaus- entlassungsdiagnose oder Sterbeurkunde	Frei von MI 5 Jahre vor Studienbeginn
Laxy, M 2019 Deutschland	1997-2007 1999-2009 prospektive Kohortenstudie	Alter: 25–74 Jahre, Teilnehmer aus der Stadt Augsburg und zwei umliegenden Landkreisen, nur diabetische Patienten, n= 456	<u>Prävalenter und inzidenter T2DM:</u> ärztlich bestätigte T2DM- Diagnose oder basierend auf einem oralen Glukosetoleranztest, der im Studienzentrum durchgeführt wurde KORA-S4 Studie n= 278, KORA-A Studie n= 178, Gesamt: n= 456	MI (fatal und non-fatal) und alle koronaren Todesfälle (erstes Ereignis jemals) (Löwel 2005 [97])	Amtliche regionale Sterberegister und Selbstauskünfte der Teilnehmer bei Nachunter-suchungen sowie Informationen von den Ärzten der Teilnehmer und, im Falle eines MI, über das KORA-MI-Register	Keine Ausschluss- kriterien

Lehto, S 1997 Finnland	1982-1989 prospektive Kohortenstudie	Alter: 45-64 Jahre, Teilnehmer aus dem zentralen Register der Diabetiker, die eine Kostenerstattung für Medikamente erhalten und aus Kuopio (Ostfinnland) und Turku (Westfinnland) stammen, nur diabetische Patienten n= 1.059	<u>Prävalenter NIDDM:</u> zentrales Arzneimittelerstattungsregister Frauen: n= 478 Männer: n= 581 Gesamt: n=1.059	Nonfataler MI oder Tod durch KHK, Definitiver und möglicher MI basierend auf Brustschmerz-symptomen, EKG-Veränderungen und Enzym-bestimmungen	Krankenhaus- entlassungsregister und Sterbeurkunden	Keine Ausschluss- kriterien
Liu, F 2017 China	2000-2008 prospektive Kohortenstudie	Alter: 35-74 Jahre, Teilnehmer aus der China Multicenter Collaborative Study of Cardiovascular Epidemiology (ChinaMUCA) Studie und der China Cardiovascular Health Studie n= 18.610	<u>Prävalenter* DM:</u> Nüchtern glukose ≥ 126 mg/dL, antidiabetische Medikamente und / oder selbstberichtet n= 1.004	Erster nonfataler MI oder KHK-Tod	Krankenhausunterlagen und Autopsie-ergebnisse sowie Sterbe-urkunden des örtlichen Gesundheitsamtes oder der Polizei	Frei von kardiovaskulären Erkrankungen
Lundberg, V 1997 Schweden	1989-1993 prospektive Kohortenstudie	Alter: 35-64 Jahre, Männer und Frauen aus den Landkreisen Norrbotten und Vasterbotten (Nordschweden), ca. 200.000 Einwohner Repräsentative Stichprobe n= n.a.	<u>Prävalenter* DM+:</u> Selbstauskunft über ärztlich diagnostizierten Diabetes, in Stichprobe Nüchtern glukose $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dL) und/oder oGTT $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL) Prävalenz: Gesamt: 4,7% Frauen: 4,4% Männer: 5,0% n= n.a.	Erstes AMI Ereignis Nonfataler MI: nur definitive Infarkte Fataler MI: definitive, mögliche und nicht klassifizierbare Infarkte	Krankenhaus- entlassungs-berichte, Hausarztberichte und Todesbescheinigungen mit ICD-Codes 410-414	Für die Inzidenz- Analyse nur Teilnehmer frei von MI
Matuleviciene, V 2017 Schweden	1998-2011 prospektive Kohortenstudie	Alter: ≥ 18 Jahre, Teilnehmer aus dem schwedischen Diabetesregister und passende Kontrollen aus dem Populationsregister n= 197.868	<u>Prävalenter T1DM:</u> Behandlung mit Insulin und Diagnose im Alter ≤ 30 Jahre n= 33.170	Nonfataler AMI oder KHK- Tod AMI (ICD10 I21, ICD9 410), KHK Tod (ICD10 I20-I25, ICD9 410-414)	Schwedische Register für stationäre Aufenthalte und Todesursachen	Frei von MI
Millett, E 2018 Großbritannien	2006-2016 prospektive Kohortenstudie	Alter: 40-69 Jahre, Teilnehmer der UK Biobank: Personen, die in der Nähe eines von 22 Assessment Centern im gesamten Vereinigten Königreich leben n= 471.998	<u>Prävalenter selbstberichteter T1 & T2 DM:</u> <u>Typ 1:</u> Alter bei Diagnose < 30 Jahre und Verwendung von Insulin <u>Typ 2:</u> Alter > 30 Jahre bei Diagnose und klassifiziert nach der selbstberichteten Behandlung T1DM: n= 1.031 T2DM: n= 20.483 Gesamt: n= 21.514	Erster bekannter (fataler oder nonfataler) MI mit den Codes I21, I22, I23, I24.1 oder I25.2	Daten über Krankenhaus- einweisungen und Sterberegister des Office for National Statistics (ONS)	Frei von MI, Schlaganfall oder Angina pectoris

Moe, B 2015 Norwegen	1995-2008 prospektive Kohortenstudie HUNT	Alter: ≥20 Jahre, Teilnehmer aus der Region Nord- Trøndelag, Frauen: n= 29.305 Männer: n= 26.229 Gesamt: n= 55.534	<u>Prävalenter* DM+:</u> selbstberichtet oder Gelegenheitsglukose ≥11 mmol/l T1 n= 185 T2 n= 1.181 Gesamt n= 1.366	Erster AMI ICD-9 410 und ICD-10 I21	Krankenakten und nationales Todes- ursachenregister	Frei von MI
Mondesir, F 2016 USA	2003-2011 prospektive Kohortenstudie REGARDS	Alter: ≥45 Jahre, schwarze und weiße US- Amerikaner, REGARDS übererfasste schwarze Personen und Personen, die im Schlaganfallgürtel leben, n= 25.739	<u>Prävalenter* DM:</u> nüchtern ≥126 mg/dL, Gelegenheitsglukose ≥200 mg/dL oder selbstberichtete medikamentöse Therapie mit oralen Antidiabetika oder Insulin ohne KHK: n= 4.012 mit KHK: n= 1.529 Gesamt n= 5.541	Erster definitiver oder wahrscheinlicher nonfataler MI oder KHK Tod	Datensätze von Todesfällen und herzbedingten Krankenhaus- aufenthalten, Social Security Administration's Master Death File und der National Death Index	Nicht frei, aber frei von KHK (früherer MI oder selbst- berichtete koronare Bypass OP, Angioplastie oder Stenting) für die Analyse
Nilsson, P 2009 Schweden	1996-2003 prospektive Kohortenstudie	Alter: 30-74 Jahre, Teilnehmer aus dem schwedischen Diabetesregister, nur diabetische Patienten, n= 13.087	<u>Prävalenter T2DM:</u> Behandlung nur mit Diät oder nur mit oralen Antidiabetika oder Alter bei Diagnose ≥40 Jahre und Insulin allein oder in Kombination mit oralen Mitteln n= 13.087	Erster fataler oder nonfataler MI, Fataler MI: ICD-10 I20–25 oder plötzlicher Herztod R96.0–1 Nonfataler MI: ICD-10 I21	Schwedische Mortalitäts- und Krankenhaus- entlassungsregister, basierend auf Krankenhaus- entlassungsberichten und Sterbeurkunden	Frei von MI oder Schlag-anfall
Pagano, E 2021 Italien	CMS: Italien, 2000-2017 DCS: Niederlande, 2008-2018 prospektive Kohortenstudie	Casale Monferrato Survey (CMS): Alter: Durchschnitt 67,8 Jahre Personen, die in der Gegend von Casale Monferrato leben Hoorn Diabetes Care System Cohort (DCS): Alter: Durchschnitt 64,8 Jahre Primärversorgungsregister in West- Friesland in den Niederlanden für Personen, bei denen DMT2 diagnostiziert wurde - Teilstichprobe der DCS-Biobank nur Personen mit T2DM CMS: n= 1.931 DCS: n= 5.188	<u>Prävalenter T2DM:</u> CMS: vorherige Diabetes-Diagnose (WHO-Kriterien, venöse Plasmaglukose Konzentration von >7,8 mmol/l oder 2-h-Plasmaglukose-spiegel 11,1 mmol/l) (Bruno 2008 [98]) DCS: Personen mit Diabetes Typ 2 Diagnose und sekundärer oder tertiärer medizinischer Versorgung (van't Riet 2012 [99]) für die Analyse (ohne AMI) CMS: n= 1.784 DCS: n= 4.790	Erster fataler oder nonfataler MI ICD-9: 410 & 798 ICD-10: I21, I22, I23; R99	CMS: Aufzeichnungen über Krankenhaus- entlassungen, Sterbeurkunden und nationale Sterberegister DCS: Krankenhausakten und nationale Sterberegister	Für die Inzidenz- Analyse nur Teilnehmer frei von MI

Pajunen, P 2005 Finnland	1993-2002 prospektive Kohortenstudie	Alter: 45-74 Jahre, Teilnehmer wurden über das Nationale Bevölkerungsregister und Finrisk-Bevölkerungs-umfragen aus vier Gebieten in Finnland gefunden: der Stadt Turku in Südwestfinnland, der Stadt Oulu in Nordwestfinnland, der Stadt Kuopio in Ostfinnland, der Stadt Joensuu und einigen umliegenden ländlichen Gebieten in Ostfinnland, n= n.a.	<u>Prävalenter DM:</u> zentrales Arzneimittelerstattungsregister n= geschätzte Diabetesprävalenz in der Gesamtbevölkerung zwischen 45-74 Jahre: 3.6% bei Frauen 5.3% bei Männern n= n.a.	Alle erstmaligen MIs und koronare Todesfälle	FINAMI-Register (Krankenakten, Totenscheine und Autopsieberichte)	Für die Inzidenz- Analyse nur Teilnehmer frei von MI
Pambianco, G 2006 USA	1986-2000 prospektive Kohortenstudie	Alter: Durchschnitt 28 Jahre, Teilnehmer lebten in und um Pittsburgh und waren zwischen 01.01.1950 und 31.05.1980 im Kinderkrankenhaus von Pittsburgh vorstellig, nur diabetische Patienten n= 906	<u>Prävalenter T1DM:</u> Alter bei Diagnose <17 Jahre und Entlassung aus dem Krankenhaus mit Insulin (Wagener 1982 [100]), n= 906	Nonfataler MI und KHK Tod	Sterbeurkunde und Krankenhausunterlagen	Keine Ausschluss- kriterien
Rautio, A 2005 Schweden	1989-2000 prospektive Kohortenstudie	Alter: 35-64 Jahre, Teilnehmer aus den beiden nördlichsten Bezirken Schwedens, Nordschweden MONICA Projekt MI-Register, Zielpopulation ca. 200.000 Einwohner n= n.a.	<u>Prävalenter* DM:</u> selbstberichtet oder oGTT Prävalenz: Frauen: 2,4% Männer: 3,6% n= n.a.	MONICA-Definition: - Eindeutiges EKG (die Entwicklung einer diagnostischen Q-Welle und/oder die Entwicklung eines Verletzungsstroms, der >1 Tag andauert, wie im MONICA-Manual. - Symptome typisch oder atypisch oder unzureichend beschrieben, zusammen mit wahrscheinlichem EKG und abnormalen Enzymen. - Symptome typisch und abnormale Enzyme mit ischämischem oder nicht kodierbarem EKG oder EKG nicht verfügbar. - Tödliche Fälle, ob plötzlich oder nicht, mit Auftreten eines frischen MI und/oder einer kürzlichen Koronarokklusion bei der Autopsie gefunden.	MONICA-Register für koronare Ereignisse	Für die Inzidenz- Analyse nur Teilnehmer frei von MI

Read, S 2019 Schottland	2006-2015 retrospektive Kohortenstudie	Alter: 30-89 Jahre alle Einwohner Schottlands, Daten aus den National Records of Scotland und dem Scottish Care Information-Diabetes (SCI- Diabetes) Datensatz n= n.a.	<u>Prävalenter T2DM:</u> Algorithmus, der Alter bei der Diagnose, Verschreibungsdaten und klinisch zugewiesenen Diabetestyp auswertet n= n.a.	Erste Krankenhaus- einweisung mit AMI oder KHK-Tod, ICD-10-Codes I21-22 bzw. I20-I25.4	Schottische Morbiditäts- datenbank und nationale Sterberegister	Frei von KHK
Rosengren, A 1989 Schweden	1974-1983 prospektive Kohortenstudie	Alter: 51-59 Jahre, Männer aus Göteborg, die zwischen 1915 und 1925 geboren wurden, ausgenommen 1923, nur Männer, n= 6.897	<u>Prävalenter DM:</u> selbstberichtet n= 232	Nonfatale MI oder KHK Tod	Sterbeurkunde und Krankenhausunterlagen	Frei von MI
Saito, I 2011 Japan	1990-2006 prospektive Kohortenstudie	Alter: 40-69 Jahre, Elf Gebiete mit öffentlichen Gesundheitszentren in ganz Japan, n= 31.192	<u>Prävalenter* DM:</u> Nüchtern glukose $\geq 7,0$ mmol/l, Gelegenheitsglukose $\geq 11,1$ mmol/l oder Diabetesmedikation <u>Borderline DM:</u> nüchtern 5,6–6,9 mmol/l und Gelegenheitsglukose 7,8–11,0 mmol/l. n= 1.256	Erster definitiver MI und möglicher MI nach Monica- Kriterien, Koronare Todesfälle (ICD- 10) I21-I23, I46 und I50	Krankenhausakten und Sterbeurkunden	Frei von Schlaganfall, MI, Angina pectoris oder Krebs
Schraer, C 1997 USA	1986-1991 (für MI) prospektive Kohortenstudie	Alter: jedes Alter (>0 Jahren) Teilnehmer des Diabetes-Registers des Alaska Area Native Health Service, Alaska Natives mit Wohnsitz in Alaska, Inuit, Indigene und Aleuten, geschätzte Bevölkerung 1985 n= 73.798, nur diabetische Patienten, n= 614	<u>Prävalenter* DM+:</u> ICD-9 Codes für Diabetes n= 614	Nur erstes Ereignis, bestätigter MI, unklarer MI oder Tod - ICD-9 410 und 427.5 (Herzstillstand)	Krankenakten und Alaska Bureau of Vital Statistics	Keine Ausschluss- kriterien
Schramm, T 2008 Dänemark	1997-2002 retrospektive Kohortenstudie	Alter: ≥ 30 Jahre, alle Einwohner Dänemarks, n= 3.194.898	<u>Prävalenter DM:</u> nur medikamentös behandelte Patienten, n= 65.382	MI I21-I22 (und ICD-8 Code 410 für frühere MI vor 1994), KHK I20-I25 und I46	Nationales Register der Todesursachen & Dänisches Nationales Patientenregister	Für die Inzidenz- Analyse nur Teilnehmer frei von MI
Tancredi, M 2019 Schweden	1998-2012 prospektive Kohortenstudie	Alter: Durchschnitt 65 Jahre, Teilnehmer aus dem Schwedischen Nationalen Diabetes Register und Kontrollen zufällig aus der schwedischen Allgemein- bevölkerung ausgewählt n= 2.605.199	<u>Prävalenter T2DM:</u> Behandlung mit Diät mit oder ohne orale blutzuckersenkende Mittel oder Insulin mit oder ohne orale blutzuckersenkende Mittel (letzteres nur bei Patienten, die bei der Diabetesdiagnose ≥ 40 Jahre alt waren) n= 431.579	Nonfatale AMI oder KHK Tod AMI: ICD-9 410, und ICD-10 I21 KHK: ICD-9 410-414 und ICD-10 I20-I25	Schwedisches Patientenregister und Register der Todesursachen	Frei von MI

Vestberg, D 2018 Schweden	2002-2011 prospektive Kohortenstudie	Alter: 18-80 Jahre, Kohorte auf der Grundlage des Schwedischen nationalen Diabetesregisters, nur diabetische Patienten n= 17.499	<u>Prävalenter T1DM:</u> nur mit Insulin behandelt und Alter bei Diagnose 30 Jahre oder jünger n= 17.499	Erster MI (ICD-10 I21) oder KHK Tod (I20-I25)	Schwedische Krankenhaus- entlassungsregister und ursachenspezifische Sterberegister	Frei von MI oder Angina pectoris
Vimalananda, V 2014 USA	1989-2002 prospektive Kohortenstudie	Alter: ≥65 Jahre, weiße und schwarze Teilnehmer , Zufallsstichprobe von Medicare- berechtigten Einwohnern aus vier US-Bezirken (Sacramento County, CA; Washington County, MD; Forsyth County, NC; und Pittsburgh, PA), Schwarze Frauen: n= 476 Schwarze Männer: n= 279 Weiße Frauen: n= 2.447 Weiße Männer: n= 1.625 Gesamt n= 4.817	<u>Prävalenter* DM:</u> Behandlung mit Insulin oder oralen Antidiabetika, nüchtern ≥7 mmol/L oder Gelegenheits- glukose ≥11,1 mmol/L Schwarze Frauen: n= 111 Schwarze Männer: n= 72 Weiße Frauen: n= 251 Weiße Männer: n= 247 Gesamt n= 681	Erster nonfataler MI oder KHK-Tod MI: EKG, Symptome, Enzyme	Krankenakten und Sterbeurkunden	Frei von KHK, Herzinsuffizienz oder Vorhofflimmern
Wannamethee, S 2011 Großbritannien	1998-2008 prospektive Kohortenstudie	Alter: 60-79 Jahre, weiße Europäer (>99%) aus 24 britischen Städten, aus der British Regional Heart Study, nur Männer n= 3.611 (ohne MI)	<u>Prävalenter* DM:</u> nüchtern 126,1 mg/dL oder selbstberichtete und bestätigte ärztliche Diagnose, frühe Diagnose (vor 60J) n= 107 späte Diagnose (nach 60J) n= 307 Gesamt n= 414	Nonfataler MI oder KHK Tod MI: WHO Kriterien	National Health Service- Register, Berichte von Allgemeinärzten, zweijährliche Überprüfung der Patienten- aufzeichnungen einschließlich Krankenhaus- und Klinik- korrespondenz	Frei von MI
Wright, A 2019 England	2006-2015 retrospektive Kohortenstudie	Alter: Durchschnitt 62,4 Jahre, Teilnehmer aus dem Clinical Practice Research Datalink (CPRD) (über 4,4 Millionen aktive Patienten), T2DM und Kontrollen, Phase 2: n= 340.894	<u>Inzidenter T2DM:</u> identifiziert anhand von Read- Codes in der elektronischen Patientenakte Phase 2: n= 63.718	Erster fataler oder nonfataler MI	Daten über Krankenhausaufenthalte (Hospital Episode Statistics), nationale Mortalitäts-daten (Office for National Statistics) und Daten über soziale Benachteiligung	Frei von KHK in Phase 2

Tab. 2: **Studiendesign der eingeschlossenen Studien**, mit * gekennzeichnete Studien bezeichnen prävalente und inzidente Fälle gemischt, mit + gekennzeichneten Studien beinhalten Typ 1 und Typ 2 Diabetes. Die Bezeichnung der Teilnehmendengruppen wurde wie in den Ursprungsstudien angegeben übernommen, d.h. meist im generischen Maskulinum, um keine Unklarheiten durch Veränderungen zu erzeugen.

Die eingeschlossenen Studien wurden zwischen 1989-2021 veröffentlicht und umfassen einen Studienzeitraum von 46 Jahren (1972-2018). Die meisten Studien nutzten für die Datenerhebung ein prospektives Studiendesign (33 Studien), vier Studien griffen retrospektiv auf bereits vorhandene Daten zurück. 22 Studien nutzten Informationen aus Registern und Datenbanken, andere Studien erhoben Daten über Fragebögen, übertrugen Daten aus anderen Studienkohorten oder erhielten die Informationen direkt von der behandelnden Arztpraxis oder dem Krankenhaus. Der Rahmen für das Alter der Patientinnen und Patienten bei Studienbeginn wurde sehr heterogen gesetzt. In einigen Studien wurden Patientinnen und Patienten bereits ab dem Alter von 18 Jahren eingeschlossen, andere Studien beobachteten Patientinnen und Patienten ab 65 Jahren oder älter. Mehr als die Hälfte aller Studien deckt jedoch die Altersspanne von 35-69 Jahren ab. Die Mehrzahl der Studien analysierte Daten für beide Geschlechter, eine Studie beobachtete hingegen nur Männer [101].

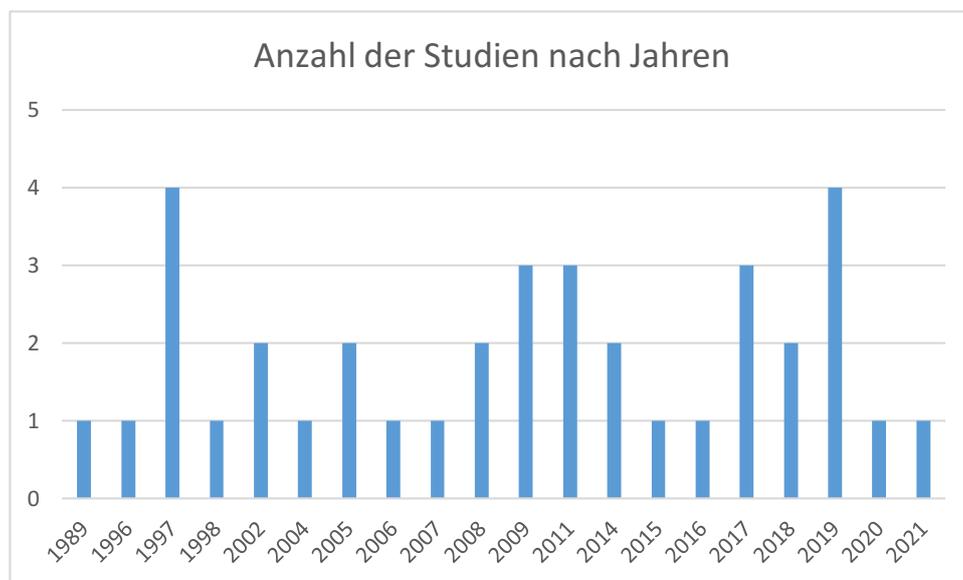


Abb. 9: **Anzahl der Studien nach Jahren**

Fast alle eingeschlossenen Studien wurden in den USA und in Europa durchgeführt. Die höchste Anzahl an Studien stammt aus den USA (neun Studien), dicht gefolgt von den skandinavischen Ländern Schweden (sieben Studien) und Finnland (sechs Studien). Darüber hinaus wurden auch in Großbritannien (fünf Studien) und Italien (drei Studien) sowie in Deutschland (zwei Studien), Norwegen und Dänemark (je eine Studie) Untersuchungen durchgeführt. Unter den eingeschlossenen Studien sind auch Analysen aus dem asiatischen Raum. Zwei Studien stammen aus Japan und eine aus China. Die Ursprungsländer sind in Tabelle 3 aufgelistet.

Land	Publikationen Insg. (n= 37)
USA	9
Schweden	7
Finnland	6
Großbritannien	5
Italien	3
Deutschland	je 2
Japan	
China	je 1
Dänemark	
Norwegen	

Tabelle 3: **Ursprungsländer der eingeschlossenen Studien**

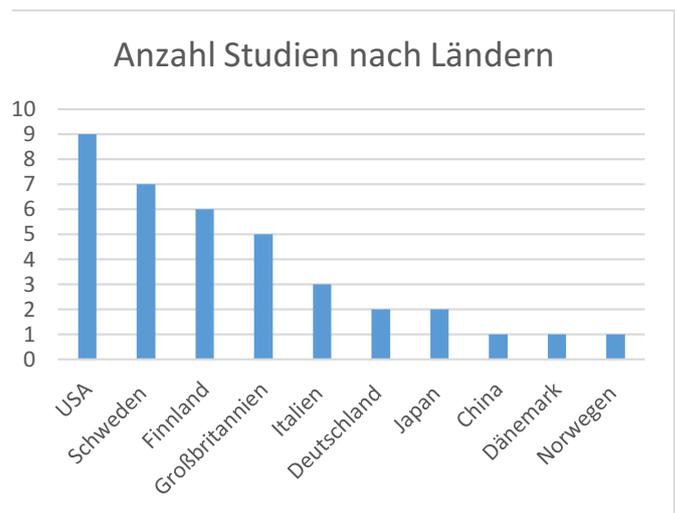


Abb. 10: **Anzahl der Studien nach Ländern**

Einige Unterschiede zwischen den Studien ergaben sich auch hinsichtlich der beobachteten Populationen. Eine Studie erhob Daten bei Personen mit inzidentem Diabetes (Wright [102]), während sich die meisten Publikationen (19) mit Personen mit prävalentem Diabetes beschäftigten. Drei Studien analysierten sowohl eine Population mit inzidentem als auch mit prävalentem Diabetes und veröffentlichten separate Daten (Barengo [103], De Jong [104], Laxy [105]). 14 Studien untersuchten gemischte Kohorten, die Personen mit inzidentem und prävalentem Diabetes enthielten. Diese wurden bei der Auswertung zu den Studien mit prävalentem Diabetes gezählt. 19 Studien untersuchten die Blutzuckerwerte der Teilnehmenden, um neben bekannten Diabetesfällen auch Personen mit unbekanntem Diabetes zu identifizieren. Die restlichen Studien nutzten z.B. bereits ärztlich gestellte Diagnosecodes, zentrale Arzneimittelregister oder Selbstauskünfte der Patientinnen und Patienten zur Identifikation der Personen mit Diabetes. Insgesamt gab es nur vier Studien, die Personen mit Typ 1 Diabetes untersuchten und 13 Studien, die Personen mit Typ 2 Diabetes untersuchten. In vier Studien wurden gemischte Kohorten sowohl mit Typ 1 als auch mit Typ 2 Diabetes verfolgt, während 17 Studien den Diabetestyp nicht differenzierten.

