

**Standards, Kontroversen und Perspektiven in der Qualitätssicherung
EQALM –Symposium Berlin, 2.-3. Juli 2009**

Indikatoren für die Qualität der Blutzuckereinstellung: HbA1c, Blutglukose-Selbstmessung und Mikroalbuminurie

W.A. Scherbaum

Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie

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



Langzeitfolgen des Diabetes mellitus

Mikroangiopathie:

Retinopathie

Nephropathie

Neuropathie: peripher-sensomotorische Neuropathie
autonome Neuropathie

Makroangiopathie:

Koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz

Schlaganfall

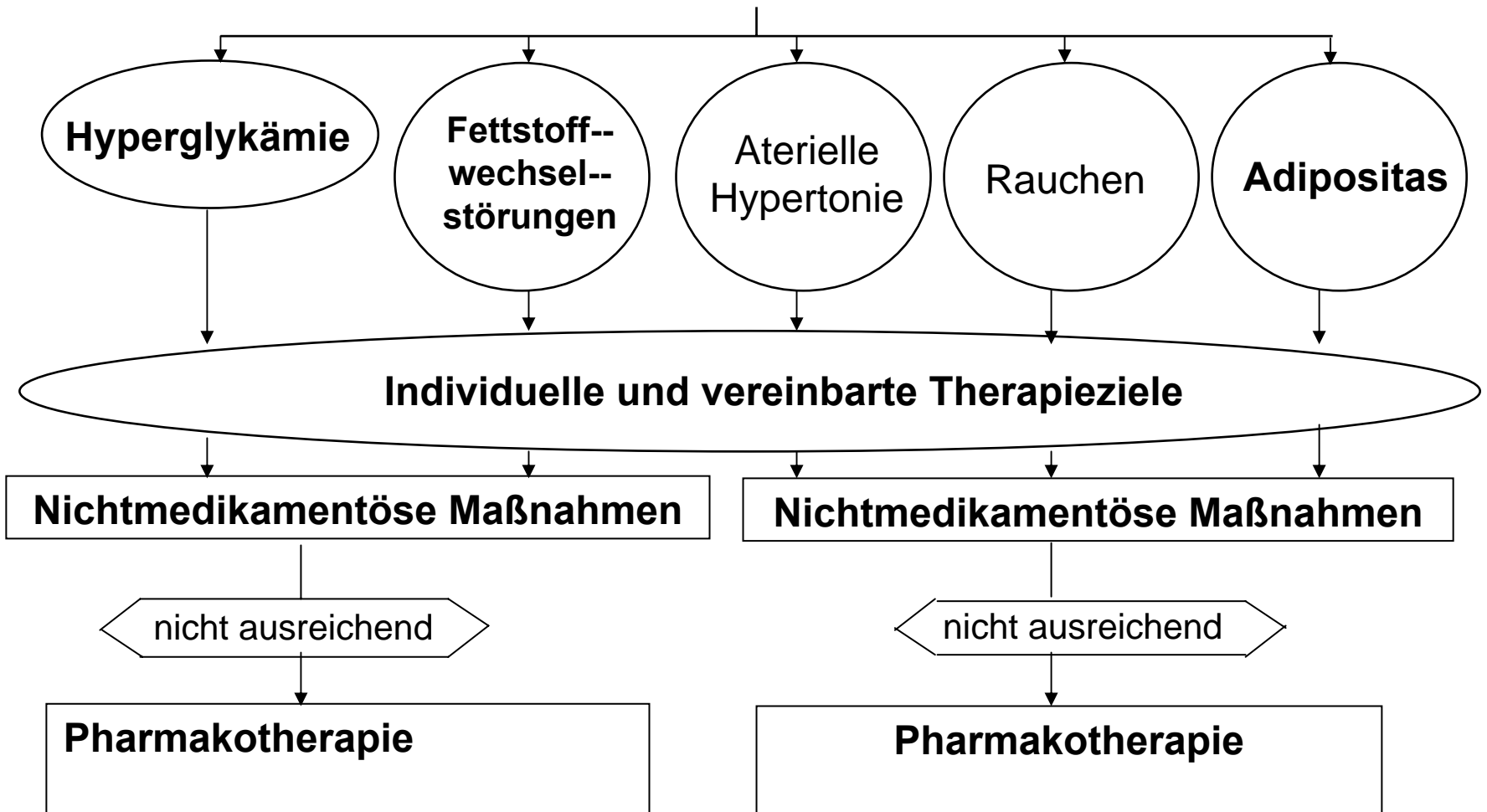
Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Kardiovaskuläre Todesfälle

Diabetisches Fußsyndrom

Differenzierte Therapieplanung

Patient mit Diabetes mellitus Typ 2



Blutzuckereinstellung

- a) wie „scharf“ (Zielwerte)?
- b) mit welchen Maßnahmen?
- c) welche Qualitätskontrollen sind einzusetzen?

Wie können Langzeitfolgen des Diabetes reduziert werden, ohne schädliche Nebenwirkungen zu riskieren?

DCCT

Die DCCT (29 Kliniken, 1983-1993) verglich bei 1441 Patienten den Effekt einer konventionellen Insulintherapie mit den Ergebnissen einer intensivierten Insulintherapie

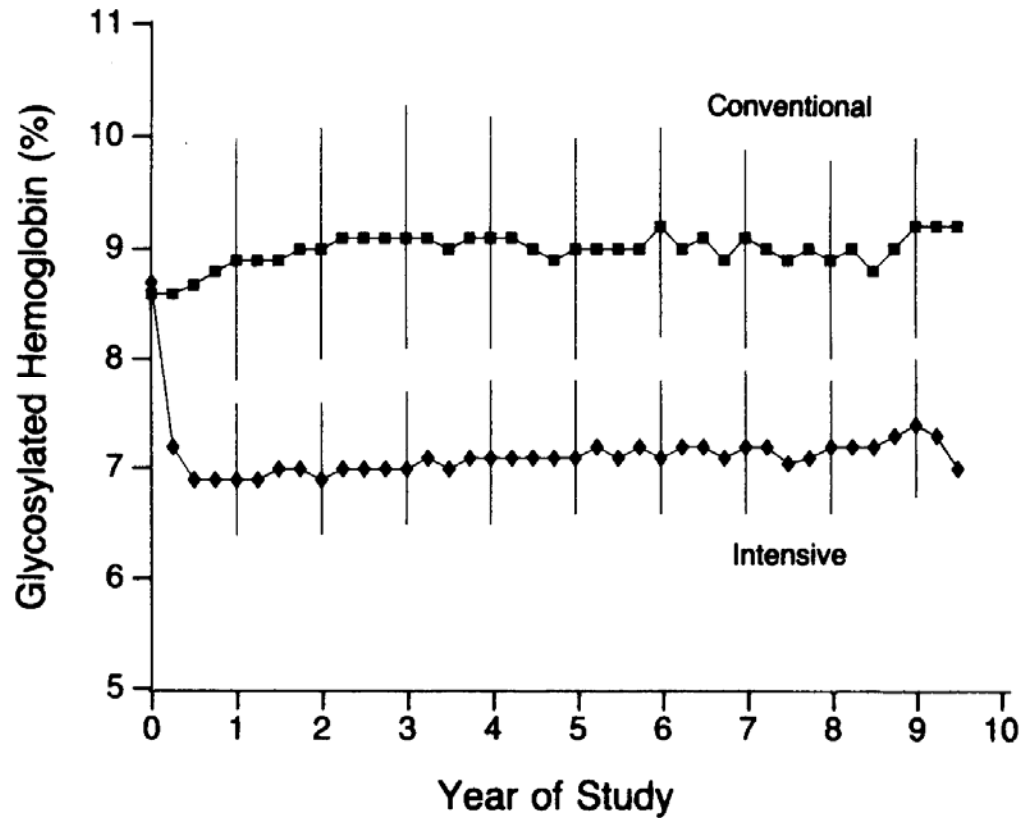
Intensivierte Insulintherapie

Ziele: Normnahe Blutzucker-Einstellung

BZ:	vor der Mahlzeit	70-120 mg/dl
	90 min danach	< 160 mg/dl
	3 Uhr nachts	> 65 mg/dl

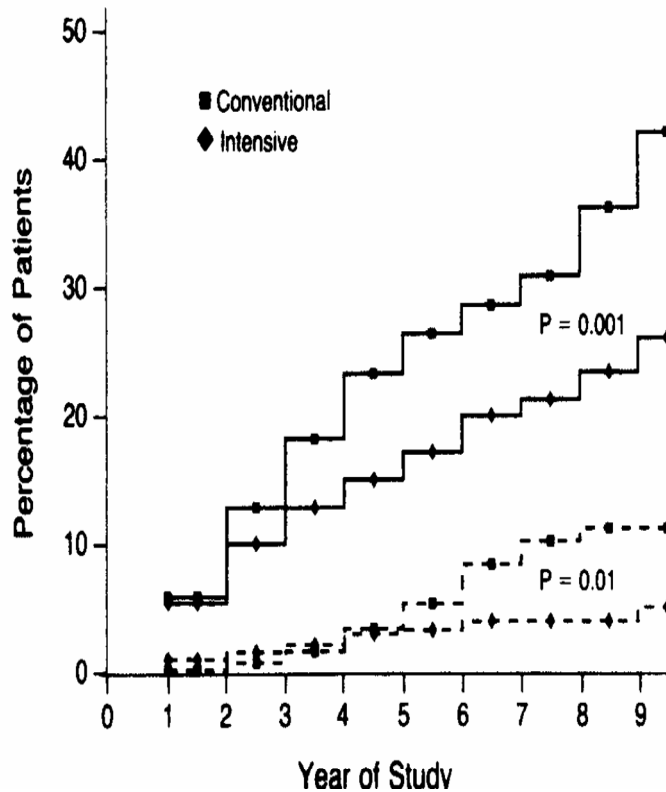
- 4 Injektionen / Tag oder Insulinpumpe
- 4 Blutzuckerbestimmungen täglich

DCCT intensivierte Insulintherapie Einfluss auf den HbA1c

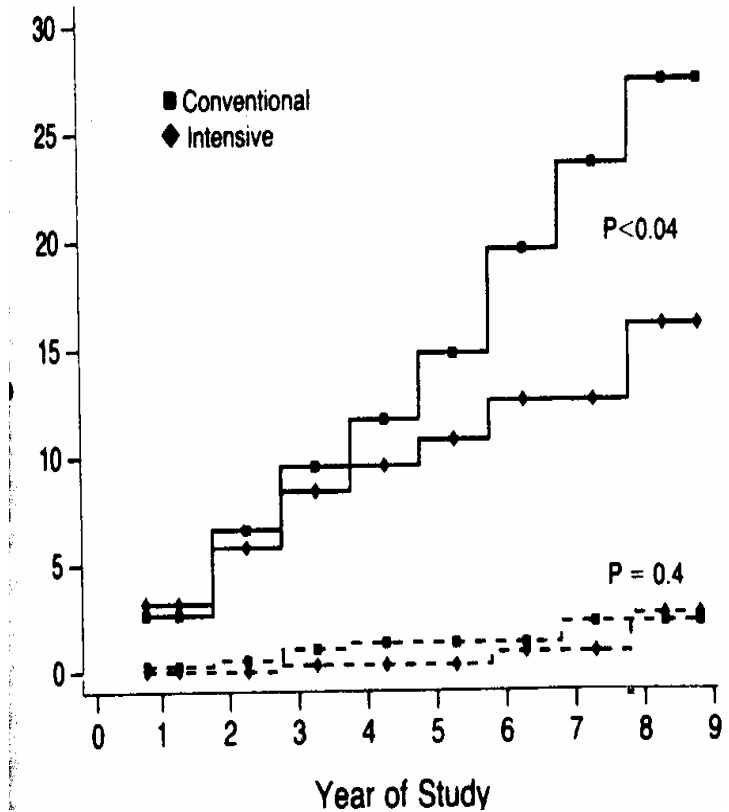


DCCT Retinopathie-Prävention

Kumulative Inzidenz von Retinopathie



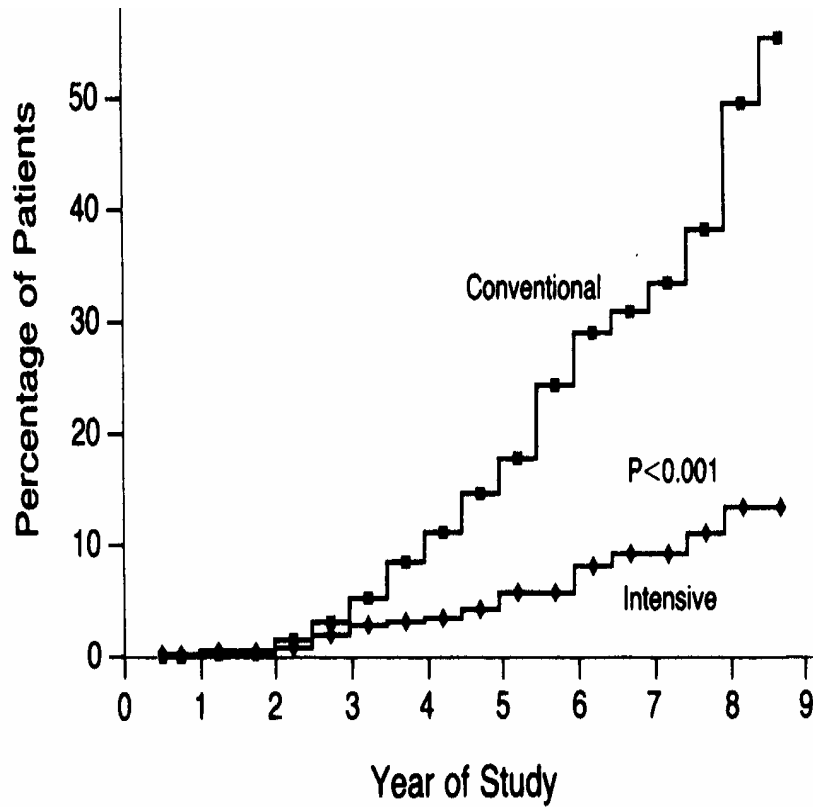
Primärprävention



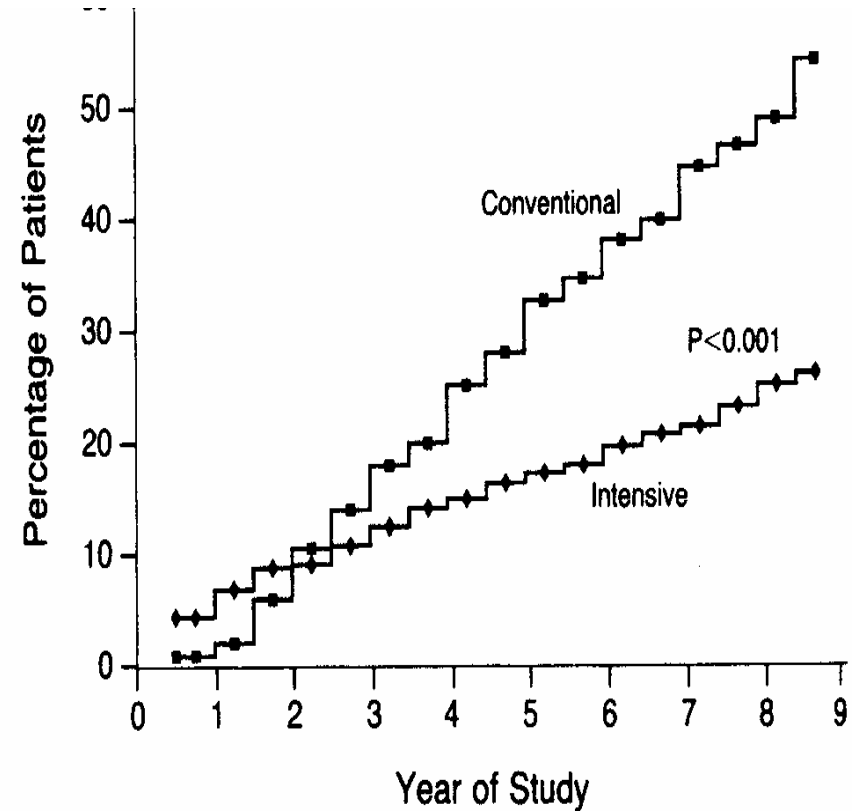
Sekundärprävention

DCCT Mikroalbuminurie-Prävention

Kumulative Inzidenz von Mikroalbuminurie



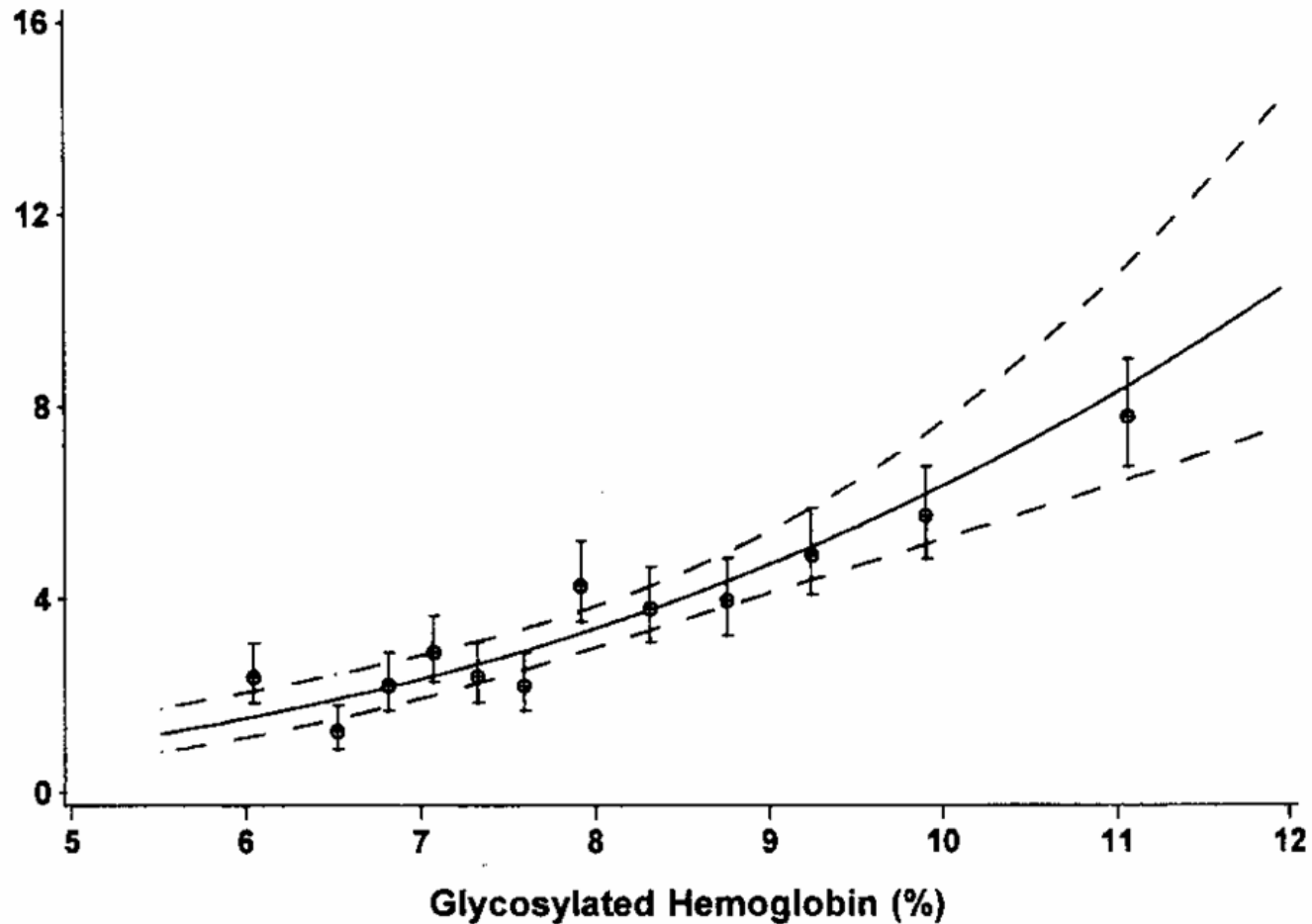
Primärprävention



Sekundärprävention

Risiko der Progression einer Mikroalbuminurie in Abhängigkeit zum HbA1C

(Rate / 100 Behandlungsjahre)



