

Universitätsklinikum Ulm
Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. Guido Adler

Bedeutung der postprandialen Blutglukosewerte
für das Erreichen von HbA1c Zielwerten

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der
Universität Ulm

Stefanie Baldauf,
Heidelberg

2010

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Hans-Jürgen Wörle

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas Grüneberger

Tag der Promotion: 14.01.2011

Widmung

Für meine Eltern Prof. Dr. Alfons Tenner
und Frau Dr. Ingrid Tenner
und meinen Mann Dr. Klaus Baldauf

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	II
1. Einleitung	1
2. Material und Methoden	8
2.1. <i>Probanden</i>	8
2.2. <i>Methodik und zeitliches Schema der Blutzuckermessungen</i>	10
2.3. <i>Patienteninstruktion</i>	10
2.4. <i>Vollblut- versus Plasmaglukosekonzentration</i>	11
2.5. <i>Therapieziel und Schemata der Behandlungsmodifikation</i>	11
2.6. <i>Bestimmung der HbA1c Werte</i>	13
2.7. <i>Statistik</i>	14
3. Ergebnisse	15
3.1. <i>Patientencharakteristika</i>	15
3.2. <i>Therapieschemata und deren Anpassung</i>	15
3.3. <i>Veränderungen des HbA1c Wertes, der Nüchtern- sowie postprandialen Glykämie und des Gewichtes</i>	16
3.4. <i>Hypoglykämien</i>	17
3.5. <i>Erreichen des HbA1c Zielbereiches</i>	20
3.6. <i>HbA1c Wert Veränderung und Veränderung der Blutzuckertagesprofile</i>	21
3.7. <i>Relative Beiträge zur HbA1c-Senkung durch Veränderungen des Nüchtern- bzw. Übertagesblutzuckers</i>	23
4. Diskussion	29
5. Zusammenfassung	37
6. Literaturverzeichnis	39
Danksagung	45
Lebenslauf	46

Abkürzungsverzeichnis

ACCORD Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

ADA American Diabetes Association

ADVANCE Action in Diabetes and Vascular Disease:
Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation

AIR Acute Insulin Response

AUC area under the curve

BMI body mass index (in kg/m²)

CI Konfidenzintervall

DECODE Diabetes epidemiology: collaborative analysis of
diagnostic criteria in Europe

FPG fasting plasma glucose

EPIC European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition

HbA1c Hämoglobin A1c

HR Hazard ratio

ICT intensiviert konventionelle Therapie

IDF	International Diabetes Federation
IFG	impaired fasting glucose
IGT	impaired glucose tolerance
MP	Melting Point
NNT	number needed to treat
OR	Odds Ratio
OAD	orale Antidiabetica
OGTT	oraler Glukosetoleranztest
PCPG	postchallenge Plasmagluose
PP	postprandial
PPHG	postprandiale Hyperglykämie
SMBG	self monitoring blood glucose
UKPDS	United Kingdom Prospective Study on Diabetes
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die Hauptursache für die deutlich erhöhte Morbidität und Mortalität von Patienten mit Diabetes mellitus dar [17,18,41].

Wegen der hohen Risiken sowohl für den betroffenen Patienten mit Diabetes mellitus als auch der zunehmenden Bedeutung für das Gesundheitswesen insgesamt, ist eine optimale Glukoseeinstellung von herausragender Bedeutung (DDG Leitlinie 2009 zur medikamentösen antihyperglykämischen Therapie).

Während die Hyperglykämie ein gesicherter unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung mikrovaskulärer Komplikationen ist, ist ihre Bedeutung für makrovaskuläre Komplikationen hingegen weniger fundiert, die sich unter anderem auch auf die Zehnjahresergebnisse der UKPDS–Studie [22] stützt.

In dieser Studie bewirkte eine normnahe Glukosestoffwechseleinstellung einen deutlichen Trend zur Reduktion von Myokardinfarkten, wobei das Signifikanzniveau knapp verfehlt wurde ($p=0,0521$). Bei der Evaluation der 10-Jahres-Ergebnisse (UKPDS 80) wurde dieser Trend statistisch signifikant.

Besonders aufgrund der Ergebnisse zweier kürzlich publizierter Studien, der ACCORD [20] und ADVANCE–Studie [29], wurde der Effekt einer normnahen Blutglukoseeinstellung kontrovers diskutiert.

In der ACCORD- Studie wurde der Effekt einer intensivierten Therapie auf makrovaskuläre Komplikationen untersucht. Es fand sich ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Patienten, bei denen das HbA1c sehr rasch auf einen Zielwert von unter 6% abgesenkt wurde.

In der ADVANCE-Studie fand sich eine deutliche Risikoreduktion für mikrovaskuläre Ereignisse in Abhängigkeit einer HbA1c-Absenkung in den Bereich von 6,5%. Interessanterweise war dies nicht mit einer Risikoreduktion für makrovaskuläre Ereignisse assoziiert.

Dies steht im Widerspruch zur epidemiologischen Datenlage, die einen sehr deutlichen Zusammenhang zwischen der Qualität der Stoffwechselkontrolle und der Wahrscheinlichkeit, makrovaskuläre Komplikationen zu erleiden, nahe legt [42,43,12,16,27,35].

In diesem Zusammenhang ist eine Kohortenstudie, die EPIC Norfolk Studie besonders erwähnenswert. Deren Ergebnisse legen nahe, dass jede HbA1c Absenkung, sogar bis in den Normalbereich, mit einer signifikanten Risikoreduktion assoziiert ist [23].

Eine besondere Bedeutung scheint dabei insbesondere den postprandialen Blutglukosewerten zuzukommen. Bereits geringe postprandiale Glukoseanstiege sind mit Störungen der Insulinsekretion, Erhöhung von kardiovaskulären Risikofaktoren, gestörter Gerinnung und Aktivierung von Entzündungsmediatoren assoziiert [6,19,25].

Verschiedene prospektive Studien, die auf eine Kontrolle der postprandialen Hyperglykämie ausgerichtet waren, bestätigen, dass diese einen eigenständigen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt [34]. Unterstrichen wird dies durch die Ergebnisse der DECODE-Studie [14]. Hier fand sich ein Ansteigen des Mortalitätsrisikos durch kardiovaskuläre Erkrankungen proportional zum Anstieg der postprandialen Blutglukosewerte. Ein weiteres Ergebnis dieser Studie war, dass mit zunehmendem Alter die Inzidenz isolierter postprandialer

Blutglukoseerhöhung zunimmt und somit die postprandiale Kontrolle besonders wichtig ist bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko.

In der Präventionsstudie STOP-NIDDM [11] zeigte sich, dass durch eine frühzeitige Senkung spezifisch der postprandialen Blutglukosewerte das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko gesenkt werden kann. Behandelt wurden in dieser Studie Patienten mit gestörter Glukosetoleranz. Als Resultat ergab sich eine relative Verminderung der Neuerkrankungsrate um bis zu 36%.

Postprandiale Blutzuckerwerte und Nüchternblutzuckerwerte beeinflussen zu unterschiedlichen Anteilen den HbA1c Wert, welcher ein etablierter Langzeitparameter zur Bestimmung der Stoffwechseleinstellung ist.

Er reflektiert die mittleren Blutglukosewerte der letzten zwei bis drei Monate.

Einen Schwellenwert für das HbA1c gibt es nicht [37].

Der HbA1c- Wert gibt den Anteil des glykolisierten Hämoglobins am Gesamthämoglobin an.

Proportional zur Blutglukosekonzentration entsteht durch Umlagerung (Amadori) eine stabile Ketoaminform zwischen der Aldehydgruppe der Glucose und dem N-terminalen Valin der Beta-Kette des Hämoglobins. Diese nicht-reversible Bindung (Schiff'sche Base) wird als Hämoglobin A1c bezeichnet [33].

Das HbA1c wird aus Vollblut bestimmt. Da die bis vor kurzem angewandten verschiedenen labortechnischen Methoden unterschiedliche Störgrößen hatten und unterschiedliche Normalwerte bewirkten, hat sich die Deutsche Diabetes-Gesellschaft im Sommer 2008 den internationalen Empfehlungen zur Standardisierung der HbA1c-Messung angeschlossen.

Diese basieren auf einer Referenzmethode der Internationalen Gesellschaft für Klinische Chemie [21] beruhend auf Massenspektrometrie. Dabei wird das Ergebnis in der internationalen Maßeinheit mmol/mol angegeben.

Die Umrechnung von mmol/mol in die üblichen, in der Praxis verwendeten Prozentwerte ist mit einer einfachen Formel möglich:

$$\text{HbA1c [mmol/mol]} = (\text{HbA1c [\%]} - 2,15) \times 10,929$$

Ein HbA1c Wert von 33 mmol/mol entspricht demnach 5%. Dies reflektiert einen langfristigen durchschnittlichen Blutglukosewert von 97 mg/dl [26].

Faktoren, die den HbA1c Wert beeinträchtigen sind alle Arten von Anämien, Hämoglobinopathien (wobei bei vielen Analysegeräten HbS und HbC das Ergebnis unbeeinflusst lassen), Hämolyse, Ikterus und Hyperlipidämie, Acetylierung durch Aspirin (falsch hohe Werte), und Carbamylierung bei Nierenversagen (falsch hohe Werte) sowie einige Medikamente wie Vitamin C und E [32].

Gemäß den Erfahrungen großer Diabetesambulanzen sind praxisrelevante Störungen der Hämoglobinbildung aber relativ selten (< 5% der Patienten).

Kurzfristige Blutzuckerschwankungen zum Beispiel in Abhängigkeit von Nahrungsaufnahme, körperlicher Aktivität oder Stress werden durch den HbA1c Wert kaum erfasst [28]. Ihre Bedeutung für das vaskuläre Risiko ist noch umstritten.

Das Risiko mikro- und makrovaskulärer Komplikationen scheint proportional zur Höhe des HbA1c- Wertes zu sein [42,43,27,35].

Die verschiedenen Fachgesellschaften haben unterschiedliche HbA1c Therapieziele definiert.

