

Diplomarbeit

**Auswirkungen einer leitliniengerechten Therapie
auf die Endothelfunktion und die Zahl zirkulierender
endothelialer Vorläuferzellen bei Patienten mit
Typ 2 Diabetes mellitus**

eingereicht von

Cornelia Barbara Kienzer

Mat.Nr.: 0211179

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin, Diabetesambulanz

unter der Anleitung von

Ao. Univ. Prof. Dr. Hermann Toplak

Zweitbetreuer: Ass. Dr. Harald Sourij

Graz, Dezember 2008

Cornelia Kienzer

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, Dezember 2008

Cornelia Kienzer

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Ao. Univ. Prof. Dr. Hermann Toplak für die Unterstützung und das entgegengebrachte Vertrauen. Durch ihn wurde es mir ermöglicht an der Universitätsklinik für Innere Medizin meine Diplomarbeit zu verfassen.

Weiters möchte ich Herrn Ass. Dr. Harald Sourij für die stetige Unterstützung, kompetenten Ratschläge, motivierenden Gespräche und die freundliche Atmosphäre danken. Besonders zu schätzen weiß ich seine unglaubliche Geduld und seinen Glauben an mich.

Ein großer Dank ergeht an Frau Michaela Eder für die liebevolle Unterstützung. Durch die freundliche Atmosphäre hat das gemeinsame Arbeiten sehr viel Spaß gemacht.

Außerdem möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Diabetesambulanz, die mich in vielen Schritten meiner Arbeit unterstützt haben, für ihr Bemühen bedanken.

Abschließend danke ich meinen Eltern Gerlinde und Norbert Kienzer, die mich auf meinen bisherigen Wegen liebevoll unterstützt haben und mir mein Studium ermöglichten. Danken möchte ich auch meinem Bruder Renè und meinem Freund Markus, die immer für mich da sind und mich zum Lachen bringen. Ihnen möchte ich meine Arbeit widmen.

Zusammenfassung

Weltweit ist eine zunehmende Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 zu beobachten. Die Erkrankung bleibt meist lange unbemerkt und wird häufig erst anhand der Spätkomplikationen diagnostiziert. Daher gilt es die Erkrankung frühzeitig zu erkennen und optimal zu therapieren um den drohenden Komplikationen entgegenzuwirken und damit Morbidität und Mortalität zu senken.

Im Rahmen der vorliegenden prospektiven Studie wurden zwölf Patienten der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz im Hinblick auf ihre derzeitige Gefäßsituation untersucht. Ziel der Untersuchung war es, die Auswirkungen eines intensivierten Risikomanagements, bei Patienten die die in den gültigen Leitlinien definierten Zielwerte zur Baseline nicht erreichen, auf die Endothelfunktion, die Zahl der zirkulierenden endothelialen Progenitorzellen (EPCs) und die Intima-Media-Dicke (IMT) zu untersuchen. Danach wurde bei entsprechender Indikation eine intensiverte, leitliniengerechte Therapie eingeleitet bzw. die bestehende Therapie optimiert. Nach drei Monaten wurden die Studienteilnehmer reevaluiert.

Der Blutdruck hat sich innerhalb von drei Monaten unter intensivierter Therapie durchschnittlich von 151/85 ($\pm 17,2/\pm 7,1$) mmHg auf 134/80 ($\pm 11,6/\pm 5,3$) mmHg signifikant ($p = < 0,05$) gesenkt. Einen HbA1c-Zielwert unter 7 % erreichten zu Studienbeginn nur 25 % der Studienteilnehmer. Nach drei Monaten intensiver Therapie waren es bereits 58 % ($p = \leq 0,01$). Der mittlere LDL-Cholesterin-Wert nach drei Monaten hat sich im Vergleich zum Ausgangsmittelwert um 22 % gesenkt und liegt bei 92 ($\pm 14,4$) mg/dl. Die Anzahl der EPCs stieg im Durchschnitt um 19 % von 16 ($\pm 10,2$) auf 19 ($\pm 20,2$) EPCs an. Der Mittelwert des „Augmentation Index“ (AI) hat sich von 20 ($\pm 10,8$) auf 14 ($\pm 10,8$) reduziert. Der mittlere „Reactive Hyperemia Index“ (RHI) findet sich nach drei Monaten bei 1,67 ($\pm 0,36$) und ist damit verglichen mit dem Ausgangswert um 12 % gesenkt worden.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass durch eine intensiverte Therapie über drei Monate eine deutliche Verbesserung von HbA1c, Blutdruck und LDL-Cholesterin erzielbar ist.

Abstract

Worldwide there is an increasing prevalence of diabetes mellitus type 2. Diabetes remains unnoticed for a long time and is often initially diagnosed on the basis of late diabetic syndromes. Therefore it would be effective to detect the disease at an early stage to prevent progression and to optimise therapy. Thus it may be possible to counteract imminent complications and to reduce morbidity and mortality.

In this study twelve patients with diabetes mellitus type 2, treated at the diabetic outpatient clinic of Medical University Graz, were investigated with regard to their current vascular situation. The aim of the prospective study was to analyse the effects of a multifactorial risk intervention in patients, who didn't achieve the target values according to current treatment guidelines at baseline. Furthermore endothelial function, endothelial progenitor cells (EPCs) and the intima-media-thickness (IMT) were measured. Treatment of patients was done according to the current guidelines regarding LDL cholesterol, blood pressure and HbA1c. After three months the participants of the study were evaluated again.

Within three months the mean blood pressure improved significantly ($p = < 0,05$) from 151/85 ($\pm 17,2/\pm 7,1$) mmHg to 134/80 ($\pm 11,6/\pm 5,3$) mmHg under intensified treatment. At the beginning of the study only 25 % of the patients reached the 7 % target value of HbA1c, which increased up significantly ($p = \leq 0,01$) to 58 % after the three months therapy. The LDL cholesterol lowered by 22 % after three months to a mean of 92 ($\pm 14,4$) mg/dl. The number of circulating endothelial progenitor cells increased about 19 % on average. Equally the augmentation index (AI) improved from 20 ($\pm 10,8$) to 14 ($\pm 10,8$) and the reactive hyperaemia index (RHI) dropped about 12 %.

Preliminary results of the study indicate that improvement of HbA1c, blood pressure and LDL cholesterol is possible under intensified treatment over three months.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition	1
1.2	Klassifikation	1
1.3	Epidemiologie	2
1.3.1	Epidemiologie des Diabetes mellitus in Österreich	3
2	Diabetes mellitus Typ 2	5
2.1	Ätiologie und Risikofaktoren	5
2.1.1	Genetik	5
2.1.2	Insulinsekretionsstörung	7
2.1.3	Insulinresistenz	9
2.1.3.1	Hepatische Glukoseproduktion	9
2.1.3.2	Glukoseaufnahme im Muskel	9
2.1.3.3	Insulinresistenz der Zelle	10
2.1.3.4	Weitere meist erworbene Faktoren der Insulinresistenz	10
2.1.3.4.1	Alter	11
2.1.3.4.2	Adipositas	11
2.1.3.4.3	Körperliche Aktivität	12
2.1.3.4.4	Hypertonie und Rauchen	13
2.1.3.4.5	Metabolisches Syndrom	13
2.1.4	Gestationsdiabetes	15
2.2	Diagnose	16
2.2.1	Symptome	16
2.2.2	Laboruntersuchungen	17
2.2.2.1	Bestimmung der Blutglukose	17
2.2.2.2	oraler Glukosetoleranztest	19
2.2.2.3	Bestimmung der Insulinresistenz	19
2.2.2.4	HbA1c	20
2.2.2.5	Fruktosamin	21
2.2.2.6	Proinsulin und C-Peptid	22
2.3	Komplikationen	23
2.3.1	Akutkomplikationen	23

2.3.1.1	Coma diabeticum	23
2.3.1.2	Hypoglykämie	23
2.3.2	Spätkomplikationen	24
2.3.2.1	mikrovaskuläre Komplikationen	26
2.3.2.1.1	Neuropathie	26
2.3.2.1.2	Retinopathie	28
2.3.2.1.3	Nephropathie	31
2.3.2.2	makrovaskuläre Komplikationen	33
2.3.2.3	diabetisches Fußsyndrom	39
2.4	Leitliniengerechte Therapie	41
2.4.1	Ernährung und Bewegung	42
2.4.2	orale Antidiabetika	42
2.4.2.1	α -Glukosidase-Hemmer	43
2.4.2.2	Metformin	43
2.4.2.3	Glitazone	44
2.4.2.4	Sulfonylharnstoffe	44
2.4.2.5	Glinide	45
2.4.2.6	Glukagon-like Peptide-1-Analoga	45
2.4.2.7	Gliptine	46
2.4.3	Insulintherapie	46
2.4.3.1	Kombination von OAD mit einem Insulin	47
2.4.3.2	Insulinmonotherapie	47
2.4.3.2.1	Konventionelle Insulintherapie	47
2.4.3.2.2	Intensivierte Insulintherapie	48
2.4.3.3	Insulinanaloga	49
2.4.3.4	Nebenwirkungen der Insulintherapie	49
2.4.4	antihypertensive Therapie	49
2.4.5	lipidsenkende Therapie	50
2.4.6	weitere Therapiemöglichkeiten	52
3	Material und Methoden	53
3.1	Patienten	53
3.1.1	Rekrutierung	53
3.2	Endo-PAT2000	55
3.2.1	Untersuchungsablauf	56

3.2.2	Analyse der Untersuchung.....	57
3.3	Laboruntersuchungen	61
3.3.1	Zuckerbelastungstest.....	61
3.3.2	Routinelabor.....	61
3.3.2.1	Untersuchungen im Forschungslabor.....	62
3.3.2.1.1	Endotheliale Progenitorzellen	62
3.3.2.1.2	Mikropartikelprobe.....	63
3.4	EKG	64
3.5	Carotissonografie.....	65
3.5.1	IMT und Plaquestatus	65
3.6	Ankle-Brachial-Index.....	68
3.6.1	Untersuchungsablauf	68
3.6.2	Interpretation.....	68
4	Ergebnisse	69
4.1	Geschlechtsverteilung, Alter, Größe und Gewicht.....	69
4.2	Diabetesdauer und Alter bei Erstmanifestation.....	70
4.3	Waist-to-Hip-Ratio	71
4.4	Blutdruck	72
4.5	Familienanamnese	74
4.6	Raucherstatus	74
4.7	Körperliche Aktivität	75
4.8	Sokolov-Lyon-Index	75
4.9	HbA1c, Plasmaglukose und Insulinspiegel	76
4.10	Lipidstatus	79
4.11	Harnalbumin, Leber- und Nierenparameter	82
4.12	IMT und Plaquestatus	83
4.13	Ankle-Brachial-Index.....	84
4.14	Augmentation Index und Reactive Hyperemia Index	85
4.15	Endotheliale Progenitorzellen.....	87
5	Diskussion	88
5.1	Geschlechtsverteilung, Alter, BMI und Manifestationsalter	88
5.2	Anamnese	89
5.3	HbA1c und Plasmaglukosewerte	89
5.4	Blutdruck und LDL-Cholesterin	89

5.5	IMT, AI und RHI.....	90
5.6	Endotheliale Progenitorzellen.....	90
5.7	Zusammenfassung.....	91
	Literaturverzeichnis	92
	Lebenslauf.....	100

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Struktur des Insulins.....	7
Abb. 2: Pathophysiologie der Insulinsekretion beim Typ 2-Diabetes mellitus.....	8
Abb. 3: Fettverteilungstypen.....	12
Abb. 4: Pathogenese diabetischer Spätkomplikationen.....	26
Abb. 5: Durchführung des Stimmgabeltests am Großzehengrundgelenk.....	27
Abb. 6: Prävalenz diabetischer Augenhintergrundveränderungen.....	28
Abb. 7: Diabetische Retinopathie mit Punkt- und Fleckblutungen.....	30
Abb. 8: Proliferative diabetische Retinopathie mit Glaskörperblutungen.....	30
Abb. 9: Diabetische Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson.....	32
Abb. 10: Diabetische Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson.....	32
Abb. 11: Die Mobilisierung der EPCs aus dem Knochenmark.....	37
Abb. 12: EPCs als Bestandteil bei der Reparatur von Gefäßschäden.....	38
Abb. 13: Ziele bei der Therapie des Diabetes mellitus.....	41
Abb. 14: Schema der antihypertensiven Therapie bei Diabetes mellitus.....	50
Abb. 15: Endo-PAT2000.....	55
Abb. 16: Durchführung der Untersuchung mit Endo-PAT2000.....	55
Abb. 17: Funktion der pneumatischen Fingerbiosensoren.....	56
Abb. 18: Angebrachter Zeigefingersensor.....	57
Abb. 19: Normale Endothelfunktion.....	58
Abb. 20: Normale Endothelfunktion mit automatischer Analyse.....	58
Abb. 21: Endotheldysfunktion.....	59
Abb. 22: Endotheldysfunktion mit automatischer Analyse.....	59
Abb. 23: Augmentation Index.....	60
Abb. 24: Eppendorf Centrifuge 5415R.....	63
Abb. 25: Positiver Sokolov Lyon Index bei Linksherzhypertrophie.....	64
Abb. 26: Acuson Cypress.....	65
Abb. 27: Automatische Analyse der Messergebnisse.....	65
Abb. 28: Messung der IMT unterhalb des Bulbus.....	66
Abb. 29: Messdatenmaske.....	67
Abb. 30: Gewichtsveränderung der einzelnen Patienten.....	70
Abb. 31: Diabetesdauer der einzelnen Studienteilnehmer.....	71

Abb. 32: Alter der Patienten bei der Erstdiagnose.....	71
Abb. 33: Darstellung des Bauch- und Hüftumfanges.....	72
Abb. 34: Blutdruck bei der Erstvisite.....	72
Abb. 35: Blutdruck bei der Reevaluierung nach drei Monaten.....	73
Abb. 36: Diabetische und kardiovaskuläre Familienanamnese	74
Abb. 37: Packyears der vier Raucher	75
Abb. 38: HbA1c bei Erstvisite und nach drei Monaten.....	76
Abb. 39: Plasmaglukosewerte der Patienten i.R. des oGTT bei Erstvisite	77
Abb. 40: Plasmaglukosewerte i.R. des oGTT bei Reevaluierung	78
Abb. 41: Insulinspiegel der Studienteilnehmer.....	79
Abb. 42: Lipidstatus bei Erstvisite.....	80
Abb. 43: Darstellung des LDL-Cholesterins.....	81
Abb. 44: Lipoproteinspiegel bei Erstvisite	82
Abb. 45: IMT der rechten und linken Seite	83
Abb. 46: B-Score-Verteilung der Arteria carotis rechts und links	84
Abb. 47: ABI rechts und links.....	85
Abb. 48: Darstellung von AI und RHI bei Erstvisite.....	85
Abb. 49: Darstellung von AI und RHI bei Reevaluation	86
Abb. 50: Anzahl der endothelialen Progenitorzellen	87

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Die neue Klassifikation des Diabetes mellitus	2
Tab. 2: Einteilung des Diabetes nach dem klinischen Schweregrad	2
Tab. 3: Gewichtsklassifikation und Risiko für Komorbiditäten bei Erwachsenen	11
Tab. 4: Kriterien für die Definition des metabolischen Syndroms	14
Tab. 5: Richtwerte zur Diagnostik für Diabetes mellitus	17
Tab. 6: Diagnosekriterien des Diabetes mellitus nach ADA.....	18
Tab. 7: Diagnostische Kriterien für Diabetes mellitus und Prädiabetes	18
Tab. 8: Zusammenhang zwischen HbA1c und Plasmaglukosekonzentration.....	21
Tab. 9: Einteilung der diabetischen Retino- und Makulopathie.....	30
Tab. 10: Stadien der diabetischen Nephropathie.....	33
Tab. 11: Physiologische und pathologische Umstände beeinflussen die Anzahl der zirkulierenden EPCs	38
Tab. 12: Differentialdiagnostische Überlegungen zwischen neuropathischen und ischämischen Fuß	39
Tab. 13: Einteilung des diabetischen Fußsyndroms nach Wagner.....	40
Tab. 14: Indikation zur lipidsenkenden Therapie	51
Tab. 15: Therapieziele nach dem Österreichischen Cholesterinkonsensus	51
Tab. 16: Durchgeführte Laboruntersuchungen	62
Tab. 17: Einteilung der Gefäßwandveränderungen nach dem B-Score	67
Tab. 18: Nieren- und Leberparameter sowie Harnalbumin bei Erstvisite.....	82

Abkürzungsverzeichnis

ABI	Ankle Brachial Index
ACAPS	Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study
ACC	Arteria Carotis Communis
ACE	Angiotensin-Converting Enzyme
ACE	Arteria Carotis Externa
ACI	Arteria Carotis Interna
ADA	American Diabetes Association
AGE	Advanced Glycation End Products
AI	Augmentation Index
ALT	Alanin-Aminotransferase
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
ATP III	Adult Treatment Panel III
AVK	Arterielle Verschlusskrankheit
BMI	Body-Mass-Index
BZ	Blutzucker
bzw.	beziehungsweise
Ca ²⁺	Calcium
cm	Zentimeter
D. m.	Diabetes mellitus
DFS	diabetisches Fußsyndrom
dh	das heißt
dl	Deziliter
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase 4
eNOS	endotheliale NO-Synthase
EPCs	endotheliale Progenitorzellen
FACS	Fluorescence Activated Cell Sorter
FcR	Fc-Rezeptor
G[M]-CSF	Granulozyten-[Makrophagen]-koloniestimulierender Faktor
GAD	Glutamic Acid Decarboxylase

GDM	Gestationsdiabetes
GIP	Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide
GLP-1	Glukagon-like Peptide-1
GLUT	Glukosetransporter
Hb	Hämoglobin
HDL	High Density Lipoprotein
HOMA	Homeostasis Model Assessment
HWZ	Halbwertszeit
I.E.	Internationale Einheit
i.R.	im Rahmen
IFG	gestörter Nüchternblutzucker
Ig	Immunglobulin
IGT	Gestörte Glukosetoleranz
IMT	Intima-Media-Dicke
IRMAs	intraretinale mikrovaskuläre Anomalien
IRS-1	Insulin Receptor Substrate-1
K+	Kalium
KDR	Kinase Insert Domain Receptor
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoprotein
LP (a)	Lipoprotein (a)
lt.	laut
m	Meter
MAC	Membrane Attack Complex
MeRIA	Metaanalysis Risk of Improvement under Acarbose
mg	Miligramm
min	Minuten
mind.	mindestens
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young

mV	Millivolt
N.	Nerv
NaCl	Natriumchlorid
NCEP	National Cholesterol Education Program
NDDG	National Diabetes Data Group
NGF	Nerve Growth Factor
NINS	Niereninsuffizienz
NO	Stickstoffmonoxid
NT-pro BNP	N-terminales Pro Brain Natriuretic Peptide
Nü-BZ	Nüchternblutzucker
NYHA	New York Heart Association
OAD	orale Antidiabetika
ÖDG	Österreichische Diabetes Gesellschaft
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
PAT	peripherer arterieller Gefäßtonus
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDGF AB	Platelet Derived Growth Factor AB
PECAM-1	Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule
PKC β II	Proteinkinase C β II
PNP	Polyneuropathie
PPAR- γ	Peroxisomen-Proliferator-aktivierter Rezeptor Gamma
py	Packungsjahre
RAGE	Rezeptor für Advanced Glycation End Products
rpm	Umdrehungen pro Minute
RHI	Reactive Hyperemia Index
RR	Blutdruck
SH	Sulfonylharnstoff
TG	Triglyzeride
TGF- β	Transforming Growth Factor β
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor-Alpha
u. a.	und andere
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study

ULN	Upper Limit of Normal
va.	vor allem
VE Cadherin	Vascular Endothelial Cadherin
VEGF	Vascular Endothelial growth factor
VEGFR-2	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2
Vit D	Vitamin D
VLDL	Very low Density Lipoprotein
vWF	von Willebrand Faktor
W/H	Waist-to-Hip-Ratio
WHO	Weltgesundheitsorganisation
zB	zum Beispiel
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter

1 EINLEITUNG

1.1 Definition

Der Diabetes mellitus ist definiert als eine chronische Stoffwechselstörung mit genetischem Hintergrund [3, 4]. Die dabei entstehende Hyperglykämie beruht entweder auf einer defekten Insulinsekretion oder defekten Insulinwirkung [3-5], auf einer Glukoseverwertungsstörung oder auf einer gesteigerten Glukoseproduktion [5]. Wird die Nierenschwelle für Glukose überschritten kommt es durch die Glukosurie und den osmotischen Effekt zur Polyurie. Daher rührt auch die Bezeichnung „honigsüßer Durchfluss“ [4].

1.2 Klassifikation

Im Jahr 1997 wurde von einem internationalen Expertenkomitee im Auftrag der American Diabetes Association (ADA) eine neue bis heute gültige Klassifikation des Diabetes mellitus erarbeitet [6] (Tabelle 1), welche auch von der WHO übernommen worden ist [4]. Somit wurde die erste bis dahin international gültige Klassifikation der National Diabetes Data Group (NDDG) aus dem Jahre 1979 abgelöst.

Die Klassifikation basiert nicht mehr auf Faktoren wie Erkrankungsalter oder Insulinabhängigkeit, hingegen wird die Ätiologie bzw. Pathophysiologie stärker berücksichtigt. Neben der Diabetesvorstufe, der gestörten Glukosetoleranz (Impaired glucose tolerance, IGT), wird auch der Begriff des gestörten Nüchternblutzuckers (Impaired Fasting Glycaemia, IFG) eingeführt [7].

Ätiologische Klassifikation des Diabetes mellitus

Typ-1-Diabetes

- a) Immunvermittelt
- b) Idiopathisch

Typ-2-Diabetes

Andere spezifische Typen

- A. Genetische Defekte der Betazelle
 - Chromosom 12, HNF-1 α (früher MODY 3)
 - Chromosom 7, Glukokinase (früher MODY 2)
 - Chromosom 20, HNF-4 α (früher MODY 1)
 - Mitochondriale DNA
- B. Genetische Defekte der Insulinsekretion
 - Typ-A-Insulinresistenz
 - Leprechaunismus
 - Lipotrophischer Diabetes u.a.
- C. Erkrankung des exokrinen Pankreas
 - Pankreatitis
 - Trauma/Pankreatektomie
 - Neoplasie
 - Zystische Fibrose
 - Hämochromatose
 - Fibrokalkuläre Pankreatitis u.a.
- D. Endokrinopathien
 - Hyperthyreose
 - Akromegalie
 - Phäochromozytom
 - Glukagonom
 - Cushing-Syndrom
 - Primärer Hyperaldosteronismus (mit

Hypokaliämie)

- Somatostatinom u.a.

E. Medikamente oder Chemikalien

- Nikotinsäure
- Thiaziddiuretika
- Glukokortikoide
- Vacor
- Pentamidin u. a.

F. - Infektionen

- Kongenitale Röteln
- Zytomegalie-Virusinfektionen u. a.

G. Ungewöhnliche Formen des immunvermittelten Diabetes

- „Stiff-Man“-Syndrom
- Antiinsulinrezeptor-Antikörper-Syndrom u.a.

H. Andere genetische Syndrome, die mit Diabetes assoziiert sind

- Diabetes insipidus, Diabetes mellitus, Atrophie des N. opticus und Taubheit (DIDMOAD)
- Down-Syndrom
- Klinefelter-Syndrom
- Turner-Syndrom, Friedreich-Ataxie, Chorea Huntington, myotone Dystrophie u. a.

Gestationsdiabetes (GDM)

Tabelle 1: Die neue Klassifikation des Diabetes mellitus nach den Empfehlungen des Expert Committee (1997) [6]

Der Typ 1-Diabetes führt über eine β -Zelldestruktion zum absoluten Mangel an Insulin. Beim Typ 2-Diabetiker liegt hingegen eine Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel oder ein sekretorischer Defekt mit Insulinresistenz pathophysiologisch zugrunde. Der Vorgang der Zerstörung der β -Zellen ist als irreversibel anzusehen, während die Insulinresistenz des Typ 2-Diabetes als wenigstens teilweise reversibel gilt.

Es kann auch eine Einteilung nach dem klinischen Schweregrad gemäß der WHO-Richtlinien erfolgen.

Klassifikation nach dem klinischen Schweregrad

IGT	Impaired glucose tolerance = gestörte Glukosetoleranz
NIR	Non-insulin requiring = nicht-Insulin-abhängig (Typ 2-Diabetiker)
IRC	Insulin requiring for control (Typ 2-Diabetiker, die orale Antidiabetika und Insulin benötigen)
IRS	Insulin requiring for survival (Typ 1-Diabetiker und Typ 2-Diabetiker ohne eigene Insulinproduktion)

Tabelle 2: Einteilung des Diabetes nach dem klinischen Schweregrad lt. WHO (2000) [3]

Das Ausmaß der Hyperglykämie kann über die Zeit gesehen je nach Ausdehnung des zugrundeliegenden pathologischen Prozesses innerhalb eines einzelnen Diabetes-Typs stark variieren [8].

Bei vielen Typ 2-Diabetikern kann dank Gewichtsreduktion durch körperliche Aktivität und Ernährungsumstellung eine gute oder sogar normale Blutzuckereinstellung ohne Insulintherapie erreicht werden und auch der Verbrauch an oralen Antidiabetika erheblich gesenkt werden. Dies schlägt sich nicht nur in körperlichen Wohlbefinden positiv zu Buche, sondern ist auch volkswirtschaftlich günstiger. Andere Diabetiker benötigen für eine zufriedenstellende Einstellung zusätzlich Insulin, würden aber aufgrund einer ausreichenden Restsekretion überleben. Lediglich bei exzessiven Betazellverlust und somit erheblich reduzierter endogener Insulinsekretion, wie beim Typ 1-Diabetiker, wird eine exogene Insulinzufuhr zum Überleben benötigt.

Die Höhe des Blutzuckers gibt keinen Hinweis auf Ätiologie oder Schweregrad der Erkrankung sondern ist ausschließlich ein Zeichen der Stoffwechselentgleisung [4].

1.3 Epidemiologie

Die Prognosen für die nächsten Jahre gehen von einer in der Prävalenz deutlich zunehmenden Diabetes-Epidemie aus. Der Diabetes mellitus zählt zu den häufigsten und aufgrund der Folgeerkrankungen auch zu den kostenintensivsten Krankheitsbildern. Weltweit ist eine Zunahme der Prävalenz zu beobachten und

dieses Problem ist nicht nur in den Industriestaaten anzutreffen, sondern verlagert sich auch zusehends auf die bevölkerungsreichen Entwicklungsländer. Die höchsten Diabetesprävalenzen findet man in China, Indien und den USA [9].

Im Jahr 1995 waren global betrachtet in etwa 135 Millionen Erwachsene an Diabetes erkrankt, wobei sich die Zahl bis 2025 auf 300 Millionen mehr als verdoppeln wird. Die Prävalenz von Diabetes mellitus betrug im Jahr 1995 schätzungsweise 4,0 % und wird bis 2025 auf 5,4 % ansteigen. [9] Zu beachten ist, dass die gravierende Zunahme fast ausschließlich durch ein vermehrtes Auftreten von Typ 2-Diabetes verursacht wird und die Dunkelziffer der nicht-diagnostizierten Diabetiker hoch ist [10]. Es wird vermutet, dass bis zu 50 % aller Diabetiker nicht diagnostiziert sind [11]. Amos und Kollegen reflektieren in ihrer Arbeit auch die Tatsache, dass 97 % der Diabetiker dem Typ 2 zuzurechnen sind [12].

1.3.1 Epidemiologie des Diabetes mellitus in Österreich

Die epidemiologischen Daten zum Diabetes mellitus in Österreich waren einst sehr rar, doch in den letzten Jahren hat man sehr viel Wert darauf gelegt, die Lücken zu füllen. Maßgeblich dazu beigetragen hat auch der Diabetesbericht aus dem Jahre 2004, der durch eine bessere epidemiologische Skizzierung der Diabeteslandschaft in Österreich charakterisiert ist.

Im Vergleich zu anderen Industriestaaten ist die angegebene Diabetesprävalenz in Österreich mit 2,1 % zwar gering, dennoch ist sie auch hierzulande im Steigen begriffen. Dabei sind Frauen von Diabetes mellitus etwas häufiger betroffen als Männer (2,3 % der Frauen, 2,0 % der Männer). Desweiteren wurde auch ein starkes Ost-West Gefälle mit starker Benachteiligung der ostösterreichischen Landesteile beobachtet. Wien, Niederösterreich und Burgenland liegen im Auftreten der Krankheit vorn (2,4 bis 3,0 %), während Kärnten, Tirol und Vorarlberg das geringste Auftreten von Diabetes aufweisen (1,1 bis 1,4 %). [13] Überdies hinaus scheinen auch soziale Faktoren eine Rolle bei der Entstehung von Diabetes mellitus zu spielen.

Laut einer neuesten Befragung durch Statistik Austria gaben 5,9 % der Österreicher an, an Diabetes mellitus zu leiden. Dabei sind die 15- bis 29-jährigen mit nur 0,6 % betroffen, während 12,9 % der 60- bis 74-jährigen und 21,2 % der über 75-jährigen in einem weit aus größerem Ausmaß betroffen sind. Auffallend sind auch hier die Benachteiligung der weiblichen Bevölkerung sowie das Ost-West-Gefälle. So leben in Wien 7,7 % der Diabetiker, in Tirol und Vorarlberg hingegen nur 4,6 %. [14]

47.190 Personen wurden im Jahr 2000 mit der Diagnose Diabetes mellitus stationär in österreichischen Krankenhäusern aufgenommen. Dabei waren etwa 2000 Frauen mehr betroffen als Männer. Weiters wurden im Jahr 2001 in Österreich 1.460 Verstorbene (895 Frauen, 565 Männer) mit der Todesursache Diabetes mellitus in der Todesstatistik registriert. Das entspricht 2,0 % der Gesamttodesfälle, 2,2 % der weiblichen und 1,6 % der männlichen Todesfälle. [15]

2 DIABETES MELLITUS TYP 2

Im Weiteren wird hier nur mehr auf den Typ 2-Diabetes mellitus genauer eingegangen, da diese Untergruppe auch bei der durchgeführten Studie im Mittelpunkt steht.

2.1 Ätiologie und Risikofaktoren

Der klinisch manifeste Typ 2-Diabetes mellitus beruht sowohl auf einer Insulinsekretionsstörung als auch auf der Insulinresistenz va. an Zielorganen wie Skelettmuskel, Leber und Fettgewebe [16]. Dabei hat neben erworbenen Grundlagen auch die Vererbung eine bedeutende Rolle für den Typ 2-Diabetes. Offenbar bedarf es einer komplexen Interaktion von verschiedenen Stoffwechsel- und Diabetesgenen, damit es zum Diabetesausbruch kommt. Zusätzliche verschiedene diabetogene Umweltfaktoren sind entscheidend für die Manifestation [17, 18]. Dazu zählen eine kalorienreiche ballaststoffarme Ernährung, eine mangelnde körperliche Bewegung und das daraus resultierende Übergewicht genauso wie Stress, Urbanisation und die Verwestlichung des Lebensstils [18].

Somit ist es auch verständlich, dass der Typ 2-Diabetes nicht streng den Mendel'schen Vererbungsregeln folgt, sondern vielmehr als eine multifaktorielle Erkrankung anzusehen ist. Unterschiede im Verlauf und im Ansprechen auf die Therapie sind dadurch erklärbar.

2.1.1 Genetik

Im Gegensatz zu früheren Annahmen ist für den Diabetes mellitus Typ 2 die genetische Grundlage sehr stark vorhanden. Jedoch ist davon auszugehen, dass nicht ein einzelnes „Diabetesgen“ dafür verantwortlich ist, sondern heterogene genetische Komponenten die Entwicklung des Typ 2-Diabetes fördern [17].

Für die multigenetische Ursache spricht die 70 – 90 %ige Konkordanz bei monozygoten Zwillingen im Gegensatz zu einer wesentlich niedrigeren, abnehmenden Konkordanz bei Verwandten ersten, zweiten oder dritten Grades.

