

Aus der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. B. Grabensee

**Kardiovaskuläres Risikoprofil bei
Typ I- und Typ II-Diabetikern
zu Beginn einer Nierenersatztherapie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität

Düsseldorf

vorgelegt von

Andreas Abeln

2001

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

gez.:

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Häussinger

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Koch

Korreferent: Prof. Dr. med. Heintzen

<http://www.ulb.uni-duesseldorf.de/diss/med/2001/abeln.pdf>

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

Kardiovaskuläres Risikoprofil bei Typ I- und Typ II-Diabetikern zu Beginn einer Nierenersatztherapie

Andreas Abeln

Einleitung

In der Gegenwart zählt die diabetische Nephropathie zu den Hauptursachen einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz. Diabetische Dialysepatienten haben eine hohe kardiovaskuläre Morbidität und eine Exzess-Mortalität. Nach 5 Jahren Dialyse leben nur noch 20% der Diabetiker.

Zielsetzung

Ziel dieser Studie ist die Erfassung des Diabetikers mit seinen Risikofaktoren und Risikomarkern sowie den Organkomplikationen zu Beginn einer Nierenersatztherapie.

Methoden

103 Diabetiker (47% Typ I, 53% Typ II) wurden an sieben nordrhein-westfälischen Dialyse-Zentren von 1991 bis 1993 zu Beginn einer Nierenersatztherapie befragt und untersucht.

Ergebnisse

Typ II-Diabetiker wurden nach einer kürzeren Diabetesdauer als Typ I-Diabetiker (16 vs. 25 Jahre) dialysepflichtig. Nahezu die Hälfte der Patienten rauchte, Männer signifikant häufiger als Frauen. Eine Hypertonie lag bei 97% der Patienten vor, 94% wurden antihypertensiv behandelt. Bei Typ II-Diabetikern wurden im Vergleich zu den Typ I-Diabetikern höhere Werte für Cholesterin (248 vs. 223 mg/dl), Triglyceride (270 vs. 230 mg/dl), LDL-Cholesterin (177 vs. 152 mg/dl), Apolipoprotein B (154 vs. 132 mg/dl) und Fibrinogen (545 vs. 448 mg/dl) bestimmt. Typ I-Diabetiker hatten im Vergleich zu Typ II-Diabetikern häufiger eine Retinopathie (81% vs. 47%), nur 39% der Diabetiker wurden ein Mal oder häufiger im Jahr augenärztlich untersucht. Typ II-Diabetiker hatten häufiger eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) (65% vs. 40%). 39% der Diabetiker wurden koronarangiographiert, Typ I-Diabetiker häufiger als Typ II-Diabetiker (58% vs. 22%), Männer häufiger als Frauen (49% vs. 26%). Dabei wurde eine koronare Herzkrankheit (KHK) bei 29% der Typ I-Diabetiker und bei 20% der Typ II-Diabetiker, bei 18% der Männern und bei 50% der Frauen festgestellt. Typ I-Diabetiker wurden signifikant häufiger als Typ II-Diabetiker geschult (90% vs. 55%), häufiger intensiviert mit Insulin therapiert (77% vs. 4%), häufiger mit Peritonealdialyse behandelt (40% vs. 4%), häufiger nierentransplantiert (35% vs. 9%), und häufiger lasertherapiert. Nur 22 % der Diabetiker waren erwerbstätig (37% Typ I-, 9% Typ II-Diabetiker), 62 % waren in Rente (42% Typ I-, 80% Typ II-Diabetiker). Die Patienten verbrachten 25 Tage (Typ I 16, Typ II-Diabetiker 32) in stationärer Behandlung.

Das Risikoprofil für Patienten mit und ohne KHK unterschied sich nicht.

Zusammenfassung und Schlußfolgerung

Die Diabetiker haben zu Beginn der Nierenersatztherapie viele Risikofaktoren und Organkomplikationen, die bereits vor Dialysebeginn zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität geführt haben. Vor Einleitung der Dialysetherapie war das Diagnostikverhalten unzureichend und benachteiligte Typ II-Diabetiker sowie Frauen. Das Therapieverhalten war bei Typ I-Diabetikern differenzierter als bei Typ II-Diabetikern. Insgesamt bedarf die Betreuung des Diabetikers vor Einleitung der Dialysetherapie einer Verbesserung.

Inhaltsverzeichnis

EINLEITUNG	1
Bedeutung der diabetischen Nephropathie	1
Epidemiologie der diabetischen Nephropathie	3
Prognose der Patienten unter Nierenersatztherapie	4
Interventionsmöglichkeiten zur Beeinflussung der Mortalität und Lebensqualität	5
Ziel der Studie, Fragestellung	9
PATIENTEN UND METHODEN	11
Patienten	11
Methoden	12
ERGEBNISSE	19
Patientencharakteristik	19
Risikofaktoren, Risikomarker	20
Organkomplikationen	21
Diagnostik, Therapie	24
Risikoprofil bei KHK	27
Psychosozialer Status	28
DISKUSSION	29
Studieninhalt	29
Methodik	30

Patientencharakteristik	32
Risikofaktoren, Risikomarker	35
Organkomplikationen	40
Diagnostik, Therapie	47
Risikoprofil bei KHK	55
Psychosozialer Status	56
Schlußfolgerung	58
ZUSAMMENFASSUNG	61
LITERATURVERZEICHNIS	65
ABKÜRZUNGEN	87
LEBENS LAUF	89
DANKSAGUNG	91

Einleitung

Bedeutung der diabetischen Nephropathie

Die Prävalenz des Diabetes mellitus schwankt abhängig von den geographischen und ethnischen Gegebenheiten [Nelson 1996]. Hauner et al. [Hauner 1993] analysierten die Daten einer Dortmunder Krankenkasse sowie des Diabetes-Registers der ehemaligen DDR. Eine Diabetes-Prävalenzrate von 4,4 bis 4,8% wurde in den genannten Populationen ermittelt. 16 bis 19% der Diabetiker wurden mit Insulin behandelt, 37 bis 54% erhielten orale Antidiabetika. In einer Stichprobe AOK-Versicherter der Stadt Dortmund [Hauner 1992] lag eine Diabetesprävalenz von 5,68% vor. Die Inzidenz des NIDDM nimmt mit steigendem Lebensalter zu. Die Veränderungen der Bevölkerungsstruktur mit einem erhöhten Anteil an alten Menschen [Huppmann, Wilker 1988] lassen den Schluß zu, daß sich die Prävalenz des Diabetes noch erhöhen wird.

Die diabetische Nephropathie mit ihren vergesellschafteten kardiovaskulären Erkrankungen ist die häufigste Todesursache bei Typ I-Diabetikern [Parving 1989; Classen, Diehl, Kochsiek 1991]. Mogensen hat die Stadien der diabetischen Nephropathie nach Albuminuriewerten und Werten der glomerulären Filtrationsrate (GFR) definiert [Mogensen 1984]. Im klinischen Bereich findet folgende daran angelehnte vereinfachte Einteilung Anwendung [Kemmer, Sawicki 1995]:

- beginnende diabetische Nephropathie: mehrfacher Nachweis einer Mikroalbuminurie (30-300 mg/24h) im 24-h-Urin, GFR meist normal oder sogar erhöht, Blutdruck häufig noch normal.
- manifeste diabetische Nephropathie: Makroalbuminurie (>300 mg/24h), GFR noch normal oder schon erniedrigt, häufig prätibiale Ödeme, fast immer arterielle Hypertonie

Die Mortalität dieser Patienten ließe sich vermindern, wenn die Diagnose der diabetischen Nephropathie in einem früheren Stadium [*Haslacher 1988*] erfolgen und eine konsequente Therapie eingeleitet werden würde. Angestrebt werden sollte eine "Frühdiagnose" im Stadium der beginnenden diabetischen Nephropathie mit den charakteristischen Symptomen der Mikroalbuminurie und einem möglichen Anstieg des Blutdrucks, nicht erst im Stadium der manifesten diabetischen Nephropathie, wenn es bereits zur Makroalbuminurie gekommen ist. Die Mikroalbuminurie ist nicht nur ein Indikator für die Nierenerkrankung, sondern auch ein Hinweis auf eine drohende kardiovaskuläre Komplikation, da sie Ausdruck einer generalisierten Dysfunktion des vaskulären Endothels ist [*Deckert 1989; Pedrinelli 1994*]. Ziele der Therapie sollten sein [*Haslacher 1989*]:

- Hypertoniekontrolle und -therapie
- Stoffwechseleinstellung
- diätetische Eiweißreduktion [*Walker 1989; Zeller 1991; Fouque 1992*]
- Cholesterinsenkung [*Mulec 1993*].

Die günstige Auswirkung der Hypertonietherapie für die Hemmung der Nierenfunktionsabnahme ist durch verschiedene Autoren hervorgehoben worden [*Mogensen 1982; Parving 1983, 1989; Haslacher 1985*]. Bezüglich der verlangsamenden Wirkung der Hypertonietherapie auf die Progression der diabetischen Nephropathie herrscht Übereinstimmung. Zur Bedeutung der Stoffwechselkontrolle liegen unterschiedliche Studienergebnisse vor. Nach Viberti et al. [*Viberti 1983, 1989*] bewirkt gute Stoffwechseleinstellung im Stadium der intermittierenden oder persistierenden Proteinurie nur wenig oder gar nichts bezüglich der zunehmenden Verminderung der GFR. Haslacher et al. [*Haslacher 1989*] hingegen stellten einen positiven Effekt guter Blutzuckereinstellung vorwiegend im frühen Stadium der Nephropathie fest. Ihren Ergebnissen nach hat gute Stoffwechseleinstellung einen beträchtlichen Einfluß auf das Zeitintervall vom Beginn der Erkrankung bis zum Einsetzen der

Proteinurie. Auch die "Diabetes Control And Complications Trial Research Group" [DCCT-Research-Group1993] weist auf einen positiven Effekt der intensivierten Therapie des Diabetes im Sinne eines verzögerten Auftretens bzw. einer Verlangsamung der Progredienz der Nephropathie hin. In einer Metaanalyse wurde von Fouque [Fouque 1992] der positive Einfluß einer diätetischen Eiweißreduktion auf die Progression der fortgeschrittenen Niereninsuffizienz zur Dialysepflichtigkeit belegt. Von Mulec [Mulec 1993] wird das Cholesterin als ein Risikofaktor für die Verschlechterung der Nierenfunktion bei Diabetikern herausgearbeitet.

Wenn die therapeutischen Ansätze in Zukunft konsequent Anwendung finden, ist davon auszugehen, daß Dialysepflichtigkeit von Diabetikern vermieden oder hinausgeschoben werden kann, und daß die Mortalität dieser Patienten gesenkt werden kann [Bojestig 1994].

Epidemiologie der diabetischen Nephropathie

In der Gegenwart zählt Diabetes zu den Haupterkrankungen, die Dialysepflichtigkeit verursachen. 30-50 % der Patienten mit insulinabhängigem Diabetes entwickeln eine Nephropathie [Andersen 1983; Viberti 1989]. Aus dem EDTA-Report [Brunner 1988; Brunner 1990; EDTA registry report 1994] ist zu entnehmen, daß die an der Registrierung teilnehmenden Länder 1992 zu 17% (1980-87 noch 13,1 %) Patienten mit diabetischer Nephropathie unter dem Patientengut mit Nierenersatztherapie verzeichneten. In der Bundesrepublik Deutschland ist der Anteil laut EDTA-Statistik (1980-87: 16%) überdurchschnittlich hoch. Laut EDTA (1992) ist die Dialysepflichtigkeit bei Diabetikern im Alter über 50 Jahren in mehr als 30% auf eine diabetische Nephropathie zurückzuführen. In den USA liegt der Anteil der Patienten mit dieser Ursache für Dialysepflichtigkeit bei 24,1% im Jahre 1988 [MMWR 1989]; für die Folgejahre 1988 bis 1991 wird ein Diabetes mellitus als Ursache für die Dialysepflichtigkeit bei 33,8% der Dialyseanfänger festgestellt [USRDS 1994]. Koch et al. [Koch 1989] ermittelten in einer von 1985 bis 87 durchgeführten Studie einen Diabetikeranteil am Dialysepatientengut von 24,2 % (33,5 % Typ I,

61,9 % Typ II Diabetiker, 4,1 % Patienten mit MODY-Typ), wobei regionale Unterschiede beschrieben wurden. Lippert et al. [Lippert1995] berichten von einem Diabetiker-Anteil von 42% unter den neuen Dialysepatienten, wobei 11% Typ I- und 89% Typ II-Diabetiker sind. EDTA-Angaben [Brunner 1988] zur Verteilung der Diabetes-Typen im Patientengut unter Nierenersatztherapie lauteten für die Bundesrepublik hingegen: Typ I-Diabetiker 71 %, Typ II-Diabetiker 29 %. Die unterschiedlichen Verteilungen der Diabetes-Typen bei den genannten Studien sind vor dem Hintergrund der Schwierigkeiten bei der Diabetes-Typ-Klassifikation zu sehen. Um eine Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten ist eine eindeutige Klassifikation notwendig.

Nach Koch et al. betrug das mittlere Alter zum Zeitpunkt des Dialysebeginns 46,9 Jahre bei Typ I-Diabetikern und 65,1 Jahre bei Typ II-Diabetikern. Koch et al. [Koch 1990] beobachteten bei Erstgenannten eine Diabetesdauer von 22 Jahren bis zum Dialysebeginn, bei Letzteren eine Dauer von 12 Jahren.

Prognose der Patienten unter Nierenersatztherapie

Sind die Diabetiker erst einmal dialysepflichtig geworden, so hängt ihr weiteres Schicksal vom Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse ab. In der Framingham-Studie [Kannel 1979] wurde bereits ein 2 bis 3-fach erhöhtes Risiko für Diabetiker ohne Niereninsuffizienz ermittelt, an arteriosklerotischen Prozessen zu erkranken. Koch et al. [Koch 1990] beobachteten in ihren Untersuchungen, daß sich das sowieso schon erhöhte kardiovaskuläre Risiko diabetischer Patienten und das kardiovaskuläre Risiko unter Hämodialysebedingungen potenzierend zueinander verhalten. Die American Diabetes Association [American Diabetes Association 1989] spricht von einem 4-fach gesteigerten Risiko des Diabetikers für makrovaskuläre Erkrankungen. Mit Beginn der Nephropathie ist das Risiko gar auf das 12-fache gesteigert.

Das im Vergleich zur "Normal"-Bevölkerung stark erhöhte kardiovaskuläre Risiko der Diabetiker unterliegt der Beeinflussung durch die folgenden Risikofaktoren und Risikomarker [Fuller 1980; Donahue 1987; American Diabetes Association 1989; Koch 1990]:

- Alter
- Geschlecht
- Rauchen
- Hypertonus
- Diabeteseinstellung
- Hyperlipidämie.

Bei Diabetikern werden häufig eine Hypertriglyzeridämie, ein erniedrigtes High-density-lipoprotein (HDL) und ein erhöhtes Lipoprotein (a) beobachtet [*Uusitupa 1993; Purnell 1995*]. Diese Parameter gelten als Risikofaktoren [*Kostner 1981; Fontbonne 1989; Takegoshi 1990*]. Ihre Bedeutung und die der anderen Lipide in Bezug auf die Erklärung des erhöhten kardiovaskulären Risikos bei terminal niereninsuffizienten Diabetikern ist noch nicht bestimmt [*Haffner 1993*].

Interventionsmöglichkeiten zur Beeinflußung der Mortalität und Lebensqualität

Das Erkennen der Risikofaktoren und ihrer Bedeutung für die Pathogenese der kardiovaskulären Erkrankungen leitet über zu den Interventionsmöglichkeiten. Ziel des therapeutischen Eingreifens sollte die Verminderung der Mortalität und eine Verbesserung der Lebensqualität der urämischen Diabetiker unter Nierenersatzbedingungen sein. Notwendig ist daher:

1. die Wahl des geeigneten Nierenersatzverfahrens

Dem terminal niereninsuffizienten Diabetiker stehen verschiedene Verfahren der Nierenersatztherapie zur Verfügung:

- Hämodialyse (HD)
- CAPD (continous ambulatory peritoneal dialysis)
- Nieren-Transplantation

Unter dem Gesichtspunkt der Überlebensraten [Brunner 1988; Port 1993] für die behandelten Patienten sowie der Behandlungskosten stellt die Transplantation die Methode der ersten Wahl dar. Weil nicht jedem bedürftigen Patienten ein Organ angeboten werden kann oder eine Transplantation aus anderen Gründen nicht möglich ist, stellt sich die Notwendigkeit der Überbrückung bis zur Transplantation oder zur dauerhaften Behandlung mit HD oder CAPD. Die beiden Verfahren haben laut EDTA-Report [Brunner 1988] ähnliche Überlebenszeiten aufzuweisen. Verschiedene Autoren [Gokal 1987; Passlick 1988; Maiorca 1989] haben in Untersuchungen belegt, daß CAPD und Hämodialyse ähnlich gute Behandlungsmethoden für urämische Diabetiker sind. Die Behandlungsmethode der CAPD unterliegt einem Entwicklungsprozeß, in dem sowohl die Patienten- als auch Methodenüberlebenszeiten stark verbessert worden sind. Dazu trägt sicherlich die wachsende Erfahrung der Zentren sowie die Verbesserung der technischen Voraussetzungen für CAPD bei, aber auch die Auswahl der "richtigen" Patienten für die entsprechenden Verfahren. Für jeden Patienten gilt es, die individuell richtige Nierenersatztherapie sowohl in medizinischer Hinsicht als auch sozialer Hinsicht (Alter, Berufsleben, Umweltbedingungen, etc.) zu ermitteln.

2. Hypertonie-Einstellung

Eine Hypertonie ist bei niereninsuffizienten Diabetikern sehr verbreitet. Ritz et al. [Ritz 1985] fanden unter 184 Diabetikern, die die Hämodialyse-Behandlung begonnen haben, 92 % Hypertoniker. Die Ätiologie der Hypertonie ist bei Typ I und Typ II-Diabetikern eine andere. Bei Typ I-Diabetikern ist die Hypertonie als Zeichen der Nierenschädigung zu interpretieren, während sie beim Typ II-Diabetes meist primärer Art ist oder auch häufig sekundär bei Nierenarterienstenose auftritt [Haslacher 1990]. Welche Bedeutung die Hypertonie beim Fortschreiten der Nephropathie hat, wurde bereits an früherer Stelle erwähnt. Haslacher und Ritz weisen darauf hin, daß eine wirksame antihypertensive Therapie das kardiovaskuläre Risiko vermindert. Sawicki et al.

[*Sawicki 1995*] wiesen bei hypertensiven Diabetikern mit Proteinurie eine niedrigere Mortalität und Morbidität unter einer intensivierten Hypertonietherapie und einem Schulungsprogramm nach. Zur Einstellung der Hypertonie stehen die bekannten Medikamente wie Beta-Rezeptoren-Blocker, Diuretika, ACE-Hemmer, Ca-Antagonisten, Vasodilatoren, etc. zur Verfügung, wobei die möglichen negativen Auswirkungen der einzelnen Pharmaka auf den Diabetes und seine Spätkomplikationen berücksichtigt werden müssen.

3. Stoffwechseleinstellung

Nach der American Diabetes Association [*American Diabetes Association 1989*] ist die Hyperglykämie als möglicher Risikomarker für makrovaskuläre Erkrankungen anzusehen, da sie die erste metabolische Abweichung für Diabetiker darstellt. Der letzte Beweis einer Beziehung fehlt jedoch. Für mikrovaskuläre Erkrankungen wurde eine Beziehung zur Hyperglykämie des Öfteren nachgewiesen. Bestmögliche Blutzuckerkontrolle und -einstellung sollte angestrebt werden. Diese sollte erreicht werden durch diätetische Maßnahmen und ggf. medikamentöse Intervention (z.B. orale Antidiabetika, Insulin-Therapie). Von besonderer Bedeutung erweist sich die Schulung der Diabetiker mit dem Ziel des selbständigen Blutzucker-Monitoring und der eigenständigen Anpassung der Insulin-Einheiten, sowie der sinnvollen Gestaltung der Mahlzeiten.