DCCT

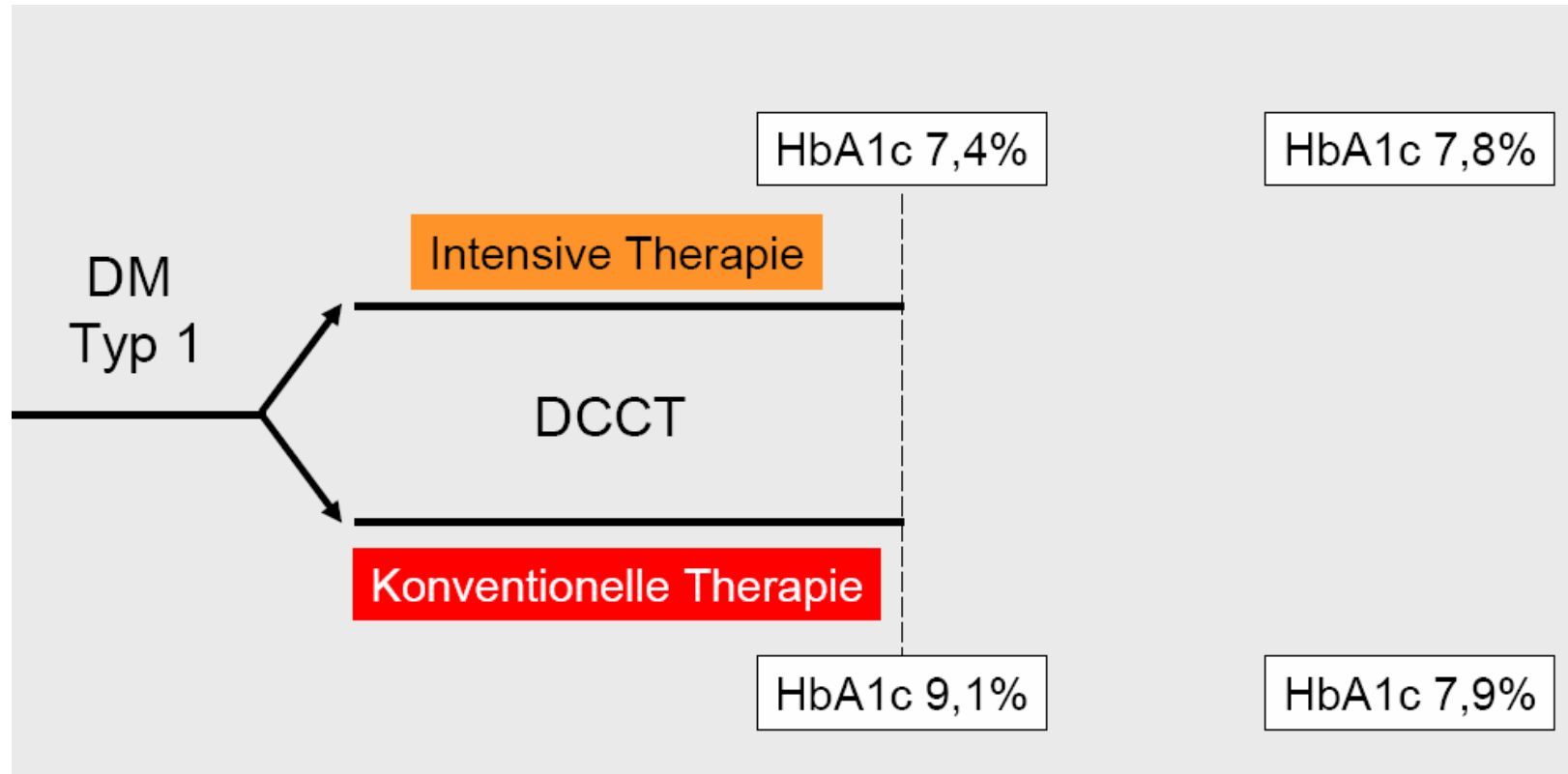
Risikoreduktion für die Entstehung Diabetes-assoziiertes mikrovaskulärer Spätfolgen durch eine 9-jährige ICT

	Risikoreduktion (%)	
	primäre Prävention	sekundäre Prävention
Retinopathie	76	54
Proliferative Retinopathie	-	47
Mikroalbuminurie	34	43
Makroalbuminurie	44	56
Klinische Neuropathie	69	57

aber: Keine signifikante Reduktion makrovaskulärer Ereignisse

Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes (DCCT/EDIC)

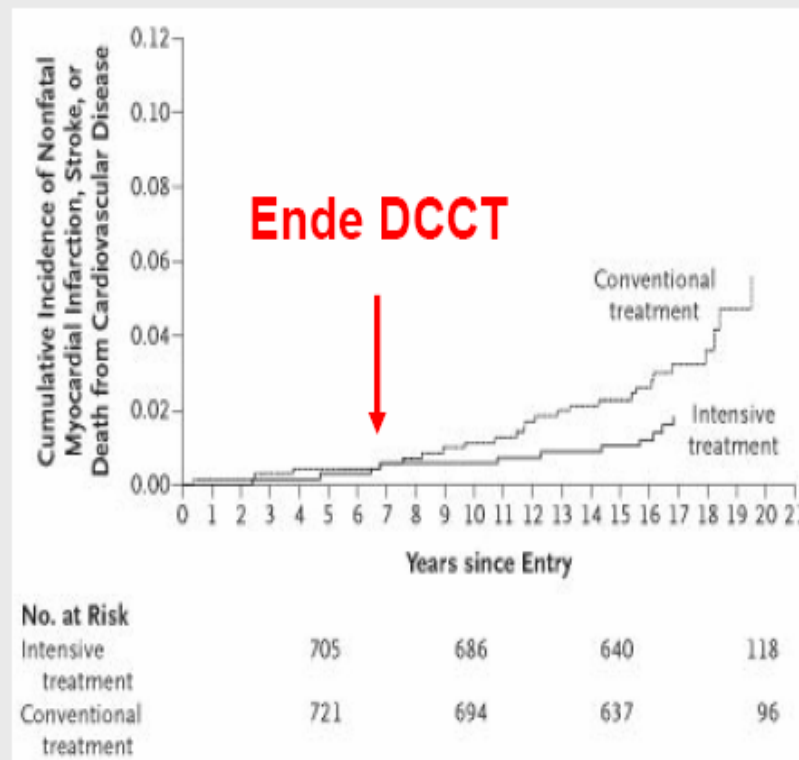
Nathan et al. *N Engl J Med* 2005;353:2643-2653



EDIC: Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
Follow-up Studie von 93% der Patienten der DCCT-Studie bis 2005

• Ergebnisse DCCT/EDIC

- signifikante Reduktion aller kardiovaskulärer Ereignisse um 42%
- Signifikante Reduktion von Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod um 57% ($p=0,02$)



Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type1 diabetes (DCCT/EDIC)

Nathan et al. N Engl J Med 2005;353:2643-2653

Typ 2 – Diabetes: Leitlinien und Daten aus Outcome-Studien

UK Prospective Diabetes Trial (UKPDS)

Kumamoto-Studie

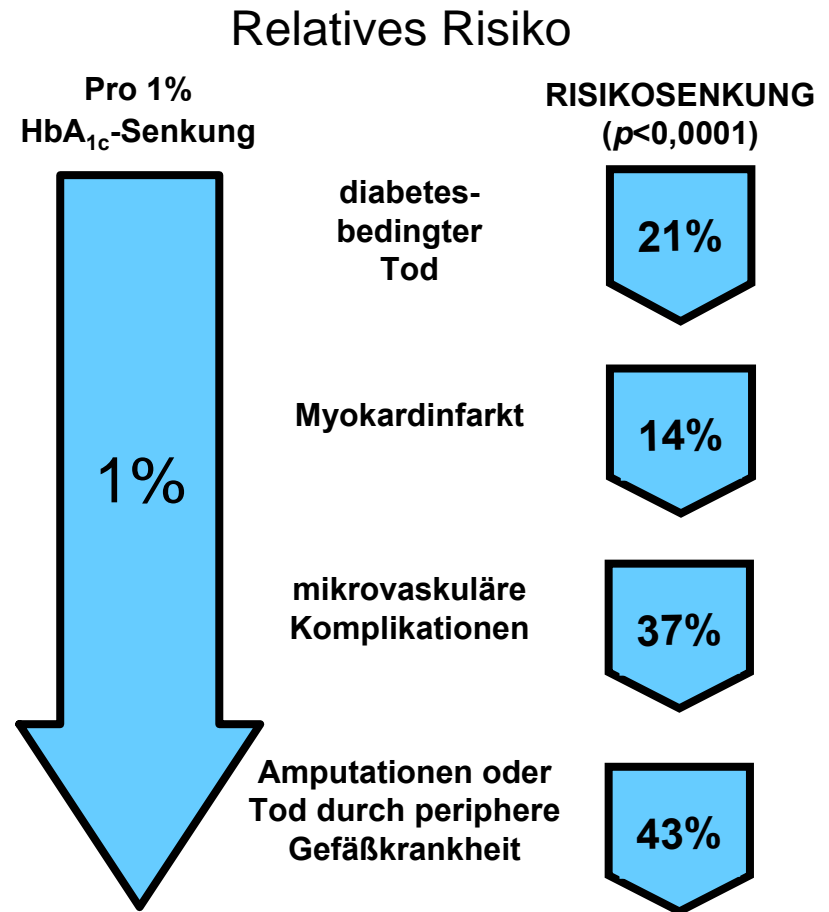
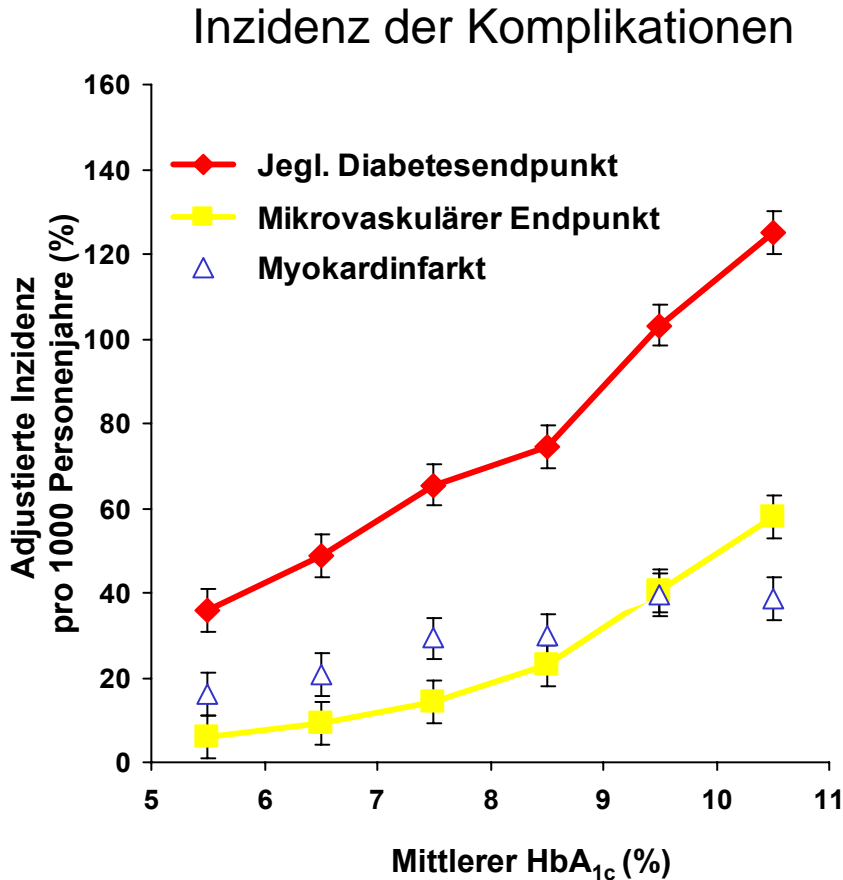
Steno 2 – Studie

ACCORD – Studie

ADVANCE

Veterans Administration Diabetes Trial (VADT)

UKPDS: Bessere Einstellung des HbA_{1c} führte zu weniger diabetesbedingten Komplikationen



Daten adjustiert für Alter, Geschlecht u. ethnische Zugehörigkeit, angegeben für männl. Weiße im Alter von 50-54 Jahren zum Diagnosezeitpunkt und einer mittleren Diabetesdauer von 10 Jahren. UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study
Stratton IM et al. UKPDS 35. *BMJ* 2000;321:405-412

UKPDS: Nachbeobachtungsstudie

Holman et. al., NEJM 2008, 359:1577-1589

20-Jahre Interventionsstudie von 1977 bis 1997

- 5,102 Patienten mit neu diagnostiziertem T2DM wurden zwischen 1977 and 1991 rekrutiert
- Median Follow-up 10.0 Jahre (6 to 20 Jahre)
- Ergebnisse wurden 1998 veröffentlicht

10-Jahres Nachbeobachtung nach Studienende von 1997 bis 2007

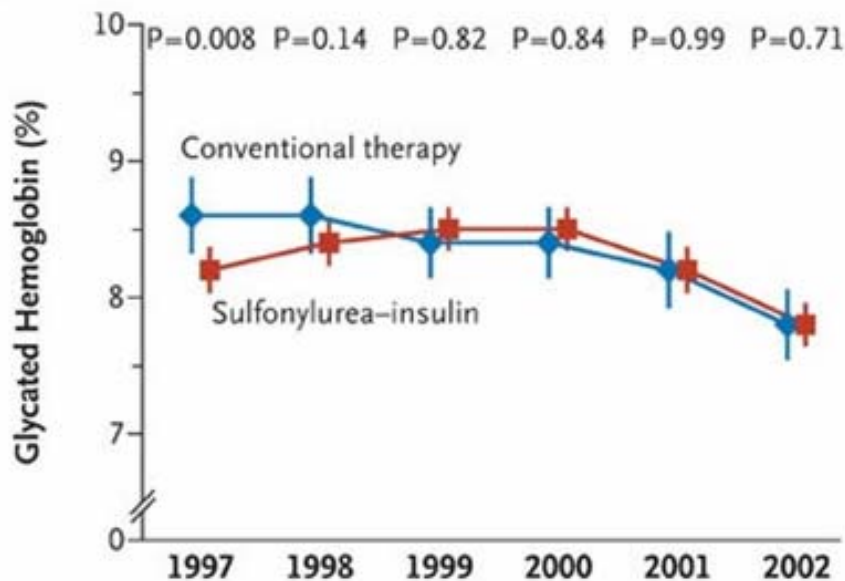
- Jährliches Follow-up der Überlebenskohorte
- Klinik Follow-up in den ersten 5 Jahren
- Fragebogen Follow-up in den letzten 5 Jahren

Median overall follow-up 17.0 years, range 16 to 30 years

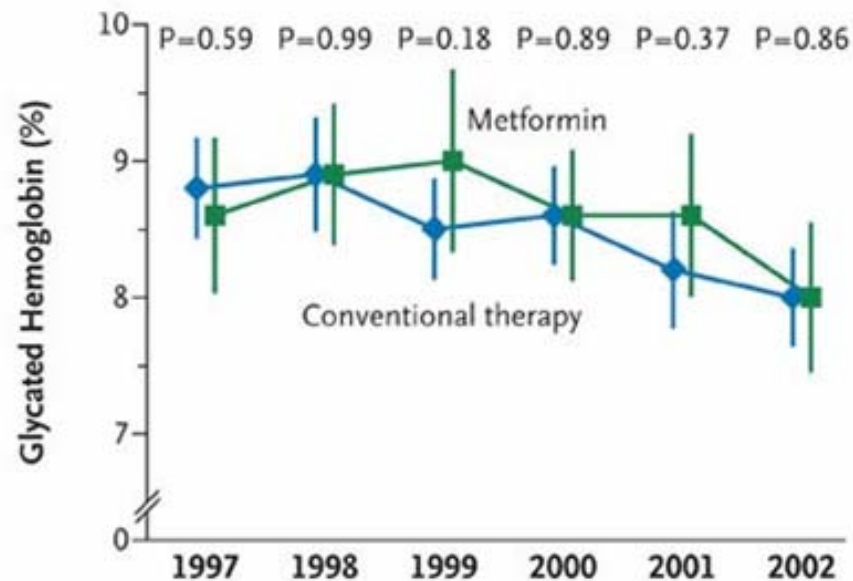
UKPDS: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes

Holman et al. *N Engl J Med.* 2008;359:1577-1589

- Verlauf der **HbA1c-Werte** im Follow-Up 5 Jahre nach Studienende



Studienende



Studienende

Anhaltender Effekt einer früheren Glukosesenkung

Holman et. al., NEJM 2008, 359:1577-1589

Nachbeobachtungszeit im Mittel 8.5 Jahre

Zusammenges. Endpunkt		1997	2007
Jeder Diabetes- bezogene Endpunkt	<i>RRR:</i>	12%	9%
	<i>P:</i>	0.029	0.040
Mikrovaskuläre Erkrankungen	<i>RRR:</i>	25%	24%
	<i>P:</i>	0.0099	0.001
Myokardinfarkt	<i>RRR:</i>	16%	15%
	<i>P:</i>	0.052	0.014
Gesamtmortalität	<i>RRR:</i>	6%	13%
	<i>P:</i>	0.44	0.007

RRR = Relative Risk Reduction, P = Log Rank

Kein anhaltender Effekt einer früheren Blutdrucksenkung

Holman et. al., NEJM 2008, 359:1577-1589

Nachbeobachtungszeit im Mittel 8.0 Jahre

Zusammenges. Endpunkt		1997	2007
Jeder Diabetes- bezogene Endpunkt	<i>RRR:</i> 24% <i>P:</i> 0.0046	7%	0.31
Mikrovaskuläre Erkrankungen	<i>RRR:</i> 37% <i>P:</i> 0.0092	16%	0.17
Myokardinfarkt	<i>RRR:</i> 21% <i>P:</i> 0.13	10%	0.35
Gesamtmortalität	<i>RRR:</i> 18% <i>P:</i> 0.17	11%	0.18

RRR = Relative Risk Reduction, P = Log Rank

UKPDS: Nachbeobachtungsstudie

Holman et. al., NEJM 2008, 359:1577-1589

Zusammenfassung:

Eine frühere gute Blutzuckereinstellung wirkt sich nachhaltig auf mikro- und makrovaskuläre Endpunkte bei Typ-2-Diabetikern aus (ähnlich wie schon bei Typ-1-Diabetiker in der EDIC-Studie gezeigt).

Die ursprünglich nicht signifikanten Effekte auf Myokardinfarkt waren in der Nachbeobachtung der UKPDS jetzt signifikant.

Die Reduktion mikrovaskulärer Endpunkte zeigt sich insgesamt früher als die der makrovaskulären Endpunkte.

Eine frühere Blutdruckeinstellung hat nach Beendigung der Intervention keine nachhaltigen Effekte.

Fazit: Eine möglichst frühe und konsequente Therapie des Typ-2-Diabetes und aller weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren bringt langfristig die besten Effekte.

Kumamoto-Studie (1)

110 Patienten mit Typ 2-Diabetes (DM-Dauer 6-10 J.)

- 55 mit Retinopathie

- 55 ohne Retinopathie

Prospektive Studie über 8 Jahre

Fragestellung:

Wird die Progression der Mikroangiopathie durch eine bessere Blutzuckereinstellung beeinflusst?