Bzgl. der Definition des Myokardinfarktes wählten die meisten Studien eine Definition von „non-fatalem MI und fataler KHK“ oder „non-fatalem und fatalem MI“. Einzelne andere Studien nutzten andere detailliertere Definitionen wie z.B. „akuter oder stummer MI und plötzlicher Herztod“ (Fujishima 1996 [106]), „fataler und non-fataler MI und sonstige nicht näher bezeichnete Todesursache“ (Pagano 2021 [107]) oder „MI, KHK und Herzstillstand“ (Schramm

2008 [108]). Knapp die Hälfte aller Studien benutzten zudem Diagnosecodes aus dem ICD-9 und ICD-10 Katalog.

Die Ergebnisse der Studien wurden als unterschiedliche epidemiologische Maßzahlen angegeben. Es wurden 22 rohe Inzidenzraten, 12 adjustierte Inzidenzraten und 7 kumulative Inzidenzen angegeben. Darüber hinaus berichteten 24 Studien über das relative Risiko zwischen der diabetischen und der nicht-diabetischen Population. Ein Zeittrend wurde im Rahmen von sieben Studien analysiert: Dabei fünf Mal anhand statistischer Methoden und zwei Mal nur deskriptiv dargestellt. Zusätzlich wurde zwei Mal ein populationsbezogenes attributables Risiko berechnet.

Nach dem Volltextscreening wurden alle Studien anhand des Fragebogens für die Qualitätsanalyse bewertet. Dabei wiesen 26 Studien eine hohe Qualität, 11 eine mittlere Qualität und 14 eine niedrige Qualität auf. Die letzteren wurden ausgeschlossen. Gründe hierfür waren primär eine nicht vorhandene bzw. unklare Definition des Myokardinfarkts oder zu niedrige Fallzahlen der Myokardinfarkte (n <10).

6.2 Studienergebnisse

Die vorliegende Arbeit umfasst sowohl Studien, die ihre Ergebnisse als rohe Inzidenzraten dargestellt haben, als auch solche, die die Ergebnisse als adjustierte Inzidenzraten, kumulative Inzidenzen oder relative Risiken angegeben haben. Diese werden nachfolgend gruppiert nach inzidenten und prävalenten Diabetesfällen präsentiert.

6.2.1 Inzidenter Diabetes

In den eingeschlossenen Studien fanden sich keine Werte für Personen mit inzidentem Typ 1 Diabetes, daher werden in der Kategorie des inzidenten Diabetes nur Zahlen für Personen mit undifferenziertem Diabetes oder Diabetes Typ 2 präsentiert.

Typ 2 / undifferenziert

6.2.1.1 Rohe Inzidenzraten

Erstautor, Jahr & Land	Absolute Zahlen der Myokardinfarkte	Inzidenzrate DM (pro 100.000 PJ), ggf. mit 95% KI	Inzidenzrate NonDM (pro 100.000 PJ), ggf. mit 95% KI
1. Inzidenter Diabetes			
1.1 Diabetes Typ 1			
Keine Studien			
1.2 Diabetes Typ 2			
Frei von MI			
Wright, A 2019 England 2006-2015	NonDM: Frauen: n= 2.524 Männer: n= 3.587 DM: Frauen: n= 1.118 Männer: n= 1.579	Gesamt: 1.070 (1.030-1.110) Frauen: 960 (910-1.020) Männer: 1.170 (1.110-1.230)	Gesamt: 600 (580-610) Frauen: 510 (490-530) Männer: 680 (660-700)

Nicht frei von MI			
Laxy, M 2019 Deutschland 1997-2007 1999-2009	DM: n= 64	Gesamt DM: 1.880 DM Dauer <5J: 1.470	n.a.
1.3 Diabetes Typ undifferenziert			
Frei von MI			
De Jong, M 2020 Großbritannien 2006-2018	NonDM: Frauen: n= 1.533 Männer: n= 3.659 IGT: Frauen: n= 417 Männer: n= 792 InzDM: Frauen: n= 26 Männer: 84	Frauen: 232 (143-322) Männer: 530 (417-643)	NonDM: Frauen: 77 (73-81) Männer: 240 (232-248) IGT: Frauen: 151 (137-166) Männer: 382 (356-408)
Nicht frei von MI			
Barengo, N 2008 Finnland erste Kohorte: 1972- 1977 + 10 Jahre Follow up zweite Kohorte: 1982- 1987 + 10 Jahre Follow up	n.a.	Frauen: C1: 2.860 (2.270–3.560) C2: 2.080 (1.270–3.210) Männer: C1: 3.990 (3.140–5.000) C2: 2.580 (1.730–3.700)	Frauen: C1: 450 (410–500) C2: 320 (270–380) Männer: C1: 1.130 (1.060–1.200) C2: 810 (730–910)

Tab. 4: **Rohe Inzidenzraten für inzidenten Diabetes**

Bei Personen mit inzidentem Diabetes ohne vorherigen MI wurde für beide Geschlechter insgesamt eine rohe Inzidenzrate von 1.070 (1.030-1.110) (England 2006-2015) [102] pro 100.000 PJ erfasst. Bei Frauen mit Diabetes reichten die Werte von 232 (143-322) (Großbritannien, 2006-2018) [104] bis 960 (910-1.020) (England, 2006-2015) [102] pro 100.000 PJ und bei Männern mit Diabetes von 530 (417-643) (Großbritannien, 2006-2018) [104] bis 1.170 (1.110-1.230) (England, 2006-2015) [102] pro 100.000 PJ. Nicht-diabetische Personen ohne MI hatten insgesamt eine rohe Inzidenzrate von 600 (580-610) (England, 2006-2015) [102] pro 100.000 PJ, während die Werte für Frauen ohne Diabetes von 77 (73-81) (Großbritannien, 2006-2018) [104] bis 510 (490-530) (England, 2006-2015) [102] pro 100.000 PJ und für Männer von 240 (232-248) (Großbritannien, 2006-2018) [104] bis 680 (660-700) (England, 2006-2015) [102] pro 100.000 PJ reichten.

Für Personen mit Diabetes mit und ohne vorherigen MI wurde eine rohe Inzidenzrate von 1.470 (Deutschland, 1997-2009) [105] pro 100.000 PJ berechnet. Bei Frauen mit Diabetes reichten die Werte von 2.080 (1.270–3.210) (Finnland, 1982-1997) bis 2.860 (2.270–3.560) (Finnland, 1972-1987) pro 100.000 PJ und für Männer mit Diabetes von 2.580 (1.730–3.700) (Finnland, 1982-1997) bis 3.990 (3.140–5.000) (Finnland, 1972-1987) pro 100.000 PJ (alle Zahlen von [103]). Zahlen für Personen ohne Diabetes mit und ohne vorherigen MI lagen für Frauen zwischen 320 (270–380) (Finnland, 1982-1997) und 450 (410–500) (Finnland, 1972-1987) pro 100.000 PJ und für Männer zwischen 810 (730–910) (Finnland, 1982-1997) und 1.130 (1.060–1.200) (Finnland, 1972-1987) pro 100.000 PJ (ebenfalls alle Zahlen von [103]).

Erstautor, Jahr, Land & Untersuchungszeitraum	Absolute Zahlen der Myokardinfarkte	Inzidenz DM (pro 100.000 PJ), ggf. mit 95% KI	Inzidenz NonDM (pro 100.000 PJ), ggf. mit 95% KI	Relatives Risiko (RR) & Hazard Ratio (HR), ggf. mit 95% KI	Populations-attributables Risiko
1. Inzidenter Diabetes					
1.1 Diabetes Typ 1					
Keine Studien					
1.2 Diabetes Typ 2					
Frei von MI					
Wright, A 2019 England 2006-2015	NonDM: Frauen: n= 2.524 Männer: n= 3.587 DM: Frauen: n= 1.118 Männer: n= 1.579	n.a.	n.a.	HR adjustiert für Ausgangs-Kalenderjahr, Alter, Hausarztpraxis, ethnische Zugehörigkeit und Benachteiligung Frauen: 1,55 (1,44-1,67) Männer: 1,39 (1,30-1,48) RRR Frauen/Männer: 1,12 (1,01-1,23)	n.a.
1.3 Diabetes Typ undifferenziert					
Frei von MI					
De Jong, M 2020 Großbritannien 2006-2018	NonDM: Frauen: n= 1.533 Männer: n= 3.659 IGT: Frauen: n= 417 Männer: n= 792 InzDM: Frauen: n= 26 Männer: 84	adjustiert für Alter, Rauchen (nie, früher, aktuell), BMI, systolischer Blutdruck, Lipid-senkende Medikamente, Cholesterin, antihypertensive Medikamente, den Townsend social deprivation score, und Interaktionsterme zwischen den einzelnen Variablen und dem Geschlecht Frauen: 143 (84-201) Männer: 389 (302-476)	adjustiert für Alter, Rauchen (nie, früher, aktuell), BMI, systolischer Blutdruck, Lipid-senkende Medikamente, Cholesterin, antihypertensive Medikamente, den Townsend social deprivation score, und Interaktionsterme zwischen den einzelnen Variablen und dem Geschlecht NonDM: Frauen: 87 (82-92) Männer: 254 (245-263) IGT: Frauen: 109 (98-120) Männer: 297 (275-319)	HR adjustiert für Alter IGT: Frauen: 1,58 (1,42-1,77) Männer: 1,36 (1,26-1,47) InzDM: Frauen: 2,55 (1,73-3,76) Männer: 2,03 (1,63-2,52)	n.a.
Nicht frei von MI					
Barengo, N 2008 Finnland erste Kohorte: 1972- 1977 + 10 Jahre Follow up zweite Kohorte: 1982- 1987 + 10 Jahre Follow up	n.a.	n.a.	n.a.	RR Frauen: Gesamt: C1: 6,36 C2: 6,50 25-49J: C1: 7,75 C2: 11,5 50-64J: C1: 3,43 C2: 3,05	n.a.
				Männer: Gesamt: C1: 3,53 C2: 3,18 25-49J: C1: 3,72 C2: 3,12 50-64J: C1: 2,28 C2: 2,00	

Tab. 5: Adjustierte Inzidenzraten und relative Risiken für inzidenten Diabetes

6.2.1.2 Adjustierte Inzidenzraten

Für Personen mit Diabetes ohne MI wurde für Frauen eine adjustierte Inzidenzrate von 143 (84-201) pro 100.000 PJ und für Männer von 389 (302-476) pro 100.000 PJ berechnet. Für Personen ohne Diabetes ergab sich eine Rate von 87 (82-92) pro 100.000 PJ für Frauen und 254 (245-263) pro 100.000 PJ für Männer (alle Raten aus Großbritannien, 2006-2018) [104].

Auch in dieser Gruppe fanden sich in den eingeschlossenen Studien keine Zahlen für Personen mit und ohne MI.

6.2.1.3 Relative Risiken

Das relative Risiko für Menschen mit inzidentem Diabetes einen MI zu erleiden lag für Frauen zwischen 1,55 (1,44-1,67) (England, 2006-2015) [102] und 2,55 (1,73-3,76) (Großbritannien, 2006-2018) [104]. Für Männer reichten die Werte von 1,39 (1,3-1,48) (England, 2006-2015) [102] bis 2,03 (1,63-2,52) (Großbritannien, 2006-2018) [104]. Das Risikoverhältnis zwischen Frauen und Männern wurde dabei mit 1,12 (1,01-1,23) (England, 2006-2015) [102] betitelt.

Werte für Personen mit und ohne MI reichten für Frauen mit Diabetes von 6,36 (Finnland, 1972-1987) bis 6,50 (Finnland, 1982-1997). Für Männer mit Diabetes reichten die Werte von 3,18 (Finnland, 1982-1997) bis 3,53 (Finnland, 1972-1987) (alle Werte von [103]). Das relative Risiko eines Myokardinfarktes nahm bei beiden Geschlechtern mit steigendem Alter ab [103].

6.2.1.4 Kumulative Inzidenzen

In den eingeschlossenen Studien fanden sich keine kumulativen Inzidenzen für Personen inzidentem Diabetes.

6.2.1.5 Zeittrends

Eine Studie aus Finnland untersuchte den Zeittrend für die Inzidenzrate und das relative Risiko bei Personen mit inzidentem Diabetes, indem sie zwei um 10 Jahre zeitlich versetzte Kohorten untersuchte. Hier zeigte sich für Männer mit Diabetes und für Personen ohne Diabetes beider Geschlechter ein Rückgang der Inzidenzraten. Für die Raten der Frauen mit Diabetes ergab sich im Vergleich keine Veränderung. Bei den Zeittrends der relativen Risiken wurde für Männer mit Diabetes ebenfalls ein Rückgang verzeichnet, während die Risiken der Frauen mit Diabetes im Zeitverlauf zunahmten (Finnland, 1972-87 und 1982-97) [103].

6.2.2 Prävalenter Diabetes

6.2.2.1 Rohe Inzidenzraten

Erstautor, Jahr & Land	Absolute Zahlen der Myokardinfarkte	Inzidenzrate DM (pro 100.000 PJ), ggf. mit 95% KI	Inzidenzrate NonDM (pro 100.000 PJ), ggf. mit 95% KI
2. Prävalenter Diabetes			
2.1 Diabetes Typ 1			
Frei von MI			
Matuleviciene, V 2017 Schweden 1998-2011	NonDM: Gesamt: n= 1.925 Frauen: n= 533 Männer: n= 1.392 DM: Gesamt: n= 1.500 Frauen: n= 694 Männer: n= 806	Gesamt: 574 (545-603) Frauen: 580 (538-625) Männer: 568 (529-609)	Gesamt: 142 (136-149) Frauen: 86 (79-93) Männer: 190 (180-200)
Millett, E 2018 Großbritannien 2006-2016	Gesamt DM (Typ1 +Typ2) + NonDM: Frauen: n= 1.463 Männer: n= 3.618	Frauen: 594,7 (340,3-849,0) Männer: 565,1 (323,4-806,8)	Frauen: 71,2 (67,3-75,1) Männer: 230,6 (222,6-238,6)
Nicht frei von MI			
Pambianco, G 2006 USA 1986-2000	DM: n= 55	Gesamt: 260 (190–340) Diabetesdauer: <20J: 120 (70-180) 20-30J: 760 (530–1.040)	n.a.
2.2 Diabetes Typ 2			
Frei von MI			
Haffner, S 1998 Finnland 1982-1989	n.a.	Gesamt: 3.200	Gesamt: 500
Juutilainen, A 2004 Finnland 1982-1996	NonDM: Frauen: n= 16 Männer: n= 79 DM: Frauen: n= 126 Männer: n= 151	Frauen: 3.160 Männer: 3.630	Frauen: 180 Männer: 1.160
Millett, E 2018 Großbritannien 2006-2016	Gesamt DM (Typ1 +Typ2) + NonDM: Frauen: n= 1.463 Männer: n= 3.618	Frauen: 226,0 (188,3-263,7) Männer: 425,0 (380,8-469,3)	Frauen: 71,2 (67,3-75,1) Männer: 230,6 (222,6-238,6)
Nilsson, P 2009 Schweden 1996-2003	DM: n= 1.019	Gesamt: 1.530	n.a.
Read, S 2019 Schottland 2006-2015	NonDM: Frauen: n= 39.925 Männer: n= 65.611 DM: Frauen: n= 9.297 Männer: n= 15.093	Gesamt: 1.175	Gesamt: 321
Tancredi, M 2019 Schweden 1998-2012	NonDM: Frauen: n= 43.992 Männer: n= 71.180 DM: Frauen: n= 14.781 Männer: n= 21.343	Gesamt: 1.464 (1.449-1.479) Frauen: Gesamt: 1.293 (1.272-1.314) <55J: 281 (259-304) 55-64J: 578 (551-606) 65-74J: 1.182 (1.146-1.220) >75J: 2.845 (2.784-2.906) Männer: Gesamt: 1.612 (1.590-1.634) <55J: 596 (570-624) 55-64J: 1.104 (1.073-1.136) 65-74J: 1.840 (1.796-1.884) >75J: 3.751 (3.669-3.835)	Gesamt: 873 (868-878) Frauen: Gesamt: 722 (715-729) <55J: 62 (57-67) 55-64J: 208 (201-215) 65-74J: 560 (549-571) >75J: 1.872 (1.850-1.893) Männer: Gesamt: 1.003 (996-1.010) <55J: 233 (226-241) 55-64J: 607 (597-617) 65-74J: 1.173 (1.158-1.188) >75J: 2.808 (2.775-2.840)

Nicht frei von MI

Laxy, M 2019 Deutschland 1997-2007 1999-2009	DM: n= 64	Gesamt DM: 1.880 DM Dauer >5J: 2.320	n.a.
---	-----------	--	------

2.3 Diabetes Typ undifferenziert

Frei von MI

Adeniyi, A, 2002, USA 1987-1989	Afroamerikaner: n = 65 Weiße Amerikaner: n = 150	Afroamerikaner: 1.190	n.a.
---	---	------------------------------	------

De Jong, M 2020 Großbritannien 2006-2018	NonDM: Frauen: n= 1.533 Männer: n= 3.659 IGT: Frauen: n= 417 Männer: n= 792 PrävDM: Frauen: n= 221 Männer: n= 584	Frauen: 270 (234-305) Männer: 536 (492-579)	NonDM: Frauen: 77 (73-81) Männer: 240 (232-248) IGT: Frauen: 151 (137-166) Männer: 382 (356-408)
--	---	--	---

Hyvarinen, M 2009 Finnland Finnland 1987-2006 Schweden 1986-2004	NonDM: Frauen: 40-49J: n= 20 50-59J: n= 57 60-69J: n= 68 Männer: 40-49J: n= 47 50-59J: n= 132 60-69J: n= 114	Frauen: 40-49J: 568 (180-1.369) 50-59J: 750 (406-1.274) 60-69J: 1.253 (796-1.882) Männer: 40-49J: 962 (421-1.903) 50-59J: 1.324 (8.59-1.955) 60-69J: 1.751 (1.159-2.547)	Frauen: 40-49J: 109 (68-165) 50-59J: 220 (168-283) 60-69J: 461 (361-581) Männer: 40-49J: 311 (231-410) 50-59J: 657 (552-777) 60-69J: 1.082 (897-1.295)
---	--	---	---

DM:

Frauen:

40-49J: n= 4

50-59J: n= 12

60-69J: n= 21

Men:

40-49J: n= 7

50-59J: n= 23

60-69J: n= 25

Kanaya, A 2011 USA 1996-2006	Weiße: n= 4.276 Afroamerikaner: n= 658 Latinos: n= 559 Alle Asiaten: n= 529 Philipinos: n= 287 Chinesen: n= 124 Japaner: n= 74 Südasiaten: n= 44 Pazifik Insulaner: n= 66	Weiße: 1.710 (1.660-1.770) Afroamerikaner: 1.130 (1.040-1.220) Latinos: 1.050 (970-1.140) Alle Asiaten: 1.080 (990-1.180) Philipinos: 1.150 (1.020-1.290) Chinesen: 920 (770-1.100) Japaner: 1.050 (830-1.320) Südasiaten: 1.230 (900-1.660) Pazifik Insulaner: 1.850 (1.430-2.350)	n.a.
--	---	--	------

Liu, F 2017 China 2000-2008	NonDM: n= 74 IFG: n= 34 DM: n= 20	Gesamt: 271	NonDM: 70 (Ohne IFG) IFG: 127
---	---	--------------------	--

Lundberg, V 1997 Schweden 1989-1993	NonDM: Frauen: n= 491 Männer: n= 2.052 DM: Frauen: n= 125 Männer: n= 363	Frauen: 392 (196-588) Männer: 905 (629-1.181)	Frauen: 79 (61-97) Männer: 305 (270-340)
---	---	--	---

Mondesir, F 2016 USA 2003-2011	NonDM ohne KHK: n= 533 mit KHK: n= 332 DM ohne KHK: n=248 mit KHK: n= 272	ohne KHK: 1.130 (990-1.270) mit KHK: 3.530 (3.110-3.950)	ohne KHK: 530 (490-580) mit KHK: 1.990 (1.780-2.200)
--	--	---	---

Vimalananda, V 2014 USA 1989-2002	NonDM:	Schwarze:	Schwarze:
	Schwarze:	Frauen: 3.190	Frauen: 1.470
	Frauen: n= 65	Männer: 3.850	Männer: 2.580
	Männer: n= 53		
	Weiß:	Weiß:	Weiß:
Frauen: n= 449	Frauen: 3.010	Frauen: 1.530	Frauen: 1.530
Männer: n= 431	Männer: 4.790	Männer: 2.810	Männer: 2.810
	DM:		
Schwarze:			
Frauen: n= 37			
Männer: n= 25			
	Weiß:		
Frauen: n= 82			
Männer: n= 104			
Wannamethee, S 2011 Großbritannien 1998-2008	NonDM: n= 229	Männer:	Männer:
DM:	DM Diagnose <60J: 2.170	NonDM ohne MI: 870	NonDM mit früherem MI:
Früh: n= 18	DM Diagnose >60J: 1.570	2.570	
Spät: n= 36			
Nicht frei von MI			
Barengo, N 2008 Finnland erste Kohorte: 1972- 1977 + 10 Jahre Follow up zweite Kohorte: 1982- 1987 + 10 Jahre Follow up	n.a.	Frauen:	Frauen:
		C1: 1.210 (860-1.660)	C1: 520 (480-560)
		C2: 1.230 (820-1.780)	C2: 360 (310-430)
		Männer:	Männer:
		C1: 1.970 (1.480-2.570)	C1: 1.180 (1.120-1.250)
		C2: 1.180 (770-1.730)	C2: 860 (770-960)
Mondesir, F 2016 USA 2003-2011	NonDM ohne KHK: n= 533 mit KHK: n= 332 DM ohne KHK: n=248 mit KHK: n= 272	ohne KHK: 1.130 (990-1.270) mit KHK: 3.530 (3.110-3.950)	ohne KHK: 530 (490-580) mit KHK: 1.990 (1.780-2.200)
Schraer, C 1997 USA 1986-1991 (für MI)	Gesamt: n= 34 Frauen: n= 15 Männer: n= 19	(nur bestätigte Fälle) Gesamt: 800 Frauen: 580 Männer: 1.140	n.a.
	Frauen:	Inuit: 620	
	Inuit: n= 5	Indigene: 850	
	Indigene: n= 7	Aleuten: 930	
	Aleuten: n= 3		
	Männer:	Frauen:	
	Inuit: n= 3	Inuit: 550	
	Indigene: n= 10	Indigene: 620	
	Aleuten: n= 6	Aleuten: 560	
		Männer:	
		Inuit: 820	
		Indigene: 1.140	
		Aleuten: 1.400	

Tab. 6: **Rohe Inzidenzraten für prävalenten Diabetes**

Typ 1

Für Personen mit Typ 1 Diabetes ohne vorherigen MI wurde für beide Geschlechter insgesamt eine rohe Inzidenzrate von 574 (545-603) (Schweden, 1998-2011) [109] pro 100.000 PJ ermittelt. Für Frauen mit Diabetes reichten die Raten von 580 (538-625) (Schweden, 1998-2011) [109] bis 594,7 (340,3-849,0) (Großbritannien, 2006-2016) [110] pro 100.000 PJ, für Männer wurden Werte von 565,1 (323,4-806,8) (Großbritannien, 2006-2016) [110] bis 568 (529-609) (Schweden, 1998-2011) [109] pro 100.000 PJ berechnet.

Die Werte für Männer und Frauen mit Typ 1 Diabetes und vorherigem MI lagen insgesamt bei 260 (190-340) (USA, 1986-2000) [111] pro 100.000 PJ. Es gab jedoch große Unterschiede je nach Diabetesdauer. War der Diabetes weniger als 20 Jahre bekannt, lag die rohe Inzidenzrate bei 120 (70-180) pro 100.000 PJ, während sie bei Personen mit seit 20-30 Jahren bestehendem Diabetes bei 760 (520-1.040) pro 100.000 PJ (beide USA, 1986-2000) [111] lag.

Typ 2 / undifferenziert

Die rohen Inzidenzraten für Personen mit prävalentem Diabetes Typ 2 ohne vorherigen MI reichten für beide Geschlechter von 271 (China, 2000-2008) [112] bis 3.200 (Finnland, 1982-1989) [113] pro 100.000 PJ. Für Frauen mit Diabetes wurden Raten von 226 (188,3-263,7) (Großbritannien, 2006-2016) [110] bis 3.160 (Finnland, 1982-1996) [114] pro 100.000 PJ berechnet und für Männer von 425 (380,8-469,3) (Großbritannien, 2006-2016) [110] bis zu 3.630 (Finnland, 1982-1996) [114] pro 100.000 PJ. Dabei nahmen die Inzidenzraten mit steigendem Alter bei beiden Geschlechtern in der diabetischen Bevölkerung deutlich zu [115, 116].

Wurde nach ethnischen Gruppen unterschieden, ergaben sich für afroamerikanische Personen mit Diabetes ohne MI beider Geschlechter insgesamt rohe Inzidenzraten von 1.130 (1.040-1.220) (USA, 1996-2006) [117] bis 1.190 (USA, 1987-1989) [118] pro 100.000 PJ. Innerhalb einer Studie zu verschiedenen Ethnien in den USA hatten Personen mit Diabetes chinesischen Ursprungs mit 920 (770-1.100) pro 100.000 PJ die niedrigste rohe Inzidenzrate, während die höchste Rate bei Personen mit Wurzeln auf den pazifischen Inseln mit 1.850 (1.430-2.350) pro 100.000 PJ (beide USA, 1996-2006) [117] gefunden wurde.

