

Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes

***Pathophysiologisch begründete Therapie mit
Insulin unter besonderer Berücksichtigung
der Insulinresistenz und des Inkretineffektes***

2. Auflage

Prof. Dr. Waldemar Bruns
Prof. Dr. Dr. Heinz Fiedler

unter Mitarbeit von
Barbara Altmann
Doz. Dr. Rainer Lundershausen
Doz. Dr. Ruth Menzel
Dr. Ernst von Kriegstein
Dr. Frank Worms

Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes

**Pathophysiologisch
begründete Therapie mit
Insulin unter besonderer
Berücksichtigung der
Insulinresistenz und des
Inkretineffektes**



UNI-MED Verlag AG
Bremen - London - Boston

Bruns, Waldemar:

Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes - Pathophysiologisch begründete Therapie mit Insulin unter besonderer Berücksichtigung der Insulinresistenz und des Inkretineffektes/Waldemar Bruns und Heinz Fiedler.-

2. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2010 (UNI-MED SCIENCE)

ISBN 978-3-8374-6131-2

© 2004, 2010 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,
International Medical Publishers (London, Boston)
Internet: www.uni-med.de, e-mail: info@uni-med.de

Printed in Europe

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, daß die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, daß es sich um einen freien Warennamen handele.

UNI-MED. Die beste Medizin.

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen “state of the art” dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

Vorwort und Danksagung zur 1. Auflage

Die Substitution von Insulin hat seit 1922 das Überleben der Patienten mit Typ 1 Diabetes ermöglicht. Durch Einführung der intensivierten Insulintherapie wurde sowohl die Lebensqualität verbessert als auch die Entstehung von diabetesspezifischen Erkrankungen hinausgeschoben bzw. verhindert. Bei den wesentlich zahlreicheren Patienten mit Typ 2 Diabetes stehen wir heute vor der ähnlichen Aufgabe, eine wirksame standardisierte Insulintherapie zu erarbeiten, die sowohl die Mikroangiopathie verhindern als auch der Makroangiopathieentwicklung Einhalt gebieten kann.

Es ist unser Credo, dass die sorgfältige Kompensation von Insulindefiziten und die Verhinderung von Hyperglykämien mit dem Ziel einer zirkadian-angepassten Normoglykämie dazu einen wesentlichen Beitrag leisten muss und kann.

Patienten mit Typ 2 Diabetes haben einerseits die Chance, dieses Ziel zunächst mit Ernährungsumstellung und oralen Antidiabetika zu erreichen, andererseits laufen sie Gefahr, dass bei ihnen Insulin zu spät angewendet wird und fatale Folgen entstehen.

Der Wunsch der Patienten, nicht zu spritzen, und die Ängste der Ärzte, Insulininjektionen zu empfehlen, führen leider häufig dazu, dass Insulin erst als ultima ratio eingesetzt wird. Dadurch wird die wichtige Phase verpasst, den Stoffwechsel in die richtige Richtung zu leiten und den point of no return gar nicht erst erreichen zu lassen. Für den Erfolg ist entscheidend, die physiologischen Abläufe der Insulinsekretion weitgehend zu simulieren und die Blutglukosekosmetik zu verlassen. Daher wird - obwohl das Buch den Titel "Insulintherapie bei Typ 2- Diabetes" trägt - ausführlicher auf die Behandlung der Insulinresistenz mit ihren beiden Komponenten der Lipo- und der Glukotoxizität eingegangen. Die Kombination der Insulintherapie mit Insulinresistenz- mindernden nicht-medikamentösen Maßnahmen bzw. entsprechenden Pharmaka entlastet die überforderten Langerhansschen Inseln und stabilisiert deren Funktionskapazität.

Unsere Empfehlungen stehen mit den Nationalen Versorgungs-Leitlinien Diabetes mellitus Typ 2 im Einklang und bedürfen der partnerschaftlichen Beziehung zwischen dem Diabetes-Patienten und dem Arzt bzw. Behandlungsteam. Hohe Bedeutung haben die vielen Schulungsmöglichkeiten, die in diesem Buch nicht ausführlich beschrieben werden können.

Unser Dank gilt in erster Linie unseren Ko-Autoren, die wichtige Kapitel oder Kapitelanteile geschrieben und durch ihre Diskussionen zum Gelingen des Ganzen beigetragen haben. Frau Privatdozent Dr. Ruth Menzel hat ihre langjährigen Erfahrungen mit der Metformintherapie und den Behandlungsstrategien in Notsituationen und in der Schwangerschaft dargelegt. Die Darstellung der Behandlung der Insulinresistenz mit nicht-medikamentösen Maßnahmen, oralen Antidiabetika und Insulinsensitizer verdanken wir Herrn Dozent Dr. R. Lundershausen, der uns auch technische Mittel der Klinik "Bergfried" in Saalfeld zur Verfügung stellte. Frau Barbara Altmann hat das Kapitel Schulung durch ihre vieljährigen Praxiserfahrungen bereichert. Die praxisrelevanten Anteile zu Insulinbehandlung, Basalratentest und Stoffwechselkorrekturen mit kasuistischen Beispielen hat Herr Dr. F. Worms eindrucksvoll veranschaulicht.