Kumamoto-Studie (2)

Therapie

- a) Konventionelle Insulintherapie (CIT) n = 55
1 x oder 2 x tgl. Intermediärinsulin
- b) Multiple Insulininjektionen (MIT) n = 55
kurz wirksames Insulin zu den Mahlzeiten
und NPH-Insulin zur Nacht

Glykämischer Zielbereich

CIT: Nüchtern-BG < 140 mg/dl

MIT: Nüchtern-BG < 140 mg/dl

BG 2 Std. nach den Mahlzeiten < 200 mg/dl

HbA1c < 7 %

mittlere BG-Amplitude < 100 mg/dl

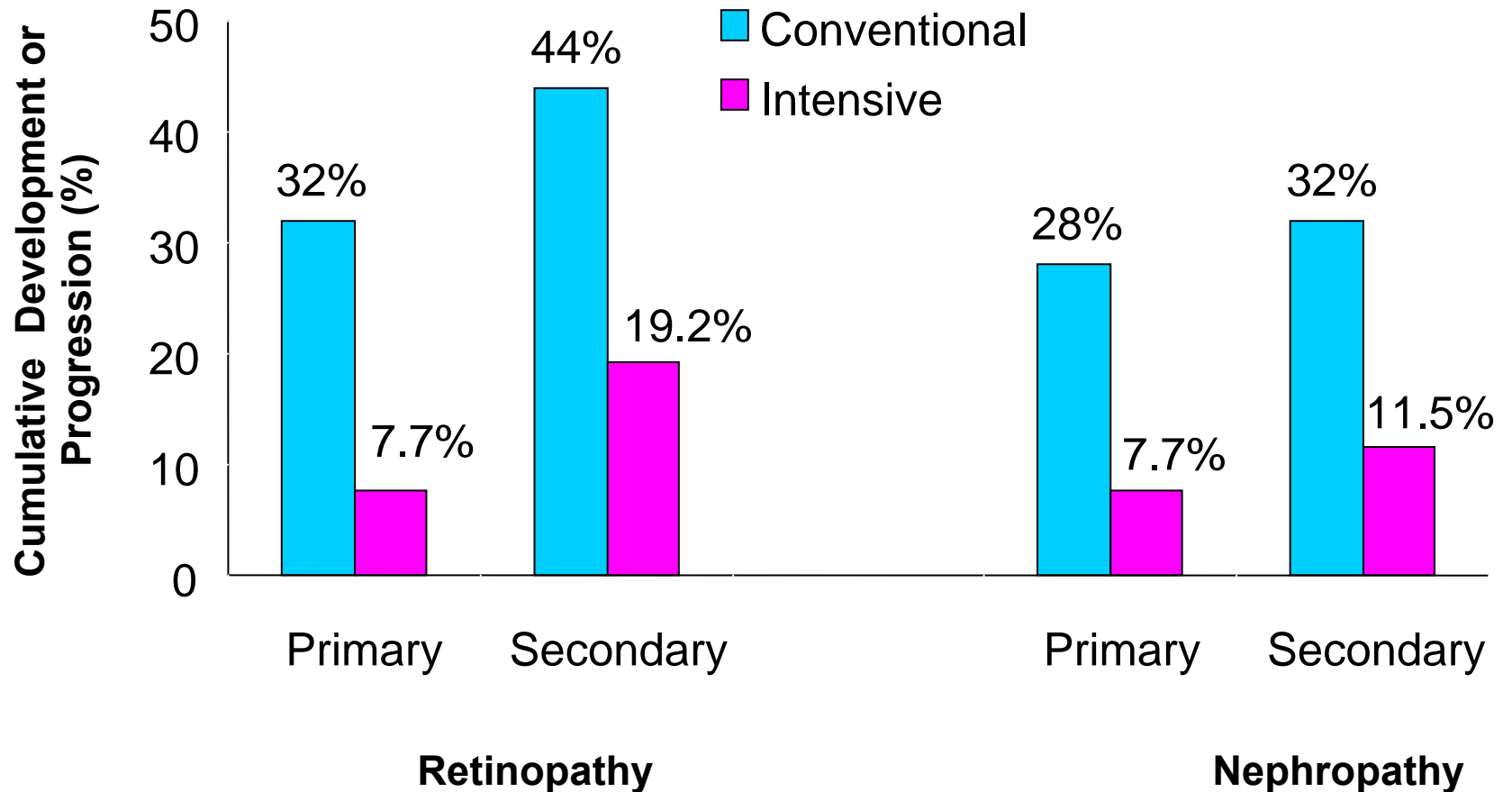
KUMAMOTO trial (3)

Effect of Treatment on HbA_{1c}



Ohkubo Y, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A randomized prospective 6-year study. *Diab Res Clin Pract* 1995;28:103-17

The Kumamoto Trial (4): Effects of conventional versus intensive insulin therapy



Kumamoto-Studie (5)

Resultate und Schlußfolgerungen der Autoren

Resultate:

Vorteile einer intensivierten Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes

- bessere Nüchtern-BG, bessere HbA1c-Werte
- bremst Verschlechterung von Nephropathie, Retinopathie, Neuropathie

Glykämische Grenzwerte zur Vermeidung von Spätkomplikationen:

HbA1c < 6,5 %

NBG < 110 mg/dl

BG 2 Std. nach dem Essen < 180 mg/dl

Stufenplan der medikamentösen Therapie des Typ-2-Diabetes

Basistherapie: Ernährung, Gewichtsreduktion, Schulung, Bewegung
Zielwert: $\text{HbA}_{1\text{C}} \leq 6,5\%$ Intervention ab $\geq 7\%$

Bei $\text{HbA}_{1\text{C}} \geq 7\%$ nach 3 Monaten

Bei Übergewicht
Monotherapie mit Metformin,
wenn Kontraindikationen: SH

Bei Normalgewicht
Monotherapie mit Glibenclamid

Weitere Optionen:
(in alphabetischer Reihenfolge)
 α -Glucosidase-Hemmer
Insulin

Bei $\text{HbA}_{1\text{C}} \geq 7\%$ nach 3 Monaten

Zweites orales Antidiabetikum

Bei **Metformintherapie**
(in alphabetischer Reihenfolge)
• Acarbose
• Glinide oder
• Glitazone oder
• Sulfonylharnstoffe

Bei **SH-Therapie**
(in alphabetischer Reihenfolge)
• Glitazone oder
• Glucosidasehemmer
• Metformin

Weitere Optionen:
• Bedtime-Insulin plus Metformin (SH/Glinide)
• präprädial kurz-wirkendes Insulin, abends Metformin
• Konventionelle (CT)/ Intensiviert konventionelle Insulintherapie (ICT)

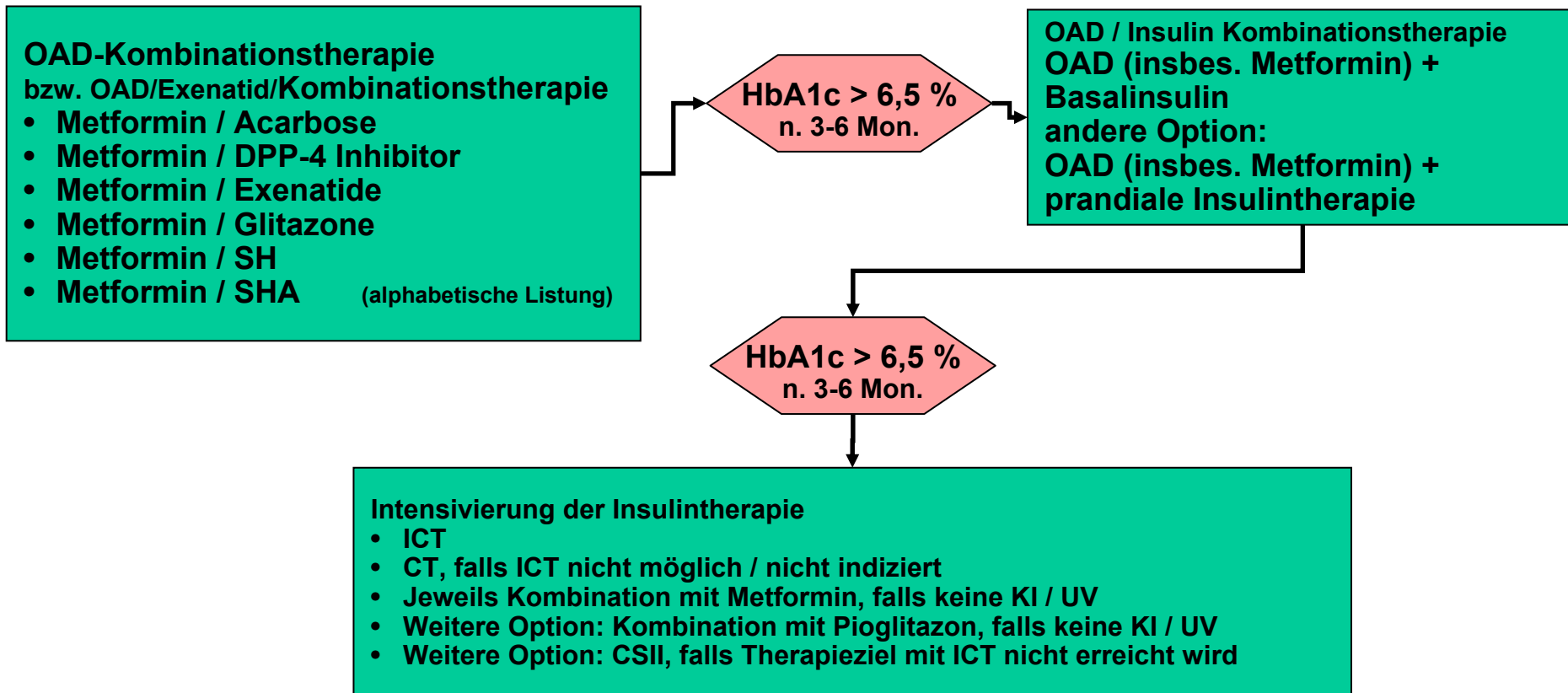
Bei $\text{HbA}_{1\text{C}} \geq 7\%$ nach 3 Monaten

• Zusätzlich Bedtime-Verzögerungs-Insulin
• Insulintherapie CT/ICT/Insulinpumpe

Stufenplan der medikamentösen Therapie des Typ 2 Diabetes Nach den Praxisleitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (Scherbaum 2008)

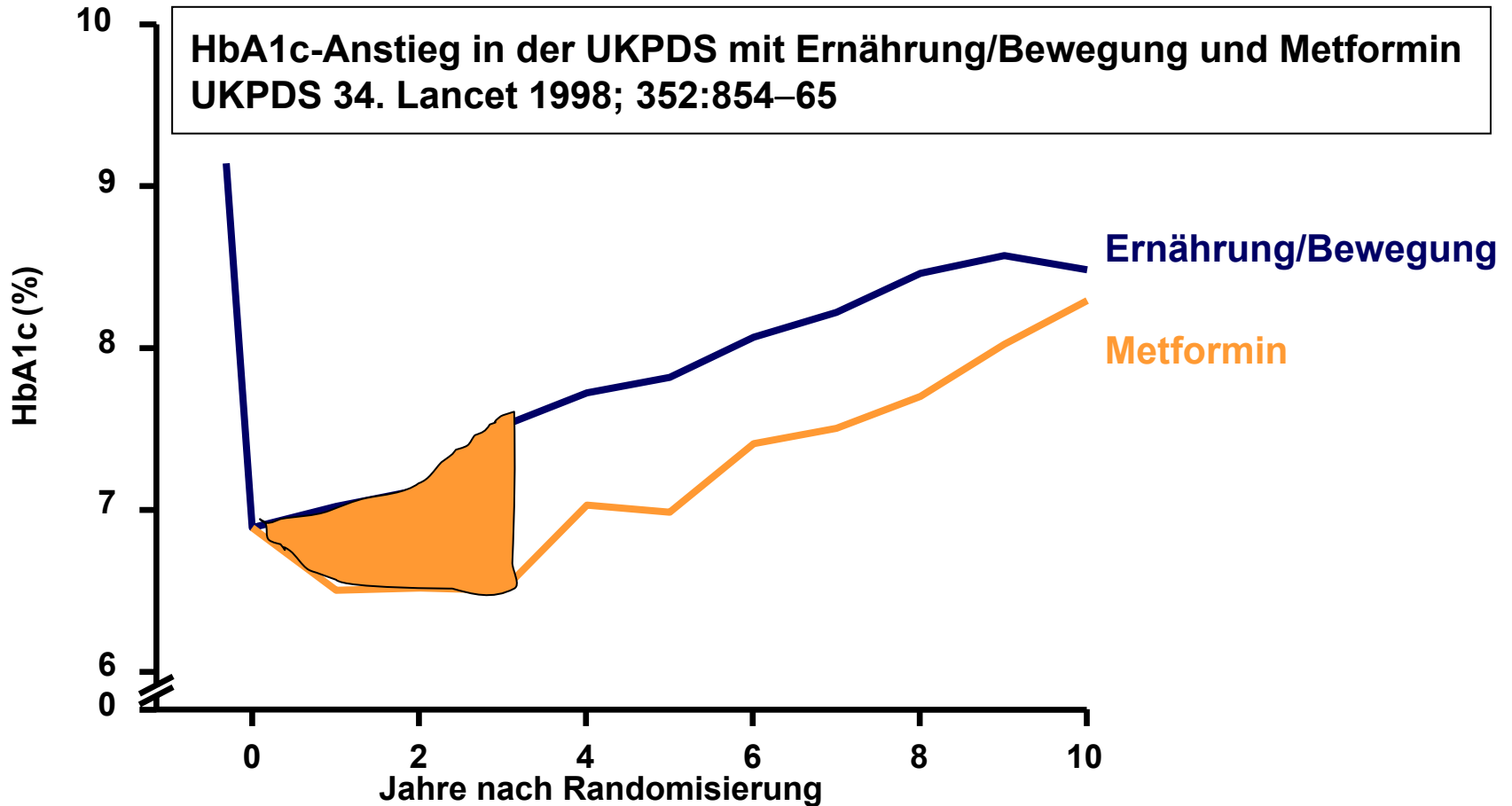
DDG-Leitlinie. Antihyperglykämische Therapie des Typ-2-Diabetes

Matthaei et al., Diabetologie und Stoffwechsel 2009, 4:32-64

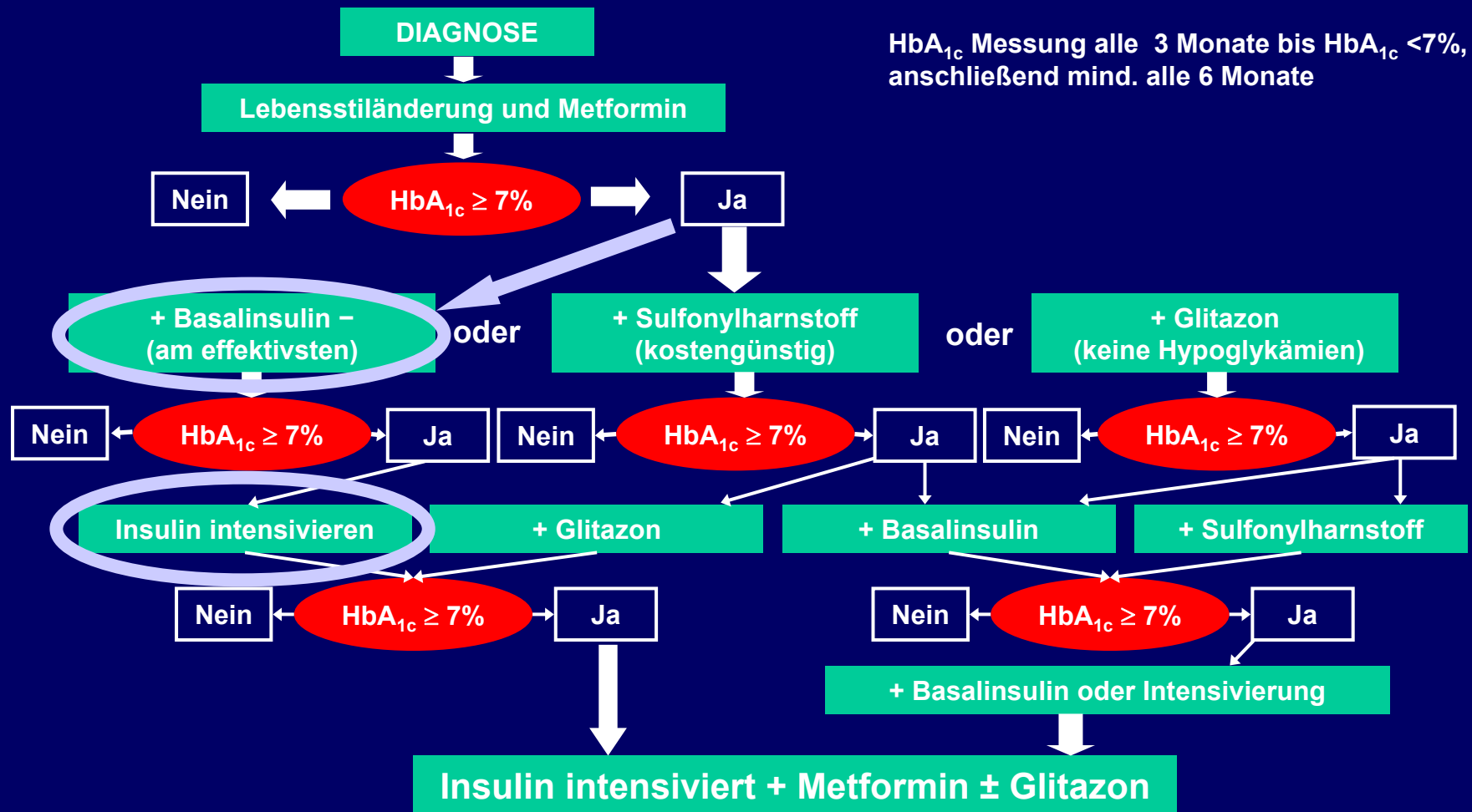


DDG-Leitlinie. Antihyperglykämische Therapie des Typ-2-Diabetes

Matthaei et al., Diabetologie und Stoffwechsel 2009, 4:32-64



Neue Leitlinien ADA & EASD für Typ 2 DM: Basalinsulin ist der effektivste nächste Schritt nach Metformin



Treat-to-Target Trial:

Randomisierte Zugabe von
Insulin Glargin oder NPH-Insulin zu oralen
Antidiabetika bei Typ 2 Diabetes

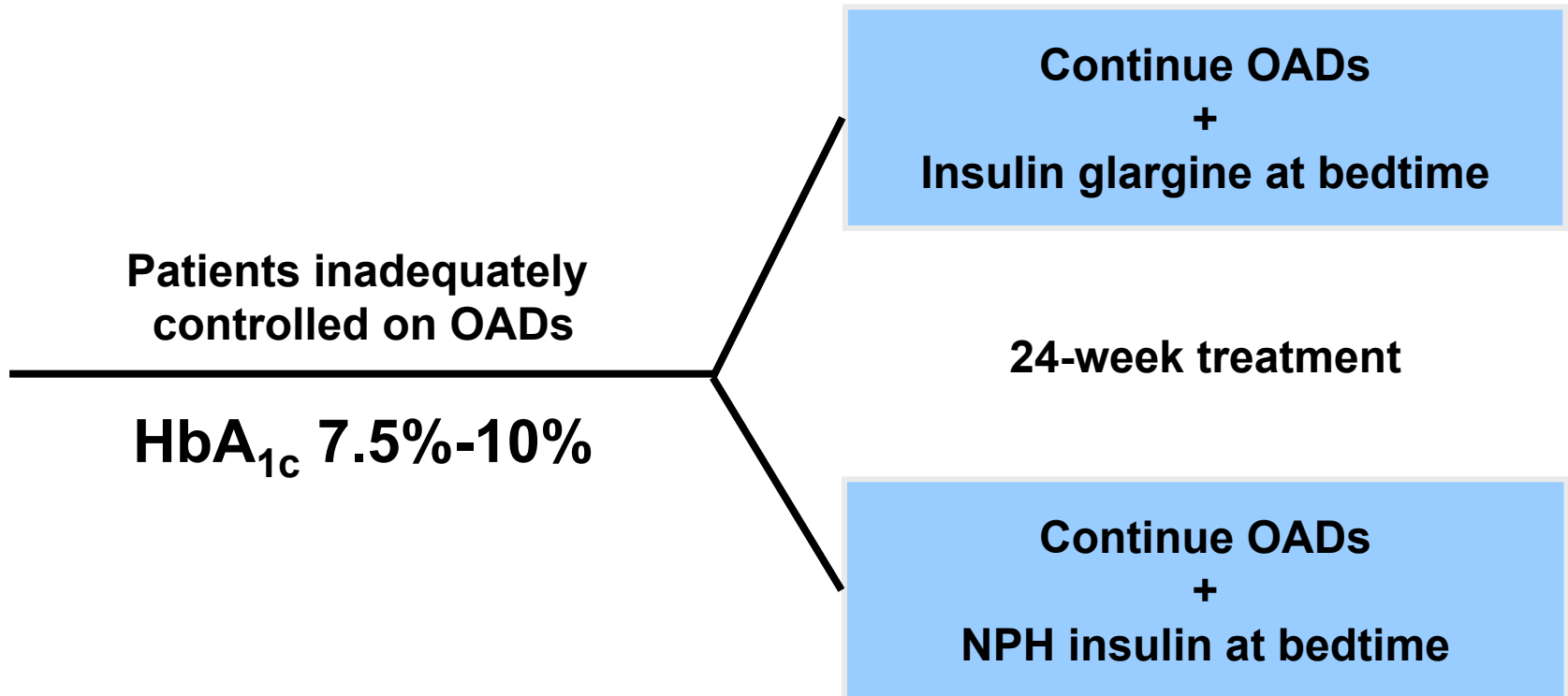
Dosierung von Insulin in Abhängigkeit von der
selbst gemessenen Blutglukose

