

Retinopathie und Nephropathie
bei Patienten mit Diabetes mellitus in Tansania

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Claudia Astrid Preis
aus Marburg

Gießen, 2009

Aus dem Institut für Ernährungswissenschaft und Zentrum für
Kinderheilkunde des Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Standort Gießen
Prof. Dr. Michael Krawinkel

Gutachter: Prof. Dr. M. Krawinkel

Gutachter: Prof. Dr. H. Stracke

Tag der Disputation: 30.06.2010

Inhaltsverzeichnis

| | |
|-------------------------------|-----|
| Deckblatt | I |
| Abbildungsverzeichnis | IV |
| Tabellenverzeichnis | V |
| Abkürzungsverzeichnis | VII |
| 1. Einleitung | 1 |
| 2. Patienten und Methoden | 11 |
| 3. Ergebnisse | 18 |
| 4. Diskussion | 43 |
| 5. Zusammenfassung | 64 |
| 6. Summary | 66 |
| 7. Literaturverzeichnis | 68 |
| 8. Eidesstattliche Erklärung | 78 |
| 9. Danksagung | 79 |
| 10. Tabellarischer Lebenslauf | 80 |

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Verteilung der Diabetesdauer
- Abbildung 2: Aufteilung der verschiedenen Therapieformen des Diabetes mellitus
- Abbildung 3: Ernährungszustand klassifiziert nach dem Body-Mass-Index
- Abbildung 4: Verteilung der HbA_{1C}-Werte
- Abbildung 5: Diabetesdauer von Patienten mit und ohne DR
- Abbildung 6: Aufteilung der verschiedenen Therapieformen bei Patienten mit oder ohne DR
- Abbildung 7: Visus bei Patienten mit und ohne DR
- Abbildung 8: Aufteilung der verschiedenen Therapieformen bei Patienten mit oder ohne MA

Tabellenverzeichnis

| | |
|-------------|--|
| Tabelle 1: | Definition von Mikro- und Makroalbuminurie |
| Tabelle 2: | Modifizierte Airlie House Classification |
| Tabelle 3: | Körpergewicht bezogen auf Alter (männliches Geschlecht) |
| Tabelle 4: | Körpergewicht bezogen auf Alter (weibliches Geschlecht) |
| Tabelle 5: | Körpergröße bezogen auf Alter (männliches Geschlecht) |
| Tabelle 6: | Körpergröße bezogen auf Alter (weibliches Geschlecht) |
| Tabelle 7: | Verteilung des Visus |
| Tabelle 8: | Häufigkeiten der verschiedenen Stadien der DR |
| Tabelle 9: | Diabetische Retinopathie und mögliche Einflussgrößen |
| Tabelle 10: | Altersverteilung bei Patienten ohne/ mit DR |
| Tabelle 11: | Verteilung der HbA _{1c} -Werte bei Patienten ohne/ mit DR |
| Tabelle 12: | Beziehung zwischen systolischem Blutdruck und DR |
| Tabelle 13: | Beziehung zwischen diastolischem Blutdruck und DR |
| Tabelle 14: | Geschlechterverteilung bei Patienten ohne/ mit DR |
| Tabelle 15: | Multiple Regressionsanalyse bzgl. DR |
| Tabelle 16: | Mikroalbuminurie und mögliche Einflussgrößen |
| Tabelle 17: | Altersverteilung bei Patienten mit/ ohne MA |
| Tabelle 18: | Verteilung der HbA _{1c} -Werte bei Patienten ohne/ mit MA |
| Tabelle 19: | Beziehung zwischen systolischem Blutdruck und MA |
| Tabelle 20: | Beziehung zwischen diastolischem Blutdruck und MA |

Tabelle 21: Geschlechterverteilung bei Patienten ohne/ mit MA

Tabelle 22: Beziehung zwischen DR und MA

Tabelle 23: Multiple Regressionsanalyse bzgl. MA

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------------|---|
| AGE | Advanced Glycation Endproducts |
| BMI | Body-Mass-Index |
| bzgl. | bezüglich |
| C | Celsius |
| DCCT | Diabetes Control and Complications Trial |
| DD | Diabetesdauer |
| DR | Diabetische Retinopathie |
| GAG | Glykosaminoglykane |
| IDDM | insulin dependent diabetes mellitus |
| KCMC | Kilimanjaro Christian Medical Centre |
| kg/m ² | Kilogramm/ Quadratmeter |
| MA | Mikroalbuminurie |
| mg | Milligramm |
| mmHg | Millimeter Quecksilber |
| mmol/l | Millimol/Liter |
| km ² | Quadratkilometer |
| UKPDS | United Kingdom Prospektive Diabetes Study |
| WHO | World Health Organisatio |
| WHO MSVDD in | The WHO multinational study of vascular disease Diabetes |
| z.B. | zum Beispiel |

Einleitung

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist nicht nur in den Industriestaaten ein zunehmendes Problem, sondern auch in den so genannten Entwicklungsländern. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der klinischen Kontrolle von Diabetikern und ihrer Auswirkung in Form von diabetischen Spätschäden in Tansania.

Diabetes mellitus zählt zu den chronischen Stoffwechselerkrankungen. Bei insuffizienter Therapie führt er zu einer signifikanten Morbidität und Mortalität (Simon, 1999).

Die Klassifikation des Diabetes mellitus erfolgt nach ihrer Ätiologie. Es werden von der American Diabetes Association von 1997 folgende Typen unterschieden (The expert committee on diagnosis and classification of diabetes mellitus, 1997):

I. Diabetes mellitus Typ I entsteht meist im Rahmen einer Autoimmunerkrankung und ist auf die Destruktion Insulin produzierender β -Zellen des Pankreas zurückzuführen, so dass es zum absoluten Insulinmangel kommt.

II. Diabetes mellitus Typ II ist gekennzeichnet durch gestörte Insulinsekretion der β -Zellen sowie herabgesetzte Insulinwirkung am Zielgewebe des Hormons. Adipositas, Bewegungsmangel, genetische Faktoren und Überernährung begünstigen die Manifestation des Diabetes mellitus Typ II (Isomaa, 2001b).

III. Andere Formen des Diabetes mellitus:

A: genetischer Defekt der B-Zellen Funktion (MODY)

B: genetische Defekte der Insulinwirkung

C. Krankheiten des exogenen Pankreas

D: Endokrinopathien

E: Induktion durch Drogen und Chemikalien

F: Infektionen

G: seltene Formen des immunologisch vermittelten Diabetes mellitus

H: Syndrome, die mit einem Diabetes mellitus assoziiert sein können

IV. Gestationsdiabetes

Die chronische über viele Jahre bestehende Hyperglykämie ist der Hauptfaktor für die Entwicklung von mikro- und makrovaskulären Komplikationen in Form von Mikro- und Makroangiopathien. Die Makroangiopathie manifestiert sich vorwiegend in Folgeerkrankungen an den Herzkranzgefäßen, peripheren sowie an zerebralen Gefäßen. Die Mikroangiopathie äußert sich als diabetische Retino-, Nephro- und Neuropathie.

Mikrovaskuläre und akute Komplikationen wie Hypoglykämien und schwere Ketose bei Insulinpflichtigen Diabetikern stehen im engen Zusammenhang mit Diabetesdauer und Blutzuckerkontrolle (Stephenson, 1994). In der Prävention von Retino-, Nephro- und Neuropathie hat die engmaschige Blutzuckerkontrolle einen großen Stellenwert

Um die Qualität der Stoffwechseleinstellung bei Diabetes mellitus einzuschätzen, wird der HbA_{1c}-Wert als retrospektiver Parameter verwendet.

Der Anteil des HbA_{1c} am Gesamt-Hämoglobin ist abhängig von der Blutzuckerkonzentration der letzten acht bis zwölf Wochen vor Bestimmung des HbA_{1c}-Wertes sowie von der natürlichen Halbwertszeit der Erythrozyten (60-120 Tage). Durch eine nicht-enzymatische und irreversible Glykosilierung des Hämoglobins am N-terminalen Valin der beta-Kette des adulten Hämoglobins HbA entsteht über eine instabile Zwischenform das stabile HbA₁. Diese Reaktion ist abhängig von Höhe und Dauer des Glukosespiegels. So bildet sich Glykohämoglobin irreversibel in den Erythrozyten. Das HbA₁ besteht aus den drei Untergruppen a, b und c. Die Untergruppe c macht 70% des HbA₁ aus und ist die nur mit Glukose gebildete Variante. Beim gesunden Erwachsenen beträgt der Gehalt an HbA_{1c} unter 5% des Gesamthämoglobins. Bei Diabetikern können zwei bis dreifach erhöhte Werte auftreten (Herold, 2006; Greten, 2002).

Der HbA_{1c}-Wert informiert über die vorherrschende durchschnittliche Blutglukosekonzentration der letzten zwei bis drei Monate. Er ist somit ein integraler Indikator, der Phasen mit Normo-, Hyper- und Hypoglykämie einschließt. Eine Untersuchung von über 2600 Typ I Diabetikern belegte die enge Korrelation zwischen der mittleren Blutglukose und den HbA_{1c}-Werten (Rohlfing, 2002). Die folgenden Formeln spiegeln diesen Zusammenhang wider:

- Mittlere Blutglukose (mg/dl) = $36 \times \text{HbA}_{1c} - 100$ (Landgraf, 2006)
- Mittlere Blutglukose (mmol/l) = $2,02 \times \text{HbA}_{1c} - 5,19$ (Berger, 1984)

Eine Zunahme des HbA_{1c}-Wertes um 1% entspricht einer Zunahme des mittleren Blutglukosewertes von 2 mmol/l.

Bereits 1999 hat die WHO den HbA_{1c}-Wert neben Blutglukosemessungen als wichtigen Parameter zur Beurteilung der Güte der Diabetes Einstellung empfohlen (Martin, 2007).

Der HbA_{1c}-Wert hat sich als eine akzeptable Methode zur Einschätzung des Grades der Hyperglykämie durch seinen retrospektiven Informationsgehalt erwiesen. Der Wert wird nicht durch Tageszeit, vorherige Nahrungsaufnahme und körperliche Aktivität beeinflusst (Little, 1988; Compagnucci, 1981; Bunn, 1981b).

Als Screening-Parameter oder als Diagnosekriterium ist der HbA_{1c}-Wert aber nicht ausreichend validiert (Martin, 2007). Die Bestimmung des HbA_{1c}-Wertes hat ihren festen Platz in der Diabeteskontrolle.

Die ersten prospektiven Studien über den Zusammenhang zwischen der Höhe des glykosilierten Hämoglobins und dem Auftreten einer DR wurden von Chase veröffentlicht (Chase, 1989).

Der HbA_{1c}-Wert hat eine engere Beziehung zur Inzidenz und Prävalenz der DR als eine einzelne Blutzuckeruntersuchung. Er ist signifikant mit dem Auftreten und Vorhandensein einer DR verbunden. Weder der Nüchternblutzuckerwert noch der Zwei-Stunden-Blutplasmawert zeigen diese Assoziation (Liu, 1993).

Die zwei großen Studien „DCCT“ und „UKPDS“ zeigten, dass ein erhöhter HbA_{1c}-Wert eng mit einem ungünstigen „Outcome“ der Patienten verbunden ist (Rohlfing, 2002). In der „DCCT Studie“ (1983-1993) wurden circa 1400 Typ I Diabetiker untersucht, die in zwei Gruppen aufgeteilt wurden und entweder mit konventioneller oder intensiver Insulintherapie behandelt wurden. Im Verlauf wurden die Studienteilnehmer bzgl. mikrovaskulärer Komplikationen und HbA_{1c}-Werte beobachtet. Die „UKPDS“, die Typ II Diabetiker beobachtet, unterstützte die Ergebnisse der „DCCT“, wonach eine gute Blutzuckereinstellung notwendig ist, um mikrovaskuläre Komplikationen zu vermeiden (Zhang, 2001; UKPDS, 1998a).

Diabetische Retinopathie

Die häufigste mikrovaskuläre Komplikation des Diabetes mellitus ist die DR (Hammes, 2008). Als Risikofaktoren der DR werden Hyperglykämie, arterielle Hypertonie, Diabetesdauer und hormonelle Umstellung wie Pubertät und Schwangerschaft angesehen (Hammes, 2008).

Das lebenslange Risiko, zu erblinden, ist für Diabetiker zehn bis 20-mal höher als für Nicht-Diabetiker und somit der Hauptgrund für einen Verlust des Visus. Die DR ist die häufigste Ursache für Erblindung bei Menschen im erwerbsfähigen Alter in den westlichen Industrieländern (Ulbig, 1993).

Lange Zeit verläuft sie symptomlos, bevor sie sich bemerkbar macht und ihr Fortschreiten zu visuellen Beeinträchtigungen und Blindheit führt (Hammes, 2008; Keen, 2001). Eine Behandlung in Form von Laserkoagulation hat das Ziel, eine weitere Reduzierung und einen Verlust der Sehschärfe zu vermeiden. Sie stellt gewöhnlich aber die bereits herabgesetzte Sehschärfe nicht wieder her (Fong, 2003). Diese Therapieform wurde im Jahre 1954 von Mayer-Schwickerath eingeführt.

Durch eine rechtzeitige Lasertherapie kann die Inzidenz der ansonsten unaufhaltsamen Erblindungen bei Diabetikern mit proliferativer diabetischer Retinopathie gesenkt werden (Diglas, 1992). Die Untersuchungen der Fundi sollten in regelmäßigen Intervallen durchgeführt werden. Patienten ohne Fundusveränderungen sollten alle zwölf Monate, solche mit Veränderungen des Fundus sollten alle sechs Monate ophthalmologisch untersucht werden (Javitt, 1990). Kürzere Intervalle zwischen den einzelnen Untersuchungen sind nur notwendig, wenn ein erhöhtes Risiko für eine Verschlechterung besteht. Dies ist der Fall bei Visusverminderung, bei fortgeschrittenen Stadien der Retinopathie und Hormonumstellungen wie Pubertät und Schwangerschaft (Bischoff, 1993).

Prospektive Studien von Klein und Janaka zeigten, dass eine enge Beziehung zwischen dem Auftreten der DR und der Höhe des HbA_{1c}-Wertes besteht (Klein, 1989a/b; Janaka, 1989). Klare Grenzwerte des HbA_{1c}-Wertes für das Auftreten und die Progression einer DR konnten jedoch nicht definiert werden (Stephenson, 1994; Porta, 2001). Dennoch wurde von der „DCCT“ betont, dass HbA_{1c}-Werte <7% bei Patienten mit IDDM erreicht werden sollten, um Mikroangiopathien zu vermeiden (Nakagami, 1997).

Des Weiteren ist das Auftreten der DR auch abhängig von der Dauer der Diabeteserkrankung (Stephenson, 1994; Malone, 2001).

Frühes Auftreten von Schäden an den Netzhautgefäßen ist ein prognostischer Hinweis für Herzinfarkt und Schlaganfall (Lang, 2006).

Bei Typ I Diabetikern tritt eine Retinopathie nur selten vor der Pubertät auf (Danne, 1997). Nach fünfjähriger Diabetesdauer diagnostiziert man bei 20-25%

der Typ I Diabetiker, nach 15-20 Jahren sogar bei 95% der Patienten eine DR. Eine proliferative Retinopathie weisen 50 % der Typ I Diabetiker nach 20 Jahren auf und 5-7% sogar schon nach 5-8 Jahren. Nur 20% entwickeln eine milde, nicht proliferative Retinopathie nach langer Diabetesdauer (40 Jahre) (Klein, 1984a).

Bei Typ II Diabetikern besteht bei bis zu 21% laut Fong und sogar bis 36% laut der „UKPDS Group“ eine Retinopathie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (UKPDS Group, 1998a; Fong, 2003). Folgende Prävalenzen werden gefunden, wenn man nach Behandlung unterscheidet:

Ohne Insulinbehandlung: nach fünf Jahren Diabeteserkrankung findet man bei 30% und nach 15-20 Jahren bei 50% der Typ II Diabetiker eine Retinopathie. Eine proliferative DR wird bei bis zu 10% der Typ II Diabetiker ohne Insulinbehandlung beschrieben.

Mit Insulinbehandlung: 40-50% der Typ II Diabetiker entwickeln eine Retinopathie nach 5-jähriger Diabeteserkrankung, nach 15-20 Jahren sind es bis zu 80 %, die eine DR aufweisen. 30% entwickeln sogar eine proliferative DR (Klein, 1984b).

Bei der DR handelt es sich um eine progressive Mikroangiopathie der präkapillären Arteriolen, der Kapillaren und der Venolen. Die chronische Hyperglykämie ist verantwortlich für die morphologischen und funktionellen Gefäßschäden (UKPDS Group, 1998c).

Zunächst kommt es zu einer Verdickung der Basalmembran und zum Verlust von Perizyten und Endothelzellen. Später folgen Verschlüsse der Kapillaren und retinale Ischämien, die zur retinalen Hypoxie führen. Als Folge der retinalen Hypoxie tritt die proliferative DR auf. In der ischämischen Retina werden angiogene Faktoren wie z.B. VEGF gebildet. Sie sind mitverantwortlich für die Entwicklung von präretinalen Neovaskularisationen. Durch die erhöhte Gefäßpermeabilität kann es zu einem Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke kommen und sich dadurch ein Netzhautödem entwickeln (Grehn, 2005).

Die chronische Hyperglykämie bedingt eine Erhöhung des glykolysierten Hämoglobins. Dieses hat eine andere Affinität zu Sauerstoff als unglykolysiertes Hämoglobin. Es kommt zur Reduzierung des Sauerstofftransportes. Die Retina wird unzureichend mit Sauerstoff versorgt (Bunn, 1981a).

Die erhöhte intrazelluläre Glukose ruft eine vermehrte Produktion von reaktiven Sauerstoffradikalen in der Atmungskette hervor. Diese führen sowohl zu einer

Aktivierung der Aldose-Reduktase und Proteinkinase C sowie zu einer Mehrbildung der AGE (Nishikawa, 2000).

Die gesteigerte Aktivität der Aldose-Reduktase führt zur vermehrten Bildung von Sorbitol und damit zum Untergang der Perizyten der Netzhautgefäße (Jochmann, 2002; Hammes, 2000). Dadurch sowie durch die erhöhte Aktivierung der Proteinkinase C kommt es zu Zellschädigung, gesteigerter Gefäßpermeabilität und Basalmembranverdickung (Jochmann, 2002; Hammes, 2000). Weitere Dysfunktionen durch gesteigerte Aktivierung der Proteinkinase C sind eine erhöhte Gefäßkontraktilität sowie eine erhöhte Produktion von extrazellulärer Matrix (Liu, 1993).

Die vermehrte Bildung von AGE findet intra- und extrazellulär statt. AGE schädigen Zellen durch Modifikation der Strukturen und der Funktionen von Proteinen. Des Weiteren bewirken sie eine erhöhte Produktion von reaktiven Sauerstoffradikalen und Veränderungen der Matrixproteine (Jochmann, 2002).

Diabetische Nephropathie

Die diabetische Nephropathie zählt zu den häufigen mikrovaskulären Spätschäden des Diabetes mellitus. Typische diabetesbedingte Veränderungen an der Niere sind Glomerulosklerose, interstitielle Fibrose und tubuläre Läsionen. Beim Typ II Diabetiker tritt typischerweise die diffuse diabetische Glomerulosklerose auf, dagegen dominiert beim Diabetes mellitus Typ I die noduläre Glomerulosklerose vom Typ Kimmelstiel-Wilson (Helmchen, 2006). Die diabetische Nephropathie ist die häufigste Einzelursache für das Entstehen einer terminalen Niereninsuffizienz (Ritz, 1999).

Die Lebenserwartung wird verkürzt und die Lebensqualität eingeschränkt durch die diabetische Nephropathie (Rüster, 2008). Patienten mit einer diabetischen Nephropathie weisen ein größeres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen auf (Pinkau, 2004).

Die MA gilt als erstes Zeichen einer sich entwickelnden diabetischen Nephropathie. Ohne therapeutische Intervention entwickelt sich aus der MA eine Makroalbuminurie, die progredient in Richtung terminale Niereninsuffizienz fortschreitet (Morcos, 2007).

In der Literatur werden Einzelfälle erwähnt, bei denen die diabetische Nephropathie ohne das Vorangehen einer MA besteht (Moclsaac, 2006).

Mikro- und Makroalbuminurie werden abhängig von der Bestimmungsmethode folgendermaßen definiert (siehe Tab.1) (Rüster, 2008):

Tab.1 : Definition von Mikro- und Makroalbuminurie

| | Spot-Urin (mg/g Krea) | 24h-Sammelurin (mg/ 24h) | Zeitsammlung (µg/min) |
|------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Normoalbuminurie | <30 | <30 | <20 |
| Mikroalbuminurie | 30-300 | 30-300 | 20-200 |
| Makroalbuminurie | >300 | >300 | >200 |

Die Risikofaktoren für die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie werden in beeinflussbare und nicht beeinflussbare unterteilt. Zu den letzteren gehören: Geschlecht, Diabetesdauer und genetische Faktoren. Die Liste der beeinflussbaren Faktoren ist länger. Zu ihnen zählen Blutdruck, Stoffwechselkontrolle, Proteinurie, Dyslipidämie, Anämie, Nikotinkonsum, Eiweißaufnahme, Adipositas sowie der Zeitpunkt der Interventionen (Goede, 1999). Das Risiko, eine terminale Niereninsuffizienz zu erleiden, verringert sich bei naher normoglykämischer Stoffwechselkontrolle.

30-40% der Patienten mit Diabetes mellitus Typ I entwickeln eine diabetische Nephropathie im Krankheitsverlauf. Nach 10-15 Jahren haben 75% der Typ I Diabetiker mit Nachweis einer MA das Stadium der manifesten Proteinurie erreicht (Andersen, 1983).

Bei Typ II Diabetikern findet man ähnliche Häufigkeiten, aber aufgrund des oft unsicheren Zeitpunktes des Diabetesbeginns ist eine Beziehung zu einer genauen Diabetesdauer schwierig zu ermitteln (Greten, 2002).

20-40% der Typ II Diabetiker mit einer MA entwickeln im Laufe der Zeit eine Nephropathie. 20 Jahre später sind fast 20% im Stadium des Nierenversagens (Parving, 1992).

