

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik B
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. W. Domschke

**Prospektive statistische Analyse der DMP zur
Therapiewirksamkeit bei diabetischer Nephropathie**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor rerum medicinalium

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Masin Markus

aus

Münster

2008

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms- Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Karin Hengst

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ralph Lellé

Tag der mündlichen Prüfung: 30.06.08

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Medizinische Klinik und Poliklinik B

-Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. W. Domschke -

Referent: Prof. Dr. med. Karin Hengst

Koreferent: Prof. Dr. med. Ralph Lellé

**Prospektive statistische Analyse der DMP zur Therapiewirksamkeit
bei diabetischer Nephropathie**

Zusammenfassung

Seit 1. Januar 2003 sind in der Bundesrepublik Deutschland Disease-Management-Programme (DMP) für Diabetes mellitus Typ II eingeführt worden, seit 1. April 2004 werden auch DMP für Diabetes mellitus Typ I angemeldet. Bisher liegen Ergebnisse der immanenten Eigenevaluation der DMP nur in isolierten Auszügen vor. Ebenso fehlen randomisierte Studien zur Wirksamkeit der DMP in Verhältnis zur Menge der Menschen mit Diabetes mellitus außerhalb der DMP. Zielsetzung dieser Arbeit ist es, die Effizienz der DMP anhand der HbA_{1c}-Werte und dem Auftreten der Folgekomplikation diabetische Nephropathie zu untersuchen. In einer prospektiven, statistischen Untersuchung wurden alle Patienten mit Verdacht auf diabetische Nephropathie am Diabeteszentrum DDG des Universitätsklinikums Münster im Beobachtungszeitraum Januar 2006 bis Dezember 2007 erfasst. Von der Kohorte aus 331 Patienten nahmen 214 nicht an den DMP teil, 117 waren in den DMP eingeschrieben. Als Ergebnis wurde keine Verbesserung der HbA_{1c}-Werte der DMP-Teilnehmer gegenüber den Nicht-DMP-Teilnehmern festgestellt. Der Anteil an Folgeschäden stellte sich in Relation zur Verteilung auf die untersuchte Kohorte in der DMP als signifikant ungünstiger dar. Durch den Stichprobencharakter der Erhebung, die fehlende Randomisierung und die nicht gegebene Repräsentativität der Kohorte sind die Ergebnisse nicht auf die Gesamtheit der Menschen mit Diabetes mellitus in Deutschland übertragbar. Die Ergebnisse dieser Untersuchung erfordern aufgrund des organisatorischen und ökonomischen Aufwandes zur Durchführung der DMP weitere Untersuchungen zur Bewertung der Wirksamkeit der DMP.

Tag der mündlichen Prüfung: 30.06.08

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
2 Disease-Management-Programme (DMP)	5
2.1 Historie	5
2.2 Definition der DMP	8
2.3 Struktur der DMP	8
2.4 Umsetzung der DMP	9
2.5 Vorgaben für DMP zum Diabetes mellitus	10
2.6 Evaluation der DMP	12
3 Diabetes mellitus	14
3.1 Definition des Diabetes mellitus	14
3.2 Epidemiologie des Diabetes mellitus.....	14
3.3 Klassifikation und Pathogenese des Diabetes mellitus	15
3.4 Diabetes mellitus Typ I	16
3.5 Diabetes mellitus Typ II	17
3.6 Diabetes mellitus – weitere Typen	18
3.7 Symptomatik des Diabetes mellitus	19
3.8 Langzeitkomplikationen des Diabetes mellitus.....	21
3.9 Erstdiagnose des Diabetes mellitus	26
4 Diabetische Nephropathie	28
4.1 Definition der diabetischen Nephropathie	29
4.2 Epidemiologie der diabetischen Nephropathie	30
4.3 Stadien der diabetischen Nephropathie	30
4.4 Pathogenese der diabetischen Nephropathie	31
4.5 Symptomatik der diabetischen Nephropathie.....	32
4.6 Prognose der diabetischen Nephropathie	33
4.7 Prävention einer diabetischen Nephropathie	34
5 Übersicht über die Struktur der Darstellung	36

6 Zielsetzung	37
7 Methodik und Durchführung	38
7.1 Zeitplanung	38
7.2 Konzeption	40
7.3 Kriterien für die Auswahl der zu analysierenden Patienten	40
7.4 Ethische Dimension	41
7.5 Untersuchte Laborparameter	41
7.6 Konsequenzen der Voruntersuchung	52
7.7 Konsequenzen der Zwischenanalyse	52
7.8 Statistisches Analyseverfahren	53
8 Ergebnisse	54
8.1 Deskriptive Statistik	54
8.2 Explorative Statistik von Albumin, HbA _{1c} und Immunglobulinen	58
8.3 Explorative Statistik der DMP	62
8.4 Untersuchung der Korrelationen	63
8.5 Fehlerbetrachtung	73
9 Diskussion	75
9.1 Literaturanalyse zur Diskussion der DMP Diabetes mellitus	75
9.2 Literaturanalyse der Evaluationen der DMP Diabetes mellitus	77
9.3 Literaturanalyse der Studien zu den DMP	82
9.4 Auswertung der eigenen Daten	83
9.5 Einordnung der Ergebnisse	85
9.6 Erfordernis von repräsentativen Langzeit-Studien	87
9.7 Perspektiven für die DMP	88
9.8 Vorschläge zur strukturellen Revision der DMP	89
9.9 Ausblick	91
Literaturverzeichnis	92
Anhang	109
Danksagung	110

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zeitplanung.....	39
Abbildung 2: Albumin.....	58
Abbildung 3: HbA1c	59
Abbildung 4: IgG im Urin.....	60
Abbildung 5: alpha 1-Mikroglobulin im Urin	61
Abbildung 6: HbA1c nach DMP	68
Abbildung 7: Albumin nach DMP	69
Abbildung 8: Albumin/Kreatinin nach DMP	70
Abbildung 9: IgG im Urin nach DMP	71
Abbildung 10: alpha 1-Mikroglobulin im Urin nach DMP.....	72

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anzahl der GKV-Versicherten im DMP Diabetes mellitus Typ 2	9
Tabelle 2: Albumin im Urin (Quelle Zentrallabor UKM (2006)).....	43
Tabelle 3: HbA1c (Quelle Zentrallabor UKM (2006)	45
Tabelle 4: Albumin / Kreatinin (Quelle Zentrallabor UKM 2006)	47
Tabelle 5: alpha 1-Mikroglobulin (Quelle Zentrallabor UKM 2006)	48
Tabelle 6: alpha 2-Mikroglobulin (Quelle Zentrallabor UKM 2006)	49
Tabelle 7: Immunglobulin G (Quelle Zentrallabor UKM 2006)	50
Tabelle 8: Kreatinin im Urin (Quelle Zentrallabor UKM 2006).....	51
Tabelle 9: Geschlechterverteilung	54
Tabelle 10: Diabetes mellitus Typ-Verteilung	55
Tabelle 11: Verteilung DMP-Teilnahme / -Nichtteilnahme	55
Tabelle 12: Verteilung bekannter / unbekannter Diabetes mellitus.....	55
Tabelle 13: Verteilung Therapieform	56
Tabelle 14: Verteilung Folgeschäden	56
Tabelle 15: Verteilung Laborwerte	57
Tabelle 16: alpha 2-Makroproteine	57
Tabelle 17: Deskriptive Statistik für Laborwerte, nicht im DMP	62
Tabelle 18: Deskriptive Statistik für Laborwerte, im DMP	62
Tabelle 19: Alter nach DMP	62
Tabelle 20: Geschlecht nach DMP	63
Tabelle 21: Zusammenhang zwischen alpha 2-Makroglobulin im Urin und DMP	63
Tabelle 22: Zusammenhang zwischen Diabetes Typ und DMP	64
Tabelle 23: Zusammenhang zwischen DM-Diagnose und DMP	64
Tabelle 24: Zusammenhang zwischen Therapieform und DMP	65
Tabelle 25: Zusammenhang zwischen Folgeschäden und DMP	66
Tabelle 26: Zusammenhang zwischen Geschlecht und DMP.....	67
Tabelle 27: Zusammenhang zwischen Laborwerten und DMP.....	67
Tabelle 28: Lageparameter nach DMP	67

Abkürzungsverzeichnis

AlbKr	=	Albumin/Kreatinin
alphaMikro	=	alpha – Mikroglobuline
alphaMakro	=	alpha – Makroglobuline
AOK	=	Allgemeine Ortskrankenkassen
BVA	=	Bundesversicherungsamt
bzw.	=	beziehungsweise
DMP	=	Disease Management Programme
et al.	=	et alia / et aliud (lat. und andere)
GFR	=	Glomeruläre Filtrationsrate
GLUT	=	Glukose-Transporter
Hb	=	Hämoglobin
HbA_{1c}	=	Hämoglobin A _{1c} –glykosiertes Hämoglobin
IDF	=	International Diabetes Federation
IGES	=	Institut für Gesundheits- und Sozialforschung GmbH
igG	=	Immunglobulin G
IgG im Urin	=	Immunglobulin G im Urin
infas	=	Institut für angewandte Sozialwissenschaft
KS	=	Kolmogorov-Smirnov-Test
Max	=	Maximum
Min	=	Minimum
MNC	=	Medical Netcare GmbH
MW	=	Mittelwert
MWU	=	Mann-Whitney-U - Test
N	=	Anzahl
NGSP	=	National Glycohemoglobin Standardization Program
SD	=	Standard Deviation
Std-fehler	=	Standardfehler
WIAD	=	Wissenschaftliches Institut der Ärzte Deutschlands
WHO	=	World Health Organisation
vgl.	=	vergleiche
z. B.	=	zum Beispiel

1 Einleitung

Seit dem Jahr 2002 werden in der Bundesrepublik Deutschland schrittweise Disease-Management-Programme (DMP) für chronisch Kranke eingeführt. Diese Disease-Management-Programme sind von großem Interesse für die gesetzlichen Krankenkassen, da sie positiv beim Risikostrukturausgleich berücksichtigt werden. Nach anfänglich zu bewältigenden bürokratischen und strukturellen Hürden und der mittlerweile gegebenen Akzeptanz in der ambulanten und stationären Versorgung kann man die DMP seit 2005 als flächendeckend und länderübergreifend eingeführt betrachten.

DMP ist keineswegs gleichzusetzen mit evidenzbasierter Medizin. In den Programmen sind vielmehr Leitlinien formuliert für eine systematische, gesteuerte Zusammenarbeit der verschiedenen Therapeuten und Diagnostiker, einen kontinuierlichen und wechselseitigen Informationsfluss und die Einbindung des Patienten.

Es soll somit ein Rahmen erstellt werden, der erst eine evidenzbasierte, individuelle und für den Patienten optimale Betreuung ermöglichen könnte. Die immer mit im Raum stehenden Überlegungen zur Kostenreduzierung im Gesundheitswesen stellen dabei nicht zwangsläufig einen negativen Aspekt dar. Wenn Kostendämpfung über optimierte, effektive Behandlungen und durch Einsparung von Doppeluntersuchung sowie Einsparung von Kosten durch schwerwiegende Komplikationen erreicht werden kann, wäre diese Entwicklung zu begrüßen.

Gerade bei Patienten mit chronischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus klafft eine gewaltige Schere zwischen den sich als gesund Empfindenden, individuell eingestellten und adäquat therapierten Menschen und notdürftig oder untauglich versorgten Opfern falsch verstandenen Sparzwanges. Die Ersteren leisten ihren Beitrag für das Gemeinwohl, arbeiten in Beruf oder Familie und haben eine echte Perspektive für ihre Zukunft. Die zuletzt Genannten erleben die chronische Erkrankung als tägliche Verunsicherung, mit überraschenden und schnell eintretenden Komplikationen. Ihre Perspektive sind zunehmende Beschwerden und die tägliche Abhängigkeit von der Hilfe ihres privaten oder professionellen Umfeldes (115).

Ein Beitrag zur Produktivität der Gesamtbevölkerung ist so nur in geringem Maße zu erwarten. Keine moderne Industriegesellschaft sowie keine moralische Instanz kann es sich heutzutage leisten, Menschen einfach aufzugeben und sie durch beliebige Therapiekonzepte in ein Dasein als Pflegefall hineinfallen zu lassen.

Diabetes mellitus ist als häufigste Stoffwechselerkrankung der westlichen Gesellschaft ein immer wichtiger werdender Gradmesser für die Qualität von Gesundheitssystemen und den Fähigkeiten von Institutionen und Einzelorganisationen sich neu zu strukturieren. Noch 1998 wurden 5 % in der Gesamtbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland und über 150 Millionen Betroffene weltweit (72) als diagnostizierte Diabetiker erhoben. Zwei Jahre später wurde bereits von einer Gesamtprävalenz von 6,91 % alleine in der Bundesrepublik Deutschland ausgegangen und es wurden über 171 Millionen Betroffene weltweit postuliert. Allgemein unbestritten ist eine zu erwartende Verdoppelung der manifesten diabetischen Erkrankungen bis 2030 (137).

Seit dem 1. Januar 2003 ist Diabetes mellitus Typ II und seit dem 1. März 2004 Diabetes mellitus Typ I in das deutsche DMP-Programm aufgenommen worden (30). Seitdem wurden fast 40 % der bisher über 14000 zugelassenen DMP-Programme für diese beiden Krankheitsbilder zugelassen (1952 DMP für Diabetes mellitus Typ I und 3325 DMP für Diabetes mellitus Typ II).

DMP unterliegen einer zentralen Evaluationspflicht, die sich allerdings bisher nur in der Erhebung von Daten, jedoch nicht in der Präsentation von nachvollziehbaren Auswertungen von unabhängiger Seite manifestiert hat.

Gegenstand der Betrachtungen dieser Arbeit ist das Klientel des Diabeteszentrum des Universitätsklinikum Münster (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. W. Domschke). Dieses Diabeteszentrum DDG bringt sich aktiv organisatorisch und wissenschaftlich bei der Umsetzung der DMP ein. Die hohen Fallzahlen, der heterogene Einzugsbereich und die Fokussierung auf schwerwiegende Verläufe stellen ein hervorragendes Potential für die Validierung der bisherigen Zielerreichung in den DMP dar.

Dabei werden diagnostisch relevante Aspekte in der Diabetologie anhand systematisch erhobener Laborparameter abgebildet, die in elektronischer Form für alle ambulanten, konsiliarisch betreuten und stationären Patienten vorliegen und damit für eine statistische Analyse zugänglich sind.

Die hier vorgesehene Untersuchung soll ermöglichen, die bisher von den beteiligten Krankenkassen gelieferten Publikationen zu den DMP (11) (12) (130) bzw. deren Aussagen zur Zielerreichung und Aussagekraft für die Effizienz der DMP einzuordnen und den Bedarf weiterer Studien zum Themenkomplex DMP bei Diabetes mellitus zu eruieren, auch unter dem Aspekt der zu erwartenden Reliabilität der Auswertungen im Auftrag des Bundesversicherungsamtes als verantwortliche und genehmigende Institution.

Ein weiterer, zu berücksichtigender Aspekt der DMP sind die dort vorgegebenen struktur-immanenten Therapieleitlinien. Die sanktionierten Behandlungsmethoden sind analytisch nicht von den strukturellen Auswirkungen durch geschaffene Verantwortlichkeiten und Kommunikationswege zu differenzieren. Eine Betrachtung der Auswirkungen des gewählten Gesamtkonzeptes der DMP im Therapiebereich des Diabetes mellitus in Relation zu dem nicht im DMP erfassten Kontingent an diagnostizierten Diabetikern ist deshalb ein weiteres Thema dieser Arbeit. Die zentrale Frage ist deshalb die Überprüfung der Wirksamkeit der DMP in der Gegenüberstellung der strukturierten, behördlich konditionierten Therapieverläufe zu den in Eigenverantwortlichkeit der einzelnen Therapeuten organisierten Behandlungen mit selbstbestimmten Ausprägungen der therapeutischen Maßnahmenbündel.

Die komplexen systemischen Auswirkungen des Diabetes mellitus erfordern eine Fokussierung auf wenige Aspekte, um signifikante Aussagen zur Leistungsfähigkeit der Therapiekonzepte treffen zu können. Leistungsfähigkeit definiert sich hier sowohl in den ökonomischen Auswirkungen, als auch über die Mortalität der an Diabetes mellitus Erkrankten.

Die Komplexität der durch die Menschen mit Diabetes wahrgenommenen alltäglichen Einschränkungen hinsichtlich Ernährung, Leistungsfähigkeit und Sicherheitsgefühl, sowie der das gesamte Organsystem betreffenden Langzeitkomplikationen lässt sich

durch die Vielzahl von Variablen nicht in ihrer Gesamtheit untersuchen bzw. von anderen systemischen Erkrankungen ausreichend abgrenzen. Der klare Kausalzusammenhang (vgl. Kapitel 6.7 Prävention der Nephropathie) zwischen einer dauerhaften Optimierung der Blutglukosewerte eines Patienten mit Diabetes mellitus und der Minimierung der Inzidenz der Langzeitkomplikation Nephropathie ist dagegen reproduzierbar abzubilden.

Leitsymptom und Fokus dieser Arbeit sind daher die diabetischen Nephropathien als eine der schwerwiegendsten Langzeitkomplikationen und eindeutiger Parameter für den Erfolg einer Therapie sowohl unter den Aspekten der Letalität, als auch der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit der Menschen mit Diabetes mellitus im gesamtgesellschaftlichen Rahmen.

2 Disease-Management-Programme (DMP)

2.1 Historie

Der deutsche Ansatz der Disease-Management-Programme ist nicht der erste Versuch, ausgehend von der institutionellen Ebene Therapiekonzepte für chronische Erkrankungen zu strukturieren.

Noch vor der weltweiten Verbreitung der Präferenz evidenzbasierter Medizin wurde bereits für das Krankheitsbild Diabetes mellitus auf einer Tagung unter der Schirmherrschaft der WHO-EURO und der IDF-EURO vom 10.-12.10.1989 in St. Vincent (Italien) die sogenannte St. Vincent Deklaration verabschiedet (39). Neben den federführenden Regionalbüros der Weltgesundheitsorganisation und der internationalen Diabetesföderation gehörten zu den Unterzeichnern die Vertreter der Gesundheitsministerien aller europäischen Staaten, der entsprechenden Patientenorganisationen und diverser Teilnehmer, die als Experten für Diabetes benannt wurden.

Es wurde einmütig als Aufgabe und Pflicht der Regierungen und Gesundheitsministerien der europäischen Länder formuliert, Bedingungen zu schaffen und Ressourcen bereitzustellen, die eine effektivere Prävention und Therapie des Diabetes mellitus ermöglichen. Sowohl auf lokaler, staatlicher und europäisch-regionaler Ebene sollte koordinativ und systematisch zur Verhütung, Erkennung und Behandlung des Diabetes beigetragen werden. Insbesondere die schwerwiegenden Langzeit-Komplikationen wie Erblindung, Nephropathien und Insuffizienzen des Gefäßsystems mit den Folgeerscheinungen wie Herzkrankheiten und Schlaganfall, Gangrän und Amputation sollten bekämpft werden. Den dafür notwendigen Aufwendungen wurden Kostenvorteile für das Gesundheitssystem und geringere Aufwendungen für das gesamte Sozialsystem gegenübergestellt.

Weiterhin wurden die Steigerung der Lebensqualität und die Verringerung der Leiden in den betroffenen Bevölkerungsgruppen als maßgeblich festgehalten.

Für die Umsetzung wurden Zielvorgaben und Gesamtziele für einen 5-Jahreszeitraum festgelegt.

Neben kaum verifizierbaren Parametern wie die Schaffung eines neuen Bewusstseins in der Gesamtbevölkerung und bei den involvierten Berufsgruppen, wurden die Schaffung oder Erweiterung von strukturellen Komponenten wie Referenzzentren und die Organisation von Schulungsmaßnahmen für Diabetiker aller Altersstufen einschließlich deren Familien, Freunde und Arbeitskollegen vereinbart.

Als messbare Parameter für die erfolgreiche Umsetzung der Deklaration wurden folgende Zielvorgaben paraphrasiert:

- die Verminderung neuer diabetesbedingter Erblindungen um ein Drittel oder mehr.
- Verringerung neu auftretenden terminalen Nierenversagens wegen Diabetes mellitus um mindestens ein Drittel.
- Senkung der Zahl von Amputationen aufgrund diabetesbedingter Gangrän um mindestens die Hälfte.
- Verminderung der Morbidität und Mortalität bei koronarer Herzerkrankung von Diabetikern mittels intensiver Programme zur Verringerung der Risikofaktoren.

Aus heutiger Sicht ist die St. Vincent Deklaration, gemessen an ihren eigenen Zielvorgaben, in ihrer Umsetzung als gescheitert zu betrachten. Die Tendenzen in den Prävalenzen und in den Ausprägungen der Spätkomplikationen sind weiterhin zunehmend. Positive Effekte der im Rahmen der Vereinbarung initiierten Maßnahmen lassen sich zwar nicht grundsätzlich verneinen, aber anhand der Gesamtentwicklung als nicht ausreichend wirksam postulieren.

Entsprechend der sehr allgemein und offen formulierten Wege zur Erreichung der Zielvorgaben wurde auf vielfältige Weise vor allem auf regionaler Ebene versucht, eine Verbesserung der Situation für Diabetiker zu erreichen. Die Insellösungen mit erheblich variierenden Konzepten können nicht als ausreichend betrachtet werden, um eine adäquate Bewältigung der Zukunftsaufgabe Diabetes mellitus sowohl aus Sicht des Individuums als auch in gesamtgesellschaftlicher Betrachtungsweise zu gewährleisten.

In der Bundesrepublik Deutschland wurde die Relevanz der Thematik vor allem durch die Steigerung der Aufwendungen im Gesundheitswesen in den Fokus der Öffentlichkeit gerückt. Eine Güterabwägung der zunehmenden Lasten für den einzelnen Sozialversicherungspflichtigen gegenüber der zunehmenden Anzahl von Anspruchsberechtigten ohne Einkommen durch die demographische und soziale Entwicklung konnte den absoluten Anstieg der Kosten für das Gesundheitssystem bekanntlich nicht politisch rechtfertigen.

Als Folge wurde der aktuelle institutionelle Ansatz zur strukturellen Erneuerung der Versorgung chronisch Kranker in einem Gesetz zu einem technischen Finanzausgleichsverfahren, der Reform des Risikostrukturausgleichs aus dem Jahre 2001 (50) festgeschrieben.

Ein Leitmerkmal des deutschen Gesundheitssystems im Bereich der gesetzlichen Krankenkassen ist die umfassende Kassenwahlfreiheit für die Versicherten. Entsprechend des Solidarprinzips besteht für die Kassen der Kontrahierungszwang, die Verpflichtung alle Anträge ohne Risikoprüfung zu bejahen. Daraus ergeben sich unterschiedliche Belastungen für die einzelnen Kassen. Kassenwechsler sind empirisch gesehen gesünder und weniger kostenintensiv als der Durchschnittsversicherte (87). 1992 wurde daher zeitgleich mit dem Kontrahierungszwang der Risikostrukturausgleich eingeführt. Jeder gesetzlich Versicherte zahlt nach wie vor einkommensabhängige Beiträge, die Krankenkassen erhalten aber anteilig risikoäquivalente Prämien. Der Beitragssatz der Kassen soll sich daher nicht nach der Zusammensetzung der Mitgliedschaft, sondern nach der Effizienz des Wirtschaftens richten.

Zum 1. Januar 2002 wurden im Zuge der Reform des Risikostrukturausgleichs strukturierte Behandlungsprogramme für chronisch Kranke eingeführt, um die besonderen Belastungen für die Krankenkassen durch chronisch Kranke ökonomisch zu berücksichtigen. Besonders Krankenkassen, die sich im Bereich der Versorgung chronisch Kranker engagieren, sollten einen Ausgleich dafür erhalten, dass sie zwangsläufig attraktiver für Menschen mit hohen Kostenrisiken werden. Das deutsche Modell der Disease-Management-Programme (DMP) ist daher seiner Entstehung nach ein Modell zur Kostensenkung im Gesundheitswesen.

2.2 Definition der DMP

Als staatlich reglementierter Maßnahmenkatalog ist die vom Bundesversicherungsamt (BVA) vorgegebene Definition maßgeblich:

„DMP sind ein Organisationsansatz von medizinischer Versorgung, bei dem die Behandlungs- und Betreuungsprozesse von Patienten über den gesamten Verlauf einer (chronischen) Krankheit und über die Grenzen der einzelnen Leistungserbringer hinweg koordiniert und auf der Grundlage wissenschaftlich gesicherter aktueller Erkenntnisse (medizinische Evidenz) optimiert werden.“ (30)

2.3 Struktur der DMP

Allen DMP gemeinsam ist der vorgegebene administrative Rahmen. Der Fokus wird dabei auf die Antragstellung zur Zulassung eines neuen DMP, die Evaluation und auf die Vergleichbarkeit der Auswertungen gelegt.

Die Initiative zur Einführung eines DMP geht von den Krankenkassen, bzw. den regionalen Sektionen der Kassen oder von den kassenärztlichen Vereinigungen aus. Diese beantragen die Zulassung beim BVA. Die Koordination, kontinuierliche Betreuung und Erfassung der zur Evaluation notwendigen Daten der teilnehmenden Patienten erfolgt von Vertragsärzten. Die Voraussetzungen zur Teilnahme für die Vertragsärzte unterscheiden sich je nach DMP und Region. Das Spektrum reicht von Hausärzten mit jährlicher Fortbildungspflicht und Minimalvoraussetzungen wie geeichten Blutdruckmessgeräten (83) bis hin zu diabetologisch besonders qualifizierten Ärzten und Schwerpunktpraxen mit Mindestpatientenzahlen und einem eindeutigen diabetologischen Schwerpunkt in Ausbildung und Praxis (82).

Für den Patienten ist die Teilnahme freiwillig. In jeden Fall ist das schriftliche Einverständnis des Patienten zur Teilnahme und zur Erhebung und Auswertung seiner Daten erforderlich. Die Datensammlung zur Evaluation erfolgt verpflichtend auf elektronischem Wege mittels standardisierter Erhebungsbögen.

Die Auswertung wird durch externe Organisationen übernommen, die organisatorisch unabhängig vom Bundesversicherungsamt, den kassenärztlichen Vereinigungen und den Krankenkassen sind.

2.4 Umsetzung der DMP

Die Anzahl der gesetzlich Krankenversicherten, die sich in den DMP eingeschrieben haben, hat sich nach Auskunft der BVA kontinuierlich erhöht (Tabelle 1).

Tabelle 1: Anzahl der GKV-Versicherten im DMP Diabetes mellitus Typ 2 seit Programmbeginn (Quelle: BVA)

Monat	Anzahl
April 2003	0
Juli 2003	17.967
Oktober 2003	42.418
Januar 2004	119.004
April 2004	387.414
Juli 2004	974.063
Oktober 2004	1.133.988
Januar 2005	1.313.460
April 2005	1.466.819
Juli 2005	1.587.047
Oktober 2005	1.700.301
Januar 2006	1.760.022

Für 2007 liegen noch keine Zahlen der BVA vor. Laut dem Zentralinstitut für die kassenärztliche Vereinigung waren im Dezember 2007 2,56 Millionen Typ II Diabetiker und 81.500 Typ I Diabetiker eingeschrieben (6). Damit stellt das DMP-Büro des Zentralinstitutes eine Zunahme der Einschreibungen seit Januar 2006 bis Dezember 2007 um 45,5 % fest, während im Zeitraum von Januar 2005 bis Januar 2006 laut Bundesversicherungsanstalt nur eine Zunahme von 34,0 % erhoben wurde.