In einer älteren britischen Zwillingsstudie war bei 48 von 53 Zwillingspaaren Diabetes mellitus Typ 2 bei beiden Geschwistern aufgetreten, obwohl die meisten dieser Zwillingspaare räumlich getrennt lebten und das Körpergewicht teilweise sehr unterschiedlich war [19].

Auch Hinweis für eine Vererbung ist die hohe Prävalenz in einzelnen Bevölkerungsgruppen, wie z. B. den Pima-Indianern.

So beträgt auch die Wahrscheinlichkeit bei Kindern eines Typ 2-diabetischen Elternteiles in manchen Studien bis zu 60 % später selbst an Diabetes Typ 2 zu erkranken. Leiden beide Elternteile an Typ 2-Diabetes, so entwickeln 70 – 80 % der Kinder ebenfalls einen Diabetes.

In der näheren Verwandtschaft von Typ 2-Diabetikern tritt diese Erkrankung deutlich häufiger auf als die normale Prävalenz es erwarten ließe.

Obwohl die Genetik bei der Entstehung des Typ 2-Diabetes mellitus starken Einfluss hat, hat sich die Suche nach bestimmten Genen oder Allelen bisher als sehr schwierig erwiesen. Dies läßt auch annehmen, dass die genetischen Grundlagen für einen Typ 2-Diabetes mellitus sehr inhomogen und vielfältig sind. Bisher wurden erst einige Gene identifiziert, die eventuell mit der Entstehung des Typ 2-Diabetes mellitus in Zusammenhang stehen könnten.

Am ehesten sind die Chromosomenabschnitte 12q, 20q, 1q, 8p und 3q mit Diabetes mellitus Typ 2 in Zusammenhang zu bringen [20]. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2003 von vier europäischen Genomstudien demaskierte Loci auf Abschnitten der Chromosomen 17p-q, 2p, 1p, 12q, 6q und 16p als jene mit dem wahrscheinlichsten Einfluss auf die Entstehung des Diabetes mellitus Typ 2. Die Region 17p11,2-q22 wurde dabei erstmals identifiziert. [21]

Das Gen für den Peroxisomproliferator-aktivierten Rezeptor Gamma (PPAR- γ), einen Steroidhormon-Rezeptor, wird stark in Zusammenhang mit Diabetes mellitus Typ 2 gebracht. Die Mutation dieses Gens kann zu Insulinresistenz, Diabetes und Hypertonie führen. [20]

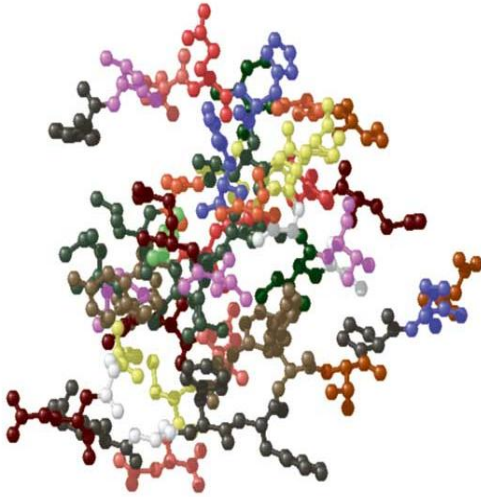


Abbildung 1: Struktur des Insulins [1]

Insulingenvariationen werden ebenso als Basis der genetischen Prädisposition für Diabetes mellitus Typ 2 in Betracht gezogen wie Variationen der Genabschnitte für verschiedene von den Adipozyten sezernierte Proteine wie Resistin, Adiponectin, Sekretin, Interleukin-6, Tumornekrosefaktor Alpha und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1, welche die Insulinsensitivität bzw. -wirkung beeinflussen [20, 22, 23].

Auch Veränderungen der Gene ATK2, Calpain 10, KCNJ11 und IRS-1 (Insulin Receptor Substrate-1) werden mit Diabetes mellitus Typ 2 in Verbindung gebracht [24].

Außerdem sind Umweltfaktoren wie Ernährung und körperliche Aktivität für das phänotypische Erscheinungsbild der Erkrankung verantwortlich. Erschwert wird das Ganze durch die Tatsache, dass sich der Gendefekt der Insulinsekretion oder -wirkung erst manifestieren kann, nachdem ein Umweltfaktor oder ein weiterer genetischer Defekt hinzukommt.

2.1.2 Insulinsekretionsstörung

Die meisten Typ 2-Diabetiker sind übergewichtig. Bei diesen Patienten tritt als erstes ein vermindertes Ansprechen der Zielgewebe auf Insulin auf (Insulinresistenz). Es folgt eine kompensatorisch vermehrte Insulinsekretion, um eine normale Glukosetoleranz gewährleisten zu können. Wenn die β -Zellen des Pankreas die notwendige Mehrsekretion nicht mehr aufrecht erhalten können, kommt es durch den

relativen Insulinmangel, bei messbarer Hyperinsulinämie, zur Störung der Glukosehomöostase und zum manifestem Diabetes mellitus mit erhöhten Blutzuckerwerten. Der Diabetes wird meist erst klinisch manifest, wenn bereits 60 – 80 % der β -Zellen zerstört sind. Bei schlanken Typ 2-Diabetikern kann auch zuerst eine Insulinsekretionsstörung vorliegen, wobei es erst in weiterer Folge zur gestörten Insulinresistenz kommen kann.

Bei Gesunden reagiert die β -Zelle auf hohe Blutglukosewerte mit einer biphasischen Insulinsekretion (Abbildung 3a). Die erste Phase dauert nach oraler Glukosezufuhr ungefähr 10 Minuten. Die zweite, verzögerte Phase der Sekretion hält entsprechend der Dauer der Hyperglykämie an. Bereits lange vor der klinischen Manifestation des Typ 2-Diabetes kann eine veränderte Kinetik der Insulinsekretion nachgewiesen werden. Dabei ist die Frühsekretion des Insulins als erstes gestört, obwohl insgesamt noch eine Hypersekretion besteht (Abbildung 3b). Der initiale steile Anstieg ist meist vermindert oder fehlend und es kommt lediglich zu einem langsamen, lang anhaltenden Anstieg des Insulinspiegels mit einem erhöhten und verlängerten Plateau der postprandialen Glukosekonzentration (Abbildung 3c).

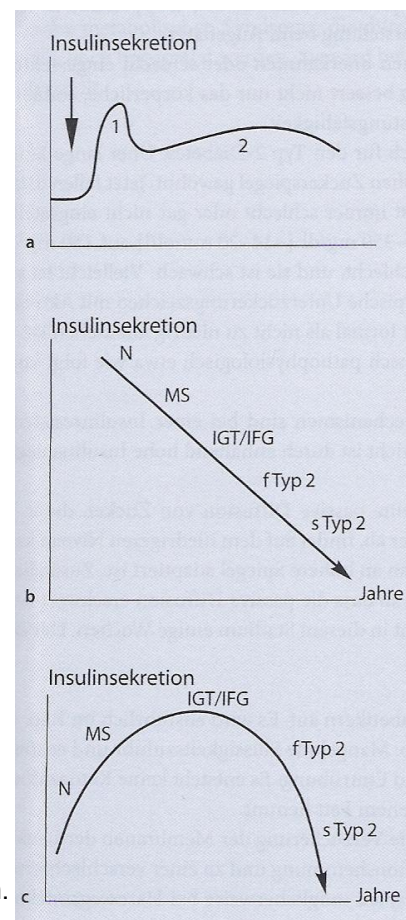
Abbildung 2: Pathophysiologie der Insulinsekretion beim Typ 2-Diabetes mellitus [25]

3a. Die physiologische biphasische Insulinsekretion nach Glukosestimulus hat eine frühe, kurze und heftige Insulinantwort sowie eine schwächere langanhaltende verzögerte Antwort.

3b. Die frühe Insulinantwort nimmt im Rahmen des Diabetes mellitus Typ 2 kontinuierlich ab.

N	Normalperson
MS	Metabolisches Syndrom
IGT	gestörte Glukosetoleranz
IFG	gestörte Nüchternglukose
f Typ 2	früher Diabetes mellitus Typ 2
s Typ 2	später Diabetes mellitus Typ 2

3c. Die späte Insulinantwort versucht, diesen Verlust zunächst durch eine kompensatorische Hyperinsulinämie auszugleichen, was ab der Phase der IGT/IFG nicht mehr gelingt. Der früh entdeckte Diabetes mellitus Typ 2 ist normo- bis hyperinsulinämisch.



Chronisch erhöhte Blutzuckerwerte führen auch zum Sensitivitätsverlust der β -Zellen auf Glukosereiz wobei diese nicht mehr adäquat Insulin sezernieren. Dies wird auch als Glukosetoxizität bezeichnet.

Erhöhte Spiegel von Triglyzeriden und freien Fettsäuren bei Typ 2-Diabetikern verschlechtern die Inselzellfunktion durch lipidtoxische Effekte. Eine bessere Diabeteseinstellung verbessert die Inselzellfunktion.

2.1.3 Insulinresistenz

Die verminderte Empfindlichkeit auf Insulin im peripheren Gewebe wird als Insulinresistenz bezeichnet. Die Zellen reagieren dabei nicht mehr physiologisch auf das vorhandene Insulin. Dieser Zustand hat in der Leber und im Muskel unterschiedliche Auswirkungen.

2.1.3.1 Hepatische Glukoseproduktion

Die Glukoseproduktion der Leber wird durch Insulin gesteuert, indem eine Überproduktion gehemmt wird. Bei Typ 2-Diabetes findet diese Hemmung aufgrund der Insulinresistenz der Leberzellen in vermindertem Ausmaß statt. Somit wird vor allem im Nüchternzustand trotz erhöhter Insulinspiegel vermehrt Glukose gebildet. Hieraus erklärt sich auch die erhöhte Nüchternblutglukose des Typ 2-Diabetikers. Außerdem wird die postprandiale Glukoseproduktion ungenügend gehemmt und die durch die Insulinresistenz erhöhten freien Fettsäuren stimulieren zusätzlich die hepatische Glukoseproduktion.

2.1.3.2 Glukoseaufnahme im Muskel

Nach oraler Glukosezufuhr kommt es zur Erhöhung der Blutglukose, die wiederum eine Steigerung der Insulinsekretion bewirkt. Die Insulinresistenz bei Typ 2-Diabetes mellitus einerseits, andererseits die gestörte β -Zellfunktion führen zu einer verringerten Glukoseaufnahme im Muskel, was in einem postprandialen Blutglukoseanstieg resultiert.

Auch hier haben die freien Fettsäuren einen negativen Einfluss, da sie durch kompetitive Mechanismen die Glukoseaufnahme und –utilisation im Muskel senken.

2.1.3.3 Insulinresistenz der Zelle

Insulin bindet an spezifischen Insulinrezeptoren an der Zelloberfläche. Die aktivierten Rezeptoren lösen eine intrazelluläre Signalkaskade aus, an deren Ende neben einer Beeinflussung des intrazellulären Glukosestoffwechsels auch Glukosetransporter aktiviert werden. Diese wandern an die Zelloberfläche und ermöglichen somit den Glukoseeinstrom.

Die Anzahl der Insulinrezeptoren ist bei den meisten Typ 2-Diabetikern vermindert. Aber nur in wenigen Fällen konnte ein bestimmter genetischer Defekt zugeordnet werden. Daneben gibt es Hinweise auf eine gestörte Glukosetransportersynthese. Weiters werden Postrezeptordefekte vermutet, die die intrazelluläre Signalübertragung betreffen [16].

Auch Inflammationsprozesse und inflammatorische Zytokine wie der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) scheinen bei der Insulinresistenz Einfluss zu nehmen. Auch das Hormon Leptin, welches im Fettgewebe produziert wird, findet man bei Übergewichtigen in erhöhter Konzentration vor und wird als Mediator diskutiert. In einem Versuch mit Ratten wurde das Fettzellhormon Resistin beschrieben, das eventuell eine Verbindung zwischen Übergewicht und Diabetes mellitus darstellen könnte [26].

Untersuchungen auf zellulärer Ebene stellen heute einen Forschungsschwerpunkt dar, da man sich hier die Basis für neue Therapieansätze erhofft.

2.1.3.4 Weitere meist erworbene Faktoren der Insulinresistenz

Die Genetik bildet die Basis für die Insulinresistenz des Typ 2-Diabetes mellitus. Zusätzlich nehmen aber auch zahlreiche andere Faktoren Einfluss und können eine Insulinresistenz entweder verstärken oder gar selbst auslösen.

2.1.3.4.1 *Alter*

Einen gravierenden Risikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 stellt das Lebensalter dar. Dieser Tatsache wird auch der gebräuchliche Trivialname des Typ 2-Diabetes „Altersdiabetes“ gerecht. In vielen epidemiologischen Studien konnte gezeigt werden, dass mit zunehmendem Alter die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 in nahezu allen Bevölkerungsgruppen steigt [27-29].

2.1.3.4.2 *Adipositas*

Übergewicht und Adipositas stehen mit erhöhter Morbidität und Mortalität in Zusammenhang. Von Adipositas spricht man bei einem Body-Mass-Index (BMI) von größer oder gleich 30,0 kg/m². Der BMI ist definiert als der Quotient aus Körpergewicht in kg und Körpergröße in m zum Quadrat.

$$\text{BMI} = \frac{\text{Masse [kg]}}{\text{Größe}^2 [\text{m}^2]}$$

Die Tabelle zeigt die genaue Gewichtsklassifikation laut WHO und das damit korrelierende Risiko für Komorbiditäten [30] (Tabelle 3).

Klassifikation	BMI (kg/m ²)	Risiko für Komorbiditäten
Untergewicht	< 18,5	niedrig
Normalgewicht	18,5 – 24,9	durchschnittlich
Übergewicht	≥ 25	
Präadipositas	25,0 - 29,9	erhöht
Adipositas Grad I	30,0 – 34,9	moderat
Adipositas Grad II	35,0 – 39,9	hoch
Adipositas Grad III	≥ 40,0	sehr hoch

Tabelle 3: Gewichtsklassifikation und Risiko für Komorbiditäten bei Erwachsenen [30]

Bei der Einteilung der Adipositas nach dem BMI wird aber keinesfalls die Körperzusammensetzung bzw. Fettverteilung innerhalb des Körpers berücksichtigt. Bereits vor einigen Jahrzehnten stellte man fest, dass Komplikationen der Adipositas vor allem bei Personen mit androider Fettverteilung anzutreffen sind. Hierbei finden sich die Fetteinlagerungen vorwiegend in der oberen Körperhälfte – vornehmlich bei Männern. Im Gegensatz dazu sind Personen mit gynoider Fettverteilung um den Pobereich im Bezug auf die Komplikationen etwas bevorzugt [31].

Apfel-Typ	Birnen-Typ
bauchbetont	hüftbetont
(androider Typ)	(gynoider Typ)

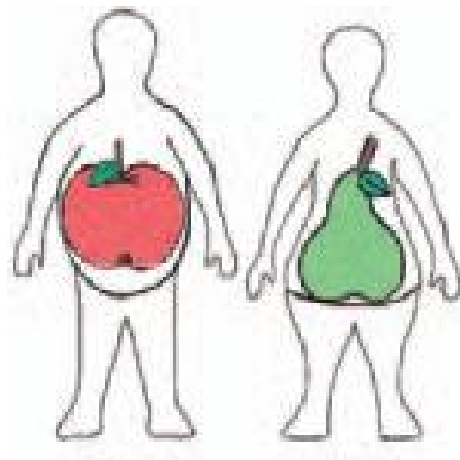


Abbildung 3: Fettverteilungstypen [2]

Um das Ausmaß an viszeraler Fettmasse festzustellen, misst man heutzutage entweder den Bauchumfang oder ermittelt das Verhältnis aus Bauch- zu Hüftumfang, die sogenannte Waist-to-Hip-Ratio.

Der negative Einfluss einer erhöhten Körperfettmasse auf die Insulinempfindlichkeit wurde schon öfters nachgewiesen. Somit besteht ein Zusammenhang zwischen verschiedenen Insulinzielgeweben, dem Fettgewebe bzw. der Adipositas.

2.1.3.4.3 Körperliche Aktivität

Es ist unumstritten, dass Bewegungsmangel die Insulinresistenz verstärkt. Die Pathogenese, über die eine verminderte körperliche Aktivität zu einer Insulinresistenzverstärkung führen kann, ist jedoch noch nicht vollständig geklärt. Es wird vermutet, dass bei körperlicher Inaktivität zum einen Glukosetransporter in geringerer Anzahl gebildet werden und zum anderen auch eine veränderte Expression von Elementen der Insulinsignaltransduktion stattfindet. Auch die muskuläre Durchblutung ist verringert und die intramyozelluläre Fettspeicherung erhöht.

In einer Untersuchung konnte gezeigt werden, dass es zwischen sitzenden Tätigkeiten, insbesondere Fernsehen, und dem Risiko für Typ 2-Diabetes und Adipositas einen starken Zusammenhang gibt. Beide Risiken nehmen parallel mit dem steigenden Fernsehkonsum zu. Es wurde auch gezeigt, dass leichte Tätigkeiten wie Gehen bereits eine Risikoreduktion bewirken. Durch die Ergebnisse der Untersuchung schätzt man, dass etwa 43 % der Diabetes Typ 2- und 30 % der Adipositasfälle durch einen aktiveren Lebensstil mit mindestens 30minütigem schnellen Gehen pro Tag und maximal zehn Stunden Fernsehen pro Woche verhindert werden könnten. [32]

2.1.3.4.4 *Hypertonie und Rauchen*

Auch bei Patienten mit essentieller Hypertonie sowie bei Rauchern [33] tritt eine erhöhte Insulinresistenz auf.

2.1.3.4.5 *Metabolisches Syndrom*

Als „metabolisches Syndrom“ wird das gemeinsame Auftreten von Adipositas, arterieller Hypertonie, Dyslipoproteinämie und einem gestörten Glukosemetabolismus bezeichnet. Als Synonyme werden auch die Begriffe „Wohlstandssyndrom“, „Syndrom X“, „Insulinresistenzsyndrom“ oder „tödliches Quartett“ verwendet.

Das metabolische Syndrom ist aber nicht nur ein wichtiger Risikofaktor für einen Diabetes mellitus Typ 2 sondern insbesondere für Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Es gibt derzeit mehrere mögliche Definitionen des metabolischen Syndroms, wobei sich die Kriterien nach NCEP ATP III (Adult Treatment Panel III des National Cholesterol Education Program) bewährt haben (Tabelle 4).

Definition des metabolischen Syndroms
NCEP ATP III (2002)
• Abdominelle Adipositas mit folgendem Bauchumfang: ♂ > 102 cm, ♀ > 88 cm • Plasmatriglyzeride > 150 mg/dl oder > 1,7 mmol/l • HDL-Cholesterin: ♂ < 40 mg/dl oder 1,0 mmol/l, ♀ < 50 mg/dl oder 1,3 mmol/l • Erhöhter Blutdruck (RR > 130/85 mmHg) • Nüchternblutglukose > 110 mg/dl

Tabelle 4: Kriterien für die Definition des metabolischen Syndroms

Die Säulen des metabolischen Syndroms sind sowohl eine hepatische und periphere Insulinresistenz sowie eine daraus resultierende Hyperinsulinämie, wobei die dafür verantwortlichen Defekte bis heute noch nicht bekannt sind.

Auch ansonsten gesunde Adipöse können von einer Insulinresistenz und Hyperinsulinämie betroffen sein. Ausschlaggebend sind dabei die vermehrten viszeralen Fetteinlagerungen. Der stammbetonte, androide "Apfeltyp" ist gegenüber dem gynoiden Typ stark benachteiligt und hat somit ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse.

Insbesondere ein vermehrtes viszerale Körperfettdepot führt durch die hohe Lipolyseaktivität zum Anstieg der freien Fettsäuren im Plasma. Damit wird die hepatische VLDL-Produktion gesteigert, während es zur Abnahme des HDL-Cholesterins kommt. Es finden sich auch vermehrt kleine, dichte LDL-Partikel, die besonders atherogen sind. [26, 31, 34]

Nicht zur Diagnose des metabolischen Syndroms herangezogen, aber typisch für dieses sind ein proinflammatorischer und prothrombotischer Zustand sowie oxidativer Stress. Einen wesentlichen Einfluss auf die Entstehung des metabolischen Syndroms scheint auch die Genetik zu haben. [34]

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit metabolischem Syndrom ein viel höheres Risiko haben, einen Typ 2-Diabetes mellitus zu entwickeln [35].

2.1.4 Gestationsdiabetes

Als Gestationsdiabetes wird eine in der Schwangerschaft erstmals auftretende oder diagnostizierte Kohlenhydratstoffwechselstörung bezeichnet. In Österreich gehört ein generelles Screening aller Schwangeren in der 24. bis 28 Schwangerschaftswoche mittels eines oralen Glukosetoleranztests (oGTT) zur Mutter-Kind-Pass-Untersuchung.

Physiologischerweise kommt es im zweiten Trimenon der Schwangerschaft zu einer hormonellen Umstellung mit Verminderung der Insulinsensitivität von 30 bis 50 %. Dies begründet auch die pathophysiologische und klinische Ähnlichkeit des Gestationsdiabetes mit dem Diabetes mellitus Typ 2 [36].

Gestationsdiabetikerinnen haben ein erhöhtes Risiko im Lauf ihres Lebens einen Typ 2-Diabetes mellitus zu entwickeln. Dabei tritt die Diabeteserkrankung innerhalb der ersten fünf Jahre nach der Entbindung am häufigsten auf [37].

2.2 Diagnose

Meist entwickelt sich der Typ 2-Diabetes mellitus schleichend und die Patienten sind zumindest die letzten fünf Jahre trotz beginnender Erkrankung asymptomatisch [38, 39]. Dadurch bleibt die Erkrankung auch lange unbemerkt und oft führen erst erhöhte Blutzucker- oder Harnzuckerwerte bei einer Routineuntersuchung oder manifeste Spätkomplikationen zur Diagnose. Ein allgemeines Screening besonders bei Hochrisikopatienten mit Fettsucht, Hyperlipidämie und Hypertonie oder Diabeteskomplikationen wie Retinopathien und kardiovaskulären Erkrankungen ist daher zu empfehlen [40]. Auch die Anamnese mit besonderem Augenmerk auf familiäre Belastungen und Komplikationen während der Schwangerschaft (Gestationsdiabetes, Makrosomie) sollte nicht außer Acht gelassen werden.

2.2.1 Symptome

Meist treten während der Krankheitsentstehung nur unspezifische Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Leistungsminderung auf [3].

Im Initialstadium des Typ 2-Diabetes mellitus können auch Heißhungerattacken, Schweißausbrüche und Kopfschmerzen, bedingt durch den Hyperinsulinismus bei passagerer Hypoglykämie, einen Hinweis geben. Infolge von Hyperglykämie und Glukosurie mit osmotischer Diurese kann es weiters zur Polyurie mit folgendem Durstgefühl, Polydipsie und zunehmenden Gewichtsverlust kommen. Bei Letzterem ist differentialdiagnostisch eine Tumorentstehung auszuschließen. Es kann auch zu Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt kommen. Dabei sind Sehstörungen durch den wechselnden Turgor der Augenlinse sowie nächtliche Wadenkrämpfe und Herzrhythmusstörungen typisch. Weitere seltene unspezifische Symptome sind verschiedene Hauterscheinungen wie Pruritus, bakterielle und mykotische Hautinfektionen (Furunkulose, Candidamykose), Rubeosis diabetica, auch als diabetische Gesichtsröte bezeichnet und Necrobiosis lipoidica, welche meist an den Unterschenkeln als braunrote Herde mit möglichen Ulzerationen sichtbar sind. Auch Potenzstörungen und ein Ausbleiben der Menstruationsblutung sind möglich. [3]

2.2.2 Laboruntersuchungen

Der wichtigste diagnostische Parameter der Diabeteserkrankung ist die Bestimmung des Blutzuckers (BZ) und hierbei zunächst der Nüchternplasmaglukose. Desweiteren wird der orale Glukosetoleranztest (oGTT), ein Belastungstest mit 75 g Glukose, häufig angewendet.

2.2.2.1 Bestimmung der Blutglukose

Bei asymptomatischen Personen ist eine einmal gemessene abnorme Blutglukosekonzentration nicht ausreichend um einen Diabetes zu diagnostizieren. Gleichzeitig ist auch eine gemessene Hyperglykämie, die während entzündlicher oder konsumierender Erkrankungen, Traumen oder in Stresssituationen auftritt, kein Diagnosekriterium. In dieser Situation muß man zusätzlich mindestens einen weiteren Blutzuckertest durchführen, um zur Diagnose zu gelangen. [41]

Von Diabetes mellitus spricht man bei einer Plasmaglukosekonzentration im nüchternen Zustand ≥ 126 mg/dl. Die Normoglykämie ist charakterisiert durch Werte < 110 mg/dl. Der Graubereich dazwischen wird als sogenannter „Prädiabetes“ bezeichnet.

	Plasmaglukose		Vollblutglukose			
	venös		venös		kapillär	
	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l
Diabetes mellitus						
2 Stunden nach 75g oGTT	≥ 200	$\geq 11,1$	≥ 180	$\geq 10,0$	≥ 200	$\geq 11,1$
Nüchternglukose	≥ 126	$\geq 7,0$	≥ 110	$\geq 6,1$	≥ 110	$\geq 6,1$
Gestörte Glukosetoleranz (IGT)						
2 Stunden nach 75g oGTT	≥ 140	$\geq 7,8$	≥ 120	$\geq 6,7$	≥ 140	$\geq 7,8$
Nüchternglukose	< 126	$< 7,0$	< 110	$< 6,1$	< 110	$< 6,1$
Gestörte Nüchternblutglukose (IFG)						
2 Stunden nach 75g oGTT	< 140	$< 7,8$	< 120	$< 6,7$	< 140	$< 7,6$
Nüchternglukose	110-125	6,1-6,9	101-109	5,7-6,0	100-109	5,6-6,0
Normoglykämie						
Nüchternglukose	< 110	$< 6,1$	-	-	-	-

Tabelle 5: Richtwerte zur Diagnostik für Diabetes mellitus [41]

Hingegen kann die Bestimmung des HbA1c nicht als diagnostisches Kriterium von Diabetes verwendet werden [41, 42], sondern dieses findet seine Verwendung in der Verlaufskontrolle als Langzeitparameter, welcher den mittleren Blutzucker der letzten vier bis acht Wochen widerspiegelt.

Nach der American Diabetes Association wird Diabetes mellitus wie folgt definiert:

Diagnostische Kriterien des Diabetes mellitus	
•	Diabetessymptomatik und zufällige Plasmaglukosekonzentration ≥ 200 mg/dl <i>oder</i>
•	Nüchternplasmaglukosekonzentration (mind. 8 h Nahrungskarenz) ≥ 126 mg/dl <i>oder</i>
•	2 Stunden nach 75g oGTT Plasmaglukosekonzentration ≥ 200 mg/dl

Tabelle 6: Diagnosekriterien des Diabetes mellitus nach ADA [42, 43]

Liegt keine eindeutige Hyperglykämie und keine akute metabolische Dekompensation vor, sollte die Untersuchung abermals an einem anderen Tag durchgeführt werden.

Eine weitere Einteilung der Diabetesstadien nach der American Diabetes Association wird in der nachstehenden Tabelle gezeigt. Hierbei unterscheidet sich der erforderliche Nüchternglukosewert von < 100 mg/dl für Normoglykämie um 10 mg/dl gegenüber dem der WHO, welcher bei < 110 mg/dl liegt [42].

	Blutglukosekonzentration	
	mg/dl	mmol/l
Diabetes mellitus		
2 Stunden nach oGTT	≥ 200	$\geq 11,1$
Nüchternglukose	≥ 126	$\geq 7,0$
„Prädiabetes“		
2 Stunden nach oGTT (IGT)	140-199	7,8-11,1
Nüchternglukose (IFG)	100-125	5,6-6,9
Normoglykämie		
2 Stunden nach oGTT	< 140	$< 7,8$
Nüchternglukose	< 100	$< 5,6$

Tabelle 7: Diagnostische Kriterien für Diabetes mellitus und Prädiabetes nach ADA [42]

2.2.2.2 oraler Glukosetoleranztest (oGTT)

Ein Teil der Diabetiker, insbesondere Ältere, werden aufgrund eines normalen Nüchternblutzuckers nicht entdeckt. Diese werden meist erst durch pathologische Werte nach einem Zuckerbelastungstest (oGTT) detektiert [44].

Die Durchführung eines oGTT wird daher bei gemessenen grenzwertigen Blutzuckerspiegeln oder als Screeninguntersuchung während der Schwangerschaft empfohlen.

Der Test wird mit 75 g Glukose, gelöst in 300 ml Wasser, morgens nach mindestens 8stündiger Nahrungskarenz durchgeführt. Der Proband sollte sich dabei drei Tage davor normal ernähren (täglich mindestens 150 g Kohlenhydrate) und wie üblich körperlich betätigen. Der Test sollte bei normaler Bewegung (keine Arbeit, keine Bettruhe) und ohne Nikotinzufuhr durchgeführt werden. Nach Entnahme einer Nüchternblutprobe sollte die Testperson die Zuckerlösung innerhalb von fünf Minuten trinken. [41] Im Rahmen der Gestationsdiabetesabklärung wird ein Blutzucker nach 60 und 120 Minuten bestimmt, in der Untersuchung auf Typ 2-Diabetes hat lediglich der Blutzuckerwert nach 120 Minuten Relevanz.

2.2.2.3 Bestimmung der Insulinresistenz

Die Bestimmung des Insulinresistenzmaßes ist in der Praxis weder nötig noch praktikabel und findet eigentlich nur in der Wissenschaft seine Anwendung. Dafür stehen zwei Methoden zur Auswahl:

Die euglykämisch-hyperinsulinämische *Insulin-Clamp-Technik*, welche 1979 erstmals beschrieben wurde, gilt als Standard [45]. Dabei wird nach Verabreichung eines Insulinbolus intravenös (iv.), welche die endogene Glukosefreisetzung zuerst hemmt, eine weitere Insulininfusion verabreicht, welche eine Hyperinsulinämie unterhält. Anschließend wird Glukose bis zur Aufrechterhaltung einer Euglykämie infundiert. Beim damit erreichten Steady State wird gleichviel Glukose zugeführt wie auch metabolisiert wird. Aus der nötigen Glukoseinfusionsrate wird die Insulinsensitivität berechnet. Je mehr Glukose für das Steady State infundiert werden muß, desto

größer ist die Metabolisierungsrate, umso kleiner die Insulinresistenz bzw. umso größer die Insulinempfindlichkeit.

Das *HOMA-Modell* (Homeostasis Model Assessment) wurde 1985 erstmals beschrieben [46]. Diese Methode erfordert nur eine einmalige Nüchtern glukose- und -insulinabnahme. Aus den Werten wird anschließend mathematisch ein relativer Insulinresistenzindex errechnet, der eine Abschätzung der Insulinresistenz zulässt.

In der Praxis sind erhöhte Blutglukosekonzentrationen, Adipositas, Hypertonie, erhöhte Triglyzeridspiegel, ein erniedrigtes HDL-Cholesterin sowie ein Mehrbedarf an oralen Antidiabetika hinweisend für eine bestehende Insulinresistenz [47].

2.2.2.4 HbA1c

Das HbA1c (glykiertes Hämoglobin im Erythrozyten) gilt als Goldstandard bei der retrospektiven Beurteilung der Blutzuckereinstellung der letzten zwei Monate. Das HbA1c entsteht durch die nichtenzymatische Bindung von Glukose an das N-terminale Valin der β -Kette des Hämoglobinmoleküls in Abhängigkeit von der aktuellen Plasmaglukosekonzentration. Als Glykierung wird die Glukoseanlagerung an das Hämoglobinmolekül bezeichnet. Dieser Vorgang gilt als irreversibel.

Normwert des HbA1c: 4 – 6 % des Gesamt-Hämoglobins
Zielwert für eine gute BZ-Einstellung: HbA1c < 7,0 %

(Zu beachten sind Variationen der Referenzbereiche je nach verwendeter Bestimmungsmethode und Labor!)

