AUS DER ABTEILUNG FÜR DIABETOLOGIE, ANGIOLOGIE UND RHEUMATOLOGIE DES ZENTRUMS FÜR INNERE MEDIZIN DER HELIOS KLINIKEN SCHWERIN
- CHEFARZT DR. MED. H.-JÜRGEN ZIEGELASCH –

"ERST- UND NACHUNTERSUCHUNG STATIONÄR AUF DAS BASALINSULIN GLARGIN (LANTUS ®) NEU EINGESTELLTER DIABETIKER"

Follow-up-Studie zur ICT-Therapie mit Glargin (Lantus®) im Konzept der multimodalen Behandlung des Diabetes mellitus unter Erfassung kardio-vaskulärer Risikofaktoren und diabetischer Spätkomplikationen

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DES DOCTORS MEDICINAE

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER

UNIVERSITÄT ROSTOCK

VORGELEGT VON

DR. RER. NAT. MICHAEL LACHMANN

GEBOREN IN BAD SAAROW

AUS 19069 LÜBSTORF

ROSTOCK, 2008

URN: URN:NBN:DE:GBV:28-DISS2009-0029-0

1. Gutachter:

Prof. Dr. med. Rainer Hampel, Direktor der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten an der Universitätsklinik für Innere Medizin, Rostock

2. Gutachter:

Prof. Dr. med. Harald Schmechel, Erfurth

3. Gutachter:

Dr. med. H.-J. Ziegelasch, Schwerin

Tag der Verteidigung 21.01.2009

„Wessen wir am meisten im Leben bedürfen, ist jemand, der uns dazu bringt, das zu tun, wozu wir fähig sind."

Ralph Waldo Emerson

Meiner lieben Frau Kathrin und meiner Tochter Elisabeth Marie gewidmet

Danksagung

Die Grundlagen der vorliegenden Arbeit wurden zwischen den Jahren 2000 und 2005 in den HELIOS Kliniken Schwerin geschaffen.

Mein Dank gilt vor allem meinen wissenschaftlichen und klinischen Lehrern Herrn CA PD. Dr.med. H.-J- Ziegelasch, HELIOS Kliniken Schwerin, sowie Herrn Prof. em. Dr. E. Teuscher und Frau Prof. Dr. U. Lindequist, Universität Greifswald, für ihre weitreichende Unterstützung meiner wissenschaftlichen und klinischen Laufbahn.

Mein Dank gilt ferner den verschiedenen Kollegen, die an der Behandlung der untersuchten Patienten mitwirkten und damit die Ausgangsdatenbasis der vorliegenden Studie geschaffen haben. In gleichem Maße gilt das für die niedergelassenen Kollegen, die durch ihr Engagement die Erfassung der Follow-up-Daten ermöglichten.
Im Besonderen möchte ich an dieser Stelle Frau Dr. Kubbutat, Gesundheitsamt Schwerin, und Schwester Britt Schaffirus und Frau Imke Rieck, HELIOS Kliniken Schwerin, danken.

Auch dem Direktorium der HELIOS Kliniken Schwerin gilt mein Dank für die finanzielle Unterstützung der Posterpräsentation der Ergebnisse auf der 42. Jahrestagung der DDG (Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V.) und der 42. Jahrestagung der Gesellschaft der Internisten Mecklenburg-Vorpommerns e.V.

Nicht zuletzt danke ich meiner Frau Kathrin für ihre ermutigende Unterstützung und ihr schier grenzenloses Verständnis.

Inhaltsverzeichnis

EINLEITUNG *1*

EPIDEMIOLOGIE DES DIABETES MELLITUS **2**

ÄTIOLOGIE UND KLINIK **3**

BEGLEITERKRANKUNGEN **5**

INTERDISZIPLINÄRE KOOPERATION BEI DER DIABETIKERBETREUUNG **13**

FRAGESTELLUNG **13**

STUDIENKOHORTE UND METHODEN *16*

STUDIENKOHORTE **16**

METHODEN **18**

STUDIENDESIGN 18

DATENERHEBUNG 18

AUSSCHLUSSKRITERIEN 19

BEOBACHTUNGSINTERVALL 19

PARAMETER 19

DATENAUSWERTUNG 25

ERGEBNISSE *29*

AUSGANGSBEFUNDE **29**

KÖRPERGEWICHT 29

HbA1c-WERT 31

LIPIDE 36

BLUTDRUCK 40

NIERENFUNKTIONSPARAMETER 43

OPHTHALMOLOGISCHE BEFUNDE 46

FOLLOW-UP-AUSWERTUNG **49**

RÜCKLAUF DES FOLLOW-UP-MAILINGS 49

HÄUFIGKEIT DER BEFUNDERHEBUNG IM ERSTEN NACHUNTERSUCHUNGSJAHR 50

EREIGNISSE IM GESAMTEN BEOBACHTUNGSZEITRAUM 51

DROP-OUT-PATIENTEN 51

VERSTORBENE 52

KÖRPERGEWICHT 54

$HbA1_c$-WERT 62

DYSLIPIDÄMIE 70

RISIKOKLASSIFIZIERUNG – DYSLIPIDÄMIE IM FOLLOW-UP 85

ANTILIPÄMIKA – AKTUELLER BEFUND 89

BLUTDRUCKWERTE 90

RISIKOKLASSIFIZIERUNG – BLUTDRUCK IM FOLLOW-UP 94

NIERENFUNKTIONSPARAMETER - KREATININ (i.S.) UND KREATININ-CLEARANCE 96

NIERENFUNKTION – VERÄNDERUNG IM FOLLOW-UP 98

OPHTHALMOLOGISCHE BEFUNDE 102

DISKUSSION 108

STOFFWECHSELEINSTELLUNG 108

HbA1c-SENKUNG UND KÖRPERGEWICHTSVERÄNDERUNGEN 117

KOMORBIDITÄTEN UND RISIKOFAKTOREN 119

KÖRPERGEWICHT und BODY-MASS-INDEX 119

LIPIDSTOFFWECHSEL 125

BLUTDRUCK 136

DIABETISCHE KOMPLIKATIONEN 139

NIERENFUNKTION – S-KREATININ UND GLOMERULÄRE FILTRATIONSRATE (GFR) 139

DIABETISCHE AUGENSCHÄDEN 143

VERSTORBENE 149

DROP-OUT PATIENTEN 149

RÜCKLAUF DER ÄRZTEBEFRAGUNG – COMPLIANCE NIEDERGELASSENER ÄRZTE 149

EINGANGSBEFUNDE – DOKUMENTATION DES GESUNDHEITSZUSTANDES UND AMBULANTER DIABETIKERBETREUUNG 151

DIABETISCHE SPÄTSCHÄDEN, MANIFESTATION IM AMBULANTEM UMFELD 155

BEWERTUNG DER AMBULANTEN STOFFWECHSELEINSTELLUNG UND MULTIMODALEN DIABETESTHERAPIE 156

METHODENKRITIK 157

FAZIT UND AUSBLICK ZUR BEDEUTUNG DER STUDIE 159

ZUSAMMENFASSUNG 160

Abbildungsverzeichnis 164

Tabellenverzeichnis 166

Abkürzungsverzeichnis 171

Literaturverzeichnis 172

Anlagen 189

Selbständigkeitserklärung

Lebenslauf

Posterpräsentation ausgewählter Studienergebnisse

Thesen

EINLEITUNG

Diabetes mellitus

Alberti definiert Diabetes mellitus umfassend als: „… eine Störung, die dadurch ausgelöst wird, dass der Körper entweder zu wenig oder gar kein Insulin produziert oder die körpereigenen Zellen das Insulin nicht nutzen können“. (11)

Diabetes mellitus ist eine chronisch progrediente Erkrankung, die auf einer mangelnden oder nicht (mehr) vorhandenen Suszeptibilität des Organismus auf das Peptidhormon Insulin beruht. Die Regulationsstörung des Organismus kann einerseits auf einem relativen oder absoluten Insulinmangel respektive einer Regulationsstörung der Insulinfreisetzung beruhen. Andererseits ist auch eine insuffiziente Antwort von Körperzellen auf einen Insulinstimulus zu beobachten, die so genannte (periphere) Insulinresistenz. Leitsymptom des Diabetes mellitus ist die gestörte Glukoseutilisation, die sich als Hyperglykämie darstellt. Zur Diagnosestellung des Diabetes mellitus finden gegenwärtig Kriterien der Amerikanischen Diabetes Gesellschaft (ADA) aus dem Jahre 1997 Anwendung, die von der WHO und von der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) im Jahr 2000 im Konsensus übernommen wurden. Neben der Neudefinition der Diagnosekriterien des Diabetes mellitus entwickelte die ADA eine Klassifikation der unterschiedlichen Subtypen des Diabetes, die sich an ätiologischen Gesichtspunkten orientiert. (12-14; 111; 214)

Tabelle 1: Ätiologische Klassifizierung des Diabetes mellitus nach ADA-Kriterien

Typ-1-Diabetes mellitus (B-Zellzerstörung, die zum absoluten Insulinmangel führt)
a) immunologisch bedingt b) idiopathisch
Typ-2-Diabetes mellitus
➢ kann von vorherrschender Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu vorherrschender Insulinsekretionsstörung mit Insulinresistenz reichen
Andere spezifische Typen des Diabetes mellitus
a) genetische Störungen der ß-Zellfunktion b) genetische Störungen der Insulinwirkung c) Krankheiten des exokrinen Pankreas d) Endokrinopathien e) medikamentös oder chemisch induziert f) infektiös g) seltene Formen des immunologisch bedingten Diabetes mellitus h) andere genetische, manchmal mit Diabetes mellitus assoziierte Syndrome
Gestationsdiabetes

EPIDEMIOLOGIE DES DIABETES MELLITUS

Die Prävalenz des Diabetes hat sich in den letzten Jahrzehnten fast epidemieartig erhöht. Verantwortlich für diesen gravierenden Anstieg sind insbesondere die Neuerkrankung bzw. -entdeckung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2. Etwa 90 % aller Menschen mit Diabetes erkranken an einem Typ-2-Diabetes (T2Dm). Ging man in den frühen 90er Jahren von einer Erkrankungshäufigkeit von etwa 4 bis 5 % der Bevölkerung, d.h. für Deutschland von 3,5 und 4 Millionen erkrankter Menschen aus, hat sich diese Zahl gegenwärtig auf annähernd 7 bis 8 % erhöht. Im Gegensatz zum Typ-2-Diabetes (T2Dm) ist von einer Prävalenz des Typ-1-Diabetes (T1Dm) zwischen 5 und 7 % auszugehen. Etwa 10 % der Patienten, die initial kein Insulin benötigen, werden zunächst als Typ-2-Diabetiker eingeordnet. Immunologische Marker und ein rapider Verlust der Insulinsekretion, der klinische Parallelen zum Typ-1-Diabetes (T1Dm) trägt, bedingt eine Zuordnung dieser Patienten mit dem LADA (latent autoimmune diabetes in adults) zur Gruppe der Typ-1-Diabetiker. Unter Berücksichtigung der Prävalenz dieser Entität erhöht sich die Prävalenz des Typ-1-Diabetes (T1Dm) um rund 10 %.

In Deutschland beträgt die Neuerkrankungsrate an Typ-1-Diabetes 7,4/100000, dem gegenüber steht eine Inzidenz des Typ-2-Diabetes von 1200/100000 (über 60-jährige Patienten). (60; 72) Hauner et al. ermittelten für das Jahr 2001 in Deutschland eine Prävalenz des Diabetes mellitus (T1Dm und T2Dm) von 6,91 %, das sind 5,75 Millionen Patienten, von denen mehr als 30 % insulinpflichtig waren. Es ist nach wie vor von einer großen Dunkelziffer unerkannter Diabetiker auszugehen, da der Diabetes mellitus Typ-2 häufig erst fünf Jahre nach seiner Erstmanifestation diagnostiziert wird. Daher vermuten Experten, dass sich die Anzahl nicht entdeckter Diabetiker in eine Größenordnung bewegt, die vergleichbar der Anzahl diagnostizierter Diabetiker ist. (105) Schätzungen gehen davon aus, dass im Jahr 2010 in Deutschland bis zu 10 Millionen Menschen an Diabetes erkranken. (105; 144; 170; 171; 217)

Demographische Veränderungen haben einen erheblichen Einfluss auf die Veränderung der Diabetesprävalenz des Typ-2-Diabetes. Hauner (ebenda) zufolge „…erhöht sich bei Patienten im Alter über 45 Jahren der Anteil des Typ-2-Diabetes um nahezu 98 %. Besonders bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang auch, dass die Prävalenz der Erkrankung bei Menschen im Alter über 70 Jahren bei rund 25 % liegt. Rund 5 % aller Versicherten in diesem Alter werden mit Insulin behandelt …“ Als eigentliche Auslöser der Zunahme des Typ-2-Diabetes werden insbesondere pathogene Lifestylefaktoren bezichtigt, die am Patienten in Form der Ausbildung von Adipositas in Kombination mit Bewegungsmangel als die bedeutendsten Faktoren der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ-2 gelten. Liebermeister tituliert daher seinen Beitrag im Gesundheitsbericht der DDU (Deutsche Diabetes Union) 2006 auch von „Lifestyle-Faktoren – treibende Kraft einer Epidemie“. (7) Allerdings tragen auch strengere Diagnosekriterien und verbesserte Screeningverfahren zur Diagnosefindung der, in ihren Anfangsstadien asymptomatischen, Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 bei.

ÄTIOLOGIE UND KLINIK

TYP-1-DIABETES UND LATENT AUTOIMMUNE DIABETES IN ADULTS (LADA)

Der Typ-1-Diabetes (T1Dm) charakterisiert eine Erkrankung basierend auf einer B-Zell-Zerstörung in den Langerhansschen Inseln des Pankreas, die üblicherweise zum absoluten Insulinmangel führt. Symptomatisch wird diese Diabetesform überwiegend durch die klassischen klinischen Symptome Polyurie, Polydipsie, Sehstörung, Gewichtsverlust, Adynamie und gelegentlicher Ketoazidose. Die ketoazidotische Stoffwechselentgleisung in Verbindung mit der Hyperglykämie endet häufig im so genannten Erstmanifestationskoma, das dann zu Diagnose Typ-1-Diabetes führt. Charakteristisch für die Entität des LADA ist eine späte Manifestation eines autoimmuninduzierten insulinpflichtigen Diabetes mellitus bei überwiegend normalgewichtigen Personen im mittleren bis höheren Lebensalter.

TYP-2-DIABETES

Der Typ-2-Diabetes (T2Dm) kann sich in Form einer peripheren Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel gegebenenfalls mit konsekutiver Hyperinsulinämie bis hin zu einem vorwiegend insulinsekretorischen Defekt mit Insulinresistenz manifestieren. (244) Etwa 80 % der Typ-2-Diabetiker bilden eine periphere Insulinresistenz aus. Für den Typ-2-Diabetes ist eine ausgeprägte genetische Komponente bekannt, die insbesondere zur Entstehung der Insulinresistenz (angeborene muskuläre und hepatische Insulinresistenz) beiträgt, allerdings keinem regelhaften Vererbungsmodus unterliegt. Die Insulinresistenz induziert eine komplexe Stoffwechselstörung, die häufig im Kontext mit arterieller Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Gerinnungsstörungen und endothelialer Dysfunktion auftritt. Jeder dieser Faktoren allein trägt zum erhöhten kardiovaskulären Risiko der Typ-2-Diabetiker bei. (62; 84)

Der primär nichtinsulinpflichtige Typ-2-Diabetes ist die häufigste Diabetesform. Im Unterschied zu Patienten mit Typ-1-Diabetes benötigt die überwiegende Anzahl aller Typ-2-Diabetiker (> 80%) initial zunächst keine Insulinmedikation, da sie über eine (noch) ausreichende Pankreasfunktion verfügen. Typ-2-Diabetiker sind meist übergewichtig. Oft erfolgt die Manifestation des Typ-2-Diabetes langsam und schleichend, so dass die Patienten häufig Jahre symptomfrei sind. Nicht selten wird die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ-2 zufällig im Rahmen einer Routineuntersuchung wegen einer anderen Erkrankung oder erst nach Manifestation diabetischer Folgeerkrankungen gestellt. Nur eine Minderheit der Patienten wird durch diabetestypische Symptome wie Polydipsie, Polyurie, Adynamie und Gewichtsabnahme klinisch auffällig. Falls die beginnende Diabeteserkrankung rechtzeitig erkannt wird, kann ein Typ-2-Diabetiker mit alleiniger Ernährungs- und Lebensstilintervention gegebenenfalls in Kombination mit oralen Antidiabetika (OAD) eine normnahe Stoffwechseleinstellung erreichen. Schwere Stoffwechselentgleisungen werden bei dieser Diabetesform selten beobachtet. Die abnehmende Insulinsensitivität kompensiert der Organismus zunächst mit einer gesteigerten Insulinsekretion. Hyperglykämien treten erst in Erscheinung, wenn das

Missverhältnis zwischen Insulinsensitivität und Insulinsekretionsleistung eine kritische Marke überschritten hat. Daher benötigt im späteren Krankheitsverlauf allerdings auch jeder Typ-2-Diaberiker eine Insulinmedikation.

Basierend auf einer gestörten Insulinsekretion, vor allem während der schnellen Phase der Insulinantwort, induzieren postprandiale Blutzuckerspitzen (ppBZ), bei ansonsten normalen Nüchternblutzuckerwerten, bereits mikrovaskuläre und makrovaskuläre Komplikationen. Infolgedessen zeigen sich bei verspäteter Diagnose des Typ-2-Diabetes bereits häufig diabetische Komplikationen an Gefäßen und Nerven. Auch gelten vegetative Dysregulationen beruhend auf einer autonomen Neuropathie als charakteristisch für den spät erkannten Diabetes mellitus Typ-2. Vor allem der Diabetes mellitus Typ-2 mit peripherer Insulinresistenz triggert die Diabetesprogession sowie die Komorbidität durch kardiovaskuläre Risikofaktoren. (127)

Für die Entwicklung des Typ-2-Diabetes spielen neben genetischen Komponenten zweifellos pathogene Verhaltensfaktoren eine bedeutende Rolle. Es sind vornehmlich Veränderungen des Lebensstiles, die eine Entwicklung des Typ-2-Diabetes begünstigen. Betroffen sind überwiegend Patienten, bei denen die Kombination aus genetischer Prädisposition, fehlernährungsbedingter Adipositas und Bewegungsmangel eine Manifestation der Erkrankung Diabetes Typ-2 induzieren. Der Diabetes mellitus Typ-2 zählt zu den Wohlstandserkrankungen, die global eine zunehmende Inzidenz ausweisen.

STADIEN DES ENTWICKLUNG EINES DIABETES MELLITUS TYP-2

- Vorstadium: genetische Disposition zur Entwicklung des Typ-2-Diabetes
- Stadium zwei: "Prä-Typ-2-Diabetes", das häufig durch die Ausbildung eines "metabolischen Syndroms" geprägt ist. Pathogenetisch wird bei disponierten Menschen eine periphere Insulinresistenz als Induktor vermutet, die konsekutiv zu vermehrter Insulinsekretion führt, die ihrerseits zur kompensatorischen Hyperinsulinämie entarten kann. Die Hyperinsulinämie wiederum fördert die Entwicklung von Übergewicht, von charakteristischen Fettstoffwechselstörungen und möglicherweise von Bluthochdruck. Der gestörte Fettstoffwechsel betrifft vor allen den Triglyzeridmetabolismus (Hypertriglyzeridämie). Das Zusammenspiel des pathologischen Lipidmetabolismus, der Adipositas, der Hypertonie und des Hyperinsulinismus forciert bereits vor der Diabetesmanifestation die Ausbildung arteriosklerotischer Mikro- und Makroangiopathien.
- Stadium drei: es wird zunehmend eine verminderten Glukosetoleranz beobachtet, deren Entwicklung insbesondere auf einer Reduktion der postprandialen schnellen Phase der Insulinsekretion fußt
- Im letzten Stadium entwickelt sich ein manifester Typ-2-Diabetes.

Glukoseintoleranz – Impaired glucose regulation (IGR) oder Impaired Glucose Tolerance (IGT)

Bereits vor Manifestation eines Typ-2-Diabetes bilden insulinresistente Patienten eine gestörte Glukoseintoleranz aus (Impaired glucose regulation (IGR)), die zum Screening auf Prädiabetes per oralem Glukosetoleranztest geeignet ist. Diese Erkenntnis ist gerade im Hinblick auf präventive Ansätze sehr bedeutend, da die IGR zu den bedeutendsten Faktoren der Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit zählt. (111) Unabhängig davon gilt die gestörte Glukosetoleranz als der wichtigste Prädiktor eines Typ-2-Diabetes. Die Prävalenz der gestörten Glukosetoleranz liegt in Europa bei 3 bis 10 %. Kerner et al. beschrieben das sich innerhalb eines Zeitraums von fünf bis zehn Jahren nach dem Auftreten einer IGR in 20 bis 60 % der Fälle ein Typ-2-Diabetes entwickelt, was einer Progressionsrate von 1,5 bis 6 % pro Jahr entspricht. (83)

BEGLEITERKRANKUNGEN

Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus präsentieren überwiegend Begleiterkrankungen welche definitionsbildend für den Symptomenkomplex des „Metabolischen Syndroms“ stehen. Klassisch definiert sich das Metabolische Syndrom über die Komorbiditäten Diabetes mellitus Typ-2 bzw. eine verminderte Glukosetoleranz, Adipositas, Dyslipoproteinämie und arterieller Hypertonie. Patienten mit diesem Syndrom haben ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. (158)

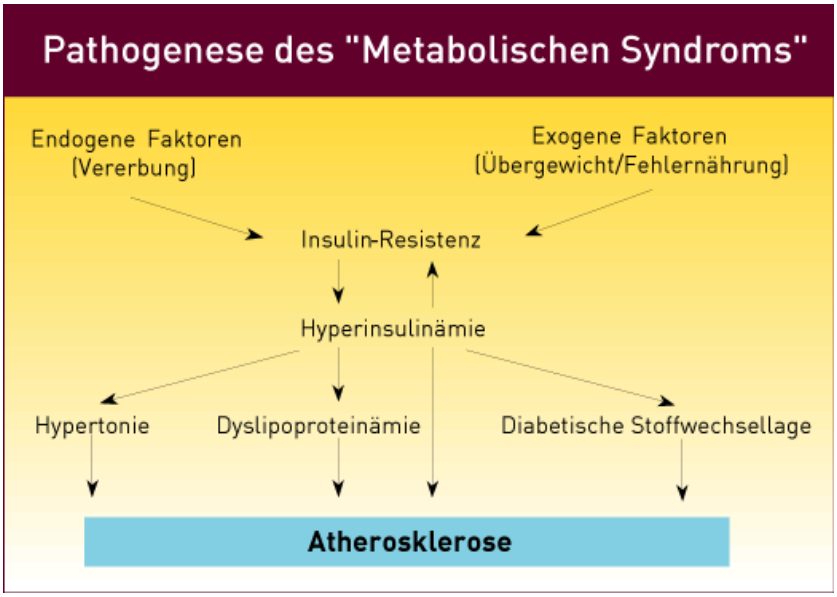

Abbildung 1 Pathogenese des Metabolischen Syndroms n. Lilly-Pharma (134)

Die Kenntnis dieser Tatsache ist insofern von Bedeutung, da bereits bei Diagnosestellung des Typ-2-Diabetes ein großer Prozentsatz von Patienten mit diesen kardiovaskulären Risikofaktoren belastet ist und sich oftmals schon eindeutige Anzeichen einer Arteriosklerose präsentieren (Tabelle 2). Untersuchungen zufolge versterben bis zu 80 % der Typ-2-Diabetiker an den Komplikationen der Arteriosklerose. (109; 205) Das veranlasste Kaplan 1989 den Begriff des "tödliches Quartetts" „… upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, hypertension…“ zu prägen, mit dem er die Wechselwirkung zwischen Insulinresistenz mit verminderter Glukosetoleranz und reaktive Hyperinsulinämie, (androider) Adipositas, Dyslipoproteinämie sowie arterieller Hypertonie beschreibt. (104) Deutsche Autoren sprechen in diesem Zusammenhang eher vom "Metabolischen Syndrom“, dessen Prävalenz in Deutschland, beruhend auf einer Koinzidenz von Glukoseintoleranz, Dyslipoproteinämie und Adipositas bei Erwachsenen auf ca. 15 bis 30 % geschätzt wird. (174)

Der Erkrankungskomplex des Metabolischen Syndroms findet seinen Ausdruck in den allgemein akzeptierten Kriterien des National Education Cholesterin Program (NCEP) (75) zur Diagnose des Metabolischen Syndroms, die folgende Befunde fordern, von denen mindestens drei zu erfüllen sind:

- Übergewicht Taillenumfang > 102 cm bei Männern, > 88 cm bei Frauen
- Triglyzeride > 150 mg/dl
- HDL-Cholesterin < 40 mg/dl bei Männern, < 50 mg/dl bei Frauen
- Arterieller Blutdruck > 130/85 mmHg
- Nüchtern-Glukose > 110 mg/dl (Die amerikanische Diabetesgesellschaft (www.diabetes.org) hat den Schwellenwert für die Nüchtern-Glukose auf 100 mg/dl heruntergesetzt).

Tabelle 2: Vergleich von Alters- und geschlechtsbezogenen Begleiterkrankungen von Patienten mit und ohne Diabetes mellitus nach Rendell et al. (215)

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

Hypertonie

Häufigste Begleiterkrankung des Diabetes mellitus Typ-2 ist die Hypertonie. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines Diabetes mellitus Typ-2 liegt bei etwa 40 % der Patienten eine arterielle Hypertonie vor. (42; 216) Diese Patienten sind bezüglich des Erleidens von makro- und mikrovaskulären Komplikationen überaus gefährdet. (58)

Angaben zur Prävalenz der Hypertonie bei Diabetikern schwanken. Experten gehen jedoch von einer Häufigkeit der Hypertonie bei T1Dm-Patienten von etwa 24 % (46) und bei Typ-2-Diabetikern von 70 bis 80 % aus. Im Vergleich ist von einer Hypertonie-prävalenz in der Gesamtbevölkerung bei ca. 30 % auszugehen. (210) Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei Typ-2-Diabetikern wird von Standl et al. auf 70 bis 80 % der an Hypertonie Erkrankten geschätzt. (200) Die arterielle (systolische) Hypertonie besitzt sowohl bei Typ-1- als auch Typ-2-Diabetikern eine etwa 1,5- bis 2-fach höhere Prävalenz als bei vergleichbaren Nichtdiabetikern. Ältere diabetische Patienten präsentieren oftmals eine isolierte systolische Hypertonie. (215) Besonders problematisch ist die Tatsache, dass metabolisch bereits vorbelastete Typ-2-Diabetiker vornehmlich mit der arteriellen Hypertonie konfrontiert werden, welcher eine Hauptrolle bei der Entwicklung makrovaskulärer Erkrankungen, insbesondere cerebrovaskulärer Komplikationen, zugeschrieben wird. (54) Zu nennen sind in diesem Rahmen vor allem Erkrankungen des Herzens (koronare Herzerkrankung), des zerebralen Gefäßsystems (Apoplex) sowie die AVK (arterielle Verschlusskrankheit). Hypertone Diabetiker haben ein 4fach erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für kardiovaskuläre Komplikationen im Verhältnis zu normotensiven Personen. Die Wahrscheinlichkeit für kardiovaskuläre Komplikationen steigt kontinuierlich und exponentiell mit der Höhe des arteriellen Blutdrucks an. Daten der Paris Prospective Study belegen eine Prävalenz für eine KHK von 40 % (T2Dm Männer) und 45 % (T2Dm Frauen), (121) während Typ-1-Diabetiker nach Erkenntnissen der EU-RODIAB IDDM Complication Study mit einer deutlich niedrigeren Prävalenz einer KHK von zirka 10 % aufwarten. (204) Die Progression von Retino- und Nephropathie wird durch das gleichzeitige Vorkommen von Diabetes mellitus und einer Hypertonie stärker beschleunigt als beim alleinigen Auftreten dieser Erkrankungen.

Dyslipoproteinämie

Als ein weiterer Risikofaktor für Typ-2-Diabetiker gelten Dyslipoproteinämien, deren Häufigkeit von Autoren unterschiedlich angegeben wird. Man geht im Mittel von einer Prävalenz der Dyslipoproteinämien bei Typ-1-Diabetes von etwa 30 bis 40 % und bei Typ-2-Diabetes von 60 bis 70 % aus. (21-23) Bei den Dyslipoproteinämie ist zwischen primären und sekundären Dyslipoproteinämien zu unterscheiden.

Die Prävalenz primärer Fettstoffwechselstörungen bei Patienten mit Typ-1-Diabetes liegt auf dem Niveau der Nichtdiabetiker. Demgegenüber steht eine erhöhte Dyslipid-ämieprävalenz sekundärer Formen, oft als Komplikation insuffizienter glykämischer Stoffwechseleinstellung. Typ-2-Diabetiker mit einem schlecht eingestellten Stoffwechsel präsentieren sehr häufig Störungen des Triglyzeridstoffwechsels. Die infolge einer defizitären Insulinwirkung fehlerhafte Regulation des Lipoproteinstoffwechsel induziert in diesen Fällen eine gesteigerte Synthese und Sekretion von VLDL-Triglyzeriden in der Leber, eine verminderte Lipolyse im Fettgewebe sowie einen, auf reduzierter Aktivität der Lipoproteinlipase beruhenden, reduzierten Abbau triglyzeridreicher Lipoproteine. Konsekutiv induziert ein Anstieg triglyzeridreicher Lipoproteine einen Abfall von HDL- und ein verstärktes Auftreten besonders atherogener small-desense-LDL-Partikel.

Adipositas

Viszerales Fettgewebe scheint eine Schlüsselposition im Spannungsfeld zwischen Übergewicht, Diabetes mellitus und kardiovaskulären Komplikationen zu besetzten. (51) In den letzten Jahren gelang es zunehmend, die Rolle der Adipozyten bei der Glukosehomöostase und im Lipidstoffwechsel zu entschlüsseln. In den Focus der pathogenetischen Ursachenforschung rückten insbesondere die von Adipozyten produzierten Hormone Leptin, Resistin, Adiponektin sowie der TNFα (Tumor Nekrose Faktor α).

Resistin (resistance to insulin) wird von Adipozyten während der Adipogenese produziert und sezerniert. Die biologischen Wirkungen des Proteohormons sind mit der Insulinresistenz der Adipozyten assoziiert.

Leptin ist ein Peptidhormon das exklusiv von Adipozyten gebildet und proportional zur Fettgegewebsmasse ins Blut abgegeben wird. Leptin zeichnet sich durch pleiotrope Effekte aus, u.a. hemmt es die Insulin- und Kortisolsekretion. Hohe Leptinspiegel, wie sie bei hohen Fettgewebsmassen anzutreffen sind, entfalten antiadipöse Effekte, indem sie hemmend auf die Nahrungsaufnahme sowie fördernd auf fettverbrennende Prozesse (Thermogenesesteigerung) wirken. Beobachtungen an kongenital leptindefizienten bzw. -resistenten Kindern zeigen daher auch in den ersten Lebensjahren eine massive Fettzunahme an diesen Patienten.

Adiponektin, ein weiteres Adipozytenhormon, hemmt die hepatische Glukoseproduktion und erhöht die Utilisation der freien Fettsäuren in nichtadipösem Gewebe. Der Adiponektinserumspiegel korreliert direkt mit dem HDL-Cholesterinspiegel. Eine inverse Korrelation dagegen wird zum BMI, dem $HbA1_c$-Wert und dem Triglyzeridspiegel beobachtet. Postulierte antiartheriosklerotische und -inflammatorische Effekte von Adiponektin an Gefäßen begründen möglicherweise die negative Korrelation der Adiponektinspiegel und des Auftretens der koronaren Herzkrankheit. (51; 219; 228) Von Eynatten et al. gelang der Nachweis, dass Adiponektin in niedriger Blutkonzentration als Indikator einer ausgeprägten Koronarsklerose fungiert. Je geringer die Menge des Hormons Adiponektin im Blut von Koronarpatienten ist, desto höher ist deren Risiko für einen Herzinfarkt. Mögliche Schutzeffekte von Adiponektin auf die Koronarien werden postuliert. (51; 227) Eine Hypoadiponektinämie verschlechtert ferner die diabetische Stoffwechselsituation bei Typ-2-Diabetikern über eine Verstärkung der peripheren Insulinresistenz. Beobachtungen zeigen, dass etwa 30 % der adipösen Patienten erniedrigte Adiponektinspiegel haben. Insofern wird Adiponektin eine klinisch relevante Bedeutung bei der Triggerung eines Typ-2-Diabetes mellitus nichtdiabetischer adipöser Patienten zugeschrieben. (105)

Als adipozytenunspezifisches Zytokin interagiert TNFα (Tumor-Nekrose-Faktor-α) im Glukose- und Lipidstoffwechsel. TNFα ist ein Sekretionsprodukt von Adipozyten, dessen Blutspiegel mit dem Volumen des Fettgewebes korreliert. Es stört vor Ort die Insulinwirkung, indem es die Effektuierungskette des Insulinrezeptors blockiert. TNFα hemmt Glukosetransporter und stimuliert die Lipolyse somit den konsekutiven Anstieg freier

Fettsäuren im Blut. Erhöhte Serumspiegel freier Fettsäuren (FFS) sind im Blut von insulinresistenten und adipösen Diabetikern regelmäßig nachweisbar. Über eine Blockade des insulinabhängigen Glukosetransportes der Skelettmuskulatur, einer Suppression der Insulinsekretion und einer Steigerung der hepatischen Glukoseproduktion verschlechtern zirkulierende freie Fettsäuren die diabetische Stoffwechselsituation.

KOMPLIKATIONEN DES TYP-2-DIABETES

Lebenserwartung

Die Lebenserwartung eines Diabetikers wird im Wesentlichen von den Folgeerkrankungen des deregulierten diabetischen Stoffwechsels geprägt. Insbesondere Mikro- und Makroangiopathie, diabetische Neuropathie und die diabetische Nephropathie stellen bedeutende Morbiditäts- und Mortalitätsfaktoren dar, welche die Lebenserwartung eines Diabetikers reduzieren.

Im Vergleich zur Normalbevölkerung haben Diabetiker eine 5- bis 10fach erhöhte Mortalitätsrate, die sich in einer durchschnittlichen Verkürzung der Lebenserwartung um sechs bis acht Jahre für die gesamte Patientenpopulation niederschlägt. Je früher der Diabetes auftritt, desto größer ist der Verlust an Lebensjahren. (82) Auf einer Publikation von Haffner et al. in Jahre 1998 basierend (79) ging man bisher davon aus, dass das Myokardinfarktrisiko eines Diabetikers ohne bekannte koronare Herzerkrankung dem des Nicht-Diabetikers mit koronarer Herzerkrankung gleichzusetzen ist. Aktuelle Auswertungen zeigen jedoch, dass diese These zu relativieren ist, weil sich das koronare Risiko eines Diabetikers weniger dramatisch darstellt. (57) Dessen ungeachtet gilt insbesondere für Patienten mit Typ-2-Diabetes, dass ihnen, bei einer Krankheitsmanifestation im mittleren Lebensalter, ein beträchtlicher Verlust an Lebensjahren droht. Dieser Sachverhalt ist, wenn auch abgeschwächt, bis ins hohe Alter zu beobachten. Hanefeld et al. demonstrierten in der DIS-Studie (Diabetesinterventionsstudie) eine Erhöhung des relativen Sterberisikos von Typ-2-Diabetikern in der Altersgruppe der 36 bis 45jährigen um das 5,1fache (Männer) und 7fache (Frauen) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Eine leichte Reduktion dieses hohen Risikos fand man in der Altersgruppe der 46- bis 55-Jährigen. Hier betrug das relative Risiko bei Männern das 2fache und bei Frauen das 3,5fache. (213)

Nephropathie

Die diabetische Nephropathie stellt eine der schwerwiegendsten Komplikationen des chronischen Diabetes mellitus dar. Zwischen 20 bis 30 % aller Patienten mit Typ-1 oder Typ-2-Diabetes entwickelt eine Nephropathie. (15; 88; 180) Insbesondere schlechte Blutzucker- und Blutdruckeinstellung begünstigen eine rapide Progression der diabetischen Nierenerkrankung, deren Pathogenese und Verlauf gut untersucht ist.

Etwa 10 - 15 Jahre nach Beginn des Diabetes mellitus kommt es zu einer diabetischen Schädigung der Nieren. Hiervon sind etwa 40 % der Patienten mit einem Typ-1-Diabetes und etwa 20 % der Patienten mit einem Typ-2-Diabetes betroffen. Beim Typ-2-Diabetiker stellt sich die Situation bedingt durch weitere mikro- und makroangiopathische Komplikationen komplexer als beim Typ-1-Diabetiker dar. Zusätzlich prädisponierende Faktoren einer Nierenschädigung bei T2Dm-Patienten stellen Pyelonephritiden, Nierensteine und die Hyperurikämie dar, deren Therapie ein gesondertes Augenmerk zu gelten hat. (241)

Die diabetische Nephropathie, deren häufiges Frühsymptom zunächst eine Mikroalbuminurie ist, ist mit einem hohen kardiovaskulären Risiko assoziiert. Da die Mikroalbuminurie einen Marker für eine endotheliale Dysfunktion darstellt, kommt ihr eine wichtige, weil auch leicht zu diagnostizierende, prädiktive Funktion zu. (76; 203) Im weiteren Verlauf folgen der Mikroalbuminurie Schäden an den Glomeruli, die Funktionseinschränkungen bedingen, welche letztendlich zu einer Verschlechterung der Kreatinin-Clearance und zum Anstieg der Retentionsparameter führen. Gelingt es nicht, die Krankheit in einem frühen Stadium zu stoppen bzw. eine zunehmende Progression zu verhindern, kommt es nach 20 bis 25 Jahren zur terminalen Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit. Durch die häufig parallel bestehende Hypertonie erhöht sich hier, neben der Gefährdung der Niere, vor allem auch das kardiovaskuläre Risiko. Unterschiede hinsichtlich der Entstehung eines renalen Hypertonus existieren zwischen den Typ-1- und Typ-2-Diabetikern. Sind im Stadium der Mikroalbuminurie nur wenige Typ-1-Diabetiker bereits hyperton belastet, beträgt die Prävalenz der Hypertonie bei Typ-2-Diabetikern etwa 70 bis 80 %. Unabhängig davon entwickeln insuffizient behandelte Typ-1-Diabetiker etwa zwei bis fünf Jahren nach Diabetesmanifestation eine Hypertonie. Häufig weist ein beginnender Hypertonus beim Typ-1-Diabetiker auf eine bisher nicht entdeckte Nephropathie. (49)

In den vergangenen Jahren erfolgten umfangreiche Studien zur Prävention der diabetischen Nephropathie. Als globales Resümee dieser Untersuchungen gilt die Forderung nach einer optimalen Blutzuckereinstellung und konsequenter Therapie bestehender Hypertonie. Bei Patienten mit einem Typ-1-Diabetes kann im frühen Stadium der Mikroalbuminurie durch eine optimale, intensivierte Insulintherapie die Entwicklung einer manifesten diabetischen Nephropathie signifikant verringert werden. Ähnliches gilt auch für den Typ-2-Diabetes, bei dem unter stringenter glykämischer Stoffwechseleinstellung eine weitere Progression mit dem Auftreten einer Makroalbuminurie um 60 bis 80 % reduziert wird. In der DCCT Studie gelang durch eine optimierte Blutzuckereinstellung bei Typ-2-Diabetikern (Gruppe 1 durchschnittlicher HbA1c-Wert von 7,2 %, Gruppe 2 HbA1c-Werte von 9,1 %) eine Verminderung des Risikos der Ausbildung einer Mikroalbuminurie um 40 % und das einer manifesten Proteinurie um 56 %. (4; 59; 69) Ähnliche Resultate wurden in der UKPD-Studie aufgezeigt, die eine Risikosenkung für das Entstehen einer Mikroalbuminurie um 25 % bei einer guten glykämischen Stoffwechseleinstellung (HbA1c 7,0 versus 7,9 %) belegte. (98) Unabhängig von einer neutralen Stoffwechseleinstellung profitieren diabetische

Patienten von einer stringenten Blutdruckeinstellung. (161; 243) Demzufolge zeigten Ergebnisse der UKPD-Studie, dass unter einer Blutdrucksenkung (144/82 vs. 154/87 mm/Hg) das Risiko diabetischer Komplikationen an der Niere um 37 % sank.

DIABETISCHE AUGENSCHÄDEN

DIABETISCHE RETINOPATHIE

Die diabetische Retinopathie ist in den Industrieländern die Hauptursache für neu auftretende Erblindungen. Unter dem Begriff der diabetischen Retinopathie werden zwei Krankheitsentitäten subsumiert, die eine Mikroangiopathie des Auges mit Befall der präterminalen Arteriolen, der Kapillaren und der postterminalen Venolen präsentieren, die nichtproliferative und die proliferative diabetische Retinopathie. Das proliferative Stadium üblicherweise als Folgestadium der nichtproliferativen Retinopathie wird jedoch nicht bei jedem Patienten ausgeprägt. Jährlich erblinden in Deutschland 6.000 bis 10.000 Menschen im erwerbsfähigen Alter zwischen 30 und 60 Jahren an den Folgen der diabetischen Retinopathie. Nach WHO-Angaben ist die diabetische Retinopathie, als Spätkomplikation des Diabetes mellitus, die zweithäufigste Erblindungsursache in den Industrienationen der westlichen Welt. (44) Als Hauptrisikofaktoren für die Entstehung der diabetischen Retinopathie gilt die Qualität der Stoffwechseleinstellung und die Dauer eines Diabetes mellitus. Vor allem die Erkrankungsdauer an Diabetes mellitus ist von ausschlaggebender Bedeutung für den Beginn der diabetischen Retinopathie. Epidemiologische Studien zeigten, dass nach fünf Jahren nahezu zwei Drittel der T1Dm-Diabetiker die diabetische Retinopathie ausprägten. Bei insulinpflichtigen T2Dm-Patienten fanden sich nach fünf Jahren Retinopathiequoten von 40 bis 50 %, welche sich nach 15- bis 20-jähriger Diabetesdauer auf ca. 80 % erhöhten. Davon entwickelten ca. 30 % der Erkankten eine proliferative diabetische Retinopathie. Die Wisconsin Epidemiologic Study on Diabetic Retinopathy (WESDR) erbrachten eine umfassende Datenbasis zum Auftreten der Retinopathie bei Diabetikern. (81; 114-117) Insgesamt ist das Erblindungsrisiko von Diabetikern etwa 5fach höher als bei Nichtdiabetikern. (29; 74) Bertram publizierte eine Praxisstudie den Zusammenhang zwischen Diabetesdauer und antidiabetischer Therapie und Retinopathieprävalenz (Tabelle 3).

Tabelle 3: Retinopathieprävalenz in Abhängigkeit von der Therapie und der Erkankungsdauer mit Diabetes n. Bertram (29)

Diabetesdauer	Insulin	OAD	Diät
0–9 Jahre	26 von 79 (33%)	19 von 171 (11%)	4 von 143 (3%)
10–19 Jahre	41 von 70 (59%)	26 von 77 (34%)	3 von 32 (8%)
>20 Jahre	45 von 54 (83%)	8 von 24 (33%)	–

MAKULOPATHIE

Das Krankheitsbild des diabetischen Makulaödems gilt als häufigste Ursache für einen Visusverlust im Verlauf der diabetischen Retinopathie, da es die Stelle des schärfsten Sehens, die Makula lutea der Retina, befällt.

Neuropathie

Unter dem Begriff der diabetischen Neuropathie subsumiert man Erkrankungen des Nervensystems, die sekundär als Komplikationen eines schlecht eingestellten Diabetes mellitus auftreten. Die Prävalenz der diabetischen Neuropathie wird von den Autoren unterschiedlich eingeschätzt, vor allem durch fehlende einheitliche Diagnosekriterien. Schätzungsweise liegt die Prävalenz bei Typ-1-Diabetikern zwischen 12,7 und 54 %, Typ-2-Diabetiker verzeichnen eine Neuropathieprävalenz von 17 bis 45 %. (196)

Differenziert nach ambulanten und klinischen Befunddaten scheint die Prävalenz der diabetischen Neuropathie bei 20 resp. 30 % zu liegen. Epidemiologische Daten verzeichnen dagegen nur eine Prävalenz von 10 %. (172) Die jährliche Inzidenz der diabetischen Neuropathie wird mit 2 % angegeben. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist bei Patienten im Alter unter 40 Jahren seltener eine Neuropathie zu diagnostizieren. Demgegenüber steigt die Prävalenz mit der Dauer der Diabetesmanifestation.

Die diabetische Neuropathie manifestiert sich mit komplexen Symptomen, die alle Organsysteme betreffen können. Im Wesentlichen unterscheidet man zwei Hauptformen der diabetischen Neuropathie:

- periphere Neuropathie mit Erkrankungen des willkürlichen Nervensystems
- autonome Neuropathie mit Erkrankungen des vegetativen Nervensystems.

Insbesondere die Spätkomplikationen der peripheren Neuropathie wie neuropathische Fußschäden (Malum perforans) und die diabetische Osteoarthropathie (Charcot-Fuß) führen zur häufigen Amputationen mit dramatischen Folgen für die betroffenen Patienten. Das relative Fußamputationsrisiko liegt bei 22 bzw. 45 %. Das bedeutet, dass jährlich 26.000 diabetesbedingte Amputationen in Deutschland vorgenommen werden müssen. (74) Aber auch die infolge der autonomen diabetischen Neuropathie auftretenden Funktionsstörungen bedingen erhebliche Einschränkungen der Lebensqualität und verschlechtern die Prognose quoad vitam. Häufig anzutreffende Neuropathien sind die diabetische Gastroparese (Prävalenz ca. 30 bis 40 % (243)), autonome kardiovaskuläre Fehlregulationen (17 % Typ-1-Diabetiker und 22 % der Typ-2-Diabetiker (113)), Störungen der Darm- und Blasenfunktion und die diabetische induzierte erektile Dysfunktion (bis 60 % Erkrankungshäufigkeit (4)). Neurogene kardiale Funktionsstörungen sind bei Diabetikern mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. (97)

Es bestehen klare Verknüpfungen zwischen der Qualität der Stoffwechseleinstellung und der Manifestationsdauer der diabetischen Neuropathie. In diversen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Verbesserung der Stoffwechseleinstellung bei Diabetikern zu einer verzögerten Progression neuropathischer Schäden führt. Vor allem Typ-1-Diabetiker profitieren von einer Stoffwechseloptimierung (Risikoreduktion für eine Neuropathiemanifestation zirka 11 % bei einer $HBA1_c$-Senkung um 10 %). Derart ermutigende Ergebnisse konnten für Typ-2-Diabetiker bisher leider nicht bestätigt

werden (68), möglicherweise wegen späterer Diabetesmanifestation und häufiger Koinzidenzen von Hypertonie, Dyslipidämie, Adipositas und dem Abusus von Alkohol und Nikotin.

INTERDISZIPLINÄRE KOOPERATION BEI DER DIABETIKERBETREUUNG

Gegenwärtig werden vielfältigste Bemühungen unternommen, um die Qualität der Diabetikerbetreuung zu erhöhen. Trotz einer Vielzahl von Leitlinien der einzelnen medizinischen Fachgesellschaften und der Einführung eines Disease Management Programm Diabetes mellitus Typ-2 sind noch erhebliche Anstrengungen vonnöten, um die im Jahr 1989 in der St.-Vincent-Deklaration erhobenen Ziele der Vermeidung der fatalen Folgen des Diabetes mellitus – Erblindung, Fußamputationen, Nierenversagen − zu erreichen. (192) Insbesondere die interdisziplinäre Zusammenarbeit bietet in weiten Bereichen noch einen erheblichen Gestaltungsraum. (28; 208) Als ein ermutigender Schritt in diese Richtung gilt die im Jahr 2007 veröffentlichte erste gemeinsame Leitlinie der europäischen Gesellschaften der Diabetologen (EASD) und Kardiologen (ESC). (187)

Dazu auch Prof. Scherbaum (Deutsches Diabetes-Zentrum an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf im März 2005): „…Diese Folgekrankheiten sind hervorragend beforscht. Man weiß sehr viel über die Entstehung und die Vorbeugemaßnahmen sowie die Therapie. Leider ist dieses Wissen bisher ungenügend in die Breite getragen und in Programmen umgesetzt worden. Die notwendige interdisziplinäre Kooperation ist nur in wenigen Diabeteszentren wirklich vorhanden. Immer noch wird der Diabetes, insbesondere der Typ-2-Diabetes, verharmlost und die Frühstadien des diabetischen Fußsyndroms, der Retinopathie und der diabetischen Nierenerkrankung werden nicht rechtzeitig erkannt und behandelt. Insbesondere ist der Hausarzt gefordert, …“ (190)

Kommunikationsdefizite zwischen Klinik und niedergelassenem Arzt scheinen ein weit verbreitetes Phänomen zu sein. „ Beim Sprung über die Sektorengrenze gehen demnach wichtige Informationen verloren. **Besonders die Klinikärzte sind überzeugt, nicht alle notwendigen medizinischen Informationen zu erhalten. … Für die Klinikärzte gibt es kein Instrument, das ihnen die langfristigen Wirkungen ihrer Arbeit vermittelt. Ihnen fehlt somit das Feedback. …“** Zitat aus einem Artikel im Deutschen Ärzteblatt. (208)

FRAGESTELLUNG

Die Komplexität des Erkrankungsbildes Diabetes mellitus erfordert flexible Therapiemethoden. Unter diesen kommt der Insulintherapie sowohl mit nativen als auch strukturmodifizierten Insulinen eine essentielle Bedeutung zu. Das Basalinsulin Glargin (Lantus®) zählt zur Gruppe der Analoginsuline die in den letzten Jahren zunehmend Eingang in die Therapie fanden. Weitgehender Konsens besteht darin, dass sich ein deutlicher Effektivitätsvorteil von Analoginsulinen gegenüber Humaninsulinen insbesondere bei der Stoffwechseleinstellung (HbA1c-Wert) nicht eingestellt hat. Positiv wirken sich stattdessen eine verringerte Hypoglykämierate und eine höherer Patienten-

zufriedenheit aus. (18) Seit der Markteinführung im Juni 2000 werden potentiell bedrohliche Nebenwirkungen von Glargin diskutiert und therapeutische Zusatznutzen relativiert. Kritisiert werden insbesondere die höheren Therapiekosten, die durch den Einsatz des Insulins Glargin im Vergleich mit humanen Verzögerungsinsulinen entstehen. Gegenwärtig wird allerdings seitens der GKVen über Rabattverträge versucht, die Preisunterschiede zwischen Human- und Analoginsulinen auszugleichen. Vor diesem Hintergrund und angesichts der Tatsache, dass gegenwärtig die Versorgung der Diabetiker von Experten als defizitär bezeichnet wird (101), gilt es verstärkt Erkenntnisse zum ambulanten Einsatz der Analoginsuline im Kontext der multimodalen Diabetestherapie zu erlangen.

Was kann eine Einstellung auf das Basalinsulin Glargin unter ambulanten Bedingungen erreichen?

- Bisherige Veröffentlichungen lassen bezüglich der Veränderungen des HbA1c-Wertes nur geringe Unterschiede zwischen NPH-Insulinen und Glargin unter klinischem Studiendesign erkennen. Da diese Studien überwiegend von kurzer Dauer bzw. kurzzeitige Anwendungsbeobachtungen sind, eine multinationale, multizentrische randomisierte Langzeitstudie (ORIGIN) erst Ergebnisse im Jahr 2008 erwarten lässt, fehlen zurzeit Erkenntnisse zum Benefit einer langfristigen mehrjährigen Lantus®-Anwendung unter ambulanten Bedingungen. Diesbezügliche Fragestellungen der vorliegenden Studie lauteten daher:

  1. Wie verändern sich die Parameter der Blutzuckereinstellung und des Fettstoffwechsels bei der ambulanten Langzeitanwendung von Lantus?
  2. Gelingt unter Lantus eine langfristig gute Stoffwechseleinstellung?

- Kontrovers wird die Entwicklung des Körpergewichtes unter dem Einfluss der Basalinsulinanaloga (Glargin und Detemir) diskutiert. Kurzfristige Variationen des Body-Mass-Indexes in der unmittelbaren Phase nach der Einstellung auf die Basalinsulinanaloga gestatten im Allgemeinen nur vage Rückschlüsse auf den Langzeitverlauf der Entwicklung des Körpergewichts. Hieraus ergibt sich die Fragestellung: „Wie verhält sich das Körpergewicht unter ambulanter Glargin (Lantus®)-Therapie?“
- Eine enorme Bedeutung bei der Prävention diabetischer Spätkomplikationen hat die Vermeidung bzw. Therapie von Komorbiditäten aus dem Spektrum des metabolischen Komplexes. Die typischen Begleiterkrankungen Hypertonie und Dyslipidämie sind Akzeleratoren der Genese diabetischer Komplikationen wie Nephro- und Retinopathie, welche insbesondere bei schlechter Stoffwechseleinstellung eine massive Progression erfahren. Insofern kommt der Therapie dieser Komorbiditäten eine enorme Bedeutung zu, ein konzertiertes Behandlungskonzept ist vonnöten. Die diesbezüglichen Fragestellungen lauten daher:

1. Wie gelingt es im ambulanten Sektor der Diabetesbetreuung, eine optimale Therapie, orientiert an den Leitlinien der medizinischen Fachgesellschaften, zu realisieren?
2. Wie erfolgt im Zuge der Behandlung des Diabetes mellitus Typ-2 die Therapie der Begleiterkrankungen Hypertonie und Dyslipidämie?
3. Welche Auswirkungen hat die Therapie mit Lantus auf die Entwicklung diabetischer Komplikationen? Ist eine Verschlechterung ophtalmologischer und nephrologischer Befunde unter der Langzeitanwendung von Glargin zu beobachten?

- Engagierte Maßnahmen zur Verbesserung der ambulanten Diabetesbetreuung sind aktueller denn je. Obwohl strukturierte Behandlungskonzepte von medizinischen Fachgesellschaften erarbeitet wurden, existieren nach wie vor erhebliche Qualitätsunterschiede und Defizite bei der Behandlung des Diabetes mellitus. (138) In nicht geringem Umfang tragen Informationsdefizite zwischen den behandelnden Ärzten zur suboptimalen Therapie bei. Als Indikator für derartige Informationsdefizite kann die Compliancerate bei der (nichtvergüteten) Erhebung von Studiendaten gelten. Bekannt ist, dass firmengestützte Anwendungsbeobachtungen regelmäßig mit Zuwendungen honoriert werden (s.a. Hauner (91)).

  Die sich folgerichtig ergebende Fragen waren:

  1. Welche Compliance seitens der befragten ambulanten Ärzte kann mit einem Fragebogen erzielt werden, der zur Qualitätsoptimierung bei der Behandlung des Diabetes beitragen soll und der ohne Honorar zu bearbeiten ist?
  2. Ist es möglich, anhand eines Fragebogens, der an die behandelnden Ärzte gesandt wird, eine aussagekräftige Nachuntersuchung von Patienten durchzuführen?

STUDIENKOHORTE UND METHODEN

STUDIENKOHORTE

Die Studienkohorte rekrutierte ein Patientenkollektiv, das im Zeitraum 2000 bis 2004 in der Diabetesabteilung der HELIOS Kliniken Schwerin auf eine intensivierte Insulintherapie unter Verwendung des Basalinsulinanalogons Glargin (Lantus®) eingestellt wurde. Das Patientenkollektiv umfasste initial 849 Patienten und teilte sich in 133 T1Dm-Patienten und 716 T2Dm-Patienten. Als Besonderheit der Studienkohorte gilt der Einschluss von Patienten, deren Stoffwechseleinstellung ambulant nur insuffizient zu erzielen war.

T1Dm-Kohorte gliederte sich in einen Frauenanteil von 39,8 %, Männer waren zu 60,2 % vertreten. Die Geschlechtsstruktur der T2Dm-Kohorte gliederte sich in 46,8 % Frauen und 53,2 % Männer. Deutlich zeigte sich eine Überrepräsentation des Männeranteils in beiden diabetischen Kohorten. Eine Abweichung der geschlechtsspezifischen Verteilung bezogen auf die bundesdeutsche demographische Bevölkerungsstruktur [Mikozensus 2004 (201)] war auffällig.

SUBKOHORTEN UND ALTERSSTRUKTUR

Das Durchschnittsalter der Patienten der Typ-1-Diabetes (T1Dm-Kohorte) lag am Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung bei 39,7 Jahren (Tabelle 4). Die Patienten mit Typ-2-Diabetes (T2Dm-Kohorte) waren im Mittel 61,2 Jahre alt. Die Altersspanne in der Gesamtkohorte lag zwischen 16 (T1Dm) und 102 (T2Dm) Jahren. Im Normalverteilungstest nach Shapiro-Wilk ergab sich in der Subkohortenanalyse (T1Dm und T2Dm) je ein p-Wert < 0,001. Daher war die Normalverteilungsannahme für die Altersstruktur dieser Subkohorten abzulehnen.

Tabelle 4: Fälle – Studienkohorte (Baseline): Diabetestyp, Geschlechts- und Altersstruktur (incl. Drop-Outs)

Diabetestyp	Geschlecht	Anzahl (n)	Anteil (%)	Alter (Jahre)	
Typ 1	Frauen	53	6,24		37,9 (SD ± 17,7)
	Männer	80	9,42		40,8 (SD ± 15,3)
	Teilsumme	*133*	*15,66*	*Mittelwert*	*39,7 (SD ± 16,3)*
Typ 2	Frauen	335	39,46		63,3 (SD ± 11,3)
	Männer	381	44,87		59,4 (SD ± 11,4)
	Teilsumme	*716*	*84,33*	*Mittelwert*	*61,2 (SD ± 11,5)*
	Gesamt Kohorte	849	100		

DIABETES- UND INSULINTHERAPIEDAUER

Die mittlere Diabetesdauer der T1Dm-Patienten betrug zum Zeitpunkt des Eingangsbefundes 193,6 ± 171,4 Monate (Frauen) und 204,1 ± 185,6 Monate (Männer). In der Subkohorte der T2Dm-Kohorte bei 141,7 ± 102,2 Monaten (Frauen) und 119,5 ± 103,0 Monaten (Männer). Die Dauer der Insulinbehandlung der Typ-2-Diabetiker lag zum Auf-

nahmezeitpunkt bei 63,3 ± 71,2 Monaten (Frauen) und 48,2 ± 69,8 Monaten (Männer). Jeweils 10 Männer und Frauen der Subkohorte T2Dm wurden zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung noch nicht mit Insulin therapiert.

Tabelle 5: Diabetesdauer und Dauer der Insulintherapie – Ausgangskohorte (Baseline); inklusive der Drop-out-Patienten

Diabetes-typ	Sex		Anzahl (n)	Mittelwert	Insulintherapiebeginn nach Diabetesmanifestation (Monate)
Typ-1	f	Diabetesdauer (Monate)	53	193,6 (SD ± 171,44)	
		Insulinisierung (Monate)	53	190,9 (SD ± 171,57)	2,7 [1)]
	m	Diabetesdauer (Monate)	80	204,1 (SD ± 185,72)	
		Insulinisierung (Monate)	80	196,8 (SD ± 180,62)	7,3 [1)]
		Gesamt Kohorte	*133*		
Typ-2	f	Diabetesdauer (Monate)	333	141,7 (SD ± 102,24)	
		Insulinisierung (Monate)	323 [2)]	63,3 (SD ± 71,21)	80,6
	m	Diabetesdauer (Monate)	380	119,5 (SD ± 103,04)	
		Insulinisierung (Monate)	370 [2)]	48,4 (SD ± 69,85)	69,2
		Gesamt Kohorte	*716*		

[1)] berücksichtigt auch Patienten vom LADA-Diabetestyp; [2)] nur insulinpflichtige Diabetiker

ANTHROPOMETRISCHE STRUKTUR DER AUSGANGSKOHORTE – KÖRPERGEWICHT (BODY-MASS-INDEX)

Der Body-Mass-Index in der Gesamtkohorte betrug im Mittel 30,56 kg/m^2, 31,6 kg/m^2 (T2Dm) und 25,05 kg/m^2 (T1Dm) mit Spannweiten von 15 (T1Dm) bis 72 (T2Dm) kg/m^2. Im Normalverteilungstest nach Shapiro-Wilk waren in der Subkohortenanalyse p-Werte von 0,001 (T2Dm) und ein von < 0,001 (T1Dm) zu ermitteln. Daher war für diese Subkohorten eine Normalverteilungsannahme des Parameters Body-Mass-Index abzulehnen. Es resultierte ein rechtsgipflige Verteilung des Parameters Body-Mass-Index.

Tabelle 6: Body-Mass-Index – Baseline nach Diabetestyp und Geschlecht (incl. Drop-outs)

Diabetestyp	Geschlecht	Anzahl (n)	BMI (kg/m^2)
Typ 1	Frauen	51	25,0 (SD ± 4,6)
	Männer	80	25,2 (SD ± 4,7)
	Teilsumme	*131*	*25,05 (SD ± 4,06)*
	Fehlend	2	
	Gesamt Kohorte	*133*	
Typ 2	Frauen	319	32,7 (SD ± 7,4)
	Männer	373	30,6 (SD ± 5,9)
	Teilsumme	*692*	*31,6 (SD ± 6,78)*
	Fehlend	24	
	Gesamt Kohorte	*716*	

METHODEN

STUDIENDESIGN

Die Untersuchung wurde als historische Follow-up-Kohortenstudie, d.h. prospektive Interventionsstudie mit rückverlagertem Ausgangspunkt konzipiert. Basisdaten entstammen der DiQual-Datenbank und umfassen den Zeitraum von Juli 2000 bis August 2004. In dieser Datenbank wurden Daten der Patienten erfasst, die in der Abteilung für Diabetologie der HELIOS Kliniken Schwerin auf das Basalinsulin Glargin eingestellt wurden. Die Nachuntersuchung erfolgte anhand von Protokollen, die entweder nach postalischer Zustellung oder per Besuch in der Arztpraxis zu erstellen waren. Im Vorfeld der Datenerhebung wurde eine Einverständniserklärung der Patienten eingeholt.

DATENERHEBUNG

Die Eingangsuntersuchung im Rahmen der Neueinstellung auf das Langzeitinsulin Lantus erfasste Laborparameter und die Medikation zur Behandlung von Hypertonie, Dyslipidämie und des Diabetes mellitus (Tabelle 7). Zusätzlich sind ausgewählte Daten zum klinischen Status der Patienten (Tabelle 8)erhoben wurden. Eine, überwiegend durch den Untersucher selbst vorgenommene, manuelle Erhebung initialer Augenarztbefunde, die anhand vorliegender stationärer Patientenakten erfolgte, komplettierte den Datenpool. Berechnungen zu Diabetes- und Insulinisierungsdauer, zu klinischen Stadien von Blutdruck, Lipoproteinstatus, Diabeteseinstellung sowie der Nephropathie und vom Körpergewicht ergänzten die Basiserhebung.

Die Nachuntersuchung sollte Daten ein Jahr nach der stationären Einstellung auf Lantus erbringen. Aufgrund individuell unterschiedlich langer Beobachtungszeiten waren teilweise Daten mehrerer Beobachtungsjahre verfügbar. Nachuntersuchungen sollten anhand in den Arztpraxen vorliegender Patientenakten möglich sein. In die Nachuntersuchung wurden diejenigen Ärzte eingeschlossen, die von den Patienten der Ausgangskohorte als Hausärzte angegeben wurden. Die Praxen wurden postalisch, teilweise auch per Besuch durch den Untersucher zur Datenerhebung einbezogen. Ziel war es hierbei, den Arbeitsaufwand in den Arztpraxen zu minimieren und die Rücklaufquote zu erhöhen. Das Nachuntersuchungsprotokoll sollte wesentliche, den Progress diabetischer Komplikationen beschreibende (Surrogat)Parameter, Angaben zu klinischen Befunden und zur aktuellen Medikation erfassen (*Anlage 3*). Eine zweite postalische Befragung nach drei Monaten verfolgte zwei Ziele:

1. Erinnerung an gegebenenfalls noch ausstehende Rückmeldungen und
2. Nacherhebung des aktuellsten, in der jeweiligen Hausarztpraxis vorliegenden Augenarztbefundes (Anlage 4).

AUSSCHLUSSKRITERIEN

Ausgeschlossen wurden Patienten, die im Beobachtungszeitraum auf ein anderes Langzeitinsulin oder Insulinpumpe umgestellt wurden, gekennzeichnet als Drop-outs.

BEOBACHTUNGSINTERVALL

Der Vergleich zwischen den Messzeitpunkten $t(_0)$ (Studienbeginn) und $t(_1)$ (Ein-Jahres-Wert) war das entscheidende Prüfkriterium. Als Messzeitpunkt für die Nachbeobachtung wurde der Ein-Jahres-Wert nach Umstellung auf Glargin definiert. Die Jahreswerte umfassen Befunde die ein Quartal vor und nach dem entsprechendem Jahreswert liegen, z.B. Ein-Jahres-Befund umfasst Befunde im Zeitraum vom 9. bis 15. Monat. Optional sollten die aktuellsten in der Praxis erhobenen Befunde erfasst werden. Daraus erschlossen sich Langzeitdaten mit Beobachtungszeiten von bis zu vier Jahren.

PARAMETER

Erhoben wurden Parameter des Stoffwechsels (Tabelle 7) und der Nierenfunktion sowie Werte des Blutdrucks und des Körpergewichtes. Zudem galt es, ausgewählte Begleiterkrankungen und Komplikationen des Diabetes mellitus zu erfassen (Tabelle 8).

Tabelle 7: Laborparameter

LABORPARAMETER	Test-Assay, Test-Kit, Methoden
Langzeitblutzucker (HbA1c)	Multigent Hemoglobin A_{1c} (Hb A_{1c})-Assays; ABBOTT LABORATORIES,Abbott Park, Illinois 60064; (immunoturbidimetrisches Mikropartikel-Agglutinationshemmungsverfahren); Referenzbereich: 4,0 – 6,0 % $HbA1_c$ *)
Triglyzeride	Triglyceride 7D74-20; ABBOTT LABORATORIES, Abbott Park, Illinois 60064 Referenzbereich: 0,35 – 1,7 mmol/l *)
▪ LDL-Cholesterin ▪ HDL-Cholesterin ▪ Cholesterin gesamt	▪ Multigent LDL Direkt; 1E31-20 ABBOTT LABORATORIES, Abbott Park, Illinois 60064; Referenzbereich: 2,00 – 4,00 mmol/l *) ▪ Ultra HDL 3K33-20; ABBOTT LABORATORIES, Abbott Park, Illinois 60064; Referenzbereich: 1,00 – 1,30 mmol/l *) ▪ Cholesterol 7D62-20; ABBOTT LABORATORIES, Abbott Park, Illinois 60064; Referenzbereich: 1,6 – 5,2 mmol/l
S-Kreatinin	Kreatinin 7D64-20; ABBOTT LABORATORIES, Abbott Park, Illinois 60064; Referenzbereich: 35 – 106 µmol/l (♂), 35 – 80 µmol/l (♀) *), Definierter Grenzbereich: 96 µmol/l (♀), 110 µmol/l (♂) (56)
Albuminurie	▪ Stationär: Sammelurin von 22.00 bis 6.00 Uhr und Extrapolation auf 24 Stunden. ▪ Ambulant: morgendliche Proteinurie ja/nein und ggf. quantitative Angabe der Albuminausscheidung Definitionsgemäß [Praxisleitlinien der DDG (2006), liegt eine Nephropathie vor wenn die Albuminausscheidung nach Ausschluss nichtrenaler Ursachen bei einer zweiten Bestimmung einen Albuminwert > 20 mg/l ergibt. Graduierung der Albuminurie ▪ MIKROALBUMINURIE: Albuminausscheidung zwischen 20 und 200 mg/l ▪ MAKROALBUMINURIE: Albuminausscheidung beträgt mehr als 200 mg/l Assay: N-Antisera gegen Human-Albumin, -Präalbumin und -Retinol-bindendes Protein; In-vitro-Diagnostica zur quantitativen Bestimmung von Albumin, Präalbumin (Transthyretin) und Retinol-indendem Protein (RbP) in Humanserum sowie von Albumin in humanem Urin und Liquor mit den BN Systemen.; Dade Behring Marburg GmbH, Emil-von-Behring-Str. 76, D-35041 Marburg; Referenzbereich: 2,2 – 20 mg/l *)
	*) Institut für Klinische Chemie der HELIOS Kliniken Schwerin

Klinisch-chemische Erstwerte wurden im Institut für Klinische Chemie der HELIOS Kliniken Schwerin, ambulante klinisch-chemische Nachuntersuchungen durch ein zertifiziertes Vertragslabor ermittelt

Tabelle 8: Klinische Parameter

KLINISCHE PARAMETER	Erläuterung
Alter, Diabetesdauer	Erhoben wurden Daten zu • Alter • Diabetesdauer in Bezug zum jeweils zugeordneten Besuchsdatum
Arbeitsunfähigkeit (AU)	Erhoben wurden Zeiträume, in denen der Patient aufgrund diabetischer Komplikationen nicht arbeitsfähig war. Fehlerquellen ergaben sich aufgrund der hohen Arbeitslosigkeit und dem hohen Rentneranteil, die nicht separat erfasst wurden.
Schwere Hypoglykämien	definiert als Hypoglykämie die Fremdhilfe oder stationärer Aufnahme erfordert
Gewicht - Anthropometrie	Body-Mass-Index : Einteilung der Stadien gemäß d. Kriterien der WHO 2000, [Praxisleitlinien der DDG (2006), (52) (Tabelle 11)
Blutdruck - Hypertoniestadien	Erhoben wurden Daten zu • Einzelmessung (Praxisblutdruck/oder Morgenblutdruck) • 24-Stunden-Wert (im Follow-up) Einteilung der Therapie-Zielwerte gemäß d. Praxisleitlinien der DDG (2006) (52), Tabelle 9, Hypertoniedefinition entsprechend der ESC and EASD Guidelines (2007), Hypertonieeinstufung auch bei bestehender antihypertensiver Therapie
Dyslipidämie - Dyslipidämiestadien	Stadieneinteilung und Risikostratifizierung siehe Tabelle 12 und Tabelle 13 (nach den Leitlinien des National Cholesterol Education Program (NCEP), 2001, und der Aktualisierung aus dem Jahr 2004 (53) sowie der ESC and EASD Guidelines (187); Einstufung auch bei bestehender antilipämischer Therapie
Nephropathie	Stadiendefinition gemäß d. Praxisleitlinien der DDG (2006), (52) (Tabelle 15)
Augenerkrankungen	Erhoben wurden Daten zum Auftreten 1. Fundus hypertonicus mit Stadien) 2. Z. n. Lasertherapie (qualitativ) 3. Makulopathie (qualitativ) 4. Katarakt Auswertekriterium war die Prävalenz bzw. Inzidenz der Erkrankungen Nr. 1 und 3, dargestellt nur die Ergebnisse zu Makulopathie und Fundus hypertonicus Eine getrenntgeschlechtliche Auswertung erfolgte nicht, sich zum Teil ergebende geringe Fallzahlen erlauben keine statistisch gesicherten Aussagen.
Retinopathie (diabetische)	Erhoben wurden Daten zum Auftreten der • nichtproliferativen und proliferativen Rentinopathie; Stadiendefinition mod. nach d. Praxisleitlinien der DDG (2006), (52) (Tabelle 16) Auswertekriterium war die kumulierte Prävalenz bzw. Inzidenz der Erkrankungen

Blutdruck

Eine Hypertonie wurde definiert, wenn entsprechend den ESC and EASD Guidelines (2007) der systolische Blutdruck ≥ 130 mmHg und/oder der diastolische Blutdruck ≥ 80 mmHg überschritten hatte. Sie galt ferner als definiert, wenn der Patient unter einer antihypertensiven Therapie stand bzw. eine Hypertonie aus der Epikrise bekannt war.

Die Klassifizierung der Blutdruckzielwerte erfolgte anhand der DDG-Praxisleitlinie aus dem Jahr 2007, Kriterien siehe folgende Tabelle.

Tabelle 9: Blutdruck: Therapie-Zielbereiche (n. DDG Praxisleitlinie Hypertonie beim Diabetes mellitus 2006, (52))

Therapie-Zielbereiche	Systolischer Blutdruck (mmHg)	Diastolischer Blutdruck (mmHg)
Diabetiker mit essentieller Hypertonie	< 140	< 85
Bei guter Verträglichkeit eines Blutdruckes von 140/85 mmHg	< 130	< 80
Diabetiker mit Mikroalbuminurie	< 130	< 80
und/oder manifester Nephropathie	besser noch unter 120	

HbA1c-Wert

Der HbA1c-Wert diente der Erfassung der diabetischen Stoffwechselkontrolle. Zur Klassifizierung dienten die Zielwerte der Praxisleitlinie der DDG (2006).

Tabelle 10: HbA1c-Werte und Zielbereiche (n. DDG Praxisleitlinie Diabetes mellitus 2006, (52))

Therapie-Zielbereiche	HbA1c-Wert (%)
Zielwert	≤ 6,5
Basistherapie (Ernährung, Gewichtsreduktion, Schulung, Bewegung)	< 7
Intervention ab	≥ 7,0

Körpergewicht

Zur Erfassung und Beurteilung der Entwicklung des Körpergewichts diente die Ermittlung des Body-Mass-Indexes (Formel 1). Die Klassifizierung erfolgte anhand der Praxisleitlinie Adipositas und Diabetes mellitus der DDG (2006 (52), WHO, 2000 (90)). Zusätzlich wurden, falls erforderlich, Veränderungen des Körpergewichtes in kg angegeben.

Tabelle 11: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des Body Mass Indexes [n. WHO, 2000 (90)]

Kategorie	BMI (kg/m^2)	Risiko für Begleiterkrankungen des Übergewichts
Untergewicht	< 18.5	Niedrig
Normalgewicht	18.5 – 24,9	Durchschnittlich
Übergewicht	≥ 25.0	
Präadipositas	25 – 29,9	gering erhöht
Adipositas	≥ 30,0	
Adipositas Grad I	30 – 34,5	Erhöht
Adipositas Grad II	35 – 39,9	Hoch
Adipositas Grad III	≥ 40	sehr hoch

Dyslipidämie

Eine Dyslipidämie wurde definiert, wenn die für Diabetiker geforderten Lipidgrenzwerte (Tabelle 12) überschritten wurden, ebenso bei bestehender antilipämischer Therapie sowie bei entsprechender Epikrise. Die Risikoklassifizierung der Dyslipidämie erfolgte gemäß den Kommentierungsvorschlägen des NCEP (2001) (Tabelle 13).

Tabelle 12: Lipidstoffwechsel: Zielwerte nach den Leitlinien des National Cholesterol Education Program (NCEP), 2001, und Aktualisierung aus dem Jahr 2004 sowie ESC and EASD Guidelines und DDG-Praxisleitlinie 2006 (52; 53; 187)

	LDL-Cholesterin mg/dl / (mmol/l)	HDL-Cholesterin mg/dl / (mmol/l)	Triglyceride mg/dl (mmol/l)
Diabetes mellitus [1)]	• < 100 / (< 2,6) • < 70 / (1,8) optional [2)]	• < 1,03 [3)] • < 1,2 [4)]	• < 150 / (< 1,71)

1)	Sowohl die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, die aktuellen Richtlinien des NCEP als auch die American Diabetes Association fordern ein LDL-Cholesterin < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) auch bei Typ 2 Diabetikern ohne Infarktanamnese.
2)	Empfohlen für Patienten mit Diabetes mellitus und etablierter KHK
3)	NCEP 2001
4)	DDG-Praxisleitlinie

Tabelle 13: Vorschläge für Kommentierungen von Lipiden und Lipoproteinen auf Laborbefunden anhand der Richtlinien des National Cholesterol Education Program (NCEP) 2001 (53)

Parameter	Wert mg/dl (mmol/l)	Kommentar
Gesamtcholesterin	< 200 / (< 5,16)	Wünschenswert
	200 - 239 / (5,16 - 6,16)	grenzwertig erhöht
	≥ 240 /(≥ 6,19)	Hoch
LDL-Cholesterin	< 100 / (< 2,58)	bei KHK und/oder Diabetes mellitus
	< 130 / (< 3,35)	bei zwei oder mehr Risikofaktoren
	< 160 / (< 4,13)	0 - 1 Risikofaktor
HDL-Cholesterin	< 40 / (< 1,03)	Niedrig
	≥ 40 / (≥ 1,03)	Normal
Triglyzeride	< 150 / (< 1,69)	Normal
	150 - 199 / (1,69 - 2,25)	grenzwertig erhöht
	≥ 200 / (≥ 2,26)	Hoch

Ergänzend wurde der LDL/HDL-Quotient ermittelt. Die Quantifizierung der Risikokategorien erfolgte entsprechend den Kriterien der European Diabetes Policy Group 1998/1999 und der ESC and EASD Guidelines 2007. Definiert als therapeutischer Grenzwert wurde ein LDL/HDL-Quotient < 2. Darüber liegende LDL/HDL-Quotienten sind definitionsgemäß mit einem erhöhtem (< 3), mit einem hohem (3 bis < 4) und > 4 mit sehr hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen behaftet.

Nephrologische Kennziffern

Zur Anwendung kamen Kreatiningrenzwerte für Männer > 110 µmol/l und Frauen > 96 µmol/l. Als pathologisch wurden darüber liegende S-Kreatininwerte definiert. Die Berechnung der Kreatinin-Clearance erfolgte über die verkürzte MDRD-Formel (Formel 2). Hierdurch konnten Datenverluste vermieden werden, da in die Berechnung nur der Kreatininwert und das Alter eingehen. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die MDRD-Formel unzureichend validiert wurde bei Gesunden, bei diabetischen Patienten sowie bei Personen über 70 Jahren. (130) Dennoch gilt sie als präziser als die Cockroft-Gault-Formel. Die Cockroft-Gault-Formel erfordert zur Berechnung zusätzlich das Körpergewicht, das im Follow-up nur unregelmäßig simultan zum Kreatininwert erfasst wurde.

Tabelle 14: Stadieneinteilung der Nierenfunktionsstörung (nach K/DOQI) berechnet als Kreatinin-Clearance/der GFR unter Verwendung der verkürzten MDRD-Formel (131)

GFR (ml/min/1,73 m^2)	Stadium der Nierenschädigung mit	Wünschenswerte Maßnahmen nach K/DOQI in diesem Stadium
≥ 90	normaler oder erhöhter GFR	Beobachtung und regelmäßige Überprüfung der Clearance, genaue Diagnosestellung und Behandlung, auch der Miterkrankungen, Ziel: Risikosenkung bzw. Aufhalten oder Verlangsamung des Fortschreitens
60-89	geringgradiger Funktionsverlust	Zusätzlich: Bestimmung des Fortschreitens
30-59	mittelgradiger Funktionsverlust	Zusätzlich: Bestimmung und Behandlung von Komplikationen (z.B. auch der Anämie)
15-29	schwerer Funktionsverlust	Zusätzlich: Vorbereitung auf die Nierenersatz-Therapie (Dialyse-Verfahren, Transplantation)
< 15	Nierenversagen	Bei Urämie Nierenersatztherapie

Zur Klassifizierung der Nephropathiestadien dienten Kriterien der DDG Praxisleitlinie 2006. Eine Klassifizierung von Nephropathiestadien erfolgte für die Ausgangsdaten, im Follow-up wurde darauf verzichtet.

Tabelle 15: Nephropathiestadien WHO/DDG 2000/2002 (52)

Nephropathiestadien WHO 2000	Albuminausscheidung (mg/l)	Kreatinin-Clearance (ml/min)
Stadium 1a	20 - 200	> 90
Stadium 1b	> 200	> 90
Stadium 2a	> 200	60 – 89
Stadium 2b	> 200	30 – 59
Stadium 2c	abnehmend	15 – 29
Stadium 2d	abnehmend	< 15

Diabetische Retinopathie

Erhoben wurden Befunde der Stadien der diabetischen Retinopathie mit einem Protokoll gemäß Anlage 4. Aufgrund der aktualisierten DDG Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie“ wurden die erfassten Retinopathiebefunde in Anlehnung an die Praxisleitlinie der DDG (2006), (52) bearbeitet. Zur vereinfachenden Auswertung erfolgte unter Zusammenfassung lediglich eine Unterteilung der diabetischen Retinopathie in die Entitäten der nichtproliferativen und der proliferativen Retinopathie.

Tabelle 16: Stadium und klinisches Bild diabetischer Augenerkrankungen [mod. n. DDG-Praxisleitlinie Diabetische Retinopathie und Makulopathie 2006, (52)]

Stadium	Klinisches Bild
Diabetische Retinopathie – nichtproliferativ	
• Mild	Mikroaneurysmen
• Mäßig	Mikroaneurysmen, einzelne intraretinale Blutungen, perlschnurartige Venen
• Schwer	„4-2-1 "-Regel: • 20 Mikroaneurysmen und intraretinale Blutungen in 4 Quadranten; oder • perlschnurartige Venen in 2 Quadranten; oder • intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMA) in 1 Quadranten
Diabetische Retinopathie – proliferativ	
• Papillenproliferation • Papillenferne Proliferation • Präretinale Blutung • Traktionsbedingte Netzhautablösung	
Diabetische Makulopathie	

Zusätzlich erhoben wurden Daten zur Prävalenz der Makulopathie, des Fundus hypertonicus und einer Katarakt. Die Makulopathie wurde qualitativ erfasst. Etiologische Anhaltspunkte für die Makulopathie ergaben sich aus den Begleiterkrankungen diabetische Retinopathie sowie Hypertonie (Fundus hypertonicus). Auf eine Auswertung der Daten zur Prävalenz einer Katarakt wurde verzichtet.

Beim Auftreten pathologischer Augenbefunde wurden die jeweiligen Fälle gesondert ausgewertet. Hierzu erfolgte eine retrospektive Befunderhebung des zu Studienbeginn aktuell vorliegenden Augenarztbefundes über verfügbare Patientenakten. Anhand der dabei gewonnenen Daten waren Unterschiede zwischen aktuellem und initialem Augenbefund herauszuarbeiten.

Berechnungen

Notwendige Berechnungen erfolgten mit nachstehenden Formeln.

Formel 1: Body-Mass-Index

$$BMI\ \left(\frac{kg}{m^2}\right) = \frac{Körpergewicht\ (kg)}{Körpergrösse\ (m^2)}$$

Formel 2: Kreatinin-Clearance verkürzte MDRD-Formel

$$Kreatinin - Clearance\ ((ml/min)/1{,}73\ m^2) = 186 * Serumkreatinin\ (mg/dl)^{\ -1{,}154} * Alter^{-0{,}203}$$

Korrekturfaktor Frauen: * 0,742

Cave: Überschätzung der Clearance bei Patienten mit instabiler Nierenfunktion und/ oder akutem Nierenversagen, sehr adipösen Patienten oder bei Vorliegen von starken Ödemen

Einteilung der Stadien der Kreatinin-Clearance erfolgte nach den Kriterien der DDG Praxisleitlinie (2006) (Tabelle 14).

Umrechnungen

Analyt	Neue Einheit	Faktor	=	Alte Einheit
Cholesterin	mmol/l	x 38,67	=	mg/dl
Triglyzeride	mmol/l	x 87,5	=	mg/dl
Kreatinin	µmol/l	x 1,131x 10^{-2}	=	mg/dl
Glukose	mmol/l	x 18,55	=	mg/dl

DATENAUSWERTUNG

Zur Erfassung der Studienteilnehmer-Daten wurden die Programme Microsoft-Excel, Microsoft Access sowie das Programm Diqual (Aventis) eingesetzt. Die statistischen Berechnungen und graphischen Ergebnisdarstellung erfolgten mithilfe der Computer-programme MYSYSTAT 12 und Simaplot 10 (SYSTAT Software, Inc. Chicago, IL 60606) sowie Microsoft-Excel ™.

Die Ergebnisse wurden in Form von Mittelwerten und Standardabweichungen (SD) bzw. 95 %-Konfidenzintervall (95% KI) dargestellt. Die Angabe des Konfidenzintervalles erfolgt in den Fällen einer Ungleichheit der Stichprobenumfänge. Unter dieses Kriterium fielen insbesondere Vergleiche zwischen den Subkohorten T1Dm und T2Dm sowie Vergleiche zwischen den Geschlechtern der Diabetessubkokorten. (Ein 95%iges Konfidenzintervall entspricht einer 95%igen Sicherheit bzw. einer 5%igen Irrtumswahrscheinlichkeit, dass sich der errechnete Mittelwert im angegebenen Vertrauensbereich befindet.)

Auswerteschema

Jahreswerte: verglichen wurde der jeweilige Jahreswert (t_x) mit dem Ausgangswert (t_0) - (Baseline).

- Der Ein-Jahres-Wert errechnet sich aus dem Datensatz zum Zeitpunkt (t_1) minus verbundenen Ausgangswert(Baseline) (t_0).
- Jahreswerte (t_2) bis (t_4): optionale Daten, die sich aus den gemeldeten aktuellen Patientendaten ergaben. Die Jahreswerte wurden berechnet aus den Daten zum Zeitpunkt (t_x) minus verbundenen Ausgangswert (t_0). Diese Werte können - müssen jedoch nicht mit einem Ein-Jahres-Wert verbunden sein, stellen daher keine sequentiellen Werte dar. Eine Verknüpfung der Jahreswerte (t_1) bis (t_4) ist nicht vorgenommen wurden.

