

# Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland

Herausgeber: W. A. Scherbaum, W. Kiess

Autoren: G. Giani, H. U. Janka, H. Hauner, E. Standl, R. Schiel, A. Neu, W. Rathmann, J. Rosenbauer  
(Aktualisierung der ersten Auflage vom Juli 2000: Janka HU, Redaelli M, Gandjour A, Giani G, Hauner H, Michaelis D, Standl E. Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. In: Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG. Scherbaum WA, Lauterbach KW, Renner R (Hrsg.). 1. Auflage. Deutsche Diabetes-Gesellschaft 2000. Die vorliegende aktualisierte Leitlinie ist bis 2011 gültig.

Inhaltsverzeichnis	
1	Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland
1.1	Typ 2 Diabetes mellitus
1.1.1	Prävalenz
1.1.2	Inzidenz
1.2	Typ 1 Diabetes und Latent Autoimmune Diabetes mellitus in Adults (LADA)
1.2.1	Prävalenz
1.2.2	Inzidenz
1.2.3	Neuerkrankungen und Risiko
1.2.4	Inzidenztrend
1.2.5	Internationaler Vergleich
1.2.6	Inzidenz und Trend bei jungen Erwachsenen
2	Gesundheitsrisiken des Diabetes mellitus
2.1	Lebenserwartung
2.2	Komplikationen des Diabetes mellitus
2.2.1	Makroangiopathie bei Diabetes mellitus
2.2.2	Mikroangiopathie bei Diabetes mellitus
3	Literaturverzeichnis
4	Suchstrategie

## 1. Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland

Weltweit ist eine Zunahme der Erkrankungshäufigkeit bei Diabetes mellitus zu beobachten. Während in einigen Ländern hinreichend exakte Angaben zur Häufigkeit des Diabetes mellitus und der assoziierten Erkrankungen vorliegen, ist die Datenlage aus epidemiologischer Sicht für die meisten Länder in Europa, so auch in Deutschland, lückenhaft.

### 1.1 Typ 2 Diabetes

#### 1.1.1 Prävalenz

Aufgrund der verfügbaren epidemiologischen Daten: Nationales Diabetesregister der ehemaligen DDR [Michaelis et al. 1991, EK III] (s. Tabelle 1) und Krankenkassendaten der AOK

Dortmund [Hauner et al., 1992, EK IV], ergab sich für Deutschland Ende der 80er Jahre eine Gesamtprävalenz des Diabetes mellitus zwischen 4 und 5 Prozent oder zwischen 3,5 und 4 Millionen Personen. Laut selbstanamnestischer Angaben im Bundes-Gesundheitssurvey 1997/98 sind derzeit 4,7 Prozent der Männer und 5,6 Prozent der Frauen im Alter von 18 bis 79 Jahren an Diabetes mellitus erkrankt [Thefeld, 1999, EK III; Janka et al., 2002, EK IV]. Während zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr tendenziell mehr Männer als Frauen betroffen sind, kehrt sich das Verhältnis ab dem 60. Lebensjahr um [Helmert et al., 1994 EK III; Hauner, 1998, EK IV; Adeghate et al., 2001, EK III].

Die Prävalenz des Diabetes mellitus variiert auch mit der sozialen Lage. Beim gesamtdeutschen Bundes-Gesundheitssurvey 1998 waren in der Unterschicht 5,6 Prozent, in der Mittelschicht 3,5 Prozent und in der Oberschicht 2,5 Prozent der Teilnehmer/innen von einem nicht-insulinpflichtigen Diabetes mellitus betroffen [Knopf et al., 1999 EK III]. Die Häufigkeit des unentdeckten Diabetes mellitus wurde in Deutschland lange sehr kontrovers diskutiert. Nach neuen Befunden ist wie auch in anderen westeuropäischen Ländern - von einer hohen Prävalenz auszugehen, die in der häufig symptomarmen Krankheitsentwicklung begründet liegt. Eine populationsbasierte Untersuchung in der Region um Augsburg ergab unter Verwendung des Glukosetoleranztests in der Altersgruppe 55 bis 74 Jahre eine Prävalenz des unentdeckten Diabetes mellitus von 8,2 Prozent, die etwa so hoch wie die Häufigkeit des bekannten Diabetes mellitus in dieser Altersgruppe (8,4 Prozent) war [Rathmann et al. 2003, EK III]. Damit wäre die Gesamtprävalenz des Diabetes mellitus in dieser Altersgruppe doppelt so hoch wie angenommen.

Nur etwa 60 Prozent der 55 bis 74jährigen Probanden hatten einen normalen Zuckerstoffwechsel, die übrigen litten bereits an einem Diabetes mellitus oder anderen Glukosestoffwechselstörungen (IFG, IGT). Eine verminderte Glukosetoleranz (IGT) wurde bei 16 Prozent der 55 bis 74jährigen gefunden. Von diesen werden schätzungsweise (entsprechend den Ergebnissen internationaler Studien) etwa 6 Prozent innerhalb eines Jahres einen manifesten Typ 2 Diabetes entwickeln.

Aufgrund von HbA<sub>1c</sub>-Messungen wurde eine Gesamthäufigkeit von 8,2 Prozent in Deutschland gefunden [Palitzsch et al., 1999, EK III]. Der HbA<sub>1c</sub>-Test in der Diabetesdiagnostik ist jedoch umstritten [Expert Committee, 1997, EK IV]. In populationsbasierten Feldstudien, bei denen der orale Glukosetoleranztest (75 g) eingesetzt wurde, zeigte sich in Europa eine Gesamtprävalenz nach dem 40. Lebensjahr zwischen 10,9 Prozent und 8,4 Prozent [Garancini et al., 1993, EK III; Mooy et al., 1995, EK III]. Nahezu identische Angaben wurden von den MONICA-Surveys in Finnland und Deutschland berichtet [Lundberg et al., 1997, EK III; Löwel et al., 1999, EK III] (s. Tabelle 2). Verglichen mit den Ergebnissen anderer europäischer Studien scheint die Häufigkeit des Typ 2 Diabetes in der älteren Bevölkerung in Deutschland damit zu den höchsten in Europa zu zählen [Rathmann et al., 2003, EK III].

In welchem Ausmaß die neuen Kriterien, die eine obere Normgrenze des Nüchternplasmawertes von 7 mmol/l (126 mg/dl) vorsehen, [WHO, 1999, EK IV], die Diabetesprävalenz beeinflussen, ist nicht eindeutig geklärt. Im KORA-Survey 2000 lag die Häufigkeit des neu entdeckten Diabetes mellitus beispielsweise basierend auf der alleinigen Bestimmung des Nüchternblutzuckers nach ADA-Kriterien mit 4,9 Prozent (Altersgruppe 55 bis 74

Jahre) deutlich niedriger als im oralen Glukosetoleranztest (8,2 Prozent) [Rathmann et al., 2003, EK III].

Es zeigt sich, dass die Empfehlungen der American Diabetes Association von 1997 [Expert Committee, 1997, EK IV] und die WHO-Kriterien von 1985 [WHO, 1985, EK IV] weitgehend unterschiedliche Populationen als pathologisch charakterisieren [DECODE Study Group, 1998, EK

**Tabelle 1** Prävalenz des Diabetes mellitus in der Bevölkerung der ehemaligen DDR [Michaelis und Jutzi, 1991].

Altersgruppe	Prävalenz von Patienten mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes in Prozent (31.12.1987)	
	Männlich	Weiblich
0 bis 4	0,0084	0,0082
5 bis 9	0,0398	0,0364
10 bis 14	0,0926	0,0965
15 bis 19	0,141	0,163
20 bis 24	0,205	0,191
25 bis 29	0,288	0,243
30 bis 34	0,531	0,402
35 bis 39	1,06	0,738
40 bis 44	1,89	1,29
45 bis 49	3,04	2,22
50 bis 54	5,61	4,70
55 bis 59	7,73	7,51
60 bis 64	10,30	11,10
65 bis 69	14,00	16,20
70 bis 74	15,20	19,10
75 bis 79	15,60	20,50
80 bis 84	14,50	18,70
85 bis 89	11,20	14,90
90 bis 94	8,50	10,20
95 und älter	5,07	6,02
<b>Gesamt</b>	<b>3,06</b>	<b>4,83</b>

III; Harris et al., 1997, EK III; Wahl et al., 1998, EK III]. Während die Daten eines amerikanischen Surveys mit alleiniger Berücksichtigung des Nüchternblutzuckers für eine deutliche Abnahme der Prävalenz sprechen [Harris et al., 1997, EK III], nimmt nach einer Metaanalyse europäischer Studien die Diabetesprävalenz geringfügig zu [DECODE Study Group, 1998, EK III]. Die Kombination von abgesenktem Nüchternblutzucker und 2-Std-Wert nach OGTT in der Diabetesdiagnostik, wie sie aktuell von der WHO und der IDF empfohlen wird [Alberti et al., 1998, EK IV; European Diabetes mellitus Policy Group, 1999, EK IV; WHO, 1999, EK IV], ergibt aber eine Steigerung der Prävalenz um ca. 30 bis 50 Prozent [Unwin et al., 1998, EK III; Köhler et al., 1999, EK III; DECODE Study Group, 1998, EK III].

Die Prävalenz des Typ 2 Diabetes stieg in Ostdeutschland zwischen 1960 und 1989 von 0,44 Prozent auf 3,48 Prozent an [Michaelis et al., 1993a, EK III]. Dies entspricht einem 7,9fachen Anstieg in diesem Zeitraum. Für Westdeutschland liegen keine vergleichbaren longitudinalen Studienergebnisse vor. Der Prävalenzanstieg des Typ 2 Diabetes ist auf eine Zunahme der Prävalenz der Adipositas [Hoffmeister et al., 1996, EK III] und der höheren Lebenserwartung der Diabetiker zurückzuführen.

Basierend auf Krankenkassendaten der AOK Hessen stieg die Prävalenz von AOK-Versicherten mit bekannter Diabetesdiagnose von 7,2 Prozent im Jahr 1998 auf 8,8 Prozent im Jahr 2001 an [Hauner et al., 2003, EK III]. Da die Sozialschicht eine wichtige Determinante der Diabeteshäufigkeit darstellt und AOK-Versicherte bezüglich ihres Sozialstatus nicht repräsentativ für die bundesdeutsche Bevölkerung sind, handelt es sich hier vermutlich um eine Überschätzung.

**Tabelle 2** Prävalenz des Typ 1 und Typ 2 Diabetes in Nord-, Mittel- und Südeuropa für mittlere Altersgruppen

	Finn.	D	NL	I
<b>Altersgruppe 45 bis 54 Jahre</b>				
<b>Männer</b>	4,3 %	4,2 %	3,2 %	6,3 %
<b>Frauen</b>	2,4 %	2,5 %	2,0 %	3,8 %
<b>Altersgruppe 55 bis 64 Jahre</b>				
<b>Männer</b>	6,9 %	8,8 %	8,2 %	11,9 %
<b>Frauen</b>	7,1 %	7,5 %	7,1 %	8,4 %

(Finn.) Finnland [Lundberg et al., 1997, EK III]; (D) Deutschland [Löwel et al., 1999, EK III]; (NL) Niederlande [Mooy et al., 1995, EK IIb]; (I) Italien [Garancini et al., 1993, EK III]

### 1.1.2 Inzidenz

Aktuelle populationsbasierte Daten zur Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland liegen nicht vor. Basierend auf dem Diabetesregister der ehemaligen DDR betrug die Inzidenz des nicht-insulinbehandelten Diabetes mellitus 1984 über alle Altersgruppen hinweg 358 pro 100.000 Personenjahre [Michaelis et al. 1991, EK III].

