
Aus der Deutschen Diabetes Klinik, Deutsches Diabetes Zentrum, Leibniz

Zentrum an der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. W. A. Scherbaum

**Stationäre Diabetestherapie zur glykämischen
Kontrolle beim Typ 2-Diabetes – Effizienz nicht-
medikamentöser Maßnahmen**

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität

Düsseldorf

vorgelegt von

Dilek Ayhan

2006

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg

Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Scherbaum

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Meißner

Inhaltsverzeichnis

1.Einleitung	1
1.1 Diabetes: Definition und Pathogenese	1
1.2 Adipositas als Manifestationsfaktor	2
1.3 Therapie des Typ 2 Diabetes	3
1.4 Verlauf / Progression.....	6
1.5 Therapieziele	7
2.Eigene Fragestellung	8
3.Material und Methoden.....	9
3.1 Allgemeines zu Diagnose- und Behandlungsabläufen im Deutschen Diabetes Zentrum.....	9
3.2.1 Patientenauswahl und Krankenblattanalyse	11
3.2.2 Folgebefragung	11
3.3. Anlage der Microsoft Access Datenbank und statistische Methoden.....	12
4.Charakterisierung der stationär aufgenommenen Patienten.....	13
4.1 Beschreibung der Gesamtgruppe	13
4.1.1 Alter und Diabetesdauer	13
4.1.2 Einweisungsdiagnose	13
4.1.3 Bisherige Therapie des Diabetes mellitus und Entlassungstherapie.....	14
4.1.4 Body Mass Index.....	16
4.1.5 HbA1c	17
4.2. Beschreibung der Subgruppe 1: Therapie mit oralen Antidiabetika bei Entlassung	17
4.2.1 Blutglukosewert.....	19
4.2.2 Glukagontest.....	21
4.2.3 Serumcholesterin und -triglyzeride.....	23
4.3 Begleit- und Folgeerkrankungen	25
4.3.1 Beschreibung der Subgruppe 2: Aufnahme mit Insulin und Entlassung ohne Insulin.....	25
5.Nachbeobachtung der Subgruppe 1 und 2	28

5.1. Subgruppe 1: Orale Antidiabetika bei stationärer Aufnahme sowie bei Entlassung	28
5.2. Subgruppe 2: bei stationärer Aufnahme Insulin, bei Entlassung kein Insulin .	31
6.Diskussion	34
6.1 Stoffwechseleinstellung und Befunde	34
6.2 Body Mass Index	34
6.3 HbA1c	39
6.4 Glukagontest.....	41
6.5 Folgeerkrankungen	42
6.6 Therapieumstellungen während des stationären Aufenthaltes.....	43
7.Zusammenfassung.....	45
8.Anhang	46
8.1 Dokumentationsbogen stationär behandelter Patienten mit Typ 2 Diabetes...	46
8.2 Dokumentationsbogen der an der Folgebefragung teilnehmenden Patienten	47
8.3 Schreiben an die Patienten der Subgruppe 1 und 2	48
8.4 Zusatzschreiben an die Patienten der Subgruppe 1 und 2	49
8.5 Schreiben an die niedergelassenen Ärzte.....	50
8.6 Dokumentationsbogen Folgebefragung	51
8.7 Selbständigkeitserklärung	52
9.Abkürzungsverzeichnis	53
10.Literaturverzeichnis.....	54
11.Lebenslauf.....	61
12.Danksagung	62

1. Einleitung

1.1 Diabetes: Definition und Pathogenese

Der Diabetes mellitus ist definiert als eine durch den Leitbefund chronische Hyperglykämie charakterisierte Regulationsstörung des Stoffwechsels. Es liegt entweder eine gestörte Insulinsekretion oder eine verminderte Insulinwirkung oder auch beides zugrunde. Die chronische Hyperglykämie führt über die diabetesspezifische Mikroangiopathie zu Folgeerkrankungen, vorwiegend an Augen, Nieren und Nervensystem, und über die diabetesassoziierte Makroangiopathie zu Folgeerkrankungen vorwiegend an Herz, Gehirn und den peripheren Arterien. Der Diabetes mellitus Typ 2 beginnt meistens symptomarm. Pathogenetische Faktoren für die Entwicklung des Typ-2-Diabetes können schon lange vor der klinischen Manifestation des Diabetes vorliegen. Aufgrund epidemiologischer Studien kann man annehmen, dass die Erkrankung in der Regel 6-8 Jahre vor Stellung der klinischen Diagnose manifest geworden war (HARRIS *et al.*, 1998). Der Manifestationsgipfel liegt vor dem 60. Lebensjahr, die höchste Prävalenz bei 65-70 Jahren. In Wechselwirkung mit Umwelteinflüssen wie fettreiche Ernährung, Übergewicht und Bewegungsmangel führen eine periphere Insulinresistenz und/oder gestörte Sekretionskinetik (FERRANNINI, 1998; GERICH, 1998) zur Entstehung des manifesten Diabetes mellitus Typ 2. Durch die veränderte Kinetik der Insulinsekretion kommt es zu einem langsameren Anstieg der Insulinkonzentration nach einem Sekretionsreiz in der Frühphase, der dann aber prolongiert ist und in der Summe oft eine Hyperinsulinämie verursacht, da der Insulinspiegel des Blutes basal und in der Spätphase normal oder erhöht sein kann. Die Insulinresistenz kann lange durch eine erhöhte Insulinsekretion kompensiert werden. Wenn die resultierende Hyperinsulinämie nicht mehr aufrecht erhalten werden kann, steigt die Blutglukosekonzentration an, die dann sekundär zu einer weiteren Verschlechterung der Insulinsensitivität führt. Dies konnte an Patienten bestätigt werden, die nach einer dauerhaften Absenkung der Blutglukosespiegel in den Normbereich oder nahe dem Normbereich deutlich insulinsensitiver wurden (YKI-JÄRVINEN, 1992). Die Insulinresistenz, die primär genetisch bedingt ist, kann durch viele Faktoren wie Adipositas, Bewegungsmangel und Dyslipoproteinämie verstärkt werden.

1.2 Adipositas als Manifestationsfaktor

Adipositas ist definiert als eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfetts. Berechnungsgrundlage für die Klassifikation des Körpergewichts ist der Körpermassenindex (Body Mass Index). Der BMI ist der Quotient aus Gewicht und Körpergröße zum Quadrat (kg/m^2). Übergewicht ist definiert als $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$. Adipositas als $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Adipositas ist wichtigster Einzelfaktor für die Entstehung eines Typ 2 Diabetes, insbesondere wenn eine viszerale Fettverteilung vorliegt. Eine erhöhte Körperfettmasse beeinflusst die Insulinsensitivität negativ, Gewichtsreduktion hingegen führt zu einer Zunahme der Insulinsensitivität. Dies lässt annehmen, dass zwischen dem Fettgewebe und anderen Insulinzielgeweben eine Wechselwirkung besteht, die sich mit dem Grad der Adipositas ändert. Mögliche Mediatoren, die vom Fettgewebe freigesetzt werden und zur Verminderung der Insulinsensitivität führen können, sind freie Fettsäuren, Tumor-Nekrose-Faktor- α , Leptin und Resistin (STEPPAN *et al.*, 2001). Am besten ist hierbei die Rolle der freien Fettsäuren als Mediator der Adipositas-assoziierten Insulinresistenz untersucht und belegt (BODEN, 1997). Neben der herabgesetzten Insulinempfindlichkeit weisen übergewichtige Personen eine Beeinträchtigung zahlreicher metabolischer Werte auf (ASTRUP *et al.*, 2001). Adipositas ist ein häufig genannter Faktor im Zusammenhang mit dem Typ-2-Diabetes. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind die meisten Patienten übergewichtig. Die Reduktion des bestehenden Übergewichts insbesondere bei Patienten mit einem Typ 2-Diabetes ist ein wichtiges Therapieziel, da Gewichtsreduktion in der Regel die Sensitivität für Insulin erhöht und so die Glukosetoleranz verbessert. Schon eine moderate Gewichtsabnahme von unter 10% des Körpergewichts verbessert die Insulinempfindlichkeit und die Glukosetoleranz. (COLMAN *et al.*, 1995, ERIKSON *et al.*, 1991, MC AULEY *et al.*, 2002). In diesem Zusammenhang gewinnt die gezielte, körperliche Aktivität in der Diabetestherapie zunehmend an Bedeutung. Bei der Analyse der körperlichen Aktivität auf die Entwicklung des Diabetes gibt es eine Vielzahl an Beobachtungsstudien. Diese Studien zeigen, dass bei Patienten mit gezielter körperlicher Aktivität im Langzeitverlauf signifikante Senkungen des HbA1c, systolischen und diastolischen Blutdruck, Gesamtcholesterin und Triglyzeriden beobachtet werden konnten (DI LORETO *et al.*, 2005). Durch verstärkte körperliche Aktivität kommt es zu einer Reduktion des Körpergewichtes, weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass die körperliche Aktivität auch unabhängig von der Gewichtsentwicklung protektiv wirksam ist (Ross, 2003). Die beiden pathogenetischen Faktoren Insulinsensitivität

und Insulinsekretion werden durch körperliche Aktivität maßgeblich verändert. Die Vielfalt der Studien, die den günstigen Einfluss der körperlichen Aktivität beschreiben, zeigen erneut, dass körperliche Aktivität in der Diabetestherapie als wesentliche, pathogenetisch sehr gut begründete Basisintervention betrachtet werden sollte. Mit zunehmender Dauer und Ausprägung der Adipositas wird die Behandlung immer schwieriger, komplexer und teurer (WEINTRAUB *et al.*, 1992). Da die Adipositas als eine chronische Erkrankung mit hoher Rezidivneigung anzusehen ist, sind Strategien zur Erhaltung der Gewichtsabnahme wesentliche Maßnahmen im Hinblick auf das Therapieziel (PERRI *et al.*, 1993; ANDERSON *et al.*, 2002).

1.3 Therapie des Typ 2 Diabetes

Nicht-medikamentöse Therapie

Die Therapie umfasst nichtmedikamentöse basistherapeutische Maßnahmen, die nach Möglichkeit bei allen Patienten eingesetzt werden sollen, und spezielle Therapiemaßnahmen, die sich nach den individuellen Befunden richten. Da die meisten Diabetespatienten übergewichtig sind, stellt die Einleitung einer diabetesgerechten, kalorienreduzierten Ernährung eine wichtige Erstmaßnahme dar. Die richtige Ernährung hilft dem Typ-2-Diabetespatienten Normalgewicht zu erreichen und Blutzucker und Blutfette zu normalisieren. Ziel der Diabeteskost ist es auch, durch richtige Nahrungsmittelauswahl und -verteilung rasche und hohe Blutglukoseanstiege zu vermeiden. Dies gilt besonders für nicht insulinabhängige Typ-2-Diabetespatienten, da deren Insulinsekretionskapazität nach Nahrungsaufnahme begrenzt und größeren Anforderungen nicht gewachsen ist. Aus diesem Grund eignen sich mehrere, kleine über den Tag verteilte Mahlzeiten; kohlenhydrat- und ballaststoffreich, aber fettarm und eiweißbeschränkt. Da sich der Diabetespatient weitgehend selbst behandeln muss und die Therapieempfehlungen des Arztes nur sinnvoll umsetzen kann, wenn er seine Erkrankung und deren Therapie versteht, ist die Schulung des Patienten Basis jeder Therapie. Schulungsprogramme dienen zur Aufklärung des Patienten und vermitteln wichtige Inhalte wie Ernährungsberatung, Relevanz der körperlichen Aktivität, Stoffwechselselbstkontrolle und Verhalten in besonderen Situationen. Abhängig von der Therapie und den Begleitproblemen sind Themen wie Unterzuckerung, Tablettenbehandlung und Insulinbehandlung weitere Schulungsinhalte. Neben der Wissensvermittlung hat der Diabetespatient auch die Möglichkeit praktische Ü-

bungen durchzuführen. Hauptziel besteht darin, dass der Patient seine Gesundheitsüberzeugung nicht passiv vom Arzt übernimmt, sondern aktiv selbstentwickelt und lernt diese auch umzusetzen. Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die Entwicklung des Typ-2-Diabetes entscheidend von Lebensstilfaktoren gefördert wird. Die Umstellung auf eine gesunde Lebensweise gehört neben der Entwicklung eines eigenen Gesundheitsbewusstseins und der Bereitschaft zur Blutglukoseselbstbestimmung für viele Typ-2-Diabetespatienten zu den größten Therapieproblemen. Eine pharmakologische antihyperglykämische Therapie ist in der Regel erst angezeigt, wenn diese Maßnahmen über drei Monate durchgeführt wurden, ohne die metabolischen Therapieziele zu erreichen. Neben der antihyperglykämischen Therapie ist auch die Therapie der mit dem Typ 2 Diabetes häufig assoziierten arteriellen Hypertonie, diabetischen Dyslipidämie sowie der Hyperkoagulopathie essentiell.

Medikamentöse Therapie

Bei der Auswahl des Therapieprinzips lassen sich entsprechend der Diabetes-Leitlinien der DDG folgende Empfehlungen ableiten:

Monotherapie Orale Antidiabetika

- Falls nach drei Monaten die HbA1c-Interventionsgrenze von $<7,0\%$ nicht erreicht ist, folgt die Monotherapie mit einem oralen Antidiabetikum.
- Wird im späteren Verlauf die Interventionsgrenze $\text{HbA1c} < 7\%$ nicht erreicht, folgt die Kombinationstherapie mit zwei OADs.
- Bei ähnlicher HbA1c-senkender Wirksamkeit von oralen Antidiabetika und Insulin können aus Gründen der Akzeptanz und Compliance orale Antidiabetika als primäre Pharmakotherapie bzw. Monotherapie vorgezogen werden

Zur oralen Diabetestherapie stehen derzeit als Wirkstoffe

- Metformin
 - Acarbose
 - Sulfonylharnstoffe
-

- Glinide
- Glitazone

zur Verfügung, die auch miteinander oder mit Insulin kombiniert werden können.

Gelingt es nicht, mit Diät und oraler medikamentöser Therapie das Behandlungsziel zu erreichen, muss der Verdacht auf ein Sekundärversagen auf orale Antidiabetika geäußert werden. Die jährliche Inzidenz des Sekundärversagens liegt bei 5-10%. Ist eine mangelnde Compliance des Patienten als Ursache ausgeschlossen, besteht Indikation zur Einleitung einer Insulintherapie. Bevor die Entscheidung zur Insulintherapie fällt, sollte geklärt sein, ob die Ursache der unzureichenden Stoffwechseleinstellung

- ein LADA (latent autoimmune diabetes in adults) ist
- ob eine vorübergehende Ursache des OAD-Versagens (Infekte, asymptomatischer Myokardinfarkt) oder
- ein echtes OAD-Versagen vorliegt.

Davon hängt es ab, ob eine passagere oder dauerhafte Insulintherapie angewendet werden soll.

Insulintherapie

- Die Indikation zur Insulintherapie ist bei Nicht-Erreichen des individuellen Therapieziels nach Ausschöpfung der Basistherapie und/oder oraler Antidiabetika gegeben oder wenn Kontraindikationen gegen orale Antidiabetika bestehen.
- Eine zwingende Insulinindikation besteht bei Ketonurie, akuter Stoffwechselentgleisung sowie fortschreitenden diabetesspezifischen Komplikationen.
- Eine Insulintherapie ist in Erwägung zu ziehen, wenn ernste Begleiterkrankungen vorliegen.
- Vor Beginn einer Insulintherapie ist die Schulung des Patienten sowie die Unterweisung zur Blutglukoseselbstmessung notwendig. Hierdurch lassen sich Hypoglykämien frühzeitig erkennen, die Diabeteseinstellung besser überwachen und die Insulindosis bei besonderen Insulinregimen

an die jeweilige Blutglukose und die geplante Kohlenhydrataufnahme anpassen.

Folgende Insuline stehen zur Verfügung:

- Kurz wirksame Insuline: Alt- bzw. Normalinsulin
sowie schnell-wirksame Insulinanaloga
- Verzögerungsinsuline: NPH-Insulin, Lente-Insuline sowie langwirksame Insulinanaloga.

Die Auswahl sowie das Substitutionsregime ist situationsbezogen zu treffen. Es wird zwischen der konventionellen Insulintherapie (CT), der intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) und der Kombinationstherapie unterschieden (Insulin plus O-AD). Der Einsatz der verschiedenen Therapieregime hat sich an den individuellen Bedürfnissen der Patienten, der Lebensqualität und an der Stoffwechseleinstellung zu orientieren.