Statistische Methoden

Die Angabe der Ergebnisse erfolgt als Mittelwert mit einer Standardabweichung bzw. Konfidenzintervall. Das jeweilige Konfidenzintervall wird mit einem Vertrauensbereich von 95 % definiert. Als Grenze für eine statistische Signifikanz wurde ein p-Wert von p = 0,05 festgelegt.

Korrelationsanalysen wurden nach Pearson errechnet, falls diese Methode nicht anwendbar war, nach der Methode nach Kendall-Tau. Diese ermöglicht die Berechnung einer Korrelationsmatrix bei nichtlinearen, nicht normalverteilten oder mit starken Ausreißern versehenen Fällen. Im Fall der Ermittlung mittlerer und hoher Korrelations-koeffizienten erfolgte eine lineare Regressionsanalyse.

Tabelle 17: Korrelationskoeffizienten

Korrelationskoeffizient	Interpretation
Bis 0,2	Sehr geringe Korrelation
Bis 0,5	Geringe Korrelation
Bis 0,7	Mittlere Korrelation
Bis 0,9	Hohe Korrelation
Größer 0,9	Sehr hohe Korrelation

Nichtparametrische Testverfahren

Die Überprüfung auf Normalverteilung der Daten erfolgte graphisch (P-P-Normalver-teilungsplot, Q-Q-Normalverteilungsplott) oder mittels Kolmogorow-Smirnov-Test bzw. Shapiro-Wilk-Test. Die Signifikanztests basieren auf einem zweiseitigen asymptotischen Modell unter überwiegenden Einsatz nichtparametrischer Tests.

Nichtparametrische Tests sind unter folgenden Situationen anzuwenden:

- bei kleinen Stichprobenumfang und ungenauer Kenntnis der theoretischen Häufigkeitsverteilung der Daten
- bei nicht intervallskaliertem, sondern ordinalem Skalenniveau.

Über die Vor- und Nachteile nichtparametrischer Tests s.a. Bortz u. Lienert. (34)

Effizienz: Nichtparametrische Tests haben nur eine etwa 95%ige Effizienz gegenüber entsprechenden parametrischen Tests (z.B. t-Test nach Student)

- Robustheit: nichtparametrische Tests sind sehr robust gegen Ausreißer und unempfindlich gegen Verletzung der Normalverteilung der Messwerte
- Stichprobenumfang: wenn der Stichprobenumfang sehr klein ist, etwa n = 10, sind Verletzungen parametrischer Verteilungsannahmen nur schwer zu entdecken, es bieten sich hier sinnvollerweise nichtparametrische Tests an

Zur Signifikanztestung dienten in der vorliegenden Untersuchung der Kolmogorow-Smirnow-Z-Test und Kruskal-Wallis-H-Test bei unverbundenen Stichproben sowie Wilcoxon- und Friedmann-Test bei verbundenen Stichproben.

Varianztest

Bedarfsweise erfolgten Varianztests unter Einsatz des F-Tests. Getestet werden in diesem statistischen Test die Varianzen zweier Stichproben. Die Nullhypothese lautete: Die Stichproben entstammen der gleichen Grundgesamtheit. Es gilt ist $F_{\text{Prüfgröße}} > F_{\text{kritisch}}$ wird die Nullhypothese auf dem Signifikanzniveau α abgelehnt. Als Signifikanzniveau wurde ein $\alpha = 0{,}05$ vorgegeben.

Externe Validität

Der Forderung nach einer möglichst hohen externen Validität einer Studie, d.h. der Verallgemeinbarkeit der Studienergebnisse über die untersuchte Studienpopulation, ist zu entsprechen. Eine wesentliche Einschränkung der Verallgemeinbarkeit der Studienergebnisse kann durch den Umfang der Patientenselektion hervorgerufen werden. Die Patientenselektion ist reguliert durch die erstbehandelnde Einrichtung, dem Einverständnis der Patienten, medizinischen Ein- und Ausschlusskriterien sowie von kooperationswilligen Hausärzten. Holle und Pritsch (96) spezifizieren zudem die studienbedingte Datenerhebung und die Patientenselektion als wesentliche, die externe Validität beeinträchtigende Faktoren.

Missing Data - Stratifizierung

In die statistischen Auswertung wurden alle verfügbaren Daten einbezogen, sofern sie den Kriterien der Jahresklassifizierung (Jahreswert ± 3 Monate) entsprachen. Aufgrund teilweise inkompletter Befundmeldung wurden fehlenden Parameter als missing data behandelt und im Sinne einer per-Protokoll-Analyse ausgewertet. Daraus resultierten bei Analysen einzelner Parameter zum Teil unterschiedliche Stichprobengrößen. Deutlich wurde dieser Effekt vor allem in der Mehrjahresauswertung, da hier der jeweils aktuellste Befund erhoben wurde. Dieser besaß aufgrund differierender Studieneingangszeiten unterschiedlich lange Beobachtungszeiten. Um in diesen Fällen vergleichbare Ergebnisse zu erzielen, erfolgte eine Homogenisierung der Jahreswerte über eine Stratifizierung in Subkohorten t_1 bis t_4. Als Stratifizierungsvariable diente die Behandlungsdauer in Jahren (t_x). Hierdurch waren kohärente Analysen zu Ausgangswert (Baseline) und Jahreswert (Follow-up) möglich, die Zielgrößen stellten sich klarer dar.

ERGEBNISSE

AUSGANGSBEFUNDE

KÖRPERGEWICHT

Das Körpergewicht wurde in kg erfasst und ein Body-Mass-Index berechnet.

Tabelle 18: Ausgangsköpergewicht (Baseline) der T1Dm-Subkohorte (inklusive der Drop-out-Patienten)

Körpergewicht	Frauen (T1Dm)		Männer (T1Dm)		KG-Differenz	p-Wert *)
	Mittelwert (95% KI)	Anzahl (%)	Mittelwert (95% KI)	Anzahl (%)	(Frauen – Männer) Δ kg (%)	
Körpergewicht (kg)	68,4 (64,6; 72,2)	51 (96,2)	78,9 (76,0; 81,9)	80 (100,0)	- 10,5 (15,4)	< 0,001
Body-Mass-Index (kg/m^2)	24,96 (23,7; 26,3)	51 (96,2)	25,11 (24,1; 26,1)	80 (100,0)	- 0,15 (6,0)	0,835
Werte fehlend (% von absolut)		2 (3,8)		0 (0)		
Subkohorte absolut (%)		53 (100,0)		80 (100,0)		

*) Kolmogorow-Smirnov-Z-Test asymptotische Signifikanz (2-seitig)

Tabelle 19: Klassifizierung des Köpergewichts der T1Dm-Patienten (Baseline) nach WHO-Kriterien (inklusive Drop-out-Patienten).

Gewichtsklassen (BMI)	Frauen (T1Dm)		Männer (T1Dm)	
	Anteil (%)	Anzahl (n)	Anteil (%)	Anzahl (n)
Untergewicht	7,5	4	3,7	3
Normalgewicht	45,3	24	40,0	32
Übergewicht – Präadipositas	24,5	13	42,5	34
Adipositas Grad I	17,0	9	12,5	10
Adipositas Grad II	1,9	1	0,0	0
Adipositas Grad III	0,0	0	1,3	1
keine Werte	3,8	2	0,0	0
Subkohorte absolut	*100,0*	*53*	*100,0*	*80*

Initial betrug das mittlere Körpergewicht der T1Dm-Patienten 68,5 kg (95 % KI: 64,6; 72,2) (Frauen) und 78,9 kg (95 % KI: 76,0; 81,9) Männer. Auffällig war der höhere Anteil übergewichtiger Männer im Vergleich zur Frauengruppe. Nach BMI stratifiziert lag das Körpergewicht bei 45,3 % der Frauen bzw. 40,0 % der Männer im Normalbereich. Übergewichtig (BMI ≥ 25 < 30 kg/m^2) waren 24,5 % (Frauen) und 42,5 % (Männer) der Patienten. Eine Adipositas (BMI ≥ 30) präsentierten 18,9 % und 13,8 % der T1-Diabetiker. Unter Betrachtung des BMI relativiert sich der Gewichtsunterschied und verliert sich in einer nicht signifikanten und klinisch unbedeutenden Differenz von 6 % (Δ = - 0,15 kg/m^2), des im Übergangsbereichs zur Präadipositas stehenden mittleren BMI beider Geschlechter (Frauen BMI = 24,96 kg/m^2, Männer 25,11 kg/m^2, n.s).

Tabelle 20: Ausgangsköpergewicht (Baseline) der T2Dm-Subkohorte (inklusive Drop-out-Patienten)

Körpergewicht	Frauen (T2Dm)		Männer (T2Dm)		KG-Differenz	p-Wert *)
	Mittelwert (95% KI)	Anzahl (%)	Mittelwert (95% KI)	Anzahl (%)	(Frauen – Männer) Δ kg (%)	
Körpergewicht (kg)	85,3 (83,1; 87,5)	319 (95,2)	94,6 (92,4; 96,7)	373 (97,9)	- 9,3 (10,9)	< 0,001
Body-Mass-Index (kg/m^2)	32,58 (31,8; 33,4)	319 (95,2)	30,77 (30,1; 31,4)	373 (97,9)	1,81 (5,6)	0,001
Werte fehlend (% von absolut)		16 (4,8)		8 (2,1)		
Subkohorte absolut (%)		335 (100,0)		381 (100,0)		

*) Kolmogorow-Smirnov-Z-Test asymptotische Signifikanz (2-seitig)

Tabelle 21: Klassifizierung des Köpergewichts der T2Dm-Patienten (Baseline) nach WHO-Kriterien (inklusive Drop-out-Patienten).

Gewichtsklassen (BMI)	Frauen (T2Dm)		Männer (T2Dm)	
	Anteil (%)	Anzahl (n)	Anteil (%)	Anzahl (n)
Untergewicht	0,0	0	0,3	1
Normalgewicht	10,1	34	10,5	40
Übergewicht – Präadipositas	26,3	88	35,2	134
Adipositas Grad I	26,3	88	30,2	115
Adipositas Grad II	16,7	56	14,4	55
Adipositas Grad III	15,8	53	7,3	28
keine Werte	4,8	16	2,1	8
Subkohorte absolut	*100,0*	335	100,0	381

Das mittlere Ausgangskörpergewicht in der T2Dm-Subkohorte betrug bei Männern 94,6 (95% KI 92,4; 96,7) kg und bei Frauen 85,3 (95 % KI: 83,1; 87,5) kg. Der Unterschied von 9,3 kg zwischen Männern und Frauen war hochsignifikant ($p < 0,001$). Geschlechts-spezifische Differenzen der BMI-Klassen ließen sich nicht feststellen. Etwa 90 % der Patienten der Subkohorte T2Dm waren übergewichtig bis adipös. Ein höchst signifikanter ($p = 0,001$) Unterschied von 5,6 % (Frauen vs. Männer) fand sich beim mittleren BMI mit einer absoluten Differenz von 1,81 kg/m^2. Unabhängig davon waren beide Untergruppen anhand des mittleren BMI in der Kategorie Adipositas Grad I n. WHO 2000 einzustufen.

Unterschiede im Körpergewicht der T1Dm/T2Dm-Subkohorten waren höchst signifikant ($p < 0,001$) mit einer Differenz des Body-Mass-Indexes von – 25,9 % (6,5 kg/m^2) und des Körpergewichtes von 20,0 % (- 15,5 kg) zugunsten der T1Dm-Subkohorte (Tabelle 22). 130 Patienten (15,8 %) der Gesamtpopulation waren normalgewichtig, 685 Patienten (82,2 %) übergewichtig bzw. adipös und acht Patienten (1,0 %) untergewichtig (T1Dm-Patienten). Aufgrund fehlender Daten war bei 26 Patienten kein BMI zu ermitteln.

Tabelle 22: Ausgangsköpergewicht und BMI (Baseline) im Vergleich der Diabetestypen (inklusive der Drop-out-Patienten)

Körpergewicht	T1Dm		T2DM		KG-Differenz	p-Wert *)
	Mittelwert (95% KI)	Anzahl (%)	Mittelwert (95% KI)	Anzahl (%)	(Frauen – Männer) Δ (%)	
Körpergewicht (kg)	74,8 (72,3; 77,3)	131 (98,5)	90,3 (88,7; 91,9)	692 (96,6)	-15,5 (20,0)	< 0,001
Body-Mass-Index (kg/m^2)	25,10 (24,3; 25,8)	131 (98,5)	31,6 (31,1; 32,1)	692 (96,6)	-6,5 (25,9)	< 0,001
Werte fehlend (% von absolut)		2 (1,5)		24 (3,4)		
Subkohorte absolut (%)		133 (100,0)		716 (100,0)		

*) Kolmogorow-Smirnov-Z-Test asymptotische Signifikanz (2-seitig)

HbA1c-WERT

Tabelle 23: Ausgangs-HbA1c-Werte (Baseline) der T1Dm-Subkohorte (inklusive der Drop-out-Patienten)

HbA1c-Wert	Frauen (T1Dm)		Männer (T1Dm)		HbA1c-Differenz	p-Wert *)
	Mittelwert (95% KI)	Anzahl (%)	Mittelwert (95% KI)	Anzahl (%)	(Frauen – Männer) Δ HbA1c (%)	
$HbA1_c$ (t_0) (%)	9,26 (8,49; 10,04)	50 (94,3)	8,87 (8,34; 9,40)	80 (100,0)	+ 0,39 (4,2)	0,668
Werte fehlend (% von absolut)		3 (5,7)		0 (0)		
Subkohorte absolut (%)		53 (100,0)		80 (100,0)		

*) Kolmogorow-Smirnov-Z-Test asymptotische Signifikanz (2-seitig)

Tabelle 24: Klassifizierung $HbA1_c$-Wertes der T1Dm-Patienten (Baseline) nach DDG-Kriterien (inklusive Drop-out-Patienten).

	Frauen (T1Dm)		Männer (T1Dm)	
Stoffwechseleinstellung DDG-Kriterien Anteil (%)	Anteil (%)	Anzahl (n)	Anteil (%)	Anzahl (n)
$HbA1_c$-Wert ≤ 6,5 (%)	14,0	7	18,75	15
$HbA1_c$-Wert < 7,0 (%)	16,0	8	8,75	7
$HbA1_c$-Wert ≥ 7,0 (%)	70,0	35	72,5	58
Gesamt (% von gesamt)	*100,0*	*50*	*100,0*	*80*
Werte fehlend (% von absolut)	5,7	3	0	0
Subkohorte absolut (%)	100,0	53	100,0	80

Die initialen HbA1c-Werte der T1Dm-Subkohorte betrugen 9,26 % (95 % KI: 8,49; 10,04) (Frauen) und 8,87 % (95 % KI: 8,34; 9,40) (Männer). Zwischen den Eingangs-HbA1c-Werten der Patienten der T1Dm-Subkohorte waren geschlechtsspezifisch keine signifikanten Unterschiede (Δ = 0,39 %, p = 0,668) nachweisbar. Die ermittelten HbA1c-Werte lagen deutlich oberhalb von 7 % $HbA1_c$.

Dazu korrespondierend hatten 14 % (Frauen) bzw. 18,75 % (Männer) einen HbA1c-Wert ≤ 6,5 %. Die Quote der Diabetiker mit einem Hba1c-Wert > 7 % war mit 70,0 % (Frauen) und 72,5 % (Männer) bei beiden Geschlechtern vergleichbar.

Tabelle 25: Ausgangs-HbA1c-Werte (Baseline) der T2Dm-Subkohorte (inklusive Drop-out-Patienten)

HbA1c-Wert	Frauen (T2Dm)		Männer (T2Dm)		HbA1c-Differenz	p-Wert *)
	Mittelwert (95% KI)	Anzahl (%)	Mittelwert (95% KI)	Anzahl (%)	(Frauen – Männer) Δ (%)	
HbA1c (t_0) (%)	9,08 (8,81; 9,36)	328 (97,9)	8,89 (8,66; 9,12)	371 97,4)	+ 0,19 (2,1)	0,417
Werte fehlend (% von absolut)		7 (2,1)		10 (2,6)		
Subkohorte absolut (%)		335 (100,0)		381 (100,0)		

*) Kolmogorow-Smirnov-Z-Test asymptotische Signifikanz (2-seitig)

Tabelle 26: Klassifizierung HbA1c-Wertes der T2Dm-Patienten (Baseline) nach DDG-Kriterien (inklusive Drop-out-Patienten).

	Frauen (T2Dm)		Männer (T2Dm)	
Stoffwechseleinstellung DDG-Kriterien Anteil (%)	Anteil (%)	Anzahl (n)	Anteil (%)	Anzahl (n)
HbA1c-Wert ≤ 6,5 (%)	10,1	33	9,7	36
HbA1c-Wert < 7,0 (%)	7,6	25	12,4	46
HbA1c-Wert ≥ 7,0 (%)	82,3	270	77,9	289
Gesamt (% von gesamt)	*100,0*	*328*	*100,0*	*371*
Werte fehlend (% von absolut)	2,1	7	2,6	10
Subkohorte absolut (%)	100,0	*335*	100,0	381

Die ermittelten initialen $HbA1_c$-Werte lagen im Mittel mit 9,08 % (95 % KI: 8,81; 9,36) (Frauen) und 8,89 % (95% KI 8,66; 9,12) (Männer) deutlich außerhalb der DDG-Zielwerte. In der T2Dm-Subkohorte existierte kein geschlechtsspezifischer signifikanter Unterschied beim Eingangs-$HbA1_c$-Wert. Der therapeutisch anzustrebende HbA1c-Zielwert ≤ 6,5 % war von 10,1 % (Frauen) bzw. 9,7 % (Männer) erreicht worden. Hingegen war bei rund 80 % der Patienten ein HbA1c-Wert ≥ 7,0 % zu verzeichnen. Die Differenzen der Ausgangs-$HbA1_c$-Werte (Δ = 0,04 % $HbA1_c$) zwischen den Subkohorten T1Dm (HbA1c-Wert = 9,02 %; (95 % KI: 8,58; 9,46) vs. T2Dm beim (HbA1c-Wert = 8,98 % (95 % KI: 8,80; 9,16) waren nicht signifikant (p = 0,448).

Tabelle 27: Ausgangs-HbA1c-Werte (Baseline) im Vergleich der Diabetestypen (inklusive Drop-out-Patienten)

HbA1c-Wert	T1Dm		T2Dm		HbA1$_c$-Differenz	p-Wert *)
	Mittelwert (95% KI)	Anzahl (%)	Mittelwert (95% KI)	Anzahl (%)	(T1Dm- T2Dm) Δ % HbA1$_c$ (%)	
HbA1c (t_0) (%)	9,02 (8,58; 9,46)	130 (97,8)	8,98 (8,80; 9,16)	699 (97,6)	+ 0,04 (0,44)	0,093
Werte fehlend (% von absolut)		3 (2,2)		17 (2,4)		
Subkohorte absolut (%)		*133 (100,0)*		*716 (100,0)*		

*) Kolmogorow-Smirnov-Z-Test asymptotische Signifikanz (2-seitig)

Zur differenzierten Darstellung der HbA1c-Werte diente eine Klassifizierung der HbA1c-Werte in Anlehnung an die DDG-Praxisleitlinie (Abbildung 2), Daten in Tabelle 24 und Tabelle 26. Von 829 erfassten initialen HbA1c-Basiswerten mussten 652 anhand der DDG-Kriterien als ungenügend eingestellt, d.h. mit einem HbA1c-Wert > 7,0 % klassifiziert werden, entsprechend einem Anteil von 78,65 %.

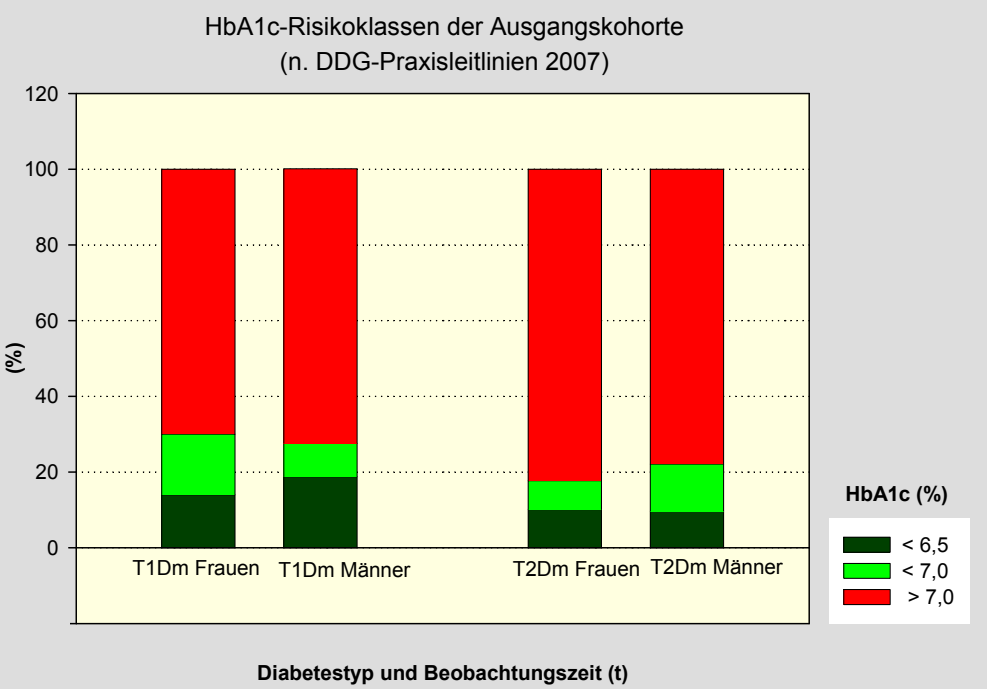

Abbildung 2 Klassifizierung der Ausgangs-HbA1c-Werte der Patienten der Ausgangskohorte (incl. Drop-out-Patienten)

Wilcoxon-Test: n.s. zwischen den Geschlechtern des jeweiligen Diabetestyps, signifikante Unterschiede zwischen den Diabetestypen (p = 0,022)

Signifikante Unterschiede der Verteilung der HbA1c-Klassifikationen existierten zwischen den Diabetestypen. Die Verteilung HbA1c-Kategorien zwischen den Geschlechtern innerhalb der einzelnen Diabetestypen ist relativ homogen. Normalwerte (HbA1c < 6,5 %) des HbA1c finden sich bei Männern 18 % (T1Dm) vs. 9 % (T2Dm) und Frauen 14 % (T1Dm) vs. 10 % (T2Dm).

ANTIDIABETIKA – AUSGANGSBEFUND

Die Medikamentenanamnese zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studienkohorte bot ein heterogenes Bild der antidiabetischen Therapie. Im T1Dm-Subkollektiv existierten 27 verschiedene Insulintherapieschemata, die an 107 Patienten zum Einsatz kamen (Anlage 11, Tabelle 90). Im T2Dm-Kollektiv wurden 435 Patienten 58 verschiedenen Insulintherapieschemata unterzogen (Anlage 11, Tabelle 91). 169 Typ-2-Diabetiker wurden ausschließlich mit oralen Antidiabetika behandelt. Diese orale Therapie bestand aus 73 Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen (Tabelle 28). Davon entfielen 57 % auf Metformin und Metforminkombinationen, 23 % auf die Substanzgruppe der Glinide und Kombinationen (ohne Metformin und Glibenclamid), 13,7% Glibenclamid ohne Metformin (α-Glukosidasehemmer und Glitazone), 4 % auf α-Glukosidasehemmer (Monotherapie) und 1,4 % Kombinatiostherapie mit einem Glitazon. Keine Angaben zur Medikation gab es von 26 Patienten (T1Dm) und 112 Patienten (T2Dm).

Tabelle 28: Insulin-Medikation der Ausgangskohorte Eingangswerte (inklusive Drop-out-Patienten)

Antiglykämische Medikation	T1Dm-Subkohorte	T2Dm-Subkohorte
Insuline	**Anzahl n (%)**	**Anzahl n (%)**
Anzahl der Insulinkombinationen/Einzelinsuline/	27	58/
davon Kombination mit OAD		44
Anzahl der OAD ohne Insuline	1	73
Anzahl behandelte Patienten gesamt /	107(80,45)	435 (60,8)/
Insuline/ davon Kombination mit OAD		391 (54,6)/44 (6,1)
Anzahl behandelte Patienten gesamt OAD	.	169 (23,6)
Ohne Angaben	26 (19,55)	112 (15,6)
Subkohorte gesamt	133 (100,0)	716 (100,0)

Nach stationärer Einstellung auf eine adäquate Insulintherapie wurde das antidiabetische Therapiespektrum deutlich gestrafft. Ausgehend von 27 bzw. 58 (T1Dm/ T2Dm) reduzierte sich die Anzahl der zur antidiabetischen Therapie eingesetzten Medikamentenkombinationen auf 9 bzw. 13 (T1Dm/T2Dm) vgl. Tabelle 29.

Tabelle 29: Arzneimittelanamnese - Antidiabetika nach klinischer Einstellung (Baseline)

Diabetestyp	Anzahl-Nr.	Insulin 1	Insulin 2	Insulin 3/OAD	Anzahl Patienten (n)	(%)
Typ-1	1	Lantus	Humalog	Semilente	1	0,8
	2	Lantus	Actrapid		4	3,0
	3	Lantus	Humalog		73	54,9
	4	Lantus	Huminsulin Profil 3		1	0,8
	5	Lantus	Insuman rapid		7	5,3
	6	Lantus	Normalinsulin		1	0,8
	7	Lantus	Novo Rapid		44	33,1
Gesamt Insulin	7				131	98,5
	2	Lantus	Semilente/Humalog	OAD	2	1,5
gesamt Insulin + OAD	2				2	1,5
gesamt					133	100,0
fehlend					0	0,0
Gesamt Kohorte					133	100,0
Typ-2	1	Lantus			1	0,1
	2	Lantus	Actrapid		153	21,4
	4	Lantus	Berlinsulin normal		4	0,6
	5	Lantus	Humalog		249	34,8
	6	Lantus	Humalog	Semilente	1	0,1
	7	Lantus	Huminsulin		1	0,1
	8	Lantus	Insuman rapid		32	4,5
	9	Lantus	Novo Rapid		161	22,5
Gesamt Insulin	9				602	84,1
Typ-2	1	Lantus	Novo Rapid	OAD	26	3,6
	2	Lantus	Humalog	OAD	47	6,6
	2	Lantus	Actrapid	OAD	35	4,9
	4	Lantus	Insuman rapid	OAD	5	0,7
gesamt Insulin + OAD	4				113	15,8
gesamt					715	99,9
fehlend					1	0,1
Gesamt Kohorte					716	100,0

LIPIDE

Tabelle 30: Serumlipid-werte (Baseline) der T1Dm-Subkohorte (inklusive Drop-out-Patienten)

Lipidwerte	Frauen (T1Dm)		Männer (T1Dm)		Differenz	p-Wert *)
	Mittelwert (95% KI)	Anzahl (%)	Mittelwert (95% KI)	Anzahl (%)	(Frauen – Männer) Δ mmol/l (%)	
Triglyzeride (mmol/l)	1,50 (1,34; 1,87)	52 (98,1)	1,41 (1,14; 1,69)	80 (100,0)	+ 0,09 (6,0)	0,774
LDL-Cholesterin (mmol/l)	3,63 (3,34; 3,92)	52 (98,1)	3,4 (3,14; 3,65)	80 (100,0)	+ 0,23 (6,3)	0,548
HDL-Cholesterin (mmol/l)	1,44 (1,31; 1,58)	52 (98,1)	1,23 (1,14; 1,32)	80 (100,0)	+ 0,21 (14,6)	0,031
Cholesterin gesamt (mmol/l)	5,67 (5,3; 6,03)	52 (98,1)	5,23 (4,96; 5,51)	80 (100,0)	+ 0,54 (9,5)	0,096
Werte fehlend (% von absolut)		1 (1,9)		0 (0)		
Subkohorte absolut (%)		*53 (100,0)*		*80 (100,0)*		

*) Kolmogorow-Smirnov-Z-Test asymptotische Signifikanz (2-seitig)

Die basalen Werte der Lipidfraktionen der Patienten der Subkohorte (T1Dm) lassen bei den Frauen durchweg höhere Werte erkennen. Deutliche und signifikante geschlechts-spezifische Unterschiede bestanden beim HDL-Cholesterinwert + 14,6 % (Frauen, p = 0,031). Geschlechtspezifische Differenzen innerhalb anderer Lipidfraktionen waren ebenfalls nachweisbar, erreichten allerdings kein signifikantes Niveau. Im Normbereich lagen die gemittelten Werte der HDL-Cholesterin- und der Triglyzeridfraktion. Pathologisch erhöht waren die LDL- und Gesamtcholesterinwerte.

Tabelle 31: Serumlipid-Werte (Baseline) der T2Dm-Subkohorte (inklusive Drop-out-Patienten)

Lipidwerte	Frauen (T2Dm)		Männer (T2Dm)		Differenz	p-Wert *)
	Mittelwert (95% KI)	Anzahl (%)	Mittelwert (95% KI)	Anzahl (%)	(Frauen- Männer) Δ mmol/l (%)	
Triglyzeride (mmol/l)	2,28 (2,14; 2,43)	324 (96,7)	2,38 (2,12; 2,64)	371 (97,4)	- 0,10 (4,4)	0,113
LDL-Cholesterin (mmol/l)	3,88 (3,73; 4,03)	313 (93,4)	3,56 (3,42; 3,7)	360 (94,5)	+ 0,32 (8,2)	0,003
HDL-Cholesterin (mmol/l)	1,01 (0,97; 1,05)	325 (97,0)	0,98 (0,94; 1,01)	372 (97,6)	+ 0,03 (3,0)	0,024
Cholesterin gesamt (mmol/l)	5,84 (5,68; 5,99)	327 (97,6)	5,54 (5,38; 5,71)	370 (97,1)	+ 0,30 (5,1)	0,006
Werte fehlend (% von absolut)		variabel		variabel		
Subkohorte absolut (%)		*335 (100,0)*		*381 (100,0)*		

*) Kolmogorow-Smirnov-Z-Test asymptotische Signifikanz (2-seitig)

In der T2Dm-Subkohorte waren geschlechtsspezifische Differenzen einzelner Blutlipidwerte zu registrieren. Signifikant höher waren in der Männergruppe die Werte des LDL-Cholesterins (Δ = 8,2 %), HDL-Cholesterins (Δ = 3,0 %) und Gesamtcholesterin (Δ = 5,1 %). Die gemittelten Lipoproteinwerte der T2Dm-Patienten lagen deutlich über bzw. gering unter (HDL-Cholesterin) den geforderten Grenzwerten.

Auch in der T1Dm-Subkohorte waren erhöhte Lipoproteinwerte beim LDL- und Gesamcholesterin festzustellen. Lediglich die Triglyzerid- und HDL-Cholesterinwerte lagen im Normbereich. Die LDL-Cholesterinwerte überschritten in beiden Kohorten mit Werten von 3,49 mmol/l (95 % KI: 3,30; 3,68, T1Dm-Kohorte) und 3,71mmol/l (95 % KI: 36,1; 3,81, T2Dm-Kohorte) den LDL-Cholesterinzielwert (< 2,6 mmol/l) deutlich. Analog überstiegen in beiden Untersuchungsgruppen die Gesamtcholesterinwerte den Grenzwert von 5,16 mmol/l, vgl. a. Tabelle 32.

Tabelle 32: Serumlipid-Werte der Ausgangskohorte (Baseline) im Vergleich der Diabetestypen (inklusive Drop-out-Patienten)

Lipidwerte	T1Dm		T2Dm		Differenz	p-Wert *)
	Mittelwert (95% KI)	Anzahl (%)	Mittelwert (95% KI)	Anzahl (%)	(T1Dm – T2Dm) Δ mmol/l (%)	
Triglyzeride (mmol/l)	1,45 (1,23; 1,66)	132 (99,25)	2,33 (2,18; 2,49)	695 (97,1)	- 0,88 (60,7)	< 0,001
LDL-Cholesterin (mmol/l)	3,49 (3,30; 3,68)	132 (99,25)	3,71 (3,61; 3,81)	673 (94,0)	- 0,22 (6,3)	0,138
HDL-Cholesterin (mmol/l)	1,31 (1,24; 1,39)	132 (99,25)	0,99 (0,97; 1,02)	697 (97,3)	+ 0,32 (24,4)	< 0,001
Cholesterin gesamt (mmol/l)	5,40 (5,18; 5,62)	132 (99,25)	5,68 (5,56; 5,80)	697 (97,3)	- 0,28 (5,2)	0,101
Werte fehlend (% von absolut)		1 (0,75)		variabel		
Subkohorte absolut (%)		*133 (100,0)*		*716 (100,0)*		

*) Kolmogorow-Smirnov-Z-Test asymptotische Signifikanz (2-seitig)

Die Unterschiede der einzelnen Lipoproteinfraktionen zwischen den Subkohorten der T1Dm- und T2Dm-Patienten waren signifikant bis hochsignifikant bei den Parametern Triglyzerid und HDL-Cholesterin (Tabelle 32). Die größten Unterschiede bestanden innerhalb der Fraktionen der Triglyzeride mit 0,88 mmol/l (Δ = 60,7 %) zuungunsten der T2Dm-Patienten. Mit diesem Resultat waren auch pathologische Triglyzeridwerte in der T2Dm-Subkohorte zu bestätigen. Beim Parameter HDL-Cholesterin betrug die Differenz + 0,32 mmol/l (Δ = 24,4 %), zugunsten der Typ-1-Diabetiker. Diesen Patienten hatten einen HDL-Cholesterinmittelwert von 1,31 mmol/l (95 % KI 1,24; 1,39). Demgegenüber sind die Unterschiede in den Fraktionen des LDL- und Gesamtcholesterins eher moderat (Δ = 6,3 % bzw. 5,2 %) und nicht signifikant verschieden.

RISIKOKLASSIFIZIERUNG – DYSLIPIDÄMIE

Tabelle 33: Dyslipidämieklassen der Ausgangskohorte (inclusive der drop-out-Patienten) n. NCEP und ESC and EASD Guidelines 2007 (187)

Lipidwerte		T1Dm		T2Dm	
		Frauen Anzahl n (%)	Männer Anzahl n (%)	Frauen Anzahl n (%)	Männer Anzahl n (%)
HDL-Cholesterin	< 1,03 mmol/l	.	19 (23,8)	.	235 (63,2)
	< 1,2 mmol/l	18 (34,6)	.	240 (73,8)	.
	≥ 1,03 mmol/l	.	61 (76,2)	.	137 (36,8)
	≥ 1,2 mmol/l	34 (65,4)	.	85 (26,2)	.
HDL-Cholesterin gesamt		52 (100,0)	80 (100,0)	325 (100,0)	372 (100,0)
HDL-Cholesterin fehlend von absolut		1 (1,9)	0 (0)	10 (3,1)	9 (2,4)
Subkohorte absolut		53 (100,0)	80 (100,0)	335 (100,0)	381 (100,0)
LDL-Cholesterin < 2,6 mmol/l		10 (19,2)	19 (23,8)	58 (18,5)	87 (24,2)
LDL-Cholesterin ≥ 2,6 mmol/l		42 (80,8)	61 (76,2)	255 (81,5)	273 (75,8)
LDL-Cholesterin gesamt		52 (100,0)	80 (100,0)	313 (100,0)	360 (100,0)
LDL-Cholesterin fehlend von absolut		1 (1,9)	0 (0)	22 (6,6)	21 (5,5)
Subkohorte absolut		53 (100,0)	80 (100,0)	335 (100,0)	381 (100,0)
LDL/HDL-Quotient < 2		16 (30,8)	17 (21,2)	24 (7,7)	34 (9,4)
LDL/HDL-Quotient 2 bis < 3		18 (34,6)	26 (32,5)	66 (21,1)	88 (24,4)
LDL/HDL-Quotient 3 bis < 4		8 (15,4)	19 (23,8)	80 (25,6)	88 (24,4)
LDL/HDL-Quotient ≥ 4		10 (19,2)	18 (22,5)	143 (45,7)	150 (41,8)
LDL/HDL-Quotient gesamt		52 (100,0)	80 (100,0)	313 (100,0)	360 (100,0)
LDL/HDL-Quotient fehlend von absolut		1 (1,9)	0 (0)	22 (6,6)	21 (5,5)
Subkohorte absolut		53 (100,0)	80 (100,0)	335 (100,0)	381 (100,0)
Cholesterin gesamt < 4,5 mmol/l		10 (19,2)	20 (25,0)	57 (17,4)	87 (23,5)
Cholesterin gesamt > 4,5 mmol/l		42 (80,8)	60 (75,0)	270 (82,6)	283 (76,5)
Cholesterin-gesamt gesamt		52 (100,0)	80 (100,0)	327 (100,0)	370 (100,0)
Cholesterin gesamt fehlend von absolut		1 (1,9)	0 (0)	8 (2,4)	11 (2,9)
Subkohorte absolut		53 (100,0)	80 (100,0)	335 (100,0)	381 (100,0)
Triglyzeride > 1,7 mmol/l		15 (28,8)	18 (22,5)	198 (61,1)	196 (52,8)
Triglyzeride ≤1,7 mmol/l		37 (71,2)	62 (77,5)	126 (38,9)	175 (47,2)
Triglyzeride gesamt		52 (100,0)	80 (100,0)	324 (100,0)	371 (100,0)
Triglyzeride fehlend von absolut		1 (1,9)	0 (0)	11 (3,3)	10 (2,6)
Subkohorte absolut		53 (100,0)	80 (100,0)	335 (100,0)	381 (100,0)

Innerhalb der HDL-Cholesterinwerte existierten klare Differenzen zwischen den Diabetestypen. Pathologisch erniedrigte HDL-Cholesterinwerte dominierten die Subkohorte der T2Dm-Patienten mit Anteilen von 73,8 % (Frauen) und 63,2 % (Männer). Im Gegensatz dazu hatten 34,6 %/23,8 % (Frauen/Männer) der Patienten der T1Dm-Kohorte HDL-C-Werte die unterhalb der geschlechtsnormierten Zielwerte lagen.

Eine Geschlechtsprävalenz pathologisch erniedrigter HDL-Cholesterinwerte ergab sich zu Lasten der Frauen beider Kohorten, deren Anteil etwa 10 % höher war. Mit vergleichbar hohen Quoten präsentierten sich pathologische LDL-Cholesterinwerte in beiden Subkohorten (T1Dm und T2Dm). Diese erreichten Werte von 80,8/81,5 % bei den Frauen und 76,2/75,8 % bei den Männern, jeweils T1Dm/T2Dm. Männer beider Kohorten hatten eine etwas niedrigere Prävalenz pathologischer LDL/HDL-Quotienten. Ein LDL/HDL-Quotient < 2 wurde von T1Dm Patienten mit einer Quote von 31 % (Frauen) bzw. 21 % (Männer) erreicht. Typ-2-Patienten erreichten dieses Ziel zu 8 % (Frauen) und 9 % (Männer). Insgesamt war somit der Anteil risikobehafteter Lipoproteinkonstellationen bei den Frauen beider Diabetestypen höher.

ANTILPÄMIKA – AUSGANGSBEFUND

Die Medikamentenanamnese lipidsenkender Medikation der Patienten der Ausgangskohorte erbrachte in der Subkohorte der T1Dm-Patiente eine Quote von 4,5 %. Deutlich höher war der Anteil von Patienten der T2Dm-Subkohorte die unter einer antilipämischen Therapie standen. Dieser lag bei 13,8 %. Insgesamt kamen 4 (T1Dm) bzw. 7 (T2Dm) unterschiedliche Wirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen zu Anwendung.

Atorvastatin und Simvastatin waren in beiden Subkohorten die am häufigsten verwendeten Wirkstoffe mit einem Anteil von 1,5 % (T1Dm) und 5,2/5,7 % (T2Dm). Fibrate belegten in der T2Dm-Subkohorte in der Anwendungshäufigkeit den dritten Rang, während sie bei Typ-1-Diabetikern keine Rolle spielten.

Tabelle 34: Antilipämische Medikation der Ausgangskohorte (inklusive Drop-out-Patienten)

Diabetestyp	Anzahl-Nr.	Lipidsenker 1	Lipidsenker 2	Anzahl Patienten (n)	% (%)
Typ-1	1	Atorvastatin		2	1,5
	2	Cerivastatin		1	0,8
	3	Fenofibrat		1	0,8
	4	Simvastatin		2	1,5
Gesamt Antilipämika	4			6	4,5
keine Angaben/ohne Medikation				127	95,5
Gesamt Kohorte				133	100,0
Typ-2	1	Atorvastatin		37	5,2
	2	Atorvastatin	Fenofibrat	2	0,3
	3	Bezafibrat		1	0,1
	4	Cerivastatin		2	0,3
	5	Fenofibrat		15	2,1
	6	Lovastatin		1	0,1
	7	Simvastatin		41	5,7
Gesamt Antilipämika	7			99	13,8
keine Angaben/ohne Medikation				617	86,2
Gesamt Kohorte				716	100,0

BLUTDRUCK

Die gemittelten basalen Blutdruckwerte (Tabelle 35) der T1Dm-Subkohorte lagen bei rund 127/78 mmHg (Frauen) und 136/80mmHg (Männer). Signifikante Unterschiede beim systolischen Blutdruck (Δ = -9,5 mmHg) und bei diastolischen Blutdruckwerten (Δ = -2,6 mmHg) ergaben sich zwischen den Geschlechtern der T1Dm-Subkohorte nicht.

Tabelle 35: Ausgangsblutdruckwerte (Baseline) der T1Dm-Ausgangskohorte (inklusive Drop-out-Patienten)

Blutdruck	Frauen (T1Dm)		Männer (T1Dm)		Differenz	p-Wert *)
	Mittelwert (95% KI)	Anzahl (%)	Mittelwert (95% KI)	Anzahl (%)	(Frauen – Männer) Δ mmHg (%)	
Systolischer RR (mmHg)	126,8 (122,8; 130,8)	53 (100,0)	136,3 (132,0; 140,6)	78 (97,5)	- 9,5 (7,5)	0,247
Diastolischer RR (mmHg)	77,6 (74,8; 80,5)	53 (100,0)	80,2 (77,6; 82,8)	78 (97,5)	- 2,6 (3,3)	0,962
Werte fehlend (% von absolut)		0 (0)		2 (2,5)		
Subkohorte absolut(%)		*53 (100,0)*		*80 (100,0)*		

*) Kolmogorow-Smirnov-Z-Test asymptotische Signifikanz (2-seitig)

Als Normoton im Sinne der der DDG-Praxisleitlinie bzw. ESC/EASD-Kriterien liegend (RR <130/80 mmHg) erwiesen sich lediglich die Blutdruckwerte (SRR/DRR) der Frauen. Im Unterschied dazu überschritt der systolische Blutdruck der Männer mit 136 mmHg (95 % KI: 132,0; 140,6) den Zielwert von 130 mmHg deutlich.

Tabelle 36: Ausgangsblutdruckwerte (Baseline) der T2Dm-Ausgangskohorte (inklusive Drop-out-Patienten)

Blutdruck	Frauen (T2Dm)		Männer (T2Dm)		Differenz	p-Wert *)
	Mittelwert (95% KI)	Anzahl (%)	Mittelwert (95% KI)	Anzahl (%)	(Frauen – Männer) Δ mmHg (%)	
Systolischer RR (mmHg)	146,6 (144,1; 149,0)	323 (96,4)	145,1 (142,7; 147,4)	374 (98,2)	+ 1,5 (1,0)	0,049
Diastolischer RR (mmHg)	83,0 (81,8; 84,2)	323 (96,4)	83,4 (82,2; 84,7)	374 (98,2)	- 0,4 (0,5)	0,986
Werte fehlend (% von absolut)		12 (3,6)		7 (1,8)		
Subkohorte absolut(%)		*335 (100,0)*		*381 (100,0)*		

*) Kolmogorow-Smirnov-Z-Test asymptotische Signifikanz (2-seitig)

Pathologisch erhöht präsentierten sich die Ausgangsblutdruckwerte der T2Dm-Patienten mit 147/83 mmHg (Frauen) und 145/83 mmHg (Männer) (Tabelle 36). In beiden

Untergruppen der T2Dm-Kohorte überschritten die Blutdruckwerte damit deutlich den geforderten Zielwert von SRR/DRR <130/80 mmHg. Der geschlechtsspezifische Unterschied war signifikant beim systolischen RR (p = 0,049) mit einem Wert von + 1,5 mmHg, jedoch klinisch nicht relevant.

Tabelle 37: Blutdruckwerte der Ausgangskohorte (Baseline) im Vergleich der Diabetestypen (inklusive Drop-out-Patienten)

Blutdruck	T1Dm		T2Dm		RR-Differenz	p-Wert *)
	Mittelwert (95% KI)	Anzahl (%)	Mittelwert (95% KI)	Anzahl (%)	(T1Dm - T2Dm) Δ mmHg (%)	
Systolischer RR (mmHg)	132,4 (129,4; 135,5)	131 (98,5)	145,8 (144,1; 147,4)	697 (97,3)	- 13,4 (10,1)	< 0,001
Diastolischer RR (mmHg)	79,2 (77,2; 81,1)	131 (98,5)	83,2 (82,4; 84,1)	697 (97,3)	- 4,0 (5,1)	0,005
Werte fehlend (% von absolut)		2 (1,5)		19 (2,7)		
Subkohorte absolut (%)		*133 (100,0)*		*716 (100,0)*		

*) Kolmogorow-Smirnov-Z-Test asymptotische Signifikanz (2-seitig)

Im Vergleich der Diabetestypen präsentierten T2Dm-Patienten systolische Blutdruckwerte von (SRR) 146,6 mmHg (Frauen) und 145,1 mmHg (Männer) und diastolische Blutdruckwerte (DRR) um 83 mmHg (beide Geschlechter) (Tabelle 36). In der T1Dm-Subkohorte lagen die SRR-Werte bei 136,3 mmHg und die DRR-Werte bei 80,2 mmHg (Tabelle 35). Im Subkohortenvergleich stellten sich jedoch hochsignifikante Unterschiede sowohl beim systolischen (p < 0,001) als auch diastolischen Blutdruck (p = 0,005) dar. Die entsprechenden Blutdruckwerte der T1Dm-Kohorte waren mit – 13,3 mmHg (systolisch) und – 4,0 mmHg (diastolisch) deutlich niedriger als in der T2Dm–Gruppe.

Tabelle 38: Blutdruckwerte der Ausgangskohorte (Baseline), Risikostratifizierung im Vergleich der Diabetestypen (inklusive Drop-out-Patienten (n. DDG Praxisleitlinie 2006)

Therapie – Zielbereiche	T1Dm		T2Dm	
SRR/DRR (mmHg)	Anzahl (n)	%	Anzahl (n)	%
≥ 140 ≥ 90	65	50,8	484	69,4
≥140 < 90	4	3,1	13	1,9
<140 < 85	33	25,8	120	17,2
< 130 < 80	26	20,3	80	11,5
Gesamt	128	100	697	100
Werte fehlend (% von absolut)	5 (3,8)		19 (2,6)	
Subkohorte absolut	*133*		*716*	

Anhand von 825 erfassten Patientendatensätzen war nachweisbar, dass 719 Patienten, entsprechend 87,2 % der initial erfassten Patienten, oberhalb des Zielblutdruckes von 130/80 mmHg liegende Blutdruckwerte hatten (Tabelle 38).

Lediglich 20,3 % (T1Dm) bzw. 11,5 % (T2Dm) der Patienten hatten einen im Bereich < 130/80 mmHg liegenden Blutdruck. Das bedeutete, dass insgesamt nur 31 % aller untersuchten Patienten Blutdruckwerte im Bereich < 130/80 mmHg hatten. Im Gegensatz dazu präsentierten 69,4 % der T2Dm-Patienten eine Hypertonie (RR > 140/90 mmHg). Der Anteil von Patienten mit initialen Blutdruckwerten > 140/90 mmHg lag in der T1Dm-Population bei 50,8 %.

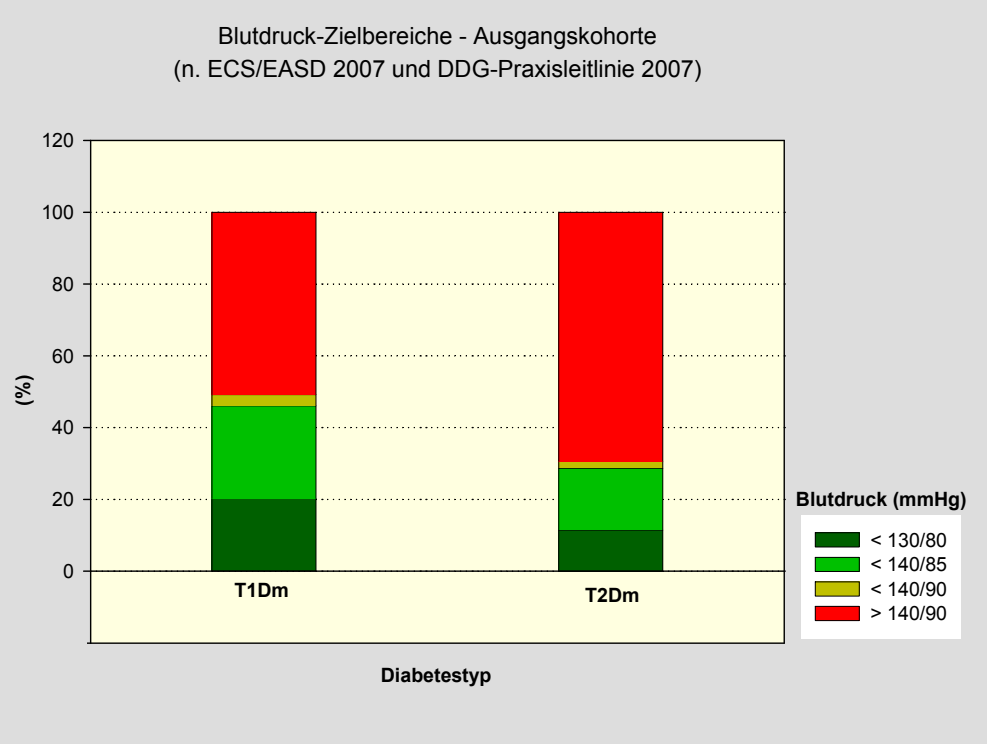

Abbildung 3 Blutdruckwerte der Ausgangskohorte klassifiziert nach Kriterien der ESC/EASD-Guidelines/DDG-Praxisleitline

BLUTDRUCKMEDIKATION – AUSGANGSBEFUND

Unter antihypertensiver Medikation standen 24,5 % der T1Dm-Patienten. 39,9 % der Patienten der Subkohorte T2Dm wurden mit einem Antihypertonikum versorgt. Geschlechtsspezifische Unterschiede beim Einsatz von Antihypertensiva konnten nicht gefunden werden.

Tabelle 38: Blutdruckmedikation der Ausgangskohorte (inklusive Drop-out-Patienten)

Antihypertensive Medikation	Frauen (T1Dm)	Männer (T1Dm)	Frauen (T2Dm)	Männer (T2Dm)
	Anzahl n (%)	Anzahl n (%)	Anzahl n (%)	Anzahl n (%)
Antihypertonika	13 (24,5)	19 (24,4)	129 (39,9)	150 (40,1)
Ohne Medikation	40 (75,4)	59 (75,6)	194 (60,1)	224 (59,9)
Subkohorte gesamt	53 (100,0)	78 (100,0)	323 (100,0)	374 (100,0)
Werte fehlend (% von absolut)	0 (0)	2 (2,5)	12 (3,6)	7 (1,8)
Subkohorte absolut	*53*	*80*	*335*	*381*

NIERENFUNKTIONSPARAMETER

S-Kreatinin, Albuminaussscheidung, Kreatinin-Clearance

Erfassung des Nierenfunktionsstatus der Ausgangskohorte über den Serum- Kreatinin-spiegel, die Albuminurie sowie den Kreatinin-Clearancewerte (n. MDRD-Formel).

Tabelle 39: Nierenfunktionsparameter der T1Dm-Ausgangskohorte (Baseline), inklusive Drop-out-Patienten

Nierenfunktionsparameter	Frauen (T1Dm)		Männer (T1Dm)		Differenz	p-Wert *)
	Mittelwert (95% KI)	Anzahl (%)	Mittelwert (95% KI)	Anzahl (%)	(Frauen – Männer) Δ (%)	
Kreatinin (µmol/l)	84,8 (76,0; 102,5)	52 (98,1)	94,1 (80,4; 107,7)	78 (97,5)	- 9,3 (11,0)	< 0,001
Albumin (mg/l)	41,9 (17,5; 66,3)	48 (90,6)	179,5 (18,3; 340,7)	78 (97,5)	- 137,6 (328,4)	0,648
Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m^2) MDRD	90,20 (81,29; 99,11)	52 (98,1)	95,18 (89,06; 101,3)	78 (97,5)	- 4,98 (5,5)	0,173
Werte fehlend (% von absolut)	Anteil variabel		2 (2,5)			
Subkohorte absolut (%)	*53 (100,0)*		*80 (100,0)*			

*) Kolmogorow-Smirnov-Z-Test asymptotische Signifikanz (2-seitig)

Die Nierenfunktionsparameter der T1Dm-Kohorte zeigten bis auf den Parameter Serum-Kreatinin keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Die Differenz der S-Kreatininwerte von Frauen und Männern lag bei 11 %, höchst signifikant ($p < 0,001$). Der stark streuende Mittelwert der Albuminurie lag bei beiden Gruppen im Bereich einer Mikroalbuminurie (20 - 200 mg/l). Die Clearance-Werte beider Geschlechter lagen im Normbereich (> 90 ml/min/1,73 m^2).

Tabelle 40: Nierenfunktionsparameter der T2Dm-Ausgangskohorte (Baseline), inklusive Drop-out-Patienten

Nierenfunktionsparameter	Frauen (T2Dm)		Männer (T2Dm)		Differenz	p-Wert *)
	Mittelwert (95% KI)	Anzahl (%)	Mittelwert (95% KI)	Anzahl (%)	(Frauen – Männer) Δ (%)	
Kreatinin i.S. (µmol/l)	93,43 (87,36; 99,51)	327 (97,6)	98,66 (94,52; 102,7)	374 (98,2)	- 5,23 (5,6)	< 0,001
Albumin i.U. (mg/l)	136,6 (89,9; 183,3)	312 (93,1)	130,68 (87,5; 173,9)	362 (95,0)	5,92 (4,3)	0,952
Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m^2) MDRD	66,86 (64,3; 69,5)	327 (97,6)	80,85 (78,3; 83,5)	374 (98,2)	- 13,99 (20,9)	< 0,001
Werte fehlend (% von absolut)	Anteil variabel		Anteil variabel			
Subkohorte absolut (%)	*335 (100,0)*		*381 (100,0)*			

*) Kolmogorow-Smirnov-Z-Test asymptotische Signifikanz (2-seitig)

Signifikant unterschiedlich präsentierten sich die Unterschiede der geschlechtsspezifischen Kreatininwerte der T2Dm-Patienten. Männer hatten einen 5,6 % höheren S-Kreatininwert, höchst signifikant (p < 0,001). Im Gegensatz dazu zeigten die geschlechtsnormierten Kreatinin-Clearancewerte höchst signifikante (p < 0,001) Differenzen von 20,9 %. Frauen mit Typ-2-Diabetes hatten im Vergleich zu den Männern eine um 14 ml/min geringere GFR. Die Kreatinin-Clearancewerte, Männer 80,8 ml/min und Frauen 66,9 ml/min, bewegten sich im Bereich einer leicht eingeschränkten GFR (60 – 89 ml/min/1,73m^2). Pathologische Werte waren auch beim Parameter Albuminausscheidung zu beobachten, deren Ausmaß den Bereich der Mikroalbuminurie (20 – 200 mg/l) erreichte.

Tabelle 41: Nierenfunktionsparameter der Ausgangskohorte (Baseline) im Vergleich der Diabetestypen (inklusive Drop-out-Patienten)

Nierenfunktions-parameter	T1Dm		T2Dm		Differenz	p-Wert *)
	Mittelwert (95% KI)	Anzahl (%)	Mittelwert (95% KI)	Anzahl (%)	(T1Dm – T2Dm) Δ (%)	
Kreatinin i.S. (µmol/l)	90,64 (79,84; 101,44)	130 (97,7)	96,16 (92,61; 99,72)	701 (97,9)	- 5,52 (6,1)	< 0,001
Albumin i.U. (mg/l)	127,1 (27,04; 227,16)	126 (96,2)	131,95 (100,40; 163,49	673 (94,0)	- 4,85 (3,8)	0,871
Kreatinin-Clearance (ml/min) MDRD	93,19 (88,12; 98,25)	130 (97,7)	74,32 (72,42; 76,23)	701 (97,9)	+ 18,87 (20,2)	< 0,001
Werte fehlend (% von absolut)		variabel		variabel		
Subkohorte absolut(%)	*133 (100,0)*		*716 (100,0)*			

*) Kolmogorow-Smirnov-Z-Test asymptotische Signifikanz (2-seitig)

Die initialen Nierenfunktionsparameter der Patienten der Gesamtkohorte (T1Dm und T2Dm) zeigten deutliche Unterschiede zwischen den Diabetestypen. Beim Parameter Albuminurie war die Differenz nicht signifikant. Der Mittelwert dieses Parameters war von einer ausgeprägten Streuung der Mittelwerte geprägt, 95% KI: 27,04; 227,16 bei T1Dm-Patienten und 95% KI: 100,4; 163,49 bei T2Dm-Patienten. Die vorgefundenen Werte lagen oberhalb des Grenzwertes für eine Mikroalbuminurie (< 20 mg/l).

Zwischen den Diabetestypen (T1Dm vs.T2Dm) fanden sich signifikante Unterschiede der Nierenfunktionsparameter Kreatinin-Clearance (Δ = + 18,87 ml/min) und S-Kreatinin (Δ = - 5,52 µmol/l). Die ermittelten Kreatininwerte beider Subkohorten lagen unterhalb definierter Grenzwerte von 96 µmol/l (Frauen) bzw. < 110 µmol/l) (Männer). Normwertig (93,19 ml/min; 95% KI 88,12; 98,25) waren die Keratinin-Clearance der T1Dm-Subkohorte. Die initiale GFR der Patienten der T2Dm-Subkohorte mit einem Wert von 74,42 ml/min (95 % KI 72,42; 76,23) war der Kategorie leicht eingeschränkt (nach K/DOQUI) zuzuordnen. Für die Ausgangskohorte war eine Klassifizierung der Nephropathiestadien auf Grundlage der DDG-Praxisleitlinie möglich.

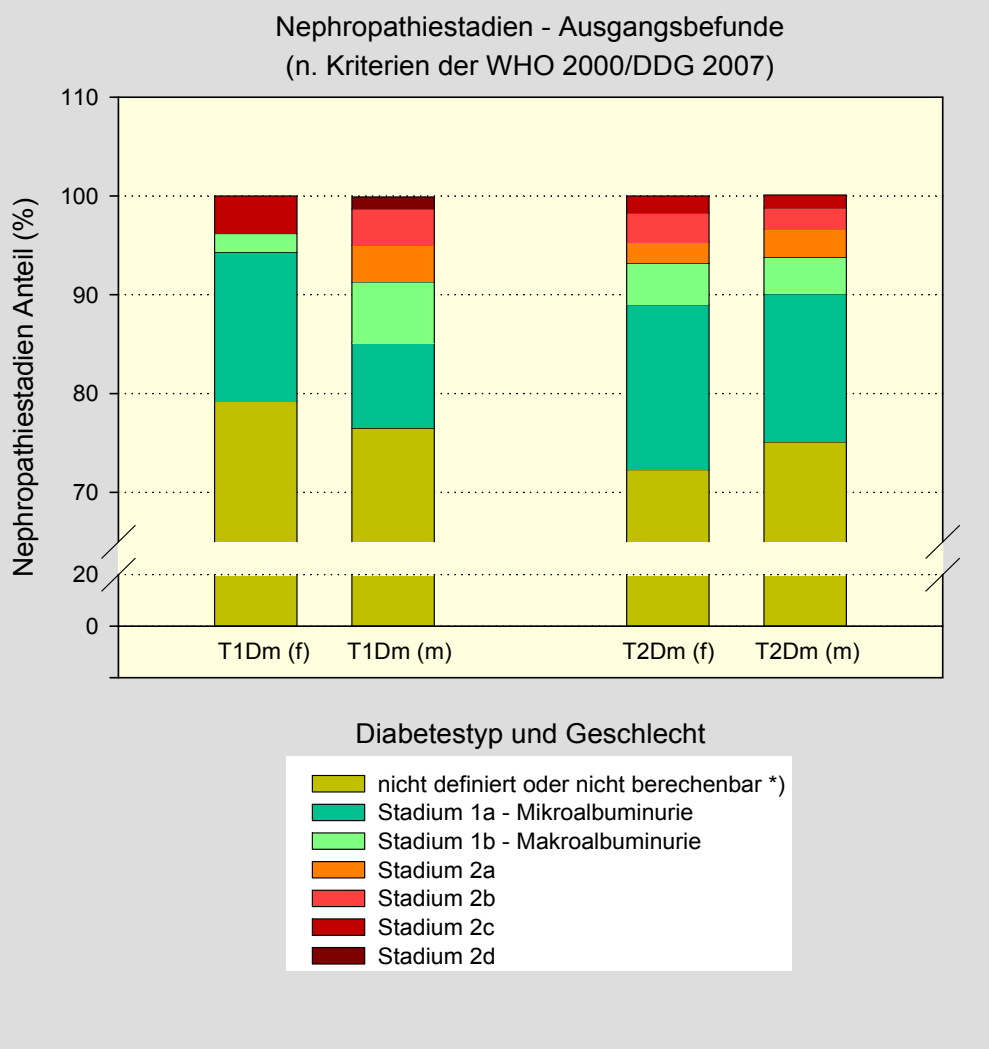

Abbildung 4 Klassifizierung der Nephropathiestadien der Patienten der Ausgangskohorte (n = 849, incl. Dropout-Patienten); *) nicht berechenbar aufgrund fehlender Daten waren 5 % der Fälle nicht definiert = keine Nephropathie nachgewiesen

Insgesamt waren in der Ausgangskohorte (T1Dm und T2Dm) 215 pathologische Fälle nach den Kriterien WHO2000/DDG2002 zu klassifizieren. Nicht berechenbar aufgrund inkompletter Daten waren ca. 5 % der Gesamtfälle (n_{ges} = 849). Es zeigte sich, dass etwa 23 % der Patienten mit Typ-1-Diabetes (134 Fälle) und 26 % der Typ-2-Diabetiker in der Eingangsuntersuchung Nierenschäden hatten. Von diesen Patienten hatten rund 60 % eine Mikroalbuminurie. Dieser Indikator der beginnenden mikroangiopathischen Nephropathie war bei 11,2 % der Gesamtkohorte Typ-1-Diabetiker und 15,8 % der Gesamtkohorte Typ-2-Diabetiker zu beobachten.

OPHTHALMOLOGISCHE BEFUNDE

Die Auswertung zur Prävalenz von Augenschäden bei Diabetikern der Ausgangskohorte standen 788 (127 T1Dm, 661 T2Dm) Patientenbefunde zu Verfügung. Fehlende Befunde waren bei 61 Patienten zu registrieren. Die Auswertung der ermittelten Befunde erfolgte nach Krankheitsentität unter Kumulation der jeweiligen Krankheitsstadien und Angabe von HbA1c-Wert und Diabetesdauer. Vergleichend werden die HbA1c-Werte und die Diabetesdauer der Patienten angegeben, bei denen zum Aufnahmezeitpunkt noch keine diabetischen Augenschäden (NPDRP, PDRP, Makulopathie) bekannt waren.

Tabelle 42: Diabetesdauer und HbA1c-Werte von Patienten ohne bekannten pathologischen Augenbefund

	Diabetesdauer der Nichterkrankten (Monate)	HbA1c-Wert der Nichterkrankten (%)
T1Dm	126,2 ± 151,2	9,36 ± 3,18
T2Dm	106,9 ± 93,7	9,08 ± 2,28
Total	**109,6 ± 103,7**	**9,12 ± 2,42**

Eine nichtproliferative Retinopathie war mit 198 Fällen (44 T1Dm/154 T2Dm) zu registrieren. Bezogen auf den Diabetestyp lag die Quote der an einer nichtproliferativen Retinopathie erkrankten Diabetiker bei 34,55 % bzw. 23,30 % (T1Dm/T2Dm), s. Tabelle 43. Zwischen ermittelten Quoten der Diabetestypen existierte ein signifikanter Unterschied (Chi^2-Test, p = 0,007). Im Mittel lagen die HbA1c-Werte der erkrankten Patienten bei 8,47 ± 2,12 % bzw. 8,58 ± 1,97 %, die Diabetesdauer bei 325,2 ±149,1 bzw. 202,7 ± 100,2 Monaten (T1Dm/D2Dm).

Tabelle 43: Prävalenz der nichtproliferativen Retinopathie in der Ausgangskohorte

	Nichtproliferative Retinopathie						Diabetesdauer der Erkrankten (Monate)	Initialer HbA1c-Wert (%)
	Nein	(%)	Ja	(%)	Total	(%)		
T1Dm	83	65,35	44	34,65	127	100,00	325,2 ±149,1	8,47 ± 2,12
T2Dm	507	76,70	154	23,30	661	100,00	202,7 ± 100,2	8,58 ± 1,97
Total	**590**	**74,87**	**198**	**25,13**	**788**	**100,00**	**229,9 ± 123,5**	**8,56 ± 2,00**
Ohne Befund	.	.	.	.	61	.	.	.
Gesamt Kohorte (T1Dm/T2Dm)			.	.	849 (133/716)			.

Die Häufigkeit einer proliferativen Retinopathie in der Ausgangskohorte betrug 22 Fälle (9 T1Dm/13 T2Dm). Hieraus ergaben sich diabetestypspezifische Quoten von 7,09 % (T1Dm) und 1,97 % (T2Dm), s. Tabelle 44. Die Unterschiede der Prävalenzquoten zwischen den Diabetestypen waren im Chi^2-Test signifikant (p = 0,001). Deutliche Unterschiede der HbA1c-Werte zwischen den Diabetestypen waren zu verzeichnen, 9,57 ± 1,76 % vs. 8,53 ± 2,26 % (T1Dm/D2Dm). Die Diabetesdauer bei erkrankten Patienten lag bei 360,4 ± 168,7 vs. 154,2 ± 73,8 Monaten (T1Dm/T2Dm).

Tabelle 44: Prävalenz der proliferativen Retinopathie in der Ausgangskohorte

	Proliferative Retinopathie						Diabetesdauer der Erkrankten (Monate)	Initialer HbA1c-Wert (%)
	Nein	(%)	Ja	(%)	Total	(%)		
T1Dm	118	92,91	9	7,09	127	100,00	360,4 ± 168,7	9,57 ± 1,76
T2Dm	648	98,03	13	1,97	661	100,00	154,2 ± 73,8	8,53 ± 2,26
Total	**766**	**97,21**	**22**	**2,79**	**788**	**100,00**	**238,5 ± 157,2**	**8,97 ± 2,08**
Ohne Befund	.	.	.	.	61	.	.	.
Gesamt Kohorte (T1Dm/T2Dm)			.	.	849 (133/716)			.

Insgesamt zeigte sich, dass an Retinopathien (NPDRP/PDRP) erkrankte Patienten annähernd vergleichbare HbA1c-Werte, jedoch mehr als doppelt so lange Diabetesdauern hatten wie nichterkrankte Patienten. Besonders deutlich stellte sich dieser Sachverhalt im Vergleich zwischen den Diabetestypen dar, Tabelle 43 und Tabelle 44.

Für die Makulopathie konnte eine Prävalenz von 53 Fällen (12 T1Dm/41 T2Dm) erhoben werden. Die sich daraus ergebenden Quoten lagen bei 9,45 % (T1Dm) und 6,20 % (T2Dm). Insgesamt resultierte eine Erkrankungsquote von 6,73 % (Tabelle 45). Im Chi^2-Test waren keine signifikanten (p = 0,181) Differenzen der Makulopathiehäufigkeit zwischen den Diabetestypen zu ermitteln. HbA1c-Werte der erkrankten Patienten lagen bei 8,27 ± 2,16 % und 8,32 ± 2,04 % (T1Dm/T2Dm). Auch bei der Auftretenshäufigkeit der Makulopathie zeigte sich eine Zunahme mit längerer Diabetesdauer.

Tabelle 45: : Prävalenz der Makulopathie in der Ausgangskohorte

	Makulopathie						Diabetesdauer der Erkrankten (Monate)	Initialer HbA1c-Wert (%)
	Nein	(%)	Ja	(%)	Total	(%)		
T1Dm	115	90,55	12	9,45	127	100,00	327,1 ± 177,3	8,27 ± 2,16
T2Dm	620	93,80	41	6,20	661	100,00	198,7 ± 99,9	8,32 ± 2,04
Total	**735**	**93,27**	**53**	**6,73**	**788**	**100,00**	227,8 ± 131,9	8,31 ± 2,04
Ohne Befund	.	.	.	.	61	.	.	.
Gesamt Kohorte (T1Dm/T2Dm)			.	.	849 (133/716)			.

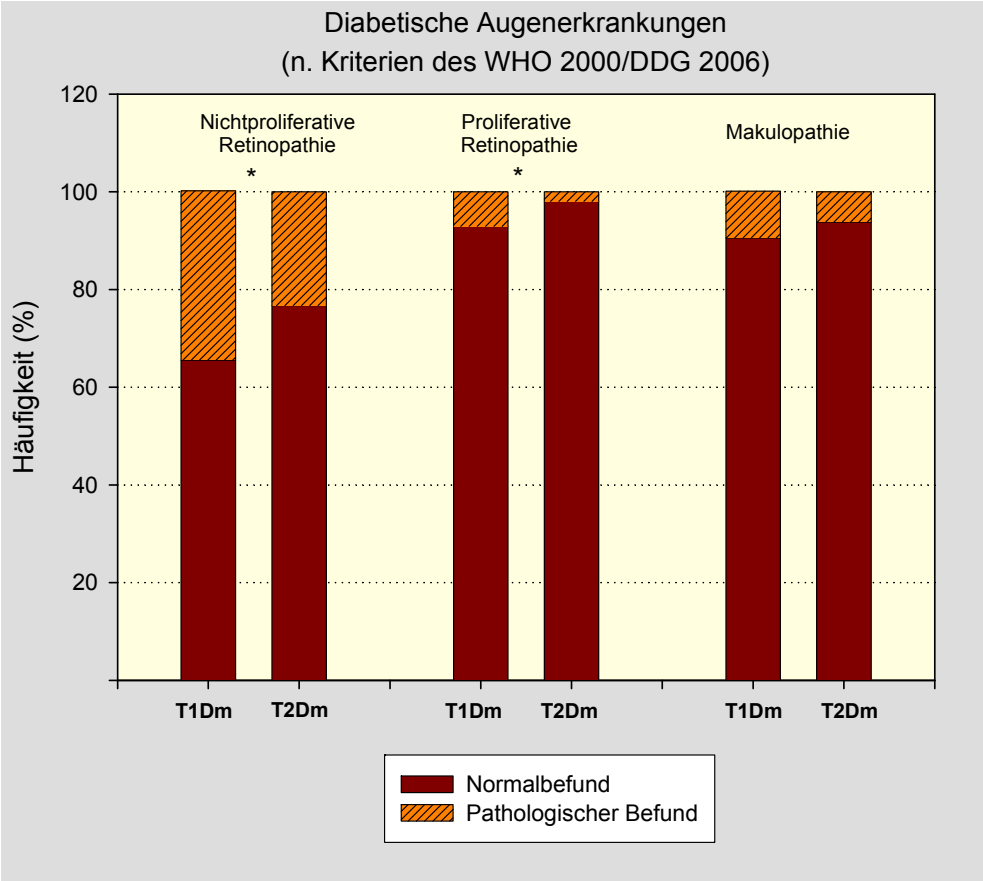

Abbildung 5 Augenbefunde der Patienten der Ausgangskohorte (Initialbefunde)

(T1Dm n = 127, T2Dm n = 661), Signifikanztest: Chi^2-Test

Insgesamt 233 Patienten der Ausgangskohorte (35 T1Dm/198 T2Dm) hatten initial einen Fundus hypertonicus, entsprechend einer Quote von 27,56 % bzw. 29,95 % (T1Dm/T2Dm). Bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten, deren Befunde vorlagen, betrug die Erkrankungsquote 29,57 %. Eine Signifikanz im Chi^2-Test zwischen den diabetestypspezifischen Erkrankungshäufigkeiten bestand nicht (p = 0,588). Eine Hypertonie entsprechend der DDG-Praxisleitlinie (> 140/90 mmHg) boten lediglich die an einem Fundus hypertonicus erkrankten T2Dm-Patienten mit RR-Werten von 148/84 mmHg, T1Dm-Patienten hatten diesbezüglich hochnormale Blutdruckwerte, s. auch Tabelle 46.

Tabelle 46: Prävalenz des Fundus hypertonicus in der Ausgangskohorte

	Fundus hypertonicus						Diabetesdauer der Erkrankten (Monate)	Initialer Blutdruck (mmHg)
	Nein	(%)	Ja	(%)	Total	(%)		
T1Dm	92	11,68	35	27,56	127	100,00	308,0 ± 167,5	137/79
T2Dm	463	58,76	198	29,95	661	100,00	155,1 ± 109,8	148/84
Total	**555**	**70,43**	**233**	**29,57**	**788**	**100,00**	**178,1 ± 131,7**	**146/83**
Ohne Befund	.	.	.	.	61	.	.	
Gesamt Kohorte (T1Dm/T2Dm)			.	.	849 (133/716)			

FOLLOW-UP-AUSWERTUNG

RÜCKLAUF DES FOLLOW-UP-MAILINGS

Es wurden 254 Arztpraxen, davon 6 diabetologische Schwerpunktpraxen, angeschrieben, die von den Patienten der Ausgangskohorte als Hausarztpraxis benannt wurden. Aus diesen Praxen realisierte sich eine Rückmeldequote von 63,4 %. Diese setzte sich aus einer Rücklaufquote von 54 % DMP- Diabetes mellitus teilnehmenden Praxen und von 46 % aus nicht DMP-Praxen zusammen. Datensätze, die in die Auswertung der Follow-up-Untersuchung einbezogen werden konnten, lagen von 161 Arztpraxen und 520 Patienten vor, obwohl die Ausgangskohorte 849 Patienten aus 254 Arztpraxen umfasste. Nicht auf die Anfragen haben 93 Arztpraxen reagiert. Keine Befunde, trotz mehrfacher Nachfrage, wurden von 3 diabetologischen Schwerpunktpraxen (1,18 % der 254 erfassten Arztpraxen) mit einer Gesamtzahl von 124 Patienten (14,6 % der 849 initialen Patienten) erhalten. Im Gegensatz dazu reagierten 3 diabetologische Schwerpunktpraxen auf die Anschreiben.

Vom Untersucher wurden 10 Arztpraxen, davon 5 diabetologische Schwerpunktpraxen, persönlich aufgesucht und die Befunde vor Ort anhand der vorgelegten Patientenakten eigenständig erhoben. Hierbei wurden 218 Patienten erfasst, entsprechend einer Quote von 25,68 % der initialen Patientenzahl. Insgesamt realisierten sich aus dem postalischen Rücklauf 302 Patientenprotokolle, entsprechend einer Quote von 35,57 % der in die Studie eingeschlossenen Patienten. Wegen fehlender Rückmeldungen waren keine Daten von 38,75 % der Ausgangspatienten verfügbar. Die Nacherhebung der Augenarztbefunde erbrachte 411 Patientenprotokolle.

Tabelle 47: Rücklauf der Fragebögen und Fallzahlen

	DMP-Praxen *)		Praxen gesamt	Anzahl Patienten	Lantus-Drop-outs
	nein	ja	(n) / (%)	(n) / (%)	(n)
Diqual-Follow-up					
Anschreiben gesamt	101	153	254 (100,0)	849 (100,0)	.
Rücklauf/Eigenerhebung	74	87	161 (63,4)	520 (61,2)	26
• Rückmeldung ohne Daten				• 196 (23,1)	
• Verwertbare Datensatze incl. Verstorbener				• 324 (38,2)	
Keine Praxisrückmeldung	34	66	93 (36,6)	329 (38,8)	.
davon diabetologische Praxen		3		124 (14,6)	
Augenarztbefunde					
Anschreiben gesamt	.	.	.	849 (100,0)	.
Rücklauf	.	.	.	411 (48,4)	19
Keine Rückmeldung	.	.	.	438 (51,6)	.

*) Angaben der KV-MV Stand 03/2005 zu Praxen die im DMP-Programm Diabetes mellitus Typ-2 teilnahmen

Gründe, die trotz Fragebogenrücklauf zum Datenverlust führten, sind in Tabelle 48 gelistet. Keine auswertbaren Daten in den Rückmeldungen wurden von 196 Patienten, entsprechend 23,1 % der Gesamtpatienten, erhalten.

Tabelle 48: Gründe für fehlende Daten bzw. Ausscheidungsgründe der Patienten laut Rückmeldung (n_{gesamt} = 849)

Verlustdaten	Anzahl Patienten	% von Gesamtkohorte
Beim angegebenen Arzt unbekannt/Falscher Arzt angegeben	101	11,9
Verstorben (Daten teilweise gemeldet)	53	6,2
Keine aktuellen Werte vorhanden	55	6,5
Angebene Praxis nicht ermittelbar/geschlossen	40	4,7
Verlustdaten gesamt	249	29,3
Kohorte absolut	849	100,0

HÄUFIGKEIT DER BEFUNDERHEBUNG IM ERSTEN NACHUNTERSUCHUNGSJAHR

Es konnten 324 (incl. 26 Drop-outs) Ein-Jahres-Werte ermittelt werden (Tabelle 49). Der HbA1c-Wert erzielte eine Bestimmungsquote von 60,5 %, Nierenfunktionsparameter und Blutdruck von jeweils rund 49 %. Parameter des Lipidstoffwechsels wurden im Ein-Jahres-Wert mit einer Häufigkeit zwischen 39,8 % und 50,0 % bestimmt. Die ermittelte Bestimmungshäufigkeit des Körpergewichtes lag bei 45,1 %. Lediglich eine 24-Stunden-Blutdruckmessung wurde berichtet.

Tabelle 49: Erfassungsdichte von Parametern des Ein-Jahres-Wertes (incl. Drop-outs)

	Parameter	Rückmeldungen (n)	Anteil (%)
Routineparameter	HbA1c	196	60,5
	S-Kreatinin	160	49,4
	Systolischer Blutdruck (SRR)	158	48,8
	Diastolischer Blutdruck (DRR)	157	48,5
	Systolischer Blutdruck (SRR) (24h)	1	0,3
	Diastolischer Blutdruck (DRR) (24h)	1	0,3
	Cholesterin gesamt	162	50,0
	HDL-Cholesterin	141	43,5
	LDL-Cholesterin (Zeit. nicht berechnet)	129	39,8
	Triglyzeride	156	48,1
	Körpergewicht	146	45,1
Ereignisse	Schwere Hypoglykämie	1	0,3
	Arbeitsunfähigkeit	1	0,3
	KH-Tage (stationäre Behandlung)	0	0,0
	Datensatz - Rückmeldungen absolut	324	100,0

Hypoglykämie, diabetesbedingte Arbeitsunfähigkeit und Krankenhaustage waren nur ereignisinduziert zu ermitteln mit je einem Fall schwerer Hypoglykämie und Arbeitsunfähigkeit. Es erfolgte kein Bericht über einen diabetesbedingten stationären Aufenthalt.

EREIGNISSE IM GESAMTEN BEOBACHTUNGSZEITRAUM

Im Untersuchungszeitraum t_1 - t_4 wurden 7 Fälle schwerer Hypoglykämien berichtet. Zwei davon betrafen männliche Typ-1-Diabetiker die 14 bzw. 34 Monate mit Glargin behandelt wurden. 4 Patienten mit Typ-2-Diabetes erlitten im t_4-Panel eine schwere Hypoglykämie, wobei kumulativ 2 Ereignisse bei einer Typ-2-Diabetikerin mit einer Lantus-Therapiedauer von 39 und 49 Monaten berichtet wurden.

Zwei Meldungen zu diabetesbedingter Arbeitsunfähigkeit betrafen jeweils einen Patienten mit Typ-1- bzw. Typ-2-Diabetes mellitus. Die Behandlungsdauer mit Lantus in diesen Fällen betrug je 14 Monate (T1Dm) und 20 Monate (T2Dm). Die Dauer der Arbeitsunfähigkeit lag bei 11 Tagen (T1Dm) und 5 Tagen (T2Dm). Sechs Rückmeldungen zu Krankenhausaufenthalte mit einer mittleren Verweildauer von 14,6 Tagen erfolgten im Follow-up. Davon entfielen 4 Fälle auf Typ-2-Diabetiker und 1 Fall auf einen Typ-1-Diabetiker. Die T2Dm-Patienten erhielten im Mittel 40 Monate Lantus. 33 Monate dauerte die Lantustherapie des Typ-1-Patienten bis zum Ereignis.

DROP-OUT-PATIENTEN

Im Beobachtungszeitraum wurden 27 Patienten auf ein anderes Basalinsulin anstelle von Glargin umgestellt, bzw. auf eine Insulinpumpe umgestellt. Diese Patienten wurden als Drop-outs gekennzeichnet und von einer weiteren Analyse im Follow-up ausgeschlossen.

Tabelle 50: Drop-out-Patienten

		Diabetestyp	
Geschlecht	Anzahl	T1Dm	T2Dm
Frauen	15	4	11
Männer	12	3	9
Total (n)	27	7	20

Zur Klärung der Frage, ob eine selektive Beeinflussung des Studienergebnisses durch die Drop-out-Patienten (n = 27) vorliegen könnte und mögliche Unterschiede zwischen den Parametern der Drop-out-Patienten und den Patienten der Lantus®-Kohorte bestehen, wurde eine Signifikanztestung über nichtparametrische Tests durchgeführt. Die Testauswertung (nicht dargestellt) ergab keine signifikanten Unterschiede der erhobenen Parameter. Daher war anzunehmen, dass sich die untersuchten Parameter der Drop-out-Kohorte und der Lantus®-Kohorte nicht signifikant unterschieden. Gründe für eine Umstellung von Glargin auf ein anderes Basalinsulin oder eine Insulinpumpe wurden

nicht angegeben. Aus diesem Grunde erfolgte eine telefonische Abfrage der Umstellungsgründe. In 3 Fällen erfolgte eine Umstellung auf eine Insulinpumpe und 2 Patienten erhielten in Folge das Basalinsulin Levemir. Vier Patienten verstarben und 2 Patienten wechselten die Praxis, daher gab es keine Angaben aus den Praxen. In 7 Fällen konnten keine Gründe benannt werden. In den restlichen Fällen erfolgte kein Rückruf.

VERSTORBENE

Im Untersuchungszeitraum verstarben 53 Patienten, Todesursachen in Tabelle 51.

Die Todesursachen der verstorbenen Patienten wurden anhand der Todesbescheinigungen ermittelt, die im amtlichen Register des Gesundheitsamtes Schwerin zu Verfügung standen (Tabelle 51). Insgesamt waren 27 Todesursachen zu ermitteln. Bei weiteren 26 Verstorbenen war dies aufgrund der im Gesundheitsamt nicht vorliegenden Todesbescheinigungen unmöglich.

Basierend auf den gemeldeten Todesursachen gehörten kardiovaskuläre Erkrankungen und Tumoren zu den am häufigsten zum Tode führenden Erkrankungen. An kardiovaskulären Komplikationen verstarben 12 Patienten (44 % der gemeldeten Todesursachen). Einem Tumorleiden erlagen 9 Patienten (33,3 % der gemeldeten Todesursachen).

Patienten, die an kardialen Komplikationen verstarben, waren im Mittel 78,1 Jahre alt und hatten eine mittlere Diabetesdauer von 21,6 Jahren, wovon 11,0 Jahre eine Insulinpflicht bestand. Tödliche zerebrale Insulte traten bei zwei Patienten im 76. Lebensjahr auf, mittlere Diabetesdauer 13,8 Jahre. Auffällig war in diesen Fällen die kurze Insulintherapiedauer von 2,9 Jahren. An Tumoren verstarben die Patienten vergleichsweise etwa sieben Jahre früher (Diabetesdauer 14,8 a, Insulindauer 2,6 a).

Neben Lantus als Basalanalogon kamen in der Gruppe der an Tumoren Verstorbenen sowohl Kurzzeitanaloga als Normalinsuline zum Einsatz. Präferenzen einzelner Insuline waren hierbei nicht zu erkennen.

