

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

**Prädiktoren für die kardiovaskuläre Mortalität
bei
diabetischen Dialysepatienten**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Stefanie Ramrath

2002

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: Priv.-Doz. Dr. med. Wettstein

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

Prädiktoren für die kardiovaskuläre Mortalität bei diabetischen Dialysepatienten

Stefanie Ramrath

Einleitung

In der Gegenwart zählt die diabetische Nephropathie zu den Hauptursachen einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz. Diabetische Dialysepatienten sind durch eine hohe kardiovaskuläre Morbidität und Exzess-Mortalität charakterisiert. 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 der Dialysetherapie. Prädiktoren für die erhöhte kardiovaskuläre Mortalität sollen evaluiert werden.

Methoden

81 Diabetiker (38% Typ I, 62% Typ II) wurden an sieben nordrhein-westfälischen Dialysezentren von 1991-1994 zu Beginn einer Nierenersatztherapie befragt und untersucht und drei Jahre nachbeobachtet.

Ergebnisse

Typ II-Diabetiker hatten zu Beginn mit 57 ± 16 Jahren ein deutlich höheres Durchschnittsalter als Typ I-Diabetiker mit 41 ± 10 Jahren, 62 Patienten (76%) führten die Hämodialyse (HD) durch, 19 (24%) die kontinuierlich ambulante Peritonealdialyse (CAPD). Die Hälfte der Patienten rauchte, Männer signifikant häufiger als Frauen und Typ I-Diabetiker signifikant häufiger als Typ II-Diabetiker. Bei 96% der Patienten bestand eine arterielle Hypertonie, 19% wurden nicht medikamentös behandelt. Bei Typ II-Diabetikern wurden im Vergleich zu Typ I-Diabetikern höhere Werte für Cholesterin (244 vs. 229 mg/dl), Triglyzeride (266 vs. 235 mg/dl), LDL-Cholesterin (174 vs. 154 mg/dl), Apolipoprotein B (153 vs. 125 mg/dl) und Fibrinogen (549 vs. 462 mg/dl) bestimmt. Lipoprotein (a) war bei Typ I-Diabetikern signifikant höher als bei Typ II-Diabetikern (36 vs. 14 mg/dl). Typ II-Diabetiker hatten im Gegensatz zu Typ I-Diabetikern häufiger eine koronare Herzkrankheit (24 vs. 19%), einen Apoplex (12 vs. 6%) und signifikant häufiger eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) (73 vs. 36%). Andererseits hatten Typ I-Diabetiker häufiger eine Retinopathie (81 vs. 52%) und einen einseitigen Visusverlust. Als Hinweis für eine diabetische Neuropathie war das Vibrationsempfinden an den Fußknöcheln bei beiden Diabetestypen herabgesetzt, die beat-to-beat-Variation im EKG vermindert. Parästhesien hatten 61% der Patienten, Typ I-Diabetiker häufiger als Typ II-Diabetiker. Im mittleren Beobachtungszeitraum von 36 Monaten sind 33 der 81 Patienten (41%) verstorben. Betroffen waren signifikant mehr Typ II-Diabetiker als Typ I-Diabetiker (29 vs. 4), deutlich mehr HD-Patienten als CAPD-Patienten (29 vs. 4). Die Todesursachen waren zu 67% kardiovaskulär (58% kardial, 9% cerebrovaskuläre Ereignisse), 12% aufgrund von Infektionen, 6% nach einer Lungenembolie und bei 15% nicht zu eruieren. Die mittlere Überlebenszeit betrug für Typ II-Diabetiker 24,6 Monate und für Typ I-Diabetiker 25,6 Monate. Im Vergleich zu den Überlebenden hatten die Verstorbenen signifikant häufiger ein höheres Alter, Typ II-Diabetes und eine pAVK, signifikant weniger häufig eine arterielle Hypertonie.

Zusammenfassung und Schlußfolgerung

Dialysepflichtige Diabetiker versterben aufgrund einer hohen kardiovaskulären Mortalität. Prädiktoren sind höheres Alter, Typ II-Diabetes und pAVK. Bereits vor Dialysebeginn haben insbesondere Typ II-Diabetiker häufig arteriosklerotische Organmanifestationen, die klassischen Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie sind nur unzureichend behandelt. Die Betreuung der präterminal niereninsuffizienten Diabetiker bedarf daher insgesamt einer Verbesserung.



INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG	1
Diabetes und diabetische Nephropathie	1
Morbidität und Mortalität	2
Ziel der Studie, Fragestellung	8
PATIENTEN UND METHODEN	9
Patienten	9
Methoden	9
ERGEBNISSE	15
Patientencharakteristik	15
Risikofaktoren, Risikomarker	16
Organkomplikationen	19
Verstorbene Patienten	21
DISKUSSION	25
Studieninhalt	25
Methodik	26
Patientencharakteristik	26
Risikofaktoren, Risikomarker	29
Organkomplikationen	32
Therapie	37
Verstorbene Studienteilnehmer	39
Schlußfolgerung	45
ZUSAMMENFASSUNG	47
LITERATURVERZEICHNIS	51

ABKÜRZUNGEN	71
LEBENS LAUF	73
DANKSAGUNG	75

Einleitung

Diabetes und diabetische Nephropathie

Die Prävalenz des Diabetes mellitus schwankt abhängig von den geographischen und ethnischen Gegebenheiten [Nelson 1996]. Hauner et al. [Hauner 1992] ermittelten anhand einer repräsentativen Stichprobe AOK-Versicherter der Stadt Dortmund eine Diabetes-Prävalenz von 5,68%, dies entspricht einer Gesamtzahl von etwas mehr als vier Millionen Diabetikern bei einer Gesamtbevölkerung von 81 Millionen Einwohnern in Deutschland im Jahre 2002. Mit Zunahme des Alters ist die Diabetes-Prävalenz deutlich höher als in jüngeren Jahren, ab zirka 50-60 Jahren ist ein deutlicher Anstieg der Inzidenz zu verzeichnen. In einer Analyse für Ost-Berlin beschrieb Ratzmann [Ratzmann 1991] eine Diabetes-Prävalenz von 3,78% für das Jahr 1988, sie hatte sich innerhalb von 18 Jahren auf das 1,5-fache erhöht. Die Inzidenz des Diabetes stieg mit zunehmendem Alter an. Durch Änderung der Bevölkerungsstruktur [Huppmann, Wilker 1988] mit einem erhöhten Anteil älterer und alter Menschen wird die Prävalenz des Diabetes in der Zukunft weiter zunehmen. 30-50% der Personen mit insulinabhängigem Diabetes entwickeln eine Nephropathie [Anderson 1983; Viberti 1989]. Das renale Risiko ist für Typ I- und Typ II-Diabetiker ähnlich hoch, so daß nach Auftreten einer persistierenden Proteinurie über 50% beider Diabetestypen innerhalb von 5 Jahren eine dialysepflichtige diabetische Nephropathie entwickeln [Ritz 1991]. Hieraus folgt eine weitere Zunahme des Diabetiker-Anteils an der Dialysepopulation, dies geht in erster Linie zu Lasten der Typ II-Diabetiker. Anhand der EDTA-Reporte kann eine stetiger Zuwachs von Diabetikern mit terminaler Niereninsuffizienz belegt werden: 1976 waren 3,9% der Patienten mit Beginn der Dialysebehandlung Diabetiker, 1981 8,9% und 1985 lag ihr Anteil bei 16%. 71% wurden den Typ I-Diabetikern zugeordnet bei möglicherweise unkorrekter Diabetesklassifikation [Brunner 1988]. Die Anzahl der Dialysepatienten ist insgesamt kontinuierlich angestiegen, mit ein Grund hierfür ist die Zunahme der diabetischen Niereninsuffizienten [Brunner 1990]. Valderrabano [Valderrabano 1996] berichtete über einen wachsenden Anteil von Dialysepatienten mit diabetischer Nephropathie, er gibt Zahlen von 3,8% für 1977 und 17% für 1992 an. In einer Studie von 1985-1987 ermittelten Koch et al. [Koch 1991] unter der dialysepflichtigen Population einen Diabetikeranteil von 24,2%, hiervon 33,5% Typ I-

und 61,9% Typ II-Diabetiker und 4,1% des Mody-Typs mit jedoch regionalen Unterschieden. Lippert et al. [Lippert 1995] berichten über 42% Diabetiker aller Patienten zu Beginn der Dialysepflichtigkeit, 11% Typ I- und 89% Typ II-Diabetiker. In einer Beobachtung in Bamberg über 13 Jahre seit 1988 wurde ebenfalls über einen stetig wachsenden Anteil von Diabetikern unter den neuen Dialysepatienten berichtet, er betrug 1988 25%, seit 1997 40%. In erster Linie werden die Diabetiker zunehmend durch Typ II-Diabetiker vertreten, zuletzt betrug ihr Anteil 98% [Dörfler 2001].

Morbidität und Mortalität

Im Vergleich zur Normalbevölkerung besteht bei Diabetikern eine 2 bis 3-fach erhöhte Prävalenz für arteriosklerotische Erkrankungen [Kannel 1979]. Mit der Entwicklung einer Mikroalbuminurie steigt nicht nur das Risiko für eine manifeste Nephropathie, gleichzeitig spiegelt die Albuminurie eine zunehmende Arteriosklerose des gesamten Gefäßsystems wieder [Deckert 1989, 1996; Pedrinelli 1994] mit der Folge einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität mit Auftreten von proliferativer Retinopathie und makroangiopathischen Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit (KHK), Apoplex und periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). Hieraus resultiert weiterhin eine erhöhte allgemeine und kardiovaskuläre Mortalität [Borch-Johnsen 1985; Feld-Rasmussen 1994]. Die American Diabetes Association [American Diabetes Association 1989] spricht von einem 4-fach erhöhten Risiko des Diabetikers ohne Nephropathie für makrovaskuläre Erkrankungen, mit diabetischer Nephropathie ist das Risiko sogar auf das 12-fache erhöht. Hierfür sind in der Vergangenheit neben Diabetes und Nephropathie zusätzliche Risikofaktoren bzw. Risikoindikatoren aufgezeigt worden [Fuller 1980; Hasslacher 1985; Mühlhauser 1986; Donahue 1987; American Diabetes Association 1989; Alberti 1991; UKPDS 2000]:

- Diabeteseinstellung
- Alter
- Geschlecht
- arterielle Hypertonie
- Rauchen
- Dyslipidämie

-Fibrinogen

-Begleiterkrankungen.

Diese Risikoindikatoren sind vor dem Hintergrund der steigenden Prävalenz des Typ II-Diabetes und der steigenden Inzidenz der terminalen Niereninsuffizienz [Raine 1995; Ritz 1996] in Hinblick auf die erhöhte Mortalität des dialysepflichtigen Diabetikers von Bedeutung, denn mit Beginn der Nierenersatztherapie ist er durch eine deutlich verkürzte Überlebenszeit charakterisiert, auch im Vergleich zu nichtdiabetischen Dialysepatienten [Valderrabano 1996; USRDS 1998].

Diabeteseinstellung

In zahlreichen Studien konnte nachgewiesen werden, daß eine unzureichende Blutzuckerkontrolle mit der Entwicklung einer diabetischen Nephropathie und als Folge mit erhöhter Mortalität assoziiert ist [Bojestig 1994]. Bei hyperglykämischer Stoffwechsellage ist das Risiko für Beginn und Progression einer Retinopathie erhöht [Service 2001]. Für die Entwicklung von diabetischen mikro- und makrovaskulären Spätkomplikationen besteht eine Korrelation zu der Güte der langfristigen Blutzuckereinstellung, d.h. eine Reduktion des HbA_{1c} in den normoglykämischen Bereich bewirkt eine Risikominderung [UKPDS 2000]. Auch für Dialysepatienten zeigte sich eine verbesserte Überlebensrate unter guter Blutzuckerkontrolle [Morioka 2001].

Alter

Immer mehr alte Menschen in einem Alter ab 75 Jahren und älter werden heutzutage zur Dialysebehandlung aufgenommen, meist sind es Typ II-Diabetiker. Je älter die Dialysepatienten sind, desto höher ist ihre Mortalitätsrate, besonders bei zusätzlichem Diabetes und dessen Begleiterkrankungen [Brunner 1990; Alberti 1991; Bell 1994; USRDS 1998].

Geschlecht

Gretz et al. [Gretz 1989] beschrieben ein höheres renales Risiko mit der Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz für Männer. Die kardiovaskuläre Mortalität war bei männlichen Dialysepatienten von 1985-1989 eindeutig höher als bei weiblichen, 1989-

1992 war der Unterschied zwischen den Geschlechtern geringer ausgeprägt und in der Zeit von 1993-1995 waren die Todesraten bei Männern und Frauen sehr ähnlich mit noch leichtem Überlebensvorteil der Frauen [USRDS 1998].

Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie wurde in zahlreichen Studien als Risikofaktor für eine erhöhte Morbidität und kardiovaskuläre Mortalität des Diabetes betont [Garcia 1974; Kannel 1985]. Eine antihypertensive Behandlung ist von herausragender Bedeutung schon im Stadium der Mikroalbuminurie, zur Hemmung der fortschreitenden Nephropathie [Mogensen 1982; Hasslacher 1985; Parving 1989] und letztlich zur Verminderung der Morbidität und Mortalität der Diabetiker [Sawicki 1995]. Die arterielle Hypertonie ist unter den diabetischen Dialysepatienten weit verbreitet. Ritz et al. [Ritz 1985] berichteten über 92% Hypertoniker innerhalb ihrer Population, Dörfler und Schulz [Dörfler 2001] über einen Anteil von über 90%.

Rauchen

Rauchen ist mit einer exzessiven Morbidität bei insulinpflichtigen Diabetikern assoziiert, dies ist wesentlich ausgeprägter als eine erwartete Summation aus Nikotin und Diabetes [Gay 1992]. Sawicki et al. [Sawicki 1994, 1996] beschrieben das Rauchen als einen Risikofaktor in Hinblick auf die Progression der Nephropathie trotz antihypertensiver Behandlung bei Diabetikern. Sie wiesen eine Erhöhung des Blutdrucks bei Hypertonikern und Normotonikern mit diabetischer Nephropathie bei gleichzeitigem Rauchen nach, welches für eine Progression der Nephropathie mitverantwortlich sein könnte.

Dyslipidämie

Veränderungen des Lipidprofils einschließlich der Apolipoproteine und des Lipoprotein (a) sind sowohl für Diabetiker mit und ohne Nephropathie als auch für dialysepflichtige Populationen im Vergleich zur Normalbevölkerung beschrieben worden [Attman 1987,1992; Pyörälä 1990; Winocour 1992; Anwar 1993; American Diabetes Association 1993]. Einzelne Parameter der gesamten Lipidkonstellation stellen Risikofaktoren für eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität des diabetischen

Dialysepatienten dar [Kostner 1981, 1988; Fontbonne 1989; Winocour 1991, 1992; Haffner 1992; American Diabetes Association 1993; Fuller 2001]. Die Diskussion wird teilweise kontrovers geführt, im Honolulu Heart Program wurde bei Personen im Alter von 71-93 Jahren eine umgekehrt signifikante Korrelation zwischen Cholesterin-Spiegeln und allgemeiner Mortalität beschrieben [Schatz 2001]. Studien bezüglich medikamentöser Behandlung der Dyslipidämien bei Diabetikern existieren bislang nur vereinzelt, daher gibt es auch keine eindeutigen Belege für die Wirksamkeit hinsichtlich der kardiovaskulären Risikoreduktion [American Diabetes Association 1989, 1993, 2001]. Trotzdem wird eine Senkung des LDL-Cholesterins durch körperliches Training und Einhalten einer Diät empfohlen. Bei unzureichendem Effekt sollte eine medikamentöse Behandlung eingeleitet werden mit dem Ziel eines LDL-Spiegels von ≤ 100 mg/dl [American Diabetes Association 2001]. Die 4 S-Studie konnte für KHK-Patienten unter der Behandlung mit einem HMG-CoA-Reduktasehemmer einen Überlebensvorteil beschreiben [Scandinavian Simvastatin Study Group 1994]. Dies wird auch durch eine Subgruppen-Analyse mit 202 Diabetikern bestätigt [Pyörälä 1996].