In den derzeit aktuellen DDG- Praxisleitlinien wird ein HbA1c-Wert von < 6,5% als anzustrebendes Therapieziel empfohlen (DDG Praxisleitlinien zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 2007, Matthaei et al.). Dies ist kongruent mit den Empfehlungen der internationalen Diabetesfederation [36], die ebenfalls einen Zielwert von maximal 6,5% anstrebt.

Die American Association of Clinical Endocrinologists [31] geht mit ihren Forderungen noch weiter und empfiehlt möglichst tiefe HbA1c- Werte insofern dies unter Vermeidung hypoglykämischer Phasen möglich ist.

Dies steht teilweise im Gegensatz zu den Empfehlungen der American Diabetes Association, die einen HbA1c- Zielwert von $< 7\%$ als ausreichend ansieht (ADA standards of medical care, Diabetes Care 2009) [3,4].

Da das HbA1c die mittlere Blutglukosekonzentration reflektiert, spielen sowohl Nüchtern- als auch postprandiale Werte theoretisch eine Rolle.

Die Hyperglykämie lässt sich im zeitlichen Verlauf in eine präprandiale Phase (nüchtern) und eine postprandiale Phase (nach dem Essen) unterteilen [45].

Da der Mensch unter normalen Lebensumständen mindestens drei mal täglich Nahrung zu sich nimmt und die komplette Aufnahme von Nahrungsbestandteilen aus Intestinum und Assimilation ungefähr fünf bis sechs Stunden benötigt [30,44], befinden wir uns normalerweise während des Tages kontinuierlich in einem postprandialen Zustand [45]. Entsprechend ist nur der Zeitraum von etwa 2 Uhr morgens bis zum Frühstück als präprandialer Anteil des Tages zu sehen. In dieser Nüchternphase kommt der körpereigenen Glukoseproduktion eine entscheidende Bedeutung zu [47].

Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes sind Nüchternglukosekonzentrationen deutlich erhöht. Darüber hinaus finden sich sowohl die glukoneogenetischen Precursor als auch Konzentrationen freier Fettsäuren erhöht [7,15].

Ursächlich für die Nüchternhyperglykämie ist eine vermehrte Glukoseproduktion in Leber und Niere [47].

Um die vermehrte Glukoseproduktion zu unterdrücken werden Typ 2 Diabetes Patienten häufig mit Verzögerungsinsulin zur Nacht behandelt. Hauptziel einer

solchen Behandlung ist es, durch die damit erhöhten Plasmainsulinkonzentrationen die endogene Glukoseproduktion zu supprimieren und auf diesem Weg die überhöhten morgendlichen Blutzuckerwerte zu normalisieren. Ein solches Vorgehen kann bei einer Reihe von Patienten das HbA1c als Langzeitsurrogatparameter der Glukoseregulation deutlich absenken [50]. Häufig gelingt aber trotz normnaher Nüchternglukosewerte keine Absenkung des HbA1c in den normalen Zielbereich [49].

Die postprandiale Glukoseregulation ist ein komplexer Prozess, der eine Vielzahl verschiedener Faktoren beinhaltet, die dazu dienen, potentiell schädliche überhöhte Glukoseexkursionen zu vermeiden.

Untersuchungen [46] an bisher unbehandelten Patienten ergaben, dass Patienten mit einem HbA1c Wert zwischen 6% und 6,5% einen ähnlichen Nüchterblutglukosewert hatten wie Patienten, deren Wert zwischen 6,5% und 7% lag. Diejenigen Patienten mit dem niedrigeren HbA1c Wert hatten jedoch deutlich niedrigere postprandiale Blutglukosewerte.

Die Bedeutung der Nüchtern- und postprandialen Glukoseregulation als Determinanten des HbA1c, insbesondere im normnahen Bereich, ist bislang nicht ausreichend evaluiert.

Entsprechend war das Ziel der vorliegenden Arbeit, die relative Bedeutung der prä- und postprandialen Blutglukosewerte für das Erreichen von HbA1c-Zielwerten bei Typ 2 Diabetes zu eruieren.

Problemstellung

In dieser prospektiven interventionellen Fall-Kontroll-Studie sollte die relative Bedeutung von Nüchternblutglukose-Exkursionen und postprandialen Exkursionen für das Erreichen des Ziel-HbA1c-Wertes ermittelt werden. Desweiteren sollte geklärt werden, ob die von Fachgesellschaften (IDF, ADA, WHO, DDG) geforderten HbA1c-Ziele innerhalb eines definierten Zeitraumes ohne relevante Zunahme von unerwünschten Nebenwirkungen umzusetzen sind. Insbesondere sollte geklärt werden, ob dies ohne Risiko schwerer Hypoglykämien und ohne wesentliche Gewichtszunahme erreicht werden kann.

2. Material und Methoden

2.1. Probanden

Ein hundert vierundsechzig Patienten (neunzig männliche und vierundsiebzig weibliche) mit schlecht eingestelltem Blutzucker ($\text{HbA1c} > 7,5\%$) wurden nach schriftlicher Zustimmung in die Studie aufgenommen.

Das Durchschnittsalter der Probanden zu Studienbeginn betrug $62,4 \pm 0,9$ Jahre. Das durchschnittliche Körpergewicht beziehungsweise der durchschnittliche body mass index betrug $28,8 \pm 0,6$ kg/m². Die Diabetesdauer betrug bei Studienbeginn $8,4 \pm 0,6$ Jahre.

Es soll betont werden, dass die Studie nicht konzipiert wurde, um verschiedene Behandlungsschemata in ihrer Wirksamkeit hinsichtlich des Erreichens von HbA1c-Zielwerten zu vergleichen.

Dementsprechend wurden die Studienteilnehmer nicht verschiedenen Therapiearmen zugewiesen, sondern erhielten eine individuell ausgerichtete Therapie um die Therapieziele zu erreichen.

Zu Studienbeginn erhielten 26% der Probanden Diät als Monotherapie, 10% der Teilnehmer Metformin als Monotherapie, 20% ein Insulinsekretagon als Monotherapie und 14% eine Kombination aus Metformin und Sekretagon als Therapie. NPH-Insulin in Monotherapie wurde bei 3% der Teilnehmer angewendet, NPH-Insulin plus Metformin bei 4%, NPH-Insulin plus Sekretagon bei 8%, Insulin 2 mal täglich bei 1%, NPH-Insulin plus kurzwirksames Insulin bei 12% der Patienten, NPH-Insulin plus kurzwirksames Insulin plus Metformin bei 1%, NPH-Insulin plus Sekretagon plus Metformin bei 2% der Patienten.

Bei Studienende nach Therapiemodifikation erhielten dementsprechend 10% der Teilnehmer Metformin als Monotherapie, 9% ein Insulinsekretagon als

Monotherapie und 7% eine Kombination aus Metformin und Sekretagon als Therapie. NPH-Insulin in Monotherapie wurde bei 7% der Teilnehmer angewendet, NPH-Insulin plus Metformin bei 9%, NPH-Insulin plus Sekretagon bei 21%, Insulin 2 mal täglich bei 1%, NPH-Insulin plus kurzwirksames Insulin bei 21% der Patienten, NPH-Insulin plus kurzwirksames Insulin plus Metformin bei 2%, NPH-Insulin plus Sekretagon plus Metformin bei 9% der Patienten.

Tabelle 1. Demographische Daten und Therapieschemata vor und nach drei Monaten

In Tabelle 1 werden die demographischen Daten und Therapieschemata vor und nach drei Monaten Therapiedauer gegenübergestellt.

Alter (Jahre)	62,4 ± 0,9	
Geschlecht	90 Männer / 74 Frauen	
BMI (kg/m ²)	28,8 ± 0,6	29,2 ± 0,5
Diabetesdauer (Jahre)	8,4 ± 0,6	
	Initiale Therapie (in %)	Intensivierte Therapie (in %)
Diät als Monotherapie	42 (26)	7 (4)
Metformin als Monotherapie	17 (10)	17 (10)
Sekretagon als Monotherapie	32 (20)	15 (9)
Metformin plus Sekretagon	23 (14)	11 (7)
NPH-Insulin als Monotherapie	5 (3)	12 (7)
NPH plus Metformin	6 (4)	14 (9)
NPH plus Sekretagon	13 (8)	34 (21)
Insulin 2 mal täglich	1 (1)	1 (1)
NPH plus kurzwirksames Insulin	19 (12)	34 (21)
NPH plus kurzwirksames Insulin plus Metformin	2 (1)	4 (2)
NPH plus Sekretagon plus Metformin	4 (2)	15 (9)

2.2. Methodik und zeitliches Schema der Blutzuckermessungen

Beim ersten Patientenbesuch wurden venöse Blutproben entnommen, um den HbA1c Wert zu bestimmen. Den Studienteilnehmern wurde beigebracht, ein Blutzuckermessgerät zu bedienen und die Messgenauigkeit der Geräte wurde durch den Vergleich mit einem Blutzuckermessgerät von Laborqualität sichergestellt (Hemocue, AB, Angelholm, Sweden, Variationskoeffizient 2,3 %, Messbereich 30 – 400 mg/dl) [8].

Die Patienten wurden angeleitet, nicht mehr als 3 kohlenhydrathaltige Mahlzeiten pro Tag zu sich zu nehmen.

Desweiteren wurden sie instruiert über den Tag verteilt sieben Blutzuckermessungen vorzunehmen. Dies geschah vor Therapiebeginn.

Es wurden 3 Messungen jeweils vor den Mahlzeiten um sieben Uhr morgens, ein Uhr mittags und sieben Uhr abends vorgenommen und 3 Messungen je neunzig Minuten nach den Mahlzeiten sowie eine Messung vor dem Zubettgehen um elf Uhr nachts.

Diejenigen Messwerte, die nach den Mahlzeiten gemessen wurden, werden von hier an als postprandiale Werte und der Durchschnitt aller Werte mit Ausnahme des Nüchternblutzuckerwertes als Tagesdurchschnittswert bezeichnet.