Tabelle 51: Verstorbene Patienten

Genese	An-zahl	Todesursache 1	Todesursache 2	Alter	Diabetes-dauer	Insulin-dauer	Insuline
				Jahre			
Kardial	3	AMI	KHK				
	2	Pneumonie	Herzin-suffizienz				
	2	Herzinsuffizienz					
	1	KHK					
	1	akute Koronarinsuffizienz	KHK				
	1	Multiorganversagen	Kardiogener Schock				
Gesamt	10			78,1	21,6	11,0	
Zerebral	2	Apoplektischer Insult					
Gesamt	2			76,0	13,8	2,9	
Tumoren	1	Magen-Ca	Urämie				Lantus/Actrapid
	1	Blasen-Ca	Urämie				Lantus/Actrapid
	2	Prostata-Ca	KHK				Lantus *Actrapid Insuman rapid*
	1	Adeno-Ca	Respiratorische Insuffizienz bei Lungenmeta-stasen				Lantus/Novo-rapid
	1	Ösophagus-Ca	Pleura-karzinose				Lantus/Insuman rapid
	1	Plasmozytom /B-CLL	Pneumonie				Lantus/Actrapid
	2	Bronchial-Ca					Lantus/Huma-log
gesamt	9			69,4	14,8	2,6	
sonstige	1	Status epilepticus	Zerebrale Hypoxie				
	1	Urosepsis					
	1	akutes Cor pulmonale	COPD				
	1	Anämie bei Leber-zirrhose					
	1	Septischer Schock bei gramneg. Sepsis	Leberzirrhose, ANV				
	1	Ulcus ventriculi					
gesamt	6			74,2	11,0	4,0	
	26	Todesursache nicht zu eruieren					
Verstorben absolut	53						

KÖRPERGEWICHT

Die Darstellung der Körpergewichtsentwicklung der Studienkohorte erfolgte anhand des Parameters Körpergewicht in kg, der geringgradige Veränderungen im Unterschied zur BMI-Klassifikation subtiler erfass- und auswertbar macht. Der Body-Mass-Index diente der Risikoklassifizierung.

Ein-Jahres-Wert

Es standen 133 Datensätze (29 T1Dm, 104 T2Dm) mit Angaben zum Körpergewicht für die Ein-Jahres-Analyse zu Verfügung (Tabelle 53). In allen Subkohorten war eine Zunahme des Körpergewichtes zu registrieren. Im Minimum betrug der Anstieg 1,0 kg (T2Dm-Frauen, n.s.) und im Maximum 3,7 kg (Männer T1Dm, n.s.). Die deutlichste Zunahme des Körpergewichts war in der Untersuchungsgruppe T2Dm-Männer zu erfassen. Mit einem hochsignifikanten Zuwachs von 3 kg erreichte das Subkohortenmittel einen Wert von 97,5 kg KG.

Auffällig konnte eine, im Vergleich zu Frauen, deutlich höhere Gewichtszunahme bei den Männern beider Diabetestypen sichtbar gemacht werden. Die gemittelten Zunahmedifferenzen betrugen 3,7 kg (T1Dm) und 3,0 kg (T2Dm) vs. 1,9 kg (T1Dm) und 1,0 kg (T2Dm).

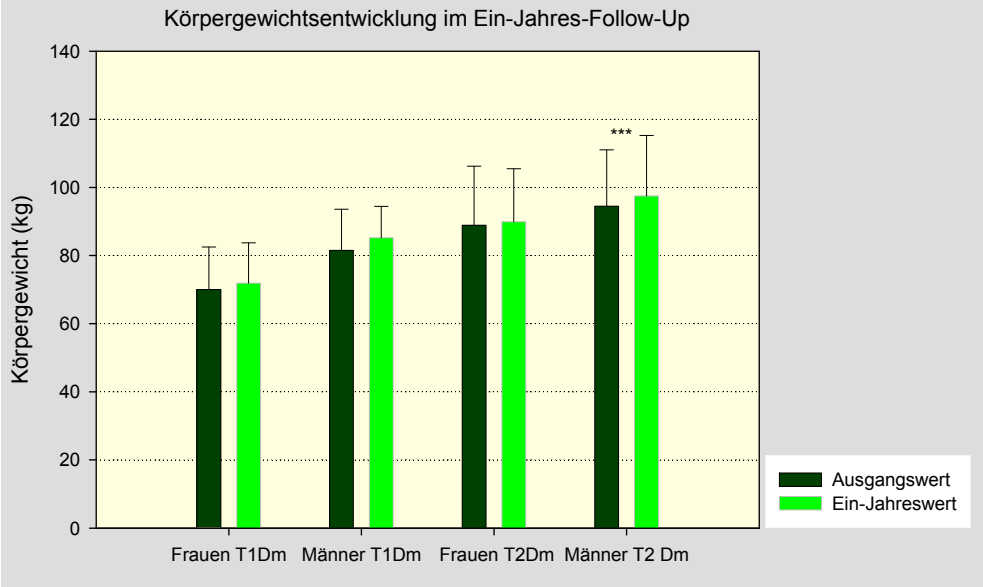

Abbildung 6 Körpergewicht - Veränderung im Ein-Jahres-Follow-up

MITTELWERT, FEHLERBALKEN EINFACHE STANDARTABWEICHUNG, SIGNIFIKANTE UNTERSCHIEDE(*, $p \leq 0{,}05$), SEHR SIGNIFIKANTE (**, $p \leq 0{,}01$) HÖCHST SIGNIFIKANTE (***, $p \leq 0{,}001$), NICHT SIGNIFIKANT (N.S.)

Der Body-Mass-Index unterlag in allen Subkohorten im ersten Follow-up-Jahr einer Steigerung. Den ungünstigsten Verlauf bot die BMI-Entwicklung bei männlichen Typ-1-Diabetiken mit Δ-BMI = + 4,14 % (n.s.), gefolgt von männlichen Typ-2-Diabetikern mit Δ-

BMI = + 2,98 % (p < 0,001). Die BMI-Veränderungen innerhalb der Untergruppe der Diabetikerinnen fielen im ersten Nachuntersuchungsjahr moderater aus. Der BMI stieg in diesen Untergruppen um 2,53 % (T1Dm) und 1,27 % (T2Dm), nicht signifikant.

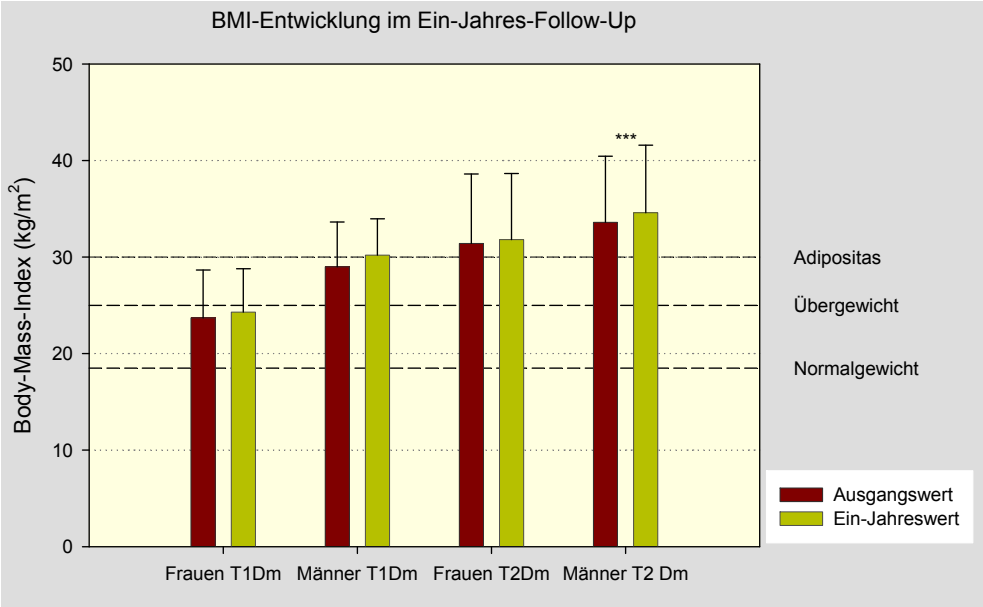

Abbildung 7 Body-Mass-Index - Veränderung im Ein-Jahres-Follow-up

MITTELWERT, FEHLERBALKEN EINFACHE STANDARTABWEICHUNG, SIGNIFIKANTE UNTERSCHIEDE (*, p ≤ 0,05), SEHR SIGNIFIKANTE (**, p ≤ 0,01) HÖCHST SIGNIFIKANTE (***, p ≤ 0,001), NICHT SIGNIFIKANT (N.S.)

Zur Einschätzung der klinischen Relevanz der beobachteten Körpergewichtsveränderungen erfolgt eine Verteilungsanalyse der BMI-Stadien gruppiert nach Diabetestypen. Der Anteil der Patienten mit Normalgewicht war nach einem Therapiejahr mit rund 3 % (T2Dm-Patienten) rückläufig. Der Anteil übergewichtiger T1Dm-Patienten erhöhte sich um 3,5 %, während der Anteil adipöser T1Dm-Patienten mit 34,5 % konstant blieb, jedoch mit einer Zunahme von Patienten mit einem BMI > 35 von 3,5 %. In der T2Dm-Kohorte waren ebenfalls Verschiebungen zuungunsten normalgewichtiger Patienten zu registrieren. Hier stieg der Anteil adipöser Patienten um 3 % auf eine Quote von 65 %.

Tabelle 52: BMI-Klassen in Ein-Jahres-Follow-up (BMI in kg/m²)

Kohorte	Anzahl	< 18,5 Anteil (%)	< 24,9 Anteil (%)	< 29,9 Anteil (%)	< 34,9 Anteil (%)	< 39,9 Anteil (%)	> 40 Anteil (%)
T1Dm (t_0)	28	10,34	13,79	41,38	31,03	3,45	0,00
T1Dm (t_1)	28	6,90	13,74	44,83	27,59	6,90	0,00
Fehlend	105						
Kohorte gesamt	133						
T2Dm (t_0)	102	0,98	11,76	25,49	26,47	21,50	13,72
T2Dm (t_1)	102	1,96	7,84	25,49	24,51	26,47	13,72
Fehlend	614						
Kohorte gesamt	716						

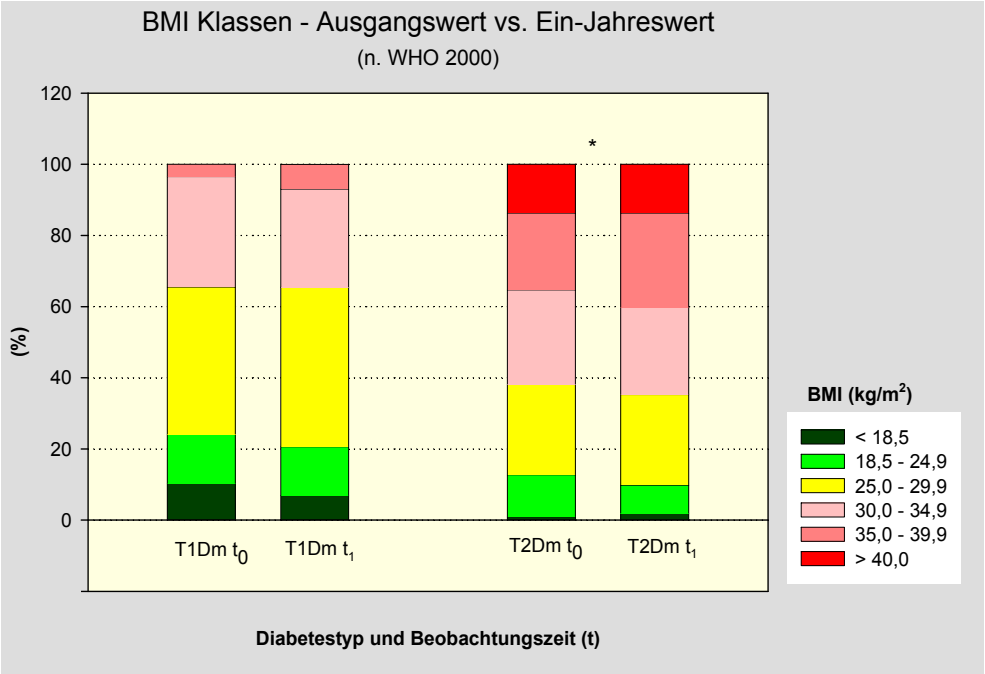

Abbildung 8 Körpergewicht – BMI-Klassen - Vergleich zwischen Erstwert t_0 und Ein-Jahres-Wert t_1

Wilcoxon-Test: asymptotische Signifikanz (2-seitig): T1Dm (p = 0,317; n = 28) und T2Dm (p = 0,05; n = 102)

Mehr-Jahres-Auswertung- Subkokortenanalyse

Die registrierten Daten zur Verlaufskontrolle der Körpergewichtsentwicklung ermöglichten eine Auswertung über einen Zeitraum von vier Jahren. Diesem Zweck diente die Bildung von Subkohorten, geschichtet nach Untersuchungsdauer in Jahren. Hierdurch erschloss sich eine unmittelbare Vergleichbarkeit der Abweichungen zwischen Ausgangswert und sequentiellem Jahreswert.

Kontinuierliche Steigerungen des Körpergewichtes waren in allen Untergruppen zu verzeichnen. Davon abweichende Beobachtungen, t_2-Subkohorte (T1Dm-Frauen) und t_3-Subkohorte (T2Dm-Frauen), waren aber nicht signifikant (Tabelle 53).

Die jährlichen Gewichtsveränderungen lagen in der T1Dm-Subkohorte bei 1,1 kg (Frauen) und 1,5 kg (Männer). Mit Werten von 0,6 kg (Frauen) und 2,1 Kg (Männer) waren klare Unterschiede in der T2Dm-Subkohorte zur T1Dm-Subkohorte abgrenzbar. Es konnten unter diesen Bedingungen Körpergewichte bis zu 108,5 kg (!) erfasst werden (Tabelle 53). Erwartungsgemäß präsentierten die Patienten der T2Dm-Subkohorte höhere Werte des Parameters Körpergewicht, sowohl im Baseline als auch dem jeweiligen Jahrespanel.

Tabelle 53: Körpergewicht – Entwicklung im Follow-up, Subkohortenanalyse stratifiziert nach Jahreswerten

Diabetes-typ	Sex	Jahreswerte Subkohorte	Gruppenstatistik					Δ Jahreswert-Ausgangswert		
			(n)	Ausgangs-mittelwert (kg)	SD ±	Jahres-mittelwert (kg)	SD ±	absolut (kg)	relativ (%)	p - Wert *)
Typ-1	f	Körpergewicht (t_1)	11	70,0	12,54	71,9	11,81	1,9	2,71	0,169
		Körpergewicht (t_2)	5	80,6	15,74	80,5	10,79	-0,1	-0,12	0,500
		Körpergewicht (t_3)	4	57,8	8,99	61,6	5,38	3,8	6,57	0,068
		Körpergewicht (t_4)	2	72,0	5,66	77,7	3,25	5,7	7,92	.
		Subkohorte	*49*							
	m	Körpergewicht (t_1)	18	81,5	12,08	85,2	9,22	3,7	4,54	0,113
		Körpergewicht (t_2)	2	78,0	2,83	81,3	6,65	3,3	4,23	.
		Körpergewicht (t_3)	5	82,4	7,80	83,08	7,05	0,68	0,83	0,893
		Körpergewicht (t_4)	3	81,7	9,82	83,5	10,18	1,8	2,20	.
		Subkohorte	*77*							
Typ-2	f	Körpergewicht (t_1)	38	88,9	17,32	89,9	15,59	1,0	1,12	0,137
		Körpergewicht (t_2)	14	82,0	18,99	83,2	19,48	1,2**	1,46	0,019
		Körpergewicht (t_3)	16	91,5	19,78	90,6	21,61	-0,9	-0,98	0,477
		Körpergewicht (t_4)	8	83,1	10,10	88,2	8,21	5,1**	6,14	0,042
		Subkohorte	*324*							
	m	Körpergewicht (t_1)	66	94,5	16,53	97,5	17,74	3,0***	3,17	< 0,001
		Körpergewicht (t_2)	24	93,3	18,10	95,9	17,67	2,6*	2,79	0,024
		Körpergewicht (t_3)	32	93,7	17,74	100,3	25,05	6,6**	7,04	0,001
		Körpergewicht (t_4)	14	100,4	13,54	108,5	20,96	8,1*	8,07	0,022
		Subkohorte	*372*							

*) Wilcoxon-Test (asymptotische Signifikanz zweiseitig): signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) mit (*), sehr signifikante ($p \leq 0,01$) mit (**), höchst signifikante ($p \leq 0,001$) mit (***) markiert

Aus Abbildung 9 wird ersichtlich, dass die größten Veränderungen des Körpergewichtes im ersten Nachuntersuchungsjahr auftraten. Diese Beobachtung boten alle Untersuchungsgruppen. Deutlich zeigte sich zudem, dass insbesondere Männer (T1Dm/T2Dm) in erheblichem Ausmaß von einer Erhöhung des Körpergewichtes betroffen waren (3,7 bzw. 3,0 kg). Zu beachten waren die geringen Fallzahlen der T1Dm-Kohorte. In geringerem Ausmaß waren auch Frauen von diesem Effekt betroffen. Ersichtlich wird zudem, dass dem steilen KG-Anstieg im ersten Jahr ein erheblicher Abfall der absoluten Körpergewichtszunahme folgte, teilweise sogar eine Gewichtsabnahme auftrat (T1Dm-Frauen t_2 und T2Dm-Frauen t_3). Der Effekt stellte sich in allen Untersuchungskohorten dar.

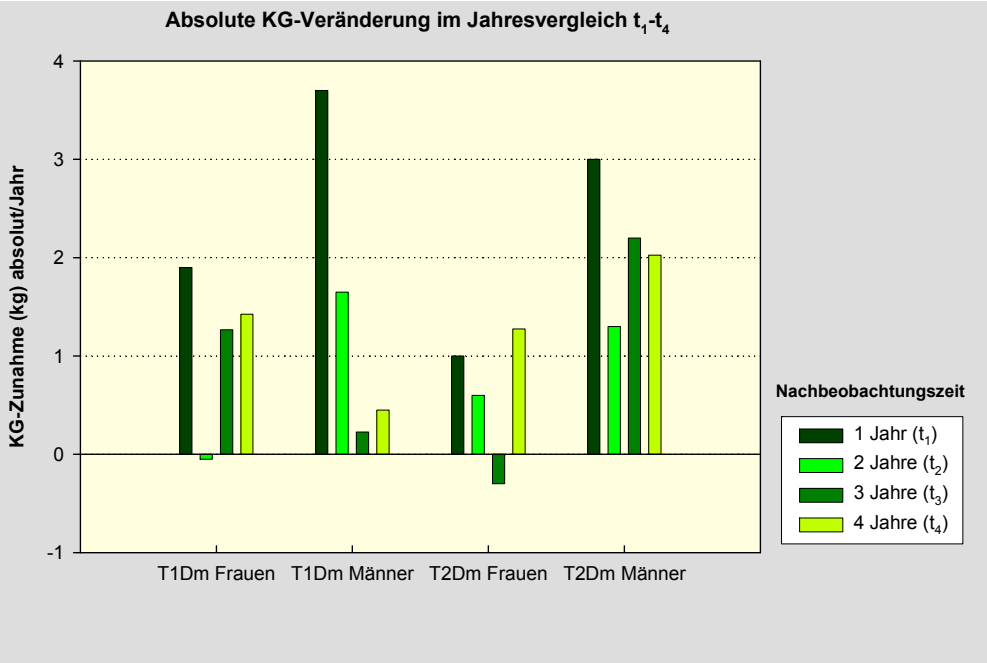

Abbildung 9 Absolute Körpergewichts-Veränderung per annum im Vergleich der Nachbeobachtungsjahre t_1 bis t_4

In Analogie zu Körpergewichtsentwicklung gestaltete sich der BMI-Verlauf über einen Zeitraum von vier Jahren.

Patienten der T1Dm-Sukohorte präsentierten ausnahmslos einen Anstieg des BMI. Unabhängig von der geringen Fallzahl in der Mehrjahresauswertung waren deutliche Parallelen zur Entwicklung des BMI in der T2Dm-Kohorte erkennbar. (Anm. Die Diskrepanz zwischen Körpergewichtsabfall und BMI-Erhöhung in der Subkohorte t_2-Frauen beruht auf einem statistischen Artefakt.) Bis auf eine nichtsignifikante Ausnahme (T2Dm-Frauen, Jahr-3) war eine kontinuierliche Erhöhung des Body-Maß-Indexes in allen Untergruppen der T2Dm-Kohorte zu konstatieren. Alle Mitglieder der T2Dm-Kohorte überschritten die Grenze zur Adipositas (BMI > 30 kg/m^2, n. WHO 2000). In der Untergruppe T2Dm-Männer konnte eine mittlere Differenz der Nachbeobachtungswerte t_1-t_4 zum Ausgangswert mit einem Wert von Δ-BMI = + 0,6 kg/m^2 festgestellt werden. Innerhalb der Untergruppe der Typ-2-Diabetikerinnen kam es gleichfalls zu einer Zunahme des BMI, signifikant nur im Jahr-2. Die mittlere BMI-Erhöhung fiel vergleichbar aus (+ 0,58 kg/m^2).

Im Mittel erhöhte sich der BMI während der vierjährigen Nachbeobachtungszeit bei Patienten mit Typ-2-Diabetes jährlich um 1,65 kg/m^2 und bei Typ-1-Diabetikern um 0,87 kg/m^2. Die BMI-Veränderungen zwischen den Diabetestypen unterschieden sich nicht signifikant.

Tabelle 54: Body-Mass-Index-Entwicklung im Follow-up, Subkohortenanalyse stratifiziert nach Jahreswerten

Diabetes-typ	Sex	Jahreswerte Subkohorte	Gruppenstatistik				Δ Jahreswert- Ausgangswert		
			(n)	Ausgangs-mittelwert (kg/m²)	SD ±	Jahres-mittelwert (kg/m²)	SD ±	absolut (kg/m²)	relativ (%)	p -Wert *)
Typ-1	f	BMI (t_1)	11	23,7	4,96	24,3	4,50	0,6	2,53	0,169
		BMI (t_2)	5	28,6	3,21	28,8	4,03	0,2	0,70	0,500
		BMI (t_3)	4	20,4	4,76	21,7	4,38	1,3	6,37	0,068
		BMI (t_4)	2	24,0	0,08	25,0	1,04	1	4,17	.
		Subkohorte	*49*							
	m	BMI (t_1)	18	29,0	4,63	30,2	3,76	1,2	4,14	0,102
		BMI (t_2)	2	25,9	1,57	27,0	2,87	1,1	4,25	.
		BMI (t_3)	5	29,7	3,71	30,1	4,29	0,4	1,35	0,893
		BMI (t_4)	3	26,3	4,06	26,9	4,02	0,6	2,19	.
		Subkohorte	*77*							
Typ-2	f	BMI (t_1)	38	31,4	7,21	31,8	6,86	0,4	1,27	0,153
		BMI (t_2)	14	31,0	8,00	31,3	7,77	0,3*	0,97	0,021
		BMI (t_3)	16	32,3	7,18	30,9	8,52	-1,4	-4,33	0,865
		BMI (t_4)	6	28,4	4,15	30,4	4,37	2	7,04	0,075
		Subkohorte	*324*							
	m	BMI (t_1)	64	33,6	6,84	34,6	6,99	1,0***	2,98	< 0,001
		BMI (t_2)	24	30,6	5,60	31,5	5,78	0,9*	2,94	0,024
		BMI (t_3)	30	32,6	7,73	34,9	9,66	2,3**	7,06	0,001
		BMI (t_4)	14	37,7	6,55	38,5	7,28	0,8	2,12	0,221
		Subkohorte	*372*							

*) Wilcoxon-Test (asymptotische Signifikanz zweiseitig): signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) mit (*), sehr signifikante ($p \leq 0,01$) mit (**), höchst signifikante ($p \leq 0,001$) mit (***) markiert

Zusammenhang zwischen Ausgangs-Gewicht und Körpergewichtsveränderung im Ein-Jahres-Follow-up

Unterschiedliche Ausmaße der Veränderung des Körpergewichtes waren zwischen den Männern und Frauen festzustellen. Diese waren bei den Diabetestypen vergleichbar. Die Untersuchung eines möglichen Zusammenhanges (qualitativ und quantitativ) zwischen Körpergewicht und der nach einem Jahr erzielten Körpergewichtsveränderung erfolgt über eine Korrelations- und, falls sinnvoll, Regressionsanalyse.

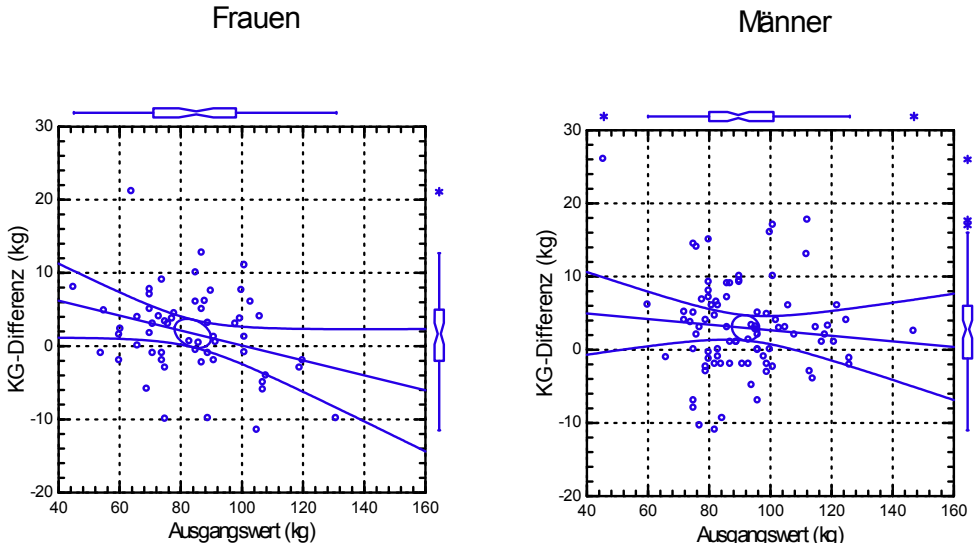

Abbildung 10 Korrelation von Ausgangskörpergewicht und erreichter KG-Differenz im Ein-Jahres-Panel.

Parameterdarstellung als Box-Plot, Darstellung des Korrelationskoeffizienten mit 95 % KI, elliptische Darstellung des Probenmittelpunktes von x und y mit 95 % KI, die Pearson-Korrelation (r) determiniert die Orientierung/Anstieg der Regressionsgeraden, Frauen (n = 49, p = 0,002) r = -0,431; Männer (n = 84, p = 0,326) r = - 0,108

Es zeigte sich mittlere r = - 0,431 (Frauen) und schwache r = - 0,108 (Männer) Korrelationen zwischen den Parametern Körpergewicht und KG-Differenz. Aufgrund der sich hieraus ergebenden Bestimmtheitsmaße von r^2 = 0,186 (Frauen) und r^2 = 0,012 (Männer) und der resultierenden geringen Fitness wurde auf die Durchführung einer Regressionsanalyse verzichtet.

Dessen ungeachtet zeigten die Ergebnisse der Korrelationsanalyse, dass mit steigendem Ausgangskörpergewicht eine geringere KG-Zunahme erfolgt. Dieser Effekt war bei den Frauen stärker ausgeprägt. Es zeigte sich aber auch, dass andere, hier nicht definierte, Faktoren einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Körpergewichtsentwicklung hatten.

Zur Betrachtung eine Einflusses des Parameters Alter auf die Veränderung des Körpergewichtes im Ein-Jahres-Panel diente eine Korrelationsanalyse mit den unabhängigen Parametern Ausgangskörpergewicht sowie Alter und der abhängigen Variablen Köpergewichtveränderung.

Tabelle 55: Korrelation (r) und Beta-Koeffizienten (standardisierte Korrelationskoeffizienten) der Parameter Ausgangsgewicht, Alter und KG-Differenz im Ein-Jahres-Panel

	KG-Differenz Männer		KG-Differenz Frauen	
Korrelationskoeffizienten	R	Beta	r	Beta
Ausgangsgewicht	- 0,108	- 0,108 (p = 0,320)	- 0,431	- 0,425 (p = 0,002)
Alter	- 0,204	- 0,204 (p = 0,063)	0,111	0,082 (p = 0,539)

Es zeigte sich, dass zwischen den angegebenen Parametern nur schwache bis mittlere Korrelationen bestanden. Dieser Sachverhalt war auch in der graphischen Darstellung (Abbildung 11) anhand einer diffusen Punktewolke erkennbar. Zudem verfügten die korrigierten r^2-Werte von r^2 = 0,053 (Männer) und r^2 = 0,192 (Frauen) nur über einen geringen prädiktiven Wert für die Gesamtpopulation, der aber immerhin 19 % der Veränderung bei Frauen und 5 % der beobachteten Veränderungen bei Männern erklärbar machte.

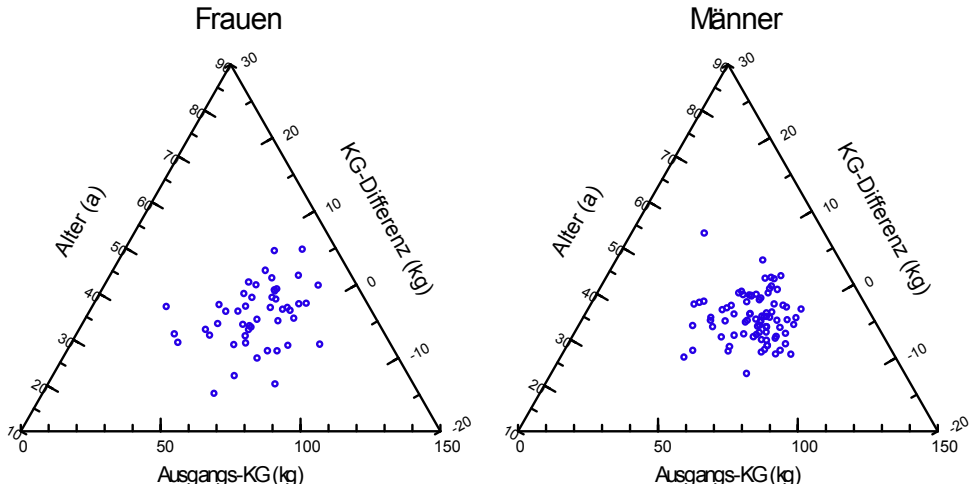

Abbildung 11 Ternäre Darstellung von Ausgangskörpergewicht, Alter und erreichter KG-Differenz im Ein-Jahres-Panel

Bei Frauen mit höherem Ausgangsgewicht entwickelten stärkere Gewichtsverluste, als das bei Patientinnen mit niedrigerem Körpergewicht der Fall war. Der nachgewiesene Korrelationskoeffizient hatte eine mittlere Ausprägung von r = – 0,431. Bezogen auf das Patientenalter war eine schwache Korrelation (r = 0,111) mit dem Körpergewicht verbunden, d.h. mit steigendem Alter war ein Anstieg des Körpergewichtes korreliert. Signifikant zeigte sich nur die Korrelation zwischen Ausgangsgewicht und KG-Differenz.

Die Analyse der Ausprägung von Körpergewicht, Gewichtsveränderung und Patientenalter bei Männern zeigte negativ korrelierte und schwach ausgeprägte Zusammenhänge. Signifikanzen waren nicht nachweisbar.

$HbA1_c$-WERT

Ein-Jahres-Wert

Die Ein-Jahres-HbA1c-Werte von 176 Patienten (33 T1Dm/143 T2Dm) konnten in die Auswertung einbezogen werden (Tabelle 58). Hierbei war im ersten Nachbeobachtungsjahr nach Einstellung auf das Insulin Glargin in allen Subkohorten eine Absenkung des $HbA1_c$-Wertes zu registrieren. Am deutlichsten war die HbA1c-Senkung bei Typ-1-Diabetikern (Männer – 1,49 % signifikant (p = 0,019, n = 22), Frauen – 1,05 %, n.s.). Typ-2-Diabetiker erzielten mit einer hoch signifikanten HbA1c-Senkung von – 1,1 % (p < 0,001, n = 83) ebenfalls eindeutige Ergebnisse. Die geringste Veränderung unter der Intervention wurde bei Typ-2-Diabetikerinnen mit 0,43 % HbA1c-Abnahme, auch signifikant (p = 0,015, n = 60) registriert.

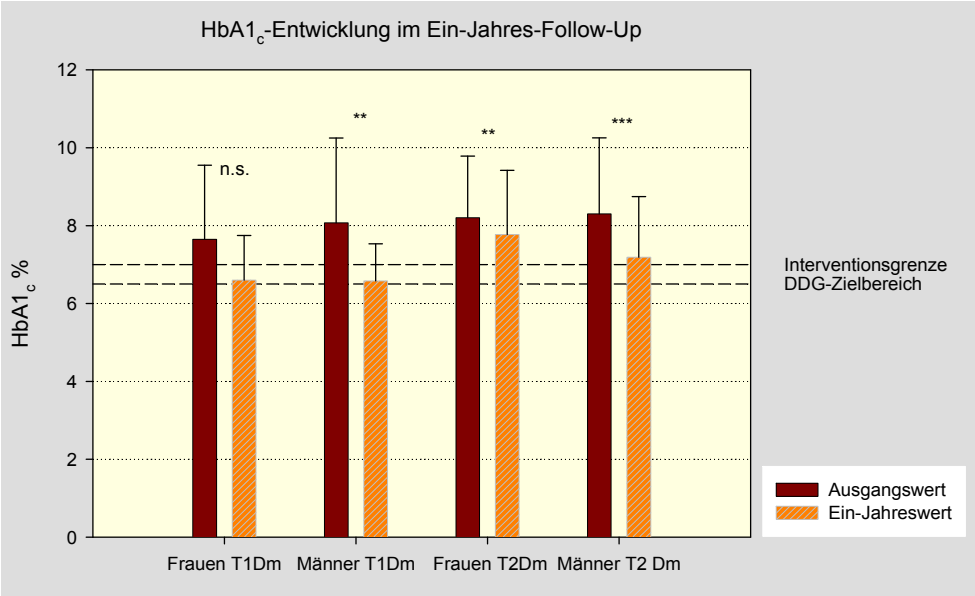

Abbildung 12 Veränderung des HbA1c-Wertes im Ein-Jahres-Follow-up

MITTELWERT, FEHLERBALKEN EINFACHE STANDARTABWEICHUNG, SIGNIFIKANTE UNTERSCHIEDE (*, p ≤ 0,05), SEHR SIGNIFIKANTE (**, p ≤ 0,01) HÖCHST SIGNIFIKANTE (***, p ≤ 0,001), NICHT SIGNIFIKANT (N.S.)

Ausgehend von relativ niedrigen Basiswerten gelang in der T1Dm-Subkohorte eine HbA1c-Reduktion auf 6,6 ± 1,2 % (Frauen) bzw. 6,58 ± 0,95 % (Männer). In der T2Dm-Subkohorte lagen die Ausgangs-HbA1c-Werte bei 8,2 % (Frauen) und 8,3 % (Männer) um nach einjähriger Intervention um - 0,43 % (Frauen) und - 1,11 % (Männer) auf 7,77 ± 1,65 % (Frauen) und 7,19 ± 1,56 % (Männer) zu sinken. Auffällig war die geringere HbA1c-Senkung bei den Typ-2-Diabetikerinnen.

Kumuliert nach Diabetestypen ergab sich folgendes Bild (Abbildung 13): In der T1Dm-Kohorte verringerte sich der initiale HbA1c-Wert von 7,93 ± 2,07 % um 1,3 % auf 6,59 ± 1,00 % (p = 0,002, n = 33), bei T2Dm-Patienten um 0,83 % von 8,26 ± 1,80 % auf 7,43 ± 1,61% (p < 0,001, n = 143).

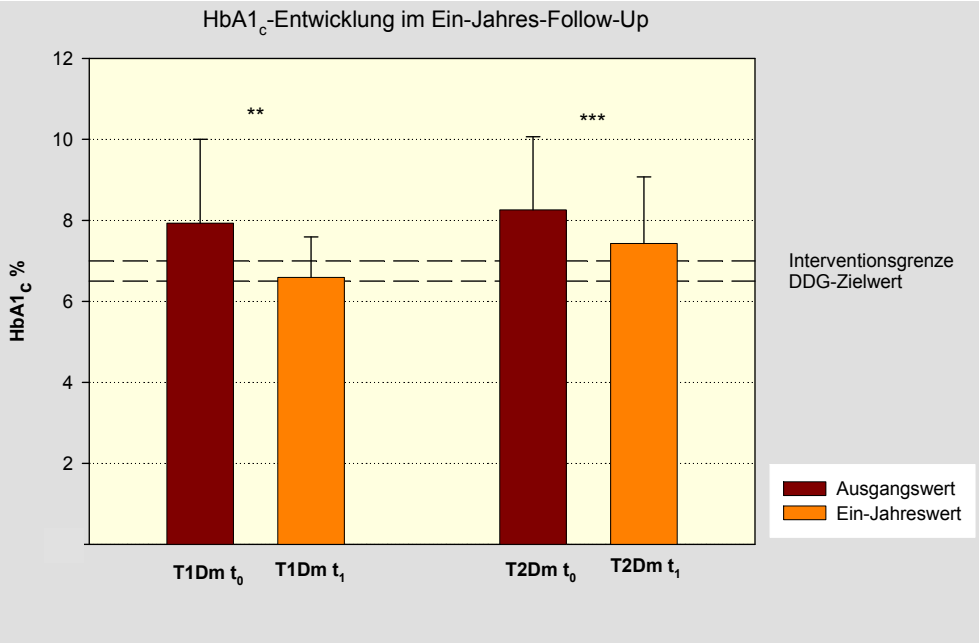

Abbildung 13 Veränderung des HbA1c-Wertes zwischen Erstwert t_0 und Ein-Jahres-Wert t_1

Wilcoxon-Test: asymptotische Signifikanz (2-seitig) : T1Dm (p = 0,002; n = 33) und T2Dm, (p < 0,001; n = 143)

Risikostratifizierung

Die Risikostratifizierung der HbA1c-Werte des Ein-Jahres-Wertes im Vergleich zur Baseline ergab, gesplittet nach Geschlecht und Diabetestyp, eine deutliche Reduktion der Hb1Ac-Kategorie ≥ 7,0 (Klasse 3) zugunsten niedrigerer Risikoklassen in allen Subkohorten (Tabelle 56).

Sehr signifikant bis hoch signifikant waren die Ergebnisse in der Subkohorte T2Dm (Männer, p < 0,001, n = 83 und Frauen, p = 0,027, n = 60). Unter Intervention mit Glargin konnte in der T2Dm-Kohorte eine Erhöhung des Anteiles der Patienten mit einem HbA1c-Wert ≤ 6,5 % um 25,5 % (Männer) und 11,7 % (Frauen) verzeichnet werden. Simultan sank der Anteil der Patienten mit einem schlecht eingestellten Diabetes (HbA1c-Wert ≥ 7,0) um 27,7 % (Männer) und 13,3 % (Frauen). Männer der T1Dm-Kohorte präsentierten signifikante Unterschiede (p = 0,010, n = 22) der Risikoklassen im Baseline und dem Ein-Jahres-Panel. Die Veränderungen in der T1Dm-Frauenkohorte erreichen kein signifikantes Niveau. Die Erhöhung des Anteiles gut eingestellter T1Dm-Diabetiker (HbA1c-Wert ≤ 6,5 %) stieg um 250 % (Männer) und 125 % (Frauen).

Tabelle 56: Klassifizierung der HbA1c-Werte im Ein-Jahres-Follow-up (nach DDG-Kriterien) und Darstellung der erzielten Unterschiede zur Baseline

	T1Dm												T2Dm											
	Frauen						Männer						Frauen						Männer					
HbA1c-Wert	Baseline		1-Jahr		Diff		Baseline		1-Jahr		Diff		Baseline		1-Jahr		Diff		Baseline		1-Jahr		Diff	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
≤ 6,5 (%) (Klasse 1)	4	36,4	5	45,5	1	9,1	4	18,2	10	45,5	6	27,3	8	13,3	15	25	7	11,7	12	14,5	33	39,8	21	25,3
< 7,0 (%) (Klasse 2)	2	18,2	2	18,2	0	0	2	9,1	4	18,2	2	9,1	5	8,3	6	10	1	1,7	12	14,5	1	16,9	-11	2,4
≥ 7,0 (%) (Klasse 3)	5	45,5	4	36,4	-1	-9,1	16	72,7	8	36,4	-8	-36,3	47	78,3	39	65	-8	-13,3	59	71	36	43,3	-23	-27,7
HbA1c-Werte gesamt	11	100,0	11	100,0			22	100,0	22	100,0			60	100,0	60	100,0			83	100,0	83	100,0		
Werte fehlend (% von absolut)	38	77,6	38	77,6			55	71,5	55	71,5			264	81,5	264	81,5			289	77,7	289	77,7		
Subkohorte absolut	49	100,0	49	100,0			77	100,0	77	100,0			324	100,0	324	100,0			372	100,0	372	100,0		
Klassentest - Baseline vs. Ein-Jahres-Wert: p-Wert (t-Test, gepaart) (KI 95%ig)					0,588 (-0,543; 0,907)						0,010 (0,171; 1,101)						0,027 (0,029; 0,471)						< 0,001 (0,311; 0,749)	

Zusammenfassend zeigten sich für die Diabetestypen hoch signifikante Verbesserungen der Risikoklassen im Sinne einer Abnahme der Patientenzahlen mit hohen HbA1c-Werten (Tabelle 57). Deutliche Verschiebungen (- 30,3 %) aus der Risikoklasse > 7 % HbA1c waren bei T1Dm-Patienten zu beobachten. Etwas geringer (- 20,3 %) fiel diese Verschiebung in der T2Dm-Kohorte aus. Dafür hatte die Steigerung des Anteils von Patienten mit HbA1c-Werten ≤ 6,5 % bei beiden Diabetestypen nach einem Jahr vergleichbaren Größenordnungen (+ 21,2 % T1Dm/+ 19,58 % T2Dm).

Tabelle 57: Veränderungen von HbA1c-Risikoklassen im Ein-Jahres-Follow-up

	Anzahl	HbA1c ≤ 6,5 % Anteil (%)	HbA1c ≤ 7 % Anteil (%)	HbA1c > 7 % Anteil (%)
Typ-1 (t_0)	33	24,24	18,18	57,58
Typ-1 (t_1)	33	45,46	27,27	27,27
Fehlend	93			
T1Dm gesamt	126			
Typ-2 (t_0)	143	13,99	15,38	70,63
Typ-2 (t_1)	143	33,57	16,08	50,35
Fehlend	553			
T2Dm gesamt	696			

Trotz einer deutlichen und statistisch gesicherten Reduktion der höchsten Risikoklassen hatten dennoch 27,27 % der T1Dm-Patienten und 50,35 % der T2Dm-Patienten HbA1c-Werte im Bereich > 7,0 %.

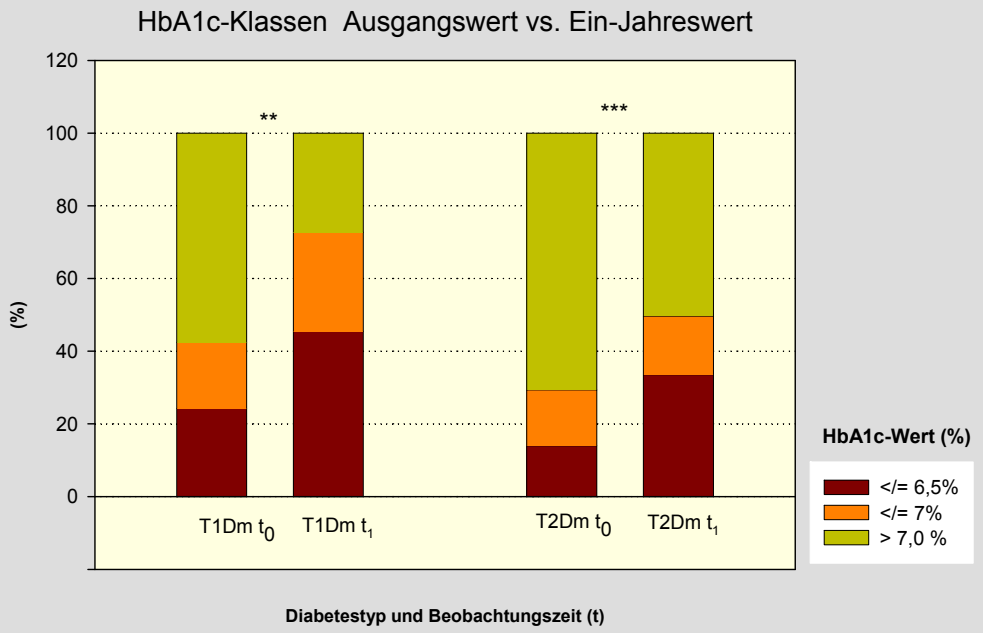

Abbildung 14 Veränderung der HbA1c-Klassifikation im Ein-Jahres-Follow-up

Wilcoxon-Test: asymptotische Signifikanz (2-seitig): T1Dm (p = 0,02; n = 33) und T2Dm, (p < 0,001, n = 143)

Subkokortenanalyse - Mehr-Jahresauswertung

Die registrierten Daten der Verlaufskontrolle der HbA1c-Entwicklung erlaubten eine Auswertung über einen Zeitraum von vier Jahren (Tabelle 58). Diesem Zweck diente die Bildung von Subkohorten, geschichtet nach Untersuchungsdauer in Jahren. Hierdurch war ein unmittelbarer Vergleich zwischen Ausgangswert und sequentiellem Jahreswert möglich. Die Fallzahlen der Jahreswerte t_2-t_4 variieren in Abhängigkeit von den zurückgemeldeten aktuellen Befunddaten.

Tabelle 58: Entwicklung des HbA1c-Wertes der Follow-up-Kohorte, Subkohortenanalyse stratifiziert nach Jahreswerten

Diabetes-typ	Sex	Jahreswerte Subkohorte	Gruppenstatistik					Δ Jahreswert- Ausgangswert		
			(n)	Ausgangs-mittelwert (% $HbA1_c$)	SD ±	Jahres-mittelwert (% $HbA1_c$)	SD ±	absolut (% $HbA1_c$)	relativ (%)	p - Wert *)
Typ-1	f	HbA1c (t_1)	11	7,65	1,90	6,6	1,15	-1,05	-13,73	0,075
		HbA1c (t_2)	6	9,23	2,90	7,07	1,00	-2,16	-23,40	0,075
		HbA1c (t_3)	4	8,4	2,60	6,80	0,95	-1,6	-19,05	0,144
		HbA1c (t_4)	2	8,00	1,70	8,25	1,78	0,25	3,13	.
		Subkohorte	49							
	m	HbA1c (t_1)	22	8,07	2,18	6,58	0,95	-1,49**	-18,46	0,010
		HbA1c (t_2)	3	6,08	1,61	6,64	1,14	0,56	9,21	.
		HbA1c (t_3)	10	8,63	1,70	7,24	1,52	-1,39*	-16,11	0,047
		HbA1c (t_4)	3	8,13	1,76	7,13	1,79	-1,0	-12,30	.
		Subkohorte	77							
Typ-2	f	HbA1c (t_1)	60	8,20	1,58	7,77	1,65	-0,43*	-5,24	0,015
		HbA1c (t_2)	18	8,27	1,88	7,28	1,17	-0,99*	-11,97	0,025
		HbA1c (t_3)	28	8,57	1,74	7,60	1,31	-0,97**	-11,32	0,004
		HbA1c (t_4)	10	8,95	2,77	7,43	1,12	-1,52	-16,98	0,109
		Subkohorte	324							
	m	HbA1c (t_1)	83	8,30	1,96	7,19	1,56	-1,11***	-13,37	< 0,001
		HbA1c (t_2)	33	8,52	2,32	6,97	1,35	-1,55***	-18,19	0,001
		HbA1c (t_3)	36	9,42	2,98	7,43	1,27	-1,99**	-21,13	0,005
		HbA1c (t_4)	18	8,7	2,53	6,74	0,70	-1,96***	-22,53	0,001
		Subkohorte	372							

*) Wilcoxon-Test (asymptotische Signifikanz zweiseitig): signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) mit (*), sehr signifikante ($p \leq 0,01$) mit (**), höchst signifikante ($p \leq 0,001$) mit (***) markiert

Im jeweiligen Mehrjahresvergleich (Differenz von Jahreswert – Erstwert) zeigten sich den Jahres-Subkohorten überwiegend sinkende HbA1c-Werte. Ausnahmen gab es bei T1Dm-Patienten, Frauen (Jahr-4, n = 2) und Männer (Jahr-2, n = 3). Geringe Fallzahlen in den Jahresauswertungen t_2-t_4 der T1Dm-Subkohorte erlaubten lediglich tendenzielle Aussagen zu HbA1c-Entwicklung. Überwiegend sanken die HbA1c-Werte in allen Jahres-Subkohorten im Vergleich zur Baseline. Signifikant waren die Resultate nur bei den Männern mit - 1,49 % (Jahr-1) und - 1,39 % (Jahr-3) HbA1c-Senkung.

In der Untergruppe männlicher Typ-2-Diabetiker sank der HbA1c-Wert signifikant in allen Jahres-Subkohorten, Jahr-1 um - 1,11 % ($p < 0,001$), im Jahr-2 um - 1,55 % ($p = 0,001$), Jahr-3 um 1,99 % ($p = 0,005$) und Jahr-4 um - 1,96 % ($p = 0,001$). Die HbA1c-Absenkung nach drei Jahren mit Δ-HbA1c = - 1,99 % war am deutlichsten ausgeprägt. Die HbA1c-Werte der T2Dm-Patientinnen verminderten sich signifikant im Jahr-1 um 0,43 % sowie 0,99 % (Jahr-2) und 0,97 % (Jahr-3). Die massivste HbA1c-Senkung mit Δ-HbA1c = - 1, 52 % zeigte sich im vierten Jahr, allerdings ohne Signifikanz ($p = 0,109$).

Im Mittel wurden jährliche Verringerungen des HbA1c-Wertes um 0,65 % (T1Dm-Frauen) und 0,48 % (T1Dm-Männer) sowie von 0,41 % (T2Dm-Frauen) und 0,76 % (T2Dm-Männer) registriert. Die HbA1c-Reduktionswerte zwischen den Geschlechtern in der Typ-1-Diabeteskohorte unterschieden sich signifikant (F-Test, $\alpha = 0,05$). T1Dm-Frauen hatten im Vergleich zu den T1Dm-Männern deutlicher HbA1c-Senkungen mit einem Unterschied von + 35 % aufzuweisen. Nicht signifikant dagegen waren die Unterschiede der HbA1c-Senkungen zwischen den Geschlechtern in der T2Dm-Kohorte. Dennoch war im Vergleich zur Männergruppe eine geringere HbA1c-Abnahme bei den T2Dm-Frauen festzustellen. Der Unterschied lag bei - 53 % (Frauen vs. Männer).

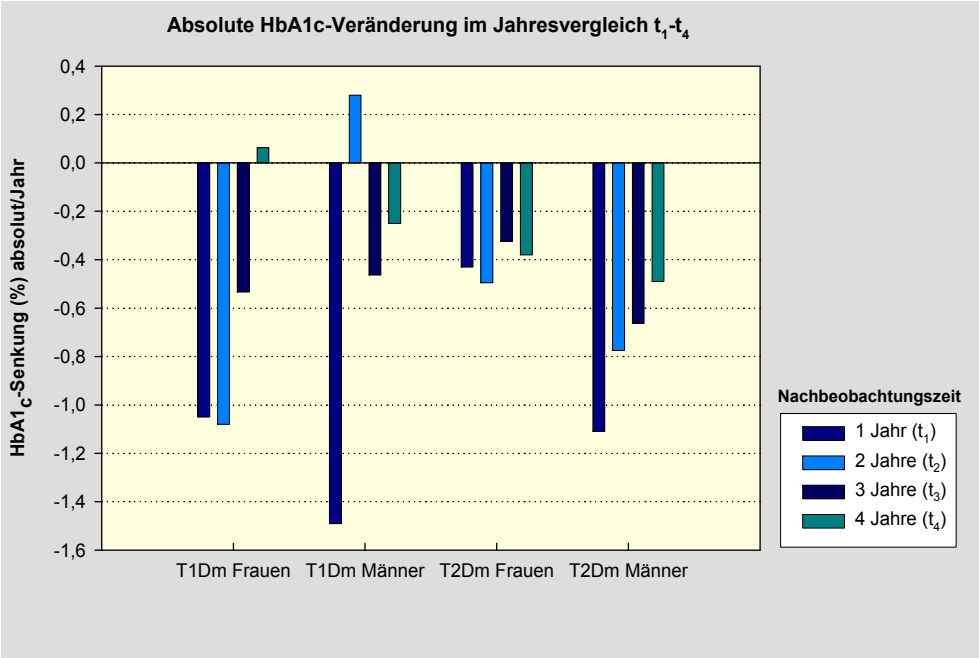

Abbildung 15 Absolute HbA1c-Veränderung per anno im Vergleich der Nachbeobachtungsjahre t_1 bis t_4

Aus der graphischen Darstellung (Abbildung 15) erschließt sich bei T2Dm-Männern eine, nach Behandlungsjahren abgestufte, HbA1c-Reduktion. In vergleichbarem Ausmaß oszillieren dagegen die erzielten Reduktionsraten der T2Dm-Frauen. Deutlich stellen sich dagegen die Unterschiede zwischen Männern und Frauen der T2Dm-Kohorte dar. Andeutungsweise lassen sich Analogien aus in den Befunden der T1Dm-Kohorte ableiten. Die Befunde stellten sich jedoch heterogener dar. Eine Verringerung der erzielbaren HbA1c-Reduktion schien auch in dieser Kohorte mit Zunahme der Behandlungsdauer zu korrelieren.

Ausgangs-HbA1c-Wertes und erzielbare HbA1c-Senkung

Der Überprüfung der Korrelation zwischen der Höhe des HbA1c-Ausgangswertes und beobachteter Veränderung der HbA1c-Jahreswerte dienten Korrelationsanalysen und eine geschlechtsadjustierte Regressionsanalyse.

Formel 3: Regressionsgleichung HbA1c-Reduktion vs. Ausgangswert Typ-1-Diabetes

$$y = -0{,}905 * HbA1c(Initialwert) + 5{,}905$$

Formel 4: Regressionsgleichung HbA1c-Reduktion vs. Ausgangswert Typ-2-Diabetes

$$y = -0{,}609 * HbA1c(Initialwert) + 4{,}090$$

Die Stärke der Korrelation zwischen Ausgangs-HbA1c-Werten und den nach einem Jahr erzielten Reduktionen war über die Koeffizienten von r = 0,905 (T1Dm-Subkohorten) sowie r = 0,609 (T2Dm-Subkohorte) zu ermitteln. Die Korrelationen waren hoch signifikant. Etwas schwächer stellte sich die Korrelation in der T2DmSubkohorte dar, lag ebenfalls auf einem hochsignifikanten Niveau. Die Art (Qualität) des Zusammenhangs zwischen Ausgangs-HbA1c und erzielbarer Reduktion war über eine Regressions-gleichung zu beschreiben. Hier zeigte sich, dass in der T1Dm-Kohorte eine stärkere Effizienz der HbA1c-Senkung ausgeprägt war. Das heißt, je höher der Ausgangs-HbA1c-Wert war, desto stärker war die erreichte HbA1c-Senkung, deutlich ausgeprägter als in der T2Dm-Subkohorte. Die Gleichung erklärt in der T1Dm-Subkohorte 81 % der Fälle (r^2= 0,813) und in der T2Dm-Subkohorte 37 % (r^2 = 0,367).

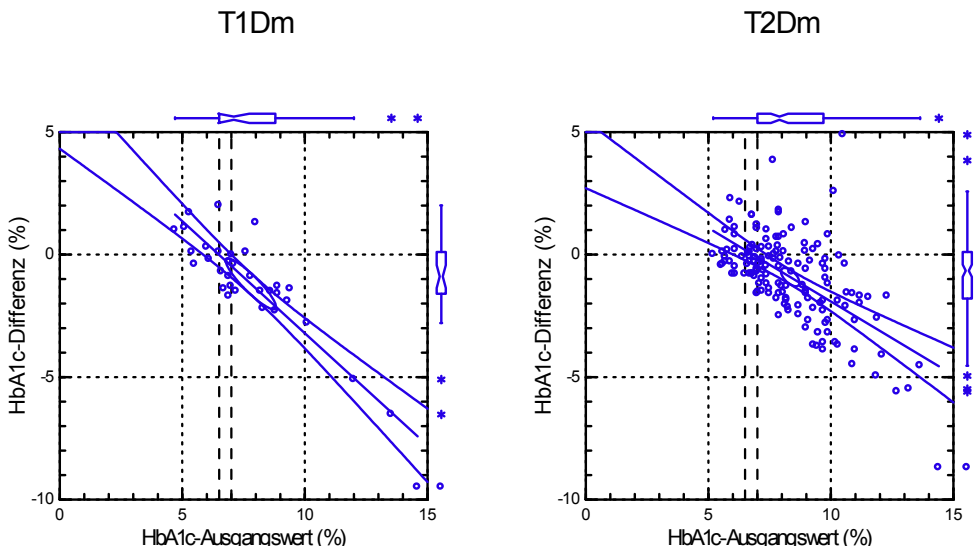

Abbildung 16 Korrelation von HbA1c-Initialwert und erreichbarer HbA1c-Senkung (absolut) nach einem Jahr

Parameterdarstellung als Box-Plot, Darstellung des Korrelationskoeffizienten mit 95 % KI, elliptische Darstellung des Probenmittelpunktes von x und y mit 95 % KI, die Pearson-Korrelation (r) determiniert die Orientierung/Anstieg der Regressionsgeraden, T1Dm (n = 33, p < 0,01) r = - 0,905; T2Dm (n = 143, p <0,01) r = - 0,609, Limits (⋯) bei HbA1c-Werten von 6,5 bzw. 7,0 %

ANTIDIABETIKA- AKTUELLER BEFUND

Die Anamnese der aktuellen (jeweils letzen gemeldeten) Diabetesmedikation (Tabelle 59) zeichnete im Vergleich zur initialen Medikation eine homogeneres Bild der eingesetzten Antidiabetika. Insgesamt kamen 9 (T1Dm) bzw. 43 unterschiedliche Therapieregimes zur Anwendung. Die Zahl der hiermit behandelten Patienten belief sich auf 123 (T1Dm-Kohorte) und 683 (T2Dm-Kohorte).

Eine Kombinationstherapie eines Insulins mit einem oralen Antidabetikum (OAD) war mit einem Fall in der T1Dm-Subkohorte zu erfassen. Deutlich höher war die Quote mit 32 unterschiedlichen Kombinationen, die aktuell an 100 Typ-2-Diaberikern zur Anwendung kamen. Überwiegend basierte die orale antidiabetische Kombinations-therapie auf den Wirkstoffen Acarbose und Metformin (auch in Kombination). Je zwei Fälle mit Glimepirid oder einem Glitazon ergänzten die Insulintherapie (Tabelle 93)

Tabelle 59: Aktuelle Arzneimittelanamnese - Antidiabetika

Diabetestyp	Anzahl-Nr.	Insulin 1	Insulin 2	Insulin 3/OAD	Patienten-Anzahl (n)	% (%)
Typ-1	1	Lantus	Actrapid		3	2,4
	2	Lantus	Humalog		67	53,2
	3	Lantus	Humalog	Semilente	4	3,2
	4	Lantus	Huminsulin Profil 3		1	0,8
	5	Lantus	Insuman rapid		7	5,6
	6	Lantus	Normalinsulin		1	0,8
	7	Lantus	Novo Rapid		38	30,2
	8	Lantus	Novo Rapid	Semilente	1	0,8
Gesamt Insulin	8				122	96,8
	1	Lantus	Kombinationsinsulin	OAD	1	0,8
gesamt	9				123	97,6
fehlend					3	2,4
Gesamt Kohorte					126	100,0
Typ-2	1	Lantus			3	0,4
	2	Lantus	Actrapid		154	22,1
	3	Lantus	Apidra		3	0,4
	4	Lantus	Berlinsulin normal		6	0,9
	5	Lantus	Humalog		227	32,6
	6	Lantus	Humalog	Semilente	4	0,6
	7	Lantus	Huminsulin		1	0,1
	8	Lantus	Insulin BBM		2	0,3
	9	Lantus	Insuman rapid		31	4,5
	10	Lantus	Novo Rapid		151	21,7
	11	Lantus	Novo Rapid	Semilente	1	0,1
Gesamt Insulin	11				583	83,8
	32	Lantus	Kombinationsinsuline	OAD*)	100	14,4
gesamt	43				683	98,1
fehlend					13	1,9
Gesamt Kohorte					696	100,0

*) Tabelle 93; Anlage 12

DYSLIPIDÄMIE

Entwicklung des Gesamtcholesterinwertes im Jahresvergleich

Ein-Jahres-Wert

Für die Auswertung des Parameters Gesamtcholesterin standen im Ein-Jahres-Panel 145 Datensätze (26 T1Dm/116 T2Dm) zur Verfügung. In der T1Dm-Kohorte konnten keine signifikanten Senkungen des Gesamtcholesterins beobachtet werden. Die erzielten Werte lagen bei T1Dm-Frauen bei – 0,24 mmol/l auf 5,33 mmol/l. Bei T1Dm-Männern waren keine Unterschiede zwischen Ausgangswert und Ein-Jahres-Wert zu beobachten.

Im Unterschied zur T1Dm-Kohorte zeichneten sich die erzielten Veränderungen durch signifikante Werte aus. T2Dm-Männer – 0,45 mmol/l auf 4,96 mmol/l ($p = 0,005$; $n = 76$) und T2Dm-Frauen -0,31 mmol/l auf 5,29 mmol/l ($p = 0,044$; $n = 40$)

Der risikominimierte Grenzwert für die Gesamtcholesterinfraktion wurde seitens des NCEP mit einem Wert < 5,16 mmol/l definiert. Dieser Grenzwert wurde lediglich von den Männern der T2Dm-Kohorte unterboten (Abbildung 17). Dennoch gelang in den meisten Subkohorten eine Reduktion der erhöhten Ausgangswerte. Lediglich bei männlichen Patienten mit Typ-1-Diabetes war keine Veränderung zum Basiswert feststellbar. Signifikante Veränderungen boten hingegen die Patienten der T2Dm-Subkohorte.

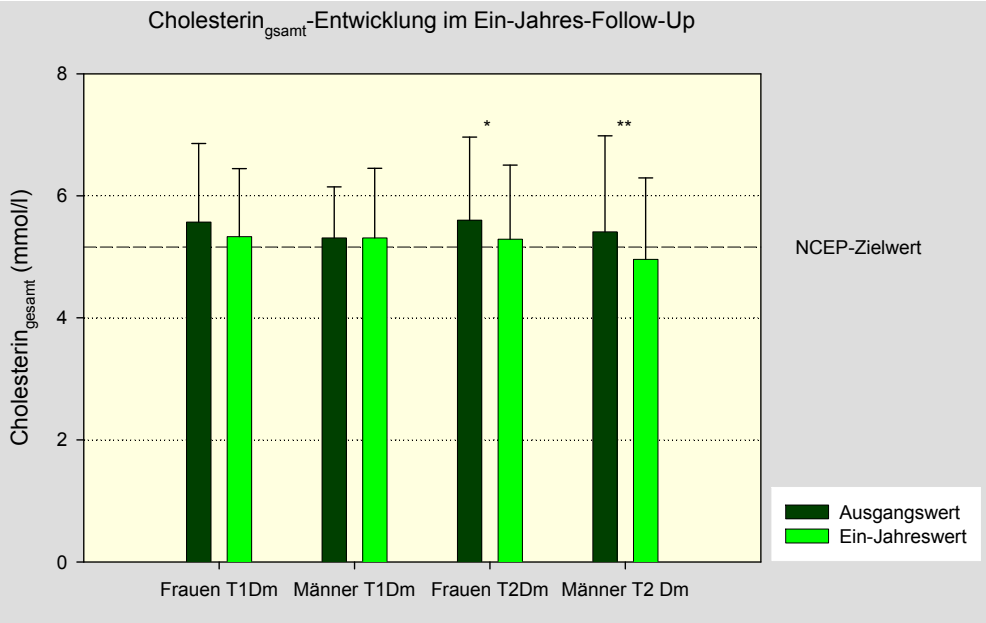

Abbildung 17 Veränderung Gesamtcholesterinwerte im Ein-Jahres-Follow-up

MITTELWERT, FEHLERBALKEN EINFACHE STANDARTABWEICHUNG, SIGNIFIKANTE UNTERSCHIEDE(*, $p \leq 0,05$), SEHR SIGNIFIKANTE (**, $p \leq 0,01$) HÖCHST SIGNIFIKANTE (***, $p \leq 0,001$), NICHT SIGNIFIKANT (N.S.)

Initiale Werte des Gesamtcholesterins der Ausgangskohorte der Typ-1-Diabetiker betrugen in der Frauengruppe 5,67 mmol/l (95 % KI: 5,30; 6,03, n = 52) und bei den Männern 5,23 mmol/l (95 % KI: 4,96; 5,51, n = 80). Der geschlechtsbezogene Unterschied, 0,54 mmol/l, war nicht signifikant (Tabelle 30). T2Dm-Patientinnen zeigten Gesamt-C-Werte von 5,84 mmol/l (95 % KI: 5,68; 5,99, n = 327). Bei den T2Dm-Männern lagen die Werte bei 5,54 mmol/l (95% KI: 5,38; 5,71, n = 370) (Tabelle 31). In der T2Dm-Kohorte bestand ein signifikanter (p = 0,006) Unterschied zwischen den geschlechtsspezifischen Gesamtcholesterin-Werten.

Die initialen Unterschiede der Gesamt-Cholesterinwerte zwischen den Diabetestypen waren nicht sehr ausgeprägt. Lediglich rund 43 % der T1Dm- und T2Dm-Patienten hatten initiale Cholesterinwerte < 5,16 mmol/l. Im ersten Untersuchungsjahr sanken die Gesamt-C-Werte zusätzlich bei 6 % der Typ-1-Diabetiker und 16 % der Typ-2-Diabetiker unter 5,16 mmol/l. Nach einem Jahr zeigte sich nahezu unverändert (ca. 27 %) die Quote der Typ-2-Diabetiker mit Gesamtcholesterinwerten < 6,16 mmol/l. Auffällig war ein Anteil von 15 % der T2Dm-Patienten mit hohen Gesamt-Cholesterinwert > 6,16 mmol/l. Im Gegensatz dazu verharrte der Anteil dieser Wertekategorie bei Typ-1-Diabetikern unverändert um 25 %. Die beobachtete Verbesserung innerhalb der Kohorte der T1Dm-Patienten basierte auf einer Verschiebung aus der Gruppe von Patienten mit mittlerem Risiko (ca. – 6 %). Die Verbesserungen in der Gruppe der Typ-2-Diabetiker lassen sich auf die Reduktion des Patientenpools mit hohem Risiko erklären (ca. -15 %).

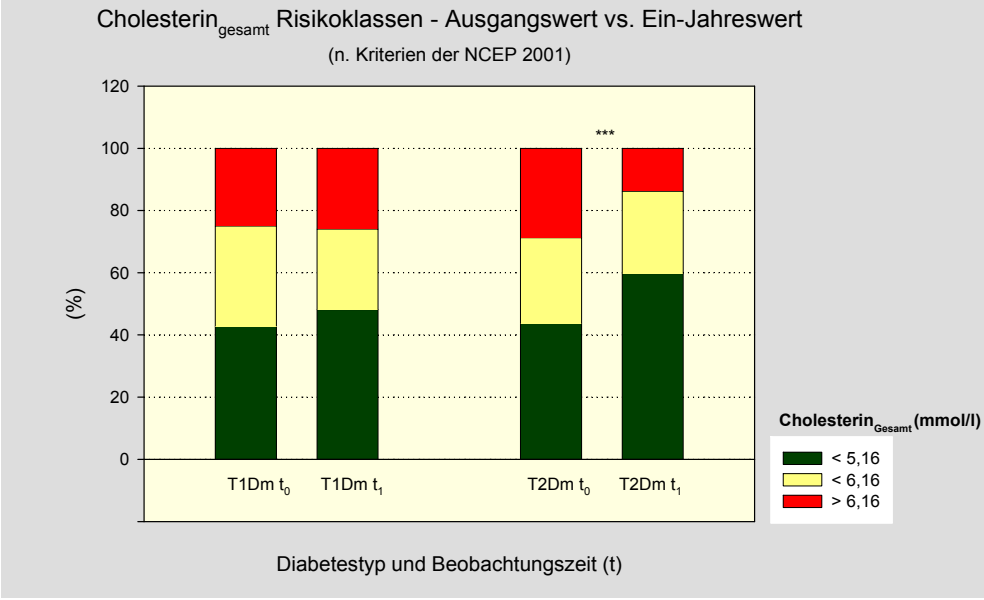

Abbildung 18 Cholesterin$_{gesamt}$ Vergleich zwischen Erstwert t_0 und Ein-Jahres-Wert t_1

t-Test: asymptotische Signifikanz (2-seitig): T1Dm, (p = 0, 713; n = 28 und T2Dm, (p = 0,001;n = 87)

Mehr-Jahres-Auswertung – Subkohortenanalyse

Der Gesamtcholesterinwert sank nahezu in allen Subkohorten im Zeitraum von vier Jahren (Tabelle 60). Ausnahmen bestanden in der T1Dm-Untergruppe bei Frauen (t_4, n = 1!) mit einer Erhöhung und den Männern (t_1, n.s.), die keine Veränderung boten. Erreicht wurden mittlere jährliche Unterschiede, die im Bereich von - 0,15 mmol/l (T1Dm-Frauen) und – 0,38 mmol/l (T1Dm-Männer) lagen. Der Unterschied zwischen den Differenzen war signifikant (F-Test, ⍺ = 0,05).

Tabelle 60: Entwicklung des Gesamtcholesterins (i.S.) der Follow-up-Kohorte, Subkohortenanalyse stratifiziert nach Jahreswerten

Diabetes-typ	Sex	Jahreswerte Subkohorte	Gruppenstatistik					Δ Jahreswert-Ausgangswert		
			(n)	Ausgangs-mittelwert (mmol/l)	SD ±	Jahres-mittelwert (mmol/l)	SD ±	absolut (mmol/l)	relativ (%)	p - Wert *)
Typ-1	f	Cholesterin ges. (t_1)	11	5,57	1,29	5,33	1,12	-0,24	-4,31	0,594
		Cholesterin ges. (t_2)	6	6,17	1,48	5,43	0,80	-0,74	-11,99	0,249
		Cholesterin ges. (t_3)	3	5,13	1,41	4,71	1,11	-0,42	-8,19	.
		Cholesterin ges. (t_4)	1	4,2	.	4,73	.	0,53	12,62	.
		Subkohorte	49							
	m	Cholesterin ges. (t_1)	18	5,31	0,84	5,31	1,14	0	0,00	0,913
		Cholesterin ges. (t_2)	2	6,20	1,41	3,88	0,31	-2,32	-37,42	.
		Cholesterin ges. (t_3)	8	5,40	1,02	4,74	1,25	-0,66	-12,22	0,208
		Cholesterin ges. (t_4)	2	5,10	1,41	4,49	0,86	-0,61	-11,96	.
		Subkohorte	77							
Typ-2	f	Cholesterin ges. (t_1)	40	5,6	1,36	5,29	1,21	-0,31*	-5,54	0,044
		Cholesterin ges. (t_2)	17	5,61	1,08	5,12	1,16	-0,49	-8,73	0,237
		Cholesterin ges. (t_3)	20	5,89	1,38	5,33	1,12	-0,56	-9,51	0,117
		Cholesterin ges. (t_4)	5		0,87	4,24	0,43	-0,14	-3,20	0,893
		Subkohorte	324							
	m	Cholesterin ges. (t_1)	76	5,41	1,57	4,96	1,33	-0,45**	-8,32	0,005
		Cholesterin ges. (t_2)	31	5,95	1,41	5,42	1,42	-0,53	-8,91	0,071
		Cholesterin ges. (t_3)	28	5,41	1,53	5,27	1,04	-0,14	-2,59	0,820
		Cholesterin ges. (t_4)	13	5,82	1,18	4,00	0,43	-1,82**	-31,27	0,002
		Subkohorte	372							

*) Wilcoxon-Test (asymptotische Signifikanz zweiseitig): signifikante Unterschiede (p ≤ 0,05) mit (*), sehr signifikante (p ≤ 0,01) mit (**), höchst signifikante (p ≤ 0,001) mit (***) markiert

Ähnliche Resultate zeigten sich in der T2Dm-Kohorte mit Differenzen zum Ausgangswert von - 0,19 mmol/l (T2Dm-Frauen) und - 0,3 mmol/l (T2Dm-Männer). Auch in der T2Dm-Subkohorte unterschieden sich sie Differenzwerte der Männer und Frauen signifikant (F-Test, α = 0,05). Geschlechtsspezifische Differenzen ergaben deutlich niedrigerer Reduktionsraten (Baseline vs. Jahreswert) des Parameters Gesamtcholesterin zuungunsten der weiblichen Studienteilnehmer beider Diabetestypen.

Entwicklung des LDL-Cholesterinwertes im Jahresvergleich

Ein-Jahres-Wert

115 Datensätze (28 T1Dm/87 T2Dm) konnten für dem Parameter LDL-Cholesterin ausgewertet werden. Die Analyse der Daten zeigte im ersten Nachbeobachtungsjahr eine Reduktion der Werte des LDL-Cholesterins in allen Subkohorten im Vergleich zur Baseline. Nicht signifikant, jedoch mit einem negativen Trend versehen, fielen die Veränderungen der LDL-Cholesterinwerte in der Untergruppe der Typ-1-Diabetiker aus. Die Ergebnisse der LDL-Cholesterinreduktionen lagen mit Differenzen von 0,38 mmol/l (T1Dm-Frauen) und 0,22 mmol/l (T1Dm-Männer) auf vergleichbarem Niveau und ergaben Ein-Jahres-Werte von 3,02 mmol/l (T1Dm-Frauen) und 3,30 mmol/l (T1Dm-Männer). Geschlechtsspezifisch präsentierten Männer der t_1-Schicht im Vergleich zu den Frauen höhere LDL-Cholesterinwerte sowohl im Baseline (3,52 vs. 3,4 mmol/l) als auch im Ein-Jahres-Follow-up (3,30 vs. 3,02 mmol/l).

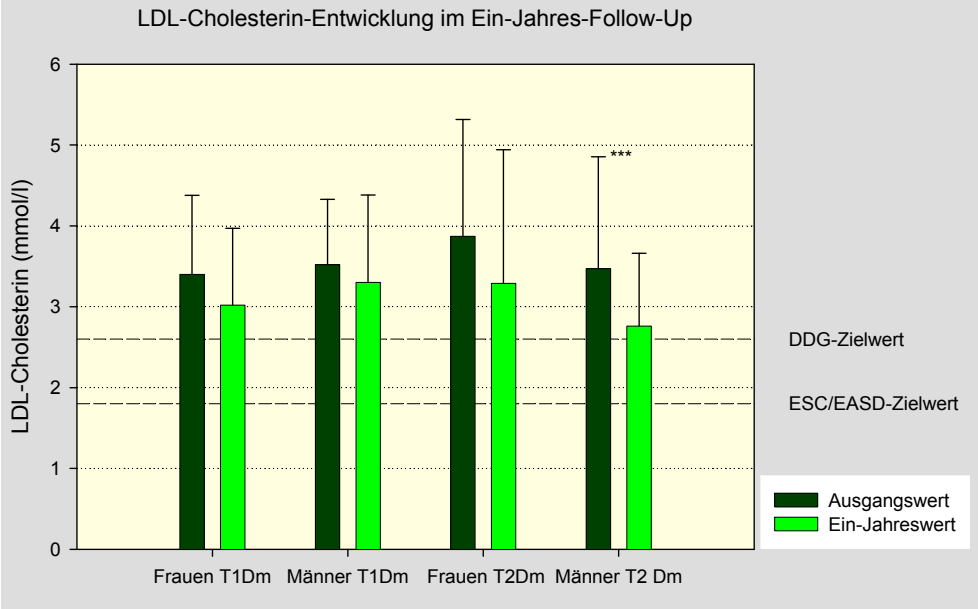

Abbildung 19 LDL-Cholesterinwerte Veränderungen im Ein-Jahres-Follow-Up

MITTELWERT, FEHLERBALKEN EINFACHE STANDARTABWEICHUNG, SIGNIFIKANTE UNTERSCHIEDE(*, p ≤ 0,05), SEHR SIGNIFIKANTE (**, p ≤ 0,01) HÖCHST SIGNIFIKANTE (***, p ≤ 0,001), NICHT SIGNIFIKANT (N.S.)

Signifikante Veränderungen waren in der T2DM-Subkohorte zu beobachten. Die Erstwerte der T2Dm-Ein-Jahreskohorte betrugen 3,87 ± 1,45 mmol/l (29 Frauen) und 3,47 ± 1,38 mmol/l (58 Männer). Nach einem Jahr sanken die korrespondierenden Werte auf 3,29 ± 1,65 mmol/l und 2,76 ± 0,90 mmol/l, jeweils signifikant (Tabelle 62). Wertemäßig entsprach diese Senkungsrate 14,0 bzw. 20,4 %. Die bezeichneten Patienten präsentierten die größten Differenzen in der LDL-Cholesterinfraktion mit – 0,58 mmol/l (Frauen, p = 0,017; n = 29) und - 0,71 mmol/l (Männer, p < 0,001; n = 58). Auffällig war, dass die Patientinnen der T2Dm-Subkohorte mit deutlich höheren LDL-Cholesterinwerten (+ 0,4 mmol/l, 3,87 vs. 3,47 mmol/l) im Vergleich zu T2Dm-Männern im Baseline präsent waren. Diese Verhältnisse waren auch im ersten Nachuntersuchungsjahr (Δ = + 0,53 mmol/l, 3,29 vs. 2,76 mmol/l) wiederzufinden.

Die T1Dm-Patienten präsentierten eine Senkung der LDL-C-Werte um 0,27 mmol/l auf 3,2 ± 1,03 mmol/l (n.s.; n= 28) T2Dm-Patienten erreichten im t1-Panel hochsignifikant (p < 0,001, n = 87) eine LDL-C-Absenkung um – 0,67 mmol/l auf 2,96 ± 1,27 mmol/l.

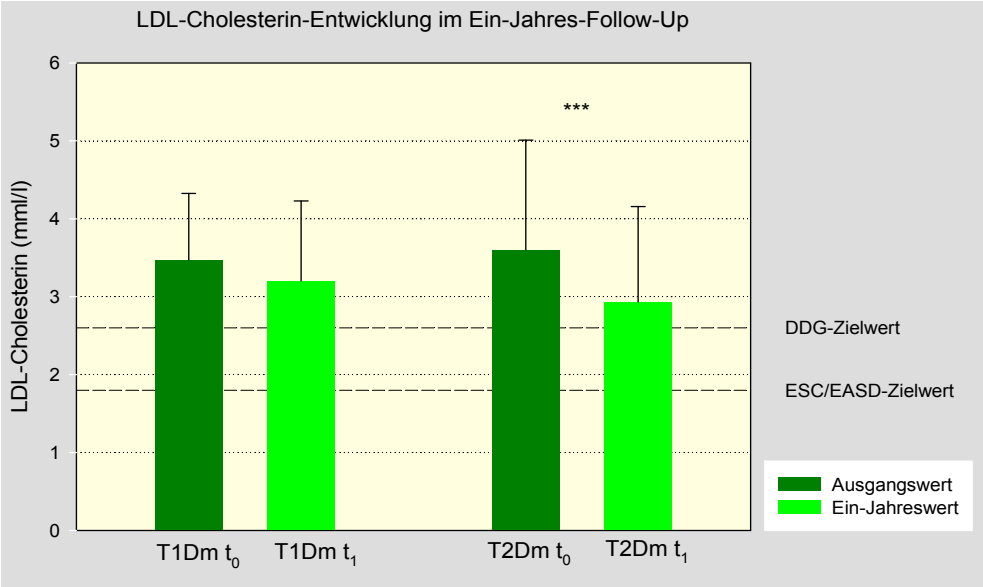

Abbildung 20 LDL-Cholesterin im Vergleich zwischen Erstwert t_0 und Ein-Jahres-Wert t_1

Wilcoxon-Test: asymptotische Signifikanz (2-seitig): T1Dm (p = 0,371; n = 28) und T2Dm (p < 0,001; n= 87)

Lediglich 21 % der Patienten mit Typ-1-Diabetes hatten initial LDL-Cholesterinwerte mit Werten kleiner 2,6 mmol/l (Tabelle 61). Über 65 % der Patienten zeigten LDL-Cholesterinwerte, die im Bereich mit erhöhtem Risiko lagen, und annähernd 14 % der T1Dm-Patienten hatten ein hohes Risiko für LDL-C-assoziierte Komplikationen. Nach LDL-C-Risikoklassen differenziert zeigte sich im Jahr nach Studienbeginn bei 35 % der Typ-1-Diabetiker eine Reduktion der LDL-Cholesterinwerte unter 2,6 mmol/l. Dabei stieg der Anteil von Patienten mit LDL-C-Werten < 1,8 mmol/l auf ca. 11 %. Um rund 4 % stieg der Anteil von Patienten mit einem LDL-Cholesterinspiegel größer 4,2 mmol/l. Zusammenfassend hatten nach einem Jahr noch 65 % der Typ-1-Diabetiker einen LDL-Cholesterinspiegel mit Werten > 2,6 mmol/l.

In der T2Dm-Kohorte hatten ca. 29 % der Patienten LDL-C-Ausgangswerte < 2,6 mmol/l (Tabelle 61). Immerhin ca. 41 % der Kohortenmitglieder hatten ein LDL-Cholesterin zwischen 2,6 und 4,2 mmol/l. Allerdings imponierten rund 30 % der Patienten mit hohen LDL-Cholesterinwerten > 4,2 mmol/l. Nach einem Jahr sank der LDL-C-Spiegel bei ca. 40 % der T2Dm-Patienten unter 2,6 mmol/l. Das entspricht einer Quotenerhöhung um 21 %. Der Anteil von Hochrisikopatienten (LDL-C > 4,2) sank von 29,9 % auf 11,5 %. Auch gehörten noch fast 50 % der T2Dm-Patienten zur Kategorie mit einem mittleren Risiko (LDL-Cholesterinwert zwischen 2,6 und 4,2 mmol/l). Ungeachtet dessen sank bei annähernd 40 % der T2Dm-Patienten der LDL-C-Spiegel im Verlauf des ersten Untersuchungsjahres ab.

Tabelle 61: Veränderungen LDL-Cholesterin-Risikoklassen im Ein-Jahres-Follow-up

	Anzahl	< 1,8 mmol/l Anteil (%)	< 2,6 mmol/l Anteil (%)	< 3,4 mmol/l Anteil (%)	< 4,2 mmol/l Anteil (%)	> 4,2 mmol/l Anteil (%)
T1Dm (t_0)	28	0,00	21,43	25,00	39,29	14,29
T1Dm (t_1)	28	10,71	25,00	21,43	25,00	17,86
Fehlend	98					
Kohorte gesamt	126					
T2Dm (t_0)	87	5,75	22,99	12,64	28,74	29,88
T2Dm (t_1)	87	13,79	26,44	28,74	19,54	11,49
fehlend	609					
Kohorte gesamt	696					

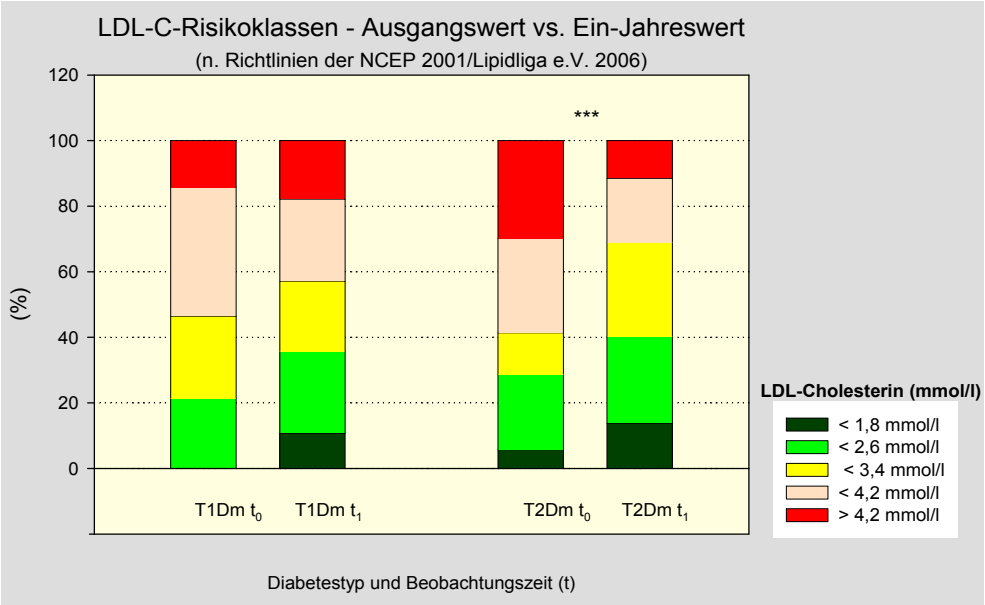

Abbildung 21 LDL-Cholesterin Risikoklassen/Zielwerte im Ein-Jahres-Vergleich

t-Test: T1Dm (n = 28, p = 0,221) und T2Dm (n = 87, p < 0,001)

Mehr-Jahres-Auswertung – Subkohortenanalyse

Die Daten der Mehrjahresauswertung zeigten eine Abnahme der LDL-Cholesterinwerte in nahezu allen Untersuchungseinheiten (Tabelle 62). Ausnahme bildeten lediglich die T1Dm-Männer im t_4-Panel (n = 2!).

Die geringen Fallzahlen in der T1Dm-Untergruppe erlaubten lediglich tendenzielle Aussagen zur LDL-Cholesterinentwicklung. Insgesamt waren in dieser Subkohorte überwiegend sinkende LDL-Cholesterinwerte erkennbar. Signifikant (p = 0,018, n = 7) stellten sich die Ergebnisse der Frauen der (t_2)-Subkohorte dar, die auf einem initialen LDL-Cholesterinwert von 4,07 mmol/l, eine LDL-C-Reduktion um 1,05 mmol/l erreichten.