Patienten mit diabetischer Nephropathie weisen drei typische Veränderungen an den Glomeruli auf:

- Glomeruläre Sklerose
- Mesangiale Proliferation
- Glomeruläre Basalmembranverdickungen

Zu den Ursachen des progressiv verlaufenden Prozesses gehören eine Aktivierung der Proteinkinase C, die vermehrte Expression von TGF- β genetische Faktoren sowie der Einfluss der AGE. Die AGE entstehen durch die Bindung von Glukose an Protein und sind im Blut von Diabetikern erhöht. AGE verursachen eine Steigerung der Kollagensynthese sowie eine Basalmembranverdickung durch Einbau von Plasmaproteinen, wodurch die Nierenfunktion geschädigt wird.

Des Weiteren werden durch Hyperglykämie vermindert polyanionische GAG synthetisiert. Diese stellen die elektrische Barriere der Basalmembran der Glomeruli dar und verhindern eine Albuminpassage.

Zur Entwicklung der Glomerulosklerose steuert die Proteinurie entscheidend bei. Es kommt zu zytotoxischen Wirkungen, Aktivierung von Mesangialzellen und Entstehung einer chronischen Entzündung (Hader, 2002).

Der arterielle Blutdruck erzeugt modulierende Effekte für die oben genannten Vorgänge. Vor allem in späteren Stadien verschlechtert eine Hypertonie die renale Funktion

Ort der Erhebung: Tansania

Tansania auch als Vereinigte Republik Tansania bezeichnet, ist ein Staat im Osten von Afrika. Er wird im Norden von Kenia und Uganda, im Osten vom Indischen Ozean, im Süden von Sambia, Malawi sowie Mosambik begrenzt. Im Westen grenzt er an Ruanda, Burundi und die Demokratische Republik Kongo.

Seine Größe beträgt 945.087 km² mit einer Bevölkerung von 38,3 Millionen Einwohnern. Die Hauptstadt ist nominell Dodoma, aber faktisch Daressalam, mit Sitz der Regierung. Bei der Regierungsform Tansanias handelt es sich um eine Präsidentialrepublik mit weitgehender Autonomie der Insel Sansibar. Kisuaheli wird als Amtssprache verwendet. Englisch dient als Bildungs- und Verkehrssprache. Circa 40% der Tansanier sind Christen, 30% Muslime und die restlichen 30% gehören traditionellen Religionen an. Das Klima ist ganzjährig tropisch, heiß und feucht.

Das Bruttoinlandsprodukt betrug 2006, im Jahre der Studiendurchführung, 11 Millionen US Dollar. Pro Kopf betrug der Wert 288 US Dollar. Deutschland hatte im Vergleich ein Bruttoinlandsprodukt von 2703 Milliarden US Dollar, pro Kopf ergibt das 32708 US Dollar (Bundeszentrale für politische Bildung, 2006). Der Hauptteil des Bruttoinlandsprodukts wurde in der Landwirtschaft mit 45,3% erarbeitet, die Industrie erbrachte lediglich 17,4%, und der Dienstleistungssektor macht 37,3% aus.

Die Lebenserwartung in Tansania lag 2006 bei 51 Jahren für Männer und 53 Jahren für Frauen (BMZ, 2009a) Die öffentlichen Gesundheitsausgaben betragen 1,7% des BIP im Jahr 2004 (BMZ, 2009b). Es gibt weniger als 0,05 Ärzte pro 100000 Einwohner.

Tansania ist in 26 Verwaltungsregionen aufgeteilt. Eine davon ist die Kilimandjaro-Region. Sie hat etwa 1,4 Millionen Einwohner und besteht aus sechs Distrikten: Moshi Urban, Moshi Rural, Rombo, Hai, Mwanga und Same. Die größten Volksgruppen machen Chagga und Pare aus. Zu den kleineren Gruppen zählen Kahe und Kwai. Der Hauptteil der Bevölkerung dieser Region lebt von Ackerbau und Viehzucht (Auswärtiges Amt, 2008).

Am Fuße des Kilimanjaro befindet sich das KCMC, sechs Kilometer von Moshi-Stadt entfernt. 1971 wurde es eröffnet. Es ist ein „referral hospital“ und versorgt über 11 Millionen Menschen im Norden von Tansania. Das Krankenhaus verfügt über 450 Betten und versorgt täglich hunderte von ambulanten Patienten. Insgesamt sind über 1000 Angestellte im KCMC tätig.

1997 wurde das „Kilimanjaro Christian Medical College“ vor Ort eröffnet. Es gehört zu der „Tumaini Universität“ wie auch das „Iringa University College“ und das „Makumira University College“.

Diabetes mellitus in Tansania

Die Prävalenz von Diabetes mellitus aller Altersgruppen weltweit wurde im Jahre 2000 auf 2,8% geschätzt. Für das Jahr 2030 wird eine Steigerung auf 4,4% erwartet. In absoluten Zahlen bedeutet dies einen Anstieg von 171 Millionen im Jahre 2000 auf 366 Millionen betroffener Menschen im Jahr 2030 (Wild, 2004). Die größte Zunahme der Prävalenz wird laut WHO in Ländern mit mittlerem und niedrigem Einkommen stattfinden (WHO, 2005).

Diabetes mellitus bei Erwachsenen ist schon 1993 ein globales Gesundheitsproblem gewesen. Bevölkerung von Entwicklungsländern, sowie Minderheitsgruppen und benachteiligte Gemeinschaften in industriellen Ländern haben das größte Risiko, zukünftig an Diabetes mellitus zu erkranken (King, 1993). In entwickelten Ländern ist der Hauptteil der Patienten mit Diabetes mellitus älter als 64 Jahre. In den Entwicklungsländern ist der größte Teil der Diabetespatienten zwischen 45 und 64 Jahren alt (Wild, 2004).

Die steigende Prävalenz des Diabetes mellitus Typ II in den Entwicklungsländern findet ihre Ursache in den folgenden Faktoren: wachsende Bevölkerung, erhöhte Lebenserwartung, zunehmende Umsiedelung der ländlichen Bevölkerung in die Stadt, Modernisierung des Lebensstils und steigende Anzahl von adipösen Menschen (Wild, 2004).

In Tansania wird die Prävalenz von Diabetes mellitus mit 1% angegeben. Damit gehört Tansania zu den Ländern mit der niedrigsten Prävalenz. Die genaue Prävalenz des Diabetes mellitus in Tansania zu bestimmen, ist unter anderem schwierig, da es mehr als 120 Stämme gibt und die Prävalenz zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen variiert (Ahren, 1984).

Experten-Einschätzungen zu Folge wird die Anzahl der Patienten mit Diabetes mellitus in Tansania sich bis zum Jahre 2025 verdreifachen (King, 1998).

Trotz dieser niedrigen Prävalenz ist die Mortalität an Diabetes mellitus in Tansania hoch wie in den USA. Die meisten Patienten sterben an vermeidbaren Auswirkungen wie beispielsweise fehlende Diagnose und Therapie des arteriellen Hypertonus oder das ungenügende Management der diabetischen Notfälle (McLarty, 1996).

Menschen mit Diabetes mellitus in Tansania haben einen insgesamt schlechteren Gesundheitsstatus als die Allgemeinbevölkerung der gleichen Region (Smide, 2002).

Bisher wurden keine Studien durchgeführt, die den Zusammenhang zwischen dem HbA_{1c}-Wert und diabetischen Spätschäden in Form von Retino- und Nephropathie in Tansania untersuchten.

Die vorliegende Studie verfolgt das Ziel diesen Zusammenhang zu analysieren und gegebenenfalls zukünftig die Bestimmung des HbA_{1c}-Wertes in die Betreuung der Diabetiker in Tansania aufzunehmen.

2. Patienten und Methoden

Diese Querschnittsstudie umfasst 96 Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus Typ I oder Typ II. Die Patienten waren zwischen 13 und 95 Jahre alt. Es wurden insgesamt 44 Frauen und 52 Männer untersucht.

Die Untersuchungen wurden im Jahr 2006 in der Diabetes Ambulanz des KCMC in Moshi, Tansania, durchgeführt. Der Hauptteil der Patienten stammte aus Moshi und dem weiteren Umland. Die Patienten teilten sich in ambulante, stationäre und stationäre, nicht in der Diabetes-Ambulanz registrierte Patienten auf. Eine Aufgliederung nach ländlicher und städtischer Herkunft sowie nach sozialem Status wurde nicht vorgenommen.

Die Diabetes-Ambulanz des KCMC wird von zwei Krankenschwestern und einem Arzt betreut. Sie ist zweimal wöchentlich für Patienten geöffnet. Für die ärztliche Sprechstunde der Ambulanz müssen die Patienten schon lange im Voraus Termine vereinbaren. In der Ambulanz lassen die Patienten ihren Blutzucker sowie weitere klinische Parameter bestimmen. Eine Bestimmung des Blutzuckers kostet 1000,- tansanische Schillinge (entspricht etwa 0,60 Euro) und muss von den Patienten selbst bar bezahlt werden.

Die beiden Schwestern gehen regelmäßig über alle Stationen des Krankenhauses, um stationäre Patienten mit Diabetes mellitus zu erfassen, insbesondere diejenigen, die noch nicht in der Diabetes-Ambulanz registriert sind.

In die Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die die folgenden Kriterien erfüllten: tansanische Staatsbürgerschaft, Diabetiker Typ I oder Typ II sowie Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

Die Diabetesdauer „länger als fünf Jahre“ wurde nicht als Einschlusskriterium berücksichtigt, da neuere Studien zeigten, dass bei Typ I Diabetikern bereits innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnose ophthalmologisch erfassbare Veränderungen einer DR auftreten können (Malone, 2001).

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung finden sich bereits bei 36% Typ II Diabetikern Retinopathien, denn der ursprüngliche Beginn der Erkrankung liegt häufig lange Zeit vor der Diagnosestellung (UKPDS Group, 1998a). Eine Studie aus den USA berichtet, dass 10% der Menschen, die eine gestörte Glukosetoleranz im Sinne

eines Prediabetes haben, Veränderungen im Sinne einer diabetischen Retinopathie aufweisen (Hammes, 2006).

Die vorliegende Studie erfolgte anhand der für die Betreuung der Patienten relevanten Status- und Behandlungsdaten nicht als Intervention. Sie war von der Klinikleitung des KCMC genehmigt, die auf eine Konsultation der Ethikkommission verzichtet hatte.

Ein Patient wurde nur in die Studie aufgenommen, wenn eine mündliche Einwilligung vorlag. Dazu erfolgte eine Aufklärung über das Vorgehen und das Ziel der Studie.

Anameseerhebung

Aufgrund der häufig nicht vorhandenen Englischkenntnisse der Patienten führte eine der beiden zuständigen Krankenschwestern der Diabetes-Ambulanz mit den Patienten ein Interview anhand des vorgefertigten Fragebogens.

Dabei wurden festgehalten:

- persönliches Alter
- Geschlecht
- Diabetestyp
- Diabetesdauer
- Therapie des Diabetes
- Ernährungsgewohnheiten bezüglich spezieller Diabeteskost
- Ernährungsgewohnheiten bezüglich spezieller Zubereitung der Nahrung.

In den meisten Fällen konnte ein Teil der Daten direkt aus den Krankenakten der Diabetes-Ambulanz erhoben und auf den Fragebogen übertragen werden.

Klinische Untersuchung

Im weiteren Verlauf wurden einige klinische Daten der Patienten erfasst.

Zur Ermittlung des Körpergewichtes wurden die Patienten leicht bekleidet mit einer mechanischen Säulenwaage Typ 971 - mit integrierter Messlatte in cm bis 2 m Körperhöhe (SECA; Hamburg, Deutschland) - von einer Messgenauigkeit von 500 g gewogen. Zur Erfassung der Körpergröße in Metern wurden die Patienten an die Messlatte gestellt und mit einer Genauigkeit auf von 0,01 m gemessen. Des Weiteren wurde noch der Bauchumfang mit einem Messband (Fa.„Hoechstmass“, Sulzbach, Deutschland) auf einen Zentimeter genau bestimmt.

Aus den erhobenen Daten wurde der Body-Mass-Index in kg/m^2 der einzelnen Patienten errechnet.

Die Beurteilung des Körpergewichts anhand des BMI erfolgt nach folgender Klassifikation:

- Untergewicht: $<18.5 \text{ kg/m}^2$
- Normalgewicht: $18,5 \text{ bis } 24,9 \text{ kg/m}^2$
- Übergewicht: $25,0 \text{ bis } 29,9 \text{ kg/m}^2$
- Adipositas Grad I: $30,0 \text{ bis } 34,9 \text{ kg/m}^2$
- Adipositas Grad II: $35,0 \text{ bis } 39,9 \text{ kg/m}^2$
- Adipositas Grad III: $\geq 40,0 \text{ kg/m}^2$ (WHO, 2004)

Im Anschluss wurde der Blutdruck nach Riva-Rocci mit einem mechanischen Gerät (Fa „Boso“, Jungingen, Deutschland) in mmHg auf 5 mmHg genau gemessen, nachdem der Patient zehn Minuten gesessen hatte.

Die Grenzwerte für die Diagnose einer arteriellen Hypertonie wurden wie in der „EURODIAB IDDM Complications study“ gewählt (Karamanos, 2000):

- Systolischer Blutdruckwert $\geq 140 \text{ mmHg}$
- Oder
- Diastolischer Blutdruckwert $\geq 90 \text{ mmHg}$.

In der „EURODIAB IDDM Complications study“ wurden Patienten mit normotonen Blutdruckwerten unter antihypertensiver Therapie als Hypertoniker gewertet. Dieser Aspekt wurde in der vorliegenden Studie bewusst nicht berücksichtigt. Die Hypertonie wurde unabhängig von ihrer Genese als Risikofaktor für diabetische Spätschäden betrachtet und ausgewertet.

Der Blutzuckerwert wurde einmalig aus Kapillarblut mit einem Blutzuckermessgerät (Fa „One Touch Basic“, LifeScan, USA) unabhängig von Art der und Zeitabstand zur letzten Nahrungsaufnahme in mmol/l bestimmt. Das Blutzuckermessgerät arbeitet enzymatisch, basierend auf der Glukosidase/Peroxidase-Methode.

Messung des HbA_{1c}- Wertes

In dieser Studie wurde die Ermittlung des aktuellen HbA_{1c}-Wertes im Blut mit dem Tischgerät „DCA 2000“ (Fa: „Bayer Health Care“, Leverkusen, Deutschland)

durchgeführt, wodurch eine Analyse vor Ort möglich gewesen ist. Das Messprinzip ist ein immunoturbidimetrischer Test.

Zunächst wird nach dem Einschalten des Gerätes eine Kalibrierung durch Einlesen einer Karte mit den entsprechenden Daten durchgeführt. Vor jeder Messung werden die Daten der einzelnen Reagenzienbehälter durch Einlesen eines Barcodes übermittelt. Nach Desinfektion der Fingerbeere mit Alkoholtupfer erfolgte die luftleere Füllung der Glaskapillare mit 1µl venös oder kapillär gewonnenem Vollblut. Im Anschluss wurde die Kapillare in die Reagenzkassette positioniert und in das Gerät „DCA 2000“ eingesetzt. Innerhalb von fünf Minuten nach Füllen der Kapillare musste die Analyse gestartet werden. Zunächst wird die Menge des Gesamthämoglobins photometrisch bei 531 nm bestimmt. Dann erfolgt die spezifische Bestimmung des HbA_{1c} mit monoklonalen Antikörpern, die gegen HbA_{1c} gerichtet sind. Anschließend wird der HbA_{1c}-Anteil mit einer photometrischen Messung ermittelt. Nachdem die Messung automatisch durchgelaufen ist, wird der Anteil des HbA_{1c} am Gesamthämoglobin in Prozent berechnet und als Ergebnis angegeben. Der Bereich, in dem die HbA_{1c}-Konzentrationen von dem Gerät angezeigt werden, liegt zwischen 2,5% und 14%. Werden Werte außerhalb dieses Bereiches ermittelt, werden sie von dem Gerät als < 2,5% beziehungsweise >14% angegeben.

Die Reagenzien wurden während der Studiendauer im Kühlschrank der Diabetes-Ambulanz gelagert, da die optimale Lagerungstemperatur zwischen 2° und 8°C liegt. Für die eigentliche Bestimmung sollten die Kassetten jedoch Zimmertemperatur haben, so dass sie direkt zu Beginn der einzelnen Studientage aus dem Kühlschrank genommen wurden. Auch die optimale Betriebstemperatur des „DCA 2000“, die zwischen 5° und 40°C lag, wurde stets eingehalten. Alle zwei Wochen, wurde - wie vom Hersteller empfohlen - eine interne Qualitätskontrolle durchgeführt.

Aus logistischen Gründen wurden Faktoren wie Anämien, verkürzte Erythrozyten-Überlebenszeit und erhöhte Neusynthese von Erythrozyten, die den HbA_{1c}-Wert unabhängig von der Bestimmungsmethode beeinflussen, nicht ausgeschlossen.

Die Grenzbereiche für die erhobenen HbA_{1c}-Werte zur Einschätzung der diabetischen Stoffwechselkontrolle wurden ähnlich wie in der „DCCT- Studie“ bzw. vergleichbar wie in einer skandinavischen Studie von Gareth gewählt (Zhang, 2001; Gareth, 2007):

- | | |
|---------------------------------|---------------------------------|
| ➤ HbA _{1c} -Wert: < 7% | gute Stoffwechselkontrolle |
| ➤ HbA _{1c} -Wert: 7-9% | moderate Stoffwechselkontrolle |
| ➤ HbA _{1c} -Wert: > 9% | schlechte Stoffwechselkontrolle |

Ophthalmologische Untersuchung

Die ophthalmologische Untersuchung umfasste eine Visusbestimmung sowie eine indirekte Ophthalmoskopie in der ophthalmologischen Abteilung des KCMC.

Die Untersuchungen wurden für beide Augen durchgeführt und die erhobenen Ergebnisse separat auf vorgefertigten Bögen in schriftlicher Form notiert.

Die Visusbestimmung fand in einem Untersuchungsraum mit mittlerer Helligkeit statt. Der Visus wurde mit Visustafeln mit Pflüger-Haken in einem Abstand von sechs Metern bestimmt. Bei sehr geringer Sehschärfe wurde die Fähigkeit, die Anzahl vorgehaltener Finger des Untersuchers zu erkennen, als Visus dokumentiert.

Im weiteren Verlauf wurden die Pupillen der Patienten mit einem Mydriatikum „Tropicamid“ weit gestellt. Vor Gabe des Mydriatikums wurde sich durch seitliche Beleuchtung mit einer Visitenlampe vergewissert, dass kein enger Kammerwinkel vorliegt und die Vorderkammer peripher nicht abgeflacht ist. Nach Einstellung einer Mydriasis wurde die indirekte Ophthalmoskopie mit einer Sammellinse von 20 Dioptrien (Fa: „Volk“ Mentor, Ohio, USA) sowie einem indirekten Hand-Ophthalmoskop monookular (Fa: „Heine“, Herrsching, Deutschland) durchgeführt. Der zu untersuchende Patient wurde gebeten, die Augen in acht Richtungen zu bewegen: links, oben links, Mitte oben, rechts oben, rechts, rechts unten, Mitte unten sowie unten links.

Auf diese Art ist es dem Untersucher möglich, den gesamten Fundus einzusehen und Veränderungen zu erkennen. Die gefundenen Veränderungen wurden dokumentiert und dann den entsprechenden Stadien in Anlehnung an die „Airlie House Classification“ der DR zugeteilt. Die „Airlie House Classification“ wurde von der „Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group“ benutzt. Sie ist in den Leitlinien der Deutschen Diabetischen Gesellschaft verankert (Jochmann, 2002) (siehe Tab. 2).

Tab. 2: Modifizierte Airlie House Classification:

| | | |
|------------------------------|-----------------------------------|--|
| nicht proliferatives Stadium | mild | Mikroaneurysmen |
| | moderat | zusätzlich Punktblutungen bzw. perlschnurartige Venen |
| | schwer | 4-2-1-Regel: Mikroaneurysmen und Blutungen in vier Quadranten oder perlschnurartige Venen in zwei Quadranten oder intraretinale mikrovaskuläre Abnormalität in einem Quadrant |
| proliferatives Stadium | innerhalb der Papille | |
| | außerhalb der Papille | |
| | innerhalb & außerhalb der Papille | |

Wenn Patienten innerhalb der letzten drei Monate vor Studienbeginn in der ophthalmologischen Abteilung untersucht worden sind, wurden die für die Studie relevanten Daten aus der Patientenakte der Ophthalmologie des KCMC entnommen.

Bei Auffälligkeiten im Sinne pathologischer Veränderungen in der Studienuntersuchung wurde den Patienten angeraten, sich in der ophthalmologischen Abteilung vorzustellen.

Diabetische Nephropathie

Die MA diente als Marker für eine diabetische Nephropathie. Zur Feststellung einer MA wurde ein frischer Spontanurin der Patienten mit „Micral-Test II“ (Fa „Roche“, Basel, Schweiz) untersucht. Der Micral-Test weist geringe Mengen von Albumin im Urin nach (20-200mg/l). Der Teststreifen wurde soweit in den Urin getaucht, dass sich der Urinspiegel zwischen den zwei schwarzen Markierungen auf dem Teststreifen befand. Die Eintauchdauer betrug fünf Sekunden. Der Teststreifen wurde dann herausgezogen, aber nicht abgestrichen. Nach einer Minute wurde der Mikroalbumingehalt in mg durch den Vergleich der Farbe des

Indikatorfeldes mit der Farbskala auf der Packung der Urinstix semiquantitativ bestimmt.

Bei diesem Testverfahren erfolgt der Nachweis des Mikroalbumins chromatographisch immunologisch. Der Harn durchläuft mehrere Zonen, dabei entsteht eine Antigen-Antikörper-Reaktion, die den Farbumschlag auf dem Nachweisfeld bewirkt.

Statistische Auswertung der Daten

Alle erhobenen Daten wurden auf die vorgefertigten Frage- und Formularbögen notiert und in eine Datenbank übertragen. Die Auswertung der Daten wurde mit Hilfe des Statistikprogramms „Statistical Package for the Social Sciences" (SPSS) durchgeführt. SPSS ist ein modular aufgebautes Programmpaket zur statistischen Analyse von Daten.

Als Signifikanztest wurden der Chi-Quadrat-Test nach Pearson und der Exakte Test nach Fisher eingesetzt. Der Chi-Quadrat-Test kann nur verwendet werden, wenn jede erwartete Häufigkeit eine gewisse Mindestgröße erreicht. Diese wird meistens bei 5 oder 1 angesetzt. Der Exakte Test nach Fisher liefert dagegen auch bei geringer Anzahl von Beobachtungen zuverlässige Resultate.