2.5 Vorgaben für DMP zum Diabetes mellitus

Die Anforderungen für DMP zum Typ Diabetes mellitus Typ II sind in der Anlage 1 zum Risikostrukturausgleichsverfahren geregelt (9). Zum 1. März 2004 wurde in der neunten Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (101) neben Anpassungen des Maßnahmenkataloges zum Diabetes mellitus Typ II zusätzlich der Diabetes mellitus Typ I für DMP zugelassen. Neben den Unterschieden, die sich aus den speziellen Anforderungen einer DMP für jugendliche Klientengruppen und den Abweichungen in den typischen Verläufen ergeben, gelten für beide Krankheitsbilder grundsätzlich strukturell und inhaltlich ähnliche Vorgaben. Therapieziele der DMP sind die „Erhöhung der Lebenserwartung sowie der Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität“ (10). Die weiteren Therapieziele ergeben sich aus der Ausgangssituation des jeweiligen Patienten. Ist die Diagnose Diabetes mellitus entsprechend den Vorgaben bestätigt worden, soll als erste ärztliche Tätigkeit eine individuelle Risikoabschätzung mit sich daraus ergebender individueller Therapieplanung erfolgen.

Typische Bestandteile der DMP zum Diabetes mellitus Typ I und II sind regelmäßige Erhebungen von:

- relevanten Laborwerten (BZ, HbA1c, Leberparameter)
- Blutdruckwerten
- risikoimmanenten Verhaltensschemata (Rauchen, körperliche Bewegung, Ernährung)
- Hautdefekten (diabetisches Fußsyndrom)
- subjektiv empfundener Lebensqualität

Je nach Symptomatik und Problematik der Ausgangssituation des Patienten und der im Verlauf auftretenden Komplikationen wird ein Katalog von Maßnahmen bei Auftreten von bestimmten Indikatoren vorgegeben. An erster Stelle stehen nichtmedikamentöse Therapiekonzepte, die sich positiv auf die Risikolage auswirken sollen. Ernährungsberatung, Raucherberatung, körperliche Aktivitäten, Stoffwechselführung und Schulungen der Leistungserbringer und der Versicherten (der Patienten) sollen, so weit möglich, zu einer Umsetzung der Therapieziele führen, bei Typ II Diabetikern möglichst ohne medikamentöse Maßnahmen.

Nach Ausschöpfen der nichtmedikamentösen Maßnahmen werden bestimmte Medikamentengruppen als geeignet empfohlen:

- Insulin (Human-Insulin)
- Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid)
- Biguanide (Metformin)

Für die diabetischen Komplikationen Makroangiopathie, Hypertonie, mikrovaskuläre Komplikationen wie diabetische Nephropathie, Retinopathie, Neuropathie und das diabetische Fußsyndrom folgen weitere Maßnahmenkataloge.

Die Hinzuziehung von Fachärzten, die Einweisung in ein Krankenhaus, die Durchführung einer Rehabilitations-Maßnahme und die Durchführung von psychotherapeutischen Maßnahmen werden ebenfalls geregelt. Weiterhin werden Qualitätssicherungsprogramme gefordert.

Bei inadäquatem Verlauf der Behandlung, bei pathologisch veränderten Laborparametern oder risikopotenzierendem Verhalten der Patienten erfolgen also jeweils vorgegebene Interventionen.

Nachvollziehbar werden sollen die Umsetzung und der Erfolg durch das als integraler Bestandteil vorgesehene Dokumentationssystem.

Der Vertragsarzt verpflichtet sich:

- einen ausführlichen Erstbericht
- einen Zwischenbericht für jeweils ein Behandlungsjahr
- einen Abschlussbericht

in standardisierter Form elektronisch zu erheben. (29)

Für die Abgabe der Berichte darf sich der Vertragsarzt bis zu ein Jahr Zeit lassen. Die Berichte werden in geringem Umfang vergütet (14).

Für den Patienten ist die Teilnahme freiwillig. Es wird jedoch die erforderliche Compliance erwartet:

- regelmäßige Arztbesuche (in der Regel quartalsweise)
- Teilnahme an Schulungsmaßnahmen
- Ausfüllen von Evaluationsfragebögen zur Erhebung der subjektiven Lebensqualität (29)

Vorgesehene positive Konsequenz für den kooperierenden Patienten ist die sofortige Einstufung als chronisch Kranker, verbunden mit der Reduzierung der Zuzahlungen für Krankenhausaufenthalte und Arznei- und Hilfsmittel auf maximal 1 Prozent des Jahresbruttoeinkommens. Seit dem 1. April 2007 „müssen die Krankenkassen ihren Versicherten [...] einen Wahltarif anbieten und können diese mit Zuzahlungsnachlässen oder Prämien verbinden.“ (27)

2.6 Evaluation der DMP

Der Nachweis der durchgeführten Maßnahmen und die Dokumentation des Krankheitsverlaufs des teilnehmenden Diabetikers erfolgt durch einen Vertragsarzt. Die anfänglichen Fehler in der Datensammlung durch unübersichtliche Formulare und die Pflicht zur Patientenunterschrift auch bei jeder Fehlerkorrektur als bürokratische Hürde wurden durch die Einführung von am PC ausfüllbaren elektronischen Formularen bewältigt. Zwischen Erhebungszeitpunkt und Abgabe der Berichte besteht eine Karenzzeit von einem Jahr.

Erhoben werden diverse Unterpunkte zu durchgeführten Maßnahmen, Laborparametern, Folgeuntersuchungen und dem klinischen Befund der involvierten Patienten.

Auch die Patienten erhalten Fragebögen, hier zur Erfassung der subjektiv wahrgenommenen Lebensqualität. Die Mitarbeit der Patienten zur Evaluation der DMP geschieht auf rein freiwilliger Basis ohne pekuniäre Anreize oder implementierte Sanktionen.

Für die vorgesehene Auswertung von unabhängigen Instituten sind folgende Regelungen festgelegt worden:

„Für die Allgemeinen Ortskrankenkassen (AOK), die See-Krankenkasse und die Deutsche Rentenversicherung Knappschaft-Bahn-See als Träger der knappschaftlichen Krankenversicherung führt das Institut für angewandte Sozialwissenschaft (in-fas), Bonn, in Zusammenarbeit mit der Prognos AG, Düsseldorf, und dem Wissenschaftlichen Institut der Ärzte Deutschlands (WIAD), Bonn, die Evaluation der DMP durch, für die Betriebs- und Innungskranken- sowie die Ersatzkassen erfolgt sie durch die Medical Netcare GmbH (MNC), Münster.“ (30)

3 Diabetes mellitus

3.1 Definition des Diabetes mellitus

Nach der World Health Organization (WHO) ist Diabetes eine chronische Erkrankung, die auftritt, wenn die Bauchspeicheldrüse nicht genügend Insulin produziert oder alternativ, wenn der Körper das produzierte Insulin nicht effektiv nutzen kann (137).

In den deutschen DMP folgt man der Definition der WHO, unterteilt allerdings entsprechend der Aufteilung der DMP direkt in Typ I und Typ II.

„Als Diabetes mellitus Typ 1 wird die Form des Diabetes bezeichnet, die durch absoluten Insulinmangel auf Grund einer sukzessiven Zerstörung der Betazellen in der Regel im Rahmen eines Autoimmun-Geschehens entsteht.“ (137)

„Als Diabetes mellitus Typ 2 wird die Form des Diabetes bezeichnet, die durch relativen Insulinmangel auf Grund einer Störung der Insulinsekretion entsteht und in der Regel mit Insulinmangel einhergeht.“ (9)

3.2 Epidemiologie des Diabetes mellitus

Die Bedeutung von Diabetes mellitus für den Gesundheitsstatus in Deutschland und weltweit ergibt sich sowohl aus den absoluten Fallzahlen, als auch aus der Prävalenz des Krankheitsbildes. Im Jahr 2000 wurde eine Gesamtprävalenz von 6,91 % in der Bundesrepublik Deutschland erhoben und über 171 Millionen Erkrankte weltweit geschätzt (137). Das entspricht etwa 5,7 Millionen Diabetikern in Deutschland. Aufgrund der Zeit zwischen dem Beginn des Diabetes und der Diagnosestellung, die auf 5 -8 Jahre geschätzt wird, kann man von einer erheblichen Dunkelziffer ausgehen.

Im Vergleich zu den Erhebungen von Hauner 1993 (55) des Diabetes-Registers der ehemaligen deutschen demokratischen Republik (DDR) und einer Dortmunder Kran-

kenkasse 1992 (56), die eine Diabetes-Prävalenzrate von 4,4 bis 4,8 % in den analysierten Kohorten ergaben, ist eine deutliche Steigerung der Prävalenz der Neuerkrankungen festzuhalten. Die in einer Stichprobe Dortmunder AOK-Versicherter 1994 von Hauner (54) bestimmten 5,68 % Prävalenz für Diabetes bilden die Verhältnisse der unterschiedlichen Risikostrukturen bei den gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland ab und stellen keinen Widerspruch zu den Ergebnissen aus dem Diabetes-Register der DDR und der ersten Untersuchung des Patientengutes einer Dortmunder Krankenkasse dar. Bei der Stoffwechselerkrankung Diabetes erklären die langjährig divergierenden Sozialstrukturen mit dem entsprechenden abweichenden Lebensumständen die Unterschiede. Auch hier ist eine Zunahme der Neuerkrankungen festzuhalten.

Die demographische Entwicklung in Deutschland lässt allein durch die Zunahme des Anteils älterer Menschen an der Gesamtbevölkerung eine weitere Erhöhung der Prävalenz erwarten (57). Jeder Fortschritt bei der Prävention und Prophylaxe anderer systemischer Erkrankungen mit den damit verbundenen Auswirkungen auf die Lebenserwartung wird diese Tendenz verstärken.

Innerhalb der nächsten drei Jahrzehnte (2000 bis 2030) rechnet die WHO mit einem Anstieg der Diabetes-Prävalenz weltweit von 2,8 % auf 4,4 % (136). In absoluten Zahlen bedeutet das eine Verdoppelung auf 366 Millionen betroffener Patienten (57). Der typische langjährige Verlauf ohne ausgeprägte Symptomatik lässt einen hohen Anteil nicht erfasster Menschen mit manifestem Diabetes mellitus erwarten, die von keiner Statistik erfasst werden. Für Deutschland wird eine Diabetes mellitus – Prävalenzsteigerung auf 11,9 % erwartet (63).

3.3 Klassifikation und Pathogenese des Diabetes mellitus

Die Einteilung des Diabetes mellitus erfolgt hier nach der klassischen Aufteilung in den idiopathischen Typ I und Typ II Diabetes. Eine weitere Unterteilung der Typen des Diabetes mellitus nach Verlauf und Ursachen erfolgt im Rahmen dieser Arbeit nicht, um die Vergleichbarkeit zur Einordnung der DMP zu gewährleisten. Weitere Typen werden kurz vorgestellt und in der DMP-Klassifikation verortet.

3.4 Diabetes mellitus Typ I

Mit einem Anteil von unter 5 % sind Typ I Diabetiker im Vergleich zu den skandinavischen Ländern in Deutschland eher unterrepräsentiert (133). In der Regel manifestiert sich der Typ I vor dem 40. Lebensjahr. Maßgeblich für die Einstufung als Typ I ist der absolute Insulinmangel durch weitgehend selektive Beta-Zelldestruktion des Pankreas in Form einer chronisch-progressiven Entzündung der Langerhansschen Inseln (77). Erst nach Verlust von 80-90 % der Zellmasse manifestiert sich die destruierende Entzündung als akuter Insulinmangel. Der Beginn der Entzündung erfolgt bereits in den ersten Lebensjahren, teilweise kurz nach der Geburt (114).

Typ I Diabetes entsteht ausschließlich bei diabetischer Disposition mit verschiedenen Parametern der HLA-Region auf Chromosom 6 und weiterer noch nicht identifizierter auf anderen Chromosomen verorteten prädisponierenden Genen (96). Die Verteilung der den Typ I begünstigenden Gene auf mehrere Chromosomen und die weite Verbreitung der Merkmale in der Bevölkerung lassen eine genetische Risikoabschätzung als wenig nützlich erscheinen.

Nur wenn beide Elternteile Diabetiker sind oder bei eineiigen Zwillingen erreicht das Erkrankungsrisiko für die Kinder bzw. des anderen Zwillings 30-40 % (35).

Die Pathogenese des Diabetes mellitus Typ I ist noch nicht geklärt. Die lange Zeitspanne zwischen dem Beginn der entzündlichen Prozesse im Pankreas und dem klinischen Auftreten von Symptomen erschwert die Analyse, die teilweise erst Jahrzehnte nach der Auslösung der Entzündung stattfinden kann. Diabetes mellitus als Autoimmunerkrankung kann nicht sicher bestätigt werden.

Destruktive Autoimmunprozesse sind allerdings definitiv maßgeblich am Krankheitsprozess beteiligt. Belegt wird dies durch den verlangsamen Effekt von immunsuppressiven Medikamenten auf die Zerstörung der Beta-Zellen und der Dämpfung einer erneuten Manifestation der Insulitis bei Transplantation von syngenen (genetisch identischen) Pankreasgewebe (78).

Beobachtete Korrelationen ohne bewiesenen Kausalzusammenhang lassen multifaktorielle Umweltfaktoren als Ursachenkomplex vermuten, insbesondere

aufgrund regional ausgeprägter Abweichungen, die nicht deckungsgleich mit der genetischen Diversifikation vorliegen (66).

3.5 Diabetes mellitus Typ II

Der als Typ II bezeichnete Diabetes mellitus präsentiert sich als heterogenes und komplexes Krankheitssyndrom. Es existieren mindestens drei verschiedene wesentliche Defekte in der für die Glukosehomöostase benötigten Schlüsselfunktionen, die zudem in verschiedenen Organsystemen auftreten. Bei vollständig ausgeprägten Typ II Diabetikern (28, 423ff) ist:

1. die Insulinsekretion verändert (abnorm)
2. die Stimulationsfähigkeit des Insulins zur Aufnahme von Glukose in die Gewebe reduziert (Insulin-Resistenz)
3. die hepatische Glukoseproduktion gesteigert oder schwerer zu hemmen.

Das duale System der Hormone Insulin und Glukagon versagt beim Diabetes mellitus in seiner Aufgabe, die Glukosehomöostase in sehr engen physiologischen Grenzen zu halten. Da alle Körperzellen, der gesamte Transport- und Energiehaushalt des Körpers und eine Vielzahl weiterer Substanzen vom Insulin beeinflusst werden, erklären sich die Schwierigkeiten, eine eindeutige Pathogenese und Pathophysiologie zu formulieren.

Untersucht werden insbesondere die Wechselwirkungen mit dem Enzym Glukokinase als eigentlichen Glukose-Sensor, den zellspezifischen Glukose-Transportern GLUT 1 bis 5 (44), den SNARE-Rezeptorproteinen (53), die gestörte Konversion von Proinsulinen zu Insulin (139), die Amyloidgenese (65) und der Leptinhaushalt (32).

Entsprechend des komplexen pathophysiologischen Konglomerats an beteiligten Substanzen und Stoffwechselforgängen wird bisher die Festlegung von Ursachen bzw. Risikofaktoren für Diabetes mellitus Typ II vorwiegend epidemiologisch angelegt.

Häufig assoziiert sind Adipositas, Hypertonie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie und auch die zumindest passager mit Adipositas korrelierte Hyperproinsulinämie und auf vererbten Defekten beruhende Insulinresistenz (28, 423-443) (19). Dementsprechend muss man psychosoziale Faktoren wie die Art der Ernährung, Bewegungsmangel und psychosozialen Stress bei der Risikoeinstufung mitberücksichtigen.

3.6 Diabetes mellitus – weitere Typen

Die in den deutschen DMP berücksichtigten Diabetes mellitus Typen I und II bilden nicht alle Ausprägungen des Diabetes nach Entstehung und Ursache ab.

Für diese Arbeit nicht relevant ist die Einstufung als Gestationsdiabetes. Ein sich als passager auftretende Glukosetoleranzstörung während der Schwangerschaft manifestierender Gestationsdiabetes mit Normalisierung des Blutzuckertagesprofils nach der Entbindung erfüllt nicht das Anforderungsprofil für die auszuwählenden Probanden. Die Formen des Gestationsdiabetes, die nach der Entbindung fortbestehen, lassen sich als bis zur Schwangerschaft nicht entdeckter oder bisher noch asymptomatisch präsentierender Diabetes mellitus Typ I oder II einstufen (15).

Von den auch als Typ 3 bezeichneten Diabetes nach Pankreatitis und nach Pankreatektomie (34) (25), bei hereditärer, als angeborener Erberkrankung oder sekundärer, bei Leberzirrhose auftretender Hämochromatose (108) sowie endokrinologische Formen bei Akromegalie, Morbus Addison, Hyperthyreose oder medikamentös bedingten Formen wie dem Cushing-Syndrom werden in der DMP- Terminologie dem Therapie- und Organisationskonzept den Typ I – Diabetiker zugeordnet.

Das bei Hämochromatose mögliche Nierenversagen aufgrund der schädigenden Wirkung der erhöhten Ferritin-Ausscheidung über die Niere (58) lässt eine Differenzierung zur diabetischen Nephropathie nicht zu und stellt daher ein Ausschlusskriterium für das Konzept der hier durchgeführten Erhebung dar.

3.7 Symptomatik des Diabetes mellitus

Verzichtet man auf eine Differenzierung in Verlaufsgeschwindigkeit, Ausprägung und Wahrscheinlichkeit des Auftretens, gleichen sich der Diabetes mellitus Typ I und II in ihrer Symptomatik.

Obwohl in der Regel beim Typ I ein absoluter und beim Typ II ein relativer Insulinmangel vorliegt, gleichen sich die Symptomatik durch das aufgrund der resultierenden Hyperglykämie auftretende osmotische Ungleichgewicht. Differenzieren lassen sich die systemischen Auswirkungen durch die Zuordnung zu Stoffwechselbereichen, die allerdings in der Klinik nie getrennt und eindeutig unterscheidbar auftreten. (28)

Die Störung des Kohlenhydratstoffwechsels führt durch die hyperglykämisch-osmotische Diurese zu Polyurie bis zu 10 Litern täglich und zur Polydipsie. Die damit einhergehende Veränderung des osmotischen Gradienten kann zu Visus-Störungen führen. Die Elektrolytstörungen und der Flüssigkeitsverlust können sich in Muskelkrämpfen und Kreislaufstörungen äußern.

Der beeinträchtigte Lipidstoffwechsel ruft durch häufig auftretende Lipidmobilisation, verbunden mit einer Hyperlipoproteinämie, eine Lipolyse und damit eine Ketose und Ketoazidose hervor. Klinisch äußert sich die Störung als Übelkeit und Erbrechen und kann zum akuten Gewichtsverlust führen. Die Beschwerden können sich bis zur Einstufung als akutes Abdomen oder als Pseudoperitonitis steigern.

Der gestörte Proteinstoffwechsel lässt durch das Übergewicht der Proteolyse über die Proteinsynthese eine Katabolie entstehen. Klinisch führt die Proteolyse zu Muskelschwäche, einen Leistungsknick, allgemeine Abgeschlagenheit, einer Suppression des Immunsystems, die sich in einer Infekthäufung und vermehrten Hautinfektionen zeigt, Pruritus und Infertilität. In der Vor-Insulin-Ära führten bereits die Stoffwechselstörungen ohne Auftreten von Spätkomplikationen zu einem fortschreitenden und letztendlich letalen Verlust an Eiweiß- und Muskelsubstanz der betroffenen Menschen.

Bei den Akutkomplikationen des Diabetes mellitus waren bis 1922 nur die schweren Hyperglykämien (Blutglukosewerte über 300 mg%) mit der schwerwiegendsten Form als Coma diabeticum relevant, die unweigerliche Todesursache für alle Menschen mit Typ I, aber auch für viele Typ II – Diabetiker (74). Der kontinuierliche Verlauf ohne sprunghaftes Auftreten von Krisen lässt bereits in einem sehr frühen Stadium die Hyperglykämie erkennen. Die Symptomatik entwickelt sich regelhaft in folgender Reihenfolge (28):

- „Polyurie, Durst
- Schwäche, Adynamie, Müdigkeit
- Azeton-Foetor ex ore
- Inappetenz, Übelkeit, Erbrechen
- große Kussmaulsche Atmung
- Austrocknung, Exikose
- Benommenheit, Sehstörungen, Eintrübung, Präkoma, Koma.“

Ein Coma Diabeticum tritt mittlerweile in Deutschland nur in wenigen Ausnahmefällen auf. Dazu tragen zu einem großen Teil die Betroffenen selbst bei, bei denen die Symptomatik durch Schulungen bekannt ist und die selbst beim Arzt vorstellig werden.

Erst durch die Behandlungsmöglichkeiten des 20. Jahrhunderts ist die Hypoglykämie zur häufigsten Nebenwirkung des Diabetes mellitus geworden (99) (100). Als wichtigste Nebenwirkung der Anwendung oraler Antidiabetika und subcutan verabreichter Insuline erlebt sie jeder Diabetiker ein- bis zweimal pro Woche. Bei der medikamentösen Einstellung eines Diabetikers sollen in der Regel Blutglukosewerte von 60 mg% nicht unterschritten werden. Von leichten Hypoglykämien spricht man, wenn die orale Zufuhr von Kohlenhydraten noch möglich und ausreichend ist. Schwere Hyperglykämien werden an den Kriterien Koma, Krampfanfall, i.v.-Gabe von Glukose oder von Glukagon-Injektion definiert und betreffen jährlich ca. 10 % der Diabetiker mit Insulintherapie (126).

Die Gefährlichkeit der Hypoglykämie ergibt sich aus ihrem plötzlichen Auftreten und dem sehr individuellen Symptomkomplex, der sich zudem im Verlauf der Krankheitsgeschichte verändern kann. Die Auslöseschwelle für Symptome einer Hypoglykämie

liegt zwischen 30 mg% und 100 mg% des Blutglukosespiegels. Die Symptomatik ergibt sich aus den hormonellen Regulationsprozessen zur Abwendung der Hypoglykämie und der zerebralen Hypoglykosierung. Schwitzen, Zitterigkeit, Unruhe, Hungergefühl, Schwächegefühl, Herzklopfen, Sehstörungen und ein taubes Gefühl in den Extremitäten ermöglichen Diabetikern die Selbstdiagnose einer Hypoglykämie. Für die Umgebung sind Blässe, Schwitzen, Gangunsicherheiten und auffällige Verhaltensänderungen von Apathie bis zur Aggressivität wahrnehmbar. Die plötzliche Unterbrechung jeglicher Tätigkeit, die Gefahr eines Sturzes oder eines Unfalls bei Maschinen- oder Fahrzeugnutzung sorgen für eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität und des Spektrums an beruflichen und privaten Aktivitäten. Bei langer Krankheitsdauer wird die Wahrnehmung der Warnsymptome beeinträchtigt, kognitive Störungen und neuronale Ausfälle treten bei bis zu 30 % der Typ I Diabetiker als erste Anzeichen einer Hypoglykämie auf (100).

Gesondert zu betrachten sind die Auswirkungen der Langzeitkomplikationen des Diabetes mellitus, die bei ihrem Auftreten neben den akuten und potentiell lebensbedrohlichen hypo- und hyperglykämischen Ereignissen entscheidend das Krankheitserleben und die Morbidität prägen:

3.8 Langzeitkomplikationen des Diabetes mellitus

Durch die Entwicklung der medikamentösen Diabetestherapien nimmt die Bedeutung der hypo- und hyperglykämischen Akutereignisse und der Zellmassenverluste für die Lebenserwartung und Gesamtprognose beim Diabetes mellitus ab. Entscheidend für die Mortalität und Lebensqualität sind die schwerwiegenden Langzeitkomplikationen des Diabetes mellitus.

Entsprechend der ubiquitär tangierten Stoffwechselprozesse lässt sich die Entstehung der negativen Langzeitauswirkungen nicht auf eine Ursache reduzieren.

Als entscheidende Faktoren für Organschädigungen bei Diabetikern sind folgende Mechanismen anerkannt (47):

- die nicht enzymatische Protein-Glykolisierung (advanced-glycation endproducts)
- die Bildung reaktiver O_2 -Verbindungen (vermehrte Lipidoxidation)
- vermehrte Sorbit-Generation mit eingeschränkter zellulärer Inosit-Aufnahme
- Störungen der Basalmembran (funktionell) und Mesangiumverbreiterung durch vermehrte Zytokin und Mitogenbildung.
- vermehrte Bildung freier Radikale, unter anderem mit reaktiver Basalmembranverdickung

Klinisch manifestieren sich die pathogenen Mechanismen als unspezifische Makroangiopathien und diabetesspezifische Mikroangiopathien.

Makroangiopathien

Die Makroangiopathien bei Diabetikern lassen sich pathogenetisch nicht von der Arteriosklerose bei Nichtdiabetikern abgrenzen. Allerdings tritt der „diabetische Prozess [...] häufiger, schwerer und eher diffus in Erscheinung.“ (47, S. 69). Bereits bei Diagnosestellung sind bei 50 % der Typ 2 Diabetiker arteriosklerotische Veränderungen vorhanden, besonders der kleinen und mittleren Gefäße (131).

Zu den vorwiegend den Makroangiopathien zuzuordnenden Spätkomplikationen zählen die koronare Herzkrankheit, die arterielle Verschlusskrankheit, die zerebrovaskuläre Insuffizienz, die Carotis-Stenose, die Nierenarterien-Stenose und die Aortensklerose. Frauen mit Diabetes haben das 6-7 fache Risiko, Männer mit Diabetes das 2-4 fache Risiko im Vergleich zu nicht an Diabetes erkrankten Menschen, als Folge eines koronaren Ereignisses zu versterben (24).

Mikroangiopathien

Die Hyperglykämie, auch bei persistierendem Auftreten, ist als unmittelbare Ursache der Mikroangiopathie dank den Ergebnissen der vorzeitig abgebrochenen US-amerikanischen DCCT-Studie als kausal anerkannt (126). Das Auftreten von charakteristischen histomorphologischen Veränderungen in der Retina, den Nierenglomerula und dem neuronalen Gewebe wird auch als Triopathie bezeichnet (28, S. 264).

Die Anatomie dieser drei Gewebe lassen die Endothelläsion, die sekundäre Permeabilitäts-erhöhung und die Verdickung der Basalmembranen früher als bei anderen

Gewebe auftreten. Zu den Mikroangiopathien gehören daher die diabetischen Retinopathien, Neuropathien und Nephropathien. Die koronare Herzkrankheit wird durch mikroangiopathische Effekte verstärkt.

Diabetische Retinopathie

In Deutschland ist die diabetische Retinopathie die wichtigste Ursache für Erblindungen bei unter 65-jährigen (81). Dabei sind nur die gesetzlich Erblindeten erfasst, die entweder vollständig erblindet oder nur noch 1/50 der normalen Sehstärke erreichen. Nicht erfasst werden Diabetiker, die nicht mehr lesen oder ein Fahrzeug führen können.

Zu unterscheiden sind proliferative und nicht-proliferative Formen (42). Bei den nicht-proliferativen Formen bestehen Gefäßveränderungen nur auf Netzhautniveau, die proliferativen Formen sind durch das Einsprossen von Gefäßproliferationen in den Glaskörper gekennzeichnet. Die proliferativen Vitreoretinopathien können auch aus den schweren Formen der nicht-proliferativen Retinopathien hervorgehen.

Weitere diabetisch indizierte Augenerkrankungen sind die okulären Spätkomplikationen an den Adnexen des Auges und die fokalen, diffusen und ischämischen Makulopathien (43).

Diabetische Neuropathie

Typisch für diabetische Neuropathien sind mehrere gleichzeitig vorliegende Schädigungen der Axone und Markscheiden peripherer Nerven (117). Epidemiologisch sind je nach Einstufung 6 bis 60% aller Diabetiker symptomatisch, messtechnisch 100% betroffen (28, S. 593). Die Variantenbreite an neuropathischen Symptomen lässt sich bisher auch in Tierversuchen nicht monokausal abbilden (138).