1.4 Verlauf / Progression

Das für die Gesamtstrategie der Behandlung des Typ-2-Diabetes wichtigste Ergebnis der Langzeitstudie UKPDS war der Nachweis, dass auch beim Typ-2-Diabetes eine Verbesserung der Stoffwechselsituation das Auftreten und die Zunahme nicht nur mikrovaskulärer, sondern auch makrovaskulärer Folgeerkrankungen reduzieren kann. Lebensqualität und Lebenserwartung der Menschen mit Diabetes werden in erster Linie durch die Entwicklung und den Verlauf chronischer Komplikationen bestimmt. Die diabetischen Spätschäden manifestieren sich in sehr unterschiedlichen Organen. Klinisch relevant sind vor allem Spätkomplikationen an Auge, Niere, Nerven sowie Herz und großen Gefäßen. Schäden an den Augen, Nieren und teilweise auch der peripheren Nerven sind auf die Diabetes-typischen Veränderungen der Kapillaren (mikrovaskulär) zurückzuführen. In zahlreichen großen klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine strikte, am HbA1c-Wert orientierte Stoffwechselkontrolle die Entwicklung der Gefäßschäden, insbesondere der diabetischen Retino- und Nephropathie verlangsamt (DCCT-STUDIE, 1993). Langfristig wird auch das Auftreten makrovaskulärer Komplikationen vermindert (NATHAN *et al.*, 2005). Entwicklung und Schweregrad dieser Läsionen hängen hauptsächlich vom Ausmaß und der Dauer der Hyperglykämie ab.

1.5 Therapieziele

Grundlage der einzuleitenden, therapeutischen Maßnahmen ist die Festlegung des Therapieziels, das für jeden Patienten einzeln definiert und vom Patienten selbst mitgetragen werden muss. Die Diabetestherapie sollte sich den individuellen Gegebenheiten des Diabetespatienten wie Alter, Behandlung von Begleiterkrankungen und Beschwerden anpassen. Im Vordergrund der Behandlungsziele sollte die Beseitigung von Symptomen und damit die Verbesserung der Lebensqualität, Verhinderung akuter und langfristiger Komplikationen (mikrovaskuläre Folgekomplikationen, diabetisches Fußsyndrom) und Verringerung der Mortalität stehen. Häufig liegt eine Vernachlässigung der nicht-medikamentösen, besonders der diätetischen Therapieempfehlung vor („Pseudosekundärversagen“). Dann sollte der Patient erneut geschult und engmaschig betreut werden. Oft lässt sich die Ursache für eine Stoffwechselschlechterung nur durch stationäre Beobachtung klären. Üblicherweise wird bei der Behandlung eines Typ-2-Diabetespatienten nach einem Stufenschema mit Eskalation therapeutischer Maßnahmen entsprechend der Höhe der Blutzuckerwerte und dem Ansprechen auf medikamentöse Maßnahmen vorgegangen (HÄRING *et al.*, 2003). In vielen Fällen wird angenommen, dass bei Patienten mit einem Typ-2-Diabetes eine Eskalation der medikamentösen Therapie notwendig ist. Häufig werden diese Patienten zur Neueinstellung ihres Stoffwechsels stationär aufgenommen. Von entscheidender Bedeutung ist hierbei die Schulung des Patienten mit praktischen Übungen im Rahmen von Therapieanpassungen und die gemeinsame Erarbeitung des Behandlungskonzepts.

2.Eigene Fragestellung

Bei der medikamentösen Behandlung eines Menschen mit Typ-2-Diabetes wird nach einem Stufenschema vorgegangen, welches sich nach der Höhe des Blutglukosewertes und dem Ansprechen der medikamentösen Maßnahmen richtet. Hierbei ist es wichtig mitzubedenken, dass häufig eine Vernachlässigung der Therapieempfehlungen vorliegt, die zur Verschlechterung der Stoffwechsellage führen. Dies führt in vielen Fällen zur Annahme, dass bei diesen Patienten eine Eskalation der medikamentösen Therapie notwendig ist. Hier stellt sich die Frage, ob wirklich eine Aufstockung der Antidiabetika nötig ist und ob sich die Stoffwechsellage nicht durch erneute Schulung und intensive Betreuung mit Ermunterung zu einem günstigeren Lebensstil unter der vorbestehenden Medikation bessern lässt. Um dies zu klären und die Therapie zu optimieren, muss ein Teil solcher Patienten zur Neueinstellung ihres Stoffwechsels stationär aufgenommen werden. Im Kalenderjahr 2000 wurden 768 von 889 Typ-2-Diabetespatienten mit dem Ziel einer Neueinstellung ihres Diabetes im Deutschen Diabetes-Zentrum stationär aufgenommen. In der vorliegenden Arbeit sollte versucht werden, durch eine Analyse der entsprechenden Daten Aussagen über die Effizienz einer stationären Behandlung bei Typ-2-Diabetespatienten für die metabolische Einstellung zu treffen. Hierbei interessierte besonders die Frage, ob und bei welchen Patienten die vorbestehende Medikation beibehalten werden konnte, bei welchen Patienten eine Aufstockung der Diabetestherapie nötig war und wie sich die stationäre Behandlung auf die langfristige glykämische Kontrolle auswirkt.

3. Material und Methoden

3.1 Allgemeines zu Diagnose- und Behandlungsabläufen im Deutschen Diabetes Zentrum

Das Deutsche Diabetes Zentrum (DDZ) ist ein nationales Kompetenzzentrum für Diabetes mellitus. Neben einer Einrichtung zur stationären Behandlung verfügt das DDZ über verschiedene Spezialsprechstunden und führt zahlreiche Beratungen zu individuellen Problemstellungen wie z.B. Risikoberatung Herzinfarkt, Schlaganfall und Beratung von Kindern und Schwangeren durch. Im DDZ arbeiten Ärzte, Pflegepersonal, Diätassistenten und Krankengymnasten eng zusammen. Etwa 40% der stationär behandelten Patienten werden von Schwerpunktpraxen, 50-55% von Hausärzten und 5-10% von Kliniken überwiesen.

Der Regelablauf einer stationären Behandlung im DDZ ist wie folgt: Am Aufnahmetag findet zuerst eine Pflegeanamnese zwischen Patient und Pflegepersonal statt. In der anschließenden ärztlichen Anamnese erfolgt eine gründliche Befragung und internistisch-neurologische Komplettuntersuchung. Parallel hierzu wird dem Patienten von der Diätassistentin ein individueller Ernährungsplan und von der Krankengymnastin ein Bewegungsplan erstellt, so dass bereits ab der Mittagszeit des Aufnahmetages eine bilanzierte Ernährungstherapie und eine auf den Patienten abgestimmte Bewegungstherapie eingeleitet werden kann. Nach einer strukturierten Ernährungsanamnese erhält jeder Patient Ernährungsempfehlungen, die auf seine speziellen Probleme und Bedürfnisse zugeschnitten sind. Jeweils am Nachmittag erfolgt in der Kurvenvisite anhand der Blutglukosetagesprofile eine Anpassung der Diabetestherapie, welche bei unbefriedigenden Werten durch den Stationsarzt in Diskussion mit dem Patienten adaptiert wird. Das Blutglukose-Tagesprofil wird bereits am Tag der stationären Aufnahme erhoben. Der erste Blutglukose-Nüchternwert wird jedoch am Morgen nach der Aufnahme bestimmt, da die Patienten am Aufnahmetag erst im Laufe des Vormittags eintreffen und bereits gefrühstückt haben. Ebenso werden vor dem ersten Frühstück Cholesterin-, Triglyzerid- und HbA1-Werte, sowie der Harnstatus und Harnsediment bestimmt; außerdem werden Größe, Gewicht und Blutdruck gemessen. Bei gegebener Indikation wird zur Überprüfung der Insulinsekretion ein Glukagontest durchgeführt und die Therapie angepasst.

Der Blutglukosewert wird während des stationären Aufenthalts fünfmal täglich (nüchtern, 9.30, 12.30, 15.00, 17.30 Uhr) und bei speziellen Fragestellungen, wie zum Beispiel Hypoglykämien zu weiteren Zeitpunkten gemessen. Parallel dazu führen die meisten Patienten Blutglukoseselbstkontrollen durch. Patienten, die Insulin spritzen erhalten Diabetestagebücher, in die sie ihre Blutglukose- und Harnglukosewerte, Insulindosis und besondere Ereignisse wie z.B. Hypoglykämien eintragen. Dieses Tagebuch wird während der täglichen Visiten des Stationsarztes herangezogen und mit dem Patienten besprochen. Die Diagnostik am Tag nach der Aufnahme beinhaltet die Abdomensonographie, eine Fundusphotographie bei erweiterten Pupillen, ein EKG ggfs. ein Belastungs-EKG (Fahrradergometrie), Dopplerdruckmessung der Beinarterien, Schilddrüsenonographie und die Echokardiographie. Liegen klinische Anhaltspunkte für Komplikationen des Diabetes vor, so werden weitere spezielle Untersuchungen (z.B. Elektromyographie, Elektroneurographie) durchgeführt und bei entsprechender Indikation eine Therapie eingeleitet.

Schulung

Während des stationären Aufenthalts haben die Patienten die Möglichkeit an einem strukturierten Schulungsprogramm und speziellen Übungsprogrammen zur Selbstkontrolle teilzunehmen. Das Schulungszentrum der Klinik des DDZ führt regelmäßig verschiedene an den Diabetestyp und die Therapie adaptierte Schulungen für Diabetestypen durch. Am Tag nach der Aufnahme wird bei der Visite die individuelle Schulungseinheit des Patienten bestimmt. Diese Schulungen werden von Diätassistentinnen, Diabetesberatern, Krankenschwestern und Ärzten durchgeführt.

Die Inhalte richten sich nach den Leitlinien der Deutschen Diabetesgesellschaft. Patienten mit Typ-1-Diabetes erhalten ein fünftägiges und Patienten mit Typ-2-Diabetes ein dreitägiges strukturiertes Schulungsprogramm. Inhalte sind: Grundlagen der Erkrankung, Insulinarten und -Wirkung, Insulintherapie, Spritztechnik, Ernährung, Stoffwechselselbstkontrollen, Hypoglykämien und deren Behandlung, Fußpflege, Sport, Reisen, Krankheit und soziale Aspekte der Erkrankung. Des Weiteren werden die Patienten ständig vom ärztlichen und pflegerischem Personal individuell geschult und beraten. Bei Patienten mit Hypertonie erfolgt zusätzlich eine Hypertonieschulung einschließlich Anleitungen zur Blutdruckselbstmessung.

Unter dem Aspekt einer ganzheitlichen Betreuung des Patienten wird versucht, die individuell gewünschte Stoffwechseleinstellung zu erreichen. Nach engmaschiger Kontrolle und Schulung erfolgt ein ärztliches und diätetisches Abschlussgespräch, in welchem insbesondere die Einverleibung der Therapieprinzipien des Patienten überprüft wird. Anschließend wird der Patient mit einem Kurzbrief und ggfs. mit einem begleitendem Anruf bei seinem Hausarzt in die ambulante Weiterbetreuung entlassen.

3.2.1 Patientenauswahl und Krankenblattanalyse

Zur Auswertung wurden die Krankenblattunterlagen von Diabetespatienten des Deutschen Diabetes Zentrums herangezogen. Die auszuwertenden Parameter wurden zunächst aus den Akten aller im Kalenderjahr 2000 stationär behandelten Typ-2-Diabetespatienten gewonnen, anschließend wurde eine Datenbank angelegt. Die Auswahl erfolgte lediglich nach dem Kriterium Diabetes mellitus Typ 2. Dabei wurden Patienten mit der Diagnose Pankreopriver Diabetes oder Gestationsdiabetes ausgeschlossen. Von 889 entsprechenden Krankenblättern mussten wegen der Lückenhaftigkeit der Dokumentation jeweils einige ausgesondert werden. Zunächst wurden alle Patienten in einer Gesamtcharakterisierung beschrieben, und anhand des Therapie-regimes bei Aufnahme und Therapieregime bei Entlassung wurden zwei Subgruppen detaillierter erfasst. Für die Patienten, die bei Aufnahme kein Insulin spritzten und bei Entlassung nicht auf Insulin umgestellt wurden, wurde zur näheren Beschreibung ein weiterer Datenerfassungsbogen angelegt. Dieser Datenerfassungsbogen wurde auch für die Patienten, die bei Aufnahme Insulin spritzten und bei Entlassung vom Insulin abgesetzt waren, angelegt.

3.2.2 Folgebefragung

Um die Langzeiteffekte zu untersuchen, wurden die Patienten mit einer oralen Antidiabetestherapie bei Entlassung und die, deren Insulintherapie abgesetzt wurde im Jahr 2002/2003 angeschrieben. Bei fehlender Antwort wurde der Hausarzt kontaktiert. Erfasst wurde die aktuelle Diabetesmedikation und der HbA1c-Wert, weiterhin Cholesterin- und Triglyceridwerte.

Bei den Patienten, die bei Entlassung von der Insulintherapie abgesetzt wurden, er-

folgte zusätzlich im Jahr 2005/06 ein telefonisches Interview.

3.3. Anlage der Microsoft Access Datenbank und statistische Methoden

Die Daten aus den Fragebögen von allen stationär aufgenommenen Typ 2- Diabetespatienten wurden in einer Microsoft Access Datenbank angelegt. Anhand dieser Datenbank war es möglich, die aus 889 Diabetespatienten bestehende Gesamtgruppe in verschiedene Subgruppen zu unterteilen, aus welchen sich unterschiedliche Aussagen ableiten lassen. Für die Patienten, die bei stationärer Aufnahme orale Antidiabetika einnahmen und bei Entlassung nicht auf Insulin umgestellt wurden erfolgte die Anlage einer zweiten Datenbank.

Bei den Zahlenwerten handelt es sich, sofern nicht anders angegeben um Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung.

4.Charakterisierung der stationär aufgenommenen Patienten

4.1 Beschreibung der Gesamtgruppe

4.1.1 Alter und Diabetesdauer

Insgesamt wurden in die Studie 889 Typ-2-Diabetespatienten aufgenommen, die im Jahre 2000 von niedergelassenen Ärzten zur stationären Stoffwechseleinstellung eingewiesen worden waren. Bezüglich des Alters konnten die Ergebnisse eines Patienten und der Diabetesdauer die Ergebnisse von 44 Patienten nicht ausgewertet werden. Deshalb umfasst die vergleichende Endauswertung des Alters und der Diabetesdauer nur Ergebnisse von 845 Patienten. Das Patientenalter betrug im Mittel $63,77 \pm 10,98$ Jahre. Die Diabetesdauer betrug $12,61 \pm 9,49$ Jahre.

4.1.2 Einweisungsdiagnose

Zunächst wurden die Patienten nach Einweisungsdiagnose eingeteilt; dies erfolgte anhand der Überweisungsscheine der niedergelassenen Ärzte.

Die Diagnosen sind in Tabelle 1 aufgelistet

Tab.1: Einweisungsdiagnose aller stationär aufgenommener Patienten mit Typ 2 Diabetes

Aufnahmegrund laut Angabe auf Einweisungsschein	Patientenanzahl
Neueinstellung	768
Sekundärversagen	38
Erstmanifestation	22
Diabetes mellitus	4
Organkomplikationen	4
Sonstige	43

4.1.3 Bisherige Therapie des Diabetes mellitus und Entlassungstherapie

Bei der Gruppierung waren bei 37 Patienten die Angaben inkomplett, so dass hier die Endauswertung Ergebnisse von 852 Patienten umfasst.

441 Patienten hatten bei stationärer Aufnahme noch keine Insulintherapie; hierunter wurden auch die 22 Patienten mit Erstmanifestation zusammengefasst, die noch keine antidiabetische Therapie begonnen hatten und 9 Patienten mit diätetisch eingestelltem Diabetes mellitus.

143 Patienten (34,8%) konnten ihre Therapie beibehalten, bei 9 Patienten (2,2%) konnten die oralen Antidiabetika abgesetzt werden, weil sie unter einer diätetischen Therapie eine gute Stoffwechseleinstellung erzielten. 411 Patienten (48,2%) spritzten bei stationärer Aufnahme Insulin, 29 dieser nahmen zusätzlich orale Antidiabetika ein. Ein Großteil dieser Patienten wurde auch mit einer Insulintherapie entlassen, 88,6% mit einer Insulinmonotherapie und 7,8% mit einer Kombinationstherapie. Bei 15 Patienten, die unter Insulintherapie zur Neueinstellung bei unzureichender Stoffwechseleinstellung eingewiesen worden waren, konnte die Insulintherapie abgesetzt werden.