Wir danken auch Herrn Dr. E. v. Kriegstein für die Möglichkeit, die von ihm erarbeitete und mit Erläuterungen versehene Insulintabelle anzufügen.

Dem UNI-MED Verlag danken wir sowohl für die Möglichkeit als auch für die Unterstützung, die spezifische Insulintherapie des Typ 2 Diabetes für die medizinische Praxis in einem ansprechenden Buch mit zahlreichen Abbildungen und in guter Ausstattung einprägsam darstellen zu können.

Die Drucklegung wurde unterstützt von den Firmen Bayer Vital, Roche Diagnostics, von "Phiscience"/Schwerte und der "Bergfried"-Akademie/Saalfeld, wofür wir herzlich danken.

Im Februar 2004

Die Herausgeber

Vorwort und Danksagung zur 2. Auflage

Die 2. Auflage unseres Insulinbuches erscheint fünf Jahre nach der ersten, und wir können mit Genugtuung feststellen, dass in dieser Zeit wichtige Erkenntnisse zur Unterstützung unserer Empfehlungen gewonnen und Neuerungen in die Therapie des Typ 2 Diabetes (T2D) bzw. des Metabolischen Syndroms eingeführt worden sind. Dies bezieht sich u. a. auf den bei T2D defekten Inkretineffekt, der nunmehr durch Inkretinmimetika bzw. DPP-4-Inhibitoren behandelbar geworden ist, sowie auf Langzeiterfahrungen mit kardioprotektiven Glitazonen.

Vielversprechend ist die Erkenntnis, dass die Therapie der gestörten Insulinsekretion nicht über eine weitere Stimulierung des schon überlasteten Inselorgans gehen sollte, sondern über dessen Schonung mit Verhinderung einer beschleunigten Apoptose der β -Zellen. Somit gewinnt die frühe Intervention mit exogenem Insulin eine größere Bedeutung, wenn nicht Inkretintherapeutika ihr den Rang streitig machen.

Die Autoren haben, dieser Entwicklung Rechnung tragend, eine gründliche Überarbeitung der 1. Auflage vorgenommen. Trotz Aufnahme des neuen Kapitels über Inkretinmimetika konnte durch Komprimierung und Zusammenlegung der Kapitel über orale Antidiabetika als Mono- und Kombinationstherapie mit Insulin eine Umfangserweiterung verhindert werden.

Wir danken unseren Ko-Autoren, die in bewährter Weise und unter Einhaltung kurzfristiger Termine die z.T. umfangreichen Überarbeitungen (besonders die Kapitel Insulintherapie, orale Antidiabetika) vornahmen sowie das neue Kapitel über Inkretineffekte einfügten. Vier der sieben Autoren sind ehemalige Mitarbeiter der Fachklinik "Bergfried" bzw. der "Bergfried-Akademie e.V. Saalfeld", deren praktische Erfahrungen besonders in Kapitel 4. eingeflossen sind.

In der 2. Auflage sprechen wir nicht mehr von einer **komplementären Insulintherapie (KIT)**, sondern von einer **supplementären Insulintherapie (SIT)**, da sich dieser Begriff durchgesetzt hat.

Wir danken dem UNI-MED Verlag und seinem Lektorat insbesondere für das bereitwillige, großzügige Einverständnis zu den zahlreichen und wiederholten Korrekturen im Textteil und Bildmaterial.

Die Drucklegung der 2. Auflage wurde unterstützt von den Firmen NovoNordisk, Roche Diagnostics und dem Institut "Phiscience"/Schwerte, wofür wir herzlich danken.

Im Dezember 2009

Die Herausgeber

Geleitworte

“Wir dürfen beim Typ 2 Diabetes nicht länger Insulin als ‚letzte Rettung‘ betrachten; es ist ein therapeutisches Werkzeug, das wir früher einsetzen müssen, um aggressiv möglichst strikte Behandlungsziele zu erreichen”.

Julio Rosenstock

Die Forderung Julio Rosenstocks ergänzend, möchten wir hinzufügen, dass Insulin ein so gutes therapeutisches Werkzeug ist, dass es sehr frühzeitig - zur Schonung und Protektion des Inselorgans - und damit zur Prävention einer fatalen Entwicklung des Stoffwechsels eingesetzt werden muss!