2.3. Patienteninstruktion

Jeder Proband nahm an einer einwöchigen strukturierten Diabetesschulung teil, die sich aus sieben neunzigminütigen Kursen zusammensetzte. Die behandelten Themen beinhalteten unter anderem die Veränderungen des Lebensstils, die Verringerung der Kalorienzufuhr, die Vermeidung von einfachen Kohlenhydraten sowie von Produkten mit hohem Fett- oder Proteinanteil. Die Patienten wurden zu körperlicher Aktivität motiviert und angeleitet.

In zusätzlichen Besprechungen wurde die individuelle Therapie beleuchtet. Behandelt wurden der optimale Zeitpunkt und die optimale Technik der Medikamentenverabreichung, Auswirkungen der jeweiligen Medikamente auf den Blutzuckerspiegel und das Potential einzelner Medikamente, Hypoglykämien auszulösen.

Während dieser Woche erstellte jede Testperson täglich ein Blutzuckertagesprofil.

Dementsprechend wurde das Behandlungsschema gewählt oder angepasst.

2.4. Vollblut- versus Plasmaglukosekonzentration

Grenzwerte für Nüchtern- und postprandiale Blutzuckerkonzentrationen richteten sich nach IDF-Richtlinien (International Diabetes Federation) für selbstgemessene Vollblutglukosekonzentrationen von 100 und 140 mg/dl, 110 und 154 mg/dl Plasmaglukosewerten entsprechend.

In Zentraleuropa gängige Blutzuckermessgeräte messen Vollblutglukosekonzentrationen.

Diese Messwerte wurden in Plasmaglukose umgerechnet durch Multiplikation mit dem Faktor 1,11.

Um den Vergleich mit früheren Studien zu erleichtern werden die Daten als Plasmaglukosekonzentrationen angegeben.

2.5. Therapieziel und Schemata der Behandlungsmodifikation

Das initiale Therapieziel war, eine Nüchternplasmaglukosekonzentration von 110 mg /dl oder geringer zu erreichen.

Patienten, deren Nüchternplasmaglukose unter 154 mg/dl lag und die bisher ausschließlich mit Diät oder mit Diät und Insulinsekretagoga behandelt wurden, erhielten zusätzlich Metformin.

Falls die Nüchternplasmaglukosekonzentration dennoch über 154 mg/dl lag, wurde die Therapie mit Verzögerungsinsulin (NPH Insulin) zur Nacht ergänzt und die Insulinsekretagoga (z.B. Sulfonylharnstoff) wurden abgesetzt.

Patienten, die älter als 65 Jahre waren, deren BMI unter 23 kg/m² lag oder bei denen andere Kontraindikationen gegen Metformin vorlagen, wurden mit NPH-Insulin zur Nacht als Monotherapie behandelt.

Patienten, die im Vorfeld mit Metformin als Monotherapie behandelt wurden, deren Nüchternplasmaglukosekonzentration unter 154 mg/dl lag, erhielten zusätzlich Insulinsekretagoga.

In Fällen, in denen die Nüchterblutzuckerwerte 154 mg/dl übertrafen, wurde eine Therapie mit NPH-Insulin zur Nacht mit schrittweiser Dosisanpassung begonnen.

Die erforderliche Insulinmenge, um einen Nüchternblutzuckerwert von in etwa 90 bis zu 110 mg/dl zu erreichen, wurde als die optimale individuelle Insulindosis definiert, die zur Nacht verabreicht wird.

Jeder Patient erhielt einen Algorithmus, mit dem er die Insulindosis der abendlichen Glukosekonzentration anpassen konnte.

Um nächtliche Hypoglykämien zu erfassen wurden die Patienten aufgefordert, ihre Blutzuckerwerte um zwei Uhr morgens mindestens zweimal die Woche zu bestimmen. Falls die Blutzuckerwerte zur Nacht unter 90 mg/dl lagen, wurden

die Patienten instruiert, kein Insulin zur Nacht zu spritzen und ggf. eine kleine Zwischenmalzeit zur Nacht einzunehmen.

Nachdem die Patienten ihr Nüchternblutzuckerziel von ≤ 110 mg/dl erreichten, wurden sie dazu angehalten, nach dem Zufallsprinzip ihren Blutzucker nach den Mahlzeiten zu messen, um postprandiale Hyperglykämien festzustellen. Falls eine deutliche postprandiale Hyperglykämie (größer 154 mg/dl) vorlag, wurde ein Insulinsekretagogon angesetzt, falls dies nicht bereits Teil der Therapie des Patienten war.

Falls der Blutzuckerzielwert von 154 mg/dl nach dem Essen trotz des Zusatzes eines Insulinsekretagogons nicht erreicht wurde, wurde dieses abgesetzt und ein kurzwirksames Insulin zu den Mahlzeiten eingesetzt.

Die Patienten erhielten einen Stufenplan mithilfe dessen sie die zu spritzende Insulinmenge an die vor dem Essen gemessene Plasmaglukosekonzentration anpassen konnten.

Drei Monate nach der anfänglichen Therapiemodifikation wurde ein zweites Blutzuckertagesprofil aus 7 Werten vom Probanden erstellt, ein HbA1c Wert gemessen und das Gewicht des Probanden ermittelt.

2.6. Bestimmung der HbA1c Werte

HbA1c Werte wurden mit High performance Flüssigkeitschromatographie (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA); normaler Referenzbereich (4,0- 6,0%), Variationskoeffizient (3,6%) bestimmt.

2.7. Statistik

Die Daten werden als Mittelwerte +- Standardabweichung angegeben außer anderweitig spezifiziert und wurden analysiert mithilfe von Statistica (Ausgabe 98, Statsoft, Inc., Tulsa, OK).

Vergleiche wurden durchgeführt mittels Chi Quadrat Test von Bartlett und mittels entweder gepaartem oder ungepaarten t-Test.

Die Herstellung von Korrelationen erfolgte mittels multipler linearer Regressionsanalyse und Spearman Rang-Relationskoeffizient.

Errechnen der relativen Beiträge von Nüchtern- und postprandialer Glykämie

Die relativen Beiträge von Nüchtern- und postprandialer Glykämie zum Gesamtblutzuckergleichgewicht wurden erarbeitet durch Errechnen der Area under the curve (AUC) zwischen der Tagesmittelwert-Kurve und der Nüchternblutzuckerwert-Kurve und können somit als Reflektion der postprandialen Glykämie angesehen werden.

Die Gesamtblutzuckersituation wurde errechnet als die Fläche unter dem Anstieg der Kurve oberhalb einer Plasmaglukosekonzentration von 110 mg/dl in einem 24 Stunden Intervall unter der Annahme, dass die Probanden dieselben Nüchternblutzuckerwerte wie am Vortag hatten.

Die Ergebnisse wurden in Sixtilen mit ANOVA (univariate Varianzanalyse) analysiert. Es wurde anschließend eine post hoc Analyse durchgeführt.

Die Unterschiede wurden als signifikant betrachtet, wenn sich für p ein Wert < 0.05 ergab.

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristika

In Tabelle 1 (siehe oben) sind die Charakteristika der Patienten und Ihre Behandlungsschemata angegeben.

3.2. Therapieschemata und deren Anpassung

Vor dem Beginn des intensivierten Behandlungsschemas waren 26% der Patienten rein diätetisch eingestellt. Diese Zahl verringerte sich auf 4% nach Intensivierung der Therapie.

Der Anteil der Patienten, der ausschließlich mit oralen Antidiabetika behandelt wurde, verringerte sich von 44 auf 26%.

Demgegenüber steigerte sich die Anzahl der Patienten, die ausschließlich mit Insulin oder mit einer Kombinationstherapie aus Insulin und oralen Antidiabetika behandelt wurden von 31 auf 70%.

Die Auswirkungen des intensivierten Behandlungsschemas sind in Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2. Auswirkungen intensivierter Therapieschemata (N=164, Daten für die Gesamtgruppe)

In Tabelle 2 werden die Auswirkungen intensivierter Therapieschemata nach mindestens 3 Monaten Therapiedauer für die 164 Probanden dargestellt.

	Pre	Post	P
HbA1c	8,7±0,1	6,5±0,1	P<0,001
Nüchternblutzucker	174±4	117±2	P<0,001
Nach dem Frühstück	233±6	159±3	P<0,001
Vor dem Mittagessen	170±6	116±2	P<0,001
Nach dem Mittagessen	213±5	155±4	P<0,001
Vor dem Abendessen	176±5	133±4	P<0,001
Nach dem Abendessen	227±6	164±4	P<0,001
Vor dem Zubettgehen	201±5	143±3	P<0,001
Durchschnitt nach den Mahlzeiten	224±4	159±3	P<0,001
Tagesdurchschnittswert	199±4	141±2	P<0,001
Gewicht	84,0±1,4	82,9±1,5	P=0,36

3.3 Veränderungen des HbA1c Wertes, der Nüchtern- sowie postprandialen Glykämie und des Gewichtes

Die HbA1c Werte sanken um 25% von $8,7 \pm 0,1\%$ auf $6,5 \pm 0,1\%$ ($p<0,001$) ab.

Die Nüchternplasmaglukosekonzentrationen verringerten sich um durchschnittlich 57 mg/dl von 174 ± 4 mg/dl auf 117 ± 2 mg/dl ($p<0,001$).

Die durchschnittliche postprandiale Glukosekonzentration verringerte sich um ungefähr 65 mg/dl von 224 ± 4 auf 159 ± 3 mg/dl ($p<0,001$).

Die Verringerung der postprandialen Hyperglykämie war signifikant höher als die der Nüchternhyperglykämie ($p< 0,05$).

Der Tagesglukosemittelwert verringerte sich von 199 ± 4 mg/dl auf 141 ± 2 mg/dl ($p<0,001$).

Das Gewicht der Probanden änderte sich mit durchschnittlich 1 kg Gewichtsabnahme, diese Veränderung war allerdings nicht statistisch signifikant ($84,0 \pm 1,4$ vs. $82,9 \pm 1,5$ kg, $p= 0,36$).

3.4. Hypoglykämien

Es traten vor und nach der Behandlung (Tabelle 3) keine schweren Unterzuckerzustände, wie definiert durch die DCCT Kriterien [1], auf.