Die klinischen Manifestationsformen der diabetischen Neuropathie lassen sich in symmetrische Polyneuropathien und fokale und multifokale Neuropathien diversifizieren (127). Die symmetrischen Polyneuropathien lassen sich weiter in sensible oder sensomotorische und autonome Erscheinungsformen unterscheiden. Der mit 80% größte Anteil der symmetrischen Polyneuropathien stellt sich als sensomotorischer Typ dar. Distal an den unteren Extremitäten beginnend, werden die sensiblen Stö-

rungen im Verlauf durch Reflexabschwächungen und motorische Einschränkungen ergänzt. Typisch ist eine Fußheberschwäche als erstes motorisches Symptom. Schwerwiegend sind autonome Neuropathien, die sich als Hypertonie, Veränderungen im EKG, Ruhetachykardie (94), orthostatische Hypotonie, Ösophagus-, Magen- und Dünn-/Dickdarmmotilitätsstörungen (110) zeigen können.

Fokale und multifokale Neuropathien können bei den Hirnnerven, dem Körperstamm, den Extremitäten und proximal motorisch auftreten und auch als Mononeuropathien. Im Gegensatz zu anderen Langzeitkomplikationen betreffen sie fast ausschließlich Diabetiker, die das 50. Lebensjahr überschritten haben und erreichen nur einen Anteil von 5% der gesamten Neuropathien (41).

Der diabetische Fuß

Mehr als 70% aller Amputationen der unteren Extremitäten in Deutschland erfolgen bei Diabetikern (128). Die Kategorie diabetischer Fuß bildet drei Formen des diabetischen Fußsyndroms ab:

- „der neuropathisch-infizierte Fuß;
- der makroangiopathisch-ischämische Fuß;
- der neuropathisch-ischämische Fuß.“ (28, S. 615)

Trotz der St. Vincent Deklaration geforderten 50 %igen Senkung der Amputationsrate (39) zeigt eine bayerische Studie, die den Zeitraum von 1990 bis 1995 analysiert, eine Zunahme der Amputationen zumindest in einem deutschen Flächenstaat (123).

Das Auftreten des diabetischen Fußsyndroms wird neben dem Alter, der Diabetesdauer und dem sozialen Status von der Qualität der Diabetes-Einstellung und der Patientenschulung abhängig eingestuft (93). Erschwert werden die rechtzeitige Diagnose und der frühe Therapiebeginn durch häufig gegebene Schmerzlosigkeit durch eine mitursächliche oder gleichzeitig vorliegende Neuropathie.

Diabetische Nephropathie

Die diabetische Nephropathie ist Hauptgegenstand dieser Arbeit und wird im Anschluss in einem eigenen Kapitel ausführlich dargestellt.

Weitere Langzeitwirkungen

Die Langzeitkomplikationen von Diabetes mellitus lassen sich nicht isoliert betrachten, da die veränderte Stoffwechsellage mit Auswirkungen bei den meisten anderen pathophysiologischen Geschehen vergesellschaftet werden kann. Alle Langzeitkomplikationen lassen sich zudem weiter nach Pathogenese, Verlauf und Prognose differenzieren. Eine klare Gewichtung von diabetischem und nichtdiabetischem Anteil am Krankheitsbild ist nur in wenigen Fällen möglich. In der Regel lässt sich nur eine statistische Tendenz attestieren.

Die schlechtere Regenerationsfähigkeit, der geminderte Ernährungszustand der einzelnen Zellen, die Autoimmuneffekte (bei Typ I) und nicht zuletzt die Suppression des Immunsystems vermindern die Fähigkeit zur Selbstheilung und zur Bekämpfung von Infektionen und wirken sich so bei jeder Infektionserkrankung, bei jedem tumorösen Geschehen und bei chirurgischen Maßnahmen und Operationen aus.

Auf psychosozialer Ebene lässt sich eine dreifach erhöhte Prävalenz für Depressionen in Relation zu nicht an Diabetes erkrankten Bevölkerungsgruppen belegen (45). Es lässt sich zwischen Hyperglykämie-assoziierten Beschwerden und Stimmungsveränderungen, hormonellen Dysregulation und exogen induzierten Depressionen aufgrund der reduzierten Lebensqualität oder dem repressiven Einfluss der Langzeitorgankomplikationen unterscheiden.

Da jeder Diabetiker durch seine Compliance bei der medikamentösen Therapie, der täglichen Gestaltung seiner Ernährung und der frühzeitigen Selbstdiagnose von Komplikationen den Erfolg jeder Therapie maßgeblich fördern, aber auch gefährden kann, sind Maßnahmen im Bereich von Schulungen, psychosozialer Betreuung und die Aktivierung des persönlichen Umfeldes unverzichtbar.

3.9 Erstdiagnose des Diabetes mellitus

Für die Erhebung der Effektivität der deutschen DMP in Relation zu nicht vom DMP teilnehmenden Patienten mit Diabetes mellitus sind im Rahmen der hier durchgeführten Untersuchung allein die Vorgaben in den DMP entscheidend. Nur so lässt sich eine Vergleichbarkeit zu den an DMP teilnehmenden Patienten herstellen.

Diabetes mellitus Typ I nach DMP (80):

„Die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 1 gilt als gestellt, wenn die folgenden Kriterien bei Aufnahme in das DMP erfüllt sind, oder sich aus der Vorgeschichte des Patienten ergeben:

- Nachweis typischer Symptome des Diabetes mellitus (z. B. Polyurie, Polydipsie, ungewollter Gewichtsverlust) und/oder einer Ketose/Ketoazidose und
- Nüchtern-Glukose vorrangig im Plasma (i. P) $\geq 7,0$ mmol / l (≥ 126 mg /dl) oder Nicht-Nüchtern-Glukose i. P. $\geq 11,1$ mmol / l (≥ 200 mg /dl) und
- Ggf. laborchemische Hinweise für einen absoluten Insulinmangel (z.B. Nachweis von Ketonkörpern im Blut und/oder Urin mit und ohne Azidose).“

Diabetes mellitus Typ II nach DMP (9):

„Die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 1 gilt als gestellt, wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Nachweis typischer Symptome des Diabetes mellitus (z. B. Polyurie, Polydipsie, ansonsten unerklärlicher Gewichtsverlust) und

- Nüchtern-Glukose vorrangig im Plasma (i. P.) $\geq 7,0$ mmol / l (≥ 126 mg / dl) oder Nicht-Nüchtern-Glukose i. P. $\geq 11,1$ mmol / l (≥ 200 mg / dl)

Bei Abwesenheit diabetischer Symptome:

Die Diagnose eines Diabetes mellitus wird, unabhängig von Alter und Geschlecht, durch Messung mehrfach erhöhter Nüchtern-Blutzuckerwerte an mindestens zwei verschiedenen Tagen gestellt.

- Mindestens zweimaliger Nachweis von Nüchtern-Glukose i. P. $\geq 7,0$ mmol / l (≥ 126 mg / dl) oder
- Mindestens zweimaliger Nachweis Nicht-Nüchtern-Glukose i. P. $\geq 11,1$ mmol / l (≥ 200 mg / dl) oder
- Nachweis von Glukose i. P. $\geq 11,1$ mmol / l (≥ 200 mg / dl) / 2 Stunden nach oraler Glukosebelastung (75g Glukose)“

Alle in dieser Untersuchung ausgewählten Probanden lassen sich eindeutig nach den Kriterien der DMP als diagnostizierte Diabetiker einstufen. Aufgrund der Fokussierung auf die schwerwiegende Langzeitkomplikation Nephropathie werden nur Diabetiker mit langjähriger Krankheitsgeschichte untersucht, bei denen sich bereits ein Zeitfenster für diabetische Spät komplikationen geöffnet hat.

4 Diabetische Nephropathie

Die Niere ist das wichtigste Organ zur Regulation des Wasser- und Elektrolythaushaltes, des Säure-Basen-Haushaltes und zur Ausscheidung von Stoffwechselprodukten und Fremdstoffen. Über Bildung von Hormonen beeinflusst die Niere nicht nur den Mineralhaushalt (Calcitriol), sondern auch die Blutdruckregulation (Renin- Angiotensin- Aldosteron- System).

Dabei stellen die etwa 1 Million Nephrone je Niere die funktionellen Einheiten der Niere dar. Sie bestehen aus dem Glomerulum, dem sich in der Gefäßgabel zwischen Vas afferens und Vas efferens die Pars recta distalis des Nierentubulus unmittelbar anlegt und dort die Macula densa bildet, der Bowman'schen Kapsel, dem in ihr gelagerten glomerulären Kapillarkonvolut sowie dem Tubulussystem, welches in vier Abschnitte unterteilt werden kann:

- proximaler Tubulus (proximales Konvolut und gerader Teil des proximalen Tubulus): Hier werden etwa 60% des filtrierte Natrium, Chlorid und Wassers sowie Glukose und Aminosäuren fast komplett rückresorbiert.
- Henle'sche Schleife (absteigender Schenkel, Überleitungsstück, sowie dünner und dicker aufsteigender Schenkel): Die in den Henle'schen Schleifen vereinigten Tubulusabschnitte agieren funktionell zusammen und wirken bei der Harnkonzentrierung bzw. -verdünnung mit. Im dicken aufsteigenden Schenkel werden etwa 20-30% des filtrierte Natrium und Chlorid rückresorbiert.
- Macula densa: Am Ende des dicken aufsteigenden Schenkels findet sich die Macula densa. Diese tritt in physischen Kontakt mit dem vaskulären Pol desselben Nephrons und ist durch das tubuloglomeruläre Feedback-System (TGF) an der Regulation der glomerulären Filtrationsrate desselben Nephrons beteiligt. Der TGF ist von besonderer Bedeutung für die untersuchte Thematik und wird deshalb weiter unten genauer dargestellt.
- distaler Tubulus und Verbindungstubulus (distales Konvolut): In diesen Abschnitten werden etwa 10-20% des filtrierte Natrium und Chlorid rückresorbiert sowie Kalium sezerniert. Hormonell wird die Salzreabsorption und Kaliumsekretion durch Aldosteron reguliert.

An das distale Konvolut schließt sich das Sammelrohr an, welches in das Nierenbecken führt. In den Sammelrohren erfolgt unter dem stimulierenden Einfluss des antidiuretischen Hormons (ADH) die Resorption von Wasser und damit die endgültige Konzentrierung des Harns.

4.1 Definition der diabetischen Nephropathie

In den deutschen DMP wird die diabetische Nephropathie nur bezeichnet und nicht definiert (9) (101). Daher bezieht sich diese Arbeit auf die Definition der US-amerikanischen National Kidney Foundation:

„Progressive decline in glomerular filtration rate (GFR) in context of long-standing diabetes, usually accompanied by nephrotic-range proteinuria and other end-organ complications, such as retinopathy.“ (102)

Die Leistungseinschränkungen der Nieren, die durch eine diabetische Nephropathie indiziert werden, lassen sich erst post mortem oder bei Explantation histologisch eindeutig auf diabetische mikroangiopathische bedingte Sklerosierung der Glomeruli zurückführen (103).

Die erweiterte Definition der diabetischen Nephropathie, die durch die erhöhte Infektanfälligkeit bedingte oder aufgrund der bei einer autonomen Polyneuropathie auftretenden Blasenentleerungsstörung auftretende akute und chronische Pyelonephritis und Nierenabzess inkludiert (47, S. 89), wird in dieser Arbeit nur insofern berücksichtigt, dass auch sie zu den Veränderungen der hier betrachteten Laborparametern führen kann.

4.2 Epidemiologie der diabetischen Nephropathie

Bei gegebener Risikoäquivalenz der Typ I und Typ II Diabetiker tritt eine diabetische Neuropathie in Deutschland bei 30 % bis 50 % der Diabetiker auf (137) (8) (134). Für genauere Angaben fehlen aktuelle, repräsentative oder vollständige Erhebungen.

Diabetes mellitus ist mittlerweile zur Hauptursache für Nierenersatztherapien geworden. Der Anteil von 26 % der Menschen mit Diabetes mellitus Typ I und II an Dialyseprogrammen in Nordrheinwestfalen (1997-2003) weicht deutlich von den 36 % in die Dialyse neu eingegliederten Diabetiker im gleichen Zeitraum ab (90). Hier ist allerdings keine eindeutige Aussage über die Zunahme von Neuerkrankungen möglich, da Diabetiker unter Dialyse eine geringere Lebenserwartung haben als Nichtdiabetiker (26). Bundesweit in Deutschland wurde ein Anteil der Diabetiker von 42 % unter den neu dialysepflichtig gewordenen Patienten ermittelt (129). Trotz der langen Diabetesdauer bis zum Auftreten ist die diabetische Neuropathie (mit vergesellschafteten koronaren Störungen) die häufigste Todesursache für Typ I Diabetiker (33) (105).

Die diabetische Nephropathie ist als ausgesprochene Spätkomplikation zu bezeichnen. In 1990 ermittelten Durchschnittswerten beginnt die Dialysepflichtigkeit bei Typ I Diabetikern nach 22 Jahren mit einem mittleren Alter von 46,9 Jahren. Bei Typ II Diabetikern ist zwar das mittlere Alter mit 65,1 Jahren, durch den wesentlich späteren Diabeteseintritt ist die diabetische Krankheitsdauer allerdings auf 12 Jahre reduziert (85).

4.3 Stadien der diabetischen Nephropathie

Die von Mogensen 1984 eingeführte Einteilung in 5 Stadien bei der diabetischen Nephropathie anhand der Albuminwerte und der Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) findet aufgrund der fehlenden Relevanz für Prognose und Therapie in der klinischen Praxis keine Berücksichtigung.

Die neuere Einteilung in 3 Stadien nach Kemmer und Sawicki in drei Stadien unter Berücksichtigung der Einschränkung der Nierenfunktion ist für die Therapieplanung

und Prognose sinnvoller (70). Für die Einstufung, ob überhaupt eine Nephropathie vorliegt, genügt die an Mogensen angelehnte vereinfachte Unterscheidung von 2 Stadien (70):

Stadium 1 - beginnende diabetische Nephropathie:

Mehrfacher Nachweis einer Mikroalbuminurie (30-300 mg / 24h) im 24h Urin, GFR meist normal oder sogar erhöht, Blutdruck häufig noch normal.

Stadium 2 - manifeste diabetische Nephropathie:

Makroalbuminurie (>300 mg/24h), GFR noch normal oder schon erniedrigt, häufig prätibiale Ödeme, fast immer arterielle Hypertonie.

4.4 Pathogenese der diabetischen Nephropathie

Für die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie kann ebenfalls von einem multikausalen Geschehen ausgegangen werden. Geklärt sind bisher allerdings erst einzelne Aspekte, die jeweils einen Teil der Pathogenese erklären, ohne sie vollständig abbilden zu können.

Glomeruläre Veränderungen allein genügen nicht. Ein Co-Faktor ist die Entstehung einer tubulointerstitiellen Fibrose, resultierend aus einer kortiko-interstiellen Entzündung (21) (92). Ausgelöst wird eine kortiko-interstielle Entzündung durch eine glomeruläre Hyperfiltration von Proteinen und Wachstumsfaktoren aus der proximaltubulären Flüssigkeit, die bei Diabetikern insbesondere bei ungünstiger Stoffwechsellage zu beobachten ist (1) (2).

Es werden in der Diskussion der Pathogenese 2 Gruppen von Mechanismen unterschieden, die zur initialen glomerulären Hyperfiltration von Proteinen führen: Die metabolischen Faktoren und die hämodynamischen Faktoren.

Als wichtiger metabolischer Faktor wird die Eigenschaft von Glukose gewertet, mit freien Aminogruppen nichtenzymatisch zu „advanced glycation end products“ (AGE) zu reagieren, die aufgrund der negativen Auswirkungen als Glukotoxizität bezeichnet wird. Die Auswirkungen sind Quervernetzungen einzelner Peptidketten, Strukturveränderungen und Funktionsverluste der extrazellulären Matrix (97). Ein weiterer me-

tabolischer Effekt einer Hyperglykämie ist eine mögliche gestörte Endothelzellfunktion, wobei die Albuminurie als messbare renale Manifestation einer generalisierten endothelialen Schrankenstörung vermutet wird (37).

Die hämodynamischen Faktoren, die zur Nephropathie führen, erklären sich aus einer Erhöhung des intraglomerulären Drucks. Beim Diabetes kommt es zu einer Senkung des präglomerulären Gefäßwiderstandes, verbunden mit einer Vasodilatation der Gefäße, die schon einen geringen Hypertonus destruierend auf die Glomeruli wirken lässt. Ein für Nicht-Diabetiker normativer Blutdruck äußert sich beim Diabetiker aufgrund der afferenten Vasodilatation bereits als kapillärer Hypertonus der Glomeruli. Daraus resultiert eine Hyperfiltration durch die Steigerung des renalen Perfusionsdruckes (58).

Mit den hämodynamischen und metabolischen Faktoren lassen sich nicht allein die pathophysiologischen Abläufe, die Geschwindigkeit des Fortschreitens und Korrelative der Risikofaktoren Hypertonus und Hyperglykämie mit der Mortalität bei diabetischer Nephropathie darstellen.

4.5 Symptomatik der diabetischen Nephropathie

Im Stadium I der diabetischen Nephropathie treten außer einem möglichen Hypertonus keine Symptome auf. Erst bei zunehmender Proteinurie (71) kommt es eventuell zum nephrotischen Syndrom mit einer Eiweißausscheidung über 3,5 g / 24 Stunden und damit aufgrund des Abfalls des extrazellulären osmotischen Drucks entstehenden Ödeme vorwiegend der Beine und Augenlider.

Erst bei unbehandelter terminaler Niereninsuffizienz kommt es zur urämischen Syndrom mit abnehmender Leistungsfähigkeit, Müdigkeit, Juckreiz und gastrointestinalen Symptomen wie Appetitlosigkeit, allgemeinem Unwohlsein, Übelkeit und Erbrechen. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es zum chronischen Nierenversagen.

Bereits im Stadium der Mikroalbuminurie ist das Risiko lebensbedrohlicher Komplikationen des Herz-Kreislauf-Systems erhöht und steigt mit zunehmender Nierenfunktionseinschränkung dramatisch an. Symptome des chronischen Nierenversagens treten erst im Endstadium der Urämie auf. Das urämische Syndrom äußert sich in

abnehmender Leistungsfähigkeit, allgemeinem Unwohlsein, Müdigkeit, Juckreiz, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen. Die weiteren, die diabetische Nephropathie begleitenden Symptom-Komplexe erklären sich aus thrombotischen Ereignissen und kardialen Komplikationen (69).

4.6 Prognose der diabetischen Nephropathie

Die Prognose der diabetischen Nephropathien hängt entscheidend vom Eintreten der terminalen Niereninsuffizienz ab. Die Lebenserwartung wird nach Beginn der Dialysepflichtigkeit von kardiovaskulären Komplikationen limitiert. Das bisher schon deutlich erhöhte kardiovaskuläre Risiko potenziert sich ohne wesentlichen Unterschied bei Peritoneal- und Hämodialyse (79). Die American Diabetes Association geht von einem 12-fach höheren Risiko im Vergleich zu den Nichtdiabetikern bei Vorliegen einer Nephropathie aus (7). Bei Dialyse wird auch heute noch eine 1-Jahres-Mortalität von 27 % erreicht (132), nach 5 Jahren Dialyse wird nur noch eine Überlebensrate von 25 % erreicht (46).

Als Standardtherapie bei terminaler Niereninsuffizienz hat sich auch bei Diabetikern die Nierentransplantation etabliert. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt bei Diabetikern nach Transplantation 80 %, bei Nichtdiabetikern 91 % (109).

Im Vergleich zu einer unbehandelten diabetischen Nephropathie mit einem jährlichen GFR-Verlust von 10-20 ml / Min kann die intensive Therapie des begleitenden Hypertonus, der kardialen Begleiterkrankungen und die Vermeidung schwerer Hypoglykämien den GFR-Verlust auf unter 4 ml / Min jährlich begrenzen und damit die 10-Jahres-Überlebensrate durch Hinauszögern der terminalen Niereninsuffizienz auf über 80 % steigern (46).

Trotzdem ist es die beste Strategie bei Diabetikern, bereits die Vermeidung der diabetischen Nephropathie als therapeutisches Ziel anzusetzen, um die Lebenserwartung positiv zu beeinflussen.

4.7 Prävention einer diabetischen Nephropathie

Die Prävention einer diabetischen Nephropathie lässt sich nicht isoliert von anderen mikroangiopathischen Komplikationen betrachten. Aufgrund der hämodynamischen Mechanismen in der Pathogenese ergibt sich allerdings eine besondere Bedeutung für ein frühzeitiges Diagnostizieren und Therapieren auch nur geringer Abweichungen von normativen Blutdruckwerten.

Noch 1990 entwickelten nach 20 Jahren etwa 40 % der Menschen mit Diabetes mellitus eine diabetische Nephropathie (104). Allerdings konnten bei der Wisconsin-Studie von 1988 (75) noch durchschnittliche HbA_{1c}-Werte von 9 % bis 13,0 % auf ihre Auswirkungen auf Spätkomplikationen untersucht werden, obwohl alle untersuchten Patienten bereits eine Insulin-Therapie erhielten.

Ein direkter Kausalzusammenhang zwischen einer Hyperglykämie und dem Fortschreiten diabetischer Mikroangiopathien kann mittlerweile als bewiesen betrachtet werden. Gleich mehrere randomisierte Interventionsstudien in Europa (52) (112) (135) und der Diabetes Control and Complication Trial in den Vereinigten Staaten (125) (126) untersuchten prospektiv den durch die HbA_{1c}-Werte repräsentierten Zusammenhang zwischen der Qualität der Blutglukoseeinstellung bei Diabetikern und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Spätkomplikationen bei Beobachtungszeiträumen von maximal neun Jahren.

Das Fazit aller Studien ist deckungsgleich: Die geringere Anzahl von neu aufgetretenen und der günstigere Verlauf von mikroangiopathischen Komplikationen wie Retinopathie, Neuropathie und nicht zuletzt Nephropathie bei optimierter Einstellung der Serumglykosierung bei Menschen mit Diabetes mellitus.

Die relativen Komplikationsraten reduzierten sich um 50 % bei einer Absenkung der durchschnittlichen HbA_{1c}-Werte um 1-2 % auf 7,0-7,5 % (die Kontrollgruppen ohne intensivierete Insulintherapie stagnierten bei einem HbA_{1c}-Wert von 9 %). Der Normbereich für Nichtdiabetiker von unter 6 % beim HbA_{1c}-Wert als dauerhaftes Therapieziel stellt allerdings auch mit der intensivierten Insulintherapie ein nicht erreichbares Ziel dar.

Die Frage nach einer Schwelle für den HbA_{1c}-Wert, der mikroangiopathische Spät-komplikationen auf Dauer verhindert, kann bisher nicht beantwortet werden. Als Schwellenwerte für eine Marginalisierung von Spätkomplikationen wurden HbA_{1c}-Werte von 7,0-7,5 % festgehalten (52).

Die 1993 in Stockholm festgehaltene Senkung der Nephropathie-Rate bei Diabetikern und intensivierter Insulintherapie auf 2 % nach 18 Jahren Diabetesdauer im Vergleich zu 17 % nach 16 Jahren in der Kontrollgruppe bei einem HbA_{1c}-Wert-Verhältnis von 7,1 zu 8,5 % zwischen der intensiv therapierten Studienkohorte und der damaligen Standardtherapie trotz anhand einer vorliegenden proliferativen Retinopathie klinisch nachgewiesenen Mikroangiopathie belegt angesichts der Beobachtungsdauer über 7,5 Jahre, dass die Prävention einer Nephropathie sogar bei fortgeschrittenen mikrovaskulären und membranbezogener Schädigung weitgehend möglich ist (112).

Eine weitere 1994 veröffentlichte schwedische Studie (22) stellt fest, dass bei kontinuierlicher Verbesserung der Blutglukoseeinstellung über 10 Jahre auf einen Endwert von gemittelten 7,0 % HbA_{1c} gleichzeitig die Nephropathie-Inzidenz von 28 % auf 6 % gesenkt wurde, also eine Reduktion auf ein Fünftel, trotz langjähriger Überschreitung der als günstig erkannten Schwellenwerte in den ersten Jahren des Beobachtungszeitraums.

Insgesamt lässt sich konstatieren, dass seit 15 Jahren der therapeutische Weg zur weitgehenden Prävention einer diabetischen Nephropathie bekannt ist.

Bei konsequenter Realisation der Generierung von Therapiekonzepten nach den Kriterien evidenzbasierter Medizin darf die diabetische Nephropathie nur noch eine Bedeutung als schwerwiegende, aber seltene Komplikation bei Diabetikern haben, die mit schwer einzustellenden Blutglukose-Parametern belastet sind, nicht die erforderliche Compliance leisten können oder eine besondere Prädisposition aufweisen.

5 Übersicht über die Struktur der Darstellung

Die die Darstellung in dieser Arbeit erfolgt anhand eines dualen Konzeptes:

Zugunsten der Lesbarkeit und Nachvollziehbarkeit wurden in den einleitenden Grundlagenkapiteln zu den DMP (Kapitel 2), dem Krankheitsbild Diabetes Mellitus (Kapitel 3) und der diabetischen Nephropathie (Kapitel 4) die Ergebnisse der Literaturrecherche eingebettet.

Die für die Konstruktion und Bewertung dieser statistischen Analyse relevanten Tatbestände erfüllen den Tatbestand der durchgehenden Anerkennung in der fachwissenschaftlichen Diskussion. Die hier verkürzt dargestellten pathogenetischen Details sind in einer sehr offenen Forschungsphase, diese beeinflussen allerdings auch nicht die Verortung der Ergebnisse der Untersuchung.

Die Darstellung der Zielsetzung (Kapitel 6) thematisiert die Ausgangsüberlegungen der durchgeführten Untersuchung.

In Kapitel 7 werden Methodik und Durchführung dargestellt. Die anschließende Darstellung der Ergebnisse erfolgt entsprechend der Aufbereitung der Datensammlung in deskriptiver und anschließend in explorativer Weise (Kapitel 8).

Das Kapitel 9 beinhaltet eine gesonderte Literaturanalyse zur bisher geleisteten Evaluation von institutioneller und unabhängiger Seite zu den DMP für Diabetes mellitus. Hier ist eine akzentuierte Darstellung der Quellen erforderlich, um den Fokus dieser Arbeit zu interpretieren. Abschließend fasst es die Ergebnisse bezüglich der Auswirkungen der DMP zusammen und erstellt eine Perspektive für die zukünftige Gestaltung der DMP.

6 Zielsetzung

Anhand des Leitsymptoms diabetische Nephropathie und dem Laborparameter HbA_{1c} wird in dieser Arbeit die Effizienz der DMP zu Diabetes mellitus Typ I und Typ II und der damit korrelierten Therapiekonzepte für Diabetes mellitus als Gesamtkonstrukt auf signifikante Unterschiede zur Summe der Effizienz nicht organisatorisch eingebundener und vertraglich determinierter Therapiekonzepte der nicht an DMP teilnehmenden Menschen mit Diabetes mellitus Typ I und II prospektiv statistisch untersucht.

Es werden folgende Fragestellungen behandelt:

- Wie wirkt sich die Teilnahme an den DMP in Relation zur Nichtteilnahme auf das Auftreten einer diabetischen Nephropathie aus?
- Wie bildet sich das Konstrukt DMP in dem die Therapiequalität abbildenden Laborparameter HbA_{1c} ab?
- Sind trotz immanenter Evaluation repräsentative Langzeit-Studien zur Beurteilung der DMP erforderlich?