Die Gesamtcharakterisierung ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tab.2: Aufnahmetherapie und Entlassungstherapie aller stationär aufgenommener Patienten mit Typ 2-Diabetes

Aufnahme- therapie	Patienten- gesamtzahl	Entlassungs- therapie	Patienten- zahl
Kombinationstherapie Insulin und OAD	29	Insulinmonotherapie	15
		Insulin und OAD - Kombinationstherapie	12
		Orale Antidiabetika	2
		Diät	0
Insulinmonotherapie	382	Insulinmonotherapie	349
		Insulin und OAD - Kombinationstherapie	20
		Orale Antidiabetika	10
		Diät	3
Orale Antidiabetika	410	Insulinmonotherapie	188
		Insulin und OAD - Kombinationstherapie	70
		Orale Antidiabetika	143
		Diät	9
Diät	9	Insulinmonotherapie	5
		Insulin und OAD - Kombinationstherapie	0
		Orale Antidiabetika	3
		Diät	1
Erstmanifestation	22	Insulinmonotherapie	7
		Insulin und OAD - Kombinationstherapie	1
		Orale Antidiabetika	9
		Diät	5

OAD = Orale Antidiabetika

4.1.4 Body Mass Index

Bei den stationär aufgenommenen Patienten wurden Gewicht und Größe dokumentiert. Der Body Mass Index bei stationärer Aufnahme betrug im Mittel $29,52 \pm 5,51$ kg/m^2 (Abb.1).

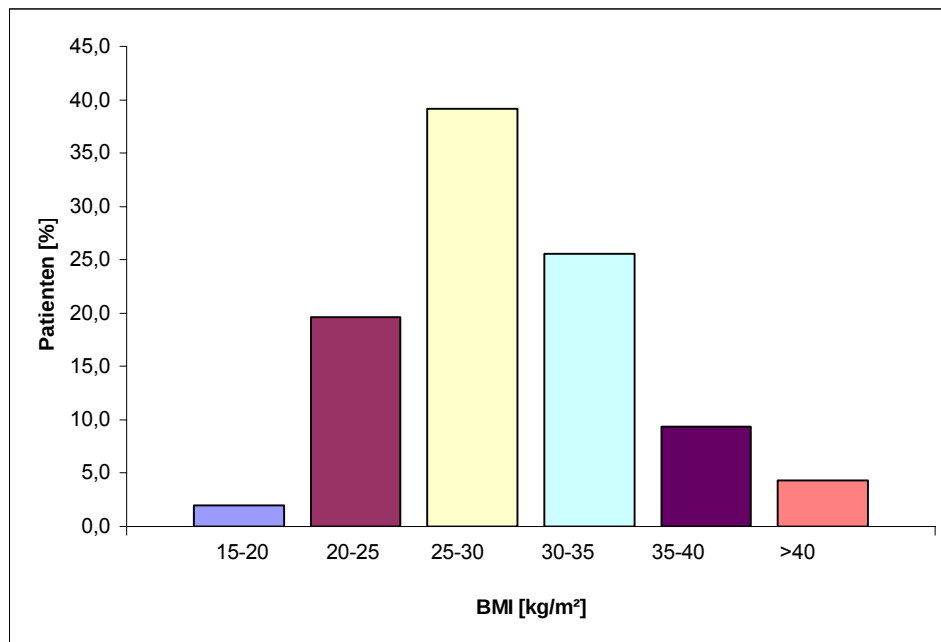


Abb.1: Body Mass Index der stationär aufgenommenen Patienten mit Typ 2 Diabetes

4.1.5 HbA1c

Bei stationärer Aufnahme wurde der HbA1c-Wert bestimmt. Der mittlere HbA1c Wert der Patienten lag bei $9,83 \pm 1,86\%$ (Abb.2).

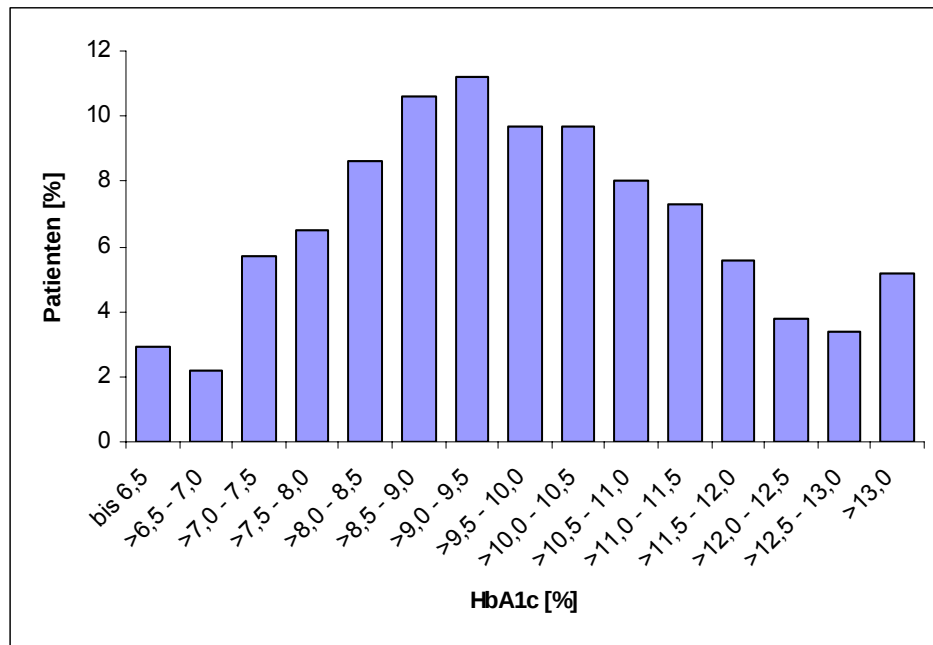


Abb. 2: HbA1c (%) der stationär aufgenommenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

4.2. Beschreibung der Subgruppe 1: Therapie mit oralen Antidiabetika bei Entlassung

Unter dieser Subgruppe wurden die Patienten zusammengefasst, die bei stationärer Aufnahme ausschließlich orale Antidiabetika einnahmen und auch bei Entlassung in ihrer Medikation nicht aufgestockt wurden.

Insgesamt wurden 410 Patienten mit einer oralen Antidiabetestherapie stationär aufgenommen, von denen 143 bei Entlassung keine Insulintherapie erhielten.

Bei 26 Patienten waren die Angaben inkomplett, so dass hier die Endauswertung Angaben von 117 Patienten umfasst. Die Einteilung nach Einweisungsdiagnose anhand der Überweisungsscheine der niedergelassenen Ärzte zeigt Tabelle 3.

Tab.3: Einweisungsdiagnose der stationär aufgenommenen Patienten mit Typ 2 Diabetes der Subgruppe 1 (Orale Antidiabetika bei stationärer Aufnahme und Entlassung)

Aufnahmegrund laut Angabe auf Einweisungsschein	Patientenanzahl
Neueinstellung	61
Sekundärversagen	10
Sonstige / Diabetes mellitus	46

Das Patientenalter betrug im Mittel $62,47 \pm 12,27$ Jahre. Die Diabetesdauer betrug $8,09 \pm 5,56$ Jahre. Der stationäre Aufenthalt der Patienten betrug im Mittel $10,03 \pm 4,71$ Tage. Nur 23% der Patienten hatten vor stationärer Aufnahme eine Diabetesschulung besucht, eine Blutzuckerselbstkontrolle wurde von 35% durchgeführt. Bei stationärer Aufnahme wurden Gewicht und Größe dokumentiert.

Der Body Mass Index bei stationärer Aufnahme betrug $30,67 \pm 5,48 \text{ kg/m}^2$ (Abb.3).

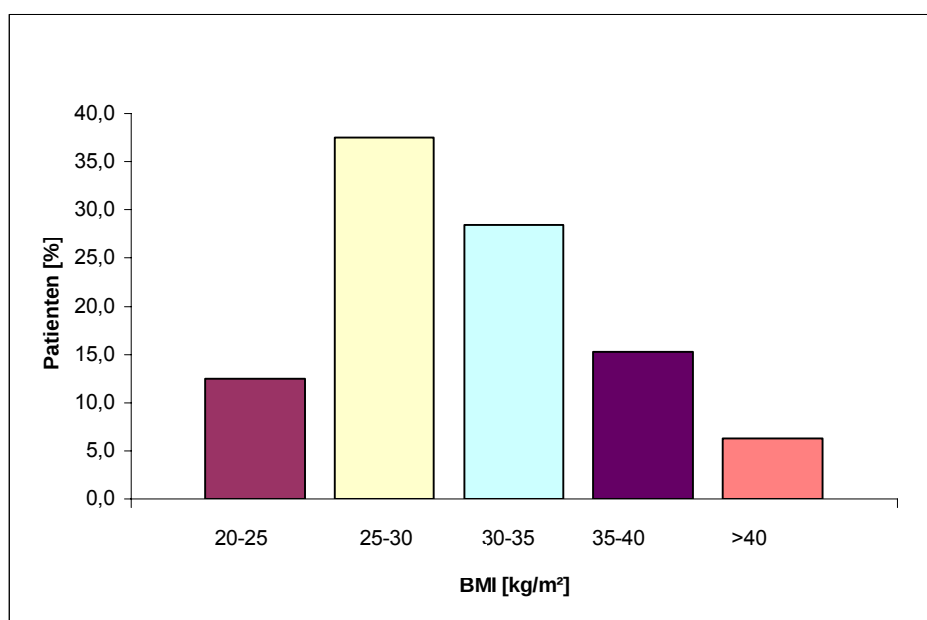


Abb.3: Body Mass Index Subgruppe 1 (Orale Antidiabetika bei stationärer Aufnahme und Entlassung) zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

Der mittlere HbA1c–Wert bei stationärer Aufnahme lag bei $9,23 \pm 1,52\%$ (Abb.4).

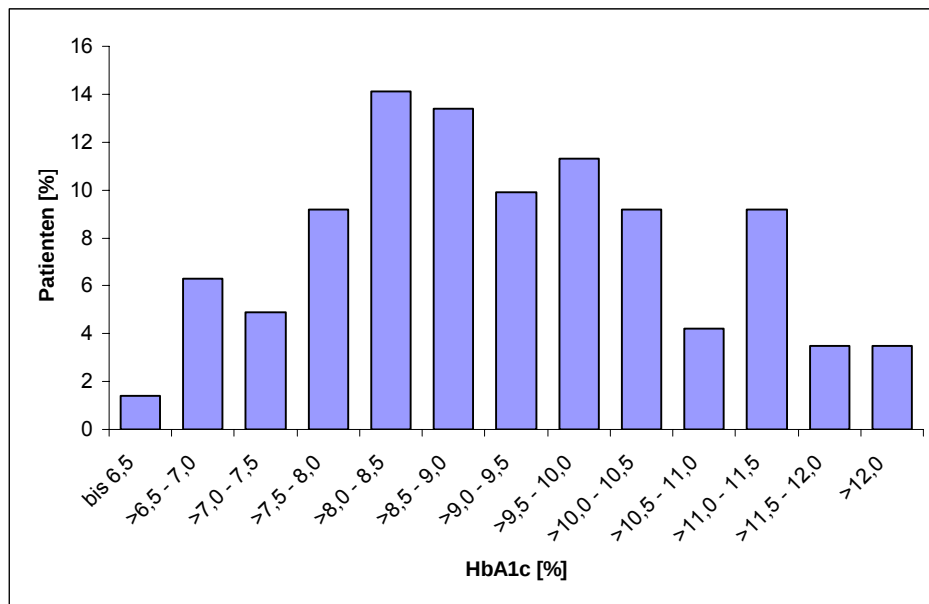


Abb.4: HbA1c (%) der Subgruppe 1 (Orale Antidiabetika bei stationärer Aufnahme und Entlassung) zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

4.2.1 Blutglukosewert

Bereits am Tag der stationären Aufnahme wurde ein Blutglukosetagesprofil abgenommen. Der erste Blutglukosenüchternwert wurde am Morgen nach der Aufnahme bestimmt, da die Patienten am Aufnahmetag erst im Laufe des Vormittags eintrafen und bereits gefrühstückt hatten. Der erste Nüchternblutglukosewert am Tag nach stationärer Aufnahme betrug im Mittel $175,79 \pm 50,14$ mg/dl. Der Nüchternblutglukosewert am Tag der Entlassung betrug $134,83 \pm 28,88$ mg/dl (Abb.5).

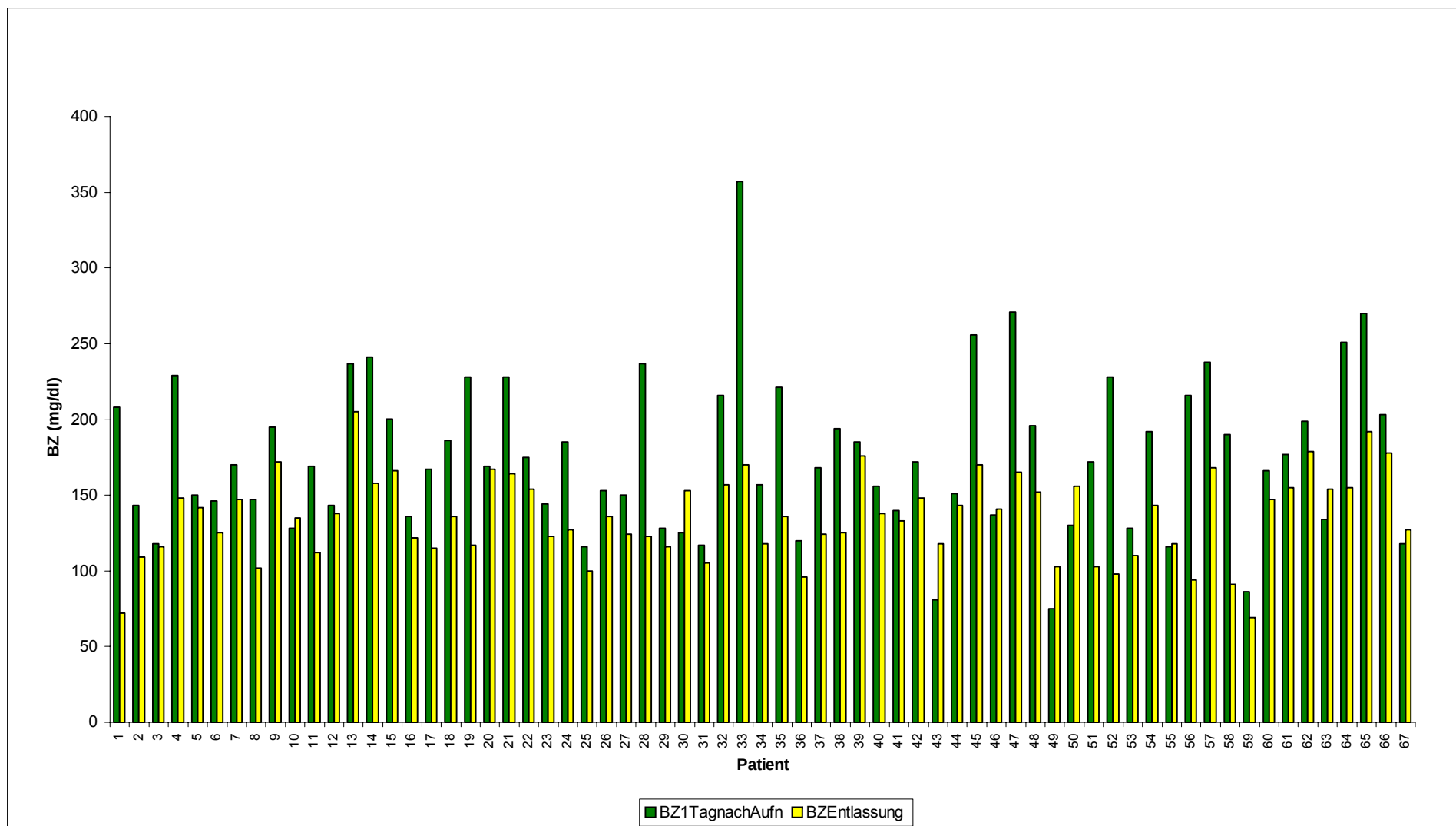


Abb.5 :Nüchternblutzucker der Subgruppe 1 (Orale Antidiabetika bei stationärer Aufnahme und Entlassung) bei stationärer Aufnahme und Entlassung

4.2.2 Glukagontest

Bei 64 Patienten der Subgruppe 1 wurden die oralen Antidiabetika für 3 Tage abgesetzt und der Blutzuckerverlauf überprüft. Am dritten Tag erfolgte der intravenöse Glukagontest zur Überprüfung der Restsekretion von Insulin. Es wurde der Insulinbasalwert und der Insulinspiegel 7 Minuten nach intravenöser Gabe von 1 mg Glukagon erfasst.