Tabelle 3. Fälle von Unterzuckerzuständen vor und nach Intensivierung des Therapieschemas.
N=164

In Tabelle 3 sind die Fälle von Unterzuckerzuständen vor und nach Intensivierung des Therapieschemas für vier verschiedene Schweregrade von Unterzucker (Blutzuckerbereich in mg/dl: 70-61, 60-51, 50-41 und ≤ 40) angegeben.

Plasmaglukose (mg/dl)	Fälle davor	Fälle nachher
70-61	4	10
60-51	1	1
50-41	0	1
≤ 40	0	0

Biochemische Hypoglykämie, definiert als Blutglukosespiegel unter 70 mg/dl, trat in 5 Fällen und in 12 Fällen nach Intensivierung der Therapie auf ($p < 0,05$). Es handelt sich also um eine signifikante Zunahme.

Im Blutzuckertagesprofil wurde vor Intensivierung der Therapie kein Wert von unter 50 mg/dl beobachtet und ein Fall danach. Von Interesse ist hierbei, dass dies eingetreten war bei dem Studienteilnehmer, der nach Therapiemodifikation den niedrigsten HbA1c Wert mit 4,7 % hatte.

Um herauszufinden, zu welchem Ausmaß die Anzahl von hypoglykämischen Episoden zugenommen hat mit Erreichen einer Absenkung des HbA1c-Wertes, wurde die Anzahl hypoglykämischer Episoden für 3 verschiedene Gruppen errechnet (siehe Tabelle 4). In der ersten Gruppe lag der HbA1c Wert über 7%, in der zweiten Gruppe lag der HbA1c Wert zwischen 6,5% und 7% und in der dritten Gruppe lag der HbA1c Wert nach Therapieveränderung bei 6,5% oder darunter.

Tabelle 4. Fälle von Unterzuckerzuständen bei Probanden nach Intensivierung des Therapieschemas mit HbA1c Werten > 7%, ≤7 >6,5% und ≤ 6.5%

In Tabelle 4 werden die Fälle von Unterzuckerzuständen bei Probanden nach Intensivierung des Therapieschemas angegeben. Die Patienten wurden anhand des HbA1c-Bereiches in drei Gruppen unterteilt (über 7%, zwischen 6,5% und 7% und unter 6,5%).

Plasmaglukose (mg/dl)	HbA1c >7% N=39 (in%)	HbA1c ≤7 >6,5% N=29 (in%)	HbA1c ≤ 6,5% N=95 (in%)
70-61	0 (0)	2 (1,0)	8 (1,2)
60-51	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)
51-40	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
< 40	0 (0)	0 (0)	0 (0)

%= Anzahl der Fälle pro Gesamtblutzuckermessung

Keine Fälle von Unterzuckerzuständen wurden beobachtet in der Gruppe der Patienten, deren HbA1c Wert über 7% lag. In der Gruppe mit HbA1c Werten zwischen 6,5 und 7% traten 3 Episoden, in der Gruppe unter 6,5% traten 9 Episoden auf. Der relative Prozentsatz an hypoglykämischen Episoden war jedoch nicht unterschiedlich (1,5 vs. 1,4%, $p = \text{ns}$).

3.5. Erreichen des HbA1c Zielbereiches

Dreiundsiebzig Prozent der Patienten erreichten HbA1c Bereiche von 7,0% oder darunter.

Tabelle 5. Demographische Daten von Patienten mit erreichtem Ziel- HbA1c \leq 7 %, (N=125) und denjenigen, die das Ziel nicht erreichten (N=39)

In Tabelle 5 werden die Grundcharakteristika beider Patientengruppen angegeben. Die Aufteilung der Gruppen erfolgt hinsichtlich des Erreichens des HbA1c-Zieles (HbA1c \leq 7 versus $>$ 7).

	HbA1c\leq7	HbA1c$>$7	p=
Alter (Jahre)	61,4 \pm 1,0	65,6 \pm 1,8	0,04
Geschlecht (m/w)	65 / 60	20 / 19	n.s.
BMI (kg/m ²)	28,8 \pm 0,6	28,8 \pm 0,7	n.s.
Diabetesdauer (Jahre)	7,9 \pm 0,7	10,0 \pm 1,4	n.s.
	Gruppe 1	Gruppe 2	
Diät als Monotherapie	6 (5)	1 (3)	
Metformin als Monotherapie	13 (10)	4 (10)	
Sekretagon als Monotherapie	11 (9)	4 (10)	
Metformin plus Sekretagon	9 (7)	2 (5)	
NPH-insulin als Monotherapie	9 (7)	3 (8)	
NPH plus Metformin	12 (10)	2 (5)	
NPH plus Sekretagon	26 (21)	8 (21)	
Insulin 2 mal täglich	0 (0)	1 (3)	
NPH plus kurzwirksames Insulin	28 (22)	6 (15)	
NPH plus kurzwirksames Insulin plus Metformin	0 (0)	4 (10)	
NPH plus Sekretagon plus Metformin	11 (9)	4 (10)	

3.6. HbA1c Wert Veränderung und Veränderung der Blutzuckertagesprofile

Beide Gruppen waren vergleichbar hinsichtlich Gewicht, Geschlechtsverteilung, Diabetesdauer und anfänglichem BMI, unterschieden sich aber leicht in der Altersverteilung ($61,4 \pm 1,0$ vs. $65,9 \pm 1,4$ Jahre, $p = 0,04$).

Am Ende der Studie wurden keine Unterschiede festgestellt was die verschiedenen Therapieschemata in den Gruppen betraf.

Tabelle 6: HbA1c und Blutzuckertagesprofile (Blutzuckerwerte angegeben in mg/dl) vor und nach Intensivierung des Therapieschemas

In Tabelle 6 sind HbA1c Werte, Blutzuckertagesprofile und Tagesdurchschnittswerte beim ersten Termin (pre) und 3 Monate nach Intensivierung der Therapie (post) angegeben, sowohl für die Patienten, die den HbA1c Zielwert von $\leq 7\%$ erreichten (Gruppe1), als auch für diejenigen, die dieses Ziel verfehlten (Gruppe2). In den rechten beiden Spalten ist p für beide Gruppen vor (pre) und nach Therapieintensivierung (post) angegeben.

	$\leq 7\%$ (Gruppe 1)		$> 7\%$ (Gruppe 2)		P= 1 vs. 2	P= 1 vs. 2
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
HbA1c (%)	8,6 \pm 0,2	6,2 \pm 0,04	8,9 \pm 0,3	7,6 \pm 0,1	0,31	0,001
Nüchternblutzucker	174 \pm 5	117 \pm 2	175 \pm 7	119 \pm 3	0,92	0,63
Nach dem Frühstück	231 \pm 7	155 \pm 4	241 \pm 11	173 \pm 8	0,50	0,05
Vor dem Mittagessen	166 \pm 7	112 \pm 3	184 \pm 10	130 \pm 6	0,20	0,002
Nach dem Mittagessen	210 \pm 6	149 \pm 4	221 \pm 11	174 \pm 8	0,37	0,003
Vor dem Abendessen	172 \pm 6	124 \pm 3	190 \pm 10	161 \pm 9	0,15	0,001
Nach dem Abendessen	225 \pm 7	155 \pm 4	231 \pm 9	193 \pm 9	0,66	0,001
Vor dem Zubettgehen	197 \pm 7	136 \pm 3	213 \pm 9	164 \pm 8	0,22	0,001
Durchschnitt nach den Mahlzeiten	222 \pm 5	153 \pm 3	231 \pm 8	180 \pm 5	0,41	0,001
Tagesdurchschnittswert	196 \pm 5	135 \pm 2	208 \pm 7	159 \pm 4	0,25	0,001

In beiden Gruppen konnte eine signifikante Verringerung des HbA1c Wertes beobachtet werden, dies ging einher mit einer Verbesserung der Nüchtern-, postprandialen und Tagesdurchschnittshyperglykämie.

Drei Monate nach Intensivierung der Therapie sank der durchschnittliche HbA1c Wert der einen Gruppe, deren HbA1c Wert danach $\leq 7\%$ lag auf $6,2 \pm 0,04\%$ wohingegen derjenige HbA1c Wert der Gruppe, die dieses Ziel nicht erreichte bei $7,6 \pm 0,1\%$ lag, $p=0,001$.

Trotz dieser Unterschiede im HbA1c Wert waren die Nüchternblutzuckerwerte fast identisch und nicht statistisch signifikant unterschiedlich (117 ± 2 bzw. 119 ± 3 mg/dl, $p=0,63$).

Jedoch hatten diejenigen Probanden, deren HbA1c Wert unter 7% lag, signifikant niedrigere postprandiale und Tagesblutzuckerwerte als diejenigen, deren HbA1c Wert darüber lag (153 ± 3 bzw. 180 ± 5 mg/dl und 135 ± 2 bzw. 159 ± 4 mg/dl, p jeweils $< 0,001$).