4. Lipid-Senkung

Ähnlich wie bei der Hypertonie-Behandlung gibt es bei den Maßnahmen zur Senkung der Lipide keine klinischen Studien bei Diabetikern, die die Hypothese belegen, daß die Reduzierung der Fettwerte das kardiovaskuläre Risiko herabsetzt [*American Diabetes Association 1989; American Diabetes Association 1993*]. Ausgehend von den Untersuchungen in der "Normal"-Bevölkerung erscheint es der American Diabetes Association aber auch bei Diabetikern begründet, einen positiven Effekt der Lipid-Senkung auch bei diesen Patienten anzunehmen. Ähnlich wie bei der Blutzuckereinstellung gibt es

auch in diesem Bereich verschiedene Stufen der Therapie. Am Anfang steht die Aufklärung und Schulung der Patienten, damit ihnen die Wissensgrundlage für die Einhaltung einer sinnvollen Diät gegeben wird. Adipösen Patienten wird Gewichtsreduktion nahegelegt. Körperliches Training wird im für den einzelnen Patienten zulässigen Rahmen empfohlen. Führen diätetische Maßnahmen und begleitende körperliche Aktivität nicht zum Erfolg, so stehen verschiedene Medikamente (z.B. Fibrinsäure-Derivate, HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, Nikotinsäure-Derivate, etc.) zur Verfügung. Auch hier gilt es, das individuell notwendige Medikament herauszufinden. Die American Diabetes Association sieht derzeit keine spezifischen Richtlinien für den Einsatz bestimmter lipidsenkender Pharmaka, da es nur unzureichende klinische Beobachtungen gibt. Die skandinavische 4S-Studie [*Scandinavian Simvastatin Survival Study Group 1994*] konnte für KHK-Patienten einen Überlebensvorteil unter Behandlung mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern herausarbeiten.

5. frühzeitige Diagnose und rechtzeitige Intervention bei koronarer Herzkrankheit (KHK) [*Manske 1992, 1993*] und arterieller Verschlusskrankheit (AVK).

Ziel der Studie, Fragestellung

Ziel der Studie ist die Deskription einer Population von Typ I- und Typ II-Diabetikern zu Beginn einer Nierenersatztherapie. Der zeitliche Verlauf der Nephropathie und die Prävalenz der darüberhinaus aufgetretenen Organkomplikationen sollen aufgezeigt werden. Die zum Einsatz kommenden Therapiemodalitäten bezüglich der Blutzuckereinstellung, der Nierenersatztherapie, der Hypertonieeinstellung, etc. sollen beschrieben werden. Die oben genannten Risikofaktoren sollen bei den erfaßten Patienten dokumentiert werden.

Die gewonnenen Daten sollen als Diskussionsgrundlage für folgende Fragen dienen:

- Wie ist die Gruppe der Diabetiker, die eine Nierenersatztherapie benötigen, zu charakterisieren?
- Wie hoch ist die Prävalenz für Organkomplikationen (z.B. kardio-/zerebrovaskuläre Ereignisse, pAVK, mikroangiopathische Ereignisse)?
- Wie werden die Diabetiker betreut? Sind die Therapieschemata bei beiden Diabetes-Typen ähnlich differenziert?
- Lassen sich die Patienten, die ein kardiovaskuläres Ereignis hatten, durch ein entsprechendes Risikoprofil charakterisieren?

Die in dieser Untersuchung gewonnenen Daten sollen darüberhinaus als Ausgangspunkt für eine prospektive Nachuntersuchung in einem Jahr dienen, die zum Ziel hat, das kardiovaskuläre Risiko unter Dialysebedingungen zu beschreiben. Der Einfluß der dokumentierten Risikofaktoren sowie der therapeutischen Interventionen soll dann analysiert werden.

Patienten und Methoden

Patienten

Von Januar 1991 bis November 1993 wurden an sieben nordrheinwestfälischen Dialysezentren,

- Heinrich-Heine-Universität, Klinik für Nephrologie und Rheumatologie (Direktor: Prof. Dr. Grabensee), Düsseldorf
- Evangelisches Krankenhaus, Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation, Düsseldorf (Prof. Dr. Herms)
- Dialysegemeinschaftspraxis Dr. Kleophas, Dr. v. Endert, Dr. Tersteegen, Düsseldorf
- Nephrologisches Zentrum, Dr. Kulas, Dr. Trapp, Priv.-Doz. Dr. Koch, Dr. Heerdt, Mettmann
- Marienhospital, Abt. für Innere Medizin (Prof. Dr. Dr. Kreusser), Duisburg
- Dialysepraxis Dr. Hust, Neuss
- Diakonie Kaiserswerth, Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation, Prof. Dr. Erckenbrecht, Düsseldorf,

103 diabetische Patienten, 57 Männer und 46 Frauen, mit terminaler Niereninsuffizienz untersucht. Es wurden alle Patienten erfaßt, die vom betreuenden Zentrum als Diabetiker vorgestellt wurden. Jeder Patient wurde über den Ablauf der Studie unterrichtet und um sein Einverständnis zur Teilnahme gebeten. Die Erfassung der Patienten geschah zum Zeitpunkt des Beginns der Nierenersatztherapie (Hämodialyse, CAPD oder Nierentransplantation) oder aus organisatorischen Gründen bei wenigen Patienten bis maximal drei Monate danach.

Die Einteilung und Klassifikation der Patienten hinsichtlich des Diabetes-Typs erfolgte nach den Richtlinien der "National Diabetes Data Group" [*National Diabetes Data Group 1979*]: Zum Erfassungszeitpunkt waren 48 der Patienten Typ I-Diabetiker (=IDDM) und 55 Typ II-Diabetiker (=NIDDM). Von

Letztgenannten waren 38 Patienten insulinpflichtig, sechs Patienten waren mit oralen Antidiabetika eingestellt und elf Patienten waren lediglich diätpflichtig.

Gründe für die terminale Niereninsuffizienz waren bei 94 Patienten eine diabetische Nephropathie, bei zwei Patienten chronische Glomerulonephritiden und bei einer Patientin Zystennieren. Bei 6 Patienten blieb die Genese unklar. Eine diabetische Nephropathie wurde dann angenommen, wenn eine Nephropathie und eine diabetische Retinopathie vorlagen. Darüberhinaus wurden vorliegende Nierenbiopsien berücksichtigt.

Methoden

Anamnese

Die Aufnahme der Patienten erfolgte nach einem standardisierten Erfassungsbogen. Anamnese und körperlicher Befund wurden von einem Untersucher erhoben, wobei ergänzende Angaben den vorliegenden Krankenakten entnommen wurden. Nicht bei allen Patienten konnten die gesamten Parameter dokumentiert werden, da die Möglichkeiten der speziellen Diagnostik, wie beispielsweise Koronarangiographie, Echokardiographie oder ophthalmologische Untersuchung, nicht überall vorhanden waren bzw. die Befunde der niedergelassenen Fachärzte nicht immer in den Dialyse-Zentren einsehbar waren oder derartige Untersuchungen nicht durchgeführt wurden. Schließlich ist zu berücksichtigen, daß die Patienten nicht unbedingt alle Einzelheiten und Ergebnisse der Untersuchungen wiedergeben konnten. Ziel der Anamnese war es, die Dauer und bisherige "Geschichte" des Diabetes mit seinen Komplikationen bezüglich der Nierenfunktion, des kardiovaskulären Systems, zerebrovaskulärer Ereignisse, peripher vaskulärer, neurologischer und ophthalmologischer Veränderungen zu beschreiben. Eine arterielle Hypertonie lag vor, wenn der Patient antihypertensiv behandelt wurde oder wenn der mittlere Blutdruck von 10 Messungen zu Beginn der Dialysebehandlung größer als 160/95 mmHg war. Eine koronare Herzerkrankung wurde dann angenommen, wenn der Patient einen Myokardinfarkt angab und ein Korrelat im EKG (Q-Zacke) nachweisbar war

und/oder in einer Koronarangiographie der Befund einer größer als 50-prozentigen Stenose eines Herzkranzgefäßes beschrieben wurde. Darüberhinaus war die eventuell medikamentöse Einstellung einer Hypertonie, Dyslipidaemie und des Diabetes selbst Gegenstand der Befragung. Hier interessierten vor allem die Anzahl der Antihypertensiva, die Wirkstoffgruppen der Lipidsenker und das Vorhandensein einer Thrombozytenaggregationshemmung durch Einnahme von Azetylsalizylsäure. Bei der Insulinbehandlung des Diabetes wurden die Insulinart, die Tagesdosis und das Prinzip (konventionell oder intensiviert) dokumentiert. Weiterhin wurden die Patienten nach ihrer Teilnahme an einer Diabetes-Schulung, ihren Gewohnheiten bezüglich des Rauchens und des Alkoholkonsums und ihrem psychosozialen Hintergrund befragt. Hierzu dienten Angaben zum Familienstand, ihrer Berufs- und Arbeitsfähigkeit und Berücksichtigung der Dauer von Hospitalisationen während des vergangenen Kalenderjahres. Schließlich bleibt noch die Protokollierung der jetzt eingeleiteten und eventuell schon früher erfolgter Nierenersatztherapieverfahren, wenn ein Wechsel stattgefunden hatte. Hierbei wurde eine Mindestdauer von drei Monaten vorausgesetzt, um berücksichtigt zu werden.

Untersuchungen

Anthropometrische Methoden

Zur Beurteilung des Nutritionstatus wurden die Körpergröße und das Körpergewicht ermittelt und aus diesen Angaben der Body-Mass-Index (BMI) aus dem Quotienten errechnet: kg/m^2 . Die Bestimmung des Körpergewichtes erfolgte bei den transplantierten Patienten wenige Tage nach der Operation. Bei CAPD-Patienten wurde das Gewicht mit Dialysat im Bauchraum ermittelt und der entsprechende Anteil desselben (1,5-2,0 kg) vom Gesamtgewicht wieder abgezogen. Bei Hämodialysepatienten wurde das sogenannte „Trockengewicht“ zur Bestimmung herangezogen.

Die Ermittlung der Hautfaltendicken über dem M.trizeps brachii und der lateralen Thoraxwand erfolgte nach den Richtlinien von Blumenkrantz und Mitarbeitern [*Blumenkrantz 1980*] und Frisancho [*Frisancho 1974*] mit Hilfe eines Calipers. Die Messung wurde bei Hämodialyse- oder anderen Patienten mit einem Shunt-Arm an der kontralateralen Seite, bei allen anderen Patienten an der linken Körperhälfte durchgeführt. Aus organisatorischen Gründen wurden die Hämodialyse-Patienten zumeist während einer Dialyse erfaßt. Beide Hautfaltendicken-Bestimmungen erfolgten jeweils dreimal; hieraus wurde dann der Mittelwert gebildet. Die Angaben erfolgten in Millimetern.

Neurologischer Status

Hierzu erfolgte als erstes die Bestimmung des Vibrationsempfindens am Malleolus medialis beider Beine mit Hilfe einer Stimmgabel (C 128, Aesculap). Diese wurde in Schwingung versetzt und der Patient aufgefordert, ohne auf seine Beine zu schauen, anzugeben, ob er das Vibrieren der angeschlagenen Stimmgabel spürt und wenn ja, wie lange. Dieser Zeitpunkt wurde auf der Skala als Achtel-Wert abgelesen. Dabei wurde folgende Einteilung festgelegt:

- 6/8 - 8/8 : starkes Vibrationsempfinden (normal),
- 3/8 - 5/8 : abgeschwächtes Empfinden,
- 1/8 - 2/8 : stark abgeschwächtes und
- 0/8 : fehlendes Vibrationsempfinden.

Als zweiter neurologischer Befund wurde die "Beat-to-beat- variability" folgendermaßen bestimmt:

In liegender Position des Patienten wurden über ein klinikübliches EKG-Gerät die Extremitätenableitungen mit 25 mm/sec Papiervorschub über eine Minute aufgezeichnet. Der Patient wurde aufgefordert, während dieser Zeit gleichmäßig tief ein- und auszuatmen (5 sec.Inspiration, 5 sec.Expiration). Hinterher wurden auf dem EKG-Streifen die R-R-Zacken-Intervalle von der 20.

bis zur 50. Sekunde ausgemessen. Folgende Berechnungen wurden durchgeführt:

Der Mittelwert x und die Standardabweichung s wurden ermittelt.

Anhand der Formeln $A = 60/x$ und $B = 60/x - s$ und der Differenz aus beiden Ergebnissen ($B - A$) erhält man die Abweichung in Schlägen pro Minute.

Der Normalwert für die "Beat-to-beat-variability" beträgt >3 Schläge/min. Berücksichtigt werden mußte eine bekannte bzw. zum Zeitpunkt der EKG-Ableitung auftretende Arrhythmie des Patienten, die zur Verfälschung der Ergebnisse führt. In diesen Fällen war daher eine Auswertung nicht möglich.

Kreislaufsystem

Der Blutdruck wurde nach 15-20 minütiger Ruhepause in sitzender oder liegender Position des Patienten mit einer Standard-Blutdruckmanschette (26x12cm) ermittelt. Bei Hämodialyse- oder anderen Patienten mit einem Shunt-Arm wurde der kontralaterale Arm gewählt, bei den Übrigen der rechte Arm. Als systolischer Wert galt der Druck beim ersten auftretenden Geräusch (Phase I nach Korotkoff), als diastolischer Wert der Druck beim völligen Verschwinden der Gefäßgeräusche (Phase V).

Der periphere Pulsstatus wurde an den unteren Extremitäten durch Palpation der A.dorsalis pedis und der A.tibialis posterior überprüft. Die systolische Blutdruckmessung erfolgte an den genannten Gefäßen mittels eines Taschendopplergerätes (Ultraschall-Doppler PXA, Sanol Schwarz GmbH) nach den Empfehlungen von Lo Gerfo [Lo Gerfo 1984] und Marshall [Marshall 1988]. Der brachio-tibiale Quotient wurde errechnet, indem der Blutdruckwert am Fuß durch den des Armes dividiert wurde. Ein Quotient $< 0,9$ wurde als Hinweis für eine pAVK gewertet.

Bei einem großen Teil der Patienten lagen Röntgen-Aufnahmen des rechten Fußes in zwei Ebenen vor. Die Bilder wurden an einem Standard-Röntgenbildbetrachtungsschirm nach den Richtlinien von Edmonds und Mitarbeitern [Edmonds 1982] auf das Vorliegen der typischen Zeichen einer Mönckeberg'schen Media-Sklerose hin untersucht. Aufgrund von Amputationen

oder anderen Gründen konnten von einigen Patienten keine Aufnahmen des entsprechenden Fußes angefertigt werden. In diesen Fällen wurde auf vorliegende Bilder des kontralateralen Fußes oder bei beidseitigen Amputationen auch auf die von den Händen zurückgegriffen. Es kann nach Edmonds et al. [Edmonds 1982] davon ausgegangen werden, daß vorhandene Kalzifizierungen fast immer bilateral auftreten und in gleicher Weise entsprechende Befunde der Hände auf die Füße übertragen werden können.

Blutuntersuchungen

Sie erfolgten im Rahmen der klinischen Routineuntersuchungen. Bei CAPD- und transplantierten Patienten wurden die Proben präoperativ gewonnen, bei Hämodialysepatienten erfolgten die Blutabnahmen prädialytisch vor Zusatz von Heparin. Die Gewinnung des Blutes geschah ohne Standardisierung bezüglich Nahrungskarenz, da die Hämodialyse-Patienten zu verschiedenen Tageszeiten dialysiert wurden und eine Transplantation meist akut durchzuführen war. Bei Patienten mit lipidsenkenden Medikamenten erfolgte die Blutentnahme vor Einnahme des Präparates.

Folgende Werte wurden im Rahmen der klinischen Routinediagnostik im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik # (Direktor: Prof. Dr. H. Reinauer) und im Nephrologischen Labor * (Direktor: Prof. Dr. B. Grabensee) der Universität Düsseldorf bestimmt: (Labor, Methode, Untersuchungsmaterial)

- Hämoglobin (g/dl) (#, Cyanhämioglobin, EDTA-Blut)
- Thrombozyten (pro μ l) (#, Impedanzprinzip, EDTA-Blut)
- Kreatinin (mg/dl) (*, Jaffé, Serum)
- Harnstoff-N (mg/dl) (*, Urease UV-Test, Serum)
- Kalium (mmol/l) (*, ind.Potentiometrie, Serum)
- Fibrinogen (mg/dl) (#, nach Clauss, Citratplasma)
- Gesamteiweiß (g/dl) (#, Biuret, Serum)
- Albumin (g/dl) (#, Nephelometrie, Serum)
- Triglyzeride (mg/dl) (#, GPO-PAP, Serum)

- Ges.-Cholesterin (mg/dl) (#, CHOD-PAP, Serum)
- HDL (mg/dl) (#, Phosphowolframat-MgCl₂-Fällung, Serum)
- LDL (mg/dl) (#, Heparin-Fällung, Serum)
- Apolipoprotein A (mg/dl) (#, Nephelometrie, Serum)
- Apolipoprotein B(mg/dl) (#, Nephelometrie, Serum)
- Lipoprotein (a) (*, EID, Serum)
- HbA1c (% des Gesamt-Hb) (#, HPLC, Heparinblut, EDTA-Blut).

Für die Bestimmung der genannten Labor-Parameter wurden verwandt: kommerzielle Kits der Firma Boehringer Mannheim (Boehringer Mannheim GmbH), das DIAMAT-Analysis System (BIORAD, Ca, USA) zur HbA1c-Bestimmung, Analyzer Typ Astra (Firma Beckmann) zur Bestimmung von Kreatinin und Harnstoff .

Das Lipoprotein (a) wurde in Blutröhrchen mit Trenngel abgenommen und das Serum unmittelbar im Anschluß an die Zentrifugation bei -80°C eingefroren. Diese Proben wurden innerhalb einiger Wochen durch das Nephrologische Labor analysiert. Die Bestimmung des Lp(a) in mg/dl erfolgte mittels "Elektroimmundiffusion" (EID) mit Reagenzien der Immuno GmbH, Heidelberg.

Ergebnisse

Patientencharakteristik

103 terminal niereninsuffiziente Diabetiker wurden zwischen 1991 und 1993 zu Beginn einer Nierenersatztherapie untersucht. 57 (55%) gehörten dem männlichen und 46 (45%) dem weiblichen Geschlecht an. Nach den Kriterien der National Diabetes Data Group [*National Diabetes Data Group 1979*] waren 48 der 103 (46,6%) untersuchten dialysepflichtigen Patienten den Diabetikern des Typ I zuzuordnen und 55 (53,39%) den Diabetikern des Typ II. Von den Typ I-Diabetikern waren 32 männlichen und 16 weiblichen Geschlechts. Von den Typ II-Diabetikern waren 25 männlichen und 30 weiblichen Geschlechts. Das durchschnittliche Alter betrug 54 Jahre, wobei die Männer (50,7; $\pm 13,7$ Jahre) jünger als die Frauen (58,9; $\pm 17,2$ Jahre) waren.

Tabelle 1: Patientencharakteristik: Geschlecht, Alter (Mittelwert), Diabetes-Dauer, Proteinurie

	Gesamt	Typ I	Typ II	p
n	103	48	55	
Männer	57/103 (55%)	32/48 (66%)	25/55 (44%)	
Alter (Jahre)	54	41 (± 10)	65 (± 10)	<0,001
Diab.-Dauer (in Jahren)	20	25 (± 6)	16 (± 8)	<0,001
Proteinurie (in Jahren)	6	7 (± 7)	4 (± 4)	0,005

Zum Zeitpunkt des Beginns der Nierenersatztherapie wurden bei den Diabetikern folgende Laborparameter ("Nierenwerte") gemessen:

Tabelle 2: Laborparameter: Kreatinin, Harnstoff-N, Kalium

	n	Typ I	Typ II	p
Krea (mg/dl)	102	8,2 (± 2,7)	6,5 (± 2,3)	0,001
Hst-N (mg/dl)	102	83 (± 54)	132 (± 78)	0,004
K (mmol/l)	102	4,7 (± 0,9)	4,7 (± 0,9)	0,82

Risikofaktoren, Risikomarker

Fast die Hälfte aller Patienten (47/103; 45%) gab anamnestisch an zu rauchen. Der Nikotinabusus war beim männlichen Geschlecht signifikant ausgeprägter als beim weiblichen (59% vs. 28%; p 0,001).