Der Basalwert betrug im Mittel $14,75 \pm 8,98 \mu\text{E/ml}$ und nach Stimulation mit 1 mg Glukagon $53,8 \pm 31,26 \mu\text{E/ml}$ (Abb.6).

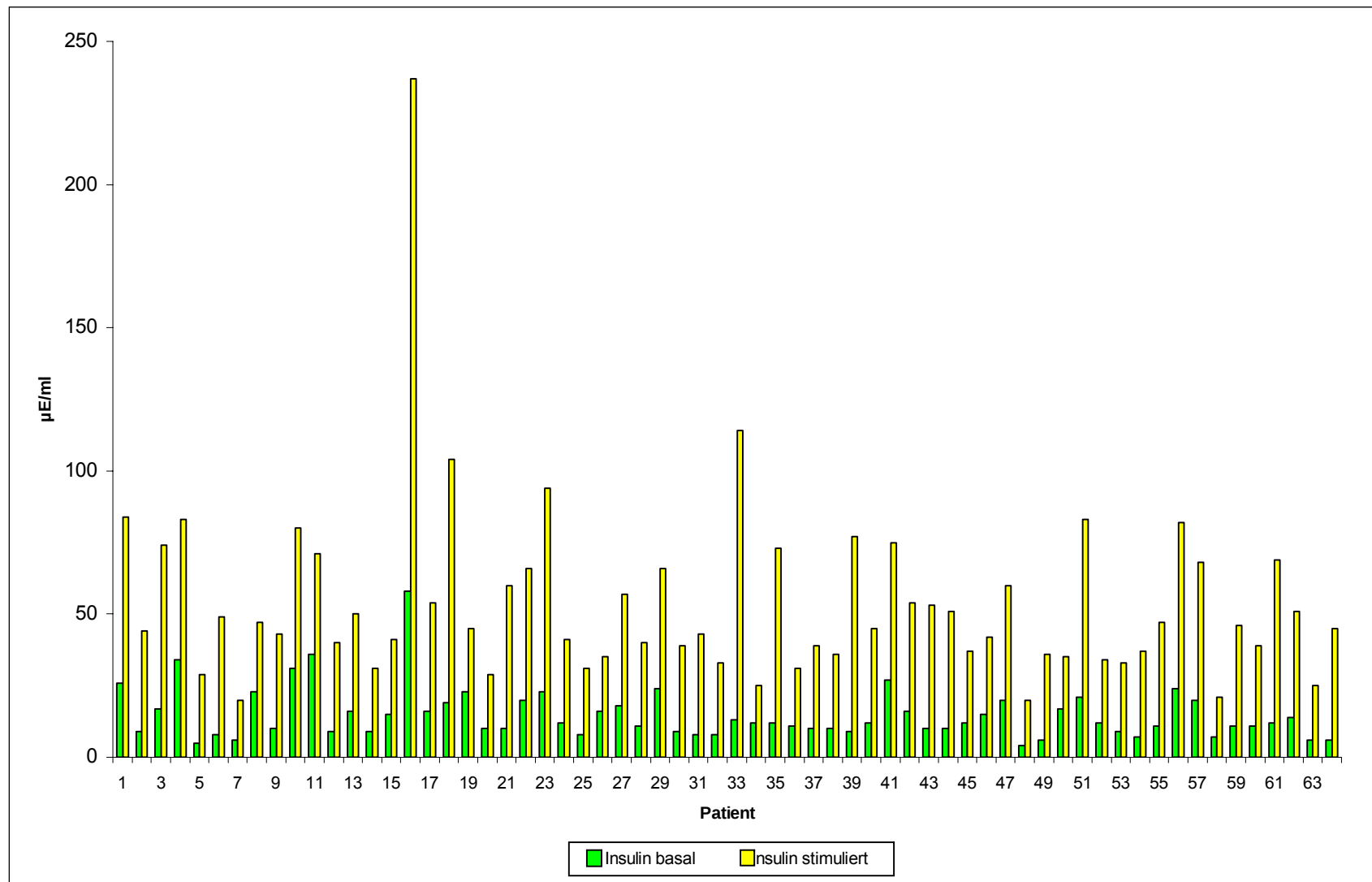


Abb.6: Glukagontest der Patienten der Subgruppe 1 (Orale Antidiabetika bei stationärer Aufnahme und Entlassung), Insulinbasalwert und nach Stimulation mit 1mg Glukagon (µE/ml)

4.2.3 Serumcholesterin und -triglyzeride

Vor dem ersten Frühstück nach stationärer Aufnahme wurden weiterhin die Cholesterin- und Triglyzeridwerte bestimmt. Das Gesamtcholesterin betrug $215,37 \pm 49,76$ mg/dl, das HDL- Cholesterin $44,07 \pm 21,34$ mg/dl, LDL- Cholesterin $132,22 \pm 43,6$ mg/dl und die Triglyzeride betrugen $203,84 \pm 88,08$ mg/dl (Tabelle 4).

Tab.4:Cholesterin- und Triglyzeridwerte der Patienten der Subgruppe 1 (Orale Anti-diabetika bei stationärer Aufnahme und Entlassung) bei stationärer Aufnahme

Gesamt Cholesterin mg/dl	Patienten	n,n%
≤ 200	26	38,24
>200 bis ≤250	25	36,76
>250 bis ≤300	15	22,06
>300	2	2,94
Gesamt 215,37±49,76		
HDL - Cholesterin mg/dl		
≤ 35	16	23,53
>35 bis ≤45	32	47,06
>45	20	29,41
Gesamt 44,07±21,34		
LDL - Cholesterin mg/dl		
≤ 100	16	23,53
>100 bis ≤130	17	25,00
>130 bis ≤160	17	25,00
>160	18	26,47
Gesamt 132,22±43,6		
Triglyzeride mg/dl		
≤ 150	21	30,88
>150 bis ≤200	15	22,06
>200	32	47,06
Gesamt 203,84±88,08		

Der Serumcholesterin-Wert wurde vor Entlassung nicht routinemäßig bestimmt. Bei den Patienten, die beide Werte verfügbar hatten betrug das Serumcholesterin bei stationärer Aufnahme $249,96 \pm 52,2$ mg/dl, bei Entlassung $209,4 \pm 49,64$ mg/dl.

4.3 Begleit- und Folgeerkrankungen

39% der Patienten hatten eine arterielle Hypertonie, welche medikamentös therapiert wurde. 64% der Patienten hatten bei stationärer Aufnahme diabetische Folgeerkrankungen. Häufigste chronische Komplikation war die periphere Neuropathie mit 36 Fällen (31%), gefolgt von der Nephropathie mit 23 Fällen (20%) und Retinopathie mit 16 Fällen (14%). 7% der Patienten hatten bei stationärer Aufnahme alle drei o.g. diabetischen Folgeerkrankungen.

4.3.1 Beschreibung der Subgruppe 2: Aufnahme mit Insulin und Entlassung ohne Insulin

Unter dieser Subgruppe wurden 15 Patienten (7 Frauen und 8 Männer) zusammengefasst, die bei stationärer Aufnahme Insulin spritzten, bei Entlassung jedoch keine Insulintherapie mehr erhielten. Alle Patienten wurden von den niedergelassenen Ärzten mit der Diagnose Neueinstellung eingewiesen. Bei 12 Patienten wurde bei Blutzuckererhöhung eine unzureichende Stoffwechsellage beschrieben, 2 Patienten kamen zur Neueinstellung bei gehäuft aufgetretenen Hypoglykämien und 1 Patient zur Neueinstellung sowie weiterführenden Diagnostik bei einer zunehmenden Schwellung im Bereich des Fußes.

Die Therapie bei stationärer Aufnahme bestand bei 13 Patienten ausschließlich aus Insulin, 2 Patientinnen nahmen zusätzlich ein orales Antidiabetikum ein.

Das Patientenalter betrug im Mittel $57,6 \pm 11,09$ Jahre. Die Diabetesdauer betrug $6,03 \pm 4,8$ Jahre.

BMI

Bei stationärer Aufnahme wurden Gewicht und Größe dokumentiert.

Der Body Mass Index betrug im Mittel bei den Frauen $39,03 \pm 7,99 \text{ kg/m}^2$, bei den Männern $32,63 \pm 5,4 \text{ kg/m}^2$.

HbA1c

Der mittlere HbA1c-Wert bei stationärer Aufnahme lag bei den Frauen bei $8,51 \pm 2,59\%$, bei den Männern $8,51 \pm 2,35\%$.

Nur 4 Patienten hatten bei Aufnahme einen HbA1c-Wert kleiner als 6,5%, hier lag der Aufnahmegrund bei einer Patientin in gehäuft aufgetretenen Hypoglykämien, bei zwei Patienten in Blutzuckerentgleisungen und bei dem vierten Patienten eine zunehmende Schwellung im Bereich des Fußes.

Begleit- und Folgeerkrankungen

Insgesamt fanden sich bei 12 Patienten (80%) diabetische Folgeerkrankungen (6 Männer und 6 Frauen). Häufigste chronische Komplikation war die periphere Neuropathie und Retinopathie mit 8 Patienten (53%) gefolgt von der Nephropathie mit 4 Patienten (27%). Eine arterielle Hypertonie fand sich bei 7 Patienten (47%).

Der durchschnittliche Serumcholesterinspiegel bei stationärer Aufnahme betrug $210,6 \pm 35,83 \text{ mg/dl}$, HDL-Cholesterin $46,6 \pm 13,33 \text{ mg/dl}$, LDL-Cholesterin $133,7 \pm 33,76 \text{ mg/dl}$ und die Triglyzeride $133 \pm 49,41 \text{ mg/dl}$. Bei den Patienten mit einer Hypercholesterinämie wurden vor Entlassung die Cholesterinwerte erneut kontrolliert. Der Serumcholesterinwert betrug bei Aufnahme im Mittel $250,67 \pm 16,17 \text{ mg/dl}$ und bei Entlassung $223,33 \pm 30,86 \text{ mg/dl}$. Bei 6 Patienten (40%) fand sich eine Dyslipoproteinämie.

Bei 11 Patienten wurde während des stationären Aufenthaltes ein intravenöser Glukagontest durchgeführt. Da die Patienten bereits mit Insulin behandelt waren, erfolgte bei 8 Patienten die Bestimmung des C-Peptids vor und nach Glukagonstimulation. Der Basalwert betrug im Mittel $5,35 \pm 3,22 \text{ ng/ml}$ und der stimulierte Wert $8,38 \pm 3,9 \text{ ng/ml}$ (Abb. 7).

Bei ausreichender endogener Restsekretion und normoglykämischen Blutglukosewerten im Tagesprofil, sowie unter kalorienreduzierter Diabeteskost wurde die Insulindosis zunächst sukzessive reduziert und vor Entlassung ganz abgesetzt.

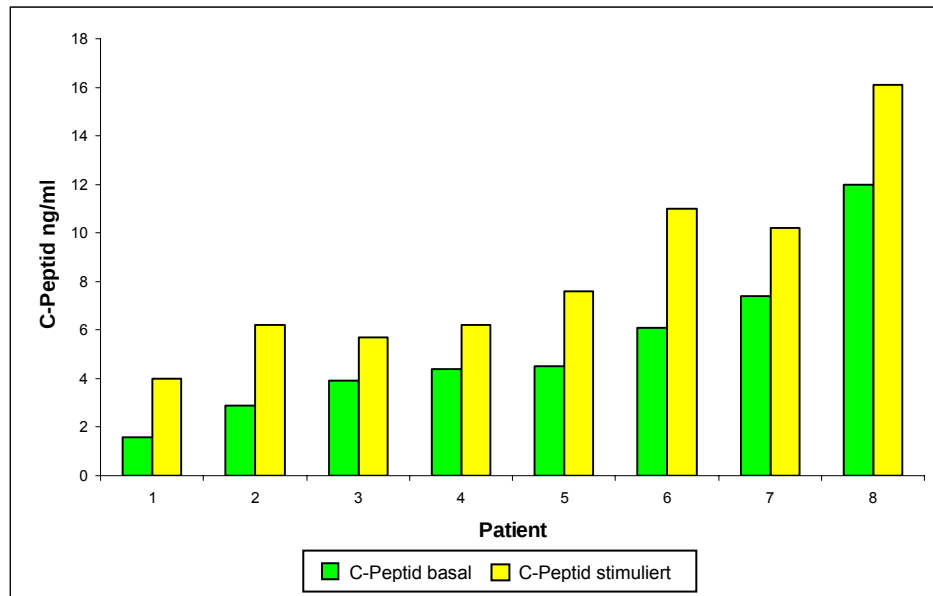


Abb.7: Glukagontest der 8 Patienten der Subgruppe 2 (Insulin bei stationärer Aufnahme und Orale Antidiabetika bei Entlassung); C-Peptid basal (ng/ml) und nach Stimulation mit 1 mg Glukagon i.v.

Alle Patienten nahmen an der strukturierten Diabetesschulung teil, erhielten eine ausführliche Ernährungsberatung und setzten die Stoffwechselfbstkontrolle sicher um. 7 Patienten (46%) konnten während des stationären Aufenthaltes unter einer diabetesadaptierten Kost eine Gewichtsreduktion erzielen.

5. Nachbeobachtung der Subgruppe 1 und 2

5.1. Subgruppe 1: Orale Antidiabetika bei stationärer Aufnahme sowie bei Entlassung

143 Patienten, die bei ihrer stationären Aufnahme eine orale antidiabetische Therapie einnahmen, wurden im Jahre 2000 auch bei der Entlassung mit einer oralen antidiabetischen Therapie entlassen. Wie unter Punkt 4.2. erwähnt, umfasst die Endauswertung dieser Gruppe bei inkompletten Angaben 117 Patientendaten.

Um die Langzeiteffekte zu untersuchen, wurden diese 117 Patienten in den Jahren 2002 und 2003 angeschrieben. Bei fehlender Antwort wurde der behandelnde Hausarzt kontaktiert. Erfasst wurde die aktuelle Diabetestherapie und der aktuelle HbA1c-Wert. Darüber hinaus fanden sich im Bogen Fragen zu Stoffwechseldaten (Gesamtcholesterin, HDL- und LDL- Cholesterin, Triglyzeride, Körpergröße und Gewicht). Insgesamt antworteten 41% der Patienten (59 Patienten). 5 Patienten waren zum Zeitpunkt der Befragung verstorben. 42 Patienten konnten ihre Therapie mit der sie aus dem stationären Aufenthalt entlassen wurden, beibehalten. Der mittlere HbA1c-Wert dieser Patienten lag zum Befragungszeitpunkt bei $7,57 \pm 1,61\%$. Bei stationärer Aufnahme im Jahre 2000 lag der mittlere HbA1c-Wert der Patienten, die antworteten bei $9,29 \pm 1,69\%$ (Tab.6, Abb. 8).