Waldemar Bruns

Autoren

Prof. Dr. med. Waldemar Bruns*

Smetanastr. 15

13088 Berlin

Kap. 1.-2.; 3.1.; 3.4.; 4.4.; 7.; 8.

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Heinz Fiedler

Pachelbelstr. 18a

99096 Erfurt

Kap. 1.-2.; 3.1.-3.4.; 7.

Barbara Altmann*

Leiterin der Schulungsabteilung

Fachklinik "Bergfried"

Zum Fuchsturm 20

07318 Saalfeld

Kap. 4.4.10.

Doz. Dr. med. Rainer Lundershausen*

Diabeteszentrum Erfurt/Bad Berka

Thälmannstr. 25

99085 Erfurt

Kap. 4.2.-4.3.

Doz. Dr. med. Ruth Menzel

Kastanienallee 5a

17454 Ostseebad Zinnowitz

Kap. 4.2.2.1.; 5.; 6.

Dr. med. Frank Worms*

Bergäcker 31

07318 Arnsgereuth

Kap. 4.1.; 4.4.

Dr. med. Ernst von Kriegstein

Lyraweg 1

29549 Bad Bevensen

Kap. 8.1.-8.2.

* ehemal. Mitglieder der "Bergfried-Akademie e.V. Saalfeld"

Inhaltsverzeichnis

1.	Einführung	13
1.1.	Epidemiologische Situation	13
1.2.	Typ 2 Diabetes und Angiopathien, Therapieziele	13
1.2.1.	Mikroangiopathien	13
1.2.2.	Makroangiopathie (Atherothrombotisches Syndrom)	14
1.2.3.	Schlussfolgerungen für Prävention und Therapie	14
2.	Physiologie der Insulinsekretion	18
2.1.	Insulinsekretion bei normaler Insulinsensitivität	18
2.1.1.	Zirkadianer Rhythmus der Insulinsensitivität und des Insulinbedarfs	18
2.1.2.	Normales Sekretionsmuster - Basis-Bolus-Prinzip in der Therapie	18
2.1.3.	Biphasische postprandiale Insulinresponse	19
2.2.	Insulinsekretion bei Insulinresistenz	20
3.	Pathophysiologische Veränderungen bei Typ 2 Diabetes	22
3.1.	Heterogenität des Typ 2 Diabetes	22
3.1.1.	Typ 2 Diabetes nach ADA-Klassifikation	22
3.1.2.	Phänotypisch ähnliche Untergruppen (außerhalb des Typ 2 Diabetes)	22
3.2.	Insulinresistenz	24
3.2.1.	Definition	24
3.2.2.	Epidemiologie	24
3.2.3.	Diagnose von Insulinresistenz und Metabolisch-Vaskuläres Syndrom	25
3.2.4.	Pathophysiologie und Pathobiochemie der Insulinresistenz	25
3.2.5.	Sekretionsdynamik des Insulins und das Proinsulin-Processing	26
3.2.6.	Rezeptordefekte	26
3.2.7.	Postrezeptordefekte	27
3.2.8.	Proinflammatorische Zytokine, Akute-Phase-Reaktion	27
3.2.9.	Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs)	27
3.2.10.	Amylin	28
3.3.	Glukolipotoxizität	28
3.4.	Störung der Insulinsekretion bei Typ 2 Diabetes	30
3.4.1.	Beziehungen zwischen Insulinresistenz und Störung der Insulinsekretion: Duales pathogenetisches Prinzip bei Typ 2 Diabetes	30
3.4.2.	Entwicklung der Sekretionsstörungen	30
3.4.2.1.	Insulinmangelphasen am Tage (postprandial) und in der morgendlichen Dämmerungsphase (Dawn-Phänomen)	31
3.4.2.2.	Besonderheiten des schlanken Typ 2 Diabetikers/Diabetes senilis	33
4.	Therapie des Typ 2 Diabetes	35
4.1.	Prinzipien der Therapie des Typ 2 Diabetes	35
4.2.	Therapie der Insulinresistenz	38
4.2.1.	Nichtmedikamentöse Therapie	38
4.2.1.1.	Gewichtsreduktion und Ernährungsmodifikation	38
4.2.1.2.	Körperliche Aktivierung	39

