

Aus dem Stoffwechsel-Centrum  
der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt  
Hepatologie und Gastroenterologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

---

**DISSERTATION**

**Vergleich der Auswirkungen einer intensivierten  
Insulintherapie mit Normalinsulin versus Insulinanaloga  
auf die post-prandiale Glukosekonzentration, das HbA1c  
und die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis bei Patienten  
mit Diabetes mellitus Typ 2**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Valeria Broytman

aus Odessa

Datum der Promotion: 02.03.2018

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	4
<b>ABSTRACT (Deutsch)</b> .....	5
<b>ABSTRACT (Englisch)</b> .....	6
<b>1. EINLEITUNG</b> .....	7
1.1 Epidemiologie.....	7
1.2 Kardiovaskuläre Folgeerkrankungen .....	7
1.3 Karotis-Intima-Media-Dicke als Surrogat-Parameter .....	8
1.4 Post-prandiale Plasmaglukose als kardiovaskulärer Risikofaktor .....	8
1.4.1 Risikofaktoren allgemein.....	8
1.4.2 Die Bedeutung der post-prandialen Hyperglykämie .....	9
1.5 Optimierte Behandlung der post-prandialen Plasmaglukose.....	10
1.5.1 Intensivierte konventionelle Insulintherapie.....	10
1.5.2 Therapie mit kurzwirksamen Insulin-Analoga versus Normal-Insulinen.....	11
1.6 Zielsetzung der Arbeit .....	13
<b>2. METHODIK</b> .....	14
2.1 Studiendesign .....	14
2.2 Studienpopulation .....	14
2.2.1 Einschlusskriterien.....	14
2.2.2 Ausschlusskriterien.....	14
2.2.3 Randomisierung.....	14
2.2.4 Studienabbrüche.....	16
2.3 Studienablauf.....	18
2.4 Zielgrößen.....	19
2.4.1 Primärer Endpunkt.....	19
2.4.2 Sekundäre Endpunkte .....	19
2.4.3 Therapieziele .....	19
2.5 Diagnostik .....	20
2.5.1 Blutzuckerprofil .....	20
2.5.2 Laboruntersuchungen.....	20
2.5.3 Blutdruckmessung .....	21
2.5.4 Doppler-Sonographie der Karotiden.....	21
2.5.5 Stressechokardiographie .....	22
2.6 Studienmedikation.....	23
2.7 Ethik.....	23

2.8	Statistik .....	24
<b>3.</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>26</b>
3.1	Stoffwechseleinstellung zu Studienbeginn .....	26
3.1.1	Stammdaten .....	26
3.1.2	Parameter des Diabetes mellitus .....	29
3.1.3	Parameter des Metabolischen Syndroms.....	29
3.1.4	Vorerkrankungen .....	29
3.1.5	Medikamente .....	32
3.2	Ergebnis der Diabetesbehandlung zu Studienende.....	32
3.2.1	Parameter des Diabetes mellitus .....	32
3.2.2	Parameter des Metabolischen Syndroms.....	37
3.3	Primärer Endpunkt: Karotis-Intima-Media-Dicke (CIMT).....	37
3.3.1	Ergebnis der CIMT-Messung .....	37
3.3.2	Einfluss der Risikofaktoren auf die CIMT .....	40
3.3.2.1	Stratifizierung nach CIMT-Differenzen.....	40
3.3.2.2	Multiple lineare Regressionsanalyse.....	43
3.4	Sekundäre Endpunkte: Neumanifestationen kardiovaskulärer Spätfolgen.....	45
3.4.1	Stratifizierung nach Kollektiven mit und ohne kardiovaskulärer Vorerkrankung .....	48
3.4.2	Stratifizierung nach Kollektiven mit unterschiedlicher CIMT-Differenz .....	50
3.4.3	Belastungsinduzierte Myokardischämie .....	51
3.5	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	54
<b>4.</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>56</b>
4.1	Auswirkungen der verschiedenen Insulintherapien auf das kardiovaskuläre Endergebnis.....	56
4.1.a	Auswirkungen auf die CIMT-Progression .....	61
4.1.b	Auswirkungen auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse .....	63
4.2	Auswirkungen der verschiedenen Insulintherapien auf die post-prandiale Blutzuckereinstellung .....	65
4.3	Die Bedeutung der post-prandialen Plasmaglukose .....	67
4.4	Die Bedeutung anderer metabolischer Einflussfaktoren .....	69
4.5	Aussicht .....	70
	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>71</b>
	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>82</b>
	<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</b> .....	<b>83</b>
	<b>LEBENS LAUF</b> .....	<b>84</b>

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

ACC	Arteria carotis communis
ASS	Acetylsalicylsäure
BIM	belastungsinduzierte Myokardischämie
BMI	Body-Mass-Index
BZ	Blutzucker
CIMT	Karotis-Intima-Media-Dicke
CT	konventionelle Insulintherapie
DM/DM2	Diabetes mellitus/Typ 2
IA	Insulinanalogon/a
ICT	intensivierte konventionelle Insulintherapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KHK	koronare Herzkrankheit
MI	Myokardinfarkt
NI	Normalinsulin/e
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PKI	perkutane koronare Interventionen
PP	per Protokoll
ppBZ	post-prandialer Blutzucker
TIA	transitorische ischämische Attacke

**ABSTRACT**

**Einleitung** Makrovaskuläre Folgeerkrankungen sind die Hauptursache für die hohe Morbidität und Mortalität bei Typ-2-Diabetikern. Sie werden möglicherweise durch eine optimale glykämische Einstellung, insbesondere der post-prandialen Plasmaglukose, günstig beeinflusst. Untersuchungen weisen darauf hin, dass post-prandiale Blutzucker-Spitzen durch kurzwirksame Insulinanaloga (IA) im Rahmen einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) effektiver gesenkt werden als mithilfe kurzwirksamer Normalinsuline (NI). Es wird daher davon ausgegangen, dass eine verbesserte post-prandiale Blutzuckereinstellung durch kurzwirksame IA zu weniger makrovaskulären Folgeerkrankungen führt als die Therapie mit kurzwirksamen NI.

**Methodik** Im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten, offenen und monozentrischen Studie wurden 276 erwachsene Typ-2-Diabetiker für 24 Monate entweder mit kurzwirksamen IA (n=94) oder NI (n=89) behandelt. Als Basalinsulin erhielten alle Probanden ein langwirksames IA. Als primären Endpunkt wurde die Karotis-Intima-Media-Dicke (CIMT) als Surrogat-Parameter für makrovaskuläre Folgeerkrankungen zu Beginn und zum Ende der Studie mittels Dopplersonographie gemessen. Als sekundäre Endpunkte erfolgte die Auswertung von makrovaskulären Ereignissen. Glykämische und metabolische Marker wurden ebenso erfasst wie die belastungsinduzierte Myokardischämie durch Stressechokardiographie.

**Ergebnisse** Die CIMT (0,8 mm zu Beginn in beiden Gruppen) nahm nach 24 Monaten geringfügig zu (NI-Gruppe: links 0,9 mm/rechts 0,8 mm; IA-Gruppe: links 0,8 mm/rechts 0,8 mm) ohne Unterschiede zwischen den Therapiegruppen ( $p > 0,49$ ). Weder die kumulative Inzidenz der makrovaskulären Ereignisse (NI-Gruppe: 21,3%; IA-Gruppe: 26,6%;  $p = 0,408$ ) noch die Eintrittslatenz (mediane Eintrittszeit bis zum ersten Ereignis: NI-Gruppe: 70 Tage; IA-Gruppe: 60 Tage;  $p = 0,836$ ) unterschieden sich in den Insulin-Gruppen signifikant. Beide Insulintherapien führten zu signifikanten Verbesserungen der Blutzuckerwerte (Nüchtern-Glukose:  $p < 0,001$ ; post-prandialer Tagesmittelwert:  $p < 0,001$ ; HbA1c:  $p < 0,001$ ). Jedoch unterschieden sie sich nicht im Ausmaß der Blutzuckersenkung ( $p > 0,327$ ). Die CIMT-Differenz korrelierte ausschließlich mit der Entwicklung des HbA1c ( $p = 0,036$ ).

**Schlussfolgerung** Kurzwirksame IA zeigten im Rahmen dieser Untersuchung keine Vorteile gegenüber kurzwirksamen NI bezüglich der post-prandialen Blutzucker-Einstellung wie auch dem kardiovaskulären Endergebnis, gemessen an der CIMT und dem Auftreten makrovaskulärer Ereignisse. Die postulierte Bedeutung der post-prandialen Plasmaglukose für das kardiovaskuläre Risiko wurde nicht bestätigt. Stattdessen korrelierte die HbA1c-Differenz mit der CIMT-Zunahme.

**ABSTRACT**

**Introduction** Macrovascular complications are the main cause of the high morbidity and mortality rate in type 2 diabetes. It is possible that they are positively influenced by an optimal glycaemic setting, in particular by the postprandial plasma glucose concentration. Studies demonstrated that postprandial peaks in blood sugar can be more effectively lowered by rapid-acting insulin analogues (IA) as part of an intensified conventional insulin therapy (ICT) than by rapid-acting normal insulin (NI). Therefore it is assumed that an improved postprandial blood sugar setting due to rapid-acting IA leads to less macrovascular complications than treatment with rapid-acting NI.

**Method** As part of a randomised, controlled, open and monocentric study, 276 adults with type 2 diabetes were treated either with rapid-acting IA (n=94) or NI (n=89) for 24 months. All subjects received a long-acting IA as basal insulin. As primary objective, the carotid intima media thickness (CIMT) was measured as a surrogate parameter for macrovascular secondary diseases at the beginning and the end of the study using Doppler sonography. The secondary objective involved the evaluation of macrovascular events. Glycaemic and metabolic markers were also recorded as well as myocardial ischaemia through stress echocardiography.

**Results** The CIMT (0.8 mm in both groups at the beginning) increased slightly after 24 months (NI group: left 0.9 mm/right 0.8 mm; IA group: left 0.8 mm/right 0.8 mm) without differences between the treatment groups ( $p>0.49$ ). Neither the cumulative incidence of the macrovascular events (NI group: 21.3%; IA group: 26.6%;  $p=0.408$ ) nor the time-to-event (median time until the first event: NI group: 70 days; IA group: 60 days;  $p=0.836$ ) differ significantly between the insulin groups. Both insulin treatments led to significant improvements in the blood sugar concentrations (fasting glucose:  $p<0.001$ ; postprandial daily average concentration:  $p<0.001$ ; HbA1c:  $p<0.001$ ). However, they did not differ in the level of blood sugar reduction ( $p>0.327$ ). The CIMT difference correlated exclusively to the development of the HbA1c ( $p=0.036$ ).

**Conclusion** Rapid-acting IA displayed no advantages in this clinical trial compared to rapid-acting NI with regard to the postprandial blood sugar setting and the cardiovascular outcome, measured via CIMT and the onset of macrovascular events. The postulated importance of the postprandial plasma glucose for the cardiovascular risk was not confirmed. Instead, the HbA1c difference correlated with the CIMT increase.

## 1. EINLEITUNG

### 1.1 Epidemiologie

Die optimale Behandlung des Diabetes mellitus (DM) ist aufgrund seiner weiten Verbreitung und der Häufigkeit seiner Folgeerkrankungen ein wichtiges Ziel der medizinischen Forschung. Allein in Deutschland leben derzeit etwa 4,6 Millionen Menschen (5% der Gesamtbevölkerung) mit einem diagnostisch gesicherten DM (1). In 80-95% handelt es sich dabei um einen Typ-2-Diabetes (DM2) (2). Die Inzidenz und Prävalenz des DM2 nehmen in Deutschland, wie auch weltweit, seit Jahrzehnten zu (3, 4). In den Jahren 2010 bis 2030 wird nahezu eine Verdopplung der Anzahl Erkrankter auf bis zu 439 Millionen weltweit geschätzt (5). Für diese bedeutet die Diagnose einen statistischen Verlust an Lebenszeit von vier bis acht Jahren im Vergleich zu Menschen ohne DM (6).

Beeinflusst werden Lebensdauer sowie Lebensqualität der Diabetiker maßgeblich durch die Entwicklung von Komplikationen und Folgeerkrankungen (7), wobei die kardiovaskulären Folgeerkrankungen den größten Anteil an der Übersterblichkeit tragen (4).

### 1.2 Kardiovaskuläre Folgeerkrankungen

DM2 ist als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor bereits seit mehr als 30 Jahren identifiziert (8). Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ist die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten mit DM2 eine Herz-Kreislauf-Erkrankung entwickeln und daran versterben, um das Zwei- bis Vierfache erhöht (9). Als Ursache wird die frühere Manifestation, der schnellere Progress und die schwerwiegenden Komplikationen atherosklerotischer Gefäßwandveränderungen bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern gesehen (10). Auch die gesundheitsökonomischen Konsequenzen sind erheblich. Kardiovaskuläre Folgeerkrankungen sind für 85% aller Kosten für diabetische Komplikationen verantwortlich (11).

Unterschieden werden neben den Diabetes-spezifischen mikroangiopathischen Folgeerkrankungen (Nephropathie, Neuropathie, Retinopathie) die Diabetes-assoziierten makroangiopathischen Folgeerkrankungen. Zu letzteren zählen die koronare Herzkrankheit (KHK) mit der Folge des Myokardinfarkts (MI), der Verschluss hirnversorgender Arterien (Apoplex, transitorische ischämische Attacke, prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit, Verschluss der Arteria carotis) sowie die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). Die vorliegende Studie befasst sich mit den makroangiopathischen koronar- und zerebrovaskulären Komplikationen, da diese die Haupttodesursache bei Diabetikern darstellen (12). Mit der Diagnose einer manifesten KHK verschlechtert sich die Prognose bei Patienten mit DM2 drastisch (13). So ist das Risiko, einen

MI zu erleiden, zwei- bis fünffach erhöht (14), während die Fünf-Jahres-Mortalität nach stattgehabtem MI mit ca. 50% etwa doppelt so hoch ist wie bei Nicht-Diabetikern (15). Für einen tödlich verlaufenden Schlaganfall ist der DM2 der stärkste Risikofaktor (16). Dabei korreliert das Ausmaß der gestörten Glukosetoleranz direkt mit der Höhe des Schlaganfallrisikos (17).

Es ist daher von maßgeblicher Bedeutung, die Diabetes-spezifischen Einflussgrößen für die Entwicklung dieser Komplikationen zu verstehen, um ihre Reduktion als zentrales Ziel in der Diabetes-Versorgung zu erreichen.

### **1.3 Karotis-Intima-Media-Dicke als Surrogat-Parameter**

Um kardiovaskuläre Komplikationen klinisch zu untersuchen, werden idealerweise Erkrankungsereignisse im Rahmen von Endpunktstudien erfasst. Diese sind allerdings nur mit sehr großen Studienpopulationen und langen Beobachtungszeiträumen möglich. Einen Ausweg stellt die Bestimmung der Karotis-Intima-Media-Dicke (CIMT) als Surrogat-Parameter dar. Damit ist eine beachtliche Senkung des Stichprobenumfangs und des Follow-Up-Intervalls möglich (18). Es handelt sich zudem um eine nicht-invasive und Patienten-unabhängige Methode.

Erstmals wurde die Vermessung der CIMT mittels B-Bild-Ultraschall 1986 beschrieben (19). Seitdem gezeigt wurde, dass sie mit dem Vorhandensein einer koronaren Arteriosklerose korreliert (20), wird die CIMT standardmäßig als Surrogat-Marker für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität genutzt.

Zahlreiche Studienergebnisse lassen darauf schließen, dass eine Zunahme der CIMT die Zunahme des kardiovaskulären Risikos widerspiegelt. In der „Kuopio Ischemic Heart Disease“-Studie wurde über einen Beobachtungszeitraum von 2,5 Jahren bei 1288 Männern beobachtet, dass eine CIMT über 1 mm mit einem 2,2-fach erhöhten Risiko eines MI einhergeht (21). Nach vier Jahren vervierfachte sich das Risiko (22). Ebenso konnte die „Atherosclerosis Risk in Communities“-Studie (ARIC) bei 15792 Personen über vier bis sieben Jahre darstellen, dass pro 0,19 mm CIMT-Differenz das Risiko, an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung zu erkranken, bei Männern um den Faktor 1,13 steigt (23). In einer Meta-Analyse wurde an 37197 Probanden gezeigt, dass die Zunahme der CIMT um 0,1 mm das Risiko eines MI um 10-15% und eines zerebralen Insultes um 13-18% erhöht (24).

### **1.4 Post-prandiale Plasmaglukose als kardiovaskulärer Risikofaktor**

#### **1.4.1 Risikofaktoren allgemein**

Ursächlich für das erhöhte Risiko bei DM2, atherosklerotisch bedingte Folgeerkrankungen zu entwickeln, gelten Hyperglykämie (25), Hyperinsulinämie (26), eine veränderte Hämostase (25), die mit DM2 sehr häufig einhergehende arterielle Hypertonie sowie die diabetische Dyslipidämie

(27). Die „Framingham Heart“-Studie identifizierte die Risikofaktoren Alter, Geschlecht, systolischer Blutdruck, Gesamt-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Rauchverhalten (28). Diese gelten als Risikofaktoren erster Ordnung. Adipositas, Hyperurikämie, Stress, Bewegungsmangel und hormonelle Faktoren gehören zu den Risikofaktoren zweiter Ordnung. Die familiäre Konstitution kann prädisponierend wirken (29).

Werden in Leitlinien verankerte Zielwerte unterschritten, kann die altersbezogene Sterberate um 44% reduziert werden (30). Eine wesentliche Rolle spielt dabei die medikamentöse Sekundärprävention. Mit ihrer Hilfe konnte bei Patienten mit DM2 über einen Beobachtungszeitraum von über 13 Jahren das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse um bis zu 50% gesenkt werden (31).

In der vorliegenden Studie steht die post-prandiale Hyperglykämie im Fokus der Betrachtung. Andere wichtige Einflussfaktoren wurden ebenfalls therapiert und in die Auswertung eingebunden.

#### **1.4.2 Die Bedeutung der post-prandialen Hyperglykämie**

Jahrelang war die Einstellung der Nüchtern-Blutzucker(BZ)-Konzentration das hauptsächliche Therapieziel für den DM2. Nach neueren Erkenntnissen wird auch die Einstellung des post-prandialen BZ (ppBZ) zur Vorbeugung makrovaskulärer Komplikationen als zumindest genauso wichtig diskutiert (32, 33). Die post-prandiale Hyperglykämie kommt sehr häufig bei Diabetikern vor, auch wenn die allgemeine glykämische Einstellung, gemessen am HbA1c, adäquat erscheint (34). BZ-Spitzen, vor allem post-prandiale, haben einen direkten schädlichen Effekt auf kardiovaskuläre Folgeerkrankungen (35). Außerdem gibt es Zusammenhänge mit oxidativem Stress (36) und endothelialer Dysfunktion (37) – Risikofaktoren, die mit kardiovaskulären Erkrankungen vergesellschaftet sind.

Auch wird vermutet, dass die Reduktion des ppBZ vielleicht sogar wichtiger ist als Therapieziele des HbA1c oder Nüchtern-BZ (38). Bei der DECODE-Studie, bei welcher 13 prospektive europäische Studien ausgewertet wurden, war der ppBZ auch unter Beachtung anderer Risikofaktoren stärker prädiktiv für die Allgemeinsterblichkeit sowie die kardiovaskulär bedingte Sterblichkeit als der Nüchtern-BZ. Die Beziehung erwies sich als linear. Bei Menschen mit gestörter Glukosetoleranz und hoher post-prandialer Glukosekonzentration konnte durch gezielte therapeutische Beeinflussung der post-prandialen Hyperglykämie das Sterberisiko um 29% gesenkt werden (39).

Auch gibt es Studien, die den Effekt der ppBZ-Einstellung auf das kardiovaskuläre Risiko – wie auch die vorliegende Arbeit – anhand der Progression der CIMT mittels Doppler-Sonographie untersuchten: Bei der Behandlung mit Acarbose werden aufgrund der Pharmakokinetik

(Hemmung der Alpha-Glukosidase und dadurch verzögerte enterale Resorption der Kohlenhydrate) in erster Linie die ppBZ-Werte gesenkt. Die CIMT-Zunahme wurde in der mit Acarbose behandelten Therapiegruppe um 50% im Vergleich zur Vergleichsgruppe reduziert (40). In einer anderen Studie wurde gezeigt, dass auch unabhängig von der Senkung des HbA1c die Einstellung der post-prandialen Hyperglykämie die CIMT-Progression signifikant reduziert (41).