Treat-to-Target Trial bei Typ 2 Diabetes

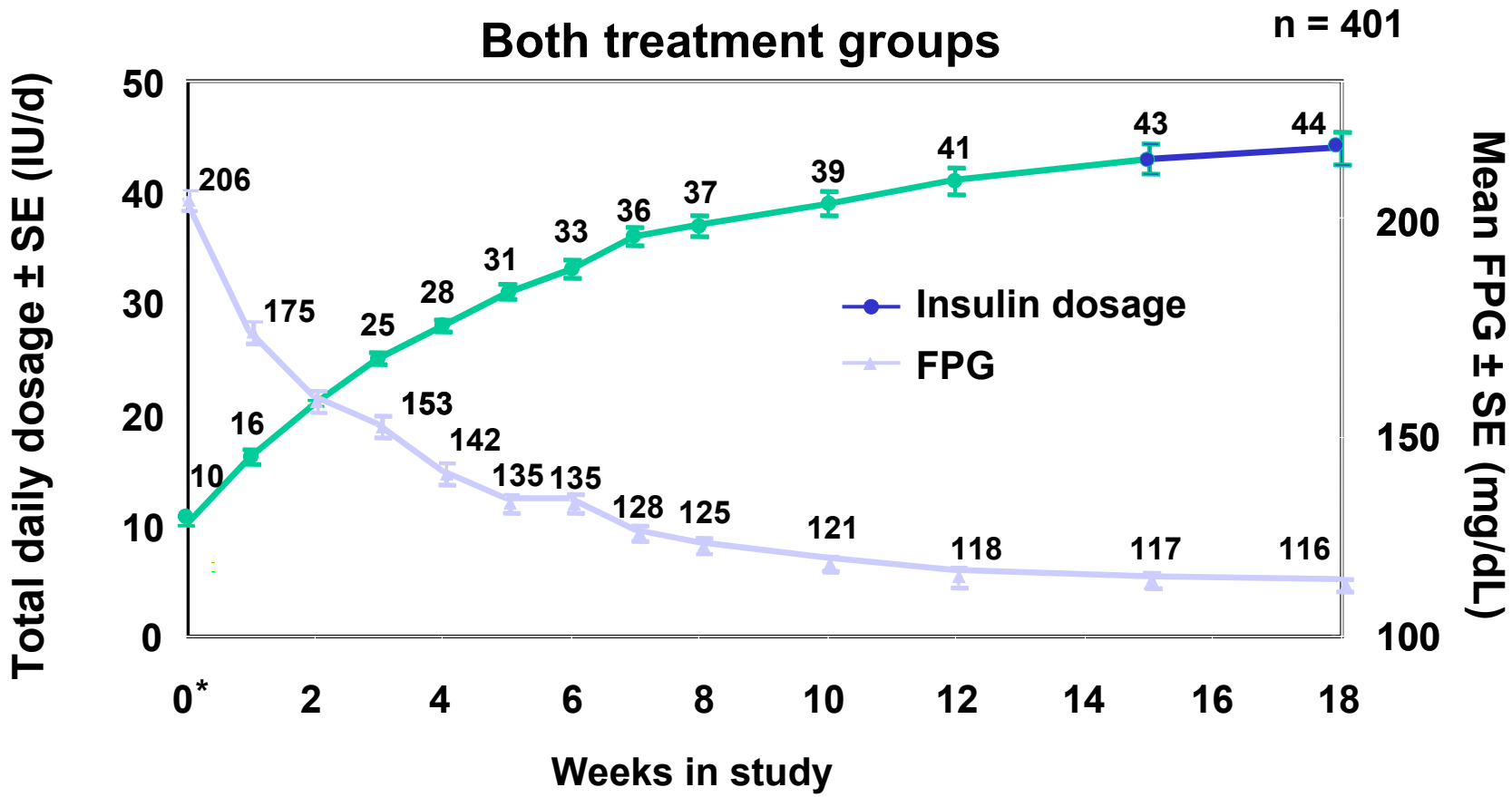
- Einschlußkriterien
 - Typ 2 Diabetes, behandelt mit 1 oder 2 OAD's (SHS, Metformin, Thiazolidindione)
 - Alter: 30-70 years
 - BMI: 26-40 kg/m²
 - HbA_{1c}: 7.5%-10%
 - NPG \geq 140 mg/dL (\geq 7.8 mmol/L)
 - GAD-Antikörper negativ

Treat-to-Target Trial in T2DM

Target FPG: ≤ 100 mg/dL (≤ 5.6 mmol/L)

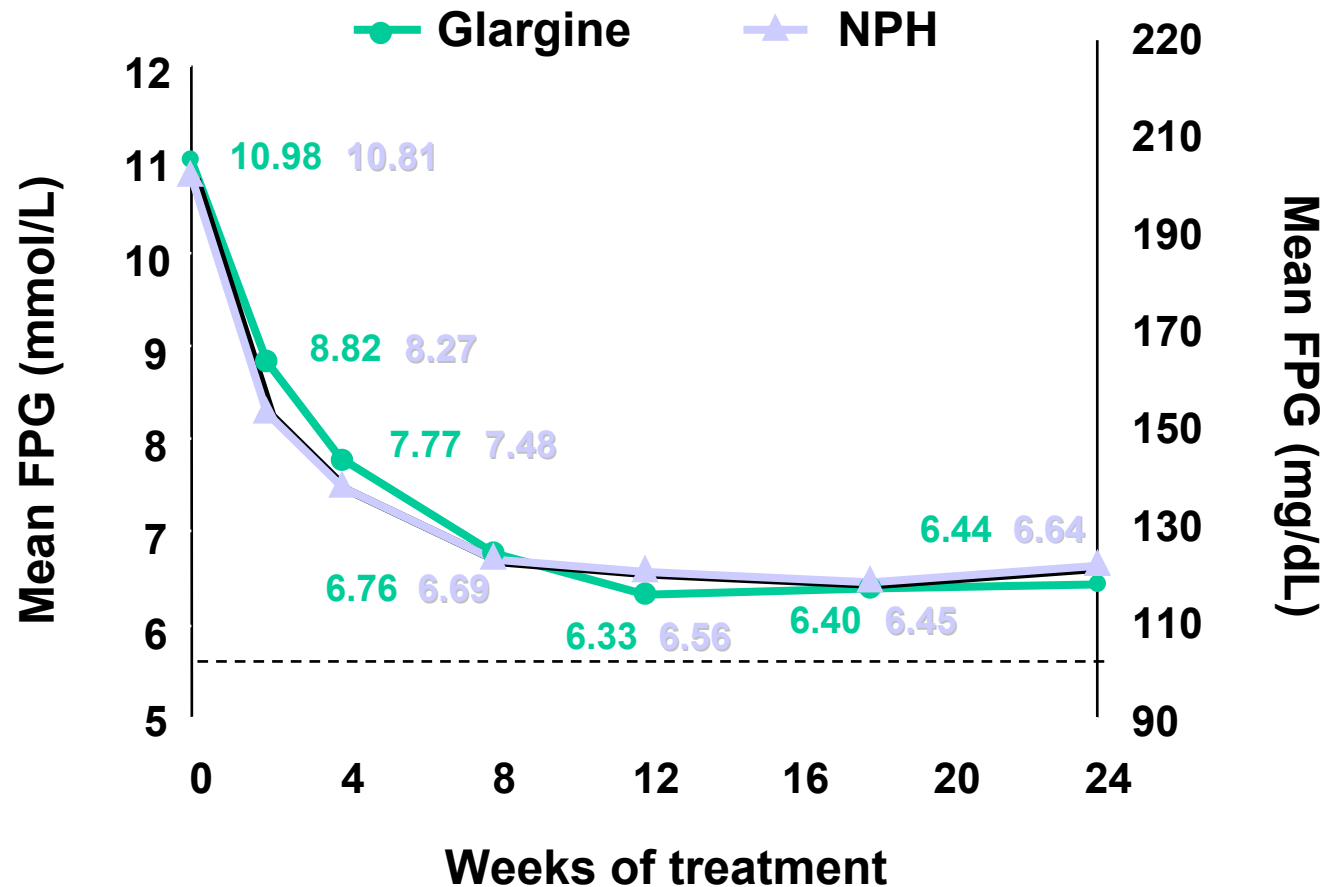


Treat-to-Target Trial: Das Hochtitrieren von Insulin senkt die Nüchtern-Glukose dramatisch



*Week 0 based on a starting dosage of 10 IU/d.
 Data from Rosenstock J et al. *Diabetes*. 2001;50(suppl 2):A129-A130.

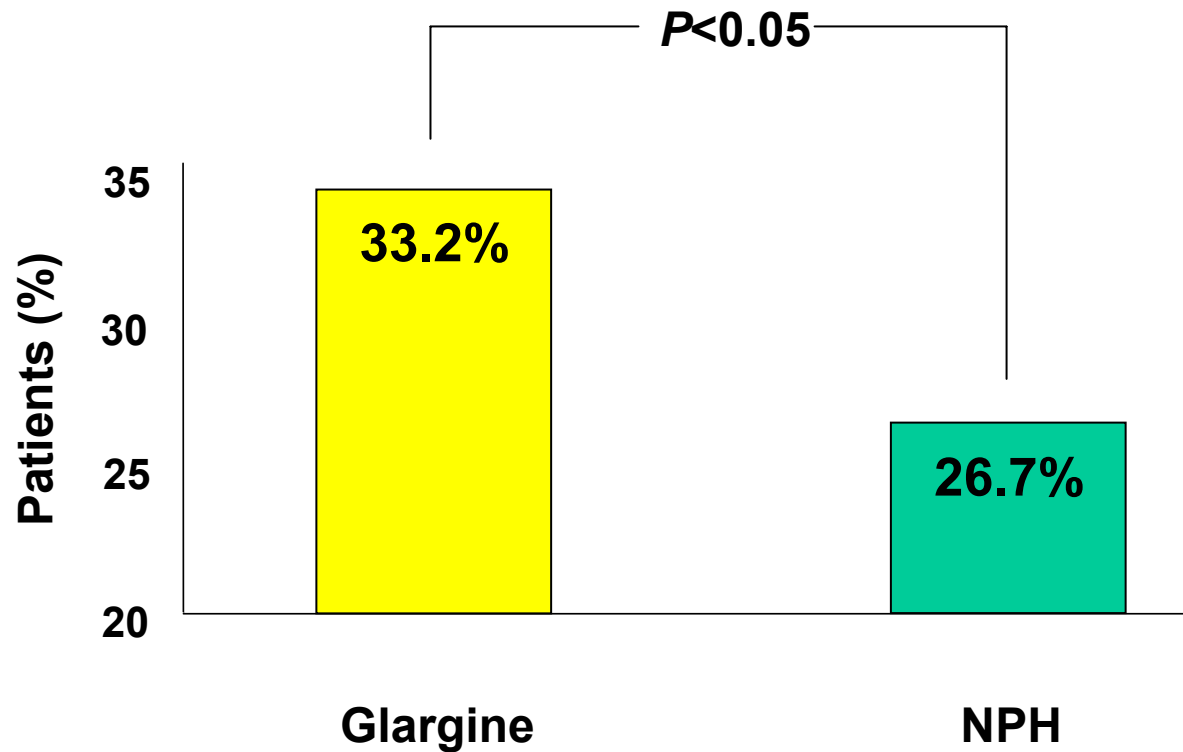
Anhaltende Reduktion der Nüchtern-Glukose sowohl mit Glargine, als auch mit NPH-Insulin



Treat-to-Target Trial in Type 2 Diabetes

Target HbA_{1c} ≤7%

without documented nocturnal hypoglycaemia (PG ≤72 mg/dL [4.0 mmol/L])



Nocturnal Hypoglycaemic Events: Insulin Glargine vs NPH Insulin

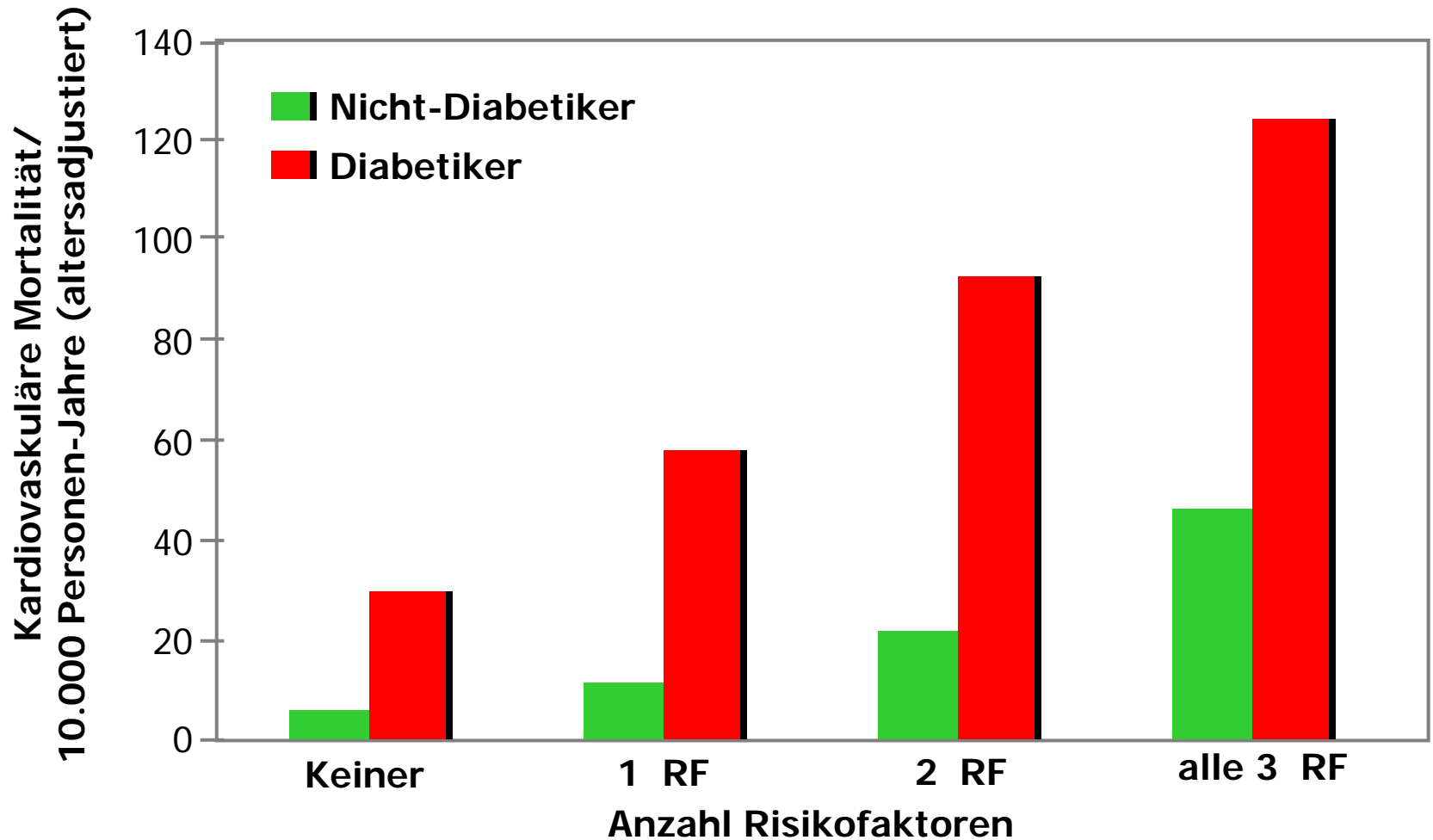
No. of Nocturnal Hypoglycaemic Events per PY	Glargine	NPH	P Value	Relative Risk Reduction, %
All nocturnal symptomatic	4.0	6.9	<0.001	42
Confirmed nocturnal ≤ 4 mmol/L (≤ 72 mg/dL)	3.1	5.5	<0.001	44
Confirmed nocturnal ≤ 3.1 mmol/L (≤ 56 mg/dL)	1.3	2.5	<0.002	48

Treat-to-Target Trial bei Typ 2 Diabetes

- Schlußfolgerungen

- 33.2% der Patienten erreichten mit Glargin einen $\text{HbA}_{1c} \leq 7\%$ ohne eine dokumentierte nächtliche Hypoglykämie
Bei NPH-Therapie waren es 26.7%
- Die strukturierte Titrierung von Insulin hilft den HbA_{1c} -Wert signifikant zu senken
- Die Einfachheit dieses Regimes sowie eine verminderte Angst vor nächtlichen Hypoglykämien helfen, die Hemmnisse für eine frühe Insulintherapie zu vermindern und eine normnahe Blutzuckereinstellung zu erreichen

Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) Risikofaktoren und kardiovaskuläre Mortalität



Hypertonie, Hypercholesterinämie, Zigarettenrauchen

Steno 2 - Studie

160 Patienten mit Mikroalbuminurie
(30-300 mg/24h)

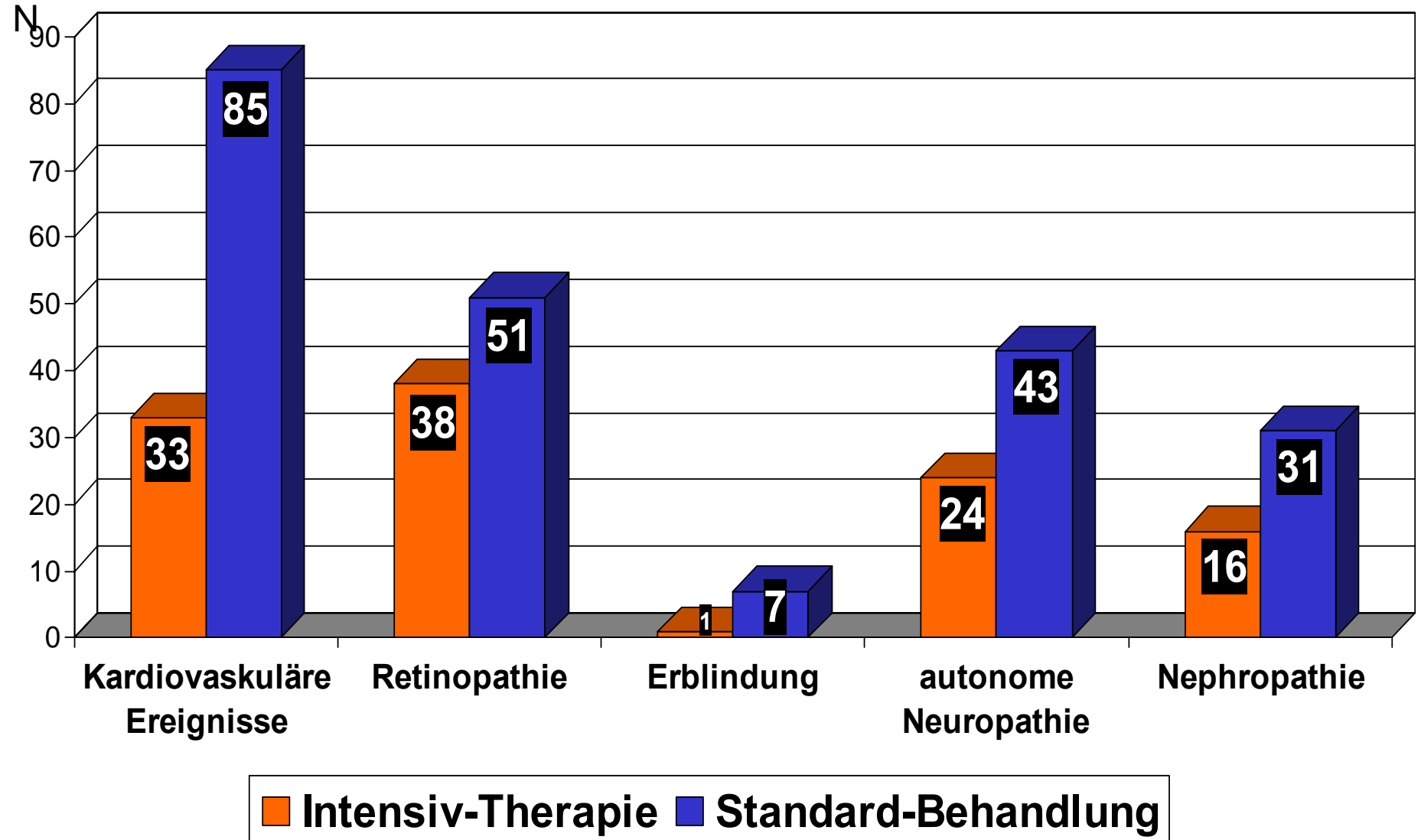
Intensiv-Therapie (n = 80)

Standard-Therapie (n = 80)