Die Trägheit der chemischen Reaktionen, die bei der Bildung des HbA1c ablaufen, lässt eine Langzeitbeurteilung des mittleren Blutzuckers zu. Der Zusammenhang zwischen mittleren Plasmaglukosekonzentrationen und dem HbA1c lassen sich aus der nachstehenden Tabelle nach Rohfling entnehmen [48].

HbA1c	Mittlere Plasmaglukose	
	mg/dl	mmol/l
6	135	7,5
7	170	9,5
8	205	11,4
9	240	13,4
10	275	15,3
11	310	17,2
12	345	19,2

Tabelle 8: Zusammenhang zwischen HbA1c und mittlerer Plasmaglukosekonzentration [48]

Das HbA1c wird von der Überlebensdauer der Erythrozyten beeinflusst. Dadurch können sich falsche Werte ergeben. Bei Eisenmangel-Anämien kann das HbA1c falsch erhöht sein, bei Hämolyse und Blutverlusten ergeben sich folglich falsch erniedrigte Werte. Auch das Vorliegen einer Hämoglobinopathie kann zu falschen HbA1c-Werten führen.

Die postprandialen Glukosekonzentrationen beeinflussen das HbA1c maßgeblich. Je besser der Patient eingestellt ist, desto größer ist der Anteil der Beeinflussung des postprandialen Blutzuckers (verglichen mit dem Nüchternblutzucker) an der pathologischen Erhöhung des HbA1c. Bei einem HbA1c von beispielsweise 7 % ist der postprandiale Blutzucker mit etwa 70 % an der Erhöhung des HbA1c beteiligt. Ist der HbA1c über 10 %, so wird dieser vom postprandialen Blutzucker nur mehr zu 30 % beeinflusst und die Nüchternblutzuckerbeeinflussung liegt dann bei 70 % [49].

2.2.2.5 Fruktosamin

So wie das Hämoglobin werden auch andere Serumproteine wie das Albumin und die Immunglobuline (Ig) an den freien Aminogruppen durch die Blutglukose nichtenzymatisch glykiert. Diese Proteine besitzen eine Halbwertszeit von etwa 14 bis 19 Tagen und können somit bei kurzfristigen Glukosestoffwechselkontrollen herangezogen werden. Unter dem Begriff Fruktosamin werden Ketoamine zusammengefasst, die als Produkte der nichtenzymatischen Glykierung von Serumproteinen entstehen.

Hilfreich erscheint die Bestimmung der Serumproteine auch bei Patienten mit Hämoglobinopathien, da bei diesen das HbA1c nicht aussagekräftig ist [50].

2.2.2.6 Proinsulin und C-Peptid

Die Vorstufe des Hormons Insulin bildet das Proinsulin, welches von den β -Zellen des Pankreas synthetisiert wird. Bei der Umwandlung vom Proinsulin zum Insulin wird das C-Peptid enzymatisch abgespalten, um danach zusammen mit dem Insulin ins Blut ausgeschüttet zu werden. Der Vorteil der Bestimmung des Proinsulins gegenüber dem Insulin liegt in der längeren Halbwertszeit und der therapeutischen Unabhängigkeit. Die Messung von Proinsulin und C-Peptid zur Feststellung der Sekretionsfähigkeit des Inselzellapparates wird generell aber nicht empfohlen.

Es gibt jedoch Hinweise, dass die Bestimmung des Proinsulin zur Abschätzung der Insulinresistenz herangezogen werden kann [51].

2.3 Komplikationen

Im Kontext einer Diabeteserkrankung spielen die diabetesbedingten Folgeerkrankungen für die Lebensqualität und –erwartung eine bedeutende Rolle. Beim Typ 2-Diabetes mellitus gibt es neben akuten Komplikationen auch häufig Spätkomplikationen. Akut kann es zu Hypoglykämien und zum diabetischen Koma kommen. Bei den Spätschäden unterscheidet man zwischen mikro- und makrovaskulären Komplikationen. Oft wird der Diabetes erst anhand auftretender Spätschäden diagnostiziert, da die Erkrankung sehr schleichend verläuft.

2.3.1 Akutkomplikationen

2.3.1.1 Coma diabeticum

Wie schon zuvor erwähnt zählt das Coma diabeticum zu den akuten Komplikationen des Diabetes. Charakteristisch für den Typ 2-Diabetes mellitus ist dabei das hyperosmolare Koma, welches durch sehr hohe Hyperglykämiewerte gekennzeichnet ist. Verantwortlich dafür ist ein absoluter oder relativer Insulinmangel mit folgender Hyperglykämie. Die extrazelluläre Glukoseanhäufung führt schließlich zur Hyperosmolarität mit Glukos- und Polyurie. Daraus resultiert eine Dehydratation mit Hypovolämie, Exsikkose, Hypotonie, Tachykardie und Bewusstseinsstörungen.

Infektionen, Operationen und sonstige Stresssituationen stellen auslösende Ursachen eines diabetischen Komas dar. Eine sofortige Therapie des Coma diabeticum mit parenteraler Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution sowie Insulin ist indiziert [52].

2.3.1.2 Hypoglykämie

Die Hypoglykämie des Typ 2-Diabetikers wird durch eine absolute oder relative Insulinerhöhung bedingt. Auslöser dafür können neben körperlicher Belastung auch eine verminderte Glukosezufuhr oder eine erhöhte Insulindosis sein. Per definitionem beginnt eine Hypoglykämie bei einem Blutzucker unter 60 mg/dl. Bei weiterem

Absinken besteht die Gefahr eines hypoglykämischen Schocks mit Bewusstlosigkeit, Tachykardie, Tremor, Schweißausbrüchen und zentralen Atem- und Kreislaufstörungen.

2.3.2 Spätkomplikationen

Während sich die diabetesspezifische Mikroangiopathie in Veränderungen an Niere, Auge und Nervensystem zeigt, äußert sich die Makroangiopathie in kardiovaskulären Komplikationen. Das diabetische Fußsyndrom stellt eine Mischform dar.

Der zugrundeliegende Pathomechanismus der vaskulären Veränderungen ist noch weitgehend unklar. Das aber die persistierende Hyperglykämie daran beteiligt ist, ist unumstritten. Die Entstehung von Glykierungsendprodukten, den sogenannten AGEs (advanced glycation endproducts), wird durch die Hyperglykämie beschleunigt. Die entstehenden AGEs werden nicht verstoffwechselt sondern akkumulieren, vernetzen sich insbesondere mit langlebigen Proteinen wie zB mit Kollagenen und lagern sich somit in verschiedenen Geweben und den Gefäßen ab. Dieser Vorgang führt schließlich zu Gefäßschäden.

Eine Studiengruppe fand heraus, dass die protektive Wirkung des zellmembranassoziierten Proteins CD 59 gegen den aktivierten MAC (Membrane Attack Complex) in Abhängigkeit vom Ausmaß der Glykierung eines wesentlichen Lysins verloren geht. Der Funktionsverlust des CD 59-Proteins bewirkt die vermehrte MAC-Ablagerung in Gefäßwänden. Die Pathologie liegt darin, dass MAC die Proliferation von glatten Muskelzellen stimuliert und die Matrixproduktion fördert. [53]

Auch die Gefäßpermeabilität und der Einstrom von Monozyten können durch AGEs erhöht, die Gefäßwandelastizität vermindert und die Proliferation der Zellen stimuliert werden [54].

Die AGE-Produkte wirken über den Rezeptor für AGE (RAGE). Die Bindung von AGEs an diesen Rezeptor, welcher auch auf Endothelzellen exprimiert ist, führt zur Abspaltung des Inhibitors vom Transkriptionsfaktor NF- κ B. Der Transkriptionsfaktor wird nun in den Zellkern transloziert und aktiviert dort verschiedene Gene wie zB die

Expression der Zytokine IL-1 β und TNF, die für die Entstehung von Gefäßschäden diskutiert werden. [55]

Die Proteinkinase C, unter anderem die β -Isoform, wird durch erhöhte Glukosekonzentrationen in der Zelle aktiviert [56]. Dies bewirkt eine gesteigerte Synthese von Matrixproteinen und erhöht somit das Zellvolumen.

Infolge der erhöhten Blutzucker wird durch die Aldosereduktase vermehrt Glukose in Sorbit umgewandelt und dieses wiederum zu Fruktose. Die Anhäufung dieser Stoffwechselprodukte, welche die Zelle nicht verlassen können, führt zu einer erhöhten Osmolarität und folglich zu einem gestörten Zellmetabolismus. [57]

Weiters werden auch Wachstumsfaktoren und Zytokine im Zusammenhang mit der Entstehung der Gefäßschäden diskutiert. In Studien konnte die Beteiligung des VEGF (vascular endothelial growth factor) an der Entstehung der proliferativen Retinopathie nachgewiesen werden [58, 59]. Weiters wurde in der Niere von Diabetikern vermehrt TGF- β (transforming growth factor β) nachgewiesen, der zur Synthesesteigerung von extrazellulärer Matrix beiträgt [60]. Dem PDGF-AB (platelet derived growth factor AB), welcher die Proliferation der Endothelzellen stimuliert, wird auch eine bedeutende Rolle in der Pathogenese der proliferativen diabetischen Retinopathie zugeschrieben [61]. In einem Tierversuch wurden diabetische Ratten mit VEGF-Antikörpern behandelt. Dabei konnte gezeigt werden, dass durch die Antikörpertherapie die Induktion der endothelialen NO-Synthase (eNOS) in den glomerulären kapillären Endothelzellen sowie die Hyperfiltration, Albuminurie und glomeruläre Hypertrophie fast vollständig verhindert werden kann [62].

Hyperglykämien und AGEs lösen einen erhöhten oxidativen Stress aus, welcher zur vermehrten Synthese von Sauerstoffradikalen führt. Die endogenen antioxidativen Abwehrmechanismen können in diesem Fall nicht Stand halten und bewirken eine verstärkte Lipidoxidation, eine erhöhte Oxidation von Vitamin C und E und somit eine endotheliale Dysfunktion mit funktionellen und strukturellen Gefäßwandveränderungen.

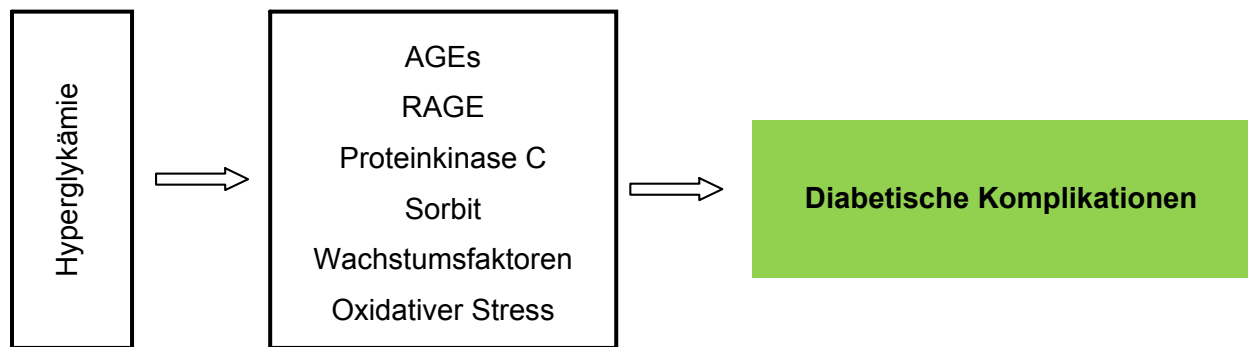


Abbildung 4: Pathogenese diabetischer Spätfolgen

2.3.2.1 mikrovaskuläre Komplikationen

In einer Studie wurde gezeigt, dass die häufigste mikrovaskuläre Erstkomplikation neurologische Spätfolgen (64 %) sind, während Retinopathien (16,5 %), Ulzerationen bzw. Amputationen des Fußes (13,9 %) und renale Schädigungen (5,6 %) überaus seltener als Initialkomplikationen vorkommen [63].

2.3.2.1.1 Neuropathie

Etwa 50 % der Typ 2-Diabetiker entwickeln im Verlauf eine diabetische Neuropathie, die sich als autonome oder sensomotorische periphere Neuropathie manifestieren kann. Das Auftreten der diabetischen Neuropathie korreliert mit Diabetesdauer [64, 65], Alter [65] und Ausmaß der Hyperglykämie.

Die genaue Pathogenese der Neuropathie ist weitgehend unklar. Als Ursachen gelten die Akkumulation von Sorbit und Fruktose in den Schwann-Zellen, Glykierungsprodukte, der Mangel an NGF (nerve growth factor) sowie Mikroangiopathien im Nerven. Diese Gegebenheiten bedingen strukturelle und funktionelle Veränderungen der Nerven.

Im subklinischen Stadium der diabetischen Neuropathie, welches symptomlos ist und als reversibel gilt, kommt es zur Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit. Erst beim Fortschreiten der Erkrankung werden die Neurone demyelinisiert und Axone sowie Nervenfasern gehen verloren.

Periphere Neuropathie

Am häufigsten treten symmetrische, distal betonte, sensible Polyneuropathien auf, welche hauptsächlich die Füße und später auch die Hände betreffen.

Typisch sind der Verlust des Berührungs- und Vibrationsempfindens sowie der Muskelreflexe, das „burning feet“-Symptom, weiters eine Muskelschwäche, ein gestörtes Temperaturempfinden, Dys- und Parästhesien, Muskelatrophien, Hyperkeratosen bis hin zu Fußfehlstellungen. Als hilfreich bei der Früherkennung der peripheren Neuropathie erweist sich die Überprüfung des Vibrationsempfindens mittels Stimmgabeltest.



Abbildung 5: Durchführung des Stimmgabeltests am Großzehengrundgelenk

Autonome Neuropathie

Die Neuropathie des vegetativen Nervensystems betrifft besonders das kardiovaskuläre System aber auch den Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt.

Die Patienten neigen häufig zu orthostatischen Kreislaufdysregulationen mit Synkopenneigung, Nachtschweiß und einer Ruhetachykardie. Die Hyperperfusion bedingt ihrerseits das neuropathische Ödem. Weiters kann es auch zum stummen Myokardinfarkt kommen.

Innervationsstörungen der Blase mit Restharnbildung und rezidivierenden Harnwegsinfekten sind häufig anzutreffen. Bei etwa 60 % der männlichen Diabetiker ist eine erektile Dysfunktion nachweisbar [66].

Motilitätsstörungen des Gastrointestinaltraktes mit Gastroparesen und Diarrhoe werden ebenso beobachtet wie eine gestörte Hypoglykämiewahrnehmung und eine gestörte Thermoregulation mit Anhidrose der Füße und kompensatorischen gustatorischen Schweißausbrüchen.

Andere Formen der diabetischen Neuropathie

Es gibt auch noch andere Formen der diabetischen Neuropathie wie die Mononeuropathie und die Polyradikulopathie. Seltener kommt es zum symmetrischen oder asymmetrischen Befall der proximalen Extremitäten. Es können aber auch Hirnnerven (va. N. oculomotorius, N. abducens, N. trochlearis) von einer Lähmung betroffen sein [67].

Die Therapie der diabetischen Neuropathie umfasst eine gute Blutzuckereinstellung sowie die Einleitung einer symptomatischen Therapie. Die diabetische Neuropathie gilt als Hauptursache für nicht traumatische Amputationen der unteren Extremitäten.

2.3.2.1.2 Retinopathie

Die diabetische Retinopathie gilt als die häufigste mikrovaskuläre Komplikation des Diabetes mellitus und stellt die häufigste Erblindungsursache in der 4. bis 7. Lebensdekade dar [68]. Etwa 60 – 80 % der Typ 2-Diabetiker entwickeln nach einer Diabetesdauer von mehr als 15 Jahren diabetische Netzhautveränderungen (Abbildung 6) [69].

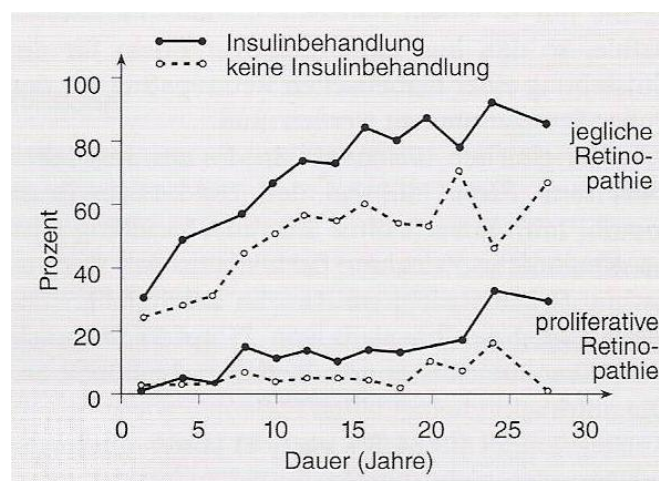


Abbildung 6: Prävalenz diabetischer Augenhintergrundveränderungen bei Typ 2-Diabetikern ohne und mit Insulinbehandlung [69]

Wesentliche Risikofaktoren für die Entstehung der Retinopathie sind neben der schon zuvor verdeutlichten Diabetesdauer auch die Höhe des HbA1c [70, 71], eine begleitende Hypertonie [72] oder eine Proteinurie [73] als Zeichen einer bestehenden Nephropathie aber auch Hyperlipidämien [74] und der Hormonstatus. So führt Testosteron bei männlichen Diabetikern häufiger zu einer proliferativen Retinopathie als bei Frauen [75]. Die UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) zeigt, dass eine HbA1c-Senkung von 1 % zu einer Senkung der mikrovaskulären Komplikationsrate von 25 % führt [76].

Pathogenese

Die chronische Hyperglykämie wird als Ursache der diabetischen Mikroangiopathie angesehen, jedoch sind die verantwortlichen Vorgänge sehr komplex. Zuerst kommt es zur Degeneration und zum Verlust von Perizyten. Die chronische Hyperglykämie bewirkt eine vermehrte Glykierung mit Veränderungen an der Zellmembran und an der extrazellulären Matrix. Durch die Aldosereduktase-induzierte Sorbitolanhäufung in den Perizyten der Netzhautgefäße kommt es schließlich zum Zelluntergang. Im Bereich der azellulären Kapillaren, welche nicht mehr perfundiert werden, kommt es zur Entstehung von Mikroaneurysmen. Durch die Kapillarendothelschädigung kommt es zur Ödembildung der Netzhaut, verbunden mit Lipoproteineinlagerungen (harte Exsudate) und IRMAs (intraretinale mikrovaskuläre Anomalien). Weiters wird durch die resultierende Ischämie der Retina die Bildung neuer Blutgefäße angeregt. Diese Neovaskularisationen tendieren zu Blutungen und durch die miteinsprossenden Bindegewebszellen, welche eine starke Neigung zur Matrixsynthese haben, kann es durch Traktionen zur Netzhautablösung und damit zur Erblindung kommen.



Abbildung 7: Diabetische Retinopathie mit Punkt- und Fleckblutungen und einer Makulopathie [77]

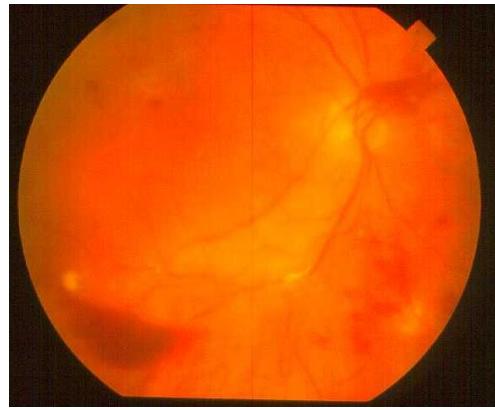


Abbildung 8: Proliferative diabetische Retinopathie mit Glaskörperblutungen [77]

Einteilung

Generell wird zwischen einer nichtproliferativen und einer proliferativen Retinopathie sowie einer Makulopathie unterschieden. Das nichtproliferative Stadium geht dem proliferativen Stadium, welches durch die Gefäßneubildung in der Netzhaut charakterisiert ist, stets voraus.

Nichtproliferative Retinopathie	
• Mild	Mikroaneurysmen
• Mäßig	Zusätzlich einzelne intraretinale Blutungen und perlschnurartig veränderte Venen
• Schwer	Mikroaneurysmen und Blutungen in allen vier Quadranten oder Perlschnurvenen in mindestens zwei Quadranten oder IRMAs in mindestens einem Quadranten
Proliferative Retinopathie	
• Neovaskularisation an der Papille mit präretinalen Blutungen und traktionsbedingter Netzhautablösung	
Makulopathie	
• Fokal	Umschriebenes Ödem der Netzhaut mit intraretinalen Blutungen und harten Exsudaten
• Diffus	Netzhautödem, Blutungen und harte Exsudate am gesamten hinteren Augenpol
• Ischämisch	Untergang des perifovealen Kapillarnetzes im Makulabereich ohne Ödem

Tabelle 9: Einteilung der diabetischen Retino- und Makulopathie [3]

Die diabetische Retinopathie wird als Frühindikator für eine generalisierte Gefäßschädigung angesehen. Daher sind regelmäßige augenärztliche Kontrollen unausweichlich. Weiters wichtig ist es eine gute Blutzucker- und Blutdruckeinstellung zu erzielen und die Blutfette in einem optimalen Bereich zu halten und das Rauchen einzustellen. Eine Therapie mit Acetylsalicylsäure wird diskutiert. Die konsequente Therapie aller visusbedrohenden Stadien der Retinopathie und Makulopathie durch Laserphotokoagulation senkt deutlich das Fortschreiten und folglich das Erblindungsrisiko. Eine Vitrektomie gilt als Ultima ratio bei Glaskörpereinblutungen und Netzhautablösungen.

2.3.2.1.3 Nephropathie

Eine relevante Spätkomplikation des Diabetes mellitus ist die diabetische Nephropathie. Sie stellt eine der häufigsten Ursachen für Nierenersatztherapien dar. Jedoch haben dialysepflichtige Diabetiker eine höhere Mortalität als nichtdiabetische dialysepflichtige Niereninsuffiziente. Dies liegt daran, dass der Diabetes nicht nur auf die Niere sondern auch auf andere Organsysteme schwere Auswirkungen hat.

20 – 30 % der Typ 2-Diabetiker entwickeln eine Nephropathie [78]. Nach 25 Jahren Diabetesdauer hat jeder zweite Diabetiker eine klinisch manifeste Nephropathie mit Makroalbuminurie [79].

Pathogenese

Anfänglich steht die glomeruläre Hyperfiltration im Vordergrund. In diesem Stadium gelten die renalen Veränderungen noch als reversibel. Durch die Hyperglykämie kommt es zur Aktivierung der PKC β II (Proteinkinase C β II) sowie zur Bildung von AGEs. Diese Vorgänge sind für die Struktur- und Funktionsänderung der extrazellulären Matrix sowie der funktionellen Eigenschaften der glomerulären Basalmembran verantwortlich.

Morphologisch liegt der diabetischen Nephropathie eine diabetische Glomerulosklerose zugrunde. Am Anfang kommt es zur Verdickung der glomerulären Basalmembran. Gleichzeitig kommt es zur Zunahme der mesangialen Matrix durch

Einlagerung von basalmembranhaltigem Material. Die erhöhte Kompression verursacht das Zugrundegehen der anfangs proliferierenden Mesangiumzellen sowie die Zerstörung der glomerulären Kapillaren mit folgender Glomerulosklerose. Beim Typ 2-Diabetes mellitus sind dies hauptsächlich unspezifische vaskuläre und tubulointerstitielle Veränderungen.

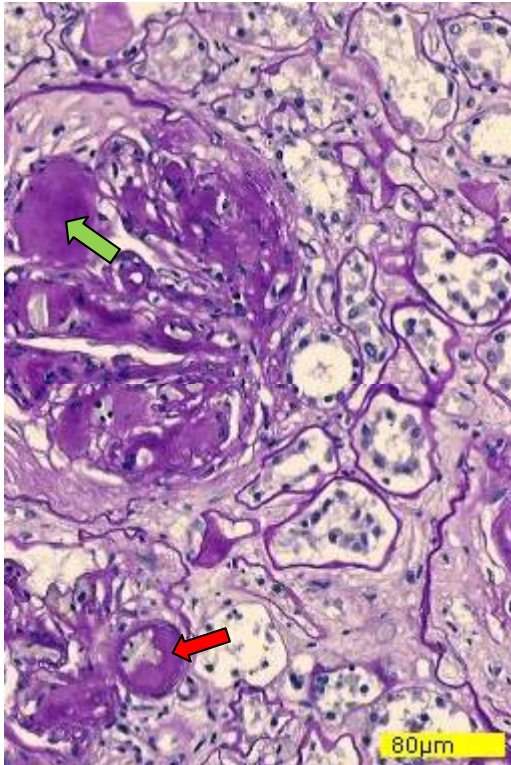


Abbildung 10: Diabetische Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson, PAS-Färbung (MedUni Graz)

- ↖ Noduläre Mesangiumverbreiterung
- ↖ Arteriolo-hyalinose

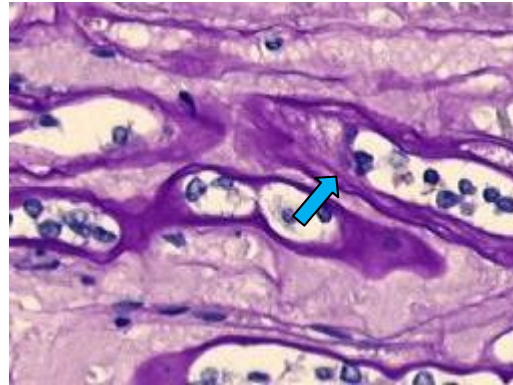


Abbildung 9: Diabetische Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson, PAS-Färbung (MedUni Graz)

- ↗ tubuläre Basalmembran zwiebelschalen-artig verdickt

Stadieneinteilung

Während bei einer Nephropathie mit normaler Nierenfunktion eine frühzeitige therapeutische Intervention eine Reversibilität bewirken kann, gilt eine bestehende Niereninsuffizienz (NINS) als irreversibel.

Stadien der diabetischen Nephropathie			
Stadium	Albumin- ausscheidung mg/dl	Kreatinin- Clearance ml/min	Bemerkungen
Nephropathie mit normaler Nierenfunktion	20 – 200 > 200	< 90	S-Kreatinin und Blutdruck im Normbereich, Blutdruck steigend oder Hypertonie, Dyslipidämie, raschere Progression von KHK, AVK, Retinopathie und Neuropathie
• Mikroalbuminurie • Makroalbuminurie			
Nephropathie mit Niereninsuffizienz	> 200 abnehmend	60 – 89 30 – 59 15 – 29 < 15	S-Kreatinin grenzwertig oder erhöht, Hypertonie, Dyslipidämie, Hypoglykämieeigung, rasche Progression von KHK, AVK, Retinopathie und Neuropathie, Anämieentwicklung, Störung des Knochenstoffwechsels
• leichtgradig			
• mäßiggradig			
• hochgradig			
• terminal			

Tabelle 10: Stadien der diabetischen Nephropathie [3]

Jeder zweite Typ 2-Diabetiker ist bereits beim Auftreten der Mikroalbuminurie hyperten. Jedoch ist der Nachweis einer Mikroalbuminurie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nicht spezifisch für eine Nephropathie, da eine Arteriosklerose und Hypertonie häufig begleitend vorkommen und eine Eiweißausscheidung bedingen können.

Die Albuminurie ist ein prognostischer Parameter für die Entwicklung und Progredienz der diabetischen Nephropathie. Die Mikroalbuminurie ist nicht nur Zeichen einer renalen sondern einer generalisierten Gefäßschädigung. Bei Vorhandensein einer Mikroalbuminurie kann man von einer Verdoppelung des Risikos für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ausgehen [80]. Im weiteren Verlauf entwickelt sich aus der Mikroalbuminurie eine Makroalbuminurie, die schließlich bei fortschreitender Progredienz zur terminalen Niereninsuffizienz führt.

2.3.2.2 makrovaskuläre Komplikationen

Die makrovaskulären Spätkomplikationen des Diabetes entsprechen weitgehend den Veränderungen der Atherosklerose. Die Folgen der Atherosklerose sind bei

Diabetespatienten eine häufige Morbiditäts- und Mortalitätsursache. Der Verlauf von der primären Läsion des Gefäßendothels bis zur vollständigen Okklusion mit Ischämie ist multifaktoriell bedingt. Betroffen sind v.a. die koronaren, zerebralen und peripheren Arterien.

Epidemiologie

Diabetiker haben gegenüber Nichtdiabetikern ein doppelt bis dreifach erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen [81] und auch ein zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko für koronare Herzerkrankungen [82]. Typ 2-Diabetiker ohne vorausgegangenen Myokardinfarkt haben in sieben Jahren dasselbe koronare Risiko wie Nichtdiabetiker nach einem Myokardinfarkt [82]. Der Diabetes mellitus ist bei Frauen mit einem 5,9-fach, bei Männern mit einem 3,7-fach erhöhtem Myokardinfarktrisiko vergesellschaftet [83]. Auch das Risiko für Insulte ist bei Diabetikern wesentlich erhöht. In einer Studie wurde gezeigt, dass sowohl die Inzidenz als auch der Schweregrad von Durchblutungsstörungen der Extremitäten bei Diabetikern um das zwei- bis vierfache erhöht ist [84].

Risikofaktoren

Typ 2-Diabetiker haben bereits zum Zeitpunkt der Diagnose ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen [85]. Dies ist wohl auf die lange zuvor bestehende symptomfreie Glukosetoleranzstörung zurückzuführen. Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie, Hyper- bzw. Dyslipidämie (hohes LDL, niedriges HDL) und Rauchen sind bei diesem Patientengut häufig anzutreffen. Das Lebensalter stellt im Gegensatz zur Diabetesdauer einen wichtigen Risikofaktor für makrovaskuläre Spätkomplikationen beim Diabetes mellitus Typ 2 dar [85].

Pathogenese

Der Diabetes mellitus beschleunigt die Entwicklung der Atherosklerose und damit die Progredienz. Beim Typ 2-Diabetiker ist dieser Einfluss bereits prädiabetisch an den Koronarien und peripheren Gefäßen deutlich.

Der pathogenetische Vorgang der Atherosklerose wird auf eine Schädigung des Endothels zurückgeführt. Die Blutgefäße werden innen von Endothel ausgekleidet, welches die Grenze zwischen dem zirkulierendem Blut und der Gefäßwand bildet. Das Gefäßendothel besitzt vielfältige Funktionen und bildet das größte sekretorische Organ des Körpers.

Das Endothel ist nicht nur für die Regulation des Gefäßtonus verantwortlich sondern hat auch antiinflammatorische Effekte, hemmt die Leukozytenadhäsion und –migration sowie die Proliferation glatter Muskelzellen und wirkt auch hemmend auf die Plättchenaggregation und –adhäsion. Zusätzlich wird die Koagulation und Fibrinolyse vom Endothel beeinflusst [86].

Eine Endotheldysfunktion resultiert aus verschiedenen Schädigungen des Endothels durch kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Rauchen, Diabetes und Hypertonie. Diese Risikofaktoren begünstigen eine Fehlfunktion des Endothels, welches weniger protektive Moleküle und dafür mehr atherosklerosefördernde Substanzen produziert.

Eine zentrale Rolle dabei spielt das in den Endothelzellen synthetisierte Stickstoffmonoxid (NO), welches vasodilatatorisch wirkt. Diese sogenannte endothelabhängige Vasodilatation ist unabhängig von der glatten Gefäßmuskulatur. Eine verminderte Verfügbarkeit von NO gilt als Ausdruck einer Endotheldysfunktion. Bei einer Endotheldysfunktion kommt es neben der verminderten endothelabhängigen Vasodilatation aber auch zu einer Endothelaktivierung, welches durch proinflammatorische, proliferative und koagulationsfördernde Effekte gekennzeichnet ist und somit die Atherogenese fördert [86]. Die Endotheldysfunktion findet sich als früheste Manifestation der Atherosklerose noch bevor sich morphologische Gefäßwandveränderungen nachweisen lassen und gilt als reversibel. Sie ist auch prädiktiv für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse [87].