Studien wie die HEART2D- (42), die ADVANCE- (43), die VADT- (44) und die NAVIGATOR-Studie (45, 46) haben diese Zusammenhänge nicht verifizieren können. Nach 2,7 Jahren wurde die HEART2D-Studie wegen Erfolglosigkeit abgebrochen. Beide Therapiegruppen – mit Basalinsulin und mit prandialer Insulintherapie – erreichten vergleichbare Senkungen des HbA1c und des kardiovaskulären Risikos unabhängig von den erreichten ppBZ-Werten (42). Dagegen hat eine Post-Hoc-Analyse allerdings gezeigt, dass ältere DM2-Patienten mit akutem MI in der Vergangenheit ein geringeres Risiko für ein weiteres kardiovaskuläres Ereignis haben bei einer Therapie, die auf den ppBZ abzielt, im Gegensatz zu einer Therapie, die auf den Nüchtern-BZ abzielt (47).

Aufgrund dieser Daten wird in der vorliegenden Arbeit die optimale Einstellung des ppBZ als entscheidendes Therapieziel zur Senkung des kardiovaskulären Risikos in den Fokus genommen. Um ppBZ-Spitzen zu senken, muss eine bestmögliche Mahlzeiten-bezogene Therapie angestrebt werden.

## **1.5 Optimierte Behandlung der post-prandialen Plasmaglukose**

### **1.5.1 Intensivierte konventionelle Insulintherapie**

Beim insulinabhängigen DM2 wird die Senkung des ppBZ am effektivsten durch die intensivierete konventionelle Insulintherapie (ICT) erreicht, da bei dieser eine getrennte Gabe von Mahlzeiten-abhängigem Bolus- und Mahlzeiten-unabhängigem Basalinsulin erfolgt. So wird sowohl die basale als auch die prandiale physiologische Insulinsekretion imitiert. Auf diese Weise kann gegenüber der konventionellen Insulintherapie (CT), bei welcher nur Basalinsulin oder zweimal täglich ein Mischinsulin gegeben wird, eine stärkere HbA1c-Senkung erreicht werden (48).

Im Rahmen der ICT werden heutzutage Insulinpräparate unterschiedlicher Gruppen verwendet, deren Vergleich in Hinblick auf kardiovaskuläre Folgeerkrankungen Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist.

### 1.5.2 Therapie mit kurzwirksamen Insulin-Analoga versus Normal-Insulinen

In der Standardbehandlung des DM2 werden Insulinpräparate aus den Gruppen der Human-Insuline und der Insulin-Analoga (IA) angewandt. Zur Gruppe der IA zählen die kurzwirksamen IA Insulin Lispro, Insulin Aspart und Insulin Glulisin sowie die langwirksamen IA Insulin Glargin und Insulin Determir. Weiterhin stehen Misch-Insuline zur Verfügung. Zur Gruppe der Human-Insuline gehören die sogenannten Normal-Insuline (NI) und die Verzögerungs-Insuline (NPH-Insulin). Es gibt zahlreiche gleichwertige Präparate von NI (49).

Aufgrund von Studien, die Hinweise für einen günstigeren Effekt langwirksamer IA im Vergleich zu NPH-Insulin auf das Auftreten von makrovaskulären Ereignissen lieferten, wurde in der vorliegenden Untersuchung als Basalinsulin bei allen Patienten ein IA verabreicht, meist Insulin Glargin (50, 51). Der Einsatz der gleichen langwirksamen Insulinart soll eine differenzierte Betrachtung des Effekts der kurzwirksamen Insuline ermöglichen.

Noch wird diskutiert, ob die Behandlung mit kurzwirksamen IA sich im Vergleich zu kurzwirksamen NI günstiger auf das kardiovaskuläre Endergebnis auswirkt. Das „Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen“ (IQWiG) hat am 15.12.2005 nach Beauftragung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss eine Nutzungsbewertung der kurzwirksamen IA abgegeben. In dieser wurde den IA anhand der zu dem Zeitpunkt vorliegenden Studienlage kein ausreichend belegter zusätzlicher Nutzen gegenüber kurzwirksamen NI zugestanden. Kritisiert wurde die unzureichende methodische Qualität eines Großteils der Studien (52). Viele Diabetesverbände, Arztpraxen und Apotheken reagierten öffentlich mit Gegendruck, da sie in ihrer praktischen Tätigkeit einen Mehrwert wahrnahmen (53). Seitdem wird vielfach die Frage nach einer dauerhaften Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen diskutiert. Weitere Untersuchungen zur Einschätzung dieser Frage sind daher von großer praktischer und gesundheitspolitischer Bedeutung.

Kurzwirksame IA wurden entwickelt, um eine physiologische Insulinsekretion besser nachzuahmen. Sie erreichen einen schnelleren Wirkeintritt, einen früheren Aktivitätsgipfel und eine kürzere Wirkdauer als NI (54, 55). Dies soll zu einer effektiveren und schnelleren Senkung des ppBZ führen (56). Viele Studien belegen die bessere ppBZ-Regulation und auch eine stärkere HbA1c-Absenkung durch kurzwirksame IA (57, 58).

Insulin Glulisin, das bei den meisten Patienten der vorliegenden Studie zur Anwendung kam, ist das erste kurzwirksame IA, das keiner Zinkstabilisierung bedarf, was zu einer schnelleren und stärkeren subkutanen Absorptionsrate führt als die üblichen Insuline (59). Klinische Studien an Typ-2-Diabetikern zeigten eine höhere Wirksamkeit des Insulins Glulisin bezüglich der ppBZ-Senkung und der Senkung des HbA1c als kurzwirksame NI (57, 60).

## EINLEITUNG

Ob die Therapie mit kurzwirksamen IA die Langzeitprognose kardiovaskulärer Folgeerkrankungen günstig beeinflusst, ist noch nicht geklärt. Es gibt nur wenige Studien, die sich systematisch mit dieser Frage beschäftigt haben.

Siegmund et al. deuteten auf kardio-protective Effekte der kurzwirksamen IA in einer prospektiven Studie mit 104 Typ-2-Diabetikern hin. Diese wurden entweder mit dem kurzwirksamen analogen Insulin Aspart zusammen mit dem analogen Basalinsulin Insulin Detemir oder mit kurzwirksamem NI und NPH-Insulin behandelt. Nach zwei Jahren wiesen Patienten unter der Therapie mit IA nicht nur signifikant bessere ppBZ-Verläufe auf ( $p < 0,001$ ), sondern auch eine klinisch relevante Verbesserung der myokardialen Funktion, gemessen mittels Doppler-Sonographie (61).

Die einzige kontrollierte randomisierte Studie, die den Einfluss von kurzwirksamen IA gegenüber NI auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse untersuchte, ist die japanische Arbeit von Nishimura et al. In einer Kohorte mit 374 Patienten konnte gezeigt werden, dass die Rate kardiovaskulärer Ereignisse nach fünf Therapiejahren unter Insulin Aspart im Vergleich zu kurzwirksamem NI um 43% niedriger war ( $p < 0,02$ ) (62).

Kress et al. haben aus Datenbanken allgemeinmedizinischer Praxen mit über 20 000 Patienten retrospektiv für 3,5 Jahre das mikro- und makrovaskuläre Risiko bei Typ-2-Diabetikern untersucht, die eine Behandlung mit Insulin Glulisin oder mit NI erhielten. Das allgemeine mikro- und makrovaskuläre Risiko war in der IA-Gruppe um 20% geringer als bei NI ( $p < 0,05$ ). Die Eintrittslatenz hingegen war nicht verschieden (63).

Auch die große Datenbankanalyse von Rathmann und Kostev mit ca. 6300 Typ-2-Diabetikern ergab, dass mit kurzwirksamen IA behandelte Patienten signifikant seltener makrovaskuläre Ereignisse erlitten. Auch traten diese durchschnittlich später auf im Vergleich zur NI-Gruppe (64).

Ein Jahr später veröffentlichten Rathmann et al. eine erneute Analyse mit strengeren Einschlussbedingungen, welche diesen Zusammenhang nicht bestätigte. Bei ca. 2700 Patienten mit DM2 wurde nach 4,5 Jahren Insulintherapie kein Unterschied im Auftreten makrovaskulärer Ereignisse verzeichnet. Erst eine Post-Hoc-Analyse mit weniger strengen Einschlusskriterien und demnach größerer Studienpopulation (fast 7000 Probanden) zeigte signifikante Unterschiede auf. Makrovaskuläre Komplikationen traten in der IA-Gruppe nicht seltener, jedoch später auf als in der NI-Gruppe (HR: 0,88;  $p = 0,009$ ) (65).

Keine der genannten Studien ermöglicht eine unabhängige Betrachtung des Effekts der kurzwirksamen Insuline. Dies liegt daran, dass in jeder der Studien kurzwirksame IA zusammen

mit langwirksamen IA verabreicht wurden, während die Gabe von langwirksamen NI mit NPH-Insulin einherging.

### **1.6 Zielsetzung der Arbeit**

Aus der Darstellung geht hervor, dass die Behandlung des ppBZ eine günstige Auswirkung auf das Auftreten kardiovaskulärer Folgeerkrankungen bei Typ-2-Diabetikern haben könnte. Untersuchungen weisen darauf hin, dass ppBZ-Spitzen durch kurzwirksame IA im Rahmen einer ICT effektiver gesenkt werden als mithilfe kurzwirksamer NI. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Behandlung mit kurzwirksamen IA zu einer stärkeren Senkung des kardiovaskulären Risikos führt. Dieser Zusammenhang wurde bisher in keiner Studie differenziert untersucht. Die vorliegende Arbeit soll diese Forschungslücke füllen.

#### **Arbeitshypothese:**

Eine ICT mit einem kurzwirksamen IA als Bolusinsulin führt nach 24 Monaten über eine verbesserte ppBZ-Einstellung zu geringeren makrovaskulären Veränderungen – gemessen als CIMT – und weniger kardiovaskulären Ereignissen im Vergleich zur Behandlung mit NI als Bolusinsulin.

#### **Folgende Fragestellungen gilt es zu beantworten:**

1. Führen die unterschiedlichen Insulin-Therapien zu Unterschieden im kardiovaskulären Endergebnis?
  - (a) kardiovaskuläres Endergebnis als CIMT-Progression
  - (b) kardiovaskuläres Endergebnis als Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse
2. Führen die unterschiedlichen Insulin-Therapien zu Unterschieden in der post-prandialen BZ-Einstellung?
3. Zeigt sich damit der ppBZ als bedeutsamer Risikofaktor für das kardiovaskuläre Endergebnis?

## **2. METHODIK**

### **2.1 Studiendesign**

Die Studie weist ein prospektives, randomisiertes, offenes und monozentrisches klinisches Design auf, welches die kardiovaskulären Spätfolgen bei Patienten mit DM2 in Abhängigkeit von post-prandialen BZ-Werten dokumentiert. Als primärer Endpunkt wird die Veränderung der CIMT unter ICT mit kurzwirksamem NI beziehungsweise IA untersucht.

Es konnten 276 Studienpatienten aus der Diabetes-Tagesklinik des Interdisziplinären Stoffwechsel-Centrums der Charité Berlin, Campus Virchow-Klinikum rekrutiert und zwischen März 2006 und November 2010 in einen der beiden Studienarme (NI-/IA-Gruppe) eingeschlossen werden. Während der 24-monatigen Behandlungsphase wurden die Probanden mit bereits zugelassenen Insulinpräparaten gemäß den Richtlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft von 2008 (66) im Rahmen der Routinebetreuung therapiert. Bezüglich der Vorerfahrung mit ICT wurde keine Aufteilung der Patienten vorgenommen.

### **2.2 Studienpopulation**

#### **2.2.1 Einschlusskriterien**

Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war das Vorliegen eines DM2 sowie der Bedarf einer ICT bei Patienten im Alter zwischen 30 und 80 Jahren.

#### **2.2.2 Ausschlusskriterien**

Zu den festgelegten Ausschlusskriterien zählte ein Diabetes mellitus Typ 1, eine schwere proliferierenden Retinopathie, höher-gradige Herzrhythmusstörungen (insbesondere Vorhofflimmern und gehäufte ventrikuläre Extrasystolen), häufige und schwere Hypoglykämien in der Anamnese sowie eine bekannte Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung. Des Weiteren waren Schwangere, Patienten nach Organtransplantation sowie an einer psychischen Erkrankung leidende Patienten von der Studie ausgeschlossen.

#### **2.2.3 Randomisierung**

Die Randomisierung erfolgte nach der Münzwurfmethode mit dem Programm Randomised complete block design (RCBD, Edgar II). Vor Beginn der Studie wurde eine zufallsgenerierte Liste von 75 Blöcken zu je vier Patienten erstellt. Zur Bestätigung einer Gleichverteilung wurde eine Häufigkeitsprüfung durchgeführt. Es erfolgte eine Stratifizierung der Liste nach bekannter Aspirin-Medikation. Probanden mit Aspirin-Medikation wurden von oben randomisiert, Probanden ohne Aspirin-Medikation wurden von unten randomisiert.

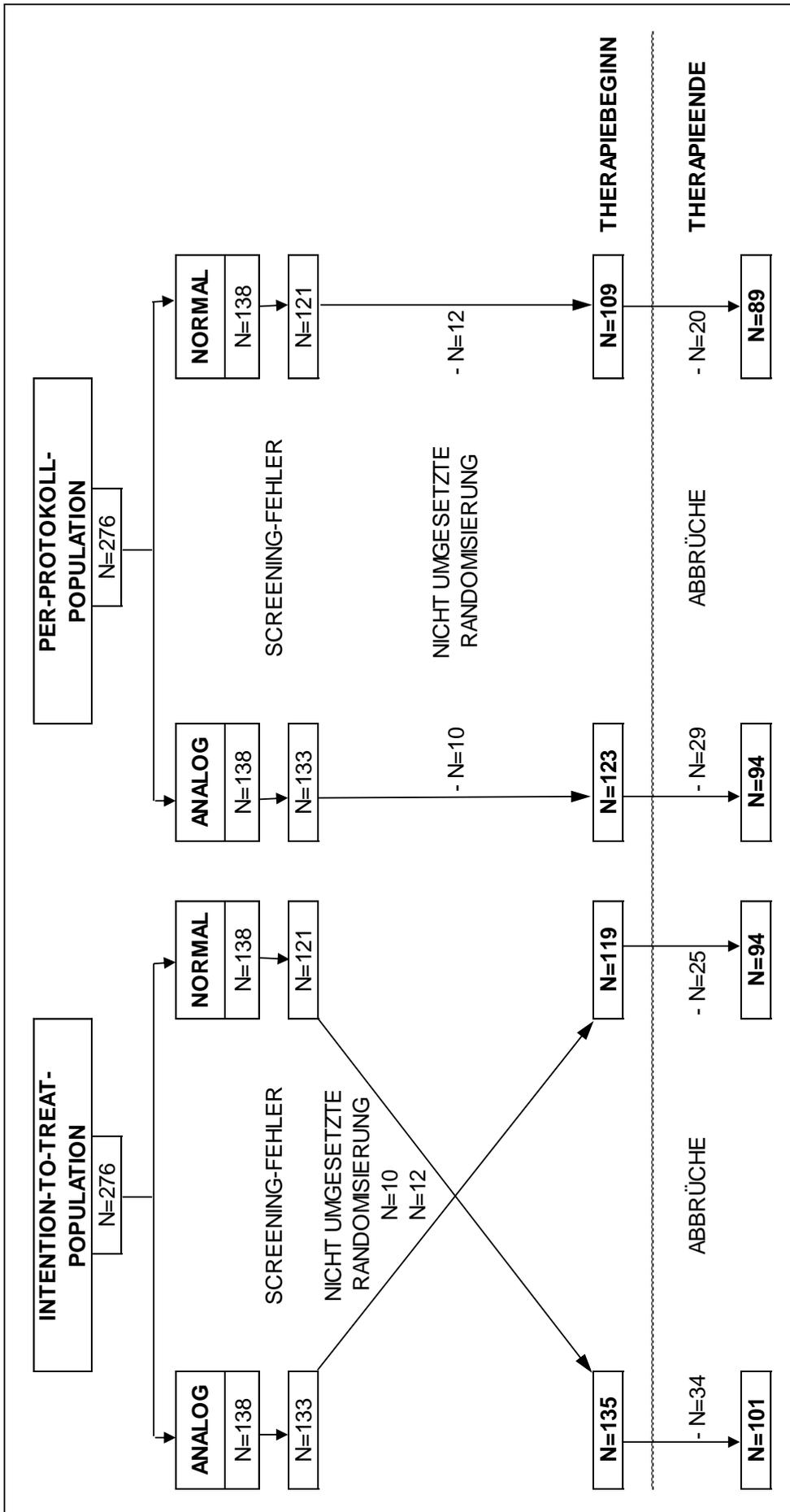


Abbildung 1 - Entwicklung der ITT-Population (links) und der PP-Population (rechts)

In der im Vorfeld durchgeführten Fallzahlschätzung ergab sich eine anzustrebende Probandenzahl von mindestens 108 Patienten je Studienarm. Diese wurde auf 130 Patienten erhöht, um eine erwartete Rate von 20% nicht auswertbarer Fälle auszugleichen.

Schließlich erfolgte der Einschluss von 276 Patienten, von denen 138 mit kurzwirksamen NI und 138 mit IA behandelt werden sollten. Gleich zu Beginn der Studie erwies sich der Einschluss von 22 Probanden als Screening-Fehler, da festgelegte Ausschlusskriterien erst nach Beginn der Studie erkannt worden sind, beziehungsweise keine CIMT-Messung stattfinden konnte. Unter den verbliebenen 254 Probanden fanden innerhalb der ersten sechs Behandlungsmonate (25% des Behandlungsintervalls) 22 Therapiewechsel statt, welche auf Wunsch der Patienten, zum Beispiel wegen des gewohnten Umgangs mit der vor Studienbeginn erhaltenen Therapie, umgesetzt wurden. Somit ergab sich für die Analyse eine Intention-to-Treat-Population (ITT) von 254 Patienten, welche sich in 135 Patienten der IA-Gruppe und in 119 der NI-Gruppe aufteilt.

Um nur diejenigen Patienten zu betrachten, welche die Behandlung plangemäß nach Studienprotokoll durchlaufen hatten, wurde die Per-Protokoll-Population (PP) erfasst. Diese ergibt sich durch Subtraktion der 22 Therapiewechsler. Übrig blieben 123 Patienten der IA-Gruppe und 109 Patienten der NI-Gruppe, von denen jeder Proband die Insulintherapie gemäß Randomisierung erhalten hatte. Damit war weiterhin die Probandenzahl von mindestens 108 Probanden pro Studienarm erfüllt.

#### **2.2.4 Studienabbrüche**

Zu den Abbruchkriterien gehörten im Einzelfall der Wunsch des Patienten, die Studie zu beenden, die Teilnahme an anderen klinischen Studien sowie ein Entfallen der Möglichkeit, zu den Verlaufskontrollen zu erscheinen, zum Beispiel durch Wohnortwechsel. Des Weiteren sollte die Teilnahme abgebrochen werden, sobald Ausschlusskriterien wie Schwangerschaft, eine neu aufgetretene proliferative Retinopathie oder Organtransplantation im Verlauf auftraten. Ebenso war keine weiterführende Studienbehandlung sinnvoll bei einer Veränderung der Stoffwechsellage und daraus resultierender fehlender Indikation zur Insulintherapie. Sollte sich im Verlauf der Behandlung ein Tagesbedarf von weniger als 20 IE Insulin ergeben, so erfolgte die Überprüfung der Notwendigkeit einer Insulintherapie durch Auslassversuch.