Im Mittel sank der LDL-C-Spiegel in der T1Dm-Subkohorte jährlich um 0,55 mmol/l (Frauen) und 0,8 mmol/l (Männer), keine Unterschiede im F-Test (F = 0,3017, α = 0,05).

Tabelle 62: LDL-Cholesterin (i.S.) Entwicklung im Follow-up, Subkohortenanalyse stratifiziert nach Jahreswerten

Diabetes-typ	Sex	Jahreswerte Subkohorte	Gruppenstatistik					Δ Jahreswert-Ausgangswert		
			(n)	Ausgangs-mittelwert (mmol/l)	SD ±	Jahres-mittelwert (mmol/l)	SD ±	absolut (mmol/l)	relativ (%)	p - Wert *)
Typ-1	f	LDL (t_1)	10	3,4	0,98	3,02	0,95	*-0,38*	*-11,18*	*0,169*
		LDL (t_2)	7	4,07	1,15	3,02	0,53	*-1,05*	*-25,80**	*0,018*
		LDL (t_3)	3	2,95	0,73	2,31	0,67	*-0,64*	*-21,69*	.
		LDL (t_4)	1	2,45		2,33	.	*-0,12*	*-4,90*	.
		Subkohorte	*49*							
	m	LDL (t_1)	18	3,52	0,81	3,30	1,08	*-0,22*	*-6,25*	*0,528*
		LDL (t_2)	2	4,42	1,49	2,50	0,29	*-1,92*	*-43,44*	.
		LDL (t_3)	4	3,7	0,74	2,56	0,71	*-1,14*	*-30,81*	*0,068*
		LDL (t_4)	2	2,5	0,00	2,57	0,75	*0,07*	*2,80*	.
		Subkohorte	*77*							
Typ-2	f	LDL (t_1)	29	3,87	1,45	3,29	1,65	*-0,58**	*-14,99*	*0,017*
		LDL (t_2)	14	4,08	1,90	2,80	0,88	*-1,28*	*-31,37*	*0,084*
		LDL (t_3)	10	3,89	1,46	2,87	1,06	*-1,02*	*-26,22*	*0,153*
		LDL (t_4)	4	2,8	0,75	2,25	0,10	*-0,55*	*-19,64*	*0,144*
		Subkohorte	*324*							
	m	LDL (t_1)	58	3,47	1,38	2,76	0,90	*-0,71***	*-20,46*	*< 0,001*
		LDL (t_2)	19	3,85	1,17	3,27	0,97	*-0,58*	*-15,06*	*0,064*
		LDL (t_3)	14	3,64	0,91	3,21	1,03	*-0,43*	*-11,81*	*0,221*
		LDL (t_4)	12	3,73	1,14	2,09	0,28	*-1,64***	*-43,97*	*0,005*
		Subkohorte	*372*							

*) Wilcoxon-Test (asymptotische Signifikanz zweiseitig): signifikante Unterschiede (p ≤ 0,05) mit (*), sehr signifikante (p ≤ 0,01) mit (**), höchst signifikante (p ≤ 0,001) mit (***) markiert

Ergebnisse der Nachbeobachtung t_2 - t_4 in der T2Dm-Kohorte zeigten ein Absinken der LDL-C-Spiegel im Vergleich zu den initialen LDL-Cholesterinwerten. Signifikante Resultate der LDL-Cholesterinsenkung um – 1,64 mmol/l (p = 0,005; n = 12waren allerding nur bei T2Dm-Männern der (t_4)-Subkohorte zu beobachten. Lediglich im vierten Nachbeobachtungsjahr fanden sich mit 2,25 mmol/l (Frauen, n.s.; n = 4) und 2,09 mmol/l (Männer, p = 0,005; n = 12) deutlich unter dem DDG-Zielwert (2,6 mmol/l) liegende LDL-Cholesterinwerte, die anderen Jahreswerte t_1- t_3 lagen im Bereich > 2,6 mmol/l.

Im Mittel erreichte die jährliche LDL-Cholesterinsenkung in der T2Dm-Subkohorte Werte von 0,42 mmol/l (T2Dm-Frauen) und 0,39 mmol/l (T2Dm-Männer) im Nachbeobachtungszeitraum t_1 – t_4. Im F-Test (F = 0,9485, α = 0,05) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern.

Entwicklung des HDL-Cholesterinwertes im Jahresvergleich

Ein-Jahres-Wert

I27 Datensätze (27 T1Dm/100 T2Dm) lagen der Auswertung der Veränderung der HDL-Cholesterinwerte zu Grunde.

Die Ergebnisse des Ein-Jahres-Follow-up zeigten eine signifikante Erhöhung des HDL-Cholesterinwertes in der Untergruppe der T1Dm-Männer sowie in der Subkohorte der Patienten mit Typ-2-Diabetes. Ausgehend von 1,28 ± 0,35 mmol/l stieg der HDL-Cholesterinspiegel männlicher Typ-1-Diabetiker nach einem Jahr signifikant (p = 0,049; n = 16) um 0,24 mmol/l auf 1,52 ± 0,35 mmol/l an.

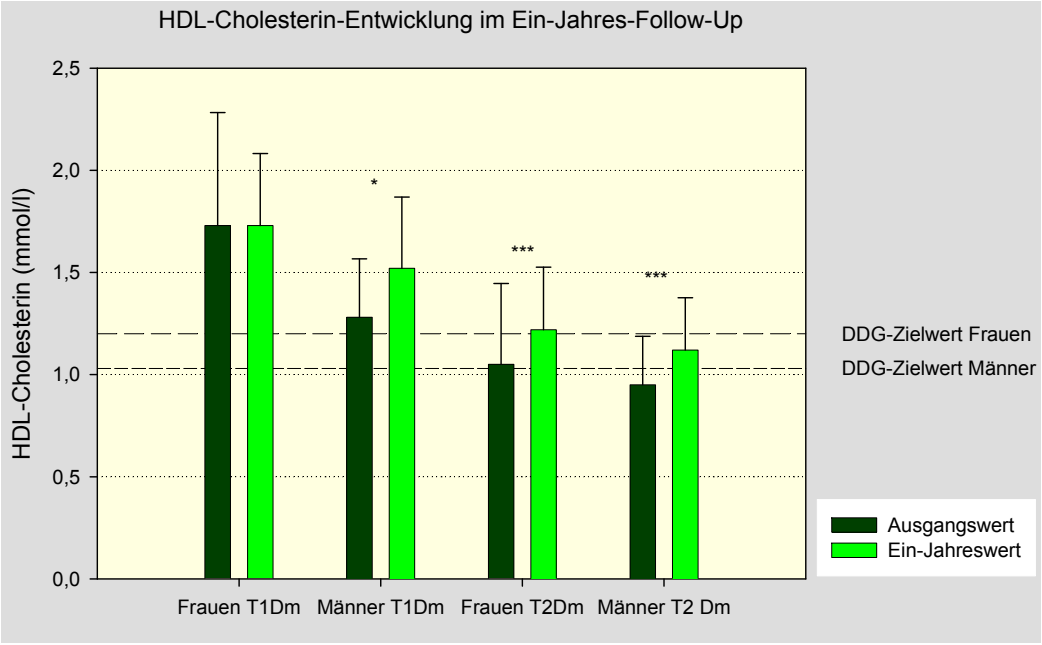

Abbildung 22 Veränderung der HDL-Cholesterinwerte im Ein-Jahres-Follow-up

MITTELWERT, FEHLERBALKEN EINFACHE STANDARTABWEICHUNG, SIGNIFIKANTE UNTERSCHIEDE(*, p ≤ 0,05), SEHR SIGNIFIKANTE (**, p ≤ 0,01) HÖCHST SIGNIFIKANTE (***, p ≤ 0,001), NICHT SIGNIFIKANT (N.S.)

Ohne nachweisbare Veränderungen präsentierten sich die HDL-Cholesterinwerte der T1Dm-Frauen. Lediglich eine Reduktion der Messwertstreuung trat auf. Die Werte lagen im geforderten Normbereich größer 1,03 bzw. 1,2 mmol/l.

Mit einem sehr signifikanten Anstieg ($p < 0,001$) versehen waren die Änderungen der HDL-Cholesterinwerte in der T2Dm-Subkohorte. In der Männergruppe betrug die Steigerung + 0,17 mmol/l. Damit veränderte sich der HDL-Cholesterinwert von 0,95 ± 0,24 mmol/l auf 1,12 ± 0,26 mmol/l. Das gleiche Ausmaß hatte die LDL-C-Differenz bei den T2Dm-Frauen. Hier stieg der HDL-Cholesterinwert von 1,05 ± 0,40 mmol/l auf 1,22 ± 0,31 mmol/l an. Im ersten Interventionsjahr gelang es somit, die HDL-Cholesterinwerte auf die geforderten Zielwerte von 1,03 mmol bzw. 1,2 mmol/l zu heben.

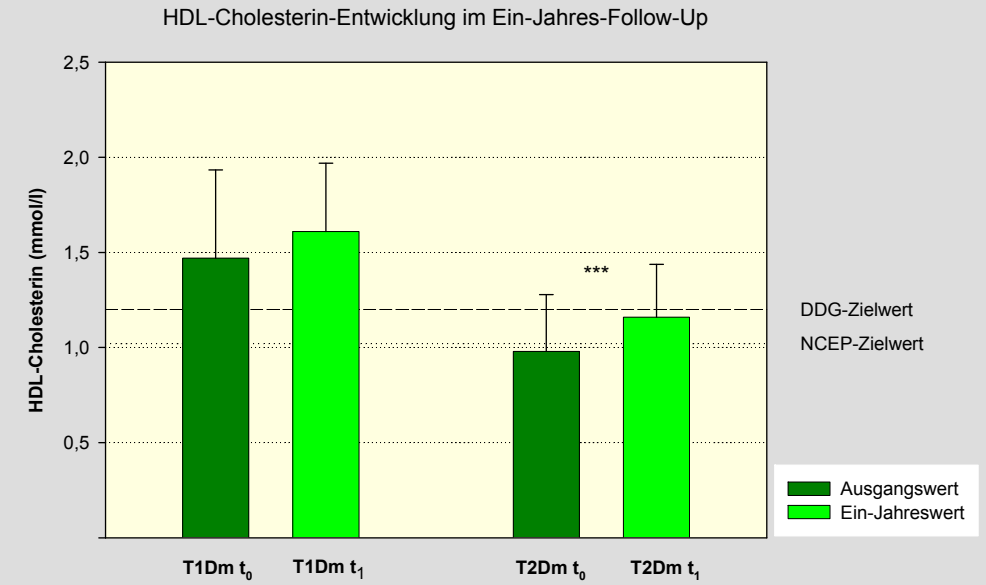

Abbildung 23 HDL-Cholesterin Vergleich zwischen Erstwert t_0 und Ein-Jahres-Wert t_1

Wilcoxon-Test: asymptotische Signifikanz (2-seitig): T1Dm ($p = 0,157$; $n = 27$) und T2Dm ($p < 0,001$; $n = 100$)

Die Veränderungen der HDL-Cholesterinwerte zwischen den Diabetestypen unterschieden deutlich (Abbildung 23). Ein Anstieg des HDL-C-Spiegels in der T2Dm-Kohorte von 0,98 ± 0,30 mmol/l auf 1,16 ± 0,28 mmol/l ($p < 0,001$; $n = 100$) war während des ersten Nachuntersuchungsjahre zu beobachten. In der T1Dm-Kohorte stieg der HDL-C-Spiegel um 0,18 mmol/l auf 1,61 ± 0,36 mmol/l ($p = 0,063$; $n = 27$) (Tabelle 64).

Tabelle 63: Veränderungen HDL-Cholesterin-Risikoklassen im Ein-Jahres-Follow-up

	Anzahl	< 1,02 mmol/l Anteil (%)	< 1,2 mmol/l Anteil (%)	> 1,2 mmol/l Anteil (%)
T1Dm (t_0)	26	10,71	17,86	71,43
T1Dm (t_1)	26	3,85	7,69	88,46
Fehlend	100			
Kohorte gesamt	126			
T2Dm (t_0)	86	62,07	12,64	25,29
T2Dm (t_1)	86	30,23	26,74	43,02
fehlend	610			
Kohorte gesamt	696			

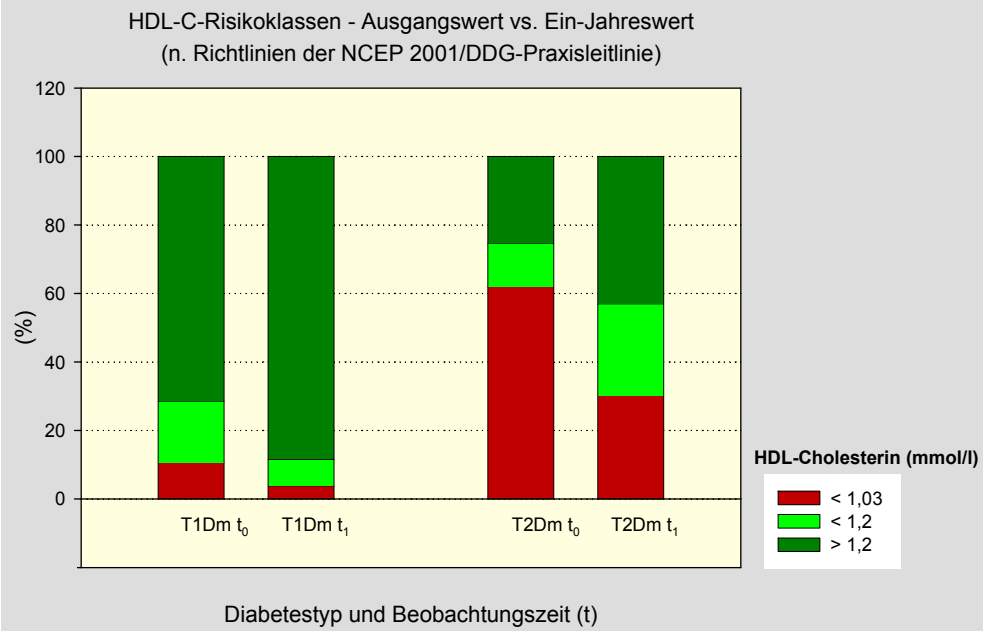

Abbildung 24 HDL-Cholesterin Risikoklassen/Zielwerte im Ein-Jahres-Vergleich

t-Test: (gepaart, 2-seitig) für T1Dm ($p = 0,161$; $n = 26$) und T2Dm ($p < 0,001$; $n= 86$)

Bereits zu Behandlungsbeginn hatten etwa 71 % der Typ-1-Diabetiker der t_1-Subkohorte HDL-Cholesterinwerte größer 1,2 mmol/l. Dieser Anteil erhöhte sich im ersten Behandlungsjahr auf über 88 % (Abbildung 24). Klare Unterschiede waren zwischen den HDL-C-Ausgangswerten in der T2Dm-Kohorte und der T1Dm-Kohorte zu registrieren. 25 % der T2Dm-Patienten hatten HDL-Cholesterinwerte, die die DDG/NCEP-Zielvorgaben überschritten (Abbildung 24). Nach einem Jahr erhöhte sich dieser Anteil um weitere 18 %. Bei ca. 30 % der T2Dm-Patienten persistierten die HDL-Cholesterinwerte im Bereich unter < 1,03 mmol/l.

Mehr-Jahres-Auswertung – Subkohortenanalyse

Signifikante Veränderungen der HDL-C-Spiegel wurden in der T1Dm-Subkohorte nur in der t_1-Analyse (Männer) erreicht. Es zeigte sich lediglich ein Trend bei der Erhöhung der HDL-Cholesterinwerte. In der T2Dm-Subkohorte dominierten im Gegensatz zu den Patienten mit Typ-1-Diabetes signifikante Anstiege der HDL-Cholesterinwerte. Diese begründeten in dieser Patientengruppe, trotz sehr niedriger Ausgangswerte, in fast allen Jahresklassen ein Erreichen der HDL-C-Zielwerte von 1,03 mmol/l (Männer) und 1,2 mmol/l (Frauen). Eine Ausnahme gab es in der t_4-Subkohorte (Frauen), nicht signifikant, alle weiteren Veränderungen erreichten ein signifikantes Niveau (Tabelle 64).

Die jährlichen Steigerungsraten nach Geschlecht und Diabetestyp bewegten sich im Bereich zwischen 0,02 mmol/l (T1Dm-Frauen) und 0,09 mmol/l (T1Dm-Männer) sowie deutlich höher in der T2Dm-Subkohorte mit 0,11 mmol/l (Frauen) und 0,1 mmol/l (Männer). Signifikant unterschieden sich die geschlechtsbezogenen Steigerungsraten bei den T1Dm-Patienten (F = 0,041, α = 0,05), nichtsignifikant in der T2Dm-Kohorte.

Tabelle 64: HDL-Cholesterin (i.S.) Entwicklung im Follow-up, Subkohortenanalyse stratifiziert nach Jahreswerten

Diabetes-typ	Sex	Jahreswerte Subkohorte	Gruppenstatistik					Δ Jahreswert- Ausgangswert		
			(n)	Ausgangs-mittelwert (mmol/l)	SD ±	Jahres-mittelwert (mmol/l)	SD ±	absolut (mmol/l)	relativ (%)	p -Wert *)
Typ-1	f	HDL (t_1)	11	1,73	0,55	1,73	0,35	*0*	*0,00*	*0,534*
		HDL (t_2)	7	1,73	0,63	1,82	0,53	*0,09*	*5,20*	*0,310*
		HDL (t_3)	3	1,70	0,50	1,75	0,15	*0,05*	*2,94*	.
		HDL (t_4)	1	1,35	.	1,31	0,44	*-0,04*	*-2,96*	.
		Subkohorte	*49*							
	m	HDL (t_1)	16	1,28	0,29	1,52	0,35	*0,24**	*18,75*	*0,049*
		HDL (t_2)	2	1,24	0,02	1,26	0,08	*0,02*	*1,61*	.
		HDL (t_3)	7	1,40	0,79	1,54	0,22	*0,14*	*10,00*	*0,310*
		HDL (t_4)	2	1,00	0,35	1,29	0,44	*0,29*	*29,00*	.
		Subkohorte	*77*							
Typ-2	f	HDL (t_1)	32	1,05	0,40	1,22	0,31	*0,17****	*16,19*	*0,001*
		HDL (t_2)	16	1,10	0,30	1,29	0,33	*0,19**	*17,27*	*0,017*
		HDL (t_3)	17	0,95	0,33	1,26	0,38	*0,31***	*32,63*	*0,003*
		HDL (t_4)	5	0,89	0,22	1,12	0,45	*0,23*	*25,84*	*0,500*
		Subkohorte	*324*							
	m	HDL (t_1)	68	0,95	0,24	1,12	0,26	*0,17****	*17,89*	*< 0,001*
		HDL (t_2)	25	0,97	0,30	1,21	0,39	*0,24****	*24,74*	*< 0,001*
		HDL (t_3)	23	0,93	0,28	1,19	0,31	*0,26****	*27,96*	*0,001*
		HDL (t_4)	12	0,96	0,25	1,06	0,24	*0,1**	*10,42*	*0,041*
		Subkohorte	372							

*) Wilcoxon-Test (asymptotische Signifikanz zweiseitig): signifikante Unterschiede (p ≤ 0,05) mit (*), sehr signifikante (p ≤ 0,01) mit (**), höchst signifikante (p ≤ 0,001) mit (***) markiert

Entwicklung der Triglyzeridwerte im Jahresvergleich

Ein-Jahres-Wert

Der Parameter Triglyzeride konnte anhand von 140 Datensätzen (29 T1Dm/111 T2Dm) in der Ein-Jahres-Auswertung analysiert werden. In der Zwischenauswertung war in den Untersuchungseinheiten überwiegend ein Anstieg der Triglyzeridwerte zu konstatieren. Am stärksten betroffen waren Frauen mit Typ-1-Diabetes (Δ = + 0,26 mmol/l, n.s.; n = 11). Bei den Männern der T1Dm-Subkohorte sanken dagegen die Triglyzerid-Ein-Jahres-Werte (Δ = 0,26 mmol/l, n.s.; n = 18). Die Triglyzeridwerte peristierten unter dem DDG-Grenzwert von 1,7 mmol/l.

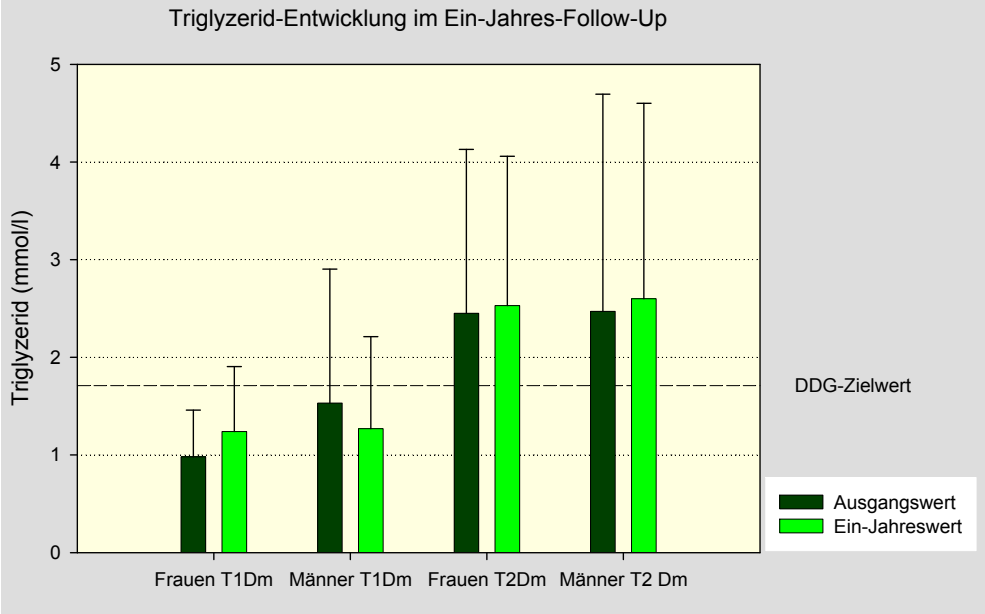

Abbildung 25 Veränderung der Triglyzeridwerte im Ein-Jahres-Follow-up

MITTELWERT, FEHLERBALKEN EINFACHE STANDARTABWEICHUNG, SIGNIFIKANTE UNTERSCHIEDE(*, p ≤ 0,05), SEHR SIGNIFIKANTE (**, p ≤ 0,01) HÖCHST SIGNIFIKANTE (***, p ≤ 0,001), NICHT SIGNIFIKANT (N.S.)

Beginnend mit erhöhten Ausgangswerten, Frauen 2,45 mmol/l und Männer 2,47 mmol/l stiegen die Triglyzeridwerte in der T2Dm-Subkohorte um 0,08 auf 2,53 mmol/l (Frauen) und um 0,13 auf 2,60 mmol/l (Männer), beide nicht signifikant, an. Deutlich stellte sich ferner eine große Variabilität (dargestellt als Standartabweichung) der Triglyzeridwerte sowohl der Ausgangswerte auch im Ein-Jahres-Wert dar.

Typ-1-Diabetes

T1Dm-Patienten, die in die Ein-Jahres-Auswertung einbezogen wurden hatten TG-Ausgangswerte von 0,98 ± 0,48 mmol/l (11 Frauen) und 1,53 ± 1,38 mmol/l (18 Männer) (Abbildung 26). In der Nachbefundung während der Ein-Jahres-Kontrolle präsentierten sich folgende Triglyzeridwerte, Frauen 1,24 ± 0,66 mmol/l und Männer 1,27 ± 0,942 mmol/l. Die Veränderungen erreichten kein signifikantes Niveau. Die Triglyzeridwerte lagen wertemäßig im Normbereich < 1,7 mmol/l.

Die Erstwerte der T2Dm-Patienten, die in die Ein-Jahres-Auswertung eingingen, betrugen 2,45 ± 1,68 mmol/l (37 Frauen) und 2,47 ± 2,22 mmol/l (74 Männer) (Abbildung 26 Triglyzeride Vergleich zwischen Erstwert t_0 und Ein-Jahres-Wert t_1). Nach einem Jahr präsentierten diese Patienten Triglyzeridwerte von 2,53 ± 1,53 mmol/l und 2,60 ± 2,00 mmol/l, ohne signifikante Unterschiede zu den Ausgangswerten. Deutlich wurde der TG-Grenzwert von 1,7 mmol/l überschritten.

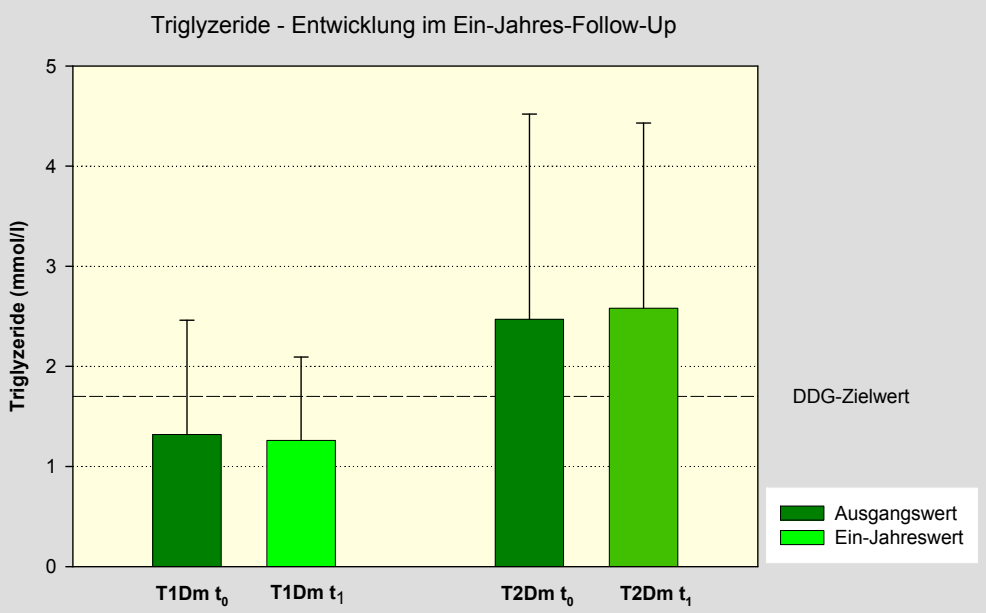

Abbildung 26 Triglyzeride Vergleich zwischen Erstwert t_0 und Ein-Jahres-Wert t_1

Wilcoxon-Test: asymptotische Signifikanz (2-seitig): nicht signifikant in beiden Kohorten

Nach einem Jahr stiegen die TG-Werte bei zirka 7 % der T1Dm-Patienten. 3,5 % der T1Dm-Patienten waren zusätzlich im Bereich mit hohem Risiko (TG > 2,3 mmol/l) einzustufen. Lediglich 75,9 % der T1Dm-Patienten hatten nach einem Jahr noch unauffällige Triglyzeridwerte. Noch stärker (+ 11 %) stieg der Anteil von T2Dm-Patienten mit der höchsten Risikokategorie, so dass 43,0 % der T2Dm-Patienten hochriskante TG-Spiegel aufwiesen. Hingegen sank der Anteil von T2Dm-Patienten mit TG-Werten < 1,7 mmol/l nach einem Beobachtungsjahr um ca. 3 % auf 38,6 %.

Tabelle 65: Veränderungen Triglyzerid-Risikoklassen im Ein-Jahres-Follow-up

	Anzahl	< 1,71 mmol/l Anteil (%)	< 2,3 mmol/l Anteil (%)	> 2,3 mmol/l Anteil (%)
T1Dm (t_0)	29	82,80	6,90	10,30
T1Dm (t_1)	29	75,90	10,30	13,80
Fehlend	97			
Kohorte gesamt	126			
T2Dm (t_0)	111	41,40	26,10	32,40
T2Dm (t_1)	111	38,60	18,40	43,00
fehlend	585			
Kohorte gesamt	696			

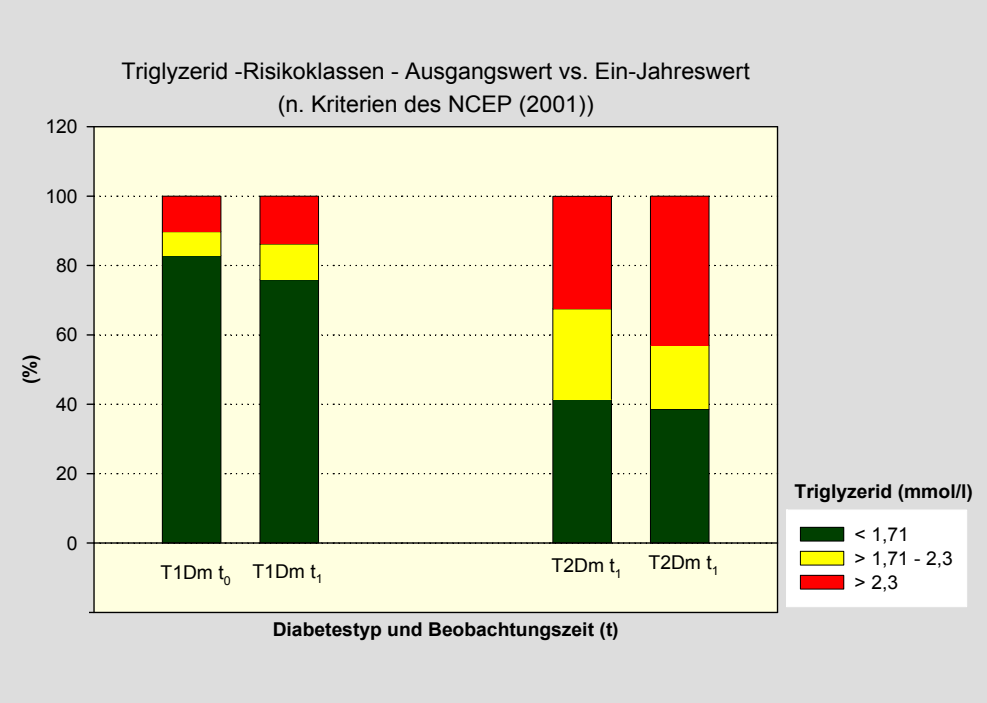

Abbildung 27 Triglyzeride – Risikoklassen Vergleich zwischen Erstwert t_0 und Ein-Jahres-Wert t_1

Wilcoxon-Test: asymptotische Signifikanz (2-seitig): T1Dm (p = 0,603; n = 29) und T2Dm (p= 0,085; n= 111)

Mehr-Jahres-Auswertung – Subkohortenanalyse

Die Entwicklung der Triglyzeridwerte in der Gruppe der Typ-1-Diabetiker zeigte tendenziell abfallende Werte bei den Männern, mit einer mittleren jährlichen Rate von - 0,19 mmol/l. Leicht steigende Triglyzeridwerte waren bei den Frauen mit + 0,08 mmol/l/a zu beobachten, Ausnahme im zweiten Jahr Δ-Triglyzeridspiegel = - 0,81 mmol/l (n.s., p = 0,499; n = 7). Die Unterschiede zwischen den jährlichen Veränderungsraten waren signifikant (F-Test, ⍺= 0,05). Die Werte der Triglyzeridwerte bewegten sich im Beobachtungszeitraum mehrheitlich im Normbereich < 1,7 mmol/l. Lediglich in einem Panel (t_4-Subkohorte, Frauen) stieg der Triglyzeridwert über 1,7 mmol/l an (Tabelle 66).

In der Untergruppe der Typ-2-Diabetiker kam es überwiegend zu einem Anstieg der Triglyzeridwerte im Beobachtungszeitraum. Trotz hoher Ausgangswerte > 1,7 mmol/l mussten in 7 der 8 Subkohorten steigende Werte registriert werden. Die jährliche Steigerungsrate aller Jahreskohorten lag bei 0,07 mmol/l (T2Dm-Männer) und 0,12 mmol/l (T2Dm-Frauen), keine Signifikanz (F-Test, α= 0,05). Eine Ausnahme bot die Entwicklung der Triglyzeridwerte männlicher Typ-2-Diabetiker im vierten Jahr mit einem Abfall der Triglyzeridwert um 0,54 mmol/l (p = 0,249; n = 13). Ohne Berücksichtigung dieser Teilkohorte persistierten die Triglyzeridwerte der Typ-2-Diabetiker während der gesamten Beobachtungsdauer im Hochrisikobereich > 2,3 mmol/l.

Tabelle 66: Triglyzeride (TG) (i.S.)- Entwicklung im Follow-up, Subkohortenanalyse stratifiziert nach Jahreswerten

Diabetes-typ	Sex	Jahreswerte-Subkohorte	Gruppenstatistik				Δ Jahreswert- Ausgangswert		
			(n)	Ausgangs-mittelwert (mmol/l)	SD ±	Jahres-mittelwert (mmol/l)	SD ±	absolut (mmol/l)	relativ (%)	p -Wert *)
Typ-1	f	TG (t_1)	11	0,98	0,48	1,24	0,66	0,26	26,5	0,153
		TG (t_2)	7	2,04	2,04	1,24	0,44	-0,8	-39,2	0,499
		TG (t_3)	3	1,00	0,56	1,26	0,95	0,26	26,0	.
		TG (t_4)	1	0,80	.	2,35	.	1,55	193,8	.
		Subkohorte	*49*							
	m	TG (t_1)	18	1,53	1,37	1,27	0,94	-0,26	-17,0	1,000
		TG (t_2)	2	1,20	0,14	1,14	0,39	-0,06	-5,0	.
		TG (t_3)	5	1,54	0,88	1,00	0,57	-0,54	-35,1	0,080
		TG (t_4)	2	2,60	2,55	1,42	1,29	-1,18	-45,4	.
		Subkohorte	*77*							
Typ-2	f	TG (t_1)	37	2,45	1,68	2,53	1,53	0,08	3,3	0,386
		TG (t_2)	18	2,31	1,75	3,03	2,60	0,72	31,3	0,053
		TG (t_3)	19	2,77	1,87	2,79	1,49	0,02	0,7	0,748
		TG (t_4)	5	2,50	2,99	2,59	1,92	0,09	3,6	0,500
		Subkohorte	*324*							
	m	TG (t_1)	74	2,47	2,22	2,60	2,00	0,13	5,3	0,340
		TG (t_2)	27	2,39	1,88	2,77	3,13	0,38	15,9	0,471
		TG (t_3)	26	2,56	2,85	2,87	2,06	0,31	12,1	0,058
		TG (t_4)	13	2,49	1,50	1,95	0,63	-0,54	-21,7	0,249
		Subkohorte	*372*							

*) Wilcoxon-Test (asymptotische Signifikanz zweiseitig): signifikante Unterschiede (p ≤ 0,05) mit (*), sehr signifikante (p ≤ 0,01) mit (**), höchst signifikante (p ≤ 0,001) mit (***) markiert

RISIKOKLASSIFIZIERUNG – DYSLIPIDÄMIE IM FOLLOW-UP

Lediglich 31 Patienten präsentierten initial einen LDL-Cholesterinwert < 2,6 mmol/l. Der Anteil von Patienten dieser LDL-Cholesterinklasse lag zwischen 16,7 % (T1Dm-Männer) und 34,5 % (T2Dm-Männer) (Tabelle 68). Im Zuge der Nachuntersuchung gelang der Nachweis einer Erhöhung des Anteiles von Patienten mit einem LDL-Cholesterinspiegel < 2,6 mmol/l. Deutliche Veränderungen waren in den Kohorten T2Dm (Männer und Frauen), aber auch in der Kohorte T1Dm-Männer zu verzeichnen. Der Anteil in der Subkohorte T2Dm (Männer) stieg von 34,5 % auf 48,3 %, bei T2Dm-Frauen von 17,2 % auf 24,1 %. Ähnliche Größenordnungen wiesen die Veränderungen in der Untergruppe T1Dm-Männer mit Werten von 16,7 % (initial) auf 38,9 % (Ein-Jahres-Wert) auf.

Ausgehend von 22 Patienten kam es bei 27 (37 %) Männern der T2Dm-Subkohorte im ersten Nachbeobachtungsjahr zu einer Steigerung des Parameters HDL-Cholesterin über den HDL-C-Grenzwert von 1,03 mmol/l. Deutlich geringer, um 3 Fälle (8,2%) fiel die Erhöhung dieses Anteils bei T2Dm-Frauen bei diesem Zielparameter aus.

Jeweils mit einem Fall einer HDL-Cholesterinerhöhung über den vorgegebenen Zielwert konnten die Patienten (Männer/Frauen) der T1Dm-Kohorte im ersten Nachuntersuchungsjahr aufwarten.

Korrelierend zu den Änderungen der Serumspiegel des HDL- und LDL-C-Spiegels verändert der LDL/HDL-Quotienten (Tabelle 68). Insgesamt stieg im t_1-Panel der Anteil von Patienten mit einem LDL/HDL-Cholesterinquotienten < 2 um 17 Fälle an. Erreichte Steigerungsraten bewegten sich im Bereich zwischen 212 % (T2Dm, Männer) und 234 % (T2Dm, Frauen). Damit betrug die Quote von T2Dm-Patienten mit einem LDL/HDL-Quotienten < 2 bei Diabetikerinnen 25,0 % und 29,3 % bei Männern. Die Quote der T1Dm-Patienten mit einem LDL/HDL-Quotienten < 2 stieg von 18,8 % auf 43,8 % an. Unverändert blieben die Werte bei den T1Dm-Frauen mit einer LDL/HDL-Quote (< 2) von ca. 60 %.

Tabelle 67: LDL/HDL-Quotienten im Ein-Jahres-Follow-up, Anteil in (%)

Diabetestyp	Anzahl	< 2	< 3	<4	> 4
		Anteil (%)	Anteil (%)	Anteil (%)	Anteil (%)
T1Dm (t_0)	27	34,61	38,46	7,69	19,23
T1Dm (t_1)	27	50,00	42,31	3,85	3,85
Fehlend	99				
Kohorte gesamt	126				
T2Dm (t_0)	87	12,80	24,40	17,45	45,35
T2Dm (t_1)	87	27,91	44,19	19,76	8,14
Fehlend	612				
Kohorte gesamt	696				

Deutlich zeigte sich eine Abnahme des Wertes der LDL/HDL-Relation sowohl in der Kohorte der Typ-1-Diabetiker als auch der Typ-2-Diabetiker. Im Einzelnen wurde erzielt in der Kohorte der Typ-1-Diabetiker für den LDL/HDL-Quotienten < 2 eine Quotensteigerung von 34,6 auf 50 %, in der Kohorte der Typ-2-Diabetiker von 12,8 auf 27,9 %. Simultan dazu reduzierte sich der Anteil von Patienten mit einem LDL/HDL-Quotienten > 4 um über rund 15 % (Typ-1-Diabetiker) und über 37 % (Typ-2-Diabetiker). Nach einen Jahr war eine deutliche Verlagerung der Quoten des LDL/HDL-Quotienten zu niedrigeren Risikoklassen zu registrieren (Abbildung 28).

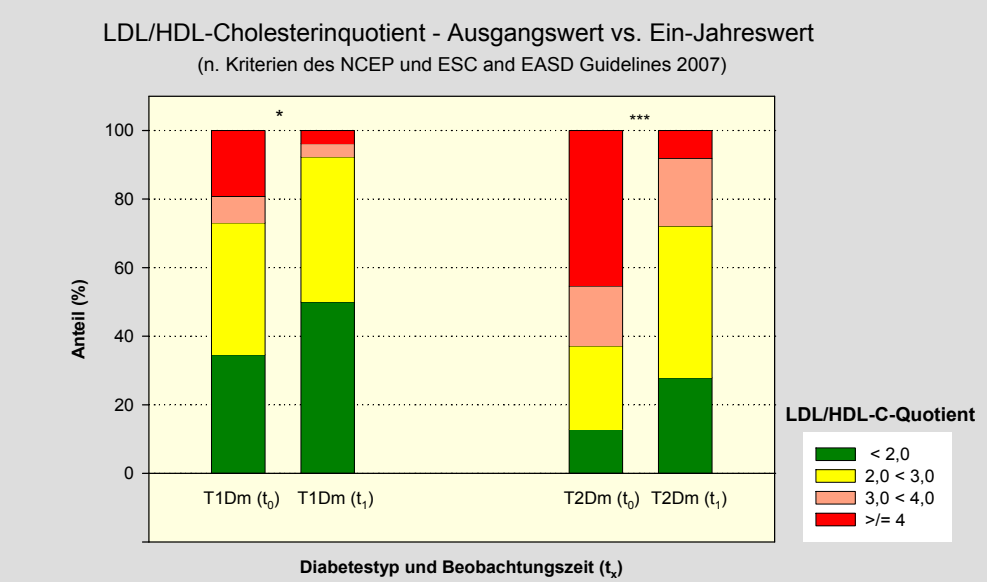

Abbildung 28 Entwicklung des LDL/HDL-Cholesterinquotienten zwischen Erstwert t_0 und Ein-Jahres-Wert t_1

Zielwert < 2; 3-5 = steigendes Risiko, > 5 = Hohes Risiko (LIPID-LIGA E. V. 1999); Wilcoxon-Test: asymptotische Signifikanz (2-seitig) für T1Dm, (p = 0, 043, n = 27) und T2Dm, (p < 0,001, n = 87)

Die Veränderungen des Parameters $Cholesterin_{gesamt}$ korrelieren mit den Parametern LDL-Cholesterin, Triglyzeride und HDL-Cholesterin (Tabelle 69). Dem allgemeinem Trend folgend war auch beim Parameter Cholesterin gesamt bzw. dessen Risikoklassen eine fallende Tendenz zu registrieren.

Bei 70 Patienten der Ein-Jahres-Kohorte war initial eine Hypertriglyzeridämie (> 1,7 mmol/l) bekannt. Diese Patientenzahl reduzierte sich um 6 Fälle im Ein-Jahres-Follow-up.

Aufgrund der Stratifizierung in Jahresschichten reduzierte sich die Anzahl der zu beobachtenden Individuen erheblich. Die Fallzahlen lagen im Bereich zwischen 23,4 % und 8,5 % der nach Diabetestyp und Geschlecht kategorisierten Ein-Jahres-Kohorte.

Tabelle 68:Dyslipidämie- LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin - Risikoklassifizierung Baseline vs. Ein-Jahres-Wert

Lipidwerte	T1Dm								T2Dm							
	Frauen				Männer				Frauen				Männer			
	Ausgangswert		Ein-Jahres-Wert		Ausgangswert		Ein-Jahres-Wert		Ausgangswert		Ein-Jahres-Wert		Ausgangswert		Ein-Jahres-Wert	
	Anzahl n	(%)	Anzahl n	(%)	Anzahl n	(%)	Anzahl n	(%)	Anzahl n	(%)	Anzahl n	(%)	Anzahl n	(%)	Anzahl n	(%)
HDL-Cholesterin < 1,03 mmol/l	.	.	.	.	2	12,5	1	6,2	.	.	.	.	49	69.0	22	31,0
< 1,2 mmol/l	1	7,7	.	.	.	.	.	.	20	54,1	17	45,9	.	.	.	.
HDL-Cholesterin ≥ 1,03 mmol/l	.	.	.	.	14	87,5	15	93,8	.	.	.	.	22	31,0	49	69,0
≥ 1,2 mmol/l	10	92,3	11	100,0	.	.	.	.	17	45,9	20	54,1	.	.	.	.
HDL-Cholesterin gesamt	11	100,0	11	100,0	16	100,0	16	100,0	37	100,0	37	100,0	71	100,0	71	100,0
HDL-Cholesterin fehlend von absolut	38	77,6	38	77,6	61	79,2	61	79,2	287	88,6	287	88,6	301	80,9	301	80,9
Subkohorte absolut	49	100,0	49	100,0	77	100,0	77	100,0	324	100,0	324	100,0	372	100,0	372	100,0
LDL-Cholesterin < 2,6 mmol/l	3	30,0	3	30,0	3	16,7	7	38,9	5	17,2	7	24,1	20	34,5	28	48,3
LDL-Cholesterin ≥ 2,6 mmol/l	7	70,0	7	70,0	15	83,3	11	61,1	24	82,8	22	75,9	38	65,5	30	51,7
LDL-Cholesterin gesamt	10	100,0	10	100,0	18	100,0	18	100,0	29	100,0	29	100,0	58	100,0	58	100,0
LDL-Cholesterin fehlend von absolut	39	79,6	39	79,6	59	76,6	59	76,6	295	91,0	295	91,0	314	84,4	314	84,4
Subkohorte absolut	49	100,0	49	100,0	77	100,0	77	100,0	324	100,0	324	100,0	372	100,0	372	100,0
LDL/HDL-Quotient < 2	6	60,0	6	60,0	3	18,8	7	43,8	3	10,7	7	25,0	8	13,8	17	29,3
LDL/HDL-Quotient 2 bis < 3	3	30,0	4	40,0	7	43,8	7	43,8	7	25,0	16	57,1	14	24,1	22	37,9
LDL/HDL-Quotient 3 bis < 4	.	.	.	.	2	12,5	1	6,2	7	25,0	3	10,7	8	13,8	14	24,1
LDL/HDL-Quotient ≥ 4	1	10,0	.	.	4	25,0	1	6,2	11	39,3	2	7,1	28	48,3	5	8,6
LDL/HDL-Quotient n gesamt	10	100,0	10	100,0	16	100,0	16	100,0	28	100,0	28	100,0	58	100,0	58	100,0
LDL/HDL-Quotient fehlend von absolut	39	79,6	39	79,6	61	79,2	61	79,2	296	91,3	296	91,3	314	84,4	314	84,4
Subkohorte absolut	49	100,0	49	100,0	77	100,0	77	100,0	324	100,0	324	100,0	372	100,0	372	100,0

Tabelle 69: Dyslipidämie- Triglyzeride und Cholesterin gesamt - Risikoklassifizierung Baseline vs. Ein-Jahres-Wert

Lipidwerte	T1Dm								T2Dm							
	Frauen				Männer				Frauen				Männer			
	Ausgangswert		Ein-Jahres-Wert		Ausgangswert		Ein-Jahres-Wert		Ausgangswert		Ein-Jahres-Wert		Ausgangswert		Ein-Jahres-Wert	
	Anzahl n	(%)	Anzahl n	(%)	Anzahl n	(%)	Anzahl n	(%)	Anzahl n	(%)	Anzahl n	(%)	Anzahl n	(%)	Anzahl n	(%)
Cholesterin gesamt < 4,5 mmol/l	1	9,1	2	18,2	.	.	3	16,7	4	10,0	4	10,0	16	21,1	18	23.7
Cholesterin gesamt ≥ 4,5 mmol/l	10	90,9	9	81,8	18	100,0	15	83,3	36	90,0	36	90,0	60	78,9	58	76,3
Cholesterin-gesamt gesamt	11	100,0	11	100,0	18	100,0	18	100,0	40	100,0	40	100,0	76	100,0	76	100,0
Cholesterin gesamt fehlend von absolut	38	77,6	38	77,6	59	76,6	59	76,6	284	87,7	284	87,7	296	79,6	296	79,6
Subkohorte absolut	49	100,0	49	100,0	77	100,0	77	100,0	324	100,0	324	100,0	372	100,0	372	100,0
Triglyzeride > 1,7 mmol/l	10	90,9	8	72,7	14	77,8	14	77,8	15	40,5	14	37,8	31	41,9	29	39,2
Triglyzeride ≤ 1,7 mmol/l	1	9,1	3	27,3	4	22,2	4	22,2	22	59,5	23	62,6	43	58,1	45	60,8
Triglyzeride gesamt	11	100,0	11	100,0	18	100,0	18	100,0	37	100,0	37	100,0	74	100,0	74	100,0
Triglyzeride fehlend von absolut	38	77,6	38	77,6	59	76,6	59	76,6	287	88,6	287	88,6	298	80,1	298	80,1
Subkohorte absolut	49	100,0	49	100,0	77	100,0	77	100,0	324	100,0	324	100,0	372	100,0	372	100,0

ANTILIPÄMIKA – AKTUELLER BEFUND

Antilipämika kamen im Zuge der aktuellen Befunderhebung bei 18,1 % (T1Dm) und 18,7 % (T2Dm) Patienten zum Einsatz. Das Anwendungsspektrum der antilipämischen Therapie umfasste in der T1Dm-Subkohorte 5 Wirkstoffe und 11 Wirkstoffe bzw. Kombinationen in der T2Dm-Subkohorte. Hierbei belegte Simvastatin mit 6,9 % (T1Dm) bzw. 9,8 % (T2Dm) den Spitzenplatz. An zweiter Stelle stand Atorvastatin mit 7,8 % (T1Dm) und 3,7 % (T2Dm). Die Anwendungshäufigkeit von Fibraten war zum Erhebungszeitpunkt in der T2Dm-Subkohorte deutlich höher (2,3 % vs. 0,9 %) als in der T1Dm-Subkohorte.

Tabelle 70: aktuelle Antilipämische Therapie

Diabetestyp	Anzahl-Nr.	Lipidsenker 1	Lipidsenker 2	Anzahl Patienten	(%)
Typ-1	1	Atorvastatin		9	7,8
	2	Fenofibrat		1	0,9
	3	Nicotinsäure		1	0,9
	4	Pravastatin		2	1,7
	5	Simvastatin		8	6,9
Gesamt Antilipämika	5			21	18,1
keine Angaben				95	81,9
Gesamt Kohorte				116	100,0
Typ-2	1	Atorvastatin		26	3,7
	2	Atorvastatin	Ezetimib	1	0,1
	3	Bezafibrat		2	0,3
	4	Cerivastatin		1	0,1
	5	Fenofibrat		14	2,0
	6	Fluvastatin		5	0,7
	7	Lovastatin		4	0,6
	8	Nicotinsäure		2	0,3
	9	Pravastatin		3	0,4
	10	Simvastatin		68	9,8
	11	Simvastatin	Ezetimib	4	0,6
Gesamt Antilipämika	11			130	18,7
keine Angaben				566	81,3
Gesamt Kohorte				696	100,0

BLUTDRUCKWERTE

Systolischer Blutdruck im Jahresvergleich

Ein-Jahres-Wert

Im ersten Nachbeobachtungsjahr war ein Abfall der systolischen Blutdruckwerte (SRR) in den Subkohorten T1Dm (Frauen) und T2Dm (Männer und Frauen) (Tabelle 71) festzustellen. Der Abfall des systolischen Blutdruckes bei den weiblichen Kohortenmitgliedern um 5 mmHg war nicht signifikant. Lediglich Männer der T1Dm-Gruppe erfuhren eine leichte Erhöhung des systolischen Blutdruckes um 4 mmHg (n.s.). Die Veränderungen des systolischen Blutdruckes innerhalb der T1Dm-Subkohorte bewegten sich grenznah um den ESC/EASD-Zielwert von 130 mmHg.

Deutlicher fielen die Unterschiede zwischen Eingangs- und Ein-Jahres-Wert in der T2Dm-Subkohorte aus. Hier verminderte sich der systolische Blutdruck um 9 mmHg (Frauen) und 10 mmHg (Männer) auf jeweils hochsignifikantem Niveau (p = 0,01, Frauen; p = 0,00, Männer). Die erreichten Endwerte lagen bei 139 mmHg (Frauen) und 134 mmHg (Männer).

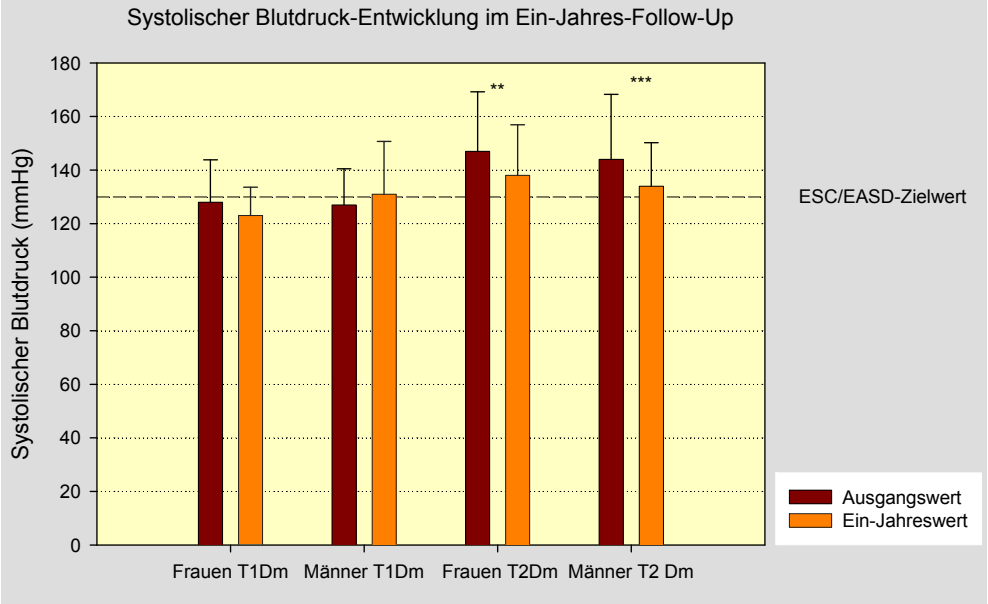

Abbildung 29 Veränderung des systolischen Blutdruckes im Erst-Jahres-Vergleich

MITTELWERT, FEHLERBALKEN EINFACHE STANDARTABWEICHUNG, SIGNIFIKANTE UNTERSCHIEDE (*, $p \leq 0,05$), SEHR SIGNIFIKANTE (**, $p \leq 0,01$) HÖCHST SIGNIFIKANTE (***, $p \leq 0,001$), NICHT SIGNIFIKANT (N.S.)

Mehr-Jahres-Auswertung – Subkohortenanalyse

Beim Parameter systolischer Blutdruck waren überwiegend sinkende Werte im Bereich zwischen 4 und 22 mmHg über den 4-jährigen Beobachtungszeitraum zu beobachten (Tabelle 71). Die jährlichen Veränderungen des systolischen Blutdruckes erreichten im Mittel Werte von – 2,6 mmHg (T1Dm-Frauen) und -1,7 mmHg (T1Dm-Männer) sowie -7,1 mmHg (T2Dm-Frauen) und – 6,7 mmHg (T2Dm-Männer).

Die Werte der pro Jahr stratifizierten systolischen Blutdruckanalysen lagen in der T2Dm-Subkohorte ausnahmslos signifikant unter den dazugehörigen Ausgangswerten. Frauen erreichten bei den jährlichen Reduktionsraten einen leichten Vorteil von 0,4 mmHg, der auch statistisch signifikant abzusichern war (F-Test, $\alpha = 0{,}05$).

Tabelle 71: Systolischer Blutdruck (SRR) – Entwicklung im Follow-up, Subkohortenanalyse stratifiziert nach Jahreswerten

Diabetes-typ	Sex	Jahreswerte	Gruppenstatistik					Δ Jahreswert-Ausgangswert		
			(n)	Ausgangs-Mittelwert (mmHg)	SD ±	Jahres-Mittelwert (mmHg)	SD ±	absolut (mmHg)	relativ (%)	p - Wert *)
Typ-1	f	Systolischer RR (t_1)	10	128	15,8	123	10,6	-5	-3,9	0,201
		Systolischer RR (t_2)	5	134	8,9	130	23,5	-4	-3,0	0,854
		Systolischer RR (t_3)	4	127	6,5	115	12,2	-12	-9,4	0,109
		Systolischer RR (t_4)	2	130	14,1	133	46,0	3	2,3	.
		Subkohorte	*49*							
	m	Systolischer RR (t_1)	18	127	13,5	131	19,7	4	3,2	0,505
		Systolischer RR (t_2)	3	140	10,0	127	25,2	-13	-9,3	.
		Systolischer RR (t_3)	7	138	18,6	140	18,6	2	1,4	0,786
		Systolischer RR (t_4)	3	138	12,6	118	10,4	-20	-14,5	.
		Subkohorte	*77*							
Typ-2	f	Systolischer RR (t_1)	47	147	22,2	138	18,9	-9*	-6,1	0,010
		Systolischer RR (t_2)	15	147	22,4	127	25,8	-20*	-13,6	0,010
		Systolischer RR (t_3)	25	152	22,6	139	19,0	-13*	-8,6	0,024
		Systolischer RR (t_4)	10	156	22,2	136	14,5	-20*	-12,8	0,028
		Subkohorte	*324*							
	m	Systolischer RR (t_1)	71	144	24,3	134	16,2	-10**	-6,9	0,001
		Systolischer RR (t_2)	25	154	31,8	137	16,6	-17*	-11,0	0,012
		Systolischer RR (t_3)	36	145	21,0	137	19,0	-8*	-5,5	0,025
		Systolischer RR (t_4)	17	153	31,2	131	17,7	-22*	-14,4	0,046
		Subkohorte	*372*							

*) Wilcoxon-Test (asymptotische Signifikanz zweiseitig): signifikante Unterschiede ($p \leq 0{,}05$) mit (*), sehr signifikante ($p \leq 0{,}01$) mit (**), höchst signifikante ($p \leq 0{,}001$) mit (***) markiert

Im Untersuchungskollektiv der Typ-1-Diabetiker stellte sich die Entwicklung des systolischen Blutdruckes inhomogener dar. Im Vordergrund war ein mehrheitlich fallender Trend der Entwicklung systolischer RR-Werte zu beobachten. Geringe Fallzahlen wurden auch hierbei deutlich. Tendenzielle Erhöhungen des systolischen Blutdrucks bei Frauen im vierten und bei Männern im ersten und dritten Jahr waren zu registrieren, alle nicht signifikant. Wobei die SRR-Reduktion bei T1Dm-Frauen um 0,9 mmHg (signifikant, F-Test, $\alpha = 0{,}05$) höher ausfiel. Überwiegend bewegten sich die systolischen Blutdruckwerte im angestrebten Therapiebereich < 130 mmHg.

Diastolischer Blutdruck im Jahresvergleich

Ein-Jahres-Wert

Diastolische Blutdruckwerte konnten von 148 Patienten (28 T1Dm/118 T2Dm) analysiert werden (Tabelle 72). In der Verlaufskontrolle nach einem Beobachtungsjahr waren signifikante Verminderungen diastolischer Blutdruckwerte bei Typ-2-Diabetikern (Männer und Frauen) und Typ-1-Diabetikern (Männer, p = 0,013; n = 18) festzuhalten. Nichtsignifikant war dagegen die Erhöhung des diastolischen Blutdrucks in der Gruppe T1Dm-Frauen um 0,5 mmHg auf 74 ± 11,8 mmHg. Ausgangs- und Ein-Jahres-Wert der T1Dm-Subkohorte lagen unterhalb des Grenzwertes von 80 mmHg. In der T2Dm-Subkohorte sank der mittlere diastolische Blutdruck der Patienten (Frauen und Männer) um jeweils 5 mmHg, beide Ergebnisse signifikant (Frauen: p = 0,03; n = 48, Männer: p = 0,004; n = 70).

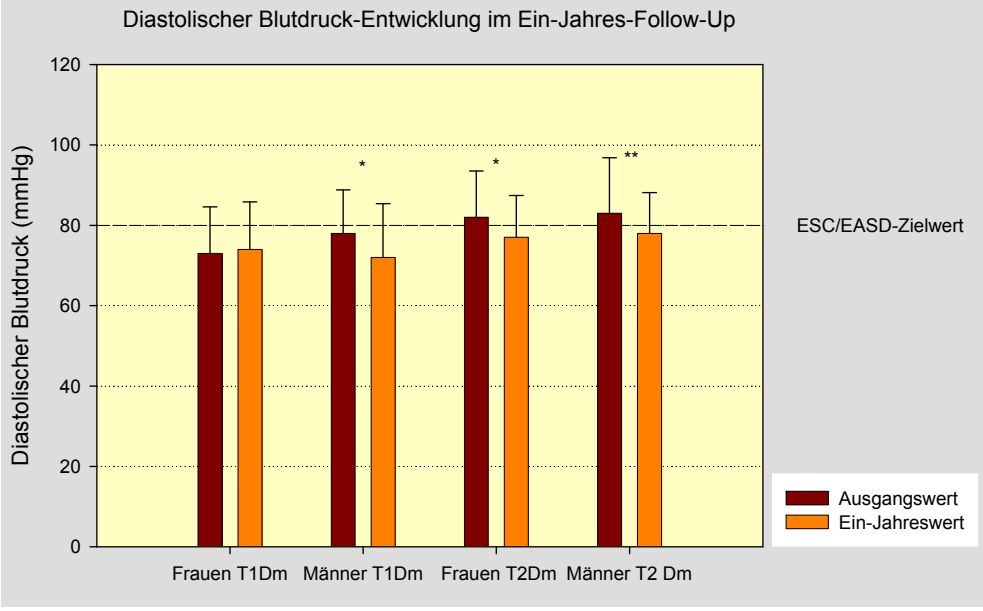

Abbildung 30 Veränderung des diastolischen Blutdruckes im Erst-Jahres-Vergleich

MITTELWERT, FEHLERBALKEN EINFACHE STANDARTABWEICHUNG, SIGNIFIKANTE UNTERSCHIEDE(*, $p \leq 0{,}05$), SEHR SIGNIFIKANTE (**, $p \leq 0{,}01$) HÖCHST SIGNIFIKANTE (***, $p \leq 0{,}001$), NICHT SIGNIFIKANT (N.S.)

Mehr-Jahres-Auswertung – Subkohortenanalyse

Im Verlauf der Nachuntersuchung des Parameters diastolischer Blutdruck (DRR) in den Beobachtungseinheiten t_1 bis t_4 gelang überwiegend der Nachweis einer Reduktion des diastolischen Blutdruckes (Tabelle 72). Mit nachweisbarer Signifikanz sank in der Untersuchungsgruppe T2Dm-Männer der DRR mit Werten von 78 mmHg (t_1) sowie je 76 mmHg (t_3 und t_4) in den Zielbereich < 80 mmHg (n. ESC/EASD). Nur im t_2-Panel wurde, ausgehend von einem hohen Ausgangswert (87 mmHg), der Zielwert verfehlt (n.s.).

Im Mittel war in der T2Dm-Kohorte im Nachuntersuchungszeitraum eine jährliche DRR-Abnahme festzustellen. Erzielt wurden im 4-jährigen Untersuchungszeitraum Werte von 3,4 mmHg (Frauen) und 3,1 mmHg (Männer) pro Jahr.

Tabelle 72: Diastolischer Blutdruck (DRR) – Entwicklung im Follow-up, Subkohortenanalyse stratifiziert nach Jahreswerten

Diabetes-typ	Sex	Jahreswerte	Gruppenstatistik					Δ Jahreswert-Ausgangswert		
			(n)	Ausgangs-Mittelwert (mmHg)	SD ±	Jahres-Mittelwert (mmHg)	SD ±	absolut (mmHg)	relativ (%)	p - Wert *)
Typ-1	f	Diastolischer RR (t_1)	10	73	11,6	74	11,8	1	1,4	0,666
		Diastolischer RR (t_2)	7	77	17,0	74	15,1	-3	-3,9	1,000
		Diastolischer RR (t_3)	4	78	5,0	71	21,0	-7	-9,0	0,581
		Diastolischer RR (t_4)	2	65	21,2	58	3,5	-7	-10,8	.
		Subkohorte	*49*							
	m	Diastolischer RR (t_1)	18	78	10,8	72	13,4	-6*	-7,7	0,013
		Diastolischer RR (t_2)	3	77	5,7	83	11,5	6	7,8	.
		Diastolischer RR (t_3)	6	80	13,7	84	4,9	4	5,0	0,336
		Diastolischer RR (t_4)	3	85	5,0	70	8,7	-15	-17,6	.
		Subkohorte	*77*							
Typ-2	f	Diastolischer RR (t_1)	48	82	11,5	77	10,4	-5*	-6,1	0,030
		Diastolischer RR (t_2)	14	79	9,1	69	15,7	-10**	-12,7	0,010
		Diastolischer RR (t_3)	25	83	12,9	79	10,3	-4	-4,8	0,099
		Diastolischer RR (t_4)	10	81	15,1	72	7,9	-9	-11,1	0,109
		Subkohorte	*324*							
	m	Diastolischer RR (t_1)	70	83	13,8	78	10,1	-5**	-6,0	0,004
		Diastolischer RR (t_2)	24	87	19,9	81	12,0	-6	-6,9	0,064
		Diastolischer RR (t_3)	36	83	12,4	76	9,2	-7**	-8,4	0,006
		Diastolischer RR (t_4)	17	84	14,2	76	4,9	-8**	-9,5	0,004
		Subkohorte	*372*							

*) Wilcoxon-Test (asymptotische Signifikanz zweiseitig): signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) mit (*), sehr signifikante ($p \leq 0,01$) mit (**), höchst signifikante ($p \leq 0,001$) mit (***) markiert

Im Gegensatz dazu variierten die Ergebnisse in der T1Dm-Subkohorte stark. Der jährliche Abfall des diastolischen Blutdruckes lag bei 1,2 mmHg (Frauen) und 1,4 mmHg (Männer). Die beobachteten Veränderungen waren überwiegend nicht signifikant. Lediglich Männer der Ein-Jahres-Kohorte präsentierten eine signifikante Absenkung ($p = 0{,}013$, $n = 18$) des diastolischen Blutdruckes um 6,0 mmHg auf 72 ± 13,4 mmHg. Während in der Frauengruppe lediglich ein tendenzielles Absinken des diastolischen Blutdruckes beobachtet wurde, schwankten die Werte der Männer deutlich. Nichtsignifikant verschlechterten sich DRR-Werte (> 80 mmHg) im Jahr-2 (n = 3) und Jahr-3 (n = 6).

RISIKOKLASSIFIZIERUNG – BLUTDRUCK IM FOLLOW-UP

Neben der statistischen Analyse der Blutdruckwerte, die lediglich globale Aussagen zulassen, war die Situation des einzelnen Patienten darzustellen. Aus diesem Grunde erfolgte eine patientenbezogene Stadieneinteilung des Blutdruckes unter Aggregation der individuellen systolischen und diastolischen Blutdruckwerte, vgl. Tabelle 73 und Abbildung 31. Zur Kategorisierung dienten Kriterien der DDG-Praxisleitlinie und der ECS/EASD-Guidelines von 2007.

Tabelle 73: Veränderungen von Blutdruck-Risikoklassen im Ein-Jahres-Follow-up

	Anzahl	< 120/80 mmHg Anteil (%)	< 130/80 mmHg Anteil (%)	< 140/85 mmHg Anteil (%)	< 140/90 mmHg Anteil (%)	> 140/90 mmHg Anteil (%)
T1Dm (t_0)	29	17,39	13,04	34,78	13,04	21,74
T1Dm (t_1)	29	13,04	39,13	13,43	4,35	30,44
Fehlend	97					
T1Dm gesamt	126					
T2Dm (t_0)	117	13,24	10,29	5,88	26,47	44,18
T2Dm (t_1)	117	14,71	16,17	29,41	1,47	38,24
Fehlend	579					
T2Dm gesamt	696					

Die deutlichste Veränderung im Ein-Jahres-Vergleich besteht in einer Zunahme des Anteils von Patienten der T1Dm- aber auch T2Dm-Kohorte, die Zielblutdruckwert > 130/80 mmHg erreichten. Das betrifft 22 % der Typ-1-Diabetiker und 7 % der Typ-2-Diabetiker. Den Ergebnisse der vorliegenden Studie zufolge kam es für rund 9 % der Typ-1-Diabetiker zu einer Erhöhung der Blutdruckwerte in den Bereich über 140/90 mmHg. Im Gegensatz dazu sank diese Quote bei Typ 2 Diabetikern um 6 %. Auffällig war die Zunahme des Patientenanteils, insbesondere in der T2Dm-Kohorte, die Blutdruckwerte unter 140/85 mmHg ausprägten. Auch sank in der T1Dm-Kohorte der Anteil von Patienten mit einem Blutdruck < 120/80 mmHg um 4 %.

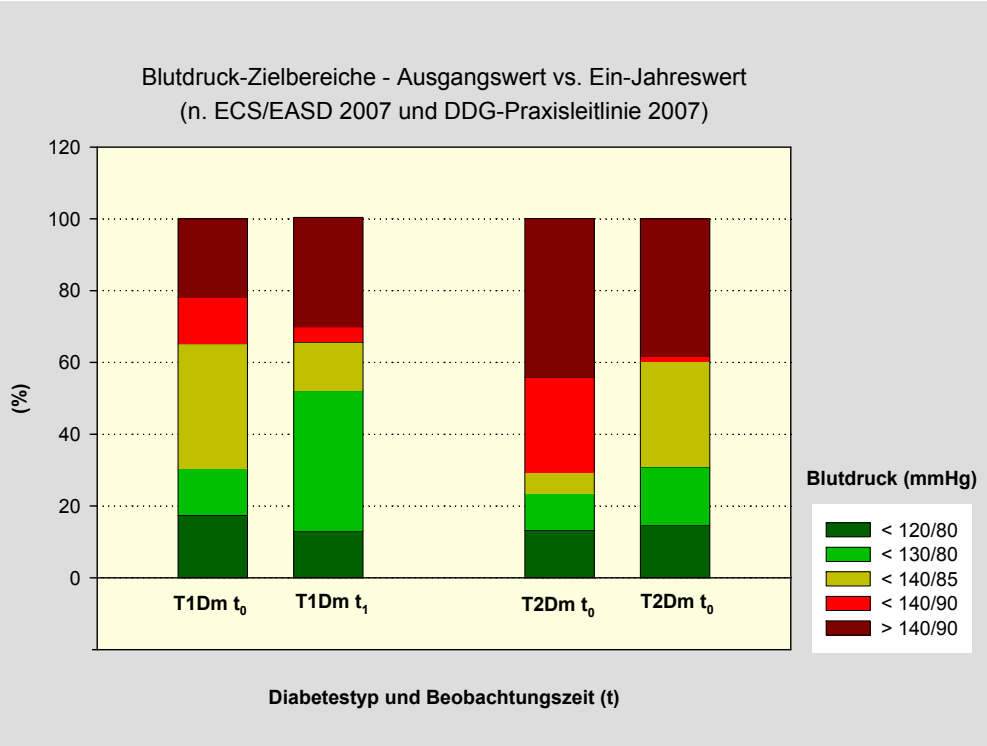

Abbildung 31 Blutdruck Vergleich zwischen Erstwert t_0 und Ein-Jahres-Wert t_1

t-Test: (2-seitig) für T1Dm (p = 0,184; n = 29) und T2Dm (p = 0,001; n = 117)

NIERENFUNKTIONSPARAMETER - KREATININ (i.S.) UND KREATININ-CLEARANCE

Die Auswertung der S-Kreatininwerte war aufgrund einer erheblichen Streuung der Messwerte problematisch. Ausreißer führten zur Verzerrung der errechneten Mittelwerte, mit weiten Standardabweichungen/Konfidenzintervallen. Präziser ließ sich die Nierenfunktion über der Kreatinin-Clearance (berechnet mit d. MDRD-Formel) beschreiben.

Kreatinin

Ein-Jahres-Wert

Insgesamt war es möglich, für die Analyse des Parameters Kreatinin (i.S.) auf die Datensätze von 144 (28 T1Dm/116 T2Dm) Patienten zurückzugreifen.

Im ersten Nachbeobachtungsjahr stiegen die S-Kreatininwerte in allen Subkollektiven an. Dabei überschritten die Kreatininwerte der Männer (T1Dm) und Frauen (T2Dm) die Grenzwerte von 96 µmol/l (Frauen) und 106 µmol/l (Männer). Die Veränderung des S-Kreatininwertes (+ 10 µmol/l) bei T2Dm-Patientinnen erreichte ein signifikantes Niveau mit einer Steigerungsrate von 11,53 % (p = 0,002, n = 46).

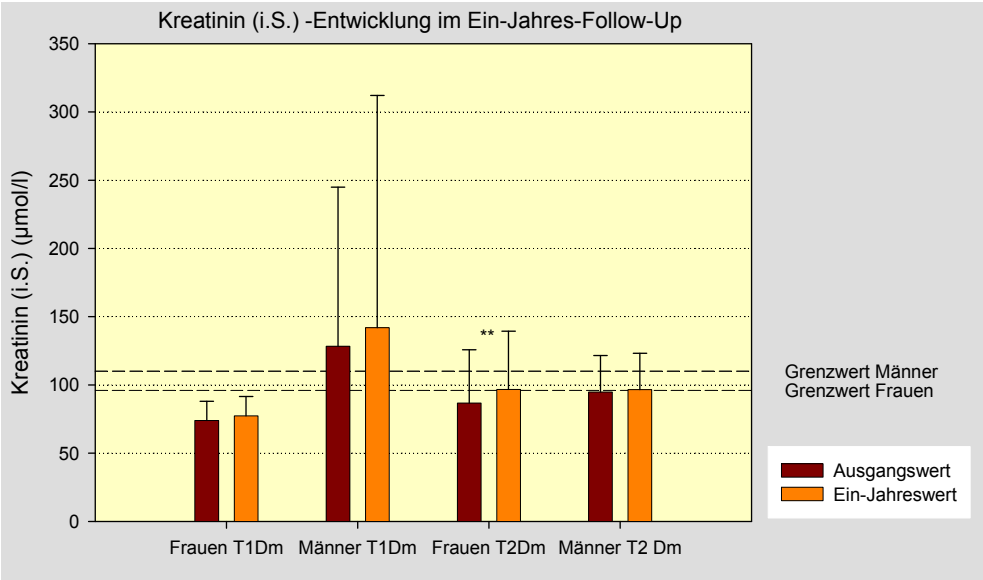

Abbildung 32 Veränderung des Kreatininwertes (i.S.) im Ein-Jahres-Follow-up

MITTELWERT, FEHLERBALKEN EINFACHE STANDARTABWEICHUNG, SIGNIFIKANTE UNTERSCHIEDE(*, p ≤ 0,05), SEHR SIGNIFIKANTE (**, p ≤ 0,01) HÖCHST SIGNIFIKANTE (***, p ≤ 0,001), NICHT SIGNIFIKANT (N.S.)

Mehr-Jahres-Auswertung – Subkohortenanalyse

Die S-Kreatininspiegel der Patienten stiegen im Nachuntersuchungszeitraum t_2-t_4 überwiegend an (Tabelle 74). Nicht relevante Abweichungen waren bei Typ-1-Diabetikern der t_2-Subkohorte mit Δ-Kreatinin = - 8,5 µmol/l (n = 2) und T2Dm (Frauen) der t_4-Subkohorte mit Δ-Kreatinin = - 5,86 µmol/l (n.s.; n = 7) zu beobachten.

Die jährlichen Steigerungsraten lagen bei 3,6 µmol/l (T1Dm-Frauen) und 4,4 µmol/l (T1Dm-Männer), kein signifikanter Unterschied (F-Test, ⍺ = 0,05). Etwas ausgeprägter waren die Steigerungsraten mit 4,2 µmol/l (Frauen) und 6,4 µmol/l (Männer) in der T2Dm-Subkohorte mit signifikantem Unterschied (F-Test, ⍺ = 0,05).

Tabelle 74: Kreatinin (i.S.) – Entwicklung im Follow-up, Subkohortenanalyse stratifiziert nach Jahreswerten

Diabetes-typ	Sex	Jahreswerte	Gruppenstatistik					Δ Jahreswert-Ausgangswert		
			(n)	Ausgangs-Mittelwert (µmol/l)	SD ±	Jahres-Mittelwert (µmol/l)	SD ±	absolut (µmol/l)	relativ (%)	p - Wert *)
Typ-1	f	Kreatinin i.S. (t_1)	9	73,9	14,15	77,3	14,22	3,4	4,60	0,484
		Kreatinin i.S. (t_2)	7	76,9	18,32	83,4	19,57	6,5	8,45	0,018
		Kreatinin i.S. (t_3)	3	67,7	6,81	79,3	18,04	11,6	17,13	.
		Kreatinin i.S. (t_4)	2	71,5	6,36	88,0	0	16,5	23,08	.
		Subkohorte	*49*							
	m	Kreatinin i.S. (t_1)	19	128,4	116,47	141,9	170,21	13,5	10,51	0,184
		Kreatinin i.S. (t_2)	2	149,0	21,21	140,5	21,92	-8,5	-5,70	.
		Kreatinin i.S. (t_3)	8	99,2	56,01	121,0	82,33	21,8*	21,98	0,042
		Kreatinin i.S. (t_4)	2	91,5	6,34	95,0	33,94	3,5	3,83	.
		Subkohorte	*77*							
Typ-2	f	Kreatinin i.S. (t_1)	46	86,7	39,02	96,7	42,65	10**	11,53	0,002
		Kreatinin i.S. (t_2)	16	82,8	30,87	84,7	25,73	1,9	2,29	0,570
		Kreatinin i.S. (t_3)	22	79,1	18,25	101,5	44,89	22,4**	28,32	0,006
		Kreatinin i.S. (t_4)	7	78,9	32,00	73,0	20,45	-5,9	-7,48	0,735
		Subkohorte	*324*							
	m	Kreatinin i.S. (t_1)	70	94,8	26,78	96,6	26,60	1,8	1,90	0,309
		Kreatinin i.S. (t_2)	25	98,0	34,76	99,4	27,05	1,4	1,43	0,577
		Kreatinin i.S. (t_3)	32	97,8	28,34	134,2	126,03	36,4***	37,22	0,001
		Kreatinin i.S. (t_4)	12	95,2	21,07	138,2	72,89	43**	45,17	0,002
		Subkohorte	*372*							

*) Wilcoxon-Test (asymptotische Signifikanz zweiseitig): signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) mit (*), sehr signifikante ($p \leq 0,01$) mit (**), höchst signifikante ($p \leq 0,001$) mit (***) markiert

Pathologische erhöhte Kreatininwerte zeigten männliche Typ-1-Diabetikern im Jahr-1 (141,9 µmol/l), 2 (140,50 µmol/l) und 3 (121,00 µmol/l), wobei ein signifikantes Niveau ($p = 0,042$; $n = 8$) im Jahr-3 mit einer Erhöhung um 21,98 µmol/l existierte. Massive und signifikante Erhöhungen, plus 37,2 % und 45,2 %, zeigten die Kreatininwerte der T2Dm-Männer nach 3 und 4 Jahren mit S-Kreatininwerte über 134 bzw. 138 µmol/l. Innerhalb der Untergruppe der T2Dm-Patientinnen traten ebenso starke Kreatininwerterhöhungen im dritten Jahr, plus 28,3 % auf 101,5 µmol/l ($p = 0,006$; $n = 22$) auf. Statistisch nicht signifikant sank der S-Kreatininwert in der T2Dm-Frauengruppe in t_4-Panel um 5,9 µmmol/l. Auffällig war in diesem Fall die ausgeprägte Standardabweichung der Jahresmittelwerte.

KREATININ-CLEARANCE

Ein-Jahres-Wert

Für die Analyse des Parameters Kreatinin-Clearance waren Datensätze von 144 (28 T2Dm/116 T2Dm) Patienten verfügbar. Die Auswertung der Nierenfunktion erfolgte über die Berechnung der GFR mit der verkürzten MDRD-Formel (Formel 2).

Die GFR-Werte sanken im ersten Nachbeobachtungsjahr in beiden Diabeteskohorten. Die initialen Kreatinin-Clearance-Werte lagen mit Werten von 69,8 (T2Dm-Frauen) bis 82,8 ml/min (T1Dm-Männer) unterhalb des Normbereich von > 90 ml/min. Die initialen Clearance-Werte lagen im Größenbereich einer gering reduzierten Kreatinin-Clearance (definiert als GFR von 60 – 89 ml/min/1,73 m^2). Als hochsignifikant ($p < 0{,}001$, $n = 48$) erwies sich der Abfall der Kreatinin-Clearance im Kollektiv der T2Dm-Frauen mit einer GFR-Reduktion von 10 ml/min. Nichtsignifikant stellten sich dazu die GFR-Verluste der T1Dm-Männer (- 3,6 ml/min) und T1Dm-Frauen (- 4,3 ml/min) sowie der T2Dm-Männer (- 3,3 ml/min) dar.

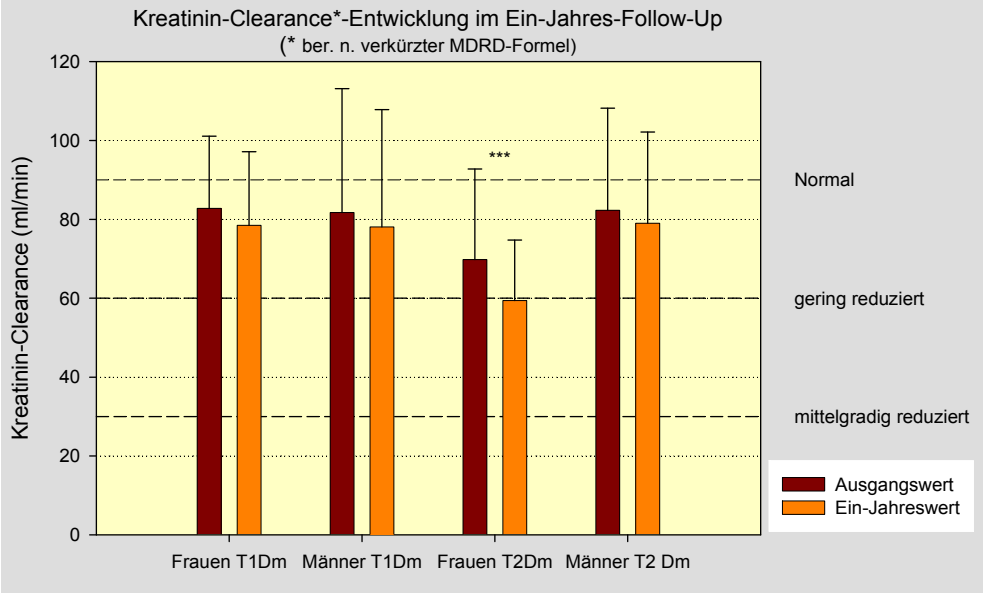

Abbildung 33 Veränderung der Kreatinin-Clearance im Ein-Jahres-Follow-up

MITTELWERT, FEHLERBALKEN EINFACHE STANDARTABWEICHUNG, SIGNIFIKANTE UNTERSCHIEDE(*, $p \leq 0{,}05$), SEHR SIGNIFIKANTE (**, $p \leq 0{,}01$) HÖCHST SIGNIFIKANTE (***, $p \leq 0{,}001$), NICHT SIGNIFIKANT (N.S.)

NIERENFUNKTION – VERÄNDERUNG IM FOLLOW-UP

Zur Beschreibung der Nierenfunktion wurde die GFR berechnet und eine Klassifikation der Kreatinin-Clearance entsprechend den Kriterien nach K/DOQI vorgenommen. Die prozentualen Veränderungen innerhalb dieser Klassen dienten als Kriterium der Entwicklung der GRF im ersten Nachuntersuchungsjahr.

Ein erheblicher Rückgang des Anteils von Patienten mit einer unauffälligen GFR (> 90 ml/min) um 14 % (T1Dm) und um 12 % (T2Dm) musste im ersten Nachuntersuchungsjahr festgestellt werden. In der T2Dm-Kohorte vergrößerte sich in diesem Zeitraum die Gruppe der Patienten mit einer mittelgradig reduzierten GFR (30 - 59 ml/min) um 7 %. Deutlich geringer fiel diese Veränderung in der T1Dm-Kohorte aus (+ 3 %). Einher gingen diese Veränderungen mit einer Erhöhung des S-Kreatininwertes um 10 µmol/l (T2Dm-Frauen, hochsignifikant (p = 0,002, n = 46)) und 1,8 µmol/l (T2Dm-Männer, n.s.) sowie 3,4 µmol/l (T1Dm-Frauen, n.s.) und 13,5 µmol/l (T1Dm-Männer, n.s.) (Tabelle 74).

Tabelle 75: Veränderungen von Kreatinin-Clearance-Risikoklassen im Ein-Jahres-Follow-up

	Anzahl	< 15 ml/min Anteil (%)	< 30 ml/min Anteil (%)	< 60 ml/min Anteil (%)	< 90 ml/min Anteil (%)	> 90 ml/min Anteil (%)
T1Dm (t_0)	28	3,45	3,45	17,24	24,14	51,72
T1Dm (t_1)	28	3,45	0,00	20,69	37,93	37,93
Fehlend	98					
T1Dm gesamt	126					
T2Dm (t_0)	116	0,83	0,00	24,17	45,83	29,17
T2Dm (t_1)	116	0,83	0,00	30,83	51,67	16,67
Fehlend	580					
T2Dm gesamt	696					

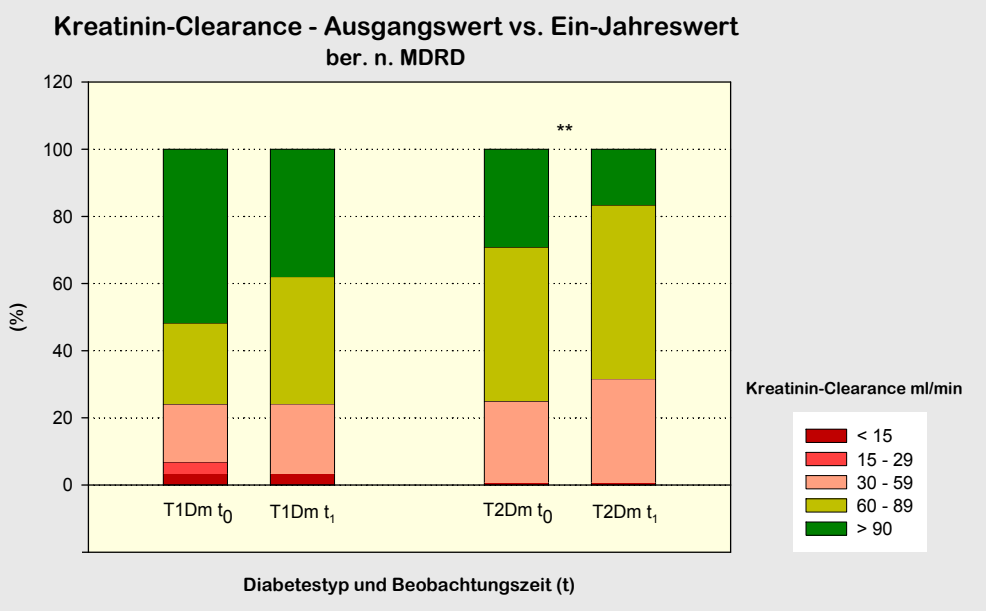

Abbildung 34 Kreatinin-Clearancewerte Vergleich zwischen Erstwert t_0 und Ein-Jahres-Wert t_1

Wilcoxon-Test: asymptotische Signifikanz (2-seitig): T1Dm (p = 0, 180; n = 28) und T2Dm (p = 0,002; n = 116)

Mehr-Jahres-Auswertung – Subkohortenanalyse

Die Beobachtung vorwiegend abnehmender GFR-Raten war auch bei der Analyse der Mittelwerte der Kreatinin-Clearance in den Subkohorten t_2-t_4 zu machen. Von einer statistisch nicht relevanten Ausnahme (Männer T1Dm, t_2 und t_4, n = 2!) abgesehen, sanken die Clearance-Werte in allen Untergruppen. Der negative Trend in der T1Dm-Subkohorte wurde von jährlichen durchschnittlichen GFR-Verlusten mit 4,65 ml/min (Frauen) und 0,88 ml/min (Männer) getragen. Der Unterschied zwischen den Werten war signifikant (F-Test, $\alpha = 0,05$).