Ebenso wie die Prävalenz stieg die Neuerkrankungshäufigkeit mit höherem Lebensalter steil an auf ein Maximum von 1.230 pro 100.000 Personen und Jahr in der Altersgruppe von 60 bis 69 Jahren und ging danach wieder etwas zurück. Zwischen 1960 und 1984 wurde in der DDR eine Erhöhung der Neuerkrankungshäufigkeit an nicht-insulinbehandeltem Diabetes mellitus auf mehr als das 3fache

beobachtet. Dabei zeigte sich ein enger Zusammenhang mit Veränderungen der Ernährung und verringerter körperlicher Aktivität [Michaelis et al. 1991, EK III].

## 1.2 Typ 1 Diabetes und Latent Autoimmune Diabetes mellitus in Adults (LADA)

Schätzungsweise 5 Prozent aller Diabetespatienten in Deutschland leiden an einem Typ 1 Diabetes. Bei weiteren 5 bis 15 Prozent aller Diabetespatienten - zumeist Erwachsene in mittlerem und höherem Lebensalter, die aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes bisher dem Typ 2 Diabetes zugeordnet wurden - liegt vermutlich ein autoimmun bedingter Insulinmangeldiabetes, also ein verzögert auftretender Typ 1 Diabetes vor (so genannter LADA: latenter autoimmune Diabetes mellitus in adults) [Naik et al. 2003, EK IV, Scherthaner, 2001, EK IV; Hauner, 1998, EK IV; Janka et al., 2002, EK IV; Schiel et al., 2000, EK III; Turner et al., 1997, EK II b].

### 1.2.1 Prävalenz

#### 1.2.1.1 Typ 1 Diabetes mellitus

Angaben zur Prävalenz des Typ 1 Diabetes über alle Altersgruppen hinweg gibt es für Deutschland nicht. Daten des Diabetesregisters der ehemaligen DDR gestatten aber Angaben zur Prävalenz des insulinbehandelten Diabetes mellitus, der in der Altersgruppe der unter 40jährigen, mehrheitlich dem Typ 1 Diabetes zuzurechnen ist. In dieser Altersgruppe stieg die Prävalenz seit den 60er Jahren kontinuierlich an. Bei den 0 bis 9jährigen lag der jährliche Anstieg im Zeitraum 1960 bis 1978 bei 8,3 Prozent, bis 1989 war dann kein weiterer Anstieg zu beobachten. Bei den 10 bis 19jährigen stieg die Prävalenz im Zeitraum 1960 bis 1989 jährlich um 7,8 Prozent an [Michaelis et al., 1993b, EK III]. Ende der 80er Jahre lag die Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen von 0 bis 14 bzw. 0 bis 19 Jahren bei ca. 0,044 Prozent bzw. knapp 0,073 Prozent [Michaelis et al., 1993b, EK III].

Für Westdeutschland liegen keine vergleichbaren Langzeitstudienresultate vor. Basierend auf verschiedenen Untersuchungen in Westdeutschland seit den 90er Jahren liegt die Prävalenz in der Altersgruppe 0 bis 14 bzw. 0 bis 19 Jahre bei 0,08 bis 0,095

Prozent bzw. 0,12 bis 0,14 Prozent. [Rosenbauer et al. 2001, EK III; Rosenbauer et al. 2002, EK III; Neu et al. 2001, EK III; Neu et al. 2002, EK III; Strube et al., 2001, EK III], also zweimal höher als Ende der 80er Jahre im Osten Deutschlands. In der Altersgruppe bis 40 Jahre ist nach einer Untersuchung aus dem Jahre 2001 von einer Prävalenz des Typ 1 Diabetes von über 0,3 Prozent auszugehen [Hauner et al., 2003, EK IV]. Der Vergleich mit einer entsprechenden Schätzung von 1990 (0 bis 39 Jahre: 0,22 Prozent) [Hauner et al., 1993, EK IV] legt nahe, dass die Prävalenz auch in den 90er Jahren weiterhin angestiegen ist.

In den untersuchten Altersgruppen wurden signifikante Prävalenzunterschiede zwischen Männer/Jungen und Frauen/Mädchen gefunden.

Ausgehend von den vorliegenden Prävalenzschätzungen sind hochgerechnet für Deutschland derzeit 11000 bis 12000 Kinder unter 15 Jahren bzw. 22000 bis 24000 Kinder und Jugendliche unter 20 Jahren an einem Typ 1 Diabetes erkrankt [Rosenbauer et al., 2002, EK III; Neu et al., 2002, EK III]. Im Alter unter 40 Jahren ist von mindestens 100.000 Personen mit einem Typ 1 Diabetes auszugehen [Hauner 1996, EK III], über alle Altersgruppen hinweg von etwa 200.000 Personen [International Diabetes mellitus Federation 2003, EK III; Hauner et al., 1998, EK IV].

In Europa liegt die durchschnittliche Prävalenz des Typ 1 Diabetes in der Altersgruppe 0 bis 14 (oberhalb von 15 Jahren) Jahre bei rund 55 (230) pro 100.000 Personen. Die höchsten Prävalenzen werden in Skandinavien (Finnland: 267 (1000) pro 100.000; Schweden: 163 (587) pro 100.000; Norwegen 128 (475) pro 100.000) und Großbritannien (108 (404) pro 100.000) beobachtet, die niedrigsten in Albanien (16 (87) pro 100.000) und Rumänien (24 (101) pro 100.000) [International Diabetes mellitus Federation 2003, EK III]. Oberhalb des Alters von 15 Jahren wird die Prävalenz im Mittel auf rund 230 pro 100.000 geschätzt.

### 1.2.1.2 LADA

In der Klassifikation der American Diabetes Association (ADA) wird der Begriff des latent insulinpflichtigen Diabetes mellitus mit Manifestation im Erwachsenenalter (latent autoim-

mune Diabetes in adults, LADA) nicht gesondert aufgeführt. Er wird unter dem Begriff des immunogen bedingten Typ 1 Diabetes (immunologisch vermittelte Form [Typ 1A] subsumiert [Expert Committee, 1997, EK IV].

Populationsbasierte Schätzungen zur Inzidenz und Prävalenz des LADA liegen für Deutschland und international nicht vor. In zwei deutschen Untersuchungen an nicht selektionierten Klinikpatienten im Erwachsenenalter wurden bei 21 bis 25 Prozent der klinisch als Typ 2 Diabetes diagnostizierten Patienten Antikörper gegen Glutamat-Decarboxylase (GADA) gefunden [Schiel et al., 2000, EK III; Reinsch et al., 2003, EK I-II]. International wurden in teils populationsbasierten Untersuchungen bei erwachsenen Typ 2 Diabetespatienten in Abhängigkeit der Patientencharakteristika Prävalenzen für eine GADA-Positivität zwischen 3 Prozent und 50 Prozent gefunden [Landin-Olsson, 2002, EK IV; Pozzilli et al., 2001, EK III; Davis et al., 2000, EK III; Tuomi et al., 1999, EK III; Turner et al., 1997, EK IIb; Törn et al., 2000, EK IIb; Gambelungho et al., 2000, EK III]. Dabei zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit der Prävalenzen vom Alter bei Diagnosestellung. In der UKPDS-Studie betrug der Anteil von Typ 2 Diabetikern mit Antikörpern gegen GAD 19 Prozent in den Altersgruppen 25 bis 34, 35 bis 44, 45 bis 54 Jahren 34 Prozent, 14 Prozent, 9 Prozent und 7 Prozent [Turner et al., 1997, EK IIb]. In einer finnischen populationsbasierten Studie waren 19,3 Prozent der unter 45jährigen Typ 2 Diabetiker GADA-positiv, aber nur 8,2 Prozent der über 45jährigen [Tuomi et al., 1999, EK III]. Schließlich wurden in der schwedischen DISS-Studie bei 47 Prozent 15 bis 34jährigen neu diagnostizierte Typ 2 Diabetiker gefunden [Törn et al., 2000, EK IIb]. Geschlechtsunterschiede in der GADA-Häufigkeit wurden nicht beobachtet [Tuomi et al., 1999, EK III].

Auf der Basis der vorliegenden Daten gibt es in Deutschland im Erwachsenenalter vermutlich bis zu 500.000 Personen mit einem verzögert auftretenden Typ 1 Diabetes (LADA).

### 1.2.2 Inzidenz

Angaben zur Inzidenz des Typ 1 Diabetes über alle Altersgruppen hinweg gibt es für Deutschland nicht. Das

Diabetesregister der ehemaligen DDR macht Angaben zur Inzidenz des insulinbehandelten Diabetes mellitus, die in der Altersgruppe unter 40 Jahren näherungsweise die Inzidenz des Typ 1 Diabetes schätzen. Während bei Kindern und Jugendlichen unter 20 Jahren seit 1960 ein kontinuierlicher Inzidenzanstieg zu verzeichnen war, zeigte sich bei 20 bis 39jährigen kein eindeutiger Trend [Michaelis et al., 1993a, EK III]. Bei den 0 bis 9jährigen stieg die Inzidenz von 2,2 pro 100.000 Personenjahre im Jahr 1960 auf 6,5 pro 100.000 Personenjahre im Jahr 1975 an (jährlicher Anstieg 12,6 Prozent), blieb danach bis 1989 aber mehr oder minder konstant. Bei den 10 bis 19jährigen stieg die Inzidenz von 5,6 pro 100.000 Personenjahre im Jahr 1960 auf 11,8 pro 100.000 Personenjahre im Jahr 1989 an (jährlicher Anstieg 3,8 Prozent) [Michaelis et al., 1993a, EK III; Michaelis et al., 1993b, EK III]. Für die Altersgruppe 0 bis 14 Jahre wurde für den entsprechenden Zeitraum ein jährlicher Inzidenzanstieg von 2,4 Prozent angegeben [Onkamo et al., EK III]. Ende der 80er Jahre lag die Inzidenz des Typ 1 Diabetes in den Altersgruppen 0 bis 4, 0 bis 14 bzw. 0 bis 19 Jahre im Osten Deutschlands bei 2,7, 7,4 bzw. 8,2 pro 100.000 Personenjahren [Michaelis et al., 1993b, EK III].

Für Westdeutschland liegen keine vergleichbaren Langzeitstudienresultate seit den 60er Jahren vor. Verglichen mit der Inzidenz Ende der 80er Jahre im Osten Deutschlands zeigten prospektive Untersuchungen in Nordrhein-Westfalen und Baden-Württemberg in den 90er Jahren bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren bis zu zweifach höhere Neuerkrankungsraten des Typ 1 Diabetes von 11 bis 14 (7 bis 10) pro 100.000 Personenjahre [Neu et al., 1997, EK III]. In Baden-Württemberg lag die Inzidenz für die Zeiträume 1987 bis 1993, 1987 bis 1998 bzw. 1993 bis 1998 bei 11,6 (6,9), 12,9 (8,2) bzw. 14,3 pro 100.000 Personenjahre [Neu et al., 1997, EK IIb; Neu et al., 2001a, EK III; Neu et al., 2001b, EK III] in Nordrhein-Westfalen für die Zeiträume 1993 bis 1994, 1987 bis 2000 bzw. 1996 bis 2000 bei 14,0 (8,8), 13,1 (8,9) bzw. 13,8 (9,8) pro 100.000 Personenjahre [Rosenbauer et al., 1998, EK III; Rosenbauer et al., 2002, EK III; Creutzig et al., 2001, EK III].

Signifikante Inzidenzunterschiede zwischen Jungen und Mädchen wurden nicht gefunden. Entsprechend hohe Inzidenzen bei Kindern unter 15 Jahren wurden in aktuellen Untersuchungen auch in Bremen (1999, 18,3 pro 100.000 Personenjahre) [Strube et al., 2001, EK III] und insbesondere im Osten Deutschlands in Sachsen (1998 bis 2001, 13 pro 100.000 Personenjahre) [Galler et al., 2003, EK III] gefunden. In Bremen lag die Inzidenz 1999 bis 2000 bei unter 20jährigen bei 16,5 pro 100.000 Personenjahre.