Die vasodilatatorische Endothelfunktion nimmt von der normalen, über die IGT zum manifesten Diabetes kontinuierlich ab. Neben der Hyperglykämie können zusätzlich die arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Inflammation und der Zigarettenrauch die Endothelfunktion negativ beeinflussen. [88]

Erhöhte freie Fettsäuren hemmen ebenso die Endothelfunktion und führen über komplexe Vorgänge zu atherogenen Lipidzusammensetzungen. Die Lipide und Lipoproteine werden in die Arterienwand durch die glatten Muskelzellen und Makrophagen aufgenommen. Durch die Hyperglykämie kommt es zu einer Produktionserhöhung von vasokonstriktorisches wirkenden Endothelin und Eicosanoiden und somit zur Steigerung des Ausmaßes der Entzündungsreaktion. Ebenso werden die glatten Muskelzellen der Gefäßwand zur Proliferation und Migration von der Media in die Intima angeregt.

Endotheliale Progenitorzellen

Neuere Studien belegen einen Zusammenhang zwischen zirkulierenden EPCs (endothelialen Progenitorzellen, endotheliale Vorläuferzellen) und dem kardiovaskulären Risiko [89].

EPCs stammen aus dem Knochenmark und stellen eine Untergruppe der Stammzellen dar. Ähnlich den embryonalen Angioblasten haben sie die Fähigkeit zur Migration ins periphere Blut und zur Differenzierung zu ausgereiften Endothelzellen. Daher kommt auch der Name „endotheliale Progenitorzelle“. In dieser ausgereiften Form sind sie für die Integrität des Gefäßendothels verantwortlich. [90]

Einige Studien weisen darauf hin, dass EPCs die Funktion ischämisch gewordener Areale verbessern können, indem sie die Vaskulogenese und Reendothelialisierung geschädigter Gefäße stimulieren. CD133, CD34 und VEGFR-2 (vascular endothelial growth factor receptor-2), welcher dem KDR (kinase insert domain receptor) entspricht, werden als Oberflächenmarker von EPCs exprimiert. Während der Differenzierung geht der CD133-Marker verloren und die EPCs beginnen mit der Exprimierung von CD31 (entspricht PECAM-1, platelet endothelial cell adhesion molecule), VE (vascular endothelial)-Cadherin und vWF (von Willebrand Faktor). [90]

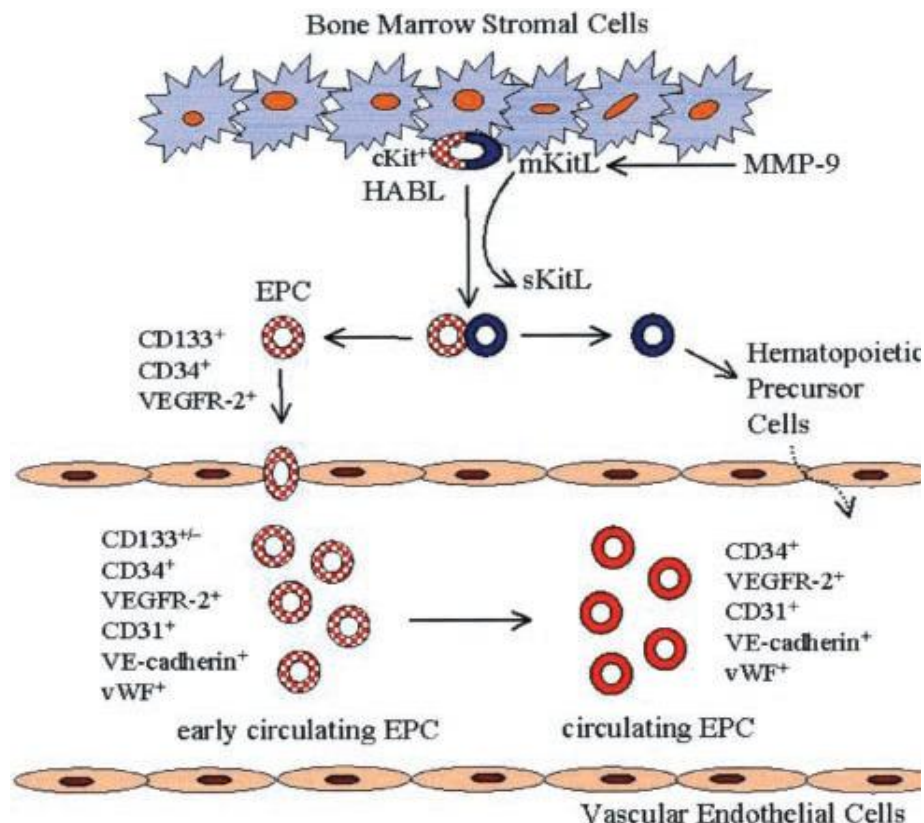
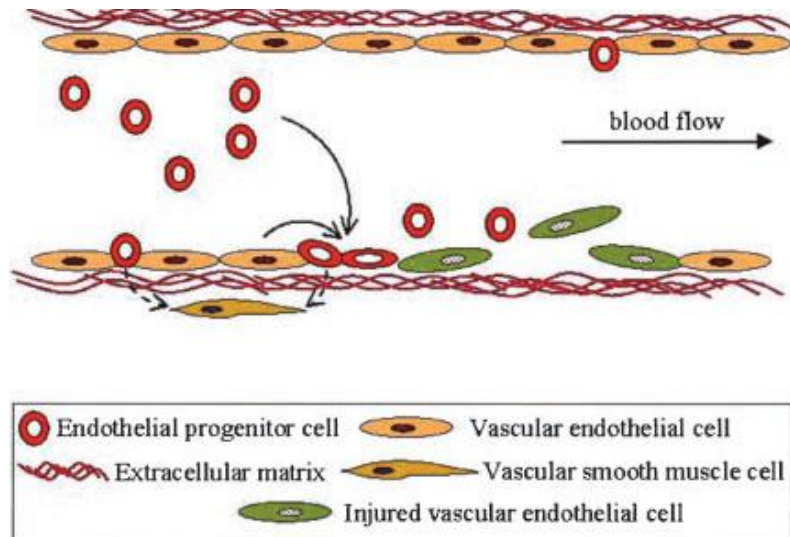


Abbildung 11: Die Mobilisierung der EPCs aus dem Knochenmark unterliegt komplexen Vorgängen, welche von verschiedenen Faktoren reguliert wird. Die frühen EPCs des Knochenmarks sind CD133, CD34 und VEGFR-2 positiv. Die zirkulierenden EPCs verlieren offenbar CD133 und sind CD34, VEGFR-2, CD31, VE-Cadherin und vWF positiv. [90]

Es konnte gezeigt werden, dass sich bei Gefäßwandschäden nach thrombotischen Ereignissen, Verbrennungen aber auch nach koronaren Bypass-Operationen und anderen ischämischen Zuständen die Anzahl zirkulierender EPCs erhöht [90].

Die Zahl und Funktion der EPCs werden mit dem Grad der Atherosklerose in Verbindung gebracht. Vermehrte kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie ein gesteigertes Gesamtrisiko vermindern die Anzahl und Funktion von EPCs [90]. So kann man anhand der EPCs das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse vorhersagen bzw. Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko identifizieren [91]. Daher gewinnt die Vermessung der EPCs im Blut an Stellenwert als diagnostischer und prognostischer Biomarker. [92]

Abbildung 12: EPCs sind ein wichtiger Bestandteil bei der Reparatur von Gefäßschäden. Der dafür notwendige interzelluläre Signalweg zwischen geschädigten Endothelzellen und EPCs ist noch nicht genau erklärt. Einige EPCs dürften sich in die Endothelschicht integrieren und sich in glatte Muskelzellen umwandeln. [90]



EPCs von Typ 2-Diabetikern sind charakterisiert durch eine Reduktion der Adhäsionsfähigkeit, eine verminderte Proliferationskapazität und eine reduzierte Fähigkeit der Kapillarbildung in vitro [93]. Diese drei Tatsachen erklären die reduzierte Zahl der EPCs, den erhöhten Verbrauch an EPCs an der Stelle von Gefäßverletzungen sowie die reduzierte Halbwertszeit der zirkulierenden EPCs [90].

Der Einfluss von physiologischen und pathologischen Umständen auf die Zahl der EPCs wird in Tabelle 11 zusammenfassend dargestellt [90].

Einflussfaktoren	Anzahl der EPCs
Physiologisch	
• embryonale Entwicklung (zB im Nabelschnurblut)	erhöht
• Wachstumsfaktoren (VEGF, G[M]-CSF*)	erhöht
Pathologisch	
• kardiovaskuläre Risikofaktoren	vermindert
• Ischämie	erhöht
• akuter Myokardinfarkt	erhöht
• Gefäßverletzung	erhöht
Medikamente (zB HMG-CoA Reduktase Hemmer)	erhöht
* G[M]-CSF Granulozyten-[Makrophagen]-koloniestimulierender Faktor	

Tabelle 11: Physiologische und pathologische Umstände beeinflussen die Anzahl der zirkulierenden EPCs [90]

2.3.2.3 Diabetisches Fußsyndrom (DFS)

Das DFS zählt zu den häufigsten Komplikationen der Diabeteserkrankung. Amputationen, va. an den Akren, sind in der Folge oft unausweichlich und mit einer verminderten Lebensqualität assoziiert.

Ätiologie und Pathogenese

An der Entstehung des DFS ursächlich beteiligt sind die periphere sensible und autonome Polyneuropathie (PNP), die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und Infektionen.

Der neuropathisch bedingte Sensibilitätsverlust sowie zusätzliche Fußdeformitäten und schlechtes Schuhwerk führen oft zur mechanischen Überlastung des Fußes mit Schwielenbildung. Die fehlende Schmerzwahrnehmung begünstigt in der Folge die Entstehung von Drucknekrosen, die sich sekundär infizieren können.

Die Makroangiopathie hingegen führt zum ischämischen Fuß. Die dabei auftretenden Perfusionsstörungen sind primär in den kleinen Gefäßen der Zehen zu finden. Der mangelndurchblutete Fuß ist anfällig für Verletzungen und bestehende Läsionen heilen schlechter ab.

Diagnostisches Kriterium	Polyneuropathie	pAVK
Haut	warm, trocken, rosig, haarlos	atroph, dünn, kühl, blass-livide
Fußinspektion	trocken, Hyperkeratose, Rhagaden, Blasen, Krallen, Hammerzehe, Infekte plantar	Atrophie, Zehennekrose, Ferse, Infekte akral
Neurologie	gestörte Sensibiliät (Druck, Schmerz, Vibration und Temperatur)	keine oder nur diskrete Ausfälle
Schmerzen	in Ruhe, nachts	bei Belastung
Durchblutung	Fußpulse +++	Fußpulse fehlend

Tabelle 12: Differentialdiagnostische Überlegungen zwischen neuropathischen und ischämischen Fuß

Da häufig aufgrund der Neuropathie das Schmerzempfinden gestört ist, liegt meist eine große Zeitspanne zwischen der Defektentstehung und dem Therapiebeginn. Deshalb sind eine Gangrän, Osteomyelitis oder Sepsis oft Folgen eines infizierten diabetischen Fußes.

Der Schweregrad einer Läsion kann mit der Klassifikation nach Wagner (Tabelle 13) sehr gut beschrieben werden.

Einteilung der Fußläsionen nach Wagner	
Grad	Läsion
0	Risikofuß ohne bestehende Läsion
1	oberflächlicher Ulkus mit potentieller Infektionsgefahr
2	tiefes, gelenksnahes infiziertes Ulkus
3	penetrierende Infektion mit Knochenbeteiligung
4	begrenzte Vorfuß- oder Fersennekrose
5	Nekrose des gesamten Fußes

Tabelle 13: Einteilung des diabetischen Fußsyndroms nach Wagner [94]

Der Charcot-Fuß gilt als schwerste Form einer Fehlstellung, bei welchem in Folge der Neuropathie und ausgeprägter ossärer Veränderungen mit Gelenksmitbeteiligung eine massive Fußdeformität auftritt.

Therapie

Um ein DFS zu verhindern, werden diagnostische Maßnahmen zur Früherfassung der diabetischen Neuropathie und pAVK, sowie entsprechende Behandlungsformen empfohlen.

Eine strenge Stoffwechselkontrolle, die Ruhigstellung, die Einleitung einer adäquaten Schmerztherapie, revaskularisierende Maßnahmen, eine antibiotische Behandlung und die dem Stadium der Wundheilung entsprechende Versorgung des Fußulkus zählen zu den Basismaßnahmen des diabetischen Fußes.

2.4 Leitliniengerechte Therapie [95]

Die Leitlinien wurden von der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG) im Jahr 2007 erarbeitet und bilden deshalb hier die wichtigste Grundlage für die Betreuung von Typ 2-Diabetikern.

Die Therapie des Typ 2-Diabetes mellitus erfordert eine multifaktorielle Intervention. Neben der Einstellung des Blutzuckers sind therapeutische Maßnahmen im Bereich der Lipide, Hypertonie und Blutplättchen unerlässlich.

Ziele der Therapie sind die Vermeidung von Akut- und Spätkomplikationen, Symptommfreiheit und die Erhaltung der Lebensqualität (Abbildung 13). Das Therapieziel sollte aber immer das Ergebnis einer individuellen Vereinbarung zwischen Arzt und Patient sein, da manchmal eine maximierte Prävention in den Hintergrund von Alter, Multimorbidität oder einer geringen Lebenserwartung rückt. [95]

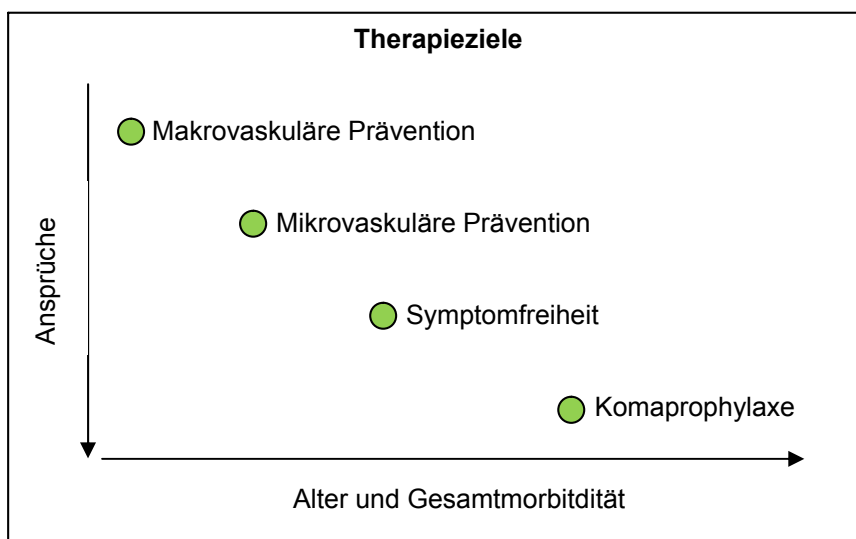


Abbildung 13: Ziele bei der Therapie des Diabetes mellitus

Die Zielwerte für eine maximierte Prävention sind klar definiert. So sollte das HbA1c $\leq 6,5\%$, die Nüchternblutglukose ≤ 110 mg/dl und die postprandiale Blutglukose ≤ 135 mg/dl sein [95].

2.4.1 Ernährung und Bewegung

Da die meisten Typ 2-Diabetiker übergewichtig sind bzw. im Kontext zum metabolischen Syndrom zu sehen sind, stellt die Lebensstilintervention das primäre Ziel dar.

Deshalb gewinnen Ernährungs-, Bewegungs- und Raucherberatungen immer mehr an Bedeutung. Lebensstilmodifikationen dienen der Prävention und Therapie von Typ 2-Diabetes mellitus und senken das kardiovaskuläre Risiko. [95] Neben einer verbesserten Compliance und einer Motivationssteigerung ermöglichen diese Programme den Patienten selbst Verantwortung für sich und ihre Erkrankung zu übernehmen.

Basis der empfohlenen Ernährung ist eine ausgewogene, kohlenhydratreiche Mischkost, die sich aus 50 % Kohlendhydraten, 30 % Fett (gesättigte Fettsäuren < 10 %) und 20 % Eiweiß zusammensetzen sollte [95].

Zusätzlich sollten die Patienten drei bis sieben mal pro Woche für eine halbe Stunde bis Stunde mit mindestens 70 % der maximalen Herzfrequenz Sport betreiben [95].

Ergänzend können auch Antiadipositaspräparate oder Nikotinersatzpräparate zum Einsatz kommen.

2.4.2 orale Antidiabetika

Die oralen Antidiabetika (OAD) werden in nicht-insulinotrope und insulinotrope Formen eingeteilt. Zu den nicht-insulinotropen OAD zählt man α -Glukosidase-Hemmer (Acarbose), Biguanide (Metformin) und Glitazone (Thiazolidindione). Sulfonylharnstoffe und Glinide gehören zur Gruppe der insulinotropen OAD. GLP-1 (Glukagon-like Peptide 1)-Analoga und DPP-4 (Dipeptidyl-Peptidase 4)-Abbauhemmer (Gliptine) stellen zwei neue Substanzklassen dar.

2.4.2.1 α -Glukosidase-Hemmer

Die Acarbose hemmt im Dünndarm das Enzym α -Glukosidase, das für die Abspaltung von Monosacchariden aus Oligo- und Polysacchariden verantwortlich ist. Die intestinale Glukoseaufnahme in das Blut wird verzögert und vermindert und somit der postprandiale Blutzucker um 50 – 60 mg/dl sowie das HbA1c um bis zu 1 % gesenkt. Häufig führen gastrointestinale Nebenwirkungen wie Flatulenz, Meteorismus und Durchfälle zum Therapieabbruch, wobei die Verträglichkeit durch eine einschleichende und individuelle Dosierung verbessert werden kann. [95]

In der MeRIA-Studie (Metaanalysis Risk of Improvement under Acarbose) konnte gezeigt werden, dass bei Typ 2-Diabetikern unter Acarbosetherapie das relative Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse um 35 %, das eines Myokardinfarktes sogar um 64 % gesenkt wird. Weiters konnte ein positiver Effekt von Acarbose auf Übergewicht, systolischen Blutdruck und Triglyzeride gezeigt werden. [96]

2.4.2.2 Metformin

Metformin bewirkt durch Hemmung der hepatischen Glukoneogenese und Steigerung der Glukoseaufnahme in Muskel- und Fettgewebe eine Verbesserung der Insulinsensitivität. Metformin gilt als First-Line-Therapie bei allen Diabetikern [97].

Die alleinige Therapie mit Metformin senkt das HbA1c um 1,5 % und den Nüchternblutzucker um 30 - 40 mg/dl. Auch bei Metformin kann eine langsame Dosissteigerung die gastrointestinalen Nebenwirkungen reduzieren. Als Kontraindikationen gelten eine Nierenfunktionseinschränkung (Serum-Kreatinin < 1,2 mg/dl), hypoxische Zustände und/oder Organischämien, schwere Leber- und Lungenerkrankungen, Alkoholismus und konsumierende Erkrankungen. Vor Applikation von jodhaltigen Kontrastmitteln bzw. präoperativ sollte man Metformin pausieren. [95]

Die UKPDS zeigte eine verminderte Mortalität durch kardiovaskuläre und mikroangiopathische Spätkomplikationen bei Patienten mit alleiniger Metformintherapie [97].

2.4.2.3 Glitazone

Zu dieser Substanzgruppe gehören Pioglitazon und Rosiglitazon. Sie erhöhen die Insulinsensitivität indem sie die Insulinwirkung va. in Muskulatur, Leber und Fettgewebe verbessern. Auf molekularer Ebene ist die Bindung an den PPAR- γ (Peroxisomen-Proliferator-aktivierter Rezeptor Gamma) mit folgender Aktivierung dieses nukleären Rezeptors ausschlaggebend. Dadurch kommt es zur Änderung in der Expression von Genen, die in den Glukose- und Lipidstoffwechsels involviert sind und zur Erhöhung der Insulinsensitivität. Im Fettgewebe werden vermehrt Präadipozyten zu Adipozyten differenziert und dadurch eine Änderung des Fettverteilungsmusters sowie die Modulation der Freisetzung von Adipozytenprodukten bewirkt. [95]

Glitazone werden in der Monotherapie nur bei Unverträglichkeit von Metformin oder Kontraindikationen angewendet sowie in der Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen oder Metformin (bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin). Das HbA1c kann unter Glitazontherapie etwa um 1,5 % reduziert werden. Nebenwirkungen der Glitazone sind eine geringe Gewichtszunahme, Ödemneigung, Anämien und eine erhöhte Rate an peripheren Frakturen. Eine bestehende Herzinsuffizienz sowie ein Leberparenchymschaden stellen Kontraindikationen für Glitazone dar. [95]

2.4.2.4 Sulfonylharnstoffe

Diese Substanzklasse wird bevorzugt bei normalgewichtigen Typ 2-Diabetikern eingesetzt, deren BZ-Einstellung trotz Ernährungs- und Bewegungstherapie unzureichend ist. Die Sulfonylharnstoffe (SH) wirken über die Stimulation der Insulinsekretion aus den β -Zellen des Pankreas. Durch die Bindung von SH an einen spezifischen SH-Rezeptor kommt es zum Verschluss der ATP-abhängigen Kalium (K^+)-Kanäle und zur Öffnung der spannungsabhängigen Calcium (Ca^{2+})-Kanäle der Zellmembran und damit zur Insulinfreisetzung. Daraus resultiert eine mittlere HbA1c-Reduktion von 1,5 % [95].

Da der Wirkmechanismus der SH glukoseunabhängig ist, besteht die Gefahr der Hypoglykämie. Zusätzlich kann es zur Gewichtszunahme und selten zu allergischen Reaktionen kommen. Leber- und Niereninsuffizienzen sowie eine Allergie stellen Kontraindikationen für Sulfonylharnstoffderivate dar.

2.4.2.5 Glinide

Das verfügbare Benzoessäurederivat Repaglinid führt im Gegensatz zu SH zu einer raschen und kurzen prandialen Insulinfreisetzung und damit zu einer Senkung der postprandialen BZ-Werte. Glinide müssen vor jeder Mahlzeit eingenommen werden.

Die damit erzielte HbA1c-Reduktion beträgt etwa 1 % [95]. Die Nebenwirkungen der Glinide beschränken sich auf hypoglykämische Symptome, wie sie etwa bei einem Viertel der Fälle auftreten [98].

2.4.2.6 Glukagon-like Peptide-1 (GLP-1)-Analoga

GLP-1-Analoga zählen zu den sogenannten Inkretinmimetika. Die Inkretine GIP (glucose-dependent insulintropic Polypeptide) und GLP-1 sind körpereigene Hormone, die bei Nahrungsaufnahme von den L-Zellen bzw. K-Zellen der intestinalen Mukosa gebildet und freigesetzt werden. Diese bewirken in der Folge eine glukoseabhängige gesteigerte pankreatische Insulinsekretion, eine Hemmung der Glukagonfreisetzung und Magenentleerung sowie die Auslösung eines Sättigungseffektes. Zusätzlich gibt es Hinweise, dass die β -Zellmasse erhalten werden könnte. GLP-1 hat eine kurze Halbwertszeit (HWZ).

Beim Diabetes mellitus Typ 2 besteht eine verminderte Inkretinwirkung nach Glukoseaufnahme, weshalb rege Forschungsarbeit betrieben wurde. Erst vor einigen Jahren entdeckte man die neue Substanzgruppe der Inkretinmimetika.

Da GLP-1-Analoga Eiweiße sind, können sie nicht oral verabreicht werden, sondern erreichen ihre Wirkung nur nach subkutaner Applikation [95]. Sie besitzen auch eine längere HWZ als das physiologisch vorkommende GLP-1 und können das HbA1c um

bis zu 1 % senken. Derzeit zugelassen sind die Substanzen Exenatide und Liraglutide.

Die Vorteile der GLP-1-Analoga liegen in einer BZ-Reduktion ohne Hypoglykämiegefahr und in einer möglichen Gewichtsreduktion [95]. Als Nebenwirkung wird häufig Nausea beobachtet.

2.4.2.7 Gliptine

Das körpereigene GLP-1 wird von dem Enzym Dipeptidyl-Peptidase 4 (DPP-4) deaktiviert. Die Substanzgruppe der Gliptine greift in diesen Prozess ein und hemmt den Abbau von GLP-1 wodurch die HWZ von GLP-1 verlängert wird. Die derzeit zur Verfügung stehenden Substanzen sind Sitagliptin und Vildagliptin. Die Medikamente sind gewichtsneutral, können per os eingenommen werden und bewirken ebenfalls eine HbA1c-Reduktion von 1 %.

2.4.3 Insulintherapie

Eine Insulintherapie bei Diabetes mellitus Typ 2 ist indiziert, wenn der HbA1c über 7,0 % liegt und alle anderen Maßnahmen der Stoffwechselverbesserung ausgeschöpft sind. Als Basis dafür dienen die BZ-Selbstkontrollen der Patienten sowie die Vereinbarung eines Therapiezieles und Schulungen. [95] Durch die regelmäßigen BZ-Selbstkontrollen können Hypoglykämien frühzeitig erkannt, die Insulindosis an die jeweilige Situation angepaßt und eine bessere Gesamtkontrolle der Diabetes-einstellung erzielt werden.

Zur Insulintherapie stehen ausschließlich humanes Insulin bzw. Insulinanaloga mit einer Konzentration von 100 I.E./ml zur Verfügung. Die Verabreichung von Insulin erfolgt meist subkutan in den Oberschenkel, Oberarm oder in den Bauch. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen kurzwirksamen, langwirksamen und Mischinsulinen.

Für die Behandlung des Typ 2-Diabetikers stehen verschiedene Insulintherapie-Schemata zur Verfügung, die je nach medizinischer Notwendigkeit und subjektiven Bedürfnissen ausgewählt und umgesetzt werden.

2.4.3.1 Kombination von OAD mit einem Insulin

Ist die postprandiale BZ-Erhöhung das Problem, so sollte mit einem kurzwirksamen Insulin (Normal-, Lispro-, Aspartatinsulin) begonnen werden. Dieses muß stets vor den Mahlzeiten appliziert werden.

Bei hohen Nü-BZ wird durch die Verabreichung eines langwirksamen Basalinsulins (meist NPH-Insulin) zur Nacht (Injektionszeit meist um 22.00 Uhr) die frühmorgendliche Glukoseproduktion in der Leber gehemmt und damit der morgendliche BZ gesenkt [99].

Die Kombination von Metformin mit einem Mischinsulin findet heutzutage häufig Anwendung und zeigt eine gute Wirkung. Dabei wird morgens vor dem Frühstück und gegebenenfalls abends eine Kombination von kurzwirksamen und langwirksamen Insulin appliziert.

2.4.3.2 Insulinmonotherapie

Das Ziel der Insulinmonotherapie ist das Erreichen einer normalen, den Nichtdiabetikern entsprechenden, Stoffwechselsituation und das Vermeiden von Hypoglykämien. Unterschieden wird grundsätzlich zwischen konventioneller und intensivierter Insulintherapie.

2.4.3.2.1 Konventionelle Insulintherapie

Bei dieser Therapieform wird in Ausnahmefällen einmal, meist aber zweimal täglich ein Mischinsulin jeweils vor dem Frühstück und Abendessen injiziert. Je nach BZ sind diese Mischungen häufig im Verhältnis 25 – 30 % Normalinsulin bzw. kurzwirksame Analoga und 75 – 70 % NPH-Insulin. Die Patienten sind an einen

geregelten Tagesablauf mit feststehenden Spritzzeiten und Insulindosen sowie an die Abfolge und Menge der Mahlzeiten gebunden. Jedoch bedeutet dieses fixe Schema auch eine Erleichterung va. für den alten Patienten.

2.4.3.2.2 Intensivierte Insulintherapie

Bei der intensivierten Insulintherapie wird das Basis-Bolus-Prinzip angewandt. Darunter versteht man die separate Verabreichung des basalen und prandialen Insulins. Die Insulindosis ist dabei abhängig vom aktuell gemessenen BZ und der Nahrungszufuhr. Bei dieser Therapievariante wird das physiologische Insulinsekretionsmuster nachgeahmt und das Insulin bedarfsgerecht substituiert. [95]

Der tägliche Insulinbedarf wird dabei durch basales, prandiales und Korrekturinsulin gedeckt. Als Basalinsulin werden NPH-Insuline oder langwirksame Insulinanaloga verwendet. Die prandiale Insulinsubstitution wird durch Normal- oder kurzwirksame Insuline gedeckt. Die dafür benötigte Dosis ist abhängig von den zugeführten Kohlenhydraten, den tageszeitlichen Schwankungen sowie der Adaptation an die Glukosezielwerte. Ebenso kann anhand der BZ-Tagesprofile eine zuzätzliche Anpassung notwendig werden (Korrekturinsulin). Dabei gilt die Grundregel, dass 1 I.E. den BZ um etwa 40 mg/dl senkt. [95] Durch die intensivierte Insulintherapie erhält der Patient eine größere Flexibilität hinsichtlich des Tageablaufes und der Ernährung, was zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt.

Die Anwendung der intensivierten Therapie erfährt immer mehr Zuspruch. Überlegungen, dass durch diese Form der Therapie die postprandialen, überschießenden BZ-Anstiege, die als selbstständiger Risikofaktor für eine frühzeitige Mortalität gelten [100], besser zu beeinflussen sind, scheinen dabei eine Rolle zu spielen.

Es wird empfohlen zu Beginn einer intensivierten Insulintherapie nur kurzwirksames Insulin vor den Mahlzeiten zu verabreichen. In diesem Zusammenhang spricht man von einer supplementären Insulintherapie. Erst im späteren Verlauf sollte bei Bedarf abendlich ein Basalinsulin dazugegeben werden, um den erhöhten Nü-BZ im gewünschten Zielbereich zu halten. So benötigten in einer Studie nur 41 % der

Typ 2-Diabetiker tatsächlich eine abendliche Gabe von NPH-Insulin zur adäquaten Kontrolle der Nüchternblutglukose. [101]

2.4.3.3 Insulinanaloge

Insulinanaloge besitzen aufgrund des Aminosäureaustausches im Gegensatz zum Humaninsulin eine veränderte Pharmakokinetik und damit eine bessere Steuerbarkeit.

Nach der Wirkdauer werden kurz- (Lispro, Aspartat) von langwirksamen (Glargin, Detemir) Insulinanaloge unterschieden. Als Nebenwirkungen werden neben Retinopathien auch Verschlechterungen von Makulaödemen beschrieben. Deshalb gelten Patienten mit Augenerkrankungen und Schwangere als Risikopatienten, bei denen Insulinanaloge kontraindiziert sind.

2.4.3.4 Nebenwirkungen der Insulintherapie

Neben einer möglichen Gewichtszunahme und Hypoglykämien können sehr selten allergische Reaktionen, ausgelöst durch Insulin oder durch Zusatzstoffe, als Nebenwirkungen auftreten.