Der Body Mass Index war bei Frauen und Männern nahezu gleich (24 kg/m²), Typ I-Diabetiker wiesen einen niedrigeren Wert als Typ II-Diabetiker auf. Die Hautfalten über dem M. triceps brachii und der lateralen Thoraxwand waren bei den Frauen geringfügig dicker als bei den Männern (13 vs.10, 12 vs.12 mm), bei den Typ II-Diabetikern geringfügig dicker als bei den Typ I-Diabetikern.

Eine Hypertonieanamnese war bei nahezu allen Patienten (100/103; 97%) zu erheben. 94% (97/103) der Patienten wurden antihypertensiv behandelt. Trotzdem wurden hypertone Blutdruckwerte bei den Untersuchungen erhoben. 45 % (47/103) der abgeleiteten EKG´s zeigten eine ST-Strecken-Senkung als Hinweis für eine Koronarinsuffizienz, wobei 50 % der Frauen und 42 % der Männer eine derartige EKG-Veränderung zeigten. Die Typ II-Diabetiker zeigten häufiger ST-Strecken-Senkungen als Typ I-Diabetiker.

In der nächsten Tabelle werden die Risikofaktoren und Risikomarker für die beiden Diabetestypen im Vergleich aufgeführt.

Tabelle 3: Risikofaktoren und –marker für Typ I- und Typ II-Diabetiker:
 Nutritionsstatus, Rauchen, ST-Negativierung, Hypertonus, Labor

	n	Typ I	Typ II	p
BMI (kg/m²)	102	23 (± 3)	26 (± 5)	0,001
Hautfalten (mm)				
M.triceps br.	95	11 (± 4)	11 (± 6)	0,4
lat. Thorax	95	11 (± 4)	13 (± 5)	0,08
Raucher (%)	103	56	36	0,043
ST-Negat. (%)	103	35	55	
Hypertonie (%)	103	100	95	n. s.
Hyp.-Dauer (Jahre)	84	6	12	0,45
RR syst. (mmHg)	103	150 (± 19)	154 (± 26)	0,38
RR diast.(mmHg)	103	84 (± 13)	80 (± 13)	0,1
Hypert.-Ther. (%)	103	98	91	n. s.
Septumdicke (mm)	21	14 (± 2)	17 (± 2)	0,087
Cholesterin (mg/dl)	101	225 (± 56)	248 (± 60)	0,055
Triglyceride (mg/dl)	101	230 (± 204)	270 (± 155)	0,29
LDL-Cholesterin (mg/dl)	97	152 (± 49)	177 (± 49)	0,15
HDL-Cholesterin (mg/dl)	97	41 (± 13)	39 (± 16)	0,35
Apo A (mg/dl)	91	136 (± 27)	130 (± 26)	0,30
Apo B (mg/dl)	89	132 (± 41)	154 (± 49)	0,025
Lp (a) (mg/dl)	83	30 (± 27)	14 (± 10)	0,001
Fibrinogen (mg/dl)	94	448 (± 124)	545 (± 160)	0,001

Organkomplikationen

Makro- und mikrovaskuläre Erkrankungen

Eine koronare Herzerkrankung trat bei rund einem Viertel der Diabetiker auf. Frauen waren in einem wesentlich höheren Ausmaß von einer KHK betroffen als Männer (28% vs. 19%), Typ I-Diabetiker waren stärker betroffen als Typ II-

Diabetiker (25% vs. 21%). Von den Typ I-Diabetikern hatten 10%, von den Typ II-Diabetikern 18% einen Myokardinfarkt erlitten (Gesamt: 14,5%). 17% der Frauen, 12% der Männer hatten einen Myokardinfarkt gehabt.

Ein ischämischer Hirninfarkt trat bei den Typ II-Diabetikern nahezu doppelt so häufig auf wie bei den Typ I-Diabetikern.

Von einer Retinopathie waren weitaus mehr Typ I-Diabetiker als Typ II-Diabetiker betroffen. Eine Amaurose zumindest eines Auges war bei 7% der dialysepflichtigen Diabetiker festzustellen, zu 8% bei Typ I- und zu 5% bei Typ II-Diabetikern.

Tabelle 4: vaskuläre Erkrankungen: KHK, pAVK, Apoplex, Retinopathie

	n	Typ I	Typ II	p
KHK	103	12/48 (25%)	12/55 (22%)	0,7
pAVK	89	17/43 (40%)	30/46 (65%)	0,015
Mediasklerose	78	30/38 (79%)	30/40 (75%)	0,13
TIA	103	4/48 (8%)	5/55 (9%)	0,89
Apoplex	103	3/48 (6%)	7/55 (13%)	0,26
Retinopathie	103	39/48 (81%)	26/55 (47%)	<0,001

KHK = koronare Herzerkrankung

pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

TIA = transitorisch ischämische Attacke

Diabetische Neuropathie

Mehr als die Hälfte der Diabetiker berichtete über Paraesthesien, Männer zu 59% und Frauen zu 52%. Das Vibrationsempfinden am Malleolus medialis zeigte sich beim Stimmgabeltest bei beiden Geschlechtern abgeschwächt.

Tabelle 5: periphere Neuropathie: Paraesthesien, Vibrationsempfinden

	n	Typ I	Typ II	p
Paraesthesien	103	28/48 (58%)	30/55 (54%)	0,69
Vibrationsempfinden (in X/g)	96	5 (± 2)	4 (±3)	0,7

Anhand der EKG´s der Patienten konnte die Beat-to-beat-variability bestimmt werden. Mit 2,5 Schlägen/Minute zeigte sich die Variabilität vermindert.

Tabelle 6: autonome Neuropathie: Beat-to-beat-variability

	n	Typ I	Typ II	p
Beat-to-beat-variability (in Schlägen/Min)	91	2 (± 1,1)	3 (± 2,9)	0,03

Diabetischer Fuß

Bei 11 der 103 (10,7%) Diabetiker war zum Zeitpunkt der Untersuchung ein Ulkus am Fuß festzustellen, bei dem eine Zuordnung zu einem neuropathischen oder vaskulären Prozeß nicht eindeutig möglich war. Männer und Frauen waren zu gleichen Teilen betroffen. Auch bezüglich der Diabetes-Typen gab es keine Unterschiede (10%).

Eine Nekrose im Bereiche des Fußes wurde bei 3 Patienten beschrieben (1 Typ I-Diabetiker, 2 Typ II-Diabetiker).

Amputationen des Fußes oder weiterer Anteile der unteren Extremität wurden bei 7 Diabetikern (6,8%) durchgeführt, davon 3 bei Typ I- und 4 bei Typ II-Diabetikern.

Diagnostik, Therapie

Diagnostik

Mehr als 60% der dialysepflichtigen Diabetiker haben eine diabetische Retinopathie. Befragt nach der Häufigkeit der Konsultation des Augenfacharztes antworteten 102 Patienten wie folgt:

Tabelle 7: Häufigkeit augenärztlicher Konsultation (in %)

	Typ I	Typ II
Keine	9	7
< 1x / Jahr	4	24
1x / Jahr	17	16
> 1x / Jahr	23	22
Keine Angabe	47	31

Nur 39% der dialysepflichtigen Diabetiker gingen ein Mal oder häufiger im Jahr zur fachärztlichen Untersuchung der Augen.

Vor dem Hintergrund der hohen kardiovaskulären Mortalität der dialysepflichtigen Diabetiker wurde die Frequenz der koronarangiographischen Untersuchungen erfaßt:

Tabelle 8: Koronarangiographien

	Typ I	Typ II
Koro	28/48 (58%)	12/55 (22%)
keine Koro	20/48 (42%)	43/55 (78%)

Unter Berücksichtigung des Geschlechts ergab sich eine signifikant höhere Untersuchungshäufigkeit (p 0,017) bei Männern. 49% (28/57) der Männer wurden koronarangiographiert, hingegen nur 26% (12/46) der Frauen.

Folgende Befunde wurden dabei erhoben:

Tabelle 9: Befunde Koronarangiographie

	Typ I	Typ II	Männer °	Frauen °	Gesamt
KHK	8/28 (29%)	2/10 (20%)	5/28 (18%)	5/10 (50%)	10/38 (26%)
Keine KHK	20/28 (71%)	8/10 (80%)	23/28 (82%)	5/10 (50%)	28/38 (74%)

°p 0,067

(Anmerkung: zwei Koronarangiographie-Befunde waren nicht zu ermitteln)

Therapie

Die Therapiemodalitäten für die Diabeteseinstellung, die Niereninsuffizienz, die Retinopathie sowie anderer diabetesassoziierter Augenerkrankungen (Katarakt,

Glaskörperblutungen, etc.), der KHK, der Hypertonie, der Fettstoffwechselstörungen werden in folgender Tabelle wiedergegeben:

Tabelle 10: Therapiemodalitäten

	n	Typ I	Typ II	p
Diab.-Schulung	103	43/48 (90%)	30/55 (55%)	0,001
Insulintherapie	103	48/48 (100%)	38/55 (69%)	0,001
- intensiviert		37/48 (77%)	2/55 (4%)	0,001
- konventionell		11/48 (23%)	36/55 (65%)	0,001
NET	103			
- HD		12/48 (25%)	48/55 (87%)	0,001
- CAPD		19/48 (40%)	2/55 (4%)	0,001
- TPX		17/48 (35%)	5/55 (9%)	0,001
Lasertherapie	103	40/48 (83%)	27/55 (49%)	0,001
Augen-Op	103	16/48 (34%)	6/55 (11%)	0,034
Kardiochirurgie	103	0/48 (0%)	0/55 (0%)	-
PTCA	103	2/48 (4%)	0/55 (0%)	0,2
Hypertonie-Ther.	103	47/48 (98%)	50/55 (91%)	0,5
- Beta-Blocker	103	24/48 (50%)	9/55 (16%)	0,001
Lipidsenker	103	3/48 (6%)	4/55 (7%)	0,8
ASS	103	6/48 (12%)	17/55 (31%)	0,02

HD = Hämodialyse, CAPD = Peritonealdialyse, TPX = Nierentransplantation, PTCA = perkutane transluminale Koronarangioplastie, ASS = Acetylsalicylsäure

Risikoprofil bei KHK

In der folgenden Tabelle sind die Risikofaktoren und –marker bei Patienten ohne und mit koronarer Herzerkrankung (KHK) aufgeführt:

Tabelle 11: Risikoprofil bei Patienten ohne und mit KHK

	n	ØKHK (n=79)	KHK (n=24)	Gesamt	p
Alter (in Jahren)	103	54,5 (± 15)	53,8 (± 17)	54	0,86
BMI (kg/m²)	102	24,5 (± 5)	23 (± 3)	24	0,12
Hautfalten (mm)					
M.triceps br.	95	11,5 (± 5)	10 (± 4,5)	11	0,13
lat. Thorax	95	12,4 (± 5)	10,6 (± 3,6)	12	0,06
Raucher	103	37/79 (47%)	10/24 (41%)	47/103 (46%)	0,98
ST-Negat. (%)	103	44,0	50,0	46	0,64
Beat-to-beat-var.	91	2,6 (± 2,5)	2 (± 0,9)	2,5 (± 2,2)	0,05
(Schläge/Min)					
RR syst. (mmHg)	103	153 (±22)	150 (± 26)	152 (±23)	0,46
RR diast.(mmHg)	103	82 (±13)	80 (±12)	82 (±13)	0,56
Septumdicke (mm)	21	15,6 (± 2,5)	17 (± 4,2)	15 (± 3)	0,72
Cholesterin (mg/dl)	101	239 (± 61)	232 (± 51)	237 (± 59)	0,59
Triglyceride (mg/dl)	101	258 (± 190)	230 (± 141)	251 (± 180)	0,42
LDL-Cholesterin	97	167 (± 51)	157 (± 46)	165 (± 50)	0,38
(mg/dl)					
HDL-Cholesterin	97	40 (± 16)	40 (± 11)	0 (± 15)	0,97
(mg/dl)					
Apo A (mg/dl)	91	132 (± 26)	137 (± 28)	133 (± 26)	0,45
Apo B (mg/dl)	89	145 (± 47)	141 (± 47)	144 (± 46)	0,69
Lp (a) (mg/dl)	83	20 (± 21)	24 (± 21)	21 (± 21)	0,48
Fibrinogen (mg/dl)	94	492 (±157)	528 (± 130)	501 (± 151)	0,26

Psychosozialer Status

Von den 103 aufgenommenen Patienten waren 22% erwerbstätig, 37% der Typ I-Diabetiker und 9% der Typ II-Diabetiker. Der überwiegende Teil der untersuchten Diabetiker (62%) gab an, vom Status her Rentner zu sein. 80% der Typ II-Diabetiker waren berentet und immerhin 42% der Typ I-Diabetiker.

Im vergangenen Kalenderjahr hatten die Diabetiker im Mittel 25 Tage in stationärer Behandlung verbracht. Die Typ I-Diabetiker verbrachten mit im Mittel 16 Tagen (± 24) deutlich weniger Zeit in der Klinik als die Diabetiker des Typ II mit im Mittel 32 Tagen (± 41). Patienten mit KHK verbrachten deutlich mehr Tage in der Klinik als Patienten ohne KHK (36 vs. 21 Tage).

Diskussion

Studieninhalt

Das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zeigt sich bei Diabetikern im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht [*Kannel 1979; American Diabetes Association 1989*]. Je nach Literaturangaben wird von einem 2 bis 12-fach erhöhten Risiko für makrovaskuläre Erkrankungen gesprochen. Wird der Diabetiker zudem noch niereninsuffizient, so erhöht sich das kardiovaskuläre Risiko des Diabetikers weiter [*Borch-Johnsen 1987; American Diabetes Association 1989; Koch 1990*].

Das kardiovaskuläre Risiko unterliegt dem Einfluß der folgenden Risikofaktoren und Risikomarker:

- Alter
- Geschlecht
- Rauchen
- Hypertonus
- Diabeteseinstellung
- Hyperlipidämie.

Folgende Interventionsmöglichkeiten zur Beeinflussung der Mortalität und Lebensqualität bieten sich daher an:

- Hypertonieeinstellung
- Stoffwechseleinstellung
- frühzeitige Diagnose einer KHK und arteriellen Verschußkrankheit, sowie rechtzeitige Intervention
- Lipidsenkung
- Wahl des individuell geeigneten Verfahrens der Nierenersatztherapie.

Die Bedeutung der kardiovaskulären Risikofaktoren und der Stellenwert der Interventionsmöglichkeiten waren bei der Allgemeinbevölkerung Gegenstand zahlreicher Studien (siehe Einleitung). Für die Gruppe der Diabetiker mit terminaler Niereninsuffizienz und der Notwendigkeit der Nierenersatztherapie stehen Studienergebnisse zum Erfolg der oben genannten therapeutischen Ansatzpunkte und der langfristigen Prognose aus. Von Seiten der Epidemiologie wurde wiederholt die steigende Prävalenz des Typ II-Diabetes und die steigende Inzidenz der diabetischen Nephropathie bei Typ II-Diabetikern [*Raine 1995; Lippert 1995; Ritz 1996*] beschrieben. Eine Evaluation des Einflusses der verschiedenen Nierenersatztherapie-Verfahren sowie der Interventionen bezüglich der oben erwähnten Risikofaktoren auf die Morbidität und Mortalität sind zwingend notwendig.

Methodik

In der vorliegenden Studie wurde geplant, terminal niereninsuffiziente Diabetiker zu Beginn einer Nierenersatztherapie aufzunehmen. Die Eingangsuntersuchung zu diesem Zeitpunkt stellt den Inhalt dieser Arbeit dar. Ein Jahr nach der Eingangsuntersuchung soll der diabetische Patient in einer Anschlußarbeit nach dem selben Protokoll nachuntersucht werden. Vom Studientyp handelt es sich hierbei um eine prospektive Studie [*Blohmke 1986*]. Sieben nordrheinwestfälische Dialysezentren nahmen an der Studie teil. Alle von den Zentren genannten Diabetiker, die von Januar 1991 bis November 1993 eine Nierenersatztherapie begonnen haben bzw. transplantiert wurden, wurden aufgesucht und um ihr Einverständnis zur Teilnahme gebeten.

103 diabetische Patienten wurden durch einen Untersucher anamnestisch befragt und körperlich untersucht. Die echokardiographischen und ophthalmologischen Untersuchungen wurden von den betreuenden Ärzten durchgeführt. Die Laboruntersuchungen erfolgten in einem Labor. Echokardiographische, koronarangiographische und ophthalmologische Untersuchungen wurden nicht bei allen Patienten durchgeführt bzw. die Ergebnisse waren nicht von allen Patienten bekannt. Dies hatte verschiedene

Gründe. Die Befunde waren zum Teil nicht in den entsprechenden Zentren vorliegend, da die Untersuchungen bei niedergelassenen Ärzten durchgeführt worden waren. Einige der Patienten waren nicht oder nur unzureichend über die Untersuchungsergebnisse informiert, so daß eine Rekonstruktion der Befunde erfolglos war. Andere Patienten zeigten sich nicht compliant bezüglich sinnvoller fachärztlicher Untersuchungen (z.B.durch den Augen-Arzt). Invasive Untersuchungen, wie die Koronarangiographie, wurden zurückhaltend eingesetzt. Zum Teil konnten Datenlücken in den vorliegenden Unterlagen auch durch gezielte Anamneseerhebung nicht geschlossen werden (z.B. zum Beginn der Proteinurie, der Kreatininerhöhung). Aufgrund dieser vielfältigen Ursachen wird deutlich, weshalb nicht bei allen 103 Diabetikern komplette Datensätze zu erheben waren.

Im Rahmen des Studienprotokolls wurde festgelegt, dann vom Vorliegen einer KHK auszugehen, wenn der Patient einen Myokardinfarkt angibt und ein Korrelat im EKG vorhanden ist oder wenn ein Koronarangiographie-Befund mit einer mindestens 50-prozentigen Stenose vorliegt. Ein Myokardinfarkt wurde von 14,5% der Diabetiker angegeben. Durch die Koronarangiographien konnte bei 9 weiteren Patienten eine KHK diagnostiziert werden, so daß sich eine KHK bei 23% der Patienten annehmen läßt. Bei einem Anteil von 39% koronarangiographierter Patienten muß von einem unbestimmten Anteil einer nicht diagnostizierten KHK ausgegangen werden. Daher ist ein möglicherweise zu geringer Wert für die Prävalenz der koronaren Herzerkrankung erhoben worden.

Die erhobenen Daten wurden im Computer in einer "dbase"-Datenbank gesammelt. Die statistische Auswertung erfolgte mit einem Personal-Computer vom Typ AT 486 mit Hilfe des "SAS"-Programms (Statistical Analysis System, Vers.6.11).

Patientencharakteristik

Geschlechtsverteilung, Altersverteilung

Der Anteil der Männer liegt bei dieser Untersuchung um 10% höher als der der Frauen. Dieses Ergebnis geht einher mit denen von Gretz [Gretz 1989], der ein höheres Risiko des ESRF (end stage renal failure) für erwachsene Männer beschreibt. Auch in der von Lippert et al. [Lippert 1995] untersuchten Population der Neckar-Region, die erstmalig einer Nierenersatztherapie bedarf, überwiegt das männliche Geschlecht das weibliche (53% vs.47%). Das Durchschnittsalter der Patienten der vorliegenden Studie lag bei 54 Jahren (Range 25-85). Nach Ratzmann [Ratzmann 1991] liegt die Diabetesprävalenz bei Männern zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr höher als bei den Frauen, bis zum 30. Lebensjahr bestehen keine Geschlechtsunterschiede. Das Überwiegen des männlichen Geschlechts ist folglich durch die erhöhte Diabetesprävalenz in dieser Altersgruppe zu erklären.

Mit einem mittleren Alter von 54 Jahren waren die Patienten dieser Untersuchung immerhin 6 Jahre jünger als die in der von Koch et al. [Koch 1990] durchgeführten Studie zur Epidemiologie. Dies liegt mit daran, daß der Anteil der Typ II-Diabetiker in der hier vorliegenden Studie geringer als in der Koch-Studie ist (53% vs.62%). Offen bleibt, warum die Typ I-Diabetiker hier mit 41 Jahren fast 6 Jahre jünger waren, wobei die Typ II-Diabetiker mit durchschnittlich 65 Jahren gleichen Alters waren.