Die Graphikerstellung erfolgte mit MS Excel Version 2000.

3. Ergebnisse

Die Studie ist von explorativem Charakter. In die Auswertung der Studie flossen die Daten von insgesamt 96 Patienten ein.

Aufgrund Zeitmangels von vier Patienten konnte die ophthalmologischen Untersuchung bei diesen nicht durchgeführt werden. Bei weiteren zwei Patienten, die innerhalb der letzten drei Monate in der Augenabteilung gewesen sind, war die Krankenakte im Archiv der Augenklinik nicht auffindbar. Weiterhin wurde bei zwei Patienten keine Visusbestimmung durchgeführt.

Der Fundus des linken Auges eines Patienten war nicht einsehbar, so dass keine Zuordnung zu einem Stadium der DR vorgenommen werden konnte.

3.1. Deskriptiver Teil

Eigenschaften der Patienten

Die Patientengruppe bestand aus 52 (54,2%) männlichen und 44 (45,8%) weiblichen Teilnehmern.

Das mittlere Alter betrug $59,1 \pm 14,02$ Jahre bei einer Altersspanne von 13 bis 95 Jahren. Das Alter der Patienten bei Diagnose lag zwischen vier und 89 Jahren mit einem Mittelwert von $45,6 \pm 14,9$ Jahren.

64 Patienten (66,6%) waren ambulante Patienten der Diabetes-Ambulanz des KCMC. 16 Patienten (16,7%) waren sowohl aktuell stationäre als auch Patienten der Diabetes-Ambulanz.. Weitere 16 Patienten (16,7%) waren in stationärer Behandlung, aber nicht in der Diabetes-Ambulanz registriert.

Diabetes mellitus

Bei 89 Patienten (92,7%) bestand ein Diabetes mellitus Typ II und sieben Patienten (7,3%) waren an einem Diabetes mellitus Typ I erkrankt.

Die Diabetesdauer lag zwischen Null und 43 Jahren. Der Mittelwert betrug $13,55 \pm 6,99$ Jahre. Die größte Einzelgruppe mit 37,5% war zwischen elf und 15 Jahren an Diabetes mellitus erkrankt. Bei 62 Patienten (64,6%) lag der Diabetes mellitus für mehr als zehn Jahre vor. 8,3% des Patientenkollektivs hatten eine kurze Diabetesdauer von bis zu fünf Jahren (Weiteres siehe Abb. 1).

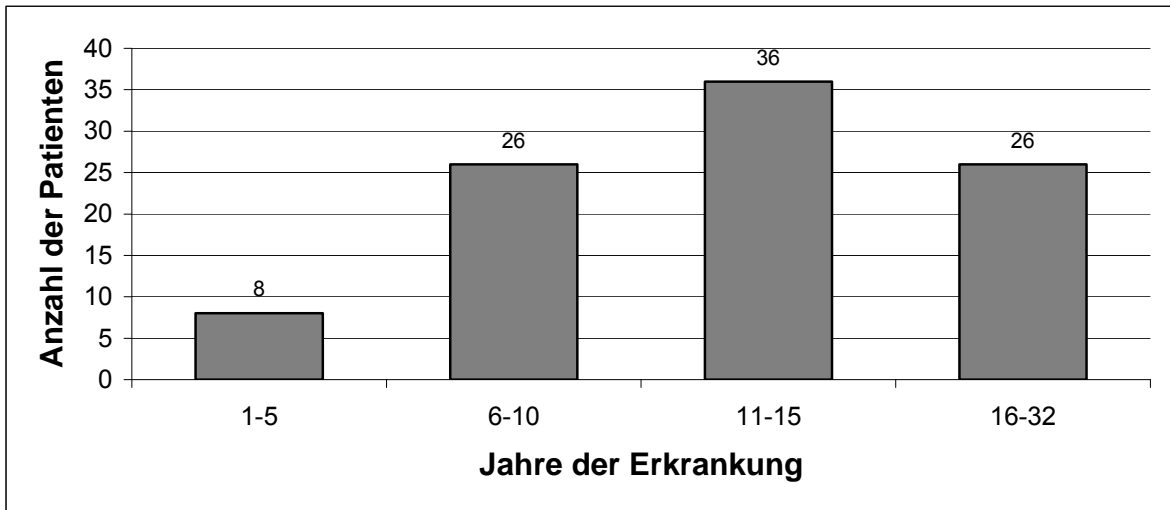


Abb. 1: Verteilung der Diabetesdauer

Die Therapie des Diabetes mellitus der Studienpatienten bestand überwiegend in der Gabe von oralen Antidiabetika. 41% wurden mit Insulin therapiert und bei 6% erfolgte die Diabetesbehandlung mit einer Kombination aus oralen Antidiabetika und Insulin. Nur ein Patient war diätetisch eingestellt (siehe Abb. 2).

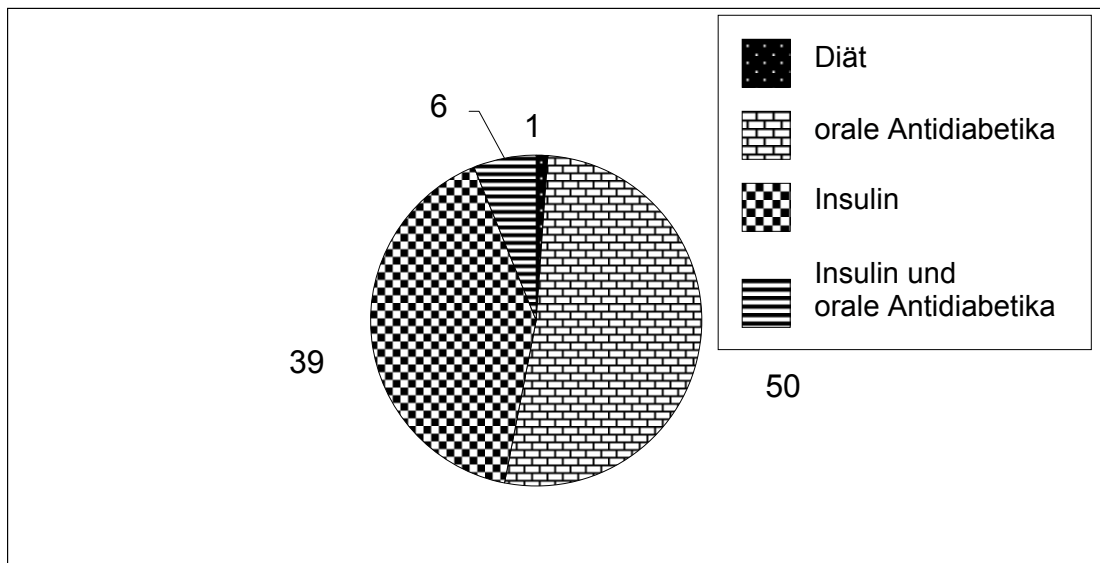


Abb. 2: Aufteilung der verschiedenen Therapieformen des Diabetes mellitus

Ernährung

In Bezug auf das Ernährungsverhalten wurden die folgenden Ergebnisse ermittelt: Lediglich sechs Patienten (6,25%) erwarben spezielle Diabeteskost. Der Hauptteil der Patienten, 90 (93,75%), kaufte die üblichen Nahrungsmittel. 88 Patienten (91,7%) achteten auf eine spezielle Zubereitung der Nahrung. Die restlichen acht

Patienten (8,3%) bereiteten die Nahrung herkömmlich, ohne Beachtung des Diabetes mellitus, zu.

Anthropometrische Daten

Die bei der klinischen Untersuchung erhobenen Werte des Körpergewichtes erbrachten insgesamt Werte zwischen 34,8 und 104,5 kg. Der Mittelwert lag bei $69,7 \pm 14,8$ kg. Die größte Einzelgruppe des männlichen Geschlechts war zwischen 61 und 80 Jahren alt und wog zwischen 61 und 70 kg. Bei dem weiblichen Geschlecht war diese Gruppe in der Altersgruppe von 41-60 Jahre mit einem Gewicht von 71-80 kg zu finden. Bemerkenswert ist, dass es bei den Frauen dreimal so viele Patienten gab, die über 100 kg wogen, als bei den Männern (Weiteres siehe Tab. 3 und 4).

Tab. 3: Körpergewicht bezogen auf Alter (männliches Geschlecht)

| Gewicht (kg) | Alter (a) | | | | |
|--------------|-----------|---------|---------|---------|-----|
| | ≤18 | 19 - 40 | 41 - 60 | 61 - 80 | ≥81 |
| ≤40 | 1 | - | - | - | - |
| 41 - 50 | - | - | 1 | 2 | - |
| 51 - 60 | - | - | 4 | 4 | - |
| 61 - 70 | - | - | 4 | 9 | 1 |
| 71 - 80 | - | - | 6 | 4 | 1 |
| 81 - 90 | - | - | 6 | 5 | - |
| 91 - 100 | - | - | 1 | 2 | - |
| ≥101 | - | - | - | 1 | - |

Tab. 4: Körpergewicht bezogen auf Alter (weibliches Geschlecht)

| Gewicht (kg) | Alter (a) | | | | |
|--------------|-----------|---------|---------|---------|-----|
| | ≤18 | 19 - 40 | 41 - 60 | 61 - 80 | ≥81 |
| <40 | - | - | - | - | - |
| 41 - 50 | - | 1 | 1 | 2 | - |
| 51 - 60 | - | 4 | 2 | 4 | 1 |
| 61 - 70 | - | 1 | 5 | 4 | - |
| 71 - 80 | - | - | 5 | 4 | - |
| 81 - 90 | - | 1 | 1 | 2 | - |
| 91 - 100 | - | - | 1 | - | - |
| ≥101 | - | - | 2 | 1 | - |

Die Untersuchung der Körpergröße der Studienpatienten zeigte eine Spannweite von 1,30 m bis 1,98 m. Die größte Einzelgruppe der Frauen unabhängig vom Alter war zwischen 1,51 und 1,60 m groß. Bei den Männern war diese Gruppe zwischen 1,61 und 1,70 m zu finden. Auffällig ist, dass keine Frau größer als 1,70 m ist (siehe Tab. 5 und 6).

Tab. 5: Körpergröße bezogen auf Alter (männliches Geschlecht)

| Größe (m) | Alter (a) | | | | |
|-------------|-----------|---------|---------|---------|-----|
| | ≤18 | 19 - 40 | 41 - 60 | 61 - 80 | ≥81 |
| ≤1,40 | 1 | - | - | - | - |
| 1,41 - 1,50 | - | - | - | 1 | - |
| 1,51 - 1,60 | - | - | 1 | 2 | - |
| 1,61 - 1,70 | - | - | 8 | 15 | 1 |
| 1,71 - 1,80 | - | - | 9 | 9 | 1 |
| 1,81 - 1,90 | - | - | 3 | - | - |
| >1,90 | - | - | 1 | - | - |

Tab.6: Körpergröße bezogen auf Alter (weibliches Geschlecht)

| Größe (m) | Alter (a) | | | | |
|-------------|-----------|---------|---------|---------|-----|
| | ≤18 | 19 - 40 | 41 - 60 | 61 - 80 | ≥81 |
| ≤1,40 | - | - | - | - | - |
| 1,41 - 1,50 | - | 1 | - | 2 | - |
| 1,51 - 1,60 | - | 5 | 10 | 8 | 1 |
| 1,61 - 1,70 | - | 1 | 7 | 7 | - |
| 1,71 - 1,80 | - | - | - | - | - |
| 1,81 - 1,90 | - | - | - | - | - |
| >1,90 | - | - | - | - | - |

Des Weiteren wurde noch der Bauchumfang ermittelt. Die Werte lagen zwischen 60 und 117 cm mit einem Mittelwert von $91,9 \pm 12,8$ cm.

Die Auswertung des aus Körpergröße und Körpergewicht errechneten Body-Mass-Index zeigte Werte von 16,5 bis $42,6 \text{ kg/m}^2$ auf. Der mittlere Wert lag bei $26,0 \pm 5,3 \text{ kg/m}^2$.

Der größte Teil der Patienten hatte einen Body-Mass-Index im Bereich von 25,0 bis $<40 \text{ kg/m}^2$ und gilt somit als übergewichtig und adipös. Selbst die größte Einzelgruppe mit 41,5% liegt im Bereich des Übergewichtes. Bei 3,2% des Patientenkollektivs besteht eine Adipositas permagna mit einem BMI >40 . Auffallend ist, dass nur 4,3% der Patienten im Bereich des Untergewichtes liegen. Ein gutes Drittel des Patientenkollektivs war normalgewichtig (siehe Abb. 3). Bei zwei Patienten konnte der BMI nicht bestimmt werden. Die Patienten sind wegen Amputationen nicht gewogen und gemessen worden.

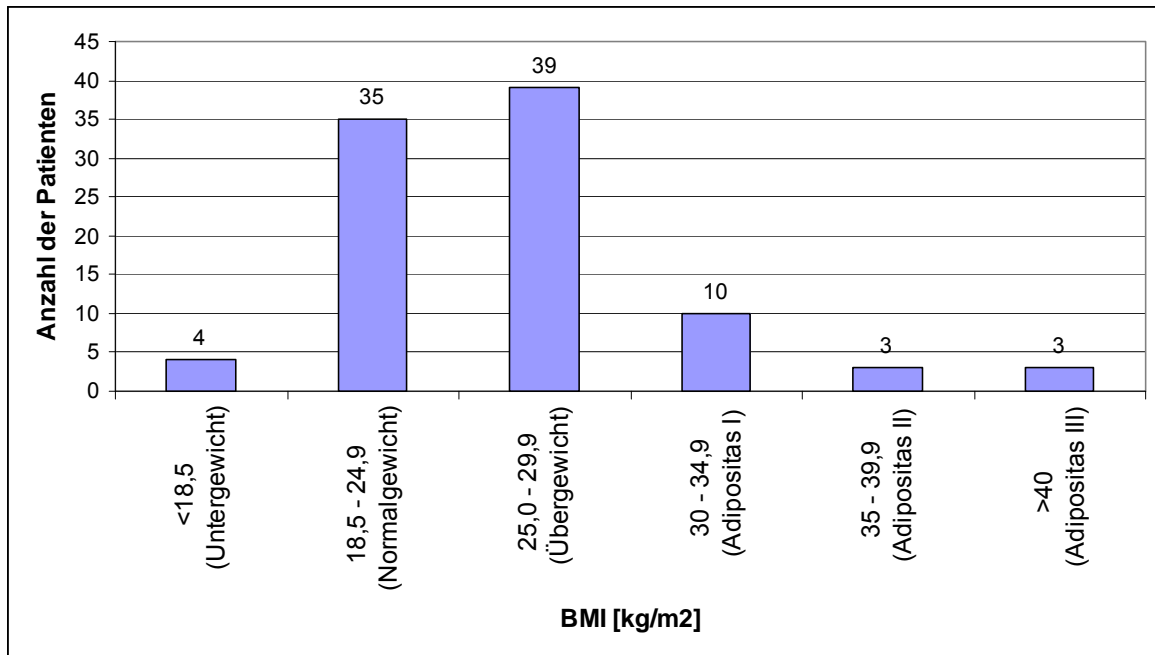


Abb. 3: Ernährungszustand klassifiziert nach dem Body-Mass-Index

Blutdruck

Bei der Auswertung der systolischen Blutdruckwerte ergab sich ein Mittelwert von $136 \pm 17 \text{ mmHg}$ bei einer Spannweite von 90 bis 180 mmHg. 38 Patienten (39,6%) hatten einen systolischen Blutdruck $<140 \text{ mmHg}$. Bei 43 Patienten (44,8%) wurden systolische Blutdruckwerte zwischen 140 und 159 mmHg gemessen. 13 Patienten (13,5%) hatten Werte zwischen 160 und 179 mmHg und bei zwei Patienten (2,1%) wurden Werte $\geq 180 \text{ mmHg}$ gemessen.

Die gemessenen diastolischen Blutdruckwerte befanden sich in einer Spanne zwischen 60 und 110 mmHg mit einem Mittelwert von $82 \pm 10 \text{ mmHg}$.

Bei 69 Patienten (71,9%) wurde ein diastolischer Blutdruck $< 90 \text{ mmHg}$ gemessen. 17 Patienten (17,7%) hatten einen diastolischen Blutdruck zwischen 90 und 99 mmHg. Bei acht Patienten (8,3%) lag der diastolische Blutdruck

zwischen 100 und 109 mmHg und nur zwei Patienten (2,1%) hatten Werte ≥ 110 mmHg.

Insgesamt wurde bei 25 Patienten (26,04%) sowohl ein erhöhter diastolischer (≥ 90 mmHg) wie auch ein erhöhter systolischer (≥ 140 mmHg) Blutdruckwert gemessen.

HbA_{1c}-Wert

Die Analyse des HbA_{1c}-Wertes ergab eine Spannweite von 4,7 bis 14,0% mit einem Mittelwert von $9,62 \pm 2,15\%$. Es wurde festgestellt, dass die größte Einzelgruppe des Patientenkollektivs Werte zwischen 8 und 8,9% hatte, gefolgt von der Gruppe mit Werten zwischen 10,0 und 10,9%. Beachtlich ist, dass bei 5,2% der Patienten einen Messwert im Bereich von 14 gemessen wurde (siehe Abb. 4).

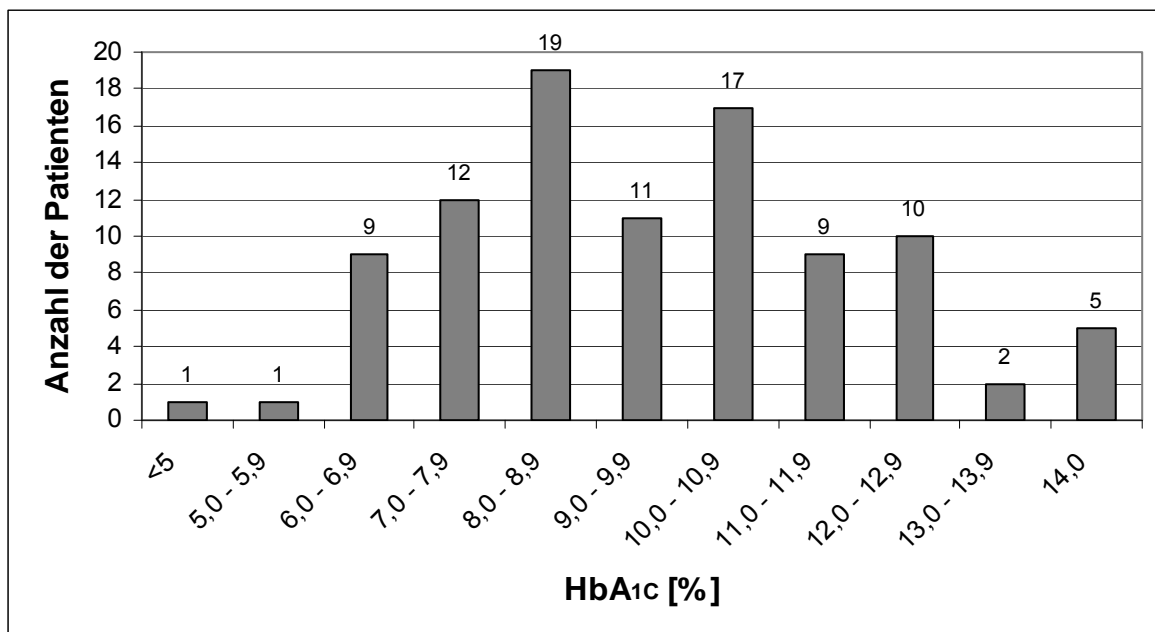


Abb. 4: Verteilung der HbA_{1c}-Werte

53 Patienten (55,2%) wiesen HbA_{1c}-Werte über 9% auf, die für eine schlechte Blutzuckerkontrolle sprechen. Bei 32 Patienten (33,4%) entsprach der HbA_{1c}-Wert, der zwischen 7 und 9% lag, einer moderaten Blutzuckerkontrolle. Lediglich 11 Patienten (11,4%) hatten mit einem HbA_{1c} < 7% Werte, die auf eine gute Blutzuckerkontrolle hinweisen.

Mikroalbuminurie

Die Untersuchung des Urins zeigte, dass 28 Patienten (29,2%) Mikroalbumin im Urin hatten. Die Urinuntersuchung der restlichen Patienten war bezüglich Mikroalbumin unauffällig.

Ophthalmologischen Untersuchungsergebnisse

Bei der Darstellung der ophthalmologischen Untersuchungsergebnisse wurden linkes und rechtes Auge separat behandelt.

Der Visus des rechten Auges der Patienten war im Bereich von „eins“ bis „Finger zählen“ zu finden. Beim linken Auge bewegte sich der Visus in einer Spanne zwischen „eins“ und „blind“. Sowohl beim rechten wie auch beim linken Auge lag der Visus der größten Einzelgruppe bei 0,66 (siehe Tab. 7).

Tab. 7: Verteilung des Visus

| [Visus] | [6-Meter-Visus] | MARAN (adjusted meter vision) | Anzahl der Augen Rechts | % | Anzahl der Augen Links | % |
|---------|-----------------|-------------------------------|-------------------------|------|------------------------|------|
| 1,000 | 6/6 | | 10 | 11,4 | 7 | 8,0 |
| 0,660 | 6/9 | | 29 | 33,0 | 29 | 33,0 |
| 0,500 | 6/12 | | 6 | 6,8 | 13 | 14,8 |
| 0,330 | 6/18 | | 12 | 13,6 | 16 | 18,2 |
| 0,250 | 6/24 | | 8 | 9,1 | 4 | 4,5 |
| 0,166 | 6/36 | | 9 | 10,2 | 5 | 5,7 |
| 0,100 | 6/60 | | 5 | 5,7 | 1 | 1,1 |
| | | | | | | |
| 0,0125 | | Finger zählen | 9 | 10,2 | 10 | 11,3 |
| | | blind | 0 | 0,0 | 3 | 3,4 |

Bei acht Patienten wurde keine Visusbestimmung durchgeführt.

Insgesamt wiesen 59 der 90 untersuchten rechten Augen und 55 der 89 untersuchten linken Augen Anzeichen einer DR auf.

In der Tabelle 8 werden Häufigkeiten des Auftretens der verschiedenen Stadien der DR dargestellt. Am meisten trat sowohl beim rechten wie auch beim linken Auge die moderate nicht proliferative DR auf. Die DR mit Proliferationen inner- und außerhalb der Papille war bei beiden Augen deutlich seltener. Bemerkenswert ist der hohe Anteil, bei dem keine Retinopathie nachgewiesen wurde (siehe Tab. 8).