Im Verlauf des 24-monatigen Beobachtungszeitraums schieden 59 Patienten (21,7% von 254) aus der Studie aus. Dies reduzierte die ITT-Population in den IA-/NI-Gruppen von 135/119 bei Studienbeginn auf 101/94 bei Studienende. Bei der PP-Population blieben von 123/109 bei Studienbeginn 94/89 bei Studienende übrig. Zu beachten ist, dass in der Graphik der PP-

## METHODIK

Population statt 59 nur noch 49 Abbrüche enthalten sind, da die restlichen zehn bereits im Rahmen der Therapiewechsler entfallen waren.

Unter den genannten 59 Probanden brachen 55 aus Gründen, die in Tabelle 1 aufgeführt sind, die Studie ab. Der Größte Anteil entfällt auf Patienten, die ohne Angabe von Gründen nicht zu weiteren Verlaufskontrollen erschienen sind (Lost to follow-up), gefolgt von denjenigen, die eine Rücknahme der Einwilligung klar formulierten, zum Beispiel wegen eines Arztwechsels. Als Folge von malignen Erkrankungen verstarben zwei der Probanden. Diese Todesfälle standen nach aktuellem Kenntnisstand mit der vorliegenden Studie sowie der Therapie im Stoffwechsel-Centrum in keinem kausalen Zusammenhang.

**Tabelle 1** - Beschreibung der Abbruchgründe

	Patienten	
	N	(%)
<b>Studienabbrüche</b>	55	(100)
davon		
Lost to follow-up	21	(38,2)
Rücknahme der Einwilligung	11	(20,0)
schwere Erkrankung/Immobilität	7	(12,7)
Umzug	3	(5,5)
nicht mehr insulinpflichtig	3	(5,5)
Tod	2	(3,6)
finanzielle Gründe	2	(3,6)
andere Gründe	6	(10,9)

Daten der restlichen vier der 59 Probanden flossen nicht in die Auswertung mit ein, da ihre Insulintherapie später als nach sechs Monaten Studiendauer gewechselt wurde. Weil keine der durchgeführten Therapien 75% der Zeit erfolgt war, waren die Patienten im zeitlichen Verlauf keinem der Studienäste zuzuordnen.

Um Verfälschungen der Werte durch den Verlust von Daten zu senken, wurde in der Auswertung der Ergebnisse die „Last-Observation-Carried-Forward-Methode“ (67) angewandt. Diese besagt, dass trotz früheren Ausstiegs aus der Studie die letzten erfassten Patientendaten in die Auswertung einbezogen werden können.

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde für beide oben definierten Populationen durchgeführt.

Da die basalen Werte der ITT-Population den Zustand vor Therapiebeginn darstellen sollten, wurde hierfür die Konstellation der ursprünglichen Randomisierung gewählt, ungeachtet der kurz darauf folgenden Therapiewechsel. Demzufolge bestand die IA-Gruppe aus 133 Personen

und die NI-Gruppe aus 121 Personen (gesamt: n=254). Für die PP-Population wird bei jeglichen Darstellungen im Folgenden stets die Probandenanzahl zu Studienende verwendet, weil nur diejenigen Patienten, die bis zum Ende an der Studie teilnahmen, als protokollgerecht gewertet werden können. Dies entspricht 94 Patienten in der IA-Gruppe und 89 Patienten in der NI-Gruppe (gesamt: n=183).

### 2.3 Studienablauf

Während des Beobachtungszeitraums von 24 Monaten wurden die Patienten im dreimonatigen Abstand zu insgesamt neun Visiten einbestellt (Abbildung 2).

Visite	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Monate	Studienbeginn	3	6	9	12	15	18	21	24
Vorerkrankungen	X								
Begleitmedikation	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Größe/Gewicht	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HbA1c	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BZ-Tagesprofil	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Labor	X		X		X		X		X
Urinalbumin	X		X		X		X		X
Kardiovaskuläre Endpunkte		X	X	X	X	X	X	X	X
CIMT-Messung	X								X
Stressechokardiographie	X								X

**Abbildung 2** - Studienablauf

Sowohl die Stuserhebung bei der Einschlussuntersuchung als auch Verlaufskontrollen und Abschlussvisite wurden im Rahmen der Routinebetreuung in der Diabetes-Ambulanz durchgeführt. CIMT-Messung sowie Stressechokardiographie erfolgten zu Studienbeginn und zu Studienende. Eine Kontrolle der Stoffwechseleinstellung durch Bestimmung des HbA1c und der BZ-Tagesprofile fanden in dreimonatigen Abständen statt. Bei jeder Visite wurde die Therapie angeglichen und zur Ernährung und Gewichtskontrolle beraten. Ebenso wurden Größe, Gewicht, Änderungen der Begleitmedikation, unerwünschte Ereignisse und kardiovaskuläre Endpunkte bei jeder Visite erfasst. Während die Blutdruckmessungen nach Riva-Rocci routinemäßig bei jeder Untersuchung durchgeführt wurden, erfolgten zu Studienbeginn und -ende zusätzlich noch 24-Stunden-Blutdruck-Bestimmungen. Die Erfassung von Laborparametern des Fettstoffwechsels sowie des Urinalbumins fand ab Studieneinschluss in sechsmonatigen Abständen statt. Waren zusätzliche Termine erforderlich, so wurden diese vereinbart.

## **2.4 Zielgrößen**

### **2.4.1 Primärer Endpunkt**

Als primärer Endpunkt fungiert die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis (ACC) als Surrogat-Marker für das Ausmaß makrovaskulärer Veränderungen. Diese wurde mittels Doppler-Sonographie zu Beginn der Studie und nach 24-monatiger Therapie bestimmt.

### **2.4.2 Sekundäre Endpunkte**

Zu den sekundären Endpunkten gehörten klinische Endpunkte kardiovaskulärer Spätfolgen, die bei jeder Visite anamnestisch erhoben wurden: MI, kardiovaskuläre Bypass-Operation, perkutane koronare Interventionen (PKI), transitorische ischämische Attacke (TIA), prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit oder ischämischer Hirninfarkt, Stenose oder Verschluss der hirnversorgenden Gefäße sowie Angioplastie, Operation oder Intervention der Arteria carotis.

Um Hinweise auf koronare Pathologien zu erfassen, erfolgte bei allen Studienpatienten zu Beobachtungsbeginn und -ende eine Stressechokardiographie. Wurde hierbei der Verdacht einer zuvor nicht bekannten gestörten Myokardkinetik oder des interventionsbedürftigen Zustands einer bekannten Dysfunktion aufgestellt, so erfolgte die Empfehlung zu einer invasiven Herzkatheter-Diagnostik durch die kardiologische Abteilung der Charité Campus Virchow-Klinikum.

Nicht eingeschlossen waren Untersuchungen, welche bereits im Rahmen der Diagnostik bei Studieneinschluss empfohlen wurden. Nach auffälligen Stressechokardiographien wurde den Patienten zur Abklärung von koronaren Ischämien eine Herzkatheter-Untersuchung angeraten. Fand diese innerhalb der ersten drei Studien-Monate statt, so wurde sie nicht als sekundärer Endpunkt gewertet.

### **2.4.3 Therapieziele**

Bezüglich ihrer Norm- und Grenzwerte unterliegen die meisten der Stoffwechsel-Parameter Diskussionen in der Fachliteratur (Tabelle 2). Die hier gewählten Bereiche entsprechen den Zielsetzungen des Interdisziplinären Stoffwechsel-Centrums, basierend auf nationalen oder internationalen Leitlinien (68-74).

**Tabelle 2 - Zielwerte der Stoffwechsel-Parameter**

	<b>Therapieziel</b>	<b>Einheit</b>	<b>Quelle</b>
<b>HbA1c</b>	< 6,5	%	(71)
	< 7	%	(74)
<b>Nüchtern-BZ</b>	< 110	mg/dl	(71)
<b>ppBZ</b>	< 140	mg/dl	(70)
<b>Gesamt-Cholesterin</b>	< 200	mg/dl	(68)
<b>LDL-Cholesterin</b>	< 100	mg/dl	(68)
<b>HDL-Cholesterin</b>	Frauen > 44	mg/dl	(69)
	Männer > 34	mg/dl	(69)
<b>Triglyceride</b>	< 150	mg/dl	(68)
<b>Urinalbumin</b>	< 20	mg/dl	(72)
<b>Blutdruck</b>	< 130/80	mmHg	(71)
<b>Body-Mass-Index (BMI)</b>	< 30	kg/m <sup>2</sup>	(73)
<b>Bauchumfang</b>	Frauen ≤ 88	cm	(68)
	Männer ≤ 102	cm	(68)

## 2.5 Diagnostik

Im Folgenden soll die praktisch-technische Durchführung der beteiligten diagnostischen Maßnahmen erläutert werden.

### 2.5.1 Blutzuckerprofil

Für die Einschätzung der diabetischen Stoffwechseleinstellung wurden neben dem HbA1c prä- und post-prandiale BZ-Werte analysiert. Die Patienten waren aufgefordert, zu jeder Visite ein BZ-Profil mitzubringen, welches sie drei Tage zuvor ausgefüllt hatten. Pro Tag dokumentierten sie sieben selbst gemessene Werte: morgens, mittags und abends prä-prandial und jeweils zwei Stunden nach dem Essen, sowie später am Abend um circa 22 Uhr. Wesentlich für die Auswertung sind der morgendliche Nüchtern-BZ sowie der errechnete Tages-Mittelwert der drei post-prandialen Messungen. Für die Analyse wurden die Messwerte der drei Tage gemittelt, um den Einfluss von Ausreißern zu reduzieren. Die Patienten maßen ihre BZ-Konzentration mithilfe von Geräten, die bei jeder Visite in der Diabetes-Ambulanz gegen ein geeichtes Standardgerät (Glucose 201 RT Analyzer, HemoCue, Ängelholm, Schweden) kontrolliert wurden. Wurde eine Glukose-Abweichung von über 20% festgestellt, so erhielt der Patient ein neues Gerät.

### 2.5.2 Laboruntersuchungen

Als Langzeit-Parameter zur Einschätzung der diabetischen Stoffwechsellage wurde der HbA1c im Interdisziplinären Stoffwechsel-Centrum der Charité Campus Virchow-Klinikum mit einer qualitätsgesicherten Methode bei jeder Visite bestimmt (DCA Vantage Analyzer, Siemens,

Camberley, Vereinigtes Königreich Großbritannien). Die Qualitätssicherung der Methodik erfolgt durch Teilnahme an Ringversuchen. Die Erfassung der übrigen Routine-Laborparameter (Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride, Urinalbumin) erfolgte im Zentrallabor der Charité Campus Virchow-Klinikum.

### 2.5.3 Blutdruckmessung

Die Blutdruckmessungen nach Riva-Rocci wurden während jeder Visite mittels Blutdruckmessgeräten der Firma Omron (Automatic Blood Pressure Monitor M500, Hoofddorp, Niederlande) durchgeführt.

Für die Erfassung des Langzeitblutdrucks zu Studienbeginn und -ende wurden 24-Stunden-Blutdruckmonitoren der Firma Spacelabs (Modell 90207, Redmond, Washington/USA) verwendet. In die Auswertung flossen systolische und diastolische 24-Stunden-Mittelwerte ein.

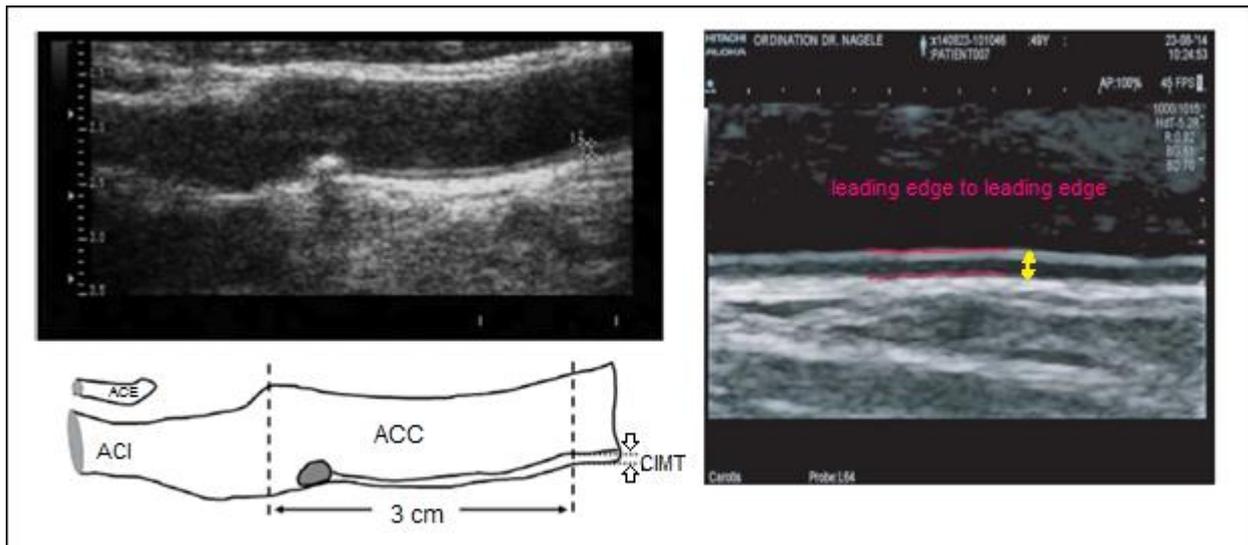
Für die Datenanalyse wurden die Langzeit-Blutdruckwerte präferiert. Konnte aus technischen oder anderen Gründen keine 24-Stunden-Messung erfolgen, so wurde der Messwert nach Riva-Rocci verwendet (ITT: zu Beginn bei 2% der Probanden (5/254), zum Ende bei 30% der Probanden (76/254); PP: zu Beginn bei 2% der Probanden (4/183), zum Ende bei 13% der Probanden (24/183)).

### 2.5.4 Doppler-Sonographie der Karotiden

Die Bestimmung der CIMT erfolgte im Interdisziplinären Stoffwechsel-Centrum mithilfe eines Ultraschallgeräts (Logiq P5, General Electric Healthcare, Solingen Deutschland) mit einem 10 MHz-Schallkopf, wie bei Pignoli et al. 1986 (19) beschrieben. Der definierte Messpunkt befindet sich 30 mm proximal der Karotis-Bifurkation. Intima und Media stellen sich dabei als echoreiche Struktur dar im Kontrast zum Gefäßlumen und den darunter liegenden Gewebeschichten. Zwei Begrenzungslinien definieren den sonographischen Intima-Media-Komplex: die ventrale Begrenzung zum Gefäßlumen und die ventrale Begrenzung des Übergangs zwischen Media und Adventitia (leading edge to leading edge = Vorderkante zu Vorderkante, Abbildung 3) (75). Es erfolgten jeweils drei Messungen an den linken und rechten ACC, aus denen ein Mittelwert errechnet wurde.

Grenzwerte für die CIMT variieren in der Literatur. Mithilfe der Ergebnisse der ARIC-Studie (23) können vereinfacht für den täglichen Routinebedarf folgende Normwerte festgehalten werden:

bis zum 40. Lebensjahr < 0,6 mm
40.– 60. Lebensjahr < 0,8 mm
ab dem 60. Lebensjahr < 1,0 mm



**Abbildung 3** - Ultraschallaufnahme und Schema einer CIMT-Messung (li.) (76), Markierung der Intima media (re.) (75)

### 2.5.5 Stressechokardiographie

Mit der Stressechokardiographie wird die Myokardkinetik vor und während einer körperlichen Belastung untersucht. Diese erfolgte im Interdisziplinären Stoffwechsel-Centrum nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (76) unter fahradergometrischer Belastung (ergoselect 4, ergoline GmbH, Bitz/Deutschland) in halbaufrechter Sitzposition. Die Bildaufnahme erfolgte mithilfe eines Geräts von General Electric Healthcare (VINGMED sound, System Five, Horten/Norwegen). Außerdem wurde bei der gesamten Untersuchung der Blutdruck gemessen und ein Drei-Kanal-EKG abgeleitet. Alle zwei Minuten wurde die Belastung um 25 Watt gesteigert. Vor Beginn der Belastung und während jeder Steigerung erfolgten Aufnahmen zweidimensionaler Bilder des Herzens in den Standard-Achsen (parasternale, lange und kurze Achsen; Vier- Drei- und Zweikammerblick). Mit dem Erreichen der maximalen Herzfrequenz ( $220 - \text{Lebensalter/Minute}$ ) oder der submaximalen Herzfrequenz (85% der maximalen Herzfrequenz) wurde die Untersuchung beendet. Kriterien für einen vorzeitigen Abbruch bildeten belastungsinduzierte Wandbewegungsstörungen in mehr als einem benachbarten Segment, Angina pectoris, anhaltende ventrikuläre Tachykardie, Kontraktionsabnormitäten, ST-Strecken-Senkung von über 2 mm, Dyspnoe sowie ein exzessiver Anstieg ( $>230 \text{ mmHg}$ ) oder ein signifikantes Absinken ( $>30 \text{ mmHg}$ ) des systolischen Blutdrucks. Auch musste die Messung bei muskulärer Erschöpfung des Patienten vor Erreichen der (sub)maximalen Herzfrequenz zwangsläufig abgebrochen werden. Bei vorzeitigem Abbruch ist eine Aussage über Ausschluss oder Verdacht einer belastungsinduzierten Myokardischämie (BIM) nicht möglich. Auf den Verdacht einer BIM folgte die Empfehlung zur Herzkatheter-Untersuchung in einer kardiologischen Abteilung. Wurden keine pathologischen Veränderungen bei der Stressechokardiographie gefunden, so wurde bei sonstiger Symptombefreiheit eine KHK

ausgeschlossen. Patienten mit bereits bekannter KHK zu Studienbeginn wurden vom Untersucher hinsichtlich einer Verschlechterung beziehungsweise Stabilität des Gefäßzustands eingeschätzt.

## **2.6 Studienmedikation**

Die medikamentöse Behandlung war nicht Gegenstand der klinischen Beobachtung. Die ICT erfolgte nach den Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft im Rahmen der Routinebetreuung (66). Alle verwendeten Substanzen sind für die Anwendung bei Patienten mit DM2 zugelassen und üblich in den gewählten Kombinationen. Die Dosierung erfolgte durch den behandelnden Arzt und richtete sich nach dem individuellen Bedarf, der anhand der BZ-Werte im Tagesverlauf ermittelt wurde.

Als Basalinsulin kam Insulin Glargin zum Einsatz, in Ausnahmefällen auch Insulin Determir, beides IA.

Als kurzwirksame Insuline wurde je nach Studienarm NI (Insulin Human) beziehungsweise IA (hauptsächlich Insulin Glulisin, in Ausnahmefällen auch Insulin Aspart, Insulin Lispro) angewandt.

Zu den möglichen Risiken der Insulinbehandlung zählen die Hypoglykämie bei Überdosierung oder falscher Anwendung, sowie allergische Reaktionen auf das Präparat. Zur Prävention dieser Ereignisse erfolgten Patientenschulungen, eine Risikominimierung durch die Diabeseinstellung durch den behandelnden Arzt und eine Aufklärung zum Verhalten bei Auftreten einer Hypoglykämie. Bei Verdacht auf eine allergische Reaktion sollten dermatologische Testungen durchgeführt werden. Sofern eine Umstellung auf ein anderes Insulinpräparat möglich gewesen sei, sollte diese erfolgen. Falls diese nicht möglich gewesen sei, sollte eine Desensibilisierung durchgeführt werden.

## **2.7 Ethik**

Die Durchführung der Studie wurde am 21.02.2006 von der Ethik-Kommission des Landes Berlin freigegeben. Alle Patienten erteilten ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme und Datenerfassung vor Studienbeginn.

Bei der durchgeführten Diagnostik entstanden keine Risiken für die Studienpatienten. Auch die Insulintherapie entsprach dem derzeitigen Therapiestandard. Bei den zwei verschiedenen Insulintherapien handelte es sich um zwei verschiedene Behandlungskonzepte, die derzeit gleichwertig nebeneinander in der Praxis angewandt werden.

Vor Beginn der Therapie nahmen die Studienpatienten an standardisierten Diabetes-Schulungen teil.

Zusätzlich zu dem postulierten Vorteil einer langfristig verbesserten kardiovaskulären Prognose bei Therapie mit einem kurzwirksamen IA war davon auszugehen, dass die intensiverte

Betreuung im Rahmen der Studie zu einer Verbesserung der Stoffwechseleinstellung in beiden Studienarmen führen würde.

