

Diabetes und kardiovaskuläre Komplikationen

Epidemiologie zur Morbidität und Mortalität

Michael Resl¹ und Martin Clodi²

¹Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

²3. Medizinische Abteilung, Donauespital im SMZ-Ost der Stadt Wien, Wien, Österreich

Eingegangen am 19. November 2009, angenommen am 7. Dezember 2009

Diabetes and cardiovascular complications

Summary. The prevalence of obesity and diabetes is increasing dramatically. Currently, 800,000 patients are suffering from diabetes mellitus in Austria. Chronic hyperglycemia results in micro- and macrovascular complications, which reduce life expectancy up to 8 years. Furthermore, diabetes is among the most important risk factors for premature atherosclerosis and coronary artery disease. The incidence of coronary artery disease in diabetics is relatively high with about 146 cases per 10,000 patient years. Apart, it could be demonstrated that the presence of diabetes mellitus worsens the prognosis after an acute coronary syndrome. Considering ischemic stroke, the situation is nearly the same, as it is known that diabetes mellitus increases the risk for ischemic stroke events up to 5 times. Beside the macrovascular complications, microvascular complications like diabetic retinopathy, diabetic nephropathy and diabetic neuropathy also play a critical role. Retinopathy can be detected in nearly every patient after a diabetes duration of 20 years. Diabetic nephropathy, which is a major complication of diabetes mellitus, accounts for 19% of end stage renal disease. Microalbuminuria, which is an early marker of diabetic nephropathy, can be found in 30% of the patients after 10 years of diabetes. Due to the severity of the diabetic complications an early intensified antidiabetic treatment is highly important for the prevention of micro- and macrovascular events.

Key words: Epidemiology, diabetes mellitus, cardiovascular complications

Zusammenfassung. Übergewicht und Diabetes mellitus haben sich weltweit zu einer massiven Pandemie entwickelt. Dementsprechend ist auch in Österreich die Zahl der an Diabetes

mellitus erkrankten Patienten mit etwa 800.000 relativ hoch. Die Hyperglykämie bewirkt zahlreiche mikro- und makrovaskuläre Spät komplikationen, welche im Mittel zu einem Verlust von 7 bis 8 Lebensjahren führen. Diabetes gilt als wichtiger Risikofaktor für prä-mature Atherosklerose und koronare Herzkrankheit. Die Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen liegt bei etwa 146 Fällen pro 10.000 Patienten-Jahren. Darüber hinaus konnte bewiesen werden, dass an Diabetes mellitus erkrankten Patienten nach einem akuten Koronarsyndrom ein wesentlich schlechteres Outcome als vorher gesunde Patienten haben. Analog zum kardialen Risiko, erhöht das Vorliegen eines Diabetes mellitus das Risiko einen ischämischen Insult zu erleiden um das 2- bis 5-fache. Abgesehen von kardiovaskulären Komplikationen haben auch die mikrovasculären Komplikationen wie die diabetische Retinopathie, die diabetischen Nephropathie und die diabetische Neuropathie dramatische Folgen. Generell kann man davon ausgehen, dass nach 20 Jahren Diabetesdauer bei fast jedem Patienten eine diabetische Retinopathie diagnostiziert werden kann. Nach 10 Jahren Diabetesdauer leiden bereits 30 % der Patienten unter einer Albuminurie, ein Risikomarker für die diabetische Nephropathie, welche mit etwa 19 % die häufigste Ursache des terminalen Nierenversagens darstellt. Aufgrund der Schwere der diabetischen Spät komplikationen ist daher eine möglichst aggressive Therapie im Sinne einer multifaktoriellen Intervention (Glykämie, Lipide und Blutdruck) anzustreben.