Tabelle 76: Kreatinin-Clearance – Entwicklung im Follow-up, Subkohortenanalyse stratifiziert nach Jahreswerten

Diabetes-typ	Sex	Jahreswerte	Gruppenstatistik					Δ Jahreswert-Ausgangswert		
			(n)	Ausgangs-Mittelwert (ml/min)	SD ±	Jahres-Mittelwert (ml/min)	SD ±	absolut (ml/min)	relativ (%)	p - Wert *)
Typ-1	f	Kreatinin-Clearance (t_1)	9	82,8	18,27	78,5	18,64	-4,3	-5,2	0,401
		Kreatinin-Clearance (t_2)	7	82,5	26,97	73,8	22,93	-8,7*	-10,6	0,018
		Kreatinin-Clearance (t_3)	3	93,0	17,92	77,1	11,50	-15,9	-17,1	.
		Kreatinin-Clearance (t_4)	.	.	.	.	.	.	.	.
		Subkohorte	*49*							
	m	Kreatinin-Clearance (t_1)	19	81,7	31,40	78,1	29,73	-3,6	-4,4	0,079
		Kreatinin-Clearance (t_2)	2	46,9	9,94	49,5	6,60	2,6	5,5	.
		Kreatinin-Clearance (t_3)	7	81,0	29,80	75,40	27,73	-5,6	-6,9	0,398
		Kreatinin-Clearance (t_4)	2	80,7	11,96	83,2	38,82	2,5	3,1	.
		Subkohorte	*77*							
Typ-2	f	Kreatinin-Clearance (t_1)	46	69,8	22,95	59,4	15,34	-10,4***	-14,9	< 0,001
		Kreatinin-Clearance (t_2)	16	72,9	24,96	68,6	23,40	-4,3	-5,9	0,438
		Kreatinin-Clearance (t_3)	22	72,6	19,98	60,5	23,97	-12,1**	-16,7	0,004
		Kreatinin-Clearance (t_4)	7	87,5	15,24	80,6	28,77	-6,9	-7,9	0,612
		Subkohorte	*324*							
	m	Kreatinin-Clearance (t_1)	70	82,3	25,91	79,0	23,13	-3,3	-4,0	0,095
		Kreatinin-Clearance (t_2)	25	76,4	21,74	73,8	20,81	-2,6	-3,4	0,532
		Kreatinin-Clearance (t_3)	32	77,4	24,24	64,1	24,51	-13,3***	-17,2	< 0,001
		Kreatinin-Clearance (t_4)	12	78,4	20,07	58,9	20,94	-19,5**	-24,9	0,002
		Subkohorte	*372*							

*) Wilcoxon-Test (asymptotische Signifikanz zweiseitig): signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) mit (*), sehr signifikante ($p \leq 0,01$) mit (**), höchst signifikante ($p \leq 0,001$) mit (***) markiert

Im Vergleich mit der T1Dm-Subkohorte ergab die Nachuntersuchung der T2Dm-Subkohorte eine ausgeprägtere Abnahme der Nierenfunktion. In der T2Dm-Subkohorte betrug der jährliche Abfall der GFR 4,58 ml/min (Frauen) und 3,48 ml/min (Männer) mit signifikantem Unterschied zwischen den Verlustraten (F-Test, $\alpha = 0{,}05$). Die unter diesem Funktionsverlust erreichten Endwerte bewegten sich im unteren Bereich der Kategorie einer leicht eingeschränkten GFR.

Die Entwicklung in der Gruppe der Diabetikerinnen prägten signifikante GFR-Verluste von 10,4 ml/min (t_1) und 12,1 ml/min (t_3). Noch markanter stellte sich die GFR-Entwicklung bei den T2Dm-Männern der t_3- und t_4-Subkohorte dar. Hier erreichte der renale Funktionsverlust Größenordnungen von 13,3 ml/min bzw. 19,5 ml/min, beide hochsignifikant. Der Abfall der MDRD-GFR auf einen mittleren Wert von 58,9 ml/min ± 20,94 erforderte eine Abstufung des Clearancestadiums der t_4-Subkohorte (Männer) in den Bereich einer mittelgradig reduzierten Nierenfunktion.

OPHTHALMOLOGISCHE BEFUNDE

Rücklauf der ophthalmologischen Befunderhebung

Zur Analyse diabetischer Augenschäden konnten 465 Datensätze aufgewertet werden. 165 Datensätzen wurden ohne Befund retourniert, d.h., in der rückmeldenden Augenarztpraxis war der aktuelle Augenarztbefund nicht bekannt. Mit Befund waren 300 Rückmeldungen verfügbar. Nach Elimination der Drop-out-Patienten (n = 21) standen zur Auswertung 444 Datensätze (76 T1Dm/368 T2Dm) zur Verfügung, davon 282 (49 T1Dm/233 T2Dm) mit Befunddaten (Tabelle 77).

Tabelle 77: Rücklauf Augenbefunde

Rücklauf Augenbefunde	Incl. Drop-outs (n)/(%)	Subkohortenanteil (n)/(%)	Ohne Drop-outs (n)/(%)	Subkohortenanteil (n)/(%)
Ohne Befund	165 (35,5)		162 (36,5)	
Mit Befund	300 (64,5)		282 (63,5)	
gesamt	465 (100,0)	465 (54,8)	444 (100,0)	444 (54,0)
Fehlende Werte		384 (45,2)		378 (46,0)
Kohorte absolut (T1Dm/T2Dm)		849 (100,0)		822 (100,0) (126/696)

Im Mittel betrug die Diabetesdauer der Patienten deren Augenarztbefunde im Follow-up erfasst werden konnten 302,5 ± 176,3 Monate (T1Dm-Subkohorte) und im 175,8 ± 105,0 Monate (T2Dm-Subkohorte). Der bei Aufnahme ermittelte HbA1c-Wert der Patienten, von denen ein Augenarztbefund im Follow-up vorlag, betrug 8,65 ± 3,31 % bzw. 8,74 ± 2,02 % (T1Dm/T2Dm).

Komorbiditäten der mit pathologischen Augenbefunden aufgefallenen Patienten wurden in Tabelle 78 dargestellt. Deutlich fiel die annähernd vergleichbare Quote von Patienten mit einem HbA1c-Wert > 6,5 % auf. Hypertonie hatte in der T2Dm-Kohorte eine doppelt so hohe Prävalenz wie in der T1Dm-Kohorte. Insgesamt zeichnete sich in der T1Dm-Kohorte eine geringfügig höhere Komorbiditätsrate ab. Unauffällige Begleitbefunde (Hypertonie und schlechte Stoffwechseleinstellung) konnten jeweils bei rund 16 % der T1Dm- und der T2Dm-Patienten ermittelt werden.

Tabelle 78: Komorbiditäten diabetischer Augenerkrankungen der Ausgangswerte der Patienten die im Follow-up erfasst wurden

	T1Dm	T2Dm
$HbA1_c$ > 6,5%	33,3 %	32,8 %
Hypertonie	4,2 %	9 %
$HbA1_c$ > 6,5% und Hypertonie	41,7 %	38,8 %
Normale Werte	16,7 %	16,4 %
Fehlende Werte	4,1 %	3 %

Ophthalmologische Befunderhebung – Nichtproliferative Retinopathie

93 pathologische Befunde (25 T1Dm/68 T2Dm) mit nichtproliferativer Retinopathie wurden festgestellt. Die durchschnittliche Diabetesdauer der an nichtproliferativer Retinopathie Erkrankten lag bei 354,5 ± 164,3 Monaten (T1Dm-Subkohorte) und 228,9 ± 95,7 Monaten (T2Dm-Kollektiv). Lantus erhielten die Patienten der T1Dm-Kohorte mit einer Dauer von 22,65 Monaten (T1Dm) und 24,98 Monate (T2Dm) (Tabelle 79).

Neu trat eine milde nicht proliferative Retinopathie bei 2 T2Dm-Patienten und 10 T1Dm-Patienten auf. Diese hatten eine mittlere Diabetesdauer von 381 bzw. 169 Monaten und einen Ausgangs-HbA1c-Spiegel von 7,9 bzw. 9,3 % (T1Dm/T2Dm). Eine Befundverschlechterung zum Initialbefund war bei 6 Patienten (2 T1Dm/4 T2Dm) = 4,91 % der befundeten Patienten zu verzeichnen. Der Unterschied der Häufigkeit der nichtproliferativen Retinopathie zwischen den Diabetestypen war im Chi^2-Test mit einem p-Wert von 0,003 hochsignifikant. Der bei Aufnahme ermittelte HbA1c-Wert der Patienten, von denen ein Augenarztbefund (nichtproliferative Retinopathie) im Follow-up erhoben wurde, lag bei 8,29 ± 2,25 % bzw. 8,52 ± 1,90 % (T1Dm/T2Dm).

Tabelle 79 Nichtproliferative Retinopathie (NPDRP), Prävalenz im Follow-up (ohne Drop-outs)

	Nichtproliferative Retinopathie						Diabetesdauer der Erkrankten (Monate)	Initialer HbA1c-Wert der Erkrankten (%)
	Nein	(%)	Ja	(%)	Total	(%)		
T1Dm	24	48,98	25	51,02	49	100,00	354,5 ± 164,3	8,29 ± 2,25
T2Dm	165	70,82	68	29,18	233	100,00	228,9 ± 95,7	8,52 ± 1,90
Total	**189**	67,02	**93**	32,98	**282**	**100,00**	**262,1 ± 129,3**	**8,46 ± 1,99**
Ohne Befund	.	.	.	.	162	.	.	.
Follow-up gesamt	.	.	.	.	444	.	.	.
Ohne Feedback	.	.	.	.	378	.	.	.
Gesamt Kohorte (T1Dm/T2Dm)			.	.	822 (126/696)			

Ophthalmologische Befunderhebung – Proliferative Retinopathie

Insgesamt wurden 22 Fälle mit proliferativer Retinopathie beobachtet. Diese verteilten sich mit 8 Fällen auf das Kollektiv der Typ-1-Diabetiker und 14 Fällen auf Patienten mit T2Dm. Im Mittel betrug die Diabetesdauer der an proliferativer Retinopathie erkrankten Patienten der T1Dm-Subkohorte 394,1 ± 180,3 Monate und im T2Dm-Kollektiv 202,9 ± 65,3 Monate (Tabelle 80). Der bei Aufnahme ermittelte HbA1c-Wert der Patienten, von denen ein pathologischer Retinabefund (proliferative Retinopathie) im Follow-up erhoben wurde, lag bei 9,15 ± 1,80 % bzw. 8,16 ± 2,22 % (T1Dm/T2Dm). Lantus erhielten die Patienten der T1Dm-Subkohorte im Mittel seit 33 ± 10 Monaten und der T2Dm-Subkohorte seit 33 ± 14 Monaten.

Tabelle 80 Proliferative Retinopathie (PDRP), Prävalenz im Follow-up (ohne Drop-outs)

	Proliferative Retinopathie						Diabetesdauer der Erkrankten (Monate)	Initialer HbA1c-Wert der Erkrankten (%)
	Nein	(%)	Ja	(%)	Total	(%)		
T1Dm	41	83,67	8	16,33	49	100,00	394,1 ±180,3	9,15 ± 1,80
T2Dm	218	93,56	14	6,01	233	100,00	202,9 ± 65,3	8,16 ± 2,22
Total	**260**	92,20	**22**	7,80	**282**	**100,00**	**273,4 ± 149,7**	**8,54 ± 2,08**
Ohne Befund	.	.	.	.	162	.	.	.
Follow-up gesamt	.	.	.	.	444	.	.	.
Ohne Feedback	.	.	.	.	378	.	.	.
Gesamt Kohorte (T1Dm/T2Dm)			.	.	822 (126/696)			

In 6 Fällen (2 Fälle T1Dm, 4 Fälle T2Dm) wurde eine proliferative Retinopathie ohne das Vorliegen einer nichtproliferativen Retinopathie gemeldet. Die Befunde vor Beginn der Lantustherapie waren in 4 Fällen identisch, eine Befundverschlechterung war zu registrieren und in einem Fall war kein Vorbefund verfügbar (Tabelle 94). Zwischen den Diabetestypen war hinsichtlich der Häufigkeit einer proliferativen Retinopathie ein signifikanter Unterschied zu ermitteln ($p = 0{,}014$, Chi^2-Test).

Erkrankungshäufigkeiten in Abhängigkeit von der Diabetesdauer sind in der folgenden Graphik dargestellt. Auffällig war ein sprunghafter Anstieg der Augenerkrankungen, insbesondere der nichtproliferative Retinopathie, nach 20 bzw. 25 (T1Dm/T2Dm) Erkrankungsjahren.

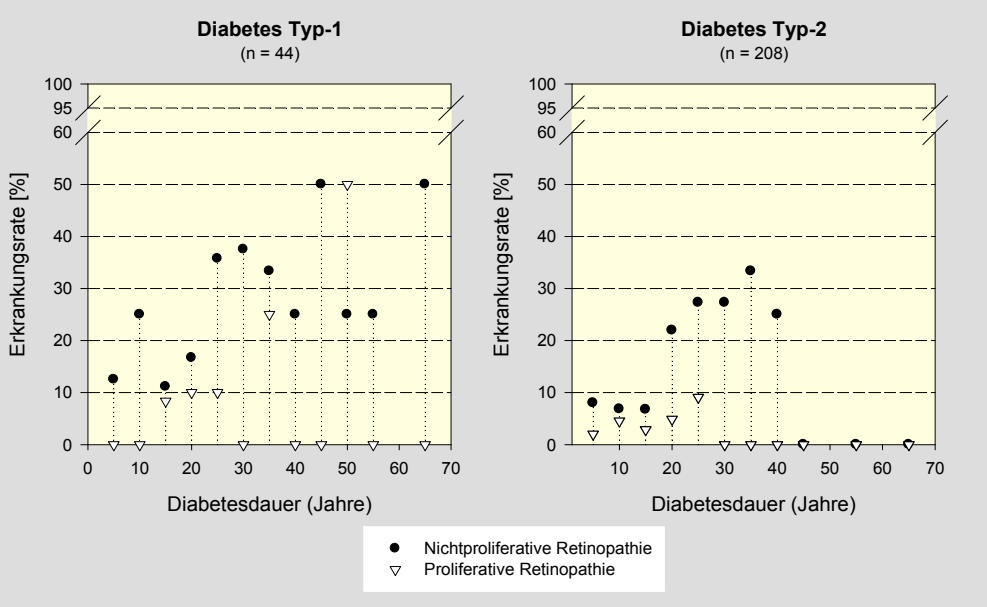

Abbildung 35 Entwicklungsverlauf der diabetischen Retinopathie bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern

OPHTHALMOLOGISCHE BEFUNDERHEBUNG – MAKULOPATHIE

Pathologische Makulabefunde fanden sich bei 9 T1Dm-Patienten (18,37 % der Rückbefunde) bzw. 36 T2Dm-Patienten (15,45 % der Rückbefunde) (Tabelle 81). Die Häufigkeit der mit einer Retinopathie assoziierten Makulopathie lag im Bereich zwischen 18,4 % (T1Dm) und 10,7 % (T2Dm). Keine signifikanten Unterschiede der Makulopathiehäufigkeit bestanden zwischen den Diabetestypen (Chi^2-Test, p = 0,612). Im Mittel betrug die Diabetesdauer der Patienten, die eine Makulopathie ausbildeten, 486,1 ± 138,3 Monate (T1Dm-Kollektiv) und 215,1 ± 102,0 Monate (T2Dm-Kollektiv). Der bei Aufnahme ermittelte HbA1c-Wert der Patienten, von denen ein Makulopathie im Follow-up erhoben wurde, lag bei 8,70 ± 1,82 % bzw. 8,53 ± 1,97 % (T1Dm/T2Dm).

Tabelle 81 Makulopathie, Prävalenz im Follow-up (ohne Drop-outs)

	Makulopathie						Diabetesdauer der Erkrankten (Monate)	Initialer HbA1c-Wert der Erkrankten (%)
	Nein	(%)	Ja	(%)	Total	(%)		
T1Dm	40	81,63	9	18,37	49	100,00	486,1 ± 138,3	8,70 ± 1,82
T2Dm	197	84,55	36	15,45	233	100,00	215,1 ± 102,0	8,53 ± 1,97
Total	**237**	84,04	**45**	15,96	**282**	**100,00**	**261,1 ± 146,2**	**8,56 ± 1,92**
Ohne Befund	.	.	.	.	162	.	.	.
Follow-up gesamt	.	.	.	.	444	.	.	.
Ohne Feedback	.	.	.	.	378	.	.	.
Gesamt Kohorte (T1Dm/T2Dm)			.	.	822 (126/696)			

Eine isolierte Makulopathie ohne diabetische Retinopathie boten 11 % der T2Dm-Diabetiker, 11 Patienten der T2Dm-Kohorte (Tabelle 82).

Tabelle 82 Makulopathie, Prävalenz im Follow-up mit begleitender Retinopathiemanifestation (ohne Drop-outs)

Diabetestyp	Makulopthie und Begleiterkrankung	Häufigkeit (n)/(%)	Subkohortenanteil (n)/(%)
Typ-1	Makulopathie und Retinopathie	9 (18,4)	
	Ohne Retinopathie	0 (0,0)	
	Keine Makulopathie	40 (81,6)	
	Gesamt	49 (100,0)	49 (38,9)
	Fehlende Werte		77 (61,1)
	T1Dm-Kohorte absolut		126 (100,0)
Typ-2	Makulopathie und Retinopathie	25 (10,7)	
	Ohne Retinopathie	11 (4,7)	
	Keine Makulopathie	197 (84,6)	
	Gesamt	233 (100,0)	233 (33,5)
	Fehlende Werte		463 (66,5)
	T2Dm-Kohorte absolut		696 (100,0)

In den Fällen der nicht retinopathieassoziierten Makulopathie lag die mittlere Diabetesdauer bei 139 Monaten. 55 % dieser Patienten hatten einen Fundus Hypertonicus (Tabelle 95, Anlage).

Zusammenfassend zeigt die folgende Graphik die ermittelten Häufigkeiten diabetischer und nichtdiabetischer Augenerkrankungen. Auffällig stellten sich die höheren Retinopathieprävalenzen in der Kohorte der Typ-1-Diabetiker dar, die annähernd eine zweifache Quote aufwiesen. Im Gegensatz dazu präsentiert die Entität Makulopathie vergleichbare Prävalenzraten (Abbildung 36). Die Einzeldaten wurden bereits vorstehend präsentiert, siehe Tabelle 79 bis Tabelle 81.

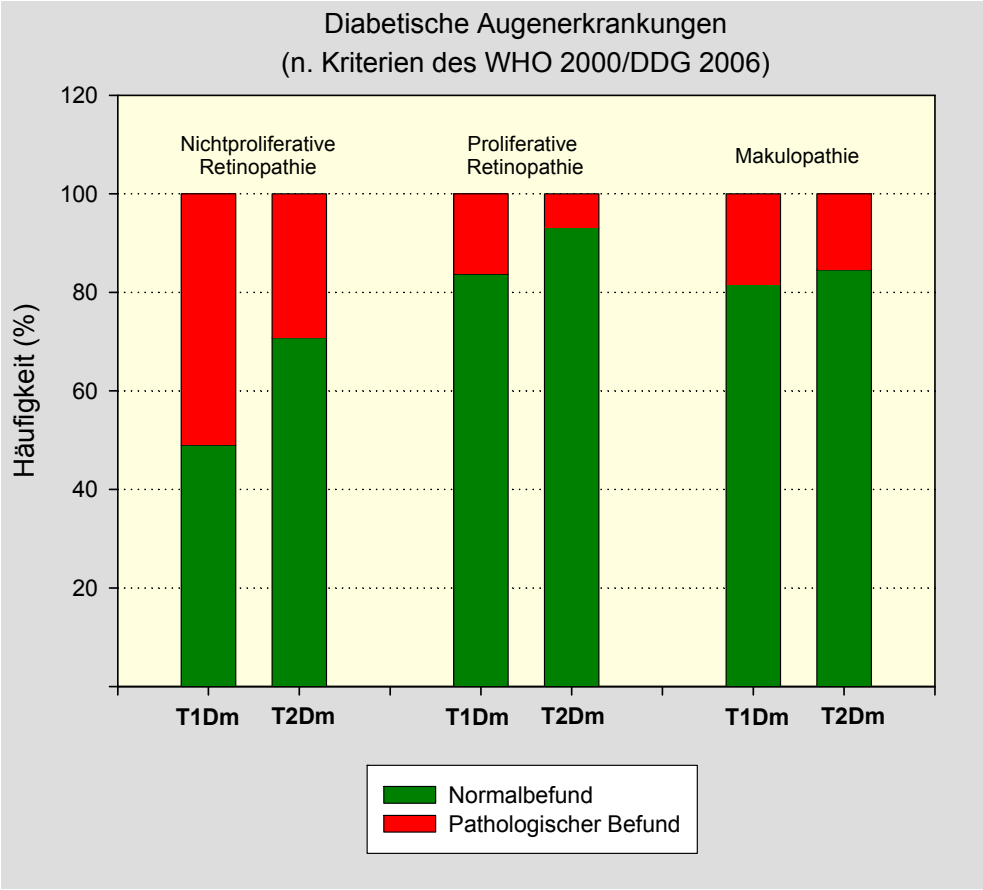

Abbildung 36: Diabetische Augenerkrankungen – Prävalenz im Follow-up bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern

Ophthalmologische Befunderhebung – Fundus hypertonicus

Jeweils 14,29 % (T1Dm) und 30,90 % (T2Dm) der erfassten Fälle hatten einen Fundus hypertonicus. Es existiert ein signifikanter Unterschied der Erkankungshäufigkeit an einem Fundus hypertonicus zwischen den Diabetestypen (p = 0,019, Chi^2-Test). Die Diabetesdauer lag im Mittel bei 179 Monaten (312/167; T1Dm/T2Dm). Hypertone Blutdruckwerte, entsprechend den Kriterien der DDG-Praxisleitline > 140/90 mmHg, waren sowohl bei den erkrankten Patienten der T1Dm- als auch der T2Dm-Kohorte zu erfassen, s. Tabelle 83.

Tabelle 83: Fundus hypertonicus (Angaben exclusive Drop-out-Patienten)

	Fundus hypertonicus						Diabetesdauer der Erkrankten (Monate)	Initialer Blutdruck der Erkrankten (mmHg)
	Nein	(%)	Ja	(%)	Total	(%)		
T1Dm	42	85,71	7	14,29	49	100,00	311,6 ± 149,2	148/78
T2Dm	161	69,10	72	30,90	233	100,00	166,8 ± 119/6	147/82
Total	**203**	71,99	**79**	28,01	**282**	**100,00**	**179,5 ± 128,2**	**147/82**
Ohne Befund	.	.	.	.	162	.	.	.
Follow-up gesamt	.	.	.	.	444	.	.	.
Ohne Feedback	.	.	.	.	378	.	.	.
Gesamt Kohorte (T1Dm/T2Dm)			.	.	822 (126/696)			

DISKUSSION

Ein Hauptanliegen der vorliegenden Studie bestand in der Erfassung und Nachuntersuchung metabolischer und klinischer Parameter zur Verlaufskontrolle einer Therapie mit dem Insulin Glargin, im Konzept der multimodalen Behandlung des Diabetes mellitus. Diabetische Spätkomplikationen erfahren unter schlechter Stoffwechseleinstellung eine massive Progression. Diese wird im Wesentlichen durch nachstehend aufgeführte metabolische Risikofaktoren getragen, deren Entwicklung im Zeitraum bis zu vier Jahren analysiert wurde. Im Einzelnen handelt es sich um die Befunde von sechs etablierten Hauptrisikofaktoren diabetischer Komplikationen, dem HbA1c-Wert, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin, den Triglyzeriden sowie dem Körpergewicht/Body-Mass-Index/Taillenumfang und Blutdruck. Den typischen mikroangiopathischen Spätkomplikationen des Diabetes mellitus, der Nephropathie und der diabetischen Retinopathie galt ein besonderes Augenmerk. Deshalb war es nötig, eine umfangreiche Rückmeldequote für die Nachuntersuchungen zu erhalten.

STOFFWECHSELEINSTELLUNG

DER HbA1c-WERT ALS SURROGATPARAMETER

Wichtigster Laborwert für Diabetiker ist HbA1c-Wert, denn dieser Marker erlaubt eine langfristige Verlaufskontrolle des Blutzuckers der letzten zwei bis drei Monate. Als Surrogatparameter korreliert der HbA1c-Wert eng mit dem Auftreten von mikro- und makrovaskulären Komplikationen. Klinisch dient er der Therapiekontrolle der Stoffwechseleinstellung von Diabetikern. Aktuelle Untersuchungen aus Deutschland zeigen aber auch, dass dieser Marker für die Qualität der langfristigen Blutzuckereinstellung jedem zweiten Typ-2-Diabetiker über 7,5 % liegt und damit viel zu hoch ist. Liebl et al. geben an, dass lediglich 26 % der deutschen Typ-2-Diabetiker einen niedrigeren HbA1c-Wert als 6,5 % haben. (132)

Berücksichtigt man die Tatsache, dass jedes Prozent HbA1c-Reduktion zu einem verringertem Mortalitätsrisiko von 17 %, einer Senkung der Apoplexrate um 12 % und zur Verringerung der Herzinfarktrate um 14 % führt, wird die Bedeutung einer effizienten normnahen Blutzuckereinstellung überdeutlich. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens diabetischer Spätkomplikationen wie Augen- und Nierenschäden sinkt pro Prozent HbA1c-Reduktion um 35 %. Durch aktuelle Daten wie z.B. der STENO-2 Studie gilt als gesichert, dass für das Hinauszögern bzw. die Vermeidung der gefürchteten Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus ein Erreichen eines HbA1c-Zielwerts kleiner 7 % unabdingbar ist. (68; 102) Die anzustrebenden HbA1c-Zielwerte für eine Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes wurden in den letzen Jahren strenger gefasst und fordern nach den aktuellen Leitlinien der DDG und der ESC/EASD einen HbA1c-Zielwert < 6,5 %. Die DDG-Praxisleitlinie sieht beim Überschreiten eines HbA1c-Wertes > 7 % einen medikamentösen Interventionsbedarf. Im Rahmen des Disease Management Programms Diabetes mellitus Typ 2 wird diese stringente Forderung jedoch entgegen

medizinischer Erfordernisse aufgeweicht. Statt einer strengen Stoffwechseleinstellung soll unter Berücksichtigung individueller Gegebenheiten, insbesondere der Praktikabilität der Insulintherapie und individueller Therapieziele zur Vermeidung diabetischer Komplikationen, auch von Hypoglykämien, als Therapieziel ein HbA1c-Wert bis 7,5 % tolerierbar sein. Teilweise wird bei älteren Typ-2-Diabetikern auch ein noch höherer HbA1c-Wert akzeptiert. (37; 176; 226) Diese Forderung steht diametral zu Erkenntnissen, die niedrige HbA1c-Werte als unabdingbar zur Vermeidung diabetischer Spätkomplikationen belegen.

Eigene Untersuchungen

T1Dm

Der geschlechtsbezogene Ausgangs-HbA1c-Wert in der T1Dm-Gesamtkohorte betrug 9,26 % (95 % KI: 8,49; 10,04; Frauen; n = 50) und 8,87 % (95 % KI: 8,34; 9,40; Männer; n = 80), s.a. Tabelle 23. Hieraus resultiert ein geschlechtsspezifischer Unterschied von 0,39 % (n.s.). Die T1Dm-Gesamtkohorte präsentierte einen HbA1c-Wert von 9,02 % (95% KI: 8,58; 9,46; n = 130).

In der Untergruppe der Patienten, deren Werte in die Ein-Jahres-Auswertung eingingen, betrug der HbA1c-Ausgangswert im Mittel 7,65 ± 1,9 % (11 Frauen) und 8,07 ± 2,18 % (22 Männer).

Ein Jahr nach Umstellung auf das Insulin Glargin war eine drastische Reduktion der HbA1c-Werte zu beobachten. Die HbA1c-Werte sanken auf 6,6 ± 1,2 % (Frauen) und hoch signifikant auf 6,58 ± 0,98 % (Männer). In der T1Dm-Subkohorte wurde somit die Interventionsgrenze HbA1c-Wert von ≤ 7 unterschritten, der als optimal angesehene Zielwert ≤ 6,5 fast erreicht.

Die HbA1c-Werte der Nachuntersuchungen im zweiten, dritten und vierten Jahr lagen nahezu vollständig unter den Ausgangswerten im Bereich zwischen - 1,0 % und - 2,16 %, Ausnahme Typ-1-Diabetikerinnen (t_4, n = 2) und T1Dm-Männer (t_2, n = 3).

Am deutlichsten und statistisch abgesichert profitierten die Männer mit Typ-1-Diabetes von der Intervention mit Glargin. In dieser Studienkohorte registrierte signifikante HbA1c-Senkungen lagen bei 1,39 % und 1,48 % (Tabelle 58). Damit waren statistisch gesicherte Teilerfolge bei der Verbesserung der glykämischen Stoffwechseleinstellung zu belegen. Im Mittel konnte aus der 4-jährigen Nachbeobachtung in der T1Dm-Subkohorte eine jährliche HbA1c-Reduktion von 0,48 % (Männer) und 0,65 % (Frauen) abgeleitet werden. Die HbA1c-Reduktionswerte pro Jahr zwischen den Geschlechtern in der Typ-1-Diabeteskohorte unterschieden sich signifikant (F-Test, $\alpha = 0,05$). T1Dm-Frauen hatten im Vergleich zu den T1Dm-Männern höher ausgeprägte HbA1c-Senkungen mit einem Unterschied von 35 % (relativ) aufzuweisen.

Literatur

Maßgeblich für die Intervention des Typ-1-Diabetes sind die Ergebnisse der DCCT (Diabetes Control and Complikations Trial) und die darauf basierende EDIC-Studie. Eindrucksvoll gelang in diesen Studien der Nachweis, dass die Qualität der intensivierten Insulintherapie maßgeblich das Risiko der diabetischen Nephro-, Neuro- und Retinopathie senken kann, ja sogar mit einer höheren Risikoreduktion als die Behandlung von Hypertonie und Dyslipidämie einhergeht. Bezüglich der Stoffwechseleinstellung gelang in der DCCT-Studie mit etwa fünfjähriger Therapie im Mittel eine Reduktion des HbA1c-Wertes von 9,1 auf 7,4 % intensivierte Insulintherapie (ICT) bzw. keine Reduktion unter konventioneller Insulintherapie (CT). In der Nachuntersuchung nach elf Jahren kam es zum Wiederanstieg des HbA1c-Wertes auf 7,9 (ICT) bzw. 7,8 (CT) (EDIC). (3; 154; 212)

Eine Vielzahl von klinischen Untersuchungen belegt die Effektivität des Langzeitinsulins Glargin bei der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Exemplarisch sollen einige im Folgenden Erwähnung finden. In der Arbeitsgruppe um Fulcher gelang in einer 30-wöchigen Vergleichsstudie an T1Dm-Patienten unter Glargin-Therapie eine Reduktion des HbA1c- Wertes von inital 9,2 ± 1,1 % auf 8,3 %. (67) Porcellati et al. analysierten die HbA1c-Veränderungen unter einer Therapie mit dem Kurzzeitinsulin Lispro® in Kombination mit den Basalinsulinen Glargin oder NPH-Insulin. Nach viermonatiger Beobachtungsdauer sank der HbA1c-Wert in der Glargin-Gruppe von 7,1 ± 0,1 auf 6,7 ± 0,1 % und nach einjähriger Beobachtungsdauer auf 6,6 % in der Glargin-Gruppe. Keine Veränderungen waren in der NPH-Gruppe feststellbar. (163) Aus der gleichen Untersuchungsgruppe stammen Resultate, die HbA1c-Reduktionen unter mahlzeitenabhängiger Lantus®-Gabe beschreiben. Nach 3-monatiger Untersuchungsdauer sank der HbA1c-Wert von 6.8 ± 0.2 auf 6.4 ± 0.1 % (Abendessen) und von 7.0 ± 0.2 auf 6.6 ± 0.1 % (zur Nacht), jeweils um 0,4 % mahlzeitenunabhängig. (185) Keine relevanten HbA1c-Senkungen unter einer Lantus®-Therapie bei T1Dm- und T2Dm-Patienten verzeichnete Ashwell. (21) Jedoch war eine Reduktion nächtlicher Hypoglykämie zu registrieren, wenn Glargin mahlzeitenassoziiert zur Anwendung kam. (20) In einer 28-wöchigen Studie beobachteten Ratner et al. HbA1c-Senkungen von 0,16 % (Ausgangs-HbA1c 7,7 %) bei T1Dm-Patienten, allerdings zeigten sich keine Unterschiede in der Therapie mit NPH-Insulin oder Lantus®. Positiv fielen aber unter der Lantus®-Therapie ein niedrigerer Nüchternblutzuckerspiegel und eine geringere Inzidenz von Hypoglykämien auf. (173) Ähnliche Effekte von Glargin auf den Nüchternblutzuckerspiegel beschrieben Pieber et al. Diese Arbeitsgruppe verzeichnete nach vierwöchiger Studiendauer einen Therapieeffekt mit einer HBA1c-Senkung um 0,14 %. (159) Raskin et al. fanden in einer 16-wöchigen offenen Studie HbA1c-Differenzen von 0,1 % zum Ausgangswert, die keine Unterschiede im Therapieregime mit Glargin vs. NPH-Insulin erkennen ließen. Allerdings zeigte sich unter Glargin eine bessere Einstellung des Nüchterblutzuckers. (168) In einer der seltenen längerfristigen Untersuchungen (Dauer 6 Monate) zeigten Garg et al. an 299 T1Dm-Patienten ein Reduktion des HbA1c-Wertes von 8,8 ± 0,1 % auf 7,7 ± 0,1 %. Im Follow-up der Lantus®-Kohorte reduzierte sich der Basalinsulinbedarf. (71)

Als weiterer positiver Aspekt der Anwendung von Glargin war die Reduktion nächtlicher Hypoglykämien zu bemerken. (153)

Prägnanter waren die Resultate der Intervention mit Glargin im Patientenkollektiv mit Diabetes mellitus Typ 2, die im Folgenden beschrieben werden.

Typ-2-Diabetes

Ausgangs-HbA1c-Werte in der Kohorte der Typ-2-Diabetiker betrugen bei Frauen 9,08 % (95 % KI: 8,81; 9,36, n = 328) und bei Männern 8,89 % (95 % KI: 8,66; 9,12, n = 371). Hieraus resultierte ein geschlechtsspezifischer Unterschied von 0,19 % (n.s.). Für die T2Dm-Gesamtkohorte war ein HbA1c-Wert von 8,98 (95 % KI: 8,80; 9,16; n = 699) zu bestimmen.

Die HbA1c-Ausgangswerte der Ein-Jahres-Subkohorte betrugen 8,20 ± 1,58 % (Frauen, n = 60) und 8,30 ± 1,96 (Männer, n = 83).

Im ersten Follow-up-Jahr gelang in der T2Dm-Gesamtkohorte eine signifikante Reduktion ($p < 0,001$) des HbA1c-Wertes um 0,83 auf 7,4 ± 1,6 %, wobei Männer mit -1,1 % ($p < 0,001$) deutlich besser als Frauen mit - 0,4 % ($p = 0,015$) von der HbA1c-Senkung profitierten. Dieses Ergebnis schlug sich in den erzielten HbA1c-Werten von 7,2 ± 1,6 % (Männer) und 7,8 ± 1,6 % (Frauen) nieder. Der Unterschied der erzielten HbA1c-Senkung von 0,43 % (Frauen) vs. 0,76 % (Männer) im ersten Nachuntersuchungsjahr deutet auf einen geringeren Therapieerfolg bei den Diabetikerinnen hin. Der relative geschlechtsjustierte Unterschied von - 53 % (Frauen vs. Männer) war jedoch nicht signifikant.

Nach mehrjähriger Intervention $t_2 – t_4$ erreichten die HbA1c-Endwerte der Frauen nur einen Bereich zwischen 7,28 % und 7,43 %. Die vergleichbaren HbA1c-Werte der Männer lagen zwischen 6,74 % und 7,43 % (Tabelle 58). Mit einem deutlichen Unterschied zwischen den zusammengefassten Endwerten (t_1-t_4-Panel) von 7,08 % vs. 7,52 % fielen die Ergebnisse der HbA1c-Senkung zugunsten der Männergruppe aus. Auch deuten die aus der $t_1 – t_4$ Subgruppenanalyse gemittelten jährlichen HbA1c-Senkungen von 0,41 % (Frauen) vs. 0,76 % (Männer) auf einen geringeren Therapieerfolg bei Diabetikerinnen hin.

Fazit, die HbA1b-Werte verbessern sich in allen Untersuchungseinheiten, wobei die erreichten HbA1c-Unterschiede bei den T2Dm-Patientinnen deutlich geringer ausfielen (Abbildung 15 und Tabelle 58). Im ersten Jahr lag der Unterschied zwischen Männern und Frauen bei -53 % (Frauen vs. Männer). Dieser Abstand verringerte sich in den Folgejahren aufgrund einer Abnahme der HbA1c-Senkung bei den Männern bei annähernd konstanten Werten in der Frauengruppe. Dessen ungeachtet gelang in keiner Untersuchungseinheit der T2Dm-Kohorte ein Erreichen des DDG-Zielwertes ≤ 6,5 % HbA1c.

Literatur

Die Höhe der erzielten HbA1c-Senkungen der vorliegenden Studie deckt sich annähernd mit Ergebnissen einer Metaanalyse klinischer Studien, die sich mit der Anwendung von Glargin zur Behandlung von Typ-2-Diabetikern befasste und in der eine Reduktion des HbA1c-Wertes um etwa 1 % von 8,8 % (SD ± 1,1%) auf 7,8 % (SD ± 1,3%) erreicht wurde. Allerdings gelang es auch unter einer aggressiven Therapie mit Glargin bei etwa ⅓ der Patienten HbA1c-Werte < 7,0 % zu erreichen. (182) In einer 28-wöchigen Studie mit Typ-2-Diabetikern erzielten Fonseca et al. eine Reduktion des Ausgangs-HbA1c-Wertes von 8,4 % um 0,41 %. Im Vergleich mit NPH-Insulin (Senkung 0,46 %) wurden vergleichbare Zielwerte von < 7 % und < 8 % erreicht, wobei die Rate an Hypoglykämie unter dem Einsatz von Glargin signifikant niedriger war. (63) Vergleichbare HbA1c-Senkungen wurden auch von Davies et al. beschrieben, die unter 24-wöchiger Intervention mit Glargin an schlecht eingestellten Typ-2-Diabetikern eine Reduktion des HbA1c-Wertes von 8,9 auf etwa 7,8 % erreichten. (50)

Massi et al. untersuchten den Einfluss von Glargin und NPH-Insulin auf Patienten mit Typ-2-Diabetes, die unzureichend durch orale Antidiabetika eingestellt waren. Unter Beibehaltung der oralen Medikation sanken die HbA1c-Werte im Lantus®-Arm um 0,46 % im Zeitraum von 52 Wochen. Übergewichtige Patienten mit einem BMI > 28 kg/m^2 profitierten mit einer Reduktion des HbA1c-Wertes um 0,42% (NPH-Arm 0,11%), kein signifikanter Unterschied. (139) Die Treat-to-Target Studie basierte auf einem Design, das die Kombinationstherapie von entweder Glargin oder NPH-Insulin in der Kombination mit oralen Antidiabetika vorsah, um einen Ziel-HbA1c von 7 % zu erreichen. Nach 24-wöchiger Studiendauer gelang es 68 % der Patienten, den Zielwert mit einem mittleren HbA1c von 6,96 % zu unterschreiten. (178) Ähnliche Ergebnisse bei der Kombinationstherapie von Glargin mit oralen Antidiabetika wurden von Fritsche et al. berichtet. In dieser 24-wöchigen Studie wurde unter der Therapie mit Glimepirid 3 mg und den Basalinsulinen Lantus®- oder NPH-Insulin eine HbA1c-Reduktion um - 1,24 % (morgendliche Insulingabe) und - 0,96 % (Nachtmedikation) erzielt. (66) Eine einjährige Therapiestudie mit einer BOT-Kombinationstherapie (**b**asal unterstützte **o**rale **T**herapie) konnte eine HbA1c-Senkung von 0,76 % mit Glargin vs. 0,66 % NPH-Insulin als nächtlichem Basalinsulin nachweisen. (236)

Dass mit stringenter Insulintherapie mit Glargin der HbA1c-Wert den Forderungen der Fachgesellschaften entsprechend gesenkt werden kann, ergab eine US-Studie, die über 750 adipöse Patienten einschloss. In dieser Studie wurden die Nüchtern-Blutzucker-werte der Patienten unter 5,5 mmol/l titriert. Unter dieser Therapie sanken die HbA1c-Werte binnen 24 Wochen von 8,5 auf unter 7 %. (235)

BEDEUTUNG DES AUSGANGS-HbA1c-WERTES FÜR DIE ERREICHBARE HÖHE DER HbA1c-VERÄNDERUNG

Die Überprüfung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Höhe des Ausgangs-HbA1c-Wertes und der beobachteten Veränderung des Ein-Jahres-Wertes demonstrierte eindrucksvoll den Zusammenhang zwischen den untersuchten Parametern. Deutlich zeigte sich, dass mit zunehmender Höhe des Ausgangs-HbA1c-Wertes die Differenz zum Ein-Jahres-Wert zunimmt (Abbildung 16). Insbesondere die hohe Korrelation (r = - 0,905) bei Typ-1-Diabetikern ließ die Vermutung zu, dass diese Patienten mit hohem Ausgangs-HbA1c-Wert besonders von einer intensivierten Insulintherapie profitierten. Geringer, wenn auch noch deutlich ausgeprägt (r = - 0,609), stellte sich die Korrelation bei Typ-2-Diabetikern dar.

Interessant war zudem der Anstieg der HbA1c-Werte der Patienten, die bisher unterhalb des Ziel-HbA1c-Wertes von 6,5 % lagen. Bei einem Teil dieser Patienten war im Jahresverlauf ein Anstieg der HbA1c-Werte zu konstatieren, was als eine Verschlechterung der Stoffwechseleinstellung interpretiert werden könnte. Inwieweit die Anwendung von Glargin zur Verschlechterung der aufgezeigten Situation beitrug, war aus den verfügbaren Daten nicht zu erschließen. Unabhängig davon kann für diese Patientengruppe ein erheblicher Interventionsbedarf postuliert werden, denn eine Verschlechterung der Stoffwechseleinstellung unter einer ICT deutet auf offensichtliche Betreuungsdefizite hin. Insofern steht die Forderung, Defizite in dieser Patientengruppe rechtzeitig zu erkennen, um eine Therapieintensivierung insbesondere auch unter den Einsatz von Schulungsmaßnahmen anzubieten. Hier gilt es, eine Regression der sich verschlechternden HbA1c-Veränderungen zu erzielen. Gleiches ist für die Patienten zu fordern, die bei erhöhten Ausgangswerten mit einem weiteren Anstieg des HbA1c-Wertes reagieren (in Abbildung 16 oberhalb der Nulllinie dargestellt). Da die beobachtete Verschlechterung der Stoffwechseleinstellung innerhalb des ersten Jahres auftrat, ist zu empfehlen, die Kontrollintervalle im ersten Jahr der Neueinstellung zu überprüfen und ggf. dichter zu setzen, um schnell auf negative Stoffwechselveränderungen reagieren zu können. Auch sollte die antidiabetische Therapie im häuslichen Umfeld durch den Hausarzt in der ersten nachstationären Phase überwacht werden.

WELCHE VERÄNDERUNGEN DES HbA1c-WERTES WURDEN ERREICHT, WAS IST DIE KLINISCHE RELEVANZ?

Im Gegensatz zu den von uns präsentierten Ausgangs-HbA1c-Werten von 9,02 % (95% KI: 8,58; 9,46; n = 130; T1Dm) und 8,98 % (95 % KI: 8,80; 9,16; n = 699, T2Dm) zeigten Daten von Prax (164), die ein vergleichbares Patientengut der Diabetesabteilung der HELIOS Kliniken der Jahre 1989 bis 1996 analysierte, HbA1c-Werte bei T1Dm Patienten von 8,35 ± 2,29 % (n = 230) und bei T2Dm-Patienten von 8,91 ± 2,22 (n = 771). Damit wies das von uns untersuchte Patientenkollektiv eine ambulant deutlich schlechter geführte Stoffwechseleinstellung auf. Ein ansteigender Trend der HbA1c-Werte von T1Dm-Patienten wurde von Prax allerdings bereits ab 1995/96 beschrieben.

Die initial bei allen Patienten der T1Dm-Subkohorte registrierten HbA1c-Werte (9,02 %) entsprachen annähernd den Eingangswerten der DCCT-Studie (mit T1Dm-Patienten), die im Mittel bei 9,1 % HbA1c lagen. Auch die Eingangs-HbA1c-Werte (8,98 %) der T2Dm-Kohorte finden sich im Spektrum publizierter Daten schlecht eingestellter T2Dm-Diabetikerkohorten wieder. Die Spannweite primärer HbA1c-Werte von T2Dm-Studienkohorten unterliegt einer großen Variabilität. Daten der CODE-2-Studie, die 809 deutsche Typ 2-Diabetiker einschloss, verwiesen primär auf mittlere Langzeitblutzuckerwerte von 7,6 %. (133) Demgegenüber beschreiben Davis et al. eine Kohorte einer multizentrischen multinationalen Studie (n = 4961) von schlecht eingestellten Typ-2-Diabetikern, mit Eingangs-HbA1c-Werten um 8,9 %. (50) Auch Prax zitiert Studien ambulanter Patientenkollektive mit HbA1c-Werten zwischen 7,4 ± 1,7 % % und 10,5 %. (164) Obwohl das in der vorliegenden Arbeit präsentierte Patientengut bezüglich der Stoffwechseleinstellung als besonders behandlungsbedürftig einzustufen war, unterschied es sich hinsichtlich des Parameters HbA1c nicht erheblich von andernorts publizierten Patientenkollektiven.

Unterschiede der Eingangs-HbA1c-Werte zwischen den Patienten der Gesamtkohorte (T1Dm/T2Dm) und der in den Follow-up-Kohorten erfassten Patienten waren zu registrieren. Die Frage nach den Gründen für die deutlich besseren HbA1c-Ausgangswerte der im der Follow-up-Feedback erfassten Patienten ist anhand der vorliegenden Daten nur spekulativ zu beantworten. Möglicherweise findet sich hier ein Einfluss eines Responcebias, indem die engagierteren Hausärzte auch am Follow-up teilnahmen. Zusätzliche Verzerrungen der Ergebnisse könnten auch auf der Beobachtung beruhen, dass der überwiegende Teil der initial stationär eingestellten Typ-1-Dm Patienten poststationär in diabetologischen Schwerpunktpraxen weiterbetreut wurde, welche allerdings nur ein sehr verhaltenes Feedback zeigten (vgl. auch Seite 49).

Die initiale Stoffwechseleinstellung eines überwiegenden Teils der Studienteilnehmer war, gemessen an den Richtlinien der Praxisleitlinie der DDG, als mangelhaft einzustufen. Der Anteil von Patienten der Ausgangskohorte mit einem HbA1c-Wert ≥ 7,0 % lag bei 57,6 % (T1Dm) und 70,6 % (T2Dm). Dementsprechend war nur bei einem geringen Prozentsatz der Patienten, 42 % der T1Dm-Patienten und rund 29 % der T2Dm-Patienten, initial eine annähernd befriedigende Stoffwechseleinstellung mit einem HbA1c-Wert ≤ 7 % nachweisbar. Lediglich 24 % der Typ-1-Diabetiker und 14 % der Typ-2-Diabetiker hatten einen HbA1c-Wert ≤ 6,5 % (Abbildung 14). Im Vergleich dazu erreichten 38,6 % der in einer deutschen Punktprävalenzstudie erfassten ambulanten Diabetiker einen HbA1c-Wert ≤ 6,5 %. (30)

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten nach einjähriger ambulanter Behandlung (ICT mit einem Basalanalogon Glargin) eine Reduktion initialer HbA1c-Werte bei T1Dm-Patienten von 7,93 ± 2,07 % um 1,3 % auf 6,59 ± 1,00 % ($p = 0,002$). Geschlechtsbezogen lagen die Werte bei 1,05 % (T1Dm-Frauen) und 1,49 % (T1Dm-Männer) HbA1c-Reduktion. In der Studienkohorte der T2Dm-Patienten sank der HbA1c-Wert um 0,83 % von 8,26 ± 1,80 % auf 7,43 ± 1,61 ($p < 0,001$). Ähnliche Zahlen spiegeln sich auch in publizierten Daten anderer Studien wider, in denen es selbst unter klinisch

kontrollierten Bedingungen nicht gelang, für alle Patienten eine gute Stoffwechseleinstellung zu erreichen. Vergleichend zeigten Ergebnisse der DCCT-Studie eine Verbesserung des mittleren HbA1c-Wertes von 9,1 % auf 7,4 % unter ICT-Bedingungen mit Humaninsulinen. Dieses Ergebnis war mit einer Verringerung der Rate diabetischer Spätkomplikationen verbunden. Beispielsweise sank das Risiko für die Entstehung von Nierenschäden (Albuminurie) um 35 %. Auch in der DCCT-Folgestudie (EDIC) war ein klarer sowie nachhaltiger Benefit für die Vermeidung oder reduzierte Progression von Folgekrankheiten mit einer adäquaten HbA1c-Reduktion verbunden. In vergleichbaren Größenordnungen lagen HbA1c-Senkungen weiterer Studien, die bei T1Dm-Patienten erzielt wurden, beispielgebend bei Garg et al. publiziert. (70)

Für T2Dm-Patienten sei bezüglich unter Studienbedingungen erreichbarerer HbA1c-Senkungen stellvertretend auf die UKPDS-Studie hingewiesen, in der nur etwa die Hälfte der mit Insulinen behandelten T2Dm-Patienten einen HbA1c-Wert < 7 % erreichten, womit jedoch eine Reduktion des initialen HbA1c-Wertes um etwa 10 % verbunden war. (198; 220) Oder die STENO-3-Studie, in der Typ-2-Diabetiker nach 8-jähriger Behandlungszeit nur eine, als schlecht zu bezeichnende, Stoffwechseleinstellung (HbA1c 7,9 % ICT vs. 9,0 % CT) erbrachten. (68) Die Auswertung der vorliegenden antidiabetischen Intervention zeigte nach 4-jähriger Nachuntersuchungsdauer mittlere HbA1c-Werte von 6,74 % (T2Dm-Männer) und 7,43 % (T2Dm-Frauen) (Tabelle 58).

Für ein ambulant betreutes Gesamtkollektiv von Typ-1- und Typ-2-Diabetikern publizierte Hauner eine Anwendungsbeobachtung an 10.258 Patienten (unter ICT-Therapie mit Glargin), die nach 8-wöchiger Intervention eine HbA1c-Senkung von 1 % (8,6 ± 1,6 % auf 7,6 ± 1,1 %) zeigte. In unserer Untersuchung gelang nach 1-jähriger Intervention eine Reduktion des Ausgangs-HbA1c-Wertes bei Typ-1 und Typ-2-Dm-Patienten um 0,9 % von 8,20 ± 1,85 % auf 7,3 ± 1,58 % (n = 176).

Conclusio: In der vorliegenden Untersuchung wurden HbA1c-Veränderungen registriert, die sich im Wesentlichen nicht von publizierten Daten unterschiedlicher Studienmodelle unter Einsatz von Glargin bezüglich der HbA1c-Reduktion, die im Bereich 0,4 bis 1,2 %, lagen, unterschieden. Die publizierten Daten lassen schlussfolgern, dass unter verschiedenen Therapieansätzen bei Typ-2-Diabetikern die Effekte bei der Absenkung pathologischer HbA1c-Werte in ähnlichen Größenordnungen liegen. Gewisse Nuancen ergeben sich in Abhängigkeit von der Ausgangshöhe des HbA1c-Wertes und der Aggressivität der Blutzuckereinstellung. Auch scheint die Therapiedauer mit dem Ausmaß der erreichbaren HbA1c-Werte positiv zu korrelieren.

Die Auswertung der nach den DDG-Leitlinien (Tabelle 10) klassifizierten HbA1c-Werte ermöglichte klinisch relevante Aussagen zur Qualität der Stoffwechseleinstellung. Die Bewertung erfolgte durch Vergleich der durchschnittlichen Blutzuckereinstellung zu Beginn t_0 und nach einjähriger Nachbeobachtung t_1. Mit den im Folgenden detailliert dargestellten Ergebnissen (s.a. Abbildung 14 u. Abbildung 15) gelang eindrucksvoll ein Nachweis einer therapeutisch stabilen Verbesserung der Stoffwechseleinstellung mit

Glargin bei Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes mellitus. Dieser Effekt war auch bei Diabetikern im höheren Lebensalter nachzuweisen, wie eine Analyse von Lachmann zeigte. (126) Ein bedeutungsvoller Aspekt hierbei war die intensive Schulung der Diabetiker während der stationären Einstellung auf die ICT mit Glargin. In einer Meta-analyse konnten Norris et al. zeigen, dass 23,6 Schulungsstunden für jeweils 1 % HbA1c-Reduktion erforderlich sind. (157) Vergleichbar waren der Resultate einer HbA1c-senkenden medikamentösen Intervention, die schulungsunterstützt bzw. ausschließlich medikamentös geführt wurde in einer Langzeitstudie von Sone et al. (199) Der Notwendigkeit des Selbstmanagements der Diabeteserkrankung als Eckstein für ein erfolgreiches risikominimiertes Outcome kommt, nach häufiger Ausschöpfung medikamentöser Interventionen, eine zunehmende Bedeutung zu. Um diese therapeutische Intervention optimiert zu etablieren, definierte die ADA aktuelle Standards für die Schulung zum Selbstmanagement des Diabetes mellitus. (142) Noch intensiver kann eine patientenzentrierte Diabetikerschulung den Effekt medikamentöser Maßnahme unterstützen, HbA1c-Reduktionen bis zu 1,7 % in 6 Monaten wurden so erreicht. (209) Allerdings ergab eine Metaanalyse von Brown, dass der Stoffwechseleffekt einer Schulung nach etwa 6 Monaten verblasst. (36) Daher bietet sich ergänzend die Nutzung patientengerechter und medizinisch kompetenter Sachliteratur, als wichtiger Bestandteil der Wissensvermittlung, der insbesondere im häuslichen Umfeld verfügbar ist, an. (242)

Für den Surrogatparameter HbA1c als Langzeitparameter der Stoffwechseleinstellung war eine erfreuliche Entwicklung feststellbar. Im Vergleich zur den Ausgangswerten ergab die Risikostratifizierung der HbA1c-Werte nach einem Jahr eine deutliche Reduktion der Hb1Ac-Kategorie ≥ 7,0 (Klasse 3) zugunsten niedrigerer Risikoklassen in allen Subkohorten (Tabelle 56). Sehr signifikant bis hoch signifikant waren die Ergebnisse in der Subkohorte T2Dm (Männer, $p < 0,001$ und Frauen, $p = 0,027$). Rund 50 % der Patienten, die zu Studienbeginn einen prognostisch ungünstigen HbA1c-Wert größer 7,0 % aufwiesen, hatten ein Jahr nach Intervention mit Glargin einen, zumindest grenzwertigen, HbA1c-Wert < 7,0 %. Von diesen Patienten erreichten 45,5 % (T1Dm) und 33,6 % (T2Dm) den als optimal angesehenen Ziel-HbA1c-Wert ≤ 6,5 %. Unter Intervention kam es in der T2Dm-Kohorte zu einer Zunahme der Patientenquote mit einem HbA1c-Wert ≤ 6,5 % um 25,5 % (Männer) und 11,7 % (Frauen). Konsekutiv verringerte sich der Patientenanteil mit schlechter Stoffwechseleinstellung (HbA1c-Wert ≥ 7,0) um 27,7 % (T2Dm-Männer) und 13,3 % (T2Dm-Frauen). Auch in der T1Dm-Kohorte präsentierten Männer signifikante Unterschiede der Risikoklassen zwischen Baseline und dem Ein-Jahres-Follow-up. Bei T1Dm-Patientinnen war dieser Effekt nicht signifikant und nur in geringeren Ausmaß zu beobachten. Die Erhöhung des Anteiles gut eingestellter Diabetiker (HbA1c-Wert ≤ 6,5 %) stieg um 27,3 % (Männer, $p = 0,010$) und 9,1 % (Frauen, n.s.).

Verglichen mit der KORA-Studie, einer populationsbasierten Querschnittstudie, die einen Anteil von Patienten mit einem HbA1c-Wert ≤ 6,5 % von 38 % (T2Dm) aufzeigte (101), der CoRiMa-Studie (38,6 % HbA1c ≤ 6,5 %, T1Dm/T2Dm) (30) oder der

epidemiologischen Studie von Berthold (27) (HbA1c < 6,5 % nur 26,7 % T2Dm-Patienten und < 7 % von 45,9 % der Patienten), ein doch erfreuliches Resultat für eine Population schwer einstellbarer Diabetiker. Diese Ergebnisse demonstrieren nach einem Interventionsjahr eine Erhöhung des Anteils von Patienten mit einer befriedigenden Stoffwechseleinstellung (HbA1c ≤ 7 %) um 73 % (T1Dm) und 50 % (T2Dm). Besonders profitierten Patienten mit initial stark erhöhten HbA1c-Werten.

Ungeachtet der erheblichen Verbesserung der Stoffwechseleinstellung hatten dennoch 27,2 % (T1Dm) und 51,4 % (T2Dm) der Diabetiker nach 1-jähriger Intervention einen ungenügend eingestellten Blutzuckerspiegel mit HbA1c-Werten > 7 %. Diese Resultate spiegeln auch die gegenwärtige Realität der Versorgung von T2Dm-Patienten in Deutschland wider.

HbA1c-SENKUNG UND KÖRPERGEWICHTSVERÄNDERUNGEN

Die Auswertung der erzielten HbA1c-Veränderungen und der Veränderungen des Körpergewichtes im Verlauf der gesamten Nachbeobachtungszeit (Abbildung 15 und Abbildung 9) zeigte, dass eine hohe HbA1c-Reduktion mit einer erheblichen Erhöhung des Körpergewichtes einhergeht. Hiervon scheinen insbesondere männliche Patienten betroffen zu sein. Zudem konnte ein nachlassender Effekt der HbA1c-Senkung und eine reduzierte Zunahme des Körpergewichtes, besonders deutlich bei T2Dm-Männern, im Verlauf der vierjährigen Nachbeobachtung registriert werden. Auffällig war, dass T2Dm-Patientinen sowohl beim Parameter HbA1c-Senkung als auch KG-Erhöhung deutlich geringer ausgeprägte Effekte präsentierten. Die Ergebnisse in der T1Dm-Kohorte stellten sich etwas heterogener dar, bieten jedoch überwiegend vergleichbare Effekte.

Diabetikerinnen haben eine schlechtere Stoffwechselkontrolle

Bei Patientinnen beider Diabetestypen waren keine signifikanten Ergebnisse der Absenkung des HbA1c-Wertes in den Bereich ≤ 7 % zu verzeichnen. Insbesondere zeichneten sich bei den T2Dm-Diabetikerinnen deutlichere Defizite beim Bestreben einer optimalen Stoffwechseleinstellung ab. Schlechtere Ausgangswerte der Gesamtgruppe (Tabelle 23 und Tabelle 24) und erheblich geringere Therapieerfolge (Tabelle 56 und Tabelle 57) verdeutlichten, dass der Therapie der Patientinnen mit Typ-2-Diabetes mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden muss. Schon Prax (164) konnte nachweisen, dass T2Dm-Diabetikerinnen schlechtere HbA1c-Werte im Vergleich zu den Männern hatten. Vergleichbare Schlussfolgerungen wurden von Wexler et al. gezogen, die sich mit geschlechtstypischen Unterschieden bei der Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren zwischen Männern und Frauen befassten und die klare Behandlungsdefizite bei den T2Dm-Diabetikerinnen belegen konnten. (231) Ähnliche geschlechtsbezogene Resultate (Männer vs. Frauen) wurden in einer schwedischen Studie u.a. bei dem Parameter Stoffwechselkontrolle (HbA1c < 6,5 %) 44 % vs. 40 % und Blutdruck (<140 und/oder < 85 mmHg) 59 % vs. 54% in der Primärversorgung von Patienten gefunden. (156)

Gründe für die schlechtere Stoffwechseleinstellung der Frauen der T2Dm-Kohorte können anhand der vorliegenden Daten zunächst nur spekulativ formuliert werden. Fragen einer unterschiedlichen physiologischen Insulinempfindlichkeit wären zu postulieren. Aber auch differierende Krankheitseinsichten diabetischer Männer und Frauen, die zu verschiedenen Bewältigungsstrategien und Behandlungskonzepten wären zu diskutieren. Aussagekräftige Untersuchungen zu dieser Problematik fehlen. Glukometabolische Störungen erhöhen besonders bei Frauen die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Epidemiologische Daten zeigen ein, im Vergleich zu männlichen Typ-2-Diabetikern, drei- bis fünffach erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei T2Dm-Diabetikerinnen. (83; 193; 239) In einer Studie konnten Wexler et al. zeigen, dass bei der Behandlung kardiovaskulären Risikofaktoren (Stoffwechseleinstellung, Dyslipidämie etc.) bei Diabetikerinnen offensichtliche Defizite im Gegensatz zu männlichen Diabetikern existieren. (231) Ähnliche Resultate zeigte eine Studie an Diabetikern mit manifester KHK, die eine schlechtere Versorgung der Dyslipidämie und des Blutdruckes diabetischer Frauen im Vergleich zu Diabetikern nachwies. (61) Reagierend auf diese Missstände startete die American Heart Association im Jahre 2004 mit der "Go Red for Women"-Kampagne, die klinische Guidelines, fokussiert auf die medizinischen Besonderheiten von Frauen, beinhaltet. (148)

Nicht allein das harte Kriterium stationäre Blutzuckerprofile und optimierte Insulintherapie scheint das schlechte Outcome der T2Dm-Patientinnen zu begründen. Wahrscheinlich haben softe Kriterien wie Kenntnisse zur Insulintherapie und insbesondere Ernährungswissen bei Frauen einen größeren Einfluss auf eine gute Stoffwechselführung als bei Männern. Daher könnte beispielsweise in den Diabetesschulungen intensiver auf eine geschlechtsdifferente und frauenorientierte Schulung geachtet werden. Eine aktuelle Publikation von Nielsen et al. konnte klar belegen, dass sich strukturierte Diabetesprogramme besser auf die Reduktion des HbA1c-Wertes von Diabetikerinnen auswirken, als das bei Männern der Fall ist. (155) Interessant war an dieser Publikation auch, dass Diabetikerinnen zwar sportlich weniger aktiv sind als die Männer, dafür jedoch bewusster mit Ernährung umgehen – ein interessanter Aspekt, der auch bei der Diabetikerschulung stärker berücksichtigt werden könnte. Bereits Brown konnte belegen, dass Gewichtseffekte bei spezifischer Ernährungsschulung eindeutiger ausfallen. (36) Interventionsbedarf ist gegeben - Therapiekonzepte sind zu überdenken.

Therapeutische Sicherheit

Die therapeutische Sicherheit, insbesondere die Verhinderung schwerer Hypoglykämien, ist ein vordringliches Ziel im Konzept der ICT unter normnaher Blutzuckereinstellung. Das Erreichen eines HbA1c-Wertes < 7 % erfordert eine strenge, normnahe Blutzuckereinstellung, die ein erhöhtes Risiko hypoglykämischer Komplikationen für Diabetiker bergen kann. Im Beobachtungszeitraum von 4 Jahren traten 7 Fälle, 2 T2Dm-Patienten und 4 T2Dm-Patienten mit schwerer Hypoglykämie auf (s. S. 51). Ein Ereignismuster war nicht erkennbar, auch variierten die Zeiten der Lantusbehandlung erheblich. Aus diesem Ergebnis ist abzuleiten, dass auch unter den Bedingungen der vorliegenden Studie die

ICT mit Glargin als sicher einzustufen ist. Diese These wird von umfangreichen Studien jüngst in eine Metanalyse aus 11 klinischen Studien (Mullins et al.), untermauert, die eine Therapie mit Glargin als sicher bezeichnen. Hypoglykämien träten im Vergleich mit Normalinsulinen deutlich weniger auf. (89; 151; 178; 234)

Medikation - Antidiabetika

Ein wichtiges Kriterium im Konzept der leitliniengerechten Behandlung des Diabetes mellitus ist eine optimierte Medikation. Hierzu zählt unter anderem ein überschaubares Spektrum an Arzneimitteln, das eine Vergleichbarkeit der therapeutischen Effekte erleichtert und hilft, Komplikationen zu erkennen und zu reduzieren. Dieses Ziel wurde im Verlaufe der primären Phase der vorliegenden Studie angestrebt. Im Zuge der Neueinstellung der Patienten auf das Basisinsulin Lantus gelang eine Reduktion der Vielzahl unterschiedlicher Medikamentenkombinationen. Die initiale Medikamenten-anamnese ergab 28 Wirkstoffe incl. Insuline bzw. deren Kombinationen (T1Dm) sowie 59 (T2Dm) antidiabetische Medikationen, mit denen die Patienten der Ausgangskohorte im ambulanten Vorfeld therapiert wurden. Die aktuelle Erhebung der antiglykämischen Medikation ergab eine Reduktion auf 15 (T1Dm) bzw. 28 (T2Dm) Wirkstoffe bzw. deren Kombinationen. Zusätzlich zu Insulinen kamen in 100 Fällen (T2Dm) und einem Fall (T1Dm) orale Antidiabetika zum Einsatz (Anlage 12).

KOMORBIDITÄTEN UND RISIKOFAKTOREN

KÖRPERGEWICHT und BODY-MASS-INDEX

Ein bedeutsames Beurteilungskriterium für die Effektivität der multimodalen Diabetes-therapie übergewichtiger Typ-2-Diabetiker ist das Ausmaß der Veränderung des Körper-gewichtes. Wobei die Reduzierung des Körpergewichtes eine zentrale Zielvariable bei der Behandlung des Diabetes mellitus darstellt. Es ist durch zahlreiche Studien belegt, dass mit einer Gewichtsreduktion eine positive Beeinflussung der Insulinresistenz und damit eine Verbesserung der Blutzuckerwerte einhergehen. Im Gegensatz dazu steigert eine Gewichtszunahme das kardiovaskuläre Risiko und verschlechtert die Insulinre-sistenz. (187)

Der Body-Mass-Index ist ein wichtiger Parameter zur Beurteilung des Ernährungszu-standes. Aktuelle Studien und davon abgeleitete Empfehlungen favoritisieren allerdings den Taillenumfang (waist-hip-ratio, WHR), denn Assoziation mit dem Herzinfarkt-Risiko ist dreimal stärker als mit dem BMI wie die INTERHEART-Studie zeigte. Zudem fand man eine enge Korrelation zwischen Taille/Hüfte-Quotient und der kardiovaskulären Mortalität, die sich im Gegensatz dazu nicht zwischen BMI und Mortalität zeigte. (238) Dessen ungeachtet findet sich der BMI in vielen Leitlinien als definierendes Kriterium. Taillenumfang und BMI korrelieren positiv miteinander. Einfach zu handhaben ist die Bestimmung des abdominalen Fetts über den Hüftumfang, dessen Grenzwerte in der Praxisleitlinie der DDG spezifiziert wurden. Allerdings war die Genauigkeit beim

Einschätzen des Herz-Kreislauf-Risikos größer, wenn der Bauchumfang in Bezug zum Hüftumfang gesetzt wurde. (41) Insbesondere Im BMI-Bereich von Übergewicht und Adipositas Grad 1 (BMI: > 25 bis 35 kg/m^2) dominiert die klinische Aussagekraft des Taillenumfangs. Ab Adipositas Grad 2 (BMI > 35 kg/m2) erhöht sich das Gesundheitsrisiko in jedem Fall, und wird kaum noch vom Fettverteilungsmuster modifiziert, so Hauner in Cardiovasc. (92)

Eine Vielzahl von Untersuchungen, nachfolgend einige dargestellt, befassen sich mit dem Zusammenhang zwischen der Insulintherapie mit dem Basalinsulin Glargin und der Entwicklung des Körpergewichtes. In randomisierten klinischen Studien wird regelmäßig resümiert, dass unter der Therapie mit Glargin keine, allenfalls marginale Gewichtszunahmen erfolgen. Anwendungsbeobachtungen beschreiben vergleichbare Effekte.

Eigene Untersuchungen

Typ-1-Diabetes

Der Ausgangs-BMI-Wert der T1Dm-Gesamtkohorte lag bei 25,1 kg/m^2 (95 % KI: 24,3; 25,8; n = 131). T1Dm-Frauen boten einen mittleren BMI von 24,96 (95% KI: 23,7; 26,3; n = 51) bei einem mittleren Körpergewicht von 68,4 kg (95% KI: 64,6; 72,2). T1Dm-Männer hatten einen initialen BMI von 25,11 kg/m^2 (95 % KI: 24,1; 26,1; n = 80), bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 78,9 kg (95% KI: 76,0; 81,9). Die BMI-Differenz zwischen den Geschlechtern war nicht signifikant (p = 0,835), dagegen der Körpergewichtsunterschied von - 10,5 kg (Frauen vs. Männer; p < 0,001) (Tabelle 18).

Die BMI-Ausgangswerte der Ein-Jahres-Subkohorte betrugen 23,7 ± 4,96 kg/m^2 (Frauen, n = 11) und 29,0 ± 4,63 kg/m^2 (Männer, n = 18) (Tabelle 53).

In der Ein-Jahres-Ausgangkohorte der Typ-1-Diabetiker betrug die Quote der Patienten mit einem BMI < 25 kg/m^2 ca. 50 %. Im Mittel betrug der BMI in der Ein-Jahres-Subkohorte ~ 25 kg/m^2. Der Anteil normalgewichtiger Männer lag bei 40 % und in der Frauengruppe bei 45,3 %. Signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede waren nicht nachweisbar.

Das Körpergewicht der T1Dm-Patienten stieg im ersten Untersuchungsjahr moderat an, bei Männern um 3,7 kg, bei Frauen um 1,9 kg (n.s.) (Tabelle 53). Das zog eine BMI-Erhöhung bei männlichen Diabetikern um 4,14 % auf einen BMI von 30,2 kg/m^2 (n.s.) nach sich. Bei Diabetikerinnen betrug die Steigerung 2,53 % auf einen BMI von 24,3 kg/m^2 (Tabelle 54). Dieser Trend setzte sich im Nachuntersuchungszeitraum (vier Jahre) in nahezu allen Subkohorten fort. Die Werte gestalteten sich jedoch sehr heterogen und hatten keine Signifikanz bei geringen Fallzahlen. Im Mittel betrugen im Vier-Jahres-Zeitraum die jährlichen Steigerungen des Körpergewichtes 1,1 kg (Frauen) und 1,5 kg (Männer). Wobei die Zuwachsraten im 4-jährigen Nachbeobachtungsfenster einen degressiven Trend zeigten. Insbesondere imponierte die Körpergewichtszunahme (+ 3,7

kg) der T1Dm-Männer im ersten Nachuntersuchungsjahr, der ein erheblicher Abfall im 2. Jahr folgte (Abbildung 9).

Literatur

Es existiert nur ein spärlicher Publikationsbestand mit Angaben zu Veränderungen des Gewichtes von Typ-1-Diabetikern unter der Therapie mit Glargin. Überwiegend stellen die Autoren heraus, dass die Gewichtszunahme unter Lantus moderater ausfällt als unter NPH-Insulin. Eine kurze Therapiestudie von 16 Wochen Dauer wurde von Raskin et al. vorgestellt. In dieser Vergleichsstudie erfolgte eine Behandlung von T1Dm-Patienten mit Glargin, die zu einer signifikant moderateren Gewichtszunahme als unter vergleichbarer Therapie mit NPH-Insulin 0,12 kg vs. 0,54 kg führte. Allerdings wird wegen der kurzen Studiendauer die Relevanz der Ergebnisse kritisch diskutiert. (168) Mit dem Zusammenhang zwischen intensivierter Insulintherapie und der Entwicklung des Körpergewichtes befasste sich unter anderem die DCCT-Studie deren Stellenwert bereits vorstehend gewürdigt wurde. Im Unterschied zur konventionellen Insulintherapie (CT) wurde in der DCCT-Studie unter einer intensivierten Insulintherapie (ICT) ein größerer Anstieg des BMI registriert. Intensiv behandelte T1Dm-Patienten nahmen innerhalb von 5 Jahren 4,75 kg mehr zu als Patienten unter konventioneller Insulintherapie. Diese Gewichtzunahme entsprach einer Erhöhung des BMI bei Männern um 1,5 kg/m^2 und bei Frauen von 1,8 kg/m^2. Die höchste Gewichtszunahme war im ersten Jahr zu beobachten (5.1 ± 4.6 kg (ICT) vs. 2.4 ± 3.7 kg (CT)). (165) (211)

Eine Arbeitsgruppe um Wing fand eine strenge Korrelation zwischen der HbA1c-Reduktion und dem Anstieg des Körpergewichtes. So zeigte sich, dass während einer 4-jährigen Beobachtungsdauer Patienten mit Typ-1-Diabetes unter strenger Blutzucker-kontrolle mehr an Gewicht (1,8 ± 5,6 kg) zunahmen als unter moderater HbA1c-Senkung, die mit einem Gewichtsverlust von 0,6 kg verbunden war. Die Korrelation war schwach (r = - 0,26) jedoch hoch signifikant (p < 0,001). (232)

Typ-2-Diabetes

Der Ausgangs-BMI-Wert der T2Dm-Gesamtkohorte lag bei 31,6 kg/m^2 (95 % KI: 31,1; 32,6; n = 692). Geschlechtsbezogen ergab sich folgendes Bild: T2Dm-Frauen boten einen mittleren BMI von 32,58 (95% KI: 31,8; 33,4; n = 319) bei einem mittleren Körpergewicht von 85,3 kg (95% KI: 83,1; 87,5). T2Dm-Männer hatten einen initialen BMI von 30,77 kg/m^2 (95 % KI: 30,1; 31,4; n = 373), bei einem mittleren KG von 94,6 kg (95% KI: 92,4; 97,7). Die BMI-Differenz zwischen den Geschlechtern war hoch signifikant (p 0,001), ebenso die KG-Differenz von – 9,3 kg (Frauen vs. Männer; p < 0,001) (Tabelle 20).

Die BMI-Ausgangswerte der Ein-Jahres-Subkohorte betrugen 31,5 ± 7,21 kg/m^2 (Frauen, n = 38) und 33,6 ± 6,84 kg/m^2 (Männer, n = 64). Die Untergruppe der T2Dm-Patienten präsentierte zu Studienbeginn eine Quote von Patienten mit einem BMI < 25 kg/m^2 von etwa 10 %. Rund 90 % der Patienten waren übergewichtig. Der BMI lag im Mittel bei 31,7 kg/m^2.

Auch bei T2Dm-Patienten mit Typ-2-Diabetes musste eine Gewichtszunahme verzeichnet werden. Im Mittel betrug im Nachuntersuchungszeitraum von 4 Jahren die jährliche Steigerung 0,6 kg (Frauen) und 2,1 Kg (Männer). Das führte im ersten Untersuchungsjahr zu einer Erhöhung des BMI um 2,98 % auf 34,6 kg/m^2 (Männer, $p < 0,001$) und um 1,27 % auf 31,8 kg/m^2 (Frauen, n.s.). In den vier Folgejahren setzte sich diese negative Entwicklung fort. Besonders drastisch stieg der Body-Mass-Index der Typ-2-Diabetiker im dritten und vierten Nachbeobachtungsjahr auf 34,9 kg/m^2 bzw. 38,5 kg/m^2 (Tabelle 54).

In der T2Dm-Kohorte kam es zu erheblichen Veränderungen der Gewichtszunahmekurve in den Nachuntersuchungsjahren 2-4. Auffällig wurde eine massive Gewichtszunahme in der Männergruppe im ersten Nachuntersuchungsjahr, der eine erhebliche Degression in den Folgejahren mit einer Halbierung der KG-Zunahme im 2. Jahr folgte. Deutlich moderater, dafür jedoch konstanter zeigten sich die Werte der Frauen (Abbildung 9).

Literatur

Publizierte Daten der INITATE-Studie stellten durchschnittliche Gewichtszunahmen von 3.5 ± 4.5 kg unter der Therapie mit dem Basalinsulin Glargin heraus. Die randomisierte 28-wöchige Studie schloss 233 Typ-2-Diabetiker ein. Die Vergleichsbehandlung, erfolgt mit Insulin Aspart 30 vs. Insulin Glargin, führte zu einer mittleren Erhöhung des Körpergewichtes um 5.4 ± 4.8 kg. Hiermit gelang eine Abschwächung der Gewichtszunahme durch die Anwendung des Insulins Glargin um etwa 50 %. Es zeigte sich also, dass bei vergleichbarer HbA1c-Einstellung eine niedrigere Progression des Body-Maß-Indexes bei einer basal unterstützten oralen Therapie möglich ist. (167) Rosenstock et al. analysierten in einer 28-wöchigen Vergleichsstudie den Effekt von Glargin und NPH-Insulin auf die Entwicklung des Körpergewichtes an 518 T2Dm-Patienten. Hierbei ließ sich ein signifikanter Unterschied in der Gewichtszunahme von 0,4 kg (Lantus®) und 1,4 kg (NPH-Insulin) nachweisen. (184) Kürzere Studien mit einer Dauer von vier Wochen erbrachten keine relevanten Veränderungen des Körpergewichtes. (70; 166; 183)

Ähnliche Beobachtungen wurden von Riddle et al. in der „Treat to target“-Studie an 756 übergewichtigen Typ-2-Diabetiker gemacht. In dieser Studie erhielten Patienten mit unzureichender oraler Diabetestherapie zusätzlich NPH-Insulin oder das Basalinsulin Lantus®. Im Vergleich mit der NPH-Kohorte zeigte sich unter der Therapie mit Insulin Glargin nach 28-wöchiger Studiendauer eine Gewichtserhöhung von 0,4 kg vs. 1,4 kg (NPH-Insulin). (178) Daten der aktuellen LANMET-Studie zeigten eine Gewichtszunahme von 2,6 vs. 3,5 kg (Lantus vs. NPH) in einem Untersuchungszeitraum von 9 Monaten bei gleicher Stoffwechseleinstellung und Insulindosen. (237) Hein et al. dokumentieren in einer 26-wöchigen kontrollierten klinischen Studie Gewichtserhöhungen um 1,6 kg unter Glargin. (93) Lediglich eine Studie verfolgte Patienten unter der Lantus®-Therapie über einen Zeitraum von 52 Wochen. Die hierbei gewonnenen Resultate zeigten ähnliche Gewichtszunahmen bei Typ-2-Diabetikern unter Anwendung von Glargin und NPH-

Insulin (2,6 vs. 2,3 kg). (236) Auch in Praxis- und Anwendungsbeobachtungen stellte man vergleichbare Veränderungen des Body-Mass-Indexes fest. (19; 99; 100; 128)

KÖRPERGEWICHTSVERÄNDERUNGEN UND DEREN KLINISCHE RELEVANZ

Im ersten Jahr der Umstellung auf das Insulin Glargin musste ein Anstieg des Körpergewichtes sowohl bei Typ-1- als auch Typ-2-Diabetikern beobachtet werden. Insbesondere männliche Diabetiker waren mit Werten von + 3,7 kg (T1Dm) und + 3,0 kg (T2Dm) (Abbildung 9) hiervon betroffen. Deutlich geringer fielen die Veränderungen in den Folgejahren aus. Davon abweichende Beobachtungen mit Gewichtsabnahmen, t_2-Subkohorte (T1Dm) und t_3-Subkohorte (T2Dm) waren nicht signifikant (Tabelle 53). Im Mittel erhöhte sich der BMI während der vierjährigen Nachbeobachtungszeit bei Patienten mit Typ-2-Diabetes jährlich um 1,65 kg/m^2 und bei Typ-1-Diabetikern um 0,87 kg/m^2. Zwischen den Diabetestypen waren keine signifikanten Unterschiede der jeweiligen BMI-Veränderungen zu beobachten.

Im Rahmen der Diabeteseinstellung mit Insulin wird häufig eine Gewichtszunahme beobachtet, deren Ausmaß mit der HbA1c-Senkung korreliert und eine suffiziente Stoffwechseleinstellung kompliziert. (48; 112; 119; 136; 198) Erfahrungsgemäß ist in der klassischen Insulintherapie von einer durchschnittlichen Gewichtszunahme von 2 kg (1 - 3 kg) pro Prozentpunkt HbA1c-Senkung auszugehen. (177) Auf die Behandlungsdauer adjustiert zeigten Studien exemplarisch Körpergewichtserhöhungen um bis zu 5 kg innerhalb eines Jahres. (1; 149; 220) Langzeitstudien mit T2Dm-Patienten beschreiben die größte Gewichtszunahme innerhalb der ersten drei Jahre nach Beginn der Insulintherapie. (123; 135) Lediglich bei Patienten mit lang bestehendem undiagnostiziertem Diabetes (9 - 12 Jahre) kann eine Gewichtsreduktion nach Therapiebeginn beobachtet werden. (87) Gewichtszunahmen unter der Therapie mit Insulin waren jedoch nicht nur in der Gruppe der Typ-2-Diabetiker zu beobachten. Die ersten Anhaltspunkte, dass es in der Patientengruppe von Kindern und Jugendlichen mit insulinpflichtigem Diabetes (IDDM) ebenfalls zum Anstieg des Körpergewichtes kommt, erbrachte die DCCT-Studie aus dem Jahre 1988. (211) Die Befunde konnten später auf Erwachsene mit Typ-1-Diabetes erweitert werden. (5) Trotz umfangreicher Studien wird der Einfluss der Insulinapplikation auf die Erhöhung des Körpergewichtes nach wie vor kontrovers diskutiert. (65; 165; 175)

Eine intensive Zuwendung sollten Veränderungen des Körpergewichtes im ersten Behandlungsjahr erfahren. In allen Untersuchungseinheiten waren z.T. erhebliche Anstiege des Körpergewichtes zu verzeichnen. Gewichtszunahmen nach Beginn einer Diabetes/Insulintherapie sind ein bekanntes Problem. Interessanterweise zeigten unsere Ergebnisse aber auch, das es im Nachfolgejahr zu einem drastischen Rückgang dieser negativen Entwicklung kam. Anhand unserer Daten scheinen Männer diesbezüglich besonders gefährdet zu sein s. a. Abbildung 9. Warum allerdings eine Intensivierung/ Umstellung der Insulintherapie auf eine ICT mit Glargin einen derartigen Gewichtszu-

wachs nach sich zieht, musste an dieser Stelle offen- und weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Die Gewichtsklassifizierung anhand der WHO-Kriterien im ersten Nachbeobachtungsjahr zeigte eine Quote normalgewichtiger Patienten von 3,5 % (T1Dm-Patienten) und rund 3 % (T2Dm-Patienten). Der Anteil übergewichtiger T1Dm-Patienten erhöhte sich im ersten Nachuntersuchungsjahr um 3,5 %, während der Anteil adipöser T1Dm-Patienten mit 34,5 % konstant blieb. Es stieg allerdings der Anteil von Patienten mit einem BMI > 35 um 3,5 %. In der T2Dm-Kohorte waren ebenfalls Verschiebungen zu Lasten der Quote normalgewichtiger Patienten zu registrieren. Hier stieg der Anteil adipöser Patienten um 3 % auf eine Quote von 65 %. Diese ungünstige Entwicklung deckt sich mit Erkenntnissen anderer Studien, z.B. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (1995) für Typ-2-Diabetes und der DCCT für Typ-1-Diabetes, wonach der weitere Verlauf des Diabetes mellitus unter einer Insulintherapie von einer ständigen Gewichtszunahme gekennzeichnet ist. Diese globale Aussage konnte in Verlaufe vieler Nachbeobachtungsjahre an tausenden Patienten bestätigt werden. Nicht in unmittelbarem Gegensatz dazu stehen neuere Erkenntnisse, die unter Praxisbedingungen gewonnen wurden und die eine Gewichtszunahme unter Glargin nicht aufzeigen konnten. Hauner publizierte eine Anwendungsbeobachtung an über 10.000 Patienten, die auf Glargin eingestellt waren und nach achtwöchiger Beobachtungsdauer keine Gewichtszunahmen zeigten. (89)

Ein statistisch abgesicherter Zusammenhang zwischen der Höhe des Ausgangskörpergewichtes und korrelierender KG-Veränderung war im Ein-Jahrespanel nicht nachzuweisen (s.a. Seite 60). Aufzuzeigen waren diesbezüglich allerdings schwache inverse Beziehungen dieser Parameter. Auch die Vermutung, dass das Alter einen Einfluss auf die Höhe des Körpergewichtes ausübt, konnte unter den aufgezeigten Studienbedingungen nicht gesichert werden. Das ließ die Vermutung zu, dass zwischen den Patienten mit Typ-1- bzw. Typ-2-Diabetes einerseits und zwischen den Geschlechtern andererseits keine unterschiedliche Vulnerabilität bezüglich der gewichtssteigernden Effekte einer Therapie mit Glargin besteht. Es deutet sich jedoch an, dass Patienten mit einem niedrigeren Eingangsgewicht einen stärkeren Gewichtszuwachs ausbildeten, als das bei Patienten mit hohem Ausgangsgewicht der Fall war. Dieser Effekt konnte insbesondere bei Frauen beobachtet werden, immerhin konnten bei 19 % der beobachteten Fälle mittlere negative Korrelationen zwischen Ausgangskörpergewicht und KG-Differenz beobachtet werden. Ob sich hieraus therapeutische Konsequenzen ergeben können, müsste über eine kontrollierte Studie geklärt werden. Auch wäre zu diskutieren, ob man Patientinnen mit niedrigem BMI eine umfassendere Betreuung zur Vermeidung einer Gewichtserhöhung zukommen lassen sollte.