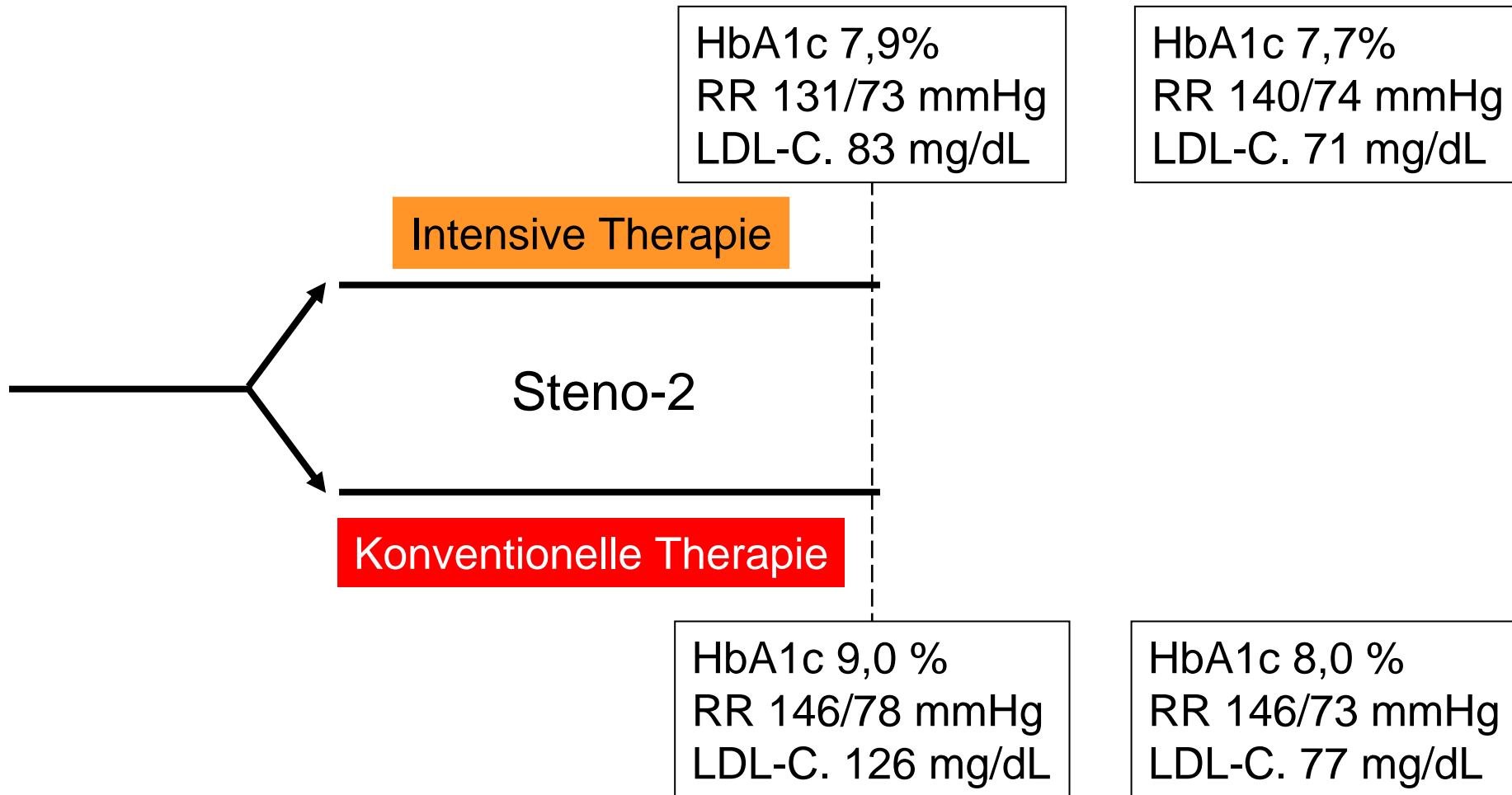
- **Ernährung:** Fett < 30% Gesamtkalorien
ungesättigte Fette < 10%
- **Bewegung:** 30 min. 3-4 x pro Woche
- **Rauchen:** Entwöhnungskurs
- **Diabetes:** HbA1c < 6,5%
- **Hypertonie:** RR < 140/85 mmHg
- **HLP:** Cholesterin < 190 mg/dl
Triglyceride < 150 mg/dl
 - ASS-Behandlung
 - RR-unabhängiger ACE-Hemmer
 - Antioxidantien

- **Diabetes:** HbA1c < 7,5%
- **Hypertonie:** RR < 160/95 mmHg
- **HLP:** Cholesterin < 250 mg/dl
Triglyceride < 190 mg/dl

Ergebnisse (mittlere Beobachtungszeit 7,8 Jahre)



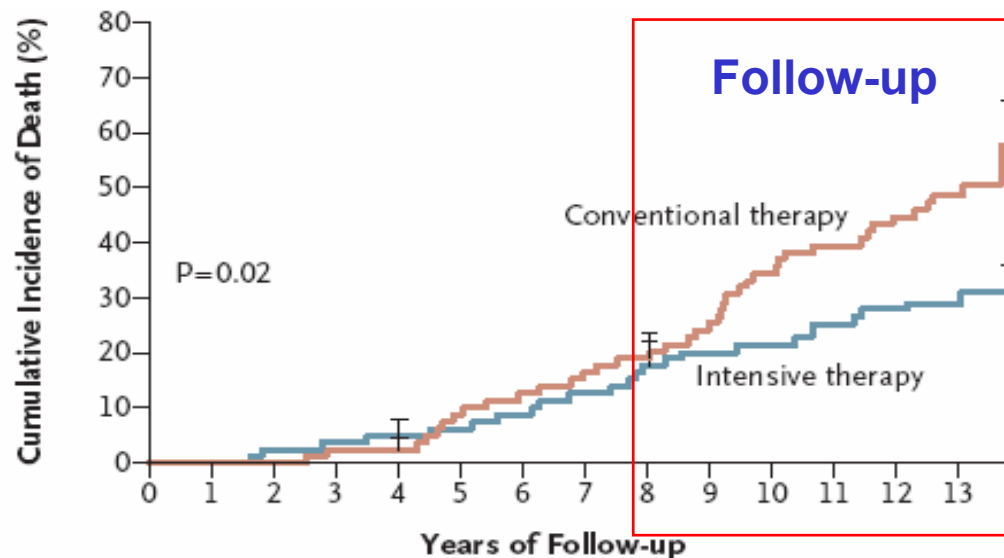
Steno-2: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes



Steno-2: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes

- **Ergebnis:** 46%ige signifikante Reduktion der Mortalität durch die initiale intensivierete Therapie

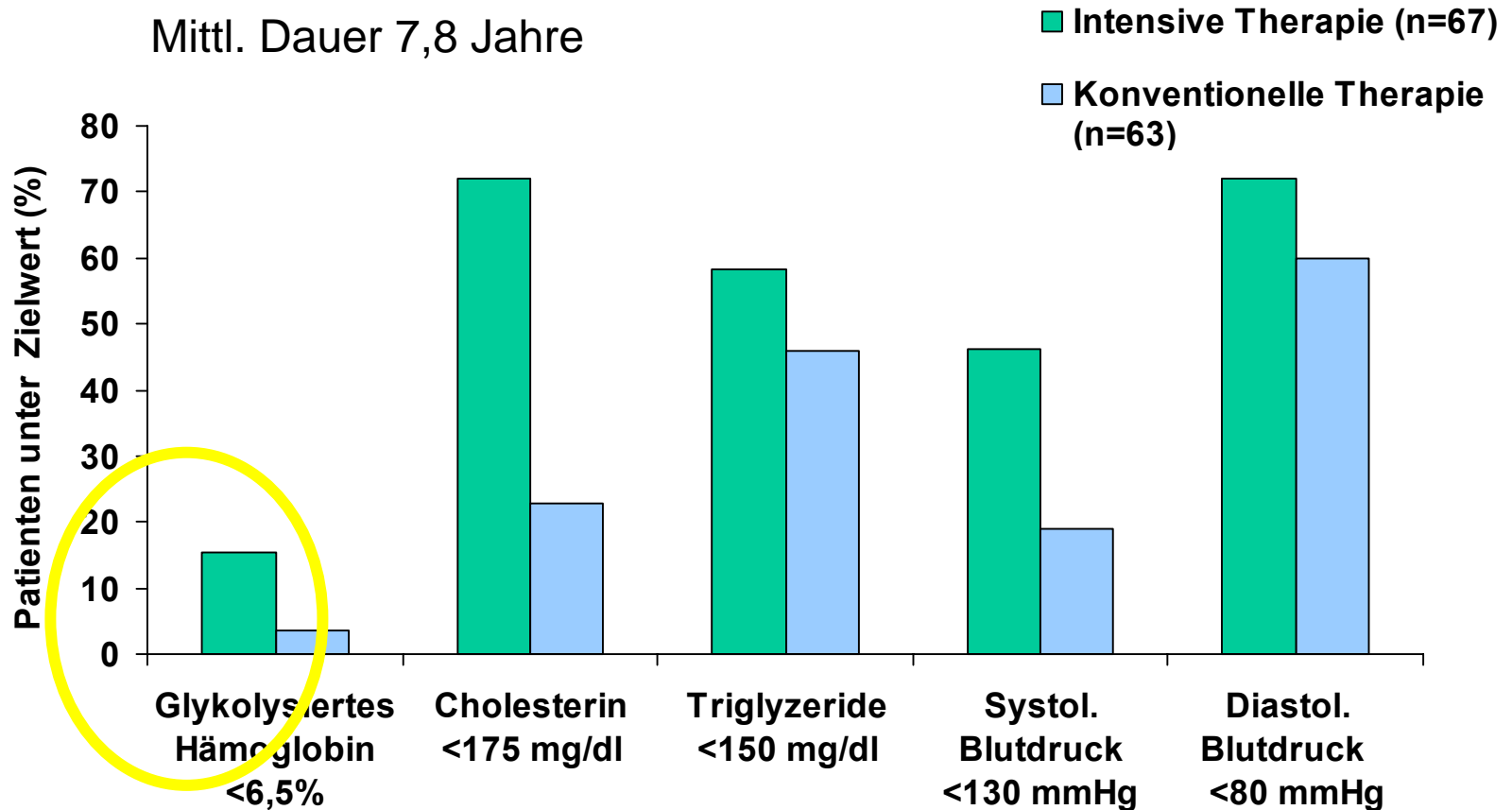
Gesamtmortalität



No. at Risk

Intensive therapy	80	78	75	72	65	62	57	39
Conventional therapy	80	80	77	69	63	51	43	30

STENO-2: Die Mehrzahl der Patienten hat den HbA_{1c}-Zielwert (<6,5%) nicht erreicht



Multifaktorielle Intervention

Wie schnell zeigt sich der klinische Benefit?

1. Prävention mikrovaskulärer Schäden
2. Prävention makrovaskulärer Schäden
3. Geringere Mortalität

Behandlung des Typ 2 Diabetes

Multifaktorieller Ansatz

1. Lebensstil
 - Ernährung
 - körperliche Betätigung
 - Nikotinkarenz
2. Blutdruck normalisieren
3. Lipidspiegel senken
4. **Blutzuckereinstellung: HbA1c unter 7%**
5. Thrombozytenaggregationshemmer

Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. (ACCORD)

Gerstein et al. N Engl J Med. 2008;358:2545-2559.

- **Ziel:** Untersuchung der Wirkung einer intensiven Blutzuckersenkung mit dem Ziel normaler HbA1c-Werte auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulären Erkrankungen oder weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren (HbA1c < 6,0% vs. 7,0-7,9%)
- Randomisierte, prospektive Studie mit 10251 Patienten
- **Einschlußkriterien:**
 - Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus; HbA1c \geq 7,5%; Alter 55 – 79 Jahre und manifeste Arteriosklerose, Albuminurie, Linksherzhypertrophie oder min. 2 weiteren Risikofaktoren (Dyslipidämie, Hypertonie, Rauchen oder Adipositas)

Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. (ACCORD)

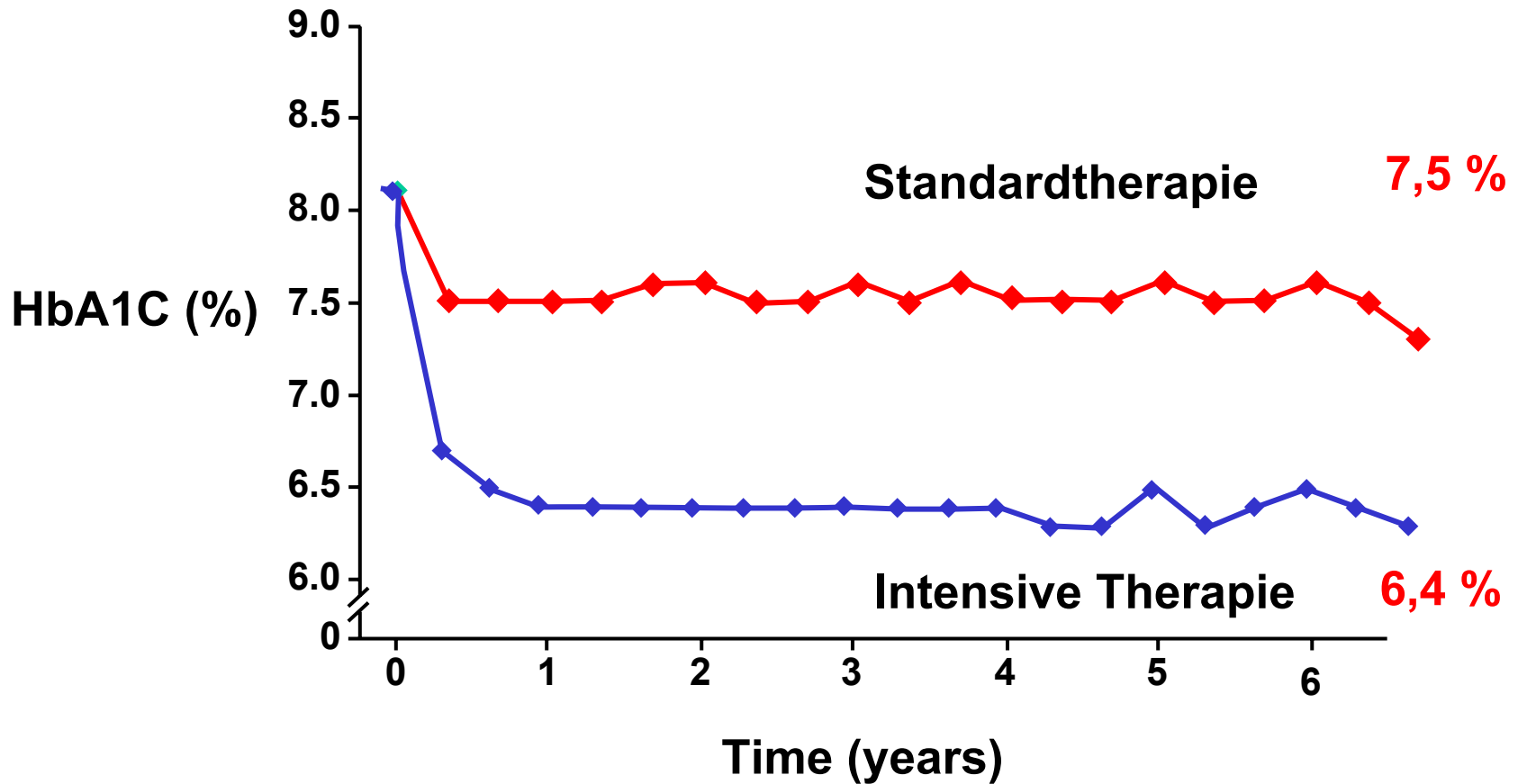
Gerstein et al. N Engl J Med. 2008;358:2545-2559.

- Antidiabetische Therapie frei wählbar
- **Follow-up:** 3,5 J zum Zeitpunkt des **Abbruchs** der Studie wegen **Übersterblichkeit** im intensiv behandelten Arm
- **Endpunkt:** Kombiniertes Endpunkt aus **Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod**
- **Basischarakteristika:**
 - Alter 62 Jahre
 - Diabetesdauer 10 Jahre
 - RR 136/75 mmHg
 - LDL-Cholesterin 105 mg/dL

Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. (ACCORD)

Gerstein et al. N Engl J Med. 2008;358:2545-2559.

Blutzuckersenkung

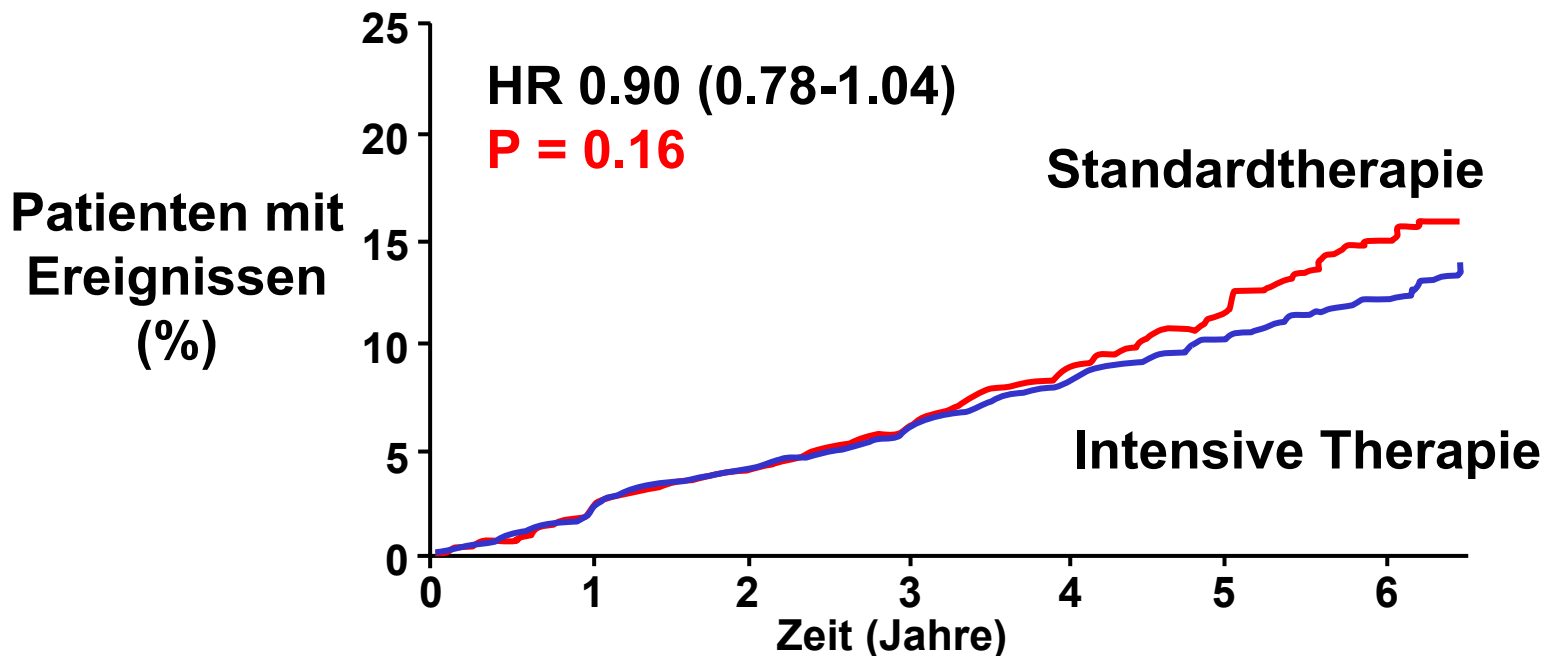


Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. (ACCORD)

Gerstein et al. N Engl J Med. 2008;358:2545-2559.

- **Ergebnis:** kein signifikanter Effekt der intensiven Therapie auf den kombinierten Endpunkt aus Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod.

Primärer Endpunkt

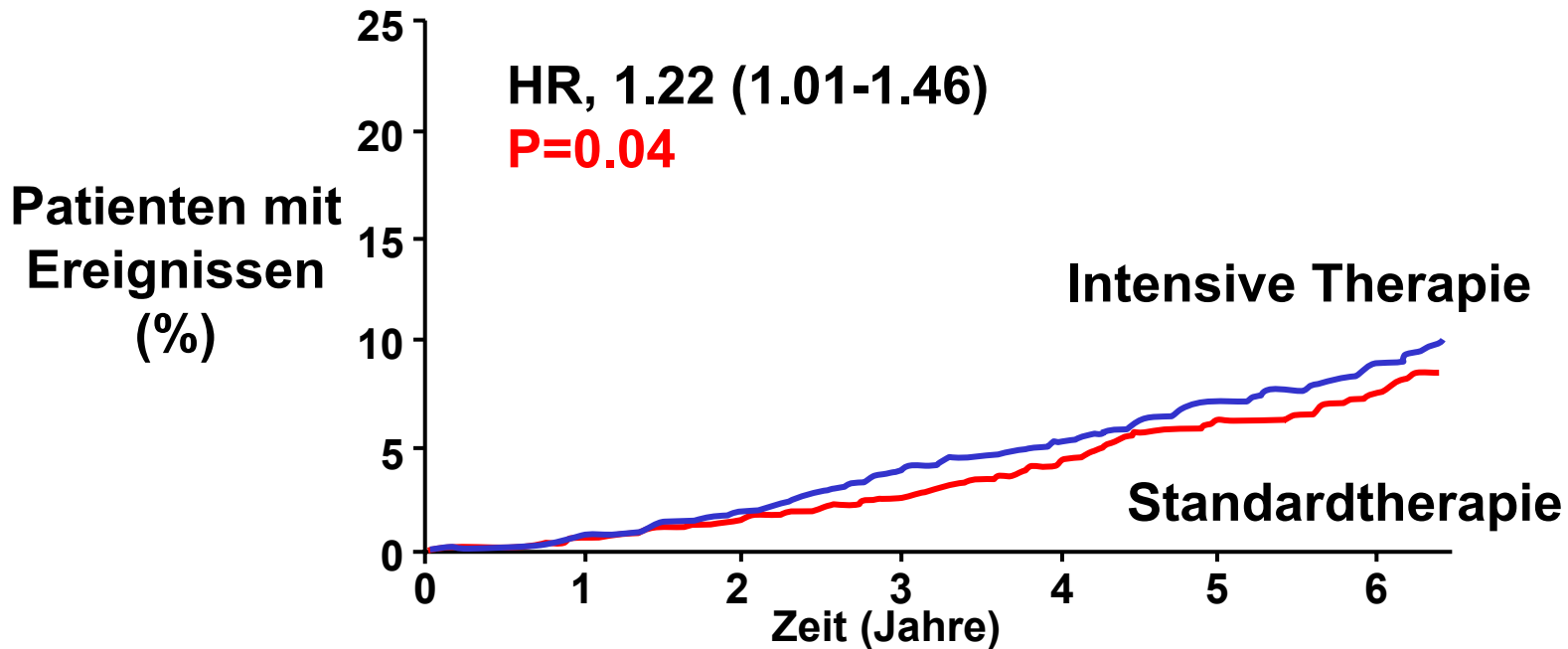


Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. (ACCORD)

Gerstein et al. N Engl J Med. 2008;358:2545-2559.