Schlüsselwörter: Epidemiologie, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Komplikationen

Einleitung

Weltweit sind mehr als 1 Milliarde Menschen übergewichtig und mindestens 300 Millionen Menschen krankhaft fettleibig, mit der höchsten Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in den USA, gefolgt von Mexiko und

Korrespondenz: Univ.-Prof. Dr. Martin Clodi, 3. Medizinische Abteilung, Donauespital im SMZ-Ost der Stadt Wien, Langobardenstraße 122, 1220 Wien, Österreich.
 Fax: ++43-1-288 02 5480, E-Mail: martin.clodi@meduniwien.ac.at

Großbritannien [1]. In Europa kann man derzeit von über 50 % Übergewichtigen oder Adipösen in der Altersgruppe der 35- bis 65-Jährigen ausgehen. Aufgrund der engen Zusammenhänge zwischen Adipositas, Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen überrascht nicht, dass Inzidenz und Prävalenz der beiden Erkrankungen rapide ansteigen. Generell kann man davon ausgehen, dass 37 % der erwachsenen ÖsterreicherInnen übergewichtig (BMI 25-29 kg/m²) und 9,1 % adipös (BMI ≥30) sind, wobei Männer deutlich häufiger übergewichtig als Frauen sind. Im Kollektiv der CINDI-Studie der WHO sind 39,6 % der Männer und 27,1 % der Frauen übergewichtig, 9,7 % der Männer und 13,7 % der Frauen sind adipös. Die Folge der zunehmenden Prävalenz der Adipositas ist, dass die Zivilisationskrankheit Diabetes mellitus immer mehr zu einer weltweiten Pandemie ausufert. Das metabolische Syndrom als Kombination von Übergewicht und Diabetes mellitus ist mit einem dramatischen Verlust an Lebensqualität sowie einem enormen, volkswirtschaftlichen Schaden verknüpft. Einerseits ist Diabetes ein Risikofaktor für koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz, umgekehrt erhöht das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit das Risiko an einem Diabetes mellitus zu erkranken. Im Jahr 2000 wurde die globale Prävalenz des Diabetes mellitus auf 2,8 % geschätzt [2]. Man nahm damals an, dass die Prävalenz der Erkrankung bis zum Jahr 2030 bedingt durch die steigende Inzidenz des Typ-2-Diabetes auf 4,8 % ansteigen würde. Das Ausmaß der steigenden Prävalenz des Diabetes mellitus bestätigte sich wiederholt 2005. Es zeigte sich, dass die Prävalenz des Diabetes mellitus in Ontario, Kanada, von 5,2 % 1995 auf 8,2 % 2005 angestiegen war, diese Daten übersteigen auch ganz eindeutig die aktuellen Berechnungen der WHO [3]. Daten aus Schweden zeigen ähnliche Ergebnisse, hier wurde die Prävalenz des Diabetes mellitus mit 3,2 % für 1995 berechnet, und mit 4,4 % für 2003 [4, 5].

Langzeitkomplikationen und Lebenserwartung bei Diabetes mellitus

Diabetes mellitus und die daraus resultierenden Spätkomplikationen gehören in der westlichen Bevölkerung wie in den Schwellenländern zu den führenden Ursachen für Morbidität und Mortalität [2, 6–8].

Generell ist davon auszugehen, dass die ständige Hyperglykämie, aber auch die Blutzuckerschwankungen per se eigenständige Risikofaktoren sowohl für mikro- als auch makrovaskuläre Gefäßkomplikationen darstellen. Die so entstandenen Komorbiditäten redu-

zieren die Lebensqualität und die Lebenserwartung beträchtlich [9–11].