In der UKPD-Studie nahmen die insulinbehandelten Patienten über einen Zeitraum von zehn Jahren durchschnittlich 4 kg zu. Bei einer Insulintherapie ist auch deutlich häufiger mit Hypoglykämien zu rechnen als bei einer Therapie mit OAD. [102]

2.4.4 antihypertensive Therapie

Patienten mit Diabetes mellitus leiden 2- bis 3-mal häufiger an Hypertonie als Nichtdiabetiker. Besonders auffällig dabei ist die häufig anzutreffende isolierte systolische Blutdruckerhöhung. Studien haben gezeigt, dass mit der Hypertonie bei Diabetikern auch das Risiko für vaskuläre Komplikationen steigt. Daher ist die Blutdrucksenkung unter 130/80 mmHg ein primäres Ziel der antihypertensiven

Therapie des Diabetikers, denn je niedriger der Blutdruck desto niedriger das Risiko für verschiedene Endorganschäden. [95]

Wird der Zielblutdruck überschritten, ist eine sofortige Einleitung einer antihypertensiven Therapie indiziert. Bei einer Mehrzahl der Patienten ist es erfahrungsgemäß notwendig eine Kombination aus mehreren Antihypertensiva aus verschiedenen Substanzklassen anzuwenden. [95]

Initial werden ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) empfohlen. Stellt sich dieses Therapieschema als unzureichend heraus, so werden niedrig-dosierte Diuretika oder Ca^{2+} -Antagonisten dazugegeben. Lediglich bei Patienten mit KHK oder Herzinsuffizienz sind β -Blocker in Betracht zu ziehen. [95]

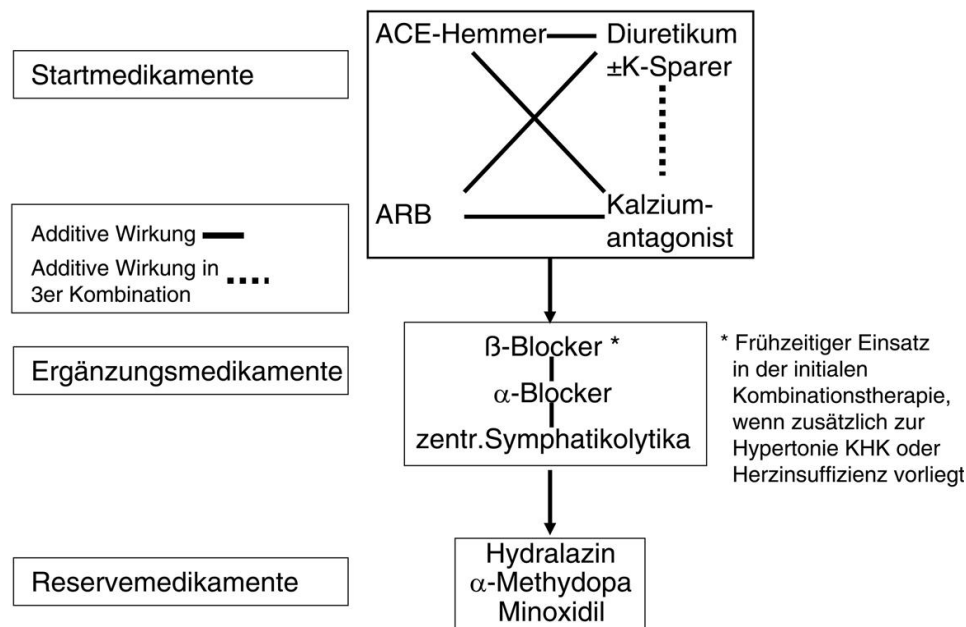


Abbildung 14: Schema der antihypertensiven Therapie bei Diabetes mellitus [95]

2.4.5 lipidsenkende Therapie [95]

Typ 2-Diabetiker haben bei bestehender Hyperlipidämie gegenüber Nichtdiabetikern ein 2- bis 4-fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Daher sollten folgende Lipidparameter stets kontrolliert werden: Gesamtcholesterin, TG (Triglyzeride), HDL- und LDL-Cholesterin.

In Tabelle 14 sind die Lipidwerte angegeben, ab welche eine lipidsenkende Therapie indiziert ist.

Indikation zur lipidsenkenden Therapie	
Triglyzeride	> 200 mg/dl
LDL-Cholesterin	> 100 mg/dl
HDL-Cholesterin	< 40 mg/dl bei ♂, < 50 mg/dl bei ♀

Tabelle 14: Indikation zur lipidsenkenden Therapie

Die Therapieziele unter lipidsenkender Therapie sind vom Österreichischen Cholesterinkonsensus klar definiert worden und werden in Tabelle 15 veranschaulicht.

	Therapieziele		
	Zielbereich	Risikokategorie	Risikokonstellation
LDL-Cholesterin	< 70 mg/dl	bei sehr hohem Risiko	bei Diabetes mellitus Typ 2 + KHK
	< 100 mg/dl	bei hohem Risiko	bei Diabetes mellitus Typ 2
	< 130 mg/dl	bei mäßigem Risiko	bei mehr als zwei Risikofaktoren
	< 160 mg/dl	bei geringem Risiko	bei maximal einem Risikofaktor

Tabelle 15: Therapieziele nach dem Österreichischen Cholesterinkonsensus 2006 [103]

Als primäres Ziel gilt es das LDL-Cholesterin je nach Risikokonstellation in den entsprechenden therapeutischen Zielbereich zu bringen. Bei Patienten mit geringem und mäßigem Risiko wird zuerst versucht mittels Lebensstilmodifikation den LDL-Spiegel zu senken. Bei Ausbleiben des Erfolges über drei Monate sind bei diesen Patienten lipidsenkende Medikamente angezeigt. Bei Patienten mit hohem bzw. sehr hohem Risiko ist die medikamentöse Therapie sofort indiziert. [103]

Bei Triglyzeriden über 500 mg/dl werden diese durch Fibrate gesenkt, um einer Pankreatitis vorzubeugen. Ansonsten geht die Therapie des LDL-Cholesterins vor [103].

Begonnen wird meist mit einer Statintherapie (meist Simvastatin 40 mg), jedoch ist die Wahl des Medikamentes abhängig vom Lipidstatus. Werden die Zielwerte unter

laufender Therapie nicht erreicht, kann man die Dosis entsprechend steigern bzw. eine erweiterte Therapie mit Ezetimibe, Niacin oder Fibraten in Erwägung ziehen.

Wegen der möglichen muskel- (Rhabdomyolyse) und lebertoxischen Nebenwirkungen sollte man bereits nach einem Monat nach Therapiebeginn laborchemisch die Muskel- und Leberparameter bestimmen. Nach drei Monaten ist zusätzlich eine Kontrolle bzw. Reevaluierung des Lipidstatus angezeigt.

2.4.6 weitere Therapiemöglichkeiten

Wird durch die nicht-medikamentöse Therapie keine Reduktion des Körpergewichtes erzielt können Antiadipositaspräparate Abhilfe schaffen. Indiziert sind sie v.a. bei extrem therapieresistenter Fettsucht.

Orlistat zählt zur Gruppe der Lipasehemmer. Durch die Hemmung der intestinalen Lipasen wird weniger Nahrungsfett aufgenommen und die Gewichtsreduktion erleichtert.

Sibutramin ist ein Präparat mit antidepressiver und gewichtssenkender Wirkung. Über die Hemmung der Wiederaufnahme der Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin im Hypothalamus wird der Appetit vermindert und die Thermogenese erhöht. Dies führt zu einem gesteigerten Energieverbrauch bei verminderter Energiezufuhr.

3 MATERIAL UND METHODEN

Die vorliegende Untersuchung wurde an der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin in Graz im Zeitraum von Mai bis Oktober 2008 durchgeführt. Es handelt sich dabei um ein offenes, prospektives Studiendesign.

Es ist geplant, dass in die Studie 120 Typ 2-Diabetiker ohne vaskuläre Ereignisse aufgenommen werden und diese nach einer Erstvisite jeweils nach drei und 18 Monaten erneut evaluiert werden. Die Auswertung im Rahmen der Diplomarbeit bietet einen ersten Einblick in den Studienverlauf.

Die Studie wurde bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität eingereicht und genehmigt. Alle Patienten gaben nach ausführlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zu dieser Untersuchung ab.

3.1 Patienten

Zwölf Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wurden ambulant zum Zeitpunkt null und nach drei Monaten einer Reihe von Untersuchungen und Analysen unterzogen, die im Weiteren genauer besprochen werden.

3.1.1 Rekrutierung

Als Basis für die Rekrutierung wurden die Krankengeschichten der Patienten, die in den letzten zwei Jahren die Diabetesambulanz aufgesucht hatten, verwendet. Gesucht wurde nach Typ 2-Diabetikern mit der Indikation zur multifaktoriellen Risiko-intervention. Die Patienten mussten mindestens zwei der drei folgenden Einschlusskriterien erfüllen.

Einschlusskriterien für die Studie:

- LDL-Cholesterin über 115 mg/dl
- Blutdruck systolisch über 135 mmHg und/oder diastolisch über 85 mmHg
- HbA1c über 7,5 %

Ausgeschlossen von der Studie wurden Patienten mit:

- vaskulären Ereignissen in der Krankengeschichte (ausgenommen Angiografie)
- Herzinsuffizienz ab NYHA (New York Heart Association)-Stadium III
- einem Serum-Kreatinin über 3,0 mg/dl
- AST (Aspartat-Aminotransferase) / ALT (Alanin-Aminotransferase) über 3x ULN (upper limit of normal)
- schweren psychiatrischen Störungen

Nach Identifizierung der in Frage kommenden Patienten wurde mit diesen telefonisch Kontakt aufgenommen. Dabei wurden die Patienten ausführlich über den Hintergrund der Untersuchung und den Untersuchungsablauf informiert. Schließlich konnten zwölf Patienten nach deren Einwilligung terminisiert werden.

Unter den Patienten befanden sich neun Männer und drei Frauen im Alter zwischen 42 und 76 Jahren.

3.2 Endo-PAT2000 (Itamar Medical Ltd.)

Endo-PAT2000 ist ein computerunterstütztes System zur nicht-invasiven Messung der Endothelfunktion. Als Basis für die Messung dient der periphere arterielle Gefäßtonus (peripheral Arterial Tone = PAT).

Während der Untersuchung wird der Blutfluss am Oberarm okkludiert und postischämisch die vaskuläre Reaktion berechnet. Das PAT-Signal wird über die angelegten pneumatischen Fingersensoren übertragen, wobei die Sensoren die Blutvolumenschwankungen (Plethysmografie) messen. Die aufgenommenen Daten werden anschließend automatisch analysiert.



Abbildung 15: Endo- PAT2000



Abbildung 16: Durchführung der Untersuchung mit Endo-PAT2000

Die Luftpolster in den Biosensoren um die distalen zwei Drittel des Zeigefingers verhindern das Auftreten von Störfaktoren (Abbildung 17).

Zu den Störfaktoren zählen:

- der vasokonstriktische Reflex
- Bewegungsartefakte
- der retrograde venöse Blutfluss, welcher Hintergrundgeräusche verursachen kann [104].

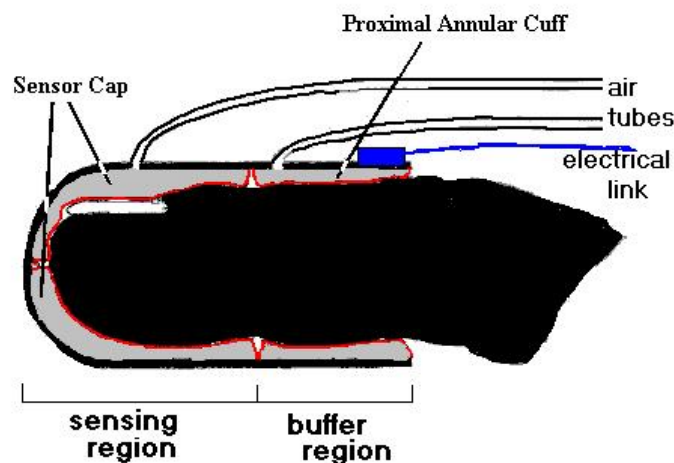


Abbildung 17: Funktion der pneumatischen Fingerbiosensoren [104]

3.2.1 Untersuchungsablauf

Die Untersuchung findet in einem ruhigen, angenehm temperierten Raum statt und der Patient nimmt eine bequeme liegende Position ein. Uhren und Ringe werden abgelegt. Dann wird der Blutdruck des Patienten am linken Kontrollarm, dh am später nicht okkludierten Arm gemessen. Die Blutdruckmanschette wird nun am rechten Arm angebracht, aber noch nicht aufgepumpt. Beide Arme werden auf die Armstützen gelegt. Anschließend werden die Fingersensoren an den Zeigefingern angebracht sowie Daumen und Mittelfinger mit Schaumstoffringen isoliert. Nachdem man die Fingersensoren per Mausklick aufgepumpt hat, schiebt man die Armstützen weiter vor, sodass die Finger nicht mehr aufliegen sondern frei nach unten hängen.



Abbildung 18: Angebrachter Zeigefingersensor und isolierter Daumen und Mittelfinger

Die Untersuchung mit Endo-PAT2000 dauert etwa 20 min. Es wird mit einer Vorlaufzeit von 5 min im „StandBy“-Modus begonnen. Danach wird das Programm gestartet und die Datenaufzeichnung beginnt. Nach 5 min wird mit einer Blutdruckmanschette der Blutfluss am Oberarm unterbrochen. Die Manschette wird auf den zuvor gemessenen systolischen Blutdruckwert plus 60 mmHg aber nicht unter 200 mmHg aufgeblasen. Nach 5-minütiger arterieller Okklusion wird die Manschette rasch desuffliert und die Reaktion des Gefäßtonus weitere 5 min aufgezeichnet. Die gemessenen Daten werden im Anschluss automatisch vom Computer analysiert.

3.2.2 Analyse der Untersuchung

Computerunterstützt werden nun die Daten in einem eigenen Programm aufgezeichnet und analysiert (nachfolgende Abbildungen).

Durch die automatische Analyse wird das Zeitfenster der Okklusion in blau eingefärbt. Die Ergebnisse (RHI, AI und HR) der Endo-PAT2000 Untersuchung werden auf der rechten Seite des Bildes angezeigt.

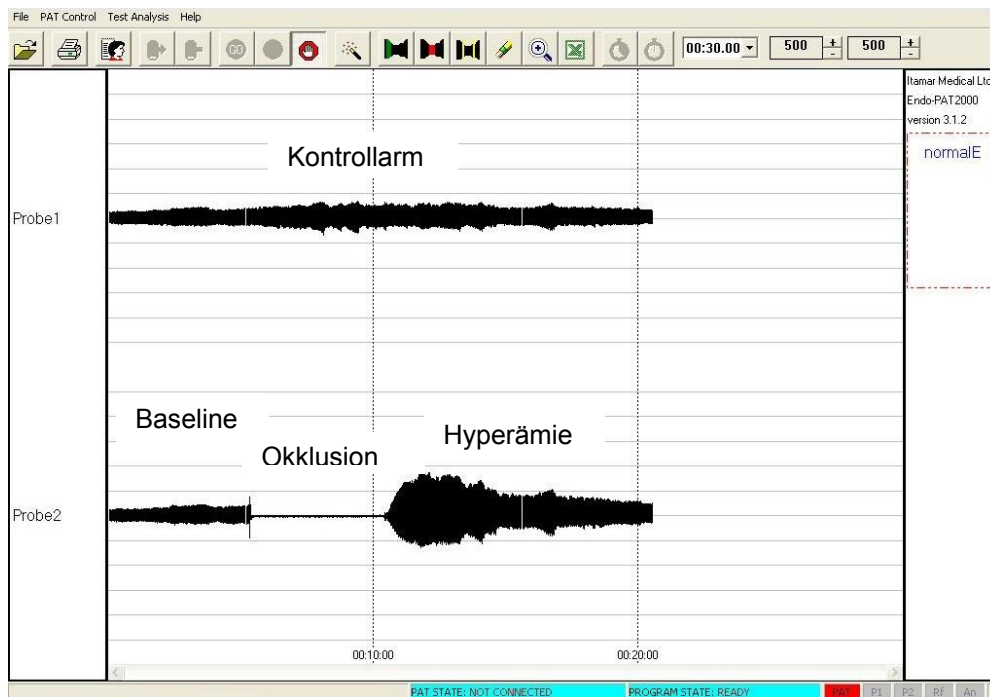


Abbildung 19: Normale Endothelfunktion

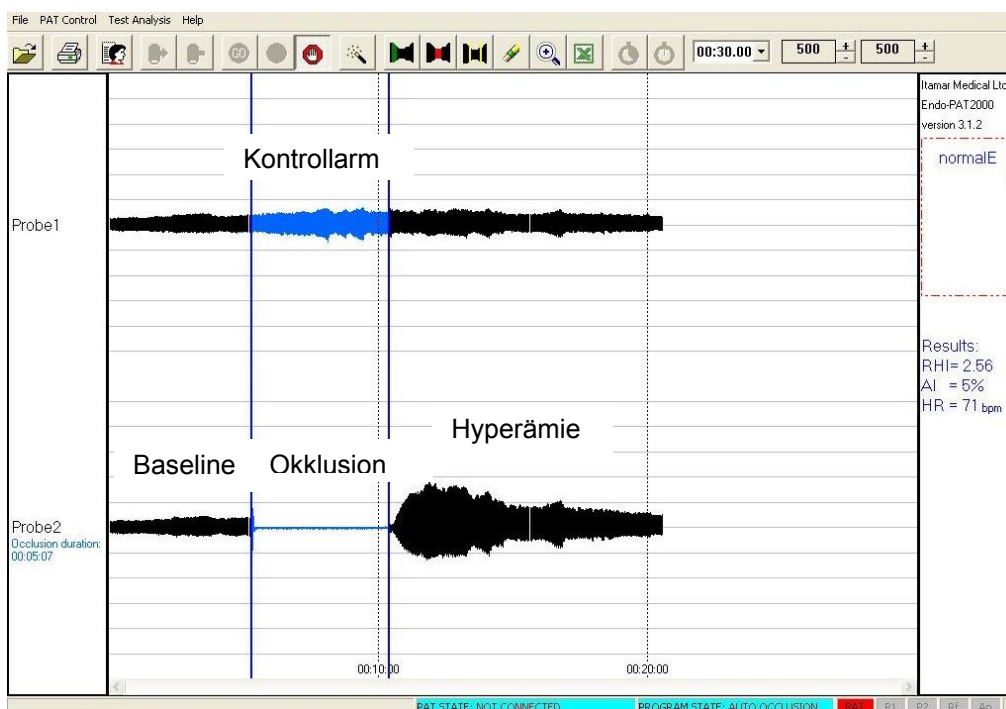


Abbildung 20: Normale Endothelfunktion mit automatischer Analyse

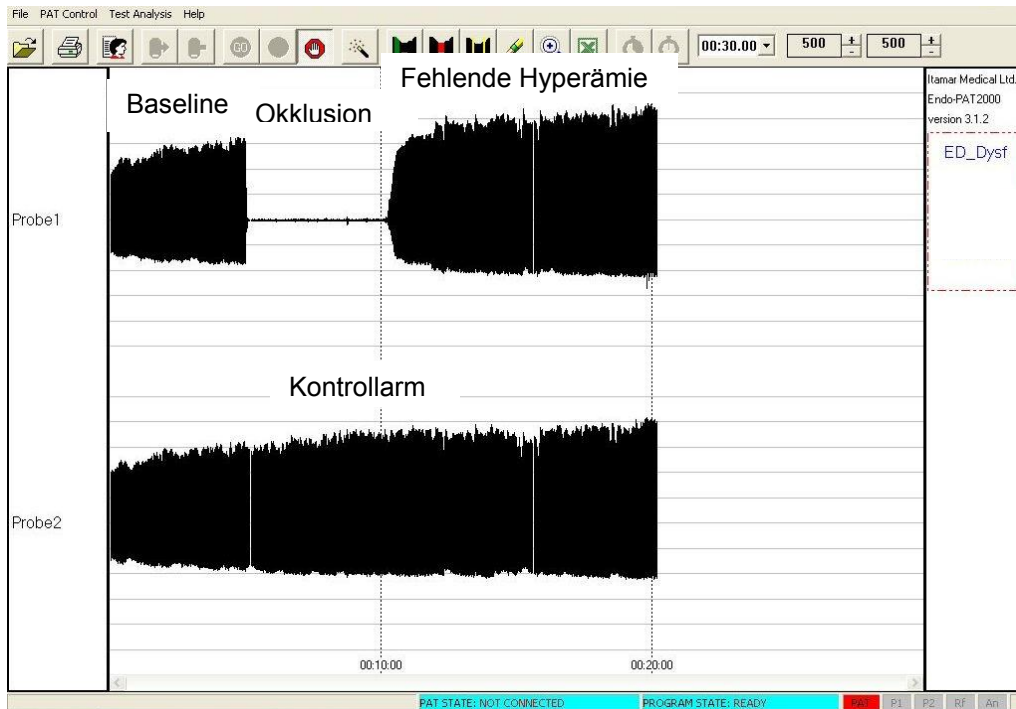


Abbildung 21: Endotheldysfunktion

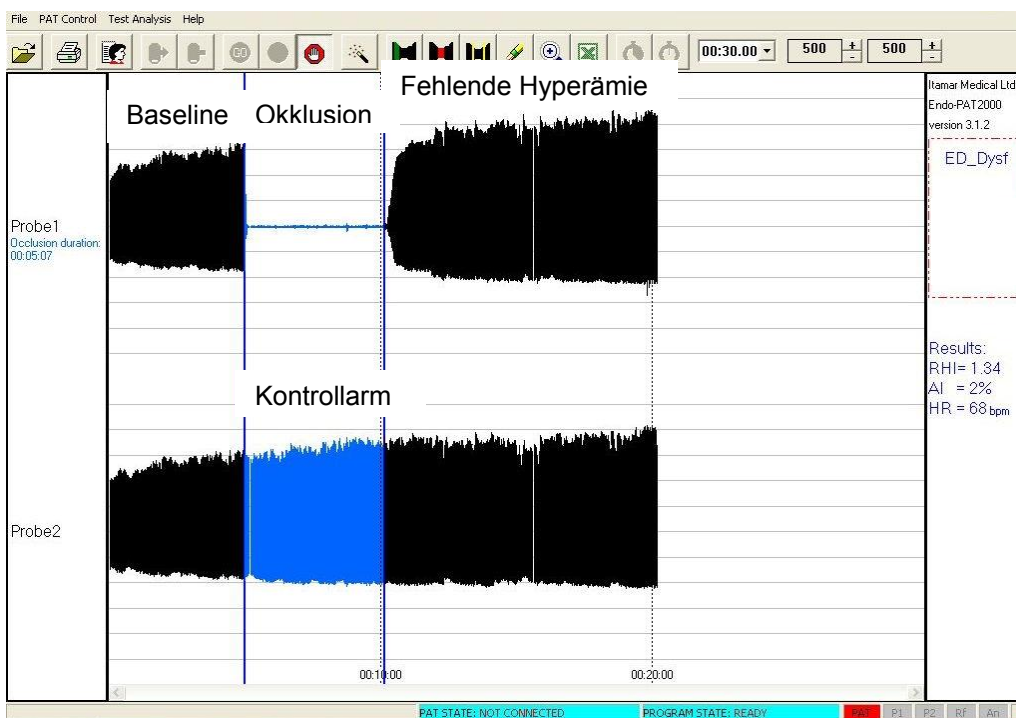
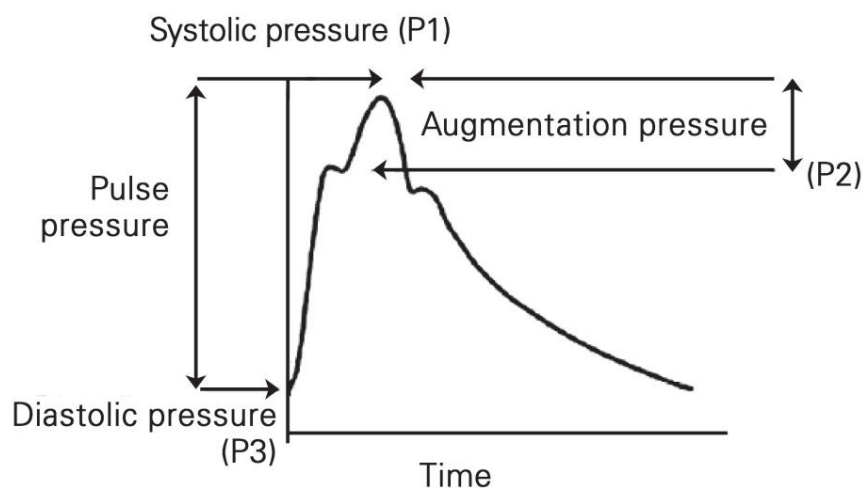


Abbildung 22: Endotheldysfunktion mit automatischer Analyse

Der Reactive Hyperemia Index (RHI) ist das Verhältnis zwischen den PAT-Signalen vor und nach der Okklusion. Somit beschreibt der RHI, inwieweit sich ein Gefäß nach einer Okklusion reaktiv verändern und die vorübergehend benötigte Mehrdurchblutung gewährleisten kann. Ein RHI von 1,78 gilt als optimal während ein RHI kleiner 1,35 für eine Endotheldysfunktion spricht [105].

Der Augmentation Index (AI) wird durch die Pulswellenanalyse bemessen und beschreibt die arterielle Gefäßelastizität bzw. -steifigkeit. Sklerotische Gefäßwände weisen einen höheren AI auf als nicht geschädigte Gefäße (Abbildung 23).

Zusätzlich wird die Herzfrequenz (Heart Rate, HR) bestimmt.



$$\text{Augmentation Index} = \text{Augmentation Pressure} / \text{Pulse Pressure}$$

Abbildung 23: Augmentation Index [106]

3.3 Laboruntersuchungen

Die Patienten wurden angewiesen nüchtern zur Untersuchung zu kommen, da ein oGTT durchgeführt und zusätzlich ein Routinelabor abgenommen wurde. Um ein mehrmaliges Stechen zu vermeiden, wurde eine Venenverweilkanüle gelegt, welche nach jeder Abnahme mit 5 ml NaCl gespült und nach der letzten Blutabnahme wieder entfernt wurde.

3.3.1 Zuckerbelastungstest

Bevor die Patienten die 75 g Glukose gelöst in 300 ml Wasser zum Trinken bekamen, wurde die erste venöse Blutabnahme zur Bestimmung der Nüchtern-glukose durchgeführt. Weitere Blutabnahmen erfolgten nach 30, 60 und 120 min. Dazu wurden vier Natriumfluorid-Plasmaröhrchen verwendet. Die Proben wurden gesammelt ins Blocklabor versendet und dort analysiert.

Ergänzend wurden vier Serumröhrchen für die Insulin- und C-Peptid-Bestimmung am Beginn, nach 30, 60 und 120 min abgenommen und im Forschungslabor bearbeitet bzw. aufbewahrt (siehe die mit * gekennzeichneten Proben in der nachfolgenden Tabelle). Um die Werte des oGTT nicht zu verfälschen, durften die Patienten während des gesamten Tests bis auf reines Wasser keine Flüssigkeit oder Nahrung zu sich nehmen.

3.3.2 Routinelabor

Außerdem wurde bei der ersten Blutabnahme ein Routinelabor abgenommen. Dabei wurden die nachfolgenden Werte bestimmt und die angeführten Röhrchen verwendet (Tabelle 16).

Bestimmung	Röhrchen	Auswertung
Insulin, C-Peptid, Vit D, GAD	Serum mit Gel	Endolabor
Transferrin, Ferritin, Apo A und B, LP(a)	Serum mit Gel	Blocklabor
Aufnahmestatus plus HDL, LDL, NT-pro BNP	Lithium-Heparin Plasmaröhrchen	Blocklabor
Storage im Haus	Lithium-Heparin Plasmaröhrchen	Forschungslabor
Blutbild	EDTA 5ml	Blocklabor
FACS-Analyse und Mikropartikelprobe	EDTA 5ml	Forschungslabor
Storage im Haus	EDTA 5ml	Forschungslabor
Proben für Insulin- und C-Peptid-Bestimmung bei oGTT nüchtern, 30, 60 und 120 min *	Serum mit Gel	Forschungslabor
*Proben die i.R. des oGTT abgenommen wurden		

Tabelle 16: Durchgeführte Laboruntersuchungen

3.3.2.1 Untersuchungen im Forschungslabor

Wie oben bereits angeführt wurden einige Untersuchungen im Forschungslabor durchgeführt.

3.3.2.1.1 *Endotheliale Progenitorzellen*

Zur Vermessung der EPCs wurde aus einem 5 ml EDTA-Röhrchen fünfmal 100 µl Vollblut in 5 Tubes abpipettiert und in jedes dieser Tubes 20 µl des FcR-Blocking Reagent (MACS®) zugesetzt. Danach wurden die Proben auf dem Vortex durchmischt und für 15 min bei 4°C in den Kühlschrank gegeben. Anschließend wurden den fünf Proben verschiedene Antikörper zugesetzt.

Tube 1	10 µl IgG1-PE	erste Negativkontrolle
Tube 2	10 µl IgG2-APC	zweite Negativkontrolle
Tube 3	10 µl CD45-PE	
Tube 4	10 µl CD45-APC	
Tube 5	10 µl CD133-APC und 10 µl VEGF-R2-PE	

Nachdem die Proben für weitere 15 min in den Kühlschrank gegeben wurden, pipettierte man in jedes Tube 500 µl der FACSLyse-Lösung hinzu, stellte die Proben auf den Vortex und gab sie für mind. 15 min erneut in den Kühlschrank.

CD133/VEGF-R2 doppelt positive EPCs wurden mittels Durchflusszytometrie gemessen.

3.3.2.1.2 Mikropartikelprobe

1 ml EDTA antikoaguliertes Blut wurde für 2 min bei 20°C und 11000 rpm in die High-Speed-Eppendorf-Zentrifuge (Centrifuge 5415R®) zentrifugiert.

Der Plasmaüberstand wurde aus beiden Eppendorf-Röhrchen abpipettiert und in ein Storage-Vial gegeben um bei minus 70°C als Mikropartikelprobe aufbewahrt und dann durchflusszytometrisch bestimmt zu werden.



Abbildung 24: Eppendorf Centrifuge 5415R

3.4 EKG

Um eine linksventrikuläre Hypertrophie feststellen zu können, wurde bei jedem Patienten ein EKG geschrieben. Zur Beurteilung einer möglichen Linksherzhypertrophie wurde der Sokolov-Lyon-Index herangezogen. Dieser wird anhand der Höhe der Ausschläge in den Brustwandableitungen bestimmt.

Ein positiver Sokolov-Index und damit eine wahrscheinliche Linksherzhypertrophie besteht, wenn die Summe der größten Ausschläge aus S in Ableitung V1 oder V2 und R in Ableitung V5 oder V6 größer als 3,5 mV ist.

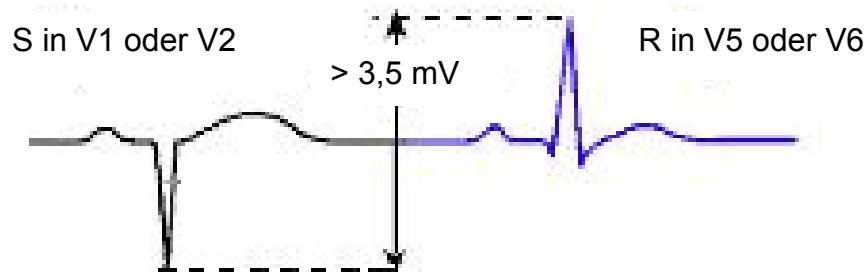


Abbildung 25: Positiver Sokolov Lyon Index bei Linksherzhypertrophie

3.5 Carotissonografie

Der Ultraschall der Halsschlagader wurde zur Beurteilung der Arteria carotis communis (ACC), Arteria carotis interna (ACI) und der Arteria carotis externa (ACE) veranlasst. Vor allem im Bereich der Gefäßaufzweigung kommt es nicht selten zu Verkalkungen und damit zur Lumeneinengung.

Die Untersuchung dauerte etwa 10 bis 20 min und wurde mit dem Acuson Cypress® durchgeführt. Der Patient lag währenddessen auf dem Rücken mit etwas nach hinten überstrecktem Kopf. Auf den Ultraschallkopf wurde etwas Gel aufgebracht und dann die linke und rechte Seite geschallt.



Abbildung 26: Acuson Cypress

3.5.1 IMT und Plaquestatus

Bei der Untersuchung wurden die IMT (Intima-Media-Thickness) und bestehende Plaques vermessen. Die IMT wurde in einem Segment etwa 2 cm unterhalb des Bulbus gemessen. Die Normalwerte für die IMT liegen in einem Bereich kleiner 0,5 mm. Bei Personen über 70 Jahren ist eine IMT bis 0,8 mm normal. Eine IMT über 1 mm weist eindeutig auf eine Pathologie hin.