Die in den 90er Jahren angestiegenen Inzidenzen wurden in einer prospektiven Studie auch bundesweit für unter 5jährige bestätigt (1993 bis 1995: 8,1 pro 100.000 Personenjahre) [Rosenbauer et al., 1999, EK III]. Nach modellbasierten Schätzungen lag die Inzidenz bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 14 Jahren bzw. 0 bis 19 Jahren Mitte der 90er Jahre bundesweit bei 14,2 bzw. 17,0 pro 100.000 Personenjahre [Rosenbauer et al., 2001, EK III].

Offensichtlich bestehen innerhalb Deutschlands regionale Unterschiede in der Typ 1 Diabetesinzidenz bei Kindern und Jugendlichen [Michaelis et al., 1993b, EK III; Neu et al., 1997, EK III]. Für Kinder unter 5 Jahre wurden in den nördlichen Bundesländer (9,1 pro 100.000 Personenjahre) höhere Inzidenzen beschrieben als im süddeutschen Raum (7,3 pro 100.000 Personenjahre) [Rosenbauer et al., 1999, EK III].

Die Inzidenz des Typ 1 Diabetes ist unter deutschen Kindern (1987 bis 1997: 13,5 pro 100.000 Personenjahre) fast zweifach höher als unter in Deutschland lebenden ausländischen Kindern (6,9 pro 100.000 Personenjahre) [Neu et al., 2001b, EK III]. Unter Kindern aus Mittelmeerländern (Türkei, ehemaliges Jugoslawien, Italien, Griechenland) variierte die Inzidenz zwischen 6,1 und 7,9 pro 100.000 Personenjahre. Ursächlich für diese Unterschiede sind vermutlich sowohl genetische als auch Lebensstilfaktoren.

### 1.2.3 Neuerkrankungen und Risiko

Auf der Basis der aktuellen Inzidenzdaten ist in Deutschland in der Altersgruppe unter 15 bzw. 20 Jahren pro

Jahr von bis 2.000 bzw. 3000 Neuerkrankungen an einem Typ 1 Diabetes auszugehen [Rosenbauer et al., 2002, EK III, Neu et al. 2001a EK III]. Die Mehrzahl der Typ 1 Diabetespatienten erkrankt allerdings nach dem 20. Lebensjahr. Die Schätzung der kumulativen Inzidenzen ergibt, dass etwa 1 von 500 bzw. 300 Neugeborenen bis zum Alter von 15 bzw. 20 Jahren and einem Typ 1 Diabetes erkrankt.

### 1.2.4 Inzidenztrend

Seit Beginn der 90er Jahre ist Inzidenz des Typ 1 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland unter 15 Jahren jährlich um 3 bis 3,6 Prozent pro angestiegen [Neu et al., 2001a, EK III; Rosenbauer et al., 2002, EK III; Berner et al., 2004, EK III]. Es fand sich kein signifikanter Unterschied des Inzidenztrends bei Jungen und Mädchen. In Nordrhein-Westfalen waren die altersspezifischen Trends den Altersgruppen 0 bis 4, 5 bis 9 und 10 bis 14 Jahren vergleichbar (4,0 Prozent, 3,2 Prozent bzw. 3,7 Prozent pro Jahr), in Baden-Württemberg war der Inzidenzanstieg in der jüngsten Altersgruppe stärker ausgeprägt (5,7 Prozent). Bundesweit wurde 1993 bis 2002 bei unter 5jährigen ein jährlicher Inzidenzanstieg von 3 Prozent gefunden. Im Osten Deutschlands ist die Inzidenz in den 90er Jahren vermutlich stärker angestiegen als im Westen [Dörner et al., 2000, EK III]. Dies ist möglicherweise zumindest teilweise auf veränderte Lebensbedingungen im Osten Deutschlands nach der Wiedervereinigung zurückzuführen. Vermutlich ist der Inzidenzanstieg in Deutschland eher durch Periodeneffekte als durch Kohorteneffekte bedingt [Rosenbauer et al., 2000, EK III]. Die Gründe für den kontinuierlichen Inzidenzanstieg sind bisher ungeklärt. Der Anstieg in einem relativ kurzen Zeitraum spricht jedoch für exogene Einflussfaktoren als Ursache dieses ansteigenden Trends.

### 1.2.5 Internationaler Vergleich

Die Inzidenz des Typ 1 Diabetes in der Altersgruppe unter 15 Jahren ist weltweit durch eine mehr als 350fache Schwankungsbreite gekennzeichnet [Karvonen et al., 2000, EK III]. Weltweit wurden die höchsten Inzidenzen in Finnland (1990 bis 1994:

36,5 Personenjahre; 1989 bis 1998: 43,9 pro 100.000 Personenjahre) und Sardinien gefunden (1990 bis 1994: 36,8 Personenjahre; 1989 bis 1998: 37,8 pro 100.000 Personenjahre), die niedrigsten in China und Venezuela (1990 bis 1994: 0,1 pro 100.000) [Green et al., 2001, EK III; Karvonen et al., 2000, EK III]. In Europa wurden die niedrigsten Inzidenzen in Mazedonien und Rumänien beobachtet (1989 bis 1998: 3,9 bzw. 5,0 pro 100.000 Personenjahre). In nördlichen Ländern Europas finden sich tendenziell höhere Inzidenzen. Die Inzidenz des Typ 1 Diabetes in Deutschland liegt welt- und europaweit in einem mittleren Bereich.

Wie in Deutschland hat die Inzidenz des Typ 1 Diabetes weltweit kontinuierlich zugenommen. Für den Zeitraum 1960 bis 1996 wurde weltweit ein mittlerer jährlicher Inzidenzanstieg von 3 Prozent geschätzt [Onkamo et al.; 1999, EK III]. In den europäischen Ländern betrug der Inzidenzanstieg im Zeitraum 1989 bis 1998 im Mittel 3,2 Prozent pro Jahr. In der Altersgruppe 0 bis 5 Jahre war die Inzidenzzunahme am stärksten ausgeprägt. Der Inzidenztrend in Deutschland entspricht also in etwa dem europäischen Mittel.

### 1.2.6 Inzidenz und Trend bei jungen Erwachsenen

Ergebnisse aktueller prospektiver Untersuchungen zur Neuerkrankungsrate des Typ 1 Diabetes im jungen Erwachsenenalter liegen für Deutschland nicht vor. Untersuchungen in anderen europäischen Ländern ergaben in der Altersgruppe 15 bis 29 Jahre Neuerkrankungsraten zwischen 4,8 und 13,4 pro 100.000 Personenjahre [Kyvik et al., 2003, EK IIb; Rami et al., 2001, EK III; Bruno et al., 1997, EK III], in den Altersgruppen 15 bis 34 bzw. 15 bis 39 Inzidenzen von 16,1 bzw. 8,8 pro 100.000 Personenjahre [Pundziute-Lyckå et al., 2002, EK IIb, Weets et al., 2002, EK III]. In der Mehrzahl der europäischen Länder liegt die Inzidenz im jungen Erwachsenenalter deutlich niedriger als im Kindesalter. Ferner ist bei jungen Erwachsenen der Geschlechtsunterschied deutlicher ausgeprägt als im Kindesalter.

**Tabelle 3** Altersstandardisierte Mortalitätsratios (SMR) für Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zur lokalen Allgemeinbevölkerung für South Tees, Großbritannien [Roper et al., 2001, EK IIB]. Sie geben an, wievielmals häufiger als Normalpersonen Patienten mit Diabetes mellitus an einer der aufgeführten Erkrankungen versterben.

	Insulinbehandelte Diabetiker mit Diagnose vor dem 35. Lebensjahr		Diagnose nach dem 35. Lebensjahr	
	SMR	95 Prozentiges Konfidenzintervall	SMR	95 Prozentiges Konfidenzintervall
<b>Alle Todesursachen:</b>				
<b>Frauen</b>	6,4	4,1 bis 9,6	1,6	1,5 bis 1,7
<b>Männer</b>	2,9	2,0 bis 4,2	1,4	1,3 bis 1,5
<b>Alle Herzerkrankungen (390 bis 459*):</b>				
<b>Frauen</b>	13,7	7,3 bis 23,3	2,3	2,0 bis 2,5
<b>Männer</b>	5,4	3,3 bis 8,2	2,0	1,8 bis 2,2
<b>Ischämische Herzkrankheiten (410 bis 414*):</b>				
<b>Frauen</b>	18,1	8,3 bis 34,4	2,7	2,3 bis 3,1
<b>Männer</b>	6,9	4,1 bis 10,7	2,2	2,0 bis 2,5
<b>Zerebrovaskuläre Erkrankungen (430 bis 438*):</b>				
<b>Frauen</b>	11,4	2,4 bis 33,5	1,9	1,5 bis 2,4
<b>Männer</b>	bis §	bis §	1,8	1,4 bis 2,3
<b>Respiratorische Erkrankungen (460 bis 519*):</b>				
<b>Frauen</b>	9,5	2,0 bis 27,9	1,0	0,8 bis 1,3
<b>Männer</b>	3,0	0,6 bis 8,8	1,0	0,8 bis 1,3
<b>Nephritiden und nephrotische Erkrankungen (580 bis 589*):</b>				
<b>Frauen</b>	-§	-§	2,9	1,6 bis 6,0
<b>Männer</b>	-§	-§	4,6	2,3 bis 8,3

\* ICD-9 Kode § wurde wegen zu geringer Anzahl von Todesfällen nicht bestimmt

Entgegen dem europaweit beobachteten Inzidenzanstieg im Kindesalter wurde in Schweden, Belgien und Großbritannien in der Altersgruppe der jungen Erwachsenen keine Zunahme beobachtet [Weets et al., 2002, EK III; Pundziute-Lyckå et al., 2002, EK IIB; Feltbower et al., 2003, EK IIB]. Nur in Italien wurde in der Altersgruppe der jungen Erwachsenen ein ansteigender Trend beschrieben [Bruno et al., 2001, EK III]

## 2 Gesundheitsrisiken des Diabetes mellitus

Die Hyperglykämie beim Diabetes mellitus gilt als ein eigenständiger Risikofaktor für Gefäßkomplikationen. Darüber hinaus tragen die assoziierten Komorbiditäten und Folgeerkrankungen erheblich zur Verminderung der Lebensqualität und Verkürzung der Lebensdauer bei.

### 2.1 Lebenserwartung

Die Lebenserwartung von Patienten mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes ist vermindert [Panzram et al., 1981, EK III; Balkau et al., 1997b, EK IIB; Schneider et al., 1993, EK III]. Für Deutschland sind vornehmlich Daten aus der ehemaligen DDR verfügbar, die Aussagen über das Ausmaß der verringerten Lebenserwartung liefern. Bei im Jahre 1966 in Erfurt neu an

Diabetes mellitus erkrankten Personen war die 10-Jahres-Mortalität von Personen im Alter von 40 bis 49 Jahren bei Diagnosestellung mit 11,7 Prozent nahezu doppelt so hoch wie in der Allgemeinbevölkerung und bedeutete für diese Personen im Mittel 7 bis 8 verlorene Lebensjahre. Für Personen im Manifestationsalter von 60 bis 69 Jahren stieg die 10-Jahres-Mortalität auf 51,4 Prozent an und war damit immer noch knapp 1,5fach höher als in der Allgemeinbevölkerung, wobei sich die mittlere Anzahl verlorener Lebensjahre auf 3 bis 4 verringerte. Jenseits von 75 Jahren waren keine Unterschiede in der Lebenserwartung mehr zu sehen [Panzram und Zabel-Langhenning, 1981, EK III; Panzram, 1987, EK III]. Ähnliche Ergebnisse fanden sich in Mecklenburg [Schneider et al., 1993, EK III].