Für Frauen afroamerikanischen Ursprungs in den USA wurde eine Rate von 3.190 pro 100.000 PJ im Vergleich zu 3.010 pro 100.000 PJ für weiße Frauen berechnet (beide USA, 1989-2002) [119]. Bei Männern lag die Rate für Afroamerikaner bei 3.850 pro 100.000 PJ im Vergleich zu 4.790 pro 100.000 PJ für weiße Männer (beide USA, 1989-2002) [119].

Inklusion von Personen mit und ohne MI

Für Personen mit Diabetes mit und ohne MI wurden geschlechterübergreifend rohe Inzidenzraten von 800 (USA, 1986-1991) [120] bis 3.530 (3.110-3.950) (USA, 2003-2011) [121] pro 100.000 PJ ermittelt, wobei der letzte Wert nur Fälle von Personen mit bereits vorbestehender KHK enthält. Für Frauen reichten die Raten von 580 (USA, 1986-1991) [120] bis zu 1.230 (820-1.780) (Finnland, 1982-1992) [103] pro 100.000 PJ. Bei Männern ergaben sich Raten von 1.140 (USA, 1986-1991) [120] bis 1.970 (1.480-2.570) (Finnland, 1972-1982) [103] pro 100.000 PJ.

Im Vergleich verschiedener Ethnien unter amerikanischen Ureinwohner*innen mit Diabetes zeigten sich die höchsten Inzidenzraten bei den Aleuten (930 pro 100.000 PJ), gefolgt von den Indigenen (850 pro 100.000 PJ) und den Inuit (620 pro 100.000 PJ) (alle Zahlen aus den USA, 1986-1991) [120].

Personen ohne Diabetes

Für Personen ohne Diabetes beider Geschlechter wurden rohe Inzidenzraten von 70 (China, 2000-2008) [112] bis 873 (868-878) (Schweden, 1998-2012) [115] pro 100.000 PJ ermittelt. Für Frauen reichten die Werte von 71,2 (67,3-75,1) (Großbritannien, 2006-2016) [110] bis 722 (715-729) (Schweden, 1998-2012) [115] pro 100.000 PJ und für Männer von 230,6 (222,6-238,6) (Finnland, 1982-1996) [114] bis 1.180 (1.120-1.250) (Finnland, 1972-1982) [103] pro 100.000 PJ. Bei Personen ohne Diabetes lagen die Inzidenzraten der Afroamerikaner unter denen der weißen Personen sowohl bei Männern als auch bei Frauen [119]. Die Inzidenzraten in der nicht-diabetischen Bevölkerung nahmen mit steigendem Alter bei beiden Geschlechtern deutlich zu [115, 116].

6.2.2.2 Adjustierte Inzidenzraten

Typ 1

Adjustierte Inzidenzraten für Personen mit Diabetes und ohne MI lagen bei 649,2 (358,8-939,6) für Frauen und bei 619,2 (351,7-886,7) pro 100.000 PJ für Männer. Frauen ohne Diabetes hatten eine Inzidenzrate von 79,5 (75-84), während Männer ohne Diabetes eine Rate von 220,6 (212,7-228,4) pro 100.000 PJ aufwiesen (alle Großbritannien, 2006-2016) [110].

Typ 2 / undifferenziert

Die adjustierten Inzidenzraten für Personen mit prävalentem Diabetes ohne vorherigen MI reichten für beide Geschlechter insgesamt von 500 (Japan, 1988-1993) [106] bis 1.110 (930-1.320) (USA, 1987-1996) [122] pro 100.000 PJ. Für Frauen wurden Raten zwischen 102 (Japan, 1990-2006) [123] und 690 (USA, 1987-1995) [124] pro 100.000 PJ berechnet, für Männer lagen die Werte zwischen 206 (Japan, 1990-2006) [123] und 1.630 (USA, 1987-1995) [124] pro 100.000 PJ.

In der nicht-diabetischen Population reichten die Zahlen für beide Geschlechter von 160 (Japan, 1988-1993) [106] bis 390 (350-440) (USA, 1987-1996) [122] pro 100.000 PJ. Die adjustierten Inzidenzraten für Frauen lagen zwischen 30 (Japan, 1990-2006) [123] und 170 (USA, 1987-1995) [124] pro 100.000 PJ. Für Männer ohne Diabetes wurden Werte von 100 [123] bis 680 (USA, 1987-1995) [124] pro 100.000 PJ berechnet.

Wurde in US-amerikanischen Studien nach ethnischer Herkunft unterschieden, reichten die Inzidenzraten für afroamerikanische Personen mit Diabetes beider Geschlechter von 430

(390-480) (USA, 1996-2006) [117] bis 1.170 (USA, 1987-1989) [118] pro 100.000 PJ, im Gegensatz zu weißen Amerikanern mit Raten von 590 (570-620) (USA, 1996-2006) [117] bis 1.750 (USA, 1987-1989) [118] pro 100.000 PJ. Die niedrigsten Inzidenzraten hatten Personen japanischer oder chinesischer Herkunft mit 330 (230-440) bzw. 360 (260-480) pro 100.000 PJ, während Personen mit Wurzeln von den pazifischen Inseln die höchste Inzidenzrate mit 1.010 (680-1.400) (beide USA, 1996-2006) [117] pro 100.000 PJ vorwiesen. Eine frühere Studie beobachtete dagegen die höchsten Inzidenzraten bei der weißen Bevölkerung mit Diabetes, gefolgt von Latinos, Asiaten und zuletzt der afroamerikanischen Bevölkerung (USA, 1996-2006) [125].

Erstautor, Jahr, Land & Untersuchungszeitraum	Absolute Zahlen der Myokardinfarkte	Inzidenzrate DM (pro 100.000 PJ), ggf. mit 95% KI	Inzidenzrate NonDM (pro 100.000 PJ), ggf. mit 95% KI	Relatives Risiko (RR) & Hazard Ratio (HR), ggf. mit 95% KI	Populations-attributables Risiko
2. Prävalenter Diabetes					
2.1 Diabetes Typ 1					
Frei von MI					
Matuleviciene, V 2017 Schweden 1998-2011	NonDM: Gesamt: n= 1.925 Frauen: n= 533 Männer: n= 1.392 DM: Gesamt: n= 1.500, Frauen: n= 694 Männer: n= 806	n.a.	n.a.	HR adjustiert für Alter und Geschlecht: Gesamt: 4,38 (4,1-4,69)	n.a.
Millett, E 2018 Großbritannien 2006-2016	Gesamt DM (Typ1 +Typ2) +NonDM: Frauen: n= 1.463 Männer: n= 3.618	adjustiert für Alter, systolischen Blutdruck und sozioökonomischen Status Frauen: 649,2 (358,8-939,6) Männer: 619,2 (351,7-886,7)	adjustiert für Alter, systolischen Blutdruck und sozioökonomischen Status Frauen: 79,5 (75,0-84,0) Männer: 220,6 (212,7-228,4)	HR adjustiert für Alter, systolischen Blutdruck und sozioökonomischen Status Frauen: 8,18 (5,20-12,86) Männer: 2,81 (1,82-4,33) Adjustierte Frauen-Männer-Verhältnisse der Hazard Ratios (RRR) RRR: 2,91 (1,56-5,45)	n.a.
2.2 Typ 2 Diabetes					
Frei von MI					
Avogaro, A 2007 Italien 1999-2003	Frauen: n= 88 Männer: n= 164	altersstandardisiert Frauen: 470 (330-610) Männer: 1.030 (830-1.230)	n.a.	altersstandardisiert Frauen: 1,9 (1,2-2,8) Männer: 1,6 (1,2-2,2)	n.a.
Fujishima, M 1996 Japan 1988-1993	Gesamt DM + NonDM: n= 28	adjustiert für Alter und Geschlecht Gesamt: 500	adjustiert für Alter und Geschlecht Gesamt: 160 ohne IGT	adjustiert für Alter und Geschlecht Gesamt: 2,6 (1,05-6,4)	n.a.
Juutilainen, A 2004 Finnland 1982-1996	NonDM: Frauen: n= 16 Männer: n= 79 DM: Frauen: n= 126 Männer: n= 151	n.a.	n.a.	HR adjustiert für Alter und Ort Frauen: 14,37 (8,43-24,47) Männer: 2,92 (2,21-3,86)	n.a.

Millett, E 2018 Großbritannien 2006-2016	Gesamt DM (Typ 1+Typ2) + NonDM: Frauen: n= 1.463 Männer: n= 3.618	adjustiert für Alter, systolischen Blutdruck und sozioökonomischen Status Frauen: 156,3 (126,4-186,2) Männer: 294,1 (259,2-329,1)	adjustiert für Alter, systolischen Blutdruck und sozioökonomischen Status Frauen: 79,5 (75,0-84,0) Männer: 220,6 (212,7-228,4)	HR adjustiert für Alter, systolischen Blutdruck und sozioökonomischen Status Frauen: 1,96 (1,60-2,41) Männer: 1,33 (1,18-1,51) Adjustierte Frauen-Männer-Verhältnisse der Hazard Ratios (RRR) RRR: 1,47 (1,16-1,87)	n.a.
Read, S 2019 Schottland 2006-2015	NonDM: Frauen: n= 39.925 Männer: n= 65.611 DM: Frauen: n= 9.297 Männer: n= 15.093	n.a.	n.a.	adjustiert für Alter, Kalenderjahr und Scottish Index of Multiple Deprivation (SIMD): Frauen: 2,32 (2,15-2,51) Männer: 1,86 (1,74-1,98)	n.a.
Tancredi, M 2019 Schweden 1998-2012	NonDM: Frauen: n= 43.992 Männer: n= 71.180 DM: Frauen: n= 14.781 Männer: n= 21.343	n.a.	n.a.	unadjustierter IRR (Incidence Rate Ratio, Poisson-Modell) Gesamt: 1,68 (1,66-1,70) Frauen: 1,79 (1,76-1,82) Männer: 1,61 (1,58-1,63) HR adjustiert für Geschlecht und Alter: Gesamt: 1,67 (1,65-1,69) Frauen: <55J: 5,09 (4,35-5,95) 55-64J: 3,05 (2,83-3,29) 65-74J: 2,37 (2,27-2,48) >75J: 1,61 (1,57-1,64) Männer: <55J: 2,93 (2,71-3,17) 55-64J: 1,97 (1,89-2,05) 65-74J: 1,64 (1,60-1,69) >75J: 1,41 (1,38-1,44)	n.a.
Nicht frei von MI					
Ballotari, P 2017 Italien 2012-2014	NonDM: Frauen: n= 713 Männer: n= 1.590 DM: Frauen: n= 241 Männer: n= 459	Adjustiert für Alter anhand der italienischen Bevölkerung zum 31. Dezember 2011 berechnet Frauen: 475,8 Männer: 780,2	Adjustiert für Alter anhand der italienischen Bevölkerung zum 31. Dezember 2011 berechnet Frauen: 161,3 Männer: 390,4	IRR, berechnet mit Poisson-Modell, adjustiert für Alter und ausländischen Status. Gesamt: 2,00 (1,83-2,18) Frauen: 2,58 (2,22-3,00) Männer: 1,78 (1,60-2,00)	n.a.

2.3 Diabetes Typ undifferenziert

Frei von MI					
Adeniyi, A, 2002, USA 1987-1989	Afroamerikaner: n = 65 Weiße Amerikaner: n = 150	adjustiert für Alter, Geschlecht und Studienzentrum	n.a.	n.a.	n.a.
Carson, A 2014 USA ARIC 1987-1996, REGARD 2003-2009	n.a.	adjustiert für Alter, Geschlecht und Ethnie	adjustiert für Alter, Geschlecht und Ethnie	HR adjustiert für Alter, Geschlecht und Ethnie	n.a.
		Afroamerikaner: 1.170 Weiße Amerikaner: 1.750 ARIC: 1.110 (930-1.320) REGARD: 540 (420-700)	ARIC: 390 (350-440) REGARD: 220 (180-270)	ARIC: 2,83 (2,29-3,49) REGARD: 2,44 (1,78-3,34)	
De Jong, M 2020 Großbritannien 2006-2018	NonDM: Frauen: n= 1.533 Männer: n= 3.659 IGT: Frauen: n= 417 Männer: n= 792 PrävDM: Frauen: n= 221 Männer: n= 584	(Poisson) adjustiert für Alter, Rauchen (nie, früher, aktuell), BMI, systolischer Blutdruck, Lipid-senkende Medikamente, Cholesterin, antihypertensive Medikamente, den Townsend social deprivation score, und Interaktionsterme zwischen den einzelnen Variablen und dem Geschlecht	(Poisson) adjustiert für Alter, Rauchen (nie, früher, aktuell), BMI, systolischer Blutdruck, Lipid-senkende Medikamente, Cholesterin, antihypertensive Medikamente, den Townsend social deprivation score, und Interaktionsterme zwischen den einzelnen Variablen und dem Geschlecht	HR adjustiert für Alter	n.a.
		Frauen: 204 (171-236) Männer: 461 (414-508)	NonDM: Frauen: 87 (82-92) Männer: 254 (245-263) IGT: Frauen: 109 (98-120) Männer: 297 (275-319)	IGT: Frauen: 1,58 (1,42-1,77) Männer: 1,36 (1,26-1,47) PrävDM: Frauen: 3,02 (2,62-3,48) Männer: 1,85 (1,69-2,02)	
Folsom, A 1997 USA 1987-1995	NonDM: Frauen: n= 63 Männer: n= 166 DM: Frauen: n= 33 Männer: n= 43	adjustiert für Alter, Geschlecht und Studienzentrum	adjustiert für Alter, Geschlecht und Studienzentrum	Poisson RR:	Schwarze: Frauen: 27% Männer: 8% Nicht Schwarz: Frauen: 15% Männer: 12%
		Frauen: 690 Männer: 1.630	Frauen: 170 Männer: 680 ohne IGT!	Gesamt: Frauen: 3,45 (2,16-5,50) Männer: 2,52 (1,78-3,56) Schwarze: Frauen: 3,1 (1,6-6,1) Männer: 1,6 (0,83-3,3) Andere Ethnien: Frauen: 3,9 (2,0-7,4) Männer: 3,0 (2,0-4,5)	
Hyvarinen, M 2009 Finnland 1987-2006 Schweden 1986-2004	NonDM: Frauen: n= 145 Männer: n= 293 DM: Frauen: n= 37 Männer: n= 55	n.a.	n.a.	HR adjustiert für Studie, Bluthochdruckstatus (140/90 mmHg oder Behandlung), Body-Mass-Index (BMI), Gesamtcholesterin im Serum, HDL-Cholesterin und Raucherstatus	n.a.
				Frauen: 2,48 (1,69-3,65) Männer: 2,09 (1,55-2,82)	

Kanaya, A 2011 USA 1996-2006	Weißer: n= 4.276 Afroamerikaner: n= 658 Latinos: n= 559 Alle Asiaten: n= 529 Philipinos: n= 287 Chinesen: n= 124 Japaner: n= 74 Südasiaten: n= 44 Pazifik Insulaner: n= 66	adjustiert für Alter und Geschlecht	n.a.	n.a.	n.a.
Karter, A 2002 USA 1995-1998	DM: Weißer: n= 1.310 Schwarze: n= 158 Latinos: n= 138 Asiaten: n= 145	adjustiert für Alter und Geschlecht	n.a.	n.a.	n.a.
		Männer und Frauen: Weißer: 1.370 (1.390-1.450) Schwarze: 910 (770-1.060) Latinos: 1.010 (850-1.200) Asiaten: 930 (780-1.100)			
		adjustiert für Alter			
		Frauen: Weißer: 1.190 (1.090-1.300) Schwarze: 660 (510-840) Latinos: 780 (580-1.040) Asiaten: 660 (480-880)			
		Männer: Weißer: 1.530 (1.420-1.650) Schwarze: 1.110 (900-1.360) Latinos: 1.200 (960-1.490) Asiaten: 1.170 (950-1.420)			
Liu, F 2017 China 2000-2008	NonDM: n= 80 IFG: n= 34 DM: n= 20	n.a.	n.a.	HR adjustiert für Alter	n.a.
Lundberg, V 1997 Schweden 1989-1993	NonDM: Frauen: n= 491 Männer: n= 2.052	n.a.	n.a.	IFG: 1,39 (0,92-2,09) DM: 2,62 (1,59-4,33)	n.a.
	DM: Frauen: n= 125 Männer: n= 363			Frauen: 5,0 (3,9-6,3) Männer: 2,9 (2,6-3,4)	
Moe, B 2015 Norwegen 1995-2008	NonDM: n= 1.715 DM: n= 172	n.a.	n.a.	HR adjustiert für Alter und Geburtskohorte (5-Jahres Strata)	n.a.
				Frauen: 2,76 (2,17-3,51) Männer: 1,49 (1,20-1,86)	

Pajunen, P 2005 Finnland 1993-2002	NonDM: Gesamt: n= 3.939 Frauen: n= 1.182 Männer: n= 2.757 DM: Gesamt: n= 1.065 Frauen: n= 406 Männer: n= 659	n.a.	altersstandardisiert unter Verwendung von Gewichten, die aus der kombinierten Altersverteilung von MI- und Schlaganfallpatienten im WHO MONICA-Projekt abgeleitet wurden	Rate Ratios (nur erster MI): Frauen: 45-54J: 15 (5,9-24) 55-64J: 7,8 (5,1-10) 65-74J: 6,8 (4,8-8,8) Männer: 45-54J: 4,4 (3,2-5,7) 55-64J: 5,1 (4,2-6,0) 65-74J: 6,3 (5,2-7,5)	n.a.
Saito, I 2011 Japan 1990-2006	NonDM: n= 182 Borderline DM: n= 55 DM: n= 29	adjustiert für Alter Frauen: 102 Männer: 206	adjustiert für Alter	HR adjustiert für Geschlecht, Alter, Blutzustand (nüchtern/nicht nüchtern) Borderline DM: 1,65 (1,19-2,29) DM: 3,05 (2,03-4,59)	Borderline DM: 6,9% DM: 6,3%
Vimalananda, V 2014 USA 1989-2002	NonDM: Schwarze: Frauen: n= 65 Männer: n= 53 Weißer: Frauen: n= 449 Männer: n= 431 DM: Schwarze: Frauen: n= 37 Männer: n= 25 Weißer: Frauen: n= 82 Männer: n= 104	n.a.	n.a.	HR adjustiert für Alter und Klinikum: Schwarze: Frauen: 2,38 (1,59-3,57) Männer: 1,54 (0,96-2,49) Weißer: Frauen: 2,13 (1,68-2,70) Männer: 1,83 (1,48-2,27)	n.a.
Wannamethee, S 2011 Großbritannien 1998-2008	NonDM: n= 229 DM: Früh: n= 18 Spät: n= 36	n.a.	n.a.	HR (Cox Regression) adjustiert für Alter DM Diagnose <60J: Männer: 2,93 (1,81-4,74) DM Diagnose >60J: Männer: 1,70 (1,20-2,42)	n.a.

Nicht frei von MI

<p>Barengo, N 2008 Finnland erste Kohorte: 1972- 1977 + 10 Jahre Follow up zweite Kohorte: 1982- 1987 + 10 Jahre Follow up</p>	<p>n.a.</p>	<p>n.a.</p>	<p>n.a.</p>	<p>RR</p>	<p>n.a.</p>
				<p>Frauen: Gesamt: C1: 2,33 C2: 3,42 25-49J: C1: 2,00 C2: 3,86 50-64J: C1: 1,84 C2: 3,18</p>	<p>Männer: Gesamt: C1: 1,67 C2: 1,37 25-49J: C1: 1,75 C2: 1,28 50-64J: C1: 1,32 C2: 1,45</p>
<p>Icks, A 2009 Deutschland 1985-2006</p>	<p>NonDM: Frauen: n= 2.752 Männer: n= 7.694</p>	<p>n.a.</p>	<p>n.a.</p>	<p>RR (Poisson)</p>	<p>n.a.</p>
		<p>DM: Frauen: n= 1.497 Männer: n= 2.635</p>			<p>Frauen: 6,38 (5,36-7,58) Männer: 3,30 (2,74-3,95)</p>
<p>Schraer, C 1997 USA 1986-1991 (für MI)</p>	<p>Gesamt: n= 34 Frauen: n= 15 Männer: n= 19</p> <p>Frauen: Inuit: n= 5 Indigene: n= 7 Aleuten: n= 3</p> <p>Männer: Inuit: n= 3 Indigene: n= 10 Aleuten: n= 6</p>	<p>Adjustiert für Alter (zur US Population 1979- 1981) (nur bestätigte Fälle)</p> <p>Gesamt: 810 Inuit: 620 Indigene: 840 Aleuten: 1.020</p>	<p>n.a.</p>	<p>n.a.</p>	<p>n.a.</p>

Tab. 7: **Adjustierte Inzidenzraten und relative Risiken für prävalenten Diabetes**

In Studien mit Teilnehmerinnen und Teilnehmern mit und ohne vorherigen MI ergab sich für Frauen mit Diabetes eine adjustierte Inzidenzrate von 475,8 pro 100.000 PJ, für Männer mit Diabetes lag sie bei 780,2 pro 100.000 PJ (beide Italien, 2012-2014) [126]. Für Personen ohne Diabetes wurden Raten von 161,3 für Frauen und 390,4 pro 100.000 PJ für Männer berechnet (beide Italien, 2012-2014) [126].

Für Personen mit Diabetes und mit und ohne MI wurde unter amerikanischen Ureinwohnern in Alaska eine adjustierte Inzidenzrate von 810 pro 100.000 PJ berechnet. Dabei war die Rate der Aleuten mit 1.020 pro 100.000 PJ am höchsten, gefolgt von den Indigenen und Inuit (beide USA, 1986-1991) [120].

6.2.2.3 Relative Risiken

Typ 1

Das relative Risiko der Personen mit Diabetes im Vergleich zu Personen ohne Diabetes lag für beide Geschlechter insgesamt bei 4,38 (4,1-6,9) (Schweden, 1998-2011) [109]. Für Frauen lag das Risiko bei 8,18 (5,20-12,86), für Männer bei 2,81 (1,82-4,33). Für das Risikoverhältnis zwischen Frauen und Männern wurde ein Wert von 2,91 (1,56-5,45) berechnet (alle Großbritannien, 2006-2016) [110].

Typ 2 / undifferenziert

Die Spannweite der relativen Risiken für Menschen mit prävalentem Typ 2 Diabetes ohne vorherigen MI gegenüber Personen ohne Diabetes reichte von 1,67 (1,65-1,69) (Schweden, 1998-2012) [115] bis 3,05 (2,03-4,59) (Japan, 1990-2006) [123]. Bei Frauen mit Diabetes reichten die Werte für das relative Risiko von 1,96 (1,60-2,41) (Großbritannien, 2006-2016) [110] bis 14,37 (8,43-24,47) (Finnland, 1982-1996) [114]. Für Männer mit Diabetes wurden Risiken von 1,33 (1,18-1,51) (Großbritannien, 2006-2016) [110] bis 2,92 (2,21-3,86) (Finnland, 1982-1996) [114] publiziert. Das Risikoverhältnis (RRR) der Frauen mit Diabetes zu Männern mit Diabetes wurde mit 1,47 (1,16-1,87) (Großbritannien, 2006-2016) [110] angegeben. Im Altersvergleich nahm das relative Risiko in einer Studie aus Schweden mit steigendem Alter bei beiden Geschlechtern zunehmend ab (Schweden, 1998-2012) [115]. In Finnland sank das relative Risiko bei Frauen mit Diabetes mit steigendem Alter, bei Männern stieg es jedoch mit steigendem Alter an (Finnland, 1993-2002) [127]. Im Vergleich verschiedener Ethnien reichte das relative Risiko afroamerikanischer Frauen mit Diabetes von 2,38 (1,59-3,57) (USA, 1989-2002) [119] bis 3,1 (1,6-6,1) (USA, 1987-1995) [124]. Für weiße Frauen mit Diabetes wurde ein relatives Risiko von 2,13 (1,68-2,70) (USA, 1989-2002) [119] berechnet. Bei afroamerikanischen Männern mit Diabetes lagen die Werte zwischen 1,54 (0,96-2,49) (USA, 1989-2002) [119] und 1,6 (0,83-3,3) (USA, 1987-1995) [124]. Das Risiko für weiße Männer mit Diabetes wurde mit 1,83 (1,48-2,27) (USA, 1989-2002) [119] beziffert.

Für Personen mit Diabetes beider Geschlechter mit und ohne MI lag das relative Risiko im Vergleich zur nicht-diabetischen Bevölkerung bei 2,00 (1,83-2,18) (Italien, 2012-2014) [126]. Für Frauen reichte das Risiko von 2,33 (Finnland, 1972-1982) [103] bis 6,38 (5,36-7,58) (Deutschland, 1985-2006) [4]. Für Männer ergaben sich Werte von 1,37 (Finnland, 1982-1992) [103] bis 3,30 (2,74-3,95) (Deutschland, 1985-2006) [4]. Insgesamt nahm das relative Risiko mit dem Alter auch in dieser Gruppe ab. Im Vergleich zwischen zwei zeitlich aufeinanderfolgenden Kohorten (1977-1987 und 1987-1997) in Finnland hatte bei den Frauen die zweite Gruppe ein höheres Risiko, bei den Männern lag die erste Gruppe vorne [103].