4.2.2.	Medikamentöse Behandlung der Insulinresistenz	40
4.2.2.1.	Metformin	40
4.2.2.2.	α -Glukosidase-Hemmer	45
4.2.2.3.	Thiazolidindione (Glitazone)	47
4.2.2.4.	Wirkung von Lipidsenkern auf die Insulinresistenz	49
4.2.2.5.	Pharmakotherapie der Adipositas	49
4.3.	Behandlung der pankreatischen (β-zellulären) Dysfunktion	50
4.3.1.	Beta-Zellstimulation mit Gliniden und Sulfonylharnstoffen	50
4.3.2.	Alpha- und beta-zelluläre Wirkung von Inkretinmimetika und DPP-4-Inhibitoren	55
4.3.2.1.	GLP-1-Analoga	56
4.3.2.2.	DPP-4-Inhibitoren	57
4.4.	Insulintherapie	59
4.4.1.	Prinzipielle Unterschiede in der Insulintherapie zwischen Typ 1- und Typ 2 Diabetes	59
4.4.2.	Indikationen für die Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes	61
4.4.3.	Welche Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes?	61
4.4.4.	Basalratentest (BRT)	62
4.4.5.	Supplementäre Insulintherapie (SIT)	66
4.4.5.1.	Dosisselbstanpassung/Korrekturregeln bei SIT	70
4.4.5.2.	Erstinsulinierung mit SIT	72
4.4.6.	Basalinsulin unterstützte orale Therapie (BOT)	75
4.4.7.	Konventionelle Insulintherapie (CT)	78
4.4.8.	Therapie mit Insulinpumpen (CSII) bei Typ 2 Diabetes?	81
4.4.9.	Spezielle Fragen bzw. Probleme der Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes	82
4.4.9.1.	Berücksichtigung der Ernährung und der BE-Berechnung bei der Insulintherapie	82
4.4.9.2.	Stress-Situationen	84
4.4.9.3.	Der postprandiale Status: Einflussgrößen, Rolle des Insulin-timings, kurzwirkende Insulinanaloga, postprandiale Hyperglykämie, Spritz-Ess-Abstand	84
4.4.9.4.	Behandlung der postprandialen Hyperlipidämie	87
4.4.9.5.	Behandlung der Nüchtern-Hyperglykämie	87
4.4.9.6.	Durchbrechen einer hochgradigen metabolischen (glukolipotoxischen) Insulinresistenz	90
4.4.9.7.	Therapie bei Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA)	92
4.4.9.8.	Zur Insulintherapie bei nachlassender Nierenfunktion	94
4.4.9.9.	Insulintherapie und Körpergewicht	95
4.4.9.10.	Stoffwechselkontrollen: HbA_{1c} , Fruktosamintest, Blutglukose, orientierende Glukosurie-Messung und weitere wichtige Parameter	95
4.4.10.	Schulung	99
4.4.10.1.	Einleitendes, Schulungsthemen	99
4.4.10.2.	Insulinanwendung, Injektionstechnik, Spritzhilfen, Insulinlagerung	99
4.4.10.3.	Blutglukose-Selbstkontrolle, Messgeräte	100
4.4.10.4.	Hypoglykämie, Hypoglykämie-Schulung, Verhalten beim Autofahren	102
4.4.10.5.	Kasuistiken	105

5.	Insulintherapie in Notsituationen	123
5.1.	Stress, Postaggressionssyndrom	123
5.2.	Perioperative Diabetesbehandlung	125
5.3.	Hyperglykämische Komata	125
5.4.	Laktatazidose	128

6.	Gestationsdiabetes – Insulintherapie in der Schwangerschaft	129
7.	Ausblick: Zukünftige Therapie des Typ 2 Diabetes	133
7.1.	Reduzierung/Verhinderung von Insulinresistenz, Glukolipotoxizität und Proteotoxizität ..	133
7.2.	Maßnahmen zur Unterstützung der Funktion und Erhaltung des Inselorgans, neue Insulinformulierungen	134
7.3.	Korrektur genetischer Defekte	135
8.	Anhang	137
8.1.	Insulinpräparate	137
8.2.	Insulintabelle	139
8.3.	Merkblätter	148
9.	Abkürzungen	154
	Index	155

1. Einführung

1.1. Epidemiologische Situation

Die Krankheit Diabetes mellitus wird durch die erhebliche Häufigkeitszunahme des Typ 2 Diabetes (T2D) und seiner Vorstadien, insbesondere des metabolischen Syndroms (1), zu einem weltweiten Gesundheitsproblem. Dagegen ist die Zahl der Patienten mit Typ 1 Diabetes wesentlich geringer, aber auch hier steigt die Inzidenz an (2, 4).

Ein schneller, besonders in Entwicklungsländern sich vollziehender kultureller und sozio-ökonomischer Wandel verändert Altersstruktur, Ernährungsweise, reduziert die körperliche Arbeit, begünstigt eine ungesunde Lebensweise und führt - mit ethnischen Unterschieden - zu Stoffwechselstörungen im Sinne des metabolischen Syndroms (1, 3, 4) und des T2D. Über 90 % aller Diabetiker gehören zum Typ 2, allerdings mit Manifestationen in zunehmend jüngerem Alter. Das Auftreten von Typ 2 Diabetes bei übergewichtigen Kindern entwickelt sich zu einem epidemiologischen Problem (4).