Diabetesklassifikation, Verteilung nach Diabetes-Typen

Die Klassifikation der in die Studie aufgenommenen Patienten in Diabetes-Typen erfolgte nach den Richtlinien der "National Diabetes Data Group" [National Diabetes Data Group 1979]. Diese Einteilung fand auch bei Koch et al. [Koch 1990] Anwendung, so daß ein direkter Vergleich der Daten möglich ist. In dieser Studie wurden 47% der Patienten dem Typ I und 53% dem Typ II zugeordnet. Koch zählte in seinem Patientenkollektiv 34% Typ I und 62% Typ II-Diabetiker, sowie 4% vom MODY-Typus. Die Centers for Disease Control

(Atlanta, USA) sprechen in ihrem Report vom August 1989 [MMWR 1989] von 56,8% "adult-onset type" und 40,5% "juvenile type". Die bisher genannten Zahlen stehen im Gegensatz zu denen des EDTA-Registry Report von 1988, in dem Brunner et al. [Brunner 1988] für die Typ I-Diabetiker einen Anteil von 71% und für die Typ II-Diabetiker von 29% angeben. Die Kriterien, nach denen die Diabetesklassifikation vorgenommen wurde, werden im EDTA-Report nicht genannt.

Die in dieser Untersuchung ermittelten Daten stützen die These Kochs [Koch 1990], daß aufgrund einer mutmaßlich nicht korrekten Typ-Klassifikation das Risiko der Typ II-Diabetiker für terminale Niereninsuffizienz bisher unterschätzt wurde, und den Schluß Hasslachers et al. [Hasslacher 1989], daß das renale Risiko bei Patienten mit Typ I und Typ II-Diabetes ähnlich ist. Epidemiologische Studien [Lippert 1995] bestätigen dies.

Diabetes-Dauer bis Dialysebeginn

Die Dauer von der Diagnose des Diabetes bis zum Eintreten der terminalen Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit ist bei den 103 hier untersuchten Patienten länger als bei den von Koch untersuchten. Die Typ I-Diabetiker dieser Studie wurden mit einer Dauer von 25,4 Jahren 3 Jahre später, die Typ II-Diabetiker mit 15,9 Jahren 4 Jahre später dialysepflichtig als die 1985-87 untersuchten Diabetiker der Koch-Studie. Die Zeitspanne von der Diagnose des Diabetes bis zur Entwicklung der Dialysepflichtigkeit liegt sowohl bei den Patienten der vorliegenden Studie als auch der Koch-Studie über dem von Alberti [Alberti 1991] beschriebenen Rahmen von 10 bis 20 Jahre bei IDDM und 5 bis 15 Jahren bei NIDDM.

Hasslacher et al. [Hasslacher 1985, 1989] untersuchten den Verlauf der Nephropathie bei Diabetikern. Bei den erfaßten Heidelberger Typ I-Diabetikern stieg das Risiko für eine diabetische Nephropathie in Abhängigkeit von der Diabetesdauer kontinuierlich an, so daß nach 20 Jahren ca. 30% eine Nephropathie entwickelt hatten. Das Risiko ist bis zum 15. Jahr nach Diagnosestellung des Diabetes bei beiden Typen ähnlich, danach steigt das

Risiko der Typ II-Diabetiker im Vergleich zu den Typ I-Diabetikern an. Parving et al. [1988] beobachteten bei insulinpflichtigen Diabetikern einen ähnlichen Zusammenhang von Diabetesdauer und Entwicklung einer Nephropathie. Vor dem Hintergrund der Hasslacher-Studie und der eigenen Ergebnisse mit einem 10 Jahre kürzeren Intervall von Diagnose des Diabetes bis zur Nephropathie bei Typ II-Diabetikern muß eine konsequentere Therapie zur Verlangsamung der Progression der diabetischen Nephropathie auch bei diesem Diabetestyp gefordert werden.

Diese Anforderung an die zukünftigen Therapieaktivitäten wird untermauert durch die Tatsache, daß die Zeitspanne vom Einsetzen der Proteinurie bis zur Dialysepflichtigkeit bei den Typ I-Diabetiker der vorliegenden Studie 7 Jahre, bei den Typ II-Diabetiker hingegen nur 4,3 Jahren betrug. Dieser Zeitraum entspricht den Beobachtungen von Ritz [Ritz 1991] und Hasslacher [Hasslacher 1989], die aufgrund ihrer Studien bereits ein ähnliches Risiko beider Diabetestypen für die diabetische Nephropathie beschrieben haben.

Nephropathie, Laborstatus

Die Gründe der Dialysepflichtigkeit der hier vorliegenden Diabetikerpopulation decken sich mit denen der von Ritz et al. [Ritz 1991] untersuchten Gruppe. Die Typ I-Diabetiker wurden alle aufgrund der diabetischen Nephropathie dialysepflichtig, während bei den Typ II-Diabetikern zu 16 % andere Ursachen, wie z.B. chronische Glomerulonephritiden, Cystennieren, etc. hinzutraten. Bei Ritz et al. hatten 24% der Typ II-Diabetikern eine coexistente Nierenerkrankung. In der französischen UREMIDIAB-Studie [Zmirou 1992] hatten 93% der Typ I-Diabetiker eine diabetische Nephropathie, hingegen nur 36% der Typ II-Diabetiker. Olsen et al. [Olsen 1996] gehen davon aus, daß bei Patienten mit nichtinsulinpflichtigem Diabetes mellitus (NIDDM) eine nicht diabetesbedingte Nierenerkrankung selten ist.

Anzumerken ist, daß bei der Mehrzahl der Patienten mit Typ II-Diabetes mellitus die Diagnose "diabetische Nephropathie" aufgrund anamnestischer und klinischer Daten gestellt wurde.

Die zu Beginn der Nierenersatztherapie erhobenen "Nierenwerte" Kreatinin, Harnstoff-N und Kalium entsprechen denen einer "üblichen" Dialysepopulation, wie sie von Malongone et al. [*Malongone 1989*] beschrieben wurden.

Risikofaktoren, Risikomarker

Rauchen

Fast die Hälfte der niereninsuffizienten Diabetiker rauchte (Männer signifikant mehr als Frauen, Typ I-Diabetiker mehr als Typ II-Diabetiker). Rauchen geht bei Diabetikern mit einer erhöhten Morbidität [*Gay 1992*] einher. Die Rolle des Rauchens als kardiovaskulärer Risikofaktor, sowie als Risikofaktor für die Progression von der inzipienten zur manifesten Nephropathie bei Diabetikern ist von Sawicki und Mühlhauser [*Mühlhauser 1986, Sawicki 1994*] beschrieben worden. Darüberhinaus wurde bei Gesunden und Hypertonikern mit diabetischer Nephropathie ein Anstieg der Blutdruckwerte beim Rauchen beobachtet [*Sawicki 1996*]. Diese Beobachtung ist für die Diabetiker mit Niereninsuffizienz von besonderer Bedeutung, da sie zu 97% von einer Hypertonie betroffen sind.

Nutritionstatus

Zur Beurteilung des Nutritionstatus dienen verschiedene Parameter: der Body-mass-index, die Hautfaldendicken über dem M. triceps brachii und der lateralen Thoraxwand. Die genannten Parameter sind allgemein anerkannt zur Beschreibung der Beziehung zwischen Körpergewicht, Morbidität und Mortalität, seitdem Versicherungsgesellschaften den Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Lebenserwartung untersuchten [*Sittaro 1994*].

In verschiedenen Studien [*Gordon 1977; Donahue 1987; Manson 1990*] wurde die Bedeutung der Adipositas als Determinante der koronaren Herzkrankheit sowohl bei der Allgemeinbevölkerung als auch bei Diabetikern beschrieben. Nach Hauner [*Hauner 1996*] gibt es folgende Grade der Adipositas:

- Grad 0: BMI 20-24,9 kg/m² (Normalgewicht),
- Grad I: 25-29,9 kg/m² (Übergewicht), Grad II: 30-39,9 kg/m² (Adipositas),
- Grad III: 40+ kg/m² (extreme Adipositas).

Überschreitet der BMI den Bereich zur Adipositas [*Sittaro 1994; Seidell 1995*], so steigt das Risiko dem Verlauf einer J- bzw. U-Kurve folgend. Seidell [*Seidell 1996*] arbeitete in seiner Studie heraus, daß 21% der KHK-Mortalität bei Männern und 28% der KHK-Mortalität bei Frauen der Normalbevölkerung in Zusammenhang mit Übergewicht (BMI > 25 kg/m²) zu sehen sind.

Die Gesamtheit der erfaßten Diabetiker liegt mit ihrem BMI im oberen Bereiche des Normalgewichts (sowohl Männer als auch Frauen). Nach Diabetes-Typen betrachtet ergibt sich jedoch, daß die Typ II-Diabetiker im Gegensatz zu den Typ I-Diabetikern als übergewichtig einzustufen sind. Anhand der Standardabweichungen ist bei dieser Gruppe auf eine Anzahl von Diabetikern mit Adipositas und somit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko zu schließen.

Die Messung der Hautfaltendicke über der lateralen Thoraxwand gibt Hinweise für das Vorliegen einer stammbetonten Adipositas. Diesem Parameter kommt deswegen Bedeutung zu, weil das kardiovaskuläre Risiko nicht nur vom Ausmaß des Übergewichts sondern auch vom Fettverteilungsmuster abhängt. Eine stammbetonte Fettsucht gilt als komplikationsbehaftet [*Donahue 1987; Hauner 1996*]. Die Typ II-Diabetiker haben eine größere Hautfaltendicke über der lateralen Thoraxwand als die Typ I-Diabetiker bei gleichen Werten über dem M. triceps brachii. Orientiert man sich an der Studie von Donahue et al. [*Donahue 1987*], so haben die Typ I-Diabetiker aufgrund ihrer Hautfaltendicke ein niedrigeres kardiovaskuläres Risiko als die Typ II-Diabetiker. Nach den anthropometrischen Normen für Dialysepopulationen von Nelson et al. [*Nelson 1990*] sind die Hautfaltendicken als nicht verbreitert zu betrachten.

Ekg-Veränderungen

ST-Streckenveränderungen können ein Hinweis für eine myokardiale Ischämie sein [*Braunwald 1997*]. Veränderungen dieser Art sind in der

Allgemeinbevölkerung verbreitet (ca. 8%) [*Kannel 1987*] und oftmals unspezifisch. Die Häufigkeit dieser Veränderungen nimmt mit dem Alter, sowie dem Auftreten einer Hypertonie, eines Diabetes mellitus und des Rauchens zu [*Mirvis 1990*].

In der Whitehall-Study [*Fuller 1980*] wird bei Patienten mit IGT (impaired glucose tolerance) und manifestem Diabetes eine weite Verbreitung der ST-Streckenveränderungen beschrieben. Die Autoren sehen darin einen Prädiktor für die kardiovaskuläre Mortalität.

Manske et al. [*Manske 1993*] definierten einen Algorithmus, der auf nicht invasivem Wege insulinpflichtige Diabetiker mit niedrigem Risiko für eine koronare Herzerkrankung ermitteln soll. Ein niedriges Risiko besteht, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind: Alter < 45 Jahre, keine ST-T Streckenveränderungen, Diabetes-Dauer < 25 Jahre, Raucher Anamnese mit weniger als 5 pack years. Dieser Algorithmus soll helfen, invasive Untersuchungen (Koronarangiographien) einzusparen.

Unter Zugrundelegung dieses Scores würde bei immerhin 35% der Typ I-Diabetiker (mit ST-T-Streckenveränderungen) ein erhöhtes Risiko für eine KHK anzunehmen sein.

Hypertonie

Der Bluthochdruck ist als Risikofaktor für erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bekannt. Verschiedene Studien und Arbeitsgruppen [*Garcia 1974; Kannel 1985; American Diabetes Association 1989*] haben die "Bedrohung" durch die arterielle Hypertonie herausgestellt. Die überragende Bedeutung der Blutdruckeinstellung ist von Ritz et al. [*Ritz 1985*] nicht nur für die Zeit nach Einsetzen der Proteinurie in Bezug auf die Progression der Niereninsuffizienz beschrieben worden, sondern auch für die Zeit der terminalen Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit in Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität.

Die Tatsache, daß bei 97% der untersuchten Patienten eine Hypertonie-Anamnese zu erheben war, verdeutlicht die Herausforderung an die

behandelnden Ärzte. Beide Geschlechter waren in gleichem Ausmaß von Bluthochdruck betroffen, die Typ I-Diabetiker mit 100% sogar ein wenig stärker als die Typ II-Diabetiker mit 95%. Die Hypertonie-Anamnese war jedoch unterschiedlich lang. Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie liegt bei dieser Population im Rahmen der Erfahrungen von Ritz et al. (92%), aber auch von Koch et al. [Koch 1991] (98% bei Typ I u. 96% bei Typ II-Diabetikern). Das Auftreten der Hypertonie steht bei den Typ I-Diabetikern (6 J vor Nierenersatztherapiebeginn) in zeitlichem Zusammenhang mit dem Hervortreten der Nephropathie in Form der Proteinurie (7 J vorher) und Kreatininerhöhung (5,4 J vorher), während die Typ II-Diabetiker deutlich länger von ihrer Hypertonie wissen. Hasslacher und Ritz [Hasslacher 1990] sehen die Hypertonie bei Typ I-Diabetikern als Ausdruck der Nephropathie an. Typ II-Diabetiker haben zu 70% vor Auftreten einer Proteinurie eine Hypertonie, die oftmals essentiell ist, aber auch häufig durch Nierenarterienstenosen und andere Ursachen bedingt ist.

Immerhin 3% der Patienten mit Hypertonie-Anamnese wurden zum Zeitpunkt der Befragung nicht antihypertensiv behandelt. In der Studie Kochs et al. [Koch1991]. wurden bei ähnlicher Hypertonie-Prävalenz nur 44% der Patienten (37% Typ I, 47% Typ II) kontinuierlich antihypertensiv behandelt.

Unter antihypertensiver Therapie wurde bei dem in der hier vorliegenden Arbeit untersuchten Kollektiv ein mittlerer Blutdruck von 152 / 82 mm Hg gemessen. Die erhobenen Werte deuten auf eine nicht unerhebliche Zahl von Patienten mit deutlich zu hohem Blutdruck hin.

Echokardiographisch bestimmte Septumdicke

Die enddiastolische interventrikuläre Septumdicke wurde als Hinweis für eine linksventrikuläre Hypertrophie echokardiographisch bestimmt. Eine solche Hypertrophie ist Ausdruck einer Druckbelastung des linken Ventrikels, z.B. bei schlecht eingestellter arterieller Hypertonie.

Das Ergebnis einer Echokardiographie lag nur für ein Fünftel der dialysepflichtigen Diabetiker vor. Beide Diabetes-Typen zeigten bei der

echokardiographischen Untersuchung enddiastolisch verdickte Interventrikularsepten, wobei die Ausprägung bei den Typ II-Diabetikern stärker war. Diese Ergebnisse deuten auf einen beträchtlichen Anteil an Diabetikern mit langdauernd unzureichend eingestellter Hypertonie hin.

Labor

Dyslipidämie

Für Patienten mit Diabetes mellitus sind Veränderungen des Fettstoffwechsels im Sinne einer Dyslipidämie beschrieben. Von Fontbonne et al. [Fontbonne 1989] wurde die Hypertriglyceridämie als Prädiktor für die Koronare Herzerkrankung bei Patienten mit einer pathologischen Glukosetoleranz und Diabetes mellitus beschrieben. Winocour et al. [Winocour 1992] konnten ebenfalls die Hypertriglyceridämie und darüberhinaus das LDL als Prädiktoren der KHK bei IDDM herausarbeiten, während bei Nicht-Diabetikern das HDL, Lp (a), Apo A1, Apo B und Cholesterin zusätzliche Prädiktoren waren. Eine Erhöhung des Cholesterins, der Triglyceride und des LDL sowie eine Erniedrigung des HDL wurde von Laakso und Pyörälä [Laakso, Pyörälä 1988] bei Diabetikern mit pAVK beobachtet. Purnell et al. [Purnell 1995] konnten im DCCT-Trial bei konventionell therapierten Diabetikern ein erhöhtes Lp (a) beobachten, während bei Diabetikern mit intensivierter Insulintherapie keine erhöhten Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe gemessen wurden.

Attman et al. [Attman 1992] verglichen das Lipidprofil bei insulinpflichtigen Diabetikern mit und ohne Niereninsuffizienz. Die Diabetiker mit Niereninsuffizienz hatten deutlich höhere Triglycerid-, Cholesterin-, Apo B-Werte und niedrigere Apo A1-Werte. Je mehr die glomeruläre Filtrationsrate abnahm, desto akzentuierter traten die Unterschiede hervor. Haffner et al. [Haffner 1992] beschreiben für Patienten mit Niereninsuffizienz erhöhte Lp (a)-, Triglycerid-Werte und ein erniedrigtes HDL. Das Lp (a) ist sowohl bei den Diabetikern als auch bei der Kontrollgruppe mit Niereninsuffizienz erhöht. Die Art der Nierenersatztherapie wirkte sich nicht auf die Werte aus. Auch Anwar

[Anwar 1993] beschreibt für niereninsuffiziente Patienten mit CAPD-Behandlung erhöhte Lp (a)-, Triglycerid-Werte und ein erniedrigtes HDL im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

Die Gruppe der hier erfaßten niereninsuffizienten Diabetiker zeigt ein Lipidprofil mit erhöhten Triglyceriden, LDL und erniedrigtem HDL. Die Typ II-Diabetiker weisen deutlich schlechtere Fettwerte auf als die Typ I-Diabetiker. Das Cholesterin ist nur mäßiggradig erhöht. Das Lipoprotein (a) liegt bei einem Teil der Typ I-Diabetiker im Risikobereich. Die dargestellten Lipid-Werte lassen nach Fontbonne, Winocour und Laakso ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko der untersuchten Diabetiker erwarten.

Fibrinogen

In der Framingham-Studie [Kannel 1990] wurden bei den Diabetikern erhöhte Fibrinogen-Werte gemessen. Ein Zusammenhang von erhöhten Fibrinogen-Spiegeln und kardiovaskulären Ereignissen wird angenommen.

Sowohl die Typ I- als auch die Typ II-Diabetiker liegen mit ihren Fibrinogen Spiegeln in einem Bereich, der auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hindeutet. Ähnlich wie beim Lipidprofil weisen die Typ II-Diabetiker höhere Werte der Risikofaktoren auf.

Organkomplikationen

Makro- und mikrovaskuläre Erkrankungen

Koronare Herzerkrankung

Assmann et al. [Assmann 1994] untersuchten in der PROCAM-Studie (Prospektive Cardiovascular Münster Study) Männer auf die Inzidenz der koronaren Herzerkrankung. Die KHK-Inzidenz betrug 67/1000 in 6 Jahren bei Patienten mit Diabetes mellitus, bei der Kontrollgruppe 38/1000 in 6 Jahren. Die Mortalität war bei den Diabetikern mit 72/1000 in 6 Jahren im Vergleich zu der Kontrollgruppe mit 37/1000 in 6 Jahren deutlich erhöht.

In zahlreichen Studien ist in der Vergangenheit das für Diabetiker besonders hohe Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse herausgearbeitet worden. Die Framingham-Studie [Garcia 1974] führte zu dem Ergebnis einer 3-fach höheren Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Ursachen bei Diabetikern beider Geschlechter im Vergleich zur Allgemein-Bevölkerung. Das Risiko wird für Frauen (4,5 fach) als besonders hoch angegeben, am höchsten für insulinpflichtige Diabetikerinnen. Männer haben ein 2-faches Risiko.

Ritz et al. [Ritz 1985] geben eine im Vergleich zur dialysepflichtigen Kontrollgruppe für dialysepflichtige Typ I-Diabetiker 4,8-fach und für dialysepflichtige Typ II-Diabetiker 3-fach höhere kardiovaskuläre Mortalität an. Der Anteil der kardiovaskulären Ursachen an den Todesursachen war bei beiden Diabetes-Typen höher als bei der Kontrollgruppe.