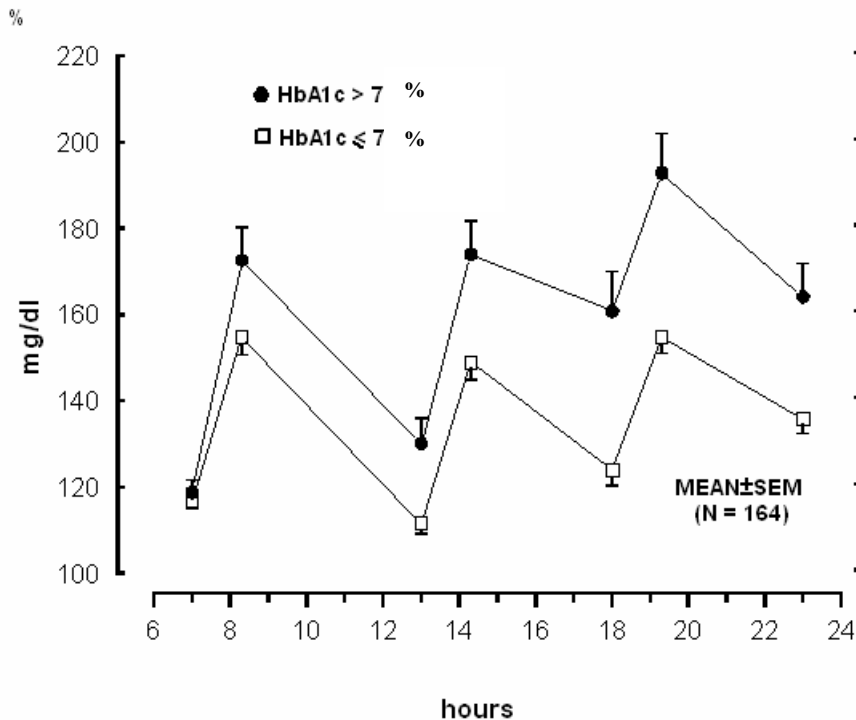


Abbildung 1. Blutzuckertagesprofile vor und nach Intensivierung des Behandlungsschemas bei Patienten, die HbA1c Zielbereiche von $\leq 7\%$ erreichten (Gruppe 1) und denjenigen, die dies nicht erreichten (Gruppe 2)

Wie in Abbildung 1 dargestellt, war der im Laufe des Tages (Zeit in Stunden auf der y-Achse aufgetragen) ansteigende Blutzuckerspiegel (auf der x-Achse in Milligramm pro Deziliter angegeben) der Tatsache zuzuschreiben, dass nach jeder Mahlzeit die Blutzuckerspiegel zu einem größeren Ausmaß anstiegen und nicht zum Ausgangswert zurückkehrten.

Im Laufe des Tages erfolgte schrittweise ein Anstieg der Plasmaglukosekonzentrationen.

3.7. Relative Beiträge zur HbA1c-Senkung durch Veränderungen des Nüchtern- bzw. Übertagesblutzuckers

Um die relativen Beiträge zur HbA1c Senkung durch Veränderungen des Nüchtern- bzw. Übertagesblutzuckers größenordnungsmäßig einzuordnen,

wurde eine multiple lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Als abhängige Variable wurden Veränderungen des HbA1c Wertes nach 3 Monaten intensiver Therapie verwendet und als unabhängige Variablen Veränderungen der Nüchtern- und Durchschnittstageszuckerwerte.

Der Gesamtkorrelationskoeffizient lag bei 0,59 ($p < 0,001$). Der partielle Regressionskoeffizient für die Durchschnittstagesglukosewerte (0,40) war fast doppelt so hoch wie der für den Nüchternblutzuckerwert (0,22).

Dies deutet darauf hin, dass die Absenkung der Hyperglykämie tagsüber ungefähr doppelt so viel zur Reduktion des HbA1c Wertes beiträgt wie eine Absenkung des Nüchternblutzuckerwertes.

Für Nüchtern- und postprandiale Plasmaglukosekonzentrationen wurden Zielwerte von 110 mg/dl bzw. 154 mg/dl angestrebt.

Von den Patienten, die den Zielwert für die Nüchternplasmaglukosekonzentration von weniger als 110 mg/dl erreichten, erreichten auch 64% einen HbA1c Wert von $\leq 7\%$. Somit ist das Erreichen des Nüchternblutzuckerzielwertes von < 110 mg/dl nicht ausreichend, um ein Erreichen des HbA1c Zielwertes sicherzustellen.

Von den Patienten, die einen postprandialen Durchschnittswert 90 Minuten nach Nahrungsaufnahme von ≤ 154 mg/dl erzielten, erreichten hingegen 94% einen HbA1c Wert von $\leq 7\%$. Es ist dabei zu bemerken, dass von den Patienten, deren 90-minütiger postprandialer Wert ≤ 154 mg/dl lag, keiner einen Nüchternblutzuckerwert über 110 mg/dl vorwies. Es kann daraus gefolgert werden, dass das Erreichen des postprandialen Zielwertes einen höheren Aussagewert für das wahrscheinliche Erreichen des HbA1c Zielwertes hat, als das Erreichen des Nüchternblutzuckerzielwertes.

Tabelle 7. Areas under the curve (AUC) des postprandialen und Gesamtblutzuckergleichgewichtes über HbA1c Sixtilen (N=164, Daten der Gesamtgruppe)

Wie in Tabelle 7 angedeutet stieg sowohl das postprandiale (angegeben als area under the curve AUC pp) als auch das Gesamtblutzuckergleichgewicht (angegeben als area under the curve AUC gesamt) schrittweise und zunehmend von der niedrigsten zur höchsten HbA1c-Sixtile an.

Sixtile	HbA1c%	AUC pp	AUC gesamt
1	5,76 ± 0,05	389 ± 50	456 ± 53
2	6,46 ± 0,02 #	464 ± 60	592 ± 63
3	7,08 ± 0,06 #	689 ± 75 *	940 ± 85 *
4	7,59 ± 0,06 #	635 ± 65 *	966 ± 77 *
5	8,29 ± 0,07 #	788 ± 92 #	1232 ± 106 #
6	10,61 ± 0,23 #	772 ± 86 #	1625 ± 104 #

*=p<0,01 #=p<0,001 Signifikante Unterschiede in allen obigen Sixtilen

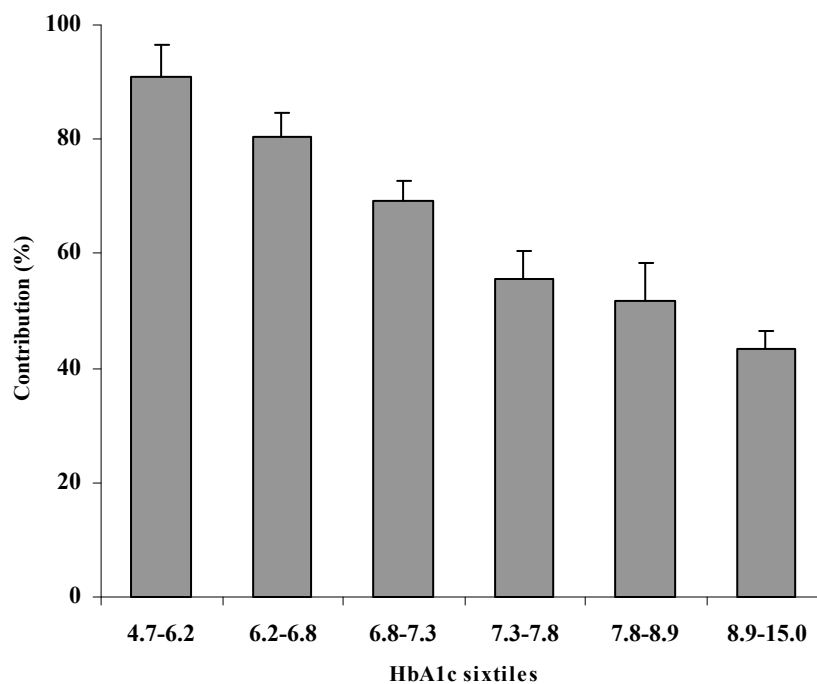


Abbildung 2. Relativer Beitrag von postprandialem Blutzuckergleichgewicht über HbA1c Sixtilen

Wie in Abbildung 2 ersichtlich sank der relative Beitrag von postprandialer Glykämie (aufgetragen auf der X-Achse) zunehmend mit dem Ansteigen der HbA1c Werte (in Sixtilen auf der Y-Achse aufgetragen), womit die postprandiale Hyperglykämie zu 90% zum HbA1c Wert Anteil beiträgt, wenn dieser unter 6,2% liegt und nur ungefähr zu 40% im HbA1c Bereich über 8,9%. Es ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen allen HbA1c Sixtilen ($p < 0,01$).

Für die lineare Regressionsanalyse wurden Nüchtern-, postprandiale und Tagesdurchschnittshyperglykämie jeweils vor und nach Therapieänderung als unabhängige Variablen und die korrespondierenden HbA1c Werte als abhängige Variable verwendet (N= 328).

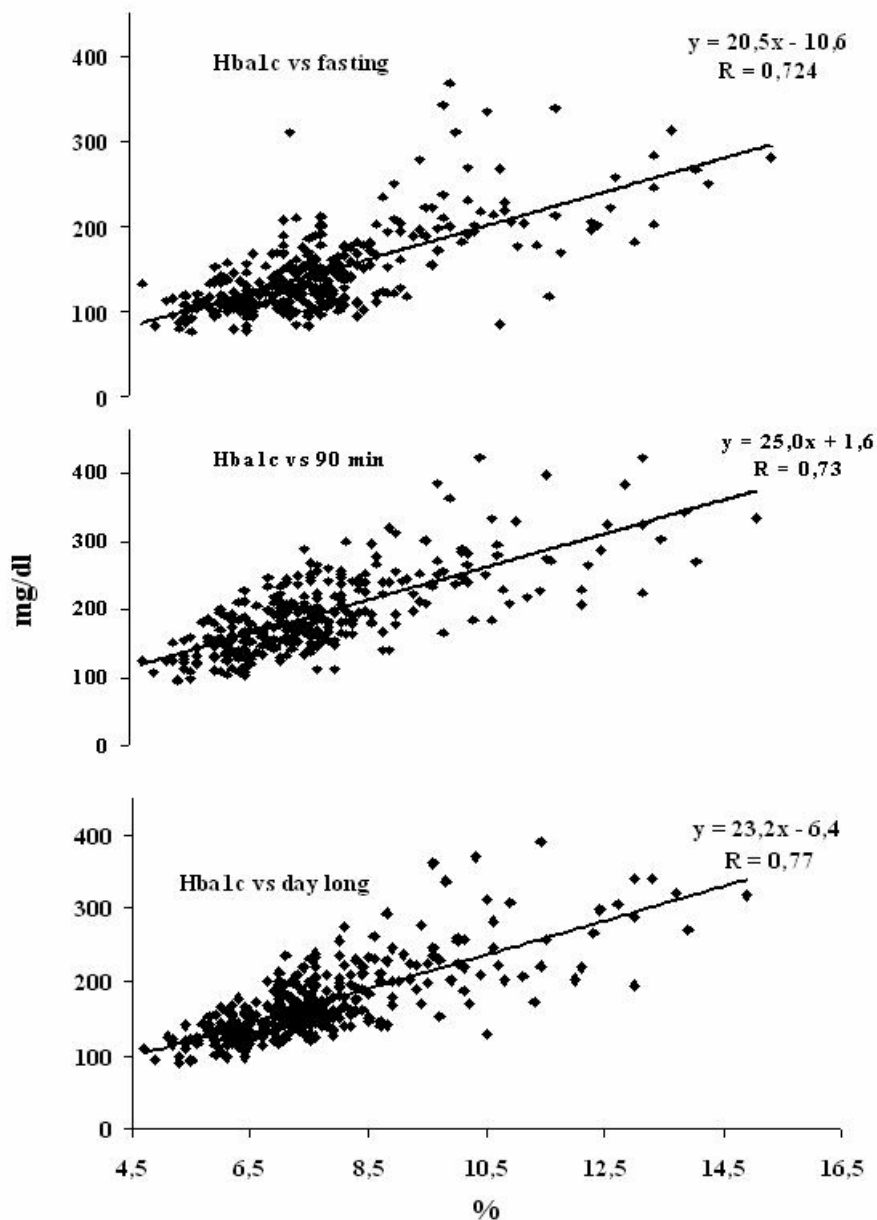


Abbildung 3. Zusammenhang zwischen Plasmaglukosekonzentrationen 90 Minuten postprandial (mg/dl) und HbA1c Werten (%)