Für eine Kohorte von Personen, die in Thüringen mit Typ 1 Diabetes vor dem vierzigsten Lebensjahr manifest wurden, wurde das Risiko zu 21,0 Prozent geschätzt, innerhalb der nächsten 25 Jahre nach Diabetesdiagnose zu versterben, wobei die Mehrzahl der verstorbenen Personen makroangiopathische und nephropathische Komplikationen aufwiesen [Schauer, 1998, EK IV]. Bei Patienten mit Typ 1 Diabetes hat sich die Überlebensprognose nach Manifestation

einer Nephropathie von 7 Jahren in den 50er Jahren [Andersen et al., 1983, EK IIB] auf 14 Jahre in den 80er Jahren [Rossing et al., 1996, EK IIB] verbessert. Grund ist vermutlich eine wirksamere antihypertensive Therapie [Rossing et al., 1996, EK IIB]. Aktuelle, auf einem großen klinikbasierten Kollektiv von Patienten mit Typ 1 Diabetes beruhende Daten aus Deutschland zeigen, dass die Mortalität in Abhängigkeit vom Ausmaß der Nierenschädigung nach indirekter Altersstandardisierung um das 2 bis 27fache höher ist als in der Allgemeinbevölkerung [Mühlhauser et al., 2000, EK III].

Neuere Daten aus dem europäischen Ausland belegen die Exzessmortalität bei Diabetes mellitus. In einem Distrikt von Wales war die Mortalitätsrate nach Altersstandardisierung für Männer mit Diabetes mellitus um 15 Prozent und für Frauen mit Diabetes mellitus um 35 Prozent größer als in der Allgemeinbevölkerung. Männer verloren im Mittel 7 und Frauen 7,5 Lebensjahre, wobei eine starke Abhängigkeit vom Alter bei Diabetesdiagnose zu beobachten war. Der mittlere Verlust an Lebensjahren nahm ausgehend von 25,9 Jahren bei Personen, die zum Zeitpunkt der Manifestation jünger als 35 Jahre waren, kontinuierlich ab und betrug im Manifesta-

tionsalter von 85 Jahren nur noch wenig mehr als ein Jahr [Morgan et al., 2000, EK III]. Dabei scheint es so zu sein, dass der Anteil an den noch zu erwartenden Lebensjahren, der aktiv verbracht wird, bei Diabetes mellitus mit dem Alter stärker abnimmt als bei Personen ohne Diabetes mellitus. Während ein 65jähriger Diabetiker noch 83,2 Prozent der verbleibenden Lebenszeit aktiv zu verbringen erwarten kann, sind es für eine 85jährige Person mit Diabetes mellitus nur noch 32,0 Prozent [Jagger et al., 2003, EK III].

In Tabelle 3 sind für South Tees in Großbritannien geschlechtsspezifisch altersstandardisierte Mortalitätsratios (SMR) für Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zur Normalbevölkerung angegeben. Wie in der Allgemeinbevölkerung überwiegen kardiovaskuläre Krankheiten als Haupttodesursache bei Typ 1 und Typ 2 Diabetes. Auch nach einem erlittenen Herzinfarkt bleibt die Mortalität bei Diabetespatienten hoch. In einer auf dem MONICA Register Augsburg basierenden Follow-up-Studie betrug nach transmuralen Myokardinfarkt die 5-Jahres-Mortalität bei Diabetikern 29,6 Prozent und bei Nicht-Diabetikern 17,3 Prozent und war damit nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Thrombolyse und Medikation 1,64fach (95 Prozent KI: 1,39 bis 1,95) signifikant erhöht [Löwel et al., 2000, EK IIB].

Basierend auf einer populationsbasierten Kohorte von vor dem 15. Lebensjahr an Typ 1 Diabetes erkrankten schwedischen Kindern wurde zwischen 1977 und 1990 bei Jungen eine 2,62fache (95 Prozent-KI: 1,72 bis 4,00) und bei Mädchen eine 3,84fache (95 Prozent-KI: 2,32 bis 6,35) signifikante Erhöhung der Mortalität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung beobachtet [Sartor et al., 1995, EK IIB]. Für die Altersklasse der bei Diabetesmanifestation 15 bis 34jährigen liefert die ‚Diabetes mellitus Incidence Study in Sweden (DISS)‘ genauere Daten: Hier war im Zeitraum 1982 bis 1992 die Mortalität bei neumanifestem Diabetes mellitus nur für Männer signifikant im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht, und zwar bei Patienten mit Typ 1 Diabetes um den Faktor 2,1 (95 Prozent KI: 1,3 bis 3,1) und bei Patienten mit Typ 2 Diabetes um den Faktor 4,4 (95 Prozent KI: 2,5 bis 7,5) [Wibell et al., 2001, EK IIB].

In der Verona Diabetes mellitus Study war bei vorliegendem Typ 1 Diabetes die 5-Jahres-Mortalität (Zeitraum 1987 bis 1991) nach Alters- und Geschlechtsstandardisierung nur für Frauen 5,1fach (95 Prozent KI: 1,02 bis 14,86) signifikant gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht. Die 5-Jahres-Mortalität für Männer mit Typ 2 Diabetes war 1,4fach (95 Prozent KI: 1,29 bis 1,52), für Frauen 1,5fach (95 Prozent KI: 1,37 bis 1,60) signifikant erhöht [Muggeo et al., 1995, EK IIB].

**Tabelle 4** Alters- und geschlechtsadjustierte Odds Ratios für Komorbiditäten von Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zu Personen ohne Diabetes mellitus [Rendell et al., 1993]

Komorbidität	Odds Ratio	95 %iges KI
KHK	3,32	3,12 - 3,53
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	3,14	2,79 - 3,53
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	2,26	1,94 - 2,62
Arterielle Hypertonie	2,83	2,71 - 2,9
Augenerkrankungen	3,1	2,94 - 3,27
Nierenerkrankungen	4,63	3,86 - 5,54
Periphere Nervenerkrankungen	2,26	1,98 - 2,58

## 2.2 Komplikationen des Diabetes mellitus

Tabelle 4 und 5 enthalten Odds Ratios bzw. relative Risiken für Komplikationen von Patienten mit Diabetes mellitus. In diesen Untersuchungen sind relative Risiken durch Odds-Ratios geschätzt und geben das Verhältnis der Prävalenzen einer Komorbidität bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus an. Diese Angaben basieren auf Studienergebnissen aus dem europäischen Ausland bzw. aus Nordamerika. Da sich die Bevölkerungsstrukturen und Therapiegewohnheiten nur geringfügig unterscheiden, können diese Daten im Wesentlichen auch auf deutsche Verhältnisse übertragen werden.

### 2.2.1 Makroangiopathie bei Diabetes mellitus

Die Makroangiopathie manifestiert sich auch bei Diabetikern überwiegend als koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und zerebrovaskuläre Insuffizienz.

### 2.2.1.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen bei Diabetes mellitus

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigsten Folgeschäden bei Diabetikern und erklären die hohe Morbidität und Mortalität dieser Patienten [UKPDS 33, 1998, EK IIB]. Typ 2 Diabetes erhöht das kardiovaskuläre Risiko um einen Faktor von zwei bis vier [Wilson et al., 1992, EK IIB]. In den Industrieländern ist der Diabetes mellitus die viert häufigste Todesursache, wobei kardiovaskuläre Erkrankungen bei Diabetikern für 75 Prozent der Gesamtmortalität verantwortlich sind [Geiss et al., 1995, EK IIB]. Die koronare Herzkrankheit (KHK) liegt mit großem Abstand an erster Stelle der Todesursachen. Aufgrund von Herzkrankheiten beträgt die jährliche Durchschnittsmortalität bei Personen mit Typ 2 Diabetes 5,4 Prozent und ist doppelt so hoch wie bei altersgleichen Nichtdiabetikern [Wingard et al., 1995, EK IIB]. Die Lebenserwartung für Typ 2 Diabetiker ist deshalb im Schnitt um 5 bis 10 Jahre vermindert.

Die Inzidenz von KHK ist bereits im Stadium des Prädiabetes (gestörte Glukosetoleranz, metabolisches Syndrom) erhöht. Dabei besteht unabhängig von anderen Risikofaktoren eine Dosis-Wirkungs-Beziehung von Glukoseintoleranz und der KHK bei über 20jähriger Beobachtung [Rodriguez et al., 1999, EK IIB].

Nach den Daten der Augsburger MONICA-Studie ist die Inzidenz des Myokardinfarktes bei Männern mit Diabetes mellitus 3,7fach (95 Prozent CI 3,5 bis 3,9) und bei diabetischen Frauen 5,9fach (95 Prozent CI 5,5 bis 6,4) erhöht im Vergleich zu Nichtdiabetikern [Löwel et al., 1999, EK III]. In der EURODIAB IDDM Complications Study lag die Prävalenz einer koronaren Herzerkrankung bei Patienten mit Typ 1 Diabetes bei 9 Prozent für Männer und 10 Prozent für Frauen [Koivisto et al., 1996, EK IIB]. In der Paris Prospective Study betrug die Prävalenz der koronaren Herzerkrankung bei Typ 2 Diabetikern ca. 40 Prozent für Männer und ca. 45 Prozent für Frauen [Balkau et al., 1997a, EK IIB]. Das Risiko für eine koronare Herzerkrankung nimmt sowohl bei Patienten mit Typ 1 als auch mit Typ 2 Diabetes mit der Länge der Diabetesdauer zu [Krolewski et al., 1991, EK III].

Die Inzidenz der koronaren Herzerkrankung liegt bei Patienten mit Typ 1 Diabetes bei 14 pro 1000 Patientenjahre [Lloyd et al., 1996, EK III]. Die Inzidenz der koronaren Herzerkrankung bei Männern mit Typ 2 Diabetes schwankt zwischen 0,8 pro 1000 Patientenjahre für 44 bis 55jährige in der Paris Prospective Study [Balkau et al., 1991, EK IIb] und 64,4 pro 1000 Patientenjahre für 45 bis 84jährige in der Framingham Heart Study [Wilson et al., 1991, EK IIb].

Bei Frauen mit Typ 2 Diabetes schwankt die Inzidenz zwischen 1,1 pro 1000 Patientenjahre für 30 bis 55jährige in der Nurses Health Study [Manson et al., 1991, EK IIb] und 53,2 pro 1000 Patientenjahre für 45 bis 84jährige in der Framingham Heart Study [Wilson et al., 1991, EK IIb].

In den bislang publizierten epidemiologischen Studien schwankt das relative Risiko für kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität bei Typ 2 Diabetes im Vergleich zu Nicht-Diabetikern von 1,5 bis 6,2 bei den Männern, mit einem Median von 2,5. Bei den Frauen betragen die Zahlen 1,8 bis 10,9 mit einem Median von 3,3 [Balkau et al., 1997, EK III].

Aufgrund der Daten einer finnischen prospektiven Studie wurde angenommen, dass bei Diabetikern ohne erkennbare Herz-Kreislauf-Krankheiten das kardiovaskuläre Risiko ebenso hoch ist wie bei Nichtdiabetikern nach einem Herzinfarkt (mehr als 20 schwere Herz-Kreislauf-Komplikationen/ 10 Jahre)[Haffner et al., 1998, EK IIb]. In den amerikanischen Leitlinien (NCEP ATP III) wurde der Diabetes mellitus deshalb als ein Hochrisiko-Äquivalent eingestuft und Interventionsstrategien wie nach durchgemachtem Infarkt empfohlen [Pearson et al., 2002, EK IV]. Neuere Analysen aus der bevölkerungsbasierten ARIC-Studie zeigen aber, dass das absolute Risiko in der finnischen wie auch in ähnlichen Studien deutlich überschätzt wurde und der Begriff des Hochrisiko-Äquivalent für Personen mit Diabetes mellitus überspitzt ist [Lee et al., 2004, EK IIb].