Lebenserwartung

Die Diagnose Diabetes mellitus ist mit einem Verlust an Lebenserwartung von 7 bis 8 Jahren gleichzusetzen. Dementsprechend ist die 10-Jahres-Mortalität von Personen im Alter von 40 bis 49 Jahren bei Diagnosestellung mit 11,7 % nahezu doppelt so hoch wie bei der gesunden Bevölkerung. Eine frühe Erstmanifestation ist auch gleichzeitig mit dem größten Verlust an Lebenserwartung verbunden. Wird die Diagnose Diabetes mellitus nach dem 75. Lebensjahr gestellt, so ist mit einer uneingeschränkten Lebenserwartung zu rechnen [12–14]. Trotz multipler, therapeutischer Interventionen ist die Mortalität, die mit der Erkrankung Diabetes mellitus einhergeht, nach wie vor hoch [15]. Für Männer war in einer Studie aus Wales die Mortalität um 15 % und für Frauen sogar um 35 % erhöht [16]. Dies deckt sich auch mit den Daten, dass an Diabetes mellitus erkrankten Frauen generell ein wesentlich höheres kardiovaskuläres Risiko aufweisen.

Diabetes und kardiovaskuläres Risiko

Korrespondierend zur Normalbevölkerung überwiegen kardiovaskuläre Komplikationen als Haupttodesursache bei an Diabetes mellitus erkrankten Patienten [17, 18]. Generell gilt Diabetes mellitus als wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Die Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen bei an Diabetes mellitus erkrankten Patienten beträgt in etwa 146 Fälle pro 10.000 Patienten-Jahren. Im Vergleich dazu ist die Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung mit 54 Fällen pro 10.000 Patienten-Jahren signifikant geringer [19]. Den Daten von Haffner und Schramm zu Folge, hebt Diabetes das kardiovaskuläre Risiko auf das gleiche Niveau wie bei gesunden Patienten, die bereits einen Herzinfarkt in ihrer Anamnese aufweisen [6, 20]. Diabetes mellitus führt zu einer verfrühten und rasch progredienten Artherosklerose. Daten von Booth et al. zeigen, dass die Gefäße dem realen Alter des Patienten um 15 Jahre voraus sind [21]. Ein an Diabetes erkrankter Patient ist somit automatisch einem kardiovaskulär Hochrisikokollektiv zuzuordnen, dementsprechend erhöht sich das Risiko ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden um das 2- bis 4-fache. So haben an Diabetes erkrankte Patienten nach einem akuten Koronarsyndrom ein wesentlich schlechteres Outcome als vorher gesunde Patienten

[22]. Innerhalb von 18 Monaten nach einem kardiovaskulären Ereignis beträgt die Gesamtmortalität 36 %, welche durchaus mit der Mortalitätsrate von Malignomen zu vergleichen ist [23]. Nicht zuletzt aufgrund der hohen Prävalenz der koronaren Herzkrankheit beträgt die jährliche Durchschnittsmortalität 5,4 % und ist damit doppelt so hoch wie bei altersgleichen Nichtdiabetikern. Daten von Prof. Thomas Wascher belegen ganz klar die hohe Inzidenz von Glukosestoffwechselstörungen bei Patienten, die sich einer Koronarangiographie unterziehen. Von 1040 Patienten hatten 190 eine gestörte Glukosetoleranz, 90 mit normaler Nüchternglukose aber erhöhte 2-Stunden-Werte im OGTT, und bei 366 Patienten konnte entweder ein Diabetes mellitus in der Anamnese festgestellt oder neu diagnostiziert werden. Somit hatten insgesamt 60 % der Patienten einen abnormen Glukosestoffwechsel [24]. Umgekehrt unterstreichen diese Ergebnisse die hohe Inzidenz der koronaren Herzkrankheit im Stadium der gestörten Glukosetoleranz. Unabhängig von den Risikofaktoren lässt sich eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen gestörter Glukosetoleranz und koronarer Herzkrankheit nachweisen. Je nach Studienlage ist die Inzidenz des Myokardinfarktes bei Männern mit Diabetes um das 3,7-fache und bei Frauen um das 5,9-fache erhöht. Interessant ist hier auch ein Vergleich zwischen Typ-1-Diabetikern und Typ-2-Diabetikern. In der Eurodiab IDDM Compliance-Studie lag die Prävalenz einer koronaren Herzerkrankung bei 9 % für Männer und bei 10 % für Frauen, während bei Typ-II-Diabetikern die Prävalenz der koronaren Herzerkrankung bei etwa 40 % für Männer und bei 45 % für Frauen lag.