6.2.2.4 Kumulative Inzidenz

Erstautor, Jahr, Land & Untersuchungszeitraum	Absolute Zahlen der Myokardinfarkte	Kumulative Inzidenz DM, ggf. mit 95% KI	Kumulative Inzidenz NonDM, ggf. mit 95% KI	Relatives Risiko (RR) & Hazard Ratio (HR), ggf. mit 95% KI
1. Inzidenter Diabetes				
keine Studien				
2. Prävalenter Diabetes				
2.1 Diabetes Typ 1				
Frei von MI				
Vestberg, D 2018 Schweden 2002-2011	DM: n= 819	10J Cuml: 4,7%	n.a.	n.a.
Nicht frei von MI				
Pambianco, G 2006 USA 1986-2000	DM: n= 55	Cuml: 20J: 3,5% 25J: 8% 30J: 15%	n.a.	n.a.
2.2 Diabetes Typ 2				
Frei von MI				
Haffner, S 1998 Finnland 1982-1989	n.a.	7J Cuml: 20,2%	7J Cuml: 3,5%	n.a.
Pagano, E 2021 Italien CMS: Italien, 2000-2017 DCS: Niederlande, 2008-2018	CMS: n= 167 DCS: n= 135	5J Cuml: CMS: 3% (3%-4%) DCS: 2% (2%-3%) 10J Cuml: CMS: 7% (6%-8%) DCS: 4% (3%-4%)	n.a.	n.a.
Nicht frei von MI				
Lehto, S 1997 Finnland 1982-1989	Gesamt: n= 256 Frauen: n= 100 Männer: n= 156	7J Cuml: Frauen: 20,9% Männer: 26,8%	n.a.	n.a.
2.3 Diabetes Typ undifferenziert				
Frei von MI				
Rosengren, A 1989 Schweden 1974-1983	NonDM: n= 330 DM: n= 31	7J Cuml: Männer: 13,4%	7J Cuml: Männer: 5,0%	OR adjustiert für Alter Männer: 2,8 (1,9-4,2)
Schramm, T 2008 Dänemark 1997-2002	Frei von MI: NonDM: Frauen: n= 21.787 Männer: n= 32.231 DM: Frauen: n= 2.168 Männer: n=2.466	5J Cuml: Frauen: 10,6% Männer: 11,1%	5J Cuml: Frauen: 2,2% Männer: 3,0%	HR adjustiert für Alter Frauen: 2,85 (2,75-2,96) Männer: 2,32 (2,25-2,40)

Tab. 8: Kumulative Inzidenzen für prävalenten Diabetes

Typ 1

Bei Personen mit Typ 1 Diabetes ohne vorherigen MI ergab sich in 10 Jahren eine kumulative Inzidenz von 4,7% (Schweden, 2002-2011) [128]. In einer anderen Studie mit Probanden mit oder ohne vorherigen MI wurde nach 20 Jahren eine Inzidenz von 3,5%, nach 25 Jahren eine Inzidenz von 8% und nach 30 Jahren eine Inzidenz von 15% ermittelt (USA, 1986-2000) [111].

Typ 2 / undifferenziert

Die Werte der kumulativen Inzidenz für Teilnehmerinnen und Teilnehmer ohne vorherigen MI reichten nach fünf Jahren für beide Geschlechter insgesamt von 2% (Niederlande, 2008-2018) [107] bis zu 20,2% nach sieben Jahren (Finnland, 1982-1989) [113]. Eine andere Studie ermittelte Werte von 4% (Niederlande, 2008-2018) bis 7% (Italien, 2000-2017) nach zehn Jahren [107]. Für Frauen mit Diabetes wurde eine kumulative Inzidenz von 10,6% nach fünf Jahren (Dänemark, 1997-2002) [108] ermittelt. Bei Männern ergaben sich Werte von 11,1% nach fünf Jahren (Dänemark, 1997-2002) [108] bis 13,4% nach sieben Jahren (Schweden, 1974-1983) [129]. Für Personen ohne Diabetes und ohne MI wurde geschlechtsübergreifend nach sieben Jahren eine kumulative Inzidenz von 3,5% ermittelt (Finnland, 1982-1989) [113]. Bei Frauen ohne Diabetes wurde ein Wert von 2,2% nach fünf Jahren (Dänemark, 1997-2002) [108] berechnet, während die Zahlen bei Männern zwischen 3,0% nach fünf Jahren (Dänemark, 1997-2002) [108] und 5,0% nach sieben Jahren (Schweden, 1974-1983) [129] schwankten.

Für diabetische Populationen, in denen Menschen mit einem vorherigen MI eingeschlossen wurden, waren die kumulativen Inzidenzen deutlich höher: Nach sieben Jahren ergab sich für Frauen eine Inzidenz von 20,9% und für Männer von 26,8% (beide Finnland, 1982-1989) [130]. Für Personen ohne Diabetes gab es in den extrahierten Studien dieser Kategorie keine Werte.

6.2.2.5 Zeittrends

Sieben der eingeschlossenen Studien berichteten zudem zeitliche Trends der Myokardinfarktinzidenzen bzw. der relativen Risiken bei Personen mit prävalentem Diabetes. Insgesamt wurden fünf Trends zu Inzidenzraten und sechs Trends zu relativen Risiken publiziert.

Erstautor, Jahr & Land	Zeittrend IR DM, ggf. mit 95% KI	Zeittrend IR NonDM, ggf. mit 95% KI	Zeittrend HR/RR, ggf. mit 95% KI
1. Inzidenter Diabetes			
1.1 Diabetes Typ 1			
keine Studien			
1.2 Diabetes Typ 2			
keine Studien			
1.3 Diabetes Typ undifferenziert			
Barengo, N 2008 Finnland erste Kohorte: 1972-1977 + 10 Jahre Follow up zweite Kohorte: 1982-1987 + 10 Jahre Follow up prospektive Kohortenstudie nicht frei von MI	Taylor-Reihen-Approximation: Die relative Änderung der Raten zwischen Kohorte 1 und Kohorte 2 wurde berechnet als das Risikoverhältnis (RR) für die ersten akuten KHK-Ereignisse, die KHK-Mortalität und die Todesfälle, die in Kohorte 2 beobachtet wurden, dividiert durch diejenigen in Kohorte 1. Frauen: Gesamt: keine Veränderung 1,4 (0,8–2,4) Männer: Gesamt: Rückgang 1,5 (1,0–2,5)	Taylor-Reihen-Approximation: Die relative Änderung der Raten zwischen Kohorte 1 und Kohorte 2 wurde berechnet als das Risikoverhältnis (RR) für die ersten akuten KHK-Ereignisse, die KHK-Mortalität und die Todesfälle, die in Kohorte 2 beobachtet wurden, dividiert durch diejenigen in Kohorte 1. NonDM: Frauen: Gesamt: Rückgang 1,4 (1,2–1,7) Männer: Gesamt: Rückgang 1,4 (1,2–1,6)	<i>Deskriptiv:</i> Kohorte1/Kohorte 2 Frauen: Gesamt: Zunahme K1: 6,36 K2: 6,50 Männer: Gesamt: Rückgang K1: 3,53 K2: 3,18
2. Prävalenter Diabetes			
2.1 Diabetes Typ 1			
Matuleviciene, V 2017 Schweden 1998-2011 frei von MI	n.a.	n.a.	<i>Deskriptiv:</i> Rückgang <2005: 4,80 (4,26-5,42) ≥2005: 3,63 (3,33-3,95)
2.2 Diabetes Typ 2			
Read, S 2019 Schottland 2006-2015 frei von MI	adjustiert für Alter und Benachteiligung	DM + NonDM 2006-2015: Rückgang -2.0% (-1.73%–(-2.26%)) pro Jahr	RR adjustiert für Alter und Benachteiligung Keine Veränderung 1,01 (1,00-1,02)
Tancredi, M 2019 Schweden 1998-2012 frei von MI	n.a.	n.a.	Adjustierte HR <i>Deskriptiv:</i> Rückgang erste sieben Jahre (<2005): 1,57 (1,52-1,62) letzte acht Jahre (>2005): 1,39 (1,37-1,41)
2.3 Diabetes Typ undifferenziert			
Carson, A 2014 USA ARIC 1987-1996, REGARD 2003-2009 frei von MI	Mediationsanalyse (Bootstrap), adjustiert für Alter, Ethnie und Geschlecht Gesamt DM: Rückgang 0,53 (0,38-0,73) Frauen: keine Veränderung 1,06 (0,61-1,85) Männer: Rückgang 0,48 (0,28-0,81)	Mediationsanalyse (Bootstrap), adjustiert für Alter, Ethnie und Geschlecht NonDM: Rückgang 0,60 (0,48-0,76)	Keine Veränderung (p=0,39)
Rautio, A 2005 Schweden 1989-2000 frei von MI	Zeittrend für altersadjustierte Inzidenz des ersten MI (jährliche Veränderung, logistische Regression) Frauen: keine Veränderung -3,1% (-7,7-1,3) Männer: keine Veränderung 0,5% (-2,1-3,1)	Zeittrend für altersadjustierte Inzidenz des ersten MI (jährliche Veränderung, logistische Regression) Frauen: keine Veränderung -0,35% (-2,3-1,6) Männer: Rückgang -4,1% (-5,1 -(-3,0))	n.a.

Barengo, N 2008 Finnland erste Kohorte: 1972-1977 + 10 Jahre Follow up zweite Kohorte: 1982-1987 + 10 Jahre Follow up nicht frei von MI	Taylor-Reihen-Approximation: Die relative Änderung der Raten zwischen Kohorte 1 und Kohorte 2 wurde berechnet als das Risikoverhältnis (RR) für die ersten akuten KHK-Ereignisse, die KHK-Mortalität und die Todesfälle, die in Kohorte 2 beobachtet wurden, dividiert durch diejenigen in Kohorte 1. Frauen: Gesamt: keine Veränderung 1,0 (0,6–1,7) Männer: Gesamt: Rückgang 1,7 (1,0–2,8)	Taylor-Reihen-Approximation: Die relative Änderung der Raten zwischen Kohorte 1 und Kohorte 2 wurde berechnet als das Risikoverhältnis (RR) für die ersten akuten KHK-Ereignisse, die KHK-Mortalität und die Todesfälle, die in Kohorte 2 beobachtet wurden, dividiert durch diejenigen in Kohorte 1. NonDM: Frauen: Gesamt: Rückgang 1,4 (1,2–1,7) Männer: Gesamt: Rückgang 1,4 (1,2–1,6)	Deskriptiv: Kohorte1/Kohorte 2 Frauen: Gesamt: Zunahme K1: 2,33 K2: 3,42 Männer: Gesamt: Rückgang K1: 1,67 K2: 1,37
Icks, A 2009 Deutschland 1985-2006 nicht frei von MI	(Poisson) Zeittrend RR pro Kalenderjahr Frauen: Rückgang 0,99 (0,98-0,99) Männer: Zunahme 1,01 (1,00-1,02)	(Poisson) Zeittrend RR pro Kalenderjahr Frauen: Rückgang 0,99 (0,98-0,99) Männer: Rückgang 0,98 (0,98-0,99)	RR (Poisson): Frauen: keine Veränderung 1,00 (0,99-1,01) Männer: Zunahme 1,03 (1,01-1,04)

Tab. 9: Zeittrends für inzidenten und prävalenten Diabetes

Die fünf Studien, die zeitliche Veränderungen der Inzidenzraten untersuchten, nutzten dafür statistische Tests [4, 6, 103, 122, 131]. Rautio et al. analysierten von 1989-2000 die jährliche Veränderung altersadjustierter Inzidenzraten in Schweden. Sie fanden eine jedoch nur für Männer ohne Diabetes eine signifikante Reduktion der Inzidenzrate. Alle anderen Inzidenzraten der Studie blieben im zeitlichen Verlauf ohne signifikante Veränderung [131]. In der Studie von Icks et al. ergab sich in Deutschland zwischen 1986 und 2006 eine jährliche Änderung der Inzidenzrate von 0,99 (0,98–0,99) für Frauen mit Diabetes und 1,01 (1,00-1,02) für Männer mit Diabetes. Demnach sank das Risiko für die Frauen pro Kalenderjahr leicht, während es für die Männer anstieg. Im Vergleich dazu sank die Inzidenzrate in der nicht-diabetischen Bevölkerung für beide Geschlechter [4]. Read et al. untersuchten die Tendenz der Inzidenzrate einer schottischen Kohorte zwischen 2006 und 2015. Darin fanden sie einen Rückgang der Inzidenzrate von -2,0% (-1,73%–[-2,26%]) pro Jahr sowohl in der diabetischen als auch in der nicht-diabetischen Population [6].

Sowohl Barengo et al. [103] als auch Carson et al. [122] verglichen zwei zeitlich versetzte Kohorten miteinander. Carson et al. fanden dabei in den USA sinkende Trends zwischen der ersten (1987-1996) und der zweiten Kohorte (2003-2009) sowohl für Personen mit Diabetes als auch für Personen ohne Diabetes. Die Inzidenzraten der diabetischen Bevölkerung sanken dabei sogar stärker als die der nicht-diabetischen Bevölkerung (DM: 0,53 [0,38-0,73] vs. NonDM: 0,60 [0,48-0,76]). Dieser Trend war jedoch nicht statistisch signifikant. Nach geschlechtlicher Stratifikation wurden jedoch große Unterschiede sichtbar. Die Inzidenzraten für Männer mit Diabetes der zweiten Kohorte sanken im Vergleich zur ersten Kohorte um knapp die Hälfte (0,48 [0,28-0,81]), während die Raten für Frauen mit Diabetes in beiden Kohorten ähnlich war (1,06 [0,61-1,85]) [122]. Barengo et al. konnten zwischen den finnischen Kohorten (1972-1982 und 1982-1992) sinkende Inzidenzraten für die Gruppe der Männer mit Diabetes (rate ratio: 1,7 [1,0-2,8]) sowie der Gruppen beider Geschlechter ohne Diabetes

(NonDM Frauen: 1,4 [1,2-1,7], NonDM Männer: 1,4 [1,2-1,6]) feststellen. Bei den Frauen mit Diabetes ergaben sich hingegen keine Veränderungen (1,0 [0,6–1,7]) [103].

Sechs Studien stellten die zeitlichen Trends der relativen Risiken dar [4, 6, 103, 109, 115, 122]. Fünf Studien berichteten die Veränderung deskriptiv, bzw. ohne statistische Tests anzuwenden [109, 115]. Die zwei schwedischen Studien von Matuleviciene et al. und Tancredi et al. differenzierten dabei das relative Risiko der Patientinnen und Patienten mit Diabetes vor und nach dem Jahr 2005. Bei den Personen mit Typ 1 Diabetes in der Kohorte von Matuleviciene et al. veränderte sich das relative Risiko von 4,80 (4,26-5,42) vor 2005 auf 3,63 (3,33-3,95) in den Jahren danach [109]. Für die Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit Typ 2 Diabetes in der Studie von Tancredi et al. reduzierte sich das relative Risiko von 1,57 (1,52-1,62) vor 2005 auf den Stand von 1,39 (1,37-1,41) in den späteren Jahren [115]. Während die US-amerikanische Studie von Carson et al. [122] und die schottische Studie von Read et al. [6] keine Veränderungen der relativen Risiken fanden (USA, 1987-1996 und 2003-2009 sowie Schottland 2006-2015), beobachteten Barengo et al. eine Zunahme des relativen Risikos für Frauen mit Diabetes sowie einen Rückgang des relativen Risikos für Männer mit Diabetes [103].

Die Studie von Icks et al. berechnete die zeitlichen Trends der relativen Risiken mithilfe statistischer Tests [4]. Die jährliche Veränderung der relativen Risiken der diabetischen Population im Vergleich mit denen der nicht-diabetischen Population ergab für Frauen einen Wert von 1,00 (0,99-1,01) und für Männer einen Wert von 1,03 (1,01-1,04). Demnach sank das relative Risiko der Frauen mit und ohne Diabetes gleich schnell, während das Risiko der Männer mit Diabetes im Vergleich zu dem der Männern ohne Diabetes anstieg [4].

6.2.2.6 Populations-attributables Risiko (PAR)

Zwei Studien berichteten außerdem das populationsbezogene Risiko bzw. wie viele der Myokardinfarkte auf die Diabeteserkrankung zurückzuführen waren. In der japanischen Studie von Saito et al. wurden Werte von 6,3% für prävalenten Diabetes und 6,9% für IGT für die gesamte Studienpopulation beobachtet (Japan, 1990-2006) [123]. Folsom et al. stratifizierten die Werte nach Geschlecht und Ethnie. Dabei verzeichneten die schwarzen Frauen mit 27% das mit Abstand höchste Risiko, während das der schwarzen Männer nur auf 8% beziffert wurde. Die Werte der weißen Frauen und Männer lagen mit 15% und 12% genau dazwischen (USA, 1987-1995) [124].

7 Diskussion

Die nachfolgende Diskussion erörtert die Ergebnisse in deduktiver Weise. Zunächst wird die Gesamtbevölkerung betrachtet, anschließend werden rohe und adjustierte Inzidenzraten betrachtet, bevor sich die weitere Darstellung an den Vergleichsgruppen orientiert, d.h. an beiden Geschlechtern, für Männer und Frauen jeweils separat und für die verschiedenen Ethnien. Auch die relativen Risiken der diabetischen Bevölkerung für die Untersuchungsgruppen sowie die zeitlichen Trends der Inzidenzen und Risiken werden thematisiert.

7.1 Zentrale Ergebnisse und Ergebnisdimensionen

Als zentrales Ergebnis der Arbeit lässt sich zum einen festhalten, dass die Studienlage bei diesem Thema sehr heterogen ist und es eine große Variabilität zwischen den Inzidenzraten, relativen Risiken und Zeittrends gibt. Zum anderen ist in allen eingeschlossenen Studien durchgängig zu erkennen, dass es bei Personen mit Diabetes eine höhere Inzidenz an Myokardinfarkten zu verzeichnen gibt als bei Personen ohne Diabetes. Diese Aussage adressiert bereits einen ersten Teil der Forschungsfrage, deren Intention es war zielgruppenspezifische Unterschiede wie z.B. nach Alter, Geschlecht, Ethnien und deren Entwicklung im zeitlichen Verlauf zu erkennen. Diese Unterschiede werden im Anschluss in einzelnen Ergebnisdimensionen dargestellt.

7.1.1 Inzidenzraten (rohe versus adjustierte Raten)

Für den Typ 2 Diabetes gilt, dass die rohen Inzidenzraten höher waren als die adjustierten Inzidenzraten, während für den Typ 1 das Gegenteil der Fall war (siehe Millett et al. [110]). Dies liegt daran, dass adjustierte Raten meist um die Einfluss- bzw. Störfaktoren Alter und Geschlecht bereinigt sind und demnach einen genaueren Wert angeben, der tatsächlich auf die Diabeteserkrankung zurückzuführen ist [132]. Diese Datenbereinigung wird z.B. auch in der Krebsforschung angewandt [133]. Die Adjustierung bzw. Standardisierung führt dazu, dass die diabetische und die nicht-diabetische Population die gleiche Alters- und Geschlechtsverteilung aufweisen. Beim Typ 2 Diabetes führt die Standardisierung dazu, dass die diabetische Population „jünger“ und „weiblicher“ wird. Folglich sinkt die Inzidenzrate, da jüngere Menschen und Frauen in der Regel niedrigere Myokardinfarktinzidenzen haben. In der Population mit Typ 1 Diabetes wirkt sich die Adjustierung umgekehrt aus. Hier wird die Population „älter“ gemacht und daher steigen die Inzidenzraten nach der Adjustierung an.

7.1.2 Maximal- und Minimalwerte / Ethnien

Die niedrigsten Inzidenzraten wurden bei asiatischen Populationen festgestellt. In einer japanischen Studie betrug die adjustierte Inzidenzrate in der diabetischen Bevölkerung bei Frauen 102 pro 100.000 PJ und bei Männern 206 pro 100.000 PJ [123]. Eine chinesische Studie errechnete für beide Geschlechter insgesamt eine rohe Inzidenzrate von 271 pro

100.000 PJ [112]. Auch in der Studie von Kanaya et al. hatten US-Amerikaner mit asiatischen Wurzeln die niedrigsten Inzidenzraten [117]. Saito et al. diskutieren, dass ein Anstieg der Inzidenzraten in Japan in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts mit der Verbreitung des westlichen Lebensstils und dem damit verbundenen höheren Verzehr von tierischen Fetten und weniger sportlicher Aktivität zusammenhängen könnte [123]. Daraus könnte man schließen, dass der asiatische Lebensstil weniger Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen birgt.

Die höchsten Inzidenzraten wurden in Finnland und den USA verzeichnet. Hier lagen die rohen Inzidenzraten teilweise über 3.000 pro 100.000 PJ [113, 114, 119]. Haffner et al. beschrieben für die diabetische finnische Bevölkerung für beide Geschlechter eine rohe Inzidenzrate von 3.200 pro 100.000 PJ [113], während Juutilainen et al. finnischen Frauen mit prävalentem Diabetes eine rohe Inzidenzrate von 3.160 pro 100.000 PJ und finnischen Männern mit Diabetes eine Rate von 3.630 pro 100.000 PJ attestierten [114]. Bei Personen mit inzidentem Diabetes wurden diese Raten in der finnischen Studie von Barengo et al. noch überschritten (Männer der Kohorte 1 mit 3.990 pro 100.000 PJ) [103]. Im Vergleich verschiedener Ethnien hatten Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit weißer und schwarzer Hautfarbe meist ähnliche Inzidenzraten [118, 125]. Die höchsten rohen Inzidenzraten wurden in der Studie von Vimalananda et al. sowohl für weiße als auch schwarze Amerikaner verzeichnet. Hier hatten beide Geschlechter beider Ethnien rohe Inzidenzraten >3.000 pro 100.000 PJ, die höchste Inzidenzrate wurde bei weißen Männern festgestellt (4.790 pro 100.000 PJ) [119]. In der Studie von Kanaya et al. hatten Pazifik Insulaner im Vergleich mit den Teilnehmerinnen und Teilnehmern anderer Ethnien mit Abstand die höchsten adjustierten Inzidenzraten. Als Grund wurde die höhere Rate an traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren genannt [117]. Die genannten Kohorten beinhalteten alle nur Teilnehmerinnen oder Teilnehmer ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen, jedoch waren die Inzidenzraten so hoch wie die der Kohorte von Mondesir et al. aus den USA mit explizit eingeschlossenen kardial vorerkrankten Personen (rohe IR mit KHK: 3.530 [3.110-3.950] pro 100.000 PJ) [121].

In der Studie von Folsom et al. [124] wurden zudem populationsbezogene Risiken für schwarze und weiße US-amerikanische Frauen und Männer berechnet. Hier lagen die schwarzen Frauen mit einem Risiko von 27% deutlich vor den weißen Frauen und Männern. Die schwarzen Männer hatten das geringste Risiko mit 8%. Ein solch ausgeprägter Unterschied zwischen schwarzen und weißen Personen ließ sich in den anderen Studien zu ethnischen Vergleichen nicht finden.

7.1.3 Typ 1 und Typ 2 Diabetes

Im Vergleich zwischen den verschiedenen Diabetes-Typen gab es nur eine einzige Studie, die diese direkt miteinander verglich (Millet et al., Großbritannien). Hier zeigten sich dreifach

höhere Inzidenzraten bei Personen mit Typ 1 Diabetes im Vergleich zum Typ 2. Darüber hinaus war ebenfalls das relative Risiko eines Myokardinfarktes für Personen mit Typ 1 Diabetes höher. Bei Frauen war es um das Vierfache höher, bei Männern war das Risiko etwa doppelt so hoch wie bei Personen mit Typ 2 Diabetes [110].

Andere Vergleiche zwischen Typ 1 und Typ 2 Diabetes aus verschiedenen Studien gestaltete sich aufgrund der Heterogenität des Studiendesigns schwierig. Zwei Studien, die sich vom Studienzeitraum, Forschungsland und dem Studiendesign noch am nächsten waren, kamen aus Schweden und wurden 2017 von Matuleviciene et al. [109] bzw. 2019 von Tancredi et al. [115] publiziert. Hier waren die rohen Inzidenzraten der Personen mit Typ 2 Diabetes aus der Studie von Tancredi et al. höher als der Personen mit Typ 1 Diabetes aus der Studie von Matuleviciene et al.. Dies liegt wahrscheinlich am höheren Durchschnittsalter der Kohorte mit Typ 2 Diabetes. (Durchschnittsalter bei Tancredi 65 Jahre vs. 35 Jahre bei Matuleviciene). Adjustierte Inzidenzraten lagen bei beiden Studien nicht vor. Die relativen Risiken hingegen waren bei der Kohorte mit Personen mit Typ 1 Diabetes fast dreifach höher als bei der Kohorte mit Personen mit Typ 2 Diabetes (RR: Typ 1: 4,38 [4,1-4,69] vs. Typ 2: 1,67 [1,65-1,69]) [115].

7.1.4 Alter

Aus den vorliegenden Daten ist zu erkennen, dass mit zunehmendem Alter auch die Inzidenzraten und kumulativen Inzidenzen ansteigen sowohl in der diabetischen als auch in der nicht-diabetischen Population [115, 116]. In der Studie von Tancredi et al. steigt die Inzidenzrate von der jüngsten (< 55 Jahre) bis zur ältesten Altersgruppe (> 75 Jahre) bei Männern mit Diabetes um das sechsfache an, bei Frauen mit Diabetes sogar um das zehnfache [115]. Bei Hyvarinen et al. fällt der Unterschied etwas kleiner aus. Hier hatten die ältesten Gruppen (60-69 Jahre) im Vergleich zur jüngsten (40-49 Jahre) sowohl bei Frauen als auch bei Männern mit Diabetes eine etwa doppelt so hohe Inzidenzrate [116].