Pyörälä [Pyörälä 1990] geht ebenfalls von einer erhöhten Inzidenz der KHK bei Diabetikern beiden Typs aus. Die Mortalität gerade im Zusammenhang mit der diabetischen Nephropathie steigt im Vergleich zur Normalbevölkerung erheblich. Im Gegensatz zu der nichtdiabetischen Bevölkerung haben die Frauen dasselbe Risiko wie Männer. Patienten mit Hypertonie und Nephropathie haben ein 15-fach erhöhtes Risiko für KHK (zur Erinnerung: 100 der 103 untersuchten Diabetiker haben eine Hypertonie).

Die Steno-study-group um Jensen, Borch-Johnsen [Jensen 1987] untersuchte insulinpflichtige (Typ I)-Diabetiker mit und ohne Nephropathie bezüglich des Auftretens einer koronaren Herzerkrankung. Sechs Jahre nach Auftreten der Proteinurie war die Inzidenz der KHK bei den Typ I-Diabetikern mit Nephropathie um das 8-fache höher als bei den Typ I-Diabetikern ohne Nephropathie (40% vs.5%). Die weiblichen Diabetiker mit Nephropathie hatten ein gleich hohes Risiko der Entwicklung einer KHK wie die männlichen Diabetiker mit Nephropathie.

Manske et al. [Manske 1992] gehen davon aus, daß die Mehrzahl insulinabhängiger Diabetiker mit Nephropathie im Alter von 45 Jahren eine schwere koronare Herzkrankheit hat. Vor diesem Hintergrund sind nun die eigenen Ergebnisse zu sehen.

Etwa ein Viertel der Diabetiker hatte eine KHK. Dieser Wert erscheint im Vergleich zu den Angaben der o.g. Autoren gering. Eine mögliche Erklärung für diese diskrepanten Ergebnisse liegt in der zugrunde gelegten Definition des Begriffes koronare Herzerkrankung. In dieser Studie wurde dann von einer KHK ausgegangen, wenn anamnestisch ein Myokardinfarkt angegeben wurde und ein Korrelat im EKG vorlag und / oder eine Koronarangiographie den Befund einer mehr als 50-prozentigen Stenose eines Herzkranzgefäßes ergab. In anderen Studien [*Garcia 1974, Ritz 1985, Jensen 1987, Pyörälä 1990*] war die Definition anders gefaßt. Aufgrund der hier verwendeten strengen Eingrenzung der KHK kommt es möglicherweise zu einer niedrigeren Prävalenzangabe.

Es fällt auf, daß die Typ I-Diabetiker deutlich weniger Infarkte erlitten haben als die Typ II-Diabetiker. Die KHK-Prävalenz für Typ I-Diabetiker wird jedoch höher angegeben als für Typ II-Diabetiker. Zum Verständnis dieser Ergebnisse ist es wichtig, das Diagnostik-Verhalten zu berücksichtigen. Es wurden mehr als die Hälfte der Typ I-Diabetiker koronarangiographiert, während nur knapp ein Viertel der Typ II-Diabetiker einer solchen Diagnostik zugeführt wurden. Aufgrund des unterschiedlichen Diagnostikverhaltens ergeben sich Prävalenzangaben für die Diabetes-Typen, die möglicherweise die wahren Relationen nicht wiedergeben.

Die Prävalenz der KHK und der Myokardinfarkte wurde auch unter dem Aspekt der Geschlechtsverteilung dokumentiert. Frauen hatten in wesentlich höherem Ausmaß eine KHK und einen Myokardinfarkt als die Männer. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit denen der Framingham-Studie [*Garcia 1974*] und der Beaver County Study [*Donahue 1987*], die bei Diabetikern den Geschlechtsvorteil der Frauen bezüglich des KHK-Risikos aufgehoben sehen.

Periphere arterielle Verschußkrankheit

In einer britischen Studie [*Walters 1992*] wurde die Prävalenz der peripheren arteriellen Verschußkrankheit bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern verglichen. Die Prävalenz der pAVK betrug für Typ I-Diabetiker 8,7% und für Typ II-

Diabetiker 23,5%. Im Vergleich zur Normalbevölkerung traten signifikant mehr Fälle von pAVK auf [Walters 1992].

In der Framingham-Studie [Kannel et al. 1979] wird die Prävalenz der arteriellen Verschlusskrankheit bei Diabetikern im Vergleich zur Normalbevölkerung als zwei- bis dreifach erhöht angegeben. Diabetiker sind charakterisiert durch ein Auftreten der AVK bereits im jüngeren Alter und durch einen ähnlich hohen Befall der Geschlechter.

Die Steno-study-group [Deckert 1996] untersuchte die Albuminexkretion im Urin bei insulinpflichtigen Diabetikern mit pAVK. Die Albuminexkretion im Urin hat eine prädiktive Bedeutung für die Entwicklung einer pAVK. Das Risiko der Patienten mit Exkretionsraten von 30-300 mg/24h (Stadium der beginnenden diabetischen Nephropathie) war um den Faktor 2,5 höher als bei Patienten mit niedrigeren Exkretionsraten.

Die Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit liegt in der hiesigen Diabetiker-Gruppe noch über den Erwartungen aufgrund der zitierten Literatur. Typ II-Diabetiker sind gemäß der o.g. Studien stärker von einer pAVK betroffen als die Typ I-Diabetiker. Auf immerhin dreiviertel der angefertigten Röntgenbilder ließ sich eine Mönckeberg'sche Mediasklerose nachweisen. Die radiologische Untersuchung zur Frage einer Mönckeberg'sche Mediasklerose ist bei der Diagnostik einer pAVK notwendig, da in diesem Falle die Doppler-Untersuchung zu einem falsch hohen brachio-tibialen-Index führen kann.

Zerebrovaskuläre Befunde

In der Framingham Studie [Garcia 1974; Kannel 1979] wird das erhöhte Risiko der Diabetiker u.a. für zerebrovaskuläre Ereignisse herausgearbeitet. Es wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich der Geschlechter beobachtet. Das Risiko der Diabetiker für einen Hirninfarkt betrug 2,1 im Vergleich zur Normalbevölkerung.

In der Honolulu heart study [Abbott 1987] wurde das Risiko für das Auftreten eines Apoplex bei männlichen Diabetikern und Nicht-Diabetikern untersucht. Auch in dieser Studie wurde ein 2-fach erhöhtes Risiko der Diabetiker

herausgearbeitet. Im Beobachtungszeitraum von 12 Jahren kam es bei 62/1000 Diabetikern und bei 32/1000 Nicht-Diabetikern zu einem Apoplex-Ereignis.

In einer multinationalen WHO-Studie [*Morrish 1991*] zur Erforschung vaskulärer Erkrankungen bei Diabetes mellitus wurde in der Londoner Population eine Prävalenz von 4,5% für zerebrovaskuläre Erkrankungen ermittelt. Die Inzidenz für zerebrovaskuläre Erkrankungen lag bei 5,9/1000. Da die Inzidenz-Raten für derartige Ereignisse im Vergleich zu den kardiovaskulären Ereignissen relativ niedrig lagen, wurden die Raten für die Diabetes-Typen nicht aufgeschlüsselt. Die multinationale WHO-Studiengruppe zur Erforschung vaskulärer Erkrankungen bei Diabetes mellitus untersuchte zudem eine Diabetiker-Population mit Proteinurie [*Stephenson 1995*] bezüglich der Mortalität aufgrund vaskulärer Erkrankungen. 10% der Typ I- und 9% der Typ II-Diabetiker verstarben aufgrund eines Apoplex. Zum Vergleich die Mortalität aufgrund anderer Ursachen: Typ I-Diabetiker: ischämische Herzerkrankung 27%, Nierenerkrankung 18%, Krebs 10%; Typ II-Diabetiker: ischämische Herzerkrankung 34%, Nierenerkrankung 11%, Krebs 14%.

Strumpf et al. [*Strumpf 1984*] verglichen in zahlreichen deutschen Zentren die Mortalität von hämodialysierten Diabetikern mit hämodialysierten Nicht-Diabetikern. 4 (=2,2%) der 182 hämodialysierten Diabetikern verstarben aufgrund eines Apoplex (2 von 58 Typ I-Diabetikern =3,4%; 2 von 111 Typ II-Diabetikern = 1,8%). In der Kontroll-Gruppe starben 2 von 183 Patienten unter Hämodialyse (1,1%).

Die niereninsuffizienten Diabetiker dieser Studie hatten ähnlich wie in der WHO-Studie deutlich weniger Apoplexe als eine KHK. Transitorisch ischämische Attacken kamen bei beiden Diabetes-Typen in gleichem Ausmaß vor, während doppelt so viele Typ II-Diabetiker als Typ I-Diabetiker ein Apoplex-Ereignis hatten. Eine mögliche Erklärung für die erhöhte Prävalenz von Apoplex-Ereignissen bei Typ II-Diabetikern liegt im "Risikofaktor" Alter [*Bell 1994*], das um mehr als 20 Jahre höher ist als bei den Typ I-Diabetikern.

Retinopathie

Schmechel und Heinrich [*Schmechel, Heinrich 1993*] ermittelten anhand des Registers des zentralen Diabetikerbehandlungssystems der ehemaligen DDR die Frequenz der diabetischen Retinopathie bei insulinpflichtigen Diabetikern. 52,5% der Typ I-Diabetiker und 50,3% der Typ II-Diabetiker waren von einer diabetischen Retinopathie betroffen. Die Dauer des Diabetes betrug bei den Betroffenen 13,2 bzw. 14,0 Jahre bis zum Einsetzen der Augensymptomatik.

Krolewski et al. [*Krolewski 1984; 1987*] wiesen einen Zusammenhang zwischen der Dauer des Diabetes und dem Risiko der Retinopathie nach. Nach 5 Jahren Diabetesdauer lag das Risiko für eine Retinopathie bei ca. 10%, nach 15 Jahren bei mehr als 80% für insulinpflichtige Diabetiker.

Die hier erhobenen Daten stehen im Einklang mit den o.g. Studienergebnissen. Die Typ II-Diabetiker haben nach durchschnittlich 16 Jahren Diabetesdauer zu fast der Hälfte eine Retinopathie, während die Typ I-Diabetiker nach durchschnittlich 25 Jahren Diabetesdauer zu mehr als 80% davon betroffen waren. Das Risiko für eine Amaurose war bei den Typ I-Diabetikern größer als bei den Typ II-Diabetikern. Das insgesamt hohe Risiko einer Amaurose ist vor dem Hintergrund einer nach Trautner [*Trautner 1996*] erhöhten Erblindungsinzidenz der Diabetiker im Gegensatz zur Allgemeinbevölkerung zu sehen.

Diabetische Neuropathie

Die Mehrzahl der untersuchten Patienten gibt anamnestisch Paraesthesien an. Die erwähnten Paraesthesien sind von Schmerzempfindungen im Rahmen einer pAVK zu unterscheiden. Die anamnestischen Angaben, die als erste Hinweise für eine diabetische Neuropathie zu werten sind, konnten durch einfache Untersuchungstechniken ergänzt werden. Die Messung des Vibrationsempfindens mit Hilfe einer Stimmgabel erlaubt den Verdacht auf eine Neuropathie, wenn der Patient selbst noch nichts davon bemerkt hat. In der untersuchten Population war das Vibrationsempfinden herabgesetzt, bei Typ II-Diabetiker etwas stärker als bei den Typ I-Diabetikern .

Ergänzend zu dem auf sensible Störungen hinweisenden Verfahren wurde die beat-to-beat-variability im EKG als Hinweis für eine autonome Neuropathie ermittelt. Hierbei zeigten Typ I-Diabetiker deutlich schlechtere Ergebnisse als Typ II-Diabetiker.

Die diabetische Neuropathie ist nicht nur als Organkomplikation aufzufassen, sondern darüberhinaus auch als Hinweis für weitere Komplikationen. Die beat-to-beat-variability im EKG ist ein Prädiktor der kardiovaskulären Mortalität. Sowohl britische [Cripps 1991] als auch amerikanische Arbeitsgruppen [Kleiger 1987] untersuchten Patienten nach Myokardinfarkt unter dem Gesichtspunkt der beat-to-beat-variability. Beide Arbeitsgruppen fanden heraus, daß dieser Parameter eine prädiktorische Bedeutung in Bezug auf die Mortalität nach Myokardinfarkt hat. Das relative Risiko der Mortalität bei Verminderung der beat-to-beat-variability wird je nach Definition der Maßeinheiten mit 5,3- bzw. 7,0-fach erhöht angegeben. Als mögliche Erklärung für diesen Befund wird eine Korrelation der verminderten beat-to-beat-variability mit einem erhöhten Sympathotonus oder erniedrigten Vagotonus angegeben, der eine Prädisposition für ventrikuläre Rhythmusstörungen darstellt.

Diabetischer Fuß

In einer britischen Studie von Kumar et al. [Kumar 1994] wiesen 5,3% der Typ II-Diabetiker Fußulzerationen auf. Der größte Anteil der Läsionen war neuropathischen Ursprungs, gefolgt von neuroischämischen Ursachen. Eine schwedische Arbeitsgruppe um Nelzen [Nelzen 1993] untersuchte das Risikoprofil von Patienten mit chronischen Ulzerationen im Bereiche der Beine. Immerhin 27% der betroffenen Patienten waren Diabetiker.

In dem hier untersuchten Kollektiv war bei 10% der Patienten ein Ulcus im Bereiche der Füße festzustellen. Die Ursache für die Entstehung der Ulzera war nicht zu rekonstruieren. Nach Literaturangaben liegt der Hauptgrund für die Entstehung von Fußläsionen in der diabetischen Neuropathie [LoGerfo 1984]. Die Patienten bemerken die Traumatisierung aufgrund der sensorischen Neuropathie nicht. Infizierte sich ein solches Ulcus, so entstand nicht nur in der

Vergangenheit oftmals die Notwendigkeit zur Amputation. Immerhin 7% der Diabetiker waren in dieser Studie einer solchen Maßnahme unterzogen worden.

Eine Betreuung diabetischer Patienten durch Fußambulanzen gehört heute noch nicht zum klinischen Alltag. Chantelau [Chantelau 1995] schreibt, daß die Mehrzahl der Fuß-Läsionen bei Diabetikern keine größeren Amputationen erfordert. Nur bei Hinzutreten einer pAVK werden seiner Erfahrung nach operative Maßnahmen notwendig.

Diagnostik, Therapie

Diagnostik

Augenärztliche Konsultationen

Nur 39% der Diabetiker gaben bei der Eingangsuntersuchung an, ein Mal oder häufiger im Jahr einen Augenarzt aufzusuchen. 63% der Diabetiker waren von einer Retinopathie betroffen.

Vor dem Hintergrund der Zahlen des Morbidity and Mortality Weekly Report [MMWR 1993], die den Diabetes mellitus als Hauptgrund für Erblindung ermittelten, erscheint die Betreuung durch Augenärzte unzureichend. Die Notwendigkeit einer einmaligen augenärztlichen Untersuchung pro Jahr für Diabetiker ist in der Literatur [Clark 1995] festgehalten. Frühzeitige Behandlung der von einer proliferativen Retinopathie betroffenen Patienten durch Photokoagulation kann helfen, den Visus-Verlust zu bremsen. Eine Verbesserung der Aufklärung und letztlich frühzeitige und kontinuierliche Betreuung der Diabetiker durch Augenärzte erscheint zwingend erforderlich, wenn die Ziele der St. Vincent Declaration [St. Vincent Declaration 1990], i.e. die Reduktion der Erblindung bei Diabetes mellitus, umgesetzt werden sollen.

Kardiale Diagnostik

Anhand der anamnestischen Angaben bezüglich eines Myokardinfarktes und der entsprechenden EKG's wurden folgende Infarkt-Prävalenzen ermittelt (in

Klammern die Prävalenz der KHK aufgrund Anamnese, EKG und Koro-Befunde):

- Typ I-Diabetiker: 10% (25%)
- Typ II-Diabetiker: 18% (21%)
- Männer: 12% (19%)
- Frauen: 17% (28%).

Der Vergleich der Prävalenzangaben verdeutlicht den diagnostischen Gewinn durch die Koronarangiographien. In 3-15% (je nach Subgruppe) konnten durch eine Katheter-Untersuchung zusätzliche Fälle einer KHK entdeckt werden. Deutliche Unterschiede sind im Diagnostikverhalten zwischen den Diabetes-Typen und zwischen den Geschlechtern festzustellen. Männer wurden signifikant häufiger als Frauen, Typ I-Diabetiker häufiger als Typ II-Diabetiker koronarangiographiert. Dieses Diagnostikverhalten ist vor dem Hintergrund der Framingham-Studie [*Garcia 1974*], der Ergebnisse von Ritz [*Ritz 1985*], und Pyörälä [*Pyörälä 1990*] nicht gerechtfertigt. Das kardiovaskuläre Risiko ist für diabetische Frauen im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöht, der Geschlechtsunterschied wird bei Diabetikern mit Nephropathie verwischt. Zudem ist das Risiko sowohl für Typ I- als auch für Typ II-Diabetiker mit Nephropathie im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöht. Die Ergebnisse der Koronarangiographien zeigen bei den Geschlechtern einen signifikanten Unterschied. Koronarangiographierte Frauen hatten bei weitem häufiger eine KHK als koronarangiographierte Männer.

Ursächlich für das unterschiedliche Diagnostikverhalten mag das Risikoprofil bei der Allgemeinbevölkerung sein, daß im Gegensatz zu den Diabetikern ein höheres Risiko der Männer für kardiovaskuläre Ereignisse ergibt. Eine Erklärung für die Diagnostikunterschiede bei den Diabetes-Typen liegt darin, daß die meisten Koronarangiographien im Rahmen der Transplantationsvorbereitung angefertigt wurden. Typ I-Diabetiker wurden

häufiger als die Typ II-Diabetiker transplantiert, so daß die Anzahl der angefertigten Herzkatheter-Untersuchungen in dieser Gruppe höher war.

Manske et al. [*Manske 1992*] heben in ihren Arbeiten die Bedeutung der Koronarangiographie bei der Dokumentation der KHK bei Diabetikern hervor. Sie verdeutlichen, daß die klinischen Kriterien (z.B. Angabe von AP-Beschwerden) bei Diabetikern nicht immer ausreichen, eine KHK zu diagnostizieren. Ein Screening Algorithmus [*Manske 1993*], der von dieser Arbeitsgruppe erstellt wurde, bezeichnet Diabetiker ohne ST-Streckenveränderungen, ohne Raucheranamnese, mit einer Diabetesdauer kleiner als 25 Jahren als low-risk-Gruppe für eine KHK. Bei dieser Gruppe könnte auf eine invasive Diagnostik verzichtet werden. Bei den hier untersuchten Diabetikern würde nur ein kleiner Prozentsatz zu dieser Gruppe mit niedrigem Risiko gehören (46% der Diabetiker rauchen, 46% haben ST-Strecken-Veränderungen, durchschnittliche Diabetes-Dauer bei Typ I-Diabetikern 25 Jahre). Diese Angaben würden eine großzügigere Indikationsstellung zur Koronarangiographie nahelegen.

Therapie

Diabetes-Therapie

Nur knapp zwei Drittel der Diabetiker haben eine Diabetiker-Schulung besucht, Typ II-Diabetiker deutlich seltener als Typ I-Diabetiker (55% vs. 90%). Mühlhauser et al. [*Mühlhauser 1989*] belegten in ihren Studien den positiven Effekt strukturierter Diabetes-Schulungs-Programme auf die Inzidenz diabetesassoziierter Komplikationen. Eine breiter angelegte Schulung insbesondere für die Typ II-Diabetiker erscheint notwendig, um positiven Einfluß auf die erhebliche Inzidenz der hier dokumentierten Diabeteskomplikationen zu nehmen.

83% der Diabetiker wurden mit Insulin, 17% durch alleinige Diät oder mit oralen Antidiabetika behandelt. Die Typ I-Diabetiker verwendeten alle Insulin, die Typ II-Diabetiker zu 69% Insulin. Von den Diabetikern mit Insulintherapie führten

45% eine Therapie mit multiplen Injektionen durch, während 55% eine konventionelle Therapie anwenden. Die intensivierte Therapie mit multiplen Injektionen findet bei Typ I-Diabetikern mehr Anwendung als bei Typ II-Diabetikern (77% vs. 4%).