Tab.6: Hba1c-Werte bei stationärer Aufnahme und zum Zeitpunkt der ersten Folgebefragung

HbA1c (%)	Bei Aufnahme (n, n%)			Bei Recall (n, n%)		
	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt
≤ 6,5	1 (4,8%)	0 (0%)	1 (2,6%)	5 (23,8%)	6 (33,3%)	11 (28,2%)
> 6,5 - ≤ 8	5 (23,8%)	4 (22,2%)	9 (23,1%)	7 (33,3%)	8 (44,4%)	15 (38,5%)
> 8 - ≤ 9,5	7 (33,3%)	6 (33,3%)	13 (33,3%)	4 (19%)	2 (11,1%)	6 (15,4%)
> 9,5 - ≤ 11	3 (14,3%)	3 (16,7%)	6 (15,4%)	4 (19%)	2 (11,1%)	6 (15,4%)
> 11	5 (23,8%)	5 (27,8%)	10 (25,6%)	1 (4,8%)	0 (0%)	1 (2,6%)
	n = 21	n = 18	n = 39	n = 21	n = 18	n = 39

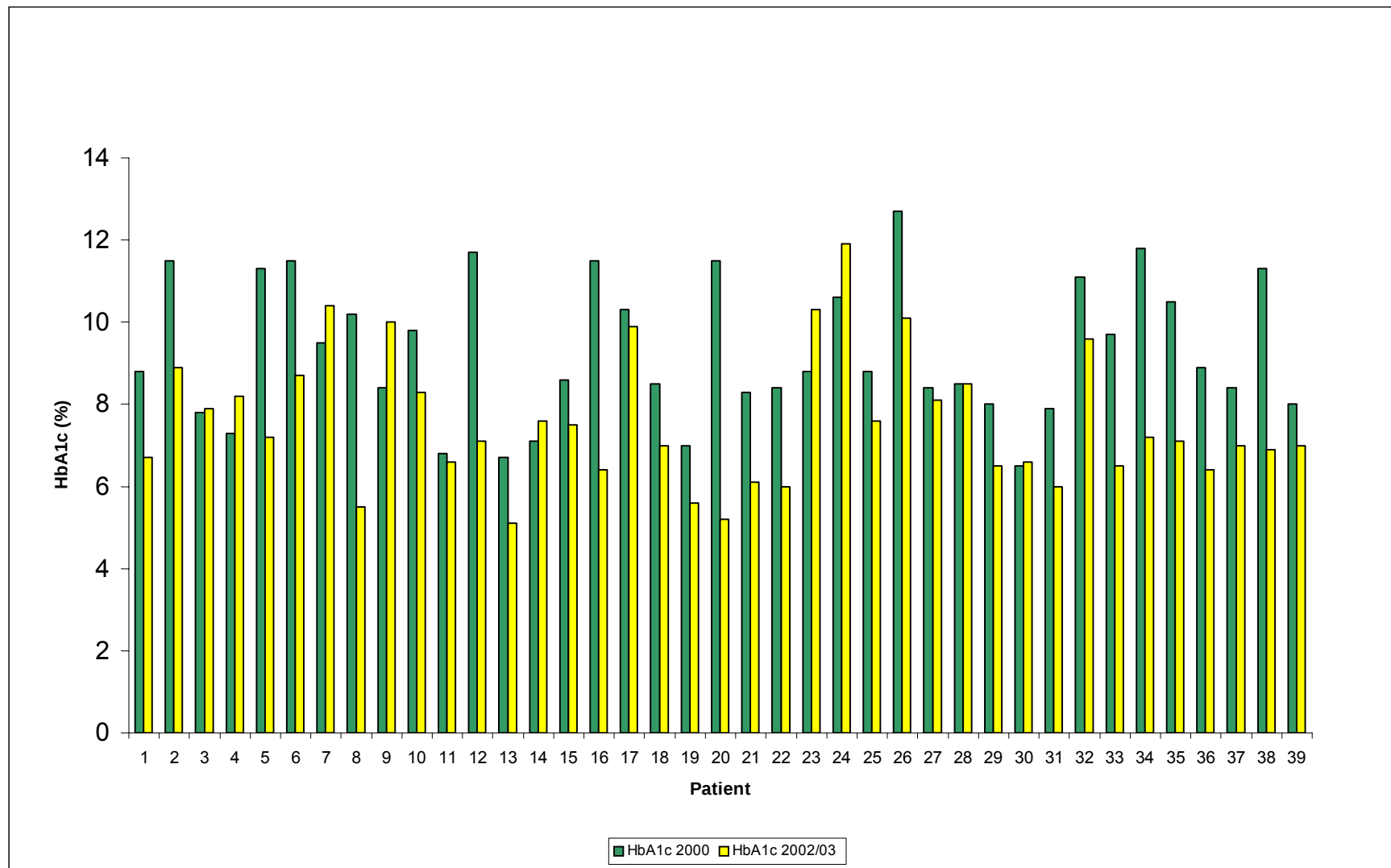


Abb.8: Hba1c-Werte bei stationärer Aufnahme und zum Zeitpunkt der ersten Folgebefragung

17 Patienten gaben an, vom Hausarzt auf eine Insulintherapie umgestellt worden zu sein, von denen 8 Patienten zusätzlich noch ein orales Antidiabetikum einnahmen. Hier lag der mittlere HbA1c-Wert bei $7,89 \pm 1,39\%$. Bei stationärer Aufnahme im Jahre 2000 lag der mittlere HbA1c- Wert der Patienten, die antworteten bei $9,39 \pm 1,27\%$.

5.2. Subgruppe 2: bei stationärer Aufnahme Insulin, bei Entlassung kein Insulin

15 Patienten die im Jahr 2000 bei stationärer Aufnahme Insulin spritzten, konnten ohne eine Insulintherapie entlassen werden. Um hier die Langzeiteffekte zu untersuchen, wurden die Patienten im Jahr 2002/2003 zunächst angeschrieben. Bei fehlender Antwort wurde der Hausarzt kontaktiert. In Einzelfällen erfolgte eine telefonische Kontaktaufnahme. 5 Patienten konnten ihre Therapie beibehalten, hier konnte eine Patientin sogar die oralen Antidiabetika absetzen. Der Hba1c-Wert dieser Patienten betrug bei stationärer Aufnahme $7,94 \pm 1,21\%$ und zum Zeitpunkt der ersten Folgebefragung $6,6 \pm 0,6\%$.

1 Patientin wurde auf Insulin umgestellt, zeigte aber bei beiden Folgebefragungen Senkungen im HbA1c-Wert, während die Patienten, die ihre Entlassungstherapie mit oralen Antidiabetika beibehielten zum Zeitpunkt der zweiten Folgebefragung einen Anstieg im HbA1c-Wert zeigten (Abb.9).

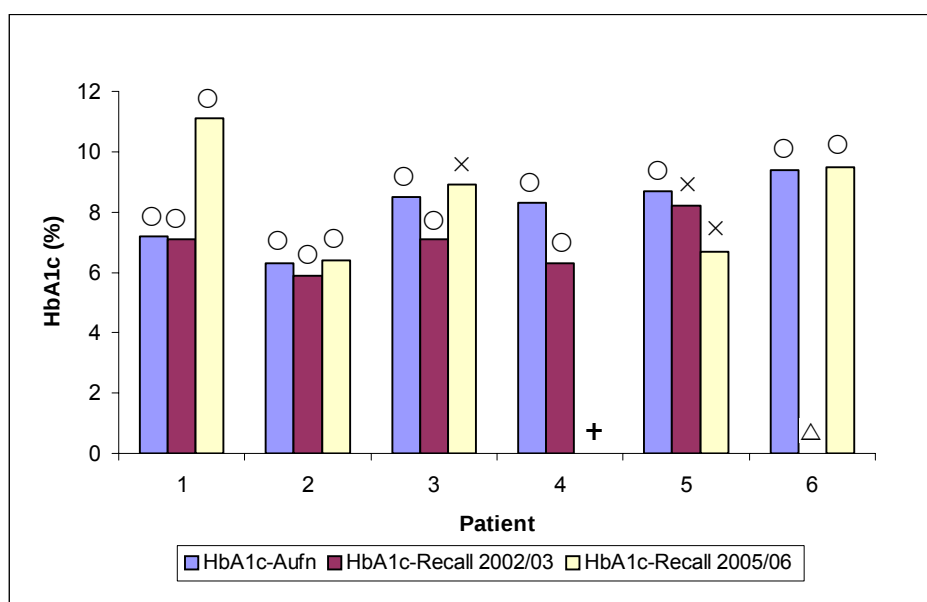


Abb.9: HbA1c (%) der 6 Patienten der Subgruppe 2 (Insulin bei stationärer Aufnahme und Orale Antidiabetika bei Entlassung) zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Folgebefragung

○ = ohne Insulintherapie, × = mit Insulintherapie, + = Patient verstorben, △ = Wert nicht verfügbar

Bei einem Grossteil der Patienten, die an beiden Folgebefragungen teilnahmen, zeigte sich im Langzeitverlauf eine Gewichtsreduktion, sowohl unter Beibehaltung der Entlassungstherapie, als auch unter einer Umstellung auf eine Insulintherapie. Der BMI bei stationärer Aufnahme betrug $35,64 \pm 5,43 \text{ kg/m}^2$ zum Zeitpunkt der ersten Folgebefragung $34,18 \pm 5,5 \text{ kg/m}^2$ und bei der zweiten Folgebefragung $31,28 \pm 3,99 \text{ kg/m}^2$ (Abb.10).

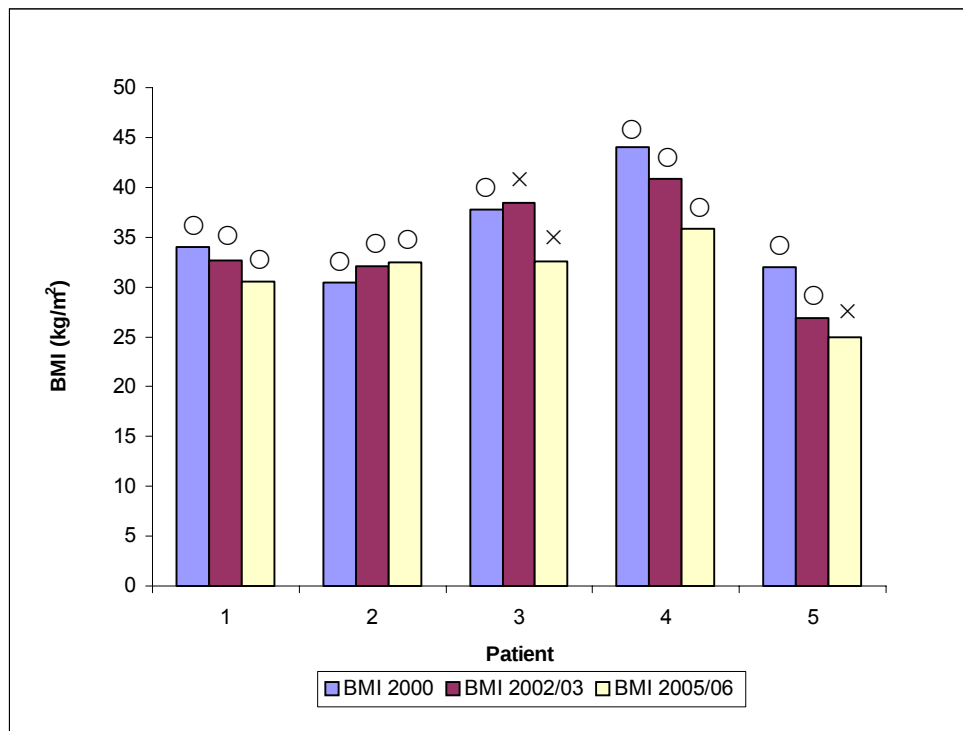


Abb.9: Body Mass Index (kg/m^2) der 5 Patienten der Subgruppe 2 (Insulin bei stationärer Aufnahme und Orale Antidiabetika bei Entlassung) zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Folgebefragung

○ = ohne Insulintherapie, × = mit Insulintherapie

6. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, bei Patienten mit Typ 2-Diabetes die langfristigen Behandlungserfolge anhand von Stoffwechselfparametern und des Therapieregimes zu erfassen und zu bewerten. Dabei muss berücksichtigt werden, dass es sich bei den meisten Patienten um Problempatienten handelt, bei denen die stationäre Einweisung erfolgte, weil eine Behandlung durch den Hausarzt und die Diabetes-Schwerpunktpraxis keine befriedigenden Ergebnisse mehr erbrachte. Wenn Therapieziele bei ambulanter Betreuung, auf Ebene des Hausarztes und der Schwerpunktpraxis nicht erreichbar sind, ist die Indikation für eine Einweisung zur stationären Diabetesbehandlung gegeben (LENGELING *et al.*, 2002). Das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Patientengut repräsentiert eine heterogene Gruppe mit einer breiten Streuung der Altersverteilung, Diabetesdauer, Folgeerkrankungen und Begleiterkrankungen. Es handelt sich hier um eine retrospektive Erhebung, so dass keine speziellen Studieneffekte vorliegen. Vielmehr wurde die allgemeine stationäre Behandlung mit dem routinemäßigen Ablauf im DDZ durchlaufen.

6.1 Stoffwechseleinstellung und Befunde

Gemessen an den Zielen der Behandlung des Typ 2-Diabetes entsprechend der Leitlinien der DDG (HÄRING *et al.*, 2006) zeigt sich das gesamte Patientenkollektiv zu Beginn der Behandlung mit einer ungünstigen Stoffwechseleinstellung. Dies betrifft in der Gesamtgruppe den HbA1c-Wert und den BMI, in der Subgruppe 1 und 2 zusätzlich die nüchtern gemessene Blutglucose. Bei den Triglyzeriden, Gesamt- und LDL-Cholesterin kann man noch von akzeptablen, aber nicht befriedigenden Werten sprechen.

6.2 Body Mass Index

Der BMI in unserem Krankengut entspricht in etwa dem BMI in der diabetischen Bevölkerung in Deutschland. Die Ergebnisse decken sich weitgehend mit den erhobenen Daten in der vorliegenden Arbeit. Das gesamte Patientengut wies mit einem mittleren Wert von $29,52 \pm 5,51 \text{ kg/m}^2$ einen hohen BMI auf und nur bei 21,5% der Patienten lag der BMI mit einem Wert von unter 25 kg/m^2 im Normbereich. Da in der vorlie-

genden Arbeit ein großer Teil des Patientenguts mit einem hohen BMI vertreten war, sollte in der Weiterbehandlung verstärkt auf eine Gewichtsabnahme hingearbeitet werden. Studien belegen, dass nicht nur für die Behandlung des Diabetes sondern auch in der Prävention die Gewichtsreduktion wichtiges Therapieziel ist, da bei einem erhöhten BMI das relative Risiko im Verlaufe des Lebens an einem Diabetes Typ 2 zu erkranken deutlich erhöht ist (PAN *et al.*, 1997). In der vorliegenden Arbeit betrug bei den Patienten mit einer Erstmanifestation des Diabetes der BMI im Mittel $31,02 \pm 4,23 \text{ kg/m}^2$. Bei keinem Patienten mit Erstmanifestation befand sich der BMI im Normbereich. Da von den meisten Patienten der Subgruppe 1 in der Folgebefragung zum Gewicht keine Angaben erfolgten, können diesbezüglich leider keine Aussagen getroffen werden. Die deutlich verbesserte Stoffwechseleinstellung unter Beibehaltung der oralen Antidiabetika lässt jedoch annehmen, dass eine Gewichtsreduktion und diabetesadaptierte Kost die Stoffwechselbesserung ermöglicht haben. Ungewöhnlich ist, dass dieser Effekt bei den Patienten, die zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme Insulin spritzten und deren Insulintherapie bei Entlassung abgesetzt wurde und an beiden Folgebefragungen teilnahmen, nicht nachzuweisen war. Bei einem Grossteil dieser Patienten zeigte sich im weiteren Verlauf eine Gewichtsreduktion mit einem mittleren Wert bei $31,28 \pm 3,99 \text{ kg/m}^2$, der zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme $35,64 \pm 5,43 \text{ kg/m}^2$ betrug. Der HbA1c-Wert verschlechterte sich jedoch bei allen Patienten zum Zeitpunkt der zweiten Folgebefragung. Möglich wäre jedoch bei einem Zeitraum von 5 Jahren die Abnahme der endogenen Insulinsekretion. Da Übergewicht und Adipositas in erster Linie durch überkalorische Ernährung und verminderte körperliche Betätigung bedingt sind, muss in der Behandlung die Änderung der Lebensweise im Vordergrund stehen. Die glykämische Kontrolle beim Typ-2 Diabetespatienten kann durch diese Maßnahmen entscheidend verbessert werden (GOLDHABER-FIEBERT *et al.*, 2003). So konnten auch in der vorliegenden Arbeit unter Intensivierung der nichtmedikamentösen Maßnahmen 34,8% der Patienten ihre vorbestehende Medikation beibehalten, bei 2,2% konnten die oralen Antidiabetika und bei 15 Patienten sogar die Insulintherapie abgesetzt werden. Es handelt sich hier sogar um Patienten mit bereits länger bestehendem Diabetes, sowie Vorhandensein von Folgeschäden. Nicht nur das Fortschreiten eines bestehenden Diabetes kann verzögert werden, auch das relative Risiko einen Typ-2 Diabetes zu entwickeln kann signifikant gesenkt werden, wie in zwei wichtigen Studien bereits gezeigt wurde (TUMILEHTO *et al.*, 2001; Diabetes Prevention Program, KNOWLER *et al.*, 2002).