Im Gegensatz dazu verhielten sich die relativen Risiken. Diese sanken in den meisten Fällen mit steigendem Alter [103, 115, 127]. In der Studie von Barengo et al. stieg jedoch in der zweiten Kohorte (1987-97) das relative Risiko bei Männern mit Diabetes der älteren Gruppe (50-64 Jahre) im Vergleich zu der jüngeren Gruppe (25-49 Jahre) leicht an (von 1,28 auf 1,45) [103]. Auch bei Pajunen et al. war im Gegensatz zu anderen Studien mit zunehmendem Alter ein steigendes relatives Risiko bei Männern mit Diabetes zu sehen. Das relative Risiko nahm von der jüngsten Altersgruppe (45-54 Jahre) bis zur ältesten (65-74 Jahre) um ca. ein Drittel zu [127]. Eine Erklärung für dieses Phänomen der steigenden Risiken im Alter gab es in den beiden Studien nicht.

Insgesamt stellten Tancredi et al. fest, dass das relative Risiko für jüngere Personen größer war, während das absolute Risiko für ältere Personen größer war [115]. Das Alter ist für beide

Geschlechter ein starker Risikofaktor für Myokardinfarkte und KHK, insbesondere jedoch für Männer. Hyvarinen et al. erklären dies bis zu einem gewissen Grad damit, dass Männern den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren früher im Leben ausgesetzt sind als Frauen [116].

Maßgeblich für die Risikoeinschätzung der verschiedenen Altersgruppen ist das Diagnosealter der Diabeteserkrankung. Dieses hat laut Sattar et al. [39] und Rawshani et al. [134] einen großen Einfluss auf das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen und besonders für eine koronare Herzkrankheit und Myokardinfarkte. Je früher die Diabeteserkrankung diagnostiziert wurde, desto höher war das Risiko kardiovaskulär zu erkranken und desto höher waren die Einbuße in der Lebenserwartung. Mit zunehmendem Alter bei der Erstdiagnose näherte sich das Risiko für Menschen mit Diabetes an das der Normalbevölkerung an und war bei einer Diagnosestellung nach dem 80. Lebensjahr gleichzusetzen. Im direkten Vergleich der Geschlechter hatten junge Frauen mit Diabetes das höchste Risiko für Komplikationen. Darüber hinaus verkürzte eine Diabeteserkrankung die mittlere Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten. Bei einer Diagnosestellung in der Jugend konnten bis zu 16 Jahre verloren gehen, bei 45-jährigen sechs Jahre, bis hin zu zwei Jahren bei 65-jährigen und bei 80-Jährigen war die Lebenserwartung wieder an die der Normalbevölkerung angeglichen [39, 134].

Auch die ESC Leitlinie zum Thema Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen von 2019, die zusammen mit der „European Association for the Study of Diabetes (EASD)“ veröffentlicht wurde [57], orientiert sich bei der Einteilung der diabetischen Population anhand ihres Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen maßgeblich an der Dauer des Diabetes mellitus (orientierend an den „European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice“ von 2016 [135]):

Personen mit sehr hohem Risiko haben demnach ein Risiko von über 10% innerhalb von zehn Jahren an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben. Zu dieser Gruppe gehören Personen mit Diabetes, die bereits an einer manifesten kardiovaskulären Krankheit leiden, Personen mit Diabetes, die schon andere Endorganschäden aufweisen, Personen mit Diabetes und mit drei oder mehr Hauptrisikofaktoren sowie Personen mit früh aufgetretenem Typ 1 Diabetes und langer Krankheitsdauer über 20 Jahre.

Very high risk	Patients with DM and established CVD or other target organ damage ^b or three or more major risk factors ^c or early onset T1DM of long duration (>20 years)
High risk	Patients with DM duration ≥10 years without target organ damage plus any other additional risk factor
Moderate risk	Young patients (T1DM aged <35 years or T2DM aged <50 years) with DM duration <10 years, without other risk factors

© ESC 2019

CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; T1DM = type 1 diabetes mellitus; T2DM = type 2 diabetes mellitus.

^aModified from the 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.²⁷

^bProteinuria, renal impairment defined as eGFR <30 mL/min/1.73 m², left ventricular hypertrophy, or retinopathy.

^cAge, hypertension, dyslipidemia, smoking, obesity.

Abb. 11: **Kardiovaskuläre Risikokategorien bei Personen mit Diabetes**, Quelle: ESC 2019 [57] Copyright Erlaubnis erhalten am 22.09.2022

Zu den Endorganschäden zählen u.a. eine Proteinurie, eine Niereninsuffizienz mit geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR) $<30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, eine Hypertrophie des linken Ventrikels des Herzen oder eine Retinopathie. Personen mit einer Diabetesdauer von über zehn Jahren ohne Endorganschäden mit einem beliebigen Risikofaktor zählen zur hohen Risikogruppe. Hier beträgt das Mortalitätsrisiko innerhalb zehn Jahre 5-10%. In die Gruppe mit moderatem Risiko werden hauptsächlich junge Patientinnen und Patienten (bei Typ 1 <35 Jahre, bei Typ 2 <50 Jahre) mit einer Krankheitsdauer von weniger als zehn Jahren ohne weitere Risikofaktoren eingeteilt.

Die Diabetesdiagnose bedeutet nicht nur für Personen mit Typ 2 sondern auch und vor allem für junge Patientinnen und Patienten mit Typ 1 den Verlust von Lebensjahren. Deswegen sprachen sich mehrere Autoren besonders bei jungen Personen und Erwachsenen bis zu einem Lebensalter von ca. 80 Jahren für eine strengere Einstellung und intensivere Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren aus [6, 39, 57, 134]. Moe et al. zeigten mit ihren Daten, dass besonders eine regelmäßige sportliche Betätigung das Herzinfarktisiko bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes senken kann [136].

7.1.5 Geschlecht

Mit Ausnahme zweier Studien hatten Männer höhere Inzidenzraten und kumulative Inzidenzen als Frauen sowohl in den diabetischen als auch den nicht-diabetischen Populationen. In diesen beiden Studien hatten Frauen mit Diabetes jedoch höhere Inzidenzraten als Männer mit Diabetes. Die Studien untersuchten Personen mit Typ 1 Diabetes (Matuleviciene [109], Millett [110]), wurden zu einem ähnlichen Zeitpunkt veröffentlicht (2017 und 2018) und analysierten einen ähnlichen Zeitraum (1998-2011 und 2006-2016). Während Millet et al. keine Begründung für diese Zahlen angaben [110], schlossen Matuleviciene et al. daraus, dass Frauen mit Typ 1 Diabetes die schützende Wirkung für Myokardinfarkte und KHK verlieren, von denen sie normalerweise profitieren [109].

Frauen mit Diabetes hatten im Vergleich zu Männern mit Diabetes immer das höhere relative Risiko für das Auftreten eines Myokardinfarktes. Das höchste relative Risiko für Frauen wurde in der Studie von Juutilainen et al. [114] aus dem Jahr 2004 beschrieben (RR 14,37 [8,43-24,47]). Die Autoren fanden heraus, dass das erhöhte Risiko für Frauen in ihrer Studie durch kardiovaskuläre Risikofaktoren, die mit Insulinresistenz assoziiert sind (z.B. Adipositas, arterielle Hypertonie, niedriges HDL-Cholesterin, erhöhte Triglyceride), erklärt werden kann [114]. Matuleviciene et al. begründen das höhere Risiko in ihrer Untersuchung dagegen mit einer niedrigeren MI-Inzidenz bei weiblichen als bei männlichen Kontrollpersonen [109].

Erklärungsansätze für die geschlechtsspezifischen Differenzen

Einige Studien widmeten sich bereits den geschlechtsspezifischen Differenzen und versuchten Erklärungsansätze zu finden [137, 138]. In der nicht-diabetischen Bevölkerung ist zu beobachten, dass Männer im Vergleich zu Frauen ein 3-5-fach erhöhtes Risiko für eine koronare Herzkrankheit haben [139] und Frauen im Schnitt erst eine Dekade später betroffen sind [140]. Daher wird vermutet, dass dies mit den weiblichen Sexualhormonen zusammenhängen könnte, da den Östrogenen ein kardioprotektiver Effekt nachgesagt wird [141] und das KHK Risiko bei Frauen nach der Menopause ansteigt [142]. Dazu kommt, dass Frauen unter 55 Jahren oft ein besseres Profil für die kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Blutdruck, Lipide und Rauchstatus haben [143]. In der Gegenwart von Diabetes mellitus verschwindet der protektive Faktor der Frauen in Bezug auf die KHK jedoch und mehrere Studien legen nahe, dass Diabetes für das weibliche Geschlecht ein höheres relatives Risiko für koronare Ereignisse und den Tod darstellt (siehe Kapitel 6 Ergebnisse).

Es gibt mehrere Hypothesen, warum der Diabetes für Frauen hinsichtlich kardialer Ereignisse eine größere Belastung darstellt als für Männer. Woodward [137] und Maric-Bilkan [138] stellen beide fest, dass die Kontrolle der Risikofaktoren und die medikamentöse Behandlung bei Frauen schlechter ist als bei Männern. Auch bestimmte Behandlungsziele wurden weniger oft erreicht [144-147].

Maric-Bilkan diskutiert in ihrem Review vor allem hormonelle Unterschiede und einen durch Diabetes veränderten Geschlechtshormonhaushalt als Ursachen. Bei Frauen mit Typ 1 Diabetes haben sich bislang nur wenig Studien mit den Spiegeln der Sexualhormone auseinandergesetzt und keine davon hat versucht einen kausalen Zusammenhang mit dem Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen herzustellen [138]. Bei Frauen mit Typ 2 Diabetes ist dies bereits besser untersucht worden. Bei prämenopausalen Frauen verursacht der Diabetes reduzierte Ovarialhormonspiegel und erhöhte Spiegel von Testosteron [148]. Diese Veränderung des Hormonhaushalts wird mit fataler KHK assoziiert [142]. Maric-Bilkan gibt jedoch zu bedenken, dass Veränderungen im Sexualhormonhaushalt, besonders Veränderungen des bioverfügbaren Testosterons, bei beiden Geschlechtern oft zusammen mit anderen Risikofaktoren wie z.B. Übergewicht auftreten. Daher sollten zukünftige Studien bei der Beurteilung des Zusammenhangs zwischen Sexualhormonhaushalt und kardiovaskulären Komplikationen auf die Häufung anderer Risikofaktoren achten [138].

Auch Woodward et al. beschäftigten sich mit den biologischen Unterschieden zwischen den Geschlechtern [137]. Es wurde beobachtet, dass bei Frauen im Schnitt erst bei einem höheren BMI als bei Männern die Diabetesdiagnose gestellt wird [149]. Woodward vermutet, dass dies mit der Körperfettverteilung zu tun haben könnte, da Frauen erst später als Männer viszerales Bauchfett entwickeln und besonders das viszerale Fett mit Insulinresistenz und Diabetes in

Verbindung gebracht wird. Dazu stellt er die Hypothese auf, dass Diabetes diese Unterschiede in der Körperfettverteilung so verändert, dass Frauen sich dem kardiovaskulären Risikoprofil der Männer annähern [137]. Eine andere Vermutung hängt damit zusammen, dass Frauen länger als Männer in einer prädiabetischen Stoffwechsellage leben [150]. In dieser Zeit würde sich der metabolische Zustand bei Frauen aufgrund der anhaltenden erhöhten Glykämie im Vergleich zu Männern weiter verschlechtern, sodass bei der Erstdiagnose des Diabetes schon erhebliche vaskuläre Schäden aufgetreten sind [137]. Ahn et al. konnten in ihrer Studie von 2018 bestätigen, dass das Myokardinfarkt und KHK Risiko für Frauen bereits ab einer prädiabetischen Stoffwechsellage signifikant erhöht ist, während dies bei Männern erst ab einer diabetischen Stoffwechsellage der Fall ist [151].

Eine ganz andere Erklärung macht lediglich statistische Artefakte für das erhöhte KHK Risiko von Frauen mit Diabetes verantwortlich. Da das KHK Risiko in der nicht-diabetischen Bevölkerung für Frauen geringer ist als für Männer, ist der relative Effekt, den die Diabeteserkrankung ausmacht, für Frauen mit Diabetes größer als für Männer. Daraus resultieren die höheren relativen Risiken der Frauen mit Diabetes im Vergleich zu Männern mit Diabetes. Woodward et al. lehnen diese Begründung jedoch ab, da sie glauben, dass Risiken multiplikativ und nicht additiv sind, weil das Risiko basierend auf Beobachtungsdaten selbst ein proportionales Maß ist. Somit käme es bei der Akzeptanz der oben genannten Hypothese für die Autorinnen und Autoren zu einem „logischen Widerspruch“ [137]. Darüber hinaus haben sie in ihren Meta-Analysen zu arterieller Hypertonie und BMI keine Unterschiede zwischen den relativen Risiken der Geschlechter gefunden [152, 153].

Ob Diabetes als Risikofaktor für Frauen einen größeren negativen Einfluss hat als für Männer, ist nicht abschließend geklärt. Die Studienergebnisse zeigten im Vergleich ein höheres relatives KHK- und Myokardinfarktrisiko für Frauen, Männer hatten jedoch höhere Raten für Prävalenz und Inzidenz. Laut der American Heart Association treten Myokardinfarkte bei Frauen früher auf und verlaufen häufiger tödlich [146]. Die Gründe dieser Geschlechtsunterschiede bleiben bislang noch Hypothesen und es besteht aus Sicht der Autorinnen und Autoren weiterer Forschungsbedarf [137, 138].

7.1.6 Zeitlicher Verlauf / Entwicklungen / Trends

Im Vergleich der zeitlichen Entwicklungen der Inzidenzraten und relativen Risiken ergab sich kein einheitliches Bild. Während die Inzidenzraten in der diabetischen Bevölkerung für finnische Frauen und Männern [103] sowie für schwedische Männer [131] Ende des 20. Jahrhunderts noch leicht zunahmen, stagnierten die Raten bei Frauen in den USA Anfang des 21. Jahrhunderts [122]. Die Studie von Icks et al. aus dem Jahr 2009 fand noch eine leicht ansteigende Inzidenzrate für Männer mit Diabetes, während die der Frauen mit Diabetes sank

[4]. Die Inzidenzraten US-amerikanischer Männer [122] sowie die gemeinsame Rate beider Geschlechter in der aktuellsten Studie aus Schottland von 2019 [6] sanken dagegen.

In der nicht-diabetischen Bevölkerung wurde in allen eingeschlossenen Studien einvernehmlich ein rückläufiger Trend der Myokardinfarktinzidenzen beobachtet [4, 6, 103, 122]. Die einzige Ausnahme war der Trend der Frauen ohne Diabetes in der Studie von Rautio et al. (Schweden, 1989-200). Hier ergab sich im zeitlichen Verlauf keine Veränderung [131].

Bei den relativen Risiken zeigte sich ein ähnlich heterogenes Bild wie bei den Trends der Inzidenzraten der diabetischen Bevölkerung. In der finnischen Studie von Barengo et al. nahmen die relativen Risiken sowohl für Frauen mit inzidentem als auch mit prävalentem Diabetes zu, während sie für Männer mit inzidentem und prävalentem Diabetes abnahmen [103]. In der Studie von Icks et al. ergab sich hingegen eine Zunahme der relativen Risiken für Männer mit Diabetes, während bei den Frauen keine Veränderungen festgestellt wurden [4]. Bei Carson et al. und Read et al. waren keine Veränderungen der relativen Risiken zu erkennen [6, 122]. Bei den zwei schwedischen Studien von Tancredi et al. und Matuleviciene et al. war für beide Geschlechter insgesamt ein sinkendes relatives Risiko nach dem Jahr 2005 zu verzeichnen [109, 115].

Insgesamt ist die Datenlage heterogen, in den jüngsten publizierten Studien ist jedoch ein eher rückläufiger Trend der Inzidenzrate und relativen Risiken der Myokardinfarkte in der diabetischen Bevölkerung zu beobachten.

7.2 Datenvariabilität

7.2.1 Erfassung des Krankheitsbilds „Diabetes mellitus“ in den Studien

Der Diabetes mellitus hat in den letzten Jahrzehnten aufgrund steigender Fallzahlen stetig an Bedeutung zugenommen [1, 3, 31]. Dies liegt zum einen an den zunehmend auftretenden Risikofaktoren wie z.B. Adipositas, besonders auch im jungen Alter bei jungen Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen. Zum anderen wurden die Diagnosekriterien des Diabetes vor ca. 20 Jahren verschärft, sodass auch Personen mit geringer erhöhten Blutzuckerwerten als zuvor als diabetisch eingestuft werden. Ende der 1990er Jahre senkten die American Diabetes Association (ADA) und die WHO den Grenzwert für die Diabetesdiagnose. Anschließend wurde ein Diabetes schon bei einem Nüchternblutzuckerwert von $>7,0\text{mmol/l}$ und nicht erst ab $>7,8\text{mmol/l}$ diagnostiziert [154]. Demnach wurden Personen, die heute in die diabetische Bevölkerung eingeteilt werden würden, in früheren Studien zur Kontrollpopulation gezählt. Für die Auswertung der Studienergebnisse dieser Arbeit ist es wichtig, diese Kriterien zu berücksichtigen, insb. wenn das Publikationsdatum der Studien schon mehrere Jahre zurückliegt.

Auch die Unterscheidung in bekannten und unbekanntem Diabetes spielt eine Rolle, denn insb. der Typ 2 Diabetes wird oft durch Screening festgestellt, da die klinischen Symptome nicht so ausgeprägt sind wie beim Typ 1 [1, 154]. Ebenfalls zu beachten sind die Unterschiede zwischen Populationen mit inzidenten oder prävalenten Diabetesfällen. Da die Inzidenz von Komplikationen beim Diabetes mellitus maßgeblich mit der Dauer der Erkrankung zusammenhängt und so das Risiko an Komplikationen oder Folgeerkrankungen zu leiden mit der Zeit immer größer wird, sind bei Kohorten mit prävalenten Diabetesfällen höhere Inzidenzraten zu verzeichnen [101, 104, 105, 110, 111, 155, 156]. Einige Studien untersuchten auch gemischte inzidente und prävalente Kohorten [106, 112, 116, 124, 157].

Grundsätzlich ist auch die Informationsquelle der Diabeteserkrankung zu berücksichtigen. In einigen Ländern (z.B. in Skandinavien) gibt es Diabetesregister [6, 109, 115, 117, 128], in denen Personen mit Diabetes (bei der Erstdiagnose) durch das behandelnde Krankenhaus oder die behandelnde Praxis registriert werden, bzw. es gibt Register, die die Ausgabe von Medikamenten überwachen und so medikamentös-behandelte Patientinnen und Patienten mit Diabetes auffindig machen können (z.B. in Finnland, zentrales Arzneimittelerstattungsregister [103, 113, 114, 127, 130, 158]). Hier ist jedoch zu beachten, dass in solchen Studien ausschließlich diätetisch eingestellte Patientinnen und Patienten nicht miterfasst werden. Andere Möglichkeiten der Datenquellen sind z.B. Krankenkassendaten [4] oder Informationen aus Hausarztbanken [102, 104, 110]. Im Gegenzug hierzu gibt es auch Studien, deren Informationen auf Umfragen und Selbstauskunft der Patientinnen und Patienten basieren [4, 129, 136]. In den meisten Fällen wird jedoch wegen nicht vollständiger Studienteilnahme nur ein Teil der Personen mit Diabetes erfasst, selbst in Studien, die die gesamte nationale Population einschließen [108].

Eine Unterscheidung zwischen Typ 1 und Typ 2 Diabetes wird von vielen Studien nicht getroffen [104, 108, 117, 122, 129]. Da jedoch ca. 90% der Diabetesfälle einem Typ 2 Diabetes entsprechen, werden diese Untersuchungen in dieser Arbeit mit denen zu Personen mit Typ 2 Diabetes verglichen.

7.2.2 Erfassung des Krankheitsbilds „Myokardinfarkt“ in den Studien

Aufgrund der Heterogenität der in den Studien genutzten Definitionen des Myokardinfarkts war es nicht möglich eine Gruppierung nach Myokardinfarktdefinition vorzunehmen. Die Definitionen reichten von „definitivem oder möglichem non-fatalem oder fatalem MI“ [120, 157] bis hin zu „non-fatalem MI und KHK Tod“ [111, 128]. Dazwischen gab es verschiedenste Varianten, die zwischen den oben genannten Definitionen von „nur“ gezähltem Myokardinfarkt und einschließlich gezählten KHK-Ereignissen lagen. Gelegentlich wurde auch der Herzstillstand (427.5 / I46) [108, 120] oder der plötzliche Herztod [159] dazugezählt. Diese Definitionen wurden oft aber nicht immer von ICD-Codes präzisiert [6, 103, 115, 158]. Dabei

gab es Auslegungen, die zwar nur von Myokardinfarkten sprachen, jedoch als fatale Fälle die Codes 410-414 bzw. I20-25 zählten [126, 159], was wiederum eher der Definition des KHK Tods entspricht. Bei einheitlichen Definitionen wäre der Vergleich der Studienergebnisse deutlich präzisiert worden. Initial war die Definition des Myokardinfarktes für diese Arbeit auf die ICD-Codes 410 und I21 beschränkt. Da einige Studien jedoch breitere Definitionen wählten und dabei trotzdem nur ein Myokardinfarkt-Ereignis pro Person zählten, wurden auch diese Studien mit in die Auswahl für diese Arbeit aufgenommen.

Auch beim Myokardinfarkt wurden in den vergangenen Jahren die Diagnosekriterien präzisiert. Im Jahr 2000 wurden diese um die kardialen Biomarker Troponin und Kreatinkinase (CK-MB) ergänzt [50]. Somit konnten und können nun auch kleinere Infarkte diagnostiziert werden, die in den Jahren davor aufgrund mangelnder diagnostischer Mittel nicht erkannt und erfasst werden konnten. Auch hier ist daher bei Studien mit älterem Publikationsdatum bei der Auswertung auf die Definitionskriterien zu achten. Auf diesen Umstand macht jedoch nur eine der in dieser Arbeit eingeschlossenen Studien, die Studie von Carson et al. [122], aufmerksam.

Ausschlaggebend für die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist ebenfalls, wie viele Myokardinfarkte pro Patient oder Patientin in der angegebenen Observationsperiode gezählt wurden und ob die Patientinnen und Patienten in der Kohorte vor Beginn der Studie schon einen Myokardinfarkt hatten oder ob sie frei von Vorerkrankungen waren. Zwei der eingeschlossenen Studien konnten zeigen, dass die Myokardinfarktrate bei Menschen mit früherem Herzinfarkt deutlich höher ist als bei Menschen ohne vorherigen Herzinfarkt [121, 127]. Da es das Ziel dieser Arbeit ist die aller ersten Myokardinfarkte der diabetischen Bevölkerung zu erfassen, wurde darauf geachtet möglichst nur Studien mit Personen ohne kardiale bzw. kardiovaskuläre Vorerkrankungen einzuschließen. Darüber hinaus sollte nur ein Myokardinfarkt pro Teilnehmer oder Teilnehmerin gezählt werden. Auch dieses Kriterium wurde jedoch von den verschiedenen Arbeitsgruppen sehr unterschiedlich definiert. Einige Studien schlossen nur Patientinnen und Patienten mit vorherigem Myokardinfarkt aus [109, 115, 117, 155], andere schlossen Patientinnen und Patienten mit bekannter KHK aus [6, 102, 121, 122] bis hin zu Studien, die Patientinnen und Patienten mit Angina pectoris, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Amputationen und generellen kardiovaskulären Erkrankungen ausschlossen [104, 106, 110, 114, 116, 119]. Andere Publikationen schlossen vorerkrankte Personen nur für die Berechnung der Myokardinzidenzraten aus [107, 108]. Einige Studien machten zu diesem Kriterium jedoch keine Aussage, sodass diese Personen im Kontext dieser Arbeit als nicht frei von kardiovaskulären Erkrankungen eingestuft wurden [111, 130].

7.2.3 Variabilität der Inzidenzraten

Die vorliegenden Daten zeigen eine große Variabilität der Inzidenzraten, kumulativen Inzidenz und relativen Risiken. Dafür könnten mehrere Gründe ausschlaggebend sein. Die Studien unterscheiden sich z.T. sehr in ihrem Studiendesign und den untersuchten Populationen. Schon unterschiedliche Altersgruppen oder Geschlechtsverteilungen sind für die Ergebnisse entscheidend. Dazu kommen verschiedene ethnische Gruppen und Nationalitäten, zwischen denen ebenfalls große Unterschiede herrschen können. Darüber hinaus ist der sozioökonomische Status der Teilnehmerinnen und Teilnehmer entscheidend sowohl international als auch innerhalb der einzelnen Nationen sowie Unterschiede zwischen urbanen und ruralen Regionen. Es ist zu vermuten, dass dabei die z.T. sehr variierende medizinische Versorgung eine Rolle spielt. Im Folgenden werden einige der Unterschiede zwischen den Studien genauer dargestellt:

Die eingeschlossenen Studien unterscheiden sich teilweise stark bzgl. ihres Studiendesigns und der -Population. Dabei spielen sowohl die Geschlechter- als auch die Altersverteilung eine große Rolle für die beobachteten Inzidenzen. Diese Arbeit beinhaltet größtenteils Studien, in denen beide Geschlechter vertreten sind, aber auch ein paar Referenzen, die rein männliche Kohorten untersuchten [129, 155]. Da die Inzidenz von Myokardinfarkten mit zunehmendem Alter ansteigt, sind die Einschlusskriterien für das Alter der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer ebenfalls ein Einflussfaktor. Dabei reichen die Kriterien von ab 18 Jahren aufwärts ohne Begrenzung [109, 117] über breite Altersspannen von ca. 50 Jahren [4, 126] bis hin zu sehr kleinen Altersspannen von <10 Jahren [129, 155] und Kohorten mit ausschließlich älteren Personen (>65 Jahren) [101, 119, 156].