LIPIDSTOFFWECHSEL

Zusätzlich zu gestörten Glukosehomöostase sind diabetische Patienten häufig mit Störungen des Fettstoffwechsels konfrontiert, die sich als primäre oder sekundäre Dyslipidämien manifestieren können. Von besonderer Bedeutung ist die Tatsache, dass eine ungenügende Stoffwechseleinstellung meist zur Ausbildung einer sekundären Dyslipoproteinämie führt. Während bei Typ-1-Diabetikern vielfältige Veränderungen des Lipoproteinmetabolismus anzutreffen sind, bieten Typ-2-Diabetiker im Allgemeinen ein uniformes pathologisches Lipidprofil. Die Dyslipidämie beim Typ-2-Diabetes ist charakterisiert durch einen hohen Triglyzeridspiegel, vermindertes HDL-Cholesterin sowie eine erhöhte Fraktion hochatherogener kleiner, dichter LDL-Partikel, so genannter small-dense-LDL-Lipoproteinen, und einen hohe Spiegel an freien Fettsäuren.

Als charakteristische Entität des Typ-2-Diabetikers gilt die so genannte diabetische Dyslipidämie, mit hohen Triglyzeridwerten und niedrigem HDL-Cholesterin. Wesentliche pathogenetische Faktoren sind abdominelle Adipositas, Insulinresistenz und Hyperglykämie, welche unter anderem eine vermehrte Sekretion triglyzeridreicher Lipoproteine aus der Leber induzieren. (64) Triglyzeridämie und vermindertes HDL-Cholesterin sind eigenständige Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit (KHK). Small dense LDL-Lipoproteine zeichnen sich durch ein besonders hohes atherogenes Potential, insbesondere bei diabetischen Patienten, aus. „…Insgesamt sind derartige Dyslipidämien - bei normalem LDL-Gesamtwert - bei Typ-2-Diabetikern dreimal häufiger als bei Nichtdiabetikern. Sie steigern das diabetesassoziierte Infarktrisiko auch ohne nachweisbare koronare Herzkrankheit auf dasjenige von Nichtdiabetikern mit KHK…“ (189) Fasst man alle Dyslipoproteinämien bei Diabetes-Patienten zusammen, so liegt die Prävalenz bei Typ-1-Diabetes bei etwa 30 - 40 % und bei Typ-2-Diabetes bei 60 - 70 %, zit. Hauner, 2006. (92) Gegenwärtig existieren allgemein akzeptierte Zielwerte für die Lipidgrenzwerte, die auf verschiedenen prospektiven Beobachtungs- und Interventionsstudien basieren. Hinzukommende aktuelle Studiendaten veranlassen stetige Korrekturen und Anpassungen dieser Werte, so dass die Zielwerte je nach Expertengruppe geringfügig differieren. Da es jedoch bislang keine gezielten prospektiven Therapiestudien an Menschen mit Diabetes mellitus gibt, werden Grenzwerte häufig sehr autorenabhängig propagiert.

Die Effekte der Behandlungsgruppen auf den Fettstoffwechsel stellten sich nicht so einheitlich wie die Ergebnisse zur Blutzuckereinstellung dar. Die metabolische Situation der untersuchten Diabetiker in Jahr nach der Umstellung auf das Insulin Glargin und die damit verbundene therapeutische Betreuung ließen deutliche Verbesserungen bezüglich des Lipoproteinprofils und des LDL/HDL-Quotienten erkennen.

In Abbildung 37 finden sich die beobachteten Mittelwerte der jährlichen Veränderungsraten einzelner Lipoproteinklassen aus unterschiedlichen Teilkohorten.

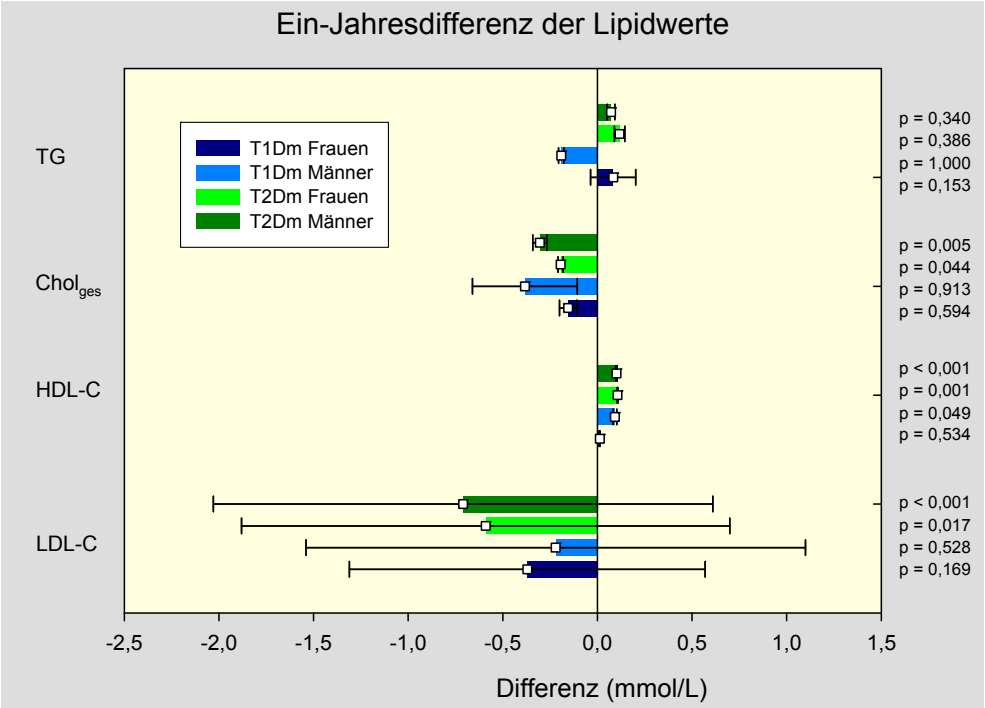

Abbildung 37 Jährliche Veränderung der Lipoproteinfraktionen (Mittelwerte, Fehlerbalken ± 1 SD)

Veränderungen im Bereich der LDL- und HDL-C-Klassen zeichneten ein erfreuliches Bild der Bemühungen zur Normalisierung der Dyslipidämie. Sowohl der Abfall der LDL-C-Fraktion in allen Untersuchungsgruppen als auch der Anstieg der HDL-C-Fraktion tragen zu einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos von Diabetikern bei.

LDL/HDL-Quotient

Entscheidender für das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen ist nicht allein die absolute Höhe der LDL-Cholesterinkonzentration, sondern deren Verhältnis zur HDL-Cholesterinfraktion. Dieser Sachverhalt fand seinen Ausdruck in der Etablierung der LDL/HDL-Quotienten, der eine hohe Korrelation mit dem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen aufweist. Angestrebt wird ein LDL/HDL-Quotient, der kleiner 2 als Zielwert mit niedrigstem kardiovaskulärem Risiko. LDL/HDL-Quotienten von 3 - 5 sind korreliert mit steigendem Risiko und > 5 mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen. Zu berücksichtigen ist, dass für Diabetiker, die per se ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen haben, ein LDL/HDL-Quotient < 2 anzustreben ist. Diesem Sachverhalt Rechnung tragend wurden entsprechende LDL/HDL-Quotienten der t_1-Subkohorte Erst- und Ein-Jahres-Vergleich ermittelt (Abbildung 21).

Eindrucksvoll gelang eine Verbesserung der LDL/HDL-Relation sowohl in der Kohorte der Typ-1-Diabetiker als auch bei Typ-2-Diabetikern, Abbildung 28. (125) Vor allem die signifikante Erhöhung des LDL/HDL-Quotienten < 2, der für Diabetiker prognostisch besonders günstig ist, deutete auf eine suffiziente Verbesserung der Dyslipidämie. Im Einzelnen erzielte man in der Kohorte der Typ-1-Diabetiker für diese 2er-Quotienten eine Steigerung von 35 auf 50 %, in der Kohorte der Typ-2-Diabetiker von 13 auf 28 %.

Simultan dazu reduzierte sich der Anteil von Patienten mit einem hochrisikobehafteten LDL/HDL-Quotienten > 4 um über 15 % (Typ-1-Diabetiker) und über 37 % (Typ-2-Diabetiker). Diese erfreulichen Resultate sind ein starkes Indiz, dass die therapeutische Intervention sowohl bei Typ-1-Diabetikern, mit überwiegend normaler LDL- und HDL-Cholesterinspiegeln als auch für Typ-2-Diabetiker mit ihren pathologischen Lipoproteinwerten zu einer Verbesserung des diabetischen Dyslipoproteinämie geführt hat.

Triglyzeride

Leider war im Zuge der Untersuchungen ein Anstieg der Triglyzeridwerte zu konstatieren. Bei über 14 % der Patienten führte das im ersten Untersuchungsjahr zu einer erheblichen Verschlechterung der Stoffwechselsituation, die eine Einstufung in die höchste Risikoklasse erforderte (Tabelle 68). Gründe für diese Entwicklung können nur spekulativ formuliert werden. Es bestehen starke Indizien, dass ein Zusammenhang mit der Zunahme des Körpergewichtes existiert, insbesondere bei der Entwicklung dieser Parameter bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. Eine Korrelationsanalyse der Faktoren Körpergewicht und Triglyzeridspiegel zeigte lediglich schwache, teilweise jedoch hochsignifikante Korrelationen, dieser Faktoren (Tabelle 86). Therapeutische Konsequenzen der registrierten Befunde waren aufgrund der vorliegenden epidemiologischen Datenbasis nur spekulativ zu formulieren, insbesondere vor dem Hintergrund, dass eine einheitliche Bewertung der Rolle der Triglyzeride in der Literatur noch aussteht. Dessen ungeachtet sollten therapeutische Maßnahmen erwogen werden. Es ist unstrittig, dass die Verbesserung der Blutzuckereinstellung zu einer Normalisierung der Triglyzeride führt, die Werte dennoch in einem großen Bereich schwanken können. Diätetische Maßnahmen beeinflussen positiv den Triglyzeridspiegel, sind jedoch bei Typ-2-Diabetikern häufig mit frustranem Erfolg verbunden.

Als Therapieoption bietet sich der Einsatz triglyzeridsenkender Medikamente an. Eine Auswertung der aktuellen lipidsenkenden Therapie zeigt allerdings dass diese Option nur sehr unzureichend genutzt wird. Lediglich 2(!) T1Dm-Patienten erhielten einen Lipidsenker (Fibrat/Nicotinsäure), der bevorzugt Triglyzeride reduziert. In der T2Dm-Kohorte war der Versorgungsgrad mit diesen Medikamenten (18 Fälle) gleichfalls inadäquat (Tabelle 70).

Nachfolgend erfolgt die Besprechung der einzelnen Lipidfraktionen.

LDL-CHOLESTERIN

Eine Reihe von prospektiven klinischen Studien erbrachte den unstrittigen Beleg, dass ein erhöhter LDL-Cholesterinwert das kardiovaskuläre Risiko steigert. Dieser Zusammenhang konnte auch für Diabetiker insbesondere mit Typ-2 gesichert werden. Die Bedeutung der Senkung des LDL-Cholesterins für die Vermeidung der koronaren Herzkrankheit und anderer makrovaskulärer Komplikationen wurde aktuell von einer Metaanalyse, die 90.056 Patienten einschloss, eindrucksvoll untermauert. (24) In diesem

Kontext kommt der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse über eine Reduktion pathologisch erhöhter Lipoproteinspiegel eine immanente Bedeutung zu. Sowohl die Deutsche Diabetesgesellschaft, die Lipidliga e.V. als auch die aktuellen Richtlinien des NCEP und der ESC/EASD fordern ein LDL-Cholesterin < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) auch bei Typ 2 Diabetikern ohne Infarktanamnese. (55) Aktuelle Leitlinien fordern sogar LDL-Cholesterin-Werte < 70 mg/dl (1,8 mmol/l). (187)

Literatur

Einen Meilenstein in der Erkenntnis der Rolle der Lipoproteine bei der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen stellt die BUPA-Studie dar. In ihr gelang der Nachweis der engen Korrelation zwischen Gesamtcholesterin und koronarer Herzkrankheit, die überwiegend auf der Konzentration von LDL-Cholesterin basiert. (129) Dass auch Diabetiker von einer Reduktion des Plasmaspiegels von LDL-Cholesterin profitieren, belegte eindrucksvoll die nachfolgende PROVE-IT-Studie. In dieser Interventionsstudie erlitten Diabetiker mit einem LDL-Cholesterinwert von 62 mg/dl unter Statintherapie um 17 % weniger kardiovaskuläre Ereignisse als Diabetiker mit einem LDL-Cholesterinwert von durchschnittlich 95 mg/dl. (40) Ähnlich deutlich war die Reduktion der Häufigkeit tödlicher Komplikationen der koronaren Herzkrankheiten in der CADS-Studie. In dieser Interventionsstudie mit Atorvastatin in der Primärprävention bei Patienten mit Typ-2-Diabetes gelang eine Reduktion schwerwiegender kardialer Komplikationen um 37 % bei einer Senkung der Gesamtsterblichkeit um 27 %. (45) In der Heart Protection Study wurde gezeigt, dass auch die Inzidenz von Schlaganfällen unter LDL-Cholesterin senkender Therapie reduzierbar ist. Diabetiker profitierten in dieser Interventionsstudie mit Simvastatin, bei einer LDL-Cholesterinsenkung um 39 mg/dl, mit einer korrelierenden Reduktion der Schlaganfallinzidenz um 23 % vs. diabetischer Plazebogruppe. (47) Eine aktuelle Metaanalyse, die 18686 Diabetikern einschloss, konnte eine Abnahme des relativen Mortalitätsrisikos um 9% aufzeigen, wenn unter Statintherapie der LDL-C-Spiegel um 1 mmol/l abgesenkt wurde. (110)

Eigene Untersuchungen

Typ-1-Diabetes

Der Ausgangs-LDL-Cholesterinwert aller Typ-1-Diabetiker lag bei 3,63 mmol/l (95 % KI: 3,34; 3,92, 52 Frauen) und 3,4 mmol/l (95 % KI: 3,14; 3,65, 80 Männer). Der geschlechtsspezifische Unterschied betrug 0,23 mmol/l (n.s.; p= 0,548).

Der Ausgangs-LDL-Cholesterinwerte der Ein-Jahreskohorte lagen bei 3,4 mmol/l ± SD 0,98 (10 Frauen) und 3,52 mmol/l ± SD 0,81 (18 Männer), somit nicht im geforderten Normalbereich < 2,6 mmol/l. Ein Jahr unter therapeutischer Kontrolle zeigte sich eine nichtsignifikante Reduktion der LDL-Cholesterinwerte um 11,18 % (Frauen) auf 3,02 mmol/l und um 6,25 % (Männer) auf 3,30 mmol/l. Für die Gesamtkohorte T1Dm ergab sich demnach eine nichtsignifikante Abnahme (p = 0,255) des LDL-C-Spiegels um 0,27 mmol/l, die zu einem Ein-Jahres-Wert von 3,2 ± 1,028 mmol/l führte. Diese LDL-Cholesterinsenkungen waren zu gering, um den therapeutischen Zielwert < 2,6 mmol/l zu erreichen (Tabelle 62).

Erst in den Folgejahren gelang es bei einigen Patienten den Grenzwert < 2,6 mmol/l zu unterschreiten (Tabelle 62). Die Resultate stammen nur von wenigen Fällen und sind bis auf den Zwei-Jahres-Wert der T1Dm-Diabetikerinnen nicht signifikant.

Unter Berücksichtigung einer durchschnittlichen jährlichen Reduktion der LDL-C-Werte von 0,29 mmol/l (Frauen) und 0,39 mmol/l Männer bieten sich noch Reserven, die insbesondere unter konsequenter Ausschöpfung medikamentöser Optionen zu einer weiteren Optimierung der LDL-Cholesterinwerte führen können. Lediglich 21 Patienten wurden zum Erhebungszeitpunkt mit einer lipidsenkenden Therapie versorgt, das waren 15 (!) Patienten mehr als in der Ausgangskohorte (Tabelle 70).

Typ-2-Diabetes

T2Dm-Diabetikerinnen (n = 313) hatten initial einen LDL-Cholesterinwert von 3,88 mmol/l (95 % KI: 3,73; 4,03) und T2Dm-Diabetiker (n = 351) von 3,56 mmol/l l (95 % KI: 3,42; 3,70). Der geschlechtsspezifische Unterschied lag bei 0,32 mmol/l und war hoch signifikant (p = 0,003).

Die Erstwerte der Ein-Jahres-Kohorte betrugen 3,87 ± 1,45 mmol/l (29 Frauen) und 3,47 ± 1,38 mmol/l (58 Männer). Nach einem Jahr sanken die korrespondierenden Werte auf 3,29 ± 1,65 mmol/l und 2,76 ± 0,90 mmol/l, jeweils signifikant (Tabelle 62). Quotenmäßig entsprach diese Senkungsrate einem Anteil von 15 bzw. 20,5 %. Zusammengefasst profitierten T2Dm-Patienten hochsignifikant (p < 0,001) von einer LDL-C-Absenkung um – 0,67 mmol/l auf 2,93 ± 1,23 mmol/l (Abbildung 20). Auch in den anderen Untersuchungsgruppen (t_1 – t_4) waren niedrigere Endwerte, nicht alle mit signifikantem Niveau, zu registrieren. Im Mittel lag die jährliche Abnahme des LDL-Cholesterins bei 0,42 mmol/l (Frauen) und 0,39 mmol/l (Männer). Der F-Test zeigte im

Nachuntersuchungszeitraum t_1 – t_4 keinen signifikanten Unterschied (F = 0,948) zwischen den Geschlechtern. Das Ziel, die Reduktion der LDL-Cholesterinwerte unter 2,6 mmol/l, konnte lediglich im 4. Nachuntersuchungsjahr für beide Geschlechter aufgezeigt werden, wobei ein signifikanter Endwert von 2,09 mmol/l nur bei den Männern nachzuweisen war (Tabelle 62).

KLINISCHE RELEVANZ

Nur 21 % der Patienten mit Typ-1-Diabetes präsentierten initial einen risikominimierten LDL-Cholesterinstatus mit Werten kleiner 2,6 mmol/l. Im Gegensatz dazu mussten bei mehr als 65 % der Patienten LDL-Cholesterinwerte registriert werden, die im Bereich mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko lagen. Rund 14 % der T1Dm-Patienten boten LDL-C-Werte mit einem hohen Risiko für LDL-assoziierte Komplikationen. Noch schlechter erwies sich die Situation in der T2Dm-Kohorte. In dieser Patientengruppe zeigten 29 % der Patienten gute LDL-Cholesterin-Ausgangswerte. Immerhin 41 % der Kohortenmitglieder hatten ein erhöhtes LDL-C-assoziiertes Risiko (LDL-Cholesterin ≥ 2,6 und ≤ 4,13 mmol/l). Allerdings imponieren fast 30 % der Patienten mit einem hohen LDL-Cholesterin-assoziierten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse.

Die Abnahme des LDL-C-Spiegels bei T1Dm-Patienten mit – 0,27 mmol/l führte zu einem Ein-Jahres-Wert von 3,2 ± 1,03 mmol/l (p = 0,255). T2Dm-Patienten profitierten von einer Absenkung um – 0,67 mmol/l auf 2,93 ± 1,23 mmol/l (p < 0,001).

Nach LDL-C-Risikoklassen differenziert zeigte sich im Jahr nach Erstbefundung bei 35 % der Typ-1-Diabetiker eine Normalisierung der LDL-Cholesterinwerte unter 2,6 mmol/l (Tabelle 61). Erfreulich war auch die Zunahme von Patienten mit LDL-C-Werten < 1,8 mmol/l auf ca. 11 %. Negative Veränderungen mussten im Hochrisikobereich registriert werden. Um rund 4 % stieg der Anteil von Patienten mit einem LDL-Cholesterinspiegel größer 4,2 mmol/l. Zusammenfassend wiesen nach einem Jahr noch 65 % der Typ-1-Diabetiker einen ungenügend behandelten LDL-Cholesterinspiegel mit Werten > 2,6 mmol/l auf. Im Unterschied dazu verbesserte sich die Situation der Typ-2-Diabetiker nach einem Jahr deutlich. Zirka 40 % der Patienten wiesen im therapeutischen Zielbereich < 2,6 mmol/l liegende LDL-C-Werte auf. Das entspricht einer Verbesserung um 21 %. Der Anteil von Hochrisikopatienten (LDL-C > 4,2) sank von 29,9 % auf 11,5 %. Auch gehörten noch fast 50 % der T2Dm-Patienten zur Kategorie mit einem mittleren Risiko. Ungeachtet dessen profitierten fast 40 % der T2Dm-Patienten von einer Verbesserung der LDL-C-bedingten Risikokonstellation (Abbildung 21.

HDL-CHOLESTERIN

HDL-Cholesterin gilt als ein Protektionsfaktor gegen arteriosklerotische Veränderungen. Der HDL-Spiegel korreliert invers mit der Entwicklung einer frühzeitigen koronaren Herzkrankheit. Daten der Framingham-Studie bewerten ein niedriges HDL-Cholesterin als wesentlicheren Artheriosklerosefaktor als erhöhte Werte für Gesamt- oder LDL-Chol-

esterin. (8) Erniedrigtes HDL-Cholesterin fungiert wahrscheinlich als stärkster Prädiktor der koronaren Herzkrankheit bei Diabetes. Unabhängig davon gelten niedrige HDL-Cholesterinwerte als eigenständige kardiovaskuläre Risikofaktoren. (77) Vor dem Hintergrund, dass eine Erhöhung des HDL-Cholesterinwertes um 1 mg/dl (0,03867 mmol/l) das kardiovaskuläre Risiko um 2 bis 4 % verringert, ist eine Erhöhung des HDL-Cholesterinspiegels anzustreben. Insbesondere übergewichtige Typ-2-Diabetiker profitieren, bei häufig erniedrigtem HDL-Cholesterinspiegel, von einer therapeutischen Steigerung des HDL-Cholesterins. (33; 78)

Typ-1-Diabetes

Der Ausgangs-HDL-Cholesterinwert in der Gesamtkohorte der Typ-1-Diabetiker lag bei 1,44 mmol/l (95 % KI: 1,31; 1,58, 52 Frauen) und 1,23 mmol/l (95 % KI: 1,14; 1,32, 80 Männer) mit einem signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied (p = 0,031) von 0,21 mmol/l (Tabelle 31).

Für die verbundenen Wertepaare, die in der Ein-Jahres-Auswertung analysiert wurden, betrug der Ausgangs-HDL-Cholesterinwert 1,73 ± 0,352 mmol/l (11 Frauen) und 1,52 ± 0,349 mmol/l (16 Männer). Die Werte lagen im geforderten Normalbereich größer 1,2 bzw. 1,03 mmol/l. Ein Jahr nach Studienbeginn war in der Frauengruppe keine, in der Männergruppe eine signifikante Veränderung (p = 0,049) HDL-C-Werte zu verzeichnen. Mit einem Anstieg auf 1,52 mmol/l betrug die Steigerungsrate 18,8 % (Tabelle 64).

Die Nachuntersuchung zwei, drei und vier Jahre nach dem Erstbefund zeigten nach wie vor HDL-Cholesterinwerte, die oberhalb des Lipoprotein-Grenzwertes der DDG-Zielwerte für HDL-Cholesterin lagen. Zwischen den Geschlechtern waren signifikante (F = 0,041) Unterschiede der jährlichen Veränderungsraten zu registrieren.

Typ-2-Diabetes

Der initiale HDL-Cholesterinwert aller Patienten der Subkohorte der Typ-2-Diabetiker betrug 1,01 mmol/l (95 % KI: 0,97; 1,05, 325 Frauen) und 0,98 mmol/l (95 % KI: 0,94; 1,01, 372 Männer) (Tabelle 31). Hieraus resultierte ein geschlechtsspezifischer Unterschied von 0,03 mmol/l, der signifikant ist (p = 0,024).

Die Ausgangs-HDL-C-Werte der verbundenen Fälle der Ein-Jahres-Auswertung, betrugen 1,05 ± 0,396 mmol/l (32 Frauen) und 0,95 ± 0,237 mmol/l (68 Männer). Nach einem Jahr erhöhten sich diese Werte hochsignifikant um 0,17 mmol/l auf 1,22 ± 0,31 bzw. 1,12 ± 0,26 mmol/l. Die HDL-Cholesterinwerte der Follow-up-Jahre t_2-t_4 unterschieden sich überwiegend signifikant von den Ausgangswerten und erreichten mehrheitlich die Zielwerte.

KLINISCHE RELEVANZ

Die Veränderungen der HDL-Cholesterinwerte differierten zwischen den Diabetestypen deutlich. Damit verbunden waren unterschiedliche klinische Risikokonstellationen für die Entwicklung von HDL-C-assoziierten Folgeerkrankungen.

Im ersten Nachuntersuchungsjahr war ein Anstieg der HDL-C-Werte in der T2Dm-Kohorte von 0,98 ± 0,30 mmol/l auf 1,16 ± 0,28 mmol/l ($p < 0,001$) zu beobachten. Ebenso erhöhte sich der HDL-C-Spiegel in der T1Dm-Kohorte um 0,18 mmol/l auf 1,61 ± 0,36 mmol/l ($p = 0,063$). Diese Entwicklung entsprach weitgehend den Vorgaben für anzustrebende HDL-Cholesterinzielwerte sowohl der Kommentierungsvorschläge des NCEP (2001) von 1,03 mmol/l bzw. der DDG-Praxisleitlinie mit 1,2 mmol/. Diese Zielwerte konnten somit bis zum Ende der Nachuntersuchung umgesetzt bzw. annähernd erreicht werden (Tabelle 64).

Initial boten etwa 71 % der Typ-1-Diabetiker der t_1-Subkohorte nicht interventionsbedürftige HDL-Cholesterinwerte, größer 1,2 mmol/l. Dennoch stieg auch in dieser Patientengruppe der Anteil der Patienten mit HDL-C-Werten > 1,2 mmol/l im ersten Behandlungsjahr auf über 88 % (Abbildung 24).

Erwartungsgemäß unterschieden sich die HDL-C-Ausgangswerte der Typ-2-Diabetiker deutlich von denen der Patienten mit Typ-1-Diabetes. Lediglich 25 % der T2Dm-Patienten hatten HDL-Cholesterinwerte, die die Zielvorgaben überschritten. Im Verlauf des ersten Jahres gelang es erfreulicherweise, diesen Anteil um weitere 18 % zu erhöhen. Insgesamt war allerdings festzuhalten, dass trotz einjähriger Intervention, bei einem Prozentsatz von ca. 30 % der T2Dm-Patienten mit HDL-Cholesterinwerten < 1,03 mmol/l eine nach wie vor zu verbessernde Konstellation der Dyslipoproteinämie persistierte.

GESAMT-CHOLESTERIN

Initiale Werte des Gesamtcholesterins der Ausgangskohorte der Typ-1-Diabetiker betrugen in der Frauengruppe 5,67 mmol/l (95 % KI: 5,30; 6,03, n = 52) und bei den Männern 5,23 mmol/l (95 % KI: 4,96; 5,51, n = 80). Der geschlechtsbezogene Unterschied, 0,54 mmol/l, war nicht signifikant (Tabelle 30). T2Dm-Patientinnen zeigten Gesamt-C-Werte von 5,84 mmol/l (95 % KI: 5,68; 5,99, n = 327). Bei den T2Dm-Männern lagen die Werte bei 5,54 mmol/l (95% KI: 5,38; 5,71, n = 370) (Tabelle 31). In der T2Dm-Kohorte bestand ein signifikanter ($p = 0,006$) Unterschied zwischen den geschlechtsspezifischen Gesamt-C-Werten.

Erstaunlicherweise waren die Unterschiede zwischen den Diabetestypen nicht sehr ausgeprägt, lediglich rund 43 % der T1Dm- und T2Dm-Patienten hatten initial unbedenkliche Cholesterinwerte < 5,16 mmol/l. Im ersten Untersuchungsjahr verbesserte sich die Situation für 6 % der Typ-1-Diabetiker und 16 % der Typ-2-Diabetiker dahin gehend, dass

eine Normalisierung der Gesamt-Cholesterinwerte auf ≤ 5,16 mmol/l gelang. Nahezu unverändert, Anteil ca. 27 %, zeigte sich die Quote der Typ-2-Diabetiker, die nach wie vor ein mittleres Risikoniveau < 6,16 mmol/l hatten.

Positiv überraschte die 15 %ige Reduktion des Anteils von T2Dm-Patienten mit hohem Risiko. Im Gegensatz dazu verharrte der Anteil diese Patientengruppe bei Typ-1-Diabetikern unverändert um 25 %. Es zeigte sich, dass die beobachtete Verbesserung innerhalb der Kohorte der T1Dm-Patienten durch eine Verschiebung aus der Gruppe von Patienten mit mittlerem Risiko (ca. – 6 %) resultiert. Die Verbesserungen in der Gruppe der Typ-2-Diabetiker waren durch eine Reduktion (ca. -15 %) des Patientenpools mit hohem Risiko zu erklären.

Nach einem Jahr waren somit geringe Verbesserungen in der Prävalenz der Hypercholesterinämie erzielt worden. Dessen ungeachtet hatten nach einem Jahr noch etwa 40 bis 50 % der Studienteilnehmer pathologisch erhöhte Gesamtcholesterinwerte. In Anbetracht der Komplikationen war der Anteil von Patienten mit ungenügender Cholesterineinstellung, 52 % (T1Dm) und 40 % (T2Dm), nach einem Jahr der Therapie noch zu hoch.

TRIGLYZERIDE

Erhöhte Triglyzerid- und niedrige HDL-Cholesterinwerte, wie sie etwa für Diabetiker und übergewichtige Patienten typisch sind, gelten bei Menschen mit Diabetes als unabhängige kardiovaskuläre Risikofaktoren. Häufig zeigen Patienten mit Typ-2-Diabetes erhöhte Triglyzeridwerte, die häufig selbst unter optimaler Blutzuckereinstellung nicht zu normalisieren sind. Üblicherweise sind erhöhte Triglyzeride besonders gut durch diätetische Maßnahmen, insbesondere durch Kohlenhydratmodifikation und Alkoholabstinenz, zu korrigieren. Prospektive Studien demonstrierten eindrücklich, dass ein erhöhter Triglyzeridwert als unabhängiger kardialer Risikofaktor zu werten ist. So nahm mit der Höhe der Triglyzeridwerte in der PROCAM-Studie die Rate kardialer Ereignisse zu. Das Komplikationsrisiko stieg zusätzlich beim Vorliegen von niedrigen HDL- und hohen LDL-Cholesterinspiegeln, der typischen Lipidkonstellation der diabetischen Dyslipidämie. (22) Hypertriglyzeridämie verstärkt eine Arteriosklerose und erhöht zusätzlich das Risiko für eine koronare Herzkrankheit (KHK). Studiendaten zeigen, dass bereits ab einer Trigylzeridkonzentration von 100 mg/dL (1,13 mmol/l) das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen steigt. Das Maximum der Risikoerhöhung wird bei Werten von 150 bis 200 mg/dL (1,7 – 2,26 mmol/l) erreicht, es steigt unabhängig vom HDL-Cholesterinspiegel. (106; 145)

Austin et al. belegten in einer Metaanalyse eine Risikosteigerung für eine KHK-Manifestation um 32 % (Männer) und 76 % (Frauen), wenn es zu einer Erhöhung der Triglyzeridkonzentration um etwa 1 mmol/l kommt. Nach Korrektur um korrespondierende HDL-Cholesterinwerte verblieben immerhin noch 14 % Risikoerhöhung für Männer und 37 % Risikoerhöhung für Frauen. (23) Zwischen der Höhe der Triglyzeridwerte und des HDL-Cholesterins besteht eine inverse Korrelation, d.h., hohe Triglyzeridwerte bedingen

niedriges HDL-Cholesterin. (107; 122; 135) Dass ein enger Zusammenhang zwischen Insulintherapie, Gewichtszunahme und Blutfettwerten besteht, konnte im DCC-Trial gezeigt werden. In dieser Studie publizierte Daten zeigten eine Korrelation des Verlaufs der Entwicklung der Triglyzeridkonzentration und der Gewichtszunahme von Typ-1-Diabetikern unter intensiver Insulintherapie. Die Triglyzeridkonzentration am Studienende differierte zwischen 0,99 mmol/l (ICT) vs. 0,79 mmol/l (CT) bei unterschiedlichem Gewichtszuwachs. (165)

Einerseits bestehen klare Korrelationen zwischen der Höhe der Triglyzeride und dem Auftreten von Spätkomplikationen, andererseits sind pathogenetische Auswirkungen der Triglyzeride nicht hinreichend beschrieben. Das lässt Autoren die Vermutung äußern, dass die Rolle erhöhter Triglyzeridwerte in Bezug auf die Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse, unabhängig von etablierten Risikofaktoren, noch nicht endgültig geklärt ist. Die Triglyzeridämie stelle möglicherweise lediglich einen Indikator für eine global desolate Stoffwechselsituation dar, bei der andere Mechanismen die Entstehung pathologischer Prozesse triggern und unterhalten.

Eigene Untersuchungen

Typ-1-Diabetes

In der Untergruppe der Typ-1-Diabetiker fanden sich folgende initiale Triglyzeridwerte, Diabetikerinnen 1,50 mmol/l (95% KI: 1,34; 1,87, n = 52) und Diabetiker 1,41 mmol/l (95 % KI: 1,14; 1,96, n = 80). Der geschlechtsspezifische Unterschied betrug 0,09 mmol/l (n.s.) (Tabelle 66).

Patienten, die in die Ein-Jahres-Auswertung einbezogen wurden, hatten Ausgangswerte von 0,98 ± 0,48 mmol/l (11 Frauen) und 1,53 ± 1,38 mmol/l (18 Männer). In der Nachuntersuchung während der Ein-Jahres-Kontrolle präsentierten sich folgende Triglyzeridwerte, Frauen 1,24 ± 0,66 mmol/l und Männer 1,27 ± 0,942 mmol/l. Die Veränderungen erreichten kein signifikantes Niveau. Die vorgefundenen Triglyzeridwerte konnten dem geforderten Normbereich < 1,7 mmol/l zugeordnet werden. Auffällig zeigte sich eine starke Variabilität des Niveaus der Triglyzeridwerte in der T1Dm-Kohorte. Während bei T1Dm-Männern tendenziell abfallende Werte registriert werden konnten, stiegen die Triglyzeridwerte der Diabetikerinnen leicht an. Zur Beurteilung der statistischen Relevanz sind in diesem Zusammenhang die geringen Fallzahlen zu beobachten, so dass die Fragen nach einer klinischen Relevanz an dieser Stelle nicht zu beantworten ist. Unabhängig davon schienen jedoch die männlichen Typ-1-Diabetiker bessere, weil sinkende Triglyzeridwerte abzubilden. Die Werte der Diabetikerinnen lassen demgegenüber keinen klaren Trend erkennen (allenfalls einen steigenden), bewegen sich jedoch im Normalbereich < 1,7 mmol/l.

Die mittleren jährlichen Triglyzeridveränderungen in vierjährigen Nachuntersuchungszeitraum lagen bei - 0,19 mmol/l (Männer) und + 0,08 mmol/l (Frauen).

Typ-2-Diabetes

Patienten der T2Dm-Kohorte präsentierten folgende initiale Triglyzeridwerte, Frauen 2,28 mmol/l (95 % KI: 2,14; 2,43, n = 324) und Männer 2,38 mmol/l (95% KI: 2,12; 2,64, n = 371). Gemäß der Grenzwertkriterien National Cholesterol Education Program (NCEP) 2001 (53) lagen diese Werte in einem Bereich, der mit einem hohem Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen korreliert ist. Auffällig war der weite Schwankungsbereich der Triglyzeridwerte mit Extremwerten > 32 mmol/l.

Die Erstwerte der Fälle, die in die Ein-Jahres-Auswertung eingingen, betrugen 2,45 ± 1,68 mmol/l (37 Frauen) und 2,47 ± 2,22 mmol/l (74 Männer). Nach einem Jahr präsentierten diese Patienten Triglyzeridwerte von 2,53 ± 1,53 mmol/l und 2,60 ± 2,00 mmol/l, ohne signifikante Unterschiede zu den Ausgangswerten. Die Werte der Triglyzeride verschlechterten sich überwiegend kontinuierlich im Verlauf der Nachbeobachtungszeit und erreichten Spitzenwerte bis zu 3,13 mmol/l (n.s., Frauen, t_3-Subkohorte). Lediglich bei Männern in der t_4-Subkohorte war ein Abfall der Triglyzeridwerte (- 0,54 mmol/l, n.s.) zu beobachten. Die Triglyzeridwerte der beobachteten Typ-2-Diabetiker (Männer und Frauen) lagen während der gesamtem Beobachtungszeit außerhalb des Zielbereiches von < 1,7 mmol/l. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern, Veränderungen der Triglyzeridwerte erreichten ebenfalls kein signifikantes Niveau. Daher war lediglich ein global steigender Trend zu dokumentieren, der jährliche Veränderungsraten von 0,07 mmol/ (Männer) und 0,12 mmol/l (Frauen) aufwies.

KLINISCHE RELEVANZ

Die Erfassung und Analyse der Triglyzeridwerte dokumentierte einen unbefriedigenden Zustand der Behandlung der Triglyzeridämie. Trotz bestehender Therapie verschlechterten sich die Triglyzeridwerte bei zirka 7 % der Typ-1-Diabetiker, wobei 3 % der Patienten in den Bereich mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen eingestuft werden mussten. Lediglich 75 % der T1Dm-Patienten hatten nach einem Jahr noch unauffällige Triglyzeridwerte. Noch dramatischer ist die Tatsache, dass sich die Triglyzeridwerte von 11 % der Typ-2-Diabetiker derart verschlechterten, dass sie in die höchste Risikokategorie eingingen. Bei Typ-2-Diabetikern sank der Anteil von Patienten mit normalen Triglyzeridwerten um rund 3 % auf 39 %.

Der Klärung der Frage, ob die steigenden Triglyzeridwerte in einen Zusammenhang mit der aufgetretenen Erhöhung des Körpergewichtes der untersuchten Patienten stehen, sollte eine Korrelationsanalyse dienen. In dieser wurden die Variablen Triglyzeride gegen den BMI korreliert (Tabelle 86). Im Resultat zeigte sich in der Untergruppe der T2Dm-Patienten im Baseline eine schwache, jedoch hoch signifikante Korrelation ($r = 0{,}112$, $p < 0{,}001$), die im ersten Follow-up-Jahr nicht mehr nachweisbar war. Stattdessen bildete sich eine signifikante Korrelation ($r = 0{,}380$, $p = 0{,}008$) der Parameter Triglyzeride und BMI in der Subkohorte der T1Dm-Patienten im ersten Kontrolljahr aus. Eine Interpre-

tation dieser Ergebnisse scheitert an den teilweise widersprüchlichen statistischen Aussagen, die vermutlich aufgrund der großen Streuung der Werte bei niedriger Fallzahl (T1Dm) statistischen Artefakten unterliegen.

Verwiesen sei jedoch auf die Ergebnisse der DCCT-Studie, die einen Zusammenhang zwischen BMI-Erhöhung und Steigerung der Triglyzeridwerte unter Insulintherapie aufzeigen konnte. (165) Schwierig ist die Interpretation der vorliegenden Daten auch vor dem Hintergrund, dass die Triglyzeridwerte eine wesentlich größere Variabilität aufweisen als die Werte der Cholesterinfraktion. Wie vorstehend bereits aufgezeigt schwankten die ermittelten Triglyzeridwerte in der Untersuchungskohorte erheblich. Insbesondere bei den Patienten mit Typ-2-Diabetes variiert die Standartabweichung der Triglyzeridmittelwerte um bis zu 200 % (Tabelle 66). Ähnliche Beobachtungen berichteten Jacobs und Barrett-Conner in der „Lipid Research Clinics Prevalence Study". Sie registrierten eine Variabilität zwischen zwei Triglyzeridmessungen im Bereich von 100 und 150 mg/dl mit 27 %, bei Werten über 250 mg/dl sogar von 154 %. Im Gegensatz dazu schwankten die Werte des Serumcholesterins nur um 12 bzw. 21 %. (103)

BLUTDRUCK

Hypertonie ist ein bedeutender eigenständiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, zu denen Herzerkrankungen, koronare Herzerkrankung (KHK) und Herzinsuffizienz, die Erkrankungen des zerebralen Gefäßsystems, Apoplexie und Ischämie sowie periphere Gefäßschäden, wie die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), zählen. Als einer der wichtigsten Risikofaktoren für eine erhöhte Letalität bei Diabetikern gilt die Hypertonie. Hypertonie und Diabetes treten oft als Komorbidität auf und verstärken synergistisch das Risiko der betroffenen Patienten für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Neben hypertonieinduzierten Schäden am makrovaskulären System werden hypertoniebedingte Mikroangiopathien beobachtet, die Endorganschäden auslösen, von denen insbesondere die Nephropathie, die Retinopathie sowie die Neuropathie für Diabetiker prognosebestimmend sind. Das Risiko der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität eines hypertonen Diabetikers ist gegenüber Personen mit normalem Blutdruck etwa vierfach gesteigert. Unstrittig ist die Tatsache, dass Diabetiker von einer aggressiven Blutdrucksenkung profitieren, wie die Ergebnisse der UKPDS und der HOT-Studie erstmals zeigten. (17; 31; 197; 216; 221)

Cave! Die verwendeten Daten der Blutdruckmessungen beruhen auf Einzelmessungen, d.h. sie spiegeln den jeweiligen dokumentierten Praxisblutdruck wider. Zur Diagnosestellung der Hypertonie bzw. der Klassifizierung von Hypertoniestadien ist gemäß den Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga bzw. DDG-Praxisleitlinie (2007) eine Mehrfachmessung erforderlich. (54)

Eigene Untersuchungen

Typ-1-Diabetes

Im ersten Nachbeobachtungsjahr sanken die systolischen Werte um 5 mmHg (Frauen) und erhöhten sich um 4 mmHg (Männer), jeweils nichtsignifikant. Die diastolischen Werte der Frauen stiegen um 1 mmHg (n.s.), die der Männer sanken um 6 mmHg, signifikant (p= 0,013; n = 18). Auch nach mehrjähriger Nachbeobachtung war keine pathologische Entwicklung der Blutdruckwerte bei Typ-1-Diabetikern erkennbar (Tabelle 71 und Tabelle 72). Die Veränderung der Blutdruckwerte (SRR/DRR) im Untersuchungszeitraum von vier Jahren per annum betrugen -2,6/-1,2 mmHg (Frauen) und -1,7/-1,4 mmHg (Männer) (Tabelle 72 und Tabelle 71).

Typ-2-Diabetes

Im ersten Beobachtungsjahr war in der Untergruppe der Typ-2-Diabetikerinnen eine Reduktion der systolischen Werten um 9 mmHg, hoch signifikant (p = 0,010; n = 47) und der diastolischen Werte um 6 mmHg, signifikant (p= 0,030; n = 48), zu beobachten. T2Dm-Männer präsentierten Veränderungen der Blutdruckwerte von systolisch -10 mmHg, höchst signifikant (p= 0,001; n =71) und diastolisch - 5 mmHg, hoch signifikant (p = 0,004; n = 70). Unter langjähriger Betreuung gelang es, die Blutdruckwerte unter den Initialwerten zu stabilisieren (Tabelle 71 und Tabelle 72). Die Werte des mittleren Blutdruckes (systolisch und diastolisch) persistierten im Bereich zwischen 127 und 139 mmHg systolisch und überwiegend unter 80 mmHg diastolisch. Die jährlichen Veränderungen der Blutdruckwerte (SRR/DRR) im Vier-Jahres-Zeitraum betrugen -7,1/-3,4 mmHg (Frauen) und -6,7/-3,1 mmHg (Männer).

AUSWIRKUNGEN DER BLUTDRUCKVERÄNDERUNGEN AUF DIE RISIKO-KLASIFIZIERUNG

Die Ergebnisse der Verlaufskontrolle des Parameters Blutdruck zeigten im ersten Nachuntersuchungsjahr in der T2Dm-Kohorte eine deutliche Absenkung sowohl der diastolischen als auch systolischen Blutdruckwerte, wobei die Ergebnisse ein signifikantes Niveau erreichten, Abbildung 30. Im T1Dm-Kollektiv stellten sich die Ergebnisse der Blutdruckveränderungen inhomogener dar. Ein eindeutiger Trend zeichnete sich nicht ab. Das galt auch für die Befunde der Nachbeobachtungsjahre t_2 –t_4. Im Gegensatz dazu erreichten die Veränderungen der sinkenden Blutdruckwerte der Jahre t_2 – t_4 in der Untersuchungskohorte Typ-2-Diabetiker ein überwiegend signifikantes Niveau. Es zeigte sich, v.a. in der T2Dm-Kohorte, dass unter therapeutischer Intervention die Blutdruckwerte im normalen bzw. hoch normalen Bereich signifikant zu stabilisieren sind.

Die Auswirkungen der Blutdrucktherapie wurden anhand individueller Blutdruckprofile in Ein-Jahres-Vergleich analysiert. Hierbei kam eine Kategorisierung der Blutdruckwerte nach den Kriterien der DDG-Praxisleitlinie 2007 zur Anwendung (Abbildung 31).

Im Ein-Jahres-Vergleich konnte ein Anstieg der Quote von Patienten mit einem Zielblutdruckwert < 130/80 mmHg sowohl in der T1Dm- als auch T2Dm-Kohorte, beobachtet werden. Das betraf rund 22 % der Typ-1-Diabetiker und 7 % der Typ-2-Diabetiker. Allerdings kam es auch zu einer Verschlechterung der Blutdruckwerte für rund 9 % der Typ-1-Diabetiker, die erstmalig als Hypertoniker (RR > 140/90 mmHg), gem. der DDG-Praxisleitlinie, eingestuft werden mussten. Im Gegensatz dazu sank diese Quote in der T2Dm-Kohorte um ca. 6 %.

Markant war ein Anstieg der Patientenquote, insbesondere der T2Dm-Kohorte, deren diastolische Blutdruckwerte derart sanken, dass sie in den Zielbereich der DDG-Praxisleitlinie < 140/85 mmHg fielen. Der gleiche Faktor könnte in der T1Dm-Kohorte zur Erhöhung des Anteils hypertoner Patienten beigetragen haben. Auch sank in der T1Dm-Kohorte der Anteil optimal eingestellter Patienten (RR < 120/80) um 4 %. Dass es trotz therapeutischer Überwachung zu einer Verschlechterung der Blutdruckwerte kam, ist ein negativer, interventionsbedürftiger Aspekt, spekulativ bleiben die Ursachen. Die beobachteten Verschlechterungen der Blutdruckwerte könnten auf einem Effekt beruhen, der auf einer Verschlechterung der renalen Blutdrucksteuerung unter beginnender diabetischer Nephropathie beruht. (In dieser Studie nicht eruierbar.) Beispielsweise belegten Studien, insbesondere die Daten der Framigham-Studie, dass eine physiologische Erhöhung des arteriellen Blutdruckes mit zunehmendem Alter bei gleichzeitig sinkendem diastolischem Druck erfolgt. Das gilt sowohl bei normotensiven als auch bei hypertensiven Patienten. (108) Eine Tatsache, die mit einer zunehmenden Inzidenz der arteriellen Hypertonie mit steigendem Lebensalter in Einklang steht.

Die Rolle der diastolischen Blutdruckwerte erfährt gegenwärtig eine Revision. Insbesondere die Senkung des diastolischen Blutdruckes wirkte sich in Studien günstig auf die Prävention schwerer kardiovaskulärer Spätkomplikationen aus. Kritiker postulieren dagegen eine mögliche Verschlechterung der diastolischen Myokardperfussion bei abgesenkten DRR-Werten als prognoseverschlechternden Faktor. Dessen ungeachtet demonstrierten die Ergebnisse der HOT-Studie insbesondere für Diabetiker einen bedeutenden Benefit durch die Senkung diastolischer Blutdruckwerte. Hannsson et al. wiesen in der HOT-Studie (Hypertension Optimal Treatment) nach, dass bei Diabetikern das Risiko für ein schweres kardiovaskuläres Ereignis halbierte wurde, wenn anstatt eines diastolischen Zielblutdruckwertes von 90 mmHg ein diastolischer Wert von ≤ 80 mmHg angestrebt wurde. (85; 86) Dieses Ziel konnte in der T2Dm-Kohorte nahezu in allen Untersuchungseinheiten (Ausnahme t_2-Panel Männer, n.s.) erreicht werden (Tabelle 72).

Die DDG-Zielwerte für den diastolischen Blutdruck wurden im Mittel fast erreicht. Beim systolischen Blutdruck wurden die benannten Zielwerte in nur in einem gewissem Umfang erreicht, ungeachtet der Tatsache, dass für einzelne Patienten eine Verbesserung der Blutdrucksituation eintrat. Diese Resultate verdeutlichten jedoch auch, dass unter ambulanten Bedingungen noch erhebliche Defizite bei einer suffizienten Blutdruckkontrolle existierten. Erforderlich wären zunächst engmaschige Kontrollen der

Patienten zum Ausschluss eines möglichen Weißkitteleffektes (s.o.). Insbesondere ist zu fordern, dass 24h-Blutdruckmessungen regelhaft durchgeführt werden, zeigten doch die Rückmeldungen mit nur gemeldeten 24h-Wert diesbezüglich erhebliche Defizite auf. Unter dem Aspekt, dass sich die renale Belastung bei schlechter Diabetes- und Blutdruckeinstellung progressiv verschlechtert, stellt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse erneut die Herausforderung der massiven antihypertensiven Interventionen. Insbesondere gilt das vor dem Hintergrund, dass eine fehlende Nachlastsenkung (= systolische Hypertonie) bei Typ-2-Diabetikern mit einem bis zu 20fach erhöhten Sterberisiko verbunden ist. (46) An dieser Stelle sein noch einmal betont, dass die Therapie der Hypertonie ein kardinaler Faktor bei der Vermeidung diabetischer Folgeschäden und der Reduktion der Häufigkeit kardiovaskulärer Mortalität ist. Gefordert werden Blutdruckwerte unter 130/80 mmHg und bei bestehender Mikroalbuminurie oder manifester Nephropathie unter 120/80 mmHg.

DIABETISCHE KOMPLIKATIONEN

NIERENFUNKTION – S-KREATININ UND GLOMERULÄRE FILTRATIONSRATE (GFR)

Der Nierenfunktionsverlust des Diabetikers kann direkt durch Messung der glomerulären Filtrationsrate und indirekt durch Bestimmung der Serum-Kreatininkonzentration erfasst werden. Zur Beschreibung der Nierenfunktion in der vorliegenden Studie wurde der S-Kreatininwert herangezogen, ungeachtet der Tatsache, dass dieser Parameter die Nierenfunktion nur ungenügend beschreibt. Eine Veränderung im Sinne einer Erhöhung des S-Kreatinins ist erst dann zu erwarten, wenn eine Einschränkung der Nierenfunktion im Stadium der beginnenden Niereninsuffizienz (GFR < 60 ml/min) auftritt. Dennoch war diese Vorgehensweise zu rechtfertigen, da umfangreiche Studien ein Ansteigen der Sterberate im Übergang zum Stadium erhöhter S-Kreatininwerte um 12,1 % belegen konnten, aber auch dass die Übergangswahrscheinlichkeit im Stadium stark erhöhter S-Kreatininwerte zur terminalen Niereninsuffizienz etwa 2,3 %/a beträgt. (9; 180) Zur Beschreibung initialer Nierenschäden, die sich lediglich in einer (Mikro)Albuminurie zeigen, ist der S-Kreatininwert allerdings ungeeignet.

Ein geeignetes Instrument zur Beschreibung des Nierenfunktionszustandes stellt jedoch die Berechnung der GFR mit der MDRD-Formel dar und wird seitens der DDG-Praxisleitline empfohlen, erlaubt die Bestimmung der GFR nach der MDRD-Formel doch eine Abschätzung der Progression nephropathischer Verläufe. (222) Wir profitierten von dieser Möglichkeit angesichts der Tatsache, dass in den Rückmeldungen der Nachuntersuchungsbefunde die zur Kategorisierung des Nephropathiestadiums nach K/DOQUI benötigten Parameter (Albuminurie) nicht zeitnah und nur unvollständig ermittelt wurden. Im Rahmen der Nachuntersuchung wurde daher auf eine Auswertung des Parameters Albuminausscheidung verzichtet, da die geringe Rückmeldequote quantitativer Daten eine statistisch sinnvolle Auswertung verhinderte. Hierdurch entfiel auch die Kategorisierung von Nephropathiestadien gemäß der DDG-Praxisleitlinie.

Publizierte Daten zeigten, dass bei T2Dm-Patienten häufig bereits bei Diabetesmanifestation Nierenschäden mit einer Mikroalbuminurie diagnostizierbar sind, oft getriggert durch Komorbiditäten wie Hypertonie, Herzinsuffizienz und generalisierter Arteriosklerose. (216) Zwischen dem Auftreten einer Mikroalbuminurie und dem mittleren HbA1c-Wert existiert ein exponentieller Zusammenhang ohne jeden Schwellenwert. Die Mortalitätsrate bei T2Dm-Diabetikern mit einer Mikroalbuminurie ist fast 3fach höher als bei Typ-2-Diabetikern ohne Mikroalbuminurie. (140) Pinkau et al. stellten beispielgebend in einer Übersichtsarbeit dar, dass kardiovaskuläre Komplikationen eine enge Korrelation zur Niereninsuffizienz besitzen. Haupttodesursache bei Nephropathiepatienten stellen kardiovaskuläre Komplikationen dar. Das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen steigt dieser Untersuchung zufolge beim Vorliegen einer Nephropathie um etwa das Doppelte. (160) Ältere Typ-II-Diabetiker mit einer Mikroalbuminurie haben eine 5-Jahres-Mortalität von etwa 35 %, das Risiko steigt auf 50 %, wenn es zur Verschlechterung der Nierenfunktion mit einer Makroalbuminurie kommt. (223) Untersuchungen zeigten ferner, dass von den Patienten mit Typ-2-Diabetes, die eine Mikroalbuminurie entwickeln, innerhalb weniger Jahre etwa 50 % an kardiovaskulären Komplikationen versterben. (147)

Unter einem progressiven Verlauf der Nierenschädigung droht ca. 10 % der T2Dm-Diabetiker innerhalb von zehn Jahren eine terminale Niereninsuffizienz. Allerdings zeigte sich auch, dass eine beginnende diabetische Nephropathie keinen schicksalshaften Verlauf nehmen muss. Einer Arbeitsgruppe um Arakien gelang der Nachweis, dass im Stadium der Mikroalbuminurie eine Remission der Nierenschäden durch eine optimale Therapie möglich sein kann. (16; 207) Studienergebnisse z.B. EDIC für Typ-1-Diabetes mellitus verdeutlichten, dass unter konsequenter Stoffwechseleinstellung und einer rigiden Blutdruckkontrolle eine Verschlechterung der Nierenfunktion aufgehalten oder zumindest verzögert werden kann. (23) Allein spätere Stadien der Nierenschädigung sind nur noch einer palliativen Therapie zugänglich, die final in der Dialysepflichtigkeit endet. Jedoch ist auch hier eine Verlangsamung des Prozesses insbesondere unter dem Einsatz von ACE-Hemmern/AT_1-Blockern möglich. (35) Das Gleiche gilt auch für eine strenge Blutdruckkontrolle. (146)

Eigene Untersuchungen

Typ-1-Diabetiker

Die S-Kreatininspiegel der Ausgangskohorte betrugen in der Frauengruppe 84,8 µmol/l (95 % KI: 76,0; 102,5, n = 52) und bei den Männern 94,1 µmol/l (95 % KI: 80,4; 107,7, n = 78), lagen somit im Normbereich. Die Kreatininclearance (n. MDRD) war 90,2 ml/min/1,73 m^2 (Frauen) und 95,2 ml/min/1,73m^2 (Männer). Die ermittelten Urinalbuminwerte betrugen bei Frauen 41,9 mg/l (95 % KI: 17,5; 66,3; n = 48) und bei Männern 179 mg/l (95 % KI: 18,3; 340,7; n = 78), s. Tabelle 39.

Auffällig war der hohe Initialwert männlicher Typ-1-Diabetikern in der t_1-Subkohorte von 128,4 µmol/l, der innerhalb eines Jahres weiter auf 141,9 µmol/l anstieg. (Vermutlich als statistischer Artefakt verursacht durch eine starke Streuung der Werte (SD ± 170 µmol/l), die sich insbesondere bei geringer Fallzahl bemerkbar macht). In der Subkohortenanalyse waren extreme Kreatininwerte von 530 µmol/l (t_0) zu berücksichtigen.

Im ersten Nachuntersuchungsjahr fielen eine Zunahme der S-Kreatininwerte und eine Abnahme der GFR auf. Die entsprechenden Werte des S-Kreatinins lagen bei 3,4 µmol/l (Frauen) und 13,5 µmol/l (Männer), nicht signifikant. Die GFR sank nicht signifikant um 4,3 ml/min (Frauen) und 3,6 ml/min (Männer).

Während der 4-jährigen Nachuntersuchung war eine mittlere jährliche Abnahme der GFR um 4,65 ml/min (Frauen) und 0,88 ml/min (Männer) sowie ein Anstieg des S-Kreatininspiegels um 3,6 µmol/l (Frauen) und 4,4 µmol/l (Männer) zu ermitteln.

Typ-2-Diabetiker

Die S-Kreatininspiegel der Ausgangskohorte betrugen in der Frauengruppe 93,4 µmol/l (95 % KI: 87,5; 99,5, n = 327) und 98,7 µmol/l (95 % KI: 94,5; 102,7, n = 374) Männer. Die Mittelwerte der T2Dm-Patientinnen lagen im leicht pathologischen, die der Männer im Normbereich. Für die Kreatininclearance wurden folgende Werte berechnet: Frauen 66,9 ml/min/1,73 m^2 und 80,85 ml/min/1,73 m^2. Damit war der Mittelwert der Frauen im Bereich einer leicht reduzierten GFR (60 – 80 ml/min/1,73 m^2) einzustufen. Die ermittelten 24 h-Urinalbuminwerte beider Geschlechter lagen mit 137 mg (Frauen) und 131 mg (Männer) im Bereich einer Mikroalbuminurie (Tabelle 40).

Nach einem Jahr waren bei den T2Dm-Patienten eine Zunahme der S-Kreatininwerte und eine Abnahme der GFR zu registrieren. Die Nierenwerte der Frauen verschlechterten sich signifikant mit einem Anstieg des S-Kreatinins um 10 µmol/l auf 96,7 µmol/l ($p = 0,002$; n = 46) und einem Abfall der GFR um 10 ml/min ($p < 0,001$; n = 46). In der Männerkohorte waren moderatere Veränderungen aufzuzeigen. Hier sank stieg der S-Kreatininwert um 1,8 µmol/l auf 96,7 µmol/l ($p = 0,309$; n = 70), die GRF fiel um 3,3 ml/min ($p = 0,095$, n = 70).

Insgesamt zeigte sich während der 4-jährigen Nachuntersuchung eine jährliche Abnahme der GFR um 4,58 ml/min (Frauen) und 3,48 ml/min (Männer) sowie ein Anstieg des S-Kreatininspiegels um 4,2 µmol/l (Frauen) und 6,4 µmol/l (Männer). Zum Vergleich, bei unbehandelten Diabetikern ist von einem jährlichen GFR-Verlust von 10 ml/min auszugehen.

KLINISCHE RELEVANZ DER VERÄNDERUNGEN DER NIERENPARAMETER GFR UND S-KREATININ

Um die Veränderungen der Nierenfunktion übersichtlich darzustellen, erfolgte über den Parameter GFR (berechnet nach der verkürzten MDRD-Formel, s. Formel 2) eine

Kategorisierung nach den Kriterien der K/DOQUI. Die prozentualen Veränderungen innerhalb dieser Klassen dienten als Kriterium der Entwicklung der GRF im ersten Nachuntersuchungsjahr.

Insgesamt zeigte sich in ersten Nachuntersuchungsjahr ein deutlicher Rückgang des Anteils von Patienten mit einer unauffälligen GFR (> 90 ml/min) um 14 % (T1Dm) und um 12 % (T2Dm). Im Gegenzug erhöhte sich in der T2Dm-Kohorte die Quote der Patienten mit einer mittelgradig reduzierten GFR (30 - 59 ml/min) um 7 %, geringer (ca. 3 %) fiel dieser Quotenanstieg in der T1Dm-Kohorte aus.

Geschlechtsbezogen konnten im t_1-Panel in der T1Dm-Kohorte keine klinisch relevanten Unterschiede bei den Parametern GFR und S-Kreatinin nachgewiesen werden. Deutlich unterschieden sich dagegen diese Parameter in der T2Dm-Kohorte. Hier sank die GFR bei den Frauen um 10,4 ml/min/a, Männer 3,3 ml/min/a. Simultan wurden Veränderungen des S-Kreatininwertes beobachtet, die bei T2Dm-Frauen besonders ausgeprägt (+ 10 µmol/l/a) waren und damit deutlich über den Werten der T2Dm-Männer im Vergleichszeitraum (+ 1,8 µmol/l) lagen. Diese Zahlen sollten Anlass für eine Überprüfung der Therapieoptionen von Typ-2-Diabetikerinnen geben. Die Veränderungen, die innerhalb weiterer Subkohortenanalysen t_2-t_4 gewonnen wurden, s. Tabelle 74 und Tabelle 76, deuteten tendenziell auf eine weitere Verschlechterung der Nierenfunkion bei allen untersuchten Diabetikern hin.

Die Korrelationsanalyse der Variablen HbA1c, arterieller Blutdruck und Kreatinin (Tabelle 89) ergab für Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes mellitus keine signifikanten Korrelationen zwischen den Parametern im ersten Beobachtungsjahr. Hochsignifikante Korrelationen fanden sich dagegen zwischen den Variablen Kreatinin, Diabetesdauer und Dauer der Insulintherapie. Die Patienten mit T1Dm hatten Korrelationskoeffizienten von r = 0,251 (Diabetesdauer) bzw. r = 0,235 (Insulinisierung). Geringfügig schwächer fielen entsprechende Korrelationen bei Patienten mit T2Dm aus, r = 0,102 (Diabetesdauer) und 0,071 (Insulinisierung). Hierbei war zu bedenken, dass diese Patienten mit ungünstigerem Risikoprofil für die Entwicklung einer Nephropathie belastet waren. Insbesondere die Komorbidität der arteriellen Hypertonie spielt eine bedeutsame Rolle für die Pathogenese einer Nephropathie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes.

Zusammenfassend war eine Verschlechterung der S-Kreatininwerte bei rund 20 % der Diabetiker und der GFR bei 25 % der untersuchten Diabetiker im ersten Untersuchungsjahr zu dokumentieren. Diese Patienten waren entsprechend den Kategorien der DDG-Praxisleitlinie in die Kategorie mit pathologischen Nierenparametern einzustufen. Ein Anstieg der S-Kreatininwerte erfolgt erst in fortgeschrittenen Stadien der diabetischen Nephropathie (GFR < 60 ml/min), daher war bei diesen Patienten bereits eine ausgeprägte Nephropathie zu postulieren. Für die Verhinderung einer Progression dieser Nierenschäden ist eine straffe Blutdruck- und Blutzuckereinstellung unabdingbar. In der bereits häufig zitierten UKPD-Studie gelang unter konsequenter Stoffwechseleinstellung eine Senkung des Nephropathierisikos um ein Drittel, unabhängig von einer oralen

Medikation oder Insulintherapie. (10) Ähnliche Ergebnisse für Patienten mit Typ-1-Diabetes sind im Rahmen des DCCT publiziert wurden. Über eine Senkung des HbA1c-Wertes auf durchschnittlich 7 % (ICT) gelang die Inzidenzsenkung für eine Mikroalbuminurie um 34 % vs. Mikroalbuminurie bei einem HbA1c von 9 % (CT). (233) Diese Sachverhalte vermitteln deutlich die Notwendigkeit, gerade auch in der hausärztlichen Versorgung, eine optimale Stoffwechseleinstellung und konsequente Therapie der Hypertonie durchzuführen. (180; 229) Die im Rahmen der vorliegenden Studie gewonnenen Resultate zeigten jedoch, dass das nur in unzureichendem Umfang geschieht, vgl. die Ergebnisse von Hypertonieinzidenz und Ergebnisse der Stoffwechseleinstellung, vorstehend beschrieben.

Im Normalzustand ist im Blutdruckbereich unter 130/80mmHg von einem GFR-Verlust von 2 ml/min/Jahr auszugehen. Wir fanden Werte während der 4-jährigen Nachuntersuchung, die eine jährliche Abnahme der GFR um 4,65 ml/min (T1Dm-Frauen) und 0,88 ml/min (T1Dm-Männer) sowie 4,58 ml/min (T2Dm-Frauen) und 3,48 ml/min (T1Dm-Männer) zeigten. Die Diskrepanz der GFR-Werte verweist auf einen erheblichen Handlungsbedarf, da bei unverändertem Fortbestehen des GFR-Verlustes rechnerisch in zirka 10 bis 12 Jahren bei den meisten Patienten die Schwelle zu Dialysepflichtigkeit (Clearance < 15 ml/min) erreicht wird. Ein Aspekt, der auch mit der zunehmenden Lebenserwartung erheblich an Bedeutung gewinnt.

DIABETISCHE AUGENSCHÄDEN

Rücklauf der ophthalmologischen Befunderhebung

Insgesamt befanden sich im Feedback der Erhebung von Augenarztbefunden 465 Rückmeldungen (Tabelle 77). Davon enthielten 300 Datensätze den jeweils letzten, beim rückmeldenden Arzt vorliegenden Augenarztbefund. Nach Abzug der Drop-out-Patienten verblieben 282 verwertbare Datensätze. 165 Datensätze wurden ohne Befund retourniert, 163 ohne Drop-outs. Das führte zu Vermutung, dass 35,5 % der angeschriebenen Hausärzte keine Kenntnis über den aktuellen Augenbefund ihrer diabetischen Patienten hatten. Im Verlaufe der Ursachenanalyse kristallisierten sich hierfür zwei wesentliche Gründe heraus

a) das Nichtwahrnehmen der augenärztlichen Routineuntersuchung seitens des Patienten
b) der Informationsverlust des augenärztlichen Befundes an den betreuenden Diabetologen und/oder Hausarzt.

Erläuterung zu b): Überweisungen zum Augenarzt erfolgen i.d.R. vom Hausarzt, der dann eine augenärztliche Befundmitteilung erhalten sollte. Häufig erhalten jedoch mitbehandelnde Hausärzte/Diabetologen keine Befundkopie. Beispielgebend soll eine Spontanmitteilung eines Hausarztes im Follow-up-Feedback zitiert werden: „ … Es erfolgen quartalsmäßige Überweisungen der Patienten an den Augenarzt, allein die Fachkollegen haben mir bisher keinen Befund zukommen lassen. Sicher ändert sich dies

mit dem neuen EBM, nach dem der Brief an den Hausarzt extra honoriert wird. Seit 2000 liegt mir kein Befund vor, so dass ich obige Frage (nach Befunden, Anm. Autor) nicht beantworten kann. …“ Allenfalls erfolgt die Befundmitteilung erst auf deren Rückfragen, was im Praxisalltag allerdings nicht regelmäßig erfolgt (Diabetologe, pers. Mittlg.). In der ärztlichen Informationskette gehen demnach Informationen vom Augenarzt bis zum Hausarzt oder Diabetologen verloren.

Diese Erfahrung deckt sich auch mit den Erkenntnissen, die von Bertram (28) beschrieben wurden. Aus dessen Aussagen zur interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Hausarzt und Augenarzt seien zwei Punkte herausgestellt. „ … Bekannt ist, dass in Deutschland nur zirka 20 bis 25 % der Diabetiker, die in eine Augenarztpraxis kommen, von ihrem Hausarzt, Internisten oder Diabetologen an einen Augenarzt überwiesen oder auf die Notwendigkeit der Augenuntersuchung hingewiesen wurden. … Der Hausarzt sollte vom Augenarzt mindestens jährlich und zwischendurch bei Befundänderung einen ausgefüllten Bogen oder Bericht erhalten. …“

Ophthalmologischen Befunderhebung – Retinopathie und Makulopathie

Retinopathie

Im Feedback der ophthalmologischen Befunderhebung wurden 282 Retinabefunde (49/233; T1Dm/T2Dm) erfasst und ausgewertet werden. Zur Darstellung der Prävalenz der diabetischen Retinopathie wurden die Befunde in pathologische und nichtpathologische Stadien (kumulierte Erkankungsstadien) gemäß den Kriterien der DDG [DDG-Aktualisierung, 11/2004 (81)] eingeteilt.

Die Erkrankungshäufigkeit an einer nichtproliferativen Retinopathie (NPDRP) bei Patienten der Ausgangskohorte betrug 34,55 % und 23,30 % (T1Dm/T2Dm), entsprechend 44 und 154 Fälle (T1Dm/T2Dm) (Tabelle 43). Der ermittelte Unterschied war im Chi^2-Test signifikant (p = 0,007). Im Follow-up war eine Erkrankungshäufigkeit an einer NPDRP von 51,06 % und 29,18 % (T1Dm/T2Dm) nachweisbar. Die Unterschiede zwischen den Diabetestypen waren im Chi^2-Test hochsignifikant (p = 0,003).

Unterschiede der Diabetesdauer (in Monaten) zwischen Ausgangskohorte und den erkrankten Patienten der Follow-up-Erhebung lagen bei 325 ± 149,1 bzw. 202,7 ± 100,2 und 354,5 ± 164,3 bzw. 228,9 ± 95,7 (T1Dm/T2Dm), resultierend eine etwas längere Diabetesdauer bei den Follow-up-Patienten. Die analogen HbA1c-Werte (%) waren mit 8,47 ± 2,12 bzw. 8,58 ± 1,97 und 8,29 ±2,25 und 8,52 ± 1,90 (T1Dm/T2Dm) annähernd vergleichbar, Tabelle 44 und Tabelle 79.

Die Quote der proliferative Retinopathie (PDRP) in der Ausgangskohorte lag bei 7,09 % und 1,97 % (T1Dm/T2Dm), entsprechend 9 bzw. 13 Fälle (T1Dm/T2Dm) (Tabelle 44). Die Unterschiede der Erkrankungshäufigkeit zwischen den Diabetestypen waren im Chi^2-Test signifikant (p = 0,001). Im Follow-up wurden 22 Fälle (8/14; T1Dm/T2Dm) einer PDRP beobachtet. Hieraus errechneten sich Quoten von 16,33 % und 6,01 % (T1Dm/T2Dm)

(Tabelle 80). Die Unterschiede zwischen den Diabetestypen waren signifikant (p = 0,014, Chi^2-Test). Im Mittel betrug die Diabetesdauer der an PDRP erkrankten Patienten im Follow-up 394,1 ± 180,3 Monate und 202,9 ± 65,3 Monate (T1Dm/T2Dm). Im Gegensatz dazu betrug die Diabetesdauer in der Ausgangskohorte 360,4 ± 168,7 Monate bzw. 154,2 ± 73,3 Monate (T1Dm/T2Dm).

Aufnahme-HbA1c-Werte der Ausgangskohorte lagen bei 9,57 ± 1,76 % und 8,53 ± 2,26 % (T1Dm/T2Dm). Der bei Aufnahme ermittelte HbA1c-Wert der Patienten, von denen ein pathologischer Retinabefund (DRP) im Follow-up erhoben wurde, lag bei 9,15 ± 1,80 % bzw. 8,16 ± 2,22 % (T1Dm/T2Dm), s.a. Tabelle 80 und Tabelle 94. Diese Daten zeigten somit eine längere Diabetesdauer als auch geringfügig höhere HbA1c-Werte der im Follow-up an PDRP und NPDRP erkrankten Patienten. Spekulativ bleiben aufgrund der erhobenen Daten die verursachenden Gründe. Möglicherweise bedingen auch Selektionseffekte diese Unterschiede und müssen dementsprechend diskutiert werden.

Prax (164) ermittelte einige Jahre zuvor für ein vergleichbares Patientenkollektiv der HELIOS Kliniken Prävalenzen der proliferativen und nichtproliferativen Retinopathie. Im T2Dm-Kollektiv ermittelte Prax Quoten für die nichtproliferative Retinopathie (NPDRP) von 26,63 %, eigene Daten 23,3 %, für die proliferative Retinopathie (PDRP) von 3,43 %, eigene Daten 1,97 %. In der T1Dm-Kohorte wurden von Prax Prävalenzen für die nichtproliferative Retinopathie von 31,86 %, eigene Daten 34,65 % und die proliferative Retinopathie 11,76 %, eigene Daten 7,09 % erhoben. Damit zeigten sich in der vorliegenden Studie vergleichbare Prävalenzen bei der NPDRP und eine geringfügig niedrigere Erkrankungsrate bei der PDRP. Mittlere HbA1c-Werte wurden von Prax mit 8,10 ± 2,13 % und 8,57 ± 2,04 % (T1Dm/T2Dm) angegeben, die somit unter den in dieser Arbeit ermittelten Werten lagen. Zum Vergleich noch einmal die vergleichbaren HbA1c-Werte dieser Untersuchung für Patienten mit PDRP 9,15 ± 1,80 % bzw. 8,16 ± 2,22 % und die NPDRP 8,47 ± 2,12 bzw. 8,58 ± 1,97 % (T1Dm/T2Dm).

Interessante Aspekte boten Ergebnisse, die von Brux-Lischke in der Klinik für Diabetes und Stoffwechsel Karlsburg an einem Patientenkollektiv erhoben wurden, welches dem der vorliegenden Lantus-Studie weitgehend vergleichbar war. Die Daten der Karlsburger Patienten zeigten eine Retinopathiehäufigkeit von 86 % (T1Dm) und 82 % (T2Dm) nach einer Diabetesdauer von 15 Jahren. Als erheblich wurden in dieser Arbeit die Diabetesdauer und der BMI für die Retinopathieentwicklung herausgearbeitet. Keine signifikanten Beziehungen zur Entwicklung der Retinopathie konnten für den HBA1c-Wert nachgewiesen werden. (38)

Die Augenbefunderhebung erfolgte isoliert von der Erfassung spezifischer Stoffwechselparameter, vor allem des HbA1c-Wertes und des Blutdrucks. Daher konnte eine korrelierte Auswertung dieser Parameter und der registrierten Augenbefunde in der vorliegenden Studie nicht vorgenommen werden. Richtungweisend für die ungenügende Stoffwechseleinstellung der an diabetesbedingten Augenschäden erkrankten Patienten stellten sich allerdings deren initialen HbA1c-Werte dar. Diese bewegten sich im Bereich

zwischen 8,16 % und 9,15 %, wobei Typ-1 Diabetiker überwiegend höhere HbA1c-Werte präsentierten. Zusammenhänge zwischen ungenügender Stoffwechseleinstellung und Augenschäden wurden in zahlreichen Studien beschrieben. (2; 4; 68; 114; 218; 240) Vor allem hohe Blutzuckerspitzen beschleunigen den Progress mikroangiopathischer Retinaschäden.

Umfangreiche Studien belegten unzweifelhaft, dass es sich bei der diabetischen Retinopathie um eine Erkrankung handelt, deren Häufigkeit mit der Erkrankungsdauer zunimmt. So gilt als gesichert, dass nach 20-jähriger Diabetesdauer ca. 80−95 % aller T1Dm-Patienten und 60−80 % aller T2Dm-Patienten Retinaschäden entwickeln. Bereits innerhalb der ersten fünf Jahre kann bei über 60 % aller T1Dm-Patienten eine Retinopathie diagnostiziert werden. (137) In einer Epidemiologischen Studie aus Schweden konnten Henricsson et al. eindrucksvoll belegen, dass die Prävalenz einer Retinopathie durch eine strenge Stoffwechselkontrolle gesenkt werden kann. Ferner gelang der Nachweis, dass T2Dm-Patienten schwerere Formen der Retinopathie ausbilden als vergleichbare T1Dm-Patienten. Schlussfolgerungen der Studie postulieren, dass das erhöhte Prävalenzrisiko bei Typ-2-Diabetikern mit einer zeitlich verzögerten Diagnosestellung, der Krankheitsdauer sowie der Schwierigkeit, die Therapieziele zu erreichen, zusammenhängen könnte. (94)

In Tabelle 79, Tabelle 80 und Tabelle 81 wurden relevante Komorbiditäten diabetischer Augenerkrankungen aufgeführt. Auffällig zeigten T1Dm-Patienten annähernd 2fach erhöhte Quoten der diabetischen Retinopathie (in beiden Entitäten), die mit einer längeren Diabetesdauer korreliert waren. Da sich im Gegenzug kein gesicherter Zusammenhang mit den HbA1c-Werten herstellen ließ, war zu vermuten, dass der Diabetesdauer in dem von uns analysierten Patientengut eine dominanterer Rolle zukam, vgl. auch Tabelle 79 und Tabelle 80. Ähnliche Schlussfolgerungen zog Brux-Lischke in ihrer Arbeit, die ein vergleichbares Patientengut der Klinik für Diabetes und Stoffwechselerkrankungen des Klinikums Karlsburg analysierte. (38)

Recht eindrücklich ließ sich anhand der vorliegenden Daten eine sprunghafte Zunahme der Erkrankungshäufigkeit der diabetischen Retinopathie sowohl bei Typ-1- als auch bei Typ-2-Diabetikern nach etwa 20 bis 25 Jahren Diabetesdauer erkennen (Abbildung 35). Ähnliche Beobachtungen wurden von Prax und Brux-Lischke beschrieben. (38; 164) Die in der vorliegenden Studie erzielten Ergebnisse spiegelten zwar prinzipiell epidemiologische Erkenntnisse wider, wichen aber durch deutlich niedrigere Werte von diesen ab. So soll die Erkrankungsrate durch diabetische Retinopathie nach zehn Erkrankungsjahren bei über 60 % liegen (T1Dm) und eine Progression bis zu 90 % erfahren. (81) Diese Zahlen konnten im untersuchten Patientenkollektiv nicht reproduziert werden. Ähnlich war die Situation in der Subkohorte der T2Dm-Patienten. Hier soll nach 20 bis 30 Jahren die Prävalenz der diabetischen Retinopathie zwischen 50 (ohne Insulintherapie) und 80 % (mit Insulintherapie) liegen. In der Studienkohorte war nach diesem Zeitraum eine deutlich geringere Prävalenz mit Werten zwischen 22 und 27 % zu verzeichnen. Bertram beschreibt Retinopathieprävalenzraten in einer Augenarztpraxis zwischen 33 %,

59 % und 33 % (0-9/10-19/> 20 Jahre Diabetesdauer mit Insulintherapie). (29) Aktuellere Befunde aus Deutschland zeigen tendenziell niedrigere Prävalenzraten der diabetischen Retinopathie (10,6%) (32), als sie vor 10 Jahren in vergleichbaren populationsbezogenen Studien bei Diagnosestellung des Diabetes mit etwa 30 % angegeben wurden. (115) Als mögliche Ursachen hierfür wird eine bessere Diabetesversorgung in Deutschland diskutiert.

Neu trat im Beobachtungszeitraum eine milde nicht proliferative Retinopathie bei 2 T2Dm-Patienten und 10 T1Dm-Patienten auf. In diesen Fällen betrug die mittlere Diabetesdauer 381 bzw. 169 Monate (T2Dm/T1Dm). Die erkrankten Patienten hatten bei Studienbeginn Ausgangs-HbA1c-Spiegel von 7,9 % bzw. 9,3 % (T2Dm/T1Dm). Aus langfristigen Studien ist bekannt, dass sich eine Normalisierung Hyperglykämie erst nach ca. 5 bis 6 Jahren in rückläufigen Retinopathiebefunden niederschlägt, das muss bei der Bewertung der vorgestellten Ergebnisse berücksichtigt werden.

Ein Fall mit milder PRDP ohne vorherige NPDRP war zu beobachten (Eingangs-HbA1c 8,7%, BMI 42, RR120/80, initial Prothraphan/Humalog, Diabetesdauer 84 Monate, Lantusdauer 54 bis zum Befund). Diskrepanzen der in dieser Studie aufgezeigten Prävalenzen diabetisch bedingter Augenschäden und des Fundus hypertonicus eignen sich nur zum bedingten Vergleich mit großen epidemiologischen Studien, da hier ein vorselektiertes Patientengut einer diabetologischen Spezialeinrichtung präsentiert wurde, welches per se unter schlechter Stoffwechselführung und hohen Komorbiditäten stand.

Makulopathie

In der Ausgangskohorte betrug Makulopathieprävalenz 9,45 % und 6,20 % (T1Dm) T2Dm), entsprechend 53 Fällen (12/41; T1Dm/T2Dm). Insgesamt resultierte eine Erkrankungsquote von 6,73 % (Tabelle 45). Im Chi^2-Test waren keine signifikanten (p = 0,181) Differenzen der Makulopathiehäufigkeit zwischen den Diabetestypen erkennbar. Die Auswertung der Follow-up-Befunde erbrachte eine Makulopathieprävalenz von 18,37 % und 15,45 % (T1Dm/T2Dm) (Tabelle 81). Eine isolierte Makulopathie ohne diabetische Retinopathie boten 11 % der T2Dm-Diabetiker, 11 Patienten der T2Dm-Kohorte (Tabelle 82). Die Erkrankungshäufigkeit an einer Makulopathie im untersuchten Patientenkollektiv lag unter der in der Literatur angegebenen Prävalenz von 15 % und 25 % (T1Dm/T2Dm) Literaturangaben. (118) Unter Berücksichtigung der in der Studienkohorte vorgefundenen Stoffwechselparameter, vor allem hohe HbA1c-Werte und einer überwiegend pathologischen Blutdrucksituation, gekennzeichnet durch eine hohe Hypertoniequote und die Diagnosehäufigkeit eines Fundus hypertonicus (Tabelle 83) müssen zur Erklärung der niedrigen Makulopathieprävalenz andere Faktoren herausgefunden werden. Erklärungen für die deutlich höhere Erkrankungsquote im Follow-up, verglichen mit den Ausgangsdaten, sind möglicherweise in einer Verzerrung der Daten durch das Rückmeldeverhalten der beteiligten Ärzte zu finden.

Fundus Hypertonicus

Hypertone Blutdruckspiegel führen zu charakteristischen Veränderungen der Retinagefäße. Pathognomonisch für eine Hypertonie ist der Fundus hypertonicus. In der Ausgangskohorte boten 233 Patienten (35/198; T1Dm/T2Dm) einen Fundus hypertonicus, entsprechend einer Quote von 27,56 % und 29,95 % (T1Dm/ T2Dm) (Tabelle 46). Bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten, deren Befunde vorlagen, betrug die Erkrankungsquote 29,57 %. Im Chi^2-Test der Erkrankungshäufigkeiten zwischen den Diabetestypen ließ sich kein signifikanter Unterschied nachweisen (p = 0,588). Im Nachuntersuchungsverlauf war bei 14,29 % und 30,90 % (T1Dm/T2Dm) der erfassten Fälle ein Fundus hypertonicus zu diagnostizieren (Tabelle 83). Zwischen den Diabetestypen bestand ein signifikanter Unterschied der Erkankungshäufigkeit im Chi^2-Test (p = 0,019).