## 2.8 Statistik

Für die Kalkulation der Fallzahlschätzung wurde die Software PASS 2002 (© 2001 by Jerry Hintze, Statistical Systems, Kaysville Utah, USA) verwendet. Für alle weiteren statistischen Berechnungen kam das Programm IBM SPSS Statistics Version 20.0 zum Einsatz.

Die Signifikanz eines statistischen Ergebnisses wurde mithilfe des p-Werts dargestellt als Maß für die Irrtumswahrscheinlichkeit. Signifikanz liegt vor, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner oder gleich dem Signifikanzniveau ist. Ein p-Wert  $<0,05$  wurde als signifikantes, ein p-Wert  $<0,01$  als hochsignifikantes Ergebnis gewertet (77).

Zur Untersuchung auf Normalverteilung der Analyseparameter wurden der Kolmogorov-Smirnov-Test, der Shapiro-Wilk-Test sowie eine graphische Darstellung im Histogramm durchgeführt. Nur wenn beide Tests nicht signifikant ausfielen ( $p \geq 0,05$ ), wurde der Parameter als normalverteilt eingestuft. In der deskriptiven Darstellung wurde daraufhin bei normalverteilten Werten der Mittelwert ermittelt, bei nicht normalverteilten der Median. Als Range erfolgte stets die Angabe der 5. und 95. Perzentilen, um Ausreißer auszuklammern.

Zur Einschätzung von Messfehlern bei der CIMT-Messung erfolgte die Berechnung eines interindividuellen Variationskoeffizienten. Bei lediglich zwei Messungen pro Proband wurde kein intraindividueller Variationskoeffizient berechnet.

Gruppenvergleiche zu Studienbeginn und zu Studienende wurden mit dem nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben errechnet. Für die Veränderung von Variablen im zeitlichen Verlauf kam der Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben zur Anwendung.

Um die Veränderung von Variablen im zeitlichen Verlauf zwischen den Gruppen zu vergleichen, wurde für jeden Patienten die Differenz der Werte zu Studienbeginn und nach 24 Monaten bestimmt. Aus diesen individuellen Differenzen wurde der Mittelwert beziehungsweise Median (s.o.) gebildet und mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Des Weiteren erfolgte eine lineare Regressionsanalyse der Abhängigkeitsverhältnisse zwischen der CIMT und ihrer potentiellen Einflussfaktoren. Dafür wurde die CIMT als abhängige und die Stoffwechselparameter als unabhängige Variablen bestimmt. Der schrittweise erfolgte Ausschluss der Prädiktorvariablen wurde bis zu demjenigen Punkt durchgeführt, an dem alle übrig gebliebenen unabhängigen Variablen eine signifikante Korrelation zur CIMT zeigten. Der dadurch ermittelte  $R^2$ -Wert beschreibt indirekt den Zusammenhang zwischen abhängigen und

## METHODIK

unabhängigen Variablen eines solchen Modells, wobei ein  $R^2$ -Wert von 0 (0%) für keinen linearen Zusammenhang steht und ein Wert von 1 (100%) einem vollkommenen linearen Zusammenhang entspricht (78).

Zur Veranschaulichung unterschiedlicher Latenzzeiten bis zum Erreichen kardiovaskulärer Endpunkte wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt. Im Rahmen dieser Ereigniszeitanalyse wurden Überlebensfunktionen erstellt und mediane Überlebenszeiten gemessen. Der Gruppenvergleich wurde hierfür mit dem Log-Rank-Test durchgeführt. Beim Vergleich unterschiedlicher Kollektive bezüglich dessen, wie viele Probanden dieser Kollektive einen kardiovaskulären Endpunkt erreicht hatten, kam der einseitige exakte T-Test nach Fisher zum Einsatz.

### **3. ERGEBNISSE**

Am Anfang steht der Vergleich der Populationen und Studienarmen zu Studienbeginn. Es wurde dabei die Repräsentativität der nach Protokoll therapierten Probanden im Vergleich zur ursprünglichen Randomisierung betrachtet. Dies dient der Identifizierung möglicher Verzerrungen (Kapitel 3.1 und Unterkapitel).

Darauf folgt die Auswertung der glykämischen und metabolischen Parameter im longitudinalen Vergleich. Sie soll vor allem den Einfluss der unterschiedlichen Insulintherapien auf die BZ-Einstellung zeigen (Kapitel 3.2 und Unterkapitel).

Der Einfluss der verschiedenen Insulintherapien auf das kardiovaskuläre Endergebnis wird zuerst anhand der CIMT-Messungen, dem primären Endpunkt, analysiert. Um metabolische Einflussgrößen auf diese Ergebnisse zu identifizieren, erfolgt eine Stratifizierung der Kohorte in Gruppen unterschiedlicher CIMT-Differenzen sowie eine lineare Regressionsanalyse (Kapitel 3.3 und Unterkapitel).

Schließlich werden die sekundären Endpunkte analysiert und damit der Einfluss der Insulintherapien auf kardiovaskuläre Ereignisraten. Neben dem Vergleich der Insulintherapien wird auch eine getrennte Untersuchung des Risikoprofils bereits kardiovaskulär vorerkrankter Probanden im Vergleich zu kardiovaskulär gesunden Probanden durchgeführt. Die KHK als häufigste makrovaskuläre Folgeerkrankung wird gesondert betrachtet anhand von Ergebnissen der Stressechokardiographie (Kapitel 3.4 und Unterkapitel).

#### **3.1 Stoffwechseleinstellung zu Studienbeginn**

Die Ausgangswerte zu Studienbeginn wurden nach Populationen (ITT, PP) und Studienarmen (Analog-Insulin, Normal-Insulin) aufgeschlüsselt. Der Vergleich zwischen ITT- und PP-Population zeigte keine signifikanten Unterschiede. Die geringere Probandenzahl der PP-Population kann daher in ihren Ausgangswerten als repräsentativ für die zuvor geplante ITT-Population angesehen werden. Im Folgenden werden die Ergebnisse im Detail vorgestellt.

##### **3.1.1 Stammdaten**

Als Stammdaten wurden Geschlecht, Alter, Diabetesdauer und Migrationsstatus erfasst (Tabelle 3). In Geschlecht, Migrationsstatus und Diabetesdauer wiesen die Insulin-Gruppen keine relevanten Unterschiede auf. Zu beachten ist, dass in beiden Studienarmen die Diabetesdauer einer großen Spannbreite unterlag. Es waren sowohl Patienten vertreten, die zu Studienbeginn mit der Erstdiagnose eines DM2 eingeschlossen wurden, als auch Patienten mit über 25 Jahre langer Erkrankungs- und Behandlungsdauer.

**Tabelle 3 - Vergleich der Stammdaten zu Studienbeginn (ITT-Population vs. PP-Population in Hinblick auf Insulintherapien)**

	INTENTION-TO-TREAT- POPULATION (ITT)		PER-PROTOKOLL- POPULATION (PP)		ITT (N=254) vs. PP (N=183)		
	Alle (N=254)	Analog - Insulin (N=133)	Normal - Insulin (N=121)	Alle (N=183)	Analog - Insulin (N=94)	Normal - Insulin (N=89)	p
<b>Geschlecht, N (%)</b>							
weiblich	98 (38,6)	53 (39,8)	45 (37,2)	66 (36,1)	34 (36,2)	32 (36,0)	0,592
männlich	156 (61,4)	80 (60,2)	76 (62,8)	117 (63,9)	60 (63,8)	57 (64,0)	
<b>Alter (Jahre)*</b>	60 (45-73)	59 (44-73)	62 (45-74)	61 (45-74)	59 (45-73)	63 (45-75)	0,611
<b>Diabetesdauer (Jahre)*</b>	10 (0-26)	9 (0-26)	10 (1-27)	10 (0-26)	10 (0-26)	11 (1-28)	0,302
<b>Migrationsstatus, N (%)</b>	59 (23,2)	34 (25,6)	25 (20,7)	45 (24,6)	25 (26,6)	20 (22,5)	0,738

\* Median, 5.-95. Perzentile

**Tabelle 4 - Vergleich der Parameter des Diabetes mellitus zu Studienbeginn (ITT-Population vs. PP-Population in Hinblick auf Insulintherapien)**

	INTENTION-TO-TREAT-POPULATION (ITT)				PER-PROTOKOLL-POPULATION (PP)				ITT (N=254) vs. PP (N=183)
	Alle (N=254)	Analog - Insulin (N=133)	Normal - Insulin (N=121)	p	Alle (N=183)	Analog - Insulin (N=94)	Normal - Insulin (N=89)	p	
<b>HbA1c (%)*</b>	8,1 (6,1-12,6)	8 (6-12,9)	8,2 (6,2-12,2)	0,841	8 (6-12,2)	7,9 (5,9-12,9)	8,1 (6,1-11,9)	0,357	0,268
<b>Blutzucker (mg/dl)*</b>									
nüchtern morgens	138 (86-229)	138 (88-223)	140 (85-234)	0,728	135 (85-216)	135 (86-189)	140 (84-236)	0,369	0,349
post-prandialer TM**	159 (114-237)	157 (114-239)	170 (111-236)	0,003	158 (115-221)	153 (114-222)	168 (124-220)	0,001	0,539
post-prandial morgens	194 (111-302)	176 (110-296)	214 (113-305)	<0,001	187 (113-298)	171 (109-285)	209 (117-305)	<0,001	0,356
post-prandial mittags	142 (87-223)	139 (81-220)	145 (93-226)	0,286	142 (85-219)	139 (81-214)	146 (91-219)	0,134	0,963
post-prandial abends	149 (102-220)	149 (95-222)	150 (109-220)	0,416	147 (101-207)	146 (95-208)	152 (108-210)	0,160	0,798

\* Median, 5.-95. Perzentile \*\*TM = Tages-Mittelwert

Signifikante Unterschiede zwischen den Insulin-Gruppen als potentielle Ursache einer Verzerrung bestanden nur bezüglich des Alters (ITT:  $p=0,005$ /PP:  $p=0,003$ ). Die Probanden der IA-Gruppe waren im Durchschnitt jünger als die Probanden der NI-Gruppe.

### 3.1.2 Parameter des Diabetes mellitus

Zur Einschätzung der Diabetes-Einstellung wurden der Langzeit-Parameter HbA1c, der morgendliche Nüchtern-BZ, die post-prandialen Einzelmessungen morgens, mittags und abends sowie der daraus errechnete post-prandiale Tages-Mittelwert erhoben (Tabelle 4).

Die Diabetes-Einstellung wich in allen erhobenen Parametern von den Therapiezielen ab. Dabei hatten Patienten der NI-Gruppe signifikant schlechtere ppBZ-Tages-Mittelwerte als Patienten der IA-Gruppe (ITT:  $p=0,003$ ; PP:  $p=0,001$ ). Dies war hauptsächlich bedingt durch signifikant höhere morgendliche post-prandiale Messungen ( $p<0,001$ ). Diese waren in beiden Gruppen auffällig hoch im Vergleich zu den restlichen post-prandialen Werten.

### 3.1.3 Parameter des Metabolischen Syndroms

Als Parameter des Metabolischen Syndroms wurden Serumlipide, Urinalbumin, die Körpermaße BMI und Bauchumfang sowie der Blutdruck dokumentiert (Tabelle 5).

Die Studienarme wiesen in keinem der erhobenen Parameter signifikante Unterschiede auf ( $p>0,08$ ). Während die Einstellung von Blutdruck, Urinalbumin, Gesamt-Cholesterin und HDL-Cholesterin den Zielwerten entsprach, wichen die Ergebnisse von LDL-Cholesterin, Triglyceriden, BMI und Bauchumfang von ihnen ab. BMI und Bauchumfang beschrieben eine stammbetonte Adipositas ersten Grades für den Durchschnitt der Patienten. Bei fast allen Frauen (91%, 89/98) wurde ein Bauchumfang über dem Grenzwert (88 cm) gemessen, bei den Männern betrug die Grenzwertüberschreitung (102 cm) 73% (114/156).

### 3.1.4 Vorerkrankungen

Da kardiovaskulär vorerkrankte Diabetiker ein deutlich höheres Risiko für weitere kardiovaskuläre Schäden haben (Kapitel 1.2), wurden die Symptome des Metabolischen Syndroms (Adipositas, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie) als Risikofaktoren, die mikrovaskulären Spätfolgen (Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie) sowie die makrovaskulären Spätfolgen (KHK, Apoplex, pAVK) verglichen (Tabelle 6).

Die Verteilung unterschied sich in den Insulin-Gruppen nicht signifikant. Über zwei Drittel der Patienten wiesen neben der Insulinresistenz alle weiteren Symptome des Metabolischen Syndroms auf. Fast alle Probanden hatten eine begleitende arterielle Hypertonie (95,7%, 243/254), die im Durchschnitt jedoch gut eingestellt war (Kapitel 3.1.3), gefolgt von der

**Tabelle 5 - Vergleich der Parameter des Metabolischen Syndroms zu Studienbeginn (ITT-Population vs. PP-Population in Hinblick auf Insulintherapien)**

	INTENTION-TO-TREAT-POPULATION (ITT)			PER-PROTOKOLL-POPULATION (PP)			ITT (N=254) vs. PP (N=183)
	Alle (N=254)	Analog - Insulin (N=133)	Normal - Insulin (N=121)	Alle (N=183)	Analog - Insulin (N=94)	Normal - Insulin (N=89)	
<b>Lipide*</b>							
Cholesterin (mg/dl)	178 (123-295)	179 (122-267)	176 (123-255)	175 (128-259)	178 (127-270)	174 (125-253)	0,467
LDL-Cholesterin (mg/dl)	107 (58-186)	103 (55-185)	111 (60-186)	102 (60-186)	102 (59-188)	103 (58-188)	0,426
HDL-Cholesterin (mg/dl)	45 (29-72)	44 (28-73)	48 (30-72)	46 (29-73)	44 (28-74)	48 (29-73)	0,481
Triglyceride (mg/dl)	153 (67-501)	150 (65-656)	163 (67-472)	149 (65-515)	148 (63-595)	154 (70-470)	0,494
Urinalbumin (mg/l)*	16 (5-300)	16 (5-300)	15 (5-282)	14 (5-300)	12 (5-300)	17 (5-273)	0,996
BMI (kg/m²)*	31,9(24,8-40,0)	31,8 (25,5-40,3)	31,9 (24,4-39,5)	31,6 (24,5-39,9)	30,8 (25,3-40,5)	31,7 (24,2-39,0)	0,610
<b>Bauchumfang (cm)*</b>							
Frauen	106 (84-123)	106 (83-122)	107 (85-123)	106 (83-123)	104 (82-123)	107 (85-125)	0,947
Männer	109 (94-126)	109 (94-124)	110 (93-126)	109 (95-124)	109 (96-124)	109 (94-126)	0,991
<b>Blutdruck (mmHg)*</b>							
systolischer	129 (110-155)	129 (110-154)	128 (109-157)	129 (110-157)	129 (110-156)	128 (110-167)	0,938
diastolischer	74 (60-90)	75 (61-89)	73 (59-90)	74 (60-89)	75 (61-89)	72 (59-90)	0,711

\* Median, 5.-95. Perzentile

**Tabelle 6 - Vergleich der Vorerkrankungen zu Studienbeginn (ITT-Population vs. PP-Population in Hinblick auf Insulintherapien)**

	INTENTION-TO-TREAT-POPULATION (ITT)				PER-PROTOKOLL-POPULATION (PP)				ITT (N=254) vs. PP (N=183)
	Analog - Insulin (N=133)		Normal - Insulin (N=121)		Analog - Insulin (N=94)		Normal - Insulin (N=89)		
	Alle (N=254)	p	Alle (N=183)	p	Alle (N=183)	p	Alle (N=183)	p	
<b>Vorerkrankungen, N (%)</b>									
<b>Adipositas</b>	196 (77,2)	0,167	98 (81,0)	0,167	140 (76,5)	0,173	72 (80,9)	0,173	0,871
<b>Hypertonie</b>	243 (95,7)	0,882	116 (95,9)	0,882	176 (96,2)	0,756	86 (96,6)	0,756	0,793
<b>Dyslipidämie</b>	230 (90,6)	0,057	114 (94,2)	0,057	165 (90,2)	0,173	83 (93,3)	0,173	0,892
<b>Retinopathie</b>	47 (18,5)	0,654	21 (17,4)	0,654	39 (21,3)	0,710	20 (22,5)	0,710	0,467
<b>Neuropathie</b>	126 (49,6)	0,797	59 (48,8)	0,797	96 (52,5)	0,927	47 (52,8)	0,927	0,557
<b>Nephropathie</b>	118 (46,5)	0,843	57 (47,1)	0,843	88 (48,1)	0,723	44 (49,4)	0,723	0,736
<b>KHK</b>	91 (35,8)	0,570	45 (37,2)	0,570	67 (36,6)	0,409	35 (39,3)	0,409	0,761
<b>Apoplex</b>	17 (6,7)	0,961	8 (6,6)	0,961	13 (7,1)	0,448	5 (5,6)	0,448	0,867
<b>pAVK</b>	36 (14,2)	0,760	18 (14,9)	0,760	29 (15,8)	0,717	15 (16,9)	0,717	0,628

Dyslipidämie (90,6%, 230/254) und der Adipositas (77,2%, 196/254). Eine KHK war zu Studienbeginn bei etwa einem Drittel der Probanden bereits diagnostiziert.

### **3.1.5 Medikamente**

Erfasst wurde die Einnahme des Thrombozytenaggregationshemmers Acetylsalicylsäure (ASS) zur Prophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse, Antihypertensiva sowie Statine zur Lipid-Senkung beziehungsweise sekundärer Prophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse (Tabelle 7). Über drei Viertel der Studienkohorte nahmen ein Medikament aus jeder der Medikamentengruppen ein. Bei etwa der Hälfte dieser Patienten wurden mithilfe der Medikation Zielwerte (Blutdruck und LDL-Cholesterin) erreicht. Die Studienarme unterschieden sich in diesen Zusammenhängen nicht signifikant.

### **3.2 Ergebnis der Diabetesbehandlung zu Studienende**

Für die Ergebnisdarstellung nach 24 Monaten wurden die Therapiewechsler der ITT-Population miteinbezogen (Kapitel 2.2.3). Dies führt zu den geringfügigen Abweichungen in den Ausgangswerten im Vergleich zu den Tabellen 4 und 5 aus Kapitel 3.1.

Die Werte zu Studienende setzten sich aus denen der ITT-Probanden zusammen, die bis zum Ende eingeschlossen waren (101 der IA-Gruppe und 94 der NI-Gruppe), sowie aus den nach „Last-Observation-Carried-Forward-Methode“ erhobenen Daten (Kapitel 2.2.4). Neben den absoluten Werten wurde auch der für die Einschätzung des Therapieerfolgs relevante Anteil erreichter Therapieziele aufgeführt.

Nach 24 Monaten protokollgerechter Behandlung zeigten sich bei der PP-Population ähnliche Ergebnisse wie bei der ITT-Population.

Entgegen der formulierten Hypothese führten die unterschiedlichen Insulintherapien nicht zu Unterschieden in der BZ-Einstellung. Im Folgenden werden die Entwicklungen verdeutlicht.

#### **3.2.1 Parameter des Diabetes mellitus**

Die diabetische Stoffwechsellage hat sich im Verlauf der Studie in fast allen Parametern signifikant bis hochsignifikant verbessert. Im Vergleich der Insulin-Gruppen ergab sich dabei kein signifikanter Unterschied. IA und NI führten zu einer ähnlichen BZ-Senkung. Die Therapieerfolge des HbA1c wurden hinsichtlich beider gängiger Grenzwerte (6,5% und 7%) aufgeschlüsselt. Therapieerfolge des HbA1c wurden hinsichtlich beider gängiger Grenzwerte (6,5% und 7%) aufgeschlüsselt.