### 2.2.1.2 Periphere arterielle Verschlusskrankheit bei Diabetes mellitus

Die Prävalenz einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), definiert als Knöchel-Arm-

Dopplerindex weniger als 0,9, beträgt bei Patienten mit Diabetes mellitus 20,9 Prozent, bei Personen ohne Diabetes mellitus 7,0 Prozent [Beks et al., 1995, EK IIa]. In einer deutschen Studie lag die Prävalenz bei Patienten mit Diabetes mellitus aller Altersklassen bei 15,9 Prozent [Janka et al., 1980, EK IIb], wobei ein eindeutiger Alterstrend bestand. Bei asymptomatischen Diabetikern nach dem 40. Lebensjahr beträgt die Prävalenz über 20 Prozent [Elhadd et al., 1999, EK III]. Die Inzidenz liegt zwischen 12,6 und 21,3 pro 1000 Patientenjahre für Männer und zwischen 8,4 und 17,6 pro 1000 Patientenjahre für Frauen [Kannel et al. 1979, EK III; Melton et al., 1980, EK III; Janka et al., 1993, EK IIb].

### 2.2.1.3 Diabetisches Fußsyndrom bei Diabetes mellitus

Die Prävalenz von Fußamputationen lag in Jena [JEVIN Trial 1994/95] für Patienten mit Typ 1 Diabetes bei 3 Prozent und für Patienten mit Typ 2 Diabetes bei 4 Prozent [Schiel et al., 1997, EK III]. Die Inzidenz von Amputationen bei Patienten mit Diabetes mellitus liegt in Deutschland zwischen 209,2 und 720 pro 100.000 diabetische Personenjahre. Für Personen ohne Diabetes mellitus liegt die Inzidenz zwischen 9,4 und 16 pro 100.000 nicht-diabetische Personenjahre. Daraus ergibt sich ein relatives Risiko für eine Amputation von 22,2 [Trautner et al., 1996, EK III] bzw. 45 [Standl et al., 1996, EK IV; Stiegler et al., 1998, EK III]. Nach Hochrechnung von Krankenkassendaten werden in Deutschland jährlich 26 000 Amputationen der unteren Extremitäten aufgrund des Risikofaktors Diabetes mellitus (60 bis 70 Prozent aller Amputationen) durchgeführt [Heller et al., 2004, EK III].

### 2.2.1.4 Zerebrovaskuläre Insuffizienz bei Diabetes mellitus

Nach den Ergebnissen der Framingham und der Honolulu Heart Study ist die Inzidenz von Schlaganfällen bei Diabetikern um den Faktor zwei bis drei gesteigert [Rodriguez et al., 2002, EK IIb].

Die Apoplexinzidenz liegt für Männer bei 62,3 pro 1000 Patienten mit Diabetes mellitus [Abbott et al., 1987, EK IIb]. Bei Patienten mit entweder Typ 2 Diabetes oder erhöhtem Nüchternblutzucker liegt die Prävalenz hochgradi-

ger Karotisstenosen bei 8,2 Prozent [Chan et al., 1983, EK IIa].

## 2.2.2 Mikroangiopathie bei Diabetes mellitus

Als diabetische Mikroangiopathie bezeichnet man das weitgehend Diabetesspezifische so genannte renale-retinale Syndrom. Prinzipiell ist aber kein Kapillargebiet ausgespart. An den Folgen gemessen dominieren jedoch die Kapillargebiete im Augenhintergrund und in den Nierenglomerula. Die Mikroangiopathie wird auch bei der Neuropathie als ein ätiopathogenetischer Faktor diskutiert.

### 2.2.2.1 Nephropathie bei Diabetes mellitus

Das erste klinische Zeichen der Nephropathie ist die Mikroalbuminurie (von 30 bis 299 mg/24h) [American Diabetes mellitus Association, 2004, EK IV]. Eine Mikroalbuminurie ist bei 30 bis 40 Prozent der Patienten mit Typ 1 Diabetes nachweisbar und tritt häufiger bei Männern als bei Frauen auf [Harvey et al., 2001, EK III]. Ohne spezifische Intervention entwickeln bis zu 80 Prozent der Typ 1 Diabetiker mit Mikroalbuminurie innerhalb von 10 bis 15 Jahren eine Makroalbuminurie (300 mg/dl/24h und mehr), von denen etwa die Hälfte innerhalb von 10 Jahren eine terminale Niereninsuffizienz aufweist [American Diabetes mellitus Association, 2004, EK IV].

**Tabelle 5** Odds Ratios/relative Risiken für Komplikationen von Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zu Nicht-Diabetikern bzw. zur Normalbevölkerung.

Komplikation	Odds Ratio bzw. relatives Risiko	95 %iges Konfidenzintervall	Referenz
Myokardinfarkt	Männer: 3,7* Frauen: 5,9*	Männer: 3,5 - 5,9 Frauen: 5,5 - 6,4	Löwel et al., 1999
Herz-Kreislauf-Tod	Diagnose vor dem 30. Lebensjahr		Moss et al., 1991
	9,1*	6,6 - 12,2	
	Diagnose nach dem 30. Lebensjahr		
	2,3*	2,1 - 2,5	
Apoplex	2 bis 4*	nicht bekannt	Kuller, 1999, EK IV
Erbblindung	5,2**	3,8 - 7,1	Trautner et al., 1997, EK III
Niereninsuffizienz bei Männern	12,7*	10,5 - 15,4	Brancati et al., 1997, EK III
Amputation der unteren Extremitäten	22,2*	13,6 - 36,2	Trautner et al., 1996, EK III
Fußulzera	vielfach 45*	nicht bekannt	Standl et al., 1996, EK IV

\* Bezugspopulation: Nicht-Diabetiker

\*\* Bezugspopulation: Allgemeinbevölkerung

Zumindest in nordeuropäischen Ländern scheint in den letzten 2 bis 3 Jahrzehnten die Inzidenz der Mikroalbuminurie und Nephropathie bei Typ 1 Diabetes aufgrund einer verbesserten Behandlung (HbA<sub>1c</sub>, Blutdruck) rückläufig zu sein [Bojestig M et al, 1994, EK IIb; Hovind Pet al, 2003, EK IIb]. Bei Typ 2 Diabetes ist aufgrund der langen präklinischen Phase und des altersentsprechend höheren Risikos für andere renale Erkrankungen eine Mikroalbuminurie häufig bereits bei Diagnosestellung nachweisbar (UKPDS: 7 Prozent) [Adler AI et al, 2003, EK IIb]. In der United Kingdom Prospective Diabetes mellitus Study (UKPDS) entwickelten durchschnittlich 2,8 Prozent (95 Prozent-KI: 2,5 bis 3,2 Prozent) der mikroalbuminurischen Typ 2 Diabetiker pro Jahr eine Makroalbuminurie, ein Stadium in dem bei 2,3 Prozent (1,5 bis 3,0 Prozent) pro Jahr erhöhte Kreatininwerte bzw. eine terminale Niereninsuffizienz auftraten [Adler AI et al, 2003, EK IIb]. Nach 10 Jahren Diabetesdauer hatten 5 Prozent der Typ 2 Diabetiker in der UKPDS eine Makroalbuminurie, bei 0,8 Prozent lag bereits eine Niereninsuffizienz vor [Adler AI et al, 2003, EK IIb].

Für Deutschland liegen bisher nur Daten aus selektierten Populationen vor.

Die Prävalenz einer Proteinurie lag bei insulinbehandelten Diabetespatienten im Alter 16 bis 60 Jahre in Jena [JE-

VIN Trial 1994/95) bei 21 Prozent für Patienten mit Typ 1 Diabetes und bei 35 Prozent für Patienten mit Typ 2 Diabetes [Schiel et al., 1997, EK III]. In München wurden Anfang der 90iger Jahre primärärztlich betreute Typ 2 und Typ 1 Diabetespatienten mit einem zweistufigen Screeningverfahren untersucht [PROSIT-Projekt]. [Piehlmeier W et al, 1999, EK III]. Bei 17 Prozent der Typ 2 Diabetiker und 20 Prozent der Typ 1 Diabetiker war eine Mikroalbuminurie nachweisbar; eine Makroalbuminurie lag bei 11 Prozent der Patienten mit Typ 2 Diabetes, jedoch bei keinem der Typ 1 Diabetiker vor. Diabetes mellitus ist in den USA mit 34 Prozent aller neu aufgetretenen Fälle die häufigste Ursache einer Niereninsuffizienz [Nelson et al., 1999, EK IV]. Die Inzidenz der Diabetes bedingten terminalen Niereninsuffizienzen in der weißen Bevölkerung betrug für den Typ 1 Diabetes 35 und für den Typ 2 Diabetes 25 pro 100.000 Personenjahre [Cowie et al., 1989, EK III].

In Deutschland litt jeder fünfte der im bundesweiten Projekt Qualitätssicherung in der Nierenersatztherapie (QuaSI Niere) erfassten Patienten (Dialyse, Transplantation) an einem Diabetes mellitus (Typ 2: 17 Prozent, Typ 1: 5 Prozent) [Frei U et al, 2003, EK III]. Bei im Jahr 2002 neu registrierten Patienten lag bei etwa jedem Dritten ein Diabetes mellitus vor. Vor allem der Anteil der Patienten mit Typ

2 Diabetes in der Nierenersatztherapie ist in Deutschland seit den 90iger Jahren angestiegen [Schwenger V et al, 2001, EK III]. Ursache könnte u.a. eine geringere Mortalität bei Nephropathie sein.

#### 2.2.2.2 Erblindung bei Diabetes mellitus

Die Definitionen von Sehverschmälerung und Erblindung variieren international. In Deutschland gilt eine Sehschärfe von 1/50 oder weniger als Erblindung. Basierend auf Blindengelddaten der überörtlichen Träger der Sozialhilfe in einzelnen Regionen (Württemberg-Hohenzollern, Rheinland) wurden Anfang der 90iger Jahre Erblindungsprävalenzen von 0,26 bis 0,32 Prozent in der diabetischen Bevölkerung geschätzt, was etwa doppelt so hoch wie in der Allgemeinbevölkerung war [Icks A et al, 1996, EK III]. Bei Typ 1 Diabetespatienten im mittleren Lebensalter lag nach einer populationsbasierten Untersuchung aus Nordrhein-Westfalen die Prävalenz von Blindheit mit 5 Prozent sogar noch höher [Mühlhäuser et al, 1998, EK III].

Erkrankungsspezifische Erblindungsinzidenzen liegen wiederum auf Daten zu Blindengeldempfängern vor (u.a. Württemberg-Hohenzollern 1994 bis 1998). Die diabetische Retinopathie zählte zu den häufigsten Erblindungsursachen (Inzidenz: 2 pro 100.000 Einwohner pro Jahr) [Hörle S

et al, 2002, EK III; Trautner C et al, 2003, EK III].

Die Inzidenz stieg ab dem 60. Lebensjahr steil an (weniger als 40 J: 0,13; 60 bis 79 J: 7,80) [Trautner C et al, 2003, EK III]. In der diabetischen Bevölkerung wurden Erblindungsinzidenzen von 60 bis 80 pro 100.000 Personennjahre geschätzt, wobei Frauen häufiger als Männer betroffen waren [Trautner C et al, 1997, EK III]. Dies würde hochgerechnet für Deutschland pro Jahr 3000 bis 4000 Neuerblindungen bei Personen mit Diabetes mellitus bedeuten.