Die Verbreitung der intensivierten Insulintherapie mit multiplen Injektionen erscheint vor dem Hintergrund der Studienergebnisse der DCCT-Research Group [*DCCT Research Group 1993*] als relativ gering. Diese Gruppe hat in ihrer Untersuchung nachgewiesen, daß neben einem günstigen Einfluß auf die Entwicklung der diabetischen Nephropathie auch positive Auswirkungen auf das Risiko und die Progression anderer diabetesassoziierter Komplikationen (Retinopathie, Neuropathie) bei Patienten mit IDDM bestehen. Die Studienergebnisse der DCCT-Research Group stehen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen skandinavischer Studien (Steno studies, Oslo study, Stockholm study) [*Feldt-Rasmussen 1994*]. Die dänische Steno-Study-Group [*Lauritzen 1985; Feldt-Rasmussen 1986, 1991*] verglich insulinpflichtige Diabetiker unter konventioneller und unter Insulinpumpen-Therapie. Bei der Gruppe, die mit einer Insulinpumpe behandelt wurde, zeigte sich ein signifikant verbesserter HbA1C-Wert. Diese Gruppe zeigte zudem eine Hemmung der Progression zur Nephropathie. Bezüglich der Neuropathie wurde bei den konventionell behandelten Diabetikern eine signifikante Verschlechterung, im Vergleich dazu bei den mit Insulinpumpen behandelten Diabetikern eine nicht signifikante Verbesserung beobachtet. Die Norwegische Arbeitsgruppe des Aker Diabetes Research Center [*Dahl-Jorgensen 1992*], Oslo, konnte in ihrer Studie ebenfalls herausarbeiten, daß der mittlere Glukose-Spiegel eine Hauptdeterminante der Progression der frühen diabetischen Nephropathie ist. Auch in der Stockholmer Arbeitsgruppe [*Reichard 1993*] konnte nachgewiesen werden, daß eine langfristige intensivierte Insulin-Therapie im Vergleich zur Standard-Therapie eine Verlangsamung der Entwicklung mikrovaskulärer Komplikationen bewirkt.

Sehr unterschiedlich zeigen sich die Therapiemodi bei den Diabetes-Typen. Bei Typ I-Diabetikern wird die intensivierte Therapie deutlich häufiger angewandt

als bei insulinpflichtigen Typ II-Diabetikern. Es scheint, als wenn bei den einzelnen Gruppen unterschiedlich differenzierte Therapiekonzepte Anwendung finden. Beim Typ II-Diabetes spielen mutmaßlich das höhere Alter und dann oftmals auftretende cardiovaskuläre und zerebrovasculäre Erkrankungen für die Auswahl der Therapie eine Rolle. In diesen Fällen ist die intensivierete Therapie mit Vorsicht anzuwenden (s. DCCT-Research Group). Zudem muß berücksichtigt werden, daß die DCCT-Research Group IDDM-Diabetiker (entspricht Typ I-Diabetikern) untersucht hat. Die Ergebnisse der Studie sind nicht ohne weitere Prüfung auf Typ II-Diabetiker zu übertragen.

Nierenersatztherapie

Die Hämodialyse war bei den terminal niereninsuffizienten Diabetikern die überwiegend eingesetzte Nierenersatztherapie (58%). Der Anteil der transplantierten Patienten von 21% ist vor dem Hintergrund der Knappheit an Spenderorganen als hoch anzusehen. Auffällig ist der relativ niedrige Anteil der chronisch ambulanten Peritoneal Dialyse mit 21%. Dieser geringe Anteil verwundert, da die EDTA [Brunner 1988] ähnliche Überlebenszeiten für Hämodialyse und CAPD angegeben hat und verschiedene Autoren [Gokal 1987; Passlick 1988; Maiorca 1989] die CAPD als der Hämodialyse gleichwertige Behandlungsmethode für urämische Diabetiker bezeichnet hat. Ein Blick auf die Verteilung der Nierenersatztherapieverfahren bei den verschiedenen Diabetestypen zeigt, daß die CAPD bei Typ II-Diabetikern im Vergleich zur Hämodialyse eine geringe Rolle spielt, während die Peritonealdialyse von Typ I-Diabetikern sogar bevorzugt wird. Mutmaßlich spielt das Alter und damit verbunden die Einschätzung der manuellen Fähigkeiten der Patienten bei der Wahl des Nierenersatztherapieverfahrens eine Rolle (Durchschnittsalter Typ I-Diabetiker 41 Jahre, Typ II-Diabetiker 65 Jahre). In Großbritannien wurde ein anders Anwendungsverhalten für die Hämodialyse und die Peritonealdialyse beobachtet. Gokal [Gokal 1987] gibt für die von ihm untersuchte Dialyse-Population ein höheres Durchschnittsalter der CAPD-Patienten an. Zudem ist der Anteil der Diabetiker und der Patienten mit zerebro-

bzw. kardiovaskulären Erkrankungen bei dieser Gruppe höher. Dieses Ergebnis erstaunt vor dem Hintergrund der eigenen Erfahrungen mit multimorbiden Diabetiker (diabetische Retinopathie, Neuropathie, Angiopathie).

Raine [*Raine 1994*] gibt für Europa (Stand Dez. 1991) folgende Verteilungen der Nierenersatztherapien an: 66% Hämodialyse, 16% Peritonealdialyse und 18% Transplantationen. Auf dem europäischen Kontinent stellt die Transplantation bei jungen Patienten die bevorzugte Therapie dar, bei älteren Patienten die Hämodialyse .

Therapie von diabetesassoziierten Augenerkrankungen

Bei 81% der Typ I- und 47% der Typ II-Diabetiker ist eine Retinopathie bekannt. Alle betroffenen Diabetiker sind einer Lasertherapie zugeführt worden. In Ergänzung zur Lasertherapie wurde bei wesentlich mehr Typ I- als Typ II-Diabetikern eine operative Behandlung notwendig.

Therapie der KHK

Bei etwa einem Viertel der dialysepflichtigen Diabetiker ist eine koronare Herzerkrankung bekannt. Bei einem Viertel der koronarangiographierten Diabetiker wurde eine relevante Stenose (> 50%) eines Herzkranzgefäßes beschrieben. Keiner der Patienten wurde kardiochirurgisch behandelt. Bei nur 2% wurde eine PTCA durchgeführt.

Koronare Revaskularisierungsmaßnahmen müssen für insulinabhängige Diabetiker mit chronischer Niereninsuffizienz als vorteilhaft angesehen werden. Manske et al. [*Manske 1992*] zeigten bei einer Gruppe von derartigen Patienten, daß eine Revaskularisation nach Koronarangiographie die exzessiv erhöhte Mortalität senken kann. Die Gruppe mit alleiniger medikamentöser Behandlung (ASS, Ca-Antagonist) hatte eine wesentlich höhere Quote an kardiovaskulären Ereignissen.

Hypertonie Therapie

Bei 97% der Diabetiker liegt eine Hypertonie vor. Nur 94% der Diabetiker werden antihypertensiv behandelt. Bei den Typ I-Diabetikern mit Hypertonie wurden 2% nicht medikamentös behandelt, bei den Typ II-Diabetikern 4%.

Diese Ergebnisse stehen im krassen Gegensatz zu denen Kochs et al. [Koch1991], bei denen bei ähnlicher Hypertonie-Prävalenz nur 44% der Patienten (37% Typ I, 47% Typ II) eine kontinuierliche antihypertensive Therapie bekamen.

Bei immerhin einem Drittel der Diabetiker zählte ein β -Blocker zur medikamentösen Behandlung, wobei mehr Typ I- als Typ II-Diabetiker ein solches Präparat einnahmen. Der Einsatz von β -Blockern bei Diabetikern ist nicht unumstritten. Clark und Lee [Clark, Lee 1995] weisen auf die metabolischen Nebenwirkungen der Beta-Rezeptoren-Blocker (Glucose-Intoleranz, Maskierung von Hypoglykämie-Symptomen) hin. Nach Sawicki [Sawicki 1994] stellen Diuretika und Beta-Rezeptoren-Blocker die Therapie der ersten Wahl bei hypertonen Patienten mit Diabetes mellitus und Nephropathie dar. Parving et al. [Parving 1989] erzielten unter Behandlung mit Beta-Rezeptoren-Blockern und Diuretika, sowie ACE-Hemmern und Methyldopa eine entscheidende Verbesserung der Prognose der diabetischen Nephropathie durch gute Einstellung des Blutdruckes. Nach Sawicki liegt der besondere Wert der Beta-Rezeptoren-Blocker in der durch Studien belegten Senkung der kardiovaskulären und zerebrovaskulären Mortalität. Kjekshus et al. [Kjekshus 1989] belegen in ihrer Studie den sekundärprophylaktischen Nutzen der Beta-Rezeptoren-Blocker bei der Behandlung von Diabetikern nach Myokardinfarkt. Die Senkung der Mortalität ein Jahr nach dem Infarkt ereignis ist bei Diabetikern unter Therapie mit Beta-Rezeptoren-Blockern noch deutlicher als bei den derart behandelten Nicht-Diabetikern. Schon Anfang der 80er-Jahre wurde in britischen [Barnett 1980] und schwedischen [Blohme 1981] Studien die Sicherheit der Behandlung mit kardioselektiven Beta-Rezeptoren-Blockern bei insulinpflichtigen Diabetikern belegt. Mühlhauser et al. [Mühlhauser 1991] untersuchten in einer Studie Typ I-Diabetiker mit eingeschränkter

Nierenfunktion, die schwere Hypoglykämien erlebten. Dabei stellte die Behandlung mit kardioselektiven Beta-Rezeptoren-Blockern keinen Risikofaktor dar.

Therapie der Hyperlipidämie

Nur 7% der erfaßten Diabetiker werden mit einem Lipidsenker behandelt. Bei einem wesentlich höheren Anteil der Diabetiker liegt ein Fettstoffwechselprofil vor, das ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko andeutet.

Die American Diabetes Association [*American Diabetes Association 1989*] sah am Ende der achtziger Jahre keine spezifischen Richtlinien für den Einsatz bestimmter lipidsenkender Pharmaka, da es nur unzureichende klinische Beobachtungen bezüglich der Primärprävention gab. In einem aktuellen Positionspapier formuliert die American Diabetes Association [*American Diabetes Association 1998*] jedoch Empfehlungen für die Behandlung der Dyslipidaemie im Rahmen der Primärprävention. Neuere Studien deuten einen positiven Effekt einer lipidsenkenden Therapie an. Die skandinavische 4S-Studie [*Scandinavian Simvastatin Survival Study Group 1994*] konnte für Patienten mit KHK einen Überlebensvorteil unter Behandlung mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern herausarbeiten. Pyörälä [*Pyörälä 1997*] beschreibt in einer aktuellen Arbeit eine Prognoseverbesserung von derart therapierten Diabetikern mit KHK.

Thrombozytenaggregationshemmung

Der Wert der Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (z.B. ASS) liegt in der Primärprophylaxe bei Patienten mit Angina pectoris-Symptomatik [*Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group 1989*] sowie in der Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt und Apoplex [*Antiplatelet Trialists' Collaboration 1988, 1994*].

Weniger als ein Viertel der Diabetiker werden mit Acetylsalicylsäure behandelt. Die Typ I-Diabetiker werden bei einer KHK-Prävalenz von 25% nur zu 10% mit ASS behandelt, während die Typ II-Diabetiker bei einer KHK-Prävalenz von 22% zu 31% mit ASS behandelt werden. Dieses Therapieverhalten in der

Primär- und Sekundärprophylaxe überrascht, da die Typ I-Diabetiker eher einer invasiven kardialen Diagnostik zugeführt wurden.

Risikoprofil bei KHK

An früherer Stelle sind die kardiovaskulären Risikofaktoren und -marker der niereninsuffizienten Diabetiker (Nutritionsstatus, Rauchen, EKG-Veränderungen, Hypertonie, echokardiographisch bestimmte Septumdicke, Dyslipidämie, Fibrinogen) ausführlich diskutiert worden. Zusammenfassend ergab sich folgendes Risikoprofil:

- Nutritionsstatus: Adipositas der Typ II-Diabetiker
- Rauchen: 46% der Diabetiker, Typ I > Typ II
- ST-Negativierungen: 46% der Diabetiker
- Hypertonie: 97% der Diabetiker
- Septumdicke: beide Diabetestypen zeigen eine LV-Hypertrophie
- Labor: Triglyceride, LDL und Fibrinogen erhöht, HDL erniedrigt

Die genannten Faktoren deuten auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko der niereninsuffizienten Diabetiker hin.

In einem zweiten Schritt wurde das Risikoprofil der Patienten mit KHK dem der Patienten ohne KHK gegenübergestellt, um mögliche Prädiktoren für ein kardiovaskuläres Ereignis zu ermitteln. Dabei lassen sich abgesehen von einer signifikant niedrigeren Beat to beat variability der Patienten mit KHK keine weiteren signifikanten Unterschiede herausarbeiten. Diabetiker mit KHK zeigten dickere Interventrikularsepten, häufiger ST-Streckenveränderungen, höhere Lp(a) und Fibrinogen-Werte als Diabetiker ohne KHK. Das Signifikanzniveau wird jedoch nicht erreicht. Somit muß man festhalten, daß die aufgeführten Risikofaktoren nicht als eigenständige Prädiktoren für ein kardiovaskuläres Ereignis bei niereninsuffizienten Diabetikern zu verwenden sind.

Dieses Ergebnis steht in Teilen im Gegensatz zu dem der Heidelberger Studie von Koch et al. [Koch 1991], die aufgrund einer ähnlichen

Patientencharakteristik besonders zum Vergleich geeignet ist. In der Heidelberger Studie war der Lipidstatus (insbesondere die Hypercholesterinämie) ein Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse. Das Rauchen hingegen hatte in dieser Studie ebenfalls keinen prädiktiven Wert.

Die arterielle Hypertonie wurde in zahlreichen Studien [*Strumpf 1984; Ritz 1985*] als kardiovaskulärer Risikofaktor insbesondere bei dialysepflichtigen Diabetikern ermittelt. Die Bedeutung der Hypertonie wird in der eigenen Studie nicht deutlich, da nahezu alle dialysepflichtigen Diabetiker eine Hypertonie haben. Eine Kontroll-Gruppe ohne Hypertonie liegt nicht vor. Vorsichtige Hinweise (jedoch nicht signifikant) für das Risiko einer schlecht eingestellten Hypertonie mögen die echokardiographisch nachgewiesenen dickeren Interventrikularsepten bei Diabetikern mit KHK sein. Dieser Parameter ist als Ausdruck einer langfristig unzureichend eingestellten Hypertonie zu interpretieren.

Die bei Diabetikern mit KHK vermehrt beobachteten ST-Streckenveränderungen sind in dieser Studie nicht als signifikanter Risikofaktor hervorgetreten. Manske et al. [*Manske 1993*] entwickelten jedoch einen Algorithmus zur Definition eines hohen KHK-Risikos, der diese EKG-Veränderungen beinhaltet.

Psychosozialer Status

Die immense Bedeutung des Diabetes und seiner Spätfolgen in Bezug auf die psychosoziale Situation wird anhand der Zahlen zur Erwerbstätigkeit und zur Hospitalisation deutlich. Die Mehrzahl der niereninsuffizienten Diabetiker war nicht erwerbstätig. Typ I-Diabetiker waren zu immerhin 42% berentet, obwohl sie im Mittel 41 Jahre alt waren.

Die psychosozialen Folgen wurden bislang nur spärlich in der Literatur behandelt. In einer Studie von Mühlhauser et al. [*Mühlhauser 1986*] wurde die Hospitalisationsdauer bei Typ I-Diabetikern wie folgt beschrieben: Krankenhaustage pro Patient und Jahr vor Schulung (nach Schulung): Gesamtgruppe 16,7 (6,3); Patienten mit Spätschäden 19,7 (10,5); Patienten

ohne Spätschäden 14,5 (3,3). Eine deutliche Reduktion der Hospitaltage wurde nach einer Diabetes-Schulung erzielt. Die Typ I-Diabetiker der eigenen Studie, die zu 90% eine Schulung erhalten hatten, waren deutlich länger hospitalisiert als in der Mühlhauser-Studie. Dies mag zum Teil durch das weite Fortschreiten der Spät komplikationen bis hin zur Dialysepflichtigkeit in der eigenen Studie zu erklären sein, während bei Mühlhauser das Vorliegen einer Retinopathie, Polyneuropathie und Proteinurie als Spätschäden erwähnt sind. Dieses Ergebnis läßt jedoch auch die Frage aufkommen, inwieweit die Schulung der Diabetiker einer Intensivierung bedarf.

Schlußfolgerung

Bei den in dieser Studie erfaßten Diabetikern zu Beginn einer Nierenersatztherapie wurden umfangreiche Organkomplikationen dokumentiert. Die Diabetiker unterlagen vielen Risikofaktoren. Ihre Lebensqualität war bereits vor Dialysebeginn erheblich eingeschränkt. Das Diagnostikverhalten vor Beginn der Nierenersatztherapie war unzureichend und benachteiligte Typ II-Diabetiker sowie Frauen. Das Therapieverhalten war bei Typ I-Diabetikern differenzierter als bei Typ II-Diabetikern.

Diese Ergebnisse erlauben die folgenden Schlussfolgerungen:

- Eine frühzeitige interdisziplinäre Betreuung des Diabetikers unter Einschluß von Hausarzt, Nephrologen, Kardiologen und Augenarzt ist sinnvoll.
- Bei allen Diabetikern müssen regelmäßige Kontrollen des Hb A1C, des Blutdrucks und der Mikroalbuminurie erfolgen. Eine konsequente Einstellung des Blutzuckers sowie der arteriellen Hypertonie sind zu fordern.
- Alle Diabetiker sollten im Rahmen strukturierter Schulungsprogramme in der Blutzucker- und Blutdruck-Kontrolle unterwiesen werden. Die bisherige Benachteiligung der Typ II-Diabetiker bezüglich der Schulungsprogramme muß vermieden werden.
- Mindestens einmal pro Jahr ist eine augenärztliche Untersuchung durchzuführen, um eine Retinopathie frühzeitig diagnostizieren und behandeln zu können.
- Eine ausführliche Lipiddiagnostik unter Berücksichtigung der Lipoproteine sollte erfolgen, um therapeutische Konsequenzen bis hin zum Einsatz von Lipidsenkern zu ziehen.
- Die Indikation zur Koronarangiographie sollte großzügig gestellt werden, da beim diabetischen Patienten häufig stumme Myokardischämien auftreten. Eine invasive kardiologische Diagnostik sollte bei diabetischen

Frauen in gleichem Maße wie bei diabetischen Männern angestrebt werden.

Zusammenfassung

Die Prävalenz des Diabetes mellitus hat während der letzten Jahrzehnte erheblich zugenommen. Dies ist auf die beträchtlich wachsende Inzidenz des Typ II-Diabetes mit steigenden Alter zurückzuführen. Diabetes zählt zu den Haupterkrankungen, die Dialysepflichtigkeit verursachen. Während der letzten Jahre hat der Anteil der Patienten mit diabetischer Nephropathie dementsprechend wesentlich zugenommen. Das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zeigt sich bei Diabetikern im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht. Wird der Diabetiker zudem noch niereninsuffizient, so erhöht sich das kardiovaskuläre Risiko weiter. Es unterliegt dem Einfluß der Risikofaktoren Alter, Geschlecht, Rauchen, Hypertonus, Diabeteseinstellung und Hyperlipidämie. Es bieten sich als Interventionsmöglichkeiten Hypertonieeinstellung, Stoffwechseleinstellung, Lipidsenkung und frühzeitige Intervention bei KHK und pAVK an. Die Bedeutung der kardiovaskulären Risikofaktoren und der Stellenwert der Interventionsmöglichkeiten waren bei der Allgemeinbevölkerung Gegenstand zahlreicher Studien. Für die Gruppe der Diabetiker mit terminaler Niereninsuffizienz stehen derartige Studienergebnisse aus.

In dieser Studie wurden 103 diabetische Patienten (47% Typ I-Diabetiker, 53% Typ II-Diabetiker) zu Beginn einer Nierenersatztherapie erfaßt. Der zeitliche Verlauf der Nephropathie, die Prävalenz von Organkomplikationen, das Risikoprofil der niereninsuffizienten Diabetiker, die Behandlungsmodalitäten, das Risikoprofil speziell bei Diabetikern mit KHK und der psychosoziale Status werden beschrieben.