Durch die Betrachtung aller im Diabeteszentrum DDG der Unikliniken Münster im Zeitraum vom 1. Januar 2006 bis zum 31. Dezember 2007 vorgestellten Patienten mit Verdacht auf Nephropathie und bereits gesicherter Nephropathie, die Einordnung als Teilnehmer, bzw. Nichtteilnehmer an den DMP für Diabetes mellitus Typ I oder II und die Analyse der Hämoglobinglykosierung als Indiz für die im Zeitfenster der Vorstellung in der Ambulanz gegebenen Qualität der Blutglukose-Einstellung und die laborchemische Untersuchung auf das Vorliegen einer diabetischen Nephropathie soll das Vorliegen signifikanter Unterschiede zwischen DMP und Nicht-DMP Probanden geklärt werden.

Summarische Zielsetzung ist die Generierung einer Ausgangsbasis von Ansatzpunkten für weitere Forschungsanstrengungen zur Analyse und Weiterentwicklung der Disease-Management-Programme.

7 Methodik und Durchführung

Die vorliegende Untersuchung ist als prospektive, nicht-randomisierte, statistische Analyse von April 2005 bis Mai 2008 durchgeführt worden. Erhebungszeitraum der statistischen Auswertung ist der Zeitraum vom 1. Januar 2006 bis 31. Dezember 2007.

Alle Untersuchungen wurden am Universitätsklinikum Münster im Diabeteszentrum DDG der Poliklinik B (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. W. Domschke) durchgeführt. Als Klinikum der Maximalversorgung erstreckt sich das Einzugsgebiet für ambulante und stationäre Patienten auf ganz Nordrhein-Westfalen und darüber hinaus.

7.1 Zeitplanung

Initial wurde von April 2005 bis September 2005 eine erste Literaturanalyse durchgeführt (siehe Abbildung 1). Die Konzeptionsphase erstreckte sich von Juli 2005 bis Dezember 2005. Die Erhebung wurde im Zeitraum vom 1. Januar 2006 bis 31. Dezember 2007 kontinuierlich durchgeführt. Zum Jahreswechsel 2006 / 2007 ist eine Zwischenanalyse durchgeführt worden, um eine eventuell erforderliche Korrektur der Erfassungsvorgaben durchführen zu können.

Die zweite Literaturanalyse zur Ermittlung neu vorliegender empirischer Ergebnisse wurde entgegen der ursprünglichen Planung bis zum 18. Mai 2008 verlängert, um die angekündigten Evaluationen und Studienergebnisse bis zum letztmöglichen Zeitpunkt erfassen zu können.

Die Auswertung (inklusive Verschriftlichung) wurde am 19. Mai 2008 abgeschlossen.

Zeitplanung														
Quartale	2 / 2005	3 / 2005	4 / 2005	1 / 2006	2 / 2006	3 / 2006	4 / 2006	1 / 2007	2 / 2007	3 / 2007	4 / 2007	1 / 2008	2 / 2008	
	Literaturanalyse I						Literaturanalyse II							
	Konzeption													
	Voruntersuchung													
	Statistische Erfassung													
	Zwischenanalyse													
												Auswertung		

Abbildung 1: Zeitplanung

7.2 Konzeption

Die prospektive Fragestellung der Wirksamkeit der DMP Diabetes mellitus Typ I und II bezüglich der durch Therapieoptimierung für teilnehmende Diabetiker im Vergleich zu nichtteilnehmenden Diabetikern sollte anhand von spezifischen Laborparametern untersucht werden. Als Indikator für die Qualität der Blutglukose-Einstellung wurde der HbA_{1c}-Wert verwendet. Die diabetische Nephropathie wurde als Indikator für das Auftreten schwerwiegender Langzeitkomplikationen gewählt.

Die diabetische Nephropathie lässt sich laborchemisch eindeutig nachweisen und eignet sich als Indikator, da ein direkter Kausalzusammenhang zur konstanten Optimierung der Blutglykosierung besteht (siehe Kapitel 6.7).

Die Patienten wurden anamnestisch mit der standardisierten Prozedur der Medizinischen Klinik dokumentiert. Die Erhebung der Diagnose Diabetes mellitus und Typisierung erfolgte nach Aktenlage im elektronischen Orbis-System, der Dokumentation in den ambulanten Akten und der inzwischen fast vollständig abgelösten Konsilscheine unter Verifizierung anhand der laborchemischen Parameter.

Die Teilnahme bzw. Nicht-Teilnahme an den DMP sollte anhand der Aktenlage und der Patientenaussagen eruiert werden.

7.3 Kriterien für die Auswahl der zu analysierenden Patienten

Voraussetzung für die statistische Erfassung war zum die Diagnose des Diabetes mellitus nach den Einstufungskriterien der ADA und WHO und die Begleitdiagnose diabetische Nephropathie bzw. Verdacht auf diabetische Nephropathie mit der entsprechendem laborchemischen Abklärung.

7.4 Ethische Dimension

Für statistische Analysen ohne Intervention, die keine zusätzlichen Untersuchungen und Maßnahmen für die involvierten Patienten bedeuten und nur in vollständig anonymisierter Form der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden, besteht am Universitätsklinikum Münster keine Verpflichtung der Genehmigung durch die Ethik-Kommission.

In eigener Betrachtung konnte aufgrund des gewährleisteten Datenschutzes, der Unmöglichkeit der Zuordnung der Untersuchungsergebnisse zu einzelnen Personen trotz Erfassung aller Diabetiker mit Nephropathien im Erfassungszeitraum und angesichts des fehlenden Vorliegens aussagekräftiger Studien zu den DMP von unabhängiger Seite keine ethischen Einwände formuliert werden.

Die Bedeutung des Themas, die mögliche Vorbereitung einer randomisierten Studie und die fehlende Belastung für erfasste Patienten begründet die Durchführung in ethisch vertretbarer Weise.

7.5 Untersuchte Laborparameter

Die Diagnosestellung einer beginnenden diabetischen Nephropathie ist durch den Nachweis einer Mikroalbuminurie möglich (30-300 mg Albumin / g Kreatinin im Spontanurin) (23). Betroffene sollten jährlich je nach Diabetestyp (bei Typ-2-Diabetikern sofort nach Diagnosestellung des Diabetes, bei Typ-1-Diabetikern beginnend nach 5 Jahren) ärztlich untersucht werden. Der Nachweis einer Proteinurie (Albuminurie >300 mg/g Kreatinin) zeigt eine manifeste Nephropathie an, in deren Verlauf es stets zur progredienten weiteren Einschränkung der Nierenfunktion kommen kann (98). Der sonographische Befund hilft bei der Stadieneinteilung.

Bei der detaillierten Darstellung der Laborparameter werden jeweils im Anschluss die Angaben des Zentrallabors des Universitätsklinikums Münster mit freundlicher Genehmigung in Tabellenform ergänzt.

7.5.1 Albumin im Urin:

Das quantitativ bedeutsamste Plasmaprotein Albumin ist ein empfindlicher Indikator der glomerulären Filtrationsstörung und bestimmt das Ausscheidungsmuster einer primären oder sekundären Glomerulopathie. Albumin kann auch bei Einschränkung der tubulären Rückresorption im Rahmen einer tubulo-interstitiellen Nephropathie vermehrt im Harn auftreten. Die Abgrenzung einer Glomerulopathie von einer interstitiellen Nephropathie kann daher nur durch die Miteinbeziehung eines tubulären Markers (z. B. alpha 1-Mikroglobulin) erfolgen.

Als "Mikroalbuminurie" bezeichnet man eine Ausscheidung zwischen Referenzbereich und Nachweisgrenze der gängigen Proteinteststreifen (20 – 300 mg/l).

Neben der großen Bedeutung bei der diabetischen Nephropathie wird dieser Parameter auch bei Verdacht auf Glomerulopathie, Tubulopathie, Kontrolle eines Patienten mit Immunsuppression durch Cyclosporin A oder Tacrolimus angewendet (84) (Tabelle 2).

Tabelle 2: Albumin im Urin (Quelle Zentrallabor UKM (2006))

Normbereich					
Geschlecht	Alter	Zyklus	Schw.-Woche	Bereich	Einheit
unbestimmt				< 30	mg/l

weitere Informationen

Parameter: Albumin im Urin

Analyt	Albumin
Indikation	Screening auf Frühstadium einer Nephropathie bei Diabetes mellitus, Hypertonie, Eklampsie (Mikroalbuminurie), Differenzierung von Nephropathien
Anzufordern mit Formular	Sonderanalysen (Schein 8)
Material	Spontanurin, 2. Morgenurin
Mindestmenge	1 ml
Probengewinnung	-
Methode	Nephelometrie
Interferenzen	Hämaturie führt zu falschen Ergebnissen.
Umrechnungsfaktor	-
Hinweise	Kreatinin wird automatisch bestimmt.
Frequenz der Untersuchung	1x wöchentlich (i.d.R. freitags)
Verfügbarkeit der Ergebnisse	ab 15.00 h

letzte Überarbeitung : 11.01.06 09:24:04

7.5.2 HbA_{1c}:

In Abhängigkeit von der Blut-Glucose-Konzentration entstehen durch nichtenzymatische Reaktion zwischen dem Hämoglobin und der Glucose, glykierte Hämoglobine (HbA_{1c}). Aufgrund ihrer stabilen Form als Ketoamine erlauben sie es, aus ihrem prozentualen Anteil am Gesamthämoglobin auf die Blutglukosekonzentration der letzten 6-8 Wochen zu schließen, sofern nicht gleichzeitig Erkrankungen vorliegen, welche die Überlebenszeit der Erythrozyten verkürzen. Unterschiedliche Messverfahren der Laboratorien ergeben häufig unterschiedliche Referenzbereiche. Dies sollte immer bei der Beurteilung mit berücksichtigt werden (4) (86) (113) (118) (124) (Tabelle 3).

Tabelle 3: HbA1c (Quelle Zentrallabor UKM (2006))

Normbereich					
Geschlecht	Alter	Zyklus	Schw.- Woche	Bereich	Einheit
unbestimmt				4.4 - 5.7	%

weitere Informationen

Parameter: HbA1c in Vollblut

Analyt	HbA1c , HbA1
Indikation	Retrograde Beurteilung der Qualität der Blutzuckereinstellung bei Diabetes mellitus
Anzufordern mit Formular	Sonderanalysen (Schein 8)
Material	EDTA-Blut
Mindestmenge	250 µl
Probengewinnung	-
Methode	HPLC
Interferenzen	Falsch hohe Ergebnisse können bei Niereninsuffizienz, Alkoholismus, Leberzirrhose, Eisenmangel-Anämie auftreten. Parameter ist bei Neugeborenen (HbF) und intravasaler Hämolyse nicht bestimmbar
Umrechnungsfaktor	-
Hinweise	-
Frequenz der Untersuchung	täglich
Verfügbarkeit der Ergebnisse	ab 15.00 h

letzte Überarbeitung : 11.01.06 17:44:22

7.5.3 Albumin/Kreatinin:

Eine Mikroalbuminurie ist definiert durch einen Albumin/Kreatinin-Quotienten von 22-300 mg/g bei Männern sowie 31-300 mg/g bei Frauen, eine Makroalbuminurie durch einen Albumin/Kreatinin-Quotienten von größer 300 mg/g.

Das früheste Anzeichen einer diabetischen Nephropathie ist der Nachweis einer erhöhten Ausscheidung von Albumin im Urin. Im Normalfall scheiden die Nieren 20 mg Albumin innerhalb von 24 Stunden aus (Normalalbuminurie). Eine Ausscheidung zwischen 30 und 300 mg Albumin/die bezeichnet man als Mikroalbuminurie, eine Ausscheidung von mehr als 300 mg Albumin/die als Makroalbuminurie. Mit herkömmlichen Urinteststreifen ist eine Mikroalbuminurie nicht nachweisbar. Durch die parallele Bestimmung von Albumin und Kreatinin im Urin und Berechnung des Albumin-Kreatinin-Quotienten kann auf das fehleranfällige und lästige Sammeln des Urins verzichtet werden (3).

Weiterführende Untersuchungen, um eine Mikroalbuminurie zu erkennen, sollten jedoch schon veranlasst werden, wenn der Albumin-Kreatinin-Quotient 20 mg/g übersteigt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Albumin / Kreatinin (Quelle Zentrallabor UKM 2006)

Normbereich					
Geschlecht	Alter	Zyklus	Schw.-Woche	Bereich	Einheit
unbestimmt				< 30	mg/g

weitere Informationen

Parameter: Albumin im Urin

Analyt	Albumin
Indikation	Screening auf Frühstadium einer Nephropathie bei Diabetes mellitus, Hypertonie, Eklampsie (Mikroalbuminurie), Differenzierung von Nephropathien
Anzufordern mit Formular	Sonderanalysen (Schein 8)
Material	Spontanurin, 2. Morgenurin
Mindestmenge	1 ml
Probengewinnung	-
Methode	Nephelometrie
Interferenzen	Hämaturie führt zu falschen Ergebnissen.
Umrechnungsfaktor	-
Hinweise	Kreatinin wird automatisch bestimmt.
Frequenz der Untersuchung	1x wöchentlich (i.d.R. freitags)
Verfügbarkeit der Ergebnisse	ab 15.00 h

letzte Überarbeitung : 11.01.06 09:24:04

7.5.4 Alpha 1-Mikroglobulin:

Alpha 1-Mikroglobulin wird als Marker der tubulären Resorptionsfunktion empfohlen. Der ungebundene Anteil des Glycoproteins wird aufgrund seiner Molekülgröße von 33 kD nahezu vollständig filtrierte. Im proximalen Tubulus werden 99 % rückresorbiert. Bei einer Störung der energieabhängigen tubulären Proteinresorption im Rahmen einer tubulo-interstitiellen Dysfunktion wird alpha 1- Mikroglobulin vermehrt im Urin nachgewiesen (91) (116) (121). Es wird nicht im Rahmen der Routineuntersuchungen bestimmt, sondern zur differenzierten Diagnostik im Rahmen einer Diabetes-erkrankung durchgeführt (Tabelle 5).

Tabelle 5: alpha 1-Mikroglobulin (Quelle Zentrallabor UKM 2006)

Normbereich					
Geschlecht	Alter	Zyklus	Schw.-Woche	Bereich	Einheit
unbestimmt				< 10,0	mg/l

weitere Informationen

Parameter: alpha 1-Mikroglobulin im Urin

Analyt	alpha 1-Mikroglobulin
Indikation	Differentialdiagnose und Verlauf einer Proteinurie; Identifikation tubulärer Störungen
Anzufordern mit Formular	Sonderanalysen (Schein 8)
Material	Spontanurin; 2. Morgenurin
Mindestmenge	1 ml
Probengewinnung	-
Methode	Nephelometrie
Interferenzen	-
Umrechnungsfaktor	-
Hinweise	Kreatinin wird automatisch bestimmt.
Frequenz der Untersuchung	1 x wöchentlich (i.d.R. freitags)
Verfügbarkeit der Ergebnisse	ab 15.00 h

letzte Überarbeitung : 11.01.06 09:38:40

7.5.5 Alpha 2-Makroglobulin:

Alpha 2-Makroglobulin ist ein Bluteiweiß und gehört zur Gruppe der alpha 2-Globuline. Die Bestimmung gehört nicht zur Routine der Diagnosestellung einer diabetischen Nephropathie. Es ist ein Hemmer von proteinspaltenden Enzymen (Proteasen) mit einem breiten Wirkungsspektrum. So wirkt es regulierend auf die Proteasen der Blutgerinnung und sorgt hier neben anderen Stoffen für ein Gleichgewicht zwischen Gerinnung und Lyse, also Bildung und Auflösung von Blutgerinnseln. Erhöhungen oder Erniedrigungen sind in der Elektrophorese (Analyseverfahren zur Aufteilung der Plasmaproteine) zu erkennen. Die Bestimmung kann auch bei Diabetes und Diagnosestellung des nephrotischen Syndroms genutzt werden (20) (116) (Tabelle 6).

Tabelle 6: alpha 2-Mikroglobulin (Quelle Zentrallabor UKM 2006)

Normbereich					
Geschlecht	Alter	Zyklus	Schw.-Woche	Bereich	Einheit
unbestimmt				< 20,0	mg/l

weitere Informationen

Parameter: alpha 2-Makroglobulin im Urin

Analyt	alpha 2-Makroglobulin
Indikation	Differentialdiagnose und Verlauf einer Proteinurie; V.a. Postrenale Proteinurie
Anzufordern mit Formular	Sonderanalysen (Schein 8)
Material	Spontanurin; 2. Morgenurin
Mindestmenge	1 ml
Probengewinnung	-
Methode	Nephelometrie
Interferenzen	-
Umrechnungsfaktor	-
Hinweise	Kreatinin wird automatisch bestimmt.
Frequenz der Untersuchung	1 x wöchentlich (i.d.R. freitags)
Verfügbarkeit der Ergebnisse	ab 15.00 h

letzte Überarbeitung : 11.01.06 09:44:11

7.5.6 Immunglobulin G:

Zur Differenzierung einer Proteinurie, jedoch ebenfalls nicht zur Routinediagnostik kann das Immunglobulin G zur Differenzierung einer Proteinurie unter anderem zur Bestimmung des Selektivitätsindex eingesetzt werden (20) (36) (116) (Tabelle 7).

Tabelle 7: Immunglobulin G (Quelle Zentrallabor UKM 2006)

Normbereich					
Geschlecht	Alter	Zyklus	Schw.-Woche	Bereich	Einheit
unbestimmt				< 10,0	mg/l

weitere Informationen

Parameter: IgG im Urin

Analyt	IgG
Indikation	Verlaufsbeurteilung einer Nephropathie
Anzufordern mit Formular	Sonderanalysen (Schein 8)
Material	Spontanurin; 2. Morgenurin
Mindestmenge	3 ml
Probengewinnung	-
Methode	Nephelometrie
Interferenzen	-
Umrechnungsfaktor	-
Hinweise	-
Frequenz der Untersuchung	1 x wöchentlich (i.d.R. freitags)
Verfügbarkeit der Ergebnisse	ab 15:00h

letzte Überarbeitung : 11.01.06 17:54:50

7.5.7 Kreatinin im Urin:

Kreatinin im Urin (Konz.) wird zur Beurteilung der Nierenfunktion, insbesondere zum Abschätzen der Filtrationsrate der Niere eingesetzt. Kreatinin im Serum kann bei leichten Nierenschäden noch normal sein, die verminderte Clearance kann jedoch den Nierenschaden bereits anzeigen (51) (Tabelle 8).

Tabelle 8: Kreatinin im Urin (Quelle Zentrallabor UKM 2006)

Normbereich					
Geschlecht	Alter	Zyklus	Schw.-Woche	Bereich	Einheit
unbestimmt				90 - 300	mg/dl

weitere Informationen

Parameter: Kreatinin im Urin

Analyt	Kreatinin
Indikation	Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate; Bezugsgröße für quantitative Bestimmungen von Proteinen und Metaboliten im Urin
Anzufordern mit Formular	Sonderanalysen (Schein 8)
Material	Mittelstrahlurin; 2. Morgenurin
Mindestmenge	1 ml
Probengewinnung	Sammelmenge und Sammelzeitraum angeben. Nach Beendigung der Sammelperiode Urin durchmischen und ein 10 ml Aliquot zur Bestimmung abnehmen
Methode	Photometrische Farbreaktion nach Jaffé
Interferenzen	-
Umrechnungsfaktor	mg / dl x 88,40 = µmol / l
Hinweise	-
Frequenz der Untersuchung	täglich
Verfügbarkeit der Ergebnisse	ab 15.00 h

letzte Überarbeitung : 04.11.03 11:14:45

7.6 Konsequenzen der Voruntersuchung

Die Voruntersuchung bei 34 Patienten im vierten Quartal 2005 ergab bezüglich der Laborparameter keinen Änderungsbedarf.

Anders stellte sich die Situation bei der Einstufung als DMP-Teilnehmer, bzw. Nicht-Teilnehmer dar. Bei 52,9 % der bei der Voruntersuchung befragten Patienten lagen keine Erkenntnisse zur Teilnahme vor. Von den Patienten, die Angaben machen konnten, verorteten sich 10 als vermutliche DMP-Teilnehmer. Die Aussagen bezogen sich durchgehend auf ein Programm zum Einsparen der Medikamenten-Zuzahlung.

Aufgrund der nicht gegebenen Validität der Patientenaussagen wurde das Konzept der Hauptuntersuchung modifiziert:

In jedem Einzelfall wurde bei den entsprechenden Krankenkassen nachgefragt, ob eine Teilnahme an den DMP vorliegt. Auf die Dokumentation von mündlichen Aussagen wurde verzichtet.

Die Ergebnisse der Voruntersuchung wurden isoliert erhoben und vor Beginn der Hauptuntersuchung gelöscht, um einen eindeutigen Erfassungszeitraum zu gewährleisten.

7.7 Konsequenzen der Zwischenanalyse

Die Zwischenanalyse ergab keinen Änderungsbedarf für die Methodik oder die Auswahlkriterien der Patienten. Die vollständige Erfassung aller Patienten mit Diabetes mellitus und Verdacht oder manifeste diabetische Nephropathie konnte gewährleistet werden.

7.8 Statistisches Analyseverfahren

Die statistischen Berechnungen wurden mit SPSS 15.0 für Windows durchgeführt. Das Signifikanzniveau war definiert als $\alpha = < 0,05$.

Statistisch werden hier Anzahl (N), Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (Standard Deviation, SD) ermittelt. Der Mittelwert wird hier als MW benutzt. Er ist ein Lageparameter einer Verteilung. Die SD ein Maß für die Streuung der Werte einer Zufallsvariablen um ihren MW.

Für bestimmte Vergleichsuntersuchungen wird der Median benutzt, da dies der Wert ist, von dem beliebige Werte im Durchschnitt am wenigsten abweichen (23).

Der Standardfehler (Std-Fehler) ist ein Maß für die Streuung der Werte einer Zufallsvariable um den wahren Grundgesamtheitsmittelwert. Die Schiefe ist ein Maß für die Symmetrie der statistischen Verteilung bezogen auf den MW. Liegt die Spitze einer Verteilung bei den kleineren Messwerten, so ist die Schiefe > 0 und die Verteilung bezeichnet man als rechtsschief, liegt es bei < 0 , dann ist es linksschief. Bei Normalverteilung ist die Schiefe = 0.

Kurtosis (Exzess) zeigt, wie eine Verteilung gewölbt ist. Hier wird die Spitzigkeit wird beschrieben. Bei einer Normalverteilung ist die Kurtosis = 0.

Der Kolmogorov-Smirnov-Test (KS) testet, ob die Verteilung die erwartete Verteilung hat, z. B. die Normalverteilung.

Statistische Verfahren haben bestimmte Voraussetzungen, zum Beispiel die Voraussetzung, dass die Daten normalverteilt sein müssen. Bei fehlenden Eingangsvoraussetzungen für bestimmte Verfahren kommen nichtparametrische Verfahren zum Einsatz.

Für Vergleiche von zwei unabhängigen Gruppen bzw. Stichproben ist der Mann-Whitney-U Test (MWU) geeignet. Dieser Test setzt keine Normalverteilung voraus und untersucht, ob die Verteilungen der beiden Gruppen gleich sind.

Der Chi-Quadrat-Test ist ein Unabhängigkeitstest und prüft, ob zwei Merkmale stochastisch unabhängig voneinander sind.

Der Kontingenzkoeffizient (C) ist ein Zusammenhangsmaß. C ist die Stärke des Zusammenhangs zwischen zwei nominalen Variablen. C hat ein Wert zwischen 0 und 1. Je kleiner desto geringer ist der Zusammenhang.

8 Ergebnisse

Die Darstellung der Ergebnisse gliedert sich in einem deskriptiven Anteil, die statistische Analyse und die Fehlerbetrachtung. Die in SPSS erstellten Ergebnisse werden ohne Maßeinheiten erfasst. Es werden die im Abschnitt 8.6 vorgegebenen Maßeinheiten zugrunde gelegt.

8.1 Deskriptive Statistik

Die Gesamtheit der untersuchten Menschen beträgt $n = 331$. Die Gruppe setzt sich aus 220 Männern und 111 Frauen zusammen. Der prozentuale Anteil der Frauen beträgt 33,5 %, der Anteil der Männer 66,5 % (Tabelle 9).

Tabelle 9: Geschlechterverteilung

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0 (male)	220	66,5	66,5	66,5
	1 (female)	111	33,5	33,5	100,0
	Gesamt	331	100,0	100,0	

Von der Gesamtheit n sind 252 Patienten mit Diabetes mellitus Typ I, 77 Patienten ordnen sich dem Typ II zu. 2 Patienten sind Typ III – Diabetiker. Der prozentuale Anteil des Typ I beträgt 23,3 %, der des Typ II 76,1 %. Die Typ III – Diabetiker haben einen Anteil von 0,6 % (Tabelle 10).

Tabelle 10: Diabetes mellitus Typ-Verteilung

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig 1 Typ 1 Diabetes	77	23,3	23,3	23,3
2 Typ 2 Diabetes	252	76,1	76,1	99,4
3 Typ 3 Diabetes	2	,6	,6	100,0
Gesamt	331	100,0	100,0	

Von den 331 Patienten nahmen laut Auskunft der Krankenkassen 117 an den DMP teil, ein Anteil von 35,3 %. 214 Patienten und damit 64,7 % nahmen nicht an den DMP teil (Tabelle 11).

Tabelle 11: Verteilung DMP-Teilnahme / -Nichtteilnahme

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig 0 nicht im DMP	214	64,7	64,7	64,7
1 im DMP	117	35,3	35,3	100,0
Gesamt	331	100,0	100,0	

Bei Verdachtsdiagnose Nephropathie wurde bei 33 Patienten die Erstdiagnose Diabetes mellitus gestellt. Das entspricht einem Anteil von 9,9 %. Die Patienten mit Erstdiagnose rekrutieren sich vollständig aus den Nichtteilnehmern an den DMP (Tabelle 12).

Tabelle 12: Verteilung bekannter / unbekannter Diabetes mellitus

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig 0 unbekannter Diabetes mell	33	9,9	9,9	9,9
1 bekannter Diabetes mell	298	90,1	90,1	100,0
Gesamt	331	100,0	100,0	

Bei 43 Patienten beschränkte sich die Therapie auf eine diätetische Einstellung, das entspricht 13,0 %. 56 Patienten, 16,9 %, nahmen zusätzlich orale Antidiabetika ein. Die Mehrheit von 193 Patienten, 58,3 % benötigten eine Insulintherapie. 39 Patienten benötigten die Kombination aus Insulin- und Oraltherapie, also 11,8 % (Tabelle 13).

Tabelle 13: Verteilung Therapieform

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig 0 Diätetische Einstellung	43	13,0	13,0	13,0
1 Orale Einstellung	56	16,9	16,9	29,9
2 Insulintherapie	193	58,3	58,3	88,2
3 Oral+Insulintherapie	39	11,8	11,8	100,0
Gesamt	331	100,0	100,0	

Von der Gesamtheit von 331 Patienten mit Verdacht auf Nephropathie wiesen 189 keine Folgeschäden auf, also 57,1 %. Bei 142 Patienten konnte eine Nephropathie nachgewiesen werden, das entspricht 42,9 % (Tabelle 14).

Tabelle 14: Verteilung Folgeschäden

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig 0 keine Folgeschäden	189	57,1	57,1	57,1
1 Folgeschäden	142	42,9	42,9	100,0
Gesamt	331	100,0	100,0	

Der durchschnittliche HbA_{1c}-Wert beträgt 6,2746 % mit einem Minimum von 4,00 % und einem Maximum von 13,50 %. Die Albuminkonzentration im Urin beträgt im Mittelwert 534,59. Der Median von 38,00 erklärt die Standardabweichung von 1085,76. Das Minimum beträgt 8,90, das Maximum 6510,00 (Tabelle 15).