Auch das Herkunftsland der Studien spielt eine große Rolle. Die meisten der eingeschlossenen Studien stammen aus den USA oder aus Europa und nur wenige aus dem asiatischen Raum (China und Japan) [106, 112, 123]. Andere asiatische Länder sowie die Kontinente Südamerika, Australien und Afrika sind nicht vertreten. Somit kommen die in dieser Arbeit präsentierten Zahlen hauptsächlich aus Ländern mit hohem Einkommen und sehr guter medizinischer Versorgung. Es bleibt zu erforschen, ob und wie sich die Zahlen in Ländern mit niedrigerem Einkommen und geringerer medizinischer Versorgung unterscheiden. Schraer et al. mutmaßten im Jahr 1997, dass die amerikanischen Ureinwohnerinnen und Ureinwohner in Alaska aus infrastrukturellen Gründen einen weniger guten Zugang zu medizinischer Versorgung hätten als die restlichen Einwohnerinnen und Einwohner Alaskas, da sie in 50% der Fälle in abgelegenen Dörfern wohnten, die nicht an das Straßennetz angebunden waren. Dies könnte im Falle eines Myokardinfarkts eine höhere Mortalität erklären [120]. Bragg et al. konnten 2017 in China feststellen, dass die Diabetesprävalenz in urbanen Regionen höher war als in ruralen Gebieten. Die Mortalität war jedoch auf dem Land bis zu drei Mal so hoch

wie in der Stadt. Diese Erkenntnisse lassen ebenfalls auf eine schlechtere medizinische Versorgung schließen [160]. Darüber hinaus berichteten Pradeepa et al. 2017 nach einer Literaturübersicht von Studien aus Indien von der dortigen Prävalenz der koronaren Herzkrankheit bei Menschen mit Diabetes. In der waren im Vergleich zu Personen europäischer Abstammung ein Jahrzehnt früher von der KHK betroffen, in ihren produktivsten mittleren Lebensjahren [161]. Es werden mehr Studien aus Schwellen- und Entwicklungsländern benötigt, um einen globalen Vergleich der Myokardinfarktinzidenz anstellen zu können.

Neben den geografischen Unterschieden zwischen einzelnen Ländern gibt es auch innerhalb der Länder soziodemografische Unterschiede, die die Inzidenzrate beeinflussen können. Das Risiko für einen Typ 2 Diabetes ist sowohl in Ländern mit hohem, mittlerem und geringem Einkommen bei Personen mit einem niedrigen sozioökonomischen Status erhöht [162]. Auch kardiovaskuläre Erkrankungen treten gehäuft bei Personen mit niedrigem sozioökonomischen Status auf [163]. Eine schottische Studie von Jackson et al. analysierte die die Inzidenz der KHK-Mortalität und fand die höchste Rate bei Personen mit Diabetes in den bedürftigsten Gegenden [164]. Es ist daher wichtig, allen Patientinnen und Patienten mit und ohne Diabetes die Bedeutung der eigenen Gesundheitskompetenz zu vermitteln und diese zu fördern, um Unterschiede im sozioökonomischen Status auszugleichen [164, 165]. Für die Inzidenzraten ist somit jedoch die Zusammensetzung der Kohorten entsprechend der differierenden sozioökonomische Verhältnisse von besonderer Bedeutung. Dies zeigt sich besonders am Beispiel der zwei eingeschlossenen Studien von Wright et al. [102] und De Jong et al. [104]. Beide Untersuchungen wurden in England bzw. Großbritannien zu ähnlichen Zeitpunkten (Wright 2006-2015 und De Jong 2006-2018) in Kohorten mit inzidentem Diabetes durchgeführt. Im Vergleich der rohen Inzidenzraten zeigten sich jedoch große Diskrepanzen zwischen den Werten. Während Frauen mit Diabetes in der Studie von Wright et al. eine rohe Inzidenzrate von 960 (910-1.020) pro 100.000 PJ hatten [102], lagen die Werte für Frauen mit Diabetes bei De Jong et al. nur bei 232 (143-322) pro 100.000 PJ. Bei Männern mit Diabetes fand sich ein ähnliches Bild (Wright: 1.170 [1.110-1.230] pro 100.000 PJ und De Jong: 530 [417-643] pro 100.000 PJ). Selbst die Zahlen für Personen mit prävalentem Diabetes, die von De Jong et al. erhoben wurden, waren im Vergleich zu anderen Studien sehr niedrig und kaum höher als die der Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit inzidentem Diabetes. Auch im Vergleich der Inzidenzraten in den nicht-diabetischen Populationen fielen die Raten von De Jong et al. sehr niedrig aus. Ähnlich niedrige Zahlen für die diabetische und nicht-diabetische Population fanden sich in der Studie von Millett et al. [110]. Hier wurden, wie in der Studie von De Jong et al., Personen aus der UK Biobank untersucht. Beide Autoren diskutieren, dass in dieser Datenbank hauptsächlich Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit kaukasischer Herkunft vertreten sind und dass Personen mit hohem sozioökonomischem Status überrepräsentiert

sind [104, 110]. Dies könnte eine Erklärung für den großen Unterschied zwischen den Inzidenzraten sein.

Auch auf die epidemiologischen Maßzahlen muss Acht gegeben werden. So können rohe und adjustierte Inzidenzraten nur schlecht miteinander verglichen werden. Rohe Raten beinhalten noch alle Einflüsse der verschiedenen Stör- und Risikofaktoren. Bei adjustierten Raten ist, je nach Ausmaß der Adjustierung, der Wert um einzelne oder mehrere Einflussfaktoren bereinigt. D.h. er entspricht genauer dem wahren Wert des Einflusses der Diabeteserkrankung auf die Inzidenzrate von Myokardinfarkten [132].

Über den Verlauf der letzten Jahrzehnte hat das Krankheitsbild Diabetes mellitus an Bedeutung gewonnen. Es hat eine Sensibilisierung für die Diabeteserkrankung allgemein und besonders auch für deren Komplikationen stattgefunden. Neue Erkenntnisse bzgl. verschiedener Einfluss- und Risikofaktoren bewirkten neue Leitlinien für eine strengere Einstellung der Risikofaktoren und engmaschigere Betreuung und Therapie der betroffenen Patientinnen und Patienten [57]. Dafür wurden die Disease Management Programme etabliert, um auch die Betroffenen selber mehr zu sensibilisieren und besser zu schulen. So können Einflussfaktoren, die in den in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhundert publizierten Artikeln oft genannt wurden (Hyperglykämie, Hyperlipidämie, art. Hypertonie, etc.), besser kontrolliert, überwacht und optimiert werden [166]. Eine Studie von Yu et al. aus den USA aus dem Jahr 2013 empfiehlt zudem die Einbindung von Pharmazeutinnen und Pharmazeuten in die Diabetes Management Programme. Mit dieser zusätzlichen Hilfe könnte langfristig das Risiko für KHK und Schlaganfälle bei Personen mit Typ 2 Diabetes gesenkt und die Lebensqualität verbessert werden. Zudem würden auch die Behandlungskosten und die Belastung für das Gesundheitssystem verringert [167].

Darüber hinaus ist auch die medizinische Versorgung bei Myokardinfarkten deutlich vorangeschritten. Inzwischen ist die Koronarangiographie mit Stenteinlage der Goldstandard in der MI-Therapie. Der minimalinvasive Eingriff ist inzwischen in Ländern mit guter medizinischer Versorgung flächendeckend gut und schnell verfügbar [43, 54, 55].

Auch die Validität der angegebenen Informationen ist entscheidend. Dies ist bei einer systematischen Übersichtsarbeit besonders bedeutend, weil die Autorinnen und Autoren die Informationen nicht selbst erheben, sondern sie sich auf die Angabe aus den eingeschlossenen Studien verlassen müssen. Dafür ist es wichtig zu wissen, ob die Angaben zur Diabeteserkrankung und zum Myokardinfarkt vom Patienten oder von der Patientin in der Studie selbstberichtet wurden oder ob Informationen zu den Erkrankungen bei Hausärztinnen und Hausärzten, Krankenhäusern, nationalen Sterberegistern oder auch Diabetes- bzw. Myokardinfarktregistern eingeholt wurden. Varmdal et al. untersuchten 2021 die Validität von Daten aus Myokardinfarktregistern in Norwegen für die Nutzung in epidemiologischen Studien.

Dabei fanden sie heraus, dass die Registerdaten sehr zuverlässig und korrekt waren, jedoch etwas weniger vollständig als manuell gesammelte Daten. Die Vorteile waren laut den Autoren besonders ein schnellerer und weniger aufwändiger Zugang zu nationalen Daten und ein deutlich geringerer Verlust der Nachverfolgung von Teilnehmerinnen und Teilnehmern z.B. aufgrund von Mobilität und Migration in der Bevölkerung [168].

7.3 Stärken und Limitationen

Zu den Stärken dieser Arbeit gehört das Studiendesign. Die systematische Übersichtsarbeit ist eine der wertvollsten und zuverlässigsten Formen der evidenzbasierten Medizin, um Forschungsdaten zu einem bestimmten Thema zu sammeln, zu bewerten und so einen guten Überblick zu geben. Die vorliegende Arbeit wurde anhand anerkannter Leitlinien und Kriterien (PRISMA-Kriterien) erstellt und die angewandten Methoden wurden im Vorfeld transparent in einem Protokoll veröffentlicht (siehe Kapitel 5).

Darüber hinaus ist der umfassende Ansatz der Studienlage positiv zu bewerten. Für die Literaturrecherche wurden drei der größten internationalen medizinischen Datenbanken – Pubmed, Embase, Lilacs – ausgewählt und insgesamt wurden knapp 18.000 Referenzen recherchiert und im Anschluss fast 11.000 Studien im ersten Screening gesichtet. Das Screening sowie die Qualitätsanalyse und die Datenextraktion wurden im Vier-Augen-Prinzip von zwei unabhängigen Reviewerinnen durchgeführt, sodass die Wahrscheinlichkeit systematischer Fehler durch das Urteil lediglich einer Person minimiert wurde.

Es wurden ausschließlich populationsbasierte Studien als Basis des Reviews ausgewählt. Aufgrund dieses Einschlusskriteriums können die Ergebnisse nicht nur auf einzelne Gruppen, sondern für ganze Bevölkerungen transferiert werden. So konnte auch ein Selektionsbias bzgl. der innerhalb der Studien untersuchten Populationen weitgehend reduziert, wenn auch nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Da sich die Gesamtqualität eines systematischen Reviews aus der Qualität seiner Datenquellen speist, wurden nur qualitativ hochwertige Studien in die Grundgesamtheit, der zu untersuchenden Referenzen, aufgenommen. Daher ist es sehr wichtig konkrete Ein- und Ausschlusskriterien festzulegen und diese bei einer Qualitätskontrolle zu überprüfen, wie es auch in dieser Arbeit der Fall war. So können mögliche Aspekte, die zu Bias führen könnten, erfasst und benannt werden. Zur Qualitäts- und Bias-Kontrolle im Anschluss an den Screening-Prozess wurden die Bewertungskriterien, angelehnt an Cochrane [92], MORE [93] und SIGN [94], an die Rahmenbedingungen dieser systematischen Übersichtsarbeit angepasst.

Trotz methodisch korrekter Durchführung dieser systematischen Übersichtsarbeit sind einzelne Limitationen und Einschränkungen zu benennen, die in nachfolgenden Forschungsarbeiten verändert bzw. berücksichtigt werden sollten. Bereits im Vorfeld der Recherche wurde die ausschließliche Integration englischsprachiger Studien als Einschlusskriterium festgelegt. Dies führt zu einer besonders starken Berücksichtigung der Länder im anglo-amerikanischen sowie dem europäischen Raum. Südamerikanische, asiatische und afrikanische Populationen fanden nahezu keine Erwähnung. Die Integration z.B. französischer oder spanischer Quellen könnte hier ggf. zu einer Vervollständigung des Bildes beitragen.

Als Ausschlusskriterium galten Prozeduren wie perkutane koronare Interventionen bzw. Bypass-Operationen, die in vielen Studien, die Myokardinfarkte und die KHK untersuchten, mitgezählt wurden. Auf diese Weise wurden lediglich die Diagnosen erfasst und nicht die in diesem Umfeld durchgeführten Interventionen. Dies kann einerseits als Vorteil bzgl. der klaren Studienlage interpretiert werden, stellt andererseits jedoch den Grund für eine reduziertere Datenlage dar.

Ebenso stellen unvollständige oder ungenaue Angaben ein Problem dar. Zwar war es möglich, einige Autorinnen und Autoren schriftlich zu kontaktieren, jedoch war dies insbesondere bei älteren Publikationen nur teilweise erfolgreich. Dazu zählen auch unterschiedlich umfangreiche Definitionen von Myokardinfarkten und Diabetes Mellitus, wodurch die allgemeine Vergleichbarkeit reduziert wird [104, 123, 136].

Trotz des Peer-Review-Prinzips mit zwei Reviewerinnen und einer dritten, unabhängigen Reviewerin bei möglichen diskrepanten Entscheidungen, könnte es zu Fehlern im Screening-Prozess und fälschlichem Ausschluss einzelner relevanter Publikationen gekommen sein.

Aufgrund der Heterogenität der Studiendesigns war es nicht möglich eine Meta-Analyse der ausgewählten Studien und ihrer Daten durchzuführen. Zu unterschiedlich waren die Definitionen des Diabetes mellitus und des Myokardinfarktes, um eine vollständige Synopse zu erstellen. Daher bleiben die Ergebnisse dieser Arbeit qualitativ und überwiegend deskriptiv.

7.4 Studienimplikationen

7.4.1 Praxis

Die Prävalenz des Diabetes mellitus hat in den letzten Jahrzehnten stark zugenommen und auch für die kommenden Jahren werden steigende Fallzahlen angenommen [31]. Bei der Diabetesinzidenz zeichnet sich jedoch langsam ein stagnierender bzw. in vielen Ländern sogar sinkender Trend ab [38]. Hier sollte primärpräventiv weiter an der Aufklärung und Gesundheitsförderung zur Vorbeugung der Krankheit gearbeitet werden [164], um globale sinkende Tendenzen der Diabetesinzidenz zu erreichen.

Bei der Inzidenz von Myokardinfarkten in der diabetischen Bevölkerung gab es keinen eindeutig sinkenden Trend wie bei der Inzidenz des Diabetes mellitus. Wichtig ist hier vor allem die Gesundheitskompetenz der Patientinnen und Patienten mit Diabetes zu fördern und ein Bewusstsein für die Erkrankung und deren mögliche Folgen zu generieren [164, 166]. Darüber hinaus ist auch die Einstellung der Risikofaktoren von Bedeutung. Während Studien aus dem Ende des 20. Jahrhunderts besonders auf Hyperglykämie und Dyslipidämie als Risikofaktoren verweisen und die medikamentöse Einstellung anstreben [124, 129, 169], plädiert eine neuere Studie dafür, mehr Anreize für sportliche Betätigung zu schaffen. So können Personen mit Diabetes mit sehr hohem Maß an sportlicher Leistung (>3h starke Anstrengung/Woche) ihr kardiovaskuläres Risiko auf das einer sportlichen Person ohne Diabetes senken (HR 1,04 [0,62-1,74]) [136]. Eine weitere Studie konnte zeigen, dass das Risiko für Myokardinfarkte in der diabetischen Bevölkerung durch die Elimination bzw. Reduktion von Risikofaktoren so stark reduziert werden, dass es unterhalb des Risikos der nicht-diabetischen Bevölkerung liegt. Ohne Risikofaktoren lag das Risiko bei 0,84 (0,75-0,93) und selbst mit einem Risikofaktor war das Risiko der diabetischen Bevölkerung im Vergleich zur nicht-diabetischen Bevölkerung nur geringfügig erhöht (HR 1,11 [1,05-1,18]). Hier wurden der HbA1c und der systolische Blutdruck als einflussreiche Risikofaktoren hervorgehoben [170].

Bezüglich der Behandlung von Risikofaktoren berichten einige Studien von Unterschieden zwischen Frauen und Männern. Bei Frauen wurden teilweise weniger Medikamente verschrieben und Behandlungsziele weniger oft erreicht. Zudem gab es niedrigere Raten für Interventionen wie Koronarangiographien und Bypass-Operationen [146]. Bei der Einstellung der Risikofaktoren ist eine gleiche Behandlung von Frauen und Männern anzustreben.

7.4.2 Forschung

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass die Inzidenzraten und relativen Risiken von Myokardinfarkten in der diabetischen Bevölkerung höher sind als die der nicht-diabetischen Bevölkerung. Da die eingeschlossenen Studien jedoch hauptsächlich Industrienationen repräsentieren, kann keine Aussage zu Ländern mit mittlerem und niedrigem Einkommen getroffen werden. Diabetes mellitus ist in den letzten Jahrzehnten jedoch zu einer globalen Herausforderung geworden [31]. Um ein weltweites Bild der Inzidenzen zu erhalten, benötigt es mehr Untersuchungen in Schwellen- und Entwicklungsländern.

Aufgrund der Heterogenität der Studiendesigns der eingeschlossenen Studien war es nicht möglich eine quantitative Metaanalyse der Ergebnisse durchzuführen. Insbesondere die verschiedenen Definitionen des Myokardinfarktes trugen zur eingeschränkten Vergleichbarkeit der Studien bei. Hier wäre es sinnvoll eine einheitliche Definition zu entwickeln, die global eingesetzt werden kann, z.B. angelehnt an die ICD-Codes. Es sollte explizit erwähnt werden, ob die Personen kardiovaskulär vorerkrankt sind und wie viele kardiale Ereignisse während

des Beobachtungszeitraums gezählt werden. Darüber hinaus wäre eine größere Detailtiefe zur Angabe der Personen mit Diabetes, z.B. zu den Diabetes Typen oder der Dauer der Diabeteserkrankung für eine genauere Differenzierung wünschenswert.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit und während der gesamten Literaturrecherche fiel immer wieder die ausgeprägte Diskrepanz des relativen und absoluten Risikos für Myokardinfarkte zwischen Frauen und Männern auf. Es gibt bereits einige Studien, die sich mit dieser Fragestellung auseinandergesetzt haben und es gibt auch bereits einzelne Theorien zu den Ursachen [137, 138]. Eine abschließende Erklärung kann bislang aber nicht gegeben werden, sodass weiterer systematischer Forschungsbedarf zu diesem Aspekt erforderlich scheint.

7.5 Fazit

In der Zusammenfassung lassen sich folgende inhaltliche Aspekte aus den Ergebnissen der Arbeit ablesen, die auch die eingangs formulierte Forschungsfrage zu den Unterschieden der Myokardinfarktinzidenz in der diabetischen und nicht-diabetischen Population beantworten: Die Inzidenz von Myokardinfarkten ist in der diabetischen Bevölkerung im Vergleich zur nicht-diabetischen Bevölkerung durchgehend erhöht. Die Inzidenzraten sind bei den Männern mit Diabetes höher als bei den Frauen mit Diabetes, während die relativen Risiken bei den Frauen mit Diabetes stets größer sind als bei den Männern. Im ethnischen Vergleich weisen die asiatischen Länder geringere Inzidenzen und relative Risiken auf. Die höchsten Raten finden sich in der finnischen und US-amerikanischen Population, wobei aus den Studien nicht klar hervorgeht, ob die afroamerikanische oder kaukasische Bevölkerung stärker betroffen ist. Klare Erkenntnisse gibt es hingegen für die Dimension des Alters. Hier lässt sich feststellen, dass mit steigendem Alter das absolute Risiko ansteigt, während das relative Risiko für den Myokardinfarkt abnimmt. Uneinheitlich ist die Einschätzung des zeitlichen Verlaufs für die Inzidenz und das relative Risiko. In den neueren Studien wird tendenziell eine rückläufige Inzidenz beschrieben, während in älteren Studien auch ansteigende Raten dargestellt sind.

In methodischer Hinsicht stellten die äußerst heterogenen Rahmenbedingungen der vorliegenden Studien eine Herausforderung dar. Aufgrund der Heterogenität der Studiendesigns war die Durchführung einer Meta-Analyse der ausgewählten Studien und ihrer Daten nicht möglich. Bereits die Heterogenität der Ausgangslage in den verschiedenen Ländern mit oder ohne Datenbanken oder nationalen Registern macht eine Vergleichbarkeit überaus schwierig. Hinzu kommen großen Unterschiede in den Definitionen des Diabetes mellitus und des Myokardinfarktes. Die Vergleiche müssen daher differenziert betrachtet werden und in vielen Fällen ist daher kein direkter Vergleich möglich. Für die weitere Forschung unerlässlich sind daher einheitliche Definitionen des Krankheitsbildes und vergleichbare Populationen zur Klärung offener Fragen mit eindeutigeren Ergebnissen insb. hinsichtlich zeitlicher Trends und ethnischer Unterschiede.

8 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. International Diabetes Federation, *IDF Diabetes Atlas 9th Edition*. 2019.
2. Baumert, J., et al., *Gesunde Lebensjahre bei Personen mit und ohne Diabetes in Deutschland*. 2021(2): p. 46--53.
3. Deutsche Diabetes Gesellschaft and diabetes DE - Deutsche Diabetes-Hilfe, *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2021 - Die Bestandsaufnahme*. 2020: Mainz.
4. Icks, A., et al., *Differences in trends in estimated incidence of myocardial infarction in non-diabetic and diabetic people: Monitoring Trends and Determinants on Cardiovascular Diseases (MONICA)/Cooperative Health Research in the Region of Augsburg (KORA) registry*. *Diabetologia*, 2009. **52**(9): p. 1836-1841.
5. Larsson, S.C., et al., *Type 1 and type 2 diabetes mellitus and incidence of seven cardiovascular diseases*. *International Journal of Cardiology*, 2018. **262**: p. 66-70.
6. Read, S.H., et al., *Trends in incidence and case fatality of acute myocardial infarction, angina and coronary revascularisation in people with and without type 2 diabetes in Scotland between 2006 and 2015*. *Diabetologia*, 2019. **62**(3): p. 418-425.
7. Icks, A., et al., *Mortality after first myocardial infarction in diabetic and non-diabetic people between 1985 and 2009. The MONICA/KORA registry*. *Eur J Epidemiol*, 2014. **29**(12): p. 899-909.
8. Bauters, C., et al., *A systematic review and meta-regression of temporal trends in the excess mortality associated with diabetes mellitus after myocardial infarction*. *Int J Cardiol*, 2016. **217**: p. 109-21.
9. Gregg, E.W., et al., *Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010*. *N Engl J Med*, 2014. **370**(16): p. 1514-23.
10. Abi Khalil, C., et al., *Cause-specific mortality in diabetes: recent changes in trend mortality*. *Eur J Prev Cardiol*, 2012. **19**(3): p. 374-81.
11. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration, *The Effects of Diabetes on the Risks of Major Cardiovascular Diseases and Death in the Asia-Pacific Region*. *Diabetes Care*, 2003. **26**(2): p. 360-366.
12. Huxley, R., F. Barzi, and M. Woodward, *Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies*. *BMJ*, 2006. **332**(7533): p. 73-8.
13. Peters, S.A.E., R.R. Huxley, and M. Woodward, *Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events*. *Diabetologia*, 2014. **57**(8): p. 1542-1551.
14. Petersmann, A., et al., *Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus*. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 2019. **14**(S 02): p. S111-S118.
15. World Health Organisation, *Classification of Diabetes mellitus*. 2019: Geneva.
16. Nauck, M., et al., *Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2020*. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 2020. **15**(S 01): p. S9-S17.
17. Gerd Herold und Mitarbeiter, *Diabetes mellitus*, in *Innere Medizin*. 2017, Eigenverlag. p. 718-745.
18. World Health Organisation, *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes and its Complications*. 1999.
19. World Health Organisation, *Diabetes mellitus : report of a WHO Expert Committee*. 1965: Geneva.

20. World Health Organisation, *Diabetes mellitus : report of a WHO study group*, in *Technical Report Series 727*. 1985: Geneva.
21. World Health Organisation, *WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: second report*. 1980: Geneva.
22. Ahlqvist, E., et al., *Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables*. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018. **6**(5): p. 361-369.
23. Zaharia, O.P., et al., *Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study*. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019. **7**(9): p. 684-694.
24. Lansdown, A.J., et al., *Prevalence of ketoacidosis at diagnosis of childhood onset Type 1 diabetes in Wales from 1991 to 2009 and effect of a publicity campaign*. *Diabet Med*, 2012. **29**(12): p. 1506-9.
25. Choleau, C., et al., *Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in French children and adolescents*. *Diabetes Metab*, 2014. **40**(2): p. 137-42.
26. Dabelea, D., et al., *Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study*. *Pediatrics*, 2014. **133**(4): p. e938-45.
27. Whicher, C.A., S. O'Neill, and R.I.G. Holt, *Diabetes in the UK: 2019*. *Diabet Med*, 2020. **37**(2): p. 242-247.
28. Gedebjerg, A., et al., *Prevalence of micro- and macrovascular diabetes complications at time of type 2 diabetes diagnosis and associated clinical characteristics: A cross-sectional baseline study of 6958 patients in the Danish DD2 cohort*. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2018. **32**(1): p. 34-40.
29. Ogurtsova, K., et al., *IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017. **128**: p. 40-50.
30. Magliano, D.J., et al., *Trends in incidence of total or type 2 diabetes: systematic review*. *BMJ*, 2019. **366**: p. l5003.
31. International Diabetes Federation, *IDF Diabetes Atlas 10th Edition*. 2021: Brussels, Belgium.
32. Ogurtsova, K., et al., *IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022. **183**: p. 109118.
33. Joachim Rosenbauer, et al., *Diabetestypen sind nicht auf Altersgruppen beschränkt: Typ-1-Diabetes bei Erwachsenen und Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen*. *Journal of Health Monitoring*, 2019. **2**.
34. Robert Koch Institut, *Diabetes in Deutschland - Bericht der Nationalen Diabetes-Surveillance 2019*. 2019.
35. de Sousa-Uva, M., et al., *Trends in diabetes incidence from 1992 to 2015 and projections for 2024: A Portuguese General Practitioner's Network study*. *Prim Care Diabetes*, 2016. **10**(5): p. 329-33.
36. Green, A., et al., *Incidence, morbidity, mortality, and prevalence of diabetes in Denmark, 2000-2011: results from the Diabetes Impact Study 2013*. *Clin Epidemiol*, 2015. **7**: p. 421-30.
37. Boehme, M.W., et al., *Prevalence, incidence and concomitant co-morbidities of type 2 diabetes mellitus in South Western Germany--a retrospective cohort and case control study in claims data of a large statutory health insurance*. *BMC Public Health*, 2015. **15**: p. 855.
38. Magliano, D.J., et al., *Trends in the incidence of diagnosed diabetes: a multicountry analysis of aggregate data from 22 million diagnoses in high-income and middle-income settings*. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2021. **9**(4): p. 203-211.