**Tabelle 7 - Vergleich der Medikamenteneinnahme zu Studienbeginn (ITT-Population vs. PP-Population in Hinblick auf Insulintherapien)**

	INTENTION-TO-TREAT-POPULATION (ITT)				PER-PROTOKOLL-POPULATION (PP)				ITT (N=254) vs. PP (N=183)	
	Alle (N=254)	Analog - Insulin (N=133)	Normal - Insulin (N=121)	p	Alle (N=183)	Analog - Insulin (N=94)	Normal - Insulin (N=89)	p	p	p
<b>Medikamente, N (%)</b>										
<b>ASS</b>	203 (79,9)	105 (78,9)	98 (81,0)	0,685	146 (79,8)	73 (77,7)	73 (82,0)	0,464		0,971
<b>Statine</b>	208 (81,9)	108 (81,2)	100 (82,6)	0,766	148 (80,9)	78 (83,0)	70 (78,7)	0,458		0,788
<b>Therapieziel erreicht</b>	87 (41,8)*	47 (43,5)*	40 (40,0)*	0,600	68 (42,6)*	36 (46,2)*	32 (45,7)*	0,400		0,831
<b>Antihypertensiva</b>	242 (95,3)	128 (96,2)	114 (94,2)	0,448	174 (95,1)	90 (95,7)	84 (94,4)	0,671		0,926
<b>Therapieziel erreicht</b>	114 (47,0)*	57 (45,0)*	57 (50,0)*	0,563	84 (48,0)*	41 (46,0)*	43 (51,0)*	0,573		0,842

\* Anteil an medikamentös therapierten Patienten

**Tabelle 8 -** Entwicklung der Parameter des Diabetes mellitus in der ITT-Population und Vergleich der Insulintherapien

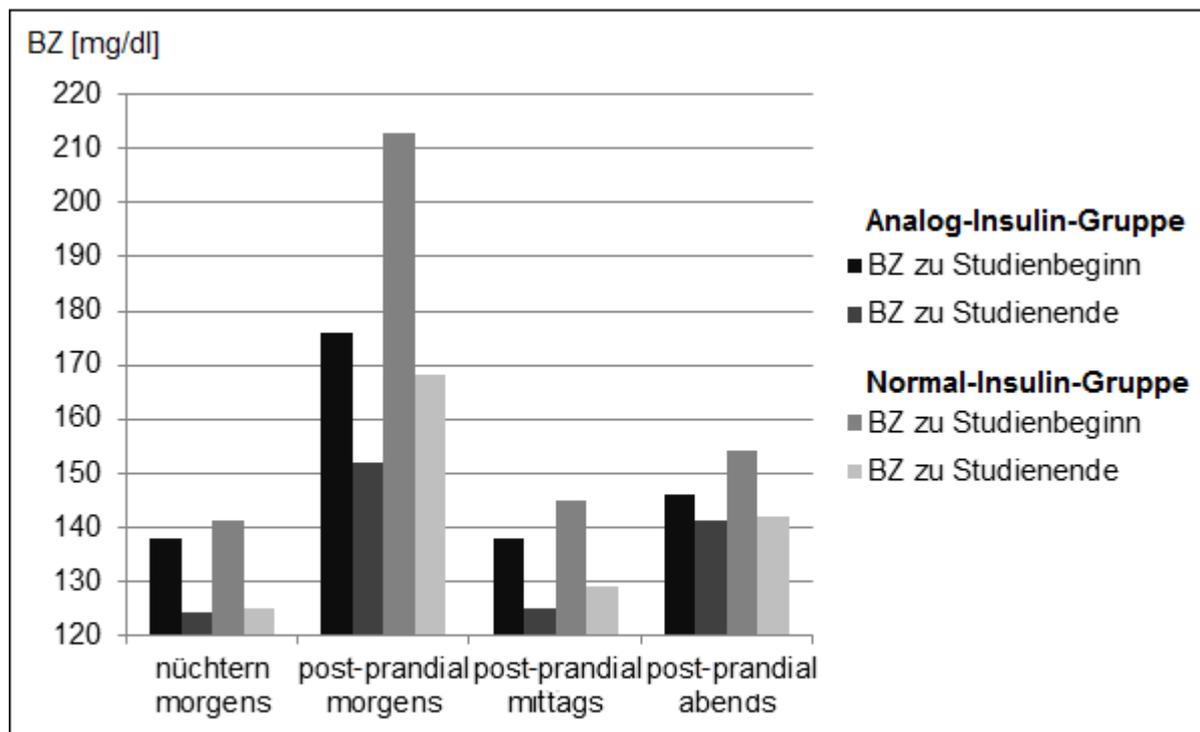
jede 2. Zeile: Therapieziel erreicht (%)	ANALOG - Insulin (N=135)				NORMAL - Insulin (N=119)				Differenzen ANALOG-Insulin vs. NORMAL-Insulin	
	Beginn	Ende	Mittelwert/ Median**** der individuellen Differenzen	p	Beginn	Ende	Mittelwert/ Median**** der individuellen Differenzen	p	p	
<b>HbA1c (%)*</b>	8 (6-12,8) **13 (10) ***28 (21)	7 (6-8,9) **37 (27) ***64 (47)	-0,8	<0,001	8,1 (6,2-12,2) **10 (8) ***26 (22)	7,1 (5,8-8,7) **30 (25) ***51 (43)	-1,1	<0,001	0,601	
<b>Blutzucker (mg/dl)* nüchtern morgens</b>	138 (88-215) 18 (13)	124(87-168) 142(94-204)	-11,5	0,001	141 (85-234) 171 (125-243)	125(83-197) 150(104-214)	-15,0	<0,001	0,758	
<b>post-prandialer TM****</b>	156(112-234) 47 (35)	152(81-241) 25 (19)	-30,8	<0,001	213(118-310) 145 (93-223)	168(95-272) 129(86-236)	-38,4	<0,001	0,514	
<b>post-prandial morgens</b>	176(109-296) 66 (49)	125(77-214) 141(86-226)	-10,3	0,041	145 (93-223) 154 (110-220)	129(86-236) 142(96-216)	-10,8	0,021	0,495	
<b>post-prandial mittags</b>	138 (81-223) 54 (40)	141(86-226) 44 (33)	-8,6	0,092	154 (110-220) 36 (30)	142(96-216) 40 (34)	-8,8	0,068	0,967	

\* Median, 5.-95. Perzentile \*\*Zielwert 6,5% \*\*\*Zielwert 7,0% \*\*\*\* bei normalverteilten Werten wurde der Mittelwert ermittelt, bei nicht-normalverteilten der Median \*\*\*\*\*Tages-Mittelwert

### ITT-Population

Unter Annahme eines HbA1c-Zielwerts von unter 6,5% hat sich der Anteil der erfolgreich therapierten Patienten verdreifacht (Tabelle 8). Bei einem Zielwert von unter 7% hat sich der Anteil mehr als verdoppelt. Ebenso verdoppelte sich beim Nüchtern-BZ der Anteil erfolgreich therapierter Patienten.

Im Vergleich zeigte sich, wie schon zu Studienbeginn, ein besserer post-prandialer Tages-Mittelwert bei der IA-Gruppe als bei der NI-Gruppe (142 vs. 150 mg/dl). Die Differenz von Studienbeginn zu Studienende war allerdings in der NI-Gruppe höher als in der IA-Gruppe (-1,2 versus -15,6 mg/dl). Damit ist in der NI-Gruppe die stärkere Zunahme von erreichten Therapiezielen zu erklären. Der Anteil erreichter post-prandialer Therapieziele war zu Studienende in der NI-Gruppe immer noch geringer als in der IA-Gruppe, jedoch näherten sich die Verteilungen an. Diese Veränderung war hauptsächlich durch eine starke Verbesserung der zu Studienbeginn besonders schlechten morgendlichen post-prandialen Werte bedingt (Abbildung 4). Diese Unterschiede zwischen den Insulin-Gruppen waren jedoch nicht signifikant ( $p=0,514$ ).



**Abbildung 4** - Entwicklung des Blutzuckers in der ITT-Population

**Tabelle 9** - Entwicklung der Parameter des Diabetes mellitus in der PP-Population und Vergleich der Insulintherapien

jede 2. Zeile: Therapieziel erreicht (%)	ANALOG - Insulin (N=94)				NORMAL - Insulin (N=89)				Differenzen ANALOG- Insulin vs. NORMAL- Insulin
	Beginn	Ende	Mittelwert/ Median**** der individuellen Differenzen	p	Beginn	Ende	Mittelwert/ Median**** der individuellen Differenzen	p	
<b>HbA1c (%)*</b>	7,9 (5,9-12,9) **11 (12) ***24 (26)	6,9 (5,8-8,7)	-0,8 **30 (32) ***50 (53)	<0,001	8,1 (6,1-11,9) **9 (10) ***18 (20)	7,1 (5,6-8,6)	-1,1 **24 (27) ***40 (45)	<0,001	0,590
<b>Blutzucker (mg/dl)*</b>									
<b>nüchtern morgens</b>	135 (86-189) 14 (15)	122 (86-167)	-15,4 28 (30)	0,002	140 (84-236) 14 (16)	125 (83-209)	-14,4 27 (30)	0,011	0,861
<b>post-prandialer TM*****</b>	153 (114-222) 36 (38)	142 (86-202)	-15,6 43 (46)	0,002	168 (124-220) 12 (13)	150 (102-215)	-18,6 31 (35)	0,001	0,769
<b>post-prandial morgens</b>	171 (109-285) 20 (21)	150 (79-216)	-27,6 37 (39)	<0,001	209 (117-305) 13 (15)	169 (89-270)	-36,8 26 (29)	<0,001	0,289
<b>post-prandial mittags</b>	139 (81-214) 46 (49)	123 (77-211)	-9,8 54 (57)	0,079	146 (91-219) 31 (35)	130 (80-244)	-9,1 48 (54)	0,028	0,536
<b>post-prandial abends</b>	146 (95-208) 38 (40)	136 (78-220)	-13 39 (41)	0,032	152 (108-210) 29 (33)	141 (96-215)	-6,9 32 (36)	0,179	0,476

\* Median, 5.-95. Perzentile \*\*Zielwert 6,5% \*\*\*Zielwert 7,0% \*\*\*\* bei normalverteilten Werten wurde der Mittelwert ermittelt, bei nicht-normalverteilten der Median \*\*\*\*\*Tages-Mittelwert

### **PP-Population**

Wie auch bei der ITT-Population wurden hier in beiden Studienarmen sehr ähnliche Entwicklungen beobachtet (Tabelle 9). Es zeigten sich Unterschiede lediglich in den Entwicklungen der Mittags- und Abendwerte, welche statistisch jedoch ohne Bedeutung waren.

#### **3.2.2 Parameter des Metabolischen Syndroms**

Bis auf klinisch irrelevante Abweichungen im HDL-Cholesterin bei der PP-Population ließen sich für Lipide, Urinalbumin, BMI, Bauchumfang und Blutdruck keine signifikanten Unterschiede zwischen den Populationen feststellen.

### **ITT-Population**

Nach zwei Jahren Behandlung blieben Lipide, Urinalbumin und Blutdruck normwertig oder verbesserten sich. Es zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Insulin-Gruppen (Tabelle 10).

BMI und Bauchumfang, welche schon zu Studienbeginn über dem Normbereich lagen, nahmen in beiden Insulin-Gruppen hochsignifikant zu ( $p < 0,001$ ) und damit einhergehend auch die Anzahl adipöser Patienten.

### **PP-Population**

Die Ergebnisse der PP-Population (Tabelle 11) decken sich größtenteils mit denen der ITT-Population. Die Veränderung des HDL-Cholesterins ist als einziger Parameter signifikant unterschiedlich zwischen IA- und NI-Gruppe ( $p = 0,034$ ). Da in beiden Gruppen dieses sowohl zu Studienanfang als auch zu Studienende im Zielbereich lag und Unterschiede sehr gering waren (1 bis 2 mg/dl), ergibt sich daraus keine klinische Relevanz.

### **3.3 Primärer Endpunkt: Karotis-Intima-Media-Dicke (CIMT)**

Da sich die BZ-Einstellung in den Insulin-Gruppen nicht unterschied, ist laut Untersuchungshypothese kein Unterschied in der CIMT-Entwicklung zu erwarten. Die Ergebnisse der CIMT-Messung sowie deren mögliche Einflussfaktoren werden im Folgenden dargestellt.

#### **3.3.1 Ergebnis der CIMT-Messung**

Vor Therapiebeginn betrug die CIMT in beiden Studienarmen sowohl links als auch rechts im Median 0,8 mm. Orientierend an den Grenzwerten aus Kapitel 2.5.4 (40.-60. Lebensjahr  $< 0,8$  mm, ab dem 60. Lebensjahr  $< 1,0$  mm) sind diese Ausgangswerte als normwertig zu

Tabelle 10 - Entwicklung der Parameter des Metabolischen Syndroms in der ITT-Population und Vergleich der Insulintherapien

jede 2. Zeile: Therapieziel erreicht (%)	ANALOG - Insulin (N=135)				NORMAL - Insulin (N=119)				Differenzen ANALOG- Insulin vs. NORMAL- Insulin	
	Beginn	Ende	Median** der individuellen Differenzen	p	Beginn	Ende	Median** der individuellen Differenzen	p	p	p
<b>Lipide (mg/dl)*</b>										
<b>Gesamt-Cholesterin</b>	179 (119-267)	169 (119-266)	85 (63)	0,008	176 (129-251)	167 (126-243)	-1	0,578	0,198	
<b>LDL-Cholesterin</b>	103 (55-185)	94 (58-151)	64 (47)	0,002	109 (60-186)	98 (63-156)	-3	0,147	0,396	
<b>HDL-Cholesterin</b>	43 (27-72)	44 (26-75)	65 (66)	0,365	48 (30-76)	47 (26-72)	-1	0,164	0,134	
<b>Triglyceride</b>	152 (66-647)	124 (59-491)	69 (51)	<0,001	154 (66-461)	143 (64-413)	-13	0,017	0,081	
<b>Urinalbumin (mg/l)*</b>	18 (5-300)	16 (5-300)	60 (44)	0,852	14 (5-300)	14 (5-248)	+/-0	0,932	0,969	
<b>BMI (kg/m²)*</b>	32 (25,8-40,4)	33 (26,2-43,3)	32 (24)	<0,001	32 (24,4-39,4)	34 (26-41,7)	+1,6	<0,001	0,567	
<b>Bauchumfang (cm)*</b>										
<b>Frauen</b>	106 (83-122)	109 (88-133)	2 (4)	0,003	107 (85-123)	110 (93-123)	+2	0,008	0,933	
<b>Männer</b>	109 (94-124)	113 (90-137)	9 (11)	<0,001	110 (93-126)	114 (96-133)	+3	<0,001	0,449	
<b>Blutdruck (mmHg)*</b>										
<b>systolischer</b>	130 (110-154)	127 (111-152)	+/-0	0,505	127 (111-157)	129 (109-157)	+/-0	0,502	0,950	
<b>diastolischer</b>	75 (61-90)	71 (57-89)	-3	0,001	73 (59-90)	69 (56-86)	-1	0,064	0,394	
		57 (42)	57 (42)		57 (48)	51 (43)				

\* Median, 5.-95. Perzentile \*\*Die Werte sind nicht-normalverteilt

Tabelle 11 - Entwicklung der Parameter des Metabolischen Syndroms in der PP-Population und Vergleich der Insulintherapien

jede 2. Zeile: Therapieziel erreicht (%)	ANALOG - Insulin (N=94)				NORMAL - Isulin (N=89)				Differenzen ANALOG-Insulin vs. NORMAL-Insulin	
	Beginn	Ende	Median** der individuellen Differenzen	p	Beginn	Ende	Median** der individuellen Differenzen	p	p	
<b>Lipide (mg/dl)*</b>										
<b>Gesamt-Cholesterin</b>	178 (127-270)	169 (117-251)	71 (76)	0,007	174 (125-253)	167 (125-243)	-1	0,598	0,193	
<b>LDL-Cholesterin</b>	102 (59-188)	96 (55-151)	42 (45)	0,004	103 (58-188)	96 (61-161)	-3	0,147	0,433	
<b>HDL-Cholesterin</b>	44 (28-74)	46 (26-76)	62 (66)	0,201	48 (29-73)	47 (24-72)	-1	0,093	0,034	
<b>Triglyceride</b>	148 (63-595)	123 (56-465)	57 (61)	<0,001	154 (70-470)	139 (62-478)	-13	0,016	0,198	
<b>Urinalbumin (mg/l)*</b>	12 (5-300)	16 (5-300)	51 (54)	0,945	17 (5-273)	16 (5-279)	+/-0	0,944	0,989	
<b>BMI (kg/m²)*</b>	30,8 (25,3-40,5)	32,4 (26,6-44,1)	26 (28)	<0,001	31,7 (24,2-39)	33,7 (26-40,6)	+1,7	<0,001	0,619	
<b>Bauchumfang (cm)*</b>										
<b>Frauen</b>	104 (82-123)	108 (88-133)	2 (6)	0,005	107 (85-125)	111 (95-123)	+3	0,005	0,669	
<b>Männer</b>	109 (96-124)	114 (98-136)	8 (13)	<0,001	109 (94-126)	113 (96-132)	+3	<0,001	0,288	
<b>Blutdruck (mmHg)*</b>										
<b>systolischer</b>	129 (110-156)	129 (111-152)	71 (58-88)	0,376	128 (110-167)	129 (109-159)	+/-0	0,475	0,974	
<b>diastolischer</b>	75 (61-89)	71 (58-88)	49 (52)	0,001	72 (59-90)	69 (56-87)	-1	0,070	0,329	

\* Median, 5.-95. Perzentile \*\*Die Werte sind nicht normalverteilt

interpretieren, da der Altersdurchschnitt der Patienten etwa 60 Jahre betrug. Eine signifikante Zunahme nach zwei Jahren konnte nur linksseitig in der NI-Gruppe der ITT-Population auf 0,87 mm beobachtet werden. Da die ITT-Population nicht nach Protokoll behandelt wurde, kann dieses Ergebnis nicht mit Sicherheit interpretiert werden. Möglich ist, dass sich hier ein Trend zeigt, der sich bei einer größeren Fallzahl oder längeren Beobachtungsdauer als statistisch relevant darstellen würde. Der Vergleich beider Insulintherapien ergab in keinem anderen Fall signifikante Unterschiede.

Daraus wird geschlussfolgert, dass die unterschiedlichen Insulintherapien nicht zu Unterschieden in der CIMT-Progression führen.

### **ITT-Population**

Bis auf die bereits erwähnte signifikante Zunahme der linken CIMT in der NI-Gruppe waren keine relevanten Veränderungen sichtbar (Tabelle 12). Die Abweichung zwischen dem Vorzeichen der mittleren Differenz und der Zunahme der linken medianen CIMT in der NI-Gruppe ist auf eine ungleiche Verteilung der Differenzen zurückzuführen. Die Mittelwerte der individuellen Differenzen zeigten sehr geringe Veränderungen auf, deren klinische Relevanz vernachlässigbar ist.

### **PP-Population**

Obwohl in der PP-Population die linke mediane CIMT in der NI-Gruppe um 0,1 mm zunahm, stellte dies keinen signifikanten Unterschied dar (Tabelle 13).

Da die dopplersonographische Messung der CIMT Untersucher-abhängig ist, wurde zur Einschätzung von Messfehlern der interindividuelle Variationskoeffizient berechnet. Mit 21,4% deutete dieser auf eine relativ hohe Messungsgenauigkeit hin.

## **3.3.2 Einfluss der Risikofaktoren auf die CIMT**

Um die Einflussgrößen der Makroangiopathie einordnen zu können, wurden diese anhand der CIMT und ihrer Entwicklung untersucht. Besondere Aufmerksamkeit galt dabei dem ppBZ. Zu beachten ist der Unterschied zwischen der Betrachtung von CIMT-Mittelwerten zu einem definierten Zeitpunkt und der Betrachtung von CIMT-Differenzen im longitudinalen Verlauf.

### **3.3.2.1 Stratifizierung nach CIMT-Differenzen**

Mittels einer Stratifizierung der ITT-Population sollte untersucht werden, ob Patienten mit schlechteren metabolischen Markern auch eine stärker ausgeprägte CIMT-Progression aufweisen (Tabelle 14).