Der Diabetes Atlas 2000 der *International Diabetes Federation* (IDF) dokumentierte, dass die wirkliche Zahl von Diabetikern bei über 200 Millionen liegen dürfte (4). Für Deutschland Tab. 1.1, Lit. (3, 4) und neueste Angaben der IDF 2009.

Bevölkerungsgruppe	Häufigkeit
Gesamtbevölkerung	5-8 %
51- bis 60-Jährige	8 %
61- bis 70-Jährige	12-15 %
71- bis 80-Jährige	20 %

Tab. 1.1: Häufigkeit und Altersverteilung des Diabetes mellitus in Deutschland (modifiziert nach: Schwedes U, UNI-MED Verlag AG, 2000).

Die Prognoseeinschätzung der IDF (Abb. 1.1) zeigt, dass bis zum Jahre 2025 und weiter bis 2050 sowohl in Industrie- als auch in Entwicklungsländern eine enorme Häufigkeitszunahme des Typ 2 Diabetes stattfinden wird und damit die schon vorhandenen globalen gesundheitspolitischen und ökonomischen Probleme verstärkt werden. (6, 8, 9). Über die Epidemiologie des Metabolischen Syndroms bei T2D in Deutschland (Präva-

lenz 74 %) hat die Dresdener DIG-Studiengruppe 2008 publiziert (38).

Im Herbst 2009 hat die Internationale Diabetes Föderation (IDF) ihre aktuellen Daten zur weltweiten Verbreitung des Diabetes vorgestellt. Nach den neuesten Zahlen ist Deutschland das Land mit der höchsten Diabetesprävalenz in Europa mit 12 %, das sind 7,5 Mio. Betroffene. Daneben ist mit einer erheblichen Dunkelziffer von ca. 3 Mio. zu rechnen.

Die Entwicklung fordert ein nachhaltiges sowie bezahlbares Konzept für Prophylaxe und Therapie des Typ 2 Diabetes.

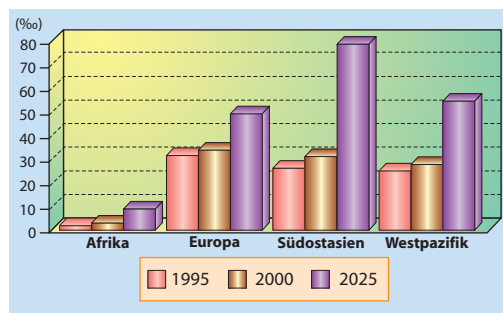


Abb. 1.1: Geschätzte zukünftige Diabetesprävalenz in 4 Regionen der Welt (aus: WHO World Health Report, 1997).

1.2. Typ 2 Diabetes und Angiopathien, Therapieziele

Die Prognose des manifesten Diabetes hinsichtlich Lebenserwartung, Leistungsfähigkeit und Lebensqualität hängt weitgehend vom Auftreten vaskulärer und nervaler Komplikationen ab (5, 6, 7, 10).

1.2.1. Mikroangiopathien

Der Zusammenhang zwischen Höhe der Hyperglykämie und der Entstehung mikroangiopathischer Prozesse (Retinopathie, Nephropathie) sowie Neuropathie ist durch randomisierte kontrollierte Langzeitstudien mit hohem Evidenzgrad auch bei T2D (7) belegt (Tab. 1.2). Therapieziel muss daher sein, eine möglichst normoglykämie-

sche Stoffwechselführung zumindest bei solchen Patienten zu erreichen, die noch eine Lebenserwartung von 10 bis 15 Jahren haben und daher das Auftreten der Mikroangiopathie bei schlechter Stoffwechselführung erleben würden. Man berücksichtige auch, dass die Lebenserwartung in der Bevölkerung ständig steigt und dass die Mikroangiopathie bei verspäteter Diagnosestellung oft schon zu diesem Zeitpunkt vorhanden ist.

Die Tab. 1.2 zeigt, dass auch die normotone Blutdruckeinstellung für die Verhinderung der Retinopathie von großer Bedeutung ist.

Therapieziel zur Verhinderung der Mikroangiopathie heißt: Normale bzw. normnahe Glykämie und Normotonie !

Auswirkungen von Stoffwechselführung und Blutdruckeinstellung

- Eine Verbesserung der Stoffwechselführung mit HbA_{1c} von 7,0 % versus 7,9 % führte zu einer Risikoreduktion von
 - 12 % für jeden diabetesbezogenen Endpunkt
 - 25 % für jeden mikrovaskulär bedingten Endpunkt
 - 16 % für Herzinfarkte*)
- Eine strengere Blutdruckeinstellung von <144/72 mm Hg im Vergleich zu <154/82 mm Hg führte zu einer Risikoreduktion von
 - 24 % für jeden diabetesbezogenen Endpunkt
 - 37 % für jeden mikrovaskulär bedingten Endpunkt
 - 44 % für Schlaganfälle

Tab. 1.2: Aus den Ergebnissen der UKPD-Studie 1998 (7).