39. Sattar, N., et al., *Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations With Cardiovascular and Mortality Risks*. *Circulation*, 2019. **139**(19): p. 2228-2237.
40. Mann, W.A., K.-H. Usadel, and P. Wahl, *Diabetes mellitus*, in *Duale Reihe Innere Medizin*. 2018, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart.
41. Paneni, F., et al., *Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I*. *European Heart Journal*, 2013. **34**(31): p. 2436-2443.
42. Groos, S., et al., *Qualitätssicherungsbericht 2018 Disease Management Programme in Nordrhein*. 2020, Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland: Köln.
43. Thygesen, K., et al., *Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)*. *European Heart Journal*, 2019. **40**(3): p. 237-269.
44. Brinkmann, C. and J. Schofer, *4. Allgemeine Definition des Myokardinfarkts 2018*. *Herz*, 2018. **43**(8): p. 681-688.
45. World Health Organisation and Expert Committee on Cardiovascular Diseases and Hypertension, *Hypertension and coronary heart disease : classification and criteria for epidemiological studies, first report of the Expert Committee on Cardiovascular Diseases and Hypertension [meeting held in Geneva from 13 to 18 October 1958]*. 1959, World Health Organization: Geneva.
46. World Health Organisation and International Society and Federation of Cardiology, *Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature*. *Circulation*, 1979. **59**(3): p. 607-9.
47. Thygesen, K., et al., *Universal definition of myocardial infarction*. *Circulation*, 2007. **116**(22): p. 2634-53.
48. Tunstall-Pedoe, H., et al., *MONICA monograph and multimedia sourcebook : world's largest study of heart disease, stroke, risk factors, and population trends 1979-2002 / edited by Hugh Tunstall-Pedoe ; prepared by Hugh Tunstall-Pedoe ... [et al.] with 64 other contributors for the WHO MONICA Project*. 2003, World Health Organization: Geneva.
49. Tunstall-Pedoe, H., et al., *Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents*. *Circulation*, 1994. **90**(1): p. 583-612.
50. Alpert, J.S. and K. Thygesen, *Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2000. **36**(3): p. 959-969.
51. Luepker, R.V., et al., *Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: a statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute*. *Circulation*, 2003. **108**(20): p. 2543-9.
52. Mendis, S., et al., *World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision*. *Int J Epidemiol*, 2011. **40**(1): p. 139-46.
53. Thygesen, K., et al., *Third universal definition of myocardial infarction*. *Eur Heart J*, 2012. **33**(20): p. 2551-67.

54. Collet, J.P., et al., *2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation*. Eur Heart J, 2020.
55. Ibanez, B., et al., *2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2018. **39**(2): p. 119-177.
56. Pieber, T.R., et al., *DEVOTE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality*. Diabetologia, 2018. **61**(1): p. 58-65.
57. Cosentino, F., et al., *2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD*. Eur Heart J, 2020. **41**(2): p. 255-323.
58. Andrade, P.J.N., et al., *Stent versus Coronary Artery Bypass Surgery in Multi-Vessel and Left Main Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Randomized Trials with Subgroups Evaluation*. Arq Bras Cardiol, 2019. **112**(5): p. 511-523.
59. The Emerging Risk Factors Collaboration, *Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies*. The Lancet, 2010. **375**(9733): p. 2215-2222.
60. Huxley, R.R., et al., *Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2015. **3**(3): p. 198-206.
61. Gnatiuc, L., et al., *Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies*. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2018. **6**(7): p. 538-546.
62. Gholap, N.N., et al., *Long-term mortality after acute myocardial infarction among individuals with and without diabetes: A systematic review and meta-analysis of studies in the post-reperfusion era*. Diabetes Obes Metab, 2017. **19**(3): p. 364-374.
63. Wang, H., et al., *Association between diabetes mellitus and the risk for major cardiovascular outcomes and all-cause mortality in women compared with men: a meta-analysis of prospective cohort studies*. BMJ Open, 2019. **9**(7): p. e024935.
64. Philip Mayer for Zurich-Basel Plant Science Center. *Guidelines for writing a Review Article*. 2009 22.10.2023]; Available from: https://www.researchgate.net/profile/Ljubomir-Jacic/post/How-to-write-a-review-paper/attachment/5f4336e68ce377e00016ec4a0/AS%3A927961607835648%401598254696106/download/guidelines_review_article.pdf.
65. Sambunjak D, Cumpston M, and Watts C. *Module 1: Introduction to conducting systematic reviews*. Cochrane Interactive Learning: Conducting an intervention review 2017 18.01.2023]; Available from: <https://training.cochrane.org/interactivelearning/module-1-introduction-conducting-systematic-reviews>.
66. Mulrow, C.D., *Rationale for systematic reviews*. Bmj, 1994. **309**(6954): p. 597-9.

67. Munn Z, et al., *Chapter 5: Systematic reviews of prevalence and incidence* in *JBI Manual for Evidence Synthesis*, Aromataris E and Munn Z, Editors. 2020, JBI.
68. Gulpinar, O. and A.G. Guclu, *How to write a review article?* Turk J Urol, 2013. **39**(Suppl 1): p. 44-8.
69. Khan, K.S., et al., *Five steps to conducting a systematic review*. J R Soc Med, 2003. **96**(3): p. 118-21.
70. Liberati, A., et al., *The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration*. BMJ, 2009. **339**: p. b2700.
71. Page, M.J., et al., *PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews*. BMJ, 2021. **372**: p. n160.
72. Richardson, W.S., et al., *The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions*. ACP Journal Club, 1995. **123**(3): p. A12.
73. Moher, D., et al., *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement*. BMJ, 2009. **339**: p. b2535.
74. Shamseer, L., et al., *Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation*. BMJ, 2015. **350**: p. g7647.
75. Narres, M., et al., *Incidence of myocardial infarction in people with diabetes compared to those without diabetes: a systematic review protocol*. Syst Rev, 2022. **11**(1): p. 89.
76. National Library of Medicine. *Medical Subject Headings (MeSH®) in MEDLINE®/PubMed®: A Tutorial*. 18.01.2023]; Available from: <https://www.nlm.nih.gov/bsd/disted/meshtutorial/introduction/02.html>.
77. University Libraries - The University of Toledo. *Guide to using Embase - an international biomedical and pharmaceutical database*. 05.09.2022 18.01.2023]; Available from: https://libguides.utoledo.edu/Embase_Guide/Emtree.
78. MIT Libraries. *Database Search Tips: Boolean operators*. 18.01.2023]; Available from: <https://libguides.mit.edu/c.php?g=175963&p=1158594>.
79. Porta, M., *Epidemiology*, in *A dictionary of epidemiology*. 2014, Oxford University Press.
80. Jernigan, D.B. *Principles of Epidemiology in Public Health Practice: Lesson 3 Measures of Risk: Section 2 Morbidity Frequency Measures*. Principles of Epidemiology in Public Health Practice, Third Edition: An Introduction to Applied Epidemiology and Biostatistics 2012 18.05.2012 18.01.2023]; Available from: <https://www.cdc.gov/csels/dsepd/ss1978/lesson3/section2.html>.
81. Porta, M., *Prevalence*, in *A dictionary of epidemiology*. 2014, Oxford University Press.
82. Porta, M., *Incidence*, in *A dictionary of epidemiology*. 2014, Oxford University Press.
83. Porta, M., *Cumulative Incidence*, in *A dictionary of epidemiology*. 2014, Oxford University Press.
84. Porta, M., *Incidence Rate*, in *A dictionary of epidemiology*. 2014, Oxford University Press.
85. Jernigan, D.B. *Principles of Epidemiology in Public Health Practice: Lesson 3 Measures of Risk: Section 5: Measures of Association*. Principles of Epidemiology in Public Health Practice, Third Edition: An Introduction to Applied Epidemiology and Biostatistics 2012 18.05.2012 18.01.2023]; Available from: <https://www.cdc.gov/csels/dsepd/ss1978/lesson3/section5.html>.

86. Porta, M., *Relative Risk*, in *A dictionary of epidemiology*. 2014, Oxford University Press.
87. Jernigan, D.B. *Principles of Epidemiology in Public Health Practice: Lesson 3 Measures of Risk: Section 6: Measures of Public Health Impact*. Principles of Epidemiology in Public Health Practice, Third Edition: An Introduction to Applied Epidemiology and Biostatistics 2012 18.05.2012 18.01.2023]; Available from: <https://www.cdc.gov/csels/dsepd/ss1978/lesson3/section6.html>.
88. Porta, M., *Attributable Fraction*, in *A dictionary of epidemiology*. 2014, Oxford University Press.
89. Porta, M., *Standardization*, in *A dictionary of epidemiology*. 2016, Oxford University Press.
90. Porta, M., *Adjustment*, in *A dictionary of epidemiology*. 2014, Oxford University Press.
91. Ouzzani, M., et al., *Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews*. Syst Rev, 2016. **5**(1): p. 210.
92. Ryan, R., et al. *Cochrane Consumers and Communication group Study Quality Guide*. CCCG. 2013 18.01.2023]; Available from: <http://cccrq.cochrane.org/author-resources>.
93. Shamliyan, T., et al., *Development and Implementation of the Standards for Evaluating and Reporting Epidemiologic Studies on Chronic Disease Incidence or Prevalence*. American Journal of Public Health Research, 2013. **1**(7): p. 183-190.
94. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses*. 2014 18.01.2023]; Available from: <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>.
95. Ryan, R., et al. *Cochrane Consumers and Communication Group Data extraction template for included studies*. 2016 November 29th 2016 18.01.2023]; Available from: <http://cccrq.cochrane.org/author-resources>.
96. Karter, A.J., et al., *Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes registry*. The American Journal of Medicine, 2001. **111**(1): p. 1-9.
97. Lowel, H., et al., *The population-based acute myocardial infarction (AMI) registry of the MONICA/KORA study region of Augsburg*. Gesundheitswesen, 2005. **67 Suppl 1**: p. S31-7.
98. Bruno, G., et al., *Changes over time in the prevalence and quality of care of type 2 diabetes in Italy: the Casale Monferrato surveys, 1988 and 2000*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2008. **18**(1): p. 39-45.
99. van't Riet, E., et al., *The Diabetes Pearl: Diabetes biobanking in The Netherlands*. BMC Public Health, 2012. **12**: p. 949.
100. Wagener, D.K., et al., *The Pittsburgh study of insulin-dependent diabetes mellitus. Risk for diabetes among relatives of IDDM*. Diabetes, 1982. **31**(2): p. 136-44.
101. Wannamethee, S.G., et al., *Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors*. Arch Intern Med, 2011. **171**(5): p. 404-10.
102. Wright, A.K., et al., *Cardiovascular Risk and Risk Factor Management in Type 2 Diabetes Mellitus*. Circulation, 2019. **139**(24): p. 2742-2753.
103. Barengo, N.C., et al., *The diabetes-cardiovascular risk paradox: results from a Finnish population-based prospective study*. Eur Heart J, 2008. **29**(15): p. 1889-95.

104. de Jong, M., M. Woodward, and S.A.E. Peters, *Diabetes, Glycated Hemoglobin, and the Risk of Myocardial Infarction in Women and Men: A Prospective Cohort Study of the UK Biobank*. *Diabetes Care*, 2020. **43**(9): p. 2050-2059.
105. Laxy, M., et al., *Performance of the UKPDS Outcomes Model 2 for Predicting Death and Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus from a German Population-Based Cohort*. *Pharmacoeconomics*, 2019. **37**(12): p. 1485-1494.
106. Fujishima, M., et al., *Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan: The Hisayama Study*. *Diabetes*, 1996. **45 Suppl 3**: p. S14-6.
107. Pagano, E., et al., *Prediction of mortality and major cardiovascular complications in type 2 diabetes: External validation of UK Prospective Diabetes Study outcomes model version 2 in two European observational cohorts*. *Diabetes Obes Metab*, 2021. **23**(5): p. 1084-1091.
108. Schramm, T.K., et al., *Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people*. *Circulation*, 2008. **117**(15): p. 1945-54.
109. Matuleviciene-Anangen, V., et al., *Glycaemic control and excess risk of major coronary events in persons with type 1 diabetes*. *Heart*, 2017. **103**(21): p. 1687-1695.
110. Millett, E.R.C., S.A.E. Peters, and M. Woodward, *Sex differences in risk factors for myocardial infarction: cohort study of UK Biobank participants*. *BMJ*, 2018. **363**: p. k4247.
111. Pambianco, G., et al., *The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience*. *Diabetes*, 2006. **55**(5): p. 1463-9.
112. Liu, F., et al., *Association of fasting glucose levels with incident atherosclerotic cardiovascular disease: An 8-year follow-up study in a Chinese population*. *J Diabetes*, 2017. **9**(1): p. 14-23.
113. Haffner, S.M., et al., *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction*. *N Engl J Med*, 1998. **339**(4): p. 229-34.
114. Juutilainen, A., et al., *Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk*. *Diabetes Care*, 2004. **27**(12): p. 2898-904.
115. Tancredi, M., et al., *Glycaemic control and excess risk of major coronary events in patients with type 2 diabetes: a population-based study*. *Open Heart*, 2019. **6**(2): p. e000967.
116. Hyvarinen, M., et al., *The impact of diabetes on coronary heart disease differs from that on ischaemic stroke with regard to the gender*. *Cardiovasc Diabetol*, 2009. **8**: p. 17.
117. Kanaya, A.M., et al., *Heterogeneity of diabetes outcomes among asians and pacific islanders in the US: the diabetes study of northern california (DISTANCE)*. *Diabetes Care*, 2011. **34**(4): p. 930-7.
118. Adeniyi, A., et al., *Incidence and risk factors for cardiovascular disease in African Americans with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study*. *J Natl Med Assoc*, 2002. **94**(12): p. 1025-35.
119. Vimalananda, V.G., et al., *The influence of sex on cardiovascular outcomes associated with diabetes among older black and white adults*. *J Diabetes Complications*, 2014. **28**(3): p. 316-22.

120. Schraer, C.D., et al., *Diabetes complications and mortality among Alaska natives: 8 Years of observation*. *Diabetes Care*, 1997. **20**(3): p. 314-321.
121. Mondesir, F.L., et al., *Diabetes, diabetes severity, and coronary heart disease risk equivalence: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS)*. *Am Heart J*, 2016. **181**: p. 43-51.
122. Carson, A.P., et al., *Declines in coronary heart disease incidence and mortality among middle-aged adults with and without diabetes*. *Ann Epidemiol*, 2014. **24**(8): p. 581-7.
123. Saito, I., et al., *Diabetes and the risk of coronary heart disease in the general Japanese population: the Japan Public Health Center-based prospective (JPHC) study*. *Atherosclerosis*, 2011. **216**(1): p. 187-91.
124. Folsom, A.R., et al., *A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose, and diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. *Diabetes Care*, 1997. **20**(6): p. 935-42.
125. Karter, A.J., et al., *Ethnic disparities in diabetic complications in an insured population.[Erratum appears in JAMA 2002 Jul 3;288(1):46]*. *JAMA*, 2002. **287**(19): p. 2519-27.
126. Ballotari, P., et al., *Sex Differences in the Effect of Type 2 Diabetes on Major Cardiovascular Diseases: Results from a Population-Based Study in Italy*. *Int J Endocrinol*, 2017. **2017**: p. 6039356.
127. Pajunen, P., et al., *Myocardial infarction in diabetic and non-diabetic persons with and without prior myocardial infarction: the FINAMI Study*. *Diabetologia*, 2005. **48**(12): p. 2519-24.
128. Vestberg, D., et al., *Body mass index as a risk factor for coronary events and mortality in patients with type 1 diabetes*. *Open Heart*, 2018. **5**(1): p. e000727.
129. Rosengren, A., et al., *Impact of cardiovascular risk factors on coronary heart disease and mortality among middle aged diabetic men: a general population study*. *BMJ*, 1989. **299**(6708): p. 1127-31.
130. Lehto, S., et al., *Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM*. *Diabetes*, 1997. **46**(8): p. 1354-9.
131. Rautio, A., et al., *Favourable trends in the incidence and outcome of myocardial infarction in nondiabetic, but not in diabetic, subjects: findings from the MONICA myocardial infarction registry in northern Sweden in 1989-2000*. *J Intern Med*, 2005. **258**(4): p. 369-77.
132. Okasha, M., *Interpretation epidemiologischer Daten*. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*, 2009(05/2009): p. 215-217.
133. Division of Cancer Prevention and Control, C.f.D.C.a.P. *Incidence and Death Rates*. 2022 June 6, 2022 18.01.2023]; Available from: https://www.cdc.gov/cancer/uscs/technical_notes/stat_methods/rates.htm#:~:text=Crude%20rates%20are%20influenced%20by,cancers%20increase%20with%20increasing%20age.
134. Rawshani, A., et al., *Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study*. *The Lancet*, 2018. **392**(10146): p. 477-486.
135. Piepoli, M.F., et al., *2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*. *European Heart Journal*, 2016. **37**(29): p. 2315-2381.
136. Moe, B., et al., *The adverse association of diabetes with risk of first acute myocardial infarction is modified by physical activity and body mass index: prospective data from the HUNT Study, Norway*. *Diabetologia*, 2015. **58**(1): p. 59-66.

137. Woodward, M., S.A. Peters, and R.R. Huxley, *Diabetes and the Female Disadvantage*. *Women's Health*, 2015. **11**(6): p. 833-839.
138. Maric-Bilkan, C., *Sex differences in micro- and macro-vascular complications of diabetes mellitus*. *Clin Sci (Lond)*, 2017. **131**(9): p. 833-846.
139. Colhoun, H., *Coronary heart disease in women: why the disproportionate risk?* *Curr Diab Rep*, 2006. **6**(1): p. 22-8.
140. Anand, S.S., et al., *Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study*. *Eur Heart J*, 2008. **29**(7): p. 932-40.
141. Mendelsohn, M.E. and R.H. Karas, *The protective effects of estrogen on the cardiovascular system*. *N Engl J Med*, 1999. **340**(23): p. 1801-11.
142. Barrett-Connor, E., *The Rancho Bernardo Study: 40 years studying why women have less heart disease than men and how diabetes modifies women's usual cardiac protection*. *Glob Heart*, 2013. **8**(2).
143. Jousilahti, P., et al., *Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland*. *Circulation*, 1999. **99**(9): p. 1165-72.
144. Eapen, Z.J., et al., *Current quality of cardiovascular prevention for Million Hearts: an analysis of 147,038 outpatients from The Guideline Advantage*. *Am Heart J*, 2014. **168**(3): p. 398-404.
145. Kramer, H.U., et al., *Gender disparities in diabetes and coronary heart disease medication among patients with type 2 diabetes: results from the DIANA study*. *Cardiovascular Diabetology*, 2012. **11**.
146. Regensteiner, J.G., et al., *Sex Differences in the Cardiovascular Consequences of Diabetes Mellitus: A Scientific Statement From the American Heart Association*. *Circulation*, 2015. **132**(25): p. 2424-47.
147. Arora, S., et al., *Twenty Year Trends and Sex Differences in Young Adults Hospitalized With Acute Myocardial Infarction*. *Circulation*, 2019. **139**(8): p. 1047-1056.
148. Ding, E.L., et al., *Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. *JAMA*, 2006. **295**(11): p. 1288-99.
149. Logue, J., et al., *Do men develop type 2 diabetes at lower body mass indices than women?* *Diabetologia*, 2011. **54**(12): p. 3003-6.
150. Bertram, M.Y. and T. Vos, *Quantifying the duration of pre-diabetes*. *Aust N Z J Public Health*, 2010. **34**(3): p. 311-4.
151. Ahn, S.V., et al., *Sex difference in the effect of the fasting serum glucose level on the risk of coronary heart disease*. *J Cardiol*, 2018. **71**(2): p. 149-154.
152. Peters, S.A., R.R. Huxley, and M. Woodward, *Comparison of the sex-specific associations between systolic blood pressure and the risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of 124 cohort studies, including 1.2 million individuals*. *Stroke*, 2013. **44**(9): p. 2394-401.
153. Mongraw-Chaffin, M.L., et al., *The sex-specific association between BMI and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of 95 cohorts with 1.2 million participants*. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2015. **3**(6): p. 437-449.
154. Heidemann, C. and C. Scheidt-Nave, *Prevalence, Incidence and mortality of diabetes mellitus in adults in Germany*. *Journal of Health Monitoring*, 2017. **2**.
155. Welin, L., et al., *Hyperinsulinaemia is not a major coronary risk factor in elderly men. The study of men born in 1913*. *Diabetologia*, 1992. **35**(8): p. 766-70.

156. Kuusisto, J., et al., *Non-insulin-dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects*. Stroke, 1994. **25**(6): p. 1157-64.
157. Lundberg, V., et al., *Diabetes as a risk factor for myocardial infarction: population and gender perspectives*. J Intern Med, 1997. **241**(6): p. 485-92.
158. Laakso, M., et al., *Does NIDDM increase the risk for coronary heart disease similarly in both low- and high-risk populations?* Diabetologia, 1995. **38**(4): p. 487-93.
159. Nilsson, P.M., et al., *Smoking as an independent risk factor for myocardial infarction or stroke in type 2 diabetes: a report from the Swedish National Diabetes Register*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2009. **16**(4): p. 506-12.
160. Bragg, F., et al., *Association Between Diabetes and Cause-Specific Mortality in Rural and Urban Areas of China*. JAMA, 2017. **317**(3): p. 280-289.
161. Pradeepa, R. and V. Mohan, *Prevalence of type 2 diabetes and its complications in India and economic costs to the nation*. Eur J Clin Nutr, 2017. **71**(7): p. 816-824.
162. Agardh, E., et al., *Type 2 diabetes incidence and socio-economic position: a systematic review and meta-analysis*. Int J Epidemiol, 2011. **40**(3): p. 804-18.
163. Schultz, W.M., et al., *Socioeconomic Status and Cardiovascular Outcomes: Challenges and Interventions*. Circulation, 2018. **137**(20): p. 2166-2178.
164. Jackson, C.A., et al., *Area-based socioeconomic status, type 2 diabetes and cardiovascular mortality in Scotland*. Diabetologia, 2012. **55**(11): p. 2938-45.
165. Magnani, J.W., et al., *Health Literacy and Cardiovascular Disease: Fundamental Relevance to Primary and Secondary Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association*. Circulation, 2018. **138**(2): p. e48-e74.
166. Odgers-Jewell, K., et al., *Effectiveness of group-based self-management education for individuals with Type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses and meta-regression*. Diabet Med, 2017. **34**(8): p. 1027-1039.
167. Yu, J., et al., *A Markov Model of the Cost-Effectiveness of Pharmacist Care for Diabetes in Prevention of Cardiovascular Diseases: Evidence from Kaiser Permanente Northern California*. Journal of Managed Care Pharmacy, 2013. **19**(2): p. 102-114.
168. Varndal, T., et al., *Validating Acute Myocardial Infarction Diagnoses in National Health Registers for Use as Endpoint in Research: The Tromso Study*. Clin Epidemiol, 2021. **13**: p. 675-682.
169. Uusitupa, M.I., et al., *Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic and non-diabetic subjects*. Diabetologia, 1993. **36**(11): p. 1175-84.
170. Rawshani, A., et al., *Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2018. **379**(7): p. 633-644.

Alle Internetquellen letztmalig überprüft am 27.10.2023

9 Anhang

Strategie der Literaturrecherche

Database	Results 09.11.2017	Update 20.04.2021
Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present	6990	1827 (Total 8215)
Embase 1974 to 2017 Week 45 1974 to 2021 April 19 - 20.04.2021	6381	2047 (Total 8088)
LILACS - Last update: Sept., 11th., 2017	385	107 (Total 490)
Total	13756	3981 (Total 16793)
Total after deduplication	8316	2600 (Total 10916)

Tab. 1: Search strategy Myocardial Infarction (Date of search: 09.11.2017 / 20.04.2021)

Medline

Population

1. Diabetes Mellitus/
2. Diabetes Mellitus, Type 1/
3. Diabetes Mellitus, Type 2/
4. diabet*.tw.
5. (IDDM or NIDDM or T1D? or T2D?).tw.
6. or/1-5

Complications/Outcomes (MI)

7. exp Myocardial Infarction/
8. (heart infarct* or heart attack?).tw.
9. myocardial infarct*.tw.
10. ((cardiovascular or coronary) adj (disease or event? or accident?)).tw.
11. (coronary artery disease? or coronary heart disease?).tw.
12. or/7-11

Studydesigns/Epidemiology

13. exp Myocardial Infarction/ep,et
14. Coronary Disease/ep,et
15. epidemiolog*.tw.
16. (inciden* adj3 (heart infarct* or heart attack? or myocardial infarct*)).tw.
17. (inciden* adj3 ((cardiovascular or coronary) adj (disease or event? or accident?))).tw.
18. ((follow or followed) adj6 (population or cohort? or study or year? or prospectiv* or retrospectiv* or long*)).tw.