Wie in der Abbildung 3 gezeigt hat diese Analyse signifikante Korrelationen ergeben (HbA1c = $20,5 \times \text{FPG} - 10,6$, $r = 0,72$; HbA1C = $25,0 \times 90 \text{ min PG} + 1,6$, $r = 0,73$, HbA1c = $23,2 \times \text{Tagesdurchschnittsblutzucker} - 6,4$, $r = 0,77$, p Werte allesamt $< 0,001$).

Tabelle 8. Blutzuckerkonzentrationen bei ansteigenden HbA1c Werten (Näherungswerte aus der linearen Regressionsanalyse)

Tabelle 8 gibt die errechneten Werte für Nüchtern-, postprandiale und Tagesdurchschnittshyperglykämie für die verschiedenen HbA1c Werte unter Verwendung obiger Formeln an.

HbA1c (%)	nüchtern (mg/dl)	postprandial (mg/dl)	Tagesdurchschnitt (mg/dl)
4	72	101	86
5	92	126	109
6	113	151	133
7	133	176	156
8	154	201	179
9	174	226	202
10	195	251	225
11	215	276	248
12	236	301	272

4. Diskussion

Die vorliegende Studie wurde durchgeführt, um die relative Bedeutung der Verbesserung von Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerwerten für die Erreichung einer optimalen bzw. adäquaten Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu untersuchen. Wir überprüften die Hypothese, dass HbA1c Zielwerte wie von den Fachgesellschaften gefordert nicht ohne gleichzeitige Behandlung von postprandialen Glukoseexkursionen zu erreichen sind.

HbA1c Werte reflektieren die mittlere Glukose über die letzten 2-3 Monate. Die irreversible Bindung von Glukose an das Hb Molekül via Schiff'sche Basen reflektiert jedoch nicht die kurzzeitigen Extremexkursionen von Glukose und ihren potentiell nachhaltigen Effekt auf das endotheliale Gefäßbett [9].

Die postprandiale Hyperglykämie wurde über die letzten Jahre als potentieller Risikofaktor für mikro- und makrovaskuläre Ereignisse diskutiert, postprandiale Werte steigen schneller und früher an als präprandiale Glukosewerte. Es scheint, daß der Anteil der postprandialen Werte am HbA1c größer ist als der der Nüchternwerte je niedriger der HbA1c Bereich. Dies wurde über epidemiologische Daten und über mathematische Modelle nahegelegt, jedoch nie in einem longitudinalen prospektiven Ansatz belegt.

Experimentelle in vitro und in vivo Daten legen jedoch nahe, dass auch kurzzeitige toxische Glukoseexkursionen einen potentiell negativen Effekt auf rheologische Eigenschaften haben könnten und endotheliale Dysfunktion beim diabetischen Patienten bewirken könnten [10,13,25].

Epidemiologische Daten von Wörle et al. 2004 [46] zeigen, dass bis zu einem Drittel der gesunden Kohorte mit einem HbA1c von 5 bis 5,4% bereits eine gestörte Glukosetoleranz haben. Diese Beobachtung legt nahe, dass die überhöhte kardiovaskuläre Mortalität, die in der Epic Norfolk Studie gefunden

wurde, durch eine Störung des postprandialen Glukosestoffwechsels erklärt werden kann.

Unterstützung für diese Hypothese findet sich sowohl in der Funagata [39] als auch in der StoppNIDDM Studie [11]. Die Funagata Studie war eine über 7 Jahre laufende kardiovaskuläre Überlebensstudie, die zeigte, dass bereits bei Patienten mit einer IGT die Überlebenswahrscheinlichkeit gleichermaßen reduziert ist wie bei Patienten mit einem voll ausgebildeten Diabetes. In der Stopp NIDDM Studie führt die Behandlung der Patienten mit einer IGT, bei der selektiv die postprandialen Werte reduziert wurden, zu einer Reduktion der kardiovaskulären Eventrate von 50%.

Die ADA empfiehlt HbA1c Werte von kleiner 7% [4], deutsche und europäische Diabetesgesellschaften sowie die IDF HbA1c Werte kleiner 6,5%. Die American Association of clinical endocrinologists empfiehlt HbA1c Werte so niedrig wie möglich [36] ohne Zunahme von unvermeidbaren Nebenwirkungen insbesondere von Hypoglykämien basierend auf Untersuchungen der UKPDS Daten sowie der Epic Norfolk Study [42,43,23].

Um die Hypothese zu überprüfen, dass das Erreichen von HbA1c-Zielwerten nicht ohne gleichzeitige Behandlung von postprandialen Glukoseexkursionen möglich ist, wurde als erstes Therapieziel eine Absenkung des Nüchternblutzuckers unter Vermeidung von Hypoglykämien angestrebt, und im Weiteren evtl. die postprandiale Hyperglykämie zu optimieren. Nüchternblutzuckerzielwerte lagen bei 110 mg/dl. Im Anschluss daran erfolgten Messungen der postprandialen Werte 90 Minuten nach Nahrungsaufnahme mit Zielwerten unter 154 mg/dl. Falls notwendig erfolgte hierfür eine spezifische postprandiale Therapie.

Unsere Herangehensweise erlaubte, die relativen Beiträge von Veränderungen der Nüchtern- und postprandialen Hyperglykämie zur Veränderung des HbA1c-

Wertes zu bestimmen und somit Ihre Bedeutung als wichtige Determinante für das HbA1c zu belegen.

Entsprechend wurden 164 Patienten (90 männlich, 74 weiblich) mit Typ 2 Diabetes und HbA1c Werten größer 7,5% (Mittelwert 8,7%) für 3 Monate behandelt.

Nach 3 Monaten kam es zu einer deutlichen Absenkung des HbA1c Wertes ($8,7\pm 0,1\%$ auf $6,5\pm 0,1\%$), des Nüchternblutzuckers (174 ± 4 auf 117 ± 2 , $p < 0,001$), der postprandialen Blutzuckerwerte (224 ± 4 auf 159 ± 3 , $p < 0,001$) und des Tagesdurchschnittswertes (199 ± 4 auf 141 ± 2 mg/dl, $p < 0,001$). Besonders erwähnenswert erscheint, dass dies ohne begleitende Gewichtszunahme ($84,0 \pm 1,4$ kg auf $82,9 \pm 1,5$ kg) oder einen Anstieg schwerwiegender Hypoglykämien möglich war.

Durch die Therapieintensivierung kam es zu einem Anstieg mäßiger Hypoglykämien definiert als gemessene Plasmaglukosekonzentration von weniger als 70 mg/dl, von initial 5 auf 12 Fälle ($p < 0,001$) am Ende der Studie. Der Grenzwert von 70 mg/dl wurde gewählt, da sich unterhalb dieses Blutzuckerniveaus häufig erste pathologische Veränderungen nachweisen lassen (z.B. EEG-Veränderungen, erste Katecholaminanstiege) [5].

In diesem Zusammenhang ist allerdings besonders erwähnenswert, dass weder vor noch nach Intensivierung der Therapie eine Episode einer schweren Hypoglykämie auftrat. Hierfür wurden die DCCT Kriterien herangezogen [1].

Unsere Erkenntnisse stehen somit im Einklang mit den Ergebnissen von zwei unabhängigen Studien, die jeweils ein geringes Vorkommen von schweren Hypoglykämien bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und individualisierter bedarfsorientierter Therapie nahelegen (Veterans affairs study [2] und Kumamoto Studie [35] mit HbA1c Zielbereichen zwischen 7,0% und 7,5%).

Von insgesamt 12 Hypoglykämien waren entsprechend o.g. Definition 10 als mäßige Hypoglykämien einzuordnen. Es kam zu keiner Zunahme von schweren Hypoglykämien. In unserer Studie ereigneten sich alle Hypoglykämien in HbA1c Bereichen unter 7,0%. Keine dieser Episoden war schwerwiegend. Unsere Daten legen nahe, dass HbA1c Zielwerte im normnahen Bereich bei sonst gesunden älteren Patienten mit Typ 2 Diabetes angestrebt werden können, ohne sie einem übermäßigen Risiko von Hypoglykämien auszusetzen. Interessanterweise war das relative Auftreten hypoglykämischer Episoden nicht unterschiedlich hoch bei Patienten mit HbA1c Wert zwischen 6,5 und 7,0%, und denjenigen, deren HbA1c Wert unter 6,5% lag.

Momentan gibt es keine einhellige Meinung über postprandiale Blutzuckerzielwerte und die Notwendigkeit postprandialer Blutzuckermessungen bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus. Es erscheint jedoch aufgrund der Studienlage offensichtlich, dass im Falle des Erreichens des Nüchternblutzuckerzielwertes ohne gleichzeitiges Erreichen des HbA1c Zielwertes die spezifische Aufmerksamkeit auf die Verbesserung postprandialer Hyperglykämie gelenkt werden muss.