Die Ergebnisse der IMT-Messung werden mittels eigener Software automatisch berechnet und wie in Abbildung 27 angezeigt.

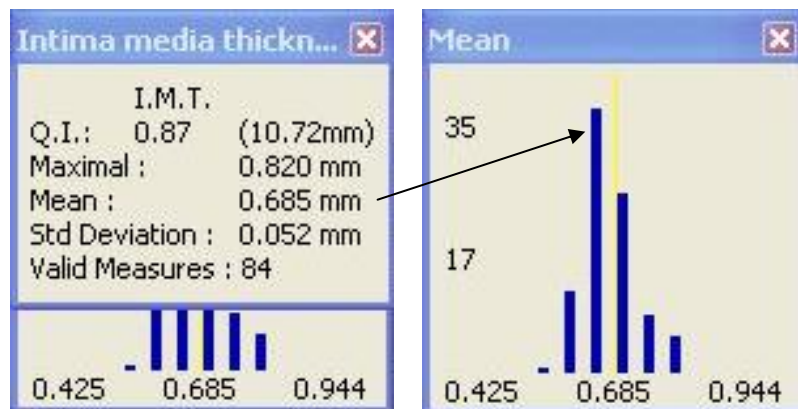


Abbildung 27: Automatische Analyse der Messergebnisse

Der Quality-Index (Q.I.) ist der Quotient aus den gemessenen und den möglichen messbaren Punkten auf einer Sementlänge von 10 mm und damit qualitätsbestimmend für die Messung selbst. Erst ab einem Q.I. über 0,5 liefert das Ultraschallbild auch aussagekräftige Ergebnisse.

Der Maximal-Wert beschreibt den höchst gemessenen Wert der Wanddicke und der Mean-Wert den Durchschnittswert. Auch die Standardabweichung (Standard Deviation, Std D) und die Gesamtanzahl der gültigen Messungen auf dem Segment werden angegeben.

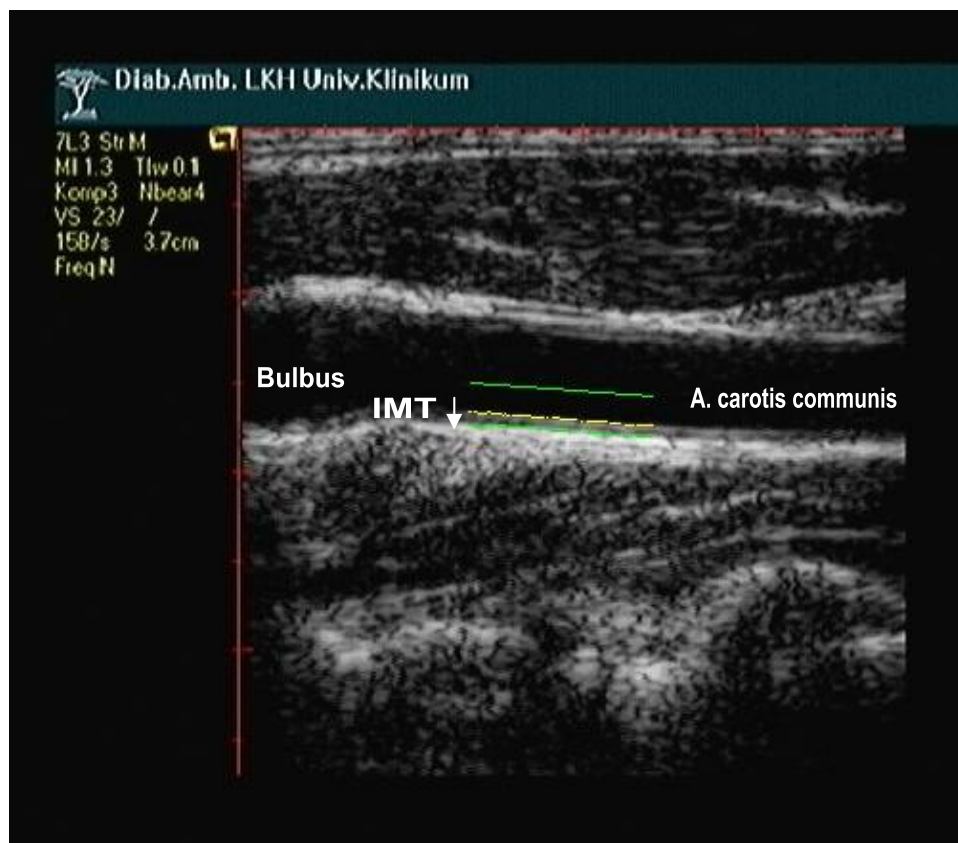


Abbildung 28: Messung der IMT unterhalb des Bulbus

Die Messdaten können gesammelt in einer Maske aufgerufen werden (Abbildung 29).

History Diagnostics Measurements Drugs				
Measures/Arteries	CCA Far Wall LV		CCA Near Wall LV	
I.M.T. (mm)	R	L	R	L
Distance	12.518	11.070	11.092	
QI(> 50%)	87	55	80	
Minimal	0.534	0.518	0.565	
Mean	0.643	0.626	0.658	
Maximal	0.774	0.725	0.805	
Diameter (mm)	R	L	R	L
Distance				
Adventitia-Adventitia				
Intima-Intima				
Distensibility %	R	L	R	L
Distance				
Adventitia-Adventitia Dmax				
Adventitia-Adventitia Dmin				
Adventitia-Adventitia Dmean				
Distensibility (1-Dmin/Dmax) %				
Intima-Intima Mean				
Plaque thickness (mm)	R	L	R	L
Maximal				
Mean				
Length				
Mean Density				
Area				
Stenosis	R	L	R	L
Area %				
Area mm ²				
Density				
Densitometry	R	L	R	L
High Density				
Whole				
Stenose degree				

Abbildung 29: Messdatenmaske

Der Plaquestatus wird gemäß dem Protokoll der ACAPS (Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study) anhand des B-Score quantifiziert [107].

Ist ein einziger Messpunkt über B-Score 2 spricht man von einem fortgeschrittenen Carotisplaque. Summiert man den B-Score, welcher die Messwerte der ACC und ACI beider Seiten beinhaltet, und erhält man dabei einen B-Score größer 3, so liegt eine fortgeschrittene Carotisatherosklerose vor.

B-Score	
Grad	Veränderungen
0	Keine Veränderungen sichtbar
1	Wanddicke über 1 mm
2	Plaque kleiner 2 mm
3	Plauegröße zwischen 2 und 3 mm
4	Plaque größer 3 mm
5	Totaler Verschluss des Gefäßlumens

Tabelle 17: Einteilung der Gefäßwandveränderungen nach dem B-Score

3.6 Ankle-Brachial-Index (ABI)

Der ABI, auch als Knöchel-Arm-Index bezeichnet, wird durch Blutdruckmessung und Dopplersonografie ermittelt und stellt eine einfache, nichtinvasive Methode zur Erfassung einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit dar. Periphere arterielle Durchblutungsstörungen sind nicht nur ein lokales Problem sondern meist Ausdruck einer diffusen Atherosklerose in verschiedenen Gefäßgebieten. Deshalb verwendet man den ABI zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos.

3.6.1 Untersuchungsablauf

Die Untersuchung dauerte drei bis fünf Minuten. Dabei wurden beim liegenden Patienten mittels Dopplersonographie der systolische Verschlussdruck am Knöchel (Arteria dorsalis pedis) gemessen und mit dem systolischen Druck im Oberarm verglichen.

3.6.2 Interpretation

Der ABI ist der Quotient aus den am Unterschenkel und am Oberarm gemessenen Werten. Ein Quotient von 0,9 bis 1,2 gilt als normal. Je kleiner der Quotient wird, desto gravierender ist die Durchblutungsstörung. Bei Werten unter 0,5 besteht meist eine Gefährdung der Extremität. Bei einer Gefäßverkalkung (Mediasklerose), wie sie häufig bei Diabetikern zu finden ist, liegt der ABI deutlich über 1,3, da das Gefäß nicht mehr komprimierbar ist.

$$\text{ABI} = \frac{\text{Systolischer Blutdruck im Knöchel}}{\text{Systolischer Blutdruck im Oberarm}}$$

4 ERGEBNISSE

Die Untersuchung ist auf insgesamt 120 Patienten ausgerichtet, es liegt derzeit nur eine erste Zwischenanalyse an einer sehr begrenzten Patientenzahl vor.

In die Studie wurden zwölf Patienten mit Typ 2-Diabetes mellitus aufgenommen und zum Zeitpunkt null sowie nach drei Monaten ambulant untersucht. Alle Patienten erfüllten die notwendigen Einschlusskriterien.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Microsoft Office Excel 2003.

Primär wurde eine deskriptive Analyse durchgeführt, wobei Häufigkeitsanalysen, Mittelwerte und Standardabweichungen den Großteil der verwendeten Tests ausmachten. Um die Ausgangswerte mit den Werten nach drei Monaten vergleichen zu können, wurde ergänzend der T-Test bei gepaarten Stichproben durchgeführt. In der Beschreibung werden die international gängigen Abkürzungen MW (Mittelwert), SD (Standarddeviation, -abweichung) und p (Irrtumswahrscheinlichkeit) verwendet. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit mit einem $p \leq 0,05$ wird als „signifikant“ bezeichnet.

4.1 Geschlechtsverteilung, Alter, Größe und Gewicht der Studienteilnehmer

An der Studie nahmen drei Frauen und neun Männer im Alter zwischen 42 und 76 Jahren teil. Das mittlere Alter betrug 62,9 ($\pm 10,8$) Jahre.

Die Patienten waren durchschnittlich 170,7 ($\pm 9,1$) cm groß und 91,8 ($\pm 10,9$) kg schwer. Daraus ergibt sich ein mittlerer BMI von 31,6 ($\pm 3,9$). Zu beachten ist, dass die schwerste Person 113 kg und die leichteste 71 kg hatte.

Bei der 3-Monats-Visite wurde wiederum das Gewicht bestimmt. Das mittlere Gewicht lag dabei bei 90,1 ($\pm 10,5$) kg. Daraus ergibt sich eine mittlere Gewichtsreduktion von 1,7 kg. Zwischen dem Gewicht zur Baseline und nach drei Monaten

besteht statistisch kein signifikanter Zusammenhang. Patient 3 hat innerhalb der drei Monate unter der angeordneten Therapie und Diät 14 kg an Gewicht verloren. Zwei Studienteilnehmer haben entgegen der Studienziele an Gewicht zugenommen.

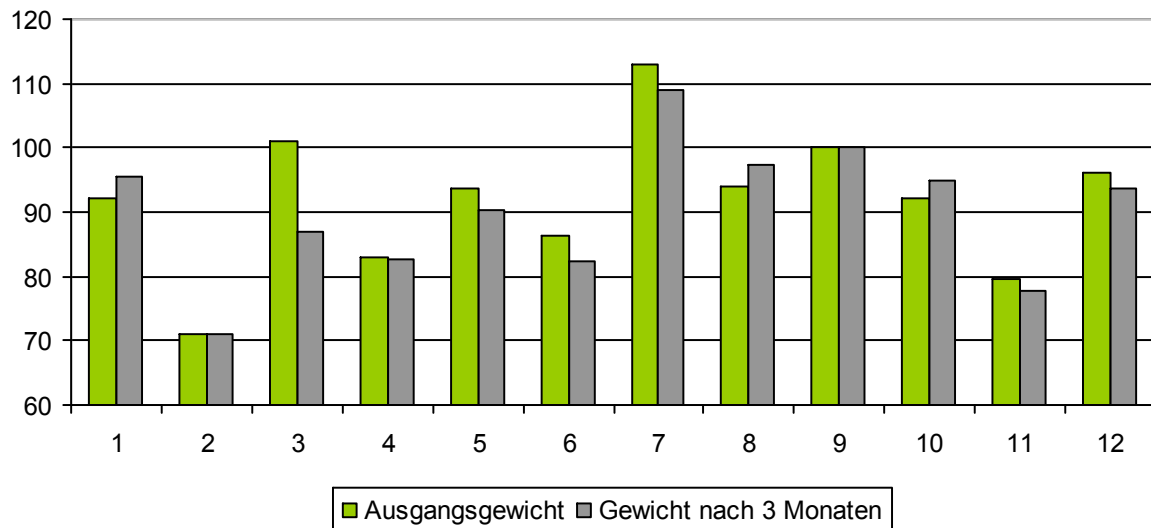


Abbildung 30: Gewichtsveränderung (in kg) der einzelnen Patienten

Der mittlere BMI hat sich von $31,6 (\pm 3,9)$ auf $31,0 (\pm 3,8)$ verringert.

4.2 Diabetesdauer und Alter bei Erstmanifestation

Weiters wurde die Diabetesdauer erfragt. Da der Verlauf des Typ 2-Diabetes mellitus schleichend ist und lange unbemerkt bleibt, wurde die Diabetesdauer ab der Erstdiagnose errechnet.

Bei Patient 11 wurde schon 1988 Diabetes mellitus Typ 2 diagnostiziert, während Patient 12 erst seit 2 Jahren von seiner Diabeteserkrankung weiß. Der durchschnittliche Studienteilnehmer bekam vor etwas mehr als neunzehn ($\pm 5,6$) Jahren die Erstdiagnose des Diabetes mellitus Typ 2 gestellt.

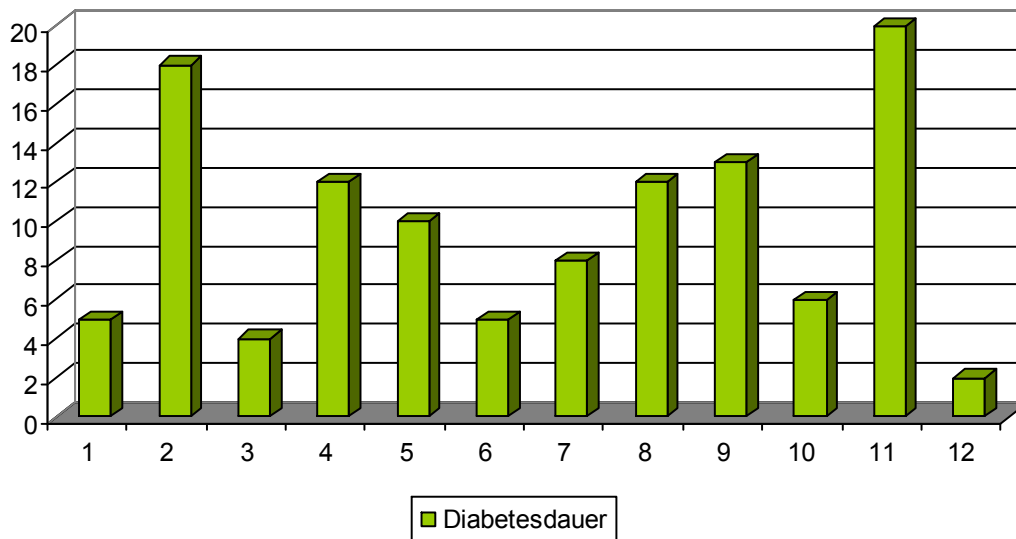


Abbildung 31: Diabetesdauer (in Jahren) der einzelnen Studienteilnehmer

In der Studie lag das mittlere Manifestationsalter bei 53,3 ($\pm 11,5$) Jahren.

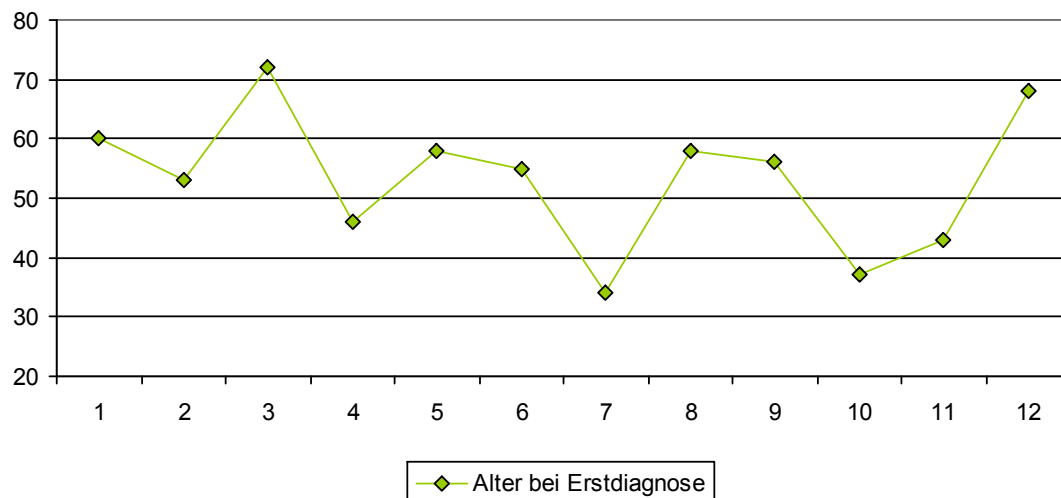


Abbildung 32: Alter (in Jahren) der Patienten bei der Erstdiagnose

4.3 Waist-to-Hip-Ratio

Um das Ausmaß der viszeralen Fettmasse festzustellen, wurde bei den Patienten der Bauch- und Hüftumfang ermittelt. Dabei liegen die Werte sowohl bei Frauen als auch bei Männern ziemlich gleichauf. Dies deutet auf eine bauchbetonte Fettverteilung hin und ist mit einer erhöhten Komplikationsrate der Adipositas assoziiert.

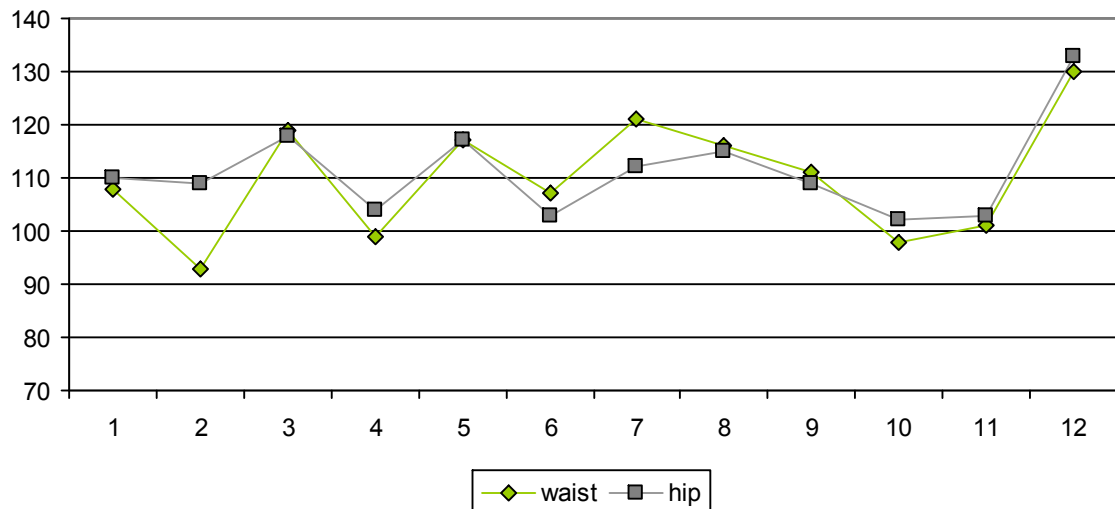


Abbildung 33: Darstellung des Bauch- und Hüftumfanges (in cm)

Patient 2 hat eine Waist-to-Hip-Ratio von 0,85 während Patient 6 und Patient 12 ein Verhältnis von 1,08 bzw. 0,98 aufweisen. Der durchschnittliche Hüftumfang betrug 110,0 ($\pm 11,0$) cm, der durchschnittliche Bauchumfang 111,3 ($\pm 8,8$) cm und die mittlere Waist-to-Hip-Ratio 0,99 ($\pm 0,06$).

4.4 Blutdruck

Da die Hypertonie einen wesentlichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt, wurde bei jedem Studienteilnehmer eine Blutdruckmessung bei der Erstvisite sowie nach drei Monaten durchgeführt.

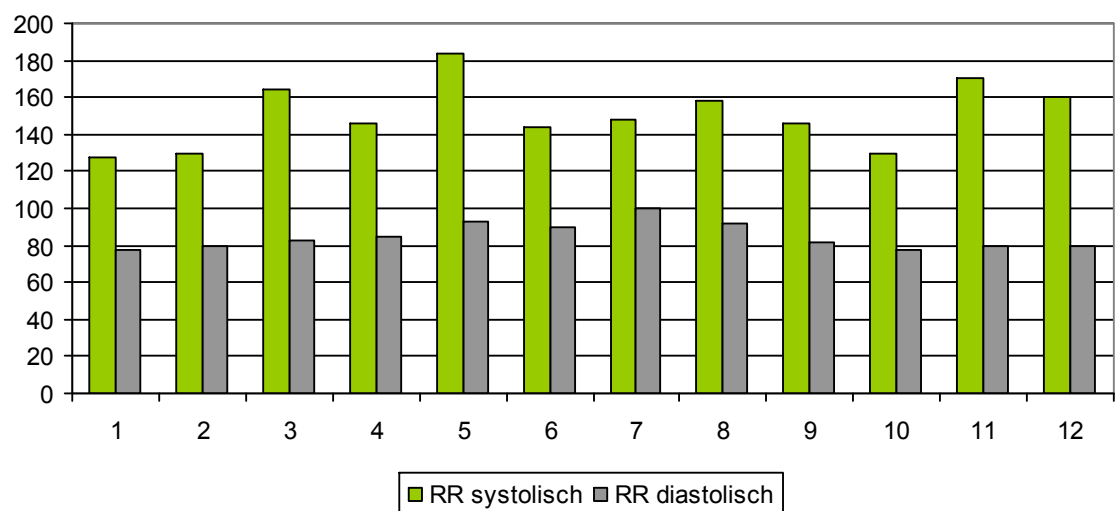


Abbildung 34: Blutdruck (in mmHg) bei der Erstvisite

Bei 75 % der Studienteilnehmer war bei Erstvisite der systolische Blutdruck über 140 mmHg. Der diastolische Wert war immerhin bei 5 Patienten gleich oder über 85 mmHg.

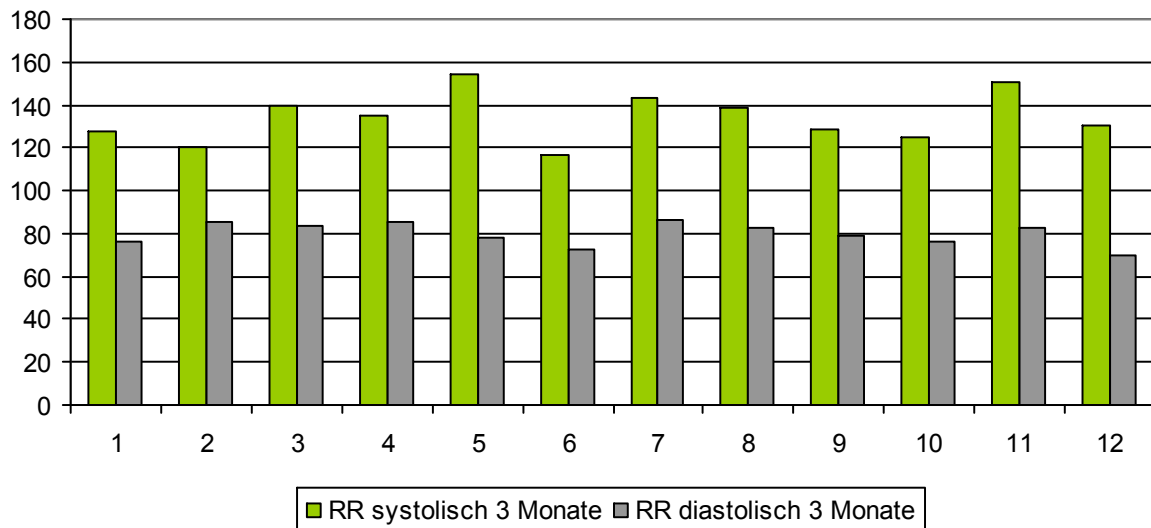


Abbildung 35: Blutdruck (in mmHg) bei der Reevaluierung nach drei Monaten

Unter dreimonatiger antihypertensiver Therapie war nur mehr ein Viertel der Patienten mit dem systolischen Wert gleich oder über 140 mmHg. Auch der diastolische Wert hat sich bei den meisten Studienteilnehmern gebessert. Nur ein Patient wies einen diastolischen Wert höher 85 mmHg auf, blieb aber unter 90 mmHg (86 mmHg).

Im Durchschnitt betrachtet haben sich die Werte folgendermaßen verändert: der Blutdruck hat sich unter adäquaten Therapiemaßnahmen von 151/85 ($\pm 17,2/\pm 7,1$) mmHg auf 134/80 ($\pm 11,6/\pm 5,3$) mmHg verbessert und damit den therapeutisch angestrebten Zielbereich annähernd erreicht. Das Ergebnis ist sowohl für den systolischen ($p = \leq 0,001$) als auch für den diastolischen ($p = 0,033$) Wert als signifikant anzusehen. Waren zu Studienbeginn 75 % der Patienten mit dem Blutdruck über 130/80 mmHg, so waren es bei der Reevaluierung nur mehr 50 %, die eine Therapieoptimierung benötigten. Ein Großteil dieser Patienten war lediglich mit einem Wert und dies meist grenzwertig erhöht.

4.5 Familienanamnese

Um auch die familiäre Belastung abzuklären, wurde eine Familienanamnese bezüglich bekannter Diabetes- und kardiovaskulärer Erkrankungen (Herzinfarkt, Schlaganfall) bei Verwandten ersten und zweiten Grades erhoben.

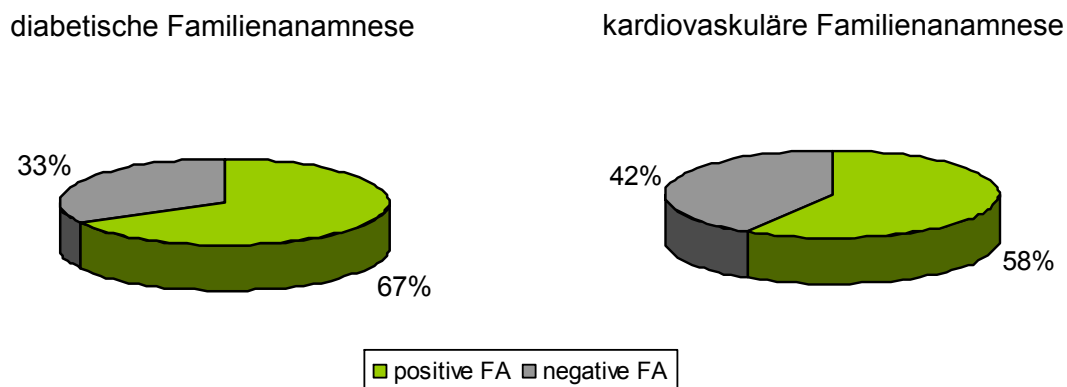


Abbildung 36: Diabetische und kardiovaskuläre Familienanamnese

Dabei wurde bei zwei Drittel der Patienten eine positive Familienanamnese in Bezug auf eine Diabeteserkrankung festgestellt. Weiters besteht bei 58 % der Studienteilnehmer eine positive Familienanamnese bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen (Herzinfarkt, Schlaganfall).

Bei lediglich zwei Patienten konnte weder eine diabetische noch eine kardiovaskuläre familiäre Belastung festgestellt werden. Bei fünf der zwölf Studienteilnehmer (42 %) wurde eine doppelte Belastung ermittelt.

4.6 Raucherstatus

Auch die Rauchgewohnheiten der Patienten wurden erfragt. Dabei gaben fünf Studienteilnehmer (42 %) an zu rauchen. Bei vier dieser Patienten wurden die entsprechenden Packungsjahre (packyears, py) errechnet. Ein Raucher wollte dazu keine Angaben machen.

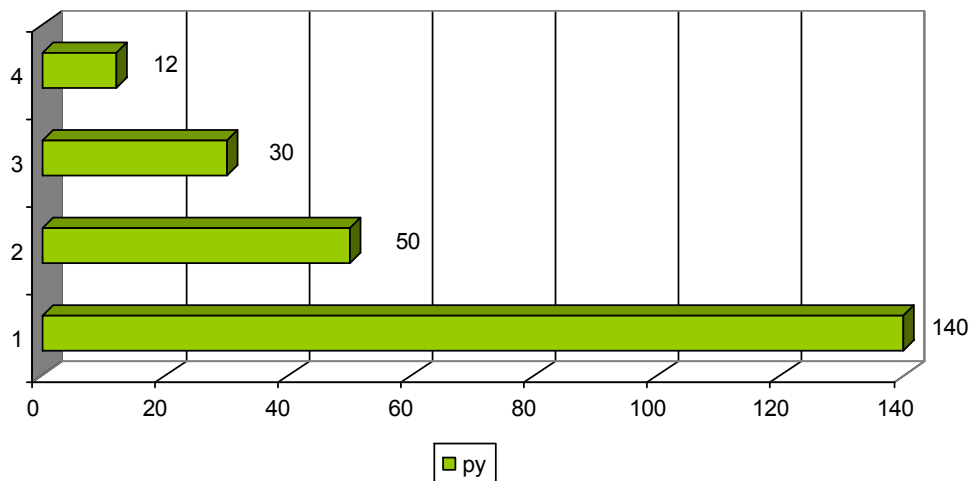


Abbildung 37: Packyears der vier Raucher

Auffallend sind die 140 py von Patient 3. Bei Patient 8 wurden 30 py errechnet wobei zusätzlich eine doppelt positive Familienbelastung besteht. Damit weist der Patient ein sehr hohes Risikopotential auf.

4.7 Körperliche Aktivität

Ferner wurde das Ausmaß der körperlichen Aktivität der Patienten erfragt. Dabei wurde ein Patient ab drei Stunden sportlicher Betätigung pro Woche als aktiv eingestuft. Entgegen dem Bedarf betreiben nur fünf Studienteilnehmer in adäquatem Ausmaß eine sportliche Betätigung.

Da man weiß, dass durch Gewichtsreduktion die Insulinsensitivität gesteigert und damit die Stoffwechsellage verbessert werden kann, besteht hier ein dringender Aufklärungsbedarf. Viele Patienten wirken demotiviert und träge. Bewegungsschulungen könnten die Körperwahrnehmung steigern, zu mehr Wohlbefinden führen und zusätzlich könnte der Bedarf an OAD und Insulinen gesenkt werden.

4.8 Sokolov-Lyon-Index

Bei keinem der Patienten liegt nach Befragung und Durchsuchen der bestehenden Befunde eine bekannte koronare Herzkrankheit vor. Der i.R. der EKG-Untersuchung

beurteilte Sokolov-Lyon-Index war bei allen Studienteilnehmern negativ. Damit kann eine Linksherzhypertrophie mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

4.9 HbA1c, Plasmaglukose und Insulinspiegel

Um die Blutzuckereinstellung der letzten acht Wochen beurteilen zu können, wurde das HbA1c sowohl bei der Erstvisite sowie nach drei Monaten bestimmt.