Analog zum kardialen Risiko erhöht das Vorliegen eines Diabetes mellitus das Risiko einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden um das 2- bis 5-fache. Daten aus Amerika zeigen, dass Diabetes den Hauptrisikofaktor für die jährlich in etwa 700.000 neu aufgetretenen Insulte darstellt. Darüber hinaus verschlechtert das Vorliegen eines Diabetes mellitus das Outcome bei ischämischen Insulten. Generell kann man davon ausgehen, dass 15–27 % der Patienten, welche einen Insult erleiden, an Diabetes mellitus erkrankt sind. Die Wertigkeit der einzelnen Risikofaktoren, wie eben Diabetes, Bluthochdruck, Dyslipidämie, ist derzeit allerdings noch nicht genau geklärt.

Die Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, definiert als Knöchel-Arm-Doppler-index von weniger als 0,9 %, beträgt bei Patienten mit Diabetes mellitus 20,9 %, bei Personen ohne Diabetes mellitus 7,0 % [25]. Bei asymptomatischen Diabetikern nach dem 40. Lebensjahr beträgt die Prävalenz über

20 %. Weitere Faktoren, die das Risiko erhöhen an einer PAVK zu erkranken, sind erhöhte CRP- und Homocysteinspiegel.

Diabetisches Fußsyndrom

Das Lebenszeitrisko, ein Fußulkus zu entwickeln, beträgt bei an Diabetes mellitus erkrankten Patienten bis zu 25 %, was sich auch in einer jährlichen Inzidenz von in etwa 2 % zeigt [26–29]. Darüber hinaus haben mehr als 50 % der Patienten einen oder mehrere Risikofaktoren ein Fußulkus zu entwickeln [27, 29]. Unter diesen Risikofaktoren spielt das Vorliegen einer diabetischen Neuropathie eine essentielle Rolle. Die wohl wichtigste pathophysiologische Triade für die Entstehung eines Fußulkus setzt sich aus Neuropathie, Deformität und Trauma zusammen.

Mikroangiopathie bei Diabetes mellitus

Die Hyperglykämie, aber auch die ständigen Schwankungen der Blutglukosespiegel betreffen auch die mikrovaskulären Stromgebiete. Allen voran vor allem die retinalen und die renalen Kapillargebiete. Dementsprechend sind diabetische Retinopathie und die diabetische Nephropathie ebenfalls schwerwiegende und häufige Komplikationen [30].

Diabetische Nephropathie

Die diabetische Nephropathie stellt mit etwa 19 % eine der häufigsten Ursachen des terminalen Nierenversagens dar [31, 32]. Erfreulicherweise konnten die Inzidenz und auch die Progression des chronischen Nierenversagens aufgrund der intensivierten Therapie des Blutdrucks und der Hyperglykämie reduziert werden [33]. Die Inzidenz des terminalen Nierenversagens konnte auf 15 Fälle pro 1000 Patientenjahre gesenkt werden. Es scheint daher sogar möglich, die Progression der diabetischen Nephropathie zu verhindern. Derzeit kann man davon ausgehen, dass bei Typ-1-Diabetikern nach 10 Jahren etwa 30 % der Patienten mit Mikroalbuminurie eine Proteinurie entwickeln [34–36]. Ähnlich verhält sich die Progressionsrate auch bei an Diabetes mellitus Typ II erkrankten Patienten. Innerhalb von 7,8 Jahren kam es in der Steno-2-Studie bei 31 % der Patienten zu einer Progression der Mikroalbuminurie, bei 31 % konnte eine Regression der Mikroalbuminurie erreicht werden, und 38 % der

Patienten blieben stabil im Stadium der Mikroalbuminurie [37].