**Tabelle 12 - Entwicklung der CIMT in der ITT-Population und Vergleich der Insulintherapien**

	ANALOG - Insulin (N=135)				NORMAL - Insulin (N=119)				Differenzen ANALOG-Insulin vs. NORMAL-Insulin	
	Mittelwert der individuellen Differenzen		Mittelwert der individuellen Differenzen		Mittelwert der individuellen Differenzen		Mittelwert der individuellen Differenzen		p	p
	Beginn	Ende	Beginn	Ende	Beginn	Ende	Beginn	Ende		
<b>CIMT (mm)*</b>										
links	0,80 (0,5-1,13)	0,80 (0,5-1,20)	+0,019	0,648	0,80 (0,50-1,34)	0,87 (0,49-1,4)	-0,054	0,026	0,253	
rechts	0,80 (0,5-1,20)	0,80 (0,5-1,20)	-0,013	0,532	0,80 (0,47-1,23)	0,80 (0,5-1,20)	-0,009	0,444	0,897	

\* Median, 5.-95. Perzentile

**Tabelle 13 - Entwicklung der CIMT in der PP-Population und Vergleich der Insulintherapien**

	ANALOG - Insulin (N=94)				NORMAL - insulin (N=89)				Differenzen ANALOG-Insulin vs. NORMAL-Insulin	
	Mittelwert der individuellen Differenzen		Mittelwert der individuellen Differenzen		Mittelwert der individuellen Differenzen		Mittelwert der individuellen Differenzen		p	p
	Beginn	Ende	Beginn	Ende	Beginn	Ende	Beginn	Ende		
<b>CIMT (mm)*</b>										
links	0,80 (0,42-1,17)	0,80 (0,50-1,20)	-0,020	0,513	0,80 (0,50-1,30)	0,90 (0,48-1,40)	+0,047	0,073	0,492	
rechts	0,80 (0,52-1,20)	0,80 (0,50-1,20)	-0,021	0,539	0,80 (0,44-1,29)	0,80 (0,50-1,20)	-0,011	0,401	0,904	

\* Median, 5.-95. Perzentile

**Tabelle 14** - Vergleich der Risikofaktoren in Hinblick auf unterschiedliche CIMT-Differenzen

	CIMT-Differenz ≤ 0 N=106			CIMT-Differenz > 0 N=92			Differenzen CIMT ≤ 0 vs. CIMT > 0
	Beginn	Ende	Mittelwert/ Median** der individuellen Differenzen	Beginn	Ende	Mittelwert/ Median** der individuellen Differenzen	
HbA1c (%)*	8,1 (6-12,7)	7,1 (5,4-8,6)	-1,1	7,8 (6-11,7)	7 (6-8,8)	-0,65	0,036
Blutzucker (mg/dl)*							
nüchtern morgens	134 (85-230)	122 (83-182)	-4	138 (85-219)	124 (88-167)	-18	0,189
postprandialer TM***	157 (112-217)	146 (87-216)	-14	161 (114-243)	144 (100-203)	-23	0,227
LDL-Cholesterin (mg/dl)*	101 (64-184)	97 (58-170)	-4	104 (57-189)	95 (59-140)	-4	0,848
Triglyceride (mg/dl)*	149 (66-637)	127 (63-587)	-16	152 (64-454)	132 (57-392)	-24	0,476
Blutdruck (mmHg)*							
systolischer	127 (109-162)	129 (109-157)	-2	129 (111-154)	128 (111-151)	+/- 0	0,442
diastolischer	72 (59-89)	69 (56-86)	-2	74 (60-90)	71 (57-88)	-2	0,311

\* Median, 5.-95. Perzentile \*\* bei normalverteilten Werten wurde der Mittelwert ermittelt, bei nicht-normalverteilten der Median \*\*\* Tages-Mittelwert

Die Verteilung der CIMT-Differenzen entsprach einer Normalverteilung mit einem Median von 0 mm. Demzufolge wurde die Population in eine Gruppe mit CIMT-Veränderungen kleiner/gleich 0 mm (n=106) und eine Gruppe mit CIMT-Differenzen größer 0 mm (n=92) aufgeteilt. Die verschiedenen Insulintherapien wurden hier nicht betrachtet. Für den Vergleich wurden Stoffwechselfaktoren ausgewählt, die als Risikofaktoren für die CIMT-Zunahme vermutet werden. Dieselben Parameter wurden als unabhängige Variablen in der Regressionsanalyse verwendet (Kapitel 3.3.2.2).

Ein signifikanter Unterschied ließ sich nur beim HbA1c nachweisen (p=0,036). Patienten mit einer größeren HbA1c-Senkung zeigten gleichzeitig eine geringere CIMT-Zunahme. Die Veränderung der ppBZ-Werte zeigte hingegen keinen relevanten Unterschied.

### 3.3.2.2 Multiple lineare Regressionsanalyse

Im Gegensatz zur Stratifizierung hat die lineare Regressionsanalyse den Vorteil, dass keine willkürliche Aufteilung der Population in CIMT-Gruppen erfolgt (Kapitel 2.8).

#### Korrelation zwischen metabolischen Markern und CIMT-Größe zu Studienbeginn versus Studienende

In dieses Modell wurden alle Probanden der ITT-Population eingebunden und jeweils mit den zeitlich definierten Werten zu Studienbeginn beziehungsweise zu Studienende analysiert. Als abhängige Variable wurde aus linker und rechter medianer CIMT der jeweiligen Zeitpunkte ein Mittelwert bestimmt.

**Tabelle 15** - Regressionsanalyse: Einflussfaktoren auf die CIMT-Mittelwerte der ITT-Population zu Studienbeginn und Studienende

	CIMT-MITTELWERT			
	BEGINN		ENDE	
	R <sup>2</sup>	p	R <sup>2</sup>	p
	0,097	<0,001	0,069	0,001
HbA1c		ns		ns
<b>Nüchtern-Blutzucker</b>		0,024		ns
<b>post-prandialer Tages-Mittelwert</b>		ns		0,006
LDL-Cholesterin		ns		ns
Triglyceride		ns		ns
<b>systolischer Blutdruck</b>		<0,001		0,012
<b>diastolischer Blutdruck</b>		<0,001		ns

ns = nicht signifikant

Sowohl zu Studienbeginn als auch zu Studienende wurden nur geringe Korrelationen ermittelt (Tabelle 15). Auch das Gesamt-Modell wies nur eine geringe Korrelation auf. Diejenigen Risikofaktoren, die dabei eine Signifikanz aufwiesen, standen demnach in schwacher Korrelation zur CIMT. Diese Zusammenhänge waren allerdings über die Zeit nicht konstant. Die ppBZ-Konzentration korrelierte in einem geringen Ausmaß nur zu Studienende mit der CIMT.

Daraus ergibt sich die Schlussfolgerung, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren keinen oder nur einen äußerst geringen Einfluss auf die Größe der CIMT ausüben.

### **Korrelation zwischen der Entwicklung der metabolischen Marker und der CIMT-Differenzen in Hinblick auf Insulin-Gruppen**

Mit dem folgenden Modell wurden die Insulin-Gruppen der PP-Population verglichen. Es wurden die longitudinalen Veränderungen der Parameter in Abhängigkeit zur CIMT-Differenz (CIMT-links/rechts-Mittelwert) dargestellt.

Für beide Kohorten konnten auch hier nur geringe Korrelationen ermittelt werden (Tabelle 16), wobei in der IA-Gruppe keine signifikanten Zusammenhänge gefunden wurden. Bei der NI-Gruppe korrelierte die HbA1c-Veränderung mit der CIMT-Differenz, wie schon in der Stratifizierung in Kapitel 3.3.2.1. Die Besserung der ppBZ-Werte hatte dieser Darstellung zufolge keinen Einfluss auf die CIMT-Progression.

**Tabelle 16** - Regressionsanalyse: Einflussfaktoren auf die CIMT-Differenz\* der PP-Population in Hinblick auf Insulintherapien

	CIMT-DIFFERENZ			
	ANALOG - Insulin (n=94)		NORMAL - Insulin (n=89)	
	R <sup>2</sup>	p	R <sup>2</sup>	p
	0,031	0,101	0,123	0,004
<b>HbA1c</b>		ns		0,012
Nüchtern-Blutzucker		ns		ns
post-prandialer Tages-Mittelwert		ns		ns
LDL-Cholesterin		ns		ns
Triglyceride		ns		ns
<b>systolischer Blutdruck</b>		ns		0,014
diastolischer Blutdruck		ns		ns

\*als abhängige und unabhängige Variablen wurden die Differenzen (Studienende - Studienbeginn) für jeden Parameter verwendet; ns= nicht signifikant

### Korrelation zwischen der Entwicklung der metabolischen Marker und der CIMT-Differenzen in Hinblick auf Kollektive mit und ohne erreichten sekundären Endpunkt

Zuletzt wurde ein Modell mit Kollektiven erstellt, welche im Kapitel 3.4 näher beschrieben werden: Patienten der ITT-Population, die im Studienverlauf einen sekundären kardiovaskulären Endpunkt erreicht haben, und Patienten, die keinen erreichten (Tabelle 17).

Das Modell zeigte nur einen geringen Einfluss der Senkung des LDL-Cholesterins auf das Eintreten von makrovaskulären Ereignissen ( $R^2=0,053$ ;  $p=0,005$ ). Der ppBZ war hierfür nicht relevant.

**Tabelle 17** - Regressionsanalyse: Einflussfaktoren auf die CIMT-Differenz\* der ITT-Population in Hinblick auf sekundäre Endpunkte

	CIMT-DIFFERENZ			
	sekundärer Endpunkt erreicht (n=55)		sekundärer Endpunkt nicht erreicht (n=199)	
	R <sup>2</sup>	p	R <sup>2</sup>	p
	0,037	0,24	0,053	0,005
HbA1c		ns		ns
Nüchtern-Blutzucker		ns		ns
post-prandialer Tages-Mittelwert		ns		ns
<b>LDL-Cholesterin</b>		ns		0,005
Triglyceride		ns		ns
systolischer Blutdruck		ns		ns
diastolischer Blutdruck		ns		ns

\*als abhängige und unabhängige Variablen wurden die Differenzen (Studienende - Studienbeginn) für jeden Parameter verwendet; ns= nicht signifikant

Zusammenfassend fanden sich weder in der ITT-Population noch in der PP-Population signifikante Korrelationen zwischen CIMT-Veränderung und ppBZ. Eine stärkere CIMT-Zunahme ging stattdessen mit einer ungünstigeren HbA1c-Entwicklung einher. Andere Risikofaktoren zeigten ebenfalls keine eindeutigen Korrelationen. Die besondere Bedeutung der post-prandialen Plasmaglukose für makroangiopathische Folgeerkrankungen wurde somit nicht bestätigt.

### 3.4 Sekundäre Endpunkte: Neumanifestationen kardiovaskulärer Spätfolgen

Die Häufigkeit von makrovaskulären Ereignissen und die Dauer bis zu ihrem Eintritt wurden für unterschiedliche Studiengruppen untersucht. Auch der Zusammenhang mit der CIMT als

## ERGEBNISSE

Surrogat-Marker wurde analysiert. Die häufigste Form der makrovaskulären Spätfolgen, die KHK, wurde gesondert mittels stresschokardiographischer Messungen untersucht.

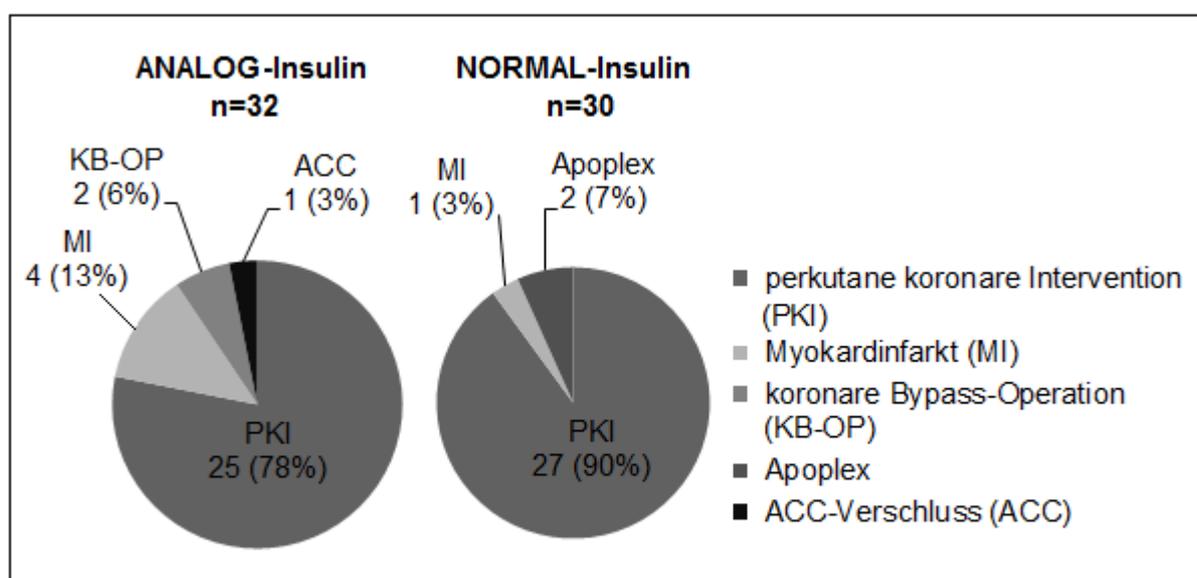
Zwischen den Therapiegruppen bestanden weder in der Verteilung noch im zeitlichen Eintritt sekundärer Endpunkte statistisch relevante Unterschiede.

**Tabelle 18** - Verteilung sekundärer Endpunkte in Hinblick auf Insulintherapien

	Alle	ITT-Population		PP-Population	
		ANALOG-Insulin (n=135)	NORMAL-Insulin (n=119)	ANALOG-Insulin (n=94)	NORMAL-Insulin (n=89)
<b>sekundäre Endpunkte</b>	74	40	34	32	30
<b>perkutane koronare Intervention</b>	62	32	30	25	27
<b>Myokardinfarkt</b>	6	5	1	4	1
<b>koronare Bypass-Operation</b>	3	2	1	2	0
<b>Apoplex</b>	2	0	2	0	2
<b>ACC-Verschluss</b>	1	1	0	1	0

Insgesamt wurden 74 Manifestationen sekundärer Endpunkte bei 55 Patienten (22% von 254 Patienten der ITT-Population) dokumentiert (Tabelle 18). Dies erklärt sich dadurch, dass einige Patienten im Laufe der Studie mehrere kardiovaskuläre Ereignisse erlitten. 40 Patienten (16% von 254) erreichten nur einen Endpunkt, 13 Patienten (5% von 254) erreichten zwei Endpunkte, ein Patient erreichte drei Endpunkte und ein weiterer Patient war von fünf Ereignissen betroffen.

Mit großem Abstand standen hierbei die PKI in Form von Herzkatheter-Untersuchungen im Vordergrund. Andere kardiovaskuläre Ereignisse traten nur vereinzelt auf.



**Abbildung 5** - Verteilung der sekundären Endpunkte der PP-Population in Hinblick auf Insulintherapien

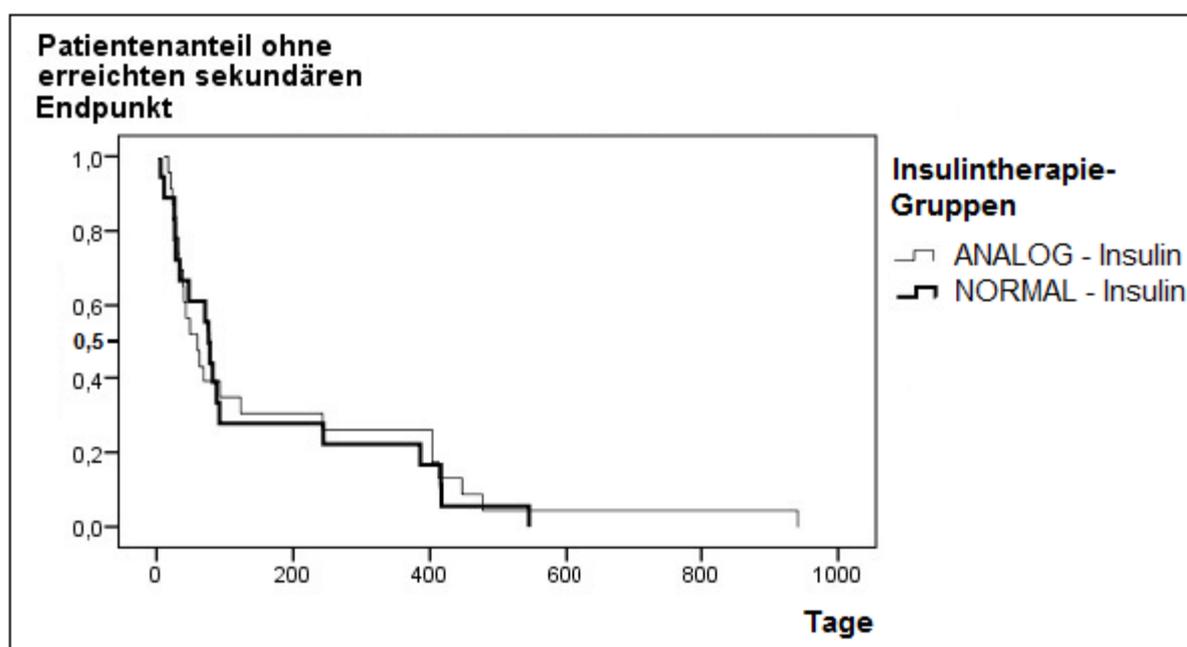
Im Vergleich beider Therapiegruppen konnte kein signifikanter Unterschied in der Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse festgestellt werden (Abbildung 5).

Die kumulative Inzidenz der aufgetretenen Ereignisse unterschied sich in den Insulin-Gruppen nicht signifikant. Etwa ein Fünftel der NI-Gruppe (21,3%, 19/89) und etwa ein Viertel der IA-Gruppe (26,6%, 25/94) wiesen makrovaskuläre Ereignisse auf (Tabelle 19).

**Tabelle 19** - Anteil der Patienten mit erreichtem Endpunkt in Hinblick auf Insulin-Therapien

	ITT-Population			p	PP-Population		
	Alle (n=254)	ANALOG - Insulin (n=135)	NORMAL - Insulin (n=119)		ANALOG - Insulin (n=94)	NORMAL - Insulin (n=89)	p
<b>Patienten mit erreichtem Endpunkt, N (%)</b>	55 (21,7)	33 (24,4)	22 (18,5)	0,228	25 (26,6)	19 (21,3)	0,408

Auch das zeitliche Intervall bis zum Eintritt eines sekundären Endpunkts erwies sich in den Therapiegruppen als gleich lang (Abbildung 6).



**Abbildung 6** - Kaplan-Meier-Kurve: Eintritt eines sekundären Endpunkts in Hinblick auf Insulintherapien

Die Kaplan-Meier-Kurven von NI- und IA-Gruppe verlaufen beinahe parallel. In der IA-Gruppe hatte die Hälfte (0,5) der Patienten mit sekundärem Endpunkt das Ereignis nach 60 Studientagen erreicht (mediane Überlebenszeit). In der NI-Gruppe war dies nach 70 Tagen der

Fall. Der statistische Vergleich dieser zeitlichen Zusammenhänge zwischen den Studienarmen ergab keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,836$ ).