*) Signifikanzgrenze von 5 % knapp verfehlt.

1.2.2. Makroangiopathie (Atherothrombotisches Syndrom)

Die ärztliche Erfahrung und zahlreiche Studien weisen nach, dass bei Typ 2 Diabetikern makroangiopathische Erkrankungen um ein Vielfaches (2-3-fach) häufiger als bei Nichtdiabetikern auftreten, oft bereits bei der Diagnosestellung vorhanden sind und auch schwerer verlaufen (Exzessmortalität 3-4-fach) (13, 14, 15, 32). Die Hälfte der Patien-

ten mit Typ 2 Diabetes stirbt an koronaren Erkrankungen (Abb. 1.2) einschließlich der linksventrikulären Hypertrophie, ein Viertel an Apoplexie. Periphere arterielle Verschlusskrankheiten sind bei Diabetikern 4- bis 9-fach häufiger.

Die 1998 in der UKPD-Studie (7) mit 5 % knapp verfehlt Signifikanz zwischen Reduzierung der Hyperglykämie und Herzinfarktquote (Tab. 1.2) erwies sich in Nachanalysen (UKPDS 80, 81) (35, 35a) als signifikant. In zahlreichen epidemiologischen Studien zeigte die postprandiale Blutglukose eine engere Assoziation mit der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität als die Nüchtern-glukose. Reduzierung der pp Hyperglykämie konnte die Zahl kardiovaskulärer Ereignisse vermindern (10-15, 21, 26, 37). Somit ist sicher, dass auch die Hyperglykämie als Risikofaktor für die Atherothrombose anzusehen ist (16,17).

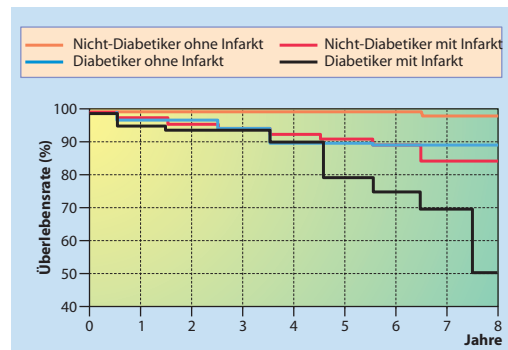


Abb. 1.2: Koronares Risiko von Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern (modifiziert nach: Haffner SM et al., 1998).

Die Hyperglykämie ist sowohl Prädiktor der stimulierten Atherothrombose als auch ein eigenständiger Risikofaktor für Endotheldysfunktionen und Gerinnungsstörungen. Die Reduzierung der Glukolipotoxizität vermindert die begleitenden atherothrombotischen Risikofaktoren.

1.2.3. Schlussfolgerungen für Prävention und Therapie

Der Nachweis des Zusammenhangs zwischen erhöhten Konzentrationen der Plasmaglukose und Entwicklung von Angiopathien (Kap. 1.2.1. + 1.2.2.) dokumentiert, dass als Behandlungsziele Normoglykämie bzw. HbA_{1c} -Werte bis 6,5 % für

Prävention und Therapie von Mikro- und Makroangiopathien anzustreben sind (18-21).

Bei Anstiegen des HbA_{1c}-Wertes über 7,5 % ist die Indikation für Insulin gegeben, wenn alle anwendbaren oralen Therapieverfahren erprobt worden sind.

Zusätzlich müssen folgende Kriterien der glykämischen Einstellung Beachtung finden:

- Das sogenannte "Glukozentrische Welbild" muss erweitert werden (22, 23, 31). So wichtig auch eine normoglykämische Einstellung ist, *sollte bereits zu Beginn* des multifaktoriellen metabolisch-vaskulären Syndroms (Bluthochdruck, Dyslipoproteinämie, Übergewicht und IGT und T2D) komplex diagnostiziert und behandelt werden (24-27, 34, 40).
- Wichtig ist also eine frühe Intervention. Sie verzögert den Weg zur Atherosklerose im Sinne eines metabolischen Gedächtnisses (43). Also sind eine frühzeitige Erfassung und sofort einsetzen- de Therapie von weittragender Bedeutung.

Neuere Studienergebnisse ließen Zweifel aufkommen an der *Sinnfälligkeit des Zieles der Normoglykämie* aus der Sicht der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität.