Fibrinogen

Fibrinogen repräsentiert eine thrombogenetische Komponente der Arteriosklerose. In der Framingham-Studie [Kannel 1987, 1990] wurde in der Normalbevölkerung das Fibrinogen als gleichwertiger Risikofaktor neben Diabetes, arterieller Hypertonie und Rauchen für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen herausgearbeitet. Fibrinogen war in einer multivariaten Analyse signifikant mit der Inzidenz von kardiovaskulären Komplikationen assoziiert. Bei Diabetikern wurden im Vergleich zur Normalbevölkerung im Mittel erhöhte Fibrinogen-Spiegel gemessen [Kannel 1990]. Auch in der PROCAM-Studie [Assmann 1994] wurde Fibrinogen als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor neben Alter, Diabetes, systolischem Blutdruck, Cholesterin und HDL-Cholesterin identifiziert.

Nierenersatztherapie

Als Nierenersatztherapie stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung: die Nierentransplantation, die Hämodialyse und die kontinuierliche ambulante

Peritonealdialyse (CAPD). Die Nierentransplantation stellt in Bezug auf die Überlebensraten das tendenziell bessere Verfahren dar [Brunner 1988; Catalano 1990; Port 1993]. Die Überlebenszeiten haben sich laut des EDTA-Berichtes [van Dijk 2001] in den letzten Jahren im Vergleich zu den anderen Nierenersatztherapie-Verfahren deutlicher verbessert. Andererseits wird auch über ein erhöhtes Mortalitätsrisiko innerhalb einiger Monate nach erfolgreicher Transplantation berichtet, welches sich nach zirka einem Jahr wieder relativiert [Port 1993]. Da nicht jeder Patient für eine Transplantation aus den verschiedensten Gründen geeignet ist oder nicht wünscht und mit einer längeren Wartezeit auf ein Spenderorgan zu rechnen ist, bieten sich zunächst die beiden anderen genannten Dialyseverfahren an. Hämodialyse und CAPD haben ähnliche Überlebensraten [Brunner 1988; van Dijk 2001] und in verschiedenen Studien wurde die Gleichwertigkeit beider Methoden für terminal niereninsuffiziente Diabetiker dargestellt [Gokal 1987; Passlick 1988; Maiorca 1989]. Wichtig ist die individuelle Auswahl der geeigneten Methode für jeden Patienten, ggfs. auch der Wechsel zu dem anderen Dialyseverfahren [Maiorca 1989].

Begleiterkrankungen

Zu den Risikoindikatoren für die kardiovaskuläre Mortalität zählen auch die arteriosklerotisch bedingten Begleiterkrankungen. Mikroangiopathien sind im wesentlichen die Nephropathie und Retinopathie, Makroangiopathien die koronare Herzkrankheit (KHK), die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und cerebrovaskuläre Erkrankungen wie der Apoplex. Diabetiker haben im Vergleich zur Normalbevölkerung ein 2 bis 3-fach erhöhtes Risiko für arteriosklerotische Erkrankungen [Garcia 1974], Diabetiker haben ein so hohes Risiko für einen Myokardinfarkt wie Nichtdiabetiker mit bereits stattgehabtem Infarkt [Haffner 1998]. Bei Diabetikern mit Nephropathie potenziert sich das bereits erhöhte Risiko [Krolewski 1987; Miettinen 1996; Tuomilehto 1998]. Es resultieren eine erhöhte allgemeine und kardiovaskuläre Mortalität und ein Teil der Diabetiker verstirbt daher bereits vor der Dialysepflichtigkeit [Ritz 1996]. Hierbei spielen die bereits in den vorherigen Abschnitten genannten Risikofaktoren eine wesentliche Rolle. Das KHK-Risiko ist bei Diabetikern mit arterieller Hypertonie ohne Nephropathie um das 6-fache, bei Koexistenz beider Faktoren zusätzlich zum Diabetes um das 15-fache erhöht. Jeder

einzelne Parameter wie Zunahme des Alters, Rauchen, Dyslipidämie und Hyperfibrinogenämie scheint das Risiko jeweils um das 2 bis 3-fache weiter zu erhöhen im Vergleich zu Nichtdiabetikern [Pyörälä 1990]. In einer Langzeitbeobachtung wurden alle oben genannten mikro- und makroangiopathischen Komplikationen bei Diabetikern dokumentiert, als Risikoindikatoren wurden u.a. arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, Nephropathie und Blutzuckerkontrolle genannt. Die Patienten verstarben in erster Linie aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse [Nathan 1993]. Morrish et al. [Morrish 1991] dokumentierte in einer Studie mit Diabetikern innerhalb von acht Jahren eine Prävalenz makrovaskulärer Erkrankungen von 45%. 43% hatten eine KHK, 4,5% eine cerebrovaskuläre Insuffizienz und 4,2% eine pAVK. Auch in der Population von Nabarro [Nabarro 1991] waren Retinopathie, Neuropathie, KHK, cerebrovaskuläre Erkrankungen, Fußulcera und gehäufte kardiovaskuläre Todesursachen bei einem Großteil der Diabetiker vertreten.

Ziel der Studie, Fragestellung

Ziel der Studie ist die Analyse einer Population von Typ I- und Typ II-Diabetikern zu Beginn einer Nierenersatztherapie bezüglich ihres kardiovaskulären Risikoprofils sowie mikro- und makroangiopathischer Komplikationen. Bekannte Risikofaktoren- und -indikatoren sollen dokumentiert werden, im einzelnen die arterielle Hypertonie, KHK, cerebrovaskuläre Insuffizienz, Retinopathie, pAVK und der Lipidstoffwechsel sowie deren Diagnostik- und Therapiemodalitäten. In der Nachbeobachtung soll festgehalten werden, wann und woran welche Patienten versterben. Ziel ist es, Prädiktoren für die erhöhte Mortalität bzw. kardiovaskuläre Mortalität zu definieren. Maßnahmen im Sinne einer Sekundär- bzw. Tertiärprävention zur verbesserten Betreuung der dialysepflichtigen Diabetiker sollen aufgezeigt werden. Zusammenfassend sollen die erhobenen Daten als Diskussionsgrundlage für folgende Fragen dienen:

- Wie sind die Diabetiker unter Dialysebedingungen hinsichtlich ihres kardiovaskulären Risikoprofils zu charakterisieren? Welche Spätkomplikationen haben die Diabetiker zu Beginn der Dialyse bereits entwickelt?
- Wie werden die Diabetiker betreut, gibt es Unterschiede zwischen Typ I- und Typ II-Diabetikern?
- Wie sind die Überlebenszeiten und woran versterben die terminal niereninsuffizienten Diabetiker? Sind Unterschiede zwischen Diabetestyp, Geschlecht oder Art der Nierenersatztherapie zu verzeichnen?
- Wie sind die Verstorbenen im Gegensatz zu den Überlebenden zu charakterisieren? Lassen sich Prädiktoren für die erhöhte kardiovaskuläre Mortalität herausarbeiten?

Patienten und Methoden

Patienten

Von Oktober 1991 bis März 1994 wurden in der vorliegenden Studie 81 Diabetiker zu Beginn einer Nierenersatztherapie (Hämodialyse oder CAPD) an sieben nordrhein-westfälischen Dialysezentren untersucht. Folgende Zentren nahmen teil:

- Heinrich-Heine-Universität, Klinik für Nephrologie und Rheumatologie (Direktor: Prof. Dr. B. Grabensee), Düsseldorf
- Evangelisches Krankenhaus, Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation (Prof. Dr. Herms), Düsseldorf
- Dialysegemeinschaftspraxis Dr. Kleophas, Dr. v. Endert, Dr. Tersteegen, Düsseldorf
- Nephrologisches Zentrum, Dr. Kulas, Dr. Trapp, 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.

Die terminal niereninsuffizienten Diabetiker wurden insgesamt drei Jahre nachbeobachtet.

Methoden

Anamnese

Für die Befragung der Patienten wurde ein standardisierter Erhebungsbogen verwendet. Die Anamnese und körperliche Untersuchung wurden von einem Untersucher erhoben bzw. durchgeführt, bei Bedarf dienten die vorliegenden Krankenakten in den Dialysezentren als Ergänzung. Befunde hinsichtlich augenärztlicher, echokardiographischer oder koronarangiographischer Untersuchungen konnten häufiger nicht dokumentiert werden, da nicht in allen Zentren entsprechende Untersuchungsmethoden vorhanden waren, die Ergebnisse der Konsiliartätigkeiten nicht einsehbar waren oder entsprechende Untersuchungen nicht durchgeführt worden sind. Weiterhin konnten die Patienten teilweise die auswärtigen Untersuchungsbefunde

nicht rekapitulieren. Bei den Echokardiographien interessierte in erster Linie die enddiastolisch gemessene Dicke des Septums zwischen den beiden Herzkammern. Sie gibt Hinweise auf eine Hypertrophie des Herzens aufgrund längerfristig bestehender arterieller Hypertonie.

Die seit Beginn des Diabetes aufgetretenen Komplikationen hinsichtlich des kardio- und cerebrovaskulären Systems sowie des peripheren Gefäßsystems mit sich hieraus ergebenden therapeutischen Konsequenzen sowie Therapiemodalitäten bezüglich des Diabetes und der Nierenersatztherapie wurden erfasst und dokumentiert. Im Einzelnen wurden das Auftreten von Myokardinfarkten, transitorisch ischämischen Attacken, apoplektischen Insulten und Amputationen von Extremitäten berücksichtigt, sowie die Medikamentenanamnese zur Einstellung des Diabetes, einer arteriellen Hypertonie, von Fettstoffwechselstörungen und der Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern beschrieben. Zusätzlich wurden eine Nikotin- und Alkoholanamnese erhoben. Psychosoziale Aspekte wie der Familienstand bzw. Änderung desselben, Arbeitsfähigkeit und Erwerbstätigkeit und die Hospitalisationsdauer während des letzten Kalenderjahres wurden außerdem erfragt. Bei Versterben wurden Todeszeitpunkt und Todesursache dokumentiert. Die betreuenden Ärzte der jeweiligen Dialysezentren gaben hierzu die entsprechenden Informationen. Ein Myokardinfarkt, Herzversagen und sonstige Herzerkrankungen galten als kardiale, ein Apoplex als cerebrovaskuläre Todesursache. Unter kardiovaskulärer Todesursache wurden zuvor genannte, plötzlicher Herztod und Tod nach Reanimation ohne eindeutige nichtkardiale Ursache zusammengefasst. Obduktionsberichte lagen in keinem Fall vor.

Untersuchungen

Anthropometrische Methoden

Hinweise zur Beurteilung des Nutritionsstatus gibt der body-mass-index (BMI). Er wird nach Ermittlung von Körpergewicht in Kilogramm (kg) und Körpergröße in Metern (m) durch Bildung des Quotienten kg/m^2 errechnet. Bei Hämodialyse-Patienten wurde das sogenannte „Trockengewicht“, bei CAPD-Patienten das Körpergewicht nach Subtraktion des Dialysatgewichtes (1,5-2 kg) zur Bestimmung herangezogen.

Anhand der Richtlinien von Blumenkrantz und Mitarbeitern [Blumenkrantz 1980] und Frisancho [Frisancho 1974] wurden mit einem Caliper (Firma Sibner, Schweiz) die

Hautfaltendicken über dem M. trizeps brachii und der lateralen Thoraxhälfte ermittelt. Die Messungen wurden jeweils dreimal wiederholt. Dokumentiert wurde der hieraus gebildete Mittelwert, die Angabe erfolgte in mm. Prinzipiell wurde die linke Körperhälfte zur Bestimmung der Hautfaltendicken gewählt, bei Patienten mit einem Shunt-Arm auf dieser Seite wurden die Messungen an der rechten Körperhälfte durchgeführt.

Kreislauf- und Gefäßsystem

Der Blutdruck wurde mit einer Standard-Blutdruckmanschette (26x12cm) in liegender oder sitzender Position nach einer Ruhezeit von 15 min. gemessen. Es wurde üblicherweise der rechte Arm gewählt, bei einem Shunt auf dieser Seite, der linke Arm. Die Ermittlung der Blutdruckwerte erfolgte nach den Phasen I und V nach Korotkoff, entsprechend bei Auftreten des ersten Geräusches bzw. beim völligen Verschwinden des Gefäßgeräusches.

An den unteren Extremitäten wurde durch Palpation der Aa. dorsalis pedis und Aa. tibialis posterior der periphere Pulsstatus ermittelt. Mit einem Taschendopplergerät (Ultraschall-Doppler PXA, Sanol Schwarz GmbH) wurde der arterielle Blutdruck gemessen und der Quotient aus diesem sowie dem erhobenen Wert über der A.brachialis gebildet. Ein Quotient $< 0,9$ wurde als Hinweis für eine pAVK gewertet. Die Untersuchungstechnik richtete sich nach den Empfehlungen von Lo Gerfo [Lo Gerfo 1984] und Marshall [Marshall 1988].

Zum Nachweis einer Mönckeberg'schen Sklerose wurden Röntgen-Aufnahmen des rechten Fußes in zwei Ebenen nach den Richtlinien von Edmonds und Mitarbeitern [Edmonds 1982] an einem Standard-Röntgenbetrachtungsschirm auf entsprechende Veränderungen hin untersucht. Aufgrund verschiedener Gründe, u.a. Amputation von einer oder beiden unteren Extremitäten, standen nur von einem Teil der Patienten Röntgen-Bilder des rechten Fußes zur Verfügung. Da nach Edmonds et al. [Edmonds 1982] Kalzifizierungen nahezu immer bilateral bzw. ebenso an den oberen Extremitäten auftreten, wurden entsprechend Röntgen-Aufnahmen des linken Fußes bzw. der Hände zur Identifizierung einer Mönckeberg'schen Sklerose herangezogen.

Neurologische Untersuchungen

Mit Hilfe einer Stimmgabel (C 128, Aesculap) wurde das Vibrationsempfinden am Malleolus medialis beider Beine überprüft. Die in Schwingung versetzte Stimmgabel wurde nacheinander auf jeweils einen Knöchel aufgesetzt und der Patient sollte die Dauer des Verspürens der Schwingung angeben. Der Blickkontakt mit seinen unteren Extremitäten wurde hierbei ausgeschlossen. Der Zeitpunkt, an dem das Ende des Vibrierens vom Patienten angegeben wurde, wurde als Achtel-Wert auf der Stimmgabel-Skala abgelesen. Folgende Grad-Einteilung zum Vibrationsempfinden wurde festgelegt:

8/8-6/8: normales Vibrationsempfinden

5/8-3/8: abgeschwächtes Vibrationsempfinden

1/8-2/8: stark abgeschwächtes Vibrationsempfinden

0/8: fehlendes Vibrationsempfinden

Als zweiter Hinweis für eine autonome Neuropathie diente die Bestimmung der beat-to-beat-Variation: in liegender Position des Patienten wurden unter gleichmäßiger In- und Expiration über jeweils 5 Sekunden mit Hilfe eines EKG-Gerätes die Extremitätenableitungen mit 25 mm/sec. Papiervorschub über eine Minute aufgezeichnet. Nach Ausmessen der RR-Zacken-Intervalle von der 20. bis zur 50. Sekunde wurden zunächst der Mittelwert x und die Standardabweichung s ermittelt. Anhand der Formeln $B=60/x-s$ und $A=60/x$ und der Differenz aus beiden ($B-A$) erhält man die Abweichung in Schlägen/Minute. Der Normalwert für die beat-to-beat-Variation beträgt >3 Schläge/min.

Bei einer absoluten Arrhythmie ist die Untersuchungsmethode nicht verwertbar, entsprechend konnte bei einem Teil der Patienten keine Berechnung erfolgen.

Blutuntersuchungen

Sie erfolgten im Rahmen der klinischen Routineuntersuchungen. Bei Hämodialyse-Patienten wurden die Blutproben unmittelbar prädialytisch vor dem Zusatz von Heparin gewonnen, bei CAPD- und transplantierten Patienten im Rahmen der regelmäßigen Ambulanz-Untersuchungen. Aufgrund der unterschiedlichen Tageszeiten der Dialysebehandlungen und Ambulanz-Termine wurden die Blutproben teils nüchtern,

häufiger auch postprandial abgenommen. Unter der Medikation mit Lipidsenkern wurden die Blutwerte vor Medikamenteneinnahme ermittelt.