Unsere Ergebnisse (Tabelle 7) zeigen, dass für das Erreichen des HbA1c Zielwertes von $\leq 7\%$ 90-minütige postprandiale Werte von ≤ 176 mg/dl erforderlich sind und für das Erreichen des HbA1c Zielwertes von $\leq 6,5\%$ 90-minütige postprandiale Werte von ≤ 164 mg/dl. Diese derzeit gültigen Empfehlungen für postprandiale Blutglukosezielwerte der American Diabetes Association liegen bei 180 mg/dl [4], die der American Association of Clinical Endocrinologists [31] und der International Diabetes Federation bei 140 mg/dl [36].

Das Ergebnis unserer Studie bestätigt somit, dass für eine Blutglukoseregulierung in den normnahen Bereich die Kontrolle der postprandialen Werte nicht nur von großer Bedeutung ist, sondern dass deren Kontrolle immer wichtiger wird, je niedriger das HbA1c ist.

Im Einklang hierzu stehen die Ergebnisse von Untersuchungen von Monnier, welche nahe legen, dass bis zu 70% der Werte bei einem HbA1c kleiner 7% von den postprandialen Blutzuckerwerten determiniert werden [24]. Die vorliegenden Studien belegen diesen Zusammenhang und unterstützen die Hypothese. Bei HbA1c Werten von 4,7 bis 6,8% bestimmt die postprandiale Hyperglykämie nahezu ausschließlich das HbA1c. Bei HbA1c Werten von ca. 5% ergibt sich ein Anteil von nahezu 90% an der Glykosilierung des Hämoglobinmoleküls.

Im Gegensatz hierzu können im HbA1c Bereich von 9% nur 40% der postprandialen Hyperglykämie zugeschrieben werden.

Dies ist klinisch insofern von Bedeutung, dass diverse neuere Studien den langfristigen Nutzen intensiver pharmakotherapeutischer Massnahmen für die Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Komplikationen belegen. Bezüglich der Gesamtmortalität wird dies eindeutig durch die 10-Jahresdaten der UKPDS-follow-up-Studie belegt [37]. Bei intensiv behandelten Patienten mit einem HbA1c-Wert von 7% traten gegenüber konventionell behandelten Patienten mit einem Wert von 8% signifikant weniger Komplikationen auf (12%). Statistisch signifikant war der Unterschied bei mikrovaskulären Komplikationen. Auch traten 15% weniger kardiovaskuläre Erkrankungen auf, das statistische Signifikanzniveau wurde ebenfalls erreicht ($p=0,014$).

Im Jahr 2008 erschienen die Ergebnisse zweier großer prospektiver Studien, die die Auswirkungen intensivierter glykämischer Kontrolle auf makrovaskuläre

Komplikationen (ACCORD) bzw. makro- und mikrovaskuläre Komplikationen (ADVANCE) bei Typ 2 Diabetikern untersuchten [20,29].

Die Ziele der ACCORD- Studie waren mit einer Absenkung des HbA1c- Wertes unter 6% besonders aggressiv. Die Studie wurde vorzeitig gestoppt wegen eines deutlichen Anstiegs der Mortalität im intensivierten Arm, wobei die Ursachen hierfür derzeit noch nicht vollständig geklärt sind. Hypoglykämie als Ursache erschien zunächst ausgeschlossen. In einer erneuten Reevaluation zeigte sich jedoch ein deutlicher Zusammenhang zwischen Hypoglykämien und dem Auftreten makrovaskulärer Ereignisse [40].

Als Ursache wird der Einsatz mehrerer Klassen blutzuckersenkender Medikamente in Verbindung mit intensiver Insulintherapie diskutiert, der notwendig war, um das angestrebte HbA1c Ziel unter 6% zu erreichen.

Zeitgleich mit den Ergebnissen der ACCORD-Studie erschienen die Ergebnisse der ADVANCE- Studie. In dieser mit 11000 Patienten durchgeführten Multicenter-Studie bestätigte sich der positive Effekt intensivierter glykämischer Kontrolle auf mikrovaskuläre Komplikationen durch eine signifikante Reduktion der Nephropathie um relativ 21% ($p=0,006$).

Aus den Ergebnissen dieser beiden Studien geht hervor, dass eine Absenkung des HbA1c Wertes auf 6,5%, wie derzeit in den Leitlinien von IDF und ACCE empfohlen, gegenüber einem Zielwert von 7% wie ihn die ADA empfiehlt, für den Patienten vorteilhaft sein kann, wenn Hypoglykämien (insbesondere schwere) vermieden werden, es zu keiner wesentlichen Gewichtszunahme

kommt, und wenig untersuchte polypharmakogene Therapieansätze vermieden werden können.

Die von der ADA empfohlenen HbA1c Zielwerte von $\leq 7\%$ wurden in unserem Patientenkollektiv von 73% der Patienten erreicht. Wie in Graphik 1 dargestellt, hatten diese 73% nahezu identische Nüchterglukosewerte wie die restlichen 27% der Patienten, die ein HbA1c Ziel kleiner 7% nicht erreichten. Patienten mit HbA1c Werten größer 7% unterschieden sich jedoch substantiell im Ausmaß der postprandialen Exkursionen. (224 ± 4 mg/dl versus 159 ± 3 mg/dl, p kleiner 0,001).

Bei diesen Patienten kam es zu einem zunehmenden und abgestuften Anstieg der Glukosewerte über den Tag.

Diese Beobachtung lässt die Schlussfolgerung zu, dass vor allem die postprandialen Werte in großem Ausmaß für die höheren HbA1c Werte verantwortlich waren. Mit dieser Schlussfolgerung übereinstimmend waren die Ergebnisse unserer mutiplen linearen Regressionsanalyse. Hier zeigte sich, dass die Reduktion der postprandialen Hyperglykämie ungefähr zweimal mehr zur Reduktion des HbA1c beitrug, als die Reduktion der Nüchternglukosewerte.

Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass ohne adäquate Behandlung und spezifische zielgerichtete Behandlung von postprandialen Werten eine HbA1c Absenkung in den Zielbereich nicht möglich ist.

Im Hinblick auf therapeutische Überlegungen ist auch zu berücksichtigen, dass es mit zunehmendem Lebensalter zu einem Anstieg der Blutglukosewerte kommt [48], wobei die postprandialen Werte stärker als die Nüchternwerte steigen, was eine wichtige Rolle in Zusammenhang mit dem durchschnittlichen Alter der Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus spielt [38].

Da postprandiale Werte früher und stärker ansteigen als Nüchternwerte, wenn es zu einem Anstieg des HbA1c kommt, stellen sie den behandlungslimitierenden Faktor für eine optimale Glukoseregulation dar.

5. Zusammenfassung

HbA1c Werte spiegeln die durchschnittliche Blutzuckerkontrolle über die vorhergehenden 2-3 Monate wieder und werden sowohl von Nüchternblutzuckerwerten, als auch von postprandialen Blutglukosewerten beeinflusst. Die Ergebnisse verschiedener Querschnittsstudien legen nahe, daß das Erreichen von HbA1c Zielwerten eine spezifische Kontrolle der postprandialen Hyperglykämie erfordert.

Wir unternahmen eine prospektive interventionelle Studie, um die jeweiligen Beiträge der Nüchterblutzuckerkontrolle und der Kontrolle postprandialer Blutzuckerwerte zur Erreichung empfohlener HbA1c-Zielwerte herauszuarbeiten. Einhundertvierundsechzig Patienten (90 männliche und 74 weibliche Patienten) mit unzureichend eingestelltem Blutzucker (HbA1c \geq 7,5%) erhielten eine intensivierete individualisierte Stufentherapie.

Nach dreimonatiger Therapiedauer wurden die HbA1c Werte von $8,7 \pm 0,1$ auf $6,5 \pm 0,1\%$ ($p < 0,001$) gesenkt; die Nüchternblutzuckerwerte verringerten sich von 174 ± 4 auf 117 ± 2 mg/dl ($p < 0,001$); die postprandialen Blutzuckerwerte verringerten sich von 224 ± 4 auf 159 ± 3 mg/dl ($p < 0,001$) und der Tagesglukosemittelwert (Durchschnittswert aus allen im Blutzuckertagesprofil gemessenen Werten mit Ausnahme des Nüchternblutzuckerwertes) verringerte sich von 199 ± 4 auf 141 ± 2 mg/dl ($p < 0,0001$). Das Gewicht der Patienten blieb unverändert ($84 \pm 1,4$ kg versus $82,9 \pm 1,5$ kg, $p = 0,36$). Es ereigneten sich keine schweren Hypoglykämien. Nur 64% der Patienten, die die Nüchternblutzuckerzielwerte von < 110 mg/dl erreichten, erreichten auch den HbA1c Zielwert von $\leq 7\%$. Demgegenüber erreichten 94% der Patienten, welche die postprandialen Blutzuckerzielwerte von < 154 mg/dl erreichten, den HbA1c Zielwert von 7%. Verminderungen des postprandialen Blutzuckers trugen fast doppelt soviel zur Verringerung des HbA1c Wertes bei wie Verminderungen des Nüchternblutzuckers.

Die postprandiale Hyperglykämie beeinflusste den HbA1c Wert zu 80% im HbA1c Bereich von $<6,2\%$ wohingegen sie den HbA1c Wert nur zu 40% im Bereich von $>9\%$ beeinflusste.

Die Kontrolle der Nüchternhyperglykämie ist notwendig, jedoch häufig alleine nicht ausreichend, um HbA1c Zielwerte von $\leq 7\%$ zu erreichen. Eine Kontrolle der postprandialen Blutzuckerwerte ist unabdingbar, um die empfohlenen HbA1c Zielwerte zu erreichen.