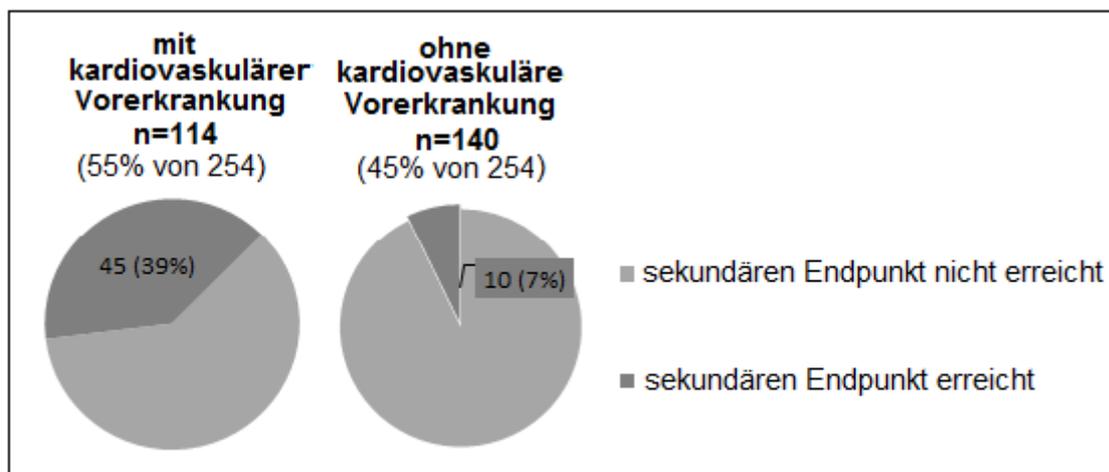
### 3.4.1 Stratifizierung nach Kollektiven mit und ohne kardiovaskulärer Vorerkrankung

**Tabelle 20** - Verteilung sekundärer Endpunkte bei Kollektiven mit und ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung

	Kollektiv vor Studienbeginn	im Verlauf sekundären Endpunkt erreicht	p
	N/ITT-Population	N/Kollektiv vor Studienbeginn	
<b>ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen</b>	140/254 (55%)	10/140 (7%)	<0,001
<b>mit kardiovaskulären Vorerkrankungen</b>	114/254 (45%)	45/114 (39%)	
davon*			
KHK	91/114 (80%)	40/91 (44%)	
pAVK	36/114 (32%)	16/36 (44%)	
Apoplex	17/114 (15%)	6/17 (35%)	

\*Summe > 114, da einige Patienten mehrere Manifestationen der Atherosklerose aufwiesen

Das Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, ist bei bereits stattgehabten makrovaskulären Vorschädigungen hochsignifikant höher als bei makrovaskulär nicht vorgeschädigten Patienten. Dabei spielt die Art der Vorerkrankung keine entscheidende Rolle (Tabelle 20).

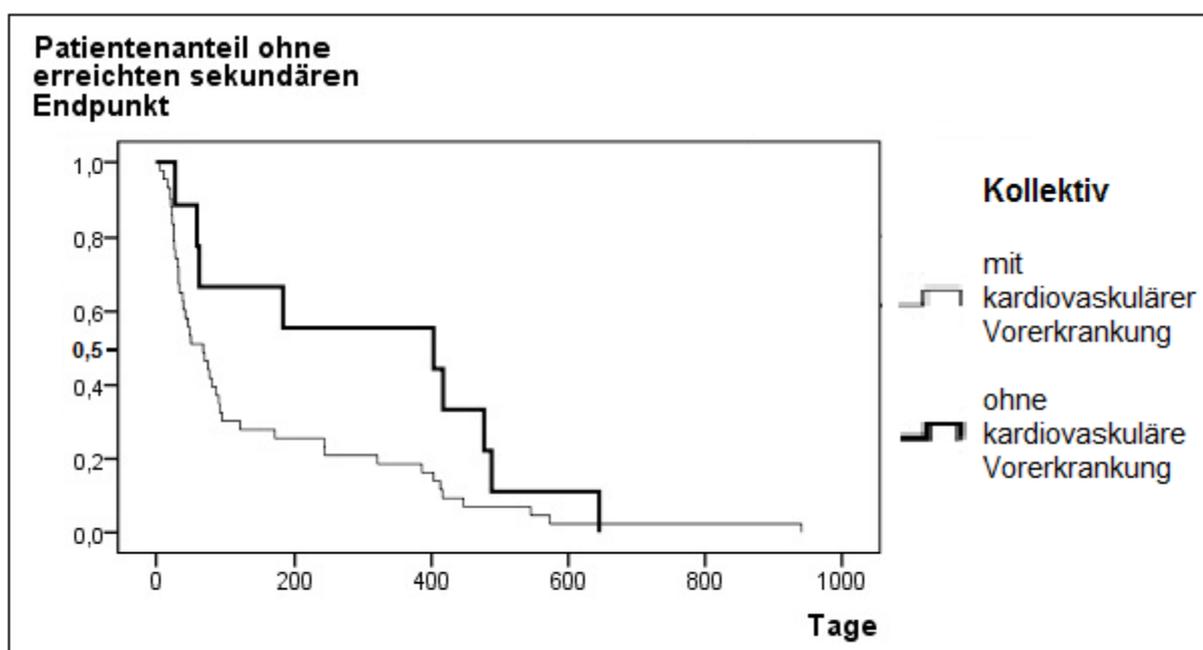


**Abbildung 7** - Verteilung sekundärer Endpunkte bei Kollektiven mit und ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung

Ausgehend vom Gesamtkollektiv wurde ermittelt, dass 55% (140/254) der Patienten zu Studienbeginn keine bekannte kardiovaskuläre Vorerkrankung hatten. Von diesen Patienten erreichten 7% (10/140) einen sekundären Endpunkt. Dies bedeutet, dass von den 55 Patienten, die einen sekundären Endpunkt erreichten (Kapitel 3.4), bei 18% (10/55) erstmalig eine makrovaskuläre Spätfolge diagnostiziert wurde. Bezogen auf das Gesamtkollektiv, zeigten im Verlauf der Studie 4% der Probanden (10/254) erstmalig makroangiopathische Neumanifestationen.

45% (114/254) des Gesamtkollektivs wiesen bei Studieneinschluss hingegen bereits makrovaskuläre Erkrankungen auf. Von diesen Vorerkrankten erreichten 39% (45/114) einen sekundären Endpunkt. Die Differenzierung nach einzelnen Vorerkrankungen (KHK: 44% (40/91), pAVK 44% (16/36), Apoplex 35% (6/17)) zeigte keine relevanten Unterschiede. Die Aussagekraft der Aufschlüsselung ist jedoch eingeschränkt, da Mehrfach-Manifestationen diese verfälschen.

Diese Unterschiede waren signifikant. Damit unterstreichen die vorliegenden Ergebnisse die anerkannten Zusammenhänge zwischen kardiovaskulärer Vorerkrankung und Risikoerhöhung für weitere kardiovaskuläre Schäden. Sekundäre Endpunkte traten bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorschädigung über fünfmal so häufig auf wie bei vaskulär nicht Vorgeschädigten (39% versus 7%,  $p < 0,001$ , Abbildung 7).



**Abbildung 8** - Kaplan-Meier-Kurve: Eintritt eines sekundären Endpunkts in Hinblick auf das Vorhandensein kardiovaskulärer Vorerkrankungen

114 Patienten waren zu Studienbeginn kardiovaskulär vorgeschädigt. Zehn Patienten erreichten einen sekundären Endpunkt, ohne vorerkrankt gewesen zu sein. Der Vergleich von 114

Patienten zu Studienbeginn (45% von 254) mit 124 Patienten zu Studienende (114+10=124; 49% von 254) ergab einen signifikantes Zuwachs an makrovaskulär erkrankten Patienten ( $p=0,001$ ).

Auch für die Kollektive mit beziehungsweise ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung sollte der zeitliche Eintritt sekundärer Endpunkte bewertet werden. Die Überlebensfunktion (Abbildung 8) zeigt Unterschiede im Verlauf der Kurven dieser Kollektive. In der Gruppe mit kardiovaskulären Vorerkrankungen haben die Hälfte (0,5) der Patienten mit erreichtem sekundären Endpunkt diesen nach 69 Studientagen erreicht. In der Gruppe ohne bekannte Vorerkrankungen ist dies nach 403 Tagen der Fall. Der statistische Vergleich beider medianen Überlebenszeiten zeigte keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,087$ ), eine Tendenz kann allerdings vermutet werden.

### 3.4.2 Stratifizierung nach Kollektiven mit unterschiedlicher CIMT-Differenz

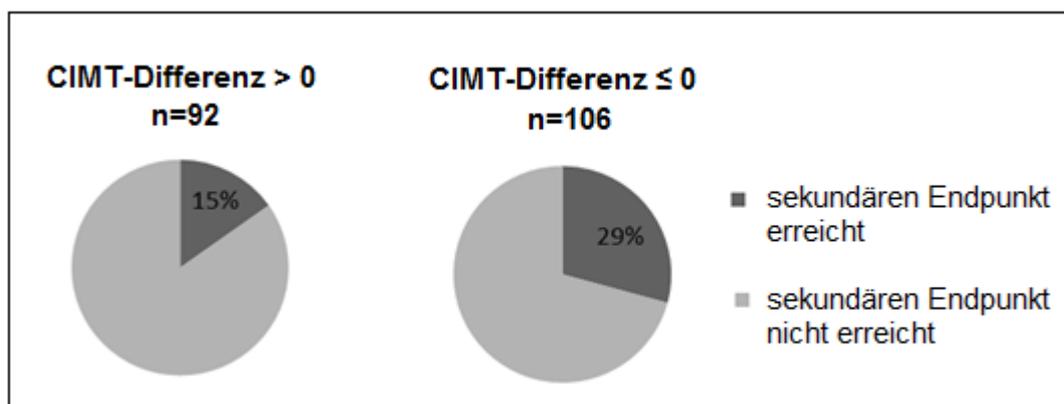
Im Folgenden wird der primäre Endpunkt CIMT mit den sekundären Endpunkten in Verbindung gebracht. Es soll untersucht werden, ob die CIMT ihre Rolle als Surrogat-Marker hinreichend erfüllt. Hierfür wurde die Verteilung der kardiovaskulären Ereignisse in den Kollektiven mit unterschiedlicher CIMT-Differenz betrachtet, welche im Kapitel 3.3.2.1 bereits eingeführt wurden (Tabelle 21).

**Tabelle 21** - Verteilung der sekundären Endpunkte in Hinblick auf unterschiedliche CIMT-Differenz

		sekundären Endpunkt erreicht	sekundären Endpunkt nicht erreicht	p
<b>CIMT-Differenz</b>	$\leq 0$	31/106 (29%)	75/106 (71%)	0,014
	$> 0$	14/92 (15%)	78/92 (85%)	

Die Untersuchung ergab, dass von den Probanden mit einer geringeren CIMT-Progression 29% (31/106) einen sekundären Endpunkt erreichten. Von den Patienten mit einer größeren CIMT-Zunahme waren es hingegen nur 15% (14/92). Dieser Unterschied stellte sich als signifikant dar ( $p=0,014$ ). Demzufolge würden Patienten mit einer geringeren CIMT-Zunahme mehr kardiovaskuläre Spätfolgen erreichen als Patienten mit einer stärkeren Verkalkung (Abbildung 9).

Zur Abklärung dieses nach heutigem Kenntnisstand unwahrscheinlichen Ergebnisses wurde dieser Zusammenhang erneut untersucht. Es wird vermutet, dass die Stratifizierung der CIMT-Gruppen eine begrenzte Aussagekraft hat, da der Grenzwert von 0 mm CIMT-Differenz als Median möglicherweise nicht dem pathophysiologisch tatsächlichen Grenzwert entspricht. Daten zu einem konkreten Vorgehen fehlen.



**Abbildung 9** - Verteilung sekundärer Endpunkte in Hinblick auf CIMT-Differenz

Im Gegensatz dazu stellen die zwei Kollektive mit beziehungsweise ohne sekundären Endpunkt klar definierte Gruppen dar, die einander ausschließen. Für beide Kollektive wurde die mittlere CIMT-Differenz ermittelt.

Probanden mit erreichtem kardiovaskulären Ereignis wiesen eine größere CIMT-Zunahme auf als Patienten ohne erreichten sekundären Endpunkt (um 0,016 mm). Statistisch hatte dies keine Relevanz ( $p=0,128$ ), eine Tendenz kann jedoch vermutet werden (Tabelle 22).

**Tabelle 22** - Verteilung der CIMT-Veränderung in Hinblick auf Kollektive mit und ohne erreichten sekundären Endpunkt

	sekundären Endpunkt erreicht	sekundären Endpunkt nicht erreicht	p
<b>CIMT-Differenz*</b>	+0,050 [(-0,472) - (+0,232)]	+0,016 [(-0,270) - (+0,265)]	0,128

\* Mittelwert, 5.-95. Perzentile

### 3.4.3 Belastungsinduzierte Myokardischämie

Um eine nicht-symptomatische KHK zu identifizieren, wurde diese mithilfe der Stressechokardiographie zu Studienbeginn und -ende bei allen Probanden untersucht. Tabelle 23 stellt dar, ob eine belastungsinduzierte Myokardischämie (BIM) dabei diagnostiziert wurde.

**Tabelle 23** - Ergebnis der Stressechokardiographie zu Studienbeginn und Studienende

	ITT (N=254)	
	Beginn	Ende
auswertbare Ergebnisse	235/254	164/254
<b>belastungsinduzierte Myokardischämie, N (%)</b>	58 (25)	23 (14)

**Tabelle 24 - Verteilung der belastungsinduzierten Myokardischämie in Hinblick auf Insulintherapien**

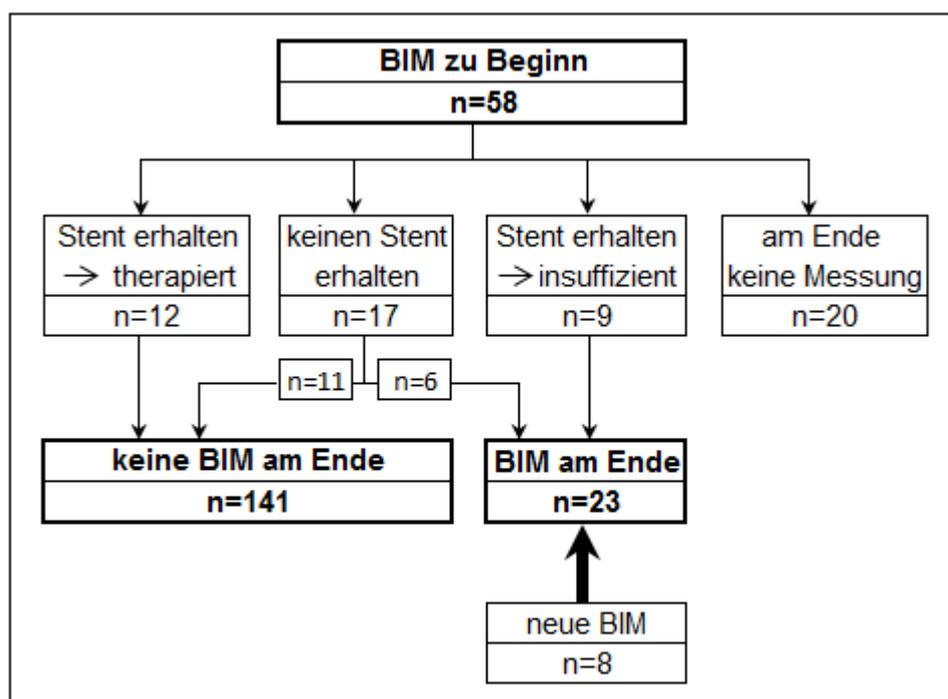
		ITT (N=254)				PP (N=183)			
		Analog- Insulin		Normal- Insulin		Analog- Insulin		Normal- Insulin	
		N=135	N=119	N=135	N=119	N=94	N=89	N=94	N=89
		p		p		p		p	
		Beginn		Ende		Beginn		Ende	
auswertbare Ergebnisse	235/254	124/135	111/119	87/135	77/119	92/94	83/89	76/94	73/94
belastungsinduzierte Myokardischämie, N (%)	58 (25)	27 (22)	31 (28)	10 (11)	13 (17)	21 (23)	23 (28)	10 (13)	13 (18)
				0,964	0,894	0,894	0,508	0,508	0,441

## ERGEBNISSE

Auffällig ist, dass die Anzahl auswertbarer Untersuchungen zum Studienende hin sehr stark abnahm. Nicht auszuwerten waren größtenteils Messungen, bei denen die Belastungsgrenze aufgrund von Schmerzen in der Beinmuskulatur oder aufgrund eines schlecht belastbaren Allgemeinzustands der meist adipösen Patienten nicht erreicht wurde.

Von den zu Beginn der Studie auswertbaren Stressechokardiographien ergaben 25% (58/235) Hinweise für eine BIM. Nach zwei Jahren nahm ihr Anteil innerhalb der auswertbaren Messungen ab (14%, 23/164).

Im Vergleich der Insulin-Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 24). Diese Analyse bestätigt, dass die Insulintherapien das makrovaskuläre Endergebnis gleichwertig beeinflussen.



**Abbildung 10** - Belastungsinduzierte Myokardischämie zu Studienbeginn und Studienende

In Abbildung 10 wird verdeutlicht, welche Entwicklung die 58 Patienten mit einer BIM zu Studienbeginn vollzogen haben und wie dies das Ergebnis zu Studienende beeinflusst hat. Bei 20 der 58 Patienten erfolgte zum Ende der Studie keine Messung aufgrund von Studienabbrüchen, technischen Gründen oder auf Wunsch des Patienten. Zwölf Patienten erhielten im Rahmen einer Herzkatheter-Untersuchung eine Stent-Implantation, welche nach zwei Jahren immer noch suffizient war. Neun Probanden wurden insuffizient durch einen Stent therapiert. Nach zwei Jahren konnte bei dieser Gruppe erneut eine BIM gemessen werden. 17 Patienten haben keinen Stent erhalten, weil entweder die Herzkatheter-Untersuchung dafür

keine Indikation ergab oder weil der Patient es nicht wünschte. Sechs von diesen 17 Patienten zeigten zu Studienende wieder eine BIM, die restlichen elf waren ohne pathologischen Befund. Von den 58 BIM-Diagnosen zu Studienanfang zeigten zu Studienende 23 (n=11 ohne kardiovaskuläre Intervention und n=12 mit kardiovaskulärer Intervention) keinen pathologischen Befund mehr. Bei 15 der diagnostizierten Patienten (n=6 ohne kardiovaskuläre Intervention und n=9 mit kardiovaskulärer Intervention) wurde zum Ende der Studie wieder eine BIM festgestellt. Lediglich bei acht Probanden ergab sich zum Studienabschluss erstmalig eine pathologische Stressechokardiographie.

Da die Gründe für die BIM-Abnahme vielfältig und die Fallzahlen sehr klein waren, ist eine Analyse der Kausalitäten nicht möglich. Auch wurden diese Ergebnisse aufgrund der geringen Fallzahlen nicht nach Insulin-Gruppen differenziert.

### **3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse**

An dieser Stelle werden die Fragen aus Kapitel 1.6 beantwortet:

1. Nach 24 Monaten Behandlung führten die unterschiedlichen Insulintherapien nicht zu Unterschieden im kardiovaskulären Endergebnis.

a) Die CIMT nahm geringfügig zu. Nur in der NI-Gruppe der ITT-Population war diese Progression einseitig von signifikanter Höhe. Die Differenzbeträge unterschieden sich in den Insulin-Gruppen allerdings nicht signifikant.

b) In den unterschiedlichen Behandlungsgruppen traten kardiovaskuläre Ereignisse gleich häufig und gleich früh auf. Patienten mit makroangiopathischen Vorerkrankungen hatten ein signifikant höheres Risiko ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Die Anzahl makrovaskulär Erkrankter nahm signifikant zu.

2. Beide Insulintherapien führten zu signifikanten Verbesserungen der BZ-Werte. Jedoch unterschieden sie sich nicht in ihrer Effektivität.

3. Der ppBZ konnte neben anderen glykämischen Werten und metabolischen Risikofaktoren nicht als besonders bedeutsamer Risikomarker hervorgehoben werden. Stattdessen zeigte sich eine geringe Korrelation der CIMT-Differenz mit der HbA1c-Entwicklung.

4. Andere Risikofaktoren für kardiovaskuläre Spätfolgen konnten ebenfalls erfolgreich therapiert werden. Die Adipositas nahm jedoch in beiden Gruppen stark zu.

5. Die PP-Population war repräsentativ für die ITT-Population. Mögliche Verzerrungen durch unterschiedliche Ausgangswerte zwischen den Insulin-Gruppen lagen im jüngeren Durchschnittsalter und niedrigeren morgendlichen ppBZ-Werten der IA-Gruppe.

## ERGEBNISSE

6. Die CIMT stellte keinen hinreichend repräsentativen Surrogat-Marker für kardiovaskuläre Erkrankungen in diesem Beobachtungszeitraum dar.
7. Die Stressechokardiographie stellte keine geeignete Methode zur Erfassung einer KHK bei dieser Patientenklientel dar, da nur wenige Messungen zu auswertbaren Ergebnissen führten.