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) (#, Cyanhäoglobin, 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

Die 81 dialysepflichtigen Patienten setzten sich zusammen aus 31 Typ I-Diabetikern (38%), 50 Typ II-Diabetikern (62%), 38 Frauen (47%), 43 Männern (53%). Innerhalb von drei Jahren waren 33 Patienten (41%) verstorben. 19 Patienten (18%) sind transplantiert worden, drei Patienten gingen einer Nachuntersuchung aus folgenden Gründen verloren:

- 2 Patienten waren nicht mehr dialysepflichtig
- 1 Patient wechselte den Wohnort und das Dialysezentrum.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Patientencharakteristik:

Tabelle 1: Patientencharakteristik: Geschlecht, Diabetestyp, Nierenersatztherapie, Alter (Mittelwert und SD)

	Typ I Frauen	Typ I Männer	Typ I Gesamt	Typ I Alter (Jahre)
CAPD (n)	6	12	18	38±9
HD (n)	3	10	13	46±11
Gesamt (n)	9	22	31	
Alter (Jahre)			41±10	

	Typ II Frauen	Typ II Männer	Typ II Gesamt	Typ II Alter (Jahre)
CAPD (n)	0	1	1	53±0
HD (n)	29	20	49	67±9
Gesamt (n)	29	21	50	
Alter (Jahre)	70±8	63±10	67±9	

Risikofaktoren, Risikomarker

Die Hälfte der untersuchten Patienten (41/81) gab einen Nikotinkonsum an. Männliche Diabetiker rauchten signifikant häufiger als weibliche Diabetiker (67% vs. 32%, $p=0,001$), Typ I-Diabetiker signifikant mehr als Typ II-Diabetiker (71% vs. 38%, $p=0,004$).

Der body-mass-index (BMI) betrug bei den erfassten Diabetikern $24,4 \text{ kg/m}^2$, Typ I-Diabetiker hatten einen niedrigeren Wert als Typ II-Diabetiker, Frauen einen höheren als Männer. Die Hautfaltendicken über der lateralen Thoraxwand waren bei Typ II-Diabetikern höher als bei Typ I-Diabetikern und ebenso bei weiblichen Diabetikern höher als bei männlichen Diabetikern.

Bei nahezu allen Patienten lag eine arterielle Hypertonie vor ($n=78, 96\%$). 81% von ihnen wurden antihypertensiv behandelt, 19% dagegen erhielten keine medikamentöse Behandlung. Die erhobenen durchschnittlichen Blutdruckwerte befanden sich in grenzwertig hypertonem Bereich. Korrespondierend hierzu zeigten sich Septumhypertrophien in der Echokardiographie.

Hinsichtlich des Fettstoffwechsels hatten Typ II-Diabetiker jeweils höhere Serumspiegel als Typ I-Diabetiker für Cholesterin, Triglyzeride, LDL-Cholesterin und Apolipoprotein B. Niedrigere Werte waren für HDL-Cholesterin, Apolipoprotein A und Lipoprotein (a) gemessen worden. Die Lipoprotein (a)- Spiegel waren einerseits bei Typ I-Diabetikern im Vergleich zu Typ II-Diabetikern und andererseits bei CAPD-Patienten im Vergleich zu Hämodialyse-Patienten signifikant höher ($p=0,0008$ bzw. $p=0,02$). Ebenso erreichte das Apolipoprotein B der Typ I-Diabetiker verglichen mit dem der Typ II-Diabetiker Signifikanzniveau ($p=0,01$).

Die Fibrinogen-Spiegel lagen bei Typ II-Diabetikern in einem höheren Bereich als bei Typ I-Diabetikern.

Die folgenden zwei Tabellen geben einen Überblick über die Risikofaktoren und den Lipidstatus der diabetischen Dialysepatienten:

Tabelle 2: Hypertonie, Rauchen, BMI, Diabetesdauer und diastolische Septumdicke getrennt nach Diabetestyp, Geschlecht und Nierenersatztherapie

	n	Typ I	Typ II	Frauen	Männer	HD	CAPD	Gesamt
Hypertonie	81	31/31	47/50	37/38	41/43	59/62	19/19	78/81
(n, %)		100%	94%	97%	95%	95%	100%	96%
Rauchen	81	22/31	19/50	12/38	29/43	26/62	15/19	41/81
(n, %)		71%	38%	32%	67%	42%	79%	51%
BMI	80	23,3	25,5	24,9	24,4	25	23,3	24,6
(kg/m²)		±3,1	±5,6	±6,1	±3,5	±5,3	±2,7	±4,9
Diab.-dauer	81	24,5	16,8	19,5	20	19	22,2	19,7
(Jahre)		±6,2	±8,1	±6,6	±9,6	±8,7	±6,5	±8,3
diast. Septumdicke	18	13,2	16,8	16,4	15,2	16	14,5	15,8
(mm)		±2,6	±2,2	±2,1	±3,4	±2,8	±2,1	±2,8

Tabelle 3: Lipide und Lipoproteine getrennt nach Diabetestyp, Geschlecht und Nierenersatztherapie

	Typ I Frauen	Typ I Männer	Typ I Gesamt	Typ II Frauen	Typ II Männer	Typ II Gesamt
Cholesterin (mg/dl)	230±41	228±68	229±61	247±62	240±59	244±60
Triglyzeride (mg/dl)	198±107	250±224	235±197	237±151	287±150	266±151
HDL (mg/dl)	47±12	35±10	38±12	38±20	38±9	38±16
LDL (mg/dl)	136±41	163±57	154±54	177±50	170±53	174±51
Apo A (mg/dl)	143±19	130±25	134±23	132±28	129±24	131±26
Apo B (mg/dl)	113±28	130±29	125±30	155±54	150±51	153±52
Lp (a) (mg/dl)	46,8±28,4	32,8±28,9	36,7±28,8	13,7±9,5	14,5±10,5	14±9,8

	CAPD Frauen	CAPD Männer	CAPD Gesamt	HD Frauen	HD Männer	HD Gesamt
Cholesterin (mg/dl)	245±28	255±68	252±58	242±62	225±60	234±61
Triglyzeride (mg/dl)	211±116	240±84	231±93	276±149	246±222	261±187
HDL (mg/dl)	45±10	34±8	37±10	39±20	38±10	39±16
LDL (mg/dl)	156±23	186±60	176±53	169±55	158±50	163±52
Apo A (mg/dl)	144±21	125±30	132±28	133±27	131±22	132±25
Apo B (mg/dl)	124±21	136±32	132±28	150±56	142±46	146±51
Lp (a) (mg/dl)	44±26,2	34,5±29,8	37,7±28	17,2±17,4	19,3±19,2	18,3±18,2

Organkomplikationen

Makro- und mikrovaskuläre Erkrankungen

Ein Drittel der nachuntersuchten Diabetiker gab anamnestisch pectanginöse Beschwerden (AP) an, weibliche und Typ II-Diabetiker litten häufiger unter der Symptomatik.

Einen Myokardinfarkt hatten 22% des Kollektivs zu beklagen. Hiervon betroffen waren 26% (10/38) der Frauen, 19% (8/43) der Männer. Typ II-Diabetiker hatten häufiger als Typ I-Diabetiker ein Infarktereignis. Weibliche Typ I-Diabetiker und CAPD-Patientinnen hatten im Vergleich zu ihren männlichen Geschlechtsgenossen signifikant häufiger eine KHK ($p=0,02$ bzw. $p=0,005$).

10% der Diabetiker gaben eine stattgehabte transitorische ischämische Attacke (TIA) an, Typ II-Diabetiker berichteten mehr als doppelt so häufig über ein solches Ereignis. Ebenso hatten Letztere doppelt so viele apoplektische Insulte erlitten. Weibliche Typ II-Diabetiker und Hämodialyse-Patientinnen hatten signifikant seltener ein cerebrovasculäres Ereignis als männliche Typ II-Diabetiker und Hämodialyse-Patienten ($p=0,02$ bzw. $p=0,03$).

Unter einer peripheren arteriellen Verschlußkrankheit litten insgesamt 58% der Studienteilnehmer, Typ II-Diabetiker mit nahezu drei Vierteln signifikant häufiger als Typ I-Diabetiker mit mehr als einem Drittel ($p=0,002$). Hämodialyse-Patienten waren signifikant häufiger betroffen als CAPD-Patienten ($p=0,004$).

Eine Retinopathie lag bei 63% der Diabetiker vor, Typ I-Diabetiker waren hiervon signifikant häufiger betroffen als Typ II-Diabetiker ($p=0,009$). Eine Amaurose zumindest eines Auges war bei 20% (16/81) der Diabetiker festzustellen, Typ I-Diabetiker waren deutlich häufiger betroffen als Typ II-Diabetiker.

In der folgenden Tabelle sind die vaskulären Erkrankungen im Überblick aufgeführt:

Tabelle 4: KHK, pAVK, Apoplex, Retinopathie getrennt nach Diabetestyp, Geschlecht und Nierenersatztherapie (n=81)

	Typ I Frauen	Typ I Männer	Typ I Gesamt	Typ II Frauen	Typ II Männer	Typ II Gesamt
KHK	4/9	2/22	6/31	6/29	6/21	12/50
(%)	44%	9%	19%	21%	29%	24%
pAVK	3/8	7/20	10/28	15/22	15/19	30/41
(%)	37%	35%	36%	68%	79%	73%
Apoplex	1/9	1/22	2/31	1/29	5/21	6/50
(%)	11%	4%	6%	3%	24%	12%
Retinopathie	8/9	17/22	25/31	14/29	12/21	26/50
(%)	89%	77%	81%	48%	57%	52%

	CAPD Frauen	CAPD Männer	CAPD Gesamt	HD Frauen	HD Männer	HD Gesamt
KHK	3/6	0/13	3/19	7/32	8/30	15/62
(%)	50%	0%	16%	22%	27%	24%
pAVK	1/6	3/12	4/18	17/24	19/27	36/51
(%)	17%	25%	22%	71%	70%	71%
Apoplex	1/6	0/13	1/19	1/32	6/30	7/62
(%)	17%	0%	5%	3%	20%	11%
Retinopathie	5/6	10/13	15/19	17/32	19/30	36/62
(%)	83%	77%	79%	53%	63%	58%

61% aller Diabetiker klagten zum Untersuchungszeitpunkt über Parästhesien, Typ I-Diabetiker häufiger als Typ II-Diabetiker. Das Vibrationsempfinden an den Fußknöcheln war bei beiden Diabetestypen herabgesetzt.

Anhand der EKG's von 60 Patienten wurde die beat-to-beat-Variation bestimmt. Sie war mit im Schnitt 1,9 Schlägen pro Minute vermindert. Bei Frauen fiel eine im Vergleich zu Männern signifikant deutlicher verminderte beat-to-beat-Variation auf (1,7 Schläge/min vs. 2,9 Schläge/min).

Verstorbene Patienten

33 Patienten (41%) des Ausgangskollektivs waren im Beobachtungszeitraum (36 Monate) verstorben. Die Verstorbenen waren signifikant häufiger Typ II-Diabetiker als Typ I-Diabetiker (29 vs. 4, $p=0,001$). Es verstarben mehr Hämodialyse-Patienten als CAPD-Patienten (29 vs. 4, $p=0,07$), 17 Männer und 16 Frauen des Kollektivs. Nach univariater Analyse zwischen den Verstorbenen und Überlebenden stellten sich signifikante Unterschiede bei folgenden Variablen heraus:

-Diabetestyp

-Alter

-pAVK

-arterielle Hypertonie

Alle anderen Meßgrößen, insbesondere Art der Nierenersatztherapie, Geschlecht und Lipidstatus war zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Eine multivariate Analyse wurde aufgrund der geringen Zahlen nicht weiter durchgeführt, weitere Prädiktoren für die gesamte und kardiovaskuläre Mortalität konnten somit nicht ermittelt werden.

In der folgenden Tabelle wird eine Übersicht über das Risikoprofil der verstorbenen terminal niereninsuffizienten Diabetiker gegeben:

Tabelle 5: Univariate Analyse zwischen überlebenden und verstorbenen Diabetikern

	Anzahl	Lebende	Verstorbene	p
	n	n=48	n=33	
KHK	81	12/48 (25%)	6/33 (18%)	0,46
Apoplex	81	3/48 (6%)	5/33 (15%)	0,18
Retinopathie	81	31/48 (65%)	20/33 (61%)	0,71
Alter (Jahre)	81	52 ± 16	65 ± 11	0,0002
Diabetesdauer (Jahre)	81	20 ± 8	19 ± 9	0,77
Raucher	81	27/48 (56%)	14/33 (42%)	0,22
pAVK	69	20/44 (45%)	20/25 (80%)	0,005
Hypertonie	81	48/48 (100%)	30/33 (91%)	0,03
RR syst. (mmHg)	81	152 ± 21	155 ± 29	0,62
RR diast.(mmHg)	81	84 ± 13	79 ± 15	0,19
Beat-to-beat-Variation	66	1,9 ± 1,0	1,9 ± 0,9	0,86
Septumdicke (mm)	18	15,7 ± 2,3	16,1 ± 3,3	0,75
Body-mass-index (kg/m²)	80	24,6 ± 3,6	24,8 ± 6,4	0,83
Hautfalten Trizeps (mm)	74	11,4 ± 4,9	10,7 ± 5,4	0,58
Hautfalten Thorax (mm)	74	11,9 ± 4,3	12,2 ± 5,6	0,74
Gesamteiweiß (mg/dl)	66	6,6 ± 0,7	6,6 ± 0,9	0,83
Albumin (mg/dl)	66	3,8 ± 0,5	3,7 ± 0,7	0,48
Harnstoff-N (mg/dl)	81	115 ± 74	136 ± 76	0,22
Cholesterin (mg/dl)	80	237 ± 62	239 ± 60	0,89
Triglyceride (mg/dl)	80	245 ± 135	267 ± 213	0,57
LDL-Cholesterin (mg/dl)	76	162 ± 57	175 ± 44	0,29
HDL-Cholesterin (mg/dl)	76	39 ± 14	37 ± 16	0,57
Apo A (mg/dl)	70	134 ± 26	129 ± 25	0,47
Apo B (mg/dl)	68	140 ± 51	147 ± 39	0,5
Lp (a) (mg/dl)	65	25,6 ± 24,6	17,8 ± 16,4	0,17
Fibrinogen (mg/dl)	73	508 ± 160	531 ± 154	0,53

Die Todesursache war bei 58% (19/33) der Verstorbenen kardial, hiervon betroffen waren 16 Typ II- und 3 Typ I-Diabetiker ($p=0,0003$). 12 Männer und 7 Frauen starben eines kardialen Todes. Zwei Diabetiker (6%) verstarben aufgrund einer Lungenembolie, drei (9%) nach einem Apoplex, vier (12%) waren an tödlichen Infektionen erkrankt und bei fünf Patienten (15%) war die Todesursache unbekannt.

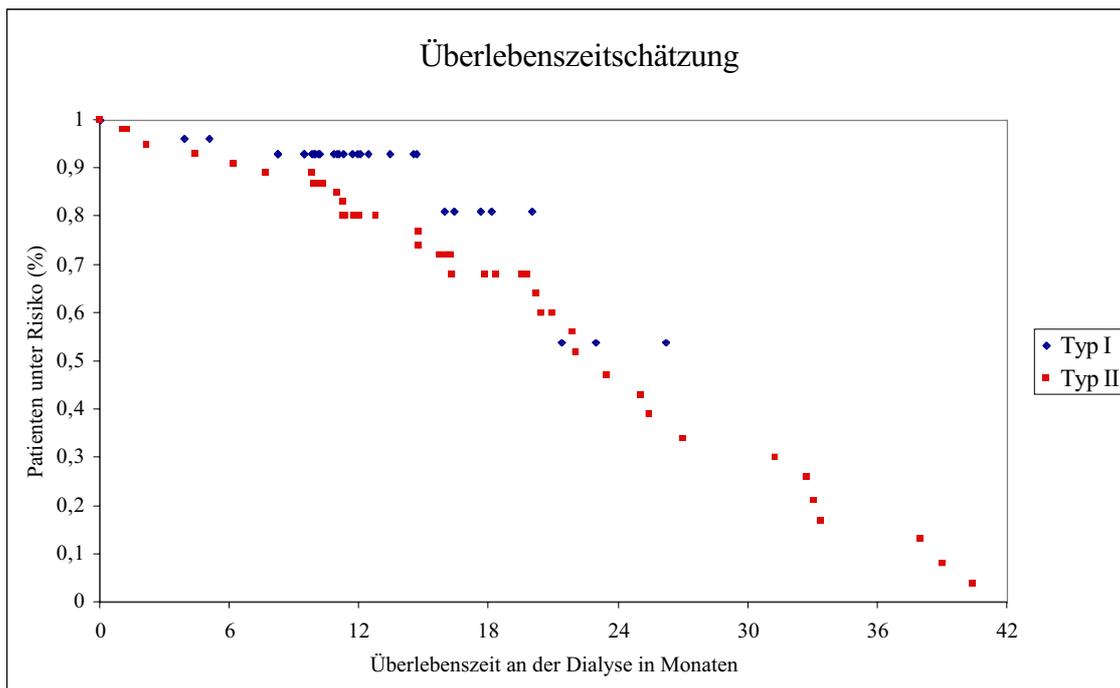
Die mittlere Überlebenszeit bei beiden Diabetestypen betrug 24,6 Monate für Typ II-Diabetiker und 25,6 Monate für Typ I-Diabetiker.