Tabelle 15: Verteilung Laborwerte

		Albumin im Urin	Albumin/ Kreatinin	HbA1c	IgG Urin
N	Gültig	331	247	331	115
	Fehlend	0	84	0	216
Mittelwert		534,5949	1403,0923	6,2746	80,6391
Median		38,0000	317,0000	6,0000	34,7000
Standardabweichung		1085,76293	2961,58733	1,13981	111,08051
Minimum		8,90	4,80	4,00	3,90
Maximum		6510,00	33000,00	13,50	405,00

Das Verhältnis Albumin im Urin zu Kreatinin im Serum wurde bei 247 Patienten der Kohorte erhoben (74,6 %). Das Verhältnis beträgt im Mittel 1403,09, Der Median von 317,00 erklärt die Standardabweichung von 2961,58. Das Minimum beträgt 4,80, das Maximum 33000,00. Das Vorkommen von Immunglobulinen im Urin wird bei 115 Patienten der Kohorte erhoben (34,7 %). Der Wert beträgt im Mittel 80,63. Das Minimum beträgt 3,90, das Maximum 405,00. (Tabelle 13).

Die alpha 2-Makroproteine wurden in zwei Gruppen zusammengefasst, da fast alle kleiner 3,0 sind. Von 331 Patienten wurden diese Laborparameter bei 138 erhoben. Der Zahl der Patienten mit alpha 2-Makro- Proteinen größer 3,0 beträgt 22 und damit 15,9 gültige Prozent. 116 Patienten hatten einen Wert unter 3,0, also 84,1 % (Tabelle 16).

Tabelle 16: alpha 2-Makroproteine

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	1 < 3,0	116	35,0	84,1	84,1
	2 > 3,0	22	6,6	15,9	100,0
	Gesamt	138	41,7	100,0	
Fehlend	System	193	58,3		
Gesamt		331	100,0		

8.2 Explorative Statistik von Albumin, HbA_{1c} und Immunglobulinen

Die explorative Statistik untersucht mögliche Zusammenhänge bzw. Unterschiede zwischen Datenbeständen mit Hilfe von deskriptiven statistischen Methoden über die systematische Suche und Bewertung der Stärke und Ergebnissicherheit der erhobenen Daten. Die Ergebnisse der deskriptiven Anteile werden durch induktive Verfahren abgesichert.

Abbildung 2: Albumin

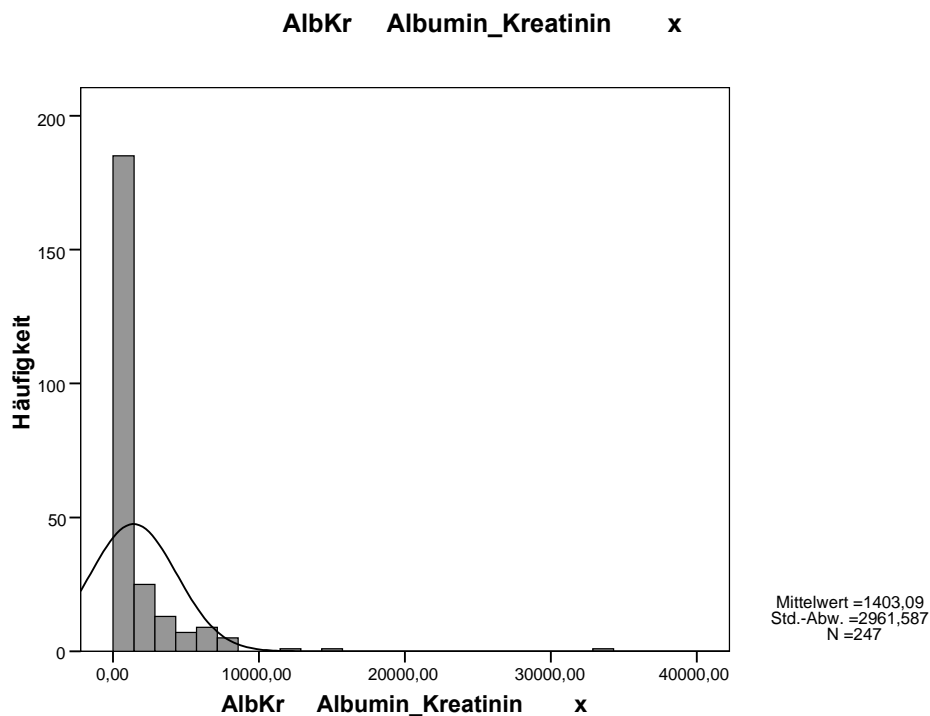
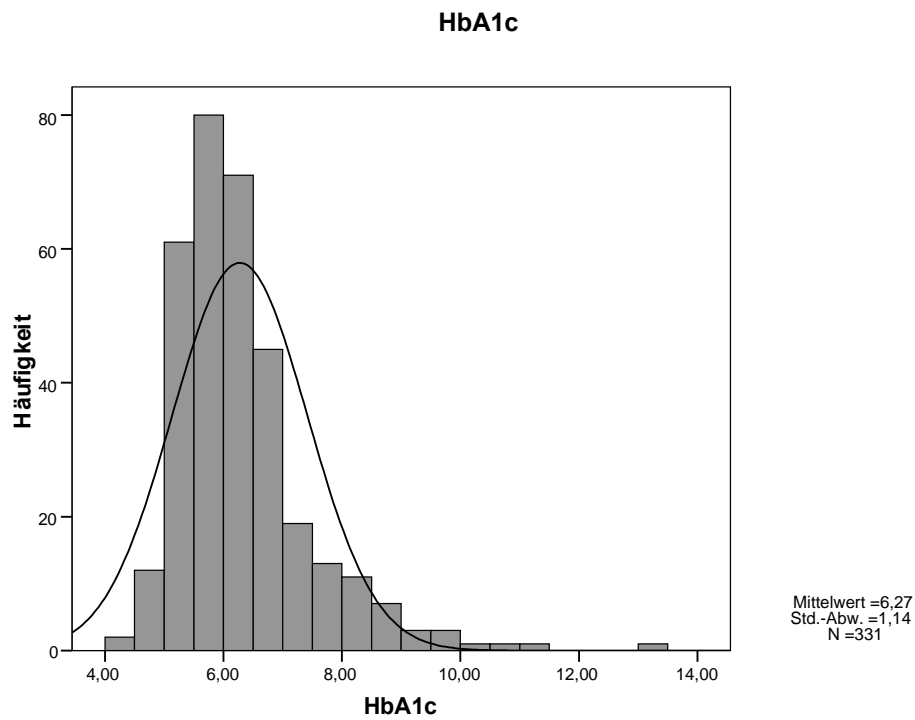


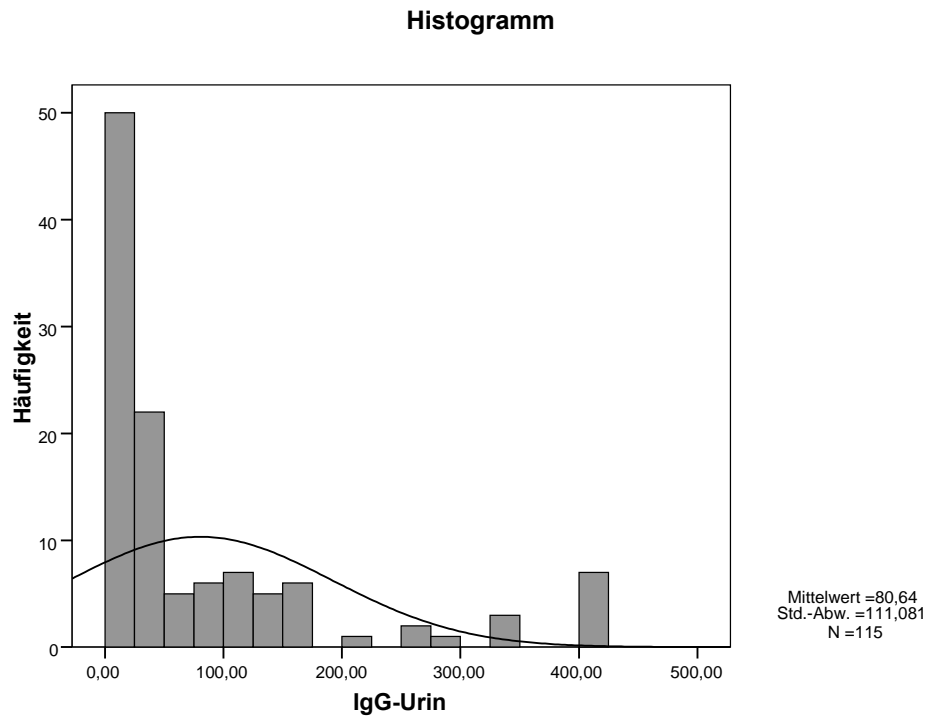
Abbildung 2 zeigt, dass Albumin rechtschief verteilt ist, mit einer Fokussierung der Häufigkeit im Bereich von 0 bis 200.

Abbildung 3: HbA1c



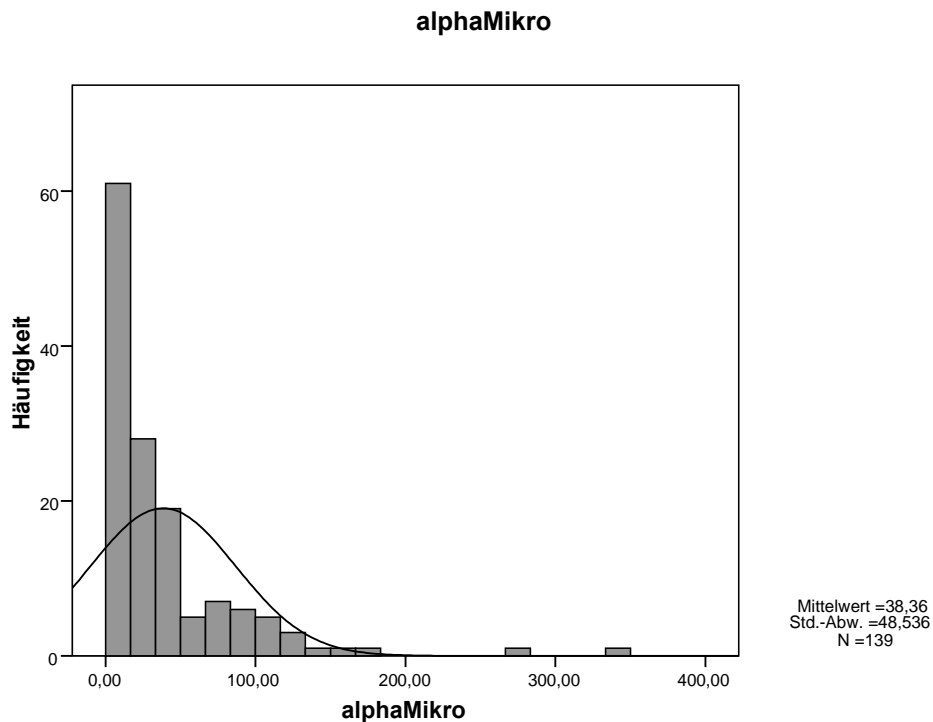
Die Verteilung der HbA_{1c}-Werte ist ebenso wie die Verteilung der Albumin-Werte als rechtsschief einzuordnen, Die Abweichung von einer Gauß'schen Normalverteilungskurve ist allerdings weniger ausgeprägt durch den gegebenen linksseitigen Anstieg.

Abbildung 4: IgG im Urin



Die Verteilung der Immunglobulin G Werte im Urin (siehe Abbildung 4) der untersuchten Patienten ist eindeutig rechtsschief bei einem Maximum der Ausreißer über 400, die dementsprechend die Standardabweichung prägen.

Abbildung 5: alpha 1-Mikroglobulin im Urin



Die alpha 1-Mikroglobulin-Werte in Abbildung 5 stellen sich eindeutig rechtsschief dar. Die Häufigkeitsverteilung weist im kontinuierlichen Verlauf nur einen geringgradigen sekundären Gipfel um 80,00 auf. Die Ausreißer sind für die Standardabweichung vernachlässigbar.

Wenn die Abbildungen 2, 3, 4 und 5 in Zusammenschau betrachtet werden, erkennt man, dass Albumin, Albumin-Kreatinin, HbA1c, IgG im Urin und alpha 1-Mikroglobulin rechtsschief verteilt sind.

Der KS-Test (Kolmogorov-Smirnov-Test) hat auch bei all diesen Parametern gezeigt, dass sie nicht normalverteilt sind. Da die Voraussetzungen für die Normalverteilung nicht erfüllt wurden, werden nichtparametrische Verfahren bei der explorativen Statistik zum Einsatz gebracht.

8.3 Explorative Statistik der DMP

Tabelle 17: Deskriptive Statistik für Laborwerte, nicht im DMP

	N	MW	SD	Std.-fehler	Min	Max
Albumin im Urin	214,00	431,12	916,55	62,65	8,90	6460,00
Albumin/Kreatinin	160,00	1213,88	3107,65	245,68	4,80	33000,00
HbA1c	214,00	6,20	1,06	0,07	4,00	11,00
IgG im Urin	70,00	66,33	92,94	11,11	3,90	405,00
alphaMikro	85,00	42,11	56,17	6,09	5,70	337,00

Tabelle 18: Deskriptive Statistik für Laborwerte, im DMP

	N	MW	SD	Std.-fehler	Min	Max
Albumin im Urin	117,00	723,86	1324,87	122,48	8,90	6510,00
Albumin/Kreatinin	87,00	1751,07	2654,21	284,56	11,00	15321,40
HbA1c	117,00	6,42	1,26	0,12	4,50	13,50
IgG im Urin	45,00	102,89	132,64	19,77	3,90	405,00
alphaMikro	54,00	32,44	32,79	4,46	5,70	157,00

Der Mittelwert der Patienten im DMP nach Alter weicht nur geringfügig von dem der Nichtteilnehmer ab. Der Mittelwert von DMP-Teilnehmern beträgt 55,20 Jahre, der der Nicht-DMP-Teilnehmer 54,83 Jahre (Tabelle 19).

Tabelle 19: Alter nach DMP

	nicht im DMP			im DMP Gesamt		
	N	MW	SD	N	MW	SD
Alter	214	54,83	15,26	117	55,20	17,32

Auch die Geschlechterverteilung innerhalb von n differiert nicht auffällig zwischen DMP- und Nicht-DMP-Teilnehmern. Von den DMP Teilnehmern sind 35 Frauen, das entspricht 29,9 % und 82 Männer, das entspricht 70,1 %. Von den Nicht-Teilnehmern sind 76 Frauen, das entspricht 35,5 % und 138 Männer, das entspricht 64,5 % (Tabelle 18).

Tabelle 20: Geschlecht nach DMP

	nicht im DMP		im DMP Gesamt	
	N	%	N	%
weiblich	76	35,5%	35	29,9%
männlich	138	64,5%	82	70,1%
Gesamt	214	100,0%	117	100,0%

8.4 Untersuchung der Korrelationen

Tabelle 21: Zusammenhang zwischen alpha 2-Makroglobulin im Urin und DMP, Chi-Quadrat-Test

	nicht im DMP	im DMP	Gesamt
alpha 2-Makroglobulin < 3,0	73	43	116
Proz. Anteil (%)	88,0%	78,2%	84,1%
alpha 2-Makroglobulin \geq 3,0	10	12	22
Proz. Anteil (%)	12,0%	21,8%	15,9%
Gesamt	83	55	138
Proz. Anteil (%)	100,0%	100,0%	100,0%
Chi-Quadrat nach Pearson	2,356		
df	1		
Asymptotische Signifikanz	0,125		

Es besteht kein Zusammenhang zwischen alpha 2-Makroglobulin-Ausscheidung im Urin und der Teilnahme oder Nichtteilnahme am DMP nach dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson (Tabelle 21).

Tabelle 22: Zusammenhang zwischen Diabetes Typ und DMP, Chi-Quadrat-Test

	nicht im DMP	im DMP	Gesamt
Typ 1 Diabetes	55	22	77
Proz. Anteil (%)	25,7%	18,8%	23,3%
Typ 2 Diabetes	159	95	254
Proz. Anteil (%)	74,3%	81,2%	76,7%
Gesamt	214	117	331
Proz. Anteil (%)	100,0%	100,0%	100,0%
Chi-Quadrat nach Pearson	2,016		
df	1		
Asymptotische Signifikanz	0,156		

Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Diabetes Typ und der Teilnahme oder Nichtteilnahme am DMP nach dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson (Tabelle 22).

Tabelle 23: Zusammenhang zwischen DM-Diagnose und DMP, Chi-Quadrat-Test

	nicht im DMP	im DMP	Gesamt
unbekannter Diabetes mell	33	0	33
Proz. Anteil (%)	15,4%	,0%	10,0%
bekannter Diabetes mell	181	117	298
Proz. Anteil (%)	84,6%	100,0%	90,0%
Gesamt	214	117	331
Proz. Anteil (%)	100,0%	100,0%	100,0%
Chi-Quadrat nach Pearson	20,040		
df	1		
Asymptotische Signifikanz	0,001		
Kontingenzkoeffizient	0,239		

Es besteht ein Zusammenhang zwischen DM-Diagnose und der Teilnahme am DMP nach dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson. Der Kontingenzkoeffizient zeigt mit 0,239 einen niedrigen Zusammenhang. Aus Tabelle 23 ist es eindeutig abzulesen, dass die DMP Gruppe mit 100,0% (N=117) gegenüber der nicht-DMP Gruppe mit 84,6% (N=181) signifikant unterschiedlich ist.

Tabelle 24: Zusammenhang zwischen Therapieform und DMP, Chi-Quadrat-Test

	nicht im DMP	im DMP	Gesamt
Diätetische Einstellung	35	8	43
Proz. Anteil (%)	16,4%	6,8%	13,0%
Orale Einstellung	39	17	56
Proz. Anteil (%)	18,2%	14,5%	16,9%
Insulintherapie	128	65	193
Proz. Anteil (%)	59,8%	55,6%	58,3%
Oral+Insulintherapie	12	27	39
Proz. Anteil (%)	5,6%	23,1%	11,8%
Gesamt	214	117	331
Proz. Anteil (%)	100,0%	100,0%	100,0%
Chi-Quadrat nach Pearson	25,713		
df	3		
Asymptotische Signifikanz	0,001		
Kontingenzkoeffizient	0,268		

Es besteht ein Zusammenhang zwischen Therapieform und der Teilnahme am DMP nach dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson. Der Kontingenzkoeffizient zeigt mit 0,268 einen niedrigen Zusammenhang. Der in Tabelle 24 dargestellte Zusammenhang ergibt ein Übergewicht an Patienten mit der Kombination aus oralen Antidiabetika und Insulintherapie bei DMP-Teilnehmern.

Tabelle 25: Zusammenhang zwischen Folgeschäden und DMP, Chi-Quadrat-Test

DMP	nicht im DMP	im DMP	Gesamt
keine Folgeschäden	141	48	189
Proz. Anteil (%)	65,9%	41,0%	57,1%
Folgeschäden	73	69	142
Proz. Anteil (%)	34,1%	59,0%	42,9%
Gesamt	214	117	331
Proz. Anteil (%)	100,0%	100,0%	100,0%
Chi-Quadrat nach Pearson	19,088		
df	1		
Asymptotische Signifikanz	0,001		
Kontingenzkoeffizient	0,234		

Es besteht ein Zusammenhang zwischen Folgeschäden und der Teilnahme am DMP nach dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson. Der Kontingenzkoeffizient zeigt mit 0,234 einen niedrigen Zusammenhang. Aus Tabelle 25 ist eindeutig abzulesen, dass die DMP Gruppe mit 59,0% (N=69) gegenüber der Nicht-DMP Gruppe mit 34,1% (N=73) mehr Folgeschäden hat.

Die Tendenz, dass bei den Teilnehmern an DMP bei einem Anteil an der Kohorte von 35,3 % der Anteil an der absoluten Zahl von Folgeschäden 48,9 % darstellt, ist angesichts der fehlenden Repräsentativität der Kohorte allerdings nicht generalisierbar.

Tabelle 26: Zusammenhang zwischen Geschlecht und DMP, Chi-Quadrat-Test

	nicht im DMP	im DMP	Gesamt
männlich	138	82	220
Proz. Anteil (%)	64,5%	70,1%	66,5%
weiblich	76	35	111
Proz. Anteil (%)	35,5%	29,9%	33,5%
Gesamt	214	117	331
Proz. Anteil (%)	100,0%	100,0%	100,0%
Chi-Quadrat nach Pearson	1,064		
df	1		
Asymptotische Signifikanz	0,302		

Es besteht kein Zusammenhang zwischen Geschlecht und der Teilnahme oder Nichtteilnahme am DMP nach dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson (Tabelle 26).

Tabelle 27: Zusammenhang zwischen Laborwerten und DMP, Mann-Whitney-U-Test

	Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz
Albumin im Urin	10943,5	33948,5	-1,907	0,057
Albumin/Kreatinin	5387,5	18267,5	-2,932	0,003
HbA1c	11191	34196	-1,597	0,11
IgG im Urin	1308,5	3793,5	-1,53	0,126
alphaMikro	2173,5	3658,5	-0,525	0,599

Tabelle 28: Lageparameter nach DMP

	nicht im DMP			im DMP		
	Mittelwert	N	SD	Mittelwert	N	SD
Albumin im Urin	431,12	214,00	916,55	723,86	117,00	1324,87
Albumin/Kreatinin	1213,88	160,00	3107,65	1751,07	87,00	2654,21
HbA1c	6,20	214,00	1,06	6,42	117,00	1,26
IgG Urin	66,33	70,00	92,94	102,89	45,00	132,64
alpha Mikro 1	42,11	85,00	56,17	32,44	54,00	32,79

Tabelle 28 stellt die Lageparameter der untersuchten Laborwerte summarisch dar, in Differenzierung nach DMP-Teilnehmern und Nicht-DMP-Teilnehmern. Ausgehend von der Erfassung der Lageparameter lassen sich die Ergebnisse zur Veranschaulichung in Box-Plots visualisieren. Bei den Box-Plots werden die einzelnen Laborparameter isoliert in Gegenüberstellung der DMP-Teilnehmer zu den Nicht-DMP-Teilnehmern analysiert. Die Reihenfolge der Darstellung erfolgt nach der Bedeutung für die Beurteilung der Ergebnissituation.

Abbildung 6: HbA1c nach DMP

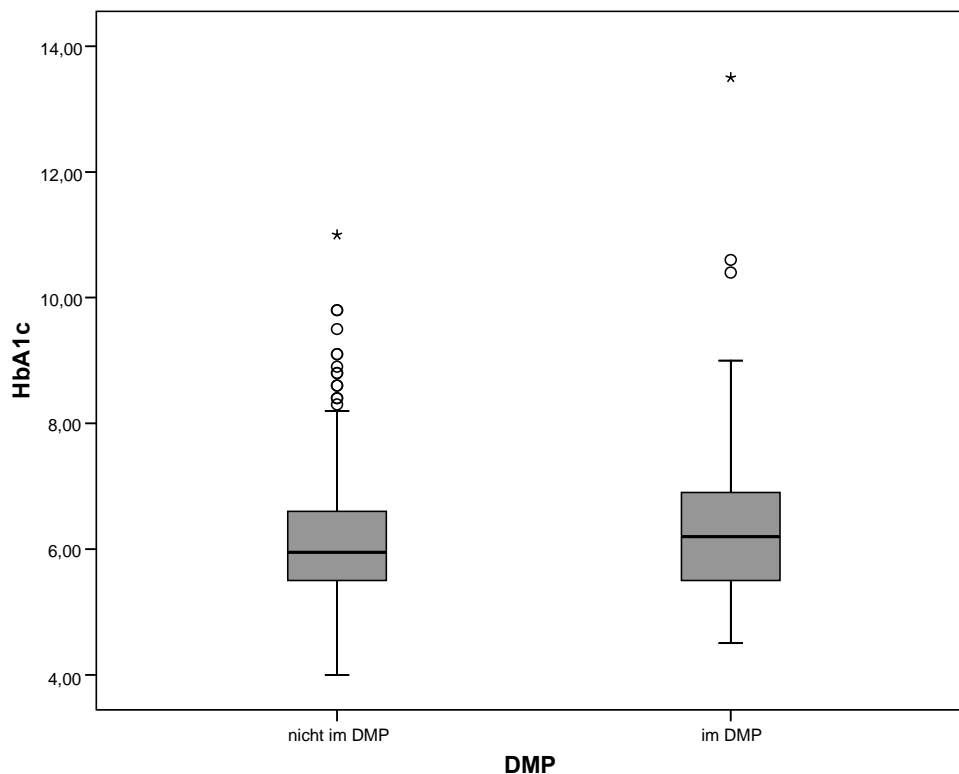
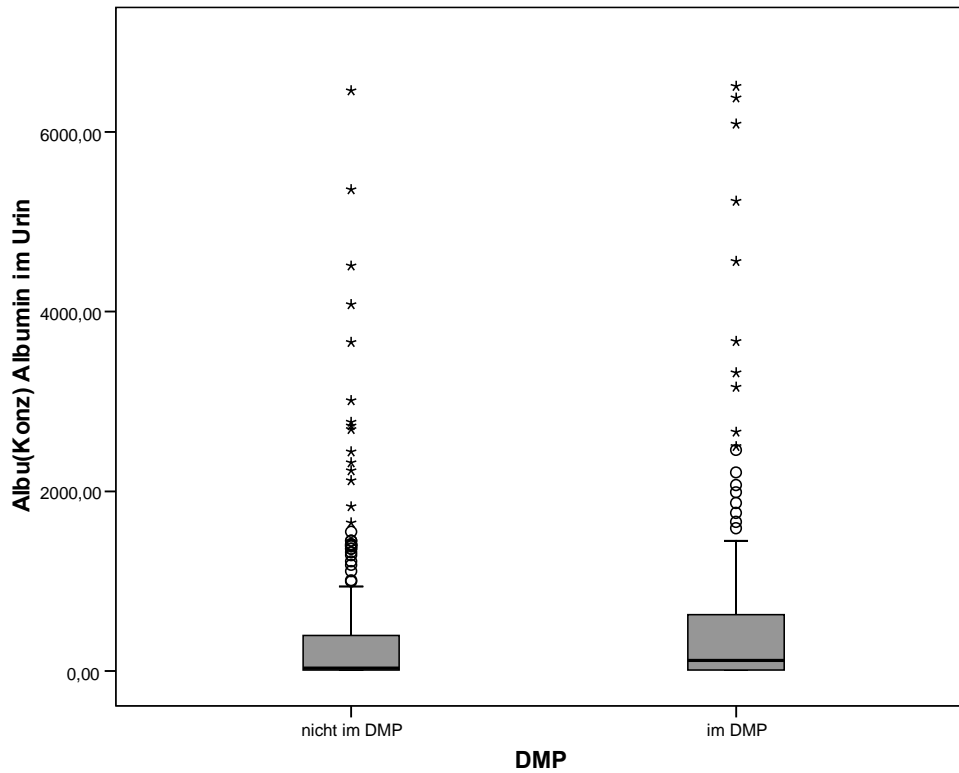


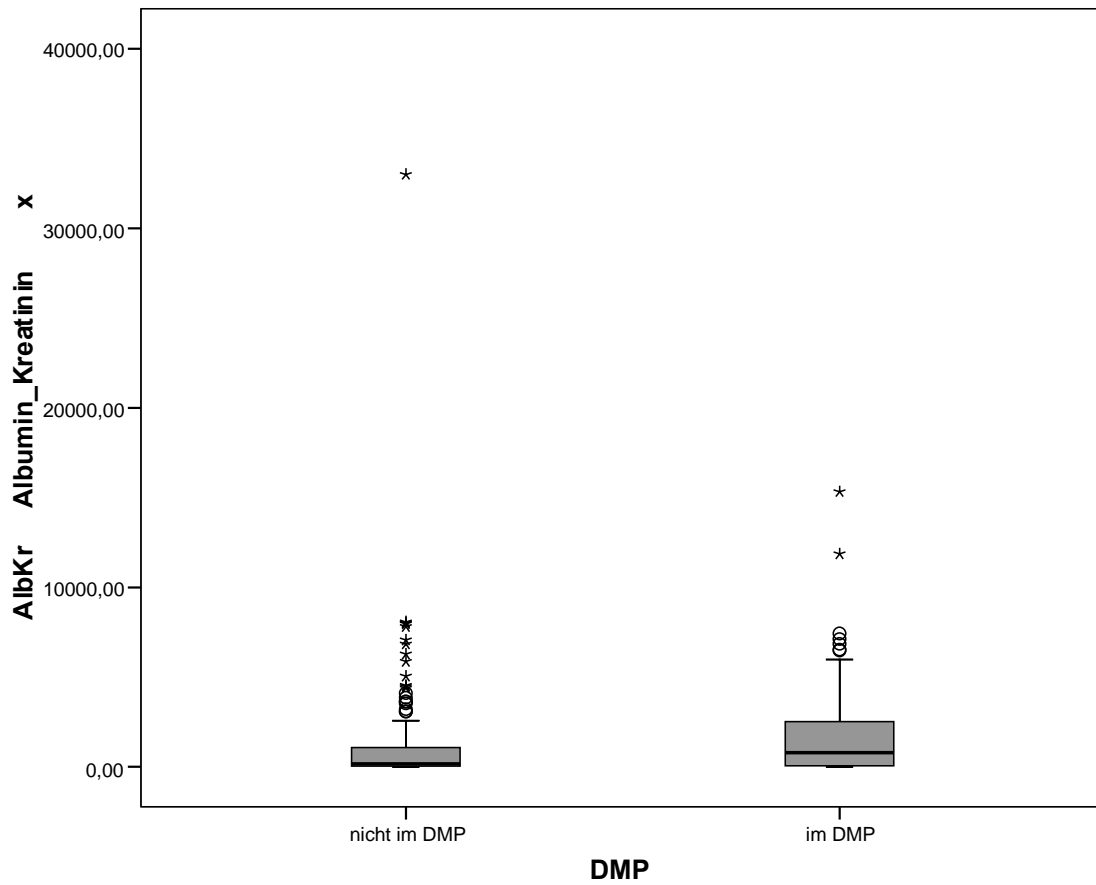
Abbildung 6 zeigt keine signifikanten Unterschiede der Ausprägung der HbA_{1c}-Werte zwischen den untersuchten Probandengruppen,, die entweder an den DMP teilnehmen oder nicht teilnehmen. Die Abweichungen in der Lage der 25 % und 75 % Quantile ist nicht signifikant.