- **Ergebnis:** **signifikant erhöhte Mortalität** in der intensiv behandelten Gruppe nach 3,5 Jahren

Gesamtmortalität



Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. (ACCORD)

Gerstein et al. N Engl J Med. 2008;358:2545-2559.

Nebenwirkungen

	Intensive Th.	Standard-Th.	P-Wert
Hypoglykämie — no. (%)			
Medizin. Hilfe nötig	538 (10.5)	179 (3.5)	<0.001
Fremdhilfe nötig	830 (16.2)	261 (5.1)	<0.001
Gewichtszunahme >10 kg (%)	27.8	14.1	<0.001

→ 70% der nicht mit Insulin und 60% der mit Insulin behandelten Patienten hatten eine **3-, 4- oder 5-fach** orale antidiabetische Kombinationstherapie bei Studienende

Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. (ACCORD)

Gerstein et al. N Engl J Med. 2008;358:2545-2559.

→ Mögliche Ursachen der **Übersterblichkeit**:

→ Hypoglykämien mit Rhythmusstörungen bei kardialer autonomer Neuropathie (**dead-in-bed**)

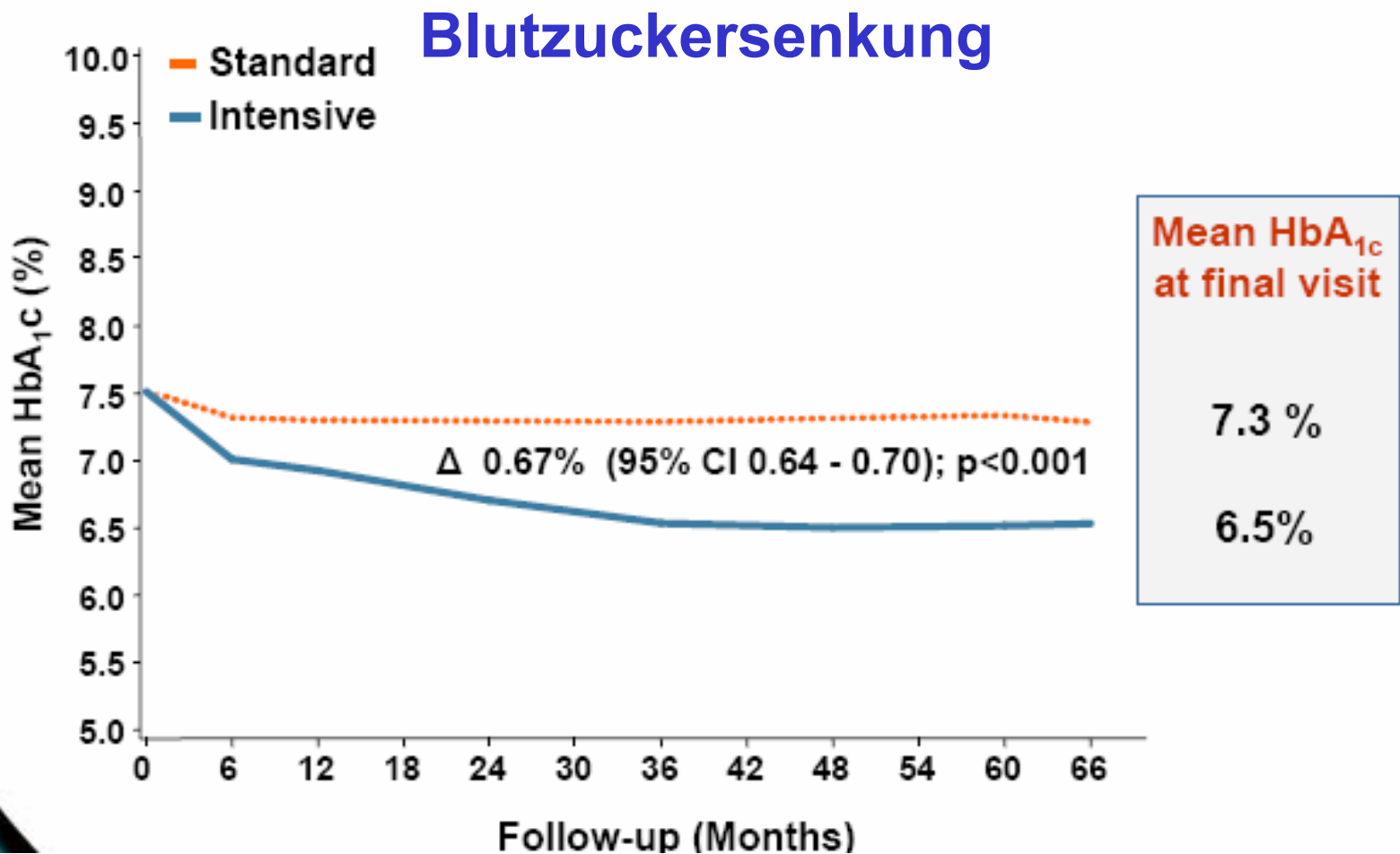
→ **Interferenzen** der verwendeten Pharmaka

→ **Gewichtszunahme**

→ Bei langbestehendem Diabetes mellitus kann eine aggressive, blutzuckersenkende „Multipharmakotherapie“ die Mortalität erhöhen und reduziert die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse nicht

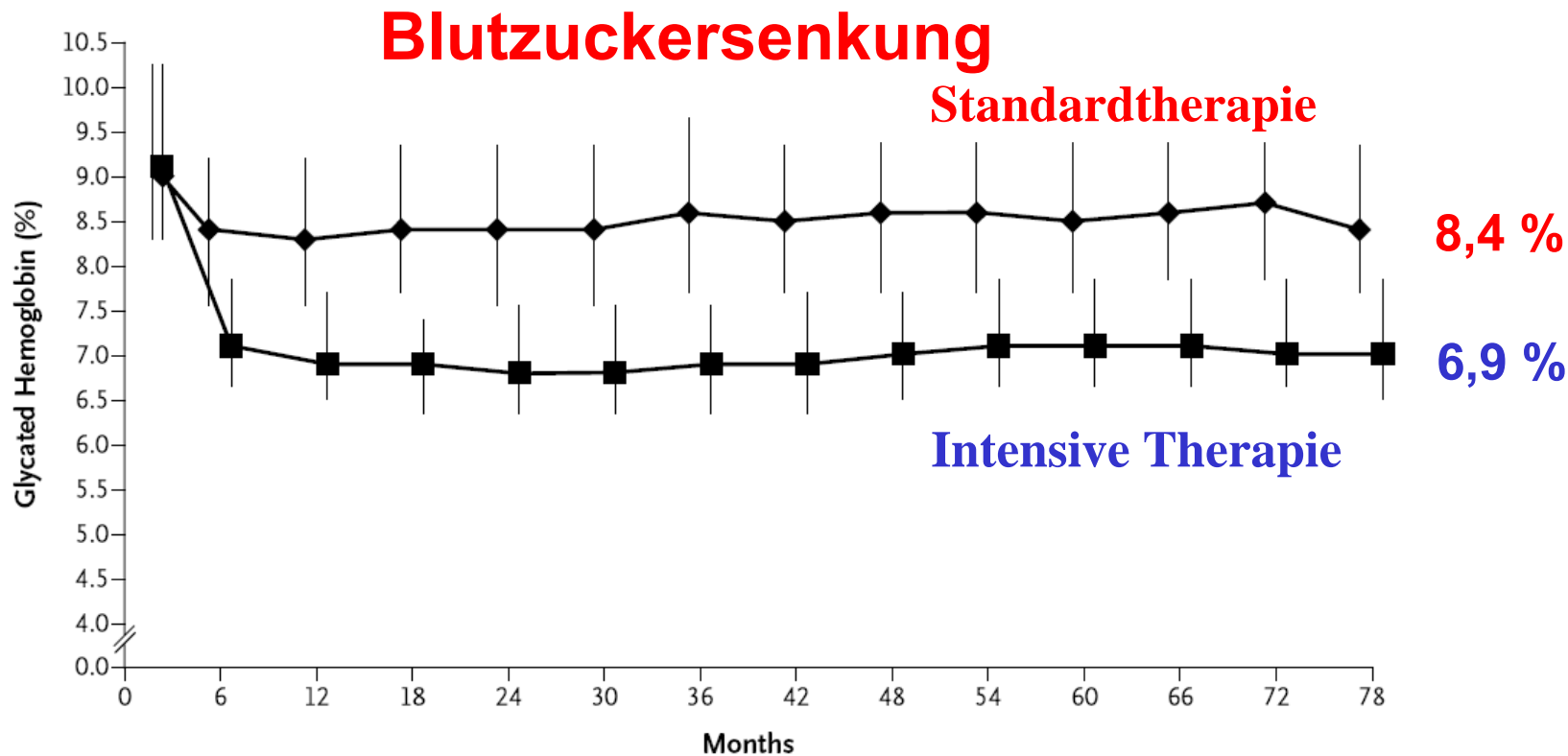
Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes (ADVANCE)

Patel et al. N Engl J Med. 2008;358:2560-2572.



Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes (VADT)

Duckworth et al. N Engl J Med. 2009;360:129-139.



No. at Risk

Standard therapy	899	811	812	759	760	727	727	707	688	667	644	472	329	225
Intensive therapy	892	801	805	763	754	729	706	692	668	661	639	489	340	223

Klinische Konsequenzen aus UKPDS Follow-Up, ACCORD, ADVANCE und VADT

- Im Vergleich zu Lipidsenkung und antihypertensiver Therapie ist der **Benefit einer intensiven Blutzuckersenkung** in Bezug auf makrovaskuläre Ereignisse **geringer** und zeigt sich **später**
- **UKPDS**: eine frühe intensive Blutzuckersenkung scheint langfristig zu einer Reduktion makrovaskulärer Ereignisse zu führen
- **Subgruppenanalysen (ACCORD, ADVANCE, VADT)**:
 - intensive Blutzuckerkontrolle könnte bei solchen Patienten makrovaskuläre Ereignisse reduzieren, die eine kürzere Diabetesdauer, einen niedrigen HbA1c bei Einschluss oder keine kardiovaskuläre Erkrankung aufweisen

Klinische Konsequenzen aus UKPDS Follow-Up, ACCORD, ADVANCE und VADT

- ➔ - eine intensive BZ-Kontrolle reduziert vor allem **mikrovaskuläre Ereignisse**
- eine frühe intensive BZ-Kontrolle **kann zur Reduktion makrovaskulärer Ereignisse beitragen**, aber:
 - **Hypoglykämien** und wesentliche **Gewichtszunahme** sollten **vermieden** werden
 - Vorsicht bei wenig untersuchten **OAD-Mehrfachkombinationen** v.a. bei gleichzeitiger Insulingabe
- Individualisierte Therapie !!!

SMBG: Selbst Messung von Blut Glukose

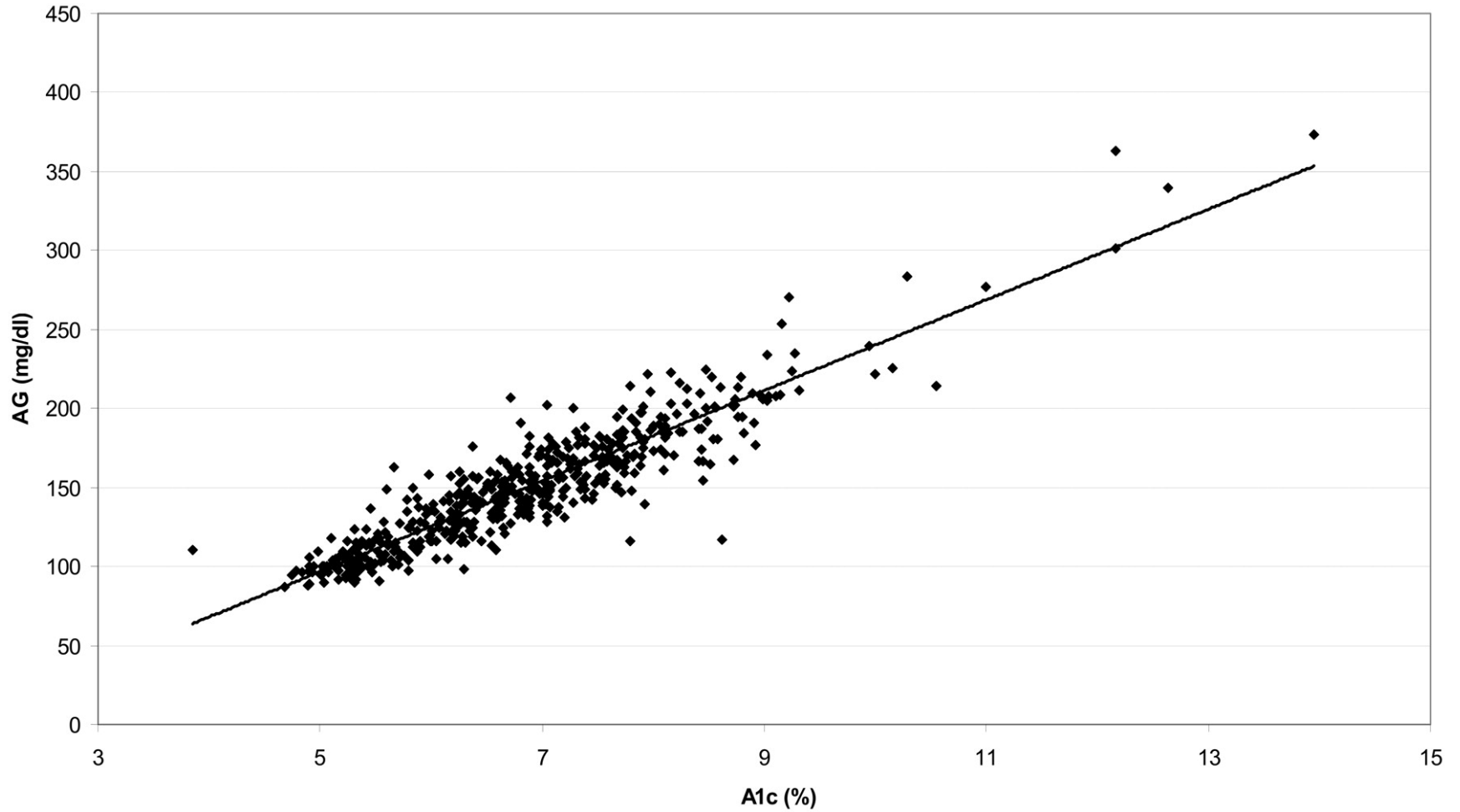


■ Standard care

- SM1 Self-monitoring of blood glucose (SMBG) should be available for all newly diagnosed people with Type 2 diabetes, as an integral part of self-management education.
- SM2 SMBG (using meter and strips) on an ongoing basis should be available to those on insulin treatment.
- SM3 SMBG should be considered on an ongoing basis for people using oral agents, but not insulin, where it is used:
- to provide information on hypoglycaemia
 - to assess glucose excursions due to medications and lifestyle changes
 - to monitor changes during intercurrent illness.
- SM4 SMBG should be considered on an intermittent basis for people not using insulin or oral agents, where it is used:
- to assess glucose excursions due to lifestyle changes
 - to monitor changes during intercurrent illness.
- SM5 Structured assessment of self-monitoring skills, the quality and use made of the results obtained, and of the equipment used, should be made annually.

Zusammenhang von Blutzucker und HbA1c

Nathan et al. Diab Care 31: 1473., 2008



Wie übersetze ich den HbA1c-Wert in den durchschnittlichen BZ-Wert?

Nathan et al. Diab Care 31: 1473., 2008

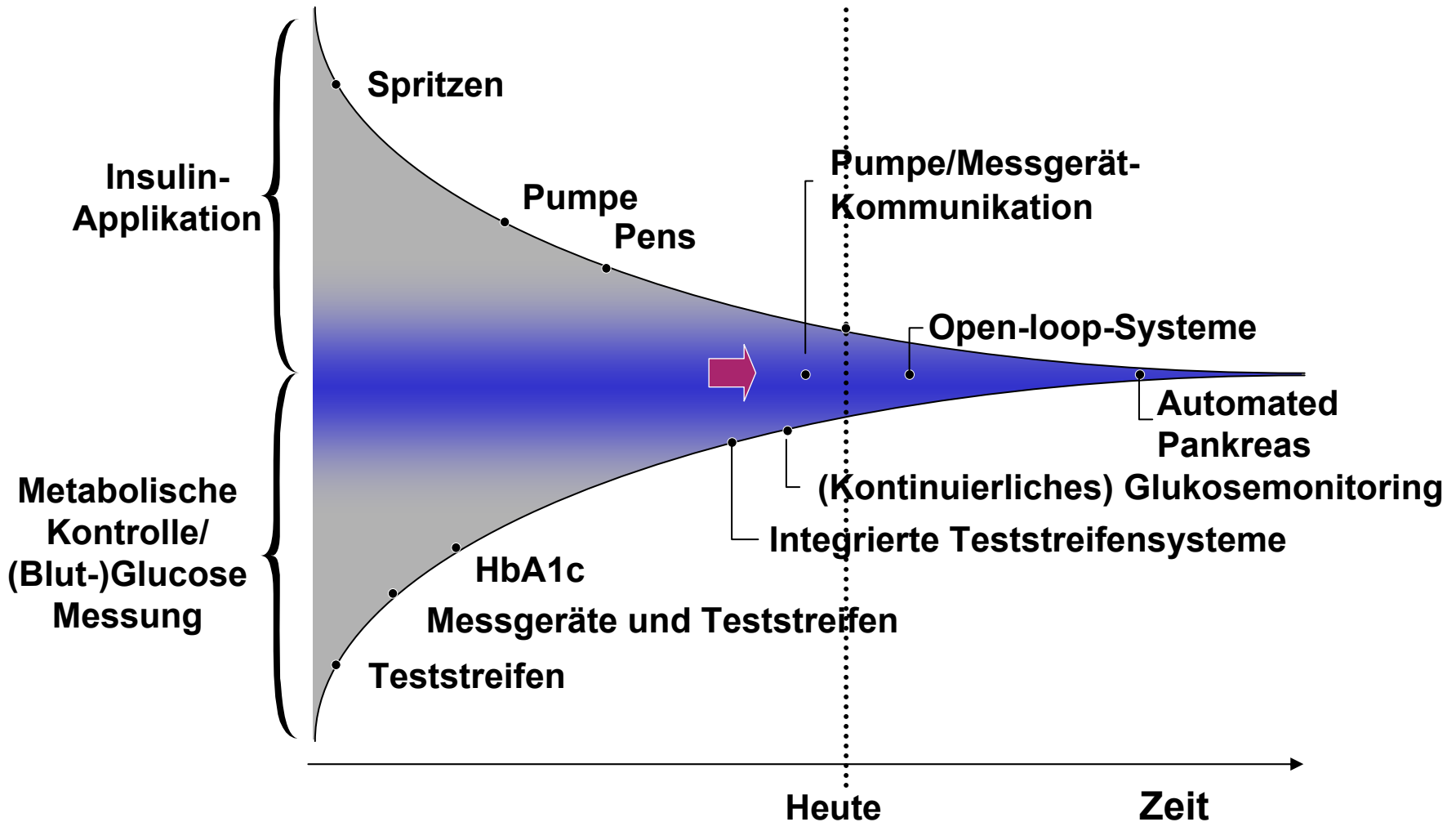
$$a + b \times A1C \pm t_{n-1, 1-\alpha/2} \times \sqrt{1 + \frac{1}{n}} \sqrt{\beta_1} (A1C)^{\beta_2/2},$$

Linear regression eAG
= 28.7 x A1C – 46.7. (mg/dl)

Linear regression eAG
= 1.59 x A1C – 2.59. (mmol/l)