Tabelle 6: Lifetables von 81 dialysepflichtigen Diabetikern, getrennt nach Diabetestyp und Nierenersatztherapie

Überlebenszeit Monate	Total		Typ I		Typ II		HD		CAPD	
	n		n		n		n		n	
	failed	left	failed	left	failed	left	failed	left	failed	left
0	0	81	0	50	0	31	0	13	0	18
6	5	74	4	45	2	28	1	12	0	16
14	12	35	10	27	2	9	2	7	0	2
20	17	19	14	16	3	3	3	2	0	1
24	23	11	19	10	4	1	4	0	0	1
30	26	7	22	7	4	0			0	0
36	30	3	26	3						
>36	33	0	29	0						
Mittelwert			24 Monate		25 Monate					

Die folgende Abbildung gibt eine graphische Darstellung der Überlebenszeitschätzung für die 81 Diabetiker unter Nierenersatztherapie (NET)

Abbildung 1: Überlebenszeitschätzung für 81 Diabetiker unter NET



Diskussion

Studieninhalt

Diabetiker haben im Vergleich zur Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und kardiovaskuläre Mortalität [*Garcia 1974; Kannel 1979; Krolewski 1977; American Diabetes Association 1989; Stephenson 1995*]. Bei zusätzlicher Niereninsuffizienz potenziert sich das kardiovaskuläre Risiko [*Borch-Johnson 1985; American Diabetes Association 1989*]. Die Mortalität des diabetischen Dialysepatienten ist im Vergleich zu nichtdiabetischen Dialysepatienten deutlich erhöht, unabhängig vom Diabetestyp [*Strumpf 1984*]. Die Art der Nierenersatztherapie hat keinen Einfluß auf das Überleben des terminal niereninsuffizienten Diabetikers [*Maiorca 1989*].

Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko und die erhöhte allgemeine- und kardiovaskuläre Mortalität wurden in der Vergangenheit in verschiedenen Studien (siehe Einleitung) durch folgende Prädiktoren charakterisiert:

- Diabetes
- art. Hypertonie
- Rauchen
- Dyslipidämie
- Fibrinogen
- Alter
- Begleiterkrankungen

Vor dem Hintergrund der steigenden Prävalenz des Typ II-Diabetes und der steigenden Inzidenz der terminalen Niereninsuffizienz [*Raine 1995; Ritz 1996*], ist eine Identifikation von Prädiktoren, die die erhöhte Mortalität des dialysepflichtigen Diabetikers bedingen, zwingend notwendig. Im Sinne einer Sekundär- bzw. Tertiärprävention muß ein Therapiekonzept entworfen werden, um die Betreuung und Behandlung des terminal niereninsuffizienten Diabetikers zu verbessern und letztlich die erhöhte Mortalität senken zu können.

Methodik

In der vorliegenden Studie wurden 81 Diabetiker zu Beginn einer Nierenersatztherapie untersucht und drei Jahre nachbeobachtet. Es wurden alle Patienten aufgenommen, die dem Untersucher von dem entsprechenden Zentrum als Diabetiker vorgestellt wurden. Die 81 terminal niereninsuffizienten Diabetiker wurden zirka zu Beginn einer Nierenersatztherapie untersucht, ein Teil der Patienten wurde aus organisatorischen Gründen (Urlaub der Patienten, Krankenhausaufenthalt) bis zu drei Monate nach Dialysebeginn aufgesucht. Im Verlauf waren mehrere nierentransplantiert worden, etliche waren verstorben und drei Patienten standen aus anderen Gründen nicht mehr zur Verfügung. Die Studienteilnehmer wurden durch einen Untersucher anamnestisch befragt und körperlich untersucht. Die Bestimmung der Blutwerte erfolgte stets im gleichen Labor. Ophthalmologische und echokardiographische Befunde wurden von den betreuenden Ärzten in den Dialysezentren oder entsprechenden auswärtigen Fachärzten erhoben. Hierbei gestaltete es sich teilweise schwierig, die Untersuchungsergebnisse zu erfahren, da die Patienten diese häufig nicht rekapitulieren konnten oder die Befunde in den Krankenakten nicht dokumentiert waren. Andererseits wurden bei einem größeren Teil der Patienten die entsprechenden Untersuchungen nicht durchgeführt. Hieran wird deutlich, daß nicht für alle Studienteilnehmer komplette Datensätze erhoben werden konnten, insbesondere für spezielle Untersuchungen wie die oben genannten.

Die Daten wurden mittels 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

Bei der vorliegenden Studie lag der Anteil der Männer höher als der der Frauen. Diese Beobachtung ist im Einklang mit der von Lippert et al. [Lippert 1995] untersuchten Dialysepopulation in der Neckar-Region, in der der Anteil der Männer bei 53% und der Anteil der Frauen bei 47% lag, wie auch in dieser Untersuchung. Da das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs 57 Jahre (57 ± 16 Jahre) betrug, läßt sich nach

Ratzmann [Ratzmann 1991] der höhere männliche Anteil in der Population wie folgt erklären: zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr überwiegt die altersspezifische Diabetesprävalenz bei Männern, wogegen sie nach dem 60. Lebensjahr bei Frauen deutlich höher ist.

Diabetesklassifikation

Wie auch in der Studie von Koch et al. [Koch 1990] wurde in der vorliegenden Untersuchung die Klassifikation der Diabetestypen nach den Richtlinien der „National Diabetes Data Group“ [National Diabetes Data Group 1979] vorgenommen. Das Patientenkollektiv dieser Studie bestand aus 38% Typ I-Diabetikern und 62% Typ II-Diabetikern, in der Studie von Koch lagen die entsprechenden Anteile bei 34% bzw. 62% sowie 4% des Mody-Typs. Die Daten sind aufgrund der gleichen Einteilungskriterien direkt vergleichbar. Hasslacher et al. [Hasslacher 1988] berichten in einer prospektiven Studie in Deutschland von einem Anteil von nahezu 80% Typ II-Diabetikern bei den Hämodialysepatienten, Lippert et al. [Lippert 1995] von 89% Typ II-Diabetikern. In einer Querschnittsuntersuchung in Bamberg beträgt der Anteil der Typ I-Diabetiker 2% (2/81), entsprechend der der Typ II-Diabetiker sogar 98% (79/81) [Dörfler 2001]. Die genannten Zahlen stehen im Gegensatz zum EDTA-Report von 1988, in dem Brunner et al. [Brunner 1988] einen Typ II-Diabetiker-Anteil von 29% angeben. Die Daten dieser Untersuchung unterstützen die Vermutung von Koch, aber auch von Brunner, daß die Einteilung der Patienten in die entsprechenden Diabetes-Typen häufig nicht korrekt vorgenommen wird; ein Teil der insulinpflichtigen Typ II-Diabetiker wird demzufolge den Typ I-Diabetikern zugeordnet. Hieraus folgt das Unterschätzen des renalen Risikos des Typ II-Diabetikers für die terminale Niereninsuffizienz, welches jedoch nach Hasslacher et al. [Hasslacher 1989] ähnlich dem des Typ I-Diabetikers zu bewerten ist.

Diabetesdauer bis Dialysebeginn

Die mittlere Diabetesdauer bis zum Zeitpunkt der Dialysepflichtigkeit betrug bei den Patienten der vorliegenden Studie für Typ I-Diabetiker 25 Jahre, für Typ II-Diabetiker 17 Jahre. In der Population von Koch et al. [Koch 1990] wurden im Mittel Typ I-Diabetiker nach 22 Jahren und Typ II-Diabetiker nach 12 Jahren terminal

niereninsuffizient. Erwartungsgemäß war die Zeit bis zur Dialysepflichtigkeit bei den Typ II-Diabetikern kürzer als bei den Typ I-Diabetikern. Alberti [Alberti 1991] gibt eine Zeitspanne bis zur Entwicklung einer Nephropathie von 10 bis 20 Jahren für IDDM und 5 bis 15 Jahren für NIDDM an. Die kürzere Diabetesdauer bei Letzteren sei möglicherweise u.a. durch eine verspätete Diagnosestellung des Diabetes bei dieser Patientengruppe begründet. Parving et al. [Parving 1988] berichten von einer Prävalenz einer Mikroalbuminurie von 20 bis 25% nach einer Diabetesdauer von 15 bis 34 Jahren bei IDDM. Nach Auftreten einer Proteinurie steigt das Risiko für die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie kontinuierlich an, über 50% beider Diabetestypen werden innerhalb von fünf Jahren dialysepflichtig. Dies verdeutlicht das gleiche renale Risiko für Typ I-Diabetiker und Typ II-Diabetiker [Ritz 1991]. Auch Hasslacher et al. [Hasslacher 1985, 1989] bestätigen in ihrer Heidelberger Population ein kumulatives Risiko für das Auftreten einer Proteinurie nach 20 Jahren Diabetesdauer für Typ I-Diabetiker mit 28% und für Typ II-Diabetiker mit 27%, nach 25 Jahren mit 46% bzw. 57%. Das Risiko für eine Nephropathie im Sinne einer persistierenden Proteinurie und einer gleichzeitigen Niereninsuffizienz mit Anstieg des Serum-Kreatinins ($> 1,4$ mg/dl) betrug nach drei Jahren 41% für beide Diabetestypen und nach fünf Jahren 59% für Typ I- und 63% für Typ II-Diabetiker. Zwischen Diagnose des Diabetes und Entwicklung einer persistierenden Proteinurie lagen bei Typ I-Diabetikern 22 Jahre und bei Typ II-Diabetikern 16 Jahre. In der zweiten Studie betrug die Inzidenz für eine Nephropathie nach 20 Jahren 30% und nach 30 Jahren 75% bei Typ I-Diabetikern.

Nephropathie

Die Ursache für die terminale Niereninsuffizienz war bei den Typ I-Diabetikern eine diabetische Nephropathie, während bei den Typ II-Diabetikern zu zirka 15% andere Nephropathien wie Zystennieren oder chronische Glomerulonephritiden angegeben wurden. Die Diagnosen konnten meist lediglich anhand klinischer und anamnestischer Daten erhoben werden, Histologiebefunde von Nierenbiopsien lagen nur zu einem geringen Teil vor. In einer von Ritz et al. [Ritz 1991] untersuchten Population fand sich bei zirka 16% der terminal niereninsuffizienten Diabetiker keine diabetische Nephropathie, in einer Studie in Frankreich [Zmirou 1992] lag der Anteil der diabetischen Nephropathie bei den Typ I-Diabetikern bei 94%, bei den Typ II-

Diabetikern nur bei 37%. Olsen et al. [Olsen 1996] gehen davon aus, daß bei Patienten mit NIDDM eine nicht diabetesbedingte Nierenerkrankung selten ist.

Risikofaktoren, Risikomarker

Rauchen

Die Hälfte der terminal niereninsuffizienten Diabetiker rauchte, Männer signifikant häufiger als Frauen und Typ I-Diabetiker mehr als Typ II-Diabetiker. Rauchen geht besonders bei insulinpflichtigen Diabetikern mit einer exzessiven Morbidität einher [Gay 1992]. Nikotinkonsum gilt als Risikofaktor bei der Entwicklung bzw. Progredienz der diabetischen Nephropathie und Retinopathie [Mühlhauser 1986; Sawicki 1994]. Darüberhinaus beschrieb Sawicki [Sawicki 1996] eine Erhöhung der Blutdruckwerte bei Patienten mit diabetischer Nephropathie, die gleichzeitig rauchten. Dies und eine aufgrund Nikotingenusses bedingte zusätzliche Erniedrigung des HDL-Cholesterins [Berger 1995] führt zu einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikoprofils bei den hier untersuchten terminal niereninsuffizienten Diabetikern, die gleichzeitig zu 96% an einer art. Hypertonie leiden.

Arterielle Hypertonie

In verschiedenen Studien wurde die arterielle Hypertonie als Risikofaktor für eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität des Diabetikers hervorgehoben [Garcia 1974; Kannel 1985]. Sowohl in der Phase der Mikroalbuminurie bezüglich der Progredienz der Nephropathie als auch im terminalen Stadium der Niereninsuffizienz in Hinblick auf eine Verminderung der kardiovaskulären Mortalität ist auf die herausragende Bedeutung der antihypertensiven Behandlung hingewiesen worden [Ritz 1985; Sawicki 1995]. 96% der hier untersuchten Diabetiker hatten eine arterielle Hypertonie, 19% von ihnen wurden nicht medikamentös behandelt. Der mittlere Blutdruck lag mit 153/82 mmHg im grenzwertig hypertonen Bereich. Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie deckt sich mit der aus der Studie von Koch et al. [Koch 1991]. Hier wurden 98% der Typ I- und 96% der Typ II-Diabetiker als Hypertoniker identifiziert. Lediglich 37% bzw. 47% aus den oben genannten Gruppen wurden in der prädialytischen Phase antihypertensiv behandelt. Auch Dörfler und Schulz [Dörfler 2001] berichten über mehr

als 90% Hypertoniker in ihrer Dialysepopulation in Bamberg. Bei Typ I-Diabetikern handelt es sich in erster Linie um eine renale Hypertonie bei diabetischer Nephropathie, während Typ II-Diabetiker häufig schon vor Beginn einer Proteinurie ein hypertones Blutdruckprofil aufweisen. Die Ursache ist meist eine essentielle Hypertonie, aber auch durch andere Erkrankungen wie z.B. Nierenarterienstenosen bedingt [Hasslacher 1990].

Echokardiographisch bestimmte Septumdicke

Die echokardiographisch bestimmten interventrikulären Septumdicken zeigten bei allen diabetischen Dialysepatienten verdickte Septen, Typ II-Diabetiker hatten geringfügig höhere Werte als Typ I-Diabetiker. Die Bestimmung der enddiastolischen interventrikulären Septumdicken gibt Hinweise auf eine linksventrikuläre Hypertrophie, die durch eine vermehrte Druckbelastung des linken Ventrikels aufgrund unzureichend eingestellter langjähriger arterieller Hypertonie bedingt sein kann. Wie bereits zuvor dargestellt, litten die Typ II-Diabetiker länger an einer arterieller Hypertonie als Typ I-Diabetiker, so daß das oben genannte Ergebnis hiermit in Einklang zu bringen ist. Echokardiographiebefunde lagen nur bei einem sehr geringen Teil der Studienteilnehmer vor, weitere Schlüsse können somit nicht gezogen werden.

Nutritionsstatus

Nach Sittaro [Sittaro 1994] werden zur Beurteilung des Nutritionsstatus der body-mass-index und die Hautfaltendicken über der lateralen Thoraxwand sowie über dem M. trizeps brachii herangezogen. Hieraus werden Beziehungen hergestellt zwischen Körpergewicht, Morbidität und Mortalität. Die Beziehung zwischen body-mass-index und Mortalität kann als typische U-förmige Kurve dargestellt werden [Sittaro 1994]. In weiteren verschiedenen Studien [Donahue 1987; Manson 1990; Hauner 1996] wurde der Zusammenhang zwischen Übergewicht bzw. Adipositas und der KHK-Inzidenz hervorgehoben, letztere ist bereits bei einem hochnormalen Ausgangs-BMI zwischen 23 und 24,9 kg/m² um 50% erhöht [Hauner 1996]. Der mittlere BMI der untersuchten Population lag im oberen Bereich des Normalgewichtes (Normalgewicht: 20-24,9 kg/m²). Typ II-Diabetiker und Frauen waren jedoch schon als übergewichtig entsprechend einer Adipositas Grad I einzustufen, ausgedrückt durch einen BMI zwischen 25 und 29,9 kg/m². Aufgrund des Vergleichs der Hautfaltendicken über der

lateralen Thoraxwand bzw. über dem M. trizeps brachii mit höheren Werten am Rumpf muß insgesamt von einer stammbetonten Adipositas ausgegangen werden. Nach Donahue [Donahue1987] und Hauner [Hauner1996] ist auch die Art des Fettverteilungsmusters wichtig für die Beurteilung des kardiovaskulären Risikos. Eine stammbetonte Adipositas gilt hier als vermehrt risikobehaftet. Sowohl Typ II-Diabetiker als auch Frauen der Studienpopulation würden demnach ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen.