Die Prävalenz einer Hypertonie bei Typ-1-Diabetikern lag initial bei 21,74 %, nach einem Jahr bei 30,44 %, in der T2Dm-Kohorte bei 44,18 % bzw. 38,24 % (Tabelle 73). Die Hypertoniehäufigkeiten spiegelten sich andeutungsweise im Befund eines Fundus hypertonicus (Tabelle 83) wider. Die arterielle Hypertonie führt beim Diabetes mellitus zu einer signifikant erhöhten Prävalenz der diabetischen Retinopathie. (43; 206; 221) Hypertone Blutdruckwerte beeinträchtigen die Autoregulation der Retinagefäße (169) und erhöhen deren Vulnerabiliät bezüglich hyperglykämischer Stoffwechselzustände. Studiendaten belegten, dass auf diese Weise die Hypertonie als Komorbidität des Diabetes mellitus die Progression der diabetischen Retinopathie beschleunigt und mit dem Progress der proliferativen diabetischen Retinopathie assoziiert ist. (43; 115; 181; 225)

Conclusio, im Gesamtbild unterscheiden sich die beobachteten diabetischen Augenerkrankungen dennoch nicht erheblich von Daten, die in anderen Studien erhoben wurden. (191) Insbesondere lassen sich aus den vorliegenden Daten keine erhöhte Inzidenzraten einer Retinopathie (PDRP) unter einer Therapie mit Glargin ableiten. Gründe hierfür sind sicher in der kurzen Nachbeobachtungszeit nach Beginn der ITC mit Glargin und der geringen Patientenanzahl zu suchen. Dessen ungeachtet lag die Rate der proliferativen Retinopathie bei Typ-2-Diabetikern um fast 24 % niedriger als die 30%ige, die in der Untersuchung von Klein et al. (cit. In (191)) beschrieben wird. Ähnlich stellt sich der Verlauf der Erkrankungshäufigkeit der nichtproliferativen Retinopathie dar. Zwar ist der Unterschied zu Literaturangaben etwas geringer, dennoch sind auch in der Kohorte der Typ-2-Diabetiker niedrigere Erkrankungsraten zu registrieren 29,18 % (Studienkohorte) vs. 40 bis 50 % (Klein et al.).

Die Kritik, dass es unter einer Therapie mit dem Insulin Glargin zu einer Verschlechterung diabetischer Augenerkrankungen kommt, war anhand der vorliegenden Daten nicht verifizierbar. Um einen derartigen Nachweis zu führen, waren weder das Studiendesign geeignet noch die berücksichtigten Patientenzahlen ausreichend. Zur Erfassung derartig seltener Nebenwirkungen sind Pharmakovigilanzstudien (Phase IV-Studien) notwendig. Antworten könnten die Daten der Fünf-Jahres-Studie ORIGIN

(Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) einer multizentrischen multinationalen klinischen Studie mit 10.000 Patienten bringen, die auch Stellung zu mikroangiopathischen Komplikationen, so auch der diabetischen Retinopathie unter Glargin beziehen wird. (6) Bisher publizierte Daten erbrachten allenfalls einen experimentell gestützten Verdacht, dass es unter Glargin-Therapie zu Augenschäden kommen könnte, ein Kritikpunkt der von Gegnern des Analogbasalinsulins gern ins Feld geführt wird. Dessen ungeachtet sei auf die Stellungnahmen der Sächsischen Apothekerkammer (2004) und das Editorial von Meyer et al. (2005) verwiesen, die eine Progression diabetischer Retinopathie unter Lantus zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht bestätigen können. (143; 188)

VERSTORBENE

Im Untersuchungszeitraum verstarben 53 Patienten, wobei 26 Todesursachen ermittelt werden konnten. Haupttodesursachen waren Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems (zwölf Fälle) und Tumorerkrankungen (neun Fälle). Die restlichen Fälle beruhen auf septischen (zwei) und sonstigen Todesursachen (Tabelle 51). Damit stehen auch in der untersuchten Kohorte hypertonie- und diabetesbedingte Erkrankungen führend an der Spitze der Todesursachen. In Jahre 2002 betrug die bundesweite Sterblichkeit an Krankheiten des Kreislaufsystems 46,8 % und die an bösartigen Neubildungen 25 %. (202) Die geringen Fallzahlen der an bösartigen Neubildungen verstorbenen Patienten erlauben keine statistisch verifizierbaren Rückschlüsse zu potentiell mitogenen Effekten bei der Anwendung strukturmodifizierter Insuline.

DROP-OUT PATIENTEN

23 Patienten der Ausgangskohorte, d.h. etwa 9 % der Studienteilnehmer, wurden im Verlauf der Studie auf ein anderes Langzeitinsulin umgestellt. Damit erfüllten diese Patienten die Drop-out-Kriterien. Zur Klärung der Frage, ob das Ausscheiden der Drop-out-Kohorte zu Verzerrungen der Datenbasis führt, erfolgte eine Signifikanzanalyse der Ausgangswerte beider Untergruppen, in deren Resultat sich kein signifikanter Unterschied zwischen den getesteten Variablen zeigte. Insofern ist von einer repräsentativen Studienkohorte auszugehen.

RÜCKLAUF DER ÄRZTEBEFRAGUNG – COMPLIANCE NIEDERGELASSENER ÄRZTE

Im Rahmen der Studie wurden an 254 niedergelassene Ärzte Fragebögen versandt bzw. die Praxen durch den Untersucher persönlich aufgesucht (n = 10). Die Auswertung des Rücklaufes der Ärztebefragung ergab eine Rücklaufquote von 61,5 %, Tabelle 47. Damit wurde eine erfreulich hohe Antwortquote erreicht. Eine Internetrecherche zu Rückmeldungen bei Ärztebefragungen erbrachte Quoten zwischen 14% (73) und 47% (80), andere lagen um 30 % (230), 27 % (141) bzw. 23,8 % (124), die mit und ohne Erinnerungsschreiben erreicht wurden. Insofern ist die in dieser Studie erreichte Antwortquote von 61,2 % für eine Ärztebefragung im niedergelassenen Bereich als gut einzuschätzen.

Interessanterweise gab es Unterschiede zwischen Arztpraxen, die am Disease Management Programm Diabetes mellitus Typ-2 teilnahmen, und Praxen, die daran nicht angeschlossen waren. Lediglich 56,8 % der DMP-Praxen gaben ein Feedback. Im Gegensatz dazu erreichte die Rücklaufquote der Nicht-DMP-Praxen 68,2 %. Das ist insofern bemerkenswert, da aufgrund der DMP-Vereinbarung in den teilnehmenden Praxen eine vollständige Patientendokumentation vorliegen müsste. Sehr bemerkenswert war die Tatsache, dass sich 3 diabetologische Schwerpunktpraxen einer Zusammenarbeit komplett verweigert haben, trotz mehrfacher persönlicher Telefonate bzw. Vorsprachen und der Möglichkeit, die Daten vom Untersucher selbst aufnehmen zu lassen. Bedenklich erscheint auch, dass selbst juristischer Beistand bemüht wurde, um eine Datenerhebung zu verhindern, obwohl seitens der untersuchten Patienten eine Einwilligungserklärung zur Datenerhebung vorlag. Auf diese Weise verursachten 1,15 % der angeschriebenen Arztpraxen einen Datenverlust von 14,6 % der initial erfassten Patienten. Aussagen über mögliche Non-Compliance-Gründe seitens der jeweiligen Arztpraxen bleiben im Rahmen dieser Arbeit nur spekulativ, sollten daher späteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Erinnert sei in diesem Zusammenhang auch an die Tatsache, Arzneimittel und deren Wirkungen unter Alltagsbedingungen zu prüfen, eine Aufgabe niedergelassener Ärzte ist. Hierzu hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im "Bundesanzeiger" vom 4. Dezember 1998 eine Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln veröffentlicht, die auch Empfehlungen zu Anwendungsbeobachtungen enthält. (39) Anwendungsbeobachtungen (Phase IV-Studien) dienen, sofern sie systematisch gesammelt, dokumentiert und ausgewertet werden, der Nutzen-Risiko-Bewertung bekannter Arzneimittel unter Alltagsbedingungen. (152) Eine Analyse von Ergebnisse klinischer Therapiestudien und den Ergebnisse von Beobachtungsstudien zeigte kein relevantes Abweichen der Ergebnisse der Studien trotz unterschiedlichen Studiendesigns. (25) Durch die Breite der in Anwendungsbeobachtung inkludierten Patienten werden auch sehr seltene Nebenwirkungen erfassbar (Pharmakovigilanz). Diese Daten erlauben Erkenntnisse zur Sicherheit und zum Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln. Zur Erinnerung: Die klinische Prüfung eines Medikamentes zur Marktzulassung hat bis zu diesem Zeitpunkt lediglich etwa 1000 bis 1500 Menschen in Anwendungskontakt mit dem neuen Wirkstoff gebracht − wie sollen da sehr seltene Nebenwirkungen (Inzidenz > 1:10000 lt. AMG) erfasst werden?

Von Anwendungsbeobachtungen und Pharmakovigilanzstudien profitiert der Anwender (Arzt) zunächst vor allem selbst. Eröffnen diese ihm die Möglichkeit, losgelöst von – doppelverblindeten − klinischen – multizentrische etc., an hochselektierten Patientenkollektiven gewonnen Studiendaten, die jedoch nur die Efficacy (Wirksamkeit) eines Medikamentes zeigen können, ein erheblich bedeutsameres Wissen über die Effektivität (Effectiveness) seiner therapeutischen Bemühungen im Alltag zu erhalten. Gerade hier findet sich die Schnittstelle zum multimodalen Konzept der Behandlung des Diabetes mellitus. Daher ist es bedauerlich, dass sich ein erheblicher Teil (38,5) der angeschriebenen Arztpraxen einer Zusammenarbeit verweigert hat (Tabelle 47), zumal im

Praxisanschreiben explizit auf die Bedeutung der Nacherhebung zur Qualitätssicherung einer stationär eingeleiteten Therapie mit dem Insulin Glargin hingewiesen wurde (Anlage 1). Als gesichert gilt, dass eine integrierte Versorgung verbunden mit einem internen Qualitätsmanagement unter externem Audit grundsätzlich ein geeignetes Instrument zur Optimierung der Versorgung chronisch erkrankter Patienten darstellt. (26; 138)

Trotz der vorstehend erörterten Thematik fehlender Praxisrückmeldungen konnte eine erhebliche Rückmeldequote erzielt werden. Aufgrund unterschiedlicher Patientenzahlen der einzelnen Praxen, Ausnahme Diabetesambulanz der HELIOS Kliniken Schwerin (n = 51), die zwischen einem und 77 Patienten (Schwerpunktpraxis ohne Rückmeldung) lag, waren 520 Patientendatensätze entsprechend 61,2 % der Ausgangskohorte im Rücklauf auszuwerten. Somit war von einer soliden Datenbasis auszugehen. Von den 520 zurückgemeldeten Fragebögen enthielten 197 keine Daten, vgl. Tabelle 11. Gründe hierfür waren, dass keine aktuellen Daten vorhanden, die Patienten in der Praxis selbst unbekannt oder einen Praxiswechsel vollzogen haben. Vierzig Patienten konnten nicht ausgewertet werden, da postalische Rückläufer (wg. Praxisaufgabe/unbekannte Adresse) erfolgten. Im Untersuchungszeitraum verstarben 55 Patienten, deren Datensätze teilweise gemeldet und in die Auswertung einbezogen wurden.

EINGANGSBEFUNDE – DOKUMENTATION DES GESUNDHEITSZUSTANDES UND AMBULANTER DIABETIKERBETREUUNG

Während der Eingangsuntersuchung erhobene Daten zur Diabetesbehandlung können Hinweise auf die ambulante Versorgungssituation der Patienten geben.

Blutdruck

Hypertone Blutdruckwerte (> 130/80 mmHg) bot der überwiegende Teil der initial in der Studie eingeschlossenen T2Dm-Patienten. Lediglich 11,5 % der Kohortenmitglieder hatten unter einem Wert von 130/80 mmHg liegende Blutdruckwerte. Unwesentlich höher war die Quote von Patienten der T1Dm-Kohorte (19,5 %) mit normotonen Blutdruckwerten. Literaturangaben präsentierten Hypertonieprävalenzen von 24 %, geben jedoch auch Schwankungsbereiche zwischen 10 bis 40 % (T1Dm) und 70 bis 80 % (T2Dm) an. (46) Unterschiedlich sind oft die Definitionen der Grenzbereiche.

Die Zusammenschau der Blutdruckbefunde der Subkohorten T1Dm- bzw. T2Dm zeigte eine nicht ausreichende Blutdruckeinstellung gemäß der aktuellen ESC and EASD Guidelines. (187) Pathologische Blutdruckwerte (SRR > 130 mmHg, DRR > 80 mmHg (n. ESC and EASD Guidelines) beim gemittelten systolischen Blutdruck (SRR) 146,6 mmHg (Frauen) und 145,1 mmHg (Männer) und diastolischen Blutdruck um 83 mmHg (beide Geschlechter) waren in der Untergruppe der Typ-2-Diabetiker zu beobachten (Tabelle 36). In der Untergruppe der Männer der Subkohorte T1Dm präsentierten sich mit Werten von SRR = 136,3 mmHg und DRR = 80,2 mmHg ebenfalls Blutdruckwerte (Tabelle 35), die oberhalb der Zielblutdruckes von < 130/80 mmHg lagen. Lediglich die in der

Gruppe Frauen (T1Dm) ermittelten Blutdruckwerte lagen im Normbereich. Der Anteil von Patienten, die gemäß der Praxisleitlinie der DDG (2007) als Hypertoniker (RR ≥ 140/90 mmHg) einzustufen waren, lag bei 44,4 % (T1Dm) bzw. 69,4 % (T2Dm). Auffällig war ein starker Überhang hypertoner Patienten (69,4 %) in der T2Dm-Kohorte.

Im Vergleich der durchschnittlichen Blutdruckwerte der Gesamtkohorten gelang weder bei T1Dm- noch bei T2Dm-Patienten der Nachweis von, dem therapeutischen Zielbereich (ESC/EASD < 130/80 mmHg) entsprechenden, Blutdruckwerten (Tabelle 37). Im Subkohortenvergleich stellten sich jedoch hochsignifikante Unterschiede sowohl beim systolischen ($p < 0{,}001$) als auch diastolischen Blutdruck ($p = 0{,}005$) dar. Die entsprechenden Blutdruckwerte der T1Dm-Kohorte waren mit – 13,3 mmHg (systolisch) und – 4,0 mmHg (diastolisch) deutlich niedriger als in der Vergleichskohorte T2Dm.

Gründe für die um 5 % höhere Hypertonieprävalenz der untersuchten Kohorte der Typ-1-Diabetiker können nicht benannt werden. Insgesamt werfen die erhobenen Befunde zur Hypertonieprävalenz ein schlechtes Licht auf die ambulante Blutdruckeinstellung der untersuchten Patientenkohorte. Unabhängig davon zeigen jedoch auch publizierte epidemiologische Daten (aktuell die DETEC-Studie (162)), dass die ambulante Behandlung der Hypertonie generell sehr defizitär erfolgt und damit ein wesentlicher Risiko- und Progressionsfaktor diabetischer Folgeerkrankungen nicht suffizient behandelt wird.

Infolge der lückenhaften Dokumentation der antihypertensiven Pharmakotherapie war keine dezidierte Aussage zur antihypertensiven Behandlung und somit zur Auswirkung einer Medikation auf die vorstehend beschriebenen Blutdruckwerte möglich. Festzustellen war dennoch, dass bei einem Anteil von 70 % hypertoner T2Dm-Patienten lediglich 40 % eine antihypertensive Behandlung erhielten. In der T1Dm-Subkohorte wurden bei einer Hypertonieprävalenz von 44 % nur 24 % der Hypertoniker antihypertensiv behandelt (Tabelle und Tabelle 38).

HbA1c-Wert

Der Ausgang-HbA1c-Wert der Gesamtkohorte lag bei 9,02 % (T1Dm) und 8,98 % (T2Dm) ohne signifikanten Unterschied. Damit war ein deutlich höherer HbA1c-Wert als in anderen populationsbezogenen Studien aus Deutschland, wie der KORA-Studie (101) (mittlerer HbA1c-Wert 7,2 %, unter Insulintherapie 7,9 %) oder der Studie von Rothenbacher et al. (186), mittlerer HbA1c-Wert 7,1/7,2 %, zu vermerken. Aktuelle Daten des Sächsischen Betreuungsmodells (Datenbasis 275 804 Patienten aus 1914 Praxen) zeigten 2001 einen ambulant unter optimierten Bedingungen erzielten HbA1c-Wert von 6,8 ± 1,3 %. (195) Auch die CODE-2 Studie zeigte eine Punktprävalenz des HbA1c-Wertes aus 135 Praxen von 7,51 % (70 % von 809 Patienten). (132)

Anhand einer Klassifizierung der HbA1c-Werte in Anlehnung an die DDG-Praxisleitlinie sollte eine differenzierte Darstellung der individuellen Stoffwechselsituation erfolgen

(Abbildung 2). Dabei zeigte sich, dass von 829 erfassten HbA1c-Basiswerten 652 anhand der DDG-Kriterien einem HbA1c-Wert > 7,0 % ungenügend eingestellt waren, entsprechend einer Quote von 78,65 %. Die Unterschiede der Verteilung der HbA1c-Klassen waren signifikant. Geschlechtsbezogen war eine relativ homogene Verteilung der HbA1c-Klassen zu bemerken. Lediglich 18 % und 14 % der T1Dm-Patienten (Männer/Frauen) sowie 9 % bzw. 10 % der T2Dm-Kohorte (Männer/Frauen) hatten unauffällige HbA1c-Werte. Das war auch nicht verwunderlich, da diese Kohorte aus einem stationär einzustellenden Patientengut mit dekompensiertem Diabetes mellitus bestand.

Insbesondere der geschlechtsbezogene Unterschied von fast 7 % könnte jedoch als ein Indiz für die Ressentiments gegenüber einer indizierten Insulintherapie gewertet werden. Eigene Erfahrungen können belegen, dass sich Ärzte, v.a. Hausärzte, scheuen, Patienten, insbesondere Männer, auf Insulin einzustellen. In diesem Zusammenhang konnten Untersuchungen belegen, dass aus Angst vor dem Spritzen eine notwendige Insulintherapie häufig verspätet begonnen wird. (194) Diese Tatsache führt notwendigerweise zu einer insuffizienten Stoffwechseleinstellung und leistet dem Progress diabetischer Komplikationen Vorschub. An dieser Stelle scheint sich ein bedeutender Aufklärungsbedarf zur Verbesserung der ambulanten Diabetikerversorgung herauszukristallisieren.

Lipidprofil

In der Eingangsauswertung wurden die klinisch-chemischen Laborparameter zum Lipidstatus erhoben. Die Häufigkeit von Dyslipidämien lag bei 528 Fällen von Hypercholesterinämie und 254 Fällen Hypertriglyzeridämie, wobei ein Patient sowohl pathologische Chlolesterin- als auch Triglyzeridwerte präsentieren kann. Innerhalb der Diabetestypen existierten keine geschlechtspezifischen Unterschiede. Auffällig war, dass die Hypercholesterinämie im Verhältnis zur Hypertriglyzeridämie eine etwa doppelt so hohe Prävalenz aufwies. Erwartungsgemäß waren in der Kohorte der Typ-2-Diabetiker schlechtere Lipoproteinwerte festzustellen. Der Unterschied zu den Patienten mit Typ-1-Diabetes betrug etwa das 1,5- bis 2fache. Zusammenfassend hatten die Patienten der T1Dm-Subkohorte normale Triglyzerid- und HDL-Cholesterinwerte sowie pathologisch erhöhte LDL- und Gesamtcholesterinwerte. Die Lipoproteinwerte der Patienten der T2Dm-Subkohorte überschritten durchweg die NCEP/DDG-Grenzwerte und erreichten damit pathologische und risikobehaftete Bereiche. Auch konnten erhebliche Defizite bei einer suffizienten lipidsenkenden Therapie belegt werden. Während der Anteil von T2Dm-Patienten mit einen LDL-C-Wert > 2,6 mmol/l bei rund 80 % lag (Tabelle 33), erhielten nur ca. 11,5 % der Patienten ein Statin (Tabelle 34). Noch defizitärer war die medikamentöse Versorgung der Patienten mit einem Triglyzeridwert > 1,7 mmol/l.

Ein entscheidendes Kriterium zur Beurteilung des Serum-Lipidspiegels ist der LDL/HDL-Quotient. Je kleiner der Betrag dieses Quotienten ist, desto günstiger ist die Risikokonstellation erhöhter Cholesterinwerte. Der vorgegebene LDL/HDL- Quotient soll unter 2

liegen. Dieser Grenzwert wurde in der T1Dm-Subkohorte von 30,8 % (Frauen) und 21,2 % (Männer) erreicht. Im Gegensatz dazu boten nur 7,7 % (Frauen) und 9,4 % (Männer) der Patienten der T2Dm-Subkohorte einen LDL/HDL-Quotienten < 2 (Tabelle 33).

Erhöhte LDL-Cholesterinwerte und Triglyzeridwerte bei erniedrigten HDL-Cholesterinwerten führen zwangsläufig zu einer adäquaten Verteilung der Gesamtcholesterinfraktion. Konsekutiv stellte sich die Konstellation des Parameters Gesamtcholesterin mit einer vergleichbaren Verteilung pathologischer Werte dar.

Auffällig waren massive Unterschiede bei den Triglyzeridwerten zwischen den Diabetestypen. Hier fand sich eine erhebliche Anhäufung pathologischer Stadien in der Gruppe der T2Dm-Patienten mit 61,1 % (Frauen) und 52,8 % (Männer). Deutlich geringer fiel diese Quote bei den Typ1-Diabetikern aus. Die entsprechenden Verteilungen erhöhter Triglyzeridwerte lagen bei 28,8 % (Frauen) und 22,5 % (Männer). Auffällig war in beiden Diabeteskohorten das leichte Überwiegen der Frauen mit erhöhten Triglyzeridwerten.

In der Zusammenschau ergab sich ein heterogenes Bild der Ausprägung Lipoproteinfraktion zwischen den Diabetestypen. Deutlich schlechter stellten sich die Befunde der Typ-2-Diabetiker bei den Parametern Triglyzeride und HDL-Cholesterin dar. Auch beim LDL/HDL-Quotient war bei den Patienten mit Typ-2-Diabetes eine erheblich unvorteilhaftere Situation zu erkennen. Demgegenüber konnten in den pathologischen Fraktionen LDL-Cholesterin und Gesamtcholesterin vergleichbare Quoten festgehalten werden. Eindrucksvoll war der Befund, dass die weiblichen Studienteilnehmer bei den Parametern Triglyzeride, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Cholesterin gesamt jeweils ungünstigere Risikokonstellationen im Vergleich zu den Männern boten.

Auch diese Resultate bekräftigen die unzureichende Qualität der ambulanten Behandlung der Patienten mit Diabetes. Bezüglich der herausragenden Bedeutung einer aggressiven Behandlung von Dyslipidämien zur Vermeidung von Spätkomplikationen beim Diabetes mellitus sei auf die Erörterungen in den vorstehenden Abschnitten verwiesen.

DIABETISCHE SPÄTSCHÄDEN, MANIFESTATION IM AMBULANTEM UMFELD

NEPHROLOGISCHE BEFUNDE

Anhand der für die Ausgangskohorte vorliegenden nephrologischen Parameter Serum-Kreatinin und Albuminurie erfolgte eine Bestandsaufnahme der Prävalenz einer Nephropathie. Die Auswertung erfolgte anhand der DDG-Praxisleitlinie 2007. Es konnte auf diese Weise bei vergleichsweise geringem durchschnittlichen Lebensalter 35 Jahre (T1Dm-Kohorte) und 63 Jahre (T2Dm-Kohorte) und einer eher kurzen (bekannten) Diabetesdauer eine bereits beträchtlich hohe Prävalenz nephrologischer Schäden dokumentiert werden. Die Erkrankungsquote während der Eingangsuntersuchung zu diagnostizierenden Nierenschäden lag bei etwa 23 % bzw. 26 % (T1Dm/T2Dm) (Abbildung 4). T2Dm-Patienten boten somit eine Nephropathieprävalenz, die um fast 10 % höher war als die von Liebl et al. (133) in der CODEC-2-Studie beschriebene (13,6 %).

215 nephropathologische Fälle waren nach den Kriterien der DDG2007 zu klassifizieren. Von diesen Patienten hatten 60 % eine Mikroalbuminurie. Die Mikroalbuminurie ist ein signifikanter Prädiktor für beginnende Nierenschäden und kardiovaskuläre Ereignisse. Auf die Fallzahlen der Ausgangskohorte bezogen boten 11,2 % der Typ-1-Diabetiker und 15,8 % der Typ-2-Diabetiker eine Mikroalbuminurie. Vor allem im Kontext der diabetischen Nephropathie ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Hausarzt, Nephrologen und vor allem Diabetologen erforderlich. In welchem Umfang diese in der hiesigen Studienpopulation realisiert wurde, war anhand der erhobenen Daten nicht verifizierbar. Allein in der aktuellen epidemiologischen BENEFIT-Niere-Studie konnte exemplarisch aufgezeigt werden, dass 71,4 % der Patienten bis zum Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz ausschließlich in hausärztlicher Betreuung waren, nephrologisch wurden weniger als 2 % der Patienten betreut. (179)

OPHTHALMOLOGISCHE BEFUNDE

Die Erhebung opthalmologischer Befunde dokumentierte insgesamt eine niedrigere Retinopathieprävalenz, als sie in den bisher zugrunde gelegten Studien aus den 80er und 90er Jahren (EURODIAB, DCCT, UKPDS, WESDR, HOORN u.a. (4; 115; 117; 120; 137; 224; 225)) beschrieben wurde. Allerdings zeigen auch aktuelle populationsbasierte Studien aus Deutschland eine rückläufige Tendenz pathologischer Augenbefunde (Blum, Bertram, Hammes, Hesse u.a. (29; 32; 81; 95)) Diskutiert wird in diesem Zusammenhang eine verbesserte Stoffwechseleinstellung und das Greifen der in den Strukturverträgen und Praxisleitlinien definierten Behandlungskautelen des Diabetes mellitus, zeigte doch die UKPD-Studie ein Rückgang der DRP-Prävalenz um 21 % als Folge einer HbA1c-Senkung von 0,9 %.

BEWERTUNG DER AMBULANTEN STOFFWECHSELEINSTELLUNG UND MULTIMODALEN DIABETESTHERAPIE

Bewertet man Erstbefunde vor dem Hintergrund der Praxisleitlinien der DDG (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2007), so ist zu konstatieren, dass deren Empfehlungen bei der Mehrzahl der Diabetiker der untersuchten Studienkohorte ungenügend realisiert wurden. Bei dieser Bewertung war allerdings zu berücksichtigen, dass in die vorliegende Studie ein Patientengut eingeschlossen wurde, das überwiegend mit dekompensiertem Diabetes mellitus in die diabetologische Ambulanz bzw. die Abteilung für Diabetologie der HELIOS Kliniken Schwerin eingewiesen wurde. Insofern sind die schlechten Werte der Stoffwechseleinstellung teilweise entschuld- und erklärbar. Der Langzeitblutzucker-wert (HbA1c) einer überwiegenden Anzahl von Patienten zeigt dementsprechend eine schlechte, stark verbesserungswürdige Stoffwechseleinstellung an. Mit einem durchschnittlich gemessenen HbA1c-Wert von 9,02 % (T1Dm-Subkohorte) und 8,98 % (T2Dm-Subkohorte) ergab sich für die Mehrzahl der Studienteilnehmer eine als schlecht einzustufende Diabeteseinstellung gemäß der DDG-Praxisleitlinie (Tabelle 27). Nach den Kriterien der DDG-Kriterien hatten mehr 79 % der Diabetiker eine als "schlecht" (HbA1c-Wert > 7 %) zu bewertende Blutzuckereinstellung. Lediglich bei einer Minorität konnte eine zumindest als "akzeptabel" (HbA1c-Wert < 7 %) einzustufende Stoffwechselein-stellung diagnostiziert werden (Abbildung 2).

Allerdings wäre es sicher möglich gewesen, ambulant eine Verbesserung der desolaten Verhältnisse bei der Behandlung der Hypertonie und der Dyslipidämie herbeizuführen. Immerhin hatten etwa 70 % der Typ-2-Diabetiker und 44 % der Typ-1-Diabetiker eine Hypertonie (Abbildung 3). Ähnliche Zustände sind in einer Vielzahl epidemiologischer Studien publiziert. Exemplarisch zeigen Mühlhauser et al. in einer populationsbasierten Studie, dass 39 % (n = 684) der darin untersuchte Diabetikern eine arterielle Hypertonie hatten, von der 48 % nichts wussten und weitere 20 % der Patienten nicht antihyper-tensiv behandelt wurden. (150) In der vorliegenden Kohorte waren immerhin 24 % (T1Dm) und 40 % (T1Dm) antihypertensiv behandelt wurden (Tabelle 38). Dennoch präsentierten 69,4 % der T2Dm-Patienten und 50,8 % der T1Dm-Patienten eine Hyper-tonie, RR-Werte >140/90 mmHg (Abbildung 3).

Ähnlich unbefriedigend war die Situation der Patienten unserer Ausgangskohorte bei der Behandlung der Dyslipidämie. Immerhin wurden in der Ausgangskohorte Quoten der Hypercholesterinämie mit 80,8/75,0 % (T1Dm-Frauen/T1Dm-Männer) und 82,6/76,5 % (T2Dm-Frauen/T2Dm-Männer) und der Hypertriglyzeridämie mit 22,5/28,8 % (T1Dm-Frauen/T1Dm-Männer) bzw. 61,1/52,8 %; (T2Dm-Frauen/T2Dm-Männer) diagnostiziert (Tabelle 33), die eine deutliche Sprache sprechen.

Es ist erstaunlich, dass trotz evidenter Studienergebnisse die schlechte Blutdruck- und Stoffwechseleinstellung sowie Dyslipidämie als Hauptursachen für das hohe koronare Risiko der Diabetiker brandmarken, nach wie vor die Qualität der Diabetikerbehandung derartig insuffizient ist. Konsequenterweise fand diese desolate Situation ihren

Niederschlag in der Tatsache, dass bereits bei etwa ¼ der Diabetiker in der Eingangsuntersuchung eine Nephropathie als Komplikation einer schlechten Stoffwechseleinstellung und/oder eines Hypertonus diagnostiziert werden konnte. Diese Situation ist umso unverständlicher, da aktuelle Ergebnisse auch der jüngst publizierten EDIC-Studie die herausragende Bedeutung einer frühen intensiven normnahen Stoffwechsel- und Blutdruckeinstellung zur Verlangsamung der Progression der diabetischen Nephropathie unterstreichen. (233) Einen Erklärungsansatz für die schlechte Umsetzung der Leitlinienempfehlungen bieten ansatzweise Ergebnisse der DETECT-Studie (55 000 Patienten aus 3000 Praxen), die überwiegend Compliance-probleme als Hinderungsgründe einer optimalen Therapieumsetzung benennen. (162)

METHODENKRITIK

Grundlegenden Probleme und Einschränkungen, die sich bei der Erfassung der Nachuntersuchungsbefunde und der Auswertung der initial erhobenen Daten ergaben, waren in der Interpretation und Bewertung der Ergebnisse zu berücksichtigen. In die Studienpopulation wurden Patienten mit schlecht einstellbarem Diabetes mellitus einschlossen (Selektions-Bias). Daher empfiehlt sich nur eine zurückhaltende Verallgemeinerung der Studienergebnisse.

Die gravierendsten Limitationen für die statistische Auswertung ergaben sich aus unvollständigen Daten, die sowohl in den Datensätzen der Ausgangskohorte als auch in den Nachuntersuchungsprotokollen vorkamen. Da in den stratifizierten Teilanalysen jeweils Vergleiche zwischen initialem und jeweiligem Jahreswert vorgenommen wurden, kam es teilweise aufgrund fehlender Initialdaten zu Datenverlusten. Die Größenordnungen fehlender Initialdaten bewegten sich hierbei zwischen 1,9 % (Lipidwerte) und 9,4 % (Albuminwerte), üblicherweise zwischen 2 und 3 %. Ähnlich verhielt es sich mit den fehlenden Werten innerhalb einzelner Parametergruppen, beispielsweise nicht berechneter LDL-C-Werte aus Gesamt-C-, HDL-C und TG mittels Friedewald-Formel. In diesem Kontext finden sich auch die Probleme, die aus der nicht zeitgerechten Erhebung von Befunden entstanden, die zur Berechnung von gruppierten Parametern wie der Nephropathiestadien nach K/DOQUI benötigt wurden.

Wesentlich nachhaltiger wirkten sich fehlende Nachuntersuchungsbefunde aus. Das hatte zu Folge, dass die Quote der Patientendaten, die für die Ein-Jahres-Auswertung zur Verfügung stand, nur im Bereich zwischen 9 % (LDL-C T2Dm-Frauen) und 22 % (HbA1c T2Dm-Männer) der initial erfassten Patienten lag.

Eine weitere wesentliche Ursache für diese Datenverluste war in der nicht zeitnah erfolgten Befunderhebung zu suchen. Zwar wurde für die jeweiligen Jahreswerte ein Zeitfenster von ± 3 Monaten vorgegeben, dennoch mussten von insgesamt 2864 Datensätzen 1108 als intermediär (d.h. außerhalb des vorgegebenen Zeitbereichs liegend) ausgegliedert werden. So standen letztendlich 242 Ein-Jahres-Werte, 98 Zwei-Jahres-Werte, 103 Drei-Jahres-Werte und 36 Vier-Jahres-Werte zur Verfügung. Diese

Datensätze wiederum enthielten gelegentlich Mehrfachdatensätze eines Patienten, wenn dieser im genannten Zeitraum mehrfach mit einem Parameter erfasst wurde. (Eine Datenbereinigung erfolgte in diesen Fällen manuell, indem der jeweils zeitnahste Datensatz in die Auswertung einbezogen wurde.) Diese Problematik war teilweise auf die erfolgte retrospektive Datenerhebung 5 Jahre nach Studienbeginn zurückzuführen. Eine studienbegleitende Datenerfassung, in Form eines zeitnahen Follow-up‘s, hätte sicher eine wesentlich höhere Datenausbeute erbracht.

Nicht unerhebliche Datenverluste entstanden durch Praxisaufgaben/-übergaben (ca. 14 % der initial erfassten Patienten) entsprechend Ausfällen 1. Art (die Resultate nicht beeinflussende Ausfälle = neutrale Ausfälle).

Eine weitere, die Datenqualität beeinflussende Unsicherheit ist in der Nichtteilnahme eines erheblichen Anteils der angeschriebenen Hausarztpraxen an den Befundrückmeldungen zu suchen, Ausfälle 2. Art. Diese bilden dagegen als antwortverweigernde Praxen nicht neutrale Ausfälle ab, die zu einer potentiellen Response Bias führen können.

Unter Berücksichtigung der Ausfälle 1. und 2. Art ist daher von einer realistischen Stichprobengröße von

- Ausgangskohorte – Ausfälle 1. Art = bereinigte Stichprobe: (849 – 114 = 735)
- bereinigte Stichprobe – Ausfälle 2. Art = Nettostichprobe (735 – 329 = 406)

auszugehen. Dieses Kriterium sollte bei der Bewertung der Ergebnisse Berücksichtigung finden.

Eine systematische Verzerrung der Ergebnisse durch die teilnehmenden Hausärzte kann auch nicht ausgeschlossen werden, da keine Zufallsauswahl stattfand. Stattdessen war die Vorauswahl der Hausarztpraxen durch die Patientenzuweisung in die stationäre Therapie determiniert.

Rückmeldende Ärzte – engagiertere Ärzte?

FAZIT UND AUSBLICK ZUR BEDEUTUNG DER STUDIE

Diese Arbeit basiert auf einer Analyse von Datensätzen, die in einer Zusammenführung klinischer Untersuchungsbefunde und konsekutiv erhobener ambulanter Praxisbefunde erstellt wurde. Ein wesentlicher Aspekt der vorliegenden Arbeit ist in der aufgezeigten Effizienz einer langfristigen Behandlung schwer einstellbarer Diabetiker auf eine ICT mit dem Basalanalogon Glargin zu sehen. Es konnte gezeigt werden, dass auch unter ambulanten Bedingungen, internistisch/diabetologische und hausärztliche Praxen, der Benefit einer stationär begonnenen ICT erhalten bleibt und die Patienten von einer deutlich verbesserten Stoffwechseleinstellung profitieren. Die Effekte waren teilweise bis zu 4 Jahre nach Therapieumstellung zu verfolgen. Gleichzeitig wurden überwiegend positive Beobachtungen zur Behandlung von Komorbiditäten im Rahmen der multimodalen Behandlung von Diabetikern gemacht. Es zeigte sich aber auch, dass nach einjähriger ICT dennoch ein erheblicher Anteil von Diabetikern HbA1c-Werte präsentierte, die deutlich über den Vorgaben der Praxisleitlinie der DDG lagen. Auch zeigten sich noch deutliche Defizite in der Therapie der Dyslipidämie sowie der Hypertonie. Das kann als Indiz einer unzureichenden Anwendung der Therapieoptionen der Leitlinien der medizinischen Fachgesellschaften interpretiert werden. Compliance-fragen sind an dieser Stelle nur zu postulieren. Für weitere Studien zu diesem Themenbereich wäre die Erfassung zum Compliance-Verhalten der Diabetiker eine sinnvolle und notwendige Ergänzung. Insbesondere wäre Problemen des Ernährungs-verhaltens der Patienten und der Erfassung von Daten des Selbstmanagements und der Patientenzufriedenheit ein größeres Augenmerk zu schenken.

Offensichtlich wurden Missverhältnisse zwischen Pathologien und deren medikamentöser Behandlung. Anhand der Daten offenbarte sich erneut das Dilemma der modernen Diabetestherapie, die einerseits immer strengere Behandlungsziele seitens der Fachgesellschaften vorgibt und der andererseits offensichtliche Versorgungs-defizite im ambulanten Sektor gegenüberstehen. Deutliche Defizite der Kommunikation zwischen klinischem und ambulantem Sektor konnten aufgezeigt werden, welche ein gemeinsames Behandlungskonzept erschweren. Insbesondere fehlen dadurch Rückinfor-mationen zu stationär eingeleiteten Behandlungsmaßnahmen. Hier stellen sich noch deutliche Reserven dar. Ein notwendiges Qualitätsmanagement zur Qualitätssicherung der Patienten mit Diabetes mellitus wird so unnötig erschwert.

Anhand der in dieser Studie nachgewiesenen Defizite einer idealen Patientenversorgung bleibt zu wünschen, dass neue Modelle der integrierten Diabetikerversorgung, welche das Vertragsarztrechtsänderungsgesetz ermöglicht, sich zum Wohle der von Diabetes mellitus Betroffenen auswirken. Ob in Zukunft die neuen Kooperationsmöglichkeiten der Zusammenarbeit zwischen den Heilberufen unter einer Beteiligung von Krankenhaus-ärzten in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung zu einer Annäherung an die Ziele der St.-Vincent-Deklaration führen wird, bleibt nur zu wünschen.

ZUSAMMENFASSUNG

Einführung/Ziel

Eine optimale Stoffwechseleinstellung ist für Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 und Typ-2 für die Prävention und Progression diabetesbedingter Komplikationen von entscheidender Bedeutung. Der Behandlung von Hypertonie und Dyslipidämie, Faktoren die sowohl eigenständig als auch in Form von Progressionsfaktoren zu einer Verschlechterung der gesundheitlichen Situation des diabetischen Patienten führen, gilt, insbesondere beim Typ-2-Diabetes, ein weiteres Hauptaugenmerk der Therapie. Neue Therapieoptionen, zu denen auch der Einsatz moderner Insuline zählt, ermöglichen, wenn sie optimal eingesetzt werden, eine Verbesserung der Stoffwechselsituation der Patienten mit Diabetes mellitus. Das Insulin Lantus®, ein modernes Insulinderivat, findet als Basisinsulin in unterschiedlichen Regimen der Insulintherapie Anwendung. Ziel der vorliegenden Arbeit war daher, den Einfluss von Glargin auf verschiedene Stoffwechsel-parameter unter ambulanter Diabetikerbehandlung zu evaluieren.

Zu den bedeutendsten Spätkomplikationen des schlecht eingestellten Diabetes mellitus zählen Erkrankungen der Nieren und der Augen. Diese Erkrankungen bzw. deren Surrogatparameter (S-Kreatininwert, GFR) wurden ebenfalls erhoben. Von essentieller Bedeutung bei der Betreuung diabetischer Patienten ist die Zusammenarbeit von Ärzten unterschiedlicher Fachrichtungen. Häufig stellt sich diese allerdings als unzureichend dar, denn ein wichtiges Kriterium, der Informationsfluss insbesondere des Feedback, wird ärztlicherseits oft beklagt. Zu diesem Problempunkt konnte im Rahmen der vor-liegenden Arbeit ebenfalls Stellung bezogen werden.

Methode und Patienten

Das Studiendesign entspricht einer prospektiven epidemiologischen Studie mit rückverlagertem Anfangspunkt. Die untersuchte Patientenkohorte umschloss 849 Patienten, die vom Jahr 2000 bis 2005 auf das Langzeitinsulin Glargin eingestellt wurden. Ausgehend von der Erstbefundung im Rahmen der Eingangsuntersuchung sollten ausgewählte Labor- und klinische Parameter nach Ablauf eines Jahres und, sofern vorhanden, der aktuellste Befundstatus erhoben werden. Hierzu wurden entweder Erfassungsbögen postalisch an die von den Patienten als Hausärzte benannten Kollegen versandt. Ein Teil der niedergelassenen Ärzte mit hohem Patientenanteil wurde persönlich aufgesucht und die Befunde vor Ort erhoben. In einer zweiten Mailingaktion galt es ausstehende Rückmeldungen anzuregen und eine Erfassung des letzten Augenbefundes vorzunehmen.

Ergebnisse

Im Rahmen der Studie wurden 254 niedergelassene Ärzte um Befundmeldungen ersucht. Der Rücklauf der Ärztebefragung/Befunderhebung vor Ort ergab eine Rücklaufquote von 63,4 %, mit 520 Patientendatensätzen. 197 Rückmeldungen enthielten keine Befunde. 520 Fragebögen (61,3%) erhielten wir von den angeschriebenen Arztpraxen zurück, 93 Arztpraxen reagierten nicht. 248 Fragebögen waren nicht ausgefüllt, 53 Patienten waren im Untersuchungszeitraum verstorben. Auswertbar waren 242 Fragebögen (28,5 % aller primär untersuchten Patienten).

Nach einem Jahr konnten anhand von Nachuntersuchungen ambulant erhobener Befunde eine Reduktion des HbA1c-Wertes belegt werden. Bei T1Dm-Patienten verringerte sich der initiale HbA1c-Wert von 7,93 ± 2,069 % um 1,3 % auf 6,59 ± 1,003 % ($p = 0,002$), bei T2Dm-Patienten um 0,83 % von 8,26 ± 1,803 % auf 7,43 ± 1,614 ($p < 0,001$). Im Mittel nahm im Vierjahreszeitraum der HbA1c-Wert jährlich um 0,65 % (T1Dm-Frauen) und 0,48 % (T1Dm-Männer) sowie von 0,41 % (T2Dm-Frauen) und 0,76 % (T2Dm-Männer) ab. Ein Typ 1-Diabetiker hatte eine schwere Hypoglykämie.

Veränderungen der Parameter der Dyslipidämie spiegelten sich in folgenden Befunden wider. Die Abnahme des LDL-C-Spiegels bei T1Dm-Patienten mit – 0,27 mmol/l führt zu einem Ein-Jahres-Wert von 3,2 ± 1,028 mmol/l (n.s.). T2Dm-Patienten profitierten von einer Absenkung um – 0,67 mmol/l auf 2,93 ± 1,227 ($p < 0,001$). Ein Anstieg des HDL-C-Spiegels der T2Dm-Kohorte von 0,98 ± 0,298 auf 1,16 ± 0,277 ($p < 0,001$) war zu beobachten. In der T1Dm-Kohorte stieg der HDL-C-Spiegel um 0,18 mmol/l auf 1,61 ± 0,359 mmol/l ($p = 0,063$). Das induzierte eine Erhöhung des LDL/HDL-Quotienten < 2 bei Typ 1-Patienten von 25, 0 % auf 50,0 %, bei Typ 2-Diabetikern von 8,6 % auf 28,9 %. Die Gesamtcholesterinwerte sanken von 5,65 ± 1,280 mmol/l auf 5,3 ± 1,202 mmol/l ($p < 0,001$) in der T2Dm-Kohorte bzw. 5,41 ± 1,017 mmol/l auf 5,32 ± 1,110 mmol/l ($p = 0,754$) in der T1Dm-Kohorte.

Veränderungen der Triglyzeridwerte ergaben ein heterogenes Bild. Die registrierten Werte der T1Dm-Kohorte sanken von 1,32 ± 1,14 mmol/l auf 1,26 ± 0,834 mmol/l ($p = 0,439$) und stiegen in der T2Dm-Kohorte von 2,47 ± 2,050 mmol/l auf 2,58 ± 1,850 mmol/l ($p = 0,223$).

Der Body-Mass-Index (BMI) stieg bei beiden Diabetestypen um jeweils 0,9 kg/m^2 an. Damit verbunden war eine Erhöhung des Körpergewichtes der T1Dm-Patienten um 2,98 kg (95% KI: 0,220; 5,752; $p = 0,035$). Das Körpergewicht der Patienten mit Typ 2-Diabetes stieg um 2,43 kg (95 %KI: 1,271; 3,414; $p < 0,001$). Die jährlichen Gewichtsveränderungen lagen in der T1Dm-Subkohorte bei 1,1 kg (Frauen) und 1,5 kg (Männer) und bei Typ-2-Diabetikern bei 0,6 kg (Frauen) und 2,1 Kg (Männer).

Der Blutdruck im ersten Beobachtungsjahr sank in der T1Dm-Kohorte von 128 ± 14,3/76 ± 11,1 mmHg auf 126 ± 15,3/72 ±12,6 mmHg (p = 0,584 (SRR) u. 0,070 (DRR)) und in der T2Dm-Kohorte von 150 ± 23,4/82,6 ± 12,0 mmHg auf 138 ± 19,5/76 ± 10,5 mmHg (p < 0,001). Die jährlichen Veränderungen des systolischen Blutdruckes erreichten Werte von – 2,6 mmHg (T1Dm-Frauen) und -1,7 mmHg (T1Dm-Männer) sowie -7,1 mmHg (T2Dm-Frauen) und – 6,7 mmHg (T2Dm-Männer).

Als Nierenfunktionsparameter wurden als S-Kreatinin und GFR (Kreatinin-Clearance n. MDRD) verwendet. Nach einem Jahr wurden registriert: S-Kreatininwert in der T1Dm-Kohorte Anstieg von 110,9 ± 98,87 auf 121,2 ± 142,5 µmol/l (p = 0,112) sowie in der T2Dm-Kohorte von 91,4 ± 32,49 µmol/l auf 96,6 ± 34,02 (p = 0,003). Damit assoziiert war eine Abnahme der GFR in der T1Dm-Kohorte von 82,1 ± 27,7 ml/min auf 78,2 ± 26,4 (p = 0,059) und der T2Dm-Kohorte von 77,2 ± 25,4 ml/min auf 71,0 ± 22,4 ml/min (p < 0,001). In der T2Dm-Subkohorte betrug der jährliche Abfall der GFR 4,58 ml/min (Frauen) und 3,48 ml/min (Männer). Für T1Dm-Patienten wurden jährliche GFR-Verlusten von 4,65 ml/min (Frauen) und 0,88 ml/min (Männer) bestimmt.

Eine Retinopathieverschlechterung war bei keinem Patienten zu verzeichnen, neu trat eine milde nicht proliferative Retinopathie bei 2 T2Dm-Patienten und 10 T1Dm-Patienten auf. Diese hatten eine mittlere Diabetesdauer von 381 bzw. 169 Monaten und einen Ausgangs-HbA1c-Spiegel von 7,9 bzw. 9,3 %.

Schlussfolgerung

1. Nachuntersuchungen im nicht eigenen Krankengut sind, auch mit Kraftaufwand, nur bei einer geringen Patientenklientel möglich.
2. Mit Insulin Glargin kommt es nach einer 1-jährigen Behandlung zu signifikanten HbA1c-Verbesserungen mit sehr geringer Neigung zu schweren Hypoglykämien. Bereits antidiabetisch vorbehandelte Patienten (Insulin/OAD) erzielten nach Umstellung auf Glargin eine deutliche Verbesserung der Stoffwechseleinstellung.
3. Der Effekt war auch nach 4 Jahren nachweisbar.
4. Eine Verbesserung der Dyslipidämie war zu beobachten. LDL-Cholesterinspiegel sanken unter Intervention signifikant ab. HDL-Cholesterinspiegel stiegen an, bei T2Dm-Patienten signifikant. Verschlechtert haben sich die Triglyzeridwerte. Der Anteil der Patienten mit einem LDL/HDL-Quotient < 2 verdoppelte sich in der T2Dm-Kohorte und erhöhte sich um annähernd das 1,5fache in der T1Dm-Kohorte
5. Deutlich, trotz noch bestehender Defizite, profitierten Patienten mit Typ 2-Diabetes. Typ 1-Patienten hatten erhebliche Defizite bei der LDL-Cholesterin-Normalisierung. Verbesserungen bei der Behandlung der Dyslipidämie können nicht darüber hinwegtäuschen, dass therapeutische Optionen nicht adäquat ausgeschöpft werden.
6. Teilerfolge bei der Hypertoniebehandlung waren nachweisbar. Dennoch muss die Behandlung der Hypertonie für einen erheblichen Anteil von Patienten als defizitär bezeichnet werden und bedarf erheblicher Intensivierung.

7. Auch unter Glargin trat eine moderate Gewichtszunahme auf.
8. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion war in allen Untersuchungseinheiten zu belegen, diese überschritt das physiologische Äquivalent.
9. Deutliche Verschlechterungen der Augenbefunde treten unter Glargin nicht auf. Die beobachteten Patienten mit neuen Retinaveränderungen hatten eine erhebliche Diabetesdauer und eine schlechtere Diabeteseinstellung als die übrigen Probanden.

Der Einsatz moderner Insuline und eine multimodale Behandlung der Komorbiditäten anhand praktikabler Leitlinien führten in der Studienpopulation partiell zu deutlichen Verbesserungen der individuellen Risikokonstellation diabetischer Patienten.

Deutliche Defizite der Kommunikation zwischen klinischem und ambulantem Sektor erschweren jedoch ein gemeinsames Behandlungskonzept, insbesondere fehlen Rückinformationen zu stationär eingeleiteten Behandlungsmaßnahmen. Hier stellen sich noch deutliche Reserven dar. Ein notwendiges Qualitätsmanagement zur Qualitätssicherung der Patienten mit Diabetes mellitus wird so unnötig erschwert.

Aufgezeigt werden konnte in der vorliegenden Arbeit, dass eine Stoffwechselverbesserung stationär eingestellter Patienten erfolgreich sein kann, jedoch die ambulante Therapiefortführung das entscheidende Erfolgskriterium ist. Die Bedeutung einer intensiven Patientenschulung als zentralen Punkt der Diabetestherapie konnte in aufgezeigt und diskutiert werden.

Es zeigte sich jedoch auch, dass nach einjähriger ICT ein erheblicher Anteil von Diabetikern HbA1c-Werte präsentierte, die deutlich über den Vorgaben der Praxisleitlinie der DDG lagen. Auch zeigten sich noch deutliche Defizite in der Therapie der Dyslipidämie sowie der Hypertonie. Das kann als Indiz einer unzureichenden Anwendung der Therapieoptionen der Leitlinien der medizinischen Fachgesellschaften interpretiert werden. Missverhältnisse zwischen Pathologien und deren medikamentöser Behandlung wurden offensichtlich.

Offene strukturelle Fragen zur Versorgung diabetischer Patienten im Einzugsbereich der HELIOS-Klinken bedürfen einer andauernden intensiven Diskussion aller Leistungserbringer. Anhand der in dieser Studie nachgewiesenen Defizite einer idealen Patientenversorgung bleibt zu hoffen, dass neue Modelle der integrierten Diabetikerversorgung, welche das Vertragsarztrechtsänderungsgesetz ermöglicht, sich zum Wohle der von Diabetes mellitus Betroffenen auswirken. Ob in Zukunft die neuen Kooperationsmöglichkeiten der Zusammenarbeit zwischen den Heilberufen unter einer Beteiligung von Krankenhausärzten in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung zu einer Annäherung an die Ziele der St.-Vincent-Deklaration führen wird, bleibt nur zu wünschen.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Pathogenese des Metabolischen Syndroms n. Lilly-Pharma (134) 5

Abbildung 2 Klassifizierung der Ausgangs-HbA1c-Werte der Patienten der Ausgangskohorte (incl. Drop-out-Patienten) 33

Abbildung 3 Blutdruckwerte der Ausgangskohorte klassifiziert nach Kriterien der ESC/EASD-Guidelines/DDG-Praxisleitline 42

Abbildung 4 Klassifizierung der Nephropathiestadien der Patienten der Ausgangskohorte (n = 849, incl. Dropout-Patienten); *) nicht berechenbar aufgrund fehlender Daten waren 5 % der Fälle nicht definiert = keine Nephropathie nachgewiesen 45

Abbildung 5 Augenbefunde der Patienten der Ausgangskohorte (Initialbefunde) 48

Abbildung 6 Körpergewicht - Veränderung im Ein-Jahres-Follow-up 54

Abbildung 7 Body-Mass-Index - Veränderung im Ein-Jahres-Follow-up 55

Abbildung 8 Körpergewicht – BMI-Klassen - Vergleich zwischen Erstwert T_0 und Ein-Jahres-Wert T_1 56

Abbildung 9 Absolute Körpergewichts-Veränderung per annum im Vergleich der Nachbeobachtungsjahre T_1 bis T_4 58

Abbildung 10 Korrelation von Ausgangskörpergewicht und erreichter KG-Differenz im Ein-Jahres-Panel. 60

Abbildung 11 Ternäre Darstellung von Ausgangskörpergewicht, Alter und erreichter KG-Differenz im Ein-Jahres-Panel 61

Abbildung 12 Veränderung des HbA1c-Wertes im Ein-Jahres-Follow-up 62

Abbildung 13 Veränderung des HbA1c-Wertes zwischen Erstwert T_0 und Ein-Jahres-Wert T_1 63

Abbildung 14 Veränderung der HbA1c-Klassifikation im Ein-Jahres-Follow-up 65

Abbildung 15 Absolute HbA1c-Veränderung per anno im Vergleich der Nachbeobachtungsjahre T_1 bis T_4 67

Abbildung 16 Korrelation von HbA1c-Initialwert und erreichbarer HbA1c-Senkung (absolut) nach einem Jahr 68

Abbildung 17 Veränderung Gesamtcholesterinwerte im Ein-Jahres-Follow-up 70

Abbildung 18 $Cholesterin_{GESAMT}$ Vergleich zwischen Erstwert T_0 und Ein-Jahres-Wert T_1 71

Abbildung 19 LDL-Cholesterinwerte Veränderungen im Ein-Jahres-Follow-Up 73

Abbildung 20 LDL-Cholesterin im Vergleich zwischen Erstwert T_0 und Ein-Jahres-Wert T_1 74

Abbildung 21 LDL-Cholesterin Risikoklassen/Zielwerte im Ein-Jahres-Vergleich 75

Abbildung 22 Veränderung der HDL-Cholesterinwerte im Ein-Jahres-Follow-up 77

Abbildung 23 HDL-Cholesterin Vergleich zwischen Erstwert T_0 und Ein-Jahres-Wert T_1 78

Abbildung 24 HDL-Cholesterin Risikoklassen/Zielwerte im Ein-Jahres-Vergleich 79

Abbildung 25 Veränderung der Triglyzeridwerte im Ein-Jahres-Follow-up 81

Abbildung 26 Triglyzeride Vergleich zwischen Erstwert t_0 und Ein-Jahres-Wert t_1 82

Abbildung 27 Triglyzeride – Risikoklassen Vergleich zwischen Erstwert t_0 und Ein-Jahres-Wert t_1 83

Abbildung 28 Entwicklung des LDL/HDL-Cholesterinquotienten zwischen Erstwert t_0 und Ein-Jahres-Wert t_1 86

Abbildung 29 Veränderung des systolischen Blutdruckes im Erst-Jahres-Vergleich 90

Abbildung 30 Veränderung des diastolischen Blutdruckes im Erst-Jahres-Vergleich 92

Abbildung 31 Blutdruck Vergleich zwischen Erstwert t_0 und Ein-Jahres-Wert t_1 95

Abbildung 32 Veränderung des Kreatininwertes (i.S.) im Ein-Jahres-Follow-up 96

Abbildung 33 Veränderung der Kreatinin-Clearance im Ein-Jahres-Follow-up 98

Abbildung 34 Kreatinin-Clearancewerte Vergleich zwischen Erstwert t_0 und Ein-Jahres-Wert t_1 99

Abbildung 35 Entwicklungsverlauf der diabetischen Retinopathie bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern 104

Abbildung 36: Diabetische Augenerkrankungen – Prävalenz im Follow-up bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern 106

Abbildung 37 Jährliche Veränderung der Lipoproteinfraktionen (Mittelwerte, Fehlerbalken ± 1 SD) 126

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ätiologische Klassifizierung des Diabetes mellitus nach ADA-Kriterien 1

Tabelle 2: Vergleich von Alters- und geschlechtsbezogenen Begleiterkrankungen von Patienten mit und ohne Diabetes mellitus nach Rendell et al. (215) 6

Tabelle 3: Retinopathieprävalenz in Abhängigkeit von der Therapie und der Erkankungsdauer mit Diabetes n. Bertram (29) 11

Tabelle 4: Fälle – Studienkohorte (Baseline): Diabetestyp, Geschlechts- und Altersstruktur (incl. Drop-Outs) 16

Tabelle 5: Diabetesdauer und Dauer der Insulintherapie – Ausgangskohorte (Baseline); inklusive der Drop-out-Patienten 17

Tabelle 6: Body-Mass-Index – Baseline nach Diabetestyp und Geschlecht (incl. Drop-outs) 17

Tabelle 7: Laborparameter 19

Tabelle 8: Klinische Parameter 20

Tabelle 9: Blutdruck: Therapie-Zielbereiche (n. DDG Praxisleitlinie Hypertonie beim Diabetes mellitus 2006, (52)) 21

Tabelle 10: HbA1c-Werte und Zielbereiche (n. DDG Praxisleitlinie Diabetes mellitus 2006, (52)) 21

Tabelle 11: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des Body Mass Indexes [n. WHO, 2000 (90)] 21

Tabelle 12: Lipidstoffwechsel: Zielwerte nach den Leitlinien des National Cholesterol Education Program (NCEP), 2001, und Aktualisierung aus dem Jahr 2004 sowie ESC and EASD Guidelines und DDG-Praxisleitlinie 2006 (52; 53; 187) 22

Tabelle 13: Vorschläge für Kommentierungen von Lipiden und Lipoproteinen auf Laborbefunden anhand der Richtlinien des National Cholesterol Education Program (NCEP) 2001 (53) 22

Tabelle 14: Stadieneinteilung der Nierenfunktionsstörung (nach K/DOQI) berechnet als Kreatinin-Clearance/der GFR unter Verwendung der verkürzten MDRD-Formel (131) 23

Tabelle 15: Nephropathiestadien WHO/DDG 2000/2002 (52) 23

Tabelle 16: Stadium und klinisches Bild diabetischer Augenerkrankungen [mod. n. DDG-Praxisleitlinie Diabetische Retinopathie und Makulopathie 2006, (52)] 24

Tabelle 17: Korrelationskoeffizienten 26

Tabelle 18: Ausgangsköpergewicht (Baseline) der T1DM-Subkohorte (inklusive der Drop-out-Patienten) 29

Tabelle 19: Klassifizierung des Köpergewichts der T1DM-Patienten (Baseline) nach WHO-Kriterien (inklusive Drop-out-Patienten) 29

Tabelle 20: Ausgangsköpergewicht (Baseline) der T2DM-Subkohorte (inklusive Drop-out-Patienten) 30

Tabelle 21: Klassifizierung des Köpergewichts der T2DM-Patienten (Baseline) nach WHO-Kriterien (inklusive Drop-out-Patienten) 30

Tabelle 22: Ausgangsköpergewicht und BMI (Baseline) im Vergleich der Diabetestypen (inklusive der Drop-out-Patienten) 31

Tabelle 23: Ausgangs-HbA1c-Werte (Baseline) der T1Dm-Subkohorte (inklusive der Drop-out-Patienten)..... 31

Tabelle 24: Klassifizierung $HbA1_c$-Wertes der T1Dm-Patienten (Baseline) nach DDG-Kriterien (inklusive Drop-out-Patienten). 31

Tabelle 25: Ausgangs-HbA1c-Werte (Baseline) der T2Dm-Subkohorte (inklusive Drop-out-Patienten)..... 32

Tabelle 26: Klassifizierung HbA1c-Wertes der T2Dm-Patienten (Baseline) nach DDG-Kriterien (inklusive Drop-out-Patienten). 32

Tabelle 27: Ausgangs-HbA1c-Werte (Baseline) im Vergleich der Diabetestypen (inklusive Drop-out-Patienten) 33

Tabelle 28: Insulin-Medikation der Ausgangskohorte Eingangswerte (inklusive Drop-out-Patienten) 34

Tabelle 29: Arzneimittelanamnese - Antidiabetika nach klinischer Einstellung (Baseline) 35

Tabelle 30: Serumlipid-werte (Baseline) der T1Dm-Subkohorte (inklusive Drop-out-Patienten) 36

Tabelle 31: Serumlipid-Werte (Baseline) der T2Dm-Subkohorte (inklusive Drop-out-Patienten)..... 36

Tabelle 32: Serumlipid-Werte der Ausgangskohorte (Baseline) im Vergleich der Diabetestypen (inklusive Drop-out-Patienten) 37

Tabelle 33: Dyslipidämieklassen der Ausgangskohorte (inclusive der drop-out-Patienten) n. NCEP und ESC and EASD Guidelines 2007 (187)..... 38

Tabelle 34: Antilipämische Medikation der Ausgangskohorte (inklusive Drop-out-Patienten) 39

Tabelle 35: Ausgangsblutdruckwerte (Baseline) der T1Dm-Ausgangskohorte (inklusive Drop-out-Patienten)..... 40

Tabelle 36: Ausgangsblutdruckwerte (Baseline) der T2Dm-Ausgangskohorte (inklusive Drop-out-Patienten)..... 40

Tabelle 37: Blutdruckwerte der Ausgangskohorte (Baseline) im Vergleich der Diabetestypen (inklusive Drop-out-Patienten) 41

Tabelle 38: Blutdruckwerte der Ausgangskohorte (Baseline), Risikostratifizierung im Vergleich der Diabetestypen (inklusive Drop-out-Patienten (n. DDG Praxisleitlinie 2006) 41

Tabelle 39: Blutdruckmedikation der Ausgangskohorte (inklusive Drop-out-Patienten)..... 43

Tabelle 40: Nierenfunktionsparameter der T1Dm-Ausgangskohorte (Baseline), inklusive Drop-out-Patienten..... 43

Tabelle 41: Nierenfunktionsparameter der T2Dm-Ausgangskohorte (Baseline), inklusive Drop-out-Patienten..... 44

Tabelle 42: Nierenfunktionsparameter der Ausgangskohorte (Baseline) im Vergleich der Diabetestypen (inklusive Drop-out-Patienten) 44

Tabelle 43: Diabetesdauer und HbA1c-Werte von Patienten ohne bekannten pathologischen Augenbefund 46

Tabelle 44: Prävalenz der nichtproliferativen Retinopathie in der Ausgangskohorte 46

TABELLE 45: PRÄVALENZ DER PROLIFERATIVEN RETINOPATHIE IN DER AUSGANGSKOHORTE 47

TABELLE 46: : PRÄVALENZ DER MAKULOPATHIE IN DER AUSGANGSKOHORTE 47

TABELLE 47: PRÄVALENZ DES FUNDUS HYPERTONICUS IN DER AUSGANGSKOHORTE 48

TABELLE 48: RÜCKLAUF DER FRAGEBÖGEN UND FALLZAHLEN 49

TABELLE 49: GRÜNDE FÜR FEHLENDE DATEN BZW. AUSSCHEIDUNGSGRÜNDE DER PATIENTEN LAUT RÜCKMELDUNG (N_{GESAMT} = 849) 50

TABELLE 50: ERFASSUNGSDICHTE VON PARAMETERN DES EIN-JAHRES-WERTES (INCL. DROP-OUTS) 50

TABELLE 51: DROP-OUT-PATIENTEN 51

TABELLE 52: VERSTORBENE PATIENTEN 53

TABELLE 53: BMI-KLASSEN IN EIN-JAHRES-FOLLOW-UP (BMI IN KG/M^2) 55

TABELLE 54: KÖRPERGEWICHT – ENTWICKLUNG IM FOLLOW-UP, SUBKOHORTENANALYSE STRATIFIZIERT NACH JAHRESWERTEN 57

TABELLE 55: BODY-MASS-INDEX-ENTWICKLUNG IM FOLLOW-UP, SUBKOHORTENANALYSE STRATIFIZIERT NACH JAHRESWERTEN 59

TABELLE 56: KORRELATION (R) UND BETA-KOEFFIZIENTEN (STANDARDISIERTE KORRELATIONSKOEFFIZIENTEN) DER PARAMETER AUSGANGSGEWICHT, ALTER UND KG-DIFFERENZ IM EIN-JAHRES-PANEL 61

TABELLE 57: KLASSIFIZIERUNG DER HBA1C-WERTE IM EIN-JAHRES-FOLLOW-UP (NACH DDG-KRITERIEN) UND DARSTELLUNG DER ERZIELTEN UNTERSCHIEDE ZUR BASELINE 64

TABELLE 58: VERÄNDERUNGEN VON HBA1C-RISIKOKLASSEN IM EIN-JAHRES-FOLLOW-UP 65

TABELLE 59: ENTWICKLUNG DES HBA1C-WERTES DER FOLLOW-UP-KOHORTE, SUBKOHORTENANALYSE STRATIFIZIERT NACH JAHRESWERTEN 66

TABELLE 60: AKTUELLE ARZNEIMITTELANAMNESE - ANTIDIABETIKA 69

TABELLE 61: ENTWICKLUNG DES GESAMTCHOLESTERINS (I.S.) DER FOLLOW-UP-KOHORTE, SUBKOHORTENANALYSE STRATIFIZIERT NACH JAHRESWERTEN 72

TABELLE 62: VERÄNDERUNGEN LDL-CHOLESTERIN-RISIKOKLASSEN IM EIN-JAHRES-FOLLOW-UP 75

TABELLE 63: LDL-CHOLESTERIN (I.S.) ENTWICKLUNG IM FOLLOW-UP, SUBKOHORTENANALYSE STRATIFIZIERT NACH JAHRESWERTEN 76

TABELLE 64: VERÄNDERUNGEN HDL-CHOLESTERIN-RISIKOKLASSEN IM EIN-JAHRES-FOLLOW-UP 79

TABELLE 65: HDL-CHOLESTERIN (I.S.) ENTWICKLUNG IM FOLLOW-UP, SUBKOHORTENANALYSE STRATIFIZIERT NACH JAHRESWERTEN 80

TABELLE 66: VERÄNDERUNGEN TRIGLYZERID-RISIKOKLASSEN IM EIN-JAHRES-FOLLOW-UP 83

TABELLE 67: TRIGLYZERIDE (TG) (I.S.)- ENTWICKLUNG IM FOLLOW-UP, SUBKOHORTENANALYSE STRATIFIZIERT NACH JAHRESWERTEN 84

TABELLE 68: LDL/HDL-QUOTIENTEN IM EIN-JAHRES-FOLLOW-UP, ANTEIL IN (%) 85

Tabelle 69:Dyslipidämie- LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin - Risikoklassifizierung Baseline vs. Ein-Jahres-Wert 87

Tabelle 70: Dyslipidämie- Triglyzeride und Cholesterin gesamt - Risikoklassifizierung Baseline vs. Ein-Jahres-Wert . 88

Tabelle 71: aktuelle Antilipämische Therapie 89

Tabelle 72: Systolischer Blutdruck (SRR) – Entwicklung im Follow-up, Subkohortenanalyse stratifiziert nach Jahreswerten 91

Tabelle 73: Diastolischer Blutdruck (DRR) – Entwicklung im Follow-up, Subkohortenanalyse stratifiziert nach Jahreswerten 93

Tabelle 74: Veränderungen von Blutdruck-Risikoklassen im Ein-Jahres-Follow-up 94

Tabelle 75: Kreatinin (i.S.) – Entwicklung im Follow-up, Subkohortenanalyse stratifiziert nach Jahreswerten 97

Tabelle 76: Veränderungen von Kreatinin-Clearance-Risikoklassen im Ein-Jahres-Follow-up 99

Tabelle 77: Kreatinin-Clearance – Entwicklung im Follow-up, Subkohortenanalyse stratifiziert nach Jahreswerten 100

Tabelle 78: Rücklauf Augenbefunde 102

Tabelle 79: Komorbiditäten diabetischer Augenerkrankungen der Ausgangswerte der Patienten die im Follow-up erfasst wurden 102

Tabelle 80 Nichtproliferative Retinopathie (NPDRP), Prävalenz im Follow-up (ohne Drop-outs) 103

Tabelle 81 Proliferative Retinopathie (PDRP), Prävalenz im Follow-up (ohne Drop-outs) 104

Tabelle 82 Makulopathie, Prävalenz im Follow-up (ohne Drop-outs) 105

Tabelle 83 Makulopathie, Prävalenz im Follow-up mit begleitender Retinopathiemanifestation (ohne Drop-outs) 105

Tabelle 84: Fundus hypertonicus (Angaben exclusive Drop-out-Patienten) 107

Tabelle 85: Korrelationsanalyse der Ausgangs- und Ein-Jahres-Werte von HbA1c und Body-Mass-Index 193

Tabelle 86: Korrelationsanalyse der Ausgangs- und Ein-Jahres-Werte von Blutdruck und Body-Mass-Index 193

Tabelle 87: Korrelationsanalyse der Ausgangs- und Ein-Jahres-Werte von Serumlipiden und Body-Mass-Index 194

Tabelle 88: Korrelationsanalyse der Ausgangswerte von HbA1c, systolischem Blutdruck und Kreatinin 196

Tabelle 89: Korrelationsanalyse der Variablen S-Kreatinin, Diabetesdauer und Dauer der Insulinisierung 197

Tabelle 90: Korrelationsanalyse der Ein-Jahres-Werte von HbA1c, systolischem Blutdruck und Kreatinin 198

Tabelle 91: Medikamentenanamnese – initiale Insuline der T1DM-Ausgangskohorte 199

Tabelle 92: Medikamentenanamnese –initiale Insuline der T2DM-Ausgangskohorte 200

Tabelle 93: Orale Antidiabetika der Ausgangskohorte (T2DM) 202

TABELLE 94: AKTUELLE ARZNEIMITTELANAMNESE INSULINE UND ORALE ANTIDIABETIKA 204

TABELLE 95: PROLIFERATIVE DIABETISCHE RETINOPATHIE – PRÄVALENZ UND INZIDENZ [NACH DDG-AKTUALISIERUNG, 2007]..... 206

TABELLE 96: MAKULOPATHIE NICHT DIABETISCH 207

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DRR	Diastolischer Blutdruck
DRP	Diabetische Retinopathie
F	Femal (e) – Frau
Gesamt-C	Gesamt-Cholesterin
HDL-C	HDL-Cholesterin
KG	Köpergewicht
LDL-C	LDL-Cholesterin
M	Man (e) – Mann
n.s.	nicht signifikant
NPDRP	Nichtproliferative Diabetische Retinopathie
PDRP	Proliferative Diabetische Retinopathie
SD	Standartabweichung
S-Kreatinin	Serum-Kreatinin
SRR	Systolischer Blutdruck
TG	Triglyzeride
T1Dm	Diabetes mellitus Typ-1
T2Dm	Diabetes mellitus Typ-2

Literaturverzeichnis

Literaturverzeichnis

[1] (1995): United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years, *BMJ* **310(6972)**: 83-88.

[2] (1998): Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, *Lancet* **352(9131)**: 854-865.

[3] (1999): Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort, *Diabetes Care.* **22(1)**: 99-111.

[4] (2000): Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group, *N.Engl.J.Med* **342(6)**: 381-389.

[5] (2001): Influence of intensive diabetes treatment on body weight and composition of adults with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial, *Diabetes Care* **24(10)**: 1711-1721.

[6] (2004): ORIGIN, *Quelle: Aventis Pharma Deutschland GmbH* .

[7] (2006): DIABETES 2006: Deutscher Gesundheitsbericht - DIE BESTANDSAUFNAHME., Deutsche Diabetes-Union (DDU). Mainz, Kirchheim + Co GmbH.

[8] Abbott RD, Wilson PW, Kannel WB, Castelli WP. (1988): High density lipoprotein cholesterol, total cholesterol screening, and myocardial infarction. The Framingham Study, *Arteriosclerosis* **8(3)**: 207-211.

[9] Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. (2003): Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64), *Kidney Int.* **63(1)**: 225-232.

[10] Adler AI, Turner RC. (1999): The diabetes prevention program, *Diabetes Care* **22(4)**: 543-545.

[11] Alberti Sir G. (2001): DAWN, Diabetes - Ansichten, Wünsche und Nöte. Novo NordiskPharma.

[12] Alberti KG, Zimmet PZ. (1998): 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)**: 539-553.

[13] American Diabetes Association. (2006): Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care* **29(1)**: 43-48.

[14] American Diabetes Association. (2006): Standards of Medical Care in Diabetes-2006, *Diabetes Care* **29(1)**: 4-42.

[15] Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T. (1983): Diabetic nephropathy in Type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study, *Diabetologia* **25(6)**: 496-501.

[16] Araki S, Haneda M, Sugimoto T, Isono M, Isshiki K, Kashiwagi A, Koya D. (2005): Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes, *Diabetes* **54(10)**: 2983-2987.

[17] Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. (2003): Treatment of Hypertension in Adults With Diabetes, *Diabetes Care* **25** 134-147.

[18] Arnheim K. (2006): Evidenzbasierte Therapie mit Insulin glargin, *Der Internist* **47(9)**.

[19] Arpaci E, Gedik S, Salman S, Ozer E, Koyunoglu N, Dinccag N, Karsidag K, Satman I. (2006): Is There a Need Better for Basal Insulin?, *Diabetes* 54(Suppl 1) Abs: 2067-PO.

[20] Ashwell SG, Gebbie J, Home PD. (2006): Optimal timing of injection of once-daily insulin glargine in people with Type 1 diabetes using insulin lispro at meal-times, *Diabet.Med.* **23(1)**: 46-52.

[21] Ashwell SG, Home PD. (2001): Insulin glargine: the first clinically useful extended-action insulin analogue, *Expert.Opin.Pharmacother.* **2(11)**: 1891-1902.

[22] Assmann G, Cullen P, Schulte H. (1998): The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years, *Eur.Heart J.* **19 Suppl A** A2-11.

[23] Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. (1998): Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor, *Am.J.Cardiol.* **81(4A)**: 7B-12B.

[24] Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. (2005): Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins, *Lancet* **366(9493)**: 1267-1278.

[25] Benson K, Hartz AJ. (2000): A comparison of observational studies and randomized, controlled trials, *N.Engl.J.Med* **342(25)**: 1878-1886.

[26] Bergmann A, Krappweis J, Rothe U, Rentsch A, Rajanowa W, Kunath H, Schulze J. (2000): Die ambulante Versorgung des Typ-2-Diabetes mellitus in Sachsen: Diabetiker einer Versicherten-Stichprobe im Vergleich zu Diabetikern in einem integrierten Versorgungssetting., *Diabetes und Stoffwechsel* 9 257-266.

[27] Berthold HK, Gouni-Berthold I, Bestehorn K, Böhm M, Krone W. (2007): Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Typ-2-Diabetikern in Deutschland - ein Versorgungsparadox, *Dtsch Arztebl* 104(13): 861-867.

[28] Bertram B. (1999): Zusammenarbeit von Hausarzt und Augenarzt in der Diabetikerbetreuung: Kommunikation unerläßlich, *Dt.Ärztebl* 96(A): 3043-3047.

[29] Bertram B. (2006): Prävalenz von Patienten mit Diabetes mellitus ohne und mit Retinopathie in einer Augenarztpraxis., *Der Ophthalmologe* 94(6): 401-404.

[30] Bierwirth AR, Pels K, Prien M, Keil U, Bernarding J, Schultheiss HP, Lippmann-Grob B, Kropf S, Brosz M, Hallauer J, Gerressen W, Geller JC. (2006): Zielwerterreichung bei Diabetes mellitus - Anspruch und Realität. Die CoRiMa-Studie - Versorgungsdaten aus der ärztlichen Routinedokumentation, 41. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, *Diabetologie und Stoffwechsel* **1**.

[31] Bloomgarden ZT. (2001): Diabetes and Hypertension, *Diabetes Care* **24(9)**: 1679-1684.

[32] Blum M, Kloos C, Muller N, Mandecka A, Berner R, Bertram B, Muller UA. (2007): Prävalenz der diabetischen Retinopathie, Studie bei Versicherten der Deutschen Betriebskrankenkasse 2002–2004, *Ophthalmologe* **104(6)**: 499-4.

[33] Borggreve SE, De VR, Dullaart RP. (2003): Alterations in high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: role of lipolytic enzymes, lecithin:cholesterol acyltransferase and lipid transfer proteins, *Eur.J.Clin.Invest* **33(12)**: 1051-1069.

[34] Bortz J, Lienert GA. (2003): Kurzgefaßte Statistik für die Klinische Forschung, 2., aktualis. u. neu bearb. A. Berlin, Springer-Verlag GmbH.

[35] Brenner BM. (2003): AMGEN International Prize: the history and future of renoprotection, *Kidney Int.* **64(4)**: 1163-1168.

[36] Brown SA. (1992): Meta-analysis of diabetes patient education research: variations in intervention effects across studies, *Res.Nurs.Health* **15(6)**: 409-419.

[37] Brückel J. (2001): Besonderheiten der Therapie des älteren Diabetikers unter Berücksichtigung der allgemein internistischen Situation., Böhm BO, Palitsch KD, Rosak C, and Spinas GA. Klinische Diabetologie, 154-168. Berlin, Springer Verlag.

[38] Brux-Lischke V. (2003): Der Einfluss des Diagnosealters und weiterer Risikofaktoren auf die Entwicklung der diabetischen Retinopathie beim Typ 1 und 2 Diabetes. Greifswald, Klinik für Diabetes und Stoffwechselkrankheiten des Klinikum Karlsburg, Herz- und Diabeteszentrum Mecklenburg Vorpommern.

[39] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. (1998): Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln; Empfehlungen zur Planung und Durchführung von Anwendungsbeobachtungen, **50**. Bundesanzeiger.

[40] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. (2004): Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes, *N.Engl.J.Med.* **350(15)**: 1495-1504.

[41] Canoy D, Boekholdt SM, Wareham N, Luben R, Welch A, Bingham S, Buchan I, Day N, Khaw KT. (2007): Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition in Norfolk cohort: a population-based prospective study, *Circulation* **116(25)**: 2933-2943.

[42] Chalmers J, MacMahon S, Mancia G, Whitworth J, Beilin L, Hansson L, Neal B, Rodgers A, Ni MC, Clark T. (1999): 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. Guidelines sub-committee of the World Health Organization, *Clin.Exp.Hypertens.* **21(5-6)**: 1009-1060.

[43] Cignarelli M, De Cicco ML, Damato A, Paternostro A, Pagliarini S, Santoro S, Cardia L, De PG, Giorgino R. (1992): High systolic blood pressure increases prevalence and severity of retinopathy in NIDDM patients, *Diabetes Care* **15(8)**: 1002-1008.

[44] Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. (2003): Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies, *Diabetes Care* **26(9)**: 2653-2664.

[45] Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. (2004): Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin

Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial, *Lancet* **364(9435)**: 685-696.

[46] Collado-Mesa F, Colhoun HM, Stevens LK, Boavida J, Ferriss JB, Karamanos B, Kempler P, Michel G, Roglic G, Fuller JH. (1999): Prevalence and management of hypertension in type 1 diabetes mellitus in Europe: the EURODIAB IDDM Complications Study, *Diabet.Med.* **16(1)**: 41-48.

[47] Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. (2004): Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions, *Lancet* **363(9411)**: 757-767.

[48] Comi RJ. (2005): Treatment of type 2 diabetes mellitus: a weighty enigma, *Ann.Intern.Med.* **143(8)**: 609-610.

[49] Cooper ME. (1998): Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy, *Lancet* **352(9123)**: 213-219.

[50] Davies M, Storms F, Shutler S, Bianchi-Biscay M, Gomis R. (2005): Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine, *Diabetes Care* **28(6)**: 1282-1288.

[51] Despres JP, Lemieux I, Prud'homme D. (2001): Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients, *BMJ* **322(7288)**: 716-720.

[52] Deutsche Diabetes-Gesellschaft. (2006): Diabetologie und Stoffwechsel, Praxis-Leitlinien, *Diabetologie* **1(Suppl 2)**: 173-250. Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG.

[53] Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V. (2006): Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen in der Ärztlichen Praxis, *http://www.lipid-liga.de/pdf/lldiagn.pdf* .

[54] Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes e.V. (2003): Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie. H, Deutsche Hochdruckliga - Deutsche Hypertonie Gesellschaft.

[55] DGFF Lipid-Liga e.V. (2005): Vereinheitlichung von Referenzwerten für das Lipidprofil auf Laborberichten.

[56] Dörner K. (2003): Klinische Chemie und Hämatologie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.

[57] Evans JM, Wang J, Morris AD. (2002): Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies, *BMJ* **324(7343)**: 939-942.

[58] Fagot-Campagna A, Balkau B, Simon D, Ducimetiere P, Eschwege E. (1997): Is insulin an independent risk factor for hypertension? The Paris Prospective Study, *Int.J Epidemiol.* **26(3)**: 542-550.

[59] Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Jensen T, Lauritzen T, Deckert T. (1991): Effect of improved metabolic control on loss of kidney function in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients: an update of the Steno studies, *Diabetologia* **34(3)**: 164-170.

[60] Ferrannini E. (1998): Insulin resistance versus insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes mellitus: problems and prospects, *Endocr.Rev.* **19(4)**: 477-490.

[61] Ferrara A, Mangione CM, Kim C, Marrero DG, Curb D, Stevens M, Selby JV, for the Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) Study Group. (2008): Sex Disparities in Control and Treatment of Modifiable Cardiovascular Disease Risk Factors Among Patients With Diabetes: Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) Study, *Diabetes Care* **31(1)**: 69-74.

[62] Festa A, D'Agostino R, Jr., Tracy RP, Haffner SM. (2002): Elevated Levels of Acute-Phase Proteins and Plasminogen Activator Inhibitor-1 Predict the Development of Type 2 Diabetes: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study, *Diabetes* **51(4)**: 1131-1137.

[63] Fonseca V, Bell DS, Berger S, Thomson S, Mecca TE. (2004): A comparison of bedtime insulin glargine with bedtime neutral protamine hagedorn insulin in patients with type 2 diabetes: subgroup analysis of patients taking once-daily insulin in a multicenter, randomized, parallel group study, *Am.J.Med.Sci.* **328(5)**: 274-280.

[64] Fossati P, Romon-Rousseaux M. (1987): Insulin and HDL-cholesterol metabolism, *Diabete Metab* **13(3 Pt 2)**: 390-394.

[65] Freedland ES. (1998): Excessive weight gain and effects on lipids with intensive therapy of type 1 diabetes, *JAMA* **280(23)**: 1991-1992.

[66] Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU. (2003): Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial, *Ann.Intern.Med.* **138(12)**: 952-959.

[67] Fulcher GR, Gilbert RE, Yue DK. (2005): Glargine is superior to neutral protamine Hagedorn for improving glycated haemoglobin and fasting blood glucose levels during intensive insulin therapy, *Intern.Med.J.* **35(9)**: 536-542.

[68] Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. (2003): Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes, *N.Engl.J Med.* **348(5)**: 383-393.

[69] Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. (1999): Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study, *Lancet* **353(9153)**: 617-622.

[70] Garg SK, Walker AJ, Hoff HK, D'Souza AO, Gottlieb PA, Chase HP. (2004): Glycemic parameters with multiple daily injections using insulin glargine versus insulin pump, *Diabetes Technol.Ther.* **6(1)**: 9-15.

[71] Garg SK, Walker AJ, Hoff HK, D'Souza AO, Gottlieb PA, Chase HP. (2004): Glycemic parameters with multiple daily injections using insulin glargine versus insulin pump, *Diabetes Technol.Ther.* **6(1)**: 9-15.

[72] Gerich JE. (1998): The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity, *Endocr.Rev.* **19(4)**: 491-503.

[73] Gernreich FM. (1999): Akzeptanz und Anwendung der Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft zur Diagnostik und Therapie des Lungenkarzinoms., *Magisterarbeit* . Medizinische Hochschule Hannover.

[74] Giani G, Janka HU, Hauner H, Standl E, Schiel R, Neu A, Rathmann W, Rosenbauer J. (2004): Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland, Schwerbaum WA and Kiess W. *Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG.* 1-12.

[75] Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. (2004): Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart

Association conference on scientific issues related to definition, *Circulation* **109(3)**: 433-438.

[76] Hader C, Beischer W, Braun A, Dreyer M, Friedl A, Fuesgen I, Gastes U, Grueneklee D, Hauner H, Koebberling J, Kolb G, von Laue N, Mueller UA, Zeyfang A. (2004): Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter., *Diabetes und Stoffwechsel* **13(2)**: 31-55.