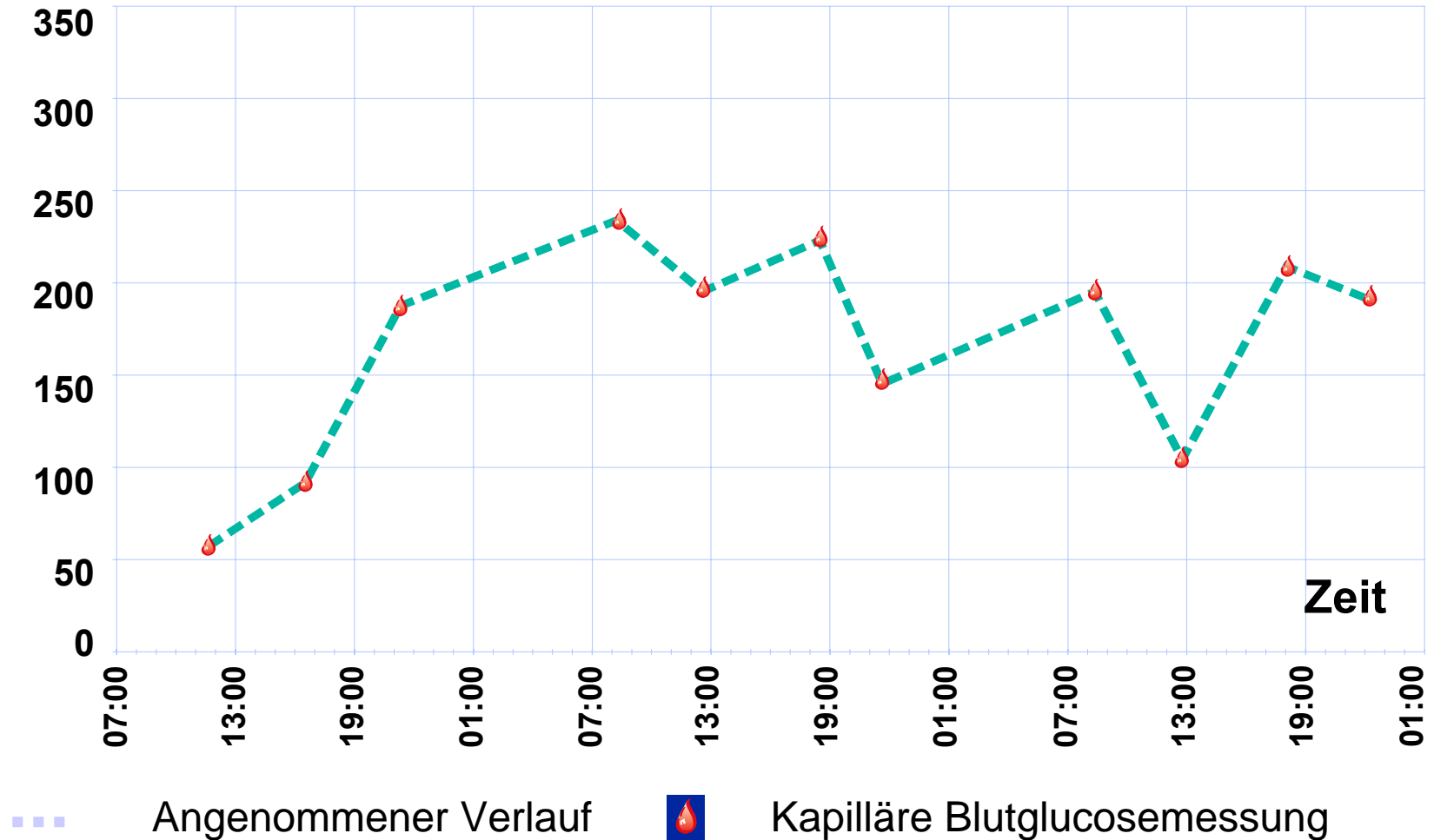
A1C (%)	mg/dl*	mmol/l
5	97 (76–120)	5.4 (4.2–6.7)
6	126 (100–152)	7.0 (5.5–8.5)
7	154 (123–185)	8.6 (6.8–10.3)
8	183 (147–217)	10.2 (8.1–12.1)
9	212 (170–249)	11.8 (9.4–13.9)
10	240 (193–282)	13.4 (10.7–15.7)
11	269 (217–314)	14.9 (12.0–17.5)
12	298 (240–347)	16.5 (13.3–19.3)

Frequenz und Art der Blutglucosemessung entsprechend dem Behandlungsregime



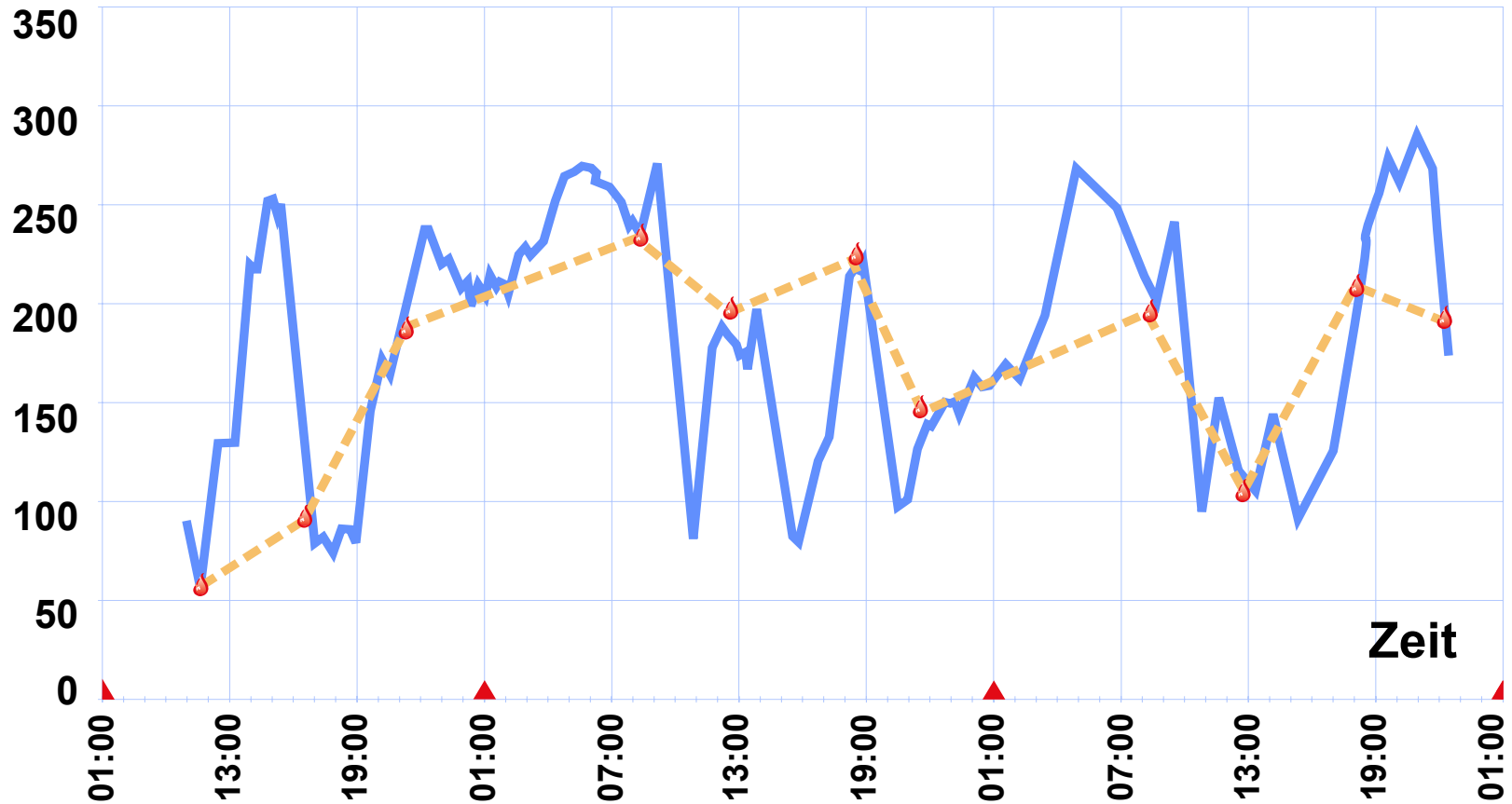
Intensivierte Insulintherapie mit (Spot-) kapillärer Blutglukose

Glucose (mg/dl)



Kapilläre Blutglucose (Spot-Messung) vs. kontinuierliches Glucosemonitoring (CGM)

Glucose (mg/dl)



— Kontinuierlich

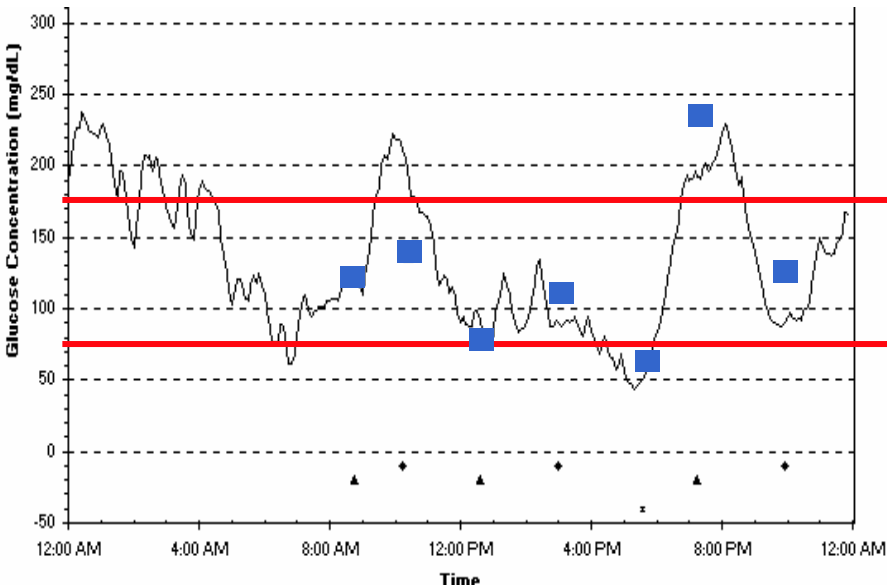
■ Kapillär

--- Angenommener Verlauf

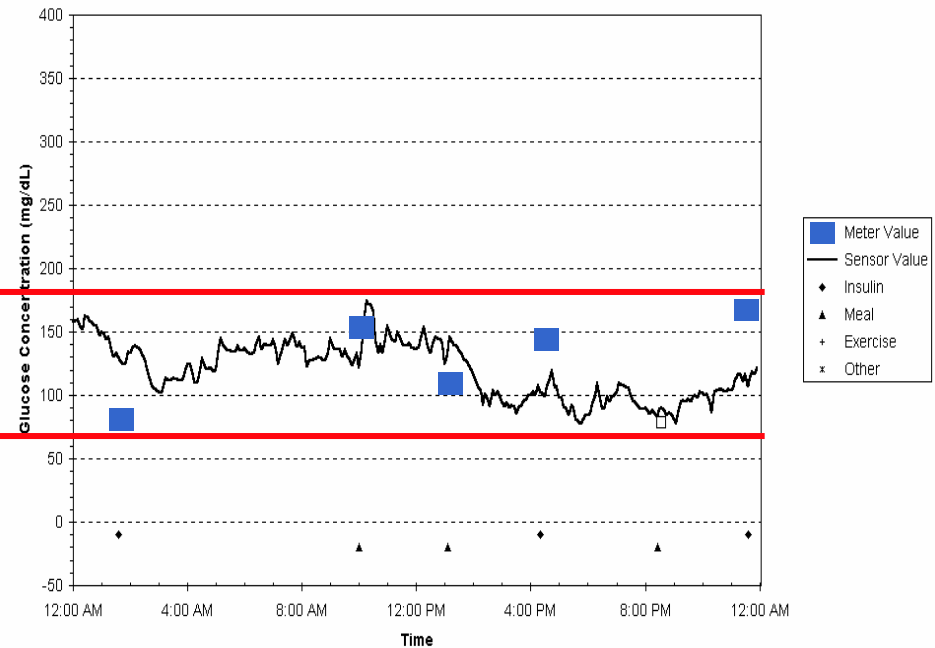
Präprandiale Blutglucose sagt nichts über den postprandialen Verlauf

Glucose Sensor Profile: 04-11-02

* This day does not satisfy the criteria for optimal accuracy as indicated by the shaded entries in the summary table. Please use your clinical judgement in evaluating the graph.

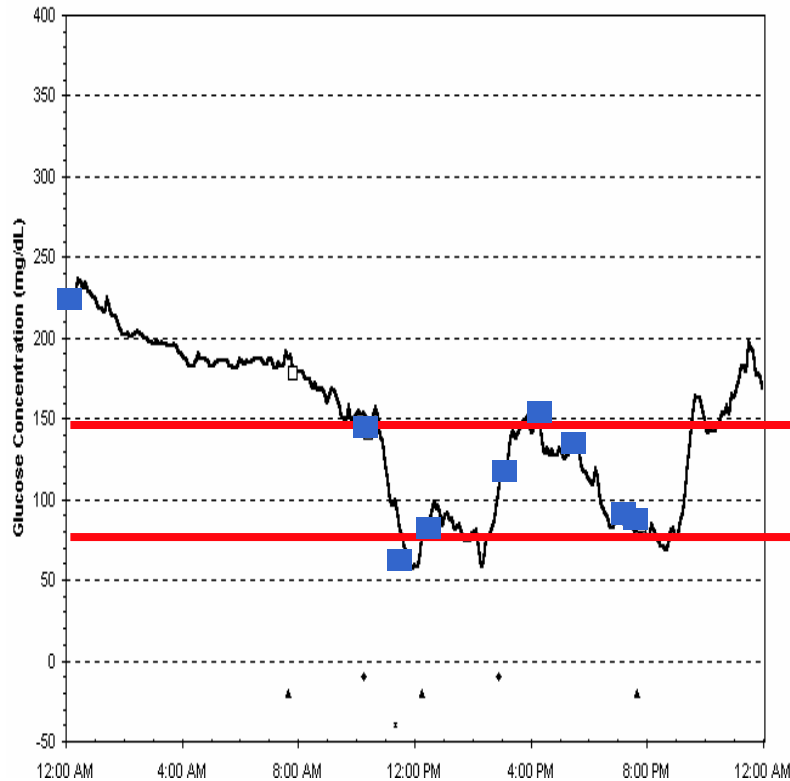


**Diagnose zu kleiner prandialer
Insulinboli durch CGM**

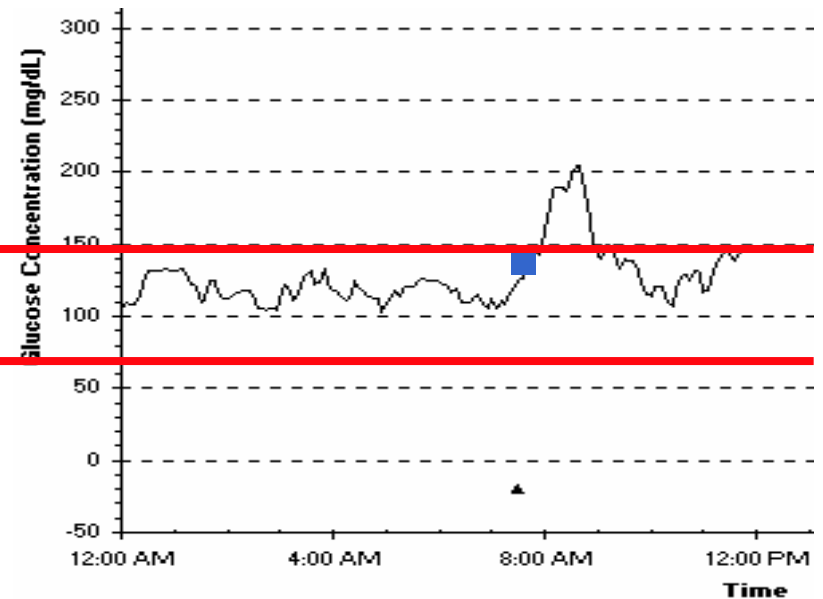


**Kontrolle mit CGM zeigt, wenn
die Insulinboli adäquat sind**

Kapilläre Blutglucose liefert wenige Informationen über die Nacht

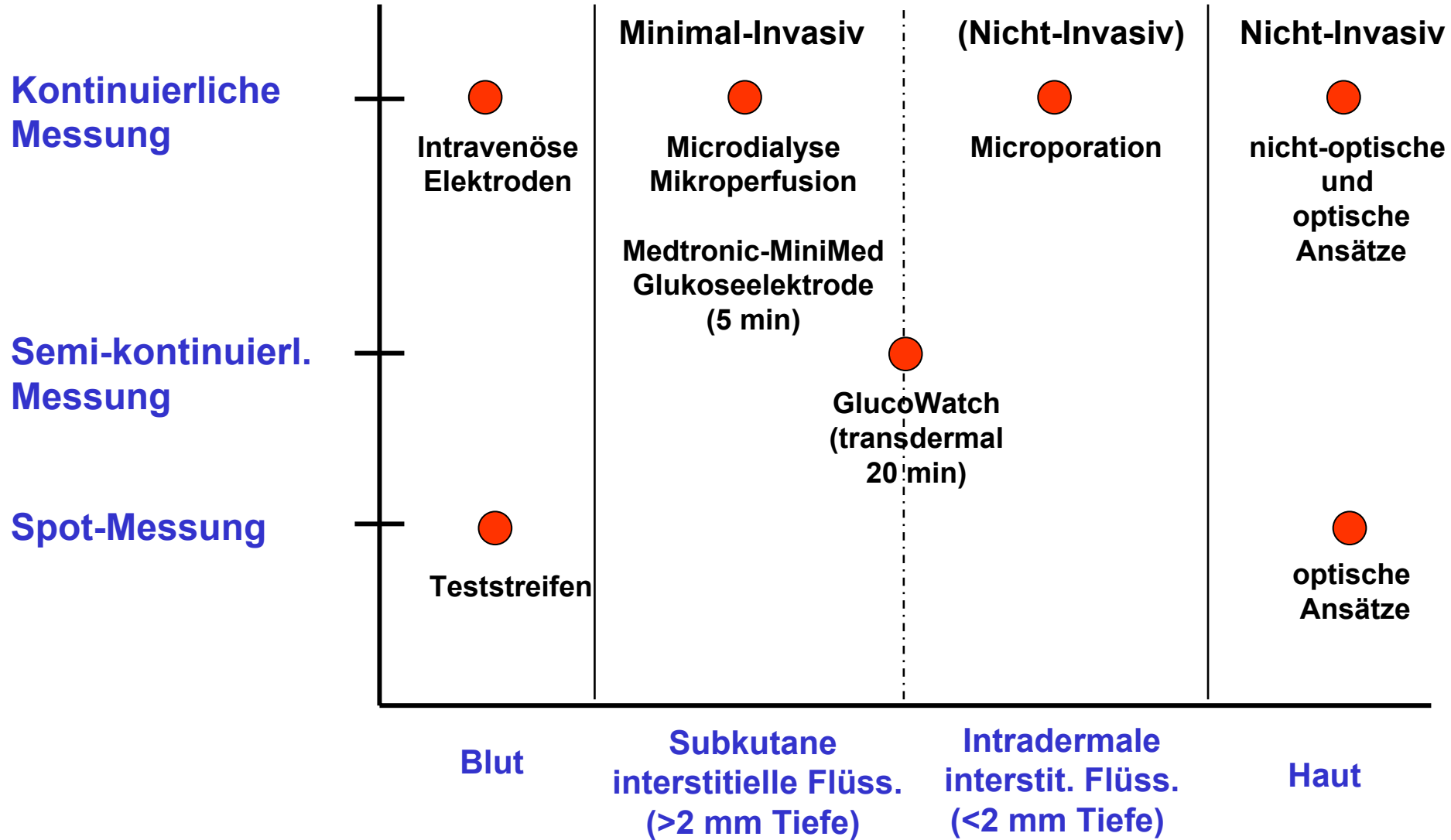


Diagnosis von nächtlichen Hyperglykämien durch CGM



CGM zeigt wann die Abdeckung des basale Insulinbedarfs adäquat ist

Ort der Messung und Messfrequenz



Idealvorstellungen zum (kontinuierlichen) Glucosemonitoring

- Aktueller Glucosewert ist ständig verfügbar
- Trendinformation
- weniger “Stechen”
- verbessertes Diabetesmanagement

Wunschliste für das ideale Glucosemonitoring-System

- **Kontinuierliches Glucosemonitoring über lange Zeit**
- **On-line - Darstellung der Messergebnisse**
- **Anzeige des Trends**
- **Hohe Präzision und Genauigkeit**
- **Stabile Messungen (Keine Drift)**
- **Möglichst selten Kalibrationen**
- **Klein und kein Gewicht / “keine” Kosten**
- **Unbegrenzte Verwendungsdauer**
- **Keine Hautschädigungen/Nebenwirkungen**