Lipidstatus

Das Lipidprofil der untersuchten terminal niereninsuffizienten Diabetiker war gekennzeichnet durch eine mäßige Erhöhung des Cholesterins, eine Erhöhung der Triglyzeride und des LDL-Cholesterins sowie eine Erniedrigung des HDL-Cholesterins. Typ I-Diabetiker hatten niedrigere Spiegel für Cholesterin, Triglyzeride, LDL und Apolipoprotein B, jedoch höhere Spiegel für HDL, Apolipoprotein A und Lipoprotein (a). Patienten unter Peritonealdialyse fielen durch höhere Serum-Werte für Cholesterin, LDL und Lipoprotein (a) und niedrigere Serum-Werte für Triglyzeride, HDL und Apolipoprotein B auf im Vergleich zu Hämodialysepatienten. Apolipoprotein A befand sich bei beiden Dialysearten im gleichen Bereich. Anwar [Anwar1993] berichtet in seiner Studie mit CAPD-Patienten über erhöhte Serum-Triglyzeride und Lp (a)-Konzentrationen bei erniedrigtem HDL im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. In der Population von Avram [Avram1988] fielen diabetische HD-Patienten im Verlauf durch eine Erniedrigung des HDL-Cholesterins ohne Änderung des Gesamt-Cholesterins auf, Typ I-Diabetiker hatten die höchsten HDL-Spiegel. Typ II-Diabetiker an der Hämodialyse hatten höhere Cholesterin-Spiegel, niedrigeres HDL und niedrigere Triglyzeride als Typ I-Diabetiker. Auch in weiteren Studien sind bei Patienten mit Diabetes mellitus Veränderungen der Serum-Lipide im Sinne einer Dyslipidämie mit daraus folgendem erhöhtem kardiovaskulären Risiko beschrieben worden: Fontbonne et al. und Fuller et al. [Fontbonne 1989; Fuller 2001] stellten die Hypertriglyzeridämie als wesentlichen Prädiktor für die KHK-Mortalität heraus, Laakso und Pyörälä [Laakso, Pyörälä 1988] ermittelten bei existenter peripherer arterieller Verschlusskrankheit ein verändertes Lipidprofil mit Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie und Erhöhung des LDL-Cholesterins bei gleichzeitiger Erniedrigung des HDL-Cholesterins. Diese

Lipidkonstellation beschrieb Pyörälä [Pyörälä1990] auch für Diabetiker mit Nephropathie. Attman et al. [Attman 1992] hob zu den genannten Dyslipidämien zusätzlich eine Erhöhung des Apolipoprotein B sowie Erniedrigung des Apolipoprotein A1 mit zunehmender Niereninsuffizienz hervor. Auch Winocour et al. [Winocour 1992] beschrieben eine Erhöhung der Triglyzeride und des LDL-Cholesterins als unabhängige Risikofaktoren für die KHK bei Typ I-Diabetikern, 1991 hatte er bereits auf den möglichen Einfluß von erhöhten Lipoprotein (a)-Spiegeln auf die exzessive KHK-Rate bei diesen Patienten hingewiesen [Winocour 1991]. Haffner et al. [Haffner 1992] unterstützen diese These und berichten von erhöhten Lp (a)- und Triglyzerid-Werten und gleichzeitig erniedrigtem HDL-Cholesterin bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Dies gilt auch unabhängig von der Art der Nierenersatztherapie. Eine Korrelation zwischen Lipoprotein (a) und erhöhter Mortalität bei Diabetikern konnte nicht hergestellt werden.

Fibrinogen

Die untersuchten terminal niereninsuffizienten Diabetiker hatten im Mittel erhöhte Fibrinogen-Spiegel, Typ II-Diabetiker fielen durch höhere Werte auf im Vergleich zu Typ I-Diabetikern. Die über der Norm liegenden Serum-Werte bedeuten möglicherweise ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko im allgemeinen und ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer KHK bei diesen Patienten, wie in der Framingham-Studie [Kannel 1990] vermutet wurde. Hier waren ebenfalls erhöhte Fibrinogen-Spiegel gemessen worden. In der PROCAM-Studie kam Assmann [Assmann 1994] zu einem ähnlichen Ergebnis.

Organkomplikationen

Makro-und mikrovaskuläre Erkrankungen

Koronare Herzerkrankung

In zahlreichen Studien konnte das erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Diabetikern aufgezeigt werden. Die Framingham-Studie [Garcia 1974] beschrieb eine 3-fach erhöhte Mortalitätsrate bei Diabetikern im Vergleich zur Normalbevölkerung.

Bei Frauen war das Risiko 4,5-fach erhöht, am höchsten wurde das Risiko für insulinpflichtige Diabetikerinnen angegeben. Das Risiko für einen Myokardinfarkt ist bei Typ II-Diabetikern ohne vorherigen Infarkt so hoch wie bei Nichtdiabetikern mit stattgehabtem Myokardinfarkt [Haffner 1998]. Ritz et al. [Ritz 1985] berichteten in ähnlicher Weise von einer 4,8-fach höheren kardiovaskulären Mortalität bei Typ I-Diabetikern und einer 3-fach höheren bei Typ II-Diabetikern. Jensen [Jensen 1987] verglich mit der Steno-study-group zwei Gruppen von Diabetikern mit bzw. ohne Nephropathie bezüglich der Inzidenz der KHK. Die Diabetiker mit Nephropathie hatten eine 8-fach höhere Inzidenz (40%) im Gegensatz zu den Diabetikern ohne Nephropathie, bei denen die Inzidenz einer KHK im Verlaufe von einigen Jahren bei 5% lag. Männliche und weibliche Diabetiker mit Nephropathie unterschieden sich nicht voneinander. In einer finnischen Studie wurde bei Typ I-Diabetikern mit Nephropathie ein 10-fach höheres relatives Risiko für KHK, Apoplex und jegliche sonstige kardiovaskuläre Erkrankung im Vergleich zu Typ I-Diabetikern ohne Nephropathie festgestellt [Tuomilehto 1998]. Auch Pyörälä [Pyörälä1990] sprach von einem erhöhtem KHK-Risiko bei Diabetikern. Die Inzidenz für kardiovaskuläre Ereignisse war in seiner Studie 1,5 bis 3-fach höher bei Diabetikern mittleren und höheren Alters verglichen mit Nichtdiabetikern der gleichen Altersgruppe. Im Gegensatz zur Normalbevölkerung hatten diabetische Frauen dasselbe Risiko wie männliche Vergleichspersonen. Patienten mit zusätzlicher arterielle Hypertonie und Nephropathie hatten ein 15-fach höheres Risiko für das Auftreten einer koronaren Herzerkrankung. Auch Manske [Manske1992] ermittelte eine erhöhte KHK-Prävalenz bei insulinpflichtigen Diabetikern mit Nephropathie ab einem Alter von zirka 45 Jahren, in dieser Gruppe hatten 81% eine schwere KHK. Das Risiko nahm mit steigendem Alter zu, es war 8 bis 15-fach erhöht bei Diabetikern mit Nephropathie im Gegensatz zu Diabetikern ohne Nephropathie. Schließlich konnte Kannel [Kannel 1985] in der Framingham-Studie nachweisen, daß Diabetes mit einer erhöhten KHK-Inzidenz einhergeht. Hierbei waren diabetische Frauen bevorzugt betroffen, der Diabetes verdrängte den normalerweise vorhandenen hormonellen Vorteil der Frauen. Myokardinfarkte traten bei weiblichen Diabetikern 3,6-fach häufiger auf im Vergleich zur Normalbevölkerung, bei männlichen Diabetikern 1,8-fach häufiger. Stumme Infarkt ereignisse mußten in erster Linie bei diabetischen Männern angenommen

werden, dreimal häufiger als bei Nichtdiabetikern. Bei diabetischen Frauen war das Risiko hierfür geringer. Die zuletzt genannten Beobachtungen decken sich mit denen der hier vorliegenden Studie, es wurde eine höhere Myokardinfarktrate bei den Frauen beobachtet und sie litten häufiger unter Angina pectoris als ihre männlichen Geschlechtsgenossen. Dies ist somit möglicherweise dadurch bedingt, daß die Männer eher stumme Myokardinfarkte erlitten haben wie in o.g. Studie diskutiert. Insgesamt hatten knapp ein Viertel der Studienteilnehmer eine KHK, dies erscheint nach den oben zitierten Studien der verschiedenen Autoren eher gering. Als mögliche Erklärung liegt diese Diskrepanz der unterschiedlichen Definition der KHK zugrunde. In der vorliegenden Studie mussten die anamnestische Angabe eines Myokardinfarktes mit entsprechenden EKG-Veränderungen oder der Befund einer Koronarangiographie mit einer mindestens 50%igen Stenose vorliegen. Die Definitionen bei den Studien der o.g. Autoren waren meist weiter gefaßt.

Typ II-Diabetiker hatten häufiger einen Infarkt erlitten als Typ I-Diabetiker. In den oben zitierten Studien wurde meist nicht zwischen den einzelnen Diabetestypen unterschieden bzw. sie wurden als „insulinpflichtig“ und „nicht insulinpflichtig“ bezeichnet. Wie bereits in einem vorherigen Abschnitt erwähnt, liegt hier als mögliche Erklärung eine andere Diabetesklassifikation vor. Zusätzlich wurde von o.g. Autoren erwähnt, daß das Risiko für eine koronare Herzerkrankung besonders ab einem Alter von zirka 45 Jahren deutlich zunimmt. Die Typ II-Diabetiker waren im Schnitt erheblich älter (67 ± 9 Jahre) als die Typ I-Diabetiker mit einem Durchschnittsalter von 41 ± 10 Jahren.

Cerebrovaskuläre Ereignisse

Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von arteriosklerotischen Erkrankungen bei Diabetikern wurde in der Framingham-Studie aufgezeigt, das Risiko wurde als 2 bis 3-fach erhöht erachtet [Garcia 1974; Kannel 1979]. Unterschiede zwischen den Geschlechtern bestanden nicht. Abbott [Abbott 1987] untersuchte im Honolulu Heart Program mehr als 8000 diabetische und nichtdiabetische Männer und beobachtete sie über 12 Jahre. Das relative Risiko für einen ischämischen Hirninfarkt betrug für die Diabetiker 2,0. Im Beobachtungszeitraum erlitten 62/1000 der Diabetiker und 32/1000 der Nichtdiabetiker ein solches cerebrovaskuläres Ereignis. In einer multinationalen

WHO-Studie [*Morrish 1991; Stephenson 1995*] wurde in der Londoner Population unter den Diabetikern eine Prävalenz für cerebrovaskuläre Erkrankungen von 4,5% ermittelt. Die Inzidenz betrug 5,9/1000 Diabetiker. Die Raten für die unterschiedlichen Diabetestypen und Geschlechter wurden aufgrund der relativ geringen Zahlen nicht angegeben. In einem zweiten Kollektiv mit Proteinurie war die Mortalität aufgrund vaskulärer Erkrankungen eruiert worden: 10% der Typ I- und 9% der Typ II-Diabetiker verstarben aufgrund eines Apoplexes. Im Vergleich hierzu sind aufgrund einer ischämischen Herzerkrankung 27% Typ I- und 34% Typ II-Diabetiker verstorben. In einer Multizenter-Studie in Deutschland [*Strumpf 1984*] waren die totale- und kardiovaskuläre Mortalität 4,8-fach höher bei den terminal niereninsuffizienten Typ I-Diabetikern und 3-fach höher bei den entsprechenden Typ II-Diabetikern im Vergleich zu nichtdiabetischen Dialysepatienten. 5,8% der Typ I-Diabetiker und 4% der Typ II-Diabetiker verstarben an einem Apoplex. In der vorliegenden Studie hatten Typ II-Diabetiker doppelt so viele transitorisch ischämische Attacken und apoplektische Insulte erlitten wie Typ I-Diabetiker. Eine mögliche Ursache hierfür liegt im höheren Alter der Typ II-Diabetiker. Diese Ansicht teilen sowohl Strumpf [*Strumpf 1984*] als auch Bell [*Bell 1994*].

Periphere arterielle Verschlusskrankheit

In der Londoner Population der multinationalen WHO-Studie wurde eine Prävalenz für die periphere arterielle Verschlusskrankheit bei Diabetikern von 4,2% ermittelt, die Inzidenz betrug 5,2/1000 Patienten [*Morrish 1991*]. Laut Framingham-Studie [*Kannel 1979*] besteht eine 2 bis 3-fach erhöhte Prävalenz für arteriosklerotische Erkrankungen bei Diabetikern im Vergleich zur Normalbevölkerung. Bezüglich der pAVK war der Diabetes einer der herausragenden Risikofaktoren, größere Unterschiede zwischen den Geschlechtern fanden sich nicht. Walters et al. [*Walters 1992*] verglichen die Prävalenz der pAVK bei Diabetikern und Nichtdiabetikern. Bei Typ I-Diabetikern betrug die Prävalenz 8,7%, bei Typ II-Diabetikern 23,5%. Sie war im Vergleich zur Normalbevölkerung signifikant erhöht. Das Alter war für beide Diabetestypen signifikanter Prädiktor für das Auftreten einer pAVK, Typ I-Diabetiker waren häufig bereits im Alter ab 30 Jahren und Typ II-Diabetiker ab 50 Jahren betroffen. In der vorliegenden Gruppe der Diabetiker liegt die Prävalenz der pAVK deutlich über der in

den o.g. Studien. Eine Erklärung hierfür mag das relativ hohe Durchschnittsalter besonders der Typ II-Diabetiker sein, wie auch von Walters herausgearbeitet wurde.

Retinopathie

Über die Hälfte der diabetischen Studienteilnehmer hatten eine Retinopathie, Typ I-Diabetiker signifikant häufiger als Typ II-Diabetiker. Ein Fünftel hatte eine zumindest einseitige Amaurose zu beklagen, Typ I-Diabetiker deutlich häufiger als Typ II-Diabetiker. Nach Icks und Trautner [*Icks 1996, 1997*] bestehen erhöhte Erblindungsinzidenzen für Diabetiker im Vergleich zur Normalbevölkerung. Krolewski et al. [*Krolewski 1984, 1987*] ermittelten in einer 40 Jahre dauernden follow-up-studie eine Inzidenz für diabetische Retinopathie bei Typ I-Diabetikern von 60% nach zehn bis vierzig Jahren Diabetes-Dauer. Nach zirka siebzehn Jahren litten 90% von ihnen an einer diabetischen Retinopathie. Die proliferative Retinopathie, die in erster Linie für die Erblindung des Typ I-Diabetikers verantwortlich ist, tritt zwischen dem zehnten und fünfzehnten Diabetesjahr nach vorheriger Entwicklung einer Background-Retinopathie auf. Verschiedene Autoren [*Alberti 1991; Clark 1995*] berichten über die diabetische Retinopathie als die wichtigste Ursache für Visusminderung bzw. Erblindung bei Diabetikern unter sechzig Jahren. Das Risiko für eine proliferative Retinopathie wird für Typ I-Diabetiker mit 40% deutlich höher bewertet als für Typ II-Diabetiker mit 20% innerhalb von zwanzig Jahren nach Diagnosestellung einer Retinopathie.

Diabetische Neuropathie

Als Hinweis für eine diabetische Neuropathie beklagten mehr als die Hälfte der niereninsuffizienten Diabetiker Parästhesien, Typ I-Diabetiker häufiger als Typ II-Diabetiker. Als einfache Untersuchungsmethode zur Überprüfung wurde das Vibrationsempfinden der Fußknöchel mittels Stimmgabel getestet. Das Vibrationsempfinden war bei beiden Diabetestypen herabgesetzt. Ergänzend hierzu wurde als Hinweis auf eine autonome Neuropathie die beat-to-beat-Variation im EKG bestimmt. Diese war vermindert, insbesondere hatten die Typ I-Diabetiker und weiblichen Diabetiker deutlich erniedrigte Werte. Die diabetische Neuropathie als Ausdruck einer reduzierten beat-to-beat-Variation im EKG gilt als Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität. Dies konnten sowohl Cripps [*Cripps 1991*] als auch Kleiger

[Kleiger 1987] in ihren Studien nachweisen: Patienten nach akutem Myokardinfarkt wurden hinsichtlich ihrer beat-to-beat-Variation untersucht, in beiden Fällen wurde ein 5,3- bzw. 7-faches erhöhtes relatives Risiko für kardiale Mortalität ermittelt. Als mögliche Erklärung gilt ein relatives Überwiegen des Sympathikotonus gegenüber dem Parasympathikus mit der in Folge gehäuften Entwicklung von ventrikulären Tachykardien.

