



ST. JOSEFSKRANKENHAUS  
HEIDELBERG

---

# Manfred Lautenschläger Stiftung für Diabetes

Studien am  
**St. Josefskrankenhaus Heidelberg**  
- Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Heidelberg -

Klinische Studienabteilung

Leitender Arzt:  
Prof. Dr. med. C. Hasslacher

Bericht Juli 2009

## 1. Einleitung

Der Diabetes mellitus ist die häufigste Stoffwechselerkrankung in den Industrienationen mit stark steigender Tendenz. Nach Hochrechnungen werden in Deutschland bis zum Jahre 2015 rund 10 bis 12 Millionen Menschen einen Diabetes mellitus haben. Trotz guter Therapiemöglichkeiten des Diabetes stellt die Entwicklung von Gefäßkomplikationen an den kleinen und großen Gefäßen nach wie vor ein großes Problem dar: Herzinfarkte und Hirnschläge treten bei Patienten mit Diabetes 1,5 bis 2-fach häufiger auf, die diabetische Nephropathie ist seit Jahren die häufigste Ursache für ein Nierenversagen, die diabetische Retinopathie die häufigste Ursache einer Erblindung im Erwachsenenalter.

In den letzten Jahrzehnten wurden zahlreiche Faktoren identifiziert, die die Entwicklung der Gefäßkomplikationen fördern. Zu den klassischen Risikofaktoren gehören neben dem Diabetes der Hochdruck, Hypercholesterinämie, Rauchen und Adipositas. Eine Anämie, die bei Patienten mit diabetischer Nephropathie frühzeitiger auftritt als bei nicht diabetischen Patienten, kam in den letzten Jahren als neuer kardiovaskulärer Risikofaktor hinzu. Weiterhin wurden verschiedene Biomarker beschrieben, die das Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen besser vorhersagen sollen als die genannten klassischen Risikomarker.

Vor diesem Hintergrund wurden verschiedene wissenschaftliche Fragestellungen zu dem übergeordneten Thema „kardiovaskulärer und renaler Komplikationen“ formuliert und die **CARISMA-Studie (Cardio-renales Risiko bei Diabetikern mit Nephropathie)** initiiert. Die Manfred-Lautenschläger-Stiftung Diabetes ermöglichte es, diese Themen am St. Josefskrankenhaus Heidelberg in Kooperation mit anderen Einrichtungen zu bearbeiten.

## 2. Die CARISMA - Studie

Die prospektiv durchgeführte Studie sollte im wesentlichen zwei Fragen untersuchen:

a) Neue Biomarker zur Prädiktion von diabetesassoziierten Spätschäden. Ziel dieser Untersuchung ist die Charakterisierung von neuen Risikomarkern/Faktoren für kardiovaskuläre und renale Schädigungen wie z.B. NT-proBNP, hochsensitives CRP, Homocystein, Kollagen-Typ 4, Connective tissue growth factor (CTGF).

b) Anämie bei diabetischer Nephropathie: Ursachen und Einfluss auf das cardio- renale Risiko.

Im Rahmen dieses Projektes sollten die Faktoren der frühzeitigen Anämiewicklung bei Diabetikern mit nachlassender Nierenfunktion und Therapiemöglichkeiten ermittelt sowie die klinische Relevanz für die Entwicklung von kardioavaskulären Komplikation und dem renalen Risiko untersucht werden.

Dazu wurden eine große Zahl von Typ 1 und Typ 2-Diabetikern (n= 1654) in die Studie eingeschlossen und der Gesundheitszustand während regelmäßiger Kontrollen in der Klinik bzw. Telefonvisits überprüft. Die Beobachtung wird bis Ende des Jahres 2009 fortgeführt, um eine genügende große Zahl an Langzeit beobachteten Patienten zur Auswertung zu haben.