Abbildung 7: Albumin nach DMP



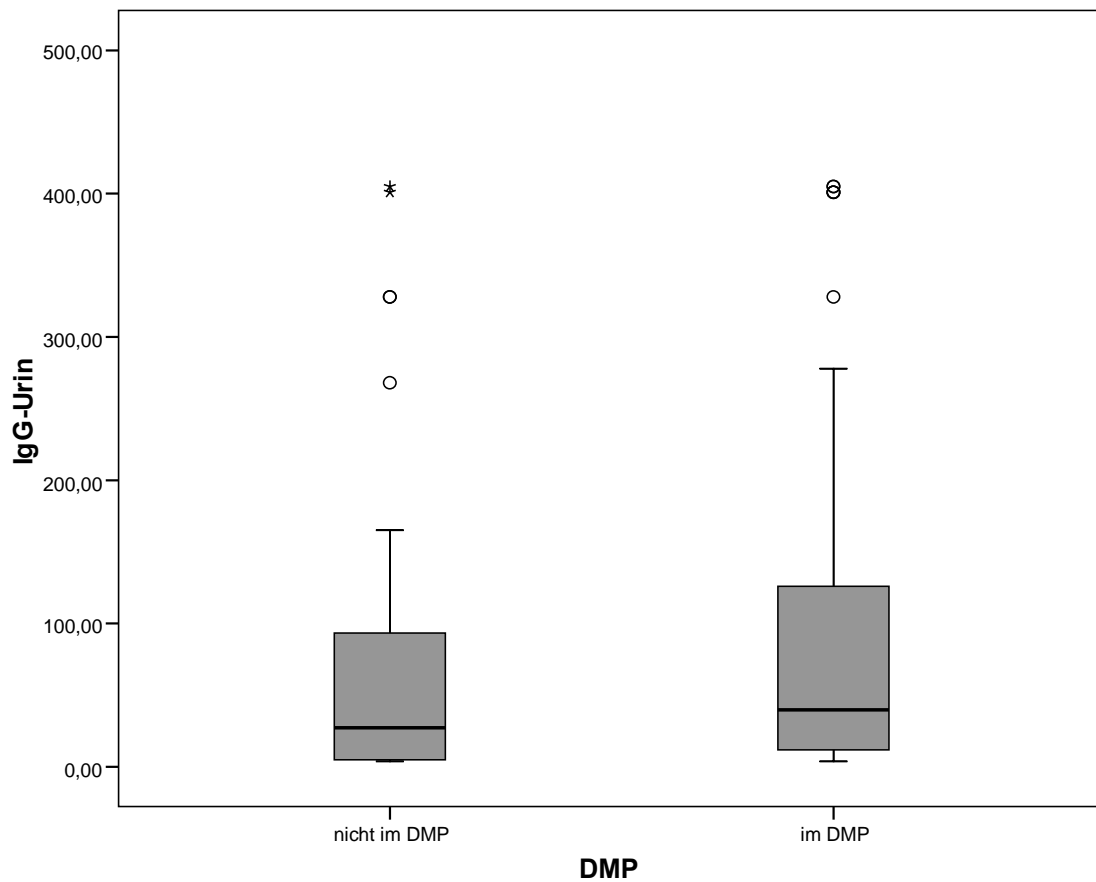
Die Box-Plot-Darstellung der Albumin-Werte in Abbildung 7 bestätigt die rechtsschiefe Verteilung für DMP- und Nicht-DMP-Teilnehmer ohne signifikante Abweichungen in der Ausprägung der Verlaufsform. Der höherwertige 75 % Quantil der DMP-Teilnehmer lässt sich induktiv knapp nicht als signifikant bestätigen.

Abbildung 8: Albumin/Kreatinin nach DMP



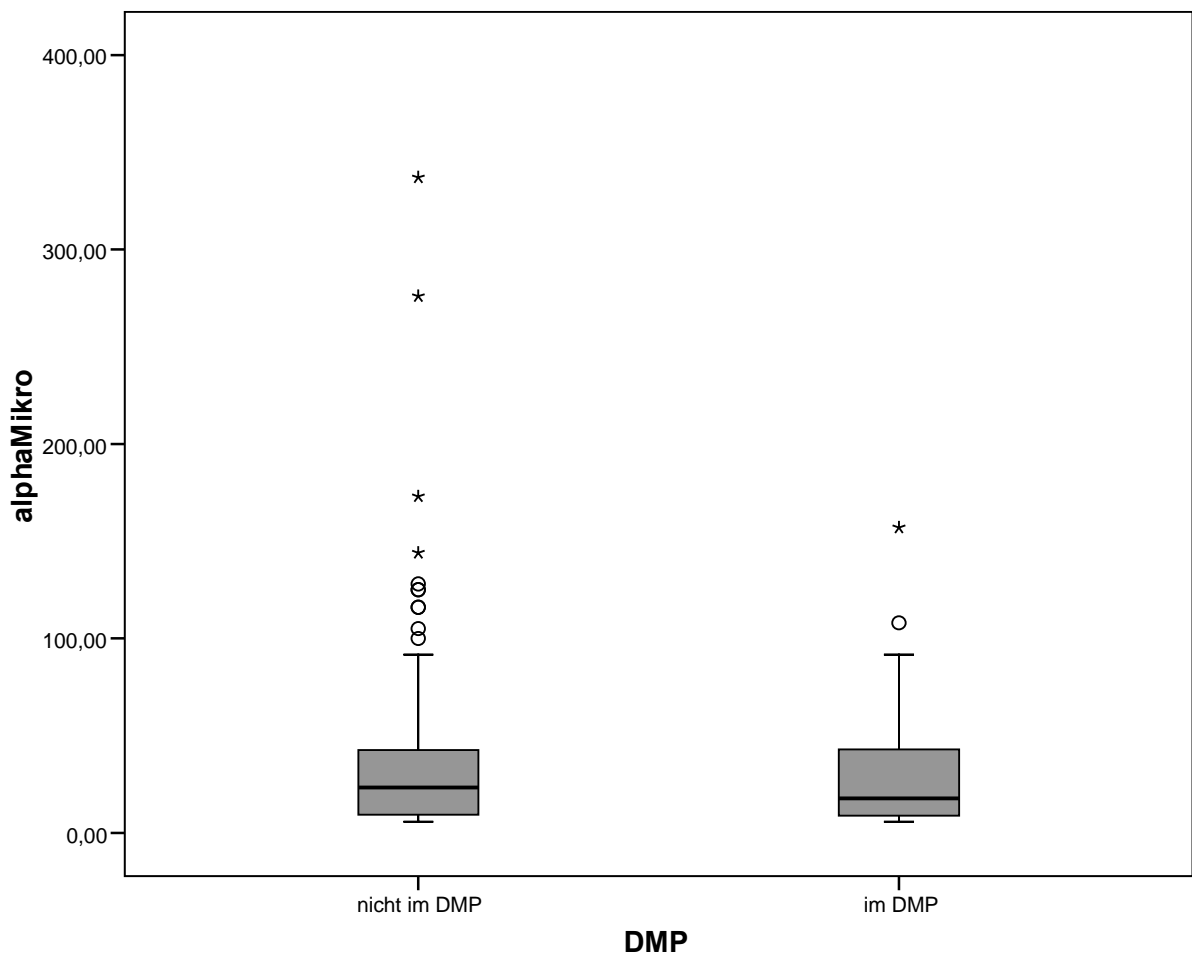
Die Albumin/Kreatinin-Werte, dargestellt in Abbildung 8, lassen zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede erkennen. Die Werte sind bei der Gruppe der DMP-Teilnehmer höher. Die Box-Plot Darstellung illustriert die geringe Tendenz zu Ausreißern.

Abbildung 9: IgG im Urin nach DMP



Die Abbildung 9 stellt die Verteilung der Immunglobuline im Urin als rechtsschief sowohl bei der Gruppe der DMP-Teilnehmer als auch bei den Nicht-DMP-Teilnehmern dar. Die deutlich rechtsschiefe Verteilung hat auch bei Berücksichtigung der höheren 75 % Quantil der DMP-Teilnehmer keine induktiv nachweisbare Signifikanz.

Abbildung 10: alpha 1-Mikroglobulin im Urin nach DMP



Die Verteilung der alpha 1-Mikroglobulin-Werte im Urin stellt sich rechtsschief ohne induktive Signifikanz in den Ausprägungsunterschieden zwischen DMP- und Nicht-DMP-Teilnehmern dar (Abbildung 10). Der höhere Median (50 % Quantil) bei den Nicht-DMP-Teilnehmern ist nicht signifikant.

Der MWU-Test hat gezeigt, dass es nur bei Albumin/Kreatinin zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede vorhanden sind. Die Werte sind bei der Gruppe DMP höher. Für Albumin ist es knapp nicht signifikant. Man könnte von einem tendenziellen Unterschied mit marginaler Signifikanz sprechen. Die Werte sind bei der Gruppe DMP höher. Für die anderen Laborwerte gab es keine signifikanten Unterschiede (Abbildungen 6, 7, 8, 9, 10).

8.5 Fehlerbetrachtung

Die Fehlerbetrachtung gliedert sich nach den einzelnen Untersuchungsphasen.

Konzipierung

Die Ausgestaltung als prospektive, nicht-randomisierte statistische Untersuchung beinhaltet, dass die Kohorte nicht repräsentativ in Gruppen und Kontrollgruppen unterteilt werden kann. Die Nachvollziehbarkeit und Vergleichbarkeit von repräsentativen, randomisierten Studien kann so nicht erreicht werden.

Durch das prospektive Vorgehen werden Erwartungs-Effekte und Schein-Signifikanz durch vorherige Festlegung der Fragestellung und Untersuchungsparameter minimiert, können aber nicht ausgeschlossen werden.

Dem Stichprobencharakter entspricht die Beschränkung auf wenige zu untersuchende Parameter, die für die Fragestellung ausreichend sind. Eine Auswertung mit einer Vielzahl von Parametern wird bei fehlender Repräsentanz der Kohorte keine höhere Validität der Ergebnisse erreichen.

Die Reliabilität der Instrumente ist nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft gegeben.

Durchführung

Die Datensammlung mit Hilfe des elektronischen Orbis-Systems, anhand der rechtlich verbindlichen Krankenakten und im direkten Kontakt mit den zuständigen Krankenkassen erfasst mit den Laborparametern, der Therapieform, dem Geschlecht und der Zugehörigkeit zu dem DMP ausschließlich Daten, die keinem subjektiven Einfluss aufgrund vorgegebener Meinungen unterliegen.

Bei der Generierung der Laborparameter, der 24 Stunden-Urinsammlung und bei der Verarbeitung ist eine gewisse Fehlerquote zu erwarten. Da bei Verdacht auf Nephropathie Mehrfachuntersuchungen durchgeführt werden und die Diagnose-

Einstufung im Orbis-System aktualisiert wird, konnte durch eine Nachkontrolle der dokumentierten Diagnosen diese Fehlerquelle weitgehend ausgeschlossen werden.

Die Durchführungslokalisierung, das Universitätsklinikum Münster rekrutiert entsprechend der Auslegung als Einrichtung der Maximalversorgung ein Klientel, das von der Ausprägung der Morbidität größer dem Niveau diabetologischer Schwerpunktzentren zuzuordnen ist und daher keine direkte Relationierung zu Hausarztpraxen erlaubt.

Auswertung

Das technische Instrument SPSS 15.0 ist ein wissenschaftlich anerkanntes Werkzeug, das aufgrund seiner Komplexität die Möglichkeit zur Fehlbedienung beinhaltet.

Die Einstufung diabetologische Nephropathie kann in der Gruppe der Nicht-DMP-Teilnehmer aufgrund der nicht erhobenen Krankheitsdauer falsch positiv sein. Die Möglichkeit, dass bei den Nicht-DMP-Diabetikern andere Formen der Nephropathien mit erfasst werden, muss bei nicht vollständiger laborchemischer Abklärung der Kohorte auf glomeruläre Defekte berücksichtigt werden. Für die Gesamtaussage dieser Arbeit hat diese Fehlerquelle allerdings keine Auswirkungen, da sich die beobachteten Tendenzen dadurch nur verstärken.

Die Objektivität der Bewertungsmaßstäbe, der Literaturanalyse und der Einschätzung der Ergebnisse der Untersuchung kann bei einer Arbeit, die in Personalunion durch eine Person konzipiert, durchgeführt und evaluiert wird, nur eingeschränkt gewährleistet werden. Bewährte Mechanismen bei Studien wie die parallele Erstellung der Literaturanalyse und Auswertung durch zwei Personen oder zwei Personenkreise, die sich nicht austauschen, können im konkreten Fall nicht realisiert werden.

Im Bewusstsein der eigenen Determiniertheit durch die wissenschaftlichen und klinischen Vorerfahrungen wird als Ziel die Annäherung an objektive Maßstäbe durch die Wahrnehmung der eigenen Subjektivität festgehalten.

9 Diskussion

Die Darstellung in der Diskussion der Ergebnisse dieser Arbeit folgt den prospektiv formulierten Fragestellungen aus der Zielsetzung dieser Arbeit. Die Reihenfolge wird allerdings nach der Wertigkeit der Ergebnisse modifiziert.

Der Analyse der Ergebnisse vorangestellt ist die Darstellung einer im Rahmen dieser Arbeit eigenständig durchgeführten, bisher nicht vorhandenen Literaturanalyse der Disease Management Programme. Bereits vor Einführung der DMP erfolgte eine kontroverse Diskussion der Wertigkeit, Praktikabilität und ethischen Diskussion auch über die Grenzen der im Gesundheitssystem involvierten Meinungsbildner hinaus. Daher unterteilt sich die Literaturanalyse in der Darstellung der DMP vor Einführung und in den bisher veröffentlichten Publikationen zur Evaluation der DMP. Es schließt sich eine Darstellung der bisher einzigen geplanten Studie zur Wirksamkeit der DMP Diabetes mellitus an.

9.1 Literaturanalyse zur Diskussion der DMP Diabetes mellitus

Die Einführung der DMP stellte einen erheblichen, konzeptionellen Einschnitt in die Struktur des deutschen Gesundheitswesens dar. Diskussionsbeiträge zu diesem Thema wiesen dabei 2 Haupttendenzen auf: positiv belegte Darstellungen der offiziellen Institutionen und ablehnende der Praktiker. Negative Bewertungen der ethischen Dimension fanden sich zudem in Stellungnahmen der Medien. Die negativen Formulierungen gipfelten dabei in Äußerungen wie „paternalistisches Unterwerfungskonzept“, bei dem die chronisch Kranken „zum nachgeordneten Objekt der Ärzte [werden], die wiederum den Regeln der Programme unterworfen sind“ (48).

Laut Bundesregierung verknüpfen die DMP „die nachhaltige Verbesserung der Behandlungsqualität mit einer langfristig auch wirtschaftlicheren Versorgung“. (27) Allerdings wird gerade der von den Behörden immer wieder betonte Aspekt der Kostensenkung für ein optimierendes Projekt im Gesundheitswesen in der Öffentlichkeit als negativ wahrgenommen und als Hauptmotivation postuliert.

„Diese Programme müssen [...] zur Verbesserung der Versorgung von diabetischen Menschen beitragen und dürfen nicht zum Vorwand genommen werden, reine Kostenreduktion, Leistungsverweigerung bzw. – Rationierung unter dem Deckmantel einer sog. Evidence based Medicine zu rechtfertigen.“ (38)

Sehr sachliche, aber auch kritische Beiträge mit detaillierten Analysen entstanden nach Vorstellung der DMP für Diabetes mellitus.

Die detaillierten Stellungnahmen zu den Vorschriften der DMP bestätigten aus Sicht der Kritiker die im Vorhinein befürchteten Tendenzen zur Retardierung der Therapiekonzepte aus Kostengesichtspunkten.

Die sehr differenzierten Analysen von anerkannten Fachverbänden wie dem Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V. und anerkannten Experten für Diabetologie bemängeln insbesondere gravierende sachliche Fehler und die fehlende Ausrichtung an präventiven Konzepten (28) (120).

Die Befürchtungen reichten sogar bis zu einer Zunahme von Komplikationen bei DMP durch die fehlende Festlegung von HbA_{1c}-Vorgaben und die Beschränkung auf „Oldtimer-Medikamente“ (49).

Noch nach Einführung der DMP für Diabetes mellitus Typ II wurde eine im Auftrag der Techniker Krankenkasse vom Institut für Gesundheits- und Sozialforschung GmbH (IGES) erstellte Untersuchung veröffentlicht, die sich theoretisch mit den „Voraussetzungen für ein effektives und effizientes Disease-Management für Typ-II-Diabetiker“ auseinandersetzt und sich kritisch zum Einsparpotential der DMP äußert (60). In der sehr detaillierten Analyse wird ein Kostenmehraufwand für die Umsetzung der DMP Diabetes mellitus Typ II von 282.147.033 Euro jährlich geschätzt. Dem steht eine mögliche Kostensenkung bei 100 % Zielerreichung der DMP von 447.576.766 Euro gegenüber. Als optimistische Annahme wird eine reale Zielerreichung von 25 % postuliert. Das ergibt eine Kostenersparung von 119.394.191 und damit bei Verrechnung des Mehraufwandes der DMP eine Mehrbelastung von mehr als 160 Millionen Euro jährlich durch die Einführung der DMP. Im integrierten Geleitwort des Vorsitzenden der Techniker Krankenkasse, Dr. med. Christoph Straub, wird

das IGES-Gutachten als Beleg eingeordnet, für die Einordnung der DMP in der 2003 vorliegenden Form als „medizinischer und ökonomischer Fehler“, ein „Verfahren nach dem Gießkannenprinzip“ (60).

Das gesamte Gutachten bleibt auf der theoretischen Ebene und kann keine empirischen Belege aufweisen.

9.2 Literaturanalyse der Evaluationen der DMP Diabetes mellitus

Aufgrund der systematisch und in elektronischer Form erhobenen Daten der DMP für Diabetes mellitus und der explizit vorgeschriebenen Evaluation (30) ist es nahe liegend, als erstes auf die Ergebnisse von institutioneller Seite zurückzugreifen. Erste, aussagekräftige Zwischenergebnisse mit eindeutig positiver Tendenz wurden bereits für den Sommer 2006 angekündigt (13). Bis heute (Stand 18.05.2008) ist es noch nicht möglich, Zugang zu Zahlen, Fakten und Auswertungen in ausführlicher, nachvollziehbarer Form zu erhalten, die sich auf die Gesamtheit der an den DMP teilnehmenden Diabetiker mit Typ I und Typ II beziehen. Das Fehlen grundlegender Studien zur Übertragbarkeit und Wirksamkeit der DMP wurde bereits Ende 2005 als Mangel konstatiert (73).

Laut infas-Institut (62) als Vertreter des Konsortiums infas, Prognos und WiAD, das zuständig für die Auswertung der AOK, der See-Krankenkasse und der Deutschen Rentenversicherung ist, werden Ergebnisse erst im Juli 2008 veröffentlicht. Die angegebene Evaluation bezieht sich nur auf die DMP für Diabetes mellitus Typ II und Brustkrebs und auf den Zeitraum 2006 bis 2008.

Abweichend davon gibt die Medical Netcare GmbH als durchführender Evaluator der Betriebs- und Innungskrankenkassen und der Ersatzkassen an, bereits Mitte 2007 erste Zwischenergebnisse weitergeleitet zu haben:

„Seit Mitte des Jahres 2007 liegen die ersten Abschlussberichte für die DMP Diabetes mellitus Typ 2 und Brustkrebs vor. Die Berichte wurden dem BVA vorgelegt und von den Krankenkassen veröffentlicht.“ (95)

Entsprechend des üblichen Verfahrens bei Auftragsarbeiten geben die evaluierenden Institute ihre Ergebnisse nur an die Auftraggeber weiter. Auch auf direkte Anfrage bei der Medical Netcare GmbH war es nicht möglich, einen Einblick in die bisher vorliegenden Evaluationsergebnisse zu erhalten.

Vom Bundesversicherungsamt selbst liegen keine veröffentlichten Studien vor. Die einzige Publikation, die einen wissenschaftlichen Bezug zu den DMP herstellt, ist eine ökonomische Analyse zur langfristigen Morbiditätsorientierung des Risikostrukturausgleichs von Dr. Dirk Göppfarth, der die Veröffentlichung als persönliche Meinung klassifiziert, als Referatsleiter für den Risikostrukturausgleich im Bundesversicherungsamt aber durchaus einen internen Standpunkt des BVA abbilden kann.

Die DMP werden in wenigen Zeilen aus der finanzpolitischen Perspektive hinterfragt:

„Die Anreize der Krankenkassen werden dahingehend verzerrt, dass sie möglichst hohe Einschreibequoten erzeugen, und nicht die Versicherten selektieren, bei denen strukturierte Behandlungsprogramme Erfolg versprechend sind. Schließlich kann durch strukturierte Behandlungsprogramme nur ein geringer Ausschnitt des Morbiditätsspektrums erfasst werden. Aus diesen Gründen ist die Einbindung der strukturierten Behandlungsprogramme nur als Übergangslösung bis zur vollständigen Morbiditätserfassung zu sehen.“ (40)

Die Darstellung als Übergangslösung findet sich allerdings in keinem offiziellen Statement des Bundesversicherungsamtes oder der Krankenkassen.

Zu den Auswirkungen der DMP wurden von Krankenkassen diverse Informationsbroschüren und Pressemitteilungen veröffentlicht, die überwiegend allgemeine Hinweise und nicht belegte Stellungnahmen zu Aspekten der DMP enthalten und sich in Sprache und Darstellung an die breite Öffentlichkeit und die Patienten ausrichten und weniger das Fachpublikum ansprechen. Daher wird auf die Darstellung aller Broschüren, Feedbackberichte und Kurzmitteilungen verzichtet, die als allgemeine Informationssammlung gestaltet sind.

Weitere Publikationen sind ausführlichere Darstellungen, die durchaus konkrete Zahlen und Ergebnisse einflechten, die sich auf interne Studien beziehen, ohne dass die Studien selbst der Öffentlichkeit zugänglich gemacht wurden. Ein Beispiel ist der Artikel der Barmer Ersatzkasse zu einer internen Studie, die den Tenor hat, dass „Diabetes-Patienten in DMP signifikant besser versorgt“ werden (16). Eine um ein Drittel verringerte Quote von Schlaganfällen und eine um fast 50 % verringerte Quote von Fuß- und Unterschenkelamputationen im Vergleich zu nicht an DMP teilnehmenden Diabetikern wird festgestellt.

Dazu seien „die pseudonymisierten Leistungsdaten von je 80.000 Patienten mit Diabetes Mellitus von DMP-Teilnehmern und Nichtteilnehmern in den Jahren 2005 und 2006 verglichen“ worden (16). Die Informationen zur Methodik der Studie, zur Zusammensetzung der Kohorte und zu den typischen Langzeitkomplikationen Nephropathie und Neuropathie fehlen. Eine Beurteilung der Aussagekraft der Ergebnisse ist so nicht möglich.

Einen Bezug zu den Auswertungsergebnissen der vorgesehenen Evaluationserhebungen der DMP erhält man durch die Qualitäts- und Evaluationsberichte der Krankenkassen und kassenärztlichen Vereinigungen, die sich an lokalen Strukturen orientieren und sich in Aufbau, Darstellung und in der Auswahl der erfassten Parameter in erheblichen Maße unterscheiden. Als eine Gemeinsamkeit der Berichte kann man die Grundaussage festhalten, dass DMP eine Optimierung der Gesundheitssituation für Diabetes mellitus Typ I und II bewirkt haben.

Die Gesamtheit der Berichte wird im Rahmen dieser Arbeit auf die Aspekte Auftreten der diabetischen Nephropathie und Ausprägungen der HbA_{1c}-Werte untersucht. Die übrigen dargestellten Ergebnisse lassen sich im Zusammenhang mit den eruierten Daten an der Uniklinik Münster weder qualitativ noch quantitativ einordnen und beurteilen. Aus dem Beurteilungsschema fallen sofort Qualitätsberichte, die die DMP als Nebenpunkt ohne Datendarstellung nennen, wie im Qualitätsbericht 2004 der kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein, Niedersachsen oder der kaufmännischen Krankenkasse (67) (68) (76).

Von den über 360 an DMP teilnehmenden Krankenkassen und kassenärztlichen Vereinigungen repräsentieren die allgemeinen Ortskrankenkassen (AOK) die Kassen, die die Risikostrukturausgleichsverordnung unterstützen.

Der erste Qualitätsbericht der AOK Baden-Württemberg zu den eigenen DMP Diabetes mellitus Typ II, Zeitraum 1.07.2003 – 31.12.2005, von der AOK als „Curaplan“ benannt, ist ein allgemein gehaltener Bericht ohne Aussagen zu Nephropathie-Inzidenz und Verteilung der HbA_{1c}-Werte (12). Auch der Qualitätsbericht für den Zeitraum 1.01.2005 – 31.08.2007 (11) beschränkt sich auf Teilaspekte wie Patientenschulungen und die Hypertonus-Behandlung. Für den Bericht spricht, dass teilweise auch erhebliche Abweichungen von den Zielvorgaben dargestellt werden.