Die Zukunft

CSII Produkt Evolution



Sensor-Unterstützte
Pumpentherapie



Kontinuierliche
Glukosemessung



Hybrid

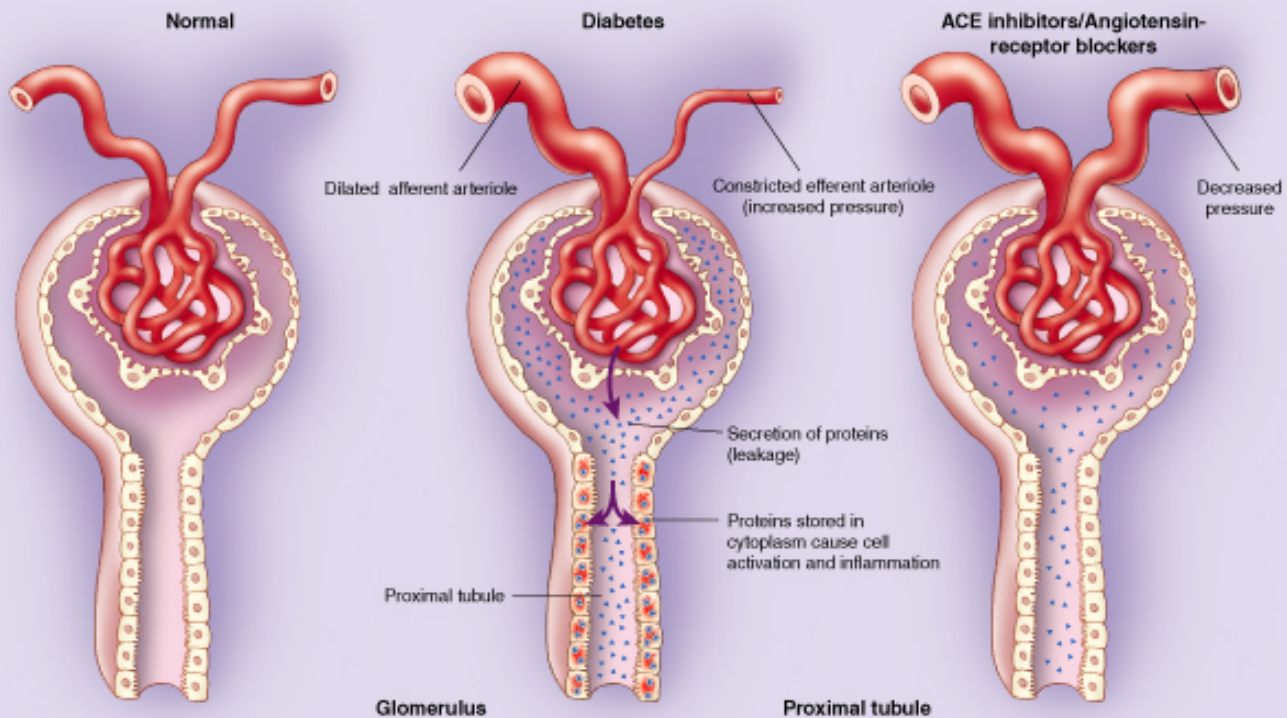


Medtronic Implantierbare
Pumpe

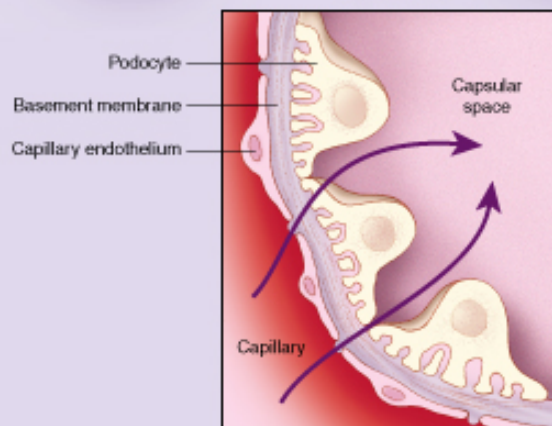


Diabetische Nephropathie

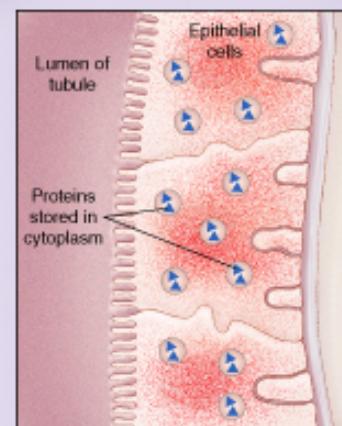
- **Nierenfunktionsstörung und diabetische Spätkomplikation, die charakterisiert ist durch**
- **Auftreten einer Albuminurie**
- **Entwicklung oder Verschlechterung einer arteriellen Hypertonie**
- **Kontinuierlichen Verlust der glomerulären Filtrationsrate**



Glomerulus



Proximal tubule



Diabetische Nephropathie

Klassifikation nach Levey 1998

Stadium/Beschreibung	Albuminaus- scheidung (mg/L)	Kreatinin- Clearance (ml/min)	Bemerkung
1. Nierenschädigung mit normaler Nierenfunktion			S-Kreatinin im Normbereich
a) Mikroalbuminurie	20-200	> 90 ml/min	Blutdruck im Normbereich steigend oder Hypertonie
b) Makroalbuminurie	> 200		
2. Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz			S-Kreatinin grenzwertig oder erhöht, Hypertonie, Dyslipidämie, Hypoglykämie-Neigung
a) Leichtgradig	> 200	60-89	rasche Progression von KHK, AVK, Retinopathie und Neuropathie. Anämie-Entwicklung, Störung des Knochenstoffwechsels
b) Mässiggradig		30-59	
c) Hochgradig		15-29	
d) Terminal	abnehmend	< 15	

Diabetische Nephropathie

Definition des Mikroalbuminurie-Bereiches bei verschiedenen Urinsammelmethoden bzw. Bezugsgrößen

- Befristete Urinsammlung 20 – 200 $\mu\text{g}/\text{min}^*$
- 24-h-Urinsammlung 30 – 300 $\text{mg}/24 \text{ h}^*$
- Einfache Konzentrationsmessung 20 – 200 mg/l

* Diese Bestimmungsmethoden werden auch als Albuminausscheidungsrate (albumin excretion rate = AER) angegeben (Goldstandard).

Falsch positive Ergebnisse Mikro-/Makroalbuminurie

Prävalenz bei gesunden, normotensiven Menschen: 2,2 – 4 %

- * Prävalenz bei Patienten mit arterieller Hypertonie
ohne Diabetes mellitus: 10 - 27 %
- * Körperliche Anstrengung
- * Harnwegsinfektion
- * Akute Erkrankungen
- * Herzinsuffizienz

Diabetische Nephropathie

Risikofaktor Mikroalbuminurie

- Die Mikroalbuminurie ist ein Risikomarker für die Entwicklung von
 - diabetischen Nephropathien
 - diabetischen Retinopathien
 - kardiovaskulären Erkrankungen.

Diabetische Nephropathie

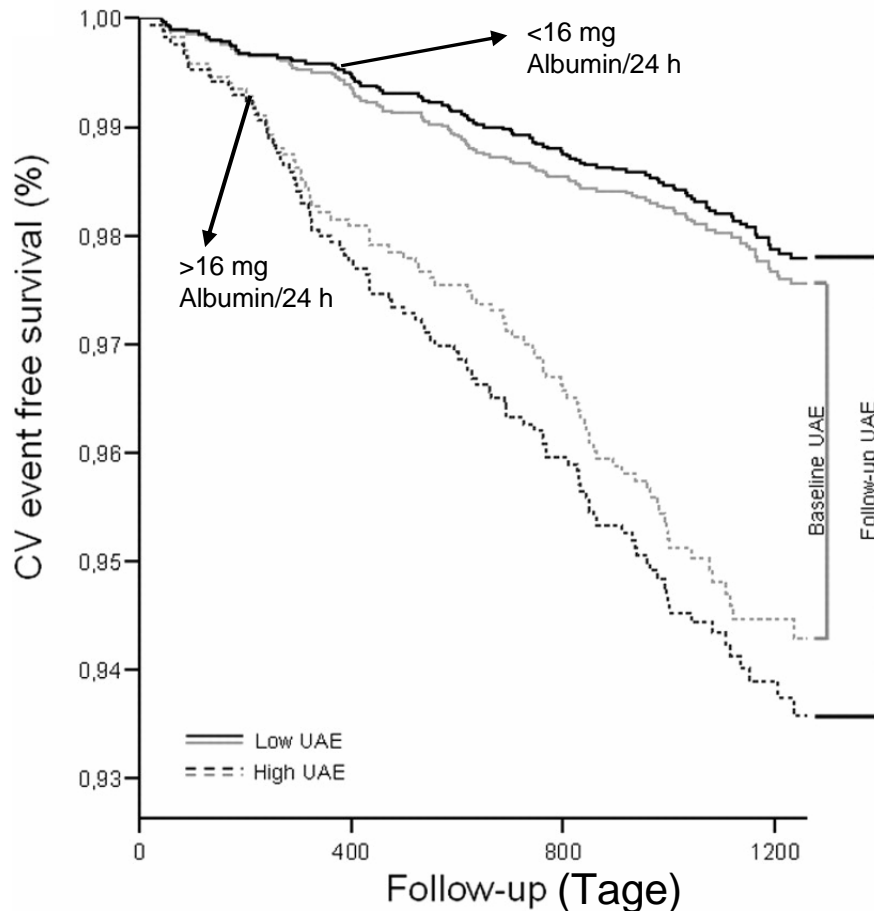
Mikroalbuminurie

Bei Typ 1 Diabetikern im Verlauf der Erkrankung auftretend

Bei Typ 2 Diabetikern häufig bei Diagnosestellung schon vorhanden (bei bis zu 50%)

Diagnose und Prädiktion der diabetischen Nephropathie und Komplikationen

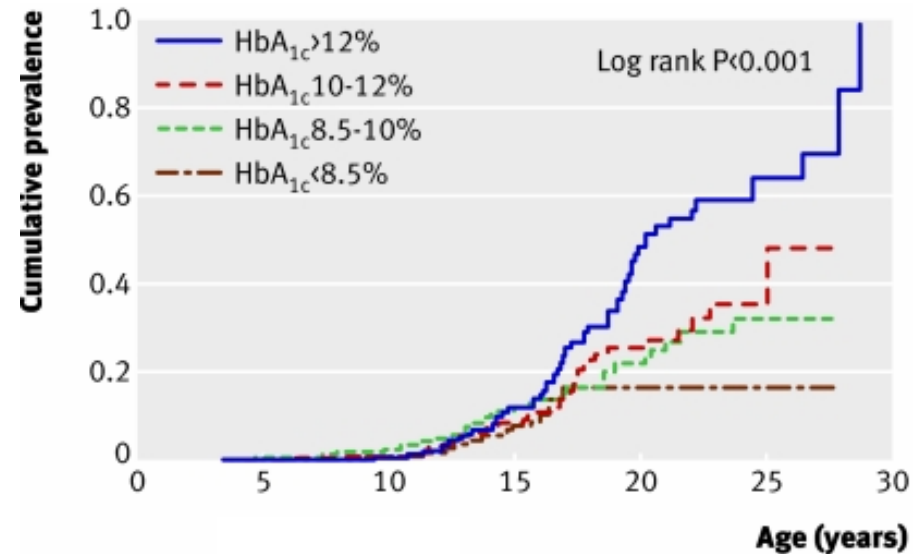
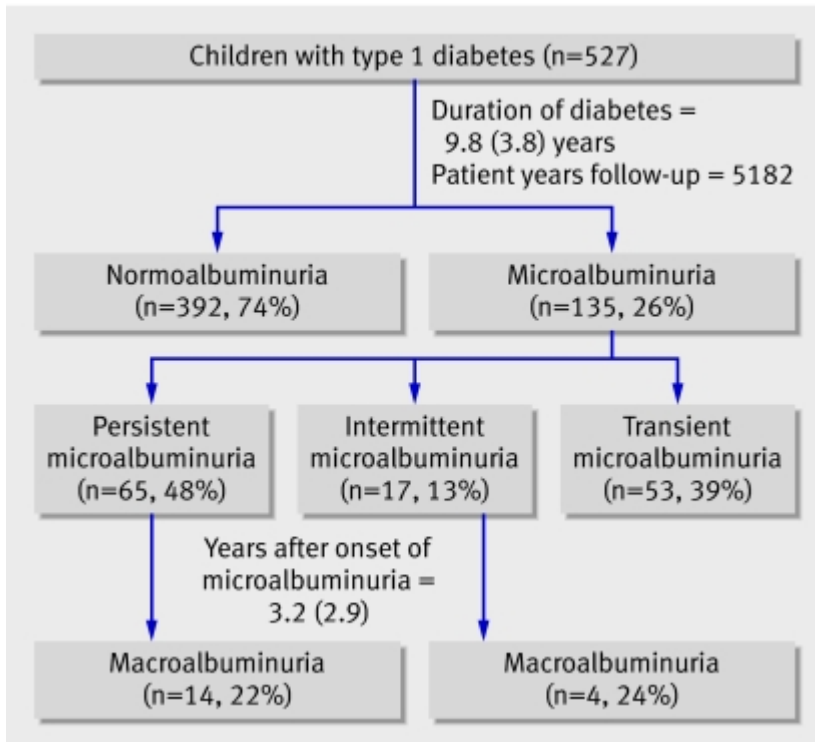
Brantsma et al., J Am Soc Nephrol 19:1785, 2008



- PREVEND Studie aus Groningen
- Fast 7000 Probanden
- Albuminurie (baseline und nach 4 Jahren) war der wichtigste Prädiktor für kardiovaskuläres Überleben
- „Cut-off“ für Albuminurie wesentlich niedriger als bisher
- Vorliegen von Diabetes spielt keine Rolle

Diagnose und Prädiktion der diabetischen Nephropathie und Komplikationen

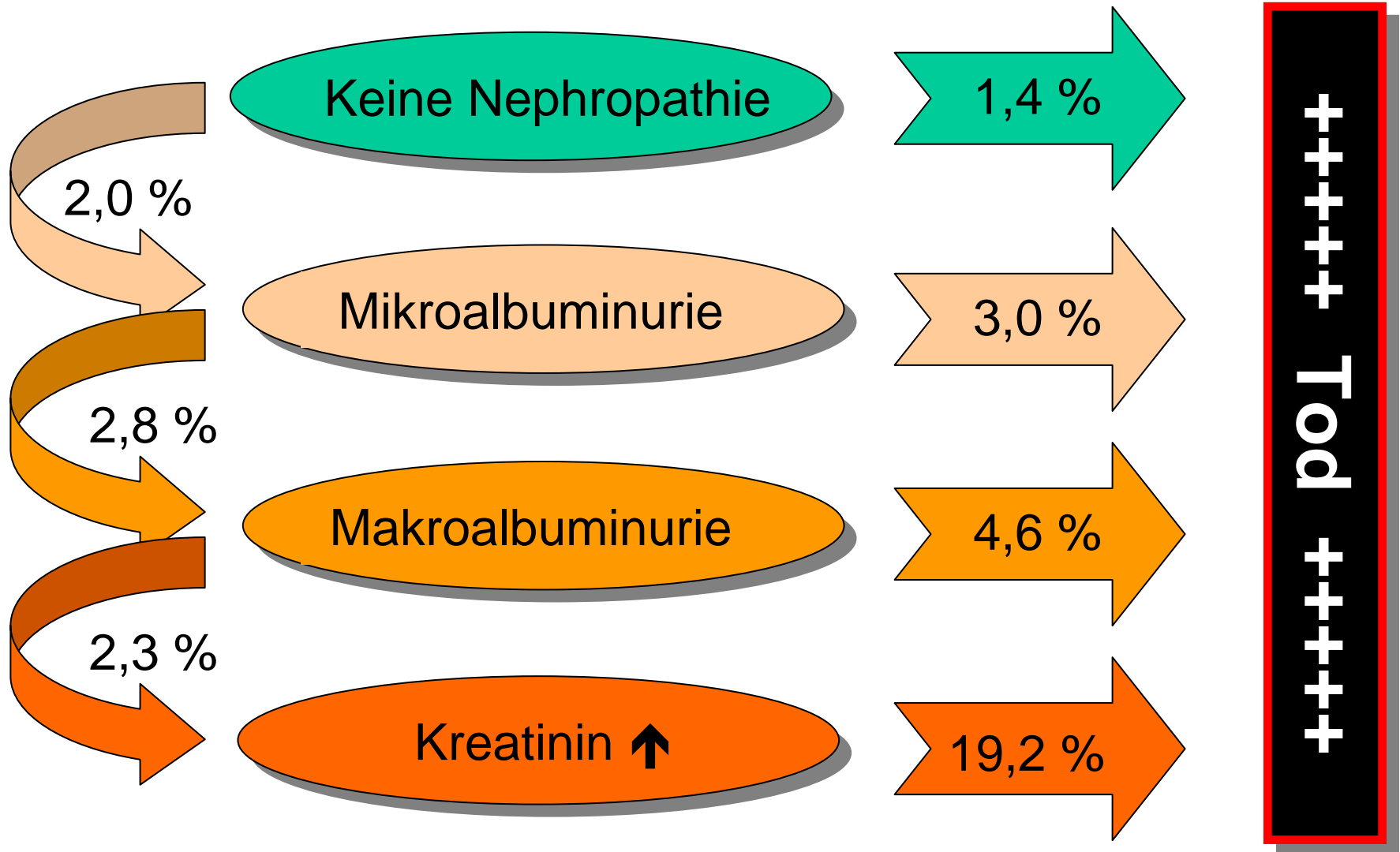
Amin et al., British Med J 336:697, 2008



Die Güte der Stoffwechselkontrolle ist bei Kindern und Jugendlichen eng mit der Entwicklung einer diabetischen Nephropathie korreliert

Diabetische Nephropathie beim Typ 2 Diabetiker

Verlauf und Prognose

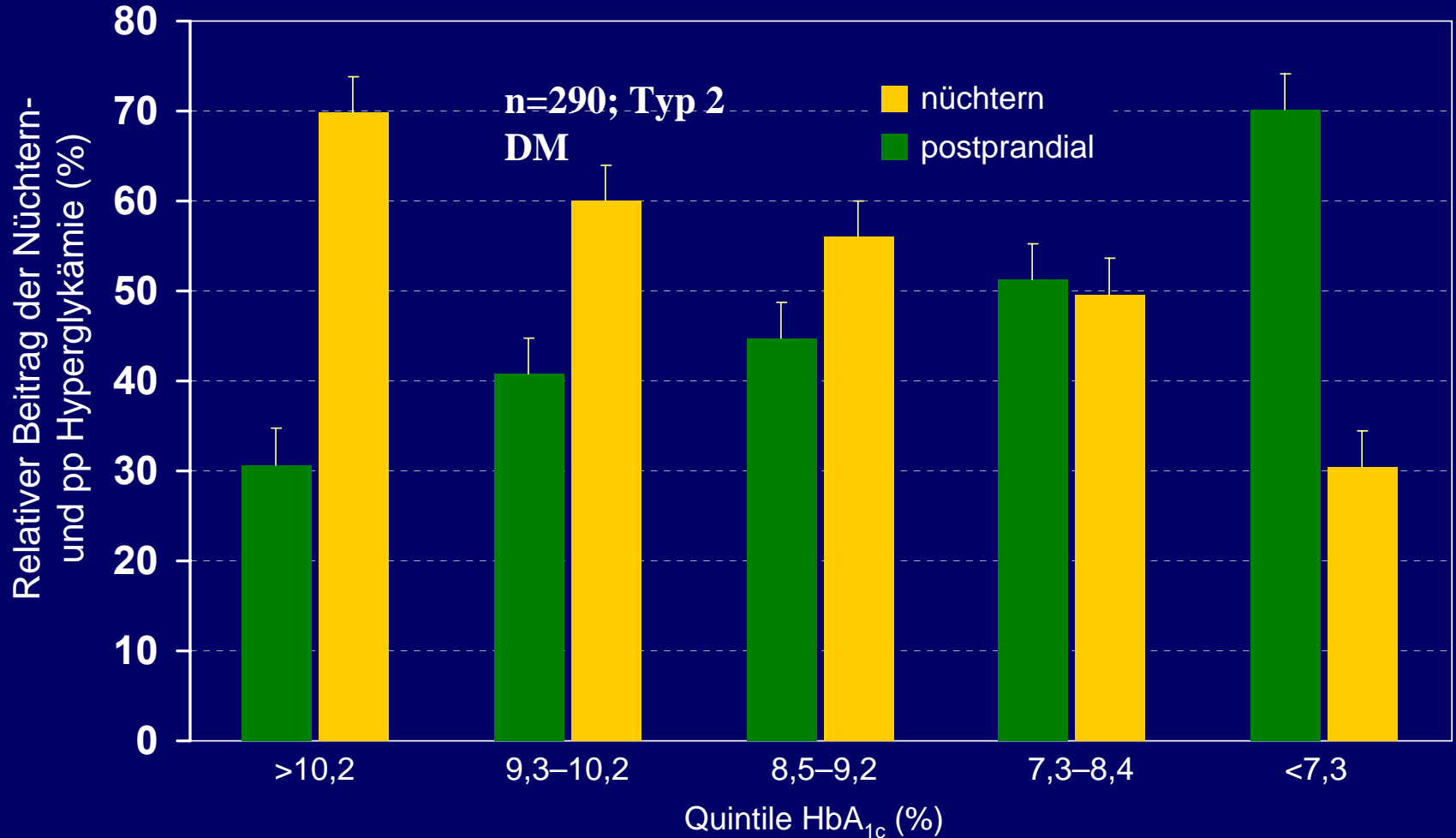


Qualitätskontrolle der medizinischen Versorgung bei Diabetes

- Blutglukose
- HbA1c
- Parameter zur Erkennung diabetischer Folgeerkrankungen: Mikroalbuminurie, Serum-Kreatinin, Augenuntersuchung u.a.

Die Laborergebnisse bestimmen die Art und Intensität der Therapie

Beiträge des Nüchternblutzuckers und der postprandialen Hyperglykämie zum HbA1c



Nach: Monnier L. Diabetes Care 2003; 26: 881–5 und Hirsch IB. Clin Diabetes 2005; 23: 78–86