Beim Vergleich der einzelnen Interventionen zeigte sich, dass das intensive Lebensstil-Interventionsprogramm, welches den größten protektiven Einfluss auf die Diabetesinzidenz hatte, am besten die Insulinsensitivität und die Beta Zellfunktion verbesserte (KNOWLER *et al.*, 2002). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Änderungen des Lebensstils effektiver waren als pharmakologische Interventionen. Obwohl diese Faktoren in jeder Phase des Diabetes eine zentrale Rolle einnehmen, nimmt in der täglichen Routine die Lebensstilmodifikation jedoch weiterhin nur eine untergeordnete Rolle ein. Spezifische Angebote zur gezielten Unterstützung von Diabetespatienten bei der Modifikation grundlegender Lebensgewohnheiten werden noch immer zu selten routinemäßig in die Diabetestherapie integriert.

In der vorliegenden Studie konnten Patienten allein unter einer diätetischen Therapie mit einer zufriedenstellenden Stoffwechseleinstellung aus der stationären Behandlung entlassen werden. Hierunter befanden sich auch Patienten, die vorher Insulin spritzten oder Orale Antidiabetika einnahmen. Die Ernährungsumstellung nimmt eine zentrale Rolle in der Diabetestherapie ein (EVIDENZBASIERTE ERNÄHRUNGSEMPFEHLUNG; DNSG); eine gesunde Ernährungsweise sollte die Grundlage jeder Diabetestherapie sein. Ein guter Teil der Patienten mit Typ 2-Diabetes könnte zu Beginn des Typ-2 Diabetes allein mit einer Ernährungstherapie zufriedenstellend behandelt werden, wenn alle Erkenntnisse und Empfehlungen zur Ausschöpfung natürlicher Maßnahmen frühzeitig und konsequent umgesetzt würden (UKPDS, 1998). Die Diabetes and Nutrition Study Group hat eine Reihe aktueller Empfehlungen zur Ernährungstherapie bei Diabetes mellitus ausgesprochen (MANN *et al.*, 2004). Die Ernährungsumstellung für den Patienten sollte aber ohne den Einsatz starrer Diätkonzepte zu erreichen sein. Diese überfordern den Patienten zunächst schon inhaltlich, da dies genaue Kenntnisse über die Zusammensetzung der zugeführten Nahrungsmittel voraussetzt und persönliche, geschmackliche Vorlieben zu wenig Berücksichtigung finden. So gaben auch nur die wenigsten Patienten des DDZ bei stationärer Aufnahme an, auf eine diabetesadaptierte Kost zu achten. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit der Zusammenstellung eines individuellen Ernährungsprogramms für jeden Diabetespatienten, wie im DDZ bei allen Patienten im Rahmen eines Einzelgespräches vorgenommen wurde, damit diese Therapieziele erreicht werden können.

In diesem Zusammenhang ist auch die Bedeutung der körperlichen Aktivität des Typ 2-Diabetespatienten hervorzuheben. Im DDZ stehen dem Patienten sowohl vormittags als auch am Abend eine Bewegungs- und sporttherapeutische Behandlung zur

Verfügung. Auch hierbei erhält der Patient eine individuelle Beratung über die Wirkung von Körperarbeit auf die Stoffwechsellage. Anweisungen bezüglich der moderaten körperlichen Aktivität müssen für den einzelnen Patienten umsetzbar sein, um die Compliance zu verbessern. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 63,8 Jahre. Die Empfehlung, täglich 30 Minuten forciert spazieren zu gehen oder statt des Aufzugs die Treppe zu benutzen wäre sicherlich umsetzbar. In einer Studie von der Universität Perugia wurden Patienten mit Diabetes motiviert ihre körperliche Aktivität zunächst für einen Zeitraum von sechs Monaten zu steigern (DI LORETO *et al.*, 2005). Die Patienten konnten diese Verhaltensänderung über eine Beobachtungsdauer von zwei Jahren beibehalten. Das Programm begann lediglich mit einem strukturierten Gespräch, in dem die Bedeutung der Bewegung erläutert wird. Die Wahl der Aktivität wurde dem Patienten überlassen und der Verlauf durch telefonische Kontakte überprüft. Beim Vergleich mit der Kontrollgruppe zeigten sich bei den aktiven Teilnehmern signifikante Verbesserungen der Stoffwechselfparameter. EDELSTEIN beschrieb, dass die Entwicklung eines Typ-2 Diabetes stark mit Bewegungsmangel in Kombination mit Übergewicht zusammenhängt (EDELSTEIN *et al.*, 1997). Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass die körperliche Aktivität auch unabhängig von der Gewichtsentwicklung protektiv wirksam ist (Ross, 2003). Die beiden pathogenetischen Faktoren Insulinsensitivität und Insulinsekretion werden durch körperliche Aktivität maßgeblich verändert. Wichtig ist die Motivation des Patienten durch umsetzbare Anweisungen und Vorschläge, die subjektiv getroffen werden müssen, zu erhöhen. Diese wurden im DDZ für jeden Patienten vorgenommen.

Schulung

Eine intensive Patientenschulung ist Grundbedingung für den Erfolg in der Diabetes-therapie. Durch eine umfassende Schulung kann der Patient entscheidend zur guten Stoffwechseleinstellung und Vermeidung von Folgeerkrankungen beitragen. Die wenigstens Patienten erhalten jedoch unmittelbar nach der Manifestation des Diabetes ein strukturiertes Schulungsprogramm. So hatten auch nur 23% der Diabetespatienten, die bei stationärer Aufnahme orale Antidiabetika einnahmen und bei Entlassung nicht auf Insulin umgestellt wurden bei einer mittleren Diabetesdauer von $8,09 \pm 5,56$ Jahren, vor Beginn des stationären Aufenthaltes eine Schulung besucht. Auch wenn sich der mittlere HbA1c-Wert dieser Patienten mit $8,74 \pm 1,32\%$ nicht im ausreichen-

den Bereich befand, lag er jedoch niedriger als bei den nicht geschulten Patienten, deren mittlerer HbA1c-Wert $9,3 \pm 1,51\%$ betrug. Um Patienten in die Lage zu versetzen, ihre Lebensweise zu verändern und das Management ihrer Erkrankung im Alltag selbstständig zu übernehmen, ist die Teilnahme an einem geeigneten Schulungsprogramm unerlässlich. Die Prognose des Diabetes hängt zu einem entscheidenden Teil davon ab, inwieweit dies dem Betroffenen auf dem Hintergrund seines sozialen Umfeldes gelingt. Bestehende Schulungsprogramme zielen jedoch noch immer zu sehr auf die Vermittlung von Wissen und Fertigkeiten ab und bieten zu wenig Unterstützung bei der Modifikation grundlegender Lebensgewohnheiten. Wichtig ist jedoch, dass der Patient seine Gesundheitsüberzeugung umsetzt. CLEMENT beschrieb, dass sich solche Schulungsprogramme als effektiv erwiesen haben, die den Patienten aktiv miteinbeziehen, konkrete Hilfestellung zur Verhaltensänderung und den Transfer der Schulungsinhalte in den Lebensalltag anbieten (CLEMENT, 1995). Im DDZ werden jeweils für Kleingruppen von 4 bis 6 Patienten strukturierte Schulungen durchgeführt. Es erfolgt eine strikte Trennung der Schulungseinheiten für Patienten ohne Insulintherapie, konventioneller und intensiver Insulintherapie und jeder Patient wird individuell beraten. Die deutlich besseren HbA1c-Werte sind als Schulungserfolg anzusehen. Bei der Diabetesschulung ist es wichtig, dass der Arzt dafür entsprechend ausgebildet ist. In der ambulanten, hausärztlichen Versorgung fehlt in der Regel die erforderliche Zeit und das Engagement. Aus den Ergebnissen der Steno-2 Studie wird ersichtlich, dass die Diabetestherapie nur mit einem hohen Personalaufwand unter Einbeziehung der Patientenschulung, sowie mit besonderer Zuwendung zu dem Patienten Erfolg versprechend sein kann (GAEDE *et al.*, 2003). Kosten, die durch entsprechende Schulungsprogramme entstehen, könnten durch das Einsparen bzw. Absetzen von Medikamenten wieder rekompensiert werden, so dass eine Schulung beim Typ 2-Diabetiker auch als kosteneffektiv anzusehen ist. So konnte auch in der vorliegenden Arbeit bei Patienten die antidiabetische Medikation reduziert werden. Die strukturierte Patientenschulung ist eine international anerkannte, unverzichtbare Therapiemaßnahme (DEUTSCHE-DIABETES-GESELLSCHAFT 2000). Trotz ausreichender Evidenz für die Effektivität von Schulungsprogrammen entspricht die Praxis der Schulung nicht diesen Erkenntnissen. In dem vom Robert-Koch Institut durchgeführten telefonischen Gesundheitssurvey 2003 (BURGER *et al.*, 2003) wurden Daten zur Versorgung von Diabetespatienten erfragt. Auch in dieser Erhebung war die Teilnahmequote an Schulungen mit 49% zwar gering, jedoch deutlich höher als in unse-

rer Subgruppe 1. Dabei bewertete die Mehrheit der Schulungsteilnehmer (80%) diese Maßnahme als einen Erfolg für den Umgang mit der Erkrankung. Alle Diabetespatienten aus dieser Gruppe nahmen während der stationären Behandlung im DDZ an den strukturierten Schulungsprogrammen teil und erhielten eine individuelle Ernährungsberatung und Vorschläge zu deren Umsetzung.

6.3 HbA1c

Bei stationärer Aufnahme wies das gesamte Patientengut mit einem mittleren HbA1c-Wert von $9,83 \pm 1,86\%$ eine unzureichende Stoffwechseleinstellung auf. Betrachtet man die Verteilung der Werte differenzierter, hatten nur 10,8% der Patienten einen nahezu normnahen HbA1c-Wert von unter 7,5%, bei 43% der Patienten lag der Wert sogar über 10%. In Anbetracht der Leitlinien der DDG, in denen ein HbA1c-Zielbereich von $<6,5\%$ angestrebt wird (HÄRING *et al.*, 2002), sind die erfassten Werte bei stationärer Aufnahme als schlecht zu bezeichnen. Zur Überwachung und Optimierung der antihyperglykämischen Therapie sollte die Messung des HbA1c-Wertes in der Regel einmal pro Quartal erfolgen. Bei den hier aufgezeigten Werten stellt sich die Frage, ob eine regelmäßige Kontrolle erfolgt ist und warum nicht zu einem früheren Zeitpunkt interveniert wurde, wenn man berücksichtigt, dass bei 12,4% der Patienten der HbA1c-Wert sogar über 12% betrug. Eine therapeutische Intervention zum adäquaten Zeitpunkt setzt jedoch eine regelmäßige Kontrolle voraus. Nur anhand einer regelmäßigen Kontrolle lassen sich Abweichungen von normnahen Blutglukosewerten feststellen und längerfristig eine bessere glykämische Kontrolle erzielen. Bereits schwer stoffwechselentgleiste Patienten sind schwieriger einzustellen. So erfolgte auch in der vorliegenden Arbeit die Einführung einer Insulintherapie bei den Patienten, deren HbA1c-Wert in Relation zu den anderen Patienten am höchsten war. Im telefonischen Gesundheitssurvey 2003, welche eine bundesweite Stichprobe umfasste, wurde nur bei jedem dritten Diabetespatienten der HbA1c-Wert regelmäßig vierteljährlich gemessen (BURGER *et al.*, 2003). Bei 10% der Diabetespatienten wurde der Wert im letzten Jahr gar nicht erfasst. Diese Daten belegen eine unzureichende Versorgung der Patienten mit Diabetes im ambulanten Bereich. In der Folgebefragung bei unseren Patienten, die bei stationärer Aufnahme orale Antidiabetika einnahmen und bei Entlassung nicht auf Insulin umgestellt wurden, war hinsichtlich der HbA1c-Werte eine eindeutige Verbesserung nachzuweisen. Dies ist als Erfolg der

stationären Behandlung im DDZ zu sehen. Die Patienten, die zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme orale Antidiabetika einnahmen und bei Entlassung nicht auf Insulin umgestellt wurden, wiesen zu Beginn der Untersuchung mit einem durchschnittlichen HbA1c von 9,1% einen schlechten Wert auf, bei den Patienten die an der Folgebefragung teilnahmen, lag dieser sogar bei 9,5%, der in den nächsten ein bis zwei Jahren zum Zeitpunkt der Folgebefragung unter Beibehaltung der Entlassungstherapie bei einem durchschnittlichen Wert von 7,4% um 2,1% realiter gesenkt werden konnte. Im allgemeinen hat sich damit die glykämische Kontrolle bei den Patienten sichtlich gebessert. Der Abstand von mindestens einem Jahr nach Entlassung für die Untersuchung der langfristigen Effekte einer stationären Stoffwechseleinstellung erschien sinnvoll. Legt man die in der UKPDS aufgezeigte natürliche Entwicklung des Typ 2-Diabetes mit dem über die Jahre sukzessive ansteigenden HbA1c-Verlauf zugrunde (TURNER *et al.*, 1999), so sind angesichts der beibehaltenen Therapie mit oralen Antidiabetika und einer durchschnittlichen Diabetesdauer von 8 Jahren zum Erhebungszeitpunkt die Effekte der Patienten in der genannten Subgruppe insofern aussagekräftig, dass selbst bei Patienten mit längerer Diabetesdauer und sich einer progredient verschlechternden Stoffwechselsituation eine Besserung durch nicht pharmakologische Maßnahmen bzw. ohne ein Aufstocken der Medikation zunächst erreicht und auch beibehalten werden konnte. Dies verdeutlicht erneut das Potential von nicht-medikamentösen Therapien, die in jeder Phase des Diabetes eine herausragende Rolle spielen. In der Folgebefragung der Patienten, deren Insulintherapie bei Entlassung aus der stationären Behandlung abgesetzt wurde, zeigte sich nach 5 Jahren eine Verschlechterung der HbA1c-Werte. Nur bei einer Patientin konnte weiterhin eine Senkung des HbA1c-Wertes beobachtet werden, die jedoch bereits zum Zeitpunkt der ersten Folgebefragung erneut auf eine Insulintherapie umgestellt wurde.

Der Diabetes ist eine progressive Erkrankung. Im weiteren Therapieverlauf muss beachtet werden, dass über einen Zeitraum von mehreren Jahren eine Abnahme der endogenen Insulinsekretion das Krankheitsbild des Typ 2-Diabetes mitbestimmt (TRISCHITTA *et al.*, 1991).

6.4 Glukagontest

Der stationäre Aufenthalt im DDZ ermöglicht mit einer gewichtsadaptierten Diät, dem intravenösen Glukagontest und den Blutzuckertagesprofilen als Teil der stationären Diagnostik eine optimale Abgrenzung von echten Sekundärversagern gegenüber von Patienten mit unzureichend angeregter oraler und diätetischer Therapie. 18% der Patienten, die unter Verdacht eines Sekundärversagens und 38% die zur Neueinstellung eingewiesen wurden, konnten ohne Insulintherapie entlassen werden und zeigten in der Folgebefragung weiterhin bessere HbA1c-Werte auf. Die Kenntnisse der Testergebnisse des Glukagontestes, die am gleichen Tag verfügbar sind, erlauben die sofortige Steuerung der Therapiestrategie, z.B. entfallen bei Insulinmangel unnötige und zeitaufwendige Therapieversuche mit oralen Antidiabetika. Dass der Glukagontest ein geeignetes Verfahren zur Überprüfung der Restsekretion von Insulin ist wurde erstmals 1977 beschrieben (FABER *et al.*, 1977). Da die Sekretion von Insulin und C-Peptid in äquimolaren Mengen erfolgt, kann man beide Marker zur Überprüfung der Restsekretion des Pankreas nutzen (SCHEEN *et al.*, 1996; BONSER *et al.*, 1984). Bei Patienten, die bereits mit exogenem Insulin therapiert werden, ist das C-Peptid der geeignete Marker um die Restsekretionsleistung zu bestimmen (HORWITZ *et al.*, 1979; LILJENQUIST *et al.*, 1978). So erfolgte auch bei den Patienten, die ausschließlich orale Antidiabetika einnahmen, die Bestimmung des Insulinspiegels und bei den Patienten, die bereits eine Insulintherapie erhielten, die Bestimmung des C-Peptids. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass eine hohe endogene Insulinrestsekretion bei der Therapieentscheidung nicht ausreichend ist, da Patienten mit einer peripheren Insulinresistenz trotz dessen keine adäquate glykämische Kontrolle erreichen können. Wichtig ist zusätzlich die engmaschige Kontrolle der Blutglukosewerte im Tagesverlauf (VIKARI *et al.*, 1987).