Während in der ADVANCE-Studie (28) in der Therapie ein mehr moderates Vorgehen geübt wurde, versuchte man in der ACCORD-Studie (29) das Ziel der Normoglykämie in der aggressiveren Intensivgruppe *schnell* zu erreichen.

In der ACCORD-Studie nahmen mehr multimorbide Patienten teil, die Mehrzahl der Patienten hatte fortgeschrittene kardiovaskuläre Begleiterkrankungen. Mit Antidiabetika ad libitum - quasi mit Dampfwalze (45) - wurden nach 6-9 Monaten die HbA_{1c}-Werte in der Intensivgruppe auf 6,4 % gesenkt, bei konventioneller Therapie auf 7,5 %. Wie zu erwarten, war das mit Zunahme schwerer Hypoglykämien (3,1 vs. 1 % in der Kontrollgruppe) verbunden. Dass die Patienten in der Intensivgruppe häufig im hypoglykämischen Bereich gelegen haben müssen, geht auch aus der rasanten Gewichtszunahme in der Intensivgruppe hervor: Jeder Vierte nahm über 10 kg zu! Die meisten Kommentare zu den beiden Studien (28, 29, 36-42, 45) sehen in diesen Gegebenheiten die Ursachen für die negativen Ergebnisse der ACCORD-Studie.

Zugleich gibt die Studie den wichtigen Hinweis, dass - bei nach wie vor geltendem normglykämischen Ziel - besondere Vorsicht geboten ist bei älteren multimorbiden Patienten:

Die Festlegung individueller **risikoabhängiger Therapieziele** ist erforderlich!

Bei kardiovaskulär besonders gefährdeten Patienten würden die Ziele für die **Glukose-Trias** heißen:

- FGP < 7 mmol/l
- ppPG < 9 mmol/l
- HbA_{1c} (oder A1C) um 7 %

Außerdem ist die Beachtung der Glukosevariabilität (Standardabweichung vom Mittelwert) wichtig (11, 16, 17, 46):

- Reduzierung der Glukosevariabilität gewährleisten
- annähernd physiologische Auslenkung der pp Glukosekonzentration erreichen
- Hypoglykämien vermeiden

Standl hat aus den Ergebnissen der UKPD-Studie die heute wichtigen und bestätigten Schlussfolgerungen gezogen (33):

- Alles früher tun:
- früher diagnostizieren
 - früher behandeln
 - früher kombiniert behandeln
 - früher mit Insulin behandeln

■ Literatur

1. Hanefeld M, Leonhardt W: Das metabolische Syndrom: ein integriertes Konzept zur Diagnostik und Therapie eines Clusters von Zivilisationskrankheiten. Gustav Fischer Verlag, Jena-Stuttgart (1996)
2. Badenhoop K, Böhm BO, Häring HU, Usadel K-H: Ätiologie, Pathogenese, Epidemiologie, Verlauf und Prognose. In: Diabetologie in Klinik und Praxis. Mehner H, Schöffling K, Standl E, Usadel K-H (Hrsg.), S. 35-80. Thieme Stuttgart New York 1994
3. Hauner H: Diabetes 2008. Die Bestandsaufnahme 2007. Vorgelegt von DDU u. NAFDM, Verlag Kirchheim + Co GmbH
4. Standl, E et al.: Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2008. Bestandsaufnahme. Vorgelegt von der Deut-