Das Erblindungsrisiko war bei Personen mit Diabetes mellitus etwa 5mal höher als in der nichtdiabetischen Bevölkerung. Das populationsbasierte attributable Risiko, d.h. der Anteil aller Erblindungen der dem Diabetes mellitus zugeschrieben werden kann, wurde auf 14 Prozent geschätzt [Icks A et al, 1996, EK III]. Im Zeitraum 1990 bis 1998 hat das Erblindungsrisiko bei Diabetes mellitus in Württemberg-Hohenzollern nur geringfügig (3 Prozent pro Jahr) abgenommen [Trautner C et al, 2001, EK III].

### 2.2.2.3 Neuropathie bei Diabetes mellitus

Die diabetische Neuropathie ist eine klinisch manifeste oder subklinische Erkrankung der peripheren Nerven (somatisch, autonom), die –nach Ausschluss anderer Ursachen– infolge Diabetes mellitus aufgetreten ist. Internationale epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass die Prävalenz in klinikbasierten Untersuchungen bei 30 Prozent, in primärärztlichen Praxen bei 20 Prozent und in bevölkerungsbezogenen Studien bei 10 Prozent der Diabetiker liegt [Shaw et al, 2003, EK III].

Populationsbasierte Daten zur Prävalenz der diabetischen Neuropathie liegen für Deutschland nicht vor, was u.a. an fehlenden einheitlichen Definitionen und Diagnosekriterien liegt. Die Prävalenz der bilateralen verringerten metatarsalen Vibrations sensitivität lag in einer populationsbasierten Stichprobe von Typ 1 Diabetikern bei 13 Prozent [Mühlhauser et al, 1998, EK III]. In einer klinikbasierten Querschnittstudie mit über 1100 Patienten aus 22 deutschen, österreichischen und schweizerischen Diabeteszentren hatten 17 Prozent der Typ 1 und 35 Prozent der Typ 2 Diabetiker eine klinisch nachweisbare periphere Neu-

ropathie [Ziegler et al, 1993, EK III]. Eine kardiovaskuläre autonome Neuropathie wurde bei 17 Prozent der Patienten mit Typ 1 und 22 Prozent mit Typ 2 Diabetes gefunden [Ziegler et al, 1993, EK III].

Die aufgeführten Prävalenz- und Inzidenzraten für Diabetes mellitus in Deutschland veranschaulichen eindringlich die hohe Belastung sowohl für den Betroffenen als auch für das gesamte Gesundheitssystem.

Daher besteht die unbedingte Notwendigkeit, den Verlauf des Diabetes mellitus durch die in den Folgebänden dieser Leitlinie angesprochenen Interventionsmaßnahmen zu modifizieren und günstig zu beeinflussen. Insbesondere sind eine nahezu normoglykämische Blutzuckereinstellung, die Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren und die Therapie der erhöhten Atherothrombose neigung erforderlich. Die speziellen Interventionsansätze werden in den Folgebänden dargestellt und wissenschaftlich begründet. Für die weitere Erfassung der Versorgungsqualität der Diabetiker in Deutschland sind epidemiologische Daten unverzichtbar.

### 3 Literaturverzeichnis

- Abbott RD, Donahue RP, McMahon SW, Reed DM, Yano K:** Diabetes and the risk of stroke. The Honolulu Heart Program. *Jama* 257 (7) (1987) 949-952.
- Adeghate E, Schattner P, Peter A, Dunn E, Donath T:** Diabetes mellitus and its complications in a Hungarian population. *Arch Physiol Biochem* 109 (2001) 281-291.
- Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR,** on behalf of the UKPDS Group. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney International* 63 (2003) 225-232
- Alberti KG, Zimmet PZ:** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15 (7) (1998) 539-553.
- American Diabetes Association:** Nephropathy in Diabetes. *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1) (2004) S79-S83
- Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T:** Diabetic nephropathy in Type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia* 25 (6) (1983) 496-501
- Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung:** Checkliste „Methodische Qualität von Leitlinien“, Gültigkeit bis 31.08.00. Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin, Köln (1999)
- Balkau B, Eschwege E, Ducimetiere P, Richard JL, Warnet IM:** The high risk of death by alcohol related diseases in subjects diagnosed as diabetic and impaired glucose tolerant: the Paris Prospective Study after 15

years of follow-up. *J Clin Epidemiol* 44 (6) (1991) 465-474

- Balkau B, Eschwege E, Tichet J, Marre M:** Proposed criteria for the diagnosis of diabetes: evidence from a French epidemiological study (D.E.S.I.R.). *Diabetes Metab* 23 (5) (1997) 428-434
- Balkau B, Charles MA, Eschwege E:** Coronary complication of diabetes: the epidemiologist's perspective. *Mediographia* 19 (1997a) 89-96
- Balkau B, Pyörälä M, Shipley M, Forhan A, Jarrett J, Eschwege E, Pyörälä K:** Non-cardiovascular disease mortality and diabetes mellitus. *Lancet* 350 (1997b) 1680
- Beks PJ, Mackaay AJ, de Neeling JN, de Vries H, Bouter LM, Heine RJ:** Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. *Diabetologia* 38 (1) (1995) 86-96
- Berner R, Bialek R, Forster J, Giani G, Hahn A, Handwerker G, von Kries R, Nowak-Göttl U, Reinalter St, Schmitt HJ, Thyen U, Vester U** im Auftrag des ESPED-Beirats: Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland – Jahresbericht 2002. *Monatsschr Kinderheilkd* 152 (1) (2004) 77-79
- Bojestig M, Arnquist HJ, Hermansson G, Kralberg BE, Ludvigsson J:** Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 330 (1) (1994) 15-18
- Brancati FL, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Stamler J, Klag MJ:** Risk of end-stage renal disease in diabetes mellitus: a prospective cohort study of men screened for MRFIT. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *JAMA* 278 (23) (1997) 2069-2074
- Bruno G, Merletti F, De Salvia A, Lezo A, Arcari R, Pagano G:** Comparison of incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in children and young adults in the Province of Turin, Italy, 1984-91. Piedmont Study Group for Diabetes Epidemiology. *Diabet Med* 14(11) (1997) 964-969
- Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Cerutti F, Grosso N, De Salvia A, Vitali E, Pagano G:** Piedmont Study Group for Diabetes Epidemiology: Increasing trend of type I diabetes in children and young adults in the province of Turin (Italy). Analysis of age, period and birth cohort effects from 1984 to 1996. *Diabetologia* 44(1) (2001) 22-55
- Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al:** Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 282 (15) (1999) 1458-1465
- Chan A, Beach KW, Martin DC, Strandness DE, Jr:** Carotid artery disease in NIDDM diabetes. *Diabetes Care* 6 (6) (1983) 562-569
- Cowie CC, Port FK, Wolfe RA, Savage PJ, Moll PP, Hawthorne VM:** Disparities in incidence of diabetic end-stage renal disease according to race and type of diabetes. *N Engl J Med* 321 (16) (1989) 1074-1079
- Creutzig U, Forster J, Giani G, Hahn A, Hoffmann GF, Klepper J, von Kries R, Nowak-Göttl U, Schmitt HJ, Thyen U, Wirsing von König CH, Vester U** im Auftrag des ESPED-Beirats: Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland – Jahresbericht 2000. *Monatsschr Kinderheilkd* 149 (11) (2001) 1268-1277
- Davis TM, Zimmet P, Davis WA, Bruce DG, Fida S, Mackay IR:** Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in diabetic patients