Tab. 8: Häufigkeiten der verschiedenen Stadien der DR

| Stadium | Anzahl der Augen Rechts | % | Anzahl der Augen Links | % |
|---|-------------------------------|------|------------------------------|------|
| leichtes nicht proliferatives Stadium | 15 | 16,7 | 13 | 14,6 |
| moderates nicht proliferatives Stadium | 23 | 25,6 | 22 | 24,7 |
| schweres nicht proliferatives Stadium | 3 | 3,3 | 7 | 7,9 |
| innerhalb der Papille proliferatives Stadium | 4 | 4,5 | 0 | 0,0 |
| außerhalb der Papille proliferatives Stadium | 12 | 13,3 | 8 | 9,0 |
| inner- und außerhalb der Papille proliferatives Stadium | 2 | 2,2 | 2 | 2,2 |
| Gesamt | 59 | 65,6 | 52 | 58,4 |
| keine Retinopathie | 31 | 34,4 | 37 | 41,6 |

Bei sechs rechten und sieben linken Augen liegen keine Angaben über DR vor.

3.2: Explorativer Teil:

Als Signifikanzniveau für Unterschiede und Zusammenhänge bei der Auswertung aller Patientendaten wurde $p \leq 0,05$ gewählt.

In den folgenden Darstellungen und Erklärungen wurde jedem Patient nur ein Visus zugeordnet, und zwar der jeweils schlechtere Wert der beiden Augen. Es wurde keine Differenzierung der verschiedenen Stadien der DR vorgenommen, sondern nur ob eine DR nachgewiesen werden konnte oder nicht.

Diabetische Retinopathie

Bei Patienten mit DR liegen Alter des Patienten, HbA_{1c}-Werte und Dauer der Diabeteserkrankung im Mittel etwas höher als bei Patienten ohne Nachweis einer DR. Die Mittelwerte von systolischem und diastolischem Blutdruck sowie Body-Mass-Index unterscheiden sich kaum zwischen Patienten mit DR und ohne DR. Bei der Betrachtung des Medians der HbA_{1c}-Werte ist auffällig, dass er sich deutlich zwischen den zwei Patientengruppen voneinander unterscheidet. Es ist eine Tendenz für den Zusammenhang DR und HbA_{1c}-Wert zu erkennen. Der Vergleich der Minimal- und Maximalwerte der einzelnen Parameter wie z.B. HbA_{1c}-Wert, systolischer und diastolischer Blutdruck zwischen den zwei Gruppen zeigt, dass die Werte kaum bis gar nicht voneinander abweichen, ausgenommen einige Ausreißer. Bemerkenswert ist, dass der Maximalwert des HbA_{1c}-Wertes von 14% bei beiden Patientengruppen erhoben wurde. (siehe Tab. 9)

Tab.9. Diabetische Retinopathie und mögliche Einflussgrößen

| | | Einheit | Mittelwert | Median | Minimum | Maximum | SD | Anzahl |
|------------|-----------|-------------------|------------|--------|---------|---------|------|--------|
| DR-positiv | Alter | Jahre | 61 | 61 | 32 | 92 | 10 | 60 |
| | DD | Jahre | 15 | 14 | 1 | 33 | 6 | 60 |
| | HbA1c | % | 10 | 10,1 | 6,8 | 14 | 2 | 60 |
| | systol.RR | mmHg | 137 | 140 | 100 | 180 | 17 | 60 |
| | diast.RR | mmHg | 82 | 80 | 60 | 110 | 10 | 60 |
| | BMI | kg/m ² | 25,45 | 25,33 | 16,49 | 39,71 | 4,73 | 58 |
| DR-negativ | Alter | Jahre | 57 | 62 | 13 | 95 | 20 | 29 |
| | DD | Jahre | 12 | 11 | 2 | 43 | 8 | 29 |
| | HbA1c | % | 9,1 | 8,4 | 4,7 | 14 | 2,4 | 29 |
| | systol.RR | mmHg | 134 | 140 | 90 | 180 | 20 | 29 |
| | diast.RR | mmHg | 82 | 80 | 60 | 110 | 11 | 29 |
| | BMI | kg/m ² | 25,67 | 24,72 | 18,73 | 40,31 | 5,13 | 29 |

DD=Diabetesdauer

Alter

Bei der Betrachtung des Verhältnisses zwischen Alter der Patienten und DR ist auffallend, dass die Patienten im Alter zwischen 19 und 40 Jahren fast alle keine DR haben. In der nächst höheren Altersgruppe kehrt sich das prozentuale Verhältnis fast um. Bei den Patienten im Alter zwischen 61 und 80 Jahren und den Patienten älter als 80 Jahren haben prozentual gleich viele Patienten eine DR.

Tab. 10. Altersverteilung bei Patienten ohne/ mit DR

| Alter | | <u>Diabetische Retinopathie</u> | |
|-------|---------------|---------------------------------|---------|
| | | negativ | positiv |
| ≤18 | absolute Zahl | 1 | 0 |
| | Zeilenanteil | 100% | 0% |
| | Spaltenanteil | 3,4% | 0% |
| 19-40 | absolute Zahl | 6 | 1 |
| | Zeilenanteil | 85,7% | 14,3% |
| | Spaltenanteil | 20,8% | 1,6% |
| 41-60 | absolute Zahl | 7 | 29 |
| | Zeilenanteil | 19,4% | 80,6% |
| | Spaltenanteil | 24,2% | 48,4% |
| 61-80 | absolute Zahl | 14 | 28 |
| | Zeilenanteil | 33,3% | 66,7% |
| | Spaltenanteil | 48,2% | 46,7% |
| ≥81 | absolute Zahl | 1 | 2 |
| | Zeilenanteil | 33,3% | 66,7% |
| | Spaltenanteil | 3,4% | 3,3% |

Der Zusammenhang zwischen Alter und DR ist nicht signifikant.

Diabetesdauer

Wie in Abb. 5. dargestellt, steigt der Anteil der Patienten mit DR mit steigender Diabetesdauer. Der Anteil der Studienteilnehmer ohne DR nimmt ab. Während der ersten fünf Jahre sind die Patientengruppen mit bzw. ohne DR noch gleich groß. Auffallend ist, dass bei den Patienten, die zwischen elf und 15 Jahre erkrankt sind, 77,2% eine DR haben. Bei der Patientengruppe, die noch länger erkrankt ist, steigt der Anteil der Betroffenen auf 80,0%.

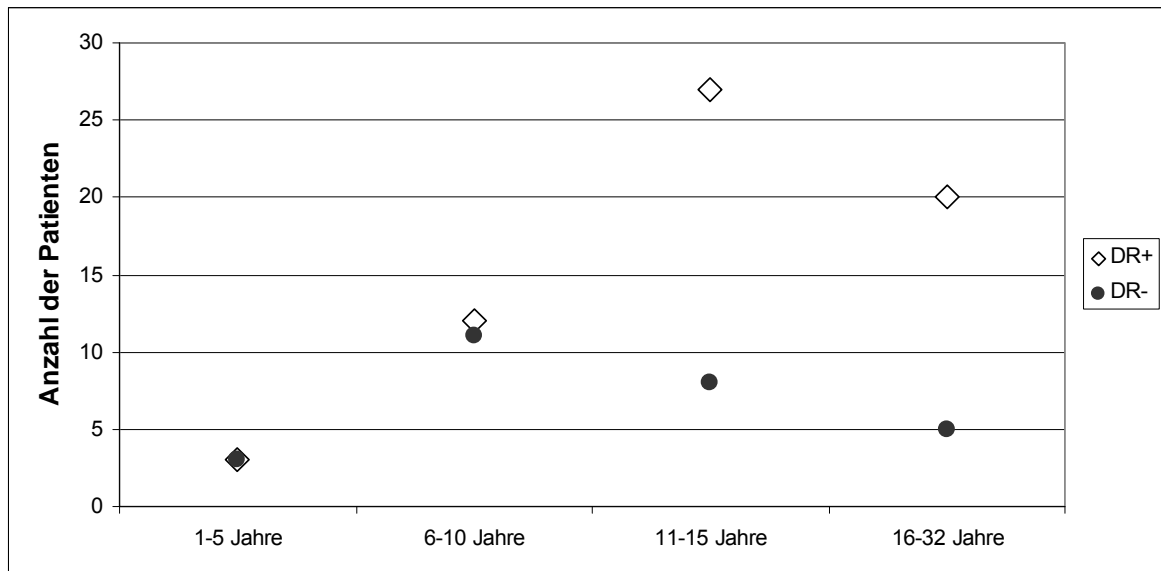


Abb.5: Diabetesdauer von Patienten mit und ohne DR

Dieser Zusammenhang ist statistisch signifikant ($p= 0,011$).

HbA_{1c}-Wert

Bei der Auswertung des Verhältnisses zwischen HbA_{1c}-Wert und DR zeigte sich, dass 93,4% der 60 Patienten mit DR eine moderate bis schlechte Blutzuckerkontrolle haben. Auffallend ist, dass von den 29 Patienten ohne DR nur knapp ein Fünftel einen HbA_{1c}-Wert <7% hat. Die größte Einzelgruppe hatte eine schlechte Blutzuckerkontrolle und eine DR. Die Tab. 11 gibt einen Überblick über das Verhältnis der Blutzuckerkontrollen und das Vorhandensein einer DR.

Tab.11. Verteilung der HbA_{1c}-Werte bei Patienten ohne/ mit DR

| HbA _{1c} | | Diabetische Retinopathie | |
|-------------------|---------------|--------------------------|---------|
| | | negativ | positiv |
| <7% | absolute Zahl | 5 | 4 |
| | Zeilenanteil | 55,6% | 44,4% |
| | Spaltenanteil | 17,2% | 6,6% |
| 7 bis 9% | absolute Zahl | 10 | 19 |
| | Zeilenanteil | 34,5% | 65,5% |
| | Spaltenanteil | 34,5% | 31,7% |
| >9% | absolute Zahl | 14 | 37 |
| | Zeilenanteil | 27,5% | 72,5% |
| | Spaltenanteil | 48,3% | 61,7% |

Eine deutliche Tendenz ist für den Zusammenhang HbA_{1c}-Wert und DR erkennbar (p= 0,061).

Blutdruck

54 Patienten hatten systolische Blutdruckwerte ≥ 140 mmHg. Davon wiesen 35 Patienten (64,8%) Zeichen einer DR auf. Wie aus Tab. 11 ersichtlich, steigt das relative Risiko für eine DR nicht stetig mit dem Anstieg des systolischen Blutdrucklevels an. Bemerkenswert ist, dass der größere Anteil der Patienten mit normotonen systolischen Blutdruckwerten eine DR aufweist.

Tab. 12: Beziehung zwischen systolischem Blutdruck und DR

| Systolischer Blutdruck | | <u>Diabetische Retinopathie</u> | |
|------------------------|---------------|---------------------------------|---------|
| | | negativ | positiv |
| <140 mmHg | absolute Zahl | 10 | 25 |
| | Zeilenanteil | 28,6% | 71,4% |
| | Spaltenanteil | 34,4% | 41,7% |
| 140 - 159 mmHg | absolute Zahl | 15 | 24 |
| | Zeilenanteil | 38,5% | 61,5% |
| | Spaltenanteil | 51,8% | 40,0% |
| 160 - 179 mmHg | absolute Zahl | 3 | 10 |
| | Zeilenanteil | 23,1% | 76,9% |
| | Spaltenanteil | 10,4% | 16,7% |
| ≥ 180 mmHg | absolute Zahl | 1 | 1 |
| | Zeilenanteil | 50% | 50% |
| | Spaltenanteil | 3,4% | 1,6% |

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden.

Bei der Betrachtung des diastolischen Blutdrucks und der DR war auffällig, dass 18 (72%) von 25 Patienten mit einem diastolischen Blutdruck ≥ 90 mmHg eine DR hatten. Das relative Risiko, eine DR zu bekommen, steigt allerdings nicht mit steigendem diastolischem Blutdruck bis zum Schluss stetig an. Auch der überwiegende Anteil der Patienten mit diastolischen Werten ≥ 90 mmHg zeigte Veränderungen einer DR (siehe Tab. 13).

Tab. 13: Beziehung zwischen diastolischem Blutdruck und DR

| Diastolischer Blutdruck | | Diabetische Retinopathie | |
|-------------------------|---------------|--------------------------|---------|
| | | negativ | positiv |
| <90 mmHg | absolute Zahl | 22 | 42 |
| | Zeilenanteil | 34,5% | 65,5% |
| | Spaltenanteil | 75,9% | 70% |
| 90 - 99 mmHg | absolute Zahl | 5 | 11 |
| | Zeilenanteil | 31,2% | 68,8% |
| | Spaltenanteil | 17,3% | 18,4% |
| 100 - 109 mmHg | absolute Zahl | 1 | 6 |
| | Zeilenanteil | 14,3% | 85,7% |
| | Spaltenanteil | 3,4% | 10% |
| ≥ 110 mmHg | absolute Zahl | 1 | 1 |
| | Zeilenanteil | 50% | 50% |
| | Spaltenanteil | 3,4% | 1,6% |

Die hohe Rate an Patienten mit DR und diastolischen hypertonen Werten erbrachte keinen signifikanten Zusammenhang.

Body-Mass-Index

Nicht signifikant war der Zusammenhang zwischen Body-Mass-Index und DR.

Geschlecht

Im Vergleich zu den weiblichen Studienteilnehmern wies ein größerer Anteil der männlichen Patienten eine DR auf (siehe Tab.14).

Tab. 14: Geschlechterverteilung bei Patienten ohne/ mit DR

| Geschlecht | | Diabetische Retinopathie | |
|------------|---------------|--------------------------|---------|
| | | negativ | positiv |
| Männlich | absolute Zahl | 14 | 38 |
| | Zeilenanteil | 26,9% | 73,1% |
| | Spaltenanteil | 48,2% | 63,5% |
| Weiblich | absolute Zahl | 15 | 22 |
| | Zeilenanteil | 40,5% | 59,5% |
| | Spaltenanteil | 51,8% | 36,5% |

Trotz der hohen Rate an männlichen Patienten mit DR wurde kein signifikanter Zusammenhang ermittelt.

Therapieformen

Der größte Teil der Patienten mit DR wurde mit oralen Antidiabetika behandelt (siehe Abb. 6). Die Verteilung Therapien ist aber gleich wie bei Patienten ohne DR. In beiden Patientengruppen werden um die 50% der Patienten mit oralen Antidiabetika behandelt. Die Insulintherapie wird bei 42% der Patienten mit DR und bei 45% der Patienten ohne DR durchgeführt. Die Therapie Diät wurde bei Patienten ohne DR nicht verwendet.

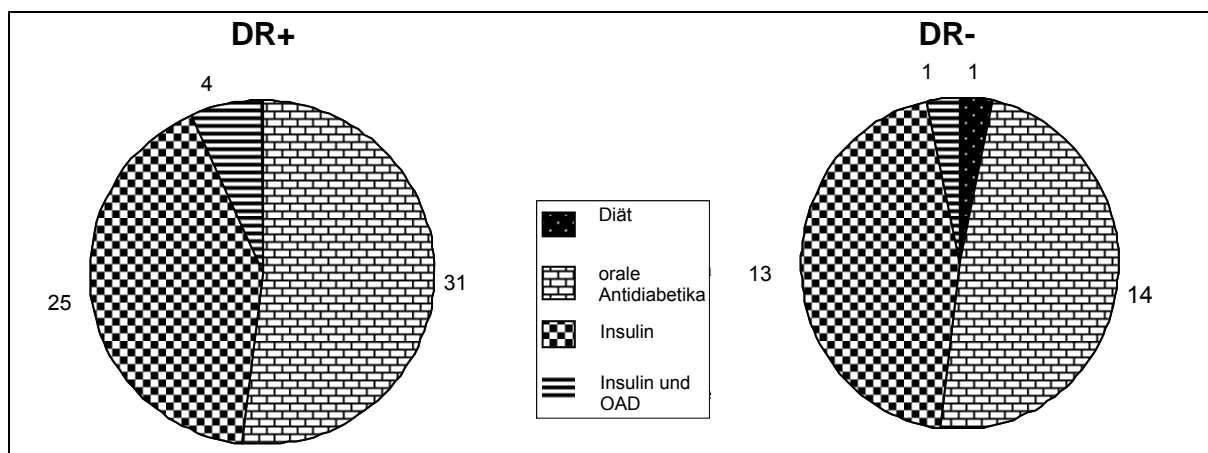


Abb.6: Aufteilung der verschiedenen Therapieformen bei Patienten mit und ohne DR

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergab keinen signifikanten Zusammenhang für Therapieform und DR.

Visus

Es ist aber der Trend erkennbar, dass Patienten mit einer DR häufig einen Visus im schwachen Bereich haben. Im Visusbereich 1- 0,8 haben nur 33,3% der Studienteilnehmer eine DR. Im Bereich des Visus Fingerzählen sind es bereits 88,2% und im Bereich Erblindung sind es 100% der Studienteilnehmer, die eine DR aufweisen (siehe Abb. 7).

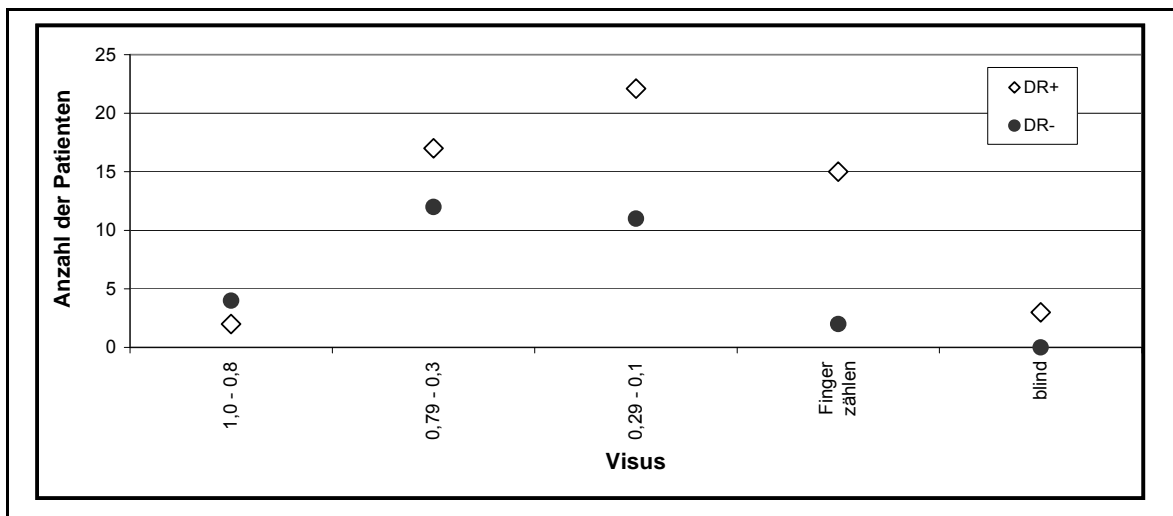


Abb.7: Visus bei Patienten mit und ohne DR

Die Analyse des Zusammenhangs zwischen Visus und DR mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson erbrachte ein nicht signifikantes Ergebnis.

Betrachtet man den Zusammenhang zwischen Visus der einzelnen Augen und den verschiedenen Stadien der DR, errechnet sich für den Visus auf dem rechten Auge und proliferativer Retinopathie mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson ein signifikantes Ergebnis ($p=0,001$).

In einer multiplen Regressionsanalyse für DR wurde ermittelt, dass der HbA_{1c} -Wert als Einflussfaktor mit einem knapp nicht signifikanten Wert ($p= 0,057$) den stärksten Zusammenhang mit dem Auftreten der DR im Vergleich zu den anderen Variablen wie Diabetesdauer, systolischer Blutdruck und BMI aufweist.

Tab.15 Multiple Regressionsanalyse bzgl. DR

| | DD | HbA1c | systol. RR | BMI |
|----------------------|-------|-------|------------|-------|
| Signifikanzniveau=5% | 0,095 | 0,057 | 0,313 | 0,608 |

Mikroalbuminurie

Bei Patienten mit einer MA liegen die Mittelwerte von diastolischem und systolischem Blutdruck etwas höher.

Die Mittelwerte von Alter bei Diagnose, Diabetesdauer, HbA_{1c}-Wert und BMI unterscheiden sich kaum bei Patienten mit einer MA von Patienten ohne Nachweis einer MA. Auch der Median der einzelnen Parameter unterscheidet sich nur wenig. Bei Betrachtung der Maximalwerte ist auffallend, dass die maximale Diabetesdauer bei der Patientengruppe mit MA 10 Jahre mehr beträgt. Auch das maximale Alter liegt in dieser Gruppe 20 Jahre höher als in der Patientengruppe ohne MA. In Tab. 16 sind weitere Werte im Vergleich zwischen den zwei Patientengruppen aufgeführt (siehe Tab. 16).

Tab. 16. Mikroalbuminurie und mögliche Einflussgrößen

| | | Einheit | Mittelwert | Median | Minimum | Maximum | SD | Anzahl |
|------------|-------------------|-------------------|------------|--------|---------|---------|------|--------|
| MA-positiv | Alter | Jahre | 58 | 60 | 30 | 75 | 12 | 28 |
| | DD | Jahre | 15 | 14 | 0 | 33 | 8 | 28 |
| | HbA _{1c} | % | 9,7 | 9,1 | 5,4 | 14 | 2,2 | 28 |
| | systol.RR | mmHg | 143 | 140 | 100 | 180 | 18 | 28 |
| | diast.RR | mmHg | 86 | 80 | 60 | 110 | 12 | 28 |
| | BMI | kg/m ² | 25,6 | 25,71 | 17,68 | 39,71 | 4,87 | 27 |
| MA-negativ | Alter | Jahre | 60 | 62 | 13 | 95 | 15 | 68 |
| | DD | Jahre | 13 | 12 | 1 | 43 | 7 | 68 |
| | HbA _{1c} | % | 9,6 | 9,7 | 4,7 | 14 | 2,1 | 68 |
| | systol.RR | mmHg | 134 | 140 | 90 | 180 | 17 | 68 |
| | diast.RR | mmHg | 80 | 80 | 60 | 100 | 9 | 68 |
| | BMI | kg/m ² | 26,16 | 25,59 | 16,49 | 42,57 | 5,46 | 67 |

Alter

Bemerkenswert ist bei Betrachtung des Verhältnisses zwischen Alter und MA, dass weder bei den Patienten <18 noch bei den Patienten ≥81a eine MA nachgewiesen wurde. Die größte Einzelgruppe war zwischen 61 und 80 Jahren alt und hatte keine MA (siehe Tab. 17).