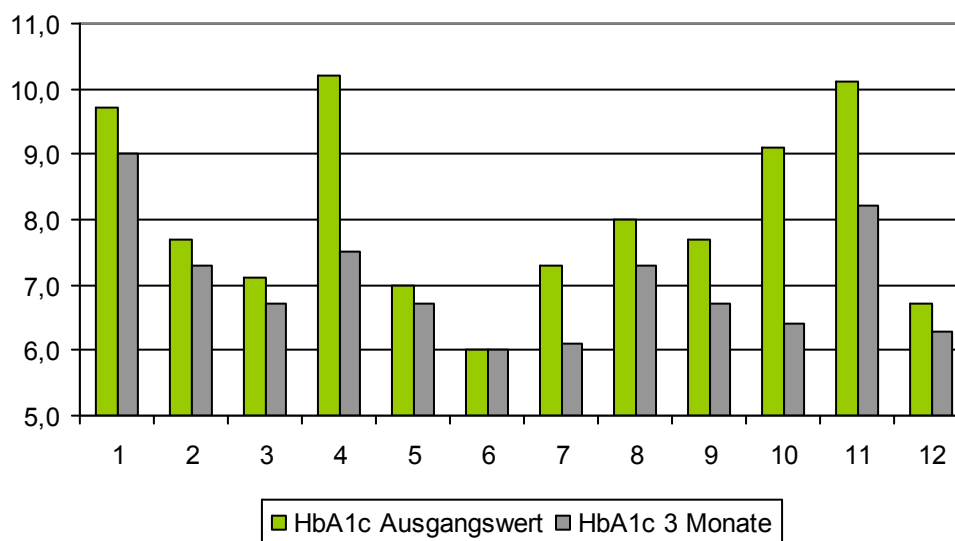


Abbildung 38: HbA1c (in %) bei Erstvisite und nach drei Monaten

Bis auf Patient 6, der schon zu Studienbeginn ein zufriedenstellendes HbA1c von 6,0 % hatte, verbesserte sich bei allen Patienten dieser Wert. Der mittlere HbA1c lag bei der Erstvisite bei 8,1 ($\pm 1,4$) % und hat sich im Verlauf um 1,1 % auf 7,0 ($\pm 0,9$) % gesenkt und damit auch den Zielbereich unter Therapie erreicht. Die Veränderung des HbA1c ist in der Studiengruppe als statistisch signifikant ($p = \leq 0,01$) anzusehen.

Bei Patient 4 und 10 konnte der HbA1c um 2,7 % gesenkt werden, bei Patient 11 um 1,9 % und bei Patient 7 um 1,2 %. Zu beachten ist, dass drei dieser vier Studienteilnehmer einen Ausgangswert des HbA1c über 9,0 % hatten. Bei Patient 1 hätte man sich aus diesem Grund eine stärkere Reduktion des HbA1c (tatsächlich nur minus 0,7 %) erwarten können. Lagen zu Studienbeginn nur 25 % der Studienteilnehmer

mit ihrem HbA1c unter 7,0 %, so waren es nach drei Monaten intensiver Therapie bereits 58 %.

Die Auswertung der Plasmaglukosewerte im Rahmen des oGTT ergab folgende Ergebnisse:

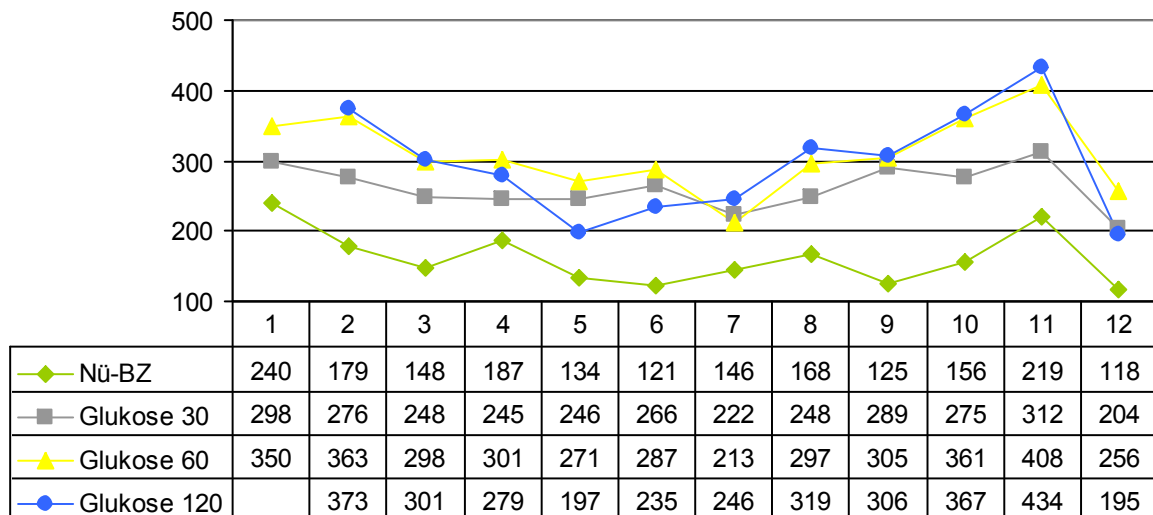


Abbildung 39: Plasmaglukosewerte (in mg/dl) der Patienten i.R. des oGTT bei Erstvisite

Die durchschnittlichen Plasmaglukosewerte lagen nüchtern bei 162 ($\pm 38,8$) mg/dl, nach 30 Minuten bei 261 ($\pm 31,3$) mg/dl, nach 60 Minuten bei 309 ($\pm 53,4$) mg/dl und nach zwei Stunden bei 296 ($\pm 75,6$) mg/dl, wobei bei Patient 1 letzterer nicht abgenommen wurde und daher nicht berücksichtigt werden konnte.

Da man sich unter der intensivierten Therapie nach drei Monaten eine Verbesserung der Stoffwechselsituation erwartete, wurde bei der Reevaluierung erneut ein oGTT durchgeführt.

Hierbei wurden folgende mittlere Plasmaglukosewerten errechnet: nüchtern 120 ($\pm 30,3$) mg/dl, nach 30 Minuten 212 ($\pm 39,5$) mg/dl, nach 60 Minuten 256 ($\pm 37,8$) mg/dl und nach 120 Minuten 254 ($\pm 66,6$) mg/dl. Sowohl die Nüchternblutglukose ($p = \leq 0,001$) als auch die Ergebnissen nach 30 ($p = \leq 0,001$), 60 ($p = \leq 0,01$) und 120

(p = 0,03) Minuten haben sich im Vergleich zur Erstvisite statistisch signifikant verändert.

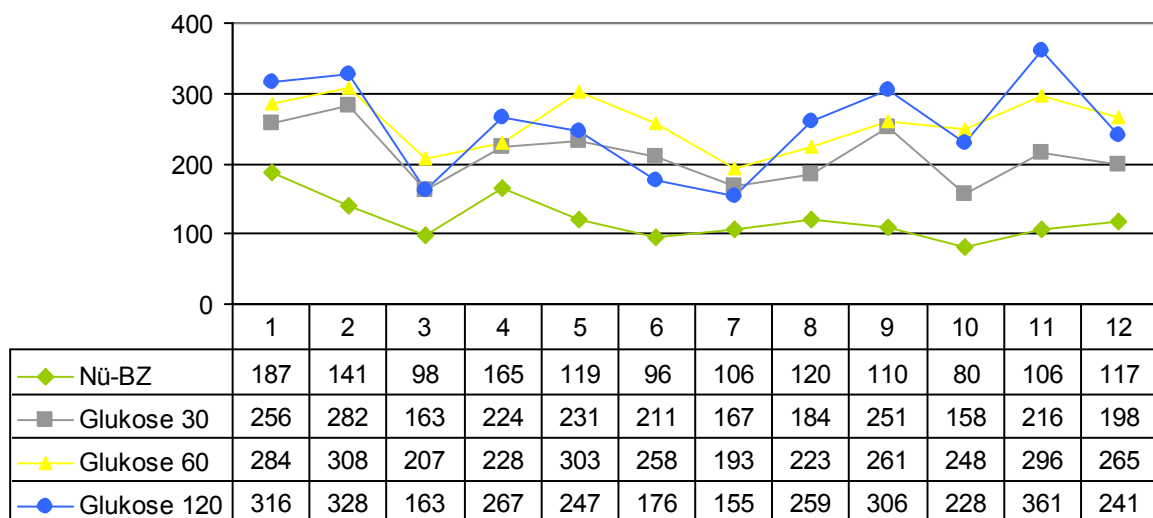


Abbildung 40: Plasmaglukosewerte (in mg/dl) der Patienten i.R. des oGTT bei Reevaluierung

Damit haben sich sämtliche Werte im Durchschnitt um etwa 40 bis 50 mg/dl verbessert. Diese Tatsache widerspiegelt sich in den einzelnen Plasmaglukosewerten der Patienten. 75 % der Studienteilnehmer haben einen Nü-BZ unter 126 mg/dl erreicht und immerhin 25 % eine 2-Stunden-Plasmaglukose kleiner 200 mg/dl. Insofern konnten die Patienten 3, 6 und 7 in ihrer Stoffwechsellage deutlich verbessert werden.

Da man weiß, dass aufgrund der Insulinresistenz der Insulinspiegel beim Typ 2-Diabetiker häufig erhöht ist, wurde dieser bei der Erstvisite bestimmt.

Normal liegt der Insulinspiegel zwischen 2 und 25 µU/ml. Der mittlere Insulinwert liegt in der Studiengruppe bei 10 (± 8,4) µU/ml. Der höchste Wert liegt bei 31,6 µU/ml, der niedrigste bei 0,2 µU/ml.

Zusätzlich wurde der HOMA (Homeostasis Model Assessment)-Index auf Basis der Mittelwerte des Insulins und der Nüchternblutglukose wie folgt berechnet:

$$HOMA\text{-Index} = \text{Insulin (nüchtern, } \mu\text{U/ml)} \times \text{Nü-BZ (mmol/l)} / 22,5$$

Dabei ergibt sich ein durchschnittlicher HOMA-Index von $3,9 (\pm 2,8)$, welcher zur Schlussfolgerung einer Insulinresistenz, welche typisch für Typ 2-Diabetiker ist, führt.

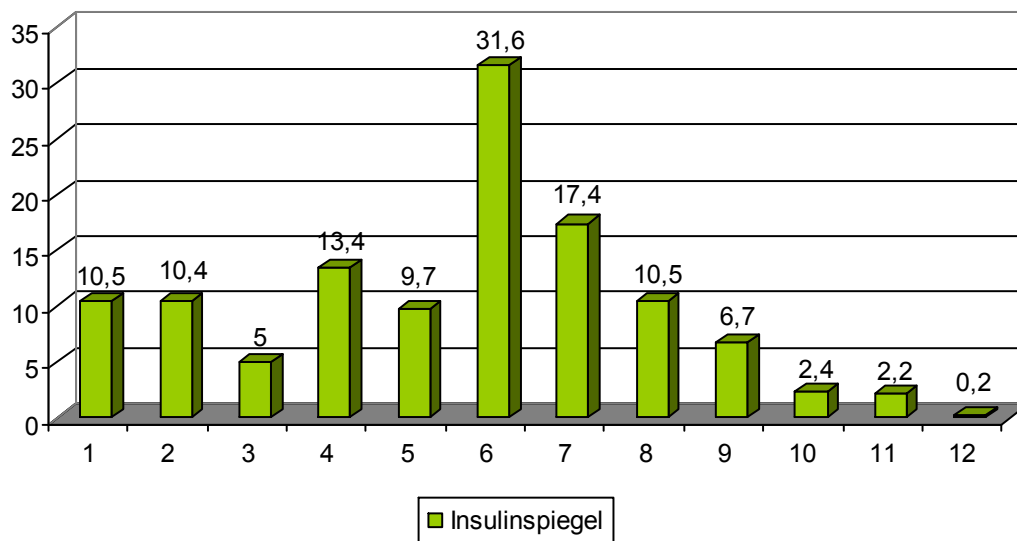


Abbildung 41: Insulinspiegel (in µU/ml) der Studienteilnehmer

4.10 Lipidstatus

Um das durch die Hyperlipidämie erhöhte Atheroskleroserisiko abzuklären, wurde bei allen Studienteilnehmern ein umfangreicher Lipidstatus erhoben. Dabei wurden die folgenden Parameter bestimmt: Gesamt-Cholesterin, Triglyzeride, LDL- und HDL-Cholesterin, Lipoprotein(a) sowie die Lipoproteinfraktionen ApoA1 und ApoB.

Da zur Berechnung des LDL-Cholesterins die Friedewald-Formel herangezogen wurde $[LDL = \text{Gesamtcholesterin} - HDL - (TG/5)]$ und diese bei Triglyzeridwerten über 400 mg/dl und/oder bei einem Gesamtcholesterin unter 150 mg/dl keine aussagekräftigen Ergebnisse liefert, lässt sich bei einigen Studienteilnehmern kein LDL-Cholesterin errechnen.

Der durchschnittliche Studienteilnehmer weist ein Gesamtcholesterin von $174 (\pm 52,1)$ mg/dl auf. Dabei zeigt Patient 12 mit 156 mg/dl den höchsten, Patient 8 mit 108 mg/dl den niedrigsten Gesamtcholesterinwert.

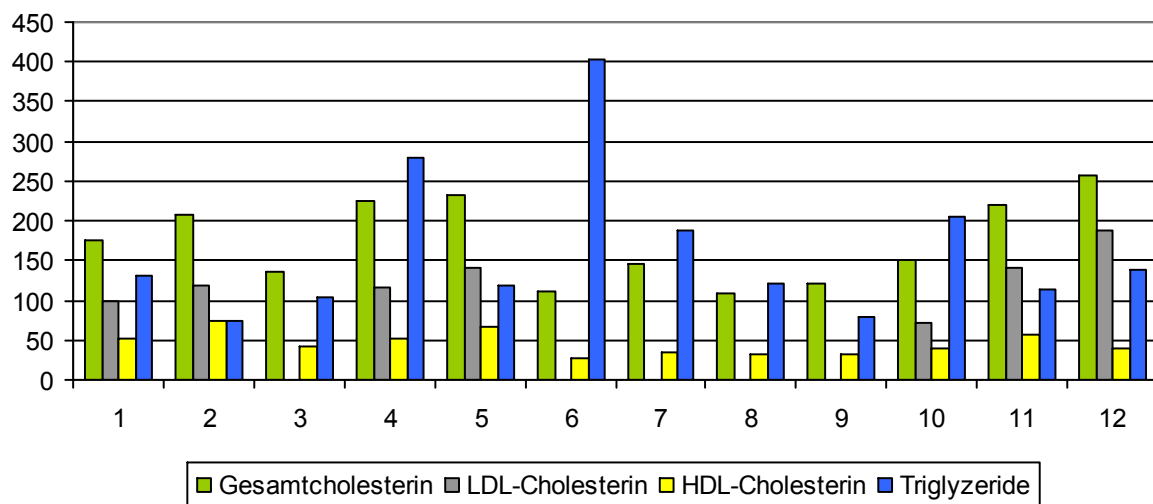


Abbildung 42: Lipidstatus (in mg/dl) bei Erstvisite

Bei HDL- und LDL-Cholesterin ergeben sich Mittelwerte von $46 (\pm 14,6)$ mg/dl bzw. $125 (\pm 36,7)$ mg/dl. Berechnet man aus den beiden Werten den durchschnittlichen Atheroskleroserisiko-Index (= LDL/HDL), so ergibt sich ein Wert von 2,7, welcher gleichbedeutend mit einem erhöhten Risiko für atherosklerotische Veränderungen ist.

Der Mittelwert der Triglyzeride liegt bei $163 (\pm 95,2)$ mg/dl. Den höchsten Triglyzeridspiegel mit über 400 mg/dl findet man bei Patient 6 vor, den niedrigsten bei Patient 2 mit 73 mg/dl.

Zusätzlich wurde bei den Patienten, bei denen sowohl bei der ersten als auch bei der zweiten Untersuchung ein LDL-Cholesterin bestimmbar war, diese beiden Werte miteinander verglichen.

Der mittlere LDL-Wert nach drei Monaten befand sich bei diesen fünf Patienten bei $92 (\pm 14,4)$ mg/dl und hat sich im Vergleich zum Ausgangsmittelwert von $118 (\pm 28,2)$ mg/dl um 22 % gesenkt. Die Veränderungen des LDL-Cholesterins sind statistisch nicht signifikant.

Da bei einem Diabetiker ein LDL-Cholesterin über 100 mg/dl als therapiebedürftig gilt, wurde demnach bei vier der fünf Patienten eine lipidsenkende Therapie begonnen bzw. optimiert.

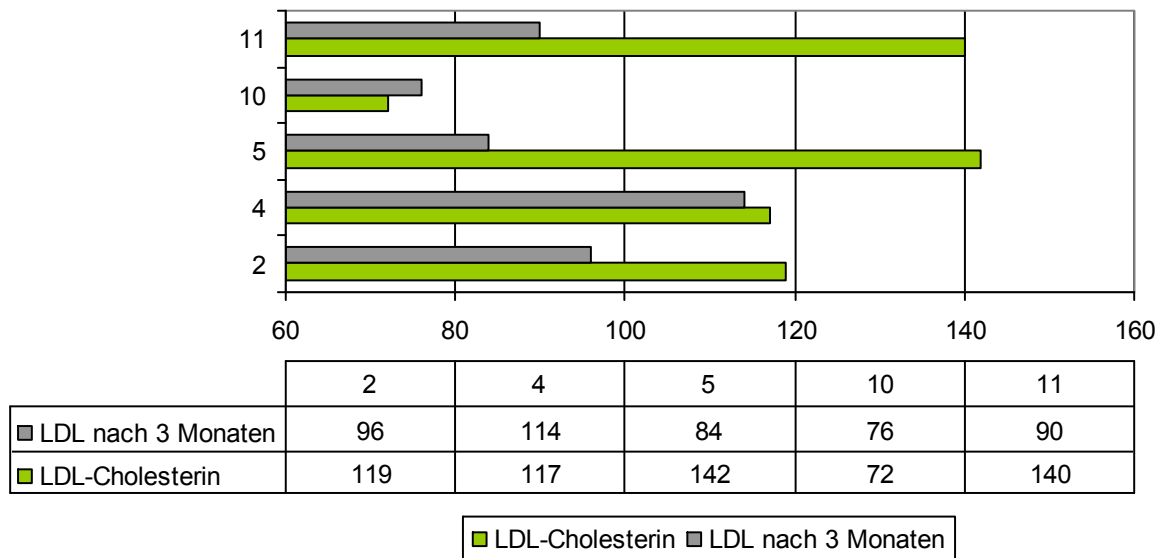


Abbildung 43: Darstellung des LDL-Cholesterins (in mg/dl) bei Erstvisite und nach drei Monaten

Es lässt sich erkennen, dass sich bei diesen vier Studienteilnehmern der LDL-Wert verbessert hat. Bei Patient 10 hat sich der LDL-Wert von 72 auf 76 mg/dl verschlechtert. Zu beachten ist dabei, dass dieser Patient bereits zu Studienbeginn einen nahezu optimalen LDL-Wert zeigte und daher keine weiteren lipidsenkenden Maßnahmen indiziert waren. Auch der Wert nach drei Monaten befindet sich in einem zufriedenstellenden Bereich und bedarf keiner weiterführenden Therapie.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass bei Studienbeginn nur einer der fünf Patienten unter dem LDL-Zielwert von 100 mg/dl lag und sich bei der Reevaluierung bereits vier der Fünf im Zielbereich vorfanden.

Die Untersuchung der Lipoproteinspiegel der Studienteilnehmer ergab folgende Ergebnisse:

Der mittlere ApoA1-Wert lag bei 140 ($\pm 26,8$) mg/dl, der von ApoB bei 90 ($\pm 22,1$) mg/dl und der mittlere Lipoprotein(a)-Wert bei 20,6 ($\pm 16,1$) mg/dl.

Den höchsten ApoA1-Wert hatte Patient 2 mit 195 mg/dl, den niedrigsten Patient 9 mit 106 mg/dl. Studienteilnehmer 12 erreichte mit 136 mg/dl den höchsten, und Studienteilnehmer 6 mit 60 mg/dl den niedrigsten ApoB-Wert. Bei Betrachtung der

Lipoprotein(a)-Verteilung fällt auf, dass Patient 8 mit 60,3 mg/dl den eindeutig höchsten Wert aufweist und damit etwa 40 % über dem zweithöchsten Wert (43,1 mg/dl von Patient 2) liegt.

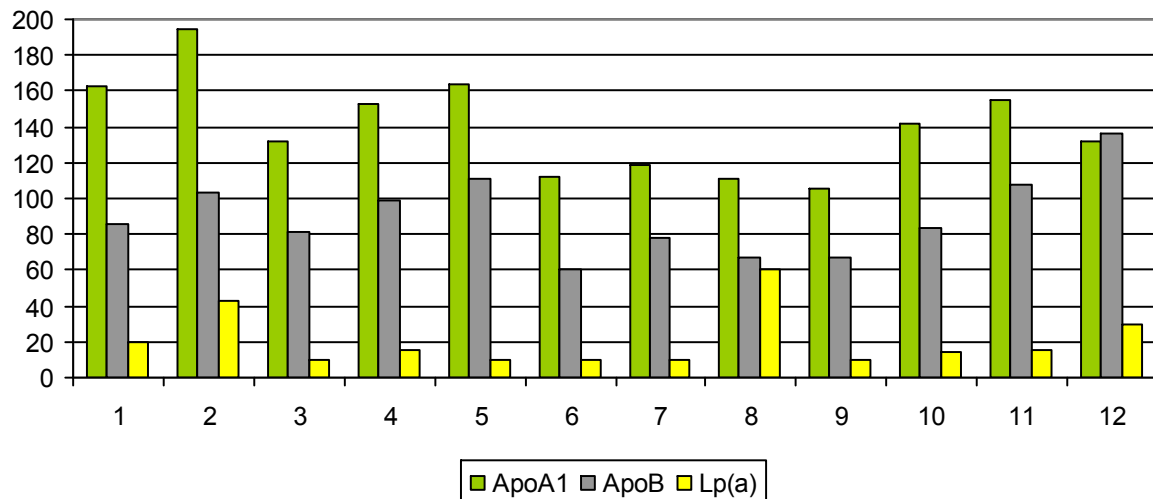


Abbildung 44: Lipoproteinspiegel (in mg/dl) bei Erstvisite

4.11 Harnalbumin, Leber- und Nierenparameter

Im Labor wurden ergänzend die Nieren- und Leberparameter sowie das Harnalbumin der zwölf Studienteilnehmer bestimmt. Die Ergebnisse setzen sich wie folgt zusammen:

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Kreatinin (mg/dl)	0,61	1,60	1,03	± 0,26
Harnstoff (mg/dl)	22	54	37	± 9,3
GOT (U/l)	15	82	30	± 19,5
GPT (U/l)	14	76	33	± 22,2
GGT (U/l)	12	98	37	± 26,1
Harnalbumin (mg/g)	2	1360	248	± 482,5

Tabelle 18: Nieren- und Leberparameter sowie Harnalbumin bei Erstvisite

Damit zeigt sich, dass sich die Mittelwerte der nieren- und leberspezifischen Parameter Kreatinin, Harnstoff, GOT, GPT und GGT im Referenzbereich befinden.

Gegenteilig ist das mittlere Harnalbumin über die Norm erhöht, was auf zwei extrem hohe Einzelwerte zweier Patienten zurückzuführen ist.

4.12 IMT und Plaquestatus

Bei der Carotissonografie wurde die IMT jeweils auf der linken und rechten Seite gemessen.

Der Mittelwert der IMT der Carotis liegt rechts bei $0,89 (\pm 0,13)$ mm und links bei $0,94 (\pm 0,21)$ mm. Damit sind beide Durchschnittswerte über dem Normalwert anzutreffen. Die maximale Wanddicke beträgt rechts 1,08 mm und links 1,53 mm. Beide Maximalwerte finden sich beim gleichen Studienteilnehmer.

Aber auch alle anderen Patienten weisen atherosklerotische Veränderungen auf und besitzen demzufolge ein stark erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Angemerkt sei, dass Patient 7 aufgrund seines Alters normal eine IMT unter 0,5 mm haben sollte und seine Werte daher ebenfalls als pathologische Veränderungen zu werten sind.

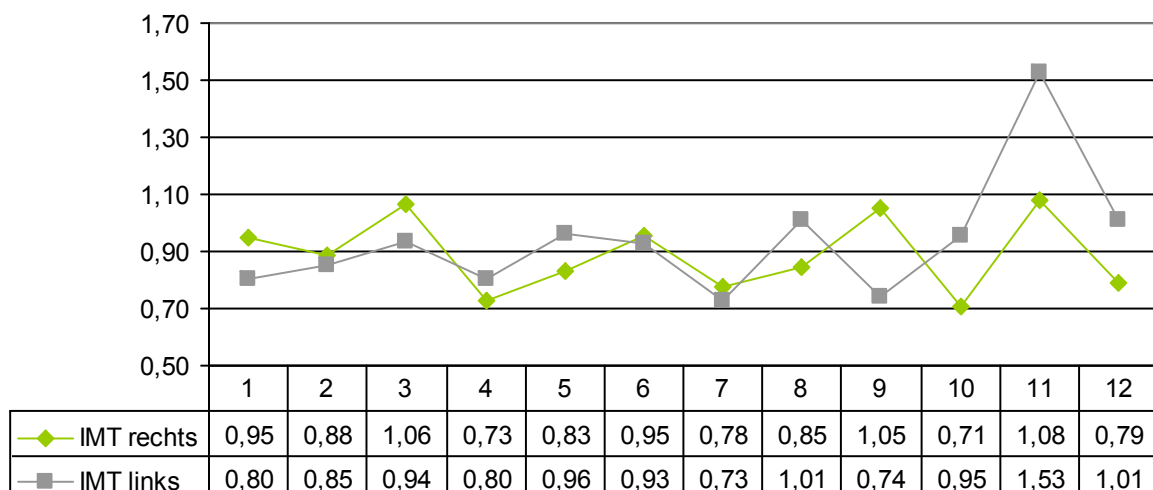


Abbildung 45: IMT (in mm) der rechten und linken Seite

Bei der Beurteilung des Plaquestatus mittels B-Score zeigte sich folgendes:

Bei fünf Patienten (42 %) waren links und rechts keine Veränderungen sichtbar, weshalb sie beidseits mit einem B-Score 0 beurteilt wurden. Ein Patient wurde mit einem B-Score Grad 1 links sowie rechts beurteilt. Dies lässt vermuten, dass die atherosklerotischen Veränderungen auf beiden Seiten im selben Ausmaß fortschreiten.

Mit einem B-Score Grad 2 links und einem B-Score Grad 4 wurde Patient 9 bewertet. Damit kommen an der zuvor aufgestellten Hypothese Zweifel auf. Insgesamt erhielten 17 % rechts bzw. 25 % links einen B-Score 3 und 33 bzw. 17 % einen B-Score 4. Bei keinem der Studienteilnehmer wurde ein totaler Gefäßverschluss festgestellt.

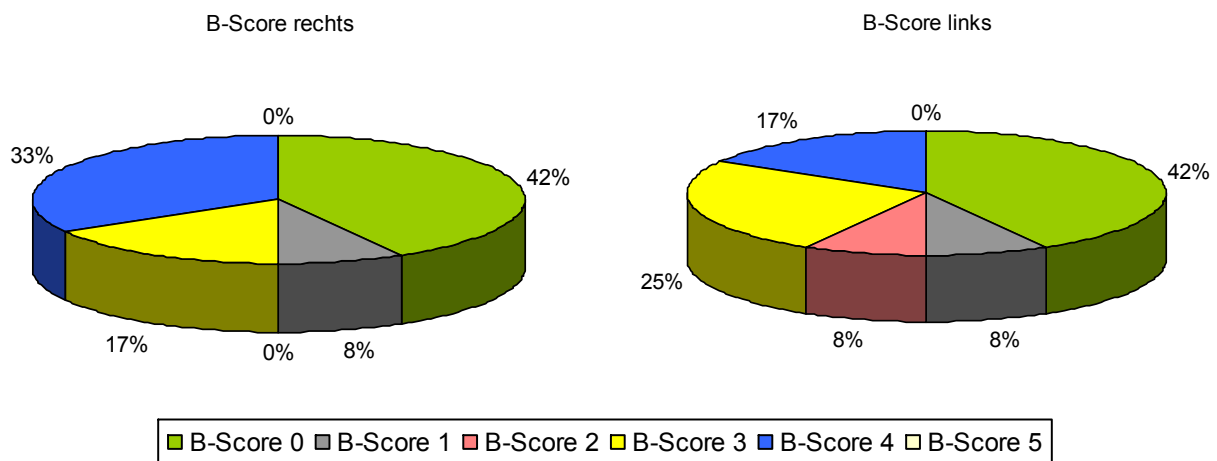


Abbildung 46: B-Score-Verteilung der Arteria carotis rechts und links

4.13 Ankle-Brachial-Index

Bei der Messung des ABI ergab sich links und rechts ein Mittelwert von 1,14 ($\pm 0,19$ bzw. $\pm 0,27$). Der Maximal- bzw. Minimalwert lag rechts bei 1,64 bzw. 0,72 und links bei 1,58, bzw. 0,82. Dabei lassen sich die beiden Maximalwerte bei Patient 9 finden, die beiden Minimalwerte bei Patient 3. Der hohe ABI beidseits bei Patient 9 ist hinweisend auf eine Mediasklerose mit mangelnder Komprimierbarkeit.

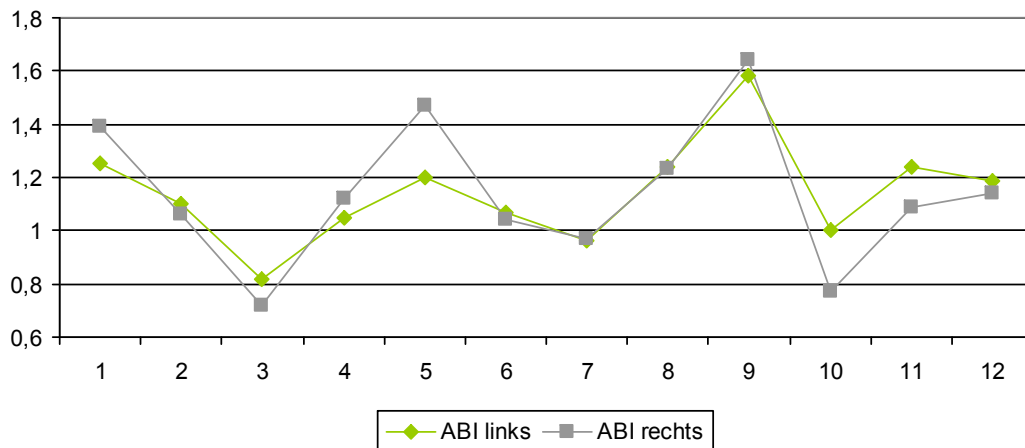


Abbildung 47: ABI rechts und links

4.14 Augmentation Index und Reactive Hyperemia Index

Bei der Erstvisite und nach drei Monaten wurde mit der Endo-PAT2000-Untersuchung sowohl der AI zur Beurteilung der Gefäßelastizität als auch der RHI zur Feststellung einer Endotheldysfunktion bestimmt.

Bei der Messung des AI wurde bei einigen Patienten ein negativer Wert ermittelt. Da es sich offensichtlich um einen Messfehler handelt, wurden die Werte nicht weiter berücksichtigt.

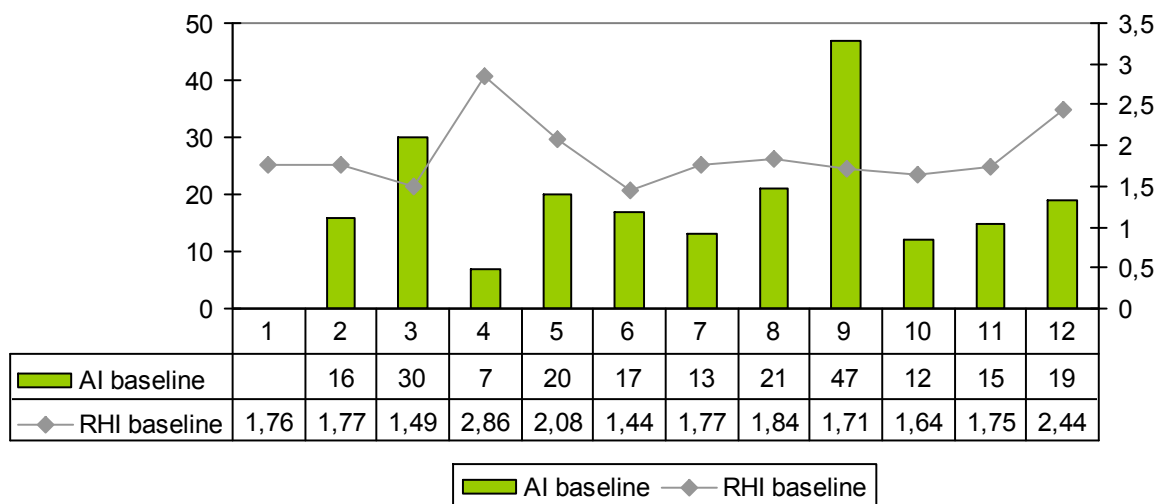


Abbildung 48: Darstellung von AI und RHI bei Erstvisite

Der mittlere AI liegt in der Studiengruppe bei 20 ($\pm 10,8$). Der höchste Wert findet sich bei Patient 9 mit 47 und der niedrigste bei Patient 4 mit 7.