Unter den niereninsuffizienten Diabetikern überwog das männliche Geschlecht, Typ II-Diabetiker waren häufiger vertreten als Typ I-Diabetiker. Das Risiko für die Entwicklung einer dialysepflichtigen Nephropathie war bei beiden Diabetes-Typen ähnlich. Der zeitliche Verlauf von Diagnosestellung des Diabetes bis zur Dialysepflichtigkeit war bei den Typ II-Diabetikern um 9 Jahre kürzer. Die Dauer vom Einsetzen der Proteinurie bis zum Beginn der Nierenersatztherapie war bei den Typ II-Diabetikern kürzer.

Die Diabetiker wiesen folgendes Risikoprofil auf: nahezu die Hälfte der Diabetiker gab einen Nikotinabusus an, Typ I-Diabetiker häufiger als Typ II-Diabetiker. Typ II-Diabetiker waren im Gegensatz zu den Typ I-Diabetikern tendenziell als übergewichtig einzustufen und hatten eine Stammfettsucht. ST-Streckenveränderungen lagen bei mehr als der Hälfte der Typ II-Diabetiker vor, bei Typ I-Diabetikern bei etwa einem Drittel. Nahezu alle Diabetiker wiesen eine arterielle Hypertonie auf, immerhin 3% der Betroffenen waren nicht medikamentös behandelt. Die erhobenen Blutdruckwerte deuten auf eine unbefriedigende Hypertonie-Einstellung hin. Die echokardiographisch bestimmten Septumdicken stützen die Annahme einer oftmals langfristig schlecht eingestellten Hypertonie bei einem beträchtlichen Anteil der Patienten, besonders bei den Typ II-Diabetikern. Das Lipidprofil zeigt erhöhte Triglyceride, LDL und ein erniedrigtes HDL. Das Cholesterin ist mäßiggradig erhöht. Die Typ II-Diabetiker weisen deutlich schlechtere Fettwerte auf als die Typ I-Diabetiker. Das Lipoprotein (a) ist nur bei einem Teil der Typ I-Diabetiker im Risikobereich. Beide Diabetes-Typen haben erhöhte Fibrinogen-Spiegel.

In einem zweiten Schritt wurden diese Risikofaktoren bei Diabetikern mit und ohne KHK verglichen. Abgesehen von einer signifikant niedrigeren Beat to beat variability der Patienten mit KHK konnten keine weiteren signifikanten Unterschiede herausgearbeitet werden. Diabetiker mit KHK zeigten echokardiographisch dickere Interventrikularsepten, elektrokardiographisch mehr ST-Streckenveränderungen, höhere Lp (a)-Spiegel und Fibrinogen-Werte. Das Signifikanzniveau wurde jedoch nicht erreicht. Somit konnten die oben aufgeführten Risikofaktoren nicht als eigenständige Prädiktoren für eine KHK bei niereninsuffizienten Diabetikern dienen.

10% der Typ I-Diabetiker und 18% der Typ II-Diabetiker hatten einen Myokardinfarkt erlitten. Eine KHK konnte bei etwa einem Viertel der Diabetiker beschrieben werden, bei 25% der Typ I- und 22% der Typ II-Diabetiker. Das kardiale Risiko wird aufgrund der in dieser Studie verwendeten strengen Definition der KHK möglicherweise niedriger angegeben als in Vergleichsstudien. Eine pAVK trat bei der Hälfte der Diabetiker auf, bei Typ II-

Diabetikern zu 65% und bei Typ I-Diabetikern zu 40%. Eine Mönckeberg'sche Mediasklerose wurde bei beiden Diabetes-Typen in ähnlichem Maße (77%) beobachtet. Ein zerebrovaskuläres Ereignis trat bei einem Zehntel der Diabetiker auf (Typ II > Typ I-Diabetiker). Eine Retinopathie war bei 63% der Diabetiker beschrieben, wobei die Typ I-Diabetiker wesentlich stärker betroffen waren (81% vs. 47%). Bei beiden Diabetes-Typen gab es in gleichem Maße Hinweise für eine periphere Neuropathie, die Typ I-Diabetiker zeigten zudem eine schlechtere Beat to beat variability als Hinweis auf eine autonome Neuropathie.

Das Diagnostikverhalten wurde für den ophthalmologischen und den kardiologischen Bereich exemplarisch erfaßt. Nur 39% der dialysepflichtigen Diabetiker gingen ein Mal oder häufiger im Jahr zur fachärztlichen Untersuchung der Augen. Bei nur 39% der Diabetiker wurde eine Koronarangiographie durchgeführt. Das Diagnostikverhalten wies Unterschiede sowohl für die Diabetes-Typen, als auch für die Geschlechter auf. Männer wurden signifikant häufiger als Frauen, Typ I-Diabetiker häufiger als Typ II-Diabetiker koronarangiographiert. Koronarangiographierte Typ I-Diabetiker hatten häufiger eine KHK als Typ II-Diabetiker, Frauen signifikant häufiger eine KHK als Männer.

Auch im Therapieverhalten wiesen die Diabetes-Gruppen Unterschiede auf. 90% der Typ I-Diabetiker hatten an einem Schulungsprogramm teilgenommen, hingegen nur 55% der Typ II-Diabetiker. Das Therapieregime mit Insulin war bei den Typ I-Diabetikern differenzierter. Ein intensiviertes Therapiekonzept mit multiplen Injektionen fand bei Typ II-Diabetikern fast keine Anwendung. Die Verteilung der Nierenersatztherapieverfahren ergab, daß die Hämodialyse das bevorzugte Konzept bei Typ II-Diabetikern ist, während bei den Typ I-Diabetikern CAPD und Transplantation bevorzugt wurden. Eine augenärztliche Intervention erfolgte bei deutlich mehr Typ I- als Typ II-Diabetikern. Immerhin 3% der Diabetiker mit arterieller Hypertonie wurden nicht medikamentös behandelt. 2% der Typ I-Diabetiker und 4% der Typ II-Diabetiker erhielten keine antihypertensive Medikation.

Der Diabetes mellitus mit seinen Spätkomplikationen hatte erhebliche psychosoziale Auswirkungen. Nur 22% der Diabetiker waren erwerbstätig (37% Typ I-, 9% Typ II-Diabetiker). 62% der Diabetiker waren berentet (42% Typ I-, 80% Typ II-Diabetiker). Eine Hospitalisationsdauer im Jahr vor Dialysebeginn von 25 Tagen wurde erhoben (Typ II-Diabetiker > Typ I-Diabetiker). Patienten mit KHK verbrachten weit mehr Tage in stationärer Behandlung als Patienten ohne KHK.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß

- der zeitliche Verlauf von Diagnosestellung des Diabetes bzw. vom Beginn der Proteinurie bis zur Dialysepflichtigkeit bei Typ II-Diabetikern einer größeren Dynamik unterlag als bei Typ I-Diabetikern
- die dialysepflichtigen Diabetiker in hohem Ausmaße den Risikofaktoren Hypertonus, Rauchen, Hyperlipidämie, Adipositas unterliegen
- keiner der bekannten Risikofaktoren als alleiniger Prädiktor für eine KHK herausgearbeitet werden konnte
- das Diagnostikverhalten in der prädialytischen Phase unzureichend war und Typ II-Diabetiker wie Frauen benachteiligte
- das Therapieverhalten in der prädialytischen Phase bei Typ I-Diabetikern differenzierter als bei Typ II-Diabetikern war und insgesamt einer Verbesserung bedarf.

Literaturverzeichnis

1. ABBOTT RA, DONAHUE RP, MACPHERON SW, REED DM, YANO K. Diabetes and the risk of stroke. *JAMA* **257**, 949-953, 1987
2. ALBERTI KGMM. Role of diabetes. *BMJ*. **303**, 769-772, 1991
3. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Role of Cardiovascular Risk Factors in Prevention and Treatment of Macrovascular Disease in Diabetes. *Diabetes Care* **12**, 573-579, 1989
4. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Detection and management of lipid disorders in diabetes. *Diabetes Care* **16**, 828-834, 1993
5. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* **21**, 160-182, 1998
6. ANDERSEN AR, CHRISTIANSEN JS, ANDERSEN JK, KREINER S AND DECKERT T. Diabetic nephropathy in Type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia* **25**, 496-501, 1983
7. ANTIPLATELET TRIALISTS' COLLABORATION. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *BMJ*. **296**, 320-331, 1988
8. ANTIPLATELET TRIALISTS' COLLABORATION. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*. **308**, 81-106, 1994

9. ANWAR N, BHATNAGAR D, SHORT CD, MACKNESS MI, DURRINGTON PN, PRAIS H AND GOKAL R. Serum lipoprotein (a) concentrations in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* **8**, 71-74, 1993
10. ASSMANN G AND SCHULTE H. Identification of individuals at high risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis* **110 Suppl**, 1994
11. ATTMAN PO, NYBERG G, WILLIAM OLSSON T, KNIGHT GIBSON C AND ALAUPOVIC P. Dyslipoproteinemia in diabetic renal failure. *Kidney Int.* **42**, 1381-1389, 1992
12. BARNETT AH, LESLIE D, WATKINS PJ. Can insulin-treated diabetics be given beta-adrenergic-blocking drugs? *BMJ.* **280**, 976-978, 1980
13. BELL DSH. Stroke in the diabetic patient. *Diabetes Care* **17**, 1994, 213-219
14. BERGER M. Epidemiologie des Diabetes mellitus. in *Diabetes mellitus*, ed. BERGER, M. Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore. pp. 15-22, 1995
15. BLOHME G, LAGER I, LONNROTH P, SMITH U. Hypoglycemic symptoms in insulin-dependent diabetics. *Diabete.Met.* **7**, 235-238, 1981
16. BLOHMKE M. Sozialmedizin. Enke-Verlag;1986, Kapitel 1.1.4,p.11 f.
17. BLUMENKRANTZ MJ, KOPPLE JD, GUTMAN RA, CHAN YK, BARBOUR GL, ROBERTS C, SHEN FH, GANDHI VC, TUCKER CT, CURTIS FK AND COBURN JW. Methods for assessing nutritional status of patients with renal failure. *Am. J. Clin. Nutr.* **33**, 1567-1585, 1980

18. BOJESTIG M, ARNQVIST HJ, HERMANSSON G, KARLBERG BE AND LUDVIGSSON J. Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus [published erratum appears in N Engl J Med 1994 Feb 24; 330(8):584]. *N. Engl. J. Med.* **330**, 15-18, 1994
19. BORCH JOHNSEN K, KREINER S. Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. *Br. Med. J. Clin. Res. Ed.* **294**, 1651-1654, 1987
20. BRAUNWALD E. Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine. Fifth edition, 1997, Saunders
21. BRUNNER FP. End-stage renal failure due to diabetic nephropathy: data from the EDTA Registry. *J. Diabet. Complications.* **3**, 127-135, 1989
22. BRUNNER FP, BRYNGER H, CHALLAH S, FASSBINDER W, GEERLINGS W, SELWOOD NH, TUFVESON G AND WING AJ. Renal replacement therapy in patients with diabetic nephropathy, 1980-1985. Report from the European Dialysis and Transplant Association Registry. *Nephrol. Dial. Transplant.* **3**, 585-595, 1988
23. BRUNNER FP, FASSBINDER W, BROYER M, OULES R, BRYNGER H, RIZZONI G, CHALLAH S, SELWOOD NH, DYKES SR AND WING AJ. Survival on renal replacement therapy: data from the EDTA Registry. *Nephrol. Dial. Transplant.* **3**, 109-122, 1988
24. BRUNNER FP, SELWOOD NH. Results of Renal Replacement Therapy in Europe, 1980 to 1987. *Am. J. Kidney Dis.* **15**, 384-396, 1990

25. CHANTELAU EA. Die Untersuchung der FüÙe, in *Diabetes mellitus*, ed. BERGER, M. Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore. p.64 f, 1995
26. CLARK CM, LEE DA. Prevention And Treatment Of The Complications Of Diabetes Mellitus. *N. Engl. J. Med.* **332**, 1210-1217, 1995
27. CLASSEN M, DIEHL V, KOCHSIEK K. Innere Medizin ,M. Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore. p.787, 1991
28. CRIPPS TR, MALIK M, FARRELL TG, CAMM AJ. Prognostik value of reduced heart rate variability after myocardial infarction: clinical evaluatio of a new analysis method. *Br Heart J* **65**, 14-9, 1991
29. DCCT RESEARCH GROUP. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* **329**, 977-986, 1993
30. DAHL JORGENSEN K, BJORO T, KIERULF P, SANDRIK L, BANGSTAD HJ. Long-term glycemc control and kidney function in insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int.* **41**, 920-923, 1992
31. DECKERT T, FELDT RASMUSSEN B, BORCH JOHNSEN K, JENSEN T AND KOFOED ENEVOLDSEN A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis [see comments]. *Diabetologia* **32**, 219-226, 1989
32. DECKERT T, YOKOYAMA H, MATHIESEN E, RONN B, JENSEN T, FELDT RASMUSSEN B, BORCH JOHNSEN K, JENSEN JS. Cohort study of predictive value urinary albumin excretion for atherosclerotic vascular

- disease in patients with insulin dependent diabetes. *BMJ* **312**,871-874, 1996
33. DONAHUE RP, ABBOTT RD, BLOOM E, REED DM, YANO K. Central obesity and coronary heart disease in men. *Lancet* 821-823,1987
34. DONAHUE RP, ORCHARD TJ, BECKER DJ, KULLER LH AND DRASH AL. Sex differences in the coronary heart disease risk profile: a possible role for insulin. The Beaver County Study. *Am. J. Epidemiol.* **125**, 650-657, 1987
35. DONAHUE RP, GOLDBERG RJ, CHEN Z, GORE JM, ALPERT JS. The influence of sex and diabetes mellitus on survival following acute myocardial infarction: a community wide perspective. *J Clin Epidemiol* **46**, 245-252, 1993
36. EDMONDS ME, MORRISON N, LAWS JW, WATKINS PJ. Medial arterial calcification and diabetic neuropathy. *BMJ.* **284**, 928-930, 1982
37. EDTA registry report: Figures from annual report on management of renal failure in Europe, XXIV, 1993; presented at the XXXI congress of European Renal Association- the EDTA ; Vienna July 1994
38. FELDT RASMUSSEN B, MATHIESEN ER AND DECKERT T. Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in insulin-dependent diabetes. *Lancet* **2**, 1300-1304, 1986
39. FELDT RASMUSSEN B, MATHIESEN ER, JENSEN T, LAURITZEN T, DECKERT T. Effect of improved metabolic control on loss of kidney function in type I diabetic patients: an update of the steno studies. *Diabetologia* **34**, 164-170, 1991

40. FELDT RASMUSSEN B. The Course Of Incipient And Overt Nephropathy: The Perspective Of More Optimal Insulin Treatment, in: The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus, 2nd Edition, Carl Erik Mogensen, Kluwer Academic Publishers 1994, Chapter 33, pp 353-360
41. FONTBONNE A, ESCHWEGE E, CAMBIEN F, RICHARD JL, DUCIMETIERE P, THIBULT N, WARNET JM, CLAUDE JR AND ROSSELIN GE. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* **32**, 300-304, 1989
42. FOUQUE D, LAVILLE M, BOISSEL JP, CHIFFLET R, ZECH PY. Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency: meta analysis *BMJ* **304**:216-220, 1992
43. FRISANCHO AR. Triceps skin fold and upper arm muscle size norms for assessment of nutrition status. *Am. J. Clin. Nutr.* **27**, 1052-1058, 1974
44. FULLER JH, SHIPLEY MJ, ROSE G, JARRETT RJ AND KEEN H. Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall study. *Lancet* **1**, 1373-1376, 1980
45. GARCIA MJ, MCNAMARA PM, GORDON T AND KANNEL WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes* **23**, 105-111, 1974
46. GAY EC, CAI Y, GALE SM, BARON A, CRUICKSHANKS KJ, KOSTRABA JN, HAMMAN RF. Smokers with IDDM experience excess morbidity-the Colorado IDDM Registry. *Diabetes Care* **15**, 947-952, 1992

47. GOKAL R, JAKUBOWSKI C, KING J, HUNT L, BOGLE S, BAILLOD R, MARSH F, OGG C, OLIVER D, WARD M. Outcome In Patients On Continous Ambulatory Peritoneal Dialysis And Haemodialysis : 4-Year Analysis Of A Prospective Multicentre Study. *Lancet* **2**, 1105-1109, 1987
48. GORDON T, CASTELLI WP. Diabetes, blood lipids, and the role of obesity in coronary heart disease risk for women-The Framingham Study, *Ann Intern Med* **87**, 393-397, 1977
49. GRETZ N, ZEIER M, GEBERTH S, STRAUCH M, RITZ E. Is gender a determinant for evolution of renal failure? A study in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* **14**, 178-183, 1989
50. GRUNDY SM, BENJAMIN IJ, BURKE GL, CHAIT A. Diabetes and Cardiovascular Disease. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 1999; **100**: 1134-1146
51. HAFFNER, SM. Lipoprotein(a) and diabetes. An update. *Diabetes Care* **16**, 835-840, 1993
52. HAFFNER SM, GRUBER KK, ALDRETE G, MORALES PA, STERN MP, TUTTLE KR. Increased Lipoprotein (a) concentrations in chronic renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* **3**, 1156-1162, 1992
53. HAFFNER SM, LEHTO S, RÖNNEMAA T, PYÖRÄLÄ K, LAAKSO M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* **339**, 229-234, 1998
54. HASSLACHER C AND RITZ E. [Hypertension and diabetes mellitus] Hypertonie und Diabetes mellitus. *Internist. Berl.* **31**, 180-190, 1990

55. HASSLACHER C, RITZ E, WAHL P AND KOCH M. Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. *Nephrol. Dial. Transplant.* **4**, 859-863, 1989
56. HASSLACHER C, STECH W, WAHL P AND RITZ E. Blood pressure and metabolic control as risk factors for nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* **28**, 6-11, 1985
57. HASSLACHER C, RITZ E. Natural history of nephropathy in type I diabetes. Relationship to metabolic control and blood pressure. *Diabetes and Hypertension* Suppl. II Hypertension, Vol.7, No 6, Nov-Dec 1985
58. HASSLACHER C. Frühdiagnostik der diabetischen Nephropathie. *Diagnose & Labor* **38**:20, 19-23, 1988
59. HASSLACHER C. Diagnostische Überwachung und Therapie in den Stadien der diabetischen Nierenerkrankung. *Akt. Endokr. Stoffw.* **10**, 60-63, 1989 (Sonderheft)
60. HAUNER H, VON FERBER . AND KOSTER I. [The outpatient care of diabetics. An analysis of the local compulsory medical insurance data from Dortmund] Ambulante Versorgung von Diabetikern. Eine Analyse von Krankenkassendaten der AOK Dortmund. *Dtsch. Med. Wochenschr.* **119**, 129-134, 1994
61. HAUNER H. Gesundheitsrisiken von Übergewicht und Gewichtszunahme. *Dt Ärzteblatt* **93**, A-3405-3409, 1996
62. HAUNER H, VON FERBER L. Diabetes prevalence from health insurance data: evaluation of estimates by comparison with a population based diabetes register. *Diabete. Met.* 89-95, 1993

63. HAUNER H, VON FERBER L. Schätzung der Diabeteshäufigkeit in der Bundesrepublik Deutschland anhand von Krankenkassendaten. *Dtsch. Med. Wochenschr.* **117**, 645-650, 1992
64. HERZER M. Bevölkerungsstruktur und Bevölkerungsentwicklung , in: HUPPMANN G, WILKER FW. Medizinische Psychologie / Medizinische Soziologie. Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1988, pp285-302
65. JENSEN T, BORCH JOHNSEN K, KOFOED ENEVOLDSEN A AND DECKERT T. Coronary heart disease in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy: incidence and risk factors. *Diabetologia* **30**, 144-148, 1987
66. KANNEL WB. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am. Heart J.* **110**, 1100-1107, 1985
67. KANNEL WB, D'AGOSTINO RB, WILSON PWF, BELANGER AJ. AND GAGNON D.R. Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: The Framingham experience. *Am. Heart J.* **120**, 672-676, 1990
68. KANNEL WB AND MCGEE DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* **241**, 2035-2038, 1979
69. KANNEL WB, ANDERSON K. Nonspecific electrocardiographic abnormality as a predictor of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am Heart J.* **113**, 370, 1987
70. KEMMER FW, SAWICKI PT. in *Diabetes mellitus*, ed. BERGER, M. Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore. S.473 f