Tab. 17. Altersverteilung bei Patienten mit/ ohne MA

| Alter | | Mikroalbuminurie | |
|-------|---------------|------------------|---------|
| | | negativ | positiv |
| ≤18 | absolute Zahl | 1 | 0 |
| | Zeilenanteil | 100% | 0% |
| | Spaltenanteil | 1,5% | 0% |
| 19-40 | absolute Zahl | 5 | 2 |
| | Zeilenanteil | 71,4% | 28,6% |
| | Spaltenanteil | 7,4% | 7,1% |
| 41-60 | absolute Zahl | 26 | 14 |
| | Zeilenanteil | 65% | 35% |
| | Spaltenanteil | 38,2% | 50% |
| 61-80 | absolute Zahl | 33 | 12 |
| | Zeilenanteil | 73,3% | 26,7% |
| | Spaltenanteil | 48,5% | 42,9% |
| ≥81 | absolute Zahl | 3 | 0 |
| | Zeilenanteil | 100% | 0% |
| | Spaltenanteil | 4,4% | 0% |

Es wurde kein signifikanter Zusammenhang erhoben.

Diabetesdauer/ BMI

Auch zwischen Diabetesdauer und MA sowie BMI und MA waren keine signifikanten Zusammenhänge ermittelbar.

HbA_{1c}-Wert

Die Analyse des Zusammenhangs des HbA_{1c}-Wertes und der MA zeigte, dass insgesamt 24 Patienten (28,2%) mit einer moderaten bis schlechten Blutzuckerkontrolle eine MA hatten. Auffallend ist, dass bei 36,4% der Patienten mit guter Blutzuckereinstellung eine MA, jedoch bei 73,6 % der Patienten mit schlechter Blutzuckerkontrolle keine MA nachgewiesen wurde (siehe Tab. 18).

Tab. 18. Verteilung der HbA_{1c}-Werte bei Patienten ohne/ mit MA

| HbA _{1c} | | Mikroalbuminurie | |
|-------------------|---------------|------------------|---------|
| | | negativ | positiv |
| <7% | absolute Zahl | 7 | 4 |
| | Zeilenanteil | 63,6% | 36,4% |
| | Spaltenanteil | 10,3% | 14,3% |
| 7 bis 9% | absolute Zahl | 22 | 10 |
| | Zeilenanteil | 68,8% | 31,2% |
| | Spaltenanteil | 32,3% | 35,7% |
| >9% | absolute Zahl | 39 | 14 |
| | Zeilenanteil | 73,6% | 26,4% |
| | Spaltenanteil | 57,4% | 50,0% |

Es wurde kein signifikantes Ergebnis für den Zusammenhang zwischen HbA_{1c}-Wert und MA ermittelt.

Blutdruck

Von den 58 Patienten, die einen systolischen Blutdruck ≥ 140 mmHg haben, wiesen 20 Patienten (34,5%) eine MA auf. Insgesamt ist anhand der Tab. 15 erkennbar, dass die Tendenz zur MA mit steigender systolischer Blutdruckklasse erhöht ist, aber nicht bis zum Schluss stetig ansteigt. Auffallend ist, dass erst ab einem systolischen Blutdruck ≥ 160 mmHg $\geq 50\%$ der Studienteilnehmer ein positives Testergebnis für MA haben.

Tab. 19: Beziehung zwischen systolischem Blutdruck und MA

| Systolischer Blutdruck | | Mikroalbuminurie | |
|------------------------|---------------|------------------|---------|
| | | negativ | positiv |
| <140 mmHg | absolute Zahl | 30 | 8 |
| | Zeilenanteil | 78,9% | 21,1% |
| | Spaltenanteil | 44,1% | 28,6% |
| 140 - 159 mmHg | absolute Zahl | 31 | 12 |
| | Zeilenanteil | 72,1% | 27,9% |
| | Spaltenanteil | 45,6% | 42,8% |
| 160 - 179 mmHg | absolute Zahl | 6 | 7 |
| | Zeilenanteil | 46,2% | 53,8% |
| | Spaltenanteil | 8,8% | 25,0% |
| ≥ 180 mmHg | absolute Zahl | 1 | 1 |
| | Zeilenanteil | 50,0% | 50,0% |
| | Spaltenanteil | 1,5% | 3,6% |

Anhand der Tab. 20 ist deutlich erkennbar, dass der Anteil der Patienten mit MA mit steigendem diastolischem Blutdruck von 21,7% bis auf 100% ansteigt. Insgesamt haben 27 Patienten einen diastolischen Blutdruck ≥ 90 mmHg, davon weisen 13 Patienten (48,1%) eine MA auf.

Tab. 20: Beziehung zwischen diastolischem Blutdruck und MA

| Diastolischer Blutdruck | | Mikroalbuminurie | |
|-------------------------|---------------|------------------|---------|
| | | negativ | positiv |
| <90 mmHg | absolute Zahl | 54 | 15 |
| | Zeilenanteil | 78,3% | 21,7% |
| | Spaltenanteil | 79,4% | 53,5% |
| 90 - 99 mmHg | absolute Zahl | 10 | 7 |
| | Zeilenanteil | 58,8% | 41,2% |
| | Spaltenanteil | 14,7% | 25,0% |
| 100 - 109 mmHg | absolute Zahl | 4 | 4 |
| | Zeilenanteil | 50,0% | 50,0% |
| | Spaltenanteil | 5,9% | 14,3% |
| ≥ 110 mmHg | absolute Zahl | 0 | 2 |
| | Zeilenanteil | 0,0% | 100,0% |
| | Spaltenanteil | 0,0% | 7,2% |

Die Auswertung des Zusammenhangs zwischen den Blutdruckwerten sowohl systolisch ($p=0,009$) wie auch diastolisch ($p=0,031$) und der MA erbrachte signifikante Ergebnisse.

Geschlecht

Wie aus Tab. 14 ersichtlich, ist der Anteil der Patienten, die eine MA aufweisen, bei beiden Geschlechtern vergleichbar groß. Insgesamt überwiegt der Nachweis einer MA beim männlichen Geschlecht (siehe Tab. 14).

Tab. 21: Geschlechterverteilung bei Patienten ohne/ mit MA

| Geschlecht | | Mikroalbuminurie | |
|------------|---------------|------------------|---------|
| | | negativ | positiv |
| Männlich | absolute Zahl | 37 | 15 |
| | Zeilenanteil | 71,2% | 28,8% |
| | Spaltenanteil | 54,4% | 53,6% |
| Weiblich | absolute Zahl | 31 | 13 |
| | Zeilenanteil | 70,5% | 29,5% |
| | Spaltenanteil | 45,6% | 46,4% |

Die Auswertung des Zusammenhangs zwischen MA und Geschlecht erbrachte ein nicht signifikantes Ergebnis.

Therapie

Der größte Teil der Patienten mit MA wurden mit Insulin behandelt. Orale Antidiabetika waren die am häufigsten angewandte Therapie bei Patienten ohne Nachweis einer MA. Die kombinierte Therapie von Insulin und oralen Antidiabetika wurde nur selten bei Patienten mit MA angewandt. Der einzig diätetisch therapierte Patient hatte keine MA (siehe Abb. 8).

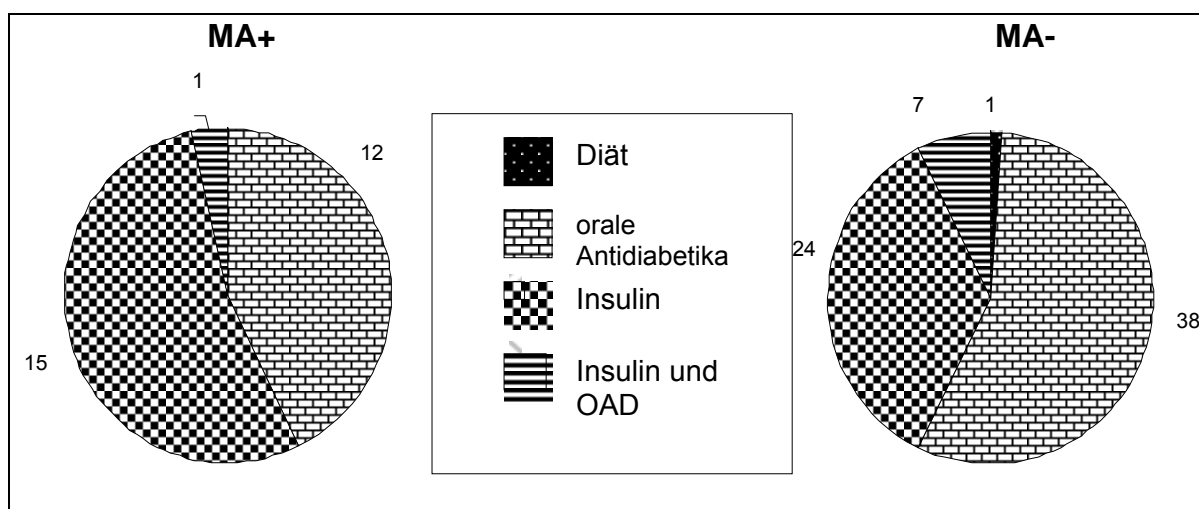


Abb.8: Aufteilung der verschiedenen Therapieformen bei Patienten mit und ohne MA

Zwischen Art der Diabetestherapie und MA konnte kein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden.

Beziehung zwischen DR und MA

Die Tab. 17 zeigt, dass der größte Teil der Patienten mit Nachweis einer MA eine DR hatte. Bei Betrachtung der Überschneidung von DR und MA, besteht die größte Einzelgruppe aus Patienten mit DR, aber keine MA. Über ein Viertel des Patientenkollektivs hatte weder eine DR noch eine MA.

Tab. 22: Beziehung zwischen DR und MA

| Diabetische Retinopathie | | Mikroalbuminurie | |
|--------------------------|---------------|------------------|---------|
| | | negativ | positiv |
| negativ | absolute Zahl | 25 | 4 |
| | Zeilenanteil | 86,2% | 13,8% |
| | Spaltenanteil | 39,0% | 16,0% |
| positiv | absolute Zahl | 39 | 21 |
| | Zeilenanteil | 65,0% | 35,0% |
| | Spaltenanteil | 61,0% | 84,0% |

Zwischen DR und MA war ein signifikanter Zusammenhang erkennbar mit einem p-Wert von 0,045, ermittelt mit dem Exakten Test nach Fischer.

Eine multiple Regressionsanalyse für die Gewichtung der Einflussfaktoren auf die MA zeigte den stärksten Zusammenhang für den systolischen Blutdruck als einzigen signifikanten Faktor ($p=0,024$) im Vergleich zu Diabetesdauer, HbA1c-Wert und DR. Die p-Werte dieser Einflussfaktoren lagen über dem Signifikanzniveau.

Tab. 23. Multiple Regressionsanalyse bzgl. MA

| | DD | HbA1c | systol.RR | DR |
|----------------------|-------|-------|-----------|-------|
| Signifikanzniveau=5% | 0,264 | 0,787 | 0,024 | 0,077 |

4. Diskussion :

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stehen teilweise im Einklang und teilweise im Widerspruch zu bekannten Befunden bei Diabetes mellitus in Entwicklungsländern.

Mögliche Limitationen der Studie sind mögliche Varianzen und die Tatsache, dass die folgenden Messungen nur einmal durchgeführt worden sind:

- Blutzucker
- HbA_{1c} -Wert
- Blutdruck
- Mikroalbuminurie
- Größe/ Gewicht

Aus logistischen Gründen war in dieser Studie eine erneute Konsultation der Patienten in der Diabetes-Ambulanz nicht möglich.

Die Studie ist von Pilot-Charakter, da die Fragestellung des Zusammenhangs des HbA_{1c}-Wertes und der DR bzw. diabetischer Nephropathie in Tansania bisher noch nicht untersucht wurde. Sie verfolgt das Ziel, das Management des Diabetes mellitus in diesem Entwicklungsland zu verbessern.

Aufgrund der geringen Patientenzahl war eine Differenzierung in die einzelnen Stadien der DR sowie eine Unterteilung in die verschiedenen Typen des Diabetes mellitus im explorativen Teil nicht möglich.

4.1. Deskriptiver Teil:

Geschlecht

Bei den Teilnehmern an dieser Studie überwog knapp das männliche Geschlecht mit 54,2%. Weltweit wird davon ausgegangen, dass die Prävalenz des Diabetes mellitus bei Männern höher ist als bei Frauen. Insgesamt gibt es aber mehr Frauen, die eine gestörte Glukose-Toleranz haben oder sogar an Diabetes mellitus erkrankt sind (Wild, 2004; King, 1993).

In Entwicklungsländern ist die Mortalität durch Diabetes mellitus beim männlichen höher als beim weiblichen Geschlecht (McLarty, 1996). Eine im Jahr 1984 durchgeführte Studie in Tansania zeigte im Gegensatz dazu, dass das weibliche Geschlecht mit 68% den größeren Teil der Patienten ausmacht, die an Diabetes mellitus erkrankten (Ahren, 1984).

Alter

Die Altersspanne der Teilnehmer lag zwischen 13 und 95 Jahren. Wild beschreibt, dass in Entwicklungsländern der Hauptteil der Patienten mit Diabetes mellitus zwischen 45 und 64 Jahre alt ist. Dies trifft auch auf die Studienpopulation dieser Untersuchung zu. Hingegen sind in entwickelten Ländern die meisten Patienten älter als 64 Jahre (Wild, 2004).

Man sollte bei dieser Feststellung jedoch die Lebenserwartung der Bevölkerung nicht außer Acht lassen. In Tansania beträgt die Lebenserwartung nur circa 50 Jahre für beide Geschlechter. Diabetes mellitus, dessen Prävalenz streng verbunden ist mit hohem Alter, tritt somit auch in Tansania überwiegend bei Menschen mit landestypisch vergleichsweise höherem Alter auf (Luhanga, 2001, Ahren, 1984).

Patienten

Die meisten Studienteilnehmer waren Patienten der Diabetes-Ambulanz und aktuell in stationärer Betreuung, aber 50% aller stationär betreuten Patienten waren nicht in der Diabetes-Ambulanz registrierte Patienten. Dieser Anteil ist hoch, wenn man beachtet, dass Patienten mit Diabetes mellitus von ganz Nordtansania diese Ambulanz frequentieren (Hoffmeister, 2005). Es ist somit zu vermuten, dass der Diabetes mellitus dieser Patienten nicht regelmäßig kontrolliert und gegebenenfalls behandelt wird.

Die Prävalenz des Diabetes mellitus in Entwicklungsländern ist generell in städtischen höher als in ländlichen Gebieten. Eine Erklärung liefert die im städtischen Bereich höhere Prävalenz von Übergewicht sowie die Modernisierung des Lebensstils (Wild, 2000, Aspray 2000). Es ist daher wichtig, Übergewicht auch in Entwicklungsländern zu vermeiden, um Folgeerkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus zu reduzieren. Über die Herkunft der Patienten wurden jedoch in dieser Studie keine Daten erhoben.

Diabetestyp

Die Verteilung der Diabetestypen dieser Studie entspricht der anderorts bekannten Verteilung des Typ I (ca.10%) und des Typ II (90%).

Unter der Annahme, dass Risikofaktoren wie Milieu, Infektionen oder auch materielle Deprivation das Risiko erhöhen, an einem Diabetes mellitus Typ I zu erkranken, müsste in Afrika eine erhöhte Prävalenz des Diabetes mellitus Typ I

feststellbar sein. Es ist somit denkbar, dass genetische Faktoren einen protektiven Charakter ausüben (Swai, 1993).

Diabetesdauer

Bei 64,6% der Patienten lag die Diabeteserkrankung länger als zehn Jahre vor. Verglichen mit der Querschnittsstudie von Manaviat, ist das ein relativ hoher Anteil, denn in der von ihm durchgeführten Studie hatten lediglich 40% der Studienteilnehmer eine Diabetesdauer von mehr als zehn Jahren (Manaviat, 2004).

Der genaue Durchschnittswert der Diabetesdauer betrug bei der vorliegenden Studie $13,55 \pm 6,99$ Jahre. Das ist vergleichbar mit der Durchschnittsdiabetesdauer am Studienort Bari in einer Studie von Stephenson, die vielerorts durchgeführt wurde. Die Durchschnittsdauer an den meisten anderen Studienorten wie z.B. England, Nordfrankreich oder auch Wien waren länger (Stephenson, 1994).

Bei der Betrachtung der Diabetesdauer in Tansania ist sicherlich relevant, dass Diabetes mellitus dort häufig spät diagnostiziert wird und die Lebenserwartung in Tansania sehr gering ist (Swai, 1990; Luhanga, 2001).

Therapie

Die meisten Studienpatienten erhielten orale Antidiabetika als Therapie. In Tansania kosten orale Antidiabetika nur etwa ein Viertel des Preises von Insulin (Neuhann, 2002). Die Patientengruppe bestand zu 89 Patienten (92,7%) aus Typ II Diabetikern. Ein großer Anteil davon wurde mit Insulin (33 Patienten; 37,1%) bzw. Insulin kombiniert mit oralen Antidiabetika (sechs Patienten, 6,7%) behandelt. Verglichen mit anderen Studien wie z.B. die der prospektiven Studie von Molyneaux, in der nur 10% der Typ II Diabetiker mit Insulin behandelt worden sind (Molyneaux, 1998, Isomaa, 2001b; UKPDS, 1998).

In vielen Studien, die in Afrika durchgeführt wurden, war die Rate an insulinpflichtigen Patienten noch höher (Neuhann, 2002; Swai, 1990; Ahren, 1984a). Eine Überlegung von Swai war, dass eventuell viele Patienten unnötigerweise mit Insulin behandelt werden (Swai, 1990). Es ist denkbar, dass andere Maßnahmen wie Diät oder orale Antidiabetika nicht maximal ausgeschöpft werden und eine Insulintherapie zu frühzeitig begonnen wird.

Dieser Sachverhalt wäre sehr ungünstig, unter anderem aus zwei Aspekten:

- Die Verfügbarkeit von Insulin in Tansania ist oft nicht ausreichend (Deeb, 1994)
- Die Therapie ist für viele Patienten finanziell nur schlecht tragbar (Chale, 1992).

Andererseits ist die relativ häufige Anwendung von Insulin bei diesen Studienteilnehmern als sinnvolle Therapie zu werten, wenn sie ausreichend früh begonnen worden ist. Eine früh einsetzende Insulintherapie bei Typ II Diabetikern, kann dazu beitragen, den HbA_{1c}-Wert auf 7% zu senken. Wenn jedoch eine Insulintherapie zu spät begonnen wird, ist es schwierig, HbA_{1c}-Werte < 7% zu erreichen. Wichtig ist dabei, dass die Patienten gut geschult werden in Bezug auf Nüchternblutmessung und Dosisanpassung der Insulingabe, um Gefahren wie Hypoglykämien zu vermeiden (Pfister, 2002).

Die meisten Patienten der Diabetes-Ambulanz des KCMC haben nicht die finanziellen Mittel, Nüchternblutzuckermessung regelmäßig durchzuführen. Aus diesem Grund ist der relativ hohe Patientenanteil mit Insulinbehandlung eher kritisch zu betrachten.

Als negativ anzusehen ist der hohe Patientenanteil mit Insulinbehandlung auch, wenn man beachtet, dass insulinpflichtige Patienten in Tansania einen schlechteren Gesundheitszustand aufweisen als Patienten, die mit oralen Antidiabetika oder diätetischen Maßnahmen therapiert werden (Smide, 1999). Die finanzielle Belastung der Diabetiker durch Insulin erschwert die Betreuung der Patienten, da die Compliance durch die finanzielle Belastung reduziert wird.

Ernährungsverhalten

Der größte Teil des Patientenkollektivs kauft die üblichen Nahrungsmittel. Die Hauptnahrungsmittel in Tansania sind Porridge, Kochbananen, Brot, Reis, Fleisch, Milch, Amaranth, Orangen und Sonnenblumenöl (Hoffmeister, 2005). In Tansania bezieht die Bevölkerung 74-79% der täglichen Energiezufuhr aus Kohlenhydraten (Mazengo, 1997). Der Kohlenhydratanteil der zugeführten Gesamtenergie ist zu hoch bei Betrachtung der Empfehlungen für die Zusammensetzung der täglichen Nahrungszufuhr: 45-60% Kohlenhydrate, 25-30% Fett, 10-20% Eiweiß. Wenn die Aufnahme von Kohlenhydraten im oberen Bereich bzw. noch darüber liegt, ist es besonders wichtig, Kohlenhydrate zu sich zu nehmen, die reich an Ballaststoffen sind und einen niedrigen glykämischen Index haben (Mann, 2004). Laut einer Studie aus dem Jahre 2003 ist es möglich, den HbA_{1c}-Wert zu senken, in dem man überwiegend Kohlenhydrate aufnimmt, die einen niedrigen glykämischen Index aufweisen (Brand-Miller, 2003). Es wäre sicherlich sinnvoll, die Diabetiker in Tansania in diesem Sachverhalt zu schulen.

Hoffmeister beschreibt in seiner Studie, die im Jahre 1999 am KCMC durchgeführt wurde, dass mehr als ein Drittel der von ihm untersuchten Typ II Diabetikern nur drei oder weniger als drei Mahlzeiten pro Tag zu sich nehmen. Für Diabetiker Typ II werden jedoch drei Hauptmahlzeiten und mehrere Zwischenmahlzeiten empfohlen (Hoffmeister, 2005). Man kann davon ausgehen, dass die Anzahl der täglichen Mahlzeiten knapp sieben Jahre später noch ähnlich ist, so dass die typischen Diättempfehlungen für Typ II Diabetiker nicht eingehalten werden.

Der größte Teil des Patientenkollektivs gab an, eine spezielle Nahrungszubereitung bezüglich des Diabetes mellitus zu beachten. Spezielle Nahrungszubereitung war jedoch nicht genauer definiert.

Body-Mass-Index

55 Patienten (57,3%) dieser Studie lagen mit ihrem BMI im Bereich des Übergewichtes und der Adipositas Grad I-III. Fettleibigkeit begünstigt das Auftreten des Diabetes mellitus Typ II (Isomaa, 2001b). Auch für Tansania wurde dieser Zusammenhang von Aspray belegt (Aspray, 2000).