[77] Haffner MC, Kufner MP. (2005): Insulin analogues, *N.Engl.J.Med.* **352(17)**: 1822-1824.

[78] Haffner SM. (1998): Management of dyslipidemia in adults with diabetes, *Diabetes Care* **21(1)**: 160-178.

[79] Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. (1998): 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(4)**: 229-234.

[80] Hagemeister J, Schneider CA, Barabas S, Schadt R, Wassmer G MG, Pfaff H, Höpp HW. (2001): Hypertension guidelines and their limitations - the impact of physicians' compliance as evaluated by guideline awareness., *J Hypertens* 2079-2086.

[81] Hammes HP, Bertram B, Bornfeld N, Danne T, Kroll P, Lemmen KD. (2000): Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie., Scherbaum WA and Kiess W. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG. Deutsche Diabetes-Gesellschaft.

[82] Hanefeld M, Julius U, Schmechel H, Schwanebeck H, Lindner J, Schulze J, Fischer S, Dude H, Rothe GD. (1996): Die Diabetesinterventionsstudie (DIS): Diabetesverlauf und Mortalität, eine Bilanz 11 Jahre nach Diagnosestellung., *Diabetes und Stoffwechsel* 5 39-45.

[83] Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, Ziegelasch HJ, Lindner J. (1996): Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up, *Diabetologia* **39(12)**: 1577-1583.

[84] Hanley AJG, Karter AJ, Festa A, D'Agostino R, Jr., Wagenknecht LE, Savage P, Tracy RP, Saad MF, Haffner S. (2002): Factor Analysis of Metabolic Syndrome Using Directly Measured Insulin Sensitivity: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study, *Diabetes* **51(8)**: 2642-2647.

[85] Hansson L. (1999): The Hypertension Optimal Treatment study and the importance of lowering blood pressure, *J.Hypertens.Suppl* **17(1)**: S9-13.

[86] Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. (1998): Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group, *Lancet* **351(9118)**: 1755-1762.

[87] Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knuiman MW. (1992): Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis, *Diabetes Care* Vol 15(Issue 7): 815-819. Diabetes Care.

[88] Hasslacher C, Ritz E, Wahl P, Michael C. (1989): Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus, *Nephrol.Dial.Transplant.* **4(10)**: 859-863.

[89] Hauner H. (2003): Insulin glargin – das erste lang wirkende Insulinanalogon: Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung mit 10 258 Patienten, *Dtsch Arztebl* 100(Heft 46): 3022-3027.

[90] Hauner H, Hamann A, Husemann B, Leibemeister H, Wabitsch M, Westenhöfer J, Wiegand-Gloebinski W, Wirth A. (2003): Prävention und Therapie der Adipositas. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG., Deutsche Adipositas-Gesellschaft, Deutsche Diabetes-Gesellschaft Deutsche Gesellschaft für Ernährung. *Diabetes und Stoffwechsel* 12(2).

[91] Hauner H. (2003): Insulin glargin – das erste lang wirkende Insulinanalogon: Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung mit 10 258 Patienten, *Dtsch Arztebl* 100(Heft 46): 3022-3027.

[92] Hauner H. (2006): Die viszerale Adipositas. Dreh- und Angelpunkt des metabolischen Syndroms., *Cardiovasc* 6(3): 32-34.

[93] Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG. (2005): Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial, *Ann.Intern.Med.* **143(8)**: 559-569.

[94] Henricsson M, Nystrom L, Blohme G, Ostman J, Kullberg C, Svensson M, Scholin A, Arnqvist HJ, Bjork E, Bolinder J, Eriksson JW, Sundkvist G. (2003): The incidence of retinopathy 10 years after diagnosis in young adult people with diabetes: results from the nationwide population-based Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS), *Diabetes Care* **26(2)**: 349-354.

[95] Hesse L, Grüßer M, Hoffstadt K, Jörgens V, Hartmann P, Kroll P. (2001): Populationsbezogene Erhebung zur diabetischen Retinopathie in Wolfsburg, *Der Ophthalmologe* 98(11): 1065-1068.

[96] Holle R, Pritsch M. (1995): Statistisch-methodische Aspekte der Planung und Durchführung von Studien im Bereich der Psychiatrie und Psychosomatik., Heimann H and Har. Psychische Erkrankungen im Erwachsenenalter. Forschung zur Therapie und R*ückfallprophylaxe* , 31-44. Stuttgart, Gustav Fischer Verlag.

[97] Horowitz M, Wishart JM, Jones KL, Hebbard GS. (1996): Gastric emptying in diabetes: an overview, *Diabet.Med.* **13(9 Suppl 5)**: 16-22.

[98] Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Smidt UM, Parving HH. (2001): Remission and regression in the nephropathy of type 1 diabetes when blood pressure is controlled aggressively, *Kidney Int.* **60(1)**: 277-283.

[99] Howat I., Matthews D.M., Harrower A.D.B. (2004): The effect of insulin glargine on body weight and glycaemic control, *Diabetic Med* (21(Suppl 2)): 58, Abs P86. Diabetes UK Annu Professional Meet, Birmingham (Mar 2004).

[100] Huning W, Windheuser K., Schoenau-Turowski F von, Ingenstau R., Lumma D., Seidel M., Walters K. (2003): Basal insulin supply with insulin glargine in insulin pretreated type 2 diabetes patients with an ict-regimen, *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 111(2) A2-A3, abs 6.

[101] Icks A, Rathmann W, Haastert B, Mielck A, Holle R, Lowel H, Giani G, Meisinger C. (2006): Versorgungsqualität und Ausmaß von Komplikationen an einer bevölkerungsbezogenen Stichprobe von Typ 2-Diabetespatienten
Der KORA-Survey 2000 [Quality of care and extent of complications in a population-based sample of patients with type 2 diabetes mellitus. The KORA Survey 2000], *Dtsch Med.Wochenschr.* **131(3)**: 73-78.

[102] Jacob S, Marx N. (2006): Pharmakotherapie des Diabetes mellitus Typ 2. Von der glukozentrischen Tradition zum kardiovaskulären Risikomanagement., *Der Internist* 47 434-440.

[103] Jacobs DR, Jr., Barrett-Connor E. (1982): Retest reliability of plasma cholesterol and triglyceride. The Lipid Research Clinics Prevalence Study, *Am.J.Epidemiol.* **116(6)**: 878-885.

[104] Janka HU. (1996): Einstellungs- und Behandlungskriterien bei älteren Diabetikern., *Diabetes Dialog* 2 1-4.

[105] Janka HU, Redaelli M, Gandjour A, Giani G, Hauner H, Michaelis D, Standl E. (2001): Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland., Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG. Bochum, Deutsche Diabetes Gesellschaft.

[106] Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. (1998): Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study, *Circulation* **97(11)**: 1029-1036.

[107] Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. (2003): High triglycerides/low high-density lipoprotein cholesterol, ischemic electrocardiogram changes, and risk of ischemic heart disease, *Am.Heart J.* **145(1)**: 103-108.

[108] Kannel WB, Dawber TR, McGee DL. (1980): Perspectives on systolic hypertension. The Framingham study, *Circulation* **61(6)**: 1179-1182.

[109] Kaplan NM. (1989): The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension, *Arch.Intern.Med* **149(7)**: 1514-1520.

[110] Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. (2008): Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis, *Lancet* **371(9607)**: 117-125.

[111] Kerner W, Fuchs CRM, Böhm BO, Köbberling J, Scherbaum WA, Tillil H. (2001): Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus, Deutsche Diabetes Gesellschaft. Evidenz-basierte Diabetes Leitlinien DDG. Bochum.

[112] Kerr D, Cavan D. (1999): Treating obese patients with poorly controlled diabetes: confessions of an insulin therapist, *Diabetes Metab Res.Rev.* **15(3)**: 219-225.

[113] Klein R, Klein BE, Lee KE, Moss SE, Cruickshanks KJ. (1996): Prevalence of self-reported erectile dysfunction in people with long-term IDDM, *Diabetes Care* **19(2)**: 135-141.

[114] Klein R, Klein BE, Moss SE. (1996): Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus, *Ann.Intern.Med* **124(1 Pt 2)**: 90-96.

[115] Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. (1998): The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes, *Ophthalmology* **105(10)**: 1801-1815.

[116] Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. (1984): The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years, *Arch Ophthalmol* **102(4)**: 520-526.

[117] Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. (1984): The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years, *Arch Ophthalmol* **102(4)**: 527-532.

[118] Klein R, Moss SE, Klein BE, Davis MD, DeMets DL. (1989): The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XI. The incidence of macular edema, *Ophthalmology* **96(10)**: 1501-1510.

[119] Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K, Clark NG. (2004): Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition, *Diabetes Care* **27(8)**: 2067-2073.

[120] Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, Manley SE, Holman RR, Matthews DR, Turner RC. (1998): United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30: diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors, *Arch Ophthalmol* **116(3)**: 297-303.

[121] Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M, Ebeling P, Muggeo M, Stephenson J, Idzior-Walus B. (1996): Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group, *Diabetes Care* **19(7)**: 689-697.

[122] Krauss RM. (1998): Atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins, *Am.J.Cardiol.* **81(4A)**: 13B-17B.

[123] Kudlacek S, Schernthaner G. (1992): The effect of insulin treatment on HbA1c, body weight and lipids in type 2 diabetic patients with secondary-failure to sulfonylureas. A five year follow-up study, *Horm.Metab Res.* **24(10)**: 478-483.

[124] Kunz AU. (2005): Leitlinien in der Medizin: Anwendung, Einstellungen und Barrieren, Eine Befragung Berliner Hausärzte. Freie Universität Berlin, Fachbereich Erziehungswissenschaften und Psychologie.

[125] Lachmann M, Ziegelasch HJ. (2007): Ausgewählte Stoffwechselparameter und Augenbefunde unter einer 1-jährigen Therapie mit Glargin (Lantus), 42.Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, *Diabetologie & Stoffwechsel* 2 1-136. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag KG.

[126] Lachmann M, Ziegelasch HJ. (2007): Insulintherapie mit Glargin (Lantus) bei Diabetes mellitus senilis, Der Alte Mensch in der Inneren Medizin. Schwerin, Gesellschaft der Internisten Mecklenburg Vorpommerns e.V.

[127] Lankisch M, Futh R, Schotes D, Rose B, Lapp H, Rathmann W, Haastert B, Gulker H, Scherbaum WA, Martin S. (2006): High prevalence of undiagnosed impaired glucose regulation and diabetes mellitus in patients scheduled for an elective coronary angiography, *Clin.Res.Cardiol.* **95(2)**: 80-87.

[128] Larger E, Rufat P, Dubois-Laforgue D, Ledoux S. (2001): Insulin therapy does not itself induce weight gain in patients with type 2 diabetes, *Diabetes Care* **24(10)**: 1849-1850.

[129] Law MR, Wald NJ, Wu T, Hackshaw A, Bailey A. (1994): Systematic underestimation of association between serum cholesterol concentration and ischaemic heart disease in observational studies: data from the BUPA study, *BMJ* **308(6925)**: 363-366.

[130] Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. (1999): A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group, *Ann.Intern.Med* **130(6)**: 461-470.

[131] Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De ZD, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. (2005): Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), *Kidney Int.* **67(6)**: 2089-2100.

[132] Liebl A, Neiss A, Spannheimer A, Reitberger U, Wagner T, Gortz A. (2001): [Costs of type 2 diabetes in Germany. Results of the CODE-2 study], *Dtsch.Med.Wochenschr.* **126(20)**: 585-589.

[133] Liebl A, Neiss A, Spannheimer A, Reitberger U, Wieseler B, Stammer H, Goertz A. (2002): Complications, co-morbidity, and blood glucose control in type 2 diabetes mellitus patients in Germany--results from the CODE-2 study, *Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes* **110(1)**: 10-16.

[134] Lilly-Pharma. (2006): *http://www.lilly-pharma.de/AEtiologie_und_Pathogenese.2110.0.html* .

[135] Lindstrom T, Eriksson P, Olsson AG, Arnqvist HJ. (1994): Long-term improvement of glycemic control by insulin treatment in NIDDM patients with secondary failure, *Diabetes Care* **17(7)**: 719-721.

[136] Makimattila S, Nikkila K, Yki-Jarvinen H. (1999): Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with Type II diabetes mellitus, *Diabetologia* **42(4)**: 406-412.

[137] Malone JI, Morrison AD, Pavan PR, Cuthbertson DD. (2001): Prevalence and Significance of Retinopathy in Subjects With Type 1 Diabetes of Less Than 5 Years' Duration Screened for the Diabetes Control and Complications Trial, *Diabetes Care* **24(3)**: 522-526.

[138] Martin S, Landgraf R. (2007): Systematische Analyse der Versorgungssituation bei Diabetes mellitus in Deutschland, *www.diabetesstiftung.de/fileadmin/docs/Versorgungssituation_Diabetes_in_Deutschland.pdf* .

[139] Massi BM, Humburg E, Dressler A, Ziemen M. (2003): A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes, *Horm.Metab Res.* **35(3)**: 189-196.

[140] Mattock MB, Barnes DJ, Viberti G, Keen H, Burt D, Hughes JM, Fitzgerald AP, Sandhu B, Jackson PG. (1998): Microalbuminuria and coronary heart disease in NIDDM: an incidence study, *Diabetes* **47(11)**: 1786-1792.

[141] Meinig A, Driesnack U, Classen M, Rösch T. (2006): Management of Gastroesophageal Reflux Disease in primary care: Results of a Survey in 2 Areas in Germany., *Zeitschrift für Gastroenterologie* 40(1): 15-20.

[142] Mensing C, Boucher J, Cypress M, Weinger K, Mulcahy K, Barta P, Hosey G, Kopher W, Lasichak A, Lamb B, Mangan M, Norman J, Tanja J, Yauk L, Wisdom K, Adams C. (2007): National Standards for Diabetes Self-Management Education, *Diabetes Care* **30(suppl_1)**: S96-103.

[143] Meyer CH, Kroll P, Hammes HP. (2005): [Does insulin glargin (lantus) lead to a progression in diabetic retinopathy?], *Klin.Monatsbl.Augenheilkd.* **222(4)**: 353-354.

[144] Michaelis D, Jutzi E. (1991): Epidemiologie des Diabetes mellitus in der Bevölkerung der ehemaligen DDR: Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz- und Prävalenztrends im Zeitraum 1960-1987, *Z Klin Med* 46 59-64.

[145] Miller M, Seidler A, Moalemi A, Pearson TA. (1998): Normal triglyceride levels and coronary artery disease events: the Baltimore Coronary Observational Long-Term Study, *J.Am.Coll.Cardiol.* **31(6)**: 1252-1257.

[146] Mogensen CE. (1982): Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy, *Br.Med.J.(Clin.Res.Ed)* **285(6343)**: 685-688.

[147] Mogensen CE, Cooper ME. (2004): Diabetic renal disease: from recent studies to improved clinical practice, *Diabet.Med.* **21(1)**: 4-17.

[148] Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP, Grady D, Haan CK, Hayes SN, Judelson DR, Keenan NL, McBride P, Oparil S, Ouyang P, Oz MC, Mendelsohn ME, Pasternak RC, Pinn VW, Robertson RM, Schenck-Gustafsson K, Sila CA, Smith SC, Jr., Sopko G, Taylor AL, Walsh BW, Wenger NK, Williams CL. (2004): Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women, *Circulation* **109(5)**: 672-693.

[149] Mühlhauser I, Spraul M, Berger M. (2000): Insulinsubstitutionstherapie inkl. Insulinpumpentherapie., Berger M. Diabetes mellitus, 2. Auflage. München, Urban & Fischer.

[150] Muhlhauser I, Overmann H, Bender R, Bott U, Jorgens V, Trautner C, Siegrist J, Berger M. (1998): Social status and the quality of care for adult people with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus--a population-based study, *Diabetologia* **41(10)**: 1139-1150.

[151] Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H, Riddle MC, Haring HU. (2007): Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus, *Clin.Ther.* **29(8)**: 1607-1619.

[152] Munter K, Müller-Oerlinghausen B, Wink K. (1999): Anwendungsbeobachtungen: Realität widerspiegeln, *Dtsch Arztebl* 96(12): A-750.

[153] Murphy NP, Keane SM, Ong KK, Ford-Adams M, Edge JA, Acerini CL, Dunger DB. (2003): Randomized cross-over trial of insulin glargine plus lispro or NPH insulin plus regular human insulin in adolescents with type 1 diabetes on intensive insulin regimens, *Diabetes Care* **26(3)**: 799-804.

[154] Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. (2005): Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes, *N.Engl.J Med.* **353(25)**: 2643-2653.

[155] Nielsen AB, de Fine ON, Gannik D, Hindsberger C, Hollnagel H. (2006): Structured personal diabetes care in primary health care affects only women's HbA1c, *Diabetes Care* **29(5)**: 963-969.

[156] Nilsson PM, Theobald H, Journath G, Fritz T. (2004): Gender differences in risk factor control and treatment profile in diabetes: a study in 229 swedish primary health care centres, *Scand.J.Prim.Health Care* **22(1)**: 27-31.

[157] Norris SL, Lau J, Smith SJ, Schmid CH, Engelgau MM. (2002): Self-Management Education for Adults With Type 2 Diabetes: A meta-analysis of the effect on glycemic control, *Diabetes Care* **25(7)**: 1159-1171.

[158] Paul S, Smith L. (2005): The metabolic syndrome in women: a growing problem for cardiac risk, *J.Cardiovasc.Nurs.* **20(6)**: 427-432.

[159] Pieber TR, Eugene-Jolchine I, Derobert E. (2000): Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. The European Study Group of HOE 901 in type 1 diabetes, *Diabetes Care* **23(2)**: 157-162.

[160] Pinkau T, Hilgers KF, Veelken R, Mann JFE. (2004): How Does Minor Renal Dysfunction Influence Cardiovascular Risk and the Management of Cardiovascular Disease?, *Journal of the American Society of Nephrology* **15(3)**: 517-523.

[161] Pirart J. (1978): Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 – 1973., *Diabetes Care* 168(188): 252-263.

[162] Pittrow D, Pieper L, Klotsche J, Wittchen HU. (2007): DETECT, Elsevier GmbH. 1. Auflage. München.

[163] Porcellati F, Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli CG, Torlone E, Scionti L, Perriello G, Bolli GB. (2004): Better long-term glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with Type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin, *Diabet.Med.* **21(11)**: 1213-1220.

[164] Prax K. (2000): Auswirkungen der Umstrukturierung der Diabetesbetreuung auf die Stoffwechselgüte und diabetesassoziierte Komplikationsrate stationär eingewiesener Diabetiker durch die Umgestaltung des Gesundheitswesens nach der Wiedervereinigung Deutschlands, untersucht am Patientengut der Abteilung für Diabetes und Stoffwechselkrankheiten des Medizinischen Zentrums der Landeshauptstadt Schwerin. Abteilung für Diabetes und Stoffwechselkrankheiten des Medizinischen Zentrums der Landeshauptstadt Schwerin.

[165] Purnell J.Q., Hokanson JE, Marcovina SM, Steffes MW, Cleary PA, Brunzell JD. (1998): Effect of Excessive Weight Gain With Intensive Therapy of Type 1 Diabetes on Lipid Levels and Blood Pressure: Results From the DCCT, *JAMA: The Journal of the American Medical Association* **280(2)**: 140-146.

[166] Raskin P, Park G, Zimmerman J. (1998): The effect of HOE901 on glycemic control in type 2 diabetes, *Diabetes* 47(Suppl 1):(A103. Abstract). *Diabetes*.

[167] Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, Bode B, Garber A. (2005): Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs, *Diabetes Care* **28(2)**: 260-265.

[168] Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, Halle JP, Donley D, Mecca T. (2000): A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes, *Diabetes Care* **23(11)**: 1666-1671.

[169] Rassam SM, Patel V, Kohner EM. (1995): The effect of experimental hypertension on retinal vascular autoregulation in humans: a mechanism for the progression of diabetic retinopathy, *Exp.Physiol* **80(1)**: 53-68.

[170] Rathmann W, Haastert B, Icks A, Herder C, Kolb H, Holle R, Mielck A, Meisinger C, Wichmann HE, Giani G. (2005): The diabetes epidemic in the elderly population in Western Europe: data from population-based studies, *Gesundheitswesen* **67(1)**: 110-114.

[171] Rathmann W, Haastert B, Icks A, Lowel H, Meisinger C, Holle R, Giani G. (2003): High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000, *Diabetologia* **46(2)**: 182-189.

[172] Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M, Haastert B, Gries FA. (1993): Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy, *Diabet.Med.* **10(9)**: 820-824.

[173] Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. (2000): Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes, *Diabetes Care* **23(5)**: 639-643.

[174] Rendell M, Kimmel DB, Bamisedun O, O'Donnell ET, Fulmer J. (1993): The health care status of the diabetic population as reflected by physician claims to a major insurer, *Arch.Intern.Med* **153(11)**: 1360-1366.

[175] Rhodes ET, Wolfsdorf JI, Cuthbertson DD, Feldman HA, Ludwig DS. (2005): Effect of low-dose insulin treatment on body weight and physical development in children and adolescents at risk for type 1 diabetes, *Diabetes Care* **28(8)**: 1948-1953.

[176] Richter EA. (2002): Disease Management - Diabetes mellitus Typ 2 (II): äWichtig ist die Blutdrucksenkungô, *Dtsch Arztebl* **99(24)**: A-1632.

[177] Riddle MC. (2004): Timely initiation of basal insulin, *Am.J.Med.* **116 Suppl 3A** 3S-9S.

[178] Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. (2003): The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients, *Diabetes Care* **26(11)**: 3080-3086.

[179] Riegel W, Hahn K, Kreutz R, Weber M, Zidek W, Schmieder R. (2005): [BENEFIT Kidney--significance of a nephrology screening at intervention outset and therapy success], *Dtsch.Med Wochenschr.* **130(13)**: 792-796.

[180] Ritz E, Orth SR. (1999): Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus, *N.Engl.J.Med* **341(15)**: 1127-1133.

[181] Romero AP, Fernandez BJ, Mendez M, I, Salvat SM, Martinez S, I. (2003): [Study of the relationship between retinal and renal microangiopathy in patients with diabetes mellitus type 1], *Rev.Clin.Esp.* **203(6)**: 268-272.

[182] Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. (2005): Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes, *Diabetes Care* **28(4)**: 950-955.

[183] Rosenstock J, Park G, Zimmerman J. (2000): Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. U.S. Insulin Glargine (HOE 901) Type 1 Diabetes Investigator Group, *Diabetes Care* **23(8)**: 1137-1142.

[184] Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, Jr., Park GD, Donley DW, Edwards MB. (2001): Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin, *Diabetes Care* **24(4)**: 631-636.

[185] Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Costa E, Torlone E, Scionti L, Bolli GB. (2003): Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime: a 3-month comparison between administration of NPH insulin four times daily and glargine insulin at dinner or bedtime, *Diabetes Care* **26(5)**: 1490-1496.

[186] Rothenbacher D, Ruter G, Saam S, Brenner H. (2002): [Management of patients with type 2 diabetes. Results in 12 practices of general practitioners], *Dtsch Med Wochenschr* **127(22)**: 1183-1187.

[187] Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den BG, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jonsson B, Laakso M, Malmberg K, Priori S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I, Vanhorebeek I, Stramba-Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Deckers JW, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanatey JR, Graham I, Monteiro PF, Parhofer K, Pyorala K, Raz I, Schernthaner G, Volpe M, Wood D. (2007): Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), *Eur.Heart J.* **28(1)**: 88-136.

[188] Sächsische Landesapothekerkammer. (2004): Retinablutungen unter Lantus® (Insulin Glargin)?, *http://www.slak.de/news/fbd7939d674997cdb4692d34de8633c4/* .

[189] Sass W. (2002): Dyslipidämien: Zur Rolle der Fibrate bei Diabetikern, *Deutsches Ärzteblatt* **99(47)**: 3202-3203.

[190] Scherbaum WA. (2005): Diabetes mellitus und seine Folgen Hat die Forschung sich bisher zu wenig um die fatalen Folgen des Diabetes mellitus - Fußamputationen, Erblindung, Nierenversagen - gekümmert?, *http://www.diabetes.uni-duesseldorf.de/patientenfragen/sonstiges/index.html?TextID=1341* .

[191] Scherbaum WA, Kiess W. (2004): Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie. DDG.

[192] Scherbaum WA, Hauner H. (2003): Versorgung von Menschen mit Diabetes in Deutschland - wo stehen wir heute? [Care of persons with diabetes in Germany--where do we stand today?], *Dtsch Med.Wochenschr.* **128(21)**: 1159-1160.

[193] Schernthaner G. (1996): Cardiovascular mortality and morbidity in type-2 diabetes mellitus, *Diabetes Res.Clin.Pract.* **31 Suppl** S3-13.

[194] Scholze A. (2005): Angst vor Insulintherapie bei Typ-2-Diabetikern. Fakultät Pädagogik, Philosophie und Psychologie der Otto-Friedrich-Universität Bamberg.

[195] Schulze J, Rothe U, Müller G, Kunath H, Fachkommission Diabetes Sachsen. (2007): Verbesserung der Versorgung von Menschen mit Diabetes durch das sächsische Betreuungsmodell. Dresden, Medizinische Klinik III und Medizinische Poliklinik Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden.

[196] Shaw JE, Zimmet PZ, Gries FA, Ziegler D. (2003): Epidemiology of diabetic neuropathy., Gries FA, Cameron NE, Low PA, and Ziegler D. Textebook of diabetic neuropathy., 64-82. Stuttgart, Thieme.

[197] Simonson DC. (1988): Etiology and prevalence of hypertension in diabetic patients, *Diabetes Care* **11(10)**: 821-827.

[198] Sinha A, Formica C, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Hendrich E, DeLuise M, Seeman E, Jerums G. (1996): Effects of insulin on body composition in patients with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes, *Diabet.Med.* **13(1)**: 40-46.

[199] Sone H, Ito H, Saito Y, Yamashita H, Ishibashi S, Katayama S, Abe R, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complication Study Group. (2002): The Long-Term Effects of Self-Management Education for Patients With Type 2 Diabetes on Glycemic Control: Response to Norris et al, *Diabetes Care* **25(11)**: 2115-2116.

[200] Standl E, Stiegler H, Roth R, Schulz K, Lehmacher W. (1989): On the impact of hypertension on the prognosis of NIDDM. Results of the Schwabing GP-Program, *Diabete Metab* **15(5 Pt 2)**: 352-358.

[201] Statistisches Bundesamt. (2004): Microzensus, *http://www.destatis.de/themen/d/thm_gesundheit.php* .

[202] Statistisches Bundesamt. (2006): Sterbefälle nach Todesursachen, *http://www.bpb.de/files/FRGFFN.pdf* .

[203] Steckelings UM, Stoppelhaar M, Sharma AM, Wittchen HU, Krause P, Kupper B, Kirch W, Pittrow D, Ritz E, Goke B, Lehnert H, Tschope D, Hofler M, Pfister H, Unger T. (2004):

HYDRA: possible determinants of unsatisfactory hypertension control in German primary care patients, *Blood Press* **13(2)**: 80-88.

[204] Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS, Youngren JF, Havel PJ, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. (2002): Plasma Adiponectin Concentration Is Associated With Skeletal Muscle Insulin Receptor Tyrosine Phosphorylation, and Low Plasma Concentration Precedes a Decrease in Whole-Body Insulin Sensitivity in Humans, *Diabetes* **51(6)**: 1884-1888.

[205] Stevens RJ, Coleman RL, Adler AI, Stratton IM, Matthews DR, Holman RR. (2004): Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes: UKPDS 66, *Diabetes Care* **27(1)**: 201-207.

[206] Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, Matthews DR. (2001): UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis, *Diabetologia* **44(2)**: 156-163.

[207] Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. (2004): Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review, *BMJ.* **329(7470)**: 828.

[208] Strotbek J, Schlaudt HP. (2005): Sprung über die Sektorengrenze Wichtige Informationen gehen verloren., *Dt.Ärztebl* 15(A): 1048.

[209] Tewes A, Frank M, Tegtbur U, Brinkmeier U. (2006): Insulinpflichtiger Typ-2-Diabetes: Patientenzentrierte Schulung verbessert die Stoffwechsellage, *Deutsches Ärzteblatt* 103(6): 341-345.

[210] Thamm M. (1999): Blutdruck in Deutschland - Zustandsbeschreibungen und Trends., *Gesundheitswesen* (61(Sonderheft 2)): 90-93.

[211] The DCCT Research Group. (1988): Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group, *Diabetes Care* **11(7)**: 567-573.

[212] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. (1993): The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus, *The New England Journal of Medicine* **329(14)**: 977-986.

[213] The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. (2005): Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes, *The New England Journal of Medicine* **353(25)**: 2643-2653.

[214] The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. (2003): Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care* **26(11)**: 3160-3167.

[215] The Hypertension in Diabetes Study Group. (1993): Hypertension in diabetes study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications, *J Hypertens* (11): 309-317.

[216] The Hypertension in Diabetes Study Group. (1993): Hypertension in Diabetes Study (HDS): II. Increased risk of cardiovascular complications in hypertensive type 2 diabetic patients., *J Hypertens* 3(11): 319-325.

[217] Thefeld W, Stolzenberg H, Bellach BM. (1999): Bundesgesundheitssurvey: Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands, *Gesundheitswesen* 61(Sonderheft 2): 85-89.

[218] Trautner C, Icks A, Haastert B, Plum F, Berger M. (1997): Incidence of blindness in relation to diabetes. A population-based study, *Diabetes Care* **20(7)**: 1147-1153.

[219] Tschritter O, Fritsche A, Thamer C, Haap M, Shirkavand F, Rahe S, Staiger H, Maerker E, Haring H, Stumvoll M. (2003): Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism, *Diabetes* **52(2)**: 239-243.

[220] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. (1998): 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* 352 837-853.

[221] UK Prospective Diabetes Study Group. (1998): Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38, *BMJ* **317(7160)**: 703-713.

[222] Ulbricht K, Schmidt D, Ott U, Gerth J, Stein G, Wolf G. (2006): Vergleich klinisch angewandter Clearancemethoden zur Einschätzung der Nierenfunktion bei Niereninsuffizienz, *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 35(8): 305-315.

[223] Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. (2000): The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus, *Arch.Intern.Med.* **160(8)**: 1093-1100.

[224] van Hecke MV, Dekker JM, Stehouwer CDA, Polak BCP, Fuller JH, Sjolie AK, Kofinis A, Rottiers R, Porta M, Chaturvedi N. (2005): Diabetic Retinopathy Is Associated With Mortality and Cardiovascular Disease Incidence: The EURODIAB Prospective Complications Study, *Diabetes Care* **28(6)**: 1383-1389.

[225] van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CDA, Polak BCP. (2002): Blood Pressure, Lipids, and Obesity Are Associated With Retinopathy: The Hoorn Study, *Diabetes Care* **25(8)**: 1320-1325.

[226] Vijan S, Hofer TP, Hayward RA. (1997): Estimated benefits of glycemic control in microvascular complications in type 2 diabetes, *Ann.Intern.Med* **127(9)**: 788-795.

[227] von EM, Schneider JG, Humpert PM, Kreuzer J, Kuecherer H, Katus HA, Nawroth PP, Dugi KA. (2006): Serum adiponectin levels are an independent predictor of the extent of coronary artery disease in men, *J Am.Coll.Cardiol.* **47(10)**: 2124-2126.

[228] von EM, Schneider JG, Humpert PM, Rudofsky G, Schmidt N, Barosch P, Hamann A, Morcos M, Kreuzer J, Bierhaus A, Nawroth PP, Dugi KA. (2004): Decreased plasma lipoprotein lipase in hypoadiponectinemia: an association independent of systemic inflammation and insulin resistance, *Diabetes Care* **27(12)**: 2925-2929.

[229] Warram JH, Scott LJ, Hanna LS, Wantman M, Cohen SE, Laffel LM, Ryan L, Krolewski AS. (2000): Progression of microalbuminuria to proteinuria in type 1 diabetes: nonlinear relationship with hyperglycemia, *Diabetes* **49(1)**: 94-100.

[230] Wenzel U, Röben T, Schietzer G, Stahl RAK. (2001): Die Therapie der arteriellen Hypertonie., *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 126(51-52): 1454-1459.

[231] Wexler DJ, Grant RW, Meigs JB, Nathan DM, Cagliero E. (2005): Sex disparities in treatment of cardiac risk factors in patients with type 2 diabetes, *Diabetes Care* **28(3)**: 514-520.

[232] Wing RR, Klein R, Moss SE. (1990): Weight gain associated with improved glycemic control in population-based sample of subjects with type I diabetes, *Diabetes Care* **13(11)**: 1106-1109.

[233] Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. (2003): Sustained Effect of Intensive Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus on Development and Progression of Diabetic Nephropathy: The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study, *JAMA: The Journal of the American Medical Association* **290(16)**: 2159-2167.

[234] Yki-Jarvinen H. (2001): Combination therapies with insulin in type 2 diabetes, *Diabetes Care* **24(4)**: 758-767.

[235] Yki-Jarvinen H. (2004): Insulin therapy in type 2 diabetes: role of the long-acting insulin glargine analogue, *Eur.J.Clin Invest* **34(6)**: 410-416.

[236] Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemen M. (2000): Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group, *Diabetes Care* **23(8)**: 1130-1136.

[237] Yki-Jarvinen H, Kauppinen-Makelin R, Tiikkainen M, Vahatalo M, Virtamo H, Nikkila K, Tulokas T, Hulme S, Hardy K, McNulty S, Hanninen J, Levanen H, Lahdenpera S, Lehtonen R, Ryysy L. (2006): Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study, *Diabetologia* **49(3)**: 442-451.

[238] Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P, Jr., Razak F, Sharma AM, Anand SS. (2005): Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study, *Lancet* **366(9497)**: 1640-1649.

[239] Zandbergen AA, Sijbrands EJ, Lamberts SW, Bootsma AH. (2006): Normotensive women with type 2 diabetes and microalbuminuria are at high risk for macrovascular disease, *Diabetes Care* **29(8)**: 1851-1855.

[240] Zhang L, Krzentowski G, Albert A, Lefebvre PJ. (2001): Risk of developing retinopathy in Diabetes Control and Complications Trial type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control, *Diabetes Care* **24(7)**: 1275-1279.

[241] Ziegelasch HJ. (2000): Was Pflegepersonal über den Diabetes wissen sollte, **2. Aufl.** Schwerin, HELIOS Kliniken.

[242] Ziegelasch HJ. (2006): Diabetes - Selbst aktiv werden!: Ratgeber für Typ-2-Diabetiker, 1st ed. Mainz, Kirchheim.

[243] Ziegler D, Gries FA, Spuler M, Lessmann F. (1992): The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy multicenter study group., *J Diabetes Complications* 6 49-57.

[244] Zimmet PZ. (1995): The pathogenesis and prevention of diabetes in adults. Genes, autoimmunity, and demography, *Diabetes Care* **18(7)**: 1050-1064.

Anlagen

Anlage 1: Praxisanschreiben

HELIOS Kliniken Schwerin

Akademische Lehrkrankenhäuser der Universität Rostock

HELIOS Kliniken Schwerin

Wismarsche Straße 393-397 • D-19049 Schwerin

Klinikum Schwerin Zentrum für Innere Medizin Abteilung für Diabetologie

Rheumatologie/ Angiologie
Chefarzt:
Dr. med. H.-J. Ziegelasch
Zeichen
Tel. +49 385 520-4441
Fax +49 385 520-4442
E-Mail hjziegelasch ©schwerin.HELIOS Kliniken.de
Sparkasse Schwerin KtoNr. 34 007 614 BLZ 140 514 62

Praxis

Sehr geehrter Kollege,
Sehr geehrte Kollegin,

unsere Klinik nimmt in der Behandlung der Zuckerkrankheit an einer zentralen Qualitätskontrolle teil. Damit wir unseren Status (anerkannte Einrichtung in der Behandlung von Typ 1 und Typ 2 Diabetikern) auch weiterhin erhalten können, ist es notwendig, dass wir die von uns auf eine Insulintherapie eingestellten Patienten nach frühestens einem Jahr noch einmal nachuntersuchen. Diese Nachuntersuchung kann ohne weiteres vom jeweiligen Hausarzt durchgeführt werden.

Wir bitten Sie, uns bei der Erfassung der Daten zu unterstützen, und haben zu diesem Zwecke einen Erfassungsbogen der Patienten beigefügt, die Ihre Praxis als zuständige Hausarztpraxis benannt haben. Alle Patienten haben ihre Bereitschaft zur Nacherhebung der Daten erklärt.

Wir erachten es als ausreichend, wenn bereits vorliegende Befunde verwendet werden. Bitte geben Sie daher die Werte im bezeichneten Zeitraum (ein Jahr) nach dem letzten Besuch der Diabetesabteilung unserer Klinik (auf Formular vermerkt) sowie den letzten (aktuellen) Befund an. Sollten Ihre Befunde einem anderen Zeitraum entstammen, bitten wir Sie, die erhobenen Daten mit genauer Datumsangabe zu übermitteln. Ferner benötigen wir den aktuellen Augenarztbefund (sofern vorliegend).

Wir bedanken uns sehr für Ihre Unterstützung.
Mit kollegialen Grüßen

Anlage 2: Anschreiben Augenbefunde

HELIOS Kliniken Schwerin

Akademische Lehrkrankenhäuser der Universität Rostock

Sehr geehrter Kollege,

Sehr geehrte Kollegin,

Wir bedanken uns zunächst für Ihre Mitarbeit bei der Datenerfassung im Rahmen der zentralen Qualitätskontrolle bei der Behandlung der Zuckerkrankheit.

Leider sieht die Vervollständigung der Datensätze vor, dass aktuelle Augenarztbefunde der erfassten Patienten ebenfalls erhoben werden.

Dürfen wir Sie deshalb bitten, uns bei der Erfassung der Untersuchungsbefunde noch einmal zu unterstützen und den beigefügten Erfassungsbogen der Patienten auszufüllen und uns zu übersenden.

Zur Vereinfachung haben wir ein Protokoll erarbeitet, dass auch als Faxantwort (Fax-Nr.: 0385 520-4442) verwendet werden kann.

Wir bedanken uns sehr für Ihre Unterstützung.

Mit kollegialen Grüßen

Anlage 3: Erfassungsbogen: Qualitätssicherung Diabetes

Erfassungsbogen: Qualitätsicherung Diabetes

Hausarzt: in

Tabelle: Kohortenstudie - Qualitätskontrolle

Patient :

Letzter Besuch der Diabestesabteilung:

Befunde	**Ein-Jahres-Wert**		**Aktueller Wert**	
	Befunddatum	Ein-Jahres-Wert	Befunddatum	Wert
Blutzuckereinstellung				
HbA1c-Spiegel [%]				
Nierenüberprüfung				
▪ Proteinurie (morgens *) ja/nein ▪ Mikroalbuminurie (mg/d bzw. ja/nein)				
S-Kreatinin [µmol/l] bzw. [mg/dl]				
Blutdruck				
▪ Morgens *) [mm Hg] ▪ 24 Stunden-Speicher [mm Hg]				
Blutfette				
Cholesterin				
HDL-Cholesterin				
LDL-Cholesterin				
Triglyzeride				
Körpergewicht [kg]				
Relevante Ereignisse				
Auftreten von schweren Hypoglykämien die ärztliche Hilfe erforderten bzw. die der Patient nicht selbst nicht behandeln konnte				
Häufigkeit einer notwendigen Krankenhausaufnahme wegen Hyper- oder Hypoglykämien seit der Entlassung aus der Diabetesabteilung (Bitte Hypo- bzw. Hyperglykämie kennzeichnen)				
Arbeitsunfähigkeit durch den Zucker bei Berufstätigen [Tage]				

*) ggf. andere Zeit bitte kennzeichnen

	Präparat	**Dosis**	**Bemerkung**
Orale Antidiabetika			
Insuline			
Lipidsenker			

Anlage 4 Erfassungsbogen: Qualitätsicherung Diabetes - Augenarztbefunde

Erfassungsbogen: Qualitätsicherung Diabetes - Augenarztbefunde

Hausarzt: in

Augenarztbefunde	Datum	Patient		
Diabetische Veränderungen *)				
Nichtproliferative Diabetische Retinopathie	0	mild (früh)	high risk	Fortgeschritten
proliferative Diabetische Retinopathie	0	Leicht	Mäßig	Schwer
Makulopathie	Ja		Nein	
Cataract	Ja		Nein	
Z. n. Lasertherapie	Ja		Nein	
Nichtdiabetische Veränderungen				
Fundus hypertonicus	0	I	II	
z.B. seit wann, Kontraindikation, Dosierungsintervall (Insuline) u.s.w.				

*) alte Retinopathieeinteilung, für die Auswertung diente die Adaptation an die Leitlinie der DDG Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie {Scherbaum WA, 2004 2068 /id}

Anlage 5: Korrelationsanalyse von Body-Mass-Index und HbA1c-Wert

Tabelle 84: Korrelationsanalyse der Ausgangs- und Ein-Jahres-Werte von HbA1c und Body-Mass-Index

Diabetestyp	Sex			BMI (t_0)	BMI (t_1)
Typ 1	f	HbA1c (t_0) (%)	Korrelationskoeffizient	-0,232*	
			Sig. (2-seitig)	0,032	
			(n)	44	
		HbA1c (t_1) (%)	Korrelationskoeffizient		-0,270
			Sig. (2-seitig)		0,281
			(n)		10
	m	HbA1c (t_0) (%)	Korrelationskoeffizient	-0,272**	
			Sig. (2-seitig)	0,001	
			(n)	77	
		HbA1c (t_1) (%)	Korrelationskoeffizient		0,133
			Sig. (2-seitig)		0,458
			(n)		17
Typ 2	f	HbA1c (t_0) (%)	Korrelationskoeffizient	0,030	
			Sig. (2-seitig)	0,440	
			(n)	305	
		HbA1c (t_1) (%)	Korrelationskoeffizient		< 0,001
			Sig. (2-seitig)		1,000
			(n)		36
	m	HbA1c (t_0) (%)	Korrelationskoeffizient	-0,002	
			Sig. (2-seitig)	0,948	
			(n)	355	
		HbA1c (t_1) (%)	Korrelationskoeffizient		0,195*
			Sig. (2-seitig)		0,044
			(n)		52

Korrelation als Rangkorrelationskoeffizient n. KENDALL-TAU-B, Sig. = Signifikanz; * Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) Signifikant;** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) Signifikant

Anlage 6:Korrelationsanalyse von Body-Mass-Index und Blutdruck

Tabelle 85: Korrelationsanalyse der Ausgangs- und Ein-Jahres-Werte von Blutdruck und Body-Mass-Index

Diabetestyp	Blutdruck (mmHg)		BMI (t_0)	BMI (t_1)
Typ 1	SRR (t_0)	Korrelationskoeffizient	0,299***	
		Sig. (2-seitig)	< 0,001	
		(n)	122	
	SRR (t_1)	Korrelationskoeffizient		0,056
		Sig. (2-seitig)		0,705
		(n)		25
	DRR (t_0)	Korrelationskoeffizient	0,142*	
		Sig. (2-seitig)	0,038	
		(n)	122	

	DRR (t_1)	Korrelationskoeffizient		-0,137
		Sig. (2-seitig)		0,374
		(n)		24
Typ 2	SRR (t_0)	Korrelationskoeffizient	0,126***	
		Sig. (2-seitig)	< 0,001	
		(n)	659	
	SRR (t_1)	Korrelationskoeffizient		0,117
		Sig. (2-seitig)		0,132
		(n)		85
	DRR (t_0)	Korrelationskoeffizient	0,121***	
		Sig. (2-seitig)	< 0,001	
		(n)	659	
	DRR (t_1)	Korrelationskoeffizient		0,252***
		Sig. (2-seitig)		0,001
		(n)		86

Korrelation als Rangkorrelationskoeffizient n. KENDALL-TAU-B, Sig. = Signifikanz; * Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) Signifikant; ** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) Signifikant

Anlage 7: Korrelationsanalyse von Body-Mass-Index und Serumlipiden

Tabelle 86: Korrelationsanalyse der Ausgangs- und Ein-Jahres-Werte von Serumlipiden und Body-Mass-Index

Diabetestyp			BMI (t_0)	BMI (t_1)
Typ 1	Cholesterin gesamt (t_0)	Korrelationskoeffizient	0,159*	
		Sig. (2-seitig)	0,012	
		(n)	123	
	Cholesterin gesamt (t_1)	Korrelationskoeffizient		0,345*
		Sig. (2-seitig)		0,016
		(n)		25
	HDL (t_0)	Korrelationskoeffizient	0,042	
		Sig. (2-seitig)	0,504	
		(n)	123	
	HDL (t_1)	Korrelationskoeffizient		-0,135
		Sig. (2-seitig)		0,358
		(n)		24
	LDL (t_0)	Korrelationskoeffizient	0,138*	
		Sig. (2-seitig)	0,028	
		(n)	123	
	LDL (t_1)	Korrelationskoeffizient		0,270
		Sig. (2-seitig)		0,066
		(n)		24
	Triglyzeride (t_0)	Korrelationskoeffizient	-0,044	
		Sig. (2-seitig)	0,495	
		(n)	123	
	Triglyzeride (t_1)	Korrelationskoeffizient		0,380**
		Sig. (2-seitig)		0,008

		(n)		25
Typ 2	Cholesterin gesamt (t_0)	Korrelationskoeffizient	0,010	
		Sig. (2-seitig)	0,702	
		(n)	658	
	Cholesterin gesamt (t_1)	Korrelationskoeffizient		0,093
		Sig. (2-seitig)		0,221
		(n)		81
	HDL (t_0)	Korrelationskoeffizient	-0,092***	
		Sig. (2-seitig)	0,001	
		(n)	658	
	HDL (t_1)	Korrelationskoeffizient		0,074
		Sig. (2-seitig)		0,350
		(n)		76
	LDL (t_0)	Korrelationskoeffizient	-0,002	
		Sig. (2-seitig)	0,942	
		(n)	634	
	LDL (t_1)	Korrelationskoeffizient		0,057
		Sig. (2-seitig)		0,491
		(n)		69
	Triglyzeride (t_0)	Korrelationskoeffizient	0,112***	
		Sig. (2-seitig)	< 0,001	
		N	657	
	Triglyzeride (t_1)	Korrelationskoeffizient		0,040
		Sig. (2-seitig)		0,605
		(n)		78

Korrelation berechnet als Rangkorrelationskoeffizient n. KENDALL-TAU-B, Sig. = Signifikanz;* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) Signifikant;** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) Signifikant

Anlage 8: Korrelationen der Ausgangswerte von HbA1c, diastolischem Blutdruck und S-Kreatinin

Tabelle 87: Korrelationsanalyse der Ausgangswerte von HbA1c, systolischem Blutdruck und Kreatinin

Diabetes-typ	Sex			Kreatinin (t_0) (µmol/l)	HbA1c (t_0) (%)	SRR (t_0) (mmHg)
Typ 1	f	Kreatinin (t_0) (µmol/l)	Korrelationskoeffizient	1,000	-0,213*	0,368**
			Sig. (2-seitig)	.	0,042	0,001
			(n)	48	45	48
		HbA1c (t_0) (%)	Korrelationskoeffizient	-0,213*	1,000	-0,207
			Sig. (2-seitig)	0,042	.	0,058
			(n)	45	46	46
		SRR (t_0) (mmHg)	Korrelationskoeffizient	0,368**	-0,207	1,000
			Sig. (2-seitig)	0,001	0,058	.
			(n)	48	46	49
	m	Kreatinin (t_0) (µmol/l)	Korrelationskoeffizient	1,000	-0,195*	0,064
			Sig. (2-seitig)	.	0,014	0,446
			(n)	75	75	73
		HbA1c (t_0) (%)	Korrelationskoeffizient	-0,195*	1,000	-0,037
			Sig. (2-seitig)	0,014	.	0,654
			(n)	75	77	75
		SRR (t_0) (mmHg)	Korrelationskoeffizient	0,064	-0,037	1,000
			Sig. (2-seitig)	0,446	0,654	.
			(n)	73	75	75
Typ 2	f	Kreatinin (t_0) (µmol/l)	Korrelationskoeffizient	1,000	-0,024	-0,027
			Sig. (2-seitig)	.	0,528	0,504
			(n)	316	312	309
		HbA1c (t_0) (%)	Korrelationskoeffizient	-0,024	1,000	-0,046
			Sig. (2-seitig)	0,528	.	0,253
			(n)	312	317	308
		SRR (t_0) (mmHg)	Korrelationskoeffizient	-0,027	-0,046	1,000
			Sig. (2-seitig)	0,504	0,253	.
			(n)	309	308	313
	m	Kreatinin (t_0) (µmol/l)	Korrelationskoeffizient	1,000	-0,064	0,007
			Sig. (2-seitig)	.	0,077	0,860
			(n)	365	356	358
		HbA1c (t_0) (%)	Korrelationskoeffizient	-0,064	1,000	0,040
			Sig. (2-seitig)	0,077	.	0,282
			(n)	356	362	355
		SRR (t_0) (mmHg)	Korrelationskoeffizient	0,007	0,040	1,000
			Sig. (2-seitig)	0,860	0,282	.
			(n)	358	355	365

Korrelation als Rangkorrelationskoeffizient n. KENDALL-TAU-B, Sig. = Signifikanz; * Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) Signifikant ;**Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) Signifikant

Anlage 9: Korrelationsanalyse S-Kreatinin, Diabetesdauer und Dauer der Insulinisierung

Tabelle 88: Korrelationsanalyse der Variablen S-Kreatinin, Diabetesdauer und Dauer der Insulinisierung

Diabetestyp			S-Kreatinin (µmol/l)	Diabetesdauer (Monate)
Typ-1	S-Kreatinin (µmol/l)	Korrelationskoeffizient	1,000	0,251**
		Sig. (2-seitig)	.	< 0,001
		N	211	139
	Diabetesdauer (Monate)	Korrelationskoeffizient	0,251**	1,000
		Sig. (2-seitig)	< 0,001	.
		N	139	260
	Isulinisierung (Monate)	Korrelationskoeffizient	0,235**	0,962**
		Sig. (2-seitig)	< 0,001	< 0,001
		N	140	260
Typ-2	S-Kreatinin (µmol/l)	Korrelationskoeffizient	1,000	0,102**
		Sig. (2-seitig)	.	< 0,001
		N	1069	717
	Diabetesdauer (Monate)	Korrelationskoeffizient	0,102**	1,000
		Sig. (2-seitig)	< 0,001	.
		N	717	1410
	Isulinisierung (Monate)	Korrelationskoeffizient	0,071**	0,486**
		Sig. (2-seitig)	0,008	< 0,001
		N	700	1373

Korrelation als Rangkorrelationskoeffizient n. KENDALL-TAU-B, Sig. = Signifikanz ;* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) Signifikant; ** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) Signifikant

Anlage 10: Korrelationen der Ein-Jahres-Werte von HbA1c, systolischem Blutdruck und S-Kreatinin

Tabelle 89: Korrelationsanalyse der Ein-Jahres-Werte von HbA1c, systolischem Blutdruck und Kreatinin

Diabetestyp	Sex			Kreatinin (t_1) (µmol/l)	HbA1c (t_1) (%)	SRR (t_1) (mmHg)
Typ 1	f	Kreatinin (t_1) (µmol/l)	Korrelationskoeffizient	1,000	0,114	-0,462
			Sig. (2-seitig)	.	0,652	0,103
			(n)	10	10	9
		SRR (t_1) (mmHg)	Korrelationskoeffizient	-0,462	-0,119	1,000
			Sig. (2-seitig)	0,103	0,646	.
			(n)	9	10	10
		HbA1c (t_1) (%)	Korrelationskoeffizient	0,114	1,000	-0,119
			Sig. (2-seitig)	0,652	.	0,646
			(n)	10	13	10
	m	Kreatinin (t_1) (µmol/l)	Korrelationskoeffizient	1,000	0,047	0,083
			Sig. (2-seitig)	.	0,779	0,648
			(n)	19	19	17
		SRR (t_1) (mmHg)	Korrelationskoeffizient	0,083	0,336	1,000
			Sig. (2-seitig)	0,648	0,060	.
			(n)	17	18	18
		HbA1c (t_1) (%)	Korrelationskoeffizient	0,047	1,000	0,336
			Sig. (2-seitig)	0,779	.	0,060
			(n)	19	22	18
Typ 2	f	Kreatinin (t_1) (µmol/l)	Korrelationskoeffizient	1,000	0,186	-0,110
			Sig. (2-seitig)	.	0,076	0,346
			(n)	49	45	39
		SRR (t_1) (mmHg)	Korrelationskoeffizient	-0,110	0,235*	1,000
			Sig. (2-seitig)	0,346	0,027	.
			(n)	39	46	49
		HbA1c (t_1) (%)	Korrelationskoeffizient	0,186	1,000	0,235*
			Sig. (2-seitig)	0,076	.	0,027
			(n)	45	61	46
	m	Kreatinin (t_1) (µmol/l)	Korrelationskoeffizient	1,000	-0,056	-0,060
			Sig. (2-seitig)	.	0,527	0,537
			(n)	69	62	54
		SRR (t_1) (mmHg)	Korrelationskoeffizient	-0,060	0,132	1,000
			Sig. (2-seitig)	0,537	0,146	.
			(n)	54	63	71
		HbA1c (t_1) (%)	Korrelationskoeffizient	-0,056	1,000	0,132
			Sig. (2-seitig)	0,527	.	0,146
			(n)	62	86	63

Korrelation als Rangkorrelationskoeffizient n. KENDALL-TAU-B, Sig. = Signifikanz ;* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) Signifikant; ** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) Signifikant

Anlage 11: Arzneimittelanamnese Insuline – Ausgangswert

Tabelle 90: Medikamentenanamnese – initiale Insuline der T1Dm-Ausgangskohorte

Diabetestyp	Lfd. Nr.	Insulin 1	Insulin 2	Insulin 3	Anzahl (n)	% (%)
	1	SNC	Semilente		2	1,5
	2	SNC	B-Insulin		1	0,75
	3	Protraphane	Insuman rapid		1	0,75
	4	Protraphane	Humalog		1	0,75
	5	Protraphane	Actrapid	Semilente	2	1,5
	6	Protraphane	Actrapid		19	14,3
	7	Mischinsulin			1	0,75
	8	Lantus	Novo Rapid		5	3,76
	9	Lantus	Humalog		20	15,04
	10	Lantus	Insuman rapid		5	3,76
	11	Lantus	Actrapid		14	10,53
	12	Insuman rapid			1	0,75
	13	Insuman comb 25			3	2,25
Typ-1	14	Insuman comb 15	Insuman rapid		1	0,75
	15	Insuman basal	Insuman rapid	Semilente	2	1,5
	16	Insuman basal	Insuman rapid		13	9,77
	17	Insuman basal	Humalog		1	0,75
	18	Huminsulin basal	Humalog		2	1,5
	19	Humalog	Semilente		3	2,25
	20	Humalog			1	0,75
	21	Berlinsulin basal	Berlinsulin kurz		1	0,75
	22	Berlinsulin 30/70	Berlinsulin kurz		2	1,5
	23	Actrapid			2	1,5
	24	Actraphane 30/70			1	0,75
	25	Actraphane 10/90			1	0,75
	26	Actraphane	Humalog		1	0,75
	27	Actraphane	Actrapid		1	0,75
gesamt (Insulin)	27				107	80,45
fehlend					26	19,55
Gesamt Kohorte					133	100,0

Tabelle 91: Medikamentenanamnese – initiale Insuline der T2Dm-Ausgangskohorte

Diabetestyp	Lfd. Nr.	Insulin 1	Insulin 2	Insulin 3	Anzahl (n)	% (%)
Typ-2	1	Semilente	Insuman rapid		2	0,28
	2	Semilente	Humalog		7	0,98
	3	Semilente	Actrapid		1	0,14
	4	Protraphane	Novorapid	Semilente	2	0,28
	5	Protraphane	Novorapid		7	0,98
	6	Protraphane	Insuman rapid		2	0,28
	7	Protraphane	Humalog		2	0,28
	8	Protraphane	Berlinsulin normal		1	0,14
	9	Protraphane	Actrapid	Novorapid	1	0,14
	10	Protraphane	Actrapid		83	11,59
	11	Protraphane	Actrapid	Semilente	2	0,28
	12	Protraphane			2	0,28
	13	Novomix 30			2	0,28
	14	Monotard	Humalog		1	0,14
	15	Monotard	Actrapid		1	0,14
	16	Lantus	Novorapid		26	3,63
	17	Lantus	Insuman rapid		21	2,93
	18	Lantus	Insuman comb 50		1	0,14
	19	Lantus	Insuman comb 25		1	0,14
	20	Lantus	Huminsulin normal		1	0,14
	21	Lantus	Humalog		49	6,84
	22	Lantus	Berlinsulin		1	0,14
	23	Lantus	Berlinsulin kurz		4	0,56
	24	Lantus	Actrapid		42	5,87
	25	Lantus			10	1,40
	26	Insuman rapid			3	0,42
	27	Insuman comb 50			1	0,14
	28	Insuman comb 25	Insuman rapid		4	0,56
	29	Insuman comb 25			10	1,40
	30	Insuman basal			1	0,14
	31	Insuman basal	Novorapid		1	0,14
	32	Insuman basal	Novorapid	Semilente	1	0,14
	33	Insuman basal	Insuman rapid	Semilente	2	0,28
	34	Insuman basal	Humalog		2	0,28
	35	Insuman basal	Insuman rapid		36	5,03
	36	Huminsulin Profil 3	Humalog		1	0,14
	37	Huminsulin Profil 2	Humalog		1	0,14
	38	Huminsulin Profil 2			2	0,28
	39	Huminsulin basal			1	0,14
	40	Huminsulin basal	Humalog		3	0,42
	41	Humalog mix 25			3	0,42
	42	Humalog			1	0,14

	43	B-Insulin sc		1	0,14
	44	Berlinsulin basal	Humalog	2	0,28
	45	Berlinsulin basal	Berlinsulin normal	7	0,98
	46	Berlinsulin 30/70	Novorapid	1	0,14
	47	Berlinsulin 30/70		4	0,56
	48	Basal Lilly	Humalog	2	0,28
	49	Actrapid		9	1,26
	50	Actraphane 50/50	Actrapid	1	0,14
	51	Actraphane 50/51		1	0,14
	52	Actraphane 30/69	Actrapid	2	0,28
	53	Actraphane 30/70		22	3,07
	54	Actraphane 20/80		1	0,14
	55	Actraphane	Novorapid	1	0,14
	56	Actraphane	Humalog	1	0,14
	57	Actraphane		28	3,91
	58	Actraphane	Actrapid	7	0,98
Gesamt (Insulin)	58			435	60,75
fehlend				281	39,25
Gesamt Kohorte				716	100,0

Tabelle 92: Orale Antidiabetika der Ausgangskohorte (T2Dm)

	Orale Antidiabetika	Anzahl (n)	Anteil (%)
1	Repaglinid 3mg	2	1,2
2	Repaglinid 2mg;Acarbose 50mg	2	1,2
3	Repaglinid 2mg; Glimepirid 3mg	1	0,6
4	Repaglinid 2mg	6	3,6
5	Repaglinid 1mg	1	0,6
6	Repaglinid 0,5mg	2	1,2
7	Repaglinid	1	0,6
8	Metformin1000mg,Glimepirid 3mg	1	0,6
9	Metformin; Glibenclamid	1	0,6
10	Metformin; Miglitol; Glibenclamid	1	0,6
11	Metformin; Rosiglitazon	1	0,6
12	Metformin S; Glibenclamid 2mg;Acarbose 100;	1	0,6
13	Metformin S ;Acarbose 50	1	0,6
14	Metformin 850mg;Glimepirid 6mg	1	0,6
15	Metformin 850mg;Glimepirid 3mg	3	1,8
16	Metformin 850mg;Glimepirid 2mg	1	0,6
17	Metformin 850mg;Glimepirid	1	0,6
18	Metformin 850mg;Glibenclamid 5,0mg	6	3,6
19	Metformin 850mg;Glibenclamid 3,5 mg	15	8,9
20	Metformin 850mg;Glibenclamid 1,5mg	1	0,6
21	Metformin 850mg;Rosiglitazon 4 mg	1	0,6
22	Metformin 850mg;Pioglitazon 4mg	1	0,6
23	Metformin 850mg;Acarbose 50mg	1	0,6
24	Metformin 850mg;Acarbose 100mg; Repaglinid 1mg (3)	1	0,6
25	Metformin 850mg;Acarbose 100mg	3	1,8
26	Metformin 850mg;Repaglinid	1	0,6
27	Metformin 850mg;Nateglinid	1	0,6
28	Metformin 850mg Acarbose 100;Glibenclamid 5;,Rosiglitazon 8mg	1	0,6
29	Metformin 850mg,Glimepirid 3mg	4	2,4
30	Metformin 850mg,Glimepirid 2mg	1	0,6
31	Metformin 850mg,Pioglitazon 2mg	2	1,2
32	Metformin 850mg	15	8,9
33	Metformin 850 mg; Acarbose 100;Repaglinid 1,0	1	0,6
34	Metformin 500mg;Nateglinid 120mg	2	1,2
35	Metformin 500mg;Glimepirid 3mg	1	0,6
36	Metformin 500mg;Glimepirid 2mg	1	0,6
37	Metformin 500mg;Glibenclamid 5mg/3,5mg;	1	0,6
38	Metformin 500mg;Glibenclamid 5mg	2	1,2
39	Metformin 500mg;Glibenclamid 3,5 mg	1	0,6
40	Metformin 500mg;Glibenclamid 1,75mg	1	0,6
41	Metformin 500mg;Glibenclamid	1	0,6

42	Metformin 500mg;Acarbose 100mg	1	0,6
43	Metformin 500mg	12	7,1
44	Metformin 1000mg;Nateglinid 120mg	1	0,6
45	Metformin 1000mg;Glibenclamid 3,5 mg	2	1,2
46	Metformin 1000mg;Pioglitazon 30mg	1	0,6
47	Metformin 1000mg,Glimepirid 3mg	1	0,6
48	Metformin 1000mg,Acarbose 50 mg	1	0,6
49	Metformin 1000mg	1	0,6
50	Glimepirid 3mg;Miglitol	1	0,6
51	Glimepirid 3mg; Rosiglitazon 4mg	1	0,6
52	Glimepirid 3mg; Acarbose 50mg	1	0,6
53	Glimepirid 3mg; Acarbose 100mg	2	1,2
54	Glimepirid 3mg	2	1,2
55	Glimepirid 2mg; Glimepirid 1mg	1	0,6
56	Glimepirid 2mg	4	2,4
57	Glimepirid 1mg	4	2,4
58	Glimepirid; Acarbose 100mg	1	0,6
59	Glimepirid	1	0,6
60	Glibenclamid; Acarbose 50mg	1	0,6
61	Glibenclamid 5mg; Acarbose 100mg	1	0,6
62	Glibenclamid 3,5mg; Euglucon 350mg	1	0,6
63	Glibenclamid 3,5mg; Miglitol 50mg	1	0,6
64	Glibenclamid 3,5mg; Rosiglitazon 2mg	2	1,2
65	Glibenclamid 3,5mg; Acarbose 50mg	1	0,6
66	Glibenclamid 3,5mg; Acarbose 100mg	1	0,6
67	Glibenclamid 3,5mg	19	11,2
68	Glibenclamid 1,75mg	2	1,2
69	Glibenclamid 1,0mg	1	0,6
70	Miglitol	1	0,6
71	Rosiglitazon 2mg	1	0,6
72	Acarbose 100mg	6	3,6
73	Acarbose	1	0,6
	Gesamt	169	100,0
	Fehlend oder Insulintherapie	547	
	Kohorte gesamt	716	

Anlage 12: Aktuelle antiglykämische Medikation Insuline und orale Antidiabetika

Tabelle 93: Aktuelle Arzneimittelanamnese Insuline und orale Antidiabetika

Diabetes -typ	Nr.	Insulin 1	Insulin 2	Insulin 3	Antidiabetikum oral (Wirkstoff)	Anzahl (n)	% (%)
Typ-1	1	Lantus	Novo Rapid		Acarbose 50mg	1	0,8
gesamt	1					1	0,8
ohne						125	99,2
gesamt Kohorte	1					126	100,0
Typ-2	1	Lantus	Actrapid		Acarbose	2	0,3
	2	Lantus	Apidra		Acarbose	1	0,1
	3	Lantus	Humalog		Acarbose	3	0,4
	4	Lantus	Novo Rapid		Acarbose	2	0,3
	5	Lantus	Actrapid		Acarbose 100mg	2	0,3
	6	Lantus	Humalog		Acarbose 100mg	1	0,1
	7	Lantus	Novo Rapid		Acarbose 100mg	1	0,1
	8	Lantus	Actrapid		Acarbose 50mg	7	1,0
	9	Lantus	Humalog		Acarbose 50mg	25	3,6
	10	Lantus	Insuman rapid		Acarbose 50mg	2	0,3
	11	Lantus	Novo Rapid		Acarbose 50mg	8	1,1
	12	Lantus	Humalog		Glimepirid	1	0,1
	13	Lantus	Humalog		Glimepirid 3mg	1	0,1
	14	Lantus	Humalog		Metformin	1	0,1
	15	Lantus	Humalog		Metformin 1000mg	12	1,7
	16	Lantus	Humalog		Metformin 1000mg; Acarbose 50mg	1	0,1
	17	Lantus	Actrapid		Metformin 500mg	4	0,6
	18	Lantus	Humalog		Metformin 500mg	1	0,1
	19	Lantus	Humalog	Semilente	Metformin 500mg	1	0,1
	20	Lantus	Humalog		Metformin 500mg	2	0,3
	21	Lantus	Insuman rapid		Metformin 500mg	1	0,1
	22	Lantus	Novo Rapid		Metformin 500mg	3	0,4
	23	Lantus	Humalog		Metformin 500mg; Acarbose 50mg	2	0,3
	24	Lantus	Novo Rapid		Metformin 500mg; Acarbose 50mg	1	0,1
	25	Lantus	Actrapid		Metformin 850mg	1	0,1
	26	Lantus	Humalog		Metformin 850mg	5	0,7
	27	Lantus	Novo Rapid		Metformin 850mg	4	0,6

	28	Lantus	Insuman rapid	Metformin 850mg; Acarbose 100mg	1	0,1
	29	Lantus	Novo Rapid	Metformin 850mg; Acarbose 50mg	1	0,1
	30	Lantus	Humalog	Metformin 850mg; Pioglitazon 30mg	1	0,1
	31	Lantus	Humalog	Pioglitazon 30mg	1	0,1
	32	Lantus	Novo Rapid	Pioglitazon 30mg	1	0,1
gesamt Kohorte	32				100	14,4
ohne					583	85,6
fehlend					13	
gesamt Kohorte					696	100,0

Anlage 13: Augenbefunde

Tabelle 94: Proliferative diabetische Retinopathie – Prävalenz und Inzidenz [nach DDG-Aktualisierung, 2007]

Diabetestyp	Retinopathie - proliferativ	Retinopathie - nichtproliferativ	Makulopathie	Laserbe-handlung	Vorbefund	Diabetesdauer (Monate)	Dauer der Lantustherapie bis zum Augen-arztbefund
Typ-1	ja	mild	ja	ja	Nein	549	36
		nein	nein	ja	Idem	192	47
		mild	ja	ja	Idem	k.A.	*)
		mild	ja	ja	Idem	396	36
		mild	ja	ja	Idem	547	35
		mässig	nein	nein	Idem	175	18
		schwer	nein	ja	Idem	k.A.	*)
		nein	ja	ja	Idem	288	28
	Mittelwert					357,83	33,33
Typ-2	ja	mässig	nein	ja	Idem	160	18
		schwer	nein	ja	Idem	13	9
		nein	nein	ja	Idem	190	37
		nein	nein	nein	Nein	84	45
		mild	nein	ja	Idem	k.A.	*)
		mild	nein	ja	Idem	113	48
		nein	nein	nein	k.A.	108	12
		schwer	nein	ja	Idem	279	38
		mild	nein	ja	Idem	260	37
		mild	nein	ja	Idem	143	16
		mässig	nein	ja	Idem	175	52
		mässig	nein	nein	Nein	116	45
		mild	ja	ja	Idem	185	37
		mässig	ja	nein	Idem	240	26
		nein	ja	ja	Idem	283	34
		mild	nein	ja	Idem	291	39
	Mittelwert					211,625	35,75

*) der vorliegende Augenarztbefund ist älter als der Termin der initialen Lantus®-Einstellung ; k.A. keine Angaben verfügbar

Tabelle 95: Makulopathie nicht diabetisch

Diabetes-typ	Retinopathie - proliferativ	Retinopathie - nichtproliferativ	Makulo-pathie	Laserbe-handlung	Vorbefund	Diabetes -dauer (Monate)	Fundus hypertonicus
Typ-1	nein	Nein	Nein	Nein	Nein	0	nein
		nein	ja/nd	nein	ohne Befund	108	
		nein	ja/nd	nein	ohne Befund	224	
		nein	ja/nd	nein	idem	176	Stadium I
		nein	ja/nd	nein	ohne Befund	63	
		nein	ja/nd	ja	ohne Befund	354	Stadium II
Typ-2	nein	nein	ja/nd	nein	ohne Befund	83	Stadium II
		nein	ja/nd	nein	ohne Befund	166	Stadium I
		nein	ja/nd	nein	Nein	179	
		nein	ja/nd	nein	idem	74	
		nein	ja/nd	nein	idem	71	Stadium I
		nein	ja/nd	nein	idem	31	Stadium I
	Mittelwert					139	
	nd = nicht diabetisch						

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Literatur und Hilfsmittel angefertigt habe.

Schwerin, den 01.07.2008

Posterpräsentation ausgewählter Studienergebnisse

- Lachmann M, Ziegelasch HJ. (2007): Ausgewählte Stoffwechselparameter und Augenbefunde unter einer 1-jährigen Therapie mit Glargin (Lantus®), zur 42. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft , Mai 2007 in Hamburg, Abstrakt in *Diabetologie & Stoffwechsel* 2: 1-136. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag KG.

- Lachmann M, Ziegelasch HJ. (2007): Insulintherapie mit Glargin (Lantus ®) bei Diabetes mellitus senilis, zur 42. Jahrestagung der Gesellschaft der Internisten Mecklenburg-Vorpommerns e. V., Mai 2007 in Schwerin; „Der Alte Mensch in der Inneren Medizin“

Thesen

1. Eine optimale Stoffwechseleinstellung ist für Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 (T1Dm) und Typ-2 (T2Dm) für die Prävention und Progression diabetesbedingter Komplikationen von entscheidender Bedeutung. Hierzu dient auch der Einsatz neuer Therapeutika, die moderne Therapiekonzepte ermöglichen. Dennoch gelingt es bisher nur unzureichend, eine akzeptable Stoffwechseleinstellung bei einem erheblichen Teil der Diabetespatienten zu erreichen. Vor diesem Hintergrund sollte anhand einer Nachuntersuchung von stationär auf eine intensivierte Insulintherapie (ICT) unter Anwendung des Basalanalogons Glargin (Lantus ®) untersucht werden, welche langfristigen Effekte in der folgenden ambulanten Weiterbehandlung erwartet werden können. Hierzu wurde ein Patientenkollektiv von primär 849 Patienten in einer Follow-up-Studie nachuntersucht. Die Nachuntersuchung erfasste überwiegend in der ambulanten Praxis erhobene Befunde nach einem Jahr der Umstellung auf die ICT. Zum Teil waren auch mehrjährige Befunde zu erheben.

2. Die Behandlung des Diabetes mellitus erfordert ein multimodales Therapiekonzept, das sowohl vom stationären als auch ambulanten Sektor zu tragen ist. Eine politisch gewollte Verlagerung stationärer Leistungen in den ambulanten Bereich erfordert eine enge Umsetzung stationär eingeleiteter Therapien im häuslichen Umfeld. Hierzu bieten Leitlinien, insbesondere die Praxisleitlinie der DDG, praxisorientierte Empfehlungen an. Dennoch werden Versorgungsdefizite publiziert. Ursachen werden in der fehlenden Umsetzung klinischer Empfehlungen bzw. leitliniengerechter Behandlungskonzepte gesehen. Auch in der vorliegenden Studie war aufzuzeigen, dass ein bedeutender Patientenanteil nur unzureichend therapiert wurde, insbesondere die Versorgung mit Blutdruckmedikamenten und Lipidsenkern präsentierte zum Zeitpunkt der Aufnahmeuntersuchung erhebliche Defizite.

3. Fraglich ist auch die Möglichkeit bzw. die Nutzung der DMP-Daten für eine Qualitätskontrolle der Diabetestherapie. Beobachtungen im Rahmen der vorliegenden Studie offenbarten erhebliche Diskrepanzen zwischen haus- und fachärztlicher Behandlung. Auch konnten Probleme der Zusammenarbeit zwischen Haus- und Fachärzten herausgearbeitet werden. Vor diesem Hintergrund galt ein Themenschwerpunkt der vorliegenden Dissertation der Analyse der Kommunikation zwischen stationärem und ambulantem Sektor. Wir konnten aufzeigen, dass Nachuntersuchungen stationär eingestellter Patienten unter Einbeziehung ambulanter Ärzte, auch mit Kraftaufwand, nur bei einer geringen Patientenklientel möglich sind. Eine Quote von 28,5 % der primär eingeschlossenen Patienten verdeutlicht dieses Manko.

Fazit: Die Umsetzung der aktuellen Handlungsempfehlungen zur Diabetestherapie ist nur schwer zu kontrollieren. Ein entscheidendes Kriterium der multimodalen Diabetestherapie bleibt jedoch das Qualitätsmanagement. Hierzu ist Offenheit für alle Beteiligten erforderlich. Beobachtungen im Umfeld der Datenerfassung zeigten jedoch, das teilweise noch erhebliche Defizite diesbezüglich bestehen. Eine mangelnde Kommunikation zwischen ambulantem und stationärem Sektor ließ sich anhand der vorliegenden Daten belegen. Insbesondere konnten Daten zur Kontrolle der Effektivität stationär eingeleiteter Therapien anhand ambulant erhobener Befunde nur schwer erhoben werden.

4. Die originäre Aufgabe der Diabetestherapie besteht in der Optimierung der Stoffwechseleinstellung diabetischer Patienten. Als Surrogatparameter der Stoffwechselgüte dient der HbA1c-Wert. Nach einem Jahr erbrachte die Analyse der nichtstationären Befunde eine Reduktion des HbA1c-Wertes. Bei T1Dm-Patienten verringerte sich der initiale HbA1c-Wert um 1,3 % auf 6,59 %, bei T2Dm-Patienten um 0,83 % auf 7,43 %. Die HbA1c-Reduktion bei T2Dm-Patientinnen fiel deutlich schwächer aus und erreichte nur ein Niveau etwa 50 % der T2Dm-Männer. Insgesamt stieg der Anteil von Patienten mit einem HbA1c-Wert ≤ 6,5 um 25,5/11,7 % (T2Dm-Männer/T2Dm-Frauen) und 27,3/9,1% (T1Dm-Männer/T1Dm-Frauen).

5. An Komplikationen, die auf die intensivierte Einstellung mit dem Basalanalogon Glargin zurückgeführt werden konnten, war lediglich eine Hypoglykämie eines schwer einstellbaren Typ-1-Diabetikers mit Handlungsunfähigkeit innerhalb eines Jahres nach Umstellung zu nennen.

6. Es konnte aufgezeigt werden, dass ambulant schwer einstellbare Diabetiker von einer stationären Stoffwechseleinstellung und den durchgeführten Diabetesschulungsmaßnahmen deutlich profitierten und die weiterbehandelnden Ärzte in der Lage sind, auch über einen längeren Zeitraum eine bessere Einstellung beizubehalten.

Fazit: Mit Insulin Glargin kommt es nach einer 1-jährigen Behandlung zu signifikanten HbA1c-Verbesserungen mit sehr geringer Neigung zu schweren Hypoglykämien. Der HbA1c-Zielwert der DDG-Praxisleitlinie (≤ 6,5 %) wurde bei Typ-1-Diabetikern fast erreicht. Defizite bestehen nach wie vor bei der Stoffwechselnormalisierung von Typ-2-Diabetikern. Bereits antidiabetisch vorbehandelte Patienten (Insulin/OAD) erzielten dennoch nach Umstellung auf Glargin eine deutliche Verbesserung der Stoffwechseleinstellung. Der Effekt war auch nach 4 Jahren nachweisbar.

7. Eine bedeutsame Komorbidität des Diabetikers, v.a. des Typ-2-Diabetes, ist die Dyslipidämie. Sie agiert sowohl als eigenständiger Pathogenitätsfaktor als auch als Progressionsfaktor für diabetische Spätschäden und führt so zu einer Verschlechterung der gesundheitlichen Situation des diabetischen Patienten. Daher wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit auch dieser Faktor erfasst und entsprechende Veränderungen dargestellt. Die Veränderungen der Parameter der Dyslipidämie im ersten Nachuntersuchungsjahr prägten folgende Befunde:

    - Die Abnahme des LDL-Cholesterin-Spiegels lag bei – 0,27/- 0,67 mmol/l (T1Dm/T2Dm) und erreichte LDL-C-Spiegel von 3,2/ 2,93 mmol/l (T1Dm/T2Dm). Ein Anstieg des HDL-Cholesterin-Spiegels auf 1,61/0,98 mmol/l (T1Dm/T2Dm) war zu beobachten. Das induzierte eine Erhöhung des LDL/HDL-Quotienten < 2 bei Typ-1-Patienten von 25,0 % auf 50,0 %, bei Typ-2-Diabetikern von 8,6 % auf 28,9 %. Der Gesamt-Cholesterin-Wert sank in beiden Diabeteskohorten (T1Dm/T2Dm) und lag nach einem Jahr bei rund 5,3 mmol/l. Die Triglyzeridwerte stiegen in beiden Diabeteskohorten an, variierten jedoch sehr stark, die Veränderungen erreichten kein signifikantes Niveau.

Fazit: Eine Verbesserung der Dyslipidämie war zu beobachten. LDL-Cholesterinspiegel sanken unter Intervention signifikant ab. HDL-Cholesterinspiegel stiegen an, bei T2Dm-Patienten signifikant. Verschlechtert hatten sich die Triglyzeridwerte. Der Anteil der Patienten mit einem LDL/HDL-Quotient < 2 verdoppelte sich in der T2Dm-Kohorte und erhöhte sich um annähernd das 1,5fache in der T1Dm-Kohorte. Deutlich, trotz noch bestehender Defizite, profitierten Patienten mit Typ-2-Diabetes. Typ-1-Patienten hatten erhebliche Defizite bei der LDL-Cholesterin-Normalisierung. Verbesserungen bei der Behandlung der Dyslipidämie können nicht darüber hinwegtäuschen, dass therapeutische Optionen nicht adäquat ausgeschöpft wurden. Insbesondere der Einsatz von Lipidsenkern entsprach nicht den Erfordernissen.

8. Gegenwärtig wird einem pathologischen Blutdruck oft ein höherer Stellenwert für die Prognose des Diabetikers beigemessen als einer suboptimalen Stoffwechseleinstellung. Anhand der vorliegenden Daten war ein Absinken des Blutdruckes im ersten Beobachtungsjahr in der T1Dm-Kohorte auf 126 /72 mmHg und in der T2Dm-Kohorte auf 138/76 mmHg zu registrieren.

Fazit: Teilerfolge bei der Hypertoniebehandlung waren nachweisbar. Die aktuelle Zielvorgabe der DDG-Praxisleitlinie (RR < 140/85) wurde im Mittel im Gesamtkollektiv erreicht. Dennoch muss die Behandlung der Hypertonie für einen erheblichen Anteil von Patienten als defizitär bezeichnet werden und bedarf erheblicher Intensivierung. Aktuell sehen maßgebliche Leitlinien einen Zielblutdruck von 130/80 mmHg für Diabetiker vor. Davon war das Gros der Patienten in der vorliegenden Studie noch deutlich entfernt.

9. Zu den bedeutendsten Spätkomplikationen des schlecht eingestellten Diabetes mellitus zählen Erkrankungen der Nieren. Als Nierenfunktionsparameter dienten Serum-Kreatinin und die Kreatinin-Clearance als Indikator der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Nach einem Jahr wurde ein Anstieg des Serum-Kreatininwertes auf 121,2/96,6 µmol/l (T1Dm/T2Dm) registriert. Damit assoziiert war eine Abnahme der GFR in der T1Dm-Kohorte von 82,1 auf 78,2 ml/min und der T2Dm-Kohorte von 77,2 auf 71,0 ml/min.

Fazit: Eine Verschlechterung der Nierenfunktion war in allen Untersuchungseinheiten zu belegen, diese überschritt das physiologische Äquivalent. Sicher ist neben der physiologischen Einschränkung der Nierenfunktion durch das zunehmende Alter auch auf die Bedeutung des Blutdruckes hier hinzuweisen.

10. Augenschäden sind eine weitere Facette der diabetesbedingten Mikroangiopathie, die sich bei langjähriger schlechter Stoffwechseleinstellung einstellen können. Die Follow-up Untersuchungen zeigten keine Retinopathieverschlechterung bei primär eingeschossenen Patienten, jedoch trat neu eine milde nicht proliferative Retinopathie bei 2 T2Dm-Patienten und 10 T1Dm-Patienten auf. Diese hatten eine mittlere Diabetesdauer von 381 bzw. 169 Monaten und einen Ausgangs-HbA1c-Spiegel von 7,9 bzw. 9,3 %.

Fazit: Deutliche Verschlechterungen der Augenbefunde treten unter Glargin nicht auf. Die beobachteten Patienten mit neuen Retinaveränderungen hatten eine erhebliche Diabetesdauer und eine schlechtere Diabeteseinstellung als die übrigen Probanden.

11. Bisherige Insulintherapien waren regelhaft mit einem Anstieg des Körpergewichtes assoziiert. Insofern sollte auch der Aspekt der Körpergewichtsveränderung im Rahmen der Studie analysiert werden. Es zeigte sich eine Erhöhung des Body-Mass-Index (BMI) bei beiden

Diabetestypen um jeweils 0,9 kg/m^2 im ersten Nachuntersuchungsjahr. Damit verbunden war eine Erhöhung des Körpergewichtes der T1Dm-Patienten um 2,98 kg. Das Körpergewicht der Patienten mit Typ 2-Diabetes stieg um 2,43 kg.

Fazit: Auch unter Glargin trat eine moderate Gewichtszunahme auf. Es zeigte sich zudem, dass die Gewichtszunahmen bei höherem Ausgangsgewicht niedriger ausfielen, vice versa.

12. Inkongruenzen zwischen stationär eingeleiteten Therapiemaßnahmen und deren ambulanter Fortführung scheinen u.a. durch Therapieumstellungen bedingt zu sein, die durch vielfältige Zwänge, denen der ambulante Arzt ausgesetzt ist, induziert werden. Beispielgebend sei auf die Problematik der Analoginsuline und der Lipidsenker verwiesen, die häufig zur ökonomisch motivierten Umstellung oder auch zum Absetzen der stationär begonnenen Medikation zwingen.

Schlussthese

Der Einsatz moderner Insuline und eine multimodale Behandlung der Komorbiditäten anhand praktikabler Leitlinien führten in der Studienpopulation partiell zu deutlichen Verbesserungen der individuellen Risikokonstellation diabetischer Patienten. Deutliche Defizite der Kommunikation zwischen klinischem und ambulantem Sektor erschweren jedoch ein gemeinsames Behandlungskonzept, insbesondere fehlen Rückinformationen zu stationär eingeleiteten Behandlungsmaßnahmen. Hier stellen sich noch deutliche Reserven dar. Ein notwendiges Qualitätsmanagement zur Qualitätssicherung der Patienten mit Diabetes mellitus wird so unnötig erschwert.

Aufgezeigt werden konnte in der vorliegenden Arbeit, dass eine Stoffwechselverbesserung stationär eingestellter Patienten erfolgreich sein kann, jedoch die ambulante Therapiefortführung das entscheidende Erfolgskriterium ist. Es zeigte sich jedoch auch, dass nach einjähriger ICT ein erheblicher Anteil von Diabetikern HbA1c-Werte präsentierte, die deutlich über den Vorgaben der Praxisleitlinie der DDG lagen. Auch zeigten sich noch deutliche Defizite in der Therapie der Dyslipidämie sowie der Hypertonie. Das kann als Indiz einer unzureichenden Anwendung der Therapieoptionen der Leitlinien der medizinischen Fachgesellschaften interpretiert werden. Missverhältnisse zwischen Pathologien und deren medikamentöser Behandlung wurden offensichtlich.

Anhand der Daten offenbarte sich erneut das Dilemma der modernen Diabetestherapie, die einerseits immer strengere Behandlungsziele seitens der Fachgesellschaften vorgibt und der andererseits offensichtliche Versorgungsdefizite im ambulanten Sektor gegenüberstehen.

Offene strukturelle Fragen zur Versorgung diabetischer Patienten im Einzugsbereich der HELIOS Klinken Schwerin bedürfen einer andauernden intensiven Diskussion aller Leistungserbringer. Anhand der in dieser Studie nachgewiesenen Defizite einer idealen Patientenversorgung bleibt zu hoffen, dass neue Modelle der integrierten Diabetikerversorgung, welche das Vertragsarztrechtsänderungsgesetz ermöglicht, sich zum Wohle der von Diabetes mellitus Betroffenen auswirken. Ob in Zukunft die neuen Kooperationsmöglichkeiten der Zusammenarbeit zwischen den Heilberufen unter einer Beteiligung von Krankenhausärzten in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung zu einer Annäherung an die Ziele der St.-Vincent-Deklaration führen wird, bleibt nur zu wünschen.