## 3. Ergebnisse

Ergebnisse der Langzeitstudie sind 2010 zu erwarten. Zwischenzeitlich durchgeführte Querschnittsauswertungen ergaben u.a. folgende Befunde:

Der Biomarker **Nt-proBNP**, der eine Belastung des Herzmuskels anzeigt, war bei rund einem Drittel

der Patienten erhöht, obwohl keine Herzerkrankung bekannt ist. Dabei bestand eine enge positive Beziehung zwischen der Höhe des NT-proBNP-Spiegels und des systolischen Blutdrucks. Es zeigte sich weiterhin dass Patienten mit bestehender Eiweißausscheidung höhere NT- proBNP-Spiegel aufwiesen. Das ist ein Hinweis dass das kardiale Risiko der proteinurischen Diabetiker unabhängig von der Nierenfunktion höher einzuschätzen ist.

Das **hochsensitives CRP** ist ein Marker der chronische Inflammation, z.B. an den Gefäße bei arteriosklerotischen Prozessen an. Die Studie ergab, dass bei normaler Nierenfunktion nur wenige Patienten erhöhte Werte aufweisen, mit abnehmender Nierenfunktion stieg dieser Prozentsatz an. Dies weist möglicherweise daraufhin, dass Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auch ein höheres Risiko für Gefäßentzündungen haben. In gleicher Weise veränderte sich der **Homocystein – Spiegel**, eine Substanz, die ähnlich wie die Blutfette ein Risikofaktor für Gefäßschäden sein

Im Rahmen des **Anämie-Projekts** konnte u.a. gezeigt werden, dass auch bei Typ 2-Diabetikern eine Anämie bei nachlassender Nierenfunktion frühzeitig auftritt und auf einer gestörten Synthese des Hormons Erythropoietin beruht. Es wurde erstmals nachgewiesen, dass bei Diabetikern auch die Güte der Stoffwechseleinstellung und die Art der Diabetestherapie einen Einfluß auf den Abfall des Hämoglobin bei Nierenschwäche hat. Intensiv wurden in diesem Zusammenhang immer die Veränderungen des EPO-Spiegel mit untersucht. Die Bedeutung dieser Befunde für das kardio-renale Risiko wird die Langzeitbeobachtung ergeben.

Die Ergebnisse wurden bisher auf nationalen und internationalen Kongressen publiziert. Die Arbeit „Einfluß der Stoffwechseleinstellung auf den Hämoglobinspiegel bei Typ-1 Diabetikern mit Nephropathie“ (Med. Klin. 103, 185-190 (2008)) wurde von der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin als beste Publikation 2008 ausgezeichnet.

#### **4. Zusammenfassung**

Die zwischenzeitlich durchgeführten Querschnittsanalysen zeigen den hohen klinischen Stellenwert der neuen Biomarker und der Anämieentwicklung insbesondere bei Diabetikern mit nachlassender Nierenfunktion an. Inwieweit sie einen prädiktiven Wert für die Entwicklung von kardiovaskulären bzw. renalen Endpunkten haben werden die Ergebnisse der longitudinalen Studie nach Abschluss der gesamten Beobachtungsphase von maximal 5 Jahren zeigen.

## **5. Nachwort**

Die „Lautenschläger Stiftung Diabetes“, die von Herrn Dr. h.c. Manfred Lautenschläger 2004 ins Leben gerufen wurde, ermöglichte uns am St. Josefskrankenhaus Heidelberg zum einen die intensive wissenschaftliche Bearbeitung verschiedener klinischer Fragestellungen zum Diabetes, insbesondere zu den diabetestypischen Gefäßerkrankungen. Die dazu begonnene Beobachtungsstudie, in die mehrere hundert Diabetiker aufgenommen und über Jahre beobachtet werden konnten, gab zum anderen jungen ärztlichen Kolleginnen und Kollegen die Möglichkeit im Rahmen dieser Studie eine breite diabetologische Ausbildung zu erfahren. Nicht zuletzt haben hunderte von Patienten mit Diabetes durch die eingesetzten diagnostischen Mittel und die ärztlichen Beratungen einen unmittelbaren Nutzen gehabt, den sie sehr geschätzt haben.

Im Namen aller, die an der Studie mitwirken konnten, möchte ich Herrn Dr. h.c. Manfred Lautenschläger für sein stetes Interesse und das großzügige Engagement in Sachen Diabetes sehr herzlich danken!

Prof. Dr. med. C. Hasslacher  
St. Josefskrankenhaus Heidelberg  
Im Juli 2009