Diabetische Retinopathie

In den westlichen Ländern zählt die diabetische Retinopathie zu den häufigsten Erblindungsursachen (2 pro 10.000 Einwohnern), Schätzungen der WHO zu Folge kann bei 5 % der blinden Personen weltweit die diabetische Retinopathie als Hauptursache für die Erblindung gesehen werden. Generell ist das Erblindungsrisiko bei an Diabetes mellitus erkrankten Patienten um bis zu 5 Mal höher als in einem Vergleichskollektiv in der Allgemeinbevölkerung. Nach 20 Jahren Diabetesdauer ist bei nahezu allen Patienten eine diabetische Retinopathie zu entdecken [30].

Diabetische Polyneuropathie

Je nach Studie schwankt die Prävalenz der diabetischen Polyneuropathie zwischen 30 und 50 %, wobei die sensomotorische distale symmetrische Polyneuropathie die häufigste Form der diabetischen Polyneuropathie darstellt [27, 38, 39]. Allerdings leiden nur zwischen 11 und 32 % der Patienten mit Polyneuropathie auch tatsächlich an neuropathischen Schmerzen [40]. Eine nach wie vor weitgehend unterschätzte, aber dennoch schwerwiegende Form der Neuropathie stellt die diabetische kardiovaskuläre autonome Neuropathie (KADN) dar. Das Auftreten dieser Form der diabetischen Neuropathie reduziert die Lebenserwartung dramatisch und ist mit einer Reihe kardiovaskulärer Komplikationen vergesellschaftet [41]. So beträgt bei Vorliegen einer KADN die Mortalitätsrate nach 2,5 Jahren 27,5 % und steigt nach 5 Jahren sogar auf 53 % an [42]. Darüber hinaus wurde kürzlich beschrieben, dass das kardiovaskuläre, autonome Nervensystem äußerst sensibel auf Hypoglykämien reagiert [43]. Dies könnte eine mögliche Erklärung für die erhöhte Mortalität in der intensivierten Therapiegruppe der ACCORD-Studie sein, wo es zu einem signifikant höheren Auftreten von Hypoglykämien kam.

Schlussfolgerungen

Die Spätkomplikationen des Diabetes mellitus haben dramatische Auswirkungen auf die Morbidität die Mortalität und die Lebensqualität. Den heute vorliegenden Daten zu Folge ist davon auszugehen, dass Diabetes mellitus sich weltweit zu einer Pandemie

entwickeln wird, welche Unsummen der Gesundheitsbudgets verschlingen wird. Dementsprechend ist eine korrekte Diagnosestellung vor allem bei Typ-II-Diabetes äußerst wichtig. Ist die Diagnose Diabetes erst einmal gestellt, so gilt es im Sinne einer multifaktoriellen, therapeutischen Intervention das Risiko diabetischer Spätkomplikationen so effektiv wie nur irgendwie möglich zu reduzieren.

Interessenskonflikt

Es besteht kein Interessenskonflikt.

Literatur

- [1] Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*, 366: 1197–1209, 2005.
- [2] Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27: 1047–1053, 2004.
- [3] Lipscombe LL, Hux JE. Trends in diabetes prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada 1995–2005: a population-based study. *Lancet*, 369: 750–756, 2007.
- [4] Berger B, Stenstrom G, Chang YF, Sundkvist G. The prevalence of diabetes in a Swedish population of 280,411 inhabitants. A report from the Skaraborg Diabetes Registry. *Diabetes Care*, 21: 546–548, 1998.
- [5] Wirehn AB, Karlsson HM, Carstensen JM. Estimating disease prevalence using a population-based administrative healthcare database. *Scand J Public Health*, 35: 424–431, 2007.
- [6] Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. 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*, 339: 229–234, 1998.
- [7] Jonsson B. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia*, 45: S5–S12, 2002.
- [8] King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*, 21: 1414–1431, 1998.
- [9] Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Diabetes Care*, 22: 1077–1083, 1999.
- [10] Kothari V, Stevens RJ, Adler AI, et al. UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine. *Stroke*, 33: 1776–1781, 2002.
- [11] Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P, Sarti C, Vartiainen E. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. Prospective study of the middle-aged Finnish population. *Stroke*, 27: 210–215, 1996.
- [12] Panzram G, Zabel-Langhennig R. Prognosis of diabetes mellitus in a geographically defined population. *Diabetologia*, 20: 587–591, 1981.
- [13] 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: 323–327, 1993.
- [14] Balkau B, Pyorala M, Shipley M, et al. Non-cardiovascular disease mortality and diabetes mellitus. *Lancet*, 350: 1680, 1997.
- [15] Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 358: 580–591, 2008.
- [16] Morgan CL, Currie CJ, Peters JR. Relationship between diabetes and mortality: a population study using record linkage. *Diabetes Care*, 23: 1103–1107, 2000.
- [17] Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*, 46: 760–765, 2003.
- [18] Paterson AD, Rutledge BN, Cleary PA, Lachin JM, Crow RS. The effect of intensive diabetes treatment on resting heart rate in type 1 diabetes: the Diabetes Control and Complications Trial/

- Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Diabetes Care*, 30: 2107–2112, 2007.
- [19] Fox CS, Coady S, Sorlie PD, et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA*, 292: 2495–2499, 2004.
- [20] Schramm TK, Gislason GH, Kober L, et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation*, 117: 1945–1954, 2008.
- [21] Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet*, 368: 29–36, 2006.
- [22] Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol*, 30: 171–179, 1997.
- [23] Cubbon RM, Rajwani A, Abbas A, et al. Hyperglycaemia, in relation to sex, and mortality after acute coronary syndrome. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 14: 666–671, 2007.
- [24] Saely CH, Drexel H, Sourij H, et al. Key role of postchallenge hyperglycemia for the presence and extent of coronary atherosclerosis: an angiographic study. *Atherosclerosis*, 199: 317–322, 2008.
- [25] 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: 86–96, 1995.
- [26] Boulton AJ, Kirsner RS, Vileikyte L. Clinical practice. Neuropathic diabetic foot ulcers. *N Engl J Med*, 351: 48–55, 2004.
- [27] Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care*, 27: 1458–1486, 2004.
- [28] Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, et al. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care*, 22: 157–162, 1999.
- [29] Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*, 293: 217–228, 2005.
- [30] Marshall SM, Flyvbjerg A. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes. *BMJ*, 333: 475–480, 2006.
- [31] Shaheen FA, Al-Khader AA. Epidemiology and causes of end stage renal disease (ESRD). *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 16: 277–281, 2005.
- [32] Roderick P. Epidemiology of end-stage renal disease. *Clin Med*, 2: 200–204, 2002.
- [33] Fioretto P, Caramori ML, Mauer M. The kidney in diabetes: dynamic pathways of injury and repair. The Camillo Golgi Lecture 2007. *Diabetologia*, 51: 1347–1355, 2008.
- [34] Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes*, 49: 1399–1408, 2000.
- [35] Forsblom CM, Groop PH, Ekstrand A, Groop LC. Predictive value of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes of long duration. *BMJ*, 305: 1051–1053, 1992.
- [36] Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 348: 2285–2293, 2003.
- [37] Gaede P, Tarnow L, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant*, 19: 2784–2788, 2004.
- [38] Candrilli SD, Davis KL, Kan HJ, Lucero MA, Rousculp MD. Prevalence and the associated burden of illness of symptoms of diabetic peripheral neuropathy and diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications*, 21: 306–314, 2007.
- [39] Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, et al. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population ≥ 40 years of age with and without diabetes: 1999–2000 national health and nutrition examination survey. *Diabetes Care*, 27: 1591–1597, 2004.
- [40] Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys Ther*, 88: 1254–1264, 2008.
- [41] Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*, 115: 387–397, 2007.
- [42] Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*, 26: 1553–1579, 2003.
- [43] Adler GK, Bonyhay I, Failing H, Waring E, Dotson S, Freeman R. Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function: implications for rigorous glycemic control. *Diabetes*, 58: 360–366, 2009.