Damit ist bei Patient 9 ein Zusammenhang zwischen den Werten der ABI-Messung und der Endo-PAT-Untersuchung erkennbar. Beide Untersuchungsergebnisse bei diesem Patienten sind hinweisend auf gravierende atherosklerotische Gefäßwandveränderungen.

Durchschnittlich ergibt sich ein RHI von 1,88 ($\pm 0,41$). Der Maximalwert liegt bei 2,86 und der minimalste Wert in der Gruppe bei 1,44. Die RHI-Ergebnisse lassen bei keinem Patienten auf eine Endotheldysfunktion schließen. Lediglich Patient 6 befindet sich im Graubereich zwischen normaler und gestörter Endothelfunktion.

Bei der Reevaluation zeigten sich interessante Veränderungen: Der Mittelwert des AI hat sich unter intensivierter Therapie von 20 ($\pm 10,8$) auf 14 ($\pm 10,8$) reduziert. Das Ergebnis ist jedoch statistisch nicht signifikant. Patient 11 hatte den höchsten Wert mit 37, Patient 2 und 4 den niedrigsten mit 5.

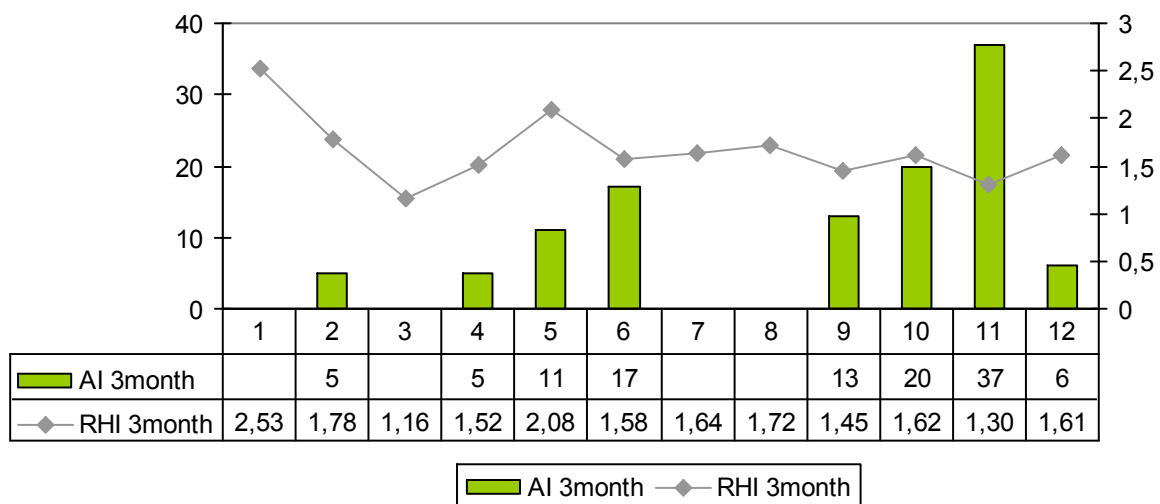


Abbildung 49: Darstellung von AI und RHI bei Reevaluation

Auch in Bezug auf den RHI gab es Veränderungen. Der mittlere RHI findet sich nach drei Monaten bei 1,67 ($\pm 0,36$) und ist damit verglichen mit dem Ausgangswert um 12 % gesenkt worden. Auch hierbei sind die Veränderungen des RHI statistisch nicht signifikant. Der Minimalwert liegt bei 1,16 und der höchste bei 2,53.

4.15 Endotheliale Progenitorzellen

Da die Anzahl der EPCs mit dem kardiovaskulären Risiko korreliert, wurden diese an beiden Untersuchungsterminen bestimmt bzw. mittels Durchflusszytometrie vermessen.

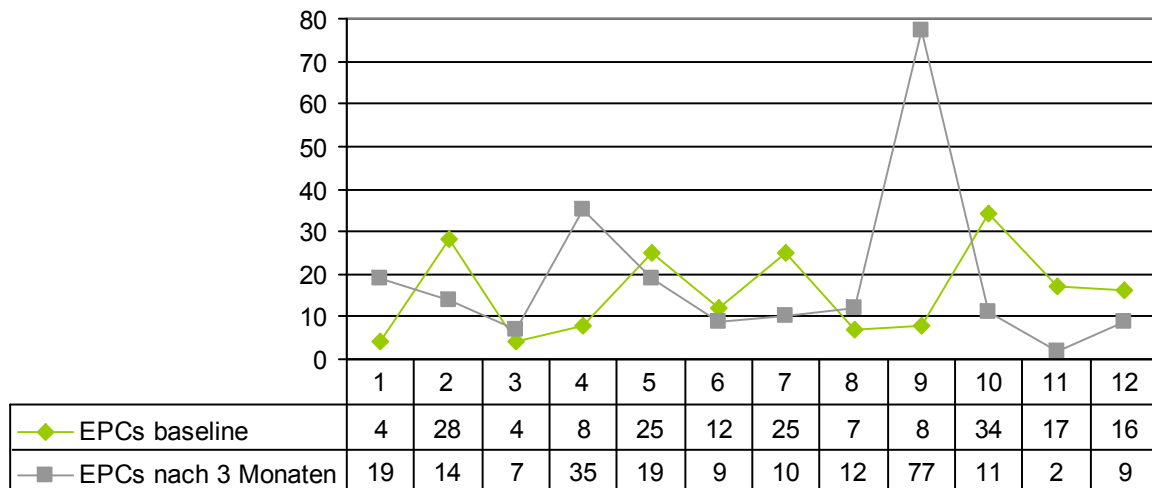


Abbildung 50: Anzahl der endothelialen Progenitorzellen

Dabei hatte Patient 10 bei der Erstvisite mit 34 EPCs die meisten und die Patienten 1 und 3 mit 4 EPCs die wenigsten. Der Mittelwert liegt bei 16 ($\pm 10,2$) EPCs.

Nach drei Monaten wurden die EPCs nochmals bestimmt. Der mittlere Wert lag bei 19 ($\pm 20,2$) EPCs. Damit lässt sich eine durchschnittliche Steigerung um 3 EPCs (19 %) nachweisen. Die Steigerung der EPCs ist statistisch gesehen jedoch nicht signifikant. Den Maximalwert weist Patient 9 mit 77 EPCs auf, den Minimalwert Patient 11 mit lediglich 2 EPCs.

5 DISKUSSION

Ziel der Diplomarbeit war es, die Auswirkungen eines intensivierten Risikomanagements bei Patienten die die in den gültigen Leitlinien definierten Zielwerte zur Baseline nicht erreichen, zu untersuchen. Besonderes Augenmerk wurde auf die Normalisierung von HbA1c, Blutdruck und LDL-Cholesterin und die dadurch erzielbaren Gefäßfunktionsverbesserung gelegt.

Die vorliegende Diplomarbeit gibt einen ersten Überblick über eine im größeren Umfang geplante Studie. Sie stellt somit eine Zwischenauswertung der ersten zwölf Patienten dar.

Die Arbeit zeigt, dass sich sowohl das HbA1c als auch der Blutdruck und sämtliche Plasmaglukosewerte des oGTT unter intensiver dreimonatiger Therapie signifikant ($p = < 0,05$) verbessert haben.

5.1 Geschlechtsverteilung, Alter, Gewicht, Größe, BMI und Manifestationsalter

In die Studie wurden drei Frauen und neun Männer aufgenommen. In der Studiengruppe lag das mittlere Patientenalter bei 62,9 ($\pm 10,8$) Jahre, das mittlere Manifestationsalter für die Diabeteserkrankung bei 53,3 ($\pm 11,5$) Jahren. Der Mittelwert von Größe und Gewicht bei Erstvisite lag bei 170,7 ($\pm 9,1$) cm bzw. 91,8 ($\pm 10,9$) kg. Die Studienteilnehmer konnten ihr Gewicht innerhalb der drei Monate unter intensiver Therapie durchschnittlich um 1,7 kg reduzieren und dementsprechend den mittleren BMI von 31,6 ($\pm 3,9$) auf 31,0 ($\pm 3,8$) sowie das Risiko für Komorbiditäten senken.

5.2 Anamnese

Bei 67 % der Patienten konnte eine positive diabetische, bei 58 % eine positive kardiovaskuläre Familienanamnese erhoben werden. Lediglich bei zwei Studienteilnehmern war die Familienanamnese negativ. 42 % wiesen gegenteilig eine doppelte Belastung auf. Bei der weiteren Anamnese wurden fünf Patienten als Raucher identifiziert. Es wurde auch festgestellt, dass nur fünf Patienten körperliche Bewegung in adäquatem Ausmaß betreiben.

5.3 HbA1c und Plasmaglukosewerte

Unter der multifaktoriellen Risikointervention konnte das mittlere HbA1c von 8,1 ($\pm 1,4$) % auf 7,0 ($\pm 0,9$) % signifikant ($p = \leq 0,01$) gesenkt werden. Waren zu Studienbeginn nur 25 % der Studienteilnehmer mit ihrem HbA1c im Zielbereich von kleiner 7 % so waren es nach drei Monaten bereits 58 %. In der STENO-2 Studie konnte der HbA1c in der Patientengruppe unter intensiver Therapie vergleichsweise nur um 0,5 ($\pm 0,2$) % gesenkt werden [108].

Bei der vorliegenden Studie verbesserten sich ebenfalls die im Rahmen des oGTT gemessenen Plasmaglukosewerte signifikant ($p = \leq 0,03$). So konnte die mittlere Nüchternglukose von 162 ($\pm 38,8$) mg/dl auf 120 ($\pm 30,3$) mg/dl gesenkt werden. Ein Vergleich der Nüchternglukose ist wiederum mit der STENO-2 Studie möglich. Dort betrug die Senkung der Nüchternplasmaglukose der intensiv therapierten Patienten 52 (± 8) mg/dl [108].

5.4 Blutdruck und LDL-Cholesterin

Eine kontrollierte prospektive Studie zeigt, dass die Blutdrucksenkung mit einer Reduktion der vaskulären Ereignisse, wie Schlaganfall und KHK, einhergeht [109]. Dass sich bei der vorliegenden Studie eine signifikante Veränderung ($p = < 0,05$) des systolischen und diastolischen Blutdrucks unter intensiver Therapie erzielen ließ, zeigt das folgende Ergebnis: der Mittelwert des Blutdrucks konnte von 151/85 ($\pm 17,2/\pm 7,1$) mmHg auf 134/80 ($\pm 11,6/\pm 5,3$) mmHg gesenkt werden. Ebenfalls

signifikante Blutdruckveränderungen präsentierten sich in der STENO-2 Studie. Dabei konnte der systolische Blutdruck um 14 ($\pm$ 2) mmHg und der diastolische Blutdruck um 12 ($\pm$ 2) mmHg gesenkt werden [108].

Bei fünf Studienteilnehmern der vorliegenden Studie konnte sowohl bei Erstvisite als auch bei Reevaluierung ein LDL-Cholesterin berechnet werden. Dabei hat sich der Wert im Durchschnitt von 118 ($\pm$ 28,2) mg/dl auf 92 ($\pm$ 14,4) mg/dl verbessert. Es ist jedoch kein signifikanter Zusammenhang nachweisbar. Sehr wohl eine signifikante Veränderung des LDL-Cholesterins lieferte die STENO-2 Studie. Dort wurde das LDL-Cholesterin in der intensiv therapierten Patientengruppe um 47 ($\pm$ 5) mg/dl gesenkt.

5.5 IMT, AI und RHI

Die gemessene IMT zeigt einen Mittelwert rechts von 0,89 ($\pm$ 0,13) mm und links von 0,94 ($\pm$ 0,21) mm. Dadurch lassen sich bei allen Patienten atherosklerotische Gefäßwandveränderungen erkennen. Beidseits lässt sich ein B-Score $\geq$ 1 bei 58 % der Patienten feststellen.

Bei Betrachtung des Augmentation Index lässt sich eine nicht signifikante Verbesserung beschreiben. Der Reactive Hyperemia Index bei Erstvisite lag im Mittel bei 1,88 ($\pm$ 0,41). Bei der Reevaluation sank der Wert auf 1,67 ($\pm$ 0,36). Damit konnte bei keinem Patienten auf eine Endotheldysfunktion geschlossen werden. Aus Studien weiß man, dass sich bei einer Diabetesdauer über zehn Jahren (wie bei Patient 2, 4, 5, 8, 9 und 11) die Endothelfunktion auch bei entsprechender Intervention nicht mehr gravierend verbessern lässt. Eine genauere Aussage dazu kann man aber wahrscheinlich erst nach Beendigung der Studie in zwei Jahren treffen.

5.6 Endotheliale Progenitorzellen

Die Anzahl der zirkulierenden endothelialen Progenitorzellen, welche mit dem kardiovaskulären Risiko assoziiert sind, stieg im Durchschnitt um 19 % von 16

($\pm 10,2$) auf 19 ($\pm 20,2$) EPCs nicht signifikant an. Es gibt Daten die belegen, dass die Zahl der EPCs unter optimaler Behandlung von Hyperglykämie, Blutdruck und Blutfetten ansteigt [110-112]. Man kann mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie jedoch aufgrund des geringen Patientkollektives und der fehlenden Signifikanz diese Aussage noch nicht bestätigen.

5.7 Zusammenfassung

Nach drei Monaten intensiver multifaktorieller Risikointervention lässt sich bereits ein Trend erkennen. Die gemessenen Parameter haben sich im Durchschnitt betrachtet größtenteils verbessert. Da es sich aber um eine Zwischenauswertung mit einem geringen Patientengut von zwölf Patienten handelt, kann man noch keine definitiven Rückschlüsse ziehen. Erst die Auswertung der gesamten Studie mit den geplanten 120 Studienteilnehmern wird aussagekräftige Ergebnisse liefern können.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Madden, D. 2006 [cited; Available from: <http://www.scienceinschool.org/2006/issue1/diabetes/german>.
2. http://www.med.uni-goettingen.de/media/global/tag_der_medizin/tdm2005_wohlstandskrankh_met_ab_s.pdf. [cited.
3. Herold, G., Hrsg. et. al., *Innere Medizin*. 2005, Köln. 604-627.
4. Rosak, C., Hrsg., et al., *Angewandte Diabetologie*. 3. Auflage ed. 2003, Bremen: UNI-MED Verlag.
5. Dietel, M., N. Suttorp, and M. Zeitz, *Harrisons Innere Medizin*. 16. Auflage, Band 2 ed. 2005, Berlin: ABW Wissenschaftsverlag. 2315-2345.
6. *Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus*. Diabetes Care 20, 1997: p. 1183-1197.
7. Weiss, P.A.M., *Diabetes und Schwangerschaft*. 2002, Wien: Springer-Verlag. 15-23.
8. *Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care, 2003. **26 Suppl 1**: p. S5-20.
9. King, H., R.E. Aubert, and W.H. Herman, *Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections*. Diabetes Care, 1998. **21**(9): p. 1414-31.
10. Passa, P., *Diabetes trends in Europe*. Diabetes Metab Res Rev, 2002. **18 Suppl 3**: p. S3-8.
11. Dunstan, D.W., et al., *The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study*. Diabetes Care, 2002. **25**(5): p. 829-34.
12. Amos, A.F., D.J. McCarty, and P. Zimmet, *The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010*. Diabet Med, 1997. **14 Suppl 5**: p. S1-85.
13. *Gesundheit & Konsum medizinischer Leistungen. Ergebnisse des Mikrozensus September 1999*. 2002, Statistik Austria: Wien.
14. *Gesundheit. Chronische Krankheiten und Gesundheitsprobleme 2006/2007*. 2008, Statistik Austria: Wien.

15. *Statistisches Jahrbuch Österreichs*. 2003, Statistik Austria: Wien.
16. DeFronzo, R., *Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes*. *Diabetes Rev.*, 1997. **5**: p. 177-269.
17. Sacks, D.B. and J.M. McDonald, *The pathogenesis of type II diabetes mellitus. A polygenic disease*. *Am J Clin Pathol*, 1996. **105**(2): p. 149-56.
18. Zimmet, P., K.G. Alberti, and J. Shaw, *Global and societal implications of the diabetes epidemic*. *Nature*, 2001. **414**(6865): p. 782-7.
19. Barnett, A.H., et al., *Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs*. *Diabetologia*, 1981. **20**(2): p. 87-93.
20. McCarthy, M.I. and P. Froguel, *Genetic approaches to the molecular understanding of type 2 diabetes*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002. **283**(2): p. E217-25.
21. Demenais, F., et al., *A meta-analysis of four European genome screens (GIFT Consortium) shows evidence for a novel region on chromosome 17p11.2-q22 linked to type 2 diabetes*. *Hum Mol Genet*, 2003. **12**(15): p. 1865-73.
22. Vasseur, F., et al., *Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians*. *Hum Mol Genet*, 2002. **11**(21): p. 2607-14.
23. Ma, X., et al., *Genetic variants at the resistin locus and risk of type 2 diabetes in Caucasians*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. **87**(9): p. 4407-10.
24. Malecki, M.T., *Genetics of type 2 diabetes mellitus*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2005. **68 Suppl1**: p. S10-21.
25. Mehnert, H., *Typ-2-Diabetes*. 3. Auflage Medikon ed. 2002, München.
26. Schwedes, U., *Behandlung des Typ-2-Diabetes. Beeinflussung der Insulinresistenz als Schlüssel*. *Kliniker* 30, 2001: p. 186-190.
27. Choi, B.C. and F. Shi, *Risk factors for diabetes mellitus by age and sex: results of the National Population Health Survey*. *Diabetologia*, 2001. **44**(10): p. 1221-31.
28. Harris, M.I., et al., *Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994*. *Diabetes Care*, 1998. **21**(4): p. 518-24.
29. Mokdad, A.H., et al., *Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001*. *Jama*, 2003. **289**(1): p. 76-9.

30. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation.* World Health Organ Tech Rep Ser, 2000. **894**: p. i-xii, 1-253.
31. Despres, J.P., I. Lemieux, and D. Prud'homme, *Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients.* Bmj, 2001. **322**(7288): p. 716-20.
32. Hu, F.B., et al., *Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women.* Jama, 2003. **289**(14): p. 1785-91.
33. Frati, A.C., F. Iniestra, and C.R. Ariza, *Acute effect of cigarette smoking on glucose tolerance and other cardiovascular risk factors.* Diabetes Care, 1996. **19**(2): p. 112-8.
34. Reilly, M.P. and D.J. Rader, *The metabolic syndrome: more than the sum of its parts?* Circulation, 2003. **108**(13): p. 1546-51.
35. Laaksonen, D.E., et al., *Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study.* Am J Epidemiol, 2002. **156**(11): p. 1070-7.
36. Catalano, P.M., et al., *Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes.* Am J Physiol, 1993. **264**(1 Pt 1): p. E60-7.
37. Kim, C., K.M. Newton, and R.H. Knopp, *Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review.* Diabetes Care, 2002. **25**(10): p. 1862-8.
38. Harris, M.I., et al., *Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis.* Diabetes Care, 1992. **15**(7): p. 815-9.
39. Thompson, T.J., et al., *The onset of NIDDM and its relationship to clinical diagnosis in Egyptian adults.* Diabet Med, 1996. **13**(4): p. 337-40.
40. Evans, P.H., et al., *Diagnosis of type 2 diabetes in primary care.* British Journal of Diabetes & Vascular Disease, 2003. **3**: p. 342-44.
41. *World Health Organization (WHO). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus.* Geneva, 1999.
42. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus.* Diabetes Care, 2004. **27 Suppl 1**: p. S5-S10.
43. Genuth, S., et al., *Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus.* Diabetes Care, 2003. **26**(11): p. 3160-7.

44. *Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria.* Arch Intern Med, 2001. **161**(3): p. 397-405.
45. DeFronzo, R.A., J.D. Tobin, and R. Andres, *Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance.* Am J Physiol, 1979. **237**(3): p. E214-23.
46. Matthews, D.R., et al., *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man.* Diabetologia, 1985. **28**(7): p. 412-9.
47. Willms, G., *Typ-II-Diabetes: Insulinresistenz im Fokus.* Ars Medici, 2001. **2**: p. 83-9.
48. Rohlfing, C.L., et al., *Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial.* Diabetes Care, 2002. **25**(2): p. 275-8.
49. Monnier, L., H. Lapinski, and C. Colette, *Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c).* Diabetes Care, 2003. **26**(3): p. 881-5.
50. *Standards of medical care in diabetes.* Diabetes Care, 2005. **28 Suppl 1**: p. S4-S36.
51. Pfutzner, A., et al., *Fasting intact proinsulin is a highly specific predictor of insulin resistance in type 2 diabetes.* Diabetes Care, 2004. **27**(3): p. 682-7.
52. Kitabchi, A.E., et al., *Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus.* Diabetes Care, 2003. **26 Suppl 1**: p. S109-17.
53. Acosta, J., et al., *Molecular basis for a link between complement and the vascular complications of diabetes.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2000. **97**(10): p. 5440-4.
54. Brownlee, M., *Lilly Lecture 1993. Glycation and diabetic complications.* Diabetes, 1994. **43**(6): p. 836-41.
55. Bierhaus, A., et al., *AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept.* Cardiovasc Res, 1998. **37**(3): p. 586-600.
56. Pirags, V., et al., *Activation of human platelet protein kinase C-beta 2 in vivo in response to acute hyperglycemia.* Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1996. **104**(6): p. 431-40.
57. Greene, D.A., S.A. Lattimer, and A.A. Sima, *Sorbitol, phosphoinositides, and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications.* N Engl J Med, 1987. **316**(10): p. 599-606.

58. Pfeiffer, A., et al., *Growth factor alterations in advanced diabetic retinopathy: a possible role of blood retina barrier breakdown*. Diabetes, 1997. **46 Suppl 2**: p. S26-30.
59. Simo, R., et al., *Free insulin growth factor-I and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy*. Am J Ophthalmol, 2002. **134**(3): p. 376-82.
60. Sharma, K. and F.N. Ziyadeh, *Hyperglycemia and diabetic kidney disease. The case for transforming growth factor-beta as a key mediator*. Diabetes, 1995. **44**(10): p. 1139-46.
61. Freyberger, H., et al., *Increased levels of platelet-derived growth factor in vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2000. **108**(2): p. 106-9.
62. de Vriese, A.S., et al., *Antibodies against vascular endothelial growth factor improve early renal dysfunction in experimental diabetes*. J Am Soc Nephrol, 2001. **12**(5): p. 993-1000.
63. Schellhase, K.G., et al., *Glucose screening and the risk of complications in Type 2 diabetes mellitus*. J Clin Epidemiol, 2003. **56**(1): p. 75-80.
64. Young, M.J., et al., *A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population*. Diabetologia, 1993. **36**(2): p. 150-4.
65. Tapp, R.J., et al., *Foot complications in Type 2 diabetes: an Australian population-based study*. Diabet Med, 2003. **20**(2): p. 105-13.
66. Lue, T.F., *Erectile dysfunction*. N Engl J Med, 2000. **342**(24): p. 1802-13.
67. Berek, K., et al., *[Neurologic manifestations of diabetes mellitus: an overview]*. Wien Klin Wochenschr, 1994. **106**(5): p. 128-35.
68. Tewari, H.K. and P. Venkatesh, *Diabetic retinopathy for general practitioners*. J Indian Med Assoc, 2004. **102**(12): p. 720, 722-3.
69. Klein, R., et al., *The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years*. Arch Ophthalmol, 1984. **102**(4): p. 527-32.
70. Klein, R., et al., *Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy*. Jama, 1988. **260**(19): p. 2864-71.
71. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group*. N Engl J Med, 1993. **329**(14): p. 977-86.

72. Hiller, R., et al., *Diabetic retinopathy and cardiovascular disease in type II diabetics. The Framingham Heart Study and the Framingham Eye Study*. Am J Epidemiol, 1988. **128**(2): p. 402-9.
73. Savage, S., et al., *Urinary albumin excretion as a predictor of diabetic retinopathy, neuropathy, and cardiovascular disease in NIDDM*. Diabetes Care, 1996. **19**(11): p. 1243-8.
74. Dunn, F.L., *Hyperlipidemia in diabetes mellitus*. Diabetes Metab Rev, 1990. **6**(1): p. 47-61.
75. Haffner, S.M., et al., *Increased testosterone in type I diabetic subjects with severe retinopathy*. Ophthalmology, 1990. **97**(10): p. 1270-4.
76. [cited; Available from: <http://www.dtu.ox.ac.uk/index.php?maindoc=/ukpds/>.
77. *Gießener ophthalmologischer Bildatlas*. 2008 [cited; Available from: <http://www.augenbilder.de/>.
78. *Supplement 1. American Diabetes Association: clinical practice recommendations 2000*. Diabetes Care, 2000. **23 Suppl 1**: p. S1-116.
79. Hasslacher, C., et al., *Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus*. Nephrol Dial Transplant, 1989. **4**(10): p. 859-63.
80. *Standards of medical care for patients with diabetes mellitus*. Diabetes Care, 2003. **26 Suppl 1**: p. S33-50.
81. Kannel, W.B. and D.L. McGee, *Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study*. Circulation, 1979. **59**(1): p. 8-13.
82. Haffner, S.M., et al., *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction*. N Engl J Med, 1998. **339**(4): p. 229-34.
83. Löwel, H., et al., *Das Diabetes-bedingte Herzinfarktrisiko in einer süddeutschen Bevölkerung: Ergebnisse der MONICA-Augsburg-Studien 1995-1994*. Diab Stoffw, 1999. **8**: p. 11-21.
84. Abbott, R.D., F.N. Brand, and W.B. Kannel, *Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women: experiences from the Framingham Study*. Am J Med, 1990. **88**(4): p. 376-81.
85. Hu, F.B., et al., *Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2002. **25**(7): p. 1129-34.
86. Bonetti, P.O., L.O. Lerman, and A. Lerman, *Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003. **23**(2): p. 168-75.

87. Landmesser, U., B. Hornig, and H. Drexler, *Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis?* Circulation, 2004. **109**(21 Suppl 1): p. II27-33.
88. Cai, H. and D.G. Harrison, *Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress.* Circ Res, 2000. **87**(10): p. 840-4.
89. Powell, T.M., et al., *Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes functional endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005. **25**(2): p. 296-301.
90. Hristov, M., W. Erl, and P.C. Weber, *Endothelial progenitor cells: mobilization, differentiation, and homing.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003. **23**(7): p. 1185-9.
91. Werner, N., et al., *Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes.* N Engl J Med, 2005. **353**(10): p. 999-1007.
92. Balbarini, A., et al., *Circulating endothelial progenitor cells characterization, function and relationship with cardiovascular risk factors.* Curr Pharm Des, 2007. **13**(16): p. 1699-713.
93. Tepper, O.M., et al., *Human endothelial progenitor cells from type II diabetics exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures.* Circulation, 2002. **106**(22): p. 2781-6.
94. Wagner, F.W., Jr., *The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment.* Foot Ankle, 1981. **2**(2): p. 64-122.
95. Österreichische Diabetes Gesellschaft, *Diabetes mellitus – Leitlinien für die Praxis.* Wien Klin Wochenschr, 2007. **119/15–16**(Suppl 2): p. 1-64.
96. Hanefeld, M., et al., *Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies.* Eur Heart J, 2004. **25**(1): p. 10-6.
97. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34).* UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet, 1998. **352**(9131): p. 854-65.
98. Wolffenbittel, B.H. and R. Landgraf, *A 1-year multicenter randomized double-blind comparison of repaglinide and glyburide for the treatment of type 2 diabetes.* Dutch and German Repaglinide Study Group. Diabetes Care, 1999. **22**(3): p. 463-7.
99. Riddle, M.C., *New tactics for type 2 diabetes: regimens based on intermediate-acting insulin taken at bedtime.* Lancet, 1985. **1**(8422): p. 192-5.
100. Shaw, J.E., et al., *Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality.* Diabetologia, 1999. **42**(9): p. 1050-4.

101. Kalfhaus, J. and M. Berger, *Insulin treatment with preprandial injections of regular insulin in middle-aged type 2 diabetic patients. A two years observational study*. Diabetes Metab, 2000. **26**(3): p. 197-201.
102. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*. Lancet, 1998. **352**(9131): p. 837-53.
103. Österreichischer Cholesterinkonsensus. 2006 [cited; Available from: <http://www.aas.at/docs/chol-konsensus06.pdf>].
104. Endo-PAT2000. 2008 [cited; Available from: <http://www.itamar-medical.com/My%20Documents/Endo-PAT2000/Endo-PAT2000%20product%20overview%202008.pdf>].
105. Bonetti, P.O., et al., *Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia*. J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(11): p. 2137-41.
106. Weber, T., B. Eber, and R. Zweiker, *Pulswellengeschwindigkeit, zentraler Blutdruck und Augmentationsindex – „neue“ Parameter zur Beschreibung eines Endorganschadens der arteriellen Strombahn bei Hypertonie*. J Hyperton, 2008. **12**(1): p. 7-13.
107. *Rationale and design for the Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study (ACAPS). The ACAPS Group*. Control Clin Trials, 1992. **13**(4): p. 293-314.
108. Gaede, P., et al., *Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2003. **348**(5): p. 383-93.
109. Neal, B., S. MacMahon, and N. Chapman, *Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*. Lancet, 2000. **356**(9246): p. 1955-64.
110. Wang, C.H., et al., *Pioglitazone increases the numbers and improves the functional capacity of endothelial progenitor cells in patients with diabetes mellitus*. Am Heart J, 2006. **152**(6): p. 1051 e1-8.
111. Llevadot, J., et al., *HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow--derived endothelial progenitor cells*. J Clin Invest, 2001. **108**(3): p. 399-405.
112. Min, T.Q., et al., *Improvement in endothelial progenitor cells from peripheral blood by ramipril therapy in patients with stable coronary artery disease*. Cardiovasc Drugs Ther, 2004. **18**(3): p. 203-9.

LEBENS LAUF

Persönliche Kienzer Cornelia

Daten: geb. am 4. Dezember 1982 in Wolfsberg
ledig, österr. Staatsbürgerschaft, röm.-kath.
Kontakt: conny.kienzer@live.at

Bildungsgang: 1989 - 1993 Volksschule in St. Marein
1993 - 1997 Hauptschule in St. Marein
1997 - 2002 Handelsakademie in Wolfsberg; Schwerpunkt
Sprachen und Marketing
2002 Reifeprüfung mit ausgezeichnetem Erfolg
seit Oktober 2002 Studium der Humanmedizin an der
Medizinischen Universität Graz
2003 Abschluss des ersten Studienabschnittes
2007 Abschluss des zweiten Studienabschnittes
derzeit dritter Studienabschnitt an der MUG

Famulaturen: 05.07. - 30.07.2004 Allgemein Chirurgie, LKH Wolfsberg
05.09. - 18.09.2005 Allgemein Chirurgie, LKH Wolfsberg
19.09. - 30.09.2005 Innere Medizin, LKH Wolfsberg
03.07. - 14.07.2006 Orthopädie und orthopädische Chirurgie,
LKH Klagenfurt
11.09. - 22.09.2006 Unfallchirurgie, LKH Wolfsberg
02.04. - 13.04.2007 Gynäkologie, LKH Wolfsberg
02.07. - 13.07.2007 Gynäkologie, LKH Wolfsberg

Spezielle Klinisch-topografische Anatomie der Extremitäten
Studienmodule: Klinisch-topografische Anatomie der Eingeweide
Hypnose und erweiterte Kommunikation im ärztlichen Bereich
Individualmedizin und Gesundheitsplanung
Betriebswirtschaft im Gesundheitswesen