Bei den Patienten in der Subgruppe 1 und 2 wurden im stimulierten Glukagontest ausreichende Werte erfasst und auch die Blutglukosewerte im Tagesprofil befanden sich im adäquaten Bereich, so dass die Beibehaltung der oralen Antidiabetika in der Subgruppe 1 und das Absetzen der Insulintherapie in der Subgruppe 2 gerechtfertigt erschien. Faktoren, welche die glukagoninduzierte Insulinsekretion beeinflussen, müssen jedoch ausgeschaltet werden. Hier spielen insbesondere zu hohe Blutglukosewerte und bei den Medikamenten die Sulfonylharnstoffe eine wesentliche Rolle. Es wird angenommen, dass unter diesen Faktoren im stimulierten Glukagontest höhere

Werte erfasst werden. Untersuchungen ergaben, dass eine Hypoglykämie die glukagoninduzierte Insulinsekretion inhibiert, während eine Hyperglykämie zu höheren Werten führt (SAMOLS *et al.*, 1966; OAKLEY *et al.*, 1972; CASTILLO *et al.*, 1987). Bei stationärer Aufnahme wiesen zwar die meisten Patienten unzureichende Blutglukosewerte auf und ein Grossteil der Patienten aus der Subgruppe 1 (64%) nahmen Sulfonylharnstoffe ein. Die erfassten Werte sind jedoch insofern aussagekräftig, dass vor Durchführung des intravenösen Glukagontestes die oralen Antidiabetika 3 Tage unter engmaschiger Blutglukosekontrolle abgesetzt wurden, die Patienten bereits eine diabetesadaptierte Kost erhielten und der Test am Morgen beim nüchternen Patienten durchgeführt wurde. VIKARI beschrieb 1987 in einer Studie, dass bei 11 Typ 2-Diabetespatienten mit ausreichenden Werten im stimulierten Glukagontest die Insulintherapie abgesetzt wurde. Die Patienten wurden ein Jahr beobachtet, und auch wie in der vorliegenden Arbeit konnte ein Grossteil der Patienten ihre diätetische oder orale Antidiabetestherapie beibehalten. Bei diesen Patienten wurden jedoch nach einem Jahr ansteigende HbA1c-Werte dokumentiert (VIKARI *et al.*, 1987). Die Patienten in der vorliegenden Arbeit konnten jedoch auch unter Beibehaltung ihrer Entlassungstherapie zum Zeitpunkt der ersten Folgebefragung bessere HbA1c-Werte aufweisen. Möglicherweise sind die besseren Werte auf die begleitende, intensive Schulung zurückzuführen. Während der Glukagontest im DDZ als wertvolle diagnostische Maßnahme angesehen wird, finden sich in aktuellen Literaturen bezüglich der Sensitivität und Spezifität des Glukagontestes kaum Angaben.

6.5 Folgeerkrankungen

In der vorliegenden Arbeit litten bereits 64% der Diabetespatienten, die bei stationärer Aufnahme orale Antidiabetika einnahmen und bei Entlassung nicht auf Insulin umgestellt wurden und 80% der Patienten, die zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme Insulin spritzten und deren Insulintherapie bei Entlassung abgesetzt wurde, unter Folgeerkrankungen des Diabetes. Häufigste chronische Komplikation war die periphere, sensomotorische Polyneuropathie, gefolgt von der diabetischen Retinopathie. Dass eine enge Beziehung zwischen der Güte der Stoffwechseleinstellung und der Entwicklung von Folgeerkrankungen besteht (STRATTON *et al.*, 2000; KLEIN, 1995), bestätigt sich auch in unserer Erhebung. Der HbA1c-Wert der Patienten mit Folgeerkrankung war auch hier höher als bei den Patienten ohne diabetische Folge-

schäden. Gerade bei diesen Patienten ist eine normnahe Einstellung des HbA1c zur Verhinderung eines weiteren Fortschreitens der Folgeerkrankungen wichtig. Die UKPDS konnte den Beweis erbringen, dass durch eine Reduktion des HbA1c dieses Ziel erreicht werden kann (UKPDS 33). Nach den Daten der UKPDS steigt die Inzidenz der diabetesbezogenen Endpunkte mit steigendem HbA1c. Die Verbesserung der Diabeteseinstellung führte auch zu einer Verbesserung der Prognose: Für jede 1%ige Senkung des HbA1c-Wertes wurden alle diabetesbezogenen Komplikationen um 21%, Myokardinfarkte um 14%, mikroangiopathische Komplikationen um 37%, die diabetesbezogenen Todesfälle um 21% und die Gesamtmortalität um 14% signifikant reduziert (STRATTON *et al.*, 2000). ADLER beschrieb für jede 1%ige Senkung des HbA1c-Wertes eine Risikominderung von 28% für das Auftreten einer peripheren Gefäßkrankheit (ADLER *et al.*, 2002). Bei der UKPDS stellte sich zudem heraus, dass hinsichtlich des HbA1c-Wertes kein Grenzbereich existiert, sondern dass die Typ 2-Diabetespatienten von jeder Senkung dieses Wertes profitieren. Eine Senkung des HbA1c-Wertes bei den Patienten der Subgruppe 1 und 2 von 2,1% zum Zeitpunkt der Folgebefragung ist daher als Erfolg zu betrachten.

6.6 Therapieumstellungen während des stationären Aufenthaltes

Insgesamt wurden 889 Typ-2 Diabetespatienten stationär aufgenommen. 86% wurden von den niedergelassenen Ärzten bei unzureichender Stoffwechsellage zur Neueinstellung eingewiesen. Bei diesem Patientenkollektiv handelte es sich also um Problempatienten, bei denen eine Behandlung durch den Hausarzt keine befriedigenden Ergebnisse mehr brachte. Die Gesamtanalyse zeigt, dass trotz dessen nicht bei jedem Typ 2-Diabetespatienten mit einer unzureichenden Stoffwechsellage eine Aufstockung der medikamentösen Therapie notwendig war. 62% der Patienten, die mit einer oralen Antidiabetestherapie aufgenommen wurden, erhielten während des stationären Aufenthaltes eine Insulintherapie. Die Diabetesdauer dieser Patienten war mit durchschnittlich 10,6 Jahren nicht wesentlich länger als bei den Patienten, deren orale Medikation beibehalten werden konnte (8,1 Jahre). Die Einführung der Insulintherapie ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass es sich hier um schwer stoffwechselentgleiste Patienten handelte, deren HbA1c-Wert mit durchschnittlich 10,5% in Relation zu den anderen Patienten am höchsten war. Besonders hervorzuheben sind jedoch die Patienten, die bei unzureichender Stoffwechsellage

eingewiesen wurden und bei denen während des stationären Aufenthaltes ihre medikamentöse Therapie reduziert werden konnte und in der Folgebefragung eine weitere Verbesserung der HbA1c-Werte festzustellen war. Aus der britischen UKPDS-Studie ist die Forderung abzuleiten, mit der Insulintherapie nicht zu zögern, wenn die gewünschten HbA1c-Werte mit einer oralen Medikation nicht mehr erzielt werden können (TURNER *et al.*, 1999). Dennoch hat der medikamentösen Therapie des Typ 2-Diabetes, die Basistherapie aus Schulung voranzugehen, bestehend aus Ernährungstherapie, Gewichtsreduktion und körperlicher Aktivität. Diese Empfehlung muss den Typ 2-Diabetespatienten in seiner Therapie stetig begleiten, und bevor der Patient in seiner Medikation aufgestockt wird, sollte erneut geprüft werden, ob nicht schon durch Schulung und intensive Betreuung eine zufriedenstellende Stoffwechselsituation erreicht werden kann. Eine Intensivierung der Antidiabetischen Medikation allein ist für eine gute Stoffwechseleinstellung nicht ausreichend. So lag der HbA1c-Wert der Patienten, die bei stationärer Aufnahme orale Antidiabetika einnahmen und bei Entlassung keine Insulintherapie erhielten, zum Zeitpunkt der Folgebefragung vom Hausarzt jedoch auf eine Insulin umgestellt wurden, mit einem Durchschnittswert von 7,8% zwar auch deutlich niedriger als bei stationärer Aufnahme, jedoch höher als bei jenen, die ihre orale Medikation beibehalten haben. Zur Verhinderung bzw. Reduktion von mikro- und makrovaskulären Komplikationen ist die glykämische Kontrolle von entscheidender Bedeutung, die jedoch von vielen Patienten trotz eskalierender antidiabetischer Therapie nicht erreicht werden und somit die Prävalenz von Folgeschäden weiterhin eine steigende Tendenz zeigt (SCHERBAUM, 2002). Deshalb besteht die unbedingte Notwendigkeit den Verlauf des Diabetes mellitus durch eine optimale Blutzuckereinstellung und andere Interventionsmaßnahmen zu modifizieren und günstig zu beeinflussen.

Die Frage mit welchen Medikamenten die Stoffwechseleinstellung beim Typ 2-Diabetes erreicht werden kann wurde bereits in vielen Studien überprüft und basierend auf den Leitlinien von vielen Autoren kommentiert (DE FRONZO, 1999). Das angestrebte metabolische Ziel sollte mit dem für den Patienten einfachsten, risikoärmsten und ökonomisch günstigsten Therapieregime erreicht und vor Intensivierung der Therapie die nichtpharmakologischen Maßnahmen erneut hinterfragt werden.

7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden 889 Patienten mit einem Typ 2-Diabetes, die im Jahre 2000 in die Deutsche Diabetes Klinik eingewiesen worden waren, charakterisiert und der Erfolg der stationären Behandlung analysiert. Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme betrug das mittlere Alter der Patienten $63,77 \pm 10,8$ Jahre und die Diabetesdauer $12,61 \pm 9,49$ Jahre. Die Patienten wiesen bei stationärer Aufnahme mit einem mittleren HbA1c-Wert von $9,83 \pm 1,86\%$ eine unzureichende Stoffwechsellage auf. 86% der Patienten wurden von den niedergelassenen Ärzten zur Neueinstellung eingewiesen. Deshalb wurde unter der Fragestellung, ob eine Aufstockung der antihyperglykämischen Medikation indiziert war oder ob sich durch erneute Schulung und Intensivierung nichtmedikamentöser Maßnahmen die Stoffwechsellage unter der vorbestehenden Medikation bessern ließ, eine Analyse der entsprechenden Daten vorgenommen. Entscheidende Kriterien für die Therapieumstellung waren die Blutglukosewerte im Tagesprofil und der Insulinsekretionstest (mit intravenös verabreichtem Glucagon) bei gegebener Indikation. Es zeigte sich, dass bei einem Grossteil der Patienten (62,7%), die bei stationärer Aufnahme orale Antidiabetika erhielten, während des stationären Aufenthaltes die Therapie auf Insulin umgestellt werden musste. Bei 34,8% konnte jedoch unter Intensivierung der nichtmedikamentösen Maßnahmen die Blutzuckerwerte im Tagesprofil gut eingestellt werden, so dass sie ihre vorbestehende medikamentöse Therapie beibehalten konnten. Bei 2,2% der Patienten konnten sogar die oralen Antidiabetika abgesetzt werden, weil sie unter einer diätetischen Therapie eine gute Stoffwechseleinstellung erzielten. Die Patienten mit Typ-2 Diabetes, die bei stationärer Aufnahme Insulin spritzten, wurden auch überwiegend mit einer Insulintherapie entlassen. Bei 15 Patienten, die bereits vor der stationären Aufnahme eine Insulintherapie erhalten hatten und zur Neueinstellung eingewiesen wurden, konnte aber die Stoffwechseleinstellung verbessert und die Insulintherapie abgesetzt werden. Zur Untersuchung der langfristigen Effekte der stationären Stoffwechseleinstellung erfolgte bei den Patienten, deren orale Antidiabetestherapie beibehalten werden konnte und bei den Patienten, deren Insulintherapie zur Entlassung abgesetzt werden konnte, eine Folgebefragung nach einem Jahr und nach 5 Jahren. Zum Zeitpunkt der Folgebefragung hatte sich der mittlere HbA1c-Wert mit $7,57 \pm 1,61\%$ unter Beibehaltung der Entlassungsmedikation deutlich im Vergleich zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme ($9,29 \pm 1,69\%$) gebessert. Bei den Patienten, deren Insulintherapie bei Entlassung abgesetzt worden war, erfolgte eine zusätzliche Folgebefragung nach 5 Jahren. Hier zeigte sich jedoch eine Verschlechterung der HbA1c-Werte. Die vorliegende Arbeit beinhaltet somit eine Gesamtanalyse, die erlaubt, Aussagen über die allgemeine Effizienz der stationären Behandlung bei Typ 2-Diabetespunkten für die metabolische Einstellung zu treffen und die Auswirkung auf die langfristige glykämische Kontrolle anhand der Folgebefragung zu untersuchen. Diese Gesamtanalyse zeigt, dass nicht bei jedem Patienten mit Typ 2-Diabetes bei dem eine unzureichende Stoffwechsellage vorliegt, eine Aufstockung der medikamentösen Therapie notwendig ist. Ferner können solche Patienten, die als echte Sekundärversager eine insulingestützte Behandlung ihres Typ 2-Diabetes benötigen von jenen, die durch eine Veränderung ihrer Diät und Optimierung ihrer oralen Therapie gut eingestellt werden können, abgegrenzt werden.

8. Anhang

8.1 Dokumentationsbogen stationär behandelter Patienten mit Typ 2 Diabetes



Deutsches Diabetes Forschungsinstitut
German Diabetes Research Institute

Stationär behandelte Typ 2 Diabetiker im DDFI

Erhebungszeitraum 2000

Patientenname / Vorname

Alter nach Jahrgang

Diabetesdauer (Eigenangabe)

Jahre

Einweisungsdiagnose

☐ Erstmanifestation Diabetes mellitus Typ 2

☐ Sekundärversagen

☐ Neueinstellung (Optimierung der Insulintherapie)

☐ Diabetesspezifische Komplikationen ☐ Nephropathie ☐ Neuropathie

☐ Retinopathie

☐ sonstige

Bisherige Therapie des Diabetes mellitus

☐ Diät

☐ Orale Antidiabetika

☐ Insulin

Diabetes-spezifische Therapie bei Entlassung

☐ Diät

☐ Orale Antidiabetika

☐ Insulin

BMI

HbA_{1c} (%)

Glukagontest (Insulin)

µE/ml

Glukagontest (C-Peptid)

ng/ml

Stimulierter Glukagontest

µE/ml

Stimulierter Glukagontest

ng/ml

Bisher behandelnder Arzt

☐ Allgemeinpraxis (z.B. Internist, prakt. Arzt)

☐ Diabetesschwerpunktpraxis

andere

Name

Stadt

Unterschrift

8.2 Dokumentationsbogen der an der Folgebefragung teilnehmenden Patienten

Patientenname / Vorname					
Anschrift					
Alter nach Jahrgang					
Diabetesdauer (Eigenangabe)				Jahre	
Einweisungsdiagnose		☐ Neueinstellung	☐ Sekundärversagen	☐ sonstige	
Dauer des stat. Aufenthalts		_____ (in Tagen)			
Bisherige Schulung		☐ ja	☐ nein		
BZ-Selbstkontrolle		☐ ja	☐ nein		
Gewichtsverlauf		☐ unverändert	Abnahme von _____ kg Zunahme von _____ kg		
Gewicht		_____ kg			
Bluthochdruck		☐ ja	☐ nein		
DM-Komplikationen		☐ Nephropathie	☐ Neuropathie	☐ Retinopathie	
Blutzucker		Aufnahmetag (1.Tag): postprandial(14.45) _____ mg/dl			
		1Tag nach Aufnahme: nüchtern _____ mg/dl			
		1 Tag vor Entlassung: postprandial _____ mg/dl			
		Tag der Entlassung: nüchtern _____ mg/dl			
Laborwerte bei Aufnahme:			Laborwerte bei Entlassung (ggfs.) :		
HbA1c	(%)		HbA1c	(%)	
Cholesterin	mg/dl		Cholesterin	mg/dl	
LDL-Chol.	mg/dl		LDL-Chol.	mg/dl	
HDL-Chol.	mg/dl		HDL-Chol.	mg/dl	
Triglyceride	mg/dl		Triglyceride	mg/dl	
Harnsäure	mg/dl		Harnsäure	mg/dl	
Glukagontest(Insulin)		µE/ml	Glukagontest(C-Peptid) ng/ml		
Stimulierter Glukagonstest		µE/ml	Stimulierter Glukagonstest ng/ml		
Medikamente bei Aufnahme			Medikamente bei Entlassung		
Arzt					

8.3 Schreiben an die Patienten der Subgruppe 1 und 2



Deutsches Diabetes-Forschungsinstitut
Leibniz-Institut an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

DDFi, Auf'm Hennekamp 65, 40225 Düsseldorf
Prof. Dr. med. W.A. Scherbaum

Deutsche Diabetes-Klinik

Ärztlicher Direktor:
Prof. Dr. med. W.A. Scherbaum

Telefon: (0211) 33 82-200 • Fax: (0211) 33 69 103
E-Mail: scherbaum@ddfi.uni-duesseldorf.de
Internet: www.ddfi.de

Träger: Deutsche Diabetes-Forschungsgesellschaft e.V. Düsseldorf
Vorsitzender des Vorstandes: Stadtdirektor i.R. Bolo Mayweg

Düsseldorf, den 19.12.2002 Prof. Sche-pop

Sehr geehrter Herr/Frau,.....