Therapie

Therapie der arteriellen Hypertonie

96% der untersuchten terminal niereninsuffizienten Diabetiker wiesen eine arterielle Hypertonie auf, 19% von ihnen wurden nicht antihypertensiv behandelt. Der mittlere Blutdruck des Gesamtkollektivs betrug 153/82 mmHg. Im Gegensatz lag der Anteil der Diabetiker mit kontinuierlicher antihypertensiver Therapie in der Studie von Koch et al. [Koch 1991] bei 44%, d.h. 56% erhielten keine medikamentöse Behandlung! 97% der Patienten waren Hypertoniker. In zahlreichen Untersuchungen wurde in der Vergangenheit auf die Bedeutung der arteriellen Hypertonie als Prädiktor für die Progredienz der Nephropathie bei existenter Mikroalbuminurie und Fortschreiten der Retinopathie hingewiesen [Mogensen 1982; Parving 1987; Viberti 1987; Winocour 1991; Haffner 1992]. In der Framingham-Studie [Garcia 1974] wurde die arterielle Hypertonie als Risikofaktor für eine erhöhte Morbidität und Mortalität bei Diabetikern im Vergleich zur Normalbevölkerung herausgestellt. Eine gute Blutdruckeinstellung wird zur Prävention der diabetischen Spätkomplikationen bzw. zur Senkung der erhöhten Mortalität bei niereninsuffizienten Diabetikern von verschiedenen Autoren gefordert. Für Ritz et al. [Ritz 1987] gelten bei der antihypertensiven Behandlung des niereninsuffizienten Diabetikers die gleichen Richtlinien wie für andere Hypertoniker. Clark et al. [Clark 1995] favorisierten als Mittel der ersten Wahl ACE-Hemmer oder Kalziumantagonisten. Thiazid-Diuretika und Beta-Rezeptoren-Blocker empfahlen sie aufgrund gehäufter Nebenwirkungen auf den Stoffwechsel (Hyperglykämie, Hypokaliämie, Hyperlipidämie, Maskierung von Hypoglykämie-Symptomen) erst in zweiter Linie. Sawicki et al. [Sawicki 1995] wiederum bevorzugten die Behandlung der nephropathischen Typ II-Diabetiker mit Beta-Rezeptoren-Blockern und Diuretika. Sie

beschrieben die Senkung der allgemeinen- und kardiovaskulären Mortalität durch effektive Hypertonie-Einstellung, insbesondere durch die Wirkung der Beta-Rezeptoren-Blocker. Parving und Hommel [Parving 1989] schließlich berichteten in ihrer Studie mit nephropathischen IDDM-Patienten unter einer intensiven antihypertensiven Medikation, bestehend aus ACE-Hemmern, Beta-Rezeptoren-Blockern, Methyldopa und Diuretika, von einer Prognoseverbesserung der diabetischen Nephropathie im Sinne einer Senkung der Todesrate. Auch in einer neueren Untersuchung hebt die MRFIT-Studiengruppe [Vaccaro 1998] den immensen Einfluß u.a. der arteriellen Hypertonie auf das KHK-Mortalitäts-Risiko bei männlichen Diabetikern hervor. Darüberhinaus wird diskutiert, welche Blutdruckwerte „optimal“ erscheinen, um o.g. protektiven Effekte erzielen zu können. In der UKPDS-Studie [Adler 2000] konnten in einer prospektiven Untersuchung mit Typ II-Diabetikern die Inzidenz-Raten von makro- und mikrovaskulären Komplikationen um jeweils über 10% mit jeder weiteren Erniedrigung des systolischen Blutdrucks um 10 mmHg gesenkt werden. Das niedrigste Risiko wurde für einen systolischen Blutdruck < 120 mmHg ermittelt. Diese Blutdruckeinstellung steht im Einklang mit den Empfehlungen der WHO [WHO 1999]. Im Gegensatz hierzu stehen die Schwierigkeiten, ein konstant normotones Blutdruckprofil während, unmittelbar vor und nach Abschluß der Hämodialyse-Behandlungen erreichen zu können. Der Einflußnahme hierauf sind relativ enge Grenzen gesetzt, rezidivierende hypotone Phasen sollten andererseits aufgrund der damit verbundenen verminderten Koronardurchblutung vermieden werden [Koch 1993; Schömig 2001]. Der mittlere Blutdruck der hier vorliegenden Studienteilnehmer war nach der Einstufung der WHO im Sinne einer milden Hypertonie einzuordnen, so daß eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität anzunehmen ist.

Nierenersatztherapie

Bei den untersuchten terminal niereninsuffizienten Diabetikern war die Hämodialyse die am häufigsten eingesetzte Nierenersatztherapie mit 77%, 23% der Diabetiker führten die kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse durch. Die Zahlen stehen im Einklang mit denen aus dem EDTA-Report [Brunner 1988], in dem für die Bundesrepublik Deutschland als häufigstes Nierenersatzverfahren bei Diabetikern die Hämodialyse mit 84% und die CAPD mit 16% angegeben wird. Neuere Zahlen

[*Valderrabano 1994*] variieren hiervon nur unerheblich. In anderen europäischen Ländern, wie z.B. Großbritannien, wird die Hämodialyse als primäre Nierenersatztherapie bei Diabetikern nur zu 23%, die CAPD hingegen zu 73% angewandt [*Brunner 1988*]. Auch der Anteil der Typ II-Diabetiker mit CAPD als bevorzugtes Verfahren ist in Großbritannien nahezu ebenso hoch wie der der Typ I-Diabetiker trotz des höheren Durchschnittsalters [*Gokal 1987*]. Prinzipiell ist die CAPD gerade bei Diabetikern etabliert u.a. aufgrund verbesserter Zuckerstoffwechsel-Kontrolle [*Passlick 1988*]. Hinsichtlich der Mortalitätsraten sind Hämodialyse und CAPD als ebenbürtige Behandlungsmethoden anzusehen [*Gokal 1987; Maiorca 1989*]. Individuelle Entscheidungskriterien für eine der beiden Methoden sollten für jeden einzelnen Patienten überdacht werden, ebenso ein Wechsel zu dem anderen Verfahren [*Maiorca 1989*].

Ein relativ hoher Anteil der Diabetiker der vorliegenden Studie ist im letzten Jahr nierentransplantiert worden. Nach den Literaturangaben stellt die Nierentransplantation gerade für Diabetiker das Verfahren mit den größten Vorteilen dar, insbesondere in Hinblick auf die Langzeitüberlebensraten [*Passlick 1988; Port 1993*].

Verstorbene Studienteilnehmer

Ein Großteil der dialysepflichtigen Diabetiker ist im Beobachtungszeitraum verstorben. Alter, Diabetestyp, pAVK und arterielle Hypertonie stellten sich als Prädiktoren für die erhöhte Mortalität heraus.

Alter

In der vorliegenden Untersuchung hatten die Verstorbenen ein signifikant höheres Durchschnittsalter als die Überlebenden (65 Jahre vs. 52 Jahre). In verschiedenen Studien wurde das Alter als Prädiktor für die erhöhte Mortalität des diabetischen Dialysepatienten herausgestellt [*Strumpf 1984; Bell 1994; American Diabetes Association 1998*], viele dieser Patienten haben schon in der prä-dialytischen Phase ein entsprechendes kardiovaskuläres Risikoprofil, welches eine erhöhte Mortalität bedingt [*Alberti 1991; Koch 1991; Ritz 1996*]. Nach den EDTA-Berichten mit Daten aus den Jahren von 1980-1999 [*Brunner 1988,1990; Valderrabano 1996; van Dijk 2001*] ist das

Durchschnittsalter der Dialysepatienten stetig gestiegen, bis 1999 um 14 Jahre auf zirka 60 Jahre (je nach Land zwischen 57 u. 63 Jahre). Die Überlebensraten sind für ältere diabetische Dialysepatienten niedriger als für Jüngere: nach 5 Jahren lagen sie in der Altersgruppe ab 60 Jahren mit zunehmendem Alter (60-64 Jahre, 65-69 Jahre, 70-74 Jahre, ab 75 Jahre) zwischen 30% und 15%. In den USA [USRDS 1998] wurde sogar über eine Verdoppelung der Mortalitätsraten pro Anstieg der Altersgruppe (20-44 Jahre, 44-64 Jahre, ab 65 Jahre) berichtet. In der vorliegenden Untersuchung sind hauptsächlich Typ II-Diabetiker mit einem Durchschnittsalter von 67 Jahren verstorben, sie wurden meist mit der Hämodialyse behandelt. Hiermit wäre der gleichzeitig überwiegende Anteil der Hämodialyse-Patienten unter den Verstorbenen zu erklären. Hämodialyse und CAPD sind unabhängig vom Alter der Niereninsuffizienten in Hinblick auf die kardiovaskuläre Mortalität als gleichwertige Behandlungsmethoden anerkannt [Gokal 1987; Maiorca 1989; USRDS 1998]. In den nachfolgenden Abschnitten „Todesursachen“ und „Mortalitätsraten“ wird noch ausführlicher auf den Risikofaktor „Alter“ eingegangen.

Diabetestyp

Verschiedene Autoren haben auf die erhöhte allgemeine und kardiovaskuläre Mortalität der Diabetiker im Vergleich zur Normalbevölkerung hingewiesen [Garcia 1974; Kannel 1979; Jarrett 1985]. Im Stadium der persistierenden Proteinurie steigt die bereits erhöhte Mortalität exzessiv an [Jensen 1987; Deckert 1989; Borch-Johnsen 1985] und mit Beginn einer Nierenersatztherapie ist das weitere Schicksal des Diabetikers durch eine reduzierte Überlebenszeit im Vergleich zu nichtdiabetischen Dialysepatienten bestimmt [Brunner 1990; USRDS 1998]. In einer Multizenter-Studie mit diabetischen und nichtdiabetischen Hämodialyse-Patienten waren die allgemeine und kardiovaskuläre Mortalitätsrate der Diabetiker zirka 3 bis 4-fach höher als die der nichtdiabetischen Kontrollgruppe. Es verstarben mehr Typ II-Diabetiker als Typ I-Diabetiker [Ritz 1985]. Auch in einer Untersuchung von Koch et al. [Koch 1993] verstarben im Beobachtungszeitraum von 57 Monaten nach Beginn der Hämodialyse deutlich mehr Typ II-Diabetiker als Typ I-Diabetiker. In der vorliegenden Untersuchung waren unter den Verstorbenen signifikant mehr Typ II- als Typ I-Diabetiker. Das Durchschnittsalter der Typ II-Diabetiker war drei Jahre höher und das der Typ I-

Diabetiker acht Jahre niedriger als in der Studie von Koch et al., so daß die Zahlen der Typ II-Diabetiker durchaus miteinander vergleichbar sind. Auf den Diabetes bzw. Diabetestyp wird in den Abschnitten „Todesursachen“ und „Mortalitätsraten“ weiter eingegangen.

Periphere arterielle Verschußkrankheit

Bei 80% der Verstorbenen in der untersuchten Population war eine pAVK nachweisbar, dies war signifikant häufiger im Vergleich zu den überlebenden Diabetikern. In der Framingham-Studie [Kannel 1979] wurde auf ein 2 bis 3-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung von arteriosklerotischen Erkrankungen bei Diabetikern im Vergleich zur Normalbevölkerung hingewiesen. Der Diabetes als solches hatte bezüglich des Risikos für die Entwicklung einer peripher arteriellen Verschußkrankheit die größte Auswirkung. Nikotin wurde als zusätzlicher Risikofaktor identifiziert; von den Verstorbenen des vorliegenden Kollektivs hatten immerhin über 40% geraucht. In einer Untersuchung von Kumar et al. [Kumar 1994] bei Typ II-Diabetikern wurde eine Prävalenz für die pAVK von 11% ermittelt. Aufgrund der Definitionskriterien (zwei fehlende Fußpulse, Z.n. Revaskularisation) zogen die Autoren eine mögliche Unterschätzung der Prävalenz in Betracht. Sie machten darauf aufmerksam, daß eine nicht unerhebliche Anzahl von Typ II-Diabetikern im höheren Alter (> 65 Jahre) aufgrund einer pAVK zu Fußulcera neigen mit der Gefahr der späteren Amputation und nachfolgend erhöhter Mortalitätsrate. Auch wiesen sie auf die erhöhte Prävalenz einer pAVK bei gleichzeitigem Rauchen hin. Walters et al. [Walters 1992] stellte eine pAVK-Prävalenz von 23,5% bei Typ II- und 8,7% bei Typ I-Diabetikern fest. Alter und KHK waren bei Typ II-Diabetikern, Alter sowie Proteinurie bei Typ I-Diabetikern signifikante Prädiktoren. Bei Patienten mit einer pAVK ist das Risiko für die Entwicklung weiterer jeglicher arteriosklerotischer Erkrankungen mit nachfolgendem kardiovaskulären Tod erhöht [American Diabetes Association 1989; Alberti 1991]. Vor diesem Hintergrund untersuchten Fishbane et al. [Fishbane 1996] eine Population von Hämodialyse-Patienten. Sie ermittelten bei ihnen den Knöchel-Arm-Blutdruck-Index, er stellte sich als Prädiktor für die KHK, cerebrovaskuläre Erkrankungen und die pAVK heraus. Weiterhin konnten in der multivariaten Analyse ein Knöchel-Arm-Index < 0,9 und Diabetes mellitus als unabhängige Risikofaktoren für

kardiovaskuläre Mortalität und ein Knöchel-Arm-Index $< 0,9$ sowie höheres Alter als unabhängige Prädiktoren für die allgemeine Mortalität definiert werden. Dies war ohne Zusammenhang mit einer präexistenten kardiovaskulären Erkrankung.

Arterielle Hypertonie

In der vorliegenden Untersuchung hatten 96% der gesamten dialysepflichtigen Diabetiker eine arterielle Hypertonie, lediglich drei Typ II-Diabetiker mit Hämodialysebehandlung waren hiervon ausgenommen. Die arterielle Hypertonie wurde in der Vergangenheit von verschiedenen Autoren als herausragender Risikofaktor für eine erhöhte Prävalenz für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie kardiovaskuläre Mortalität bei nephropathischen Diabetikern aufgezeigt [Ritz 1985; Hasslacher 1988, 1990; UKPDS 2000; Fuller 2001]. Vor diesem Hintergrund erstaunt das Versterben der o.g. drei Patienten im Beobachtungszeitraum. Hiermit waren die Verstorbenen signifikant seltener von einer arteriellen Hypertonie betroffen im Vergleich zu den Überlebenden (91% vs. 100%). Zwei alternative Erklärungen kommen hierfür in Betracht: erstens sind die drei Diabetiker irrtümlich als Normotoniker klassifiziert worden. Zweitens hatten sie möglicherweise während der Hämodialysebehandlungen rezidivierende hypotone Kreislaufverhältnisse mit der Folge von Organminderdurchblutungen, u.a. der Koronargefäße. Hierdurch könnten tödliche kardiovaskuläre Ereignisse ausgelöst worden sein [Koch 1993; Schömig 2001].