71. KJEKSHUS J AND PEDERSEN TR. Reducing the risk of coronary events: evidence from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am. J. Cardiol.* **76**, 64C-68C, 1995
72. KJEKSHUS J, GILPIN E, CALI G, BLACKKEY AR, HENNING H, ROSS J. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. *Europ. Heart J* **11**, 43-50, 1990
73. KLEIGER RE, MILLER JP, BIGGER JT, MOSS AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* **59**, 256-262, 1987
74. KOCH M, THOMAS B, TSCHOPE W AND RITZ E. Diabetes mellitus accounts for an ever-increasing proportion of the patients admitted for renal replacement therapy [letter]. *Nephrol. Dial. Transplant.* **4**, 399, 1989
75. KOCH M. Prävalenz kardiovaskulärer Ereignisse bei Diabetikern zu Dialysebeginn: eine prospektive Untersuchung. *Niere u. Hochdruck* **9**, 1990
76. KOCH M, TSCHÖPE W AND RITZ E. [Does the care of diabetic patients with renal failure in the predialysis phase need improvement?] Ist die Betreuung niereninsuffizienter Diabetiker in der prädialytischen Phase verbesserungsbedürftig? *Dtsch. Med. Wochenschr.* **116**, 1543-1548, 1991
77. KOCH M, TSCHÖPE W, KÖSTERS W AND RITZ E. Epidemiologie von Typ I und Typ II Diabetes bei Dialysebeginn: Eine prospektive Studie. *Akt Endo Stoffw* **11**, 83, 1991 (Abstract)
78. KOCH M, THOMAS B, TSCHÖPE W AND RITZ E. Survival and predictors of death in dialysed diabetic patients. *Diabetologia* **36**, 1113-1117, 1993

79. KOCH M, GRADAUS F, SCHOEBEL FC, LESCHKE M, GRABENSEE B. Relevance of conventional cardiovascular risk factors for the prediction of coronary artery disease in diabetic patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* **12**, 1187-1191, 1997
80. KOSTNER GM, AVOGARRO P, CAZZOLATO G, MARTH E, BITTOLO BON G, QUINCI GB. Lipoprotein Lp (a) And The Risk For Myocardial Infarction. *Atherosclerosis* **38**, 51-61, 1981
81. KROLEWSKI AS, WARRAM JH. Development of proliferative retinopathy in juvenile onset IDDM - 40 years follow up study. *Invest. Ophthalmol. Vis. sci.* (suppl) 128 1984
82. KROLEWSKI AS, WARRAM JH, RAND LI AND KAHN CR. Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications. *N. Engl. J. Med.* **317**, 1390-1398, 1987
83. KUMAR S, ASHE HA. The prevalence of foot ulceration and its correlates in type 2 diabetic patients: a population based study. *Diabet. Medicine* **11**, 480-484, 1994
84. LAAKSO M AND PYÖRÄLÄ K. Lipid and lipoprotein abnormalities in diabetic patients with peripheral vascular disease. *Atherosclerosis* **74**, 55-63, 1988
85. LAAKSO M, LEHTO MS, PENTTILA I, PYÖRÄLÄ K. Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non insulin dependent diabetes. *Circulation* **88**, 1421-1430, 1993

86. LAURITZEN T, FROST-LARSEN K, LARSEN HW, DECKERT T. Two years experience with continuous subcutaneous insulin infusion in relation to retinopathy and neuropathy. *Diabetes* **34**, Suppl.3, 74-79, Aug.1985
87. LIPPERT J, RITZ E, SCHWARZBECK AND SCHNEIDER P. The rising tide of endstage renal failure from diabetic nephropathy type. *Nephrol. Dial. Transplant.* **10**, 462-467, 1995
88. LO GERFO FW, COFFMAN JD. Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes. *N. Engl. J. Med.* **311**, 1615-1619, 1984
89. MAIORCA R, CANCARINI GC, CAMERINI C, BRUNORI G, MANILI L, MOVILLI E, FELLER P AND MOMBELLONI S. Is CAPD competitive with haemodialysis for long-term treatment of uraemic patients? *Nephrol. Dial. Transplant.* **4**, 244-253, 1989
90. MALANGONE JM, ABUELO JG, PEZZULLO JC, LUND K, MCGLOIN CA. Clinical and laboratory features of patients with chronic renal disease at the start of dialysis. *Clin. Nephrol.* **31** No.2, 77-87, 1989
91. MANSKE CL, WILSON RF, WANG Y AND THOMAS W. Prevalence of, and risk factors for, angiographically determined coronary artery disease in type I-diabetic patients with nephropathy. *Arch. Intern. Med.* **152**, 2450-2455, 1992
92. MANSKE CL, WANG Y, RECTOR T, WILSON RF AND WHITE CW. Coronary revascularisation in insulin-dependent diabetic patients with chronic renal failure. *Lancet* **340**, 998-1002, 1992

93. MANSKE CL, THOMAS W, WANG Y AND WILSON RF. Screening diabetic transplant candidates for coronary artery disease: identification of a low risk subgroup. *Kidney Int.* **44**, 617-621, 1993
94. MANSON JE, COLDITZ GA. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N. Engl. J. Med.* **322**, 882-889, 1990
95. MARSHALL M. Doppler-Sonographie: Eine Einführung. Springer-Verlag 1988 (Kliniktaschenbücher), pp.11-17
96. MIRVIS DM, EL ZEKY F, VAN DER ZWAAG R, RAMANATHAN KB, CRENSHAW JH, KROETZ FW AND SULLIVAN JM. Clinical and pathophysiologic correlates of ST-T-wave abnormalities in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* **66**, 699-704, 1990
97. MMWR. Public Health Focus: Prevention of Blindness Associated with Diabetic Retinopathie. *MMWR*, ,Vol 42,No.10, March 19,1993
98. MMWR . End-Stage Renal Disease Associated with Diabetes-United States 1988; *MMW*, August 11,1989
99. MOGENSEN CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *BMJ* **285**, 685-688, 1982
100. MOGENSEN CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N. Engl. J. Med.* **310**, 356-360, 1984
101. MORRISH NJ, STEVENS LK, FULLER JH, KEEN H AND JARRETT RJ. Incidence of macrovascular disease in diabetes mellitus: the London cohort of the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetologia* **34**, 584-589, 1991

102. MÜHLHAUSER I, KEIM U. Qualitätskontrolle der Langzeittherapie von älteren, insulinpflichtigen Diabetikern nach Teilnahme an einem Diabetes-Behandlungs- und Schulungsprogramm. *Z. Klin. Med.* **44**, 1221-1227, 1989
103. MÜHLHAUSER I, TOTH G, SAWICKI PT, BERGER M. Severe hypoglycemia in type I diabetic patients with impaired kidney function. *Diabetes care* **14**, 344-346, 1991
104. MÜHLHAUSER I, KLEMM AB, BOOR B, SCHOLZ V, BERGER M. Krankenhausaufenthalts- und Arbeitsunfähigkeitszeiten bei Patienten mit Typ I-Diabetes. *Dtsch. Med. Wochenschr.* **111**, 854-857, 1986
105. MÜHLHAUSER I, SAWICKI PT AND BERGER M. Cigarette-smoking as a risk factor for macroproteinuria and proliferative retinopathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* **29**, 500-502, 1986
106. MULEC H, JOHNSEN SA, WIKLUND O AND BJORCK S. Cholesterol: a renal risk factor in diabetic nephropathy? *Am. J. Kidney Dis.* **22**, 196-201, 1993
107. NATIONAL DIABETES DATA GROUP. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* **28**, 1039-1057, 1979
108. NELSON RG, HONG CD, PESCE AL, PETERSON DW. Anthropometric Norms for the Dialysis Population. *Am. J.. Kidney Dis.* **16**, 32-37, 1990
109. NELSON RG, BENNETT PH, BECK GJ, TAN M, KNOWLER WC, MITCH WE, HIRSCHMANN GH AND MYERS BD. Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* **335**, 1636-1642, 1996

110. NELZEN O, BERGQVIST D. High prevalence of diabetes in chronic leg ulcer patients: across sectional population study. *Diabetic medicine* **10**:345-350, 1993
111. OLSEN S, MOGENSEN CE. How often is NIDDM complicated with non-diabetic renal disease? *Diabetologia* (1996) **39**;1638-1645
112. ORTH SR, RITZ E, SCHRIER RW. The renal risk of smoking. *Kidney Int.* **51**, 1669-1677, 1997
113. PARVING HH, ANDERSEN AR, SMIDT UM AND SVENDSEN PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* **1**, 1175-1179, 1983
114. PARVING HH AND HOMMEL E. Prognosis in diabetic nephropathy [see comments]. *BMJ.* **299**, 230-233, 1989
115. PARVING HH AND HOMMEL E. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathie and neuropathie in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *BMJ.* **296**, 156-160, 1988
116. PASSLICK J, GRABENSEE B. CAPD and transplantation in diabetics. *Clinical Nephrology* **30** Suppl.No.1, (pp.S18-S23), 1988
117. PEDRINELLI R, GIAMPIETRO O, CARMASSI F, MELILLO E, DELL'OMO G, CATAPANO G, MATTEUCCI E, TALARICO L, MORALE M, DE NEGRI F. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension [see comments]. *Lancet* **344**, 14-18, 1994

118. PORT FK, WOLFE RA. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA*; **270**,1339-1343, 1993
119. PURNELL JQ, MARCOVINA SM, HOKANSON JE, KENNEDY H, CLEARY PA, STEFFES MW AND BRUNZELL JD. Levels of lipoprotein(a), apolipoprotein B, and lipoprotein cholesterol distribution in IDDM. Results from follow-up in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* **44**, 1218-1226, 1995
120. PYÖRÄLÄ K. Diabetes and coronary artery disease: what a coincidence? *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **16 Suppl 9**, 1990
121. PYÖRÄLÄ K, PEDERSEN TR, KJEKSHUS ., FAERGEMAN O, OLSSON AG, THORGEIRSSON G. Cholesterol lowering with Simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4 S). *Diabetes Care* **20**, 614-620, 1997
122. RAINE AE. The rising tide of diabetic nephropathy--the warning before the flood? [editorial]. *Nephrol. Dial. Transplant.* **10**, 460-461, 1995
123. RAINE AE. Evaluation Worldwide Of The Treatment Of Patients With Advanced Diabetic Nephropathy By Renal Replacement Therapy. in: *The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus*, 2nd Edition, Carl Erik Mogensen, Kluwer Academic Publishers 1994, Chapter 43, pp 449-458
124. RATZMANN KP. Eine Analyse von alters- und geschlechtsspezifischer Diabetesprävalenz sowie Behandlungsart: die Berlin-Studie. *Akt. Endokr. Stoffw.* **12**, 220-223,1991

-
125. REICHARD P, NILSSON BY, ROSENQVIST U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* **329**, 304-309, 1993
126. RITZ E, STRUMPF C, KATZ F, WING AJ. AND QUELLHORST E. Hypertension and cardiovascular risk factors in hemodialyzed diabetic patients. *Hypertension* **7**, 1118-24, 1985
127. RITZ E, NOWACK R, FLISER D, KOCH M AND TSCHOPE W. Type II diabetes mellitus: is the renal risk adequately appreciated? [see comments]. *Nephrol. Dial. Transplant.* **6**, 679-682, 1991
128. RITZ E, STEFANSKI A. Diabetic Nephropathy in Type II Diabetes *Am. J. Kidney Dis.* **27**, 167-194, 1996
129. RYCHLIK I, MILTENBERGER MILTENYI G, RITZ E. The drama of the continuous increase in end-stage renal failure in patients with type II diabetes mellitus. *Nephrol. Dial. Transplant.* **13**, 6-10, 1998
130. SAINT VINCENT DECLARATION: Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincent declaration. *Diabet Med* 1990 May;**7** (4):360
131. SAWICKI PT, DIDJURGEIT U, MUHLHAUSER I, BENDER R, HEINEMANN L AND BERGER M. Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* **17**, 126-131, 1994
132. SAWICKI PT, MUHLHAUSER I, BENDER R, PETHKE W, HEINEMANN L AND BERGER M. Effects of smoking on blood pressure and proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *J. Intern. Med.* **239**, 345-352, 1996

133. SAWICKI PT, MÜHLHAUSER I. Mortality and morbidity in treated hypertensive type II diabetic patients with micro- or macroproteinuria. *Diabetic Med* **12**, 893-898, 1995
134. SAWICKI PT. Hemmung der Progression diabetischer Nephropathie. Kirchheim Verlag, 1994, S.30 f.
135. SAWICKI PT. Smoking And Diabetic Nephropathy in: The Kidney And Hypertension In Diabetes Mellitus, Second Edition, Edited by C. E. Mogensen, Kluwer Academic Publishers 1994, Chapter 13, p.133-140
136. SCANDINAVIAN SIMVASTATIN SURVIVAL STUDY GROUP. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* **344**, 1383-1389, 1994
137. SCHMECHEL H, HEINRICH U. Retinopathy and nephropathy in 772 insulin-treated diabetic patients in relation to the type of diabetes. *Diabete.Met.* **19**,138-142, 1993
138. SEIDELL JC. Obesity in Europe: scaling an epidemic. *Int. J. Obesity* **19**, Suppl.3,S1-S4, 1995
139. SEIDELL JC. Overweight, Underweight, and Mortality. *Arch. Intern. Med.* **156**, 1996
140. SITTARO NA. Bewertung und Tarifierung von Übergewicht mit Hilfe des Body-Mass-Index. *Versicherungsmedizin* **46**, 216-221, 1994

141. STEERING COMMITTEE OF THE PHYSICIANS´HEALTH STUDY RESEARCH GROUP: Final report of the aspirin component of the ongoing Physicians´Health Study. *N. Engl. J. Med.* **321**, 129-135, 1989
142. STEPHENSON JM AND FULLER JH. Microalbuminuria is not rare before 5 years of IDDM. EURODIAB IDDM Complications Study Group and the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes Study Group. *J. Diabetes Complications.* **8**, 166-173, 1994
143. STEPHENSON JM, KENNY S, STEVENS LK, FULLER JH, LEE E. Proteinuria and mortality in diabetes: the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetic medicine* **12**,149-155, 1995
144. STRUMPF C, KATZ F, WING AJ AND RITZ E. Cardiovascular risk factors and cardiovascular death in haemodialysed diabetic patients. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc. Eur. Ren. Assoc.* **21**, 202-208, 1985
145. TAKEGOSHI T, HABA T, HIRAI J, KITOH C, SAGA T, YAMAZAKI Y AND MABUCHI H. Alterations of lipoprotein(a) in patients with diabetic nephropathy [letter]. *Atherosclerosis* **83**, 99-100, 1990
146. The SCANDINAVIAN SIMVASTATIN SURVIVAL STUDY GROUP. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* **344**, 1383-1389, 1994
147. TRAUTNER C, ICKS A. Epidemiologie von Erblindung, besonders bei Diabetes-Übersicht über vorliegende Studien. *Gesundheitswesen* **58**, 85-90 1996

148. USRDS: Incidence and causes of treated ESRD. *Am. J. Kidney Dis.* **24**, Suppl 2: 48-56, 1994
149. UUSITUPA MI, NISKANEN LK, SIITONEN O, VOUTILAINEN E AND PYÖRÄLÄ K. 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* **36**, 1175-1184, 1993
150. VIBERTI GC, WALKER JD, DRURY PL, WATKINS PJ. Diabetic nephropathy *Brit.Medical Bulletin* **45** (1)127-47, 1989
151. VIBERTI GC, BILOUS RW, MACKINTOSH D. Long term correction of hyperglycaemia and progression of renal failure in insulin dependent diabetes. *BMJ* **286**, 598-602,1983
152. WALKER JD, BENDING JJ, DODDS RA, MATTOCK MB, MURRELLS TJ, KEEN H. Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. *Lancet* **2**,1411-1414, 1989
153. WALTERS DP, GATLING W, MULLEE MA AND HILL RD. The prevalence, detection, and epidemiological correlates of peripheral vascular disease: a comparison of diabetic and non-diabetic subjects in an English community. *Diabet. Med.* **9**, 710-715, 1992
154. WINOCOUR PH, DURRINGTON PN, BHATNAGAR D, MBEWU AD, ISHOLA M, MACKNESS M AND ARROL S. A cross-sectional evaluation of cardiovascular risk factors in coronary heart disease associated with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **18**, 173-184, 1992

155. ZELLER K, WHITTAKER E, SULLIVAN L, RASKIN P, JACOBSON HR.
Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin dependent diabetes mellitus *N. Engl. J. Med.* **324**, 78-83, 1991
156. ZMIROU D, BENHAMOU PY, CORDONNIER D, BORGEL F, BALDUCCI F, PAPOZ L AND HALIMI S. Diabetes mellitus prevalence among dialysed patients in France (UREMIDIAB study). *Nephrol. Dial. Transplant.* **7**, 1092-1097, 1992

Abkürzungen

ACB	Aorto-Coronarer-Bypass
ACE-Hemmer	Angiotensin converting enzyme-Hemmer
Apo A	Apolipoprotein A
Apo B	Apolipoprotein B
ASS	Acetylsalicylsäure
AVK	arterielle Verschußkrankheit
BMI	Body mass index
CAPD	continous ambulatory peritoneal dialysis
CSE-Hemmer	Cholesterin-Synthese-Hemmer
DCCT	Diabetic Control and Complication Trial
EDTA	European Dialysis and Transplant Association
Fibr.	Fibrinogen
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HD	Hämodialyse
HDL	high density lipoprotein
Hst	Harnstoff
IGT	impaired glucose tolerance
IDDM	insulin dependent diabetes mellitus
K	Kalium
KHK	koronare Herzkrankheit
Koro	Koronarangiographie
Krea	Kreatinin
LDL	low density lipoprotein
Lp (a)	Lipoprotein (a)
MODY	maturity onset type diabetes in young people
NET	Nierenersatztherapie
NIDDM	non insulin dependent diabetes mellitus
OGTT	oraler Glukosetoleranztest

Abkürzungen

PAVK	periphere arterielle Verschußkrankheit
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
PTCA	perkutane transluminale Coronarangioplastie
TIA	transitorische ischämische Attacke
UKPDS	United Kingdom Prospektive Diabetes Study
WHO	World Health Organisation

Lebenslauf

Persönliche Daten

Andreas Abeln, Düsseldorf
geb. am 27. November 1964 in Wuppertal
Lebenspartnerin: Stefanie Ramrath, Ärztin
Eltern: Joseph Abeln u. Erika Abeln geb. Hein

Berufspraxis

Seit 1/2001 Assistenzarzt, Medizinische Klinik 3, Herzzentrum,
Klinikum Wuppertal

1/1997 - 12/2000 Assistenzarzt, Medizinische Klinik 2, Abteilung für
Gastroenterologie und Hepatologie, Klinikum
Wuppertal

7/1995 - 12/1996 Arzt im Praktikum, Medizinische Klinik 2, Abteilung
für Gastroenterologie und Hepatologie, Klinikum
Wuppertal

Hochschulbildung

1988 –1995 Studium der Medizin an der Heinrich-Heine-
Universität Düsseldorf

1995 III. Staatsexamen

Berufsausbildung

1987 – 1988 Krankenpflegeausbildung, Klinikum Barmen,
Wuppertal

Zivildienst

1985 – 1987 Johanniter-Unfall-Hilfe, Wuppertal, Kranken- und
Behindertentransportdienst

Schulbildung

1975 – 1985 Gymnasium Sedanstraße, Wuppertal

1971 – 1975 Grundschule Alarichstraße, Wuppertal

Danksagung

Mein Dank gilt ...

Priv.-Doz. Dr. med. Michael Koch,

für

die Überlassung des Themas, die geduldige und freundschaftliche Begleitung
der Promotionsarbeit, die Erstellung des Referates...

Prof. Dr. med. B. Grabensee,

für

die gute Gestaltung der Rahmenbedingungen

Prof. Dr. med. Heintzen,

für

die Übernahme des Korreferates

Prof. Dr. med. Luther,

für

die Übernahme der Prüfungsaufgabe

Stefanie Ramrath,

für

liebevolle Unterstützung und Motivation

den kooperierenden Zentren sowie den Patienten,

für

ihre Teilnahme an der Studie.