Sie waren vor 2 Jahren zur Einstellung Ihres Diabetes in unserem Hause stationär.

Im Rahmen dieser Behandlung konnten wir Sie bei guten Blutzuckerwerten ohne Insulintherapie nach Hause entlassen.

Wir sind nun daran interessiert herauszufinden, wie sich der weitere Verlauf darstellte und insbesondere wie Ihre Therapie und Blutzuckereinstellung derzeit aussehen.

Ich wäre Ihnen sehr verbunden, wenn Sie den beigelegten Fragebogen ausfüllen und mir mit dem frankierten Briefumschlag zurückschicken könnten. Damit würden Sie auch die Arbeit unserer jungen und fleißigen Doktorandin, Frau Delara-Ayhan unterstützen.

Für Ihre Kooperation bedanke ich mich im Voraus sehr herzlich.

Bei Fragen können Sie mich natürlich gerne auch persönlich anrufen.

Mit freundlichen Grüßen

Ihr

Prof. Dr. W. A. Scherbaum

8.4 Zusatzschreiben an die Patienten der Subgruppe 1 und 2



Deutsches Diabetes-Forschungsinstitut
Leibniz-Institut an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

DDFi, Auf'm Hennekamp 65, 40225 Düsseldorf
Prof. Dr. med. W.A. Scherbaum

Deutsche Diabetes-Klinik

Ärztlicher Direktor:
Prof. Dr. med. W.A. Scherbaum

Telefon: (0211) 33 82-200 • Fax: (0211) 33 69 103
E-Mail: scherbaum@ddfi.uni-duesseldorf.de
Internet: www.ddfi.de
Träger: Deutsche Diabetes-Forschungsgesellschaft e.V. Düsseldorf
Vorsitzender des Vorstandes: Stadtdirektor i.R. Bolo Mayweg
18.12.2002

Sehr geehrte Frau/sehr geehrter Herr

Viele Dank für Ihre Antwort auf unsere Erhebung bezüglich der aktuellen Laborbefunde zu Ihrer Diabeteseinstellung. Hiermit möchte ich Sie noch gerne bitten, mir auch noch anzugeben, welche Tabletten bzw. wie viel Insulin Sie derzeit nehmen.

Im Voraus besten Dank.

Ihnen und Ihrer Familie ein frohes Weihnachtsfest und ein glückliches Neues Jahr

Ihr

Prof. Dr. med. W. A. Scherbaum

8.5 Schreiben an die niedergelassenen Ärzte



Deutsches Diabetes-Forschungsinstitut
an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

DDFi, Auf'm Hennekamp 65, 40225 Düsseldorf

An den
Behandelnden Arzt

Deutsche Diabetes-Klinik

Ärztlicher Direktor:
Prof. Dr. med. W. A. Scherbaum

Telefon: (0211) 33 82 – 0 • Fax: 33 82 – 603
eMail: linik@dfi.uni-duesseldorf.de
Internet: www.ddfi.de

Träger: Deutsche Diabetes-Forschungsgesellschaft e.V. Düsseldorf
Vorsitzender des Vorstandes: Stadtdirektor i.R. Bolo Mayweg

Auskunft erteilt: Prof. Scherbaum

Telefon: (0211) 33 82 – 200
eMail: scherbaum@dfi.uni-duesseldorf.de

Düsseldorf, den 3. Januar 2003

Betr.: Ihr Patient

Sehr geehrte Frau Kollegin,
Sehr geehrter Herr Kollege

Ihr o.g. Patient war im Jahre 2000 stationär in unserem Hause. Wir hatten ihn damals zum Schluss ohne Insulin einstellen können. Um die Langzeiteffekte unserer Bemühungen zu untersuchen, habe ich eine Doktorarbeit vergeben, in der wir herausfinden wollen, ob der Erfolg anhaltend war.

Ich wäre Ihnen sehr dankbar, wenn Sie oder Ihre Arzthelferin sich die Mühe machen würden diese Dissertation zu unterstützen, indem Sie den beiliegenden Fragebogen ausfüllen.

Für Rückfragen stehe ich Ihnen gerne zur Verfügung.

Ich bedanke mich schon im voraus sehr herzlich
und wünsche Ihnen und Ihren MitarbeiterInnen ein gutes Neues Jahr
Ihr

Prof. Dr. med. Werner Scherbaum

8.6 Dokumentationsbogen Folgebefragung

Name:

Vorname

Geb.-Datum

Derzeitige Therapie:

1. Tabletten (Name und Menge pro Tag)
2. Insulin (welche Insuline und Zahl der Spritzen pro Tag)
3. Letzter HbA1c-Wert (Datum.....)
4. Letzter Cholesterinwert (Datum..... Wert:.....mg/dl)
5. Letzter LDL-Cholesterinwert (Datum..... Wert:.....mg/dl)
6. Letzter HDL-Cholesterinwert (Datum..... Wert:.....mg/dl)
7. Letzter Wert Triglyzeride (Datum..... Wert:.....mg/dl)

Derzeitiges Körpergewicht (ohne Kleidung).....kg

Ort.....Datum.....

.....

- Unterschrift -

8.7 Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und in der vorliegenden oder in ähnlicher Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht habe.

(Dilek Ayhan)

Düsseldorf, den _____

9. Abkürzungsverzeichnis

BMI:	Body Mass Index
DDZ:	Deutsches Diabetes Zentrum
DDG:	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DNSG:	Diabetes and Nutrition Study Group
EKG:	Elektrokardiogramm
HbA1c:	glycosyliertes Hämoglobin C
LADA:	Latent Autoimmune Diabetes in Adults
OAD:	Orale Antidiabetika
Subgruppe 1:	Orale Antidiabetika bei stationärer Aufnahme und Entlassung
Subgruppe 2:	Insulin bei stationärer Aufnahme und kein Insulin bei Entlassung
UKPDS:	United Kingdom Prospective Diabetes Study

10.Literaturverzeichnis

Adler AI; Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR:

Hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes (UKPDS 59) Diabetes Care 25 (5): 894-899,2002

Anderson JW, Konz EC, Frederick RC, Wood CL:

Long-term weight loss maintenance: a meta-analysis of US- studies. Am J Clin Nutr 74,579-584,2002

Astrup A, Grunwald GK,Melanson EL,Saris WH, Hill JO.:

The role of low-fat-diets in the body weight control: a meta-analysis of ad libitum dietary intervention studies. Int J Obes 24, 1545-1552, 2001

Boden G:

Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. Diabetes 1997; 46:3-10

Bonser AM, Garcia-Webb P:

C-Peptide measurement : methods and clinical utility. Crit Rev Clin Lab Sci.1984;19(4):297-352

Burger M, Tiemann F:

Diabetes mellitus in Deutschland. Eine Bestandsaufnahme nach Daten des telefonischen Gesundheitssurveys 2003. Bundesgesundheitsblatt 2005;48

Castillo MJ, Scheen AJ Paolisso G, Lefebvre PJ:

The addition of glipizide to insulin therapy in type 2 diabetic patients with secondary failure to sulfonylureas is useful only in the presence of a significant residual insulin secretion. Acta Endocrinol,1987,116, 364-372

Clement S:

Diabetes self-management education. Diabetes Care 1995;18:1204-1214

Colman E., Katzel,L.I., Rogus,E.:

Weight loss reduces abdominal fat and improves insulin action in middle aged and older men with impaired glucose tolerance, *Metabolism* 11, (1995); Seite 1502-1508

De Fronzo RA.:

Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus.*AnnIntern Med.* 1999 Aug 17;131(4):281-303

Di Loreto C, Fanelli C, Lucidi P, Murdolo G, De Cicco A, Parlanti N, Ranchelli A, Fatone C, Taglioni C, Santeusanio F, De Feo P:

Make your diabetic patients walk; Long-term impact of different amounts of physical activity on type 2 diabetes, *Diabetes care* 28, (2005), Seite 1295-1302

Diabetes Control and Complications Trial Research Group:

Effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependant Diabetes mellitus. *New Engl J Med* 329(14): 977-986, 1993

Deutsche Diabetes-Gesellschaft:

Qualitätsrichtlinien und Qualitätskontrolle von strukturierten Schulungsprogrammen. Empfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. *Diabetologie Informationen* (1); 2000:33-35

Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, Andres R, Barrett-Connor EL, Dowse GK, Haffner SM, Pettitt DJ, Sorkin JD, Muller DC, Collins VR, Hamman RF:

Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes* 46 (1997) 701-710

Eriksson KF, Lindgarde F:

Prevention of type 2 (non-insulin-dependant) diabetes mellitus by diet and physical exercise: the 6-year Malmo feasibility study. *Diabetologia* 34: 891-898,1991

European NIDDM Policy Group:

Leitfaden zur Behandlung des nicht- Insulinabhängigen Diabetes mellitus (NIDDM; Typ 2) Kirchheim Verlag, (1990); Seite 1-24

Evidenzbasierte Ernährungsempfehlung zur Behandlung und Prävention des Diabetes mellitus.

Deutsche autorisierte Version nach Toeller M: Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Mann J, Dee Leeuw I, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese A, Slama G, Toeller M, Uusitupa M, Vessby B on behalf of the DNSG of the EASD. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. Nutr Metab Cardiovasc Dis 14 (2004); 373-394 . In Abstimmung mit der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG). Diabetes und Stoffwechsel, Band 14, Kirchheim, Mainz, März 2005

Faber OK, Binder C:

C-Peptide response to glucagon. A test for the residual betacell-function in diabetes mellitus. Diabetes, 1977, 26, 605-610

Ferrannini E:

Insulin resistance versus insulin deficiency in non-insulin-dependant diabetes mellitus: problems and prospects. Endocr Rev 1998;19:477-490

Gaede P, Vedel P, Larsen N, Parving HH, Pedersen O:

Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2003; 348(5):383-93

Gerich JE:

The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. Endocr Rev 1998;19:491-503

Goldhaber-Fiebert JD, Goldhaber-Fiebert SN, Tristan ML, Nathan DM:

Randomized Controlled Community-Based Nutrition and Exercise Intervention Improves Glycemia and Cardiovascular Risk Factors in Type 2 Diabetic Patients in Rural Costa Rica. Diabetes Care 2003;26(1):24-29

Häring HU, Matthaei S:

Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Hrsg. Scherbaum WA. Diabetologie und Stoffwechsel 2006, 1 Suppl 2: 205-210, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, New York

Häring HU, Joost HG, Laube H, Matthaei S, Meissner HP, Panten U, Schernthaner G:

Antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG. Hrsg. W.A. Scherbaum, R. Landgraf; Diabetes und Stoffwechsel, Band 12, Suppl.2, Kirchheim, Mainz, Mai 2003

Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd-Holt DD:

Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Diabetes Care, 1998 (4): 518-24

Horwitz DL, Rubenstein AH :

Evaluation of insulin secretory capacity in diabetes mellitus. Hum Pathol. 1979 May; 10(3):257-66

Klein R:

Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. Diabetes Care 1995, 18 (2):258-68

Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM:

Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. New England Journal of Medicine 346: 393-403 (2002)

Lengeling HF, Landgraf R, Joost HG:

Indikationen für eine stationäre Einweisung. Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Hrsg. Scherbaum WA. Diabetologie und Stoffwechsel 2002

Liljenquist JE, Horwitz DL:

Inhibition of insulin secretion by exogenous insulin in normal man as demonstrated by C-Peptide assay. *Diabetes* 1978;27(5):563-570

Mann J, Dee Leeuw I, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese A, Slama G, Toeller M, Uusitupa M, Vessby B on behalf of the DNSG of the EASD:

Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 14 (2004); 373-394

Mc Auley K, Williams S, Mann J, Goulding A, Chisholm A, Wilson N, Story G:

Intensive Lifestyle Changes are Necessary to Improve Insulin Sensivity. A randomized controlled trial; *Diabetes Care* 25: 445-452,2002

Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B:

Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications(DCCT/EDIC) Study Research Group. *N Engl J Med* 2005 Dec 22;353(25):2643-53

Nationales Programm für Versorgungsleitlinien:

Diabetes mellitus Typ 2, (Mai 2002); Seite 8

Nationales Programm für Versorgungsleitlinien:

Diabetes mellitus Typ 2, (Mai 2002); Seite 9-10

Oakley NW, Harrigan P:

Factors affecting insulin response in Man. *Metabolism*,1972,21,1001-1007

Pan XR ,Li GW,Hu YH,Wang JX; Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin Y, Xiao JZ, Cao HB; Liu PA:

Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study; *Diabetes Care*, 1997 Apr; 20(4): 537-44

Perri MG, Sears SF Jr, Clark JE:

Strategies for improving maintenance of weight loss. Towards a continuous care model of obesity management. *Diabetes Care* 16; 200-209, 1993

Ross R:

Does exercise without weight loss improve insulin sensitivity ? *Diabetes Care* 26: 944-945, 2003

Samols E, Marri G:

Interrelationship of glucagon, insulin and Glucose. The insulinogenic effect of glucagon. *Diabetes*, 1966, 15, 855-866

Scheen AJ, Castillo MJ, Lefebvre PJ:

Assesment of residual insulin secretion in diabetic patients using the intravenous glucagon stimulatory test: methodological aspects and clinical applications. *Diabetes Metab*, 1996 Dec; 22(6): 397-406

Scherbaum WA:

Insulin therapy in Europe. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18: 50-56

Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR:

The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-312

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* 2000; 321: 405-12

Trischitta V, Italia S, Mazzarino S, Frittitta L, Favetta A, Vigneri R:

Non-insulin dependant diabetic patients have a progressively reduced insulin secretion in relation to the increased disease duration. *Diabet Nutr Metab* 1991; 4: 107-111

Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, M.D., Valle T, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M:

Prevention of type 2 Diabetes by changes in Lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance, (2001) N Engl J Med, Vol. 344, No. 18; Seite 1343-50

Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR:

Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS49): JAMA 1999;281(21):2005-12

UK Prospective Diabetes Study 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(9131): 837-853

Viikari J, Ronnema T, Koskinen P:

Glucagon-C-Peptide test as a measure of insulin requirement in type 2 diabetes: evaluation of stopping insulin therapy in eleven patients. Ann Clin Res. 1987;19 (3):178-82

Weintraub M, Sundaesan PR, Madan M, Schuster B, Balder A, Lasagna L :

Long-term weight control study. Clin Pharmacol Ther 1992, 51: 586-641

Yki-Järvinen H:

Glucose toxicity. Endocr Rev 1992, 13: 415-43

11. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Dilek Ayhan
Geburtsdatum/-ort: 01.12.1976, Düsseldorf

Schulbildung

08/1983 – 06/1987 Grundschole in Düsseldorf
08/1987 – 06/1996 Goethe Gymnasium, Düsseldorf
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung

10/1996 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
03/1999 Ärztliche Vorprüfung
03/2000 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03/2002 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2002 – 04/2003 Praktisches Jahr: Marienhospital, Düsseldorf
04/2003 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Ärztliche Tätigkeit

Seit 09/2003 Assistenzärztin in der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Malteser Krankenhauses St. Anna, Duisburg

(Dilek Ayhan)

Düsseldorf, den _____

12.Danksagung

Herrn Professor Dr. med W.A. Scherbaum danke ich sehr herzlich für die freundliche Überlassung des Themas, die konstruktiven Hinweise für die Ausarbeitung und die ausgezeichnete Betreuung.

Ganz besonders bedanke ich mich bei Frau U. Walther für ihre stets freundliche und verständnisvolle Art, welche mir in vielen Situationen eine große Hilfe war.

Meinen Freunden und meiner Familie danke ich für ihre Zuversicht, insbesondere Herrn Bülent Dinc.