- from a multi-ethnic Australian community: the Fremantle Diabetes Study. *Diabet Med* 17(9) (2000) 667-674
- 23. DECODE study group:** Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ* 317 (7155) (1998) 371-375
- 24. Dörner G, Plagemann A, Neu A, Rosenbauer J:** Gestational diabetes as possible risk factor for Type I childhood-onset diabetes in the offspring. *Neuroendocrinol Lett* 21(5) (2000) 355-359, Jahresbericht 2000. *Monatsschr Kinderheilkd* 149 (11) (2001) 1268-1277
- 25. Elhadd TA, Robb R, Jung RT et al.** Pilot study of prevalence of asymptomatic peripheral arterial occlusive disease in patients with diabetes attending a hospital clinic. *Practical Diabetes Int.* 16 (1999) 163-166
- 26. European Diabetes Policy Group 1999:** A desktop guide Type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1999. *Diabet Med* 16 (9) (1999) 716-730
- 27. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus:** Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 20 (7) (1997) 1183-1197
- 28. Feltbower RG, McKinney PA, Parslow RC, Stephenson CR, Bodansky HJ:** Type 1 diabetes in Yorkshire, UK: time trends in 0-14 and 15-29-year-olds, age at onset and age-period-cohort modelling. *Diabet Med* 20(6) (2003) 437-441
- 29. Frei U, Schober-Halstenberg HJ.** Nierenersatztherapie in Deutschland. *QuaSi Jahresbericht 2002/2003*, Berlin, (2004)
- 30. Galler A, Rothe U, Stange T, Kunath H, Näke A, Vogel C, Nietzschmann U, Kiess W,** Sächsisches Kinderdiabetesregister: Häufigkeit und klinische Charakteristika des Diabetes mellitus Typ 1 im Kindesalter in Sachsen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2 (2004), 163-168
- 31. Gambelunghe G, Forini F, Laureti S, et al.:** Increased risk for endocrine autoimmunity in Italian type 2 diabetic patients with GAD65 autoantibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 52(5) (2000) 565-573
- 32. Garancini MP, Calori G, Manara E, Izzo A, Ebbli E, Galli L, et al:** An Italian populationbased study of the prevalence of diabetes: some methodological aspects. *Diabetes Metab* 19 (1 Pt 2) (1993) 116-120
- 33. Geiss LS, Herman WH, Smith PJ.** Mortality in non-insulin-dependent diabetes. In: *National Diabetes Data Group, ed. Diabetes in America*. Bethesda, Md: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. 1995: 233-257
- 34. Green A, Patterson CC** on behalf of the EURODIAB TIGER Study Group: Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia* 44 (Suppl 3) B3-8
- 35. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al.** Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339: 229-234
- 36. Harris MI, Eastman RC, Cowie CC, Flegal KM, Eberhardt MS:** Comparison of diabetes diagnostic categories in the U.S. population according to the 1997 American Diabetes Association and 1980-1985 World Health Organization diagnostic criteria. *Diabetes Care* 20 (12) (1997) 1859-1862
- 37. Harvey JN, Rizvi K, Craney L, Messenejr J, Shah R, Meadows PA.** Population-based survey and analysis of trends in the prevalence of diabetic nephropathy in Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 18 (2001) 998-1002
- 38. Hauner L, Ferber von L, Köster I:** Schätzung der Diabeteshäufigkeit in der Bundesrepublik Deutschland anhand von Krankenkassendaten. Sekundärdatenanalyse einer repräsentativen Stichprobe AOK-Versicherter der Stadt Dortmund. *Dtsch Med Wschr* 117 (1992) 645-650
- 39. Hauner H, Ferber von L, Köster I:** Prävalenz und ambulante Versorgung insulinbehandelter Diabetiker im Alter unter 40 Jahren. *Diab Stoffw* 5 (1996) 101-106
- 40. Hauner H:** Verbreitung des Diabetes mellitus in Deutschland. *Dtsch Med Wschr* 123 (24) (1998) 777-782
- 41. Hauner H, Köster I, von Ferber L.** Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland 1998-2001. *Dtsch Med Wochenschr.* 128 (2003) 2632-2638
- 42. Hayward RS, Wilson MC, Tunis SR, Bass EB, Guyatt G:** Users' guides to the medical literature. VIII: How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 274 (7) (1995) 570-574
- 43. Heller G, Günster, C, Schellschmidt H.** Wie häufig sind Diabetes-bedingte Amputationen unterer Extremitäten in Deutschland? *Dtsch med Wochenschr* 129 (2004) 429-433
- 44. Helmert U, Janka HU, Strube H:** Epidemiologische Befunde zur Häufigkeit des Diabetes mellitus in der Bundesrepublik Deutschland 1984 bis 1991. *Diabetes und Stoffwechsel* 3 (1994) 271-277, 429-433
- 45. Hoffmeister H, Mensink GB, Stolzenberg H, Hoeltz J, Kreuter H, Laaser U, et al:** Reduction of coronary heart disease risk factors in the German cardiovascular prevention study. *Prev Med* 25 (2) (1996) 135-145
- 46. Hörle S, Grüner F, Kroll P.** Epidemiologie diabetischer Erblindungen-eine Übersicht. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 219 (2002) 777-784
- 47. Hovind P, Tarnow L, Rossing K, Rossing P, Eising S, Larsen N, Binder C, Parving HH.** Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 26 (4) (2003) 1258-1264
- 48. Icks A, Trautner C.** Epidemiologie von Erblindungen, insbesondere bei Diabetes: Übersicht über vorliegende Studien. *Gesundheitswesen* 58 (1996) 85-90
- 49. Icks A, Trautner C, Haastert B, Berger M, Giani G:** Blindness due to diabetes: population-based age- and sex-specific incidence rates. *Diabet Med* 14 (7) (1997) 571-575
- 50. International Diabetes Federation:** *Diabetes Atlas – 2<sup>nd</sup> Edition*. Brussels: International Diabetes Federation, 2003
- 51. Jagger C, Goyder E, Clarke M, Brouard N, Arthur A:** Active life expectancy in people with and without diabetes. *J Public Health Med* 25 (2003) 42-46
- 52. Janka HU, Standl E, Mehnert H:** Peripheral vascular disease in diabetes mellitus and its relation to cardiovascular risk factors: screening with the doppler ultrasonic technique. *Diabetes Care* 3 (2) (1980) 207-213
- 53. Janka HU, Becker A, Müller R:** Arterielle Verschlusskrankheit der Extremitäten bei Diabetikern. *Diabetes und Stoffwechsel* 2 (1993) 6872
- 54. Janka HU, Michaelis D:** Epidemiology of diabetes mellitus: prevalence, incidence, pathogenesis, and prognosis. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 96(3) (2002) 159-165
- 55. Kannel WB, McGee DL:** Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care* 2 (2) (1979) 120-126
- 56. Karvonen M, Vik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomiletho J:** Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Care* 23 (10) (2000) 1516-1526
- 57. Klazinga N:** Compliance with practice guidelines: clinical autonomy revisited. *Health Policy* 28 (1994) 51-66
- 58. Knopf H, Ellert U, Melchert HU (1991)** Sozialschicht und Gesundheit. *Gesundheitswesen* 61, Sonderheft 2 (1999) 169-177
- 59. Köhler C, Temelkova-Kurktschiev T, Schaper F, Fucker K, Hanefeld M:** Prävalenz von neu entdecktem Typ 2 Diabetes, gestörter Glukosetoleranz und gestörter Nüchtern-glukose in einer Risikopopulation. Daten der RIAD-Studie nach Anwendung neuer Diagnosekriterien für Diabetes. *Dtsch Med Wschr* 124 (1999) 1057-1061
- 60. Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M, Ebeling P, Muggeo M, Stephenson J, et al:** Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care* 19 (7) (1996) 689-697
- 61. Krolewski AS, Warram JH, Valsania P, Martin BC, Laffel LM, Christlieb AR:** Evolving natural history of coronary artery disease in diabetes mellitus. *Am J Med* 90 (2A) (1991) 56S-61S
- 62. Kuller L:** Stroke and Diabetes. In: *Diabetes in America*. 2nd ed (1999) 449-456
- 63. Kyvik KO, Nystrom L, Gorus F, et al.:** The epidemiology of Type 1 diabetes mellitus is not the same in young adults as in children. *Diabetologia* 47 (2004) 377-384
- 64. Landin-Olsson M:** Latent autoimmune diabetes in adults. *Ann N Y Acad Sci* 958 (Apr) (2002): 112-116
- 65. Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL, for the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators:** Cardiovascular Events in Diabetic and Nondiabetic Adults With or Without History of Myocardial Infarction. *Circulation* 109 (2004) 855-860
- 66. Lloyd CE, Kuller LH, Ellis D, Becker DJ, Wing RR, Orchard TJ:** Coronary artery disease in IDDM. Gender differences in risk factors but not risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16 (6) (1996) 720-726
- 67. Löwel H, Koenig W, Engel S, Hörmann A, Keil U:** The impact of diabetes mellitus on survival after myocardial infarction: can it be modified by drug treatment. *Diabetologia* 43 (2000) 218-226
- 68. Löwel H, Stieber J, Koenig W, Thorand B, Hörmann A, Gostomzyk I, et al:** Das Diabetes-bedingte Herzinfarktrisiko in einer süddeutschen Bevölkerung: Ergebnisse der MONICA-Augsburg-Studien 1985-1994. *Diabetes und Stoffwechsel* 8 (1999) 11-21
- 69. Lundberg V, Stegmayr B, Asplund K, Eliasson M, Huhtasaari F:** Diabetes as a risk factor for myocardial infarction: population and gender perspectives. *J Intern Med* 241 (6) (1997) 485-492
- 70. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Krolewski AS, Rosner B et al:** A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch intern Med* 151 (6) (1991) 1141-1147
- 71. Melton III LJd, Macken KM, Palumbo PJ, Elveback LR:** Incidence and prevalence of

- clinical peripheral vascular disease in a population-based cohort of diabetic patients. *Diabetes Care* 3 (6) (1980) 650-654
- 72. Michaelis D, Jutzi E, Albrecht G:** Prevalence and incidence trends of non-insulindependent diabetes mellitus (NIDDM) in the population of the GDR. *Dtsch Z Verdau Stoffwechselkr* 47 (6) (1987) 301-310
- 73. Michaelis D, Jutzi E:** Epidemiologie des Diabetes mellitus in der Bevölkerung der ehemaligen DDR: Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz- und Prävalenzrends im Zeitraum 1960-1987. *Z klin Med* 46 (1991) 59-64
- 74. Michaelis D, Jutzi E, Vogt L:** Epidemiology of insulin-treated diabetes mellitus in the East-German population: differences in long-term trends between incidence and prevalence rates. *Diabete Metab* 19 (1 Pt 2) (1993a) 110-115
- 75. Michaelis D, Jutzi E, Heinke P:** 30-jähriger Inzidenz- und Prävalenztrend des juvenilen Typ-1-Diabetes in der ostdeutschen Bevölkerung. *Diab Stoffw* 2 (1993b) 245-250
- 76. Mooy JM, Grootenhuys PA, de Vries H, Valkenburg HA, Bouter LM, Kostense PJ, et al:** Prevalence and determinants of glucose intolerance in a Dutch caucasian population. The Hoorn Study. *Diabetes Care* 18 (9) (1995) 1270-1273
- 77. Morgan CL, Currie CJ, Peters JR:** Relationship between diabetes and mortality. *Diabetes Care* 23 (2000) 1103-1107
- 78. Moss SE, Klein R, Klein BE:** Cause-specific mortality in a population-based study of diabetes. *Am J Public Health* 81 (9) (1991) 1158-1162
- 79. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Bressan F, Giroto S, Corbellini M, et al:** The Verona diabetes study: a population-based survey on known diabetes mellitus prevalence and 5-year all-cause mortality. *Diabetologia* 38 (3) (1995) 318-325
- 80. Mühlhauser I, Overmann H, Bender R, Bott U, Jörgens V, Trautner C, Siegrist J, Berger M.:** Social status and the quality of care for adult people with Type 1 diabetes – a population-based study. *Diabetologia* 41 (1998) 1139-1150
- 81. Mühlhauser I, Sawicki PT, Blank M, Overmann H, Bender R, Berger M:** Prognosis of persons with type 1 diabetes on intensified insulin therapy in relation to nephropathy. *J Intern Med* 248 (2000) 333-341
- 82. Naik RG, Palmer JP:** Latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Rev Endocr Metab Disord.* 4(3) 2003 233-241
- 83. Nelson R, Knowler W, Pettitt D, Bennett P:** Kidney diseases in diabetes. In: *Diabetes in America*. 2nd ed (1999) 339-348
- 84. Neu A, Kehrner M, Hub R, Ranke MB:** Incidence of IDDM in German children aged 0-14 years. A 6-year population-based study (1987-1993). *Diabetes Care* 20 (4) (1997) 530-533
- 85. Neu A, Ehehalt S, Willasch A, Kehrner M, Hub R, Ranke MB:** Rising incidence of type 1 diabetes in Germany: 12-year trend analysis in children 0-14 years of age. *Diabetes Care* 24 (4) (2001a) 785-786
- 86. Neu A, Willasch A, Ehehalt S, Kehrner M, Hub R, Ranke MB:** Diabetes incidence in children of different nationalities: an epidemiological approach to the pathogenesis of diabetes. *Diabetologia.* 44 (Suppl 3) (2001b) B21-26
- 87. Neu A, Willasch A, Ehehalt S, Kehrner M, Hub R, Ranke MB:** Prävalenz und Altersverteilung des Diabetes mellitus im Kindesalter in Deutschland. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 150 ( ) (2002) 196-200
- 88. Onkamo P, Väänänen S, Karvonen M, Tuomilehto J:** Worldwide increase in incidence of Type I diabetes - the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 42 (12) (1999) 1395-1403
- 89. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D, et al:** Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes* 39 (9) (1990b) 1116-1124
- 90. Palitzsch K-D, Nusser J, Arndt H, Enger I, Zietz B, Cuk A, et al:** Die Prävalenz des Diabetes mellitus wird in Deutschland deutlich unterschätzt - eine bundesweite epidemiologische Studie auf der Basis einer HbA<sub>1c</sub>-Analyse. *Diabetes und Stoffwechsel* 8 (1999) 29-30
- 91. Palitzsch K-D, Zabel-Langhennig R:** Prognosis of diabetes mellitus in a geographically defined population. *Diabetologia* 20 (6) (1981) 587-591
- 92. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al.** AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. *Circulation* 106 (2002) 388-391
- 93. Pielmeier W, Renner R, Schramm W, Kimmeling T, Garbe S, Proetzsch R, Fahn J, Piwernetz K, Landgraf R.:** Screening of diabetic patients for microalbuminuria in primary care – The PROSIT-Project. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 107 (1999) 244-251
- 94. Pozzilli P, Di Mario U:** Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (Latent Autoimmune Diabetes of the Adult). *Diabetes Care* 24 (8 ) (2001): 1460-1467,
- 95. Pundziute-Lycka A, Dahlquist G, Nystrom L, et al.:** The incidence of Type I diabetes has not increased but shifted to a younger age at diagnosis in the 0-34 years group in Sweden 1983-1998. *Diabetologia* 45(6) (2002) 783-791
- 96. Rami B, Waldhor T, Schober E:** Diabetes Working Group of Upper Austria: Incidence of Type I diabetes mellitus in children and young adults in the province of Upper Austria, 1994-1996. *Diabetologia* 44(Suppl 3) (2001):B45-47
- 97. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Löwel H, Meisinger C, Holle R, Giani G.:** High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: Target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia* 46, 182-189 (2003)
- 98. Ratzmann KP, Gorr K, Schneider H:** Prävalenz diabetesbedingter Erblindungen. Eine Populationsstudie an 70.203 Diabetikern. *Diabetes und Stoffwechsel* 3 (1994) 261-264
- 99. Reinsch B, Zimmy S, Schatz H, Pfohl M:** Glutamic acid decarboxylase and tyrosine phosphatase-like IA-2 antibodies for diabetes classification in unselected diabetic patients. *Med Klin (Munich)* 98(2) (2003) 67-71
- 100. Rendell M, Kimmel DB, Bamisedun O, ET OD, Fulmer J:** The health care status of the diabetic population as reflected by physician claims to a major insurer. *Arch Intern Med* 153 (11) (1993) 1360-1366
- 101. Ritz E, Keller C, Bergis KH:** Nephropathy of type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Suppl 9) (1996a) 38-44
- 102. Rodriguez BL, Lau N, Burchfiel CM et al.:** Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality : The Honolulu Heart Program. *Diabetes Care* 22 (1999) 1262-1265
- 103. Rodriguez BL, D'Agostino R, Abbott RD et al.:** Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham Study: a comparison of incidence and risk factor effects. *Stroke* 33 (2002) 230-236
- 104. Roper NA Bilous, RW, Kelly WF, Unwin NC, Connolly VM:** Excess mortality in a population with diabetes and the impact of material deprivation: longitudinal, population based study. *BMJ* 322 (2001) 1389-1393,
- 105. Rosenbauer J, Icks A, Giani G:** Typ 1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen - prospektive Inzidenzstudie in der Region Düsseldorf. *Kinderärztliche Praxis* 1 (1998) 1-6,
- 106. Rosenbauer J, Herzig P, von Kries R, Neu A, Giani G:** Temporal, seasonal, and geographical incidence patterns of type I diabetes mellitus in children under 5 years of age in Germany. *Diabetologia* 42 (9) (1999) 1055-1059
- 107. Rosenbauer J, Herzig P, von Kries R, Giani G (2000)** Temporal trends in incidence rates of Type 1 diabetes in Germany: calendar period rather than birth-cohort effects. *Diabetologia* 43 (10) (2000) 1335-1336,
- 108. Rosenbauer J, Icks A, Giani G:** Epidemiologie des Typ 1-Diabetes im Kindes- und Jugendalter. *Kinder- und Jugendarzt* 32 (2001) 326-331
- 109. Rosenbauer A, Icks A, Schmitter D, Giani G:** Incidence of childhood type 1 diabetes mellitus is increasing at all age groups in Germany. *Diabetologia* 45 (3) (2002) 457-458
- 110. Rosenbauer J, Icks A, Giani G:** Incidence and prevalence of childhood diabetes in Germany - model-based national estimates. *J Pediatr Endocrinol Metab* 15 (9) (2002) 1497-1504
- 111. Rossing P, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH:** Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow up study. *BMJ* 313 (7060) (1996) 779-784,
- 112. Sartor G, Dahlquist G:** Short-term mortality in childhood onset insulin-dependent diabetes mellitus: a high frequency of unexpected deaths in bed. *Diabet Med* 12 (1995) 607-611
- 113. Schauer U:** Inzidenz und Prognose des Typ-1-Diabetes in Thüringen. *Ärztebl. Thüringen* 9 (1998) 590-592
- 114. Scherthaner :** Progress in the characterization of slowly progressive autoimmune diabetes in adult patients (LADA or type 1.5 diabetes). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 109 (Suppl 2) (2001) S94-108
- 115. Schiel R, Müller UA, Sprött H, Schmelzer A, Mertes B, Hunger-Dathe W, et al:** The JEVIN trial: a population-based survey on the quality of diabetes care in Germany: 1994/1995 compared to 1989/1990. *Diabetologia* 40 (11) (1997) 1350-1357
- 116. Schiel R, Müller UA:** GAD autoantibodies in a selection-free population of insulin-treated diabetic patients: indicator of a high prevalence of LADA? *Diabetes Res Clin Pract* 49 (1) (2000) 33-40
- 117. Schneider H, Lischinski M, Jutzi E:** Survival of diabetic patients at 30-year follow-up with reference to a closed population. *Z Arztl Fortbild (Jena)* 87 (4) (1993) 323-327
- 118. Schwenger V, Müssig C, Hergesell O, Zeier M, Ritz E.** Inzidenz und klinische Charakteristika von Niereninsuffizienz bei Diabeti-