Es scheint möglich, dass das Übergewicht in Tansania schon bei niedrigeren BMI-Werten als 25 kg/m^2 beginnt, wie auch von Neuhann beschrieben (Neuhann, 2002). Das Verhältnis zwischen Körperfett und BMI ist unterschiedlich in verschiedenen ethnischen Gruppen. Obwohl der Grund hierfür unbekannt ist, sollte dieser Sachverhalt Auswirkungen auf den BMI-Grenzwert für Fettleibigkeit haben. Es wäre sinnvoll, den BMI populationsspezifisch festzulegen, um die Fettleibigkeit einer Ethnie nicht über- oder unter zu bewerten (Deurenberg, 1998).

Blutdruck

In dieser Studie hatten 58 Patienten (60,4%) systolische Blutdruckwerte ≥ 140 mmHg und davon 15 Patienten (15,6%) sogar Werte ≥ 160 mmHg. Bei den diastolischen Werten ist die Patientenzahl nicht ganz so hoch. 27 Patienten (28,1%) weisen hypertone diastolische Blutdruckwerte ≥ 90 mmHg auf.

Die Prävalenz der Hypertonie ist bei Diabetikern höher als in der Allgemeinbevölkerung (Klein, 1985). Der Grund für die erhöhte Prävalenz ist noch nicht geklärt. Verschiedene Pathomechanismen werden diskutiert wie z.B. die Rolle der Endorphine, Abnormalitäten der zentralen Katecholaminkontrolle oder auch ein Defekt im Renin-Angiotensin-System (Mugusi, 1993).

In vielen großen Studien, welche die Prävalenz von Hypertonie bei Diabetikern untersuchten, wurden die Studienteilnehmer genauer bzgl. Diabetesdauer und

Alter der Patienten differenziert. Diese Studien haben gezeigt, dass die Prävalenz der Hypertonie bei Diabetikern mit Dauer der Diabeteserkrankung noch weiter ansteigt (Klein, 1985; UKPDS, 1998; Porta, 2001). Ein direkter Vergleich mit deren Ergebnissen ist daher nicht möglich.

Mugusi zeigte in einer in Tansania durchgeführten Studie, dass auch hier Hypertonie signifikant mit Diabetes mellitus assoziiert ist. Auch belegte er, dass die Prävalenz und die Höhe der Hypertonie mit der Diabetesdauer weiter ansteigen (Mugusi, 1995).

Sehr oft bestehen Diabetes mellitus und Hypertonie gemeinsam. Es wird in der Literatur beschrieben, dass das gemeinsame Auftreten der beiden Erkrankungen bei der schwarzen Bevölkerung fast zweimal so hoch wie bei der weißen Bevölkerung ist (Working Group on Hypertension in Diabetes, 1987).

Hypertonie besteht in den meisten Fällen vor der Diagnose des Diabetes mellitus. Des Weiteren entwickeln mehr Hypertoniker ein Diabetes als Diabetiker einen Hypertonus im Krankheitsverlauf (Lundgren, 1988).

HbA_{1c}-Wert

In großen Laboratorien mit hohem Proben-Durchsatz und Fachpersonal werden zur Bestimmung des HbA_{1c}-Wertes Kationenaustausch-, Affinitätschromatographie, Acetatfolienelektrophorese und immunochemische Verfahren verwendet (John, 1997). Die in dieser Studie verwendete Methode des Immunoassay mit monoklonalen Antikörpern bietet den Vorteil, dass der HbA_{1c}-Wert spezifisch gemessen wird. Die Messung wird nicht durch Variantenhämoglobin, fetales oder carbamyliertes Hämoglobin gestört. Für die vorliegende Studie war der Einsatz des DCA 2000-Gerätes zur Messung des HbA_{1c}-Wertes aus logistischen und finanziellen Gründen eine gute Lösung. Bisher hatte die diabetische Ambulanz des KCMC nicht die Möglichkeit, den HbA_{1c}-Wert zu bestimmen. Nach dem Ergebnis einer schwedischen Studie war der Einsatz des HbA_{1c}-Gerätes trotz des tropischen Klimas in Tansania möglich. Wikblad zeigte, dass das DCA-2000-Gerät während des gesamten Jahres in Tansania benutzt werden kann. Allerdings sollte das Gerät in einem klimatisierten Raum stehen, wenn die Temperaturen über 31°C steigen (Wikblad, 1998).

Die Auswertung der HbA_{1c}-Werte zeigte, dass der größte Anteil der Studienteilnehmer mit HbA_{1c}-Werten > 9% ein hohes Risiko für Folgeschäden des Diabetes mellitus besitzt. Bei 32 Patienten lagen die HbA_{1c}-Werte in einem

Bereich, der für ein mittleres Risiko von Folgeschäden spricht. Bei nur elf Patienten erbrachte die Messung des HbA_{1c}-Wertes ein Ergebnis, welches ein niedriges Risiko für Folgeschäden bedeutet (Higgins, 2007; Zhang, 2001).

Es gibt Studien wie z.B. von Molyneaux sowie Porta, die zeigen, dass es keinen Schwellenwert des HbA_{1c}-Wertes gibt, ab dem Komplikationen des Diabetes mellitus auftreten (Molyneaux, 1998, Porta, 2001). Bei den Patienten in dieser Studie trat die DR erst ab einem HbA_{1c}-Wert > 6,5% auf, allerdings wurden auch nur bei fünf Patienten HbA_{1c}-Werte ≤ 6,5% gemessen.

Laut der DCCT-Studie gibt es einen HbA_{1c}-Schwellenwert für das Auftreten einer MA, der bei >8,8% liegt. Bei der durchgeführten Studie zeigten aber auch zwölf der 39 Patienten, die HbA_{1c}-Werte ≤ 8,8% hatten, eine Mikroalbuminurie.

Bojesting zeigte, dass die MA rückgängig ist, wenn sich der HbA_{1c}-Wert <7% verändert (Bojesting, 1996). Dies war in der vorliegenden Studie nicht beurteilbar, da es sich um eine Querschnittsstudie handelt.

Der HbA_{1c}-Wert in dieser Studie wurde nur einmalig gemessen. Zwar beschreibt Hauner aufgrund einer von ihm durchgeführten Studie, dass die Höhe punktuell gemessener HbA_{1c}-Werte keine Rückschlüsse auf Sekundärschäden zulässt (Hauner, 1990). Viele andere Studien, welche den Zusammenhang des HbA_{1c}-Wertes und diabetischer Spätschäden untersuchten, wurden jedoch auch mit einmalig gemessenen HbA_{1c}-Werten durchgeführt, so beispielsweise in Studien von Manaviat, Isomaa, Hammerstein oder auch „The EURODIAB IDDM Complications Study“ (Manaviat, 2004; Isomaa, 2001b, Hammerstein, 1983; Karamanos 2000).

Ophthalmologische Untersuchungsbefunde

60 (67,4%) der insgesamt 89 auf DR untersuchten Patienten hatte Veränderungen im Sinne einer DR. Verglichen mit anderen Querschnittsstudien ist das eine hohe Prävalenz. In der Studie von Manaviat hatten lediglich 39,3% eine DR, bei Liu waren es nur 34,3%. Und in der „EURODIAB IDDM Complications Study“ waren es 35,9% der Patienten, die eine DR aufwiesen (Manaviat, 2004, Liu, 1993; Stephenson, 1994). Die hohe Prävalenz dieser Diabetes mellitus typischen Komplikation ist unter anderem sicherlich auf die schlechte Blutzuckereinstellung der Studienteilnehmer zurückzuführen.

Der größte Teil der Patienten mit DR hatte Veränderungen im moderaten nicht-proliferativen Stadium. In der „WHO MSVDD“, einer großen prospektiven Studie,

wurde gezeigt, dass das Bestehen einer nicht-proliferativen DR einen signifikanten prädiktiven Wert für die Inzidenz der proliferativen DR liefert (Keen, 2001).

In der „WHO MSVDD“ wurde ermittelt, dass jedes Stadium der DR mit einem hohen Risiko verbunden ist, einen schweren Visusverlust hervorzurufen (Miki, 2001).

Patienten, die Veränderungen im Sinne einer proliferativen Retinopathie aufweisen, gelten als Hochrisikopatienten hinsichtlich vaskulärer, nephrologischer und kardialer Erkrankungen. Bei dem Vorhandensein einer proliferativen DR geht Diglas davon aus, dass zu dieser Zeit schon schwere mikro- und auch makroangiopathische Veränderungen bestehen und weiter fortschreiten (Diglas, 1992). In dieser Studie trifft das auf 20 Patienten zu, die auf einem oder auf beiden Augen eine proliferative DR aufweisen.

Des Weiteren wird in einer prospektiven Studie beschrieben, dass Patienten mit proliferativer DR zu Beginn der Studie eine vierfach höhere Mortalität hatten als Patienten ohne Nachweis einer proliferativen DR (Keen, 2001).

Durch die oben genannten Aspekte wird noch mal verdeutlicht, wie wichtig es ist, dass die Spätkomplikationen des Diabetes mellitus vermieden werden.

Mikroalbuminurie

Bei der Bestimmung der MA musste auf die Verwendung von Morgenurin und der erneuten Bestätigung eines positiven Befundes aus logistischen Gründen verzichtet werden. Eine Abklärung anderer Ursachen für MA wie z.B. Herzinsuffizienz, fieberhafte Infektionen, starke körperliche Belastung konnte im Rahmen dieser Studie nicht erfolgen.

In der vorliegenden Studie wurde - verglichen mit anderen Studien - bei vielen Patienten (29,2%) eine MA nachgewiesen (Lutale, 2007; Bennett, 2001). Lutale wies bei 12,1% der Typ I und bei 9,8% der Typ II Diabetiker bei einer Studie in Daressalaam eine MA nach. Allerdings differenzierte er noch nach Diabetesdauer. Er zeigte, dass die Prävalenz der MA bei Typ II Diabetikern vergleichbar hoch wie bei kaukasischen Typ II Diabetikern lag. Jedoch war die Prävalenz von MA bei Typ I Diabetikern wesentlich höher als bei kaukasischen Typ I Diabetikern mit vergleichbarer Diabetesdauer (Lutale, 2007).

Die „WHO MSVDD“ zeigte eine Prävalenz der MA von durchschnittlich 19,7%. Die Prävalenzen variierten zwischen den einzelnen Erhebungsorten zwischen 12 und 31% (London 12,1%, Arizona 31,2%). Die mit der erhöhten Exkretion von Albumin

verbundenen Risikofaktoren und vaskulären Komplikationen waren ähnlich trotz genetischer und ethnischer Unterschiede an den verschiedenen Studienorten. Bennett sichert mit seinen erhobenen Daten die Hypothese, dass genetische und regional biologische Variationen die Anfälligkeit für Nierenpathologien beeinflussen (Bennett, 2001).

Im Hinblick auf die große Anzahl an Patienten mit MA bei der vorliegenden Studie besteht hier sicherlich dringender Handlungsbedarf, unter anderem da MA einer der größten Risikofaktoren für einen kardiovaskulären Tod bei Typ II Diabetikern ist (Isomaa, 2001a).

Die hohe Prävalenz der MA in dieser Studie könnte durch die ungenügende diabetische Stoffwechsellage begründet sein oder auch durch eine erhöhte Anfälligkeit für Nierenpathologien in Tansania. Nicht außer Acht lassen sollte man, wie oben bereits erwähnt, dass ein positiver Befund nicht erneut bestätigt wurde und andere Ursachen der MA nicht ausgeschlossen wurden.

4.2. Explorativer Teil

Diabetische Retinopathie

Bei der Auswertung der Befunde zur DR konnten signifikante Ergebnisse zwischen Diabetesdauer und DR sowie MA und DR erhoben werden. Genetische Faktoren haben keine große Bedeutung bei der Entwicklung und dem Fortschreiten der DR, daher wurden keine Daten dazu erhoben (Hanssen, 1997).

Ein signifikantes Ergebnis wurde für den Zusammenhang zwischen Diabetesdauer und DR in dieser Studie erhoben, wie es auch in der Literatur zu mikrovaskulären Komplikationen beschrieben und von vielen Studien wie z.B. „WHO MSVDD“ und „EURODIAB IDDM Complications Study“ belegt wird (Keen, 2001; Stephanson, 1994). Die Prävalenz der DR ist direkt abhängig von der Dauer der Diabeteserkrankung (Malone, 2001). Saum zeigte in seiner Studie, dass Patienten mit DR eine längere Diabetesdauer als Diabetiker ohne Zeichen einer DR haben (Saum, 2002).

In einer Querschnittsstudie wurde gezeigt, dass die Diabetesdauer einen aussagekräftigen Vorhersagewert für die Schwere der DR hat (Manaviat, 2004).

Die „EURODIAB IDDM Complications Study“ ermittelte, dass die Prävalenz der DR am stärksten zwischen dem Zeitintervall 5 bis 15 Jahre Diabetesdauer ansteigt und ihr Plateau nach 20 Jahren Diabeteserkrankung erreicht (Stephanson, 1994).

Auch in dieser Studie ist deutlich erkennbar, dass mit steigender Dauer der Diabeteserkrankung der Anteil der Patienten mit DR stetig ansteigt.

Sato hat in einer prospektiven Studie in Japan belegt, dass die Diabetesdauer nicht nur für das Auftreten einer DR eine entscheidende Rolle spielt, sondern auch dass die Progression der DR mit der Diabetesdauer stark zusammenhängt (Sato, 2001).

Ein nur grenzwertig signifikanter Zusammenhang wurde zwischen dem HbA_{1c}-Wert und der DR in der durchgeführten Studie ermittelt. Es ist jedoch ein deutlicher Trend des Zusammenhangs erkennbar. Die meisten Studien, die den Zusammenhang untersuchten, ermittelten ein signifikantes Ergebnis (Klein, 1989a; Klein, 1989b; DCCT Group, 1995; UKPDS Group, 1998c, Molyneaux, 1998). Ein Grund für das nicht signifikante Ergebnis könnte sein, dass DR über einen längere Zeit entsteht. Der HbA_{1c}-Wert liefert jedoch nur Informationen über den mittleren Blutglukose-Level der letzten Wochen. Denkbar ist auch, dass die Messung des HbA_{1c}-Wertes durch Anämie oder verkürzte Überlebenszeit der Erythrozyten gestört worden ist.

Liu kam in seiner Studie zu dem Ergebnis, dass der HbA_{1c}-Wert eine stärkere Beziehung zur DR hat als eine einzelne Blutzuckeruntersuchung in Querschnitts- und in prospektiven Analysen. Der HbA_{1c}-Wert war sowohl mit der Inzidenz als auch mit der Prävalenz der DR signifikant assoziiert (Liu, 1993).

In einer von Isomaa durchgeführten Querschnittsstudie wurde ebenfalls ein bedeutsamer Zusammenhang zwischen dem HbA_{1c}-Wert und der DR ermittelt (Isomaa, 2001). Auch in früher durchgeführten Querschnittsstudien wurde dieser Zusammenhang festgestellt (Hammerstein, 1983).

Eine aktuellere Querschnittsstudie mit 590 Studienteilnehmern aus dem Jahre 2004 ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen den HbA_{1c}-Werten und den verschiedenen Stadien der DR (Manaviat, 2004). Die „EURODIAB IDDM Complications Study“ zeigte, dass der HbA_{1c}-Wert auch schon bei kurzer Diabetesdauer mit den Mikroangiopathien wie DR bei Typ I Diabetikern eng zusammenhängt (Karamanos, 2000).

Sato fand in seiner prospektiven Studie heraus, dass die Höhe des HbA_{1c}-Wertes entscheidend für die Progression einer vorhandenen diabetischen nicht-proliferativen DR zur proliferativen DR ist. Des Weiteren schloss er aus seiner Studie, dass konsequente augenärztliche Kontrollen bei Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert $\geq 8,6\%$ durchgeführt werden sollten. Noch bedeutsamer sind diese

Kontrollen bei Patienten mit HbA_{1c}-Werten $\geq 8,6\%$ und dem Nachweis einer präproliferativen DR (Sato, 2001).

Die „EURODIAB Prospective Complications Study“ besagt in einer multiplen Regressionsanalyse, dass der HbA_{1c}-Wert die stärkste Vorhersagekraft für das Fortschreiten der DR im Vergleich zu anderen Parametern wie z.B. Diabetesdauer, diastolischer Blutdruck, Alter bei Diagnose hat. Sie konnte aber keinen Schwellenwert des HbA_{1c}-Wertes ermitteln, ab dem die bestehende DR fortschreitet (Porta, 2001). Auch Molyneaux konnte in seiner Studie keinen sicheren Bereich des HbA_{1c}-Wertes finden, in dem keine Komplikationen des Diabetes mellitus auftreten (Molyneaux, 1998).

Daher sind die strikte Blutzuckerkontrolle sowie die ophthalmologische Betreuung von großer Wichtigkeit, unabhängig davon ob eine DR besteht oder nicht.

Die in der Literatur empfohlenen regelmäßigen ophthalmologischen Untersuchungen sind in Tansania kaum durchführbar. Für viele Patienten sind diese Untersuchungen finanziell nicht tragbar. Des Weiteren gäbe es in Tansania zu wenige Ärzte, dass damit alle Diabetiker ophthalmologisch betreut werden könnten. Eine im Jahre 2007 durchgeführte Studie in der Diabetes-Ambulanz des KCMC zeigte, dass nur 29% der Ambulanzpatienten ophthalmologisch untersucht worden waren (Mumba, 2007). Es ist wichtig, dass Wege gefunden werden, um die ophthalmologische Betreuung von Diabetikern zu verbessern und damit einen Anstieg der visuellen Schäden zu vermeiden

Eine Studie, die in Deutschland die wirtschaftlichen Folgen der DR untersuchte, stellte fest, dass die Kosten der Diabeteserkrankung mit Progression der Komplikationen steigen (Happich, 2008). Auch eine andere Studie aus dem Jahre 2004, die die Prävalenz des Diabetes mellitus weltweit untersuchte und für das Jahr 2030 einschätzte, kam zu diesem Ergebnis und betonte die Notwendigkeit einer globalen Initiative, die das Problem der Diabetesepidemie angeht (Wild, 2004).

Der wirtschaftliche Aspekt der Progression der Spätschäden ist sicherlich übertragbar auf Tansania. Allerdings müssen die Menschen dort die Kosten für ihre Erkrankung und deren Folgen selbst zahlen. Aus menschlicher sowie aus wirtschaftlicher Sicht ist es von großer Bedeutung, dass Spätschäden des Diabetes mellitus durch eine verbesserte Betreuung vermieden werden.

In der vorliegenden Studie wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen systolischem bzw. diastolischem Blutdruck und der DR ermittelt. Allerdings war

erkennbar, dass sowohl bei den diastolischen wie auch bei den systolischen Blutdruckwerten der Anteil der Patienten mit Nachweis einer DR mit steigendem Blutdruck zunimmt bis auf bei Patienten mit systolischen Werten ≥ 180 mmHg und bei den diastolischen Werten ≥ 110 mmHg. Ein Grund für den nicht stetigen Anstieg des Anteils der Patienten mit DR in Bezug auf den Blutdruck ist sicherlich, dass jeweils nur zwei Patienten überhaupt Blutdruckwerte in diesen hohen Bereichen hatten.

In einer erneuten Untersuchung wäre es sicherlich sinnvoll, den Blutdruck mehrfach zu messen, um die Diagnose einer Hypertonie genauer zu stellen. Eine einzelne Blutdruckmessung wie in dieser Studie ist nicht so aussagekräftig. Das Nichtbeachten der antihypertensiven Therapie bei Patienten mit normotonen Blutdruckwerten könnte auch ein Grund für das nicht-signifikante Ergebnis sein.

Die prospektive multizentrische WHO-Studie ermittelte einen signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhtem diastolischem bzw. systolischem Blutdruck und DR (Keen, 2001).

Die „EURODIAB IDDM Complications Study“ besagt, dass vor allem im Spätstadium des Diabetes mellitus Hypertonie ein wichtiger Risikofaktor neben schlechter Blutzuckerkontrolle und ungünstiger Verteilung der Lipide für Mikroangiopathien ist. Als spezieller Risikofaktor des Frühstadiums wird das Rauchen angesehen (Karamanos, 2000). Global gesehen, sind diese Risikofaktoren gut zugänglich als Langzeitintervention zur Vermeidung von Spätkomplikationen und sollten möglichst minimiert werden.

In einer Querschnittsstudie, die den Einfluss des metabolischen Syndroms auf die chronischen Komplikationen untersuchte, zeigte sich, dass bei der DR nur die Hypertonie einen Risikofaktor darstellt (Isomaa, 2001).

Auch die „UKPDS Group“ zeigte, dass die Hypertonie ein Risikofaktor für die Entwicklung einer DR ist (UKPDS Group, 1998c). In einer anderen Studie bewies die „UKPDS Group“, dass sich mit strenger Blutdruckkontrolle bei Typ II Diabetikern das Risiko eines mikrovaskulären Leidens und auch die klinischen Komplikationen am diabetischen Auge reduzieren (UKPDS Group, 1998b).

Der Einfluss der Hypertonie bei Typ II Diabetikern ist gesichert (UKPDS Group, 1998b). Der Einfluss der Hypertonie bei Typ I Diabetikern ist sehr wahrscheinlich (Janaka, 1989).

Der systolische Blutdruck wird von Jochmann als Risikofaktor für die Entstehung der DR gewertet. Der diastolische Blutdruck ist eher für die Progression der DR bedeutsam (Jochmann, 2002).

In einer Querschnittsstudie aus dem Jahre 2004 wurde ermittelt, dass keine Korrelation zwischen Hypertonie und den verschiedenen Stadien der DR besteht (Manaviat, 2004).

Auch für den Zusammenhang zwischen Body-Mass-Index und DR wurde kein signifikantes Ergebnis in dieser Studie ermittelt. Dieses Ergebnis entspricht einer Querschnittsstudie von Isomaa, die den Einfluss des metabolischen Syndroms auf das Risiko chronischer Komplikationen bei Typ II Diabetikern untersuchte. Laut Isomaa besteht nur zwischen der Hypertonie als Einzelfaktor des metabolischen Syndroms ein Zusammenhang mit der DR. Der Hauptprädiktor für chronische Komplikationen bei Typ II Diabetikern ist die chronische Hyperglykämie. Das Risiko wird aber durch Präsenz des metabolischen Syndroms modifiziert. Im Falle der DR gilt dies, wie bereits oben erwähnt, nur für die Hypertonie als Einzelfaktor des metabolischen Syndroms (Isomaa, 2001b).