19. ((population or community) adj based).tw.
20. ((prospectiv* or retrospectiv* or historical) adj3 stud*).tw.
21. diabetic population?.tw.
22. cohort?.tw.
23. (survey? adj6 (health or national or population or community)).tw.
24. ((nation* or administrat* or worldwide or multinational or state or states or region* or geograph*) adj8 (database or health or survey or statistic* or record? or study or claims or sample or survey? or data or register? or registr*)).tw.
25. or/13-24

Measures of outcomes/analyses

26. Incidence/
27. exp Survival Analysis/
28. incidence?.tw.
29. (relative risk? or risk ratio? or RR or RRs or hazard ratio? or HR or HRs or odds ratio? or ORs).tw.
30. ((rate or rates) adj4 (myocard* or infarct*)).tw.
31. or/26-30
32. 6 and 12 and 25 and 31

Exclusion of trials, genetics, animals, interventions...

33. (randomized controlled trial or controlled clinical trial or comment or letter or editorial or case reports).pt.
34. 32 not 33
35. exp animals/ not humans/
36. 34 not 35
37. (trial or randomi*).ti.
38. 36 not 37
39. ((coronary or cardiac or hand or obesity or cerebrovascular or gynecologic or bypass or heart or bariatric or vascular or neurological or cancer or orthopaedic or thoracic or revasculari?ation or spine or vitreoretinal) adj surgery).ti.
40. 38 not 39
41. (genetic* or gene? or postoperativ* or hiv or hepatitis or pulmonary or bladder or urinary or catheter* or acromegaly or skin or dermatitis or sleep* or erectile or guideline? or molecule? or arthritis or valve? or atrial or arterectomy or endarterectomy or colonoscopy or parkinson* or carotid or fish or prostat* or radiation or hyperthyroid* or periodont* or chocolate or transplant* or pregnanc* or pregnant or psoriasis or epilep* or inflammat* or gout or pneumoni* or fatty liver or ejection fraction or biomarker* or anxiety or bleeding or helicobacter or cell? or osteoarthritis or statin? or warfarin or sulfonyl* or sulphonyl* or dipeptidyl or SGLT* or glucagon or pioglitazone or vildagliptin or aspirin or sodium glucose or dpp-4 or beta block* or antibod* or sitagliptin or dapagliflozin or cocaine or androgen or asthma* or polymorphi* or bromocriptine or tinnitus or imaging or immune or visual or meat or endoscop* or vitamin or cortisol or hysterectom* or fungal or acid or hearing or necrosis or homocystein* or cytokine* or optic* or prasugrel or clopidogrel or infectio* or adenoma? or ezetimibe or dairy or radiotherapy or retinal vein or glomerular or polymer or polycystic or iodine or steroid or eluting or systolic or proton or ventricular or perioperativ* or thyroid or inhibitor? or vaccine? or maternal or peptide? or suicid* or galectin or restless or antihypertens* or fibrin* or hormon? or tissue or claudication or cataract or lung or emergenc* or ambulance or subtype* or troponin or aortic or extracell* or grafting or nephrolithiasis or craniopharyng* or intelligence or

atherectomy or corneal or tooth or teeth or septic* or syncop* or oxygen or glaucoma or clipping or mitochondrial or rodent? or mice or rats or antipsyc* or pituitary or vasculitis or gravis or gastrectom* or defibrillat* or neck or testosterone or headache or hypnoti* or dabigatran or Alzheimer* or earthquake or antenatal or skelet* or colectom* or pollution or sweet* or fatty acid? or miscarr* or retinoblast* or ankylosing or thiazoli* or amino* or pitavastatin or mammary or growth factor or brachial or arteriopath* or personality or fistula or tracheal or leptin or adipocytokin* or thrombolysis or hyponatrem* or virus or viral or influenza or migraine or COPD or esophag* or cholangitis or irritable or tuberculos* or infertil* or leucocyt* or herpes or genotype? or cliostazol or poisoning or mannitol or lupus or orlistat or delirium or calcium or white matter or wound? or incontinen* or antithrombo* or valsartan or doppler or apolipoprotein or hyperparathyroid* or heart rate or injection? or sarcopen* or schizophren* or saturated fat? or sepsis or dental or aliskiren or vertigo or an?emia or hand grip or graft or aorta or hypothyroid* or prescription? or nocturia or palsy or oedema or edema or contracept* or ramipril or estrogen or transcatheter or fat intake or leuko* or exenatide or arthroplast* or dengue or moyamoya or rotator or neoplas* or pancreatitis or ticagrelor or fertility or deep vein or prosomastatin or nasal or PubMed or magnesium or glioblastom* or pacemaker? or saxagliptin or ventilation or tracheostom* or balloon or knee or leukemia or shoulder or staphylococcus or cancer survivor* or grip strenght or antioxidan* or vision loss or amnesia or algorithm? or surgical complication? or bariatric or grafts or lymphocyt* or cocoa or oophorectom* or laparosco* or yoga or antiretroviral or enteral or gastritis or gylburide or fever or endocarditis or aflibercept or fibromyalgia or hydrocephalus or cervical or atorvastatin or ranibizumab or myopia or hip replace* or hip fracture? or alopecia or breast cancer or allopurinol or splenectomy or retinal vessel? or television or nifedipine or readmission? or fenofibrate or polypharma* or rheumat* or potassium or interleukin or urokinase or disturb* or cognitive test or atrophy or spinal cord or polyphenol* or zolpidem or mastectom* or enzym* or cilostazol or ovarian or colorectal or abuse or bowel or colesevelam or mutation? or duloxetine or transaminase or methotrexate or shock or height or stiffness or discectomy or scoliosis or rosiglitazone or case series or duloxetine or neurosurgery or diarrhoea or cyst? or chagas or sibling or pyrexia or dysphagia or ABCD2 or hydroxy* or psychiatri* or transfusion? or metalloproteinase? or h?ematuria or admission? or percutaneous or bipolar disorder? or prosomatostatin or nonadherence or oral or h?emodialysis or willebrand or birth weight or proteinuria or phospholipase or osteoglycin or opium or pemphigoid or multiple sclerosis or heavy drink* or glucitol or perfusion or angioplasty or manganese or estradiol or bilirubin or earlobe? or coffee or CABG or vertebral fracture? or hyperuricemi* or hypotherm* or statement or highway? or revasculari?ation? or dizziness or butter or laryngotrach* or tracheostom* or intravenous or neurotroph* or novel marker? or acute kidney injur* or an?esthe* or interarm or multivitamin* or liraglutide or lixisenatide or chili or treatment failure? or gallbladder or elbow? or gastrointestin* or recanali?atio* or down syndrome or empagliflozin or case stud* or radius fracture? or tv viewing or glyburide or peritoneal dialysis or glibenclamide or prenatal or semen or poststroke or kidney recipient? or contamination or menarche or kidney biopsy or lymphoma or recommendation? or pancreatic cancer or pesticide? or preeclampsia or renal failure or terrorist? or organic food or endotracheal or cooking or anorexia or celiac or febusostat or aldosteronism or toothbrush* or glomerulonephr* or kidney stone? or vasospastic angina or methylation or hyperfiltration or sudden cardiac death? or diagnostic error? or immunosupress* or ramadan or sexual violence or zeaxanthin or arsenic or herbal or psoria* or osteomyelitis or hidradenitis or deafness or panic disorder? or bisphenol or byphenyl? or rosacea or linagliptin or fried food? or steatohepatitis or weather or resveratrol or h?emochromatosis or phone based intervention? or severe mental illness* or language barriers or nurse facilitated intervention or biliary cirrhosis or polyneuropath* or venous thromboembolism? or hashimoto thyroid* or retinal artery occlusion or insulin secretagogues or potato or rhinitis or vertebral artery or myocardial deformation? or interdental or visfatin or

stillbirth or peglispro or whole grain? or reperfusion therapy or digoxin or preterm birth? or diverticul* or insomnia or olmesartan or NSAID? or p wave or t wave or pressure ulcer? or renal replacement therap* or nephrotoxicity or gallstones or methionine or stoma or bioresorbable or rehospitali? or tuberous sclerosis or breast reconstruction? or retinal vascular caliber or retinal arteriolar caliber or treatment resistant hypertension or constipation or thermoregulat* or cilxetil or autopsy or betel nut? or snoring or pravastatin or mammography or binge drinking or fine particles or trials or bone mineral density or sirolimus or paclitaxel or stents or erythrocyte* or breast feeding or cardiact stress testing or eplerenone or inhaled insulin or treadmill testing or shift work* or stent or ivabradine or metoprolol or sarcoidosis or incretin or dust or amalgam or arterial injur* or surgical mortality).ti.

42. 40 not 41

FOR UPDATE:

40 not 41

(20171* or 2018* or 2019* or 202*).dt.

42 and 43

remove duplicates from 44

Embase

Population/Risk Factor

1. diabetes mellitus/
2. insulin dependent diabetes mellitus/
3. non insulin dependent diabetes mellitus/
4. diabet*.tw.
5. (IDDM or NIDDM or T1D? or T2D?).tw.
6. or/1-5

Complications/Outcomes (MI)

7. heart infarction/
8. (heart infarct* or heart attack?).tw.
9. myocardial infarct*.tw.
10. ((cardiovascular or coronary) adj (disease or event? or accident?)).tw.
11. (coronary artery disease? or coronary heart disease?).tw.
12. or/7-11

Studydesigns/Epidemiology

13. heart infarction/ep
14. coronary artery disease/ep
15. epidemiolog*.tw.
16. (inciden* adj3 (heart infarct* or heart attack? or myocardial infarct*)).tw.

17. (inciden* adj3 ((cardiovascular or coronary) adj (disease or event? or accident?)).tw.
18. ((follow or followed) adj6 (population or cohort? or study or year? or prospectiv* or retrospectiv* or long*)).tw.
19. ((population or community) adj based).tw.
20. ((prospectiv* or retrospectiv* or historical) adj3 stud*).tw.
21. diabetic population?.tw.
22. cohort?.tw.
23. (survey? adj6 (health or national or population or community)).tw.
24. ((nation* or administrat* or worldwide or multinational or state or states or region* or geograph*) adj8 (database or health or survey or statistic* or record? or study or claims or sample or survey? or data or register? or registr*)).tw.
25. or/13-24

Measures of outcomes/analyses

26. incidence/
27. survival analysis/
28. incidence?.tw.
29. (relative risk? or risk ratio? or RR or RRs or hazard ratio? or HR or HRs or odds ratio? or ORs).tw.
30. ((rate or rates) adj4 (myocard* or infarct*)).tw.
31. or/26-30
32. 6 and 12 and 25 and 31
33. limit 32 to embase

Exclusion of trials, genetics, animals, interventions...

34. randomized controlled trial/ or double blind procedure/ or case report/
35. 33 not 34
36. (trial? or randomi*).ti.
37. 35 not 36
38. (comment or letter or editorial or conference).pt.
39. 37 not 38
40. ((coronary or cardiac or hand or obesity or cerebrovascular or gynecologic or bypass or heart or bariatric or vascular or neurological or cancer or orthopaedic or thoracic or revasculari?ation or spine or vitreoretinal) adj surgery).ti.
41. 39 not 40
42. (genetic* or gene? or postoperativ* or hiv or hepatitis or pulmonary or bladder or urinary or catheter* or acromegaly or skin or dermatitis or sleep* or erectile or guideline? or molecule? or arthritis or valve? or atrial or arterectomy or endarterectomy or colonoscopy or parkinson* or carotid or fish or prostat* or radiation or hyperthyroid* or periodont* or chocolate or transplant* or pregnanc* or pregnant or psoriasis or epilep* or inflammat* or gout or pneumoni* or fatty liver or ejection fraction or biomarker* or anxiety or bleeding or helicobacter or cell? or osteoarthritis or statin? or warfarin or sulfonyl* or sulphonyl* or dipeptidyl or SGLT* or glucagon or pioglitazone or vildagliptin or aspirin or sodium glucose or dpp-4 or beta block* or antibod* or sitagliptin or dapagliflozin or cocaine or androgen or asthma* or polymorphi* or bromocriptine or tinnitus or imaging or immune or visual or meat or endoscop* or vitamin or cortisol or hysterectom* or fungal or acid or hearing or necrosis or homocystein* or cytokine* or optic* or prasugrel or clopidogrel or infectio* or adenoma? or ezetimibe or dairy or radiotherapy or retinal vein or glomerular or polymer or polycystic or iodine or steroid or eluting or systolic or proton or ventricular

or perioperativ* or thyroid or inhibitor? or vaccine? or maternal or peptide? or suicid* or galectin or restless or antihypertens* or fibrin* or hormon? or tissue or claudication or cataract or lung or emergenc* or ambulance or subtype* or troponin or aortic or extracell* or grafting or nephrolithiasis or craniopharyng* or intelligence or atherectomy or corneal or tooth or teeth or septic* or syncop* or oxygen or glaucoma or clipping or mitochondrial or rodent? or mice or rats or antipsyc* or pituitary or vasculitis or gravis or gastrectom* or defibrillat* or neck or testosterone or headache or hypnoti* or dabigatran or Alzheimer* or earthquake or antenatal or skelet* or colectom* or pollution or sweet* or fatty acid? or miscarr* or retinoblast* or ankylosing or thiazoli* or amino* or pitavastatin or mammary or growth factor or brachial or arteriopath* or personality or fistula or tracheal or leptin or adipocytokin* or thrombolysis or hyponatrem* or virus or viral or influenza or migraine or COPD or esophag* or cholangitis or irritable or tuberculos* or infertil* or leucocyt* or herpes or genotype? or cliostalzol or poisoning or mannitol or lupus or orlistat or delirium or calcium or white matter or wound? or incontinen* or antithrombo* or valsartan or doppler or apolipoprotein or hyperparathyroid* or heart rate or injection? or sarcopen* or schizophren* or saturated fat? or sepsis or dental or aliskiren or vertigo or an?emia or hand grip or graft or aorta or hypothyroid* or prescription? or nocturia or palsy or oedema or edema or contracept* or ramipril or estrogen or transcatheter or fat intake or leuko* or exenatide or arthroplast* or dengue or moyamoya or rotator or neoplas* or pancreatitis or ticagrelor or fertility or deep vein or prosomastatin or nasal or PubMed or magnesium or glioblastom* or pacemaker? or saxagliptin or ventilation or tracheostom* or balloon or knee or leukemia or shoulder or staphylococcus or cancer survivor* or grip strenght or antioxidan* or vision loss or amnesia or algorithm? or surgical complication? or bariatric or grafts or lymphocyt* or cocoa or oophorectom* or laparosco* or yoga or antiretroviral or enteral or gastritis or gylburide or fever or endocarditis or aflibercept or fibromyalgia or hydrocephalus or cervical or atorvastatin or ranibizumab or myopia or hip replace* or hip fracture? or alopecia or breast cancer or allopurinol or splenectomy or retinal vessel? or television or nifedipine or readmission? or fenofibrate or polypharma* or rheumat* or potassium or interleukin or urokinase or disturb* or cognitive test or atrophy or spinal cord or polyphenol* or zolpidem or mastectom* or enzym* or cilostazol or ovarian or colorectal or abuse or bowel or colesevelam or mutation? or duloxetine or transaminase or methotrexate or shock or height or stiffness or discectomy or scoliosis or rosiglitazone or case series or duloxetine or neurosurgery or diarrhoea or cyst? or chagas or sibling or pyrexia or dysphagia or ABCD2 or hydroxy* or psychiatri* or transfusion? or metalloproteinase? or h?ematuria or admission? or percutaneous or bipolar disorder? or prosomatostatin or nonadherence or oral or h?emodialysis or willebrand or birth weight or proteinuria or phospholipase or osteoglycin or opium or pemphigoid or multiple sclerosis or heavy drink* or glucitol or perfusion or angioplasty or manganese or estradiol or bilirubin or earlobe? or coffee or CABG or vertebral fracture? or hyperuricemi* or hypotherm* or statement or highway? or revasculari?ation? or dizziness or butter or laryngotrach* or tracheostom* or intravenous or neurotroph* or novel marker? or acute kidney injur* or an?esthe* or interarm or multivitamin* or liraglutide or lixisenatide or chili or treatment failure? or gallbladder or elbow? or gastrointestin* or recanali?atio* or down syndrome or empagliflozin or case stud* or radius fracture? or tv viewing or glyburide or peritoneal dialysis or glibenclamide or prenatal or semen or poststroke or kidney recipient? or contamination or menarche or kidney biopsy or lymphoma or recommendation? or pancreatic cancer or pesticide? or preeclampsia or renal failure or terrorist? or organic food or endotracheal or cooking or anorexia or celiac or febuxostat or aldosteronism or toothbrush* or glomerulonephr* or kidney stone? or vasospastic angina or methylation or hyperfiltration or sudden cardiac death? or diagnostic error? or immunosupress* or ramadan or sexual violence or zeaxanthin or arsenic or herbal or psoria* or osteomyelitis or hidradenitis or deafness or panic disorder? or bisphenol or byphenyl? or rosacea or linagliptin or fried food? or steatohepatitis or weather or resveratrol or h?emochromatosis or phone based

intervention? or severe mental illness* or language barriers or nurse facilitated intervention or biliary cirrhosis or polyneuropath* or venous thromboembolism? or hashimoto thyroid* or retinal artery occlusion or insulin secretagogues or potato or rhinitis or vertebral artery or myocardial deformation? or interdental or visfatin or stillbirth or peglispro or whole grain? or reperfusion therapy or digoxin or preterm birth? or diverticul* or insomnia or olmesartan or NSAID? or p wave or t wave or pressure ulcer? or renal replacement therap* or nephrotoxicity or gallstones or methionine or stoma or bioresorbable or rehospitali? or tuberous sclerosis or breast reconstruction? or retinal vascular caliber or retinal arteriolar caliber or treatment resistant hypertension or constipation or thermoregulat* or cilxetil or autopsy or betel nut? or snoring or pravastatin or mammography or binge drinking or fine particles or trials or bone mineral density or sirolimus or paclitaxel or stents or erythrocyte* or breast feeding or cardiact stress testing or eplerenone or inhaled insulin or treadmill testing or shift work* or stent or ivabradine or metoprolol or sarcoidosis or incretin or dust or amalgam or arterial injur* or surgical mortality).ti.

43. 41 not 42

FOR UPDATE:

41 not 42

(201709* or 20171* or 2018* or 2019* or 202*).dc.

43 and 43

remove duplicates from 45

➔ Due to error in initial strategy for second update, corrected, rerun and deduplicated with previous search (file "c").

LILACS

diabet\$ AND inciden\$ AND (((infart\$ OR enfarto\$) AND miocardio) OR ((accidente\$ OR accidente\$ OR evento\$) AND (vascular\$ OR cardiovascular\$)))

Qualitätskriterien und Bias-Kontrolle

Projekt: Inzidenz von Myokardinfarkten (MI) in der diabetischen Bevölkerung: ein systematischer Review		
Studie (Autor, Titel, Publikationsjahr, Titel des Journals, Seitenzahlen)		
Abschnitt 1: Interne Validität	<i>Erfüllt diese Studie dies?</i>	
1	Ist die Inzidenz von Myokardinfarkten der Hauptgegenstand der Studie?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
Population unter Risiko		
2	Präzise Beschreibung der Methode wie die Population unter Risiko (diabetische Population) geschätzt wurde: Screening, Blutzuckermessung, klinische Diagnose, selbst-berichtet	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
3	Präzise Beschreibung der Datenquelle (Umfrage, Diabetesregister, Versicherungsdaten, Gesundheitsdatenbank, ...)	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
Ergebnis Myokardinfarkt		
4	Präzise Beschreibung der Methode wie die Diabeteserkrankung bei Patienten mit Myokardinfarkt diagnostiziert wurde	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
5	Präzise Beschreibung der Quelle für die Schätzung der Fallzahlen von Myokardinfarkten	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
6	Unabhängige Erfassung der Myokardinfarkt Fälle (nicht selbst-berichtet)	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
7	Präzise Definition des Myokardinfarkts: Re-Infarkte ausgeschlossen, klare Unterscheidung zwischen MI und anderen kardialen und kardiovaskulären Erkrankungen	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
8	Fatale und nonfatale Myokardinfarkte wurden erfasst	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
9	Präzise Beschreibung, ob Patienten mit vorheriger kardialer oder kardiovaskulärer Erkrankung zu Beginn ein- oder ausgeschlossen wurden	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
Berichte über Inzidenzraten von Myokardinfarkten		
10	Präzise Beschreibung der Berechnung der Inzidenzrate (Referenzpopulation / Nenner)	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
11	Bericht der Schätzgrößen (IR, Kuml, RR) mit 95% Konfidenzintervall (KI)	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
12	Bericht von alters- und geschlechtsadjustierten Schätzgrößen (IR, Kuml, RR) mit 95% Konfidenzintervall (KI)	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
13	Präzision der Ergebnisse: 95% KI war nicht breit	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
14	Zeittrend wurde über 5 Jahre oder länger berichtet	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
15	Zeittrend wurde mit einem geeigneten Modell berichtet (z.B. multivariate Regression)?	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
16	Absolute Fallzahlen wurden berichtet	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
17	Fallzahl der Myokardinfarkte lag nicht unter 10	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
Abschnitt 2: Externe Validität		
18	Ein- und Ausschlusskriterien waren klar definiert und berichtet	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
19	Die Stichprobenerhebung erfolgte auf der Grundlage von national repräsentativen Krankenakten, Versicherungsansprüchen und Gesundheitseinrichtungen (Kliniken, Krankenhäuser)	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
20	Die potenziellen Quellen für Einschränkungen und Verzerrungen wurden angegeben	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>

Abschnitt 3: Gesamtbewertung der Studie	
Wie gut wurde die Studie durchgeführt, um das Risiko einer Verzerrung oder Verwechslung zu minimieren?	Hohe Qualität (++) <input type="checkbox"/> Annehmbar (+) <input type="checkbox"/> Niedrige Qualität (-) <input type="checkbox"/>
Bewerten Sie die allgemeine methodische Qualität der Studie, indem Sie sich an den folgenden Kriterien orientieren: Hohe Qualität (++) : Die Mehrzahl der Kriterien ist erfüllt. Geringes oder kein Risiko der Verzerrung. Es ist unwahrscheinlich, dass die Ergebnisse durch weitere Forschung verändert werden. Annehmbar (+): Die meisten Kriterien sind erfüllt. Einige Mängel in der Studie und damit verbundenes Risiko der Verzerrung, Schlussfolgerungen können sich im Zuge weiterer Studien ändern. Niedrige Qualität (0): Entweder sind die meisten Kriterien nicht erfüllt, oder es bestehen erhebliche Mängel in Bezug auf wichtige Aspekte des Studiendesigns. Die Schlussfolgerungen werden sich im Zuge weiterer Studien wahrscheinlich ändern.	

Tab. 2: **Methodology Checklist Critical appraisal** modified by Methodological Evaluation of Observational Research (MORE, Shamliyan, 2013) and the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>)

Studienpopulation	Diagnostische Kriterien des Diabetes	Definition des Myokardinfarkts	Statistische Methoden	Präzision	Zeittrend	Dauer der Observationsperiode *
N: Niedrig, H: Hoch *Relevant für Studien, die Zeittrends erfassen						

Tab. 3: **Bewertung des Bias-Risikos** (angepasst an den Cochrane approach Study Quality Guide)

Bewertungselemente	Niedrigeres Risiko für Bias	Höheres Risiko für Bias
Studienpopulation	national	regional
Diabetesdiagnose	Blutzuckermessung, klinische Diagnose	selbstberichteter DM
Definition des Myokardinfarkts	Es wird eine klare Definition des MIs gegeben	Keine klare Definition und Beschreibung der Methoden, wie die MIs erfasst wurden
Statistische Methoden: IR, Kuml, RR	Präsentiert als alter- und geschlechts-adjustierte Werte; berichtet mit KI	Rohe Raten; ohne KI berichtet
Präzision der Ergebnisse	95% KI war eng	95% KI war breit
Zeittrends	Zeittrends wurden anhand von multivariaten Regressionsmodellen ermittelt	Zeittrends nur deskriptiv dargestellt
Dauer der Observationsperiode	5 Jahre und länger	Weniger als 5 Jahre

Tab. 4: **Erläuterungen zur Bewertung von Bias**

Danksagung

Mein Dank gilt all denjenigen, die mich in den vergangenen Jahren während meiner Promotion unterstützt haben:

Ich möchte mich sehr herzlich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Andrea Icks bedanken, für ihre hervorragende fachliche Unterstützung und die konstruktive Betreuung meiner Arbeit. Sie war jederzeit erreichbar und stand blitzschnell mit Rat und Tat zur Seite.

Ich danke Herrn Prof. Bernd Richter für die Zweitkorrektur und Frau Maria-Inti Metzendorf für die Konzeption und die Durchführung der Literaturrecherche.

Ein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. Maria Narres, die mich während der gesamten Promotionszeit eng begleitet und stets unterstützt hat. Vielen Dank für zahlreiche Emails, Telefonate, persönliche Treffen und dafür, dass Sie zu jeder Zeit ein offenes Ohr für alle Fragen und Anliegen hatten.

Vielen Dank auch an meine Freunde Clara, Mara und Leon, die mich begleitet und immer wieder motiviert haben.

Und nicht zuletzt danke ich meiner Familie. Danke für Eure Hilfe bei technischen Fragen, Eure Geduld, fürs Mut machen und die bedingungslose Unterstützung in allen Lebenslagen.