kern. Dtsch Med Wochenschr 126 (2001) 1322-1326

#### 119. Scottish Intercollegiate Guidelines

**Network:** SIGN Guidelines. An introduction to SIGN methodology for the development of evidence-based clinical guidelines (1999) www.show.scot.nhs.uk/sign/home.htm

**120. Shaw JE, Zimmet PZ, Gries FA, Ziegler D.:** Epidemiology of diabetic neuropathy. In: Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D (Hrsg). Textbook of diabetic neuropathy. Thieme, Stuttgart (2003) 64-82

**121. Standl E, Mendler G, Zimmermann R, Stiegler H:** Zur Amputationshäufigkeit von Diabetikern in Deutschland (Ergebnisse einer Erhebung in zwei Landkreisen). Diabetes und Stoffwechsel 5 (1996) 29-32

**122. Standl E, Maurer D:** Neuerblindungen bei Diabetikern 1995 in Oberbayern. Diabetes und Stoffwechsel 6 (Suppl.1) (1997) 16

**123. Stiegler H, Standl E, Frank S, Mendler G:** Failure of reducing lower extremity amputations in diabetic patients: results of two subsequent population based surveys 1990 and 1995 in Germany. Vasa 27 (1) (1998) 10-14

**124. Strube K, Marg W:** Epidemiologie des Typ-1-Diabetes – brauchbare Daten statt unsicherer Schätzwerte. Pädiatrie hautnah (7-8) (2001) 269-270

**125. Thefeld W:** Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands. Gesundheitswesen 61 (Sonderheft 2) (1999) S85-S89

**126. Törn C, Landin-Olsson M, Ostman J, et al.:** Glutamic acid decarboxylase antibodies (GADA) is the most important factor for prediction of insulin therapy within 3 years in young adult diabetic patients not classified as Type 1 diabetes on clinical grounds. Diabetes Metab Res Rev 16(6) (2000) 442-447

**127. Trautner C, Haastert B, Giani G, Berger M:** Incidence of lower limb amputations and diabetes. Diabetes Care 19 (9) (1996) 1006-1009

**128. Trautner C, Icks A, Haastert B, Plum F, Berger M.** Incidence of blindness in relation to diabetes. A population-based study. Diabetes Care 20 (1997) 1147-1153

**129. Trautner C, Haastert B, Giani G, Berger M.** Incidence of blindness in southern Germany between 1990 and 1998. Diabetologia 44 (2001) 147-150

**130. Trautner C, Haastert B, Richter B, Berger M, Giani G.** Incidence of blindness in Southern Germany due to glaucoma and degenerative conditions. Invest Ophthalmol Vis Sci 44 (2003) 1031-1034,

**131. Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B, et al.:** Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. Diabetes 48(1) (1999) 150-177

**132. Turner R, Stratton I, Horton et al.:** UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. Lancet 350(9087) (1997) 1288-1293

**133. U.K. Prospective Diabetes Study Group.** Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352:837-53, Evidenzklasse IIb

**134. Unwin N, Alberti KG, Bhopal R, Harland J, Watson W, White M:** Comparison of the current WHO and new ADA criteria for the diagnosis of diabetes mellitus in three ethnic

groups in the UK. American Diabetes Association. Diabet Med 15 (7) (1998) 554-557

**135. Wahl PW, Savage PJ, Psaty BM, Orchard TJ, Robbins JA, Tracy RP:** Diabetes in older adults: comparison of 1997 American Diabetes Association classification of diabetes mellitus with 1985 WHO classification. Lancet 352 (9133) (1998) 1012-1015

**136. Weets I, De Leeuw IH, Du Caju MV, et al.:** The incidence of type 1 diabetes in the age group 0-39 years has not increased in Antwerp (Belgium) between 1989 and 2000: evidence for earlier disease manifestation. Diabetes Care 25(5) (2002) 840-846

**137. Wibell L, Nyström L, Östman J, Arnqvist H, Blohmé G, Lithner F, Littorin B, Sundkvist G:** Increased mortality in diabetes during the first 10 years of the disease. A population-based study (DISS) in Swedish adults 15-34 years old at diagnosis. J Intern Med 249 (2001) 263-270

**138. Wilson PW, Cupples LA, Kannel WB:** Is hyperglycemia associated with cardiovascular disease? The Framingham Study. Am Heart J 121 (2 Pt 1) (1991) 586-590

**139. Wilson PWF, Kannel WB.** Epidemiology of hyperglycemia and atherosclerosis. In: Ruderman N, Williamson J, Brownlee M, eds. Hyperglycemia, diabetes, and vascular disease. New York: Oxford University Press, 1992:21-9

**140. Wingard DL, Barrett-Connor E.** Heart disease and diabetes. In: Diabetes in America, Harris, M.I. ed., National Institutes of Health, Washington (NIH Publication No. 95-1468), 1995, pp 429-48

**141. Winter WE, Harris N, Schatz D:** Immunological markers in the diagnosis and prediction of autoimmune type 1a diabetes. Clinical Diabetes 20 (4) (2002): 183-191

**142. World Health Organization.** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, World Health Organization, 1999

**143. World Health Organization.** Diabetes mellitus. Technical report series 727. WHO, Genf, Schweiz, WHO, 1985

**144. Ziegler D, Gries FA, Mühlen H, Rathmann W, Spüler M, Lessmann F.** Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. The Diacan Multicenter Study Group. Diabetes Metab 19 (1993) (1 Pt 2) 143-151

#### 4 Suchstrategie

Datenbank: Medline (OVID): 1998 – 01.2004  
Datum: 02.2004

- 1 \*Diabetes Mellitus/
- 2 \*Glucose Intolerance/
- 3 \*Insulin Resistance/
- 4 1 or 2 or 3
- 5 exp EPIDEMIOLOGY/
- 6 exp Risk Factors/
- 7 exp Disease Progression/
- 8 exp INCIDENCE/
- 9 exp PREVALENCE/
- 10 exp PROBABILITY/
- 11 exp MORTALITY/
- 12 exp POPULATION/
- 13 (odd\$ ratio or risk\$.tw.
- 14 (epidemiolog\$ or progression or incidence or prevalence or prevention or screen\$ or mortality).tw.

15 exp PRIMARY PREVENTION/  
16 (cross-sectional or observational or longitudinal or follow-up or cohort or population or case-contr\$.tw.

17 or/ 5-16  
18 exp EUROPE/  
19 europ\$.tw.  
20 german\$.tw.  
21 18 or 19 or 20  
22 4 and 17 and 21  
23 limit 22 to yr=1996-2004

#### Legende:

/ = Hinter einem indexierten Terminus stehend, kennzeichnet dieses Zeichen das alle "Subheadings" des Begriffs ausgewählt wurden.

\$ = zeigt eine Erweiterung/Modifizierung des Suchbegriffs an.

\* = Steht das (\*) vor dem MeSH-Term, kennzeichnet es eine fokussierte "MeSH-Term-Suche".

expl = exploded: Vor einem indexierten Terminus stehend, kennzeichnet es eine erweiterte MeSH-Term-Suche.

#pt = Publication type: Entspricht der Suche nach dem Studiendesign.

Tw = Textword: Der Begriff wird sowohl im Titel als auch im Abstract der Studie gesucht.

and/ or = Kennzeichnet eine einschließende oder ausschließende Verknüpfung mit sogn. "Booleschen Operatoren".

Adj = adjacent: Kennzeichnet die Suche nach zwei in einem Satz vorkommenden Begriffen.

MeSH-Term = Thesaurus der National Library of Medicine (MeSH, Schlagwortverzeichnis).