6. Literaturverzeichnis

1. Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 18:1415-1427 (1995)
2. Abraira C, Colwell J, Nuttall F, Sawin CT, Henderson W, Comstock JP, Emanuele NV, Levin SR, Pacold I, Lee HS: Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes. *Arch Intern Med* 157:181-188 (1997)
3. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 27 Suppl 1:S15-S35 (2004)
4. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes 2009. *Diabetes Care* 32 Suppl 1:S13-S61 (2009)
5. Amiel SA, Pottinger RC, Archibald HR, Chusney G, Cunnah DT, Prior PF, Gale EA: Effect of antecedent glucose control on cerebral function during hypoglycemia. *Diabetes Care* 14:109-118 (1991)
6. Bashan N, Dorfman K, Tarnowski T, Harman-Boehm I, Liberty IF, Bluher M, Ovadia S, Maymon-Zilberstein T, Potashnik R, Stumvoll M, Avinoach E, Rudich A: Mitogen-activated protein kinases, inhibitory- κ B kinase, and insulin signaling in human omental versus subcutaneous adipose tissue in obesity. *Endocrinology* 148:2955-2962 (2007)
7. Boden G: Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 46:3-10 (1997)
8. Carr SR, Slocum J, Tefft L, Haydon B, Carpenter M: Precision of office-based blood glucose meters in screening for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 173:1267-1272 (1995)
9. Ceriello A: Acute hyperglycaemia and oxidative stress generation. *Diabet Med* 14 Suppl 3:S45-S49 (1997)
10. Ceriello A: Oxidative stress and glycemic regulation. *Metabolism* 49:27-29 (2000)

11. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M: Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 290:486-494 (2003)
12. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S: The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 22:233-240 (1999)
13. Dandona P, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A: Insulin suppresses plasma concentration of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9. *Diabetes Care* 26:3310-3314 (2003)
14. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group: Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 161:397-405 (2001)
15. Dostou J, Gerich J: Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 109 Suppl 2:S149-S156 (2001)
16. Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R: Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 110:214-219 (2004)
17. Gerich JE: The importance of tight glycemic control. *Am J Med* 118:7S-11S (2005)
18. Gerich JE: Glycemic control in the metabolic syndrome and implications in preventing cardiovascular disease. *Metab Syndr Relat Disord* 4:315-327 (2006)
19. Gerich JE: Type 2 diabetes mellitus is associated with multiple cardiometabolic risk factors. *Clin Cornerstone* 8:53-68 (2007)
20. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH, Jr., Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2545-2559 (2008)

21. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, Miedema K, Barr JR, Goodall I, Hoshino T, John WG, Kobold U, Little R, Mosca A, Mauri P, Paroni R, Susanto F, Takei I, Thienpont L, Umemoto M, Wiedmeyer HM: IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. *Clin Chem* 50:166-174 (2004)
22. 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* 359:1577-1589 (2008)
23. Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A, Day N: Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of european prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 322:15-18 (2001)
24. Monnier L, Lapinski H, Colette C: Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care* 26:881-885 (2003)
25. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C: Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 295:1681-1687 (2006)
26. Nathan DM, Turgeon H, Regan S: Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia* 50:2239-2244 (2007)
27. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28:103-117 (1995)
28. Osterman-Golkar SM, Vesper HW: Assessment of the relationship between glucose and A1c using kinetic modeling. *J Diabetes Complications* 20:285-294 (2006)

29. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2560-2572 (2008)
30. Radziuk J, McDonald TJ, Rubenstein D, Dupre J: Initial splanchnic extraction of ingested glucose in normal man. *Metabolism* 27:657-669 (1978)
31. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, Handelsman Y, Horton ES, Lebovitz H, Levy P, Moghissi ES, Schwartz SS: Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract.* 2009 Sep-Oct;15(6):540-59.
32. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M: Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 48:436-472 (2002)
33. Schnedl WJ, Liebming A, Roller RE, Lipp RW, Krejs GJ: Hemoglobin variants and determination of glycosylated hemoglobin (HbA1c). *Diabetes Metab Res Rev* 17:94-98, (2001)
34. Shaw JE, Hodge AM, de Court, Chitson P, Zimmet PZ: Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia* 42:1050-1054 (1999)
35. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N: Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 23 Suppl 2:B21-B29 (2000)
36. Standl E: International Diabetes Federation European Policy Group standards for diabetes. *Endocr Pract* 8 (Suppl 1):37-40 (2002)
37. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321:405-412 (2000)

38. Szoke E, Shrayyef MZ, Messing S, Woerle HJ, van Haeften TW, Meyer C, Mitrakou A, Pimenta W, Gerich JE: Effect of aging on glucose homeostasis: accelerated deterioration of beta-cell function in individuals with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 31:539-543 (2008)
39. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A: Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 22:920-924 (1999)
40. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC, Ninomiya T, Patel AA, Paul SK, Travert F, Woodward M: Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 52:2288-2298 (2009)
41. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR: Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 316:823-828 (1998)
42. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352:854-865 (1998)
43. 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* 352:837-853 (1998)
44. Woerle HJ, Albrecht M, Linke R, Zschau S, Neumann C, Nicolaus M, Gerich J, Goke B, Schirra J: Importance of changes in gastric emptying for postprandial plasma glucose fluxes in healthy humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294:E103-E109 (2008)
45. Woerle HJ, Meyer C, Dostou JM, Gosmanov NR, Islam N, Popa E, Wittlin SD, Welle SL, Gerich JE: Pathways for glucose disposal after meal ingestion in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284:E716-E725 (2003)
46. Woerle HJ, Pimenta WP, Meyer C, Gosmanov NR, Szoke E, Szombathy T, Mitrakou A, Gerich JE: Diagnostic and therapeutic implications of relationships between fasting, 2-hour postchallenge plasma glucose and hemoglobin a1c values. *Arch Intern Med* 164:1627-1632 (2004)

47. Woerle HJ, Popa E, Dostou J, Welle S, Gerich J, Meyer C: Exogenous insulin replacement in type 2 diabetes reverses excessive hepatic glucose release, but not excessive renal glucose release and impaired free fatty acid clearance. *Metabolism* 51:1494-1500 (2002)
48. Yates AP, Laing I: Age-related increase in haemoglobin A1c and fasting plasma glucose is accompanied by a decrease in beta cell function without change in insulin sensitivity: evidence from a cross-sectional study of hospital personnel. *Diabet Med* 19:254-258 (2002)
49. Yki-Jarvinen H: Combination therapy with insulin and oral agents: optimizing glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 18 Suppl 3:S77-S81 (2002)
50. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M: 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* 23:1130-1136 (2000)

Danksagung

Zum Gelingen dieser Arbeit haben viele liebe Menschen beigetragen. Allen voran möchte ich meinem Betreuer und Doktorvater Herrn PD Dr. Jürgen Wörle sowie Frau Dr. Silvia Zschau und Herrn Dr. Christoph Neumann danken, ohne deren uneingeschränkter und freundschaftlicher Unterstützung bei der praktischen Vorbereitung, Durchführung und statistischen Auswertung diese Studie kaum möglich gewesen wäre.

Für die freundliche Hilfestellung bei der Datensammlung danke ich allen Mitarbeitern der Diabetesambulanz Schwabing.

Mein herzlicher Dank auch an Dr. Jörg Thomas und an Frau Moushumi Paroor für Ihre wertvolle Unterstützung.

Ich danke meinen lieben Eltern Prof. Dr. Alfons Tenner und Frau Dr. med. Ingrid Tenner sowie meinem lieben Mann Dr. jur. Klaus Baldauf, die mir all die notwendigen Freiräume zur Durchführung, Auswertung und Niederschrift dieser Arbeit zugestanden haben, und mir mit Geduld, Kaffee und Schokolade zur Seite gestanden sind.

Zuletzt danke ich all den bereitwilligen Patienten, ohne deren Mitwirken diese Studie natürlich nicht möglich gewesen wäre.

Lebenslauf

Geburtstag 10. April 1976
Name Stefanie Ulrike Baldauf, geb. Tenner
Geburtsort Heidelberg
Eltern Prof. Dr. Alfons Tenner,
Dr. Ingrid Tenner
Familienstand verheiratet mit Dr.iur. Klaus Baldauf
Kinder Moritz Benjamin Baldauf
Sophie Emilia Baldauf

Schulbildung

07/1982-06/1986 Grundschole Deuchelried
08/1986-06/1995 Rupert-Neß-Gymnasium, Wangen
1995 Abitur

Studium und Weiterbildung

04/1996-03/1998 Studium der Humanmedizin, Johannes-Gutenberg-
Universität Mainz
03/1998 Physikum
06/1998-05/2002 Klinischer Abschnitt, Technische Universität München
04/1999 I. Staatsexamen,
04/2001 II. Staatsexamen
04/2001-03/2002 PJ
Augenheilkunde:
Tulane University, New Orleans, USA
Klinikum rechts der Isar

Innere Medizin:

Krankenhaus München Bogenhausen

Chirurgie:

Concord hospital, University of Sydney, Australien

Klinikum rechts der Isar

05/2002	III. Staatsexamen
11/2002	USMLE Step I
12/2002	USMLE Step II
04/2003	Clinical skills assessment
06/2003	ECFMG certificate
05/2005	USMLE Step III
02/2008	Psychosomatische Grundversorgung

Berufserfahrung

03/2003	Subinternship Internal medicine, Queen's medical center, Honolulu, University of Hawaii
10/2003	Subinternship Internal medicine, Kuakini medical center, Honolulu, University of Hawaii
07/2004-11/2005	Internal medicine residency, University of Hawaii, Honolulu, USA
01-05/2006	Assistenzärztin in der Abteilung für Innere Medizin, Oberschwabenklinik Wangen
seit 12/2006	Assistenzärztin in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Oberschwabenklinik Wangen

Sprachkenntnisse

Englisch fließend in Wort und Schrift

Spanisch fließend in Wort und Schrift

Französisch Grundkenntnisse

Latinum

Im Zusammenhang mit dieser Dissertation entstanden folgende Veröffentlichungen:

Woerle HJ, Neumann C, Zschau S, Tenner S, Irsigler A, Schirra J, Gerich JE, Göke B.

Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA1c levels.

Diabetes Res Clin Pract. 2007 Aug;77(2):280-5. Epub 2007 Jan 22.

Wangen, im September 2010