Todesursachen

In der vorliegenden Studie konnte bei 58% der Verstorbenen eine kardiale Ursache eruiert werden, Typ II-Diabetiker waren häufiger betroffen als Typ I-Diabetiker. Tödliche Infektionen hatten 15% der Patienten, aufgrund eines Apoplex verstarben 9%. In einer Untersuchung von Koch et al. [Koch 1993] wurden ähnliche Todesursachen ermittelt, es verstarben 55% infolge kardialen Ereignisses, 16% aufgrund von Septikämien und 5,5% nach einem Apoplex. Der Anteil der Typ II-Diabetiker mit kardialen Todesfolgen war nahezu identisch zu dem in der vorliegenden Studie. Auch Strumpf et al. [Strumpf 1984] machten die Beobachtung, daß über 50% der diabetischen Hämodialyse-Patienten nach kardiovaskulären Ereignissen verstarben. Im EDTA-Report [Brunner 1988] wurde über eine totale kardiovaskuläre Mortalität von 56% bei

Patienten mit diabetischer Nephropathie berichtet, Infektionen waren mit 13% der Todesfälle die zweithäufigste Ursache. Auch in den 90er Jahren blieben diese Beobachtungen konstant [Valderrabano 1994, 1996]. Van Dijk et al. [van Dijk 2001] ermittelten unter Hämodialyse-Patienten eine kardiovaskuläre Mortalität von knapp 50%, Infektionen waren zu 15% Todesursache. In den USA [USRDS 1998] zeigte sich unter den diabetischen Hämodialyse-Patienten im Alter zwischen 45 und 64 Jahren eine kardiovaskuläre Mortalität von 59%, (52% kardial, 7% cerebrovaskulär), 16% verstarben an einer tödlichen Infektion und 15% aufgrund anderer bekannter Gründe. Alle o.g. Autoren bestätigen die exzessive kardiovaskuläre Mortalität terminal niereninsuffizienter Diabetiker mit einem Anteil von über 50% der Todesfälle gerade in den höheren Altersgruppen, wie auch in der vorliegenden Studie beobachtet wurde. Die älteren Diabetiker, die gleichzeitig in erster Linie mit der Hämodialyse behandelt wurden, hatten hier die höchste allgemeine und kardiovaskuläre Mortalitätsrate.

Mortalitäts- bzw. Überlebensraten

Innerhalb von 36 Monaten sind 33/81 (41%) der Studienteilnehmer verstorben, signifikant mehr Typ II-Diabetiker als Typ I-Diabetiker. Wie bereits in vorherigen Abschnitten erwähnt, ist die Mortalität der dialysepflichtigen Diabetiker im Vergleich zu Diabetikern ohne Nephropathie bzw. zur Normalbevölkerung exzessiv erhöht. In einer retrospektiven Untersuchung von Strumpf et al. [Strumpf 1984] verstarben 93/182 (51%) der diabetischen Hämodialyse-Patienten und 45/183 (25%) der nichtdiabetischen Hämodialyse-Patienten in einem Zeitraum von acht Jahren. Betroffen waren 36% Typ I-Diabetiker und 54% Typ II-Diabetiker, die übrigen Diabetiker konnten hinsichtlich des Diabetestyps nicht klassifiziert werden und bildeten eine gesonderte Gruppe. Koch et al. [Koch 1993] berichteten in einer Studie von 1985-1987 über eine Mortalitätsrate von 27% Typ I-Diabetiker und 73% Typ II-Diabetiker innerhalb von 57 Monaten seit Beginn der Hämodialyse, insgesamt verstarben 109/196 (56%) der Population. Das mittlere Alter wurde für Typ I-Diabetiker bei 49 Jahren, für Typ II-Diabetiker bei 64 Jahren ermittelt. Brunner et al. [Brunner 1988] beschreiben im EDTA-Report für die Bundesrepublik Deutschland im Zeitraum 1980-1984 für Patienten mit diabetischer Nephropathie eine 2-Jahres-Überlebensrate von 57% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 24% für die Altersgruppe der 45-64jährigen und entsprechende Raten von 42%

bzw. 13% für die Gruppe der über 65-jährigen. In der Beobachtungszeit von 1982-1987 [Brunner 1990] betrug die Überlebensraten nach zwei Jahren 67% und nach fünf Jahren 32% für Diabetiker in der Altersgruppe 45-54 Jahre, 59% bzw. 26% in der Gruppe 55-64 Jahre, 51% bzw. 22% bei den 65-74-jährigen und 42% bzw. 4% bei Diabetikern zwischen 75 und 84 Jahren. Die Überlebensraten der terminal niereninsuffizienten Diabetiker waren im Vergleich zu terminal niereninsuffizienten Nichtdiabetikern erniedrigt. Insgesamt war ein leichter Trend zu längeren Überlebenszeiten trotz des zunehmend höheren Alters der Patienten zu verzeichnen. Auch Valderrabano et al. [Valderrabano 1996] ermittelten im EDTA-Report mit Daten aus den Jahren 1983-1992 niedrigere Überlebensraten für diabetische Dialysepatienten im Vergleich zu nichtdiabetischen Altersgenossen, ältere Patienten hatten eine kürzere Überlebenszeit als jüngere Patienten. Die 2-Jahres-Überlebensrate für Diabetiker betrug in der Alterskategorie 60-64 Jahre über 60%, in der Altersgruppe 65-69 Jahre 58%, in der Gruppe der 70-74-jährigen 58% und in der ältesten Gruppe ab 75 Jahren knapp 50%. Die 5-Jahres-Überlebensraten für die gleichen Alterskategorien lagen bei knapp 30%, 20%, 18% und 15%. Nach zehn Jahren tendierten die Überlebensraten gegen Null. Neuere Zahlen aus dem EDTA-Report [van Dijk 2001] zeigen 2-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten von 67%, 35% und 11% für die Gesamtheit der Hämodialysepatienten. Wiederum zeigte sich der leichte Trend zu längeren Überlebenszeiten innerhalb der letzten zwei Jahrzehnte. Das mittlere Alter der Patienten mit Beginn einer Nierenersatztherapie im Jahre 1999 in Europa betrug je nach Land zwischen 57 und 63 Jahren. In den USA wurden im jährlichen Bericht des „United States Renal Data System“ von 1998 [USRDS 1998] ähnliche Daten und Trends erhoben wie für Europa angeführt. Das mittlere Alter und der Anteil der Diabetiker an der Dialysepopulation nahmen innerhalb der letzten zehn Jahre stetig zu, die Mortalitätsraten hingegen ab. Diabetiker hatten im Vergleich zu anderen Dialysepatienten kürzere Überlebenszeiten. Die Mortalitätsrate stieg pro Altersgruppe (20-44 Jahre, 45-64 Jahre, ab 65 Jahre) jeweils um das Doppelte an. Eine mögliche Erklärung für die insgesamt abnehmende Mortalität ist die verbesserte Dialysebehandlung- und -technik (z.B. Einsatz von Erythropoetin, bessere Dialysatoren, Y-Stücke bei der CAPD).

Schlußfolgerung

Der überwiegende Teil der terminal niereninsuffizienten Diabetiker in der vorliegenden Studie ist durch Typ II-Diabetiker vertreten, die meist älter als 60 Jahre sind. Die Überlebensrate der Typ II-Diabetiker ist deutlich niedriger als die der Typ I-Diabetiker. Über 60% der dialysepflichtigen Diabetiker sind aufgrund kardiovaskulärer Ursache verstorben. Als Prädiktoren konnten Alter, Diabetestyp, pAVK und die arterielle Hypertonie identifiziert werden. Hieraus ergeben sich folgende Konsequenzen:

- Typ II-Diabetiker müssen dem gleichen Diagnostik- und Therapieverhalten zugeführt werden wie Typ I-Diabetiker. Schulungen, in deren Rahmen Blutzucker- und Blutdruckkontrolle erlernt werden, sollten für alle Diabetiker eine Selbstverständlichkeit werden.
- Regelmäßige Kontrollen des Blutdrucks und ggf. Einleitung bzw. Anpassung einer medikamentösen Therapie mit dem Ziel, ein normotones Blutdruckprofil zu erreichen. Durchschnittliche Blutdruckwerte von 153/82 mmHg sind unbefriedigend.
- Erweiterte Lipiddiagnostik unter Einschluß der Lipoproteine und Bestimmung des Fibrinogens.
- Qualifizierte Ernährungsberatung zur Vermeidung einer Malnutrition einerseits und einer Adipositas andererseits.
- Interdisziplinäre Betreuung der Patienten durch den Hausarzt, Diabetologen, Nephrologen, Kardiologen, Neurologen, Augenarzt und Angiologen.
- Großzügige Indikationsstellung zur Koronarangiographie bei allen Diabetikern aufgrund häufig auftretener stummer Myokardischämien.
- Regelmäßige Überprüfung des brachio-tibialen-Blutdruckindex, um bei V.a. eine pAVK mit ihren möglichen Komplikationen frühzeitig intervenieren zu können.
- Ständige Kontrolle des Fußstatus hinsichtlich existenter Verletzungen und Ulcera und deren konsequente Behandlung.
- Mindestens jährliche augenärztliche Untersuchungen zur rechtzeitigen Diagnostik und Therapie einer Retinopathie. 20% zumindest einseitige Visusverluste sind vermeidbar.

Zusammenfassung

Die Prävalenz des Diabetes mellitus hat in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen. Ein Großteil ist auf die zunehmende Inzidenz des Typ II-Diabetes zurückzuführen, der durch das steigende Alter der Bevölkerung bedingt ist. Hiernach ist ein Zuwachs an terminal niereninsuffizienten Diabetikern zu verzeichnen, mittlerweile ist ein Drittel der Dialysepflichtigen durch Patienten mit diabetischer Nephropathie vertreten. Diese sind durch eine exzessiv erhöhte kardiovaskuläre Mortalität im Vergleich zur Normalbevölkerung und zu Diabetikern ohne Nephropathie charakterisiert. Bedingt ist dies durch den Einfluß zusätzlicher Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Nikotin und arteriosklerotische Erkrankungen wie KHK, pAVK und Apoplex. In zahlreichen Studien sind o.g. Risikofaktoren und deren Interventionsmöglichkeiten bei der Allgemeinbevölkerung untersucht und diskutiert worden, für die wachsende Gruppe der terminal niereninsuffizienten Diabetiker liegen entsprechende Studienergebnisse bisher in nur sehr geringer Zahl vor. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, Prädiktoren für die erhöhte kardiovaskuläre Mortalität zu definieren und Behandlungsstrategien für eine verbesserte Betreuung der dialysepflichtigen Diabetiker aufzuzeigen.

In der vorliegenden Studie wurden 81 Diabetiker zu Beginn einer Nierenersatztherapie untersucht. Aufgetretene Komplikationen hinsichtlich des kardiovaskulären Systems, Therapiemodalitäten bezüglich der arteriellen Hypertonie, des Lipidstoffwechsels und der Nierenersatztherapie und deren Änderungen wurden erfragt. Im Einzelnen wurde das Auftreten von transitorisch-ischämischen Attacken, apoplektischen Insulten, Myokardinfarkten sowie Amputationen von Extremitäten berücksichtigt. Untersuchungsbefunde von Augenärzten, Echokardiographien und Koronarangiographien wurden dokumentiert. Todeszeitpunkt und Todesursachen wurden nach Aussagen der betreuenden Dialyseärzte oder durch Einsicht in die Krankenakten festgehalten. Die Studienpopulation setzte sich zusammen aus 31 Typ I-Diabetikern und 50 Typ II-Diabetikern (38% bzw. 62%), 38 Frauen (47%) und 43 Männern (53%). 62 Diabetiker (76%) wurden mit der Hämodialyse und 19 (24%) mit der CAPD behandelt. Das Durchschnittsalter der Gesamtpopulation betrug 57 Jahre, Typ II-Diabetiker waren signifikant älter als Typ I-Diabetiker (67 Jahre vs. 41 Jahre). Die Hälfte der Untersuchten rauchten, Männer und Typ I-Diabetiker signifikant

häufiger. 96% aller Patienten hatten eine arterielle Hypertonie, der durchschnittliche Blutdruck lag bei 153/82 mmHg. Trotzdem wurden 19% der Hypertoniker nicht medikamentös behandelt. Entsprechend zeigten sich Hypertrophien bei den echokardiographisch bestimmten Septumdicken. Der Lipidstoffwechsel war zwischen den Diabetestypen und den Dialyseverfahren unterschiedlich ausgeprägt: Cholesterin, Triglyzeride, LDL-Cholesterin und Apolipoprotein B waren höher bei den Typ II-Diabetikern. HDL-Cholesterin, Apolipoprotein A und Lipoprotein (a) hingegen niedriger als bei den Typ I-Diabetikern. Cholesterin, LDL-Cholesterin und Lipoprotein (a) waren bei Hämodialyse-Patienten im Vergleich zu CAPD-Patienten niedriger, Triglyzeride, HDL-Cholesterin und Apolipoprotein B dagegen höher gemessen worden. Die Fibrinogen-Spiegel waren insgesamt erhöht, besonders bei Typ II-Diabetikern. Angina-pectoris-Beschwerden und Myokardinfarkte hatten 33% bzw. 22% der terminal Niereninsuffizienten, Frauen und Typ II-Diabetiker waren häufiger betroffen. 10% der Studienteilnehmer berichteten über eine stattgehabte transitorisch-ischämische Attacke, dies und auch einen Apoplex gaben doppelt so viele Typ II-Diabetiker wie Typ I-Diabetiker als Komplikation an. Bei einem Großteil der Population (58%) wurde eine pAVK festgestellt, bei Typ II-Diabetikern signifikant häufiger als bei Typ I-Diabetikern (73% vs. 36%), ebenso bei Hämodialyse-Patienten signifikant häufiger als bei CAPD-Patienten. Über 60% der Patienten litten an einer Retinopathie, bei 20% der Diabetiker war ein zumindest einseitiger Visusverlust diagnostiziert worden. Dies betraf deutlich mehr Typ I-Diabetiker. Parästhesien als Ausdruck für eine diabetische Neuropathie hatten 61% der Population. Das Vibrationsempfinden an den Fußknöcheln war bei allen Diabetikern herabgesetzt, ebenso die beat-to-beat-Variation im EKG. 33 der 81 (41%) terminal niereninsuffizienten Diabetiker sind im Beobachtungszeitraum verstorben. Unter den Verstorbenen befanden sich signifikant mehr Typ II- als Typ I-Diabetiker, deutlich mehr Hämodialyse- als CAPD-Patienten. Signifikante Unterschiede in der univariaten Analyse zwischen den verstorbenen und den überlebenden dialysepflichtigen Diabetikern betrafen das Alter, den Diabetestyp, die pAVK und die arterielle Hypertonie. Die Todesursachen waren zu 67% kardiovaskulärer Genese (58% kardial, 9% cerebrovaskulär). Die mittlere Überlebenszeit betrug für Typ II-Diabetiker 24 Monate, für Typ I-Diabetiker 25 Monate.

Zusammenfassend muß festgestellt werden, daß die Betreuung der niereninsuffizienten Diabetiker immer noch Defizite aufweist und bereits vor Einleitung einer Nierenersatztherapie einer Verbesserung bedarf. Insbesondere ältere Typ II-Diabetiker werden weniger nachhaltig diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen zugeführt, die Erkrankung wird als zu harmlos eingeschätzt. Eine konsequente Behandlung sollte jedoch von Beginn an, d.h. mit Diagnosestellung des Diabetes, eingeleitet und fortgeführt werden.