- schen Diabetes-Union und dem Nationalen Aktionsforum Diabetes mellitus (NAFDM) zum Weltdiabetestag 2007, Verlag Kirchheim + Co GmbH
5. Fiedler H, Zawta B; Atherosklerose / Koronare Erkrankungen - Risiko und Monitoring. Roche Diagnostics GmbH Mannheim 2002
 6. Panzram G: Mortality and survival in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987; 30: 123-131
 7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853
 8. Williams R, Baxter H, Bottomley J et al.: DECODE-2 UK: our contribution to a European study of the costs of type 2 diabetes. *Pract Diab Int.* 2001; 18: 235-238
 9. DECODE study group: glucose tolerance and mortality: Comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617-621
 10. Temelkova-Kurktschiev T, Köhler C, Schaper F et al.: Beziehungen zwischen verschiedenen Stadien der Glukosetoleranz, etablierten Risikofaktoren für Arteriosklerose und Intima-Media-Dicke (IMD) der A. carotis communis. *Diab Stoffw* 1998; 7: 227-232
 11. Hanefeld M: Normnahe postprandiale Hyperglykämie – eine essenzielle Komponente guter Diabeteskontrolle und Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen – Paul Langerhans-Vorlesung 2007. *Diabetologie* 2007; 2:362-369
 12. Leschke M, Jakob S: Koronare Herzkrankheit und Diabetes mellitus. *Diabetologie* 2007; 2: R 57-R 77
 13. Kuusisto JK, Mykkanen L, Pyörälä K, Laakso M: NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes* 1994; 43: 960-967
 14. Sorkin JD, Muller DC, Fleg JL, Andres R: The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: *Diabetes Care* 2005; 28: 2626-2632
 15. Goldfine AB, Beckman J A: Life and death in Denmark. Lessons about diabetes and coronary heart disease. *Circulation* 2008; 117: 1914-1917
 16. Ceriello A: The emerging role of post-prandial hyperglycaemic spikes in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabet Med* 1998; 15: 188-193
 17. Ceriello A, Esposito K, Piconi L et al.: Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2008; 57: 1349-1354
 18. Bruns W: Zur Therapie des Typ-2-Diabetes nach Offenlegung der Ergebnisse der UKPDS-Studie. Benötigen wir eine neue Strategie? *Diab Stoffw* 1999; 8: 23-30
 19. Diabetes Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403
 20. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson J et al.: Prevention of type 2 diabetes by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-1350
 21. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T et al.: Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: metaanalysis of seven long term studies. *Eur Heart J* 2004; 25: 10-16
 22. Gaede P, Vedel P, Jensen GVH et al.: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:383-393
 23. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H et al.: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580-591
 24. Schwarz P E H, Gruhl U, Hoffmann R et. al.: Prävention des Diabetes mellitus – Perspektive in Deutschland. *Kompodium Diabetes* 2007; 2: 3-10
 25. Stefan N, Fritsche A, Häring H-U: Prävention des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie* 2008;3: R57-R68
 26. Nordt T, Bode C: Endogene Fibrinolyse bei Diabetes mellitus und koronarer Herzkrankheit. Pathophysiologische Verknüpfung und Ansatzpunkt zur therapeutischen Intervention. *Dt Arztebl* 2002; 99: A354-A364
 27. Müller-Wieland D: Lipid- und Blutzuckersenkung zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos. In *Diabetes und Stoffwechsel, Refresher. Diabetologie* 2008; 3: R21-R 36
 28. ACCORD Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559
 29. The ADVANCE collaborative group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 350: 2560-2572
 30. Scherbaum WA im Auftrage der DDG: Praxisleitlinien der DDG. Aktualisierte Version 2008. *Diabetologie* 2008; Suppl. 2, Seite S127-S208
 31. Elasy T: Improving diabetes outcomes: beyond glucocentricity. *Clinical Diabetes* 2008; 26:1-2
 32. Scherbaum W, Kerner W (Hrsg.): Evidenzbasierte Leitlinien DDG. 1. Aktualisierung 05/2006: Diagnostik und Therapie von Herzerkrankungen und Diabetes.
 33. Standl E, Usadel, K-H, Mehnert H: Grundlagen des Diabetesmanagements. In: Berger M (Hrsg.): *Diabetes mellitus*, Fischer Verlag München-Jena 2000; Bd.2: 445-454
 34. Praxis-Leitlinie: Metabolisch-Vaskuläres Syndrom (MVS). Fachkommission Diabetes Sachsen, 2007

35. Holman RR, Paul SK, Bether MA, Neil HAW, Matthews DR: Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1565-1576
- 35a. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-89
36. Dhuly RG, McMahon GT: Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med* 2008; 358: 2630-2633.
37. Cefalu WT: Glycemic targets and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2008; 358: 2633-2635
38. Kühler C, Ott P, Hanefeld M, DIGStudiengruppe: Epidemiologie des Metabolischen Syndroms bei Typ-2-Diabetikern in Deutschland: Das Metabolische Syndrom ist mit 74 % ein häufiger Begleiter des Typ-2-Diabetes. *Diabetes Stoffw und Herz* 2008; 1: S5-S10
39. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes: Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 193-203
40. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO et al.; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association: Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009; 32: 187-92
41. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY et al.: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283-97
42. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al.; VADT Investigators: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-39
43. Niswender K: Early and aggressive initiation of therapy for type 2 diabetes: What is the evidence? *Clin Diab* 2009; 27: 60-68
44. Henske JA, Griffith ML, Fowler MJ: Initiating and titrating insulin in patients with type 2 diabetes. *Clin Diab* 2009; 27: 72-76
45. Hanefeld M: Normnahe Blutzuckerkontrolle oder $HbA_{1c} < 7\%$ bei Typ-2-Diabetes - hat 2009 die diabetologische Weltansicht erschüttert oder dringt die Sonne durch den Nebel? *Diabetologie* 2009; 4: 29-31
46. Kohnert KD, Augstein P, Zander E et al.: Glycemic variability correlates strongly with postprandial beta-cell dysfunction in a segment of type 2 diabetic patients using oral hypoglycemic agents. *Diabetes Care* 2009; 32: 1058-62