Im Unterschied zu diesem Ergebnis ermittelte die „EURODIAB IDDM Complications Study“ einen signifikanten Zusammenhang zwischen BMI und DR bei einer Diabetesdauer ≥ 14 Jahre, jedoch keinen signifikanten Zusammenhang bei Diabetesdauer ≤ 5 Jahre (Karamanos, 2000).

Auch die „WHO MSVDD“ fand einen signifikanten Zusammenhang zwischen BMI und DR. In diesem Zusammenhang ist es sicher noch sinnvoll zu erwähnen, dass Keen ein signifikantes Ergebnis für Hypercholesterinämie und DR festgestellt hat (Keen, 2001).

Eine Studie, die den Zusammenhang zwischen BMI und DR für tansanische Staatsbürger untersuchte, war nicht auffindbar. Eine ähnliche Studie aus dem Jahr 1984 besagt, dass schon im Jahr 1984 der Anteil der adipösen Menschen in Tansania mit Diabetes mellitus fast dreimal höher gewesen ist als bei dem Bevölkerungsteil ohne Diabetes mellitus (Ahren, 1984).

Zwar wurde kein signifikantes Ergebnis zwischen BMI und DR ermittelt, jedoch ist aus vielen anderen Studien bekannt, dass die Fettleibigkeit in engem Zusammenhang mit dem Auftreten des Diabetes mellitus Typ II steht. Dies ist auch in Tansania zu beobachten: Menschen werden dicker, siedeln in die Stadt um und erleben eine Zunahme der Diabetes mellitus-Prävalenz.

Es ist bekannt, dass nach einer gewissen Dauer der Diabeteserkrankung die Prävalenz von DR massiv ansteigt. Daher kann man sagen, dass der BMI doch in einem gewissen Zusammenhang mit den Spätschäden in Tansania steht, da Übergewicht und Adipositas ein häufiger Grund für das Auftreten des Diabetes mellitus sind. Aus diesem Grund ist es von großer Bedeutung, dass die Risikofaktoren für die Entstehung des Diabetes mellitus, wie z.B. Übergewicht vermieden werden.

Wie unter anderem in der „WHO MSVDD“ konnte auch in dieser Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und DR ermittelt werden (Keen, 2001).

Kein signifikantes Ergebnis für Art der Diabetestherapie und DR wurde in dieser Studie ermittelt. Der Hauptteil der Patienten mit DR wurde mit oralen Antidiabetika behandelt. Differenziert man die Patienten mit DR in Patienten mit nicht proliferativer DR und Patienten mit proliferativer DR, wurde auch kein signifikantes Ergebnis ermittelt. Der größte Teil der Patienten mit Nachweis einer proliferativen DR wurde mit Insulin therapiert. Diese nicht signifikanten Ergebnisse werden von anderen Studienautoren bestätigt, aber auch widerlegt. Bei dieser Studienpopulation ist denkbar, dass die Compliance aufgrund mangelnder finanzieller Mittel nicht optimal ist und die Durchführung der Therapie nicht immer eingehalten wurde, so dass die schriftlich notierte Therapieform nicht unbedingt der tatsächlich praktizierten entspricht.

In der multizentrischen WHO Studie wurden signifikante Ergebnisse für die DR und Insulinbehandlung sowie für proliferative DR und Insulinbehandlung ermittelt (Keen, 2001). Im Gegensatz dazu ermittelte die „EURODIAB IDDM Prospektive Complications Study“ keinen signifikanten Zusammenhang für Insulinbehandlung und die Entwicklung einer proliferativen DR. Es ist jedoch ein Trend des Zusammenhangs erkennbar (Porta, 2001). Bei einem anderen Studienteil der „EURODIAB IDDM Prospektive Complications Study“, in dem die Risikofaktoren der Mikroangiopathien bei Typ I Diabetikern mit kurzer (≤ 5 Jahre) und mit langer (≥ 14 Jahre) Diabetesdauer untersucht wurden, konnte auch kein signifikanter Zusammenhang für Insulinbehandlung und Mikroangiopathien - unter anderem DR - ermittelt werden (Karamanos, 2000).

Mikroalbuminurie

Bei der Auswertung der MA konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen systolischem Blutdruck und MA, diastolischem Blutdruck und MA sowie DR und MA festgestellt werden.

Bei der Betrachtung der Beziehungen zwischen MA und den verschiedenen Parametern ist zu bedenken, dass bei dieser Studie der einmalige Nachweis von MA im Spontanurin als positives Ergebnis gewertet wird. Um ein eindeutiges Ergebnis zu erreichen, müsste man MA mehrfach am korrektestem im Morgenurin nachgewiesen werden.

Kein signifikanter Zusammenhang war zwischen der Diabetesdauer und dem Nachweis der MA ermittelbar. Dieses Ergebnis wird von Isomaa in einer Querschnittsstudie bestätigt, die den Einfluss des metabolischen Syndroms auf chronischen Komplikationen des Diabetes mellitus untersuchte (Isomaa, 2001b). Auch in der prospektiven „EURODIAB IDDM Complications Study“ wurde ermittelt, dass die Prävalenz der MA relativ gleich bleibt, jedoch die Prävalenz der MA ansteigt (Stephanson, 1994). Daraus könnte man schließen, dass die MA zur Makroalbuminurie fortschreitet. Aber eine andere prospektive Studie zeigte, dass lediglich fünf von 18 Patienten mit einer MA im Laufe von zehn Jahren eine Makroalbuminurie entwickelten. Daraus lässt sich ableiten, dass diese Entwicklung eher ungewöhnlich ist (Forsblom, 1992).

Schlechte Blutzuckerkontrolle ist ein Risikofaktor für das Entstehen und das Fortschreiten einer MA. Dies wurde z. B. in der Querschnittsstudie von Isomaa, durchgeführt in Finnland, durch den signifikantem Zusammenhang zwischen dem HbA_{1c}-Wert und der MA bewiesen (Isomaa, 2001b).

In Kontrast dazu ermittelte die vorliegende Studie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem HbA_{1c}-Wert und der MA. Auch andere Studien, die in Afrika durchgeführt worden sind wie z.B. die Querschnittsstudie von Lutale, ermittelten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Qualität der Blutzuckerkontrolle und der MA (Lutale, 2007). Zu beachten ist sicherlich, dass sich die MA wie auch die DR über einen längeren Zeitraum entwickelt, der HbA_{1c}-Wert jedoch nur über den durchschnittlichen Blutzuckerlevel der letzten Wochen informiert. Auffallend ist auch, dass in Afrika andere Ergebnisse ermittelt werden als in andernorts durchgeführten Studien. Es ist gut vorstellbar, dass die

Anfälligkeit für Nierenpathologien zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen variiert.

Der in dieser Studie signifikante Zusammenhang zwischen systolischem Blutdruck und MA sowie diastolischem Blutdruck und MA wurde von sehr vielen Studien ebenso ermittelt.

Isomaa, der in seiner Querschnittsstudie den Einfluss des metabolischen Syndroms untersuchte, zeigte, dass ein klarer Zusammenhang zwischen Hypertonie und MA besteht (Isomaa, 2001b). Andere Studien wie z.B. von Mogensen oder auch von Schmitz besagen sogar, dass ein erhöhter Blutdruck der signifikanteste Faktor für die Pathogenese und für das Fortschreiten der MA ist (Mogensen, 2003, Schmitz, 1994).

Auch große prospektive Studien wie die „WHO MSVDD“ zeigten, dass an allen ihren Studienorten ein signifikanter Zusammenhang zwischen systolischem Blutdruck und MA sowie an fast allen Orten zwischen diastolischem Blutdruck und MA bestand (Bennett, 2001).

Die Beziehung zwischen Hypertonie und MA ist komplex, denn die Hypertonie ist nicht nur ein Risikofaktor für die Entwicklung einer MA, sondern eventuell weisen genetische Marker der Hypertonie auch auf eine erhöhte Anfälligkeit für die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie hin (Krolewski, 1988).

Die „UKPDS Group“ zeigte in einer Studie, in der der Einfluss der Hypertonie auf mikrovaskuläres Leiden bei Typ II Diabetikern untersucht worden ist, dass sich bei strenger Blutdruckkontrolle das Risiko eines mikrovaskulären Leidens verringert (UKPDS Group, 1998c).

Die „EURODAIB IDDM Complications Study“, die den Einfluss verschiedener Risikofaktoren bei Typ I Diabetikern mit kurzer oder langer Dauer untersuchte, zeigte, dass nur ein signifikanter Zusammenhang zwischen systolischem Blutdruck und Mikroangiopathien bei langer Diabetesdauer bestand (Karamanos, 2000).

Es wurde auch der Zusammenhang zwischen BMI und MA untersucht. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang. Auch eine Studie von Isomaa, die den Einfluss des metabolischen Syndroms auf die chronischen Komplikationen des Diabetes mellitus untersuchte, zeigte keinen Zusammenhang zwischen Fettleibigkeit ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) und MA. In dieser Studie wurde auch ermittelt, dass kein Zusammenhang zwischen der Dyslipidämie und der MA besteht (Isomaa,

2001b). Die Querschnittsstudie von Lutale, durchgeführt in Daressalaam, ergab auch kein signifikantes Ergebnis für BMI und MA (Lutale, 2007).

In dieser Studie konnte kein Zusammenhang zwischen Geschlecht und MA ermittelt werden. Eine andere Querschnittsstudie aus Tansania, durchgeführt in Daressalaam, bestätigte dieses Ergebnis (Lutale, 2007). Dieses Ergebnis wurde von großen Studien widerlegt. Sowohl die „EURODIAB IDDM Prospektive Complications Study“ wie auch ein Querschnittstudie von Isomaa, die Typ II Diabetiker untersuchte, ermittelten einen signifikanten Zusammenhang (Stephanson, 1994; Isomaa, 2001b). Sicherlich haben genetische, ethnische und auch kulturelle Faktoren protektiven oder destruktiven Einfluss auf die Anfälligkeit einer Population für bestimmte Organpathologien. In Folgeuntersuchungen könnte man diesen Aspekt genauer betrachten.

Für die Art der Diabetestherapie und MA konnte ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Es war lediglich ersichtlich, dass der größte Teil der Patienten mit MA mit Insulin behandelt worden ist. In der multizentrischen prospektiven WHO Studie wurde für diesen Zusammenhang auch nur an einigen Orten wie z.B. Berlin, Hong Kong, Tokyo ein signifikantes Ergebnis ermittelt (Bennett, 2001). Dieser Zusammenhang reflektiert eventuell den Effekt der Schwere des Diabetes im Zeitraum von starker Hyperglykämie (Bennett, 2001).

Ein weiterer signifikanter Zusammenhang wurde in dieser Studie zwischen DR und MA ermittelt. Die Querschnittsstudie an Typ II Diabetikern von Manaviat ermittelte ebenso, dass DR und renales Leiden positiv miteinander korrelieren. Manaviat zog als Schlussfolgerung aus seiner Studie, dass MA bei Typ II Diabetikern sogar ein zuverlässiger Marker für das Risiko der proliferativen DR sei. Dieser Zusammenhang ist erklärbar durch den gemeinsamen Pathomechanismus (Manaviat, 2004).

Saum beobachtete in einer retrospektiven Studie, in der 260 Typ II Diabetiker untersucht worden sind, dass Patienten mit DR eine höhere Albuminausscheidung haben als Patienten ohne Zeichen einer DR (Saum, 2002).

Die großen Studien wie z.B. die multizentrische WHO-Studie ermittelten ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen den beiden Parametern (Bennett, 2001).

Zusammenfassung der Diskussion

Aus denen in dieser Studie ermittelten Ergebnissen, die zum größten Teil im Einklang mit anderen Studien stehen, wird ersichtlich, dass die Betreuung der Diabetiker in Tansania verbessert werden sollte.

Zumeist hatten die Patienten HbA_{1c}-Werte, die in einem Bereich lagen, der für ein hohes Risiko für Spätkomplikationen spricht (Zhang, 2001; Higgins, 2007).

Auch wenn in der vorliegenden Studie nur eine grenzwertige Signifikanz zwischen dem HbA_{1c}-Wert und der DR festgestellt werden konnte, würde die Einführung der Messung des HbA_{1c}-Wertes in sinnvollen Zeitabständen in Tansania eine bessere Einstellung des Blutzuckers ermöglichen. Chronische Hyperglykämie würde seltener entstehen. Die Auswirkungen der Hyperglykämie in Form von Mikroangiopathien könnten zum Teil verhindert werden.

Die bisher durchgeführten Einzelblutzuckermessungen weisen nicht den Zusammenhang mit Spätschäden des Diabetes mellitus nach wie der HbA_{1c}-Wert. Erschwerend kommt hinzu, dass die Tansanier ihren Blutzucker nur in der Diabetes-Ambulanz kontrollieren und diese Messungen in der Regel nur in Intervallen erfolgen, die die finanzielle Lage des Einzelnen zulässt. Die Diabetiker haben zwischen den einzelnen Kontrollterminen in der Diabetes-Ambulanz nicht die Möglichkeit, ihren Blutzucker zu kontrollieren und entsprechend darauf zu reagieren.

Die meisten Patienten hatten systolische Blutdruckwerte, die im hypertensiven Bereich lagen. Bei knapp einem Drittel des Patientenkollektivs lagen sowohl die systolischen wie auch die diastolischen Werte im hypertonen Bereich. Eine statistische Signifikanz wurde zwischen systolischem sowie diastolischem Blutdruck und MA festgestellt.

Die Hypertension ist neben der chronischen Hyperglykämie ein weiterer Risikofaktor für die Entstehung der Mikroangiopathien. Die Präsenz der Hypertonie beschleunigt die Progression der Retino- und Nephropathie (Klein, 1984).

Aus diesem Grund sollten Diagnose und Therapie der Hypertonie fester Bestandteil in der Betreuung der Diabetiker in Tansania werden, um Entstehungen

und weiteres Fortschreiten der diabetischen Spätschäden zu verlangsamen oder sogar zu vermeiden.

Für Diabetesdauer und DR wurde ein signifikanter Zusammenhang festgestellt. In einer Studie, die das Ziel verfolgte, die Prävalenz von Diabetes mellitus in Tansania zu ermitteln, wurde unter anderem festgestellt, dass keiner der neu entdeckten Patienten Symptome eines Diabetes mellitus zeigte (Ahren, 1984). Eine andere Studie aus Tansania zeigte, dass 88% der frisch diagnostizierten Diabetiker die typischen Symptome wie Polydipsie, Polyurie und Gewichtsverlust hatten, sich aber erst im Krankenhaus vorstellten, als Komplikationen auftraten wie z.B. Infektionen der unteren Extremität. Vielfach wird die Diagnose des Diabetes mellitus verzögert gestellt, wodurch die hohe Mortalität nach kurzer Diabetesdauer unter anderem erklärbar ist (Swai, 1990). In 1990 starben 15% der Patienten innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung. Viele insulinabhängige Patienten sterben jung aufgrund mangelnder Behandlung. In Tansania sind die Todesursachen bei IDDM in den meisten Fällen Ketoazidose und Infektionen. Hingegen sind in der westlichen Welt die häufigsten Todesursachen bei Diabetikern kardiovaskulär oder renal begründet (McLarty, 1990).

Diese Ergebnisse sowie die Signifikanz zwischen Diabetesdauer und DR legen nahe, dass ein Diabetes-Screening bei Menschen mit erhöhtem Risiko in Tansania durchgeführt werden sollte, um die Diagnose des Diabetes mellitus frühzeitig zu stellen.

Der signifikante Zusammenhang zwischen DR und MA bedeutet, dass die MA ein leicht zu untersuchender Marker für das Risiko einer proliferativen DR ist (Manaviat, 2004). Dieser Aspekt ist in der Betreuung von Diabetikern sinnvoll einsetzbar.

Angesichts der großen Anzahl insulinpflichtiger Diabetiker besteht dringender Handlungsbedarf bezüglich des Therapiemanagements. Die Kosten für Insulin sind sehr hoch. Laut einer schwedischen Studie, kostet einen Patienten Insulin für ein Jahr fast soviel, wie ein einfacher Arbeiter im gesamten Jahr verdient (Smide, 2001). In Zahlen dargestellt bedeutet das: Das Einkommen pro Kopf beträgt ca. 200 US Dollar in Tansania, ein Patient benötigte aber schon 1992 circa 156 US

Dollar für Insulin und circa 29,30 US Dollar für orale Antidabetika. (Chale, 1992). Wenn mittellose Patienten in Tansania mit chronischen Leiden, wie Diabetes mellitus, nicht von der Bezahlung der Medikamente befreit werden, ist es für viele Patienten finanziell unmöglich, ihren Bedarf an Insulin bzw. oralen Antidiabetika zu decken (Chale, 1992).

Nicht nur die Therapie des Diabetes mellitus sondern auch die Therapie der mikrovaskulären Spätschäden sind für die meisten Patienten in Tansania finanziell nicht tragbar, daher müssen viele an Komplikationen des Diabetes mellitus sterben (Chale, 1992).

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Verfügbarkeit von Insulin und oralen Antidiabetika. Wie während des Aufenthaltes in Tansania beobachtet, sind in den Kliniken nicht immer Insulin und orale Antidiabetika vorhanden, die den Patienten kostenlos zur Verfügung gestellt werden können. Selbst wenn ein Patient das Geld besitzt, um Insulin zu erwerben, ist Insulin nicht routinemäßig in allen Entwicklungsländern verfügbar, was auch zu Erschwernissen bei der Therapie führt (Mc Larty, 1994). In einer im Jahr 1994 durchgeführten Studie war nur in weniger als 25% der Zeit Insulin in Tansania verfügbar (Deeb, 1994).

Fazit und Empfehlung

Abschließend kann man sagen, dass das Management des Diabetes mellitus verbessert werden muss. Wichtig ist, dass Patienten mit Diabetes mellitus in Tansania gut betreut werden müssen, um diabetische Spätschäden zu vermeiden.

Mögliche Wege sind:

- Erleichterung des Zugangs zu Betreuung und Kontrolle
- Optimierung der Therapie
- Verbesserung des Monitorings

Ein wichtiger Bestandteil der Betreuung der Diabetiker in Tansania sollte zur Vermeidung von Spätschäden die regelmäßige Messung des HbA_{1c}-Wertes sein. Des Weiteren sollte das Erkennen eines Hypertonus sowie dessen optimales Management eine hohe Priorität in der Behandlung des Diabetes mellitus in Tansania einnehmen, um die Progression von Mikroangiopathien zu reduzieren. Die Mortalität und Morbidität stehen in enger Beziehung zu der Präsenz von Spätkomplikationen des Diabetes mellitus in Form von Mikro- und Makroangiopathien (Karamanos, 2000).

Sollte die beobachtete Tendenz des Zusammenhangs zwischen DR und dem HbA_{1c}-Wert in Tansania durch in Zukunft durchgeführte Folgestudien belegt werden oder sogar durch einen signifikanten Zusammenhang ersetzt werden, so könnte die Messung des HbA_{1c}-Wertes fester Bestandteil in der Kontrolle der Diabetiker in Tansania werden.

Weiterhin wäre es von großer Bedeutung, dass Diabetiker in Tansania bei der Behandlung ihrer Erkrankung finanziell unterstützt werden wie z.B. Patienten, die an HIV, Tuberkulose oder Malaria erkrankt sind und kostenlose Medikamente vom Staat erhalten.

Diabetes mellitus ist ein ernstes Leiden mit einer schlechten Prognose für die Mehrheit der Patienten in Tansania. Es ist wichtig, das öffentliche Bewusstsein für die mit dem Diabetes mellitus verbundenen Probleme zu schärfen, um präventiv tätig zu werden, die Diagnose frühzeitiger zu stellen, die Behandlung zu verbessern und die Komplikationen zu minimieren oder sogar zu vermeiden.

5. Zusammenfassung

In dieser Querschnittsstudie wurde der Zusammenhang des HbA_{1c}-Wertes und diabetischer Spätschäden in Form von diabetischer Retinopathie und diabetischer Nephropathie in Tansania untersucht.

Der HbA_{1c}-Wert ist ein retrospektiver Parameter, der die mittlere Blutglukose der letzten acht bis zwölf Wochen reflektiert. Er dient der Verlaufskontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus.

Die chronische Hyperglykämie führt zur Entwicklung von mikro- und makrovaskulären Komplikationen in Form von Mikro- und Makroangiopathien. Die Mikroangiopathien äußern sich unter anderem als diabetische Retino- und Nephropathie und bleiben für den Patienten lange Zeit symptomlos.

Die vorliegende Studie wurde in der Diabetes-Ambulanz des Kilimanjaro Christian Medical Centre in Moshi, Tansania durchgeführt. Die Daten der 96 Patienten wurden von Anfang August 2006 bis Anfang September 2006 mit Unterstützung von Mitarbeitern des KCMC erhoben.

Es wurde der HbA_{1c}-Wert der Patienten sowie weitere klinische Parameter bestimmt, eine indirekte Ophthalmoskopie durchgeführt und der Mikroalbumingehalt im Spontanurin gemessen. Die Einschlusskriterien wurden folgendermaßen definiert: mündliches Einverständnis zu Teilnahme an der Studie, Diabetiker Typ I oder Typ II und tansanische Staatsbürgerschaft.

Die Messung des HbA_{1c}-Wertes erbrachte Werte zwischen 4,7 und 14 %. Der Mittelwert lag bei $9,62 \pm 2,15\%$. Die meisten Patienten hatten Werte zwischen 8 und 8,9%.

Bei 28 von 96 Patienten wurde eine Mikroalbuminurie nachgewiesen. Zeichen einer diabetischen Retinopathie zeigten 60 der 89 ophthalmologisch untersuchten Patienten.

Die Patienten mit Nachweis einer Mikroalbuminurie wiesen große Ähnlichkeiten mit den Patienten auf, bei denen keine Mikroalbuminurie nachgewiesen werden konnte, bezüglich der Mittelwerte von Alter, Diabetesdauer, BMI sowie HbA_{1c}-Wert, systolischem und diastolischem Blutdruck.

Große Ähnlichkeiten bei den oben aufgeführten Parametern fand man auch bei dem Vergleich der Patienten mit Nachweis einer diabetischen Retinopathie und Patienten ohne Nachweis einer diabetischen Retinopathie.

Eine deutliche Tendenz des Zusammenhangs war zu erkennen zwischen dem HbA_{1c}-Wert und der diabetischen Retinopathie.