Literaturverzeichnis

1. ABBOTT RA, DONAHUE RP, MACPHERON SW, REED DM, YANO K. Diabetes and the risk of stroke. *JAMA* **257**, 949-953, 1987
2. ADLER AI, STRATTON IM, NEIL HAW, YUDKIN JS, MATTHEWS DR, CULL CA, WRIGHT AD, TURNER RC, HOLMAN RR ON BEHALF OF THE UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of Type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. **321**, 412-419, 2000
3. ALBERTI KGMM. Role of diabetes. *BMJ*. **303**, 769-772, 1991
4. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Role of Cardiovascular Risk Factors in Prevention and Treatment of Macrovascular Disease in Diabetes. *Diabetes Care* **12**, 573-579, 1989
5. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Detection and management of lipid disorders in diabetes. *Diabetes Care* **16**, 828-834, 1993
6. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* **21**, 160-182, 1998
7. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. *Diabetes Care* **21**, 1551-1558, 1998
8. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. Clinical Practice Recommendations 2001. *Diabetes Care* **24**, Suppl 1, 1-9, 2001

9. 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
10. 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
11. ASSMANN G AND SCHULTE H. Identification of individuals at high risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis* **110** Suppl, 1994
12. ATTMAN PO, ALAUPOVIC P, GUSTAFSON A. Serum apolipoprotein profile of patients with chronic renal failure. *Kidney Int.* **32**, 368-375, 1987
13. ATTMAN PO, NYBERG G, WILLIAM OLSSON T, KNIGHT GIBSON C AND ALAUPOVIC P. Dyslipoproteinemia in diabetic renal failure. *Kidney Int.* **42**, 1381-1389, 1992
14. AVRAM MM, ANTIGNANI A, GOLDWASSER P, LUSTIG A, FEIN PA, MUSHNICK R, QUINONES E, RAO Y, MITTMAN N. Lipids in diabetic and nondiabetic hemodialysis and CAPD patients. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* **23**, 314-316, 1988
15. BELL DSH. Stroke in the diabetic patient. *Diabetes Care* **17**, 1994, 213-219
16. BERGER M. Epidemiologie des Diabetes mellitus. in *Diabetes mellitus*, ed. BERGER, M. Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore. pp. 15-22, 1995
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, ANDERSEN PK, DECKERT T. The effect of proteinuria on relative mortality in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* **28**, 590-596, 1985
20. BRUNNER FP. End-stage renal failure due to diabetic nephropathy: data from the EDTA Registry. *J. Diabet. Complications.* **3**, 127-135, 1989
21. 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
22. 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
23. BRUNNER FP, SELWOOD NH. Results of Renal Replacement Therapy in Europe, 1980 to 1987. *Am. J. Kidney Dis.* **15**, 384-396, 1990
24. CATALANO C, GOODSHIP THJ, TAPSON JS, VENNING MK, TAYLOR RMR, PROUD G, TUNBRIDGE WMG, ELLIOT RW, WARD MK, ALBERTI KGMM, WILKINSON R. Renal replacement treatment for diabetic patients in Newcastle upon Tyne and the Northern region, 1964-88. *BMJ* **301**, 535-544, 1990

25. CLARK CM, LEE DA. Prevention And Treatment Of The Complications Of Diabetes Mellitus. *N. Engl. J. Med.* **332**, 1210-1217, 1995
26. CLASSEN M, DIEHL V, KOCHSIEK K. Innere Medizin ,M. Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore. p.787, 1991
27. 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**, 14-19, 1991
28. 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
29. 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
30. 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
31. DONAHUE RP, ABBOTT RD, BLOOM E, REED DM, YANO K. Central obesity and coronary heart disease in men. *Lancet* 821-823,1987
32. 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

-
33. 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
34. DÖRFLER A, SCHULZ W. Prävalenz der diabetischen Nephropathie im nephrologischen Zentrum Bamberg – Beobachtungen über 13 Jahre. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* **9**, 390-391, 2001
35. EDMONDS ME, MORRISON N, LAWS JW, WATKINS PJ. Medial arterial calcification and diabetic neuropathy. *BMJ*. **284**, 928-930, 1982
36. 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
37. 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
38. 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
39. FISHBANE S, YOUN S, FLASTER E, ADAM G, MAESAKA JK. Ankle-arm blood pressure index as a predictor of mortality in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* **27**, 668-672, 1996
40. 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
41. FRISANCHO AR. Triceps skin fold and upper arm muscle size norms for assessment of nutrition status. *Am. J. Clin. Nutr.* **27**, 1052-1058, 1974
42. 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
43. FULLER JH, STEVENS LK, WANG S-L AND THE WHO MULTINATIONAL STUDY GROUP. Risk factors for cardiovascular mortality and morbidity: The WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia* **44** (Suppl 2), 54-64, 2001
44. 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
45. 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
46. GOKAL R, JAKUBOWSKI C, KING J, HUNT L, BOGLE S, BAILLOD R, MARSH F, OGG C, OLIVER D, WARD M. Outcome In Patients On Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis And Haemodialysis : 4-Year Analysis Of A Prospective Multicentre Study. *Lancet* **2**, 1105-1109, 1987
47. 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

48. 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
49. HAFFNER, SM. Lipoprotein(a) and diabetes. An update. *Diabetes Care* **16**, 835-840, 1993
50. 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
51. 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
52. HASSLACHER C AND RITZ E. [Hypertension and diabetes mellitus] Hypertonic und Diabetes mellitus. *Internist. Berl.* **31**, 180-190, 1990
53. 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
54. 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
55. 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

56. 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
57. HAUNER H. Gesundheitsrisiken von Übergewicht und Gewichtszunahme. *Dt Ärzteblatt* **93**, A-3405-3409, 1996
58. 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
59. HAUNER H, VON FERBER L. Schätzung der Diabeteshäufigkeit in der Bundesrepublik Deutschland anhand von Krankenkassendaten. *Dtsch. Med. Wochenschr.* **117**, 645-650, 1992
- 60 HERZER M. Bevölkerungsstruktur und Bevölkerungsentwicklung , in: HUPPMANN G, WILKER FW. Medizinische Psychologie / Medizinische Soziologie. Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1988, pp. 285-302
61. ICKS A, TRAUTNER C, HAASTERT B, BERGER M, GIANI G. Blindness due to diabetes: Population-based age- and sex-specific incidence rates. *Diabetic Medicine* **14**, 571-576, 1997
62. 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
63. KANNEL WB. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am. Heart J.* **110**, 1100-1107, 1985

64. 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
65. KANNEL WB AND MCGEE DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* **241**, 2035-2038, 1979
66. KANNEL WB, ANDERSON K. Nonspecific electrocardiographic abnormality as a predictor of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am Heart J.* **113**, 370, 1987
67. 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
68. 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
- 69 KOCH M. Prävalenz kardiovaskulärer Ereignisse bei Diabetikern zu Dialysebeginn: eine prospektive Untersuchung. *Niere u. Hochdruck* **9**, 1990
70. 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
71. 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)

72. KOCH M, THOMAS B, TSCHÖPE W AND RITZ E. Survival and predictors of death in dialysed diabetic patients. *Diabetologia* **36**, 1113-1117, 1993
73. 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
74. KOSTNER GM, AVOGARO P, CAZZOLATO G, MARTH E, BITTOLO BON G, QUINCI GB. Lipoprotein Lp (a) And The Risk For Myocardial Infarction. *Atherosclerosis* **38**, 51-61, 1981
75. KOSTNER GM, KARADI I. Lipoprotein alterations in diabetes mellitus. *Diabetologia* **31**, 717-722, 1988
76. KROLEWSKI AS, WARRAM JH. Development of proliferative retinopathy in juvenile onset IDDM - 40 years follow up study. *Invest. Ophthalmol. Vis. sci.* (suppl) 128, 1984
77. 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
78. KROLEWSKI AS, KOSINSKI E, WARRAM JH, LELAND OS, BUSICK EJ, ASMAL AC, RAND LI, CHRISTLIEB AR, BRADLEY RF, KAHN CR. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* **59**, 750-755, 1987
79. 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

80. LAAKSO M AND PYÖRÄLÄ K. Lipid and lipoprotein abnormalities in diabetic patients with peripheral vascular disease. *Atherosclerosis* **74**, 55-63, 1988
81. 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
82. 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
83. LO GERFO FW, COFFMAN JD. Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes. *N. Engl. J. Med.* **311**, 1615-1619, 1984
84. 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
85. 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
86. 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
87. MARSHALL M. Doppler-Sonographie: Eine Einführung. Springer-Verlag 1988 (Kliniktaschenbücher), pp.11-17
88. MIETTINEN H, HAFFNER SM, LEHTO S, RÖNNEMAA T, PYÖRÄLÄ K, LAAKSO M. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease

- events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke* **27**, 2033-2039, 1996
89. MMWR. Public Health Focus: Prevention of Blindness Associated with Diabetic Retinopathie. *MMWR*, Vol 42, No.10, March 19, 1993
90. MMWR . End-Stage Renal Disease Associated with Diabetes-United States 1988; *MMW*, August 11, 1989
91. MOGENSEN CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *BMJ* **285**, 685-688, 1982
92. MOGENSEN CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N. Engl. J. Med.* **310**, 356-360, 1984
93. MORIOKA T, EMOTO M, TABATA T, SHOIJ T, TAHARA H, KISHIMOTO H, ISHIMURA E, NISHIZAWA Y. Glycemic control is a predictor of survival for diabetic patients on hemodialysis. *Diabetes Care* **24**, 909-913, 2001
94. 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
95. 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
96. 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

97. NABARRO JDN. Diabetes in the United Kingdom: a personal series. *Diabetic Medicine* **8**, 59-68, 1991
98. NATHAN DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med* **328**, 1676-1685, 1993
99. NATIONAL DIABETES DATA GROUP. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* **28**, 1039-1057, 1979
100. NELSON RG, HONG CD, PESCE AL, PETERSON DW. Anthropometric Norms for the Dialysis Population. *Am. J. Kidney Dis.* **16**, 32-37, 1990
101. NELSON RG, BENNETT PH, BECK GJ, TAN M, KNOWLER WC, MITCHELL 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
102. OLSEN S, MOGENSEN CE. How often is NIDDM complicated with non-diabetic renal disease? *Diabetologia* (1996) **39**;1638-1645
103. 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
104. PARVING HH AND HOMMEL E. Prognosis in diabetic nephropathy [see comments]. *BMJ.* **299**, 230-233, 1989
105. 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

106. PASSLICK J, GRABENSEE B. CAPD and transplantation in diabetics. *Clinical Nephrology* **30** Suppl.No.1, (pp.S18-S23), 1988
107. 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
108. PORT FK, WOLFE RA. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA*; **270**, 1339-1343, 1993
109. 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
110. PYÖRÄLÄ K. Diabetes and coronary artery disease: what a coincidence? *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **16 Suppl 9**, 1990
111. 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
112. RAINE AE. The rising tide of diabetic nephropathy--the warning before the flood? [editorial]. *Nephrol. Dial. Transplant.* **10**, 460-461, 1995
113. 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

114. RATZMANN KP. Eine Analyse von alters- und geschlechtsspezifischer Diabetesprävalenz sowie Behandlungsart: die Berlin-Studie. *Akt. Endokr. Stoffw.* **12**, 220-223, 1991
115. 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
116. RITZ E, STRUMPF C, KATZ F, WING AJ. AND QUELLHORST E. Hypertension and cardiovascular risk factors in hemodialyzed diabetic patients. *Hypertension* **7**, II118-24, 1985
117. 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
118. RITZ E, STEFANSKI A. Diabetic Nephropathy in Type II Diabetes *Am. J. Kidney Dis.* **27**, 167-194, 1996
119. SAINT VINCENT DECLARATION: Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincent declaration. *Diabet Med* 1990 May, **7** (4):360
120. 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
121. 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

122. SAWICKI PT, MÜHLHAUSER I. Mortality and morbidity in treated hypertensive type II diabetic patients with micro- or macroproteinuria. *Diabetic Med* **12**, 893-898, 1995
123. 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
124. SCHATZ IJ, MASAKI K, YANO K, CHEN R, RODRIGUEZ BL, CURB D. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet* **358**, 351-355, 2001
125. 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
126. SCHÖMIG M, EISENHARDT A, RITZ E. Controversy on optimal pressure on haemodialysis: normotensive blood pressure values are essential for survival. *Nephrol. Dial. Transplant* **16**, 469-474, 2001
127. SEIDELL JC. Obesity in Europe: scaling an epidemic. *Int. J. Obesity* **19**, Suppl.3,S1-S4, 1995
128. SEIDELL JC. Overweight, Underweight, and Mortality. *Arch. Intern. Med.* **156**, 1996
129. SERVICE FJ, O'BRIEN PC. The relation of glycaemia to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetic control and complications trial. *Diabetologia* **44**, 1215-1220, 2001

130. SITTARO NA. Bewertung und Tarifierung von Übergewicht mit Hilfe des Body-Mass-Index. *Versicherungsmedizin* **46**, 216-221, 1994
131. 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
132. 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
133. STRATTON IM, ADLER AI, NEIL HAW, MATTHEWS DR, MANLEY SE, CULL CA, HADDEN D, TURNER RC, HOLMAN RR ON BEHALF OF THE UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* **321**, 405-412, 2000
134. STRATTON IM, KOHNER EM, ALDINGTON SJ, TURNER RC, HOLMAN RR, MANLEY SE, MATTHEWS DR FOR THE UKPDS GROUP. UKPDS 50: Risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* **44**, 156-163, 2001
135. 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
136. TAKEGOSHI T, HABA T, HIRAI J, KITO C, SAGA T, YAMAZAKI Y AND MABUCHI H. Alterations of lipoprotein(a) in patients with diabetic nephropathy [letter]. *Atherosclerosis* **83**, 99-100, 1990

137. TRAUTNER C, ICKS A. Epidemiologie von Erblindung, besonders bei Diabetes-Übersicht über vorliegende Studien. *Gesundheitswesen* **58**, 85-90, 1996
138. TUOMILEHTO J, BORCH-JOHSON K, MOLARIUS A, FORSEN T, RASTENYTE D, SARTI C, REUNANEN A. Incidence of cardiovascular disease in type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia* **41**, 784-790, 1998
139. USRDS: Incidence and causes of treated ESRD. *Am. J. Kidney Dis.* **24**, Suppl 2: 48-56, 1994
140. USRDS: Annual data report. *Am. J. Kidney Dis.* **32**, No 2, Suppl 1: 69-80, 1998
141. 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
142. VACCARO O, STAMLER J, NEATON JD FOR THE MULTIPLE RISK FACTOR INTERVENTION TRIAL RESEARCH GROUP. Sixteen-year coronary mortality in black and white men with diabetes screened for the multiple risk factor intervention trial (MRFIT). *International Journal of Epidemiology* **27**, 636-641, 1998
143. VALDERRABANO F, BERTHOUX FC, JONES EHP, MEHLS O ON BEHALF OF THE EDTA-ERA REGISTRY. Report on management of renal failure in Europe, XXV, 1994. End stage renal disease and dialysis report. *Nephrol. Dial. Transplant* **11**, (Suppl.1): 2-21, 1996
144. VAN DIJK PCW, JAGER KJ, CHARRO FD, COLLART F, CORNET R, DEKKER FW, GRÖNHAGEN-RISKA C, KRAMAR R, LEIVESTAD T, SIMPSON K, BRIGGS D. Renal replacement therapy in Europe: the results of a

- collaborative effort by the ERA-EDTA registry and six or regional registries. *Nephrol. Dial. Transplant* **16**, 1120-1129, 2001
145. VIBERTI GC, WALKER JD, DRURY PL, WATKINS PJ. Diabetic nephropathy *Brit.Medical Bulletin* **45** (1)127-47, 1989
146. 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
147. 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
148. 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
149. WORLD HEALTH ORGANIZATION - INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HYPERTENSION. GUIDELINES SUBCOMMITTEE. *J Hypertens.* **17**, 151-182, 1999
150. 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

ACE-Hemmer	Angiotensin converting enzyme-Hemmer
Apo A	Apolipoprotein A
Apo B	Apolipoprotein B
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
HbA _{1c}	glykosiliertes Hämoglobin, Langzeitparameter
HD	Hämodialyse
HDL	high density lipoprotein
IDDM	insulin dependent diabetes mellitus
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	low density lipoprotein
Lp (a)	Lipoprotein (a)
MODY	maturity onset type diabetes in young people
NET	Nierenersatztherapie
NIDDM	non insulin dependent diabetes mellitus
PAVK	periphere arterielle Verschußkrankheit
TIA	transitorische ischämische Attacke
UKPDS	United Kingdom Prospektive Diabetes Study
WHO	World Health Organisation

Lebenslauf

Persönliche Daten

Stefanie Ramrath, Düsseldorf
geb. am 2. April 1964 in Kassel
Lebenspartner: Andreas Abeln, Arzt

Berufspraxis

Seit 7/2002 Ärztin, ThyssenKrupp, Duisburg
2/2002 – 4/2002 Assistenzärztin, Medizinische Klinik IV, Universität Köln
1/2002 Facharztprüfung Innere Medizin
3/1997 - 1/2002 Assistenzärztin, Medizinische Klinik II, St. Marien-
Hospital Mülheim
6/1995 - 12/1996 Ärztin im Praktikum, Medizinische Klinik II, St. Marien-
Hospital Mülheim

Hochschulbildung

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

Berufstätigkeit

1987 – 1988 Krankenschwester, St. Josefs-Krhs., Hilden

Berufsausbildung

1984 – 1987 Krankenpflegeausbildung, St. Josefs-Krhs., Hilden

Schulbildung

1974 – 1983 Dietrich Bonhoeffer Gymnasium, Hilden
1970 – 1974 Grundschule Kassel, Bonn, Hilden

Danksagung

Mein Dank gilt ...

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

für

die geduldige, langjährige Betreuung und die Erstellung des Referates

Prof. Dr. med. B. Grabensee,

für

die Überlassung des Themas

Priv.-Doz. Dr. med. Wettstein,

für

die Übernahme des Korreferates

Prof. Dr. med. Luther,

für

die Übernahme der Prüfungsaufgabe

Andreas Abeln,

für

unermüdliche und liebevolle Unterstützung und Motivation

den kooperierenden Zentren sowie den Patienten,

für

ihre Teilnahme an der Studie.