Der Qualitätsbericht der IKK für Hessen liefert für den Zeitraum 3.06.2003 bis 30.06.2005 nur Angaben zur formalen Erfüllung von Kriterien der DMP und organisatorischen Maßnahmen wie Informationsschreiben und Dokumentationsparameter. Es werden Aussagen festgehalten wie:

„Wenn innerhalb von zwei aufeinander folgenden Dokumentationen der Blutdruckwert oberhalb dieses Bereiches lag, hat die IKK [...] die an IKK *promed* teilnehmenden Versicherten zur Problematik Hypertonie beim Diabetiker und seine Einflussmöglichkeiten informiert. Dieses Schreiben wurde [...] im ersten Berichtsjahr zweimal und im zweiten Berichtsjahr 124 mal versandt.“ (61)

Der Qualitätsbericht der BKK Salzgitter (17) stellt für den DMP Diabetes mellitus Typ 1 und das Zeitfenster 3. und 4. Quartal 2005 einige Daten auf 6 Seiten bereit, unter anderem eine Fallzahl von Null Prozent aufgetretenen Nephropathien und 100% ohne jede aufgetretene Komplikation mit der absoluten Zahl von 1 und damit ebenfalls nur ein erfasster eingeschriebener Diabetiker. Die geringe Aussagekraft einer Statistik mit $n = 1$ verbietet eine Verwendung als Referenzparameter.

Im Qualitätsbericht für die Quartale 2 und 3 des Jahres 2006 (18) lässt sich anhand der absoluten Angaben und der Prozentwerte für Komplikationen eine Teilnehmerzahl von etwa 2214 ausrechnen. Die Validität der Ergebnisse von 0,9 % Anteil an Nephropathien und 0,1 % Nierenersatztherapien wird angreifbar durch eine nicht zuzuordnende Tabelle zum Einsparungspotential. Die genannte Gesamtsumme von

280.764.168,327 Euro ergäbe bei einer Versichertenzahl von 2214 immerhin eine Belastung von über 126.000 Euro pro Diabetiker, bei einem Bezugszeitraum von einem halben Jahr ein unrealistisch hoch einzustufender Kostenaufwand.

Die Qualitätsberichte der BKK Salzgitter sind eine Dienstleistung von AnyCare, die diese laut eigener Angabe für über 60 Betriebskrankenkassen erbringen (10), um einen Qualitätsbericht entsprechend des neunten Abschnittes des SGB V (122) zu leisten.

Eine erheblich größere Aussagekraft erreicht der im Juli 2006 veröffentlichte Qualitätsbericht für Westfalen-Lippe der kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe (47). 161.973 eingetragene Diabetiker, die seit durchschnittlich 17 Monate am DMP teilnahmen, wurden insbesondere auf durchschnittliche HbA_{1c}- und Blutdruckwerte zu in der Literatur vorliegenden Vergleichsstudien eingeordnet. Von den untersuchten Typ II - Diabetikern erreichten durchschnittlich 38,9 % einen HbA_{1c}-Wert \leq 6,5 %, 36,7 % einen HbA_{1c}-Wert \leq 7,5 %. 16 % lagen über 7,5 % und unter 8,5 %. Einen HbA_{1c}-Wert $>$ 8,5 % wiesen 8,5 % auf. Damit ergab sich kein signifikanter Unterschied zu Vergleichsstudien in Deutschland (106) (111). Von der Ersterhebung bis zum Erhebungszeitpunkt konnte eine Verbesserung des HbA_{1c}-Werts um durchschnittlich 0,1 % für die Gesamtheit erreicht werden. Auf eine Darstellung der Komplikation diabetische Nephropathie wurde verzichtet.

Die kassenärztliche Vereinigung Nordrhein publiziert ähnliche Ergebnisse (5). Von den untersuchten Typ II - Diabetikern erreichten durchschnittlich 43,3 % einen HbA_{1c}-Wert \leq 6,5 %, 31,0 % einen HbA_{1c}-Wert \leq 7,5 %. 14,3 % lagen über 7,5 % und unter 8,5 %. Einen HbA_{1c}-Wert $>$ 8,5 % wiesen 11,4 % auf. Im Erhebungszeitraum gab es keine Veränderung des durchschnittlichen HbA_{1c}-Werts für die Gesamtheit der Teilnehmer. Mit 5,2 % Anteil an diagnostizierten diabetischen Nephropathien und 2,3 % aufgetretenen terminalen Niereninsuffizienzen liegen die Werte schlechter als in Vergleichsstudien von Nicht-DMP-Teilnehmern (64) (88) (89).

9.3 Literaturanalyse der Studien zu den DMP

Es liegt bisher nur eine angekündigte Interventionsstudie zur Wirksamkeit der DMP Diabetes mellitus Typ II vor, die gleichzeitig die DMP für koronare Herzkrankheit untersucht (119). Hauptautor ist der anerkannte Diabetologe Professor Dr. med. Peter T. Sawicki der von 2001 bis 2004 Leiter des Institutes für evidenzbasierte Medizin (DieM) in Köln war und danach die Führung des neu gegründeten Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) übernommen hat.

Die methodische Einordnung erfolgt als „multizentrische, prospektive, cluster-randomisierte, einfach verblindete Interventionsstudie“.

Ungewöhnlich bei der Studiendarstellung ist das Voranstellen der „7 Punkte für eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Evaluation von DMP“, die einen allgemein formulierten Standpunkt niederlegt, der sich nicht direkt der Studiendarstellung zuordnen lässt.

Die methodisch sauber konzipierte Studie richtet sich anhand der in den DMP formulierten Ziele aus. Die einzige Intervention besteht in der Zuordnung der Patienten zur Teilnahme bzw. Nicht-Teilnahme an den DMP entsprechend der Vorgaben der Randomisierung. Der 18-monatige Untersuchungszeitraum war von Februar 2005 bis Oktober 2006 angesetzt. Eine Veröffentlichung der Ergebnisse war bereits für Juni 2007 als Eventualität angekündigt. Bis heute (18.05.2008) liegt allerdings noch keine Publikation der Ergebnisse vor.

9.4 Auswertung der eigenen Daten

9.4.1 Auswirkungen der DMP auf die Ausprägung der HbA_{1c}-Werte

Bei Analyse der Ergebnisse bezüglich des Laborparameters HbA_{1c} ist einleitend festzuhalten, dass der spezifische Referenzbereich des Centrums für Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums Münster mit 4.4 % - 5.7 % für den HbA_{1c}-Wert deutlich niedriger liegt als bei den üblichen Angaben der aussagekräftigen Studien und Veröffentlichungen (47) (52) (112) (125) (126) (135), so dass trotz NGSP-Standardisierung keine direkte Vergleichbarkeit mit den Literaturangaben gegeben ist. Ein HbA_{1c}-Wert von 6,42 % nach den Messmethoden des Zentrallabors des Universitätsklinikums Münster entspricht Literaturwerten im oberen 7er Bereich.

Bei Analyse der eigenen Daten von DMP-Teilnehmern in Relation zu den Nicht-Teilnehmern in dieser Untersuchung haben sich allerdings allenfalls geringfügige Unterschiede ergeben, die auf keinen Fall den eigenen Zielvorgaben der DMP entsprechen.

Der Mittelwert für Patienten, die nicht am DMP teilnehmen liegt mit 6,20 % etwas (allerdings geringfügig) niedriger als der Mittelwert von 6,42 % der DMP-Patienten (Tabelle 18 und 19). Auch das Spektrum der Ausprägungen liegt bei DMP assoziierten Werten mit einer Spannweite von 4,5 % bis 13,50 % höher als die Spanne von 4,00 % bis 11,00 % bei Werten, die nicht DMP assoziiert sind.

Aus statistischer Sicht generiert sich somit die Hauptaussage, dass sich kein signifikanter Unterschied feststellen lässt zwischen den Ausprägungen der HbA_{1c}-Werte von Patienten, die an DMP teilnehmen, und Patienten, die nicht an den DMP teilnehmen.

Bezogen auf die Stichprobe kann also keine Verbesserung durch die Einführung der DMP festgehalten werden. Auch in Korrelation zu den großen europäischen Interventionsstudien (52) (112) (135) vor 2000 lässt sich keine signifikante Verbesserung festhalten.

9.4.2 Auswirkungen der DMP auf die Ausprägung der Albuminurie

Bei allen untersuchten Patienten wurden die Albumin-Werte im Urin zur Verifikation der Nephropathie bestimmt. Die Unterschiede zwischen den Diabetikern, die an den DMP teilnehmen und den Nichtteilnehmern innerhalb der Kohorte stellten sich nicht als signifikant dar. Es konnten somit auch keine Hinweise auf eine Verbesserung durch DMP aufgezeigt werden. Aktuelle Untersuchungen zur Albuminurie (59) (107) differenzieren nicht nach angewendeten Therapiekonzepten und DMP-Teilnahme, können also keinen Bezug zu den Auswirkungen der DMP darstellen.

9.4.3 Auswirkungen der DMP auf Sonderuntersuchungen

Die Bestimmung Albumin-Kreatinin-Quotienten, des alpha 1-Mikroglobulin im Urin, des alpha 2-Mikroglobulin, des Immunglobulin G im Urin und des Kreatinin im Urin sind in den deutschen DMP nicht vorgesehen. Die bei der untersuchten Patientenkohorte teilweise zusätzlich durchgeführten Sonderuntersuchungen wurden in die Datensammlung mit aufgenommen, um sie auf mögliche Korrelationen mit den Hauptparametern abzugleichen, perspektivisch zur Eruierung als mögliche Pflichtparameter für randomisierte Studien.

Auch hier lassen sich keine positiven Effekte zugunsten der DMP feststellen. Eine zusätzliche Aussage lässt sich so durch Erfassung der Sonderuntersuchungen nicht generieren.

9.4.4 Auswirkungen der DMP auf die diabetische Nephropathie

Bei Analyse der eigenen Daten von DMP-Teilnehmern in Relation zu den Nicht-Teilnehmern bezüglich des Vorhandenseins einer diabetischen Nephropathie haben sich nachfolgende Unterschiede ergeben, die ebenfalls nicht den von DMPs selbstgesetzten Zielvorgaben entsprechen (9) (101).

Bei einer Zusammensetzung der Kohorte aus 35,3 % Patienten, die an den DMP teilnehmen und 64,7 % Patienten, die nicht an den DMP teilnehmen, weist die Personengruppe der in die DMP Eingeschriebenen einen Anteil von 48,9 % an der Gesamtzahl der diabetischen Nephropathien auf.

In der untersuchten Kohorte haben also 59 % der DMP-Teilnehmer eine diabetische Nephropathie. Von den Nicht-DMP-Teilnehmern haben nur 34,1 % eine diabetische Nephropathie (Tabelle 25).

Damit gibt es einen signifikanten Unterschied innerhalb der Versuchsgruppe zum Nachteil der DMP-Teilnehmer. Nur auf die Kohorte bezogen, bedeutet die Teilnahme an den DMP keine Verbesserung der Ausprägung der Folgeschäden, sondern eine erhebliche Verschlechterung. Aufgrund der fehlenden Studien zur den Auswirkungen der DMP und der noch nicht vorliegenden Eigenevaluation der DMP lässt sich dieses Ergebnis noch nicht im Kontext anderer Untersuchungen bewerten.

9.5 Einordnung der Ergebnisse

Die seit 2003 eingeführten Disease-Management-Programme haben als Zielsetzung, die Qualität der Versorgung teilnehmender Menschen mit Diabetes mellitus Typ II und seit April 2004 auch Diabetes mellitus Typ I zu optimieren (9) (101). Angesichts des finanziellen und organisatorischen Aufwandes und des Verordnens eines engen Therapie-Rahmens genügt es als Ergebnis nicht, die gleichen oder schlechtere Ergebnisse zu erreichen als bei Menschen mit Diabetes mellitus in Deutschland, die nicht an den DMP teilnehmen.

Die Ergebnisse der hier durchgeführten Untersuchung sind nicht repräsentativ, also nicht auf die Gesamtheit der Diabetiker in Deutschland übertragbar. Angesichts der bereits vorab publizierten Ergebnisse von den Krankenkassen (12) (13) (16) (47) mit den dargestellten sehr erfreulichen Erfolgen durch die Einführung der DMP für Diabetes mellitus in Deutschland stellt sich allerdings die Frage, warum sich eine positive Entwicklung in keiner Weise durch diese Untersuchung bestätigen lässt.

Den konkreten Ergebnissen der hier vorliegenden Erhebung stehen bisher nur Aussagen ohne entsprechende wissenschaftlich nachvollziehbare Darstellung gegenüber. Bereits für 2006 war die Veröffentlichung der DMP eigenen Auswertungen angekündigt, die eine Einordnung der Ergebnisse ermöglicht hätte.

Die Erwartungen an die Aussagekraft dieser Ergebnisse müssen allerdings aufgrund der fehlenden Kontrollverfahren bei der Erhebung bereits heute limitiert werden. Die eigene Fehlerbetrachtung der ausstehenden Veröffentlichungen der DMP-Ergebnisse wird zeigen, inwieweit die Organe der DMP der selbstaufgelegten Pflicht zur evidenzbasierten Vorgehensweise gerecht werden.

Das entscheidende Ergebnis dieser Untersuchung ist die zwangsläufige Frage, warum sich in dieser Untersuchung keine Vorteile für Disease-Management-Programme abbilden lassen. Angesichts der nachgewiesenen Effekte einer intensivierten Insulintherapie, die weitestgehend das Entstehen und auch das Fortschreiten der diabetischen Nephropathie verlangsamt, eventuell sogar ganz verhindern kann, darf von den DMP-Programmen drei Jahre nach Einführung ein signifikanter Vorteil erwartet werden, wenn sie sich ökonomisch als tragfähig beweisen sollen.

Bei den begrenzten Ressourcen, die unserem Gesundheitssystem zur Verfügung stehen, muss eine so komplexe und aufwendige Maßnahme zur Therapieoptimierung und Kostendämpfung, wie sie die DMP darstellen, den Beweis liefern, dass der hohe Aufwand für DMP-Teilnehmer ein signifikant besseres Ergebnis bewirkt als für Nicht-DMP-Teilnehmer.

Insbesondere lohnt sich die Frage, ob mit DMP oder mit anderen Verwendungsmöglichkeiten der zur Verfügung stehenden Geldern ein größerer Effekt bezüglich der Therapiequalität und dem Auftreten von Spätkomplikationen für Diabetiker erreicht werden kann. Hieraus ergibt sich die Fortführung, auf welche Art und Weise sich die Frage nach der Wirksamkeit der DMP, der ökonomischen und sozio-medizinischen Sinnhaftigkeit beantworten lässt.

9.6 Erfordernis von repräsentativen Langzeit-Studien

Da die DMP eine Verpflichtung zur vollständigen Datensammlung und zur Evaluation der erhobenen Parameter enthalten, ist es naheliegend, zunächst zu prüfen, ob die eingesetzte Methodik und Erhebungsqualität geeignet erscheint, um die notwendigen Erkenntnisse zur Auswertung der Wirksamkeit der DMP und zur eventuell notwendigen Optimierung zu gewinnen.

Die Betrachtung kann hier allein auf theoretischer Ebene erfolgen, da bisher nur punktuelle Ergebnisse und vereinfachte Darstellungen zur Wirksamkeit der DMP veröffentlicht wurden (12) (13) (16) (47).

Datenlieferant ist immer der Vertragsarzt, bzw. die Schwerpunktpraxis in Form von elektronisch zu erfassenden Fragebögen. Ein zeitnahe, persönliches Aufnehmen der Befunde und Verläufe durch den Arzt ist nicht zwingend erforderlich, da dafür keine Verifikation vorgesehen ist. Die lange Abgabefrist für die Berichte (bis zu ein Jahr nach Ablauf des Berichtszeitraums) lässt die Möglichkeit offen, im Nachhinein durch Ausfüllen der Formulare nach Aktenlage oder sogar nach vermuteter Aktenlage eine eher beliebige Datensammlung zu generieren.

Es gibt keine Beobachter von außen, die stichprobenartig die tatsächliche Umsetzung der DMP ohne Ankündigung in angemessenen Intervallen überprüfen. Ebenso wenig sind Vertragsstrafen vorgesehen.

Die Auswertung der erhobenen Ergebnisse soll von organisatorisch unabhängigen Instituten erfolgen. Trotz der Finanzierung durch die DMP-Initiatoren und des Umfangs der Analyse kann nicht per se von einer Beeinflussbarkeit der Einrichtungen zur Evaluation ausgegangen werden. Die Gewährleistung der Unabhängigkeit in der Auslegung der DMP-Bilanz beruht hier auf den Renommee der beteiligten Institute, darf aber zumindest kritisch hinterfragt werden. Das Dilemma der Finanzierung durch einen Auftraggeber, der bestimmte Ergebnisse präferiert, ist allerdings bei wissenschaftlichen Untersuchungen im Gesundheitswesen eher die Regel als die Ausnahme.

Insgesamt stellt sich das gesamte Verfahren in seiner Konzipierung als pragmatisch am organisatorisch Umsetzbaren orientiert dar.

Insbesondere das Fehlen von organisatorisch integrierten Prozeduren zur Hinterfragung der gewonnenen Datensammlungen, das isolierte Betrachten nur von Patienten, die in die DMP eingeschrieben sind und die Zeitspanne zwischen realer Maßnahme und Befunderhebung und Dokumentation können dazu führen, dass schon bei der Qualität der Rohdaten noch vor der eigentlichen Analyse Defizite entstehen.

Repräsentative Langzeit-Studien zur Beurteilung der DMP sind trotz der immanent vorgesehenen Evaluation zwingend erforderlich, um eine weitere Instanz einzuführen, die die integrierte Vollerhebung der DMP auf ihre Reliabilität, Validität und Objektivität hin überprüft und eine Bewertbarkeit der Wirksamkeit durch die Korrelation zu der Ausprägung der Therapieerfolge bei nicht an DMP teilnehmenden Menschen mit Diabetes mellitus herstellt.

9.7 Perspektiven für die DMP

Grundsätzlich ist die Abkehr von den Insellösungen der ST. Vincent – Ära zu begrüßen, die nur lokal und temporär zur Optimierung der Therapien für Diabetiker beitragen. Ein umfassendes Konzept, das die Willkür der Abläufe im Gesundheitswesen durch ein strukturiertes Vorgehen auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse überwindet, bietet die Chance zur Umkehr in der Tendenz zur alleinigen Orientierung an Gesichtspunkten der Kostensenkung.

Die ärztliche Therapieverantwortung wurde vor den DMP primär durch Budgetüberlegungen und Kostendeckelungen limitiert, mit etwas Spielraum für den therapeutisch Verantwortlichen, um nach eigenen Kautelen eine Entscheidung zur individuellen Gestaltung der Therapiekonzeption umzusetzen.

Die Entstehung der DMP aus der Erkenntnis der wachsenden Kluft zwischen Kostenentwicklung und Effizienz in Hinsicht auf das Gesundheitsniveau der Gesamtbevölkerung stellt, für sich genommen, kein Negativum dar.

Für grundsätzliche Veränderungen ist äußerer Druck fast zwingende Voraussetzung in einem so etablierten Gesundheitssystem wie in der Bundesrepublik Deutschland. Die wirksamsten Therapiekonzepte lassen sich nicht immer am oberen Ende der Kostenspirale verorten.

Angreifbar werden die DMP durch die vorgegebenen Therapieformen. Die Stellungnahme des Bundesverbandes niedergelassener Diabetologen (BVND) (31) stellt hier den in den DMP formuliertem Anspruch auf Realisierung evidenzbasierter Medizin in Frage. Betrachtet man die in der Anlage 1 der RSAV (9) vorgegebenen Richtlinien und Maßnahmen, werden Defizite bei der Berücksichtigung der neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse deutlich.

Die Tendenz ist hier die Konzentration auf seit Jahren bewährte Therapiekonzepte, ohne Innovationsansätze. Die Verbindung von grundlegenden organisatorischen Vorgaben, therapeutischen Details und für das Konzept unbedeutende administrative Umsetzungsvorschriften in einem vom Gesetzgeber zu beschließenden Schriftstück zeigt sich als wenig flexible Konstruktion.

Eine Unterscheidung in klare organisatorische Vorgaben als Verordnung in der bisherigen Form und einer flexiblen anpassbaren, erweiterbaren und wachsenden Gestalt zur Darstellung der Therapiekonzepte, die losgelöst von Verwaltungsstrukturen und gesetzgeberischen Maßnahmen die Erkenntnisse aus Praxis und Forschung der Diabetologie zeitnah im Sinne der evidenzbasierten Medizin wahrnimmt, bietet sich als neue Perspektive für die DMP an.

9.8 Vorschläge zur strukturellen Revision der DMP

Vorbehaltlich einer Fortführung der Wirksamkeitsanalyse der DMP sind bereits jetzt Möglichkeiten gegeben, die diskutierten Kritikpunkte zu minimieren und eine Ausrichtung auf mehr Flexibilität, Qualität in der Evaluation und Professionalität zu

erreichen. Selbstverständlich unterliegen auch die folgenden Überlegungen noch der Pflicht zur Verifikation durch Evaluation und wissenschaftliche Bewertung.

Der erste Vorschlag ist die generelle Beschränkung der Vertragsarztauswahl auf qualifizierte Diabetologen und Schwerpunkteinrichtungen. Der nicht auf Diabetes spezialisierte Hausarzt wird von der Therapieverantwortung entlastet und befasst sich primär mit den alltäglichen Entscheidungen zur Ausprägung der Therapieformen, nicht mehr mit der Gesamtkonzipierung eines individuellen Therapiekonzeptes.

Die eigentliche Therapieform wird nicht mehr in den Verwaltungsvorschriften fixiert, sondern in eine lebendige, ständig zu hinterfragende Form gebracht, die durchaus mehrere Therapiekonzepte parallel ermöglicht, wenn sie als wirksam unter unterschiedlichen Kautelen evaluiert wurden.

Gerade der ubiquitäre Charakter der DMP ermöglicht es, mit sehr großen Fallzahlen die Voraussetzungen für evidenzbasierte Medizin von der Laborsituation mit Fallzahlen um die 20 oder sogar weniger Probanden abzukoppeln und nicht im Sinne von freien Experimentieren, sondern im Verfeinern und Verifizieren von den Ergebnissen wissenschaftlicher Studien einen echten Fortschritt in der Weiterentwicklung des Gesundheitswesens zu leisten.

Bei der Erfassung der Maßnahmen und Befunde bietet es sich an, die Möglichkeiten der elektronischen Datenverarbeitung zu nutzen. Die einzelnen Maßnahmen werden sofort elektronisch erfasst und an eine entsprechende Datenbank übertragen. Die Abgabefrist von einem Jahr wird auf wenige Sekunden, in Ausnahmefällen auf einen Tag verkürzt. Auswertungen sind jederzeit während des laufenden Betriebes möglich.

9.9 Ausblick

Die Einführung von Disease-Management-Programmen in Deutschland hat einen strukturellen Umbruch bewirkt. Seit Jahrzehnten etablierte Konzepte wie die freie Arztwahl, die alleinige Therapieverantwortung auch des Allgemeinmediziners und eine gewisse Beliebigkeit beim organisatorischen Ablauf wurden durch die Einführung eines neuen Konzeptes von behördlicher Seite abgelöst.

Da die Teilnahme freiwillig ist, wenn auch monetär gefördert, bietet sich eine Chance zur parallelen Entwicklung der DMP und von offener gestalteten Konzepten.

Die Zielsetzung der DMP, die Umsetzung einer evidenzbasierten Medizin, ist nur zu unterstützen. Gerade dieser Anspruch aus sich selbst heraus erfordert das Zulassen von sachlichen Analysen von Außen und erfordert eine fortwährende Begleitung und Revision, um ein Abgleiten in die Reduzierung des Konzeptes auf ein Maßnahmenbündel zur Kostenoptimierung zu vermeiden.

Literaturverzeichnis

- (1) Abbate, M.; Remuzzi, G.: Proteinuria as a mediator of tubulointerstitial injury. *Kidney Blood Press Res* 1999, 22: 37-46.
- (2) Abbate, M.; Zoja, C.; Corra, D. et al.: In progressive nephropathies, overload of tubular cells with filtered proteins translates glomerular permeability dysfunction into cellular signals of interstitial inflammation. *J Am Soc Nephrol* 1998, 9: 1213-1224.
- (3) Ärnlöv, J.: Low-Grade Albuminuria and Incidence of Cardiovascular Disease Events in Nonhypertensive and Nondiabetic Individuals. *Circulation* 2005, 112: 969-975.
- (4) Ahmed, N.: Advanced glycation endproducts—role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2005, 67 3, A.
- (5) Altenhofen, L.; Brenner, G.; Hagen, B. et al.: Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme GbR: Qualitätssicherungsbericht 2005. Disease-Management-Programme in Nordrhein. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme GbR.
http://www.kvno.de/mitglieder/kvnoaktu/06_09/dmp_quali.html 14.03.2008 21:22 Uhr
- (6) Altenhofen, L.; Hagen, B., Haß, W.: DMP Diabetes mellitus Typ 2 in Nordrhein. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. DMP Projektbüro. Köln. Unveröffentlichter Vortrag. 43. Jahrestagung Deutsche Diabetes Gesellschaft 30.April-03.Mai 2008. München 2008.
- (7) American Diabetes Association: Role of Cardiovascular Risk Factors in Prevention and Treatment of Macrovascular Disease in Diabetes. *Diabetes Care* 1989, 12: 573-579.

(8) Andersen, A. R.; Christiansen, J. S.; Kreiner, J. K. et al.: Diabetic nephropathy in Type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. Diabetologia 1983, 25:496-501.

(9) Anlage 1. (zu §§ 28b bis 28g RSAV). Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme. für Diabetes mellitus Typ 2.
http://www.bmg.bund.de/nn_603200/SharedDocs/Gesetzestexte/GKV/30-Anlage-1-Anforderungen-an-str-,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/30-Anlage-1-Anforderungen-an-str-.pdf 15.03.2008 20:36 Uhr

(10) AnyCare: Disease Management.
<http://www.anycare.de/leistungen/disease-management/> 15.03.2008 21:36 Uhr

(11) AOK Baden-Württemberg (Hrsg): Disease Management Programm Diabetes mellitus Typ II. Qualitätsbericht für den Zeitraum 1.01.2005 – 31.08.2007.
http://www.aok.de/bawue/rd/media/2007_09_qs_bericht_dm2_bawue.pdf
15.01.2008 19:12 Uhr

(12) AOK Baden-Württemberg (Hrsg): DMP Qualitätsbericht. Disease Management Programm Diabetes mellitus Typ II. Zeitraum 1.07.2003 – 31.12.2005.
http://www.aok.de/bawue/rd/media/2006_01_05_qs_bericht_dm2_bawue.pdf
11.01.2007 21:36 Uhr

(13) AOK-Gesundheitspartner: Gemeinsame Presseinformation des AOK-Bundesverbandes, der Knappschaft und der See-Krankenkasse vom 15.02.06: Kosten-Nutzen-Studie zu DMP.
http://www.aok-gesundheitspartner.de/bundesverband/dmp/meldungen/index_07028.html 03.03.2008 06:12 Uhr

(14) Aok-Gesundheitspartner: Vergütung DMP Diabetes mellitus (DM) Typ 1 und 2.
http://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/content/gesundheitspartner/baden-wuerttemberg/dmp/diabetestyp1/bw_dm1_2_verguetung_01072006.pdf
17.05.2008 02:23 Uhr

(15) Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Schwangerschaft der Deutschen Diabetes Gesellschaft: Diabetes und Schwangerschaft. Frauenarzt 1993, I:13-17.