Signifikante Zusammenhänge konnten bei der Auswertung der Studiendaten ermittelt werden für Diabetesdauer und diabetische Retinopathie, Mikroalbuminurie und diabetische Retinopathie sowie für den Zusammenhang zwischen systolischem Blutdruck und Mikroalbuminurie und diastolischem Blutdruck und Mikroalbuminurie.

Trotz des statistisch nicht signifikanten Ergebnisses des Zusammenhangs zwischen HbA_{1c}-Wert und diabetischer Retinopathie sollte jedoch aufgrund der deutlichen Tendenz die Bestimmung des HbA_{1c}-Wertes Teil der Betreuung der Diabetiker in Tansania werden. Des Weiteren wäre es sinnvoll, dass die Diagnose, Kontrolle und die Therapie der Hypertonie als grundlegende Bestandteile in die Versorgung der Diabetiker in Tansania aufgenommen werden, um diabetische Spätschäden wie z.B. die diabetische Nephropathie zu vermeiden.

6. Summary:

Subject of this cross-sectional study was the survey of correlation of HbA_{1c}-value with delayed effects of diabetes mellitus in form of retinopathy and nephropathy with patients in Tanzania.

HbA_{1c}-value is a retrospective parameter, which reflects the average bloodglucose of the last eight to twelve weeks. It is used for follow-ups of patients with diabetes mellitus.

The chronic hyperglycaemia results in micro- and macrovascular complications like micro- and macroangiopathological disturbances.

Among others, microangiopathy appears in form of diabetic retinopathy and nephropathy. These do not cause any symptoms for the patients for a long period.

The study was conducted at the diabetic clinic of the KCMC in Moshi, Tanzania. The data of the 96 patients were collected by the kindly support of the hospital's staffs from early August 2006 till early September 2006.

The HbA_{1c}-value as well as various other clinical parameters were measured and the indirect ophthalmoscopy was carried out. Furthermore, the microalbumin excretion was analysed in spontaneous urine.

Inclusion criteria were consent of the patients, diabetes mellitus type I or type II and Tanzanian citizenship.

The measurement of the HbA_{1c}-value showed values between 4.7 and 14.0%.

The HbA_{1c}-average was $9.62 \pm 2.15\%$. The majority of the patients had HbA_{1c}-values between 8.0 and 8.9 %.

Microalbuminuria was diagnosed at 28 of the 96 patients. Moreover, the diabetic retinopathy was diagnosed at 60 of 89 patients who had an ophthalmic examination.

Patients with a detection of microalbuminuria had similar values to the non-microalbuminuria patients in terms of the average values of age, duration of diabetes, BMI, HbA_{1c}-value and systolic as well as diastolic blood pressure.

Similarities regarding the above mentioned parameters were also detected by comparing the patients with and without diabetic retinopathy.

A clear trend towards a correlation between the HbA_{1c}-value and diabetic retinopathy was detected.

Significant correlations were discovered between the duration of diabetic retinopathy, microalbuminuria and diabetic retinopathy, systolic blood pressure and microalbuminuria and diastolic blood pressure and microalbuminuria.

Although there was no significant correlation between the HbA_{1c}-value and diabetic retinopathy, the measurement of the HbA_{1c}-value should be part of the care of diabetics in Tanzania. In addition, the control and therapy of hypertension should become a vital part of the care of diabetics in Tanzania, in order to avoid diabetic secondary effects like nephropathy.

7. Literaturverzeichnis:

1. Zeitschriften und Internetquellen

Ahren B. (1984a) Diabetes mellitus at a rural hospital in northwestern Tanzania. *Tropical and Geographical Medicine* 36, S. 237-242

Ahren B., Corrigan C. (1984) Prevalence of diabetes mellitus in north-western Tanzania. *Diabetologia* 26, S. 333-336

Andersen A., Christiansen J., Kreiner S. et. al (1983) Diabetic nephropathy in type I diabetes. An epidemiological study. *Diabetologia* 25, S. 496-501

Auswärtiges Amt (2008): <http://www.auswaertiges-amt.de/diplo/de/Laenderinformationen/01-Laender/Tansania.html> (30.Juni 2008)

Aspray T., Mugusi F., Rashid S. et. al (2000) Rural and urban differences in diabetes prevalence in Tanzania: the role of obesity, physical inactivity and urban living. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 94, S. 637-644

Berger W., Flückiger R. (1984) Bestimmung des glykolisierten Hämoglobins HbA_{1c} mit kommerziellen Methoden, Folgerungen aus einem Methodenvergleich. *Schweiz Ärztezeitung* 34, S. 1620-1622

Bennett P., Lee E., Lu M. (2001) Increased urinary albumin excretion and its associations in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 44, 2, S. 37- 45

Bojestig M., Arnquist H., Karlberg B. et. al (1996) Glycemic control and prognosis in type I diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 19, S. 313-317

Bischoff P. (1993) Ophthalmologische Verlaufskontrolle bei der diabetischen Retinopathie. *Klinisches Monatsblatt Augenheilkunde* 202, S. 443-446

Brand–Miller J., Hayne S., Petocz P. et. al (2003) Low-glycemic Index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 26, S. 2261-2267

Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung, (2009a)
<http://www.bmz.de/de/laender/partnerlaender/tansania/zusammenarbeit.html>
(1.04.2009)

Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung, (2009b)
<http://www.bmz.de/de/laender/partnerlaender/tansania/profil.html> (1.04.2009)

Bundeszentrale für politische Bildung, (2006) <http://www.bpb.de/files/GRZ5ID.pdf>
(30.03.2009)

Bunn H. (1981a) Non-enzymatic glycosylation of protein a form of molecular aging.
Schweizer medizinische Wochenschrift 111, S. 1503

Bunn H. (1981b) Evaluation of glycosylated hemoglobin in diabetic patients. Diabetes
30, S. 613-617

Chale S., Swai A., Mujinja P. et. al (1992) Must diabetes be a fatal disease in Africa?
Study of costs of treatment. BMJ 303; S. 1215-1218

Chase P., Jackson W., Hoops S. et. al (1989) Glucose control and the renal and
retinal complications of insulin-dependent diabetes. JAMA 261, S. 1155-1160

Compagnucci P., Cartechini M., Bolli G. et. al (1981) The importance of determining
irreversibly glycosylated haemoglobin in diabetics. Diabetes 30, S. 607-612

DCCT: The Diabetes Control and Complications Trial research Group (1995) The
relationship of glycaemic exposure (HbA_{1c}) to the risk of development and
progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial, Diabetes
44, S. 986-983

Deeb L., Tan M., Alberti K. (1994) Insulin availability among International Diabetes
Federation member Associations. Report of the Task Force on Insulin Distribution.
Diabetes Care 17, 3, S. 220-223

Danne T., Kordonouri O., Hovener G. et. al (1997) Diabetes angiopathy in children.
Diabetic Medicine 14, S. 1012-1025

Davit J., Canner J., Frank R. et. al (1990) Detecting and treating retinopathy in
patients with type I diabetes mellitus. A health project model. Ophthalmology 97,
S.483-494

Deurenberg P., Yap M., Staveren W. (1998) Body mass index and percent body fat: a meta analysis among different ethnic groups. *International Journal of Obesity* 22, S. 1164-1171

Diglas L., Willinger C., Neu U. et. al (1992) Morbidität und Letalität bei Typ I und Typ II Diabetikern nach Diagnose einer diabetischen Retinopathie. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 117, S. 1703-1708

Fong D., Gardner T., King G. et. al (2003) Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 26, 1, S. 226- 229

Forsblom C., Groop P., Ekstrand A. (1992) Predictive value of microalbuminuria in patients with insulin dependent diabetes in long duration. *BMJ* 305, S. 1051-1053

Goede P., Vedel P., Purving H. et. al (1999) Intensified multifactorial intervention in patients with type II diabetes mellitus and microalbuminuria: The Steno Type II randomised study. *Lancet* 353, S. 617-622

Hader C., Plum J. (2002) Diabetische Nephropathie Diagnostik. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 127, S. 1324-1327

Happich M., Reitberger U., Breitscheidel L. et. al (2008) The economic burden of diabetic retinopathy in Germany in 2002. *Graefe`s Archieve for Clinical and Experimental Ophthalmology* 246, S.151-159

Hammerstiel W., Berger M., Hennekes R. (1983) Die Bedeutung des erhöhten Hämoglobins A_{1c} für die Pathogenese der diabetischen Retinopathie. *Klinisches Monatsblatt Augenheilkunde* 182, S. 298-299

Hammes H. (2006) Diabetische Retinopathie und Makulopathie. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 131, S. 1173-1175

Hammes H.P., Lemmen K.D. (2008) Diabetische Retinopathie und Makulopathie. *Diabetologie* 3, 2, S. 147-150

Hanssen K. (1997) Blood glucose control and microvascular and macrovascular complications in Diabetes. *Diabetes* 46, 2, S. 101-103

Hauner H., Schubert E., Pfeffer E. et. al (1990) Die Prävalenz von Sekundärkomplikationen bei Patienten mit Typ I Diabetes mellitus. Medizinische Klinik 85, S. 690-695

Helmchen U., Kneissler U., Velden J. et. al (2006) Nierenbiopsiebefunde bei Diabetes mellitus. Der Diabetologe 2, S. 419-431

Higgins G., Khan J., Pearce I. (2007) Glycaemic control and control of risk factors in diabetes patients in an ophthalmology clinic: what lessons have we learned from the UKDA and DCCT studies? Acta Ophthalmologica Scandinavia 85, S. 772-776

Hoffmeister M., Lyraruu I., Krawinkel M. (2005) Assessment of Nutritional Intake, Body Mass Index and glycemic control in patients with Type-2 Diabetes from Northern Tanzania. Annals of nutrition and metabolism 49, S. 64-68

Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. et. al (2001a) Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes care 24, S. 683-689

Isomaa B., Henricsson M., Almgren P. et. al (2001b) Metabolic syndrom influences the risk of chronic complications in patients with Type II diabetes. Diabetologia 44, S.1148-1154

Janaka H., Warram J., Rand L. et. al (1989) Risk factors for progression of background retinopathy in long-standing IDDM. Diabetes 38, S. 460-464

Jochmann C., Hammes H.P. (2002) Epidemiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie der diabetischen Retinopathie und Makulopathie. Die Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen 96, S. 167-174

John W. (1997) Clinical Biochemistry 34, S. 17-31

Karamanos B., Porta M., Sonigini M. et. al (2000) Different risk factors of microangiopathy in patients with Type I diabetes mellitus of short versus long duration. The EURODIAB IDDM Complication Study. Diabetologia 43, S. 348-355

Keen H., Lee E., Russell D. et. al (2001) The appearance of retinopathy and progression to proliferative retinopathy: The WHO multinational study of vascular disease in diabetes. Diabetologia 44, 2, S. 22-30

King H., Rewers M. (1993) Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. Diabetes care 16, S. 157-177

King H., Aubert R., Herman W. et. al (1998) Global burden of diabetes, 1995-2025. Diabetes Care 21, S. 1414-1431

Klein R., Klein B., Moss S et. al (1984a) The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Archives of Ophthalmology 102, S. 520-526

Klein R., Klein B., Moss S et. al (1984b) The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Archives of Ophthalmology 102, S. 527-532

Klein R., Klein B., Moss S. et. al (1985) Blood pressure and hypertension in diabetes. American Journal of epidemiology 122, 1, S. 75-89

Klein R., Klein B., Moss S. et. al (1989a) The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IX four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Archives of Ophthalmology 107, S. 237-243

Klein R., Klein B., Moss S. et. al (1989b) The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. X four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. Archives of Ophthalmology 107, S. 244-249

Krolewski A., Canessa M., Warram J. et al (1988) Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. New England Journal of Medicine 318, S. 140-145

Landgraf R. (2006) HbA_{1c}-Goldstandard in der Beurteilung der Therapie des Diabetes? Deutsche Medizinische Wochenschrift 131, S. 5243-5246

Lang G. (2006) Medikamentöse Therapie der diabetischen Retinopathie. Ophthalmologie 101, S. 1165-1170

- Little R., England J., Weidmeyer H. et. al (1988) Relationship of glycosylated hemoglobin to oral glucose tolerance: implications for diabetes screening. *Diabetes* 37, S. 60-64
- Liu Q.Z., Pettitt D.J., Hanson R.L. et. al (1993) Glycated haemoglobin, plasma glucose and diabetic retinopathy: cross-sectional and prospective analyses. *Diabetologia* 36, S. 428-432
- Luhanga C., Ntabaye M. (2001) Geriatric oral health issues in Africa: Tanzanian Perspective. *International Dental Journal* 51, 3, S. 219-227
- Lundgren H., Bjorkman L., Keiding P. et. al (1988) Diabetes in patients with hypertension receiving pharmacological treatment. *BMJ Clinical researched* 297, 6662, S.1512
- Lutale J., Thordarson H., Abbas Z. et. al (2007) Microalbuminuria among Type I and Type II diabetic patients of African origin in Dar Es Salaam, Tanzania. *BMC Nephrology* 8,2, S.1-8
- Manaviat M., Afkhami M., Shoja M. et. al (2004) Retinopathy and microalbuminuria in Type II diabetic patients. *BMC Ophthalmology* 4, 9, S.1-4
- Mann J., DeLeeuw I., Hermansen K. et. al (2004) Evidenz-basierte Ernährungsempfehlungen zur Behandlung und Prävention des Diabetes mellitus. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 14, S. 373-394
- Malone J., Morrison A., Pavan P. et. al (2001) Prevalence and significance of retinopathy in subjects with type I diabetes of less than 5 years duration screened for the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 24, 3, S. 522-526
- Martin S., Martin E., Klug C. et. al (2007) Diabetes Studie Bayern: Bekannte Risikoparameter korrelieren mit erhöhten HbA_{1c}-Werten. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 132, S. 1315-1320
- Mazengo MC., Simell O., Likmanji Z. et al (1997) Food consumption in rural and urban Tanzania. *Acta Tropica* 68, S. 313-326
- McLarty D., Kinabo L., Swai A. (1990) Diabetes in tropical Africa: a prospective study, 1981-1987: Course and prognosis. *BMJ* 300, S. 1107-1110

- McLarty D., Swai A., Alberti K. (1994) Insulin availability in Afrika: an insolubale problem International Journal of Diabetes 5, S. 15-17
- McLarty D., Unwin N., Kitange H. (1996) Diabetes mellitus as a cause of death in sub-Saharan Africa: results of a community-based study in Tanzania. The Adult Morbidity and Mortality Project. Diabetes medicine 13, 11, S. 990-994
- Miki E., Lu M., Lee E. et. al (2001) The incidence of visual impairment and its determinants in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. Diabetologia 44, 2, S. 31-36
- Moclsaac R., Panagiotopoulus S., McNeil K., et. al (2006) Is nonalbuminuria renal insufficiency in type II diabetes related to an increase vascular disease? Diabetes Care 29, S. 1560-1566
- Mogensen C. (2003) Microalbuminuria and hypertension with focus on type I and type II diabetes. Journal of intern medicine 254, S. 45-66
- Molyneaux L., Constantino M., McGill M. et. al (1998) Better glycaemic control and risk reduction of diabetic complications in type II diabetes: comparison with the DCCT. Diabetes Research and Clinical Practice 42, S.77-83
- Morcos M., Zeler M., Schwenger V. (2007). Diabetische Nephropathie. Deutsche medizinische Wochenschrift 132, S. 1039-1042
- Mumba M., Hall A., Lewallen S. (2007) Complications with eye screening among diabetic patients at a Tanzanian referral hospital. Ophthalmic Epidemiology 14, S. 306-310
- Mugusi F., Ramaiya K., Chale S. et. al (1995) Blood pressure changes in diabetes in urban Tanzania. Acta Diabetologia 32, S. 28-31
- Nakagami T., Kawahara R., Hori S. et. al (1997) Glycemic control and prevention of retinopathy in Japanese NIDDM patients. Diabetes Care 20, 4, S. 621-622
- Neuhann H., Warter-Neuhann C., Lyaruu I. et. al (2002) Diabetes care in Kilimanjaro region: clinical presentation and problems of patients of the diabetes clinic at the regional referral hospital- an inventory before structured intervention. Diabetes UK. Diabetes medicine 19, S. 509-513

Nishikawa T., Edelstein D., Du X. et. al (2000) Normalizing Mitochondrial Superoxide Production Blocks Three. Major Pathways of Hyperglycemic Damage. *Nature* 404, S. 787-790

Parving H., Gall M., Skott P. et. al (1992) Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. *Kidney International* 41, S. 758-762

Pinkau T., Veelken R., Mann JF. et. al (2004) How does minor renal dysfunction influence cardiovascular risk and management of cardiovascular disease? *Journal of the American Society of Nephrology* 15, S. 517-523

Porta M., Sjoelie A., Chaturvedi N. et. al (2001) Risk factors for progression to proliferative diabetic retinopathy in the EURODIAB IDDM Prospective Complications Study. *Diabetologia* 44, S. 2203-2209

Ritz E., Orth S. (1999) Nephropathy in patients with type II diabetes mellitus. *New English Journal of medicine* 341, S. 1127- 1133

Rohlfing C., Wiedemeyer Hsiao R. et. al (2002) Defining the relationship between plasma glucose and HbA_{1c}. *Diabetes Care* 25, 2, S. 275-278

Rüster C., Sämann A., Wolf G. (2008) Diabetes und Niere. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 133, S. 1848-1852

Sato Y., Lee Z., Hayashi Y. (2001) Subclassification of preproliferative Diabetic retinopathy and glycemic control: relationship between mean haemoglobin A_{1c} value and development of proliferative diabetic retinopathy. *Japanese Journal of Ophthalmology* 45, S.523- 527

Saum S., Thomas E., Martyn A. et. al (2002) The effect of diabetic control on the incidence of, and changes in, retinopathy in type 2 non-insulin dependent diabetic patients. *British Journal of General Practice* 52, S. 214-216

Schmitz A., Vaeth M., Mogensen C. (1994) Systolic blood pressure relates to the rate of progression of albuminuria in NIDDM, *Diabetologia* 37, S. 1251-1258

Simon L., Albright A., Belmann M. et. al (1999) Risk and protective factors associated with screening for complications of Diabetes in a health maintenance organization setting. *Diabetes care* 22, 2, S. 208-212

Smide B., Lukwale J., Msoka A. et. al (2002) Self-reported health and glycaemic control in Tanzanian and Swedish diabetic patients. *Journal of Advanced Nursing* 37, 2, S.182-191

Smide B., Whiting D., Mugusi F. et. al (1999) Self perceived health in urban diabetic patients in Tanzania. *East African Medical Journal* 76, 2, S. 67-70

Stephenson J., Fuller J.H. (1994) Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia* 37, S. 278-285

Swai A., Lutale J., McLarty D. (1990) Diabetes in tropical Africa: a prospective study, 1981-1987: Characteristics of newly presenting patients in Dar es Salaam, Tanzania. *BMJ* 300, S. 1103-1106

Swai A., Lutale J., McLarty D. (1993) Prospektive study of incidence of juvenile diabetes mellitus over 10 years in Da es Salaam, Tanzania. *BMJ* 12, 306, S. 1570-1572

The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus (1997). "Report of the committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus." *Diabetes Care* 20, S. 1183-119

UKPDS Group (1998a) Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 352, S. 837-853

UKPDS Group (1998b) Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317, S. 703-713

UKPDS Group (1998c) Diabetic retinopathy at diagnosis of Type II diabetes and associated risk factors. *Archives of Ophthalmology* 116, S. 297- 303

Ulbig M.W., Kampik A., Hamilton A.M.P. (1993) Diabetische Retinopathie, Epidemiologie, Risikofaktoren und Stadieneinteilung. *Ophthalmologie* 90, 2, S. 197-209

WHO (2004) www.apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
(16.05.2009)

WHO (2005) Prevention of blindness from Diabetes mellitus, a report of a WHO consultation in Geneva

Wikblad K., Smide B., Bergström A. et. al (1998) Immediate assessment of HbA_{1c} under field conditions in Tanzania. Diabetes research and clinical practice 40, 2, S. 123-128

Wild S., Roglic G., Sicree R. et. al (2000) Global burden of diabetes mellitus in the year 2000. WHO: Global burden of disease 2000. S. 128

Wild S., Roglic G., Green A., et. al (2004) Global prevalence of Diabetes. Diabetes care 27, S. 1047-1053

Working group on hypertension in Diabetes (1987) Statement on hypertension in diabetes mellitus (final report). Archives of internal medicine 147, 5, S. 830-842

Zhang L., Krzentowski G., Albert A. et. al (2001) Risk of developing diabetic retinopathy in Diabetes Control and Complications Trial type I diabetic patients with good or poor metabolic control. Diabetes Care 24, S. 1275-1279

2. Bücher:

Grehn F. (2005) Diabetische Retinopathie. In: Grehn F. Augenheilkunde. Springer Verlag, Heidelberg, S. 238-244

Greten H. (2002) Diabetische Nephropathie. In: Innere Medizin. Thieme Verlag, Hamburg, S. 233- 235

Hammes H.P. (2000) Ätiologie und Pathogenese der diabetischen Mikroangiopathie. In: Bretzel R. (Hrsg), Diabetes mellitus - Prävention und Therapie diabetischer Folgeerkrankungen. Uni-Med Verlag AG, Bremen-London-Boston, S.13-19

Herold G. (2006) Insulin. In: Herold-Innere Medizin. S.630-631

8. Eidesstattliche Erklärung:

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig ohne unerlaubte Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Claudia Astrid Preis

9. Danksagung:

Hiermit möchte ich meinen Doktorvater, Herrn Professor Dr. Michael Krawinkel, für die freundliche Überlassung des Themas und die kompetente Betreuung bei der Durchführung der Studie und Bearbeitung des Themas bedanken.

Besonderer Dank gilt Dr .Isaack A. Lyaruu, dem Leiter der Diabetes-Ambulanz des K.C.M.C. und der hauptverantwortlichen Krankenschwester, Schwester Sijah Mallya, für ihre hervorragende Unterstützung bei der Durchführung der Studie sowie Dr. med. Mark Swai, dem Kliniksdirektor, für die Zustimmung zur Durchführung der Studie am K.C.M.C.

Weiterhin möchte ich mich bedanken bei Herrn Wolfgang Papst, Mitarbeiter der Arbeitsgruppe Medizinische Statistik am Institut für Medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Gießen.

An dieser Stelle möchte ich auch allen Patienten danken, die an der Studie teilgenommen haben.

Dank gilt auch meiner Familie für die Unterstützung sowie Jens Michaelsen für die gemeinsame Durchführung der Studie.

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**