(16) Barmer Ersatzkasse: Diabetes-Patienten in DMP signifikant besser versorgt. Diabetes, Stoffwechsel und Herz, Band 16, Nr. 6, S.407-414 Kirchheim Verlag Mainz. 2005. Disease-Management-Programme in Nordrhein. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme GbR.
http://www.kvno.de/mitglieder/kvnoaktu/06_09/dmp_quali.html 21.03.2006 21:12 Uhr

(17) BKK Bundesverband Essen, Abteilung Vertragsanalyse: BKK MedPlus Qualitätsbericht DMP Diabetes mellitus Typ 1 3. und 4. Quartal 2005. Gesamtauswertungen.
http://www.medpluscenter.de/fileadmin/kundendaten/pdf/arztbezogen/2007_06_12/Diabetes_TypI_03_04_2005_Gesamtauswertung_.pdf 22.03.2006 21:34 Uhr

(18) BKK Bundesverband Essen, Abteilung Vertragsanalyse: BKK MedPlus Qualitätsbericht DMP Diabetes mellitus Typ 1 2. und 3. Quartal 2006 . Gesamtauswertungen.
http://www.bkk-medplus-center.de/fileadmin/kundendaten/pdf/arztbezogen/2007_04_11/Diab_typII_2Q_3Q06.pdf 26.03.2008 23:02 Uhr

(19) Boden, G.; Cheng, X.; Iqbal, N.: Acute lowering of plasma free fatty acids lowers basal insulin secretion in diabetic and nondiabetic subjects. Diabetes 1998, 47: 1609-1612.

(20) Böge, F.: Harnproteine. In : L. Thomas, L. (Hrsg): Labor und Diagnose. TH-Books 6. Aufl. 2005, S. 560 ff.

(21) Bohle, A.; Mackense Haen, S.; von Gise, H. et al.: The consequences of tubulointerstitial changes for renal function in glomerulopathies: a morphometric and cytological analysis. Pathol Res Pract 1990, 186: 135-144.

(22) Bojestig, M.; Arnqvist, H. J.; Hermansson, G. u. a.: Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. New Engl. J. Med 1990, 330: 15-18.

(23) Bortz, J.: Statistik - für Human- und Sozialwissenschaftler. 6. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag. 2005, S. 35f.

(24) Brändle, M.; Lehmann, R.; Spinass, G. A.: Epidemiologie, Diagnostik und Prophylaxe der koronaren Herzkrankheit beim Diabetes mellitus Typ 2. Schweiz Med Forum 2001, 21: 545-549.

(25) Braga, M.; Zerbi, A.; Dal Cin, S. et al.: Postoperative management of patients with total exocrine pancreatic insufficiency. Brit. J. Surg 1990, 77: 669-672.

(26) Brunner, F. P.: End-stage renal failure due to diabetic Nephropathy: Data from the EDTA Register. J. Diab. Compl. 1989, 3: 127-135.

(27) Bundesministerium für Gesundheit: Das Glossar zur Gesundheitsreform. Strukturierte Behandlungsprogramme.

http://www.die-gesundheitsreform.de/glossar/strukturierte_behandlungsprogramme.html 11.04.2008 22:45 Uhr

(28) Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.: Kritische Anmerkungen zum Disease-Management-Programm Diabetes mellitus der KBV, Stand 24.10.2001.

http://www.bvnd.de/download/Kritische_Anmerkungen_KBV.pdf
27.08.2005 21.12 Uhr

(29) BVA: Kriterien des Bundesversicherungsamtes zur Evaluation strukturierter Behandlungsprogramme. Version 1.

http://62.111.97.3/Fachinformationen/Dmp/Downloads_Evaluation_gesamt.pdf
15.02.2008 17:50 Uhr

(30) BVA: Zulassung der Disease Management Programme (DMP) durch das Bundesversicherungsamt (BVA)

<http://62.111.97.3/Fachinformationen/Dmp/dmp.htm>

15.02.2007 17:31 Uhr

(31) BVND (Hrsg): Stellungnahme des Bundesverbandes Niedergelassener Diabetologen (BVND) zur 4. Verordnung zur Änderung des Risikostrukturausgleichs (RSAV) Anlage1 (zu §§ 28b bis 28g). 15.06.02.

http://www.bvnd.de/download/Stellungnahme_des_BVND_zur_Anlage_1.pdf

02.02.2006 21:31 Uhr

(32) Caro, J. F.; Sinha, M.; Kolaczynski, J. W. u. a.: Leptin: the tale of an obesity gene. Diabetes 1996, 45: 1455-1462.

(33) Classen, M.; Diehl, V.; Kochsiek, K.: Innere Medizin ,M. Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore. 1991, S. 787.

(34) Creutzfeld, W.; Kern, E.; Kümmerle, F. et al.: Die radikale Entfernung der Bauchspeicheldrüse beim Menschen – Indikationen, Ergebnisse, Folgeerscheinungen-. Ergebn. Inn Med. Kinderheilk. 1961, 16: 79-124.

(35) Dahlquist, G.; Blom, L.; Lönnberg, G.: The Swedish Childhood Diabetes Study – A multivariate analysis of risk determinants for diabetes in different age groups. Diabetologia 1991, 34: 757-762.

(36) D'Amico, G.; Bazzi, C.: Pathophysiology of proteinuria. Kidney Int. 2003, 63: 809.

(37) Deckert, T, Feld-Rasmussen, B.; Borch-Johnsen, K.; Jensen, T. et al.: Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. Diabetologia 1989, 32: 219-226.

(38) Deutsche Diabetes Gesellschaft: Evidenz-Basis für ein strukturiertes Behandlungsprogramm des Typ 2 Diabetes mellitus. Allgemeine Stellungnahme der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG). 26.04.2002.

http://www.bvnd.de/download/Stellungnahme_der_DDG_DMP.pdf

19.02.2008 06:12 Uhr

(39) Diabetes Care and Research in Europe: The St Vincent Declaration 1989.

<http://www.idf.org/webdata/docs/SVD%20and%20Istanbul%20Commitment.pdf>

10.02.2006 06:02 Uhr

(40) Dirk Göppfarth (2004): Die Reform des Risikostrukturausgleichs. Eine Zwischenbilanz. Stand 25. November 2004. Bundesversicherungsamt.

www.wtu-berlin.de/diskussionspapiere/2004/dp18-2004.pdf 22.09.2005 19:44 Uhr

(41) Dyck, P. J.; Davies, J. I.; Litchy, W. J. et al.: Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology* 1997, 49: 229-239.

(42) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Classification of Diabetic Retinopathy from Fluorescein Angiograms. ETDRS report no. 11.

Ophthalmology 1991, 98: 807-822.

(43) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Photocoagulation for diabetic macular edema. Report no. 1. *Arch. Ophthalmol.* 1985, 103: 1796-1806.

(44) Garvey, W. T.: Glukose Transport and NIDDM. *Diabetes Care* 1990, 15: 396-417.

(45) Gavard, J. A.; Lustman, P. J.; Clouse, R. E.: Prevalence of depression in adults with diabetes. An epidemiological evaluation. *Diabetes Care* 1993, 16: 959-964.

(46) Geerlings, W.; Tufveson, G.; Ehrlich, J. H. H. et al.: Report on management of renal failure in Europe. XXII. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1994, Suppl. 1: 6-25.

- (47) Gemeinsame Einrichtung DMP Westfalen-Lippe. Qualitätsbericht Diabetes mellitus Typ 2.
http://www.kvwl.de/arzt/q_sicherung/dmp/qb2005_dmp_2.pdf 19.07.2006 05:22 Uhr
- (48) Gernot Rüter: Vom Patienten zum Objekt. Süddeutsche Zeitung vom 04.02.02.
<http://www.sueddeutsche.de/aktuell/sz/artikel119413.php> 27.03.2006 23:04 Uhr
- (49) Gerst, T.; Richter, E. A.: Disease Management - Diabetes mellitus Typ 2 (I): „Folgeschäden werden deutlich zunehmen“. Dtsch Arztebl 2002, 99(24): A-1630 /B-1400/C-1303.
- (50) Gesetz zur Reform des Risikostrukturausgleichs.
http://www.gesundheitspolitik.net/01_gesundheitssystem/disease-management/allgemeine-infos/reform_rva_gesetz.pdf 10.02.2008 04:20 Uhr
- (51) Guder, W., Nolte, J.: „Das Laborbuch für Klinik und Praxis“ , 1. Aufl. Urban & Fischer Verlag. München 2005.
- (52) Hanssen, K. F.; Bangstad, H. J.; Brinchmann-Hanssen, O. et al.: Blood glucose control and diabetic microvascular complications: long-term effects of near-normoglycemia. Diab Med. 1992, 9: 697-705.
- (53) Häring, H. U.; Mehnert, H.: Pathogenesis of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: candidates for a signal transmitter defect causing insulin resistance of skeletal muscle. Diabetologica 1993, 36: 176-182.
- (54) Hauner, H.; von Ferber, L.; Köster, I.: The outpatient care of diabetics. An analysis of the local compulsory medical insurance data from Dortmund. Ambulante Versorgung von Diabetikern. Eine Analyse von Krankenkassendaten der AOK Dortmund. Dtsch. Med. Wochenschr. 1994, 119: 129-134.

(55) Hauner, H.; von Ferber, L.: Diabetes prevalence from health insurance data: evaluation of estimates by comparison with a population based diabetes register. Diabete.Met. 1993, 89-95.

(56) Hauner, H.; von Ferber, L.: Schätzung der Diabeteshäufigkeit in der Bundesrepublik Deutschland anhand von Krankenkassendaten. Dtsch. Med. Wochenschr. 1992, 117: 645-650.

(57) Herzer, M.: Bevölkerungsstruktur und Bevölkerungsentwicklung. In: Huppmann, G.; Wilker, F. W.: Medizinische Psychologie / Medizinische Soziologie. Urban & Schwarzenberg, München 1988, S.285-302.

(58) Hostetter, T. H.: Diabetic nephropathy, Kap. 34, In: Brenner, M. (Hrsg): Brenner and Rector's The kidney Edition. Physiology and pathophysiology. 4. Aufl., WB Saunders Company. Harcourt Brace Jovanovich, Inc. Philadelphia, London, Montreal, Sydney, Tokyo 1991, S.1695-1726.

(59) Hunger-Dathe, W., Wolf, G.: Albuminurie bei Diabetes mellitus. Der Diabetologie. 2006 2/5: 400-409.

(60) IGES Institut für Gesundheits- und Sozialforschung GmbH : Voraussetzungen für ein effektives und effizientes Disease-Management für Typ-II-Diabetiker und seine adäquate Finanzierung im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung. Berlin. 2003.

http://www.tk-online.de/centaurus/generator/tk-online.de/s03__presse-center/08__publikationen/archiv__publikationen/publikationen__im__archiv/iges__dmpgutachten__pdf,property=Data.pdf 28.09.2005 18:55 Uhr

(61) IKK Landesdirektion Hessen: Qualitätsbericht der IKK Baden-Württemberg und Hessen, Landesdirektion Hessen für das Behandlungsprogramm IKK promed Diabetes mellitus Typ II in Hessen vom 3.06.2003 bis 30.06.2005.

<http://www.ikk.de/ikk/generator/ikk-baden-wuerttemberg/behandeln-und-heilen/behandlungsprogramme-fuer-chronisch-krank/58762.pdf>
19.01.2006 22:28Uhr

(62) Infas: Evaluation Behandlungsprogramme (DMP) bei Diabetes mellitus Typ 2 und Brustkrebs.

<http://www.infas.de/> 18.05.2008 11:44 Uhr

(63) International Diabetes Federation (Hrsg): Diabetes Atlas. IDF. Brüssel 2003.

(64) Janka, H. U.; Redaelli, M.; Gandjour, A. et al.: Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. Deutsche Diabetes Gesellschaft e. V. (DDG). Foglio Medien GmbH, Köln 2002.

(65) Kahn, S. E.; Andrikopoulos, S.; Verchere, C. B.: Islet amyloid. A long-recognized but underappreciated pathological feature of type 2 diabetes. Diabetes 1999, 48: 241-253.

(66) Karvonen, M.; Tuomilehto, J.; Libman, I.; LaPorte, R.: For the World Health Organisation Diamond Project Group: A review of recent epidemiological data on the worldwide incidence of Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologica 1993, 36: 883-892.

(67) Kassenärztliche Vereinigung Rheinland-Pfalz: Qualitätsbericht 2004.

<http://www.kv-rlp.de/files/doc/QSBerichtKVRLP.pdf> 18.05.2008 11:10 Uhr

(68) Kaufmännische Krankenkasse: Qualitätsbericht 2003-2005 der kaufmännischen Krankenkasse zu Disease-Management-Programmen für die Erkrankung Diabetes mellitus Typ II.

<http://www.kkh-fruehchen->

[presse.de/fileserver/kkh2006/BROCHURES/Broschuere296.pdf](http://www.kkh-fruehchen-presse.de/fileserver/kkh2006/BROCHURES/Broschuere296.pdf)

11.05.2008 9:01 Uhr

(69) Keller, K.; Gebert, S.: Praxis der Nephrologie. Springer Verlag Medizin. Heidelberg 2007.

- (70) Kemmer FW, Sawicki PT. Diabetes mellitus und Hypertonie/Diabetische Nephropathie In: Berger (ed.). Diabetes mellitus.: Urban & Schwarzenberg. München, Wien, Baltimore 1995, S. 473-494.
- (71) Kimmelstiel, P.; Wilson, C.: Benign and malignant hypertension and nephrosclerosis. A clinical and pathological study. Am J Pathol 1936, 12:45-48.
- (72) King, H.; Aubert, R. E.;Hermann, W. H.: Global burden of diabetes 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 1998, 21: 1414-1431.
- (73) Kirchner, H.: Moderne Versorgungskonzepte. Was wurde bei den Disease-Management-Programmen erreicht? Zeitschrift für Kardiologie 2005 Volume 94, Supplement 4 / Dezember 2005.
- (74) Kitachbi, A. E.; Murphy, M. B.: Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycaemic nonketotic coma. Med: clin N Amer 1998, 72: 1545-1563.
- (75) Klein, R. K.; Klein, B. E. K.; Moss, S. E. u. a.: Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. J. Amer. med. Ass. 1998, 260: 2864-2871.
- (76) KVN Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen: Qualitätsbericht 2005.
<http://www.kvn.de/kvn/content/internet/kvs/hauptgeschaeftsstelle/011/01/qualiBer2005.pdf> 18.05.2008 22:44 Uhr
- (77) Kolb, H.: Typ I Diabetes Mellitus. Ätiogenese, ink. Genetik. In: Berger, M. (Hrsg.): Diabetes Mellitus. 2. Aufl. Urban & Fischer Verlag. München, Jena 2000, S. 247-252.
- (78) Kolb, H.: Diabetes. In: Gemsa, D.; Kalden, J. R.; Resch, K. (Hrsg): Immunologie. Grundlagen, Klinik, Praxis. Thieme. Stuttgart, New York 1997, S. 540-547.

(79) Koch, M.: Prävalenz kardiovaskulärer Ereignisse bei Diabetikern zu Dialysebeginn: eine prospektive Untersuchung. Niere u. Hochdruck 1990, 9:145-167.

(80) Koordinierungsausschuss gemäß § 137 f Abs. 2 SGB V: „Anforderungen“ an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1.

<http://www.g-ba.de/downloads/39-261-49/2003-12-15-dmp-dia1.pdf>

18.01.2008 11:01 Uhr

(81) Krumpaszky, H. G.; Klauß, V.: Epidemiology of blindness and eye disease. Ophthalmologica 1996, 210: 1-2.

(82) KVN (Hrsg): DMP Diabetes mellitus Typ II. Anlage 2. Strukturvoraussetzungen für Vertragsärzte nach § 4.

<http://www.kvn.de/kvn/content/internet/kvs/hauptgeschaeftsstelle/010/07/112006diab>

Anl2.pdf 26.03.2008 22:24 Uhr

(83) KV-WL (Hrsg): DMP Diabetes mellitus Typ II.

http://www.kvwl.de/arzt/q_sicherung/dmp/diabetes/doku/dmp_doku_12_07_2004.pdf

13.09.2007 20:03 Uhr

(84) Lambers Heerspink, H. J.; Brinkman, J.W.; Bakker, S.J. et al.: Update on microalbuminuria as a biomarker in renal and cardiovascular disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2006, 15: 631.

(85) Landesinstitut für öffentlichen Gesundheitssdienst (loegd): Nierenersatztherapie (Dialyse) 1997-2003: Nordrhein-Westfalen im Bundesvergleich. Stand Januar 2005.

http://www.loegd.nrw.de/1pdf_dokumente/2_gesundheitspolitik_gesundheitsmanagement/nrw-kurz-und-informativ/dialyse_0501.pdf 12.05.2008 03:44 Uhr

(86) Lapolla, A.; Traldi, P., Fedele, D.: Importance of measuring products of non-enzymatic glycation of proteins. Clin. Biochem. 2005, 38: 103.

(87) Lauterbach, K. W. ; Wille, E.: Modell eines fairen Wettbewerbs durch den Risikostrukturausgleich. Mannheim, Köln 2001.

(88) Lehnert, H.; Wittchen, H.-U., Pittrow, D. et. al.: Prävalenz und Pharmakotherapie des Diabetes mellitus in der primärärztlichen Versorgung. Dtsch. med.Wochenschr. 2005, 7: 323-328.

(89) Liebl, A.; Happich, M.; Cleall; S. et al.: Insulin Titration – Gaining an Understanding of the Burden of Type 2 Diabetes in Europe (INSTIGATE Study). Diabetologie und Stoffwechsel 2007, 2: 1055-1056

(90) Lippert, J.; Ritz, E.; Schwarzbeck, A. et al.: The rising tide of endstage renal failure from diabetic nephropathy type II – an epidemiological analysis. Nephrol Dial Transplant 1995, 10: 462-467.

(91) Magid, E.; Guldager, H.; Hesse, D. et al.: Monitoring urinary orosomucoid in acute inflammation: observations on urinary excretion of orosomucoid, albumin, alpha1-microglobulin, and IgG. Clin Chem. 2005: 51: 2052.

(92) Mauer, S. M.; Steffes, M. W.; Ellis, E. N. et al.: Structural functional relationships in diabetic nephropathy. J Clin Invest 1984, 74: 1143-1155.

(93) Mayfield, J. A.; Reiber, G. E.; Sanders, L. J. et al.: Preventive foot care in people with diabetes. Diabetes Care 1998, 21: 2161-2177.

(94) Medalie, J. H.; Goldbourt, U.: Unrecognized myocardial infarction. Five-years incidence, mortality and risk factors. Ann. intern. Med. 1976, 84: 526-531.

(95) Medical Netcare GmbH: DMP-Evaluation.
<http://www.medical-netcare.de/dmp.php> 18.05.2008 11:54 Uhr

(96) Mein, C. A.; Esposito, L.; Dunn, M. G. et al.: A search for type 1 diabetes susceptibility genes in families from the United Kingdom. Nat. Genet. 1998, 19: 297-400.

(97) Meyer, T. W.: The Proteinuric phase of diabetic nephropathy. In: Michinobu Halano: Nephrology Band 2. 3. Aufl. Springer Verlag. Tokyo, Berlin, Heidelberg 1991, S.1351-1361.

(98) Mogensen, C. E.: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. N. Engl. J. Med. 1984, 310: 356-360.

(99) Mühlhauser, I.; Santiago, J. V.; Bolli, G. B.: The frequency of severe hypoglycaemia during intensive insulin therapy. Diab. Nutr. Metab. 1998 I: 77-88.

(100) Mühlhauser, J; Overmann, H.; Bender, R. et al.: Risk factors of severe hypoglykämia in adult patients with Typ I diabetes – a prospective population based study. Diabetologica 1998, 41: 1274-1282.

(101) Neunte Verordnung zur Änderung der Risikostrukturausgleichsverordnung.
(9. RSA-ÄndV)

<http://daris.kbv.de/daris/doccontent.dll?LibraryName=EXTDARIS^DMSSLAVE&SystemType=2&LogonId=4d306bcf01d6c7bb0f16d869edc50e9b&DocId=003746811&Page=1> 10.05.2008 06:02 Uhr

(102) O' Connor, A. S.; Schelling, J. R.: Diabetes and the Kidney. Core Curriculum in nephrology. National Kidney Foundation. USA. 22.08.2005
<http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0272-6386/PIIS0272638605008978.pdf> 18.02.2008 03:34 Uhr

(103) Osterby, R.: Glomerular structural changes in Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: causes, consequence, and prevention. Diabetologica 1992, 35: 803-812.

(104) Orchard, T. J.; Dorman, J. S.; Maser, J, R. et al.: Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Diabetes 1990, 39: 1116-1124.

- (105) Parving, H. H.; Hommel, E.: Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathie and neuropathie in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *BMJ*. 1988, 296: 156-160.
- (106) Pittrow, D.; Stalla K. S., Zeiher, A. M. et al.: Prävalenz, medikamentöse Behandlung und Einstellung des Diabetes mellitus in der Hausarztpraxis. *Medizinische Klinik* 2006, 101: 635-644.
- (107) Pommer, W.: Nephropathie bei Diabetespatienten. *Der Nephrologe* 2007, 5: 313-318.
- (108) Rahier, J.; Loozen, S.; Goebbels, R. M. et al.: The heamochromatotic human pancreas: a quantitative immunohistochemical and ultrastructural study. *Diabetologie* 1987, 30: 5-12:
- (109) Raine, A. E. G.; Margreiter, R.; Brunner, F. P. et al.: Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991, *Nephrol. Dial. Transplant*. 1992, 7 (Suppl. 2): 7-35.
- (110) Rathmann, W.; Enck, P.; Frieling, T. et al.: Visceral afferent neuropathy in diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 1991, 14: 820-824.
- (111) Rathmann, W.; Giani, G.: Qualität der Arzneimittelversorgung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland. Deutsches Diabetes Forschungsinstitut. *Dtsch. med. Wochenschr.* 2003, 128: 1183-1186.
- (112) Reichard, P. B.; Nilsson, B. Y.; Rosenquist, U.: The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvaskular complications of diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.* 1992, 329: 304-309.
- (113) Reynolds, T. M.; Smellie, W.S.; Twomey, P.J.: Glycated haemoglobin (HbA1c) monitoring. *BMJ*. 2006, 333: 586.

- (114) Roll, U.; Chistie, M. R.; Fürchtenbusch, M. et al.: Perinatal autoimmunity in offspring of diabetic parents. *Diabetes* 1996, 45: 967-973:
- (115) Rosak, C. (Hrsg): *Angewandte Diabetologie*. 4. Aufl. Uni-Med Verlag. Bremen 2005.
- (116) Rupprecht, H. D.: Differential diagnosis of proteinuria. *MMW Fortschr Med*. 2004, 146: 41.
- (117) Said, G.; Goulon-Goeau, C.; Lacroix, C. et al.: Nerve biopsy findings in different patterns of proximal diabetic neuropathy. *Ann. Neurol.* 1994, 35: 559-569.
- (118) Saudek, C. D.; Derr, R.L.; Kalyani, R. R.: Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. *JAMA*. 2006, 295: 1688.
- (119) Sawicke, P. T.; Kraus, H. L.; Heise, T. et al.: Kontrollierte Evaluation der Effekte von Disease-Management-Programmen für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Teil: Diabetes mellitus Typ 2. DiEM-Institut für evidenzbasierte Medizin. Frankfurt a. M. Juli 2006
http://www.allgemeinmedizin.uni-frankfurt.de/protokoll_dmp_evaluation.pdf
04.05.2008 06:20 Uhr
- (120) Schulze, J.: Einwände zu „Anforderung an die Ausgestaltung von Disease-Management-Programmen“ vom 3.5.02. Universitätsklinikum Carl Gustav Carus TU Dresden. Dresden. 7.0.5.02
http://www.bvnd.de/download/REAKTION_DMPschulze.pdf 20.05.2008 07:33 Uhr
- (121) Schulze-Lohoff, E.; Matthäus, T.; Weber, M.: Frühdiagnostik von chronischen Nierenerkrankungen. *Internist* 2005, 46: 378.
- (122) Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). Neunter Abschnitt.
http://www.bundesrecht.juris.de/sgb_5/BJNR024820988.html#BJNR024820988BJNG003800328 18.05.2008 03:45 Uhr

(123) Standl, E.; Mandler, G.; Zimmermann, R. et al.: Zur Amputationshäufigkeit von Diabetikern in Deutschland. Diabetes und Stoffwechsel 1996, 5: 29-32.

(124) Stettler, C.; Allemann, S.; Juni, P. et al.: Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. Am Heart J. 2006, 152: 27.

(125) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): Results of feasibility study. Diabetes Care 1987, 10: 1-19.

(126) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. New Engl. J. Med 1993, 329: 977-986.

(127) Thomas, P. K.; Tomlinson, D. R.: Diabetic and hypoglycaemic neuropathy. In: Dyck, P. J.; Thomas, P. K.; (Hrsg.): Diabetic Neuropathy. W. B. Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sidney, Tokyo 1993, S. 330-340.

(128) Trautner, C.; Giani, G.; Haastert, B. et al.: Incidence of lower limb amputations and diabetes. Diabetes Care 1995, 19: 1006-1009.

(129) Trocha, A.-K.; Schmidtke, C.; Didjurgeit, U. et al.: Effect of intensified antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: mortality and morbidity results of a prospective controlled 10-year study. J. Hypertens. 1999, 17 (10): 1497-1503.

(130) Umfrage Diabetiker schätzen die DMP.

http://www.aok.de/bawue/download/pdf/curaplan/datei_1_dmp_sonderdruck_psyc_2005.pdf 14.05.2007 00:08 Uhr

(131) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998, 352: 837-855.

(132) U.S.R.D.S. Annual Data Report 1998: V. Patient Mortality and Survival. *Amer J. Kidney Dis.* 1998, 32 (Suppl. 1): 69-80.

(133) Valle, T.; Tuomiheto, J.; Eriksson, J.: Epidomology of NIDDM in Europeans. In Alberti, K. G. M. M.; Zimmet, P.; DeFronzo, R. A.: *International Textbook of Disabletes. Second Edition.* John Wiley & Sons. Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore. 1997, S. 125-142.

(134) Viberti, G. C.; Walker, J. D.; Drury, P. L. et al.: Diabetic nephropathy. *Brit. Medical Bulletin* 1989, 45 (1): 127-47.

(135) Wang, P. H.; Lau, J.; Chalmers; T. C.: Meta-Analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993, 341: 1306-1309.

(136) Wild, S.; Roglic, G.; Green, A. et al.: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004, 27(5):1047-1053.

(137) World Health Organization: Diabetes. What is diabetes?
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>
16.05.2008 05:38 Uhr

(138) Yagashi, S.: Nerve structural defects in diabetic neuropathy: Do animals exhibit similar changes? *Neurosci. Res. Comm* 1997, 21: 25-32.

(139) Yudkin, J. S.: Circulating proinsulinlike molecules. *J. diab. Comp.* 1993, 7: 113-123.

Anhang

Inhalt

Danksagung	110
------------------	-----

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. W. Domschke, dass er mir die Arbeit in der Medizinischen Klinik und Poliklinik B der Universitätsklinik Münster ermöglicht hat.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. med. K. Hengst für die Überlassung des Themas der Doktorarbeit bedanken. Von Beginn meiner Arbeit an hat Sie mich stets unterstützt. Mit allen meinen Fragen und Problemen konnte ich zu ihr kommen.

Für die Unterstützung zu jeder Zeit in allen technischen Fragen bezüglich der eingesetzten Soft- und Hardware möchte ich Herrn E. Burbank danken.

Mein Dank gilt auch allen anderen Mitarbeitern des Klinikums für ihre Hilfsbereitschaft, Unterstützung und den vielen schönen Stunden, die wir miteinander haben durften.