## 4. DISKUSSION

Die vorgelegte Arbeit analysiert auf der Grundlage eigener Ergebnisse und eines Vergleichs mit dem aktuellen Forschungsstand, ob im Rahmen einer ICT bei Typ-2-Diabetikern die Wahl eines kurzwirksamen IA gegenüber einem kurzwirksamen NI Vorteile für das kardiovaskuläre Risiko bietet unter besonderer Berücksichtigung des ppBZ.

### 4.1 Auswirkungen der verschiedenen Insulintherapien auf das kardiovaskuläre Endergebnis

Die Ergebnisse unserer Untersuchung zeigen für die verschiedenen Insulintherapien keine Unterschiede im kardiovaskulären Endergebnis. Auch eine mögliche Verzerrung durch zu Studienbeginn niedrigere morgendliche post-prandiale BZ-Werte der IA-Gruppe führte zu keinem Vorteil für die Gruppe.

Folgende Erklärungen für dieses Ergebnis sind denkbar:

- Das Ergebnis unserer Untersuchung könnte in der gleichwertigen post-prandialen BZ-Einstellung beider Insulintherapien begründet sein (Kapitel 4.2).
- Die post-prandiale Plasmaglukose hat keinen wesentlichen Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko (Kapitel 4.3).
- Andere Einflussgrößen hatten einen entscheidenden Einfluss auf das Ergebnis, z.B. metabolische oder Life-Style-Faktoren (Kapitel 4.4).
- Alternativ ist denkbar, dass die postulierten Effekte lediglich nicht zum Vorschein getreten sind aufgrund einer zu kurzen Beobachtungsdauer oder einer zu kleinen Studienpopulation. Therapie-Abbrüche und späte Therapie-Wechsel führten zu Gruppengrößen der PP-Population unter der anzustrebenden Fallzahl von mindestens 108 Probanden. Die statistische Aussagekraft der Ergebnisse ist dadurch eingeschränkt. Wechsel, Abbrüche, eingeschränkte Compliance sowie nicht erfassbare oder nicht steuerbare Einflussfaktoren spiegeln dabei die Realität des klinischen Alltags wider. Da die Untersuchung im Rahmen der Routinebehandlung durchgeführt wurde, können die Ergebnisse gut auf alltägliche Behandlungsbedingungen übertragen werden.

Zu der Fragestellung, die Gegenstand dieser Arbeit ist, wurden bisher nur wenige Studien veröffentlicht (Tabelle 25). Diese wurden in Kapitel 1.5.2 eingeführt.

Es gab bisher keine Studie, die den Einfluss kurzwirksamer IA vs. NI in Auswirkung auf die CIMT untersuchte. Bei fast allen Arbeiten wurden makrovaskuläre Ereignisse als primäre Endpunkte definiert oder, wie bei Siegmund et al., die myokardiale Funktion (61).

**Tabelle 25** - Vergleich von Studien, die den Einfluss unterschiedlicher kurzwirksamer Insuline auf das kardiovaskuläre Endergebnis untersuchten

	<b>Broytman, 2017</b>	<b>Nishimura et al., 2008</b>	<b>Siegmund et al., 2009</b>	<b>Kress et al., 2012</b>	<b>Rathmann und Kostev, 2013</b>	<b>Rathmann et al., 2014</b>
<b>Studienart</b>	prospektiv, randomisiert	prospektiv, randomisiert	prospektiv, randomisiert	Datenbankanalyse	Datenbankanalyse	Datenbankanalyse
<b>Dauer [Jahre]</b>	2	ca. 4,5	2	3,5	3,5	IA: 4,6 / NI: 4,7
<b>Therapiegruppen</b>						
<b>ANALOG-Insulin</b>	N=94	N=163 (Insulin Aspart)	N=59 (Insulin Aspart)	N=952 (Insulin Glulisin)	N=3154 (Insulin Aspart)	N=1211
<b>NORMAL-Insulin</b>	N=89	N=162	N=45	N=11 157	N=3154	N=1534
<b>Basalinsulin</b>	langwirksames IA (zumeist Insulin Glargin)	40% mit langwirksamem Insulin (nicht näher bezeichnet) oder Intermediär-Insulin	kurzwirksame IA mit langwirksamen IA (Insulin Determir), kurzwirksame NI mit NPH-Insulin	kurzwirksame IA meist mit langwirksamen IA, NI meist mit NPH-Insulin	kurzwirksame IA meist mit langwirksamen IA, kurzwirksame NI meist mit NPH-Insulin	kurzwirksame IA häufiger mit langwirksamen IA
<b>mittleres Alter [Jahre]</b>	60	58	nicht veröffentlicht	IA: 60,7 / NI: 64,7	60	IA: 61 / NI: 64,7
<b>Endpunkte</b>	CIMT, PKI, MI, TIA, Apoplex, TIA, PRIND, koronare Bypass-Operation, Stenose der ACC	MI, Angina pectoris, PCI, TIA, Apoplex, koronare Bypass-Operation	myokardiale Funktion mittels Doppler-Sonographie	makrovaskulärer Endpunkt nach ICD-Nr.: KHK, MI, Apoplex, pAVK, Herzinsuffizienz	makrovaskulärer Endpunkt nach ICD-Nr.: MI, Apoplex, TIA, pAVK	makrovaskulärer Endpunkt nach ICD-Nr.: MI, Apoplex, KHK, pAVK

Zu dem gleichen Ergebnis wie die vorliegende Arbeit – dass die Behandlung mit unterschiedlichen kurzwirksamen Insulinen zu keinem Unterschied im makrovaskulären Endergebnis führt – kam lediglich die Untersuchung von Rathmann et al. im Jahr 2014 (65). Alle anderen bisher erschienenen Studien widersprechen diesem Ergebnis.

Rathmann et al. werteten Daten allgemeinmedizinischer Praxen von über 2500 Patienten mit DM2 aus, die mindestens drei Jahre lang kontinuierlich eine Insulinart verschrieben bekommen haben und innerhalb der ersten drei Auswertungsjahre kein kardiovaskuläres Ereignis aufwiesen. Nach 4,5 Jahren zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der kumulativen Inzidenz oder der Eintrittslatenz kardiovaskulärer Ereignisse. Die Studienkohorte ist dabei vergleichbar mit der Kohorte unserer Untersuchung bezüglich ihrer Einschlusskriterien und der wenigen erfassten Basisparameter wie HbA1c und BMI. Dieses Ergebnis ist insbesondere bemerkenswert, da im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit bei Rathmann et al. die Therapie mit kurzwirksamen IA häufiger mit der gleichzeitigen Gabe langwirksamer IA einherging als die Behandlung mit kurzwirksamen NI. Außerdem wies die IA-Gruppe initial signifikant weniger kardiovaskuläre Vorerkrankungen auf, war jünger und enthielt mehr Privatpatienten. Diese ungleiche Verteilung würde zusätzliche Behandlungsvorteile für die IA-Gruppe vermuten lassen. Auch in unserer Studie war die IA-Gruppe signifikant jünger. Da das Alter ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Folgen darstellt, ist nicht ausgeschlossen, dass bei gleicher Altersverteilung die Unterschiede zwischen den Insulin-Gruppen noch geringer ausgefallen wären. Auch in gematchten Subanalysen für Alter, Geschlecht, Behandlungsdauer und weitere Eigenschaften ließen sich bei Rathmann et al. keine Unterschiede für makrovaskuläre Ereignisse nachweisen.

Diejenigen Patienten, die in den ersten drei Jahren kardiovaskulär erkrankten, wurden bei Rathmann et al. in einer Post-Hoc-Analyse mit weniger strengen Aufnahmekriterien erfasst (dadurch fast 7000 Probanden). Hier war lediglich die Eintrittslatenz bei der IA-Gruppe signifikant länger als in der NI-Gruppe, was von den Autoren mit einer potentiell geringeren Rate an Hypoglykämien in der IA-Gruppe und der stärkeren Ausprägung dieses Effekts bei einer größeren Anzahl von Endpunkten erklärt wurde (61, 65). Die Anzahl an Hypoglykämien wurde allerdings nicht erhoben.

Diese Studie bestätigt zwar unsere Ergebnisse bei einer vergleichbaren Population, lässt jedoch durch das Fehlen von Daten zu metabolischen Parametern eine Analyse von Ursachen kaum zu. Dass in der Post-Hoc-Analyse, deren Einschlusskriterien unseren besonders ähnlich waren, die IA-Gruppe später makrovaskuläre Ereignisse aufwies, wirft die Vermutung auf, dass bei einer größeren Population und/oder längeren Studiendauer diese Tendenz auch in der vorliegenden Arbeit hätte sichtbar werden können.

Ein Jahr zuvor veröffentlichten Rathmann und Kostev eine ähnliche Datenbankanalyse von ca. 6300 Probanden mit dem Vergleich einer Behandlung mit Insulin Aspart versus eines kurzwirksamen NI (64). Das Risiko, ein makrovaskuläres Ereignis zu erreichen, war hier signifikant niedriger für die IA-Gruppe. Dies zeigte sich auch in separaten Analysen zu einzelnen Folgeerkrankungen (MI, Apoplex, TIA, pAVK). Zudem war auch die Eintrittslatenz bei der IA-Gruppe signifikant länger. Diese Ergebnisse sollten jedoch vor dem Hintergrund einer möglichen Verzerrung betrachtet werden: Die IA-Gruppe wies zu Beginn nicht nur signifikant bessere HbA1c-Werte auf (IA: 7,9%, NI: 8,3%), sondern auch einen geringeren Anteil an Hypertonie und KHK erkrankter und mit Lipidsenkern behandelter Probanden. Es ist daher möglich, dass ohne diese Unterschiede in den Basisparametern die Ergebnisse der IA-Gruppe schlechter ausgefallen wären. Hervorzuheben ist weiterhin, dass sich die HbA1c-Werte der Insulin-Gruppen nach 3,5 Jahren statistisch nicht mehr unterschieden (IA: 7,4%, NI: 7,6%) und damit für eine gleich effektive BZ-Einstellung durch beide Insulinarten sprechen. Denkbar ist demzufolge auch, dass bei gleichen HbA1c-Ausgangswerten die NI-Gruppe am Ende bessere HbA1c-Werte als die IA-Gruppe erreicht hätte. Der HbA1c, beziehungsweise seine Entwicklung, scheint jedoch bei Rathmann und Kostev nicht mit dem makrovaskulären Ergebnis zu korrelieren. Dies wurde nicht berechnet.

Im Gegensatz dazu zeigte sich in der vorliegenden Arbeit eine geringe Korrelation zwischen dem HbA1c und dem kardiovaskulären Ergebnis (in Form der CIMT). Auch wenn der HbA1c nur in einer kleineren Subpopulation der Untersuchung von Rathmann und Kostev erfasst wurde (n=476), so ist diese Subpopulation größer als unsere Studienkohorte. Dies lässt wiederum die Vermutung entstehen, dass bei einer größeren Probandenzahl und/oder längeren Behandlungsdauer in der vorliegenden Studie Unterschiede zwischen den Populationen hätten deutlich werden können. Auch bei Rathmann und Kostev erfolgte keine Differenzierung im Effekt lang- und kurzwirksamer Insuline, sodass ein direkter Vergleich erschwert wird.

Mithilfe desselben Datensatzes wie von Rathmann und Kostev und eines ähnlichen Studiendesigns zeigten Kress et al. (63) ebenfalls ein geringeres Risiko für makrovaskuläre Endpunkte bei mit Insulin Glulisin behandelten Probanden. In einer separaten Analyse konnte dieser Effekt jedoch nur für die KHK nachgewiesen werden. Die Eintrittslatenz in dieser Untersuchung war nicht unterschiedlich. Auch hier ist eine Differenzierung der Effekte von kurz- und langwirksamen Insulinen nicht möglich. Unterschiede in den Ausgangsparametern der Therapiegruppen könnten wiederum zu Verzerrungen geführt haben: In den sehr unterschiedlich großen Studienkohorten (IA: n=952, NI: n=11 157) waren die Probanden der IA-Gruppe durchschnittlich 4 Jahre jünger mit einem höheren Anteil an Privatpatienten.

## DISKUSSION

Im Vergleich zur vorliegenden Arbeit sind die Ergebnisse der genannten Studien weniger valide, da es sich um retrograde Datenbankanalysen handelt (79). Daten zu Diabetestyp, Nebenwirkungen, Insulindosis sowie glykämischen und metabolischen Parametern fehlten oder wurden nur für kleine Subpopulationen erfasst. Am Beispiel der aufgeführten Erkrankungsdauer der Patienten bei Rathmann und Kostev (circa zwei Jahre) wird die Unvollständigkeit der Dokumentation besonders deutlich. Bei einer ähnlichen Population einer anderen Diabetes-Studie lag die Diabetesdauer bei 9,6 Jahren (80), vergleichbar mit der vorliegenden Untersuchung (zehn Jahre). Hinzu kommt, dass die Zuordnung der Patienten zu den einzelnen Therapiegruppen in den Datenbankauswertungen auf Angaben zu Medikamenten-Verschreibungen basierte. Es fand daher keine Kontrolle der Einnahme-Compliance statt. Diese war in unserer Studie aufgrund der dreimonatigen Visiten mit BZ- und HbA1c-Kontrollen sowie ausführlicher Diabetesschulungen stärker kontrolliert. Zuletzt sei erwähnt, dass in nicht-randomisierten Untersuchungen ein besseres makrovaskuläres Ergebnis der IA-Probanden auch durch die Verschreibungsindikation entstanden sein könnte (81). Es ist nicht auszuschließen, dass Patienten aus einem bestimmten Grund IA erhielten, z.B. aufgrund der Behandlung durch einen Spezialisten wegen eines höheren Schweregrades der Erkrankung. Die Ergebnisse könnten demnach auch durch eine bessere Versorgung der mit IA behandelten Patienten entstanden sein. Diese Verzerrung wurde in der vorliegenden Arbeit durch die Randomisierung verhindert. Allerdings liegt in unserer Studie im Gegensatz zur Betrachtung aller Diabetespatienten des Gesundheitssystems ebenfalls eine Selektion vor, da die Untersuchung in einem tertiären Zentrum stattfand. Im Durchschnitt werden kränkere Patienten in eine Universitätsambulanz überwiesen, nachdem ihre ambulanten Behandler keinen ausreichenden Therapieerfolg erzielen konnten. Oft ist auch das Auftreten von Spätkomplikationen Anlass für die Überweisung. Die Erkrankungsdauer als Einflussgröße auf das kardiovaskuläre Endergebnis wurde in der vorliegenden Studie allerdings nicht differenziert betrachtet, da die dadurch entstandenen Patientenzahlen in den Untergruppen zu gering für eine valide Analyse gewesen wären.

Die einzige vergleichbare prospektive randomisierte kontrollierte Endpunkt-Studie stellt die NICE-Studie von Nishimura et al. aus Japan dar (62). Da sie als Teil einer Kosten-Nutzen-Analyse von Pollock et al. publiziert wurde, liegen keine ausführlichen Beschreibungen und Interpretationen der Autoren vor. Während einer Beobachtungsdauer von ca. 4,5 Jahren wurde eine mit unserer Arbeit vergleichbar große Kohorte (Insulin Aspart: n=163, NI: n=162) untersucht. Für die IA-Gruppe wurde ein um 43% niedrigeres Risiko für makrovaskuläre Ereignisse festgestellt. Es zeigten sich zwischen den Therapiegruppen allerdings keine Unterschiede in der Gesamt- oder kardiovaskulären Mortalität. Die Autoren führten dieses

Ergebnis auf die im Verlauf der Untersuchung signifikant bessere post-prandiale BZ-Einstellung der IA-Gruppe zurück (90-Minuten-Wert,  $p < 0,02$ ). Dabei wurde nach 4,5 Jahren eine Reduktion des 90-Minuten-Werts von durchschnittlich 200 mg/dl auf 142 mg/dl bei der IA-Gruppe und eine Zunahme von 200 mg/dl auf 226 mg/dl bei der NI-Gruppe verzeichnet, während HbA1c (7,5%) und Nüchtern-BZ (ca. 130 mg/dl) unverändert blieben und sich zwischen den Therapiegruppen nicht unterschieden. Auf diese bemerkenswerten Ergebnisse wurde von den Autoren jedoch nicht näher eingegangen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Ko-Medikation mit Intermediär- oder Langzeit-Insulinen, welche 40% der Probanden ohne konkrete Aufschlüsselung der Insulinart erhielten, einen maßgeblichen Anteil an der BZ-Einstellung trugen. Die restlichen 60% erhielten kein Basalinsulin, was einen grundlegenden Unterschied zu unserer Studie darstellt. Diese Ergebnisse sind aufgrund der intransparenten Ko-Medikation sowie der Tatsache, dass die Analyse ausschließlich auf Grundlage der ITT-Population entstand, in ihrer Validität stark eingeschränkt. Sie müssen außerdem unter Bedingungen japanischer Populationen betrachtet werden, da diese ein stark abweichendes kardiovaskuläres Risiko aufweisen im Vergleich zu westlichen Populationen (82).

In der randomisierten kontrollierten Studie von Siegmund et al. (61) wurde als Endpunkt die myokardiale Funktion bei Typ-2-Diabetikern mittels Doppler-Sonographie untersucht. Die systolische und diastolische prä- und post-prandiale myokardiale Funktion verbesserte sich nach zweijähriger Behandlung mit Insulin Aspart signifikant, während dies bei mit kurzwirksamen NI behandelten Probanden nicht der Fall war. Erneut lassen sich die Effekte des langwirksamen Insulins nicht von den Effekten des kurzwirksamen Insulins differenzieren. Auch war die Probandenzahl sehr gering (IA: 59, NI: 45), was die Validität deutlich einschränkt.

In Zusammenschau der beschriebenen Datenbankanalysen und wenig aussagekräftigen randomisierten Studien wird die Notwendigkeit valider Untersuchungen zur vorliegenden Fragestellung deutlich. Unsere Studie ergänzt das bisherige Wissen durch ein randomisiertes Studiendesign und eine Vielzahl von erhobenen Parametern, die eine Ursachenanalyse erlauben. Als Alleinstellungsmerkmal hat sie die unabhängige Betrachtung der kurzwirksamen Insuline bei gleichem langwirksamen Insulin.

#### **4.1.a Auswirkungen auf die CIMT-Progression**

Als primärer Endpunkt wurde in unserer Studie die Entwicklung der CIMT als Surrogat-Marker für makrovaskuläre Folgeerkrankungen definiert. Nach 24 Monaten nahm die CIMT geringfügig zu. Nur in der NI-Gruppe der ITT-Population war diese Progression einseitig von signifikanter Höhe. Die Differenzbeträge unterschieden sich in den Insulin-Gruppen allerdings nicht

signifikant. Somit erbrachten die verschiedenen Insulintherapien keinen klinisch relevanten Unterschied für die CIMT-Zunahme.

Folgende Erklärungen für dieses Ergebnis sind denkbar:

- Die Tatsache, dass in der NI-Gruppe der ITT-Population die CIMT einseitig signifikant an Dicke zugenommen hat, könnte als Tendenz interpretiert werden, die sich möglicherweise bei längerer Beobachtungsdauer deutlicher präsentiert hätte. Auch die Tendenz geringerer CIMT-Differenzen bei Patienten ohne sekundären Endpunkt (Kapitel 3.4.2) lässt ein möglicherweise deutlicheres Ergebnis bei längerer Beobachtungsdauer vermuten.
- Die BZ-Einstellung der Therapiegruppen unterschied sich nicht, somit ist entsprechend der formulierten Hypothese die CIMT-Entwicklung auch nicht unterschiedlich.

Die gemessenen Ausgangswerte der CIMT unterscheiden sich mit 0,8 mm nicht wesentlich von Messungen anderer Studien mit in den Basisparametern vergleichbaren Populationen (83, 84). Die Differenzbeträge sind gering und weichen innerhalb der Messungen (links, rechts, ITT-/PP-Population) bezüglich ihrer Vorzeichen und Beträge voneinander ab, sodass nicht das Bild einer homogenen Progression entsteht. Dies wurde allerdings auch in anderen Studien beobachtet. In einer schwedischen Untersuchung wurden 16 Jahre lang ca. 3500 gesunde Probanden beobachtet. Die jährliche Zunahme der CIMT lag bei 0,011 mm für Männer und 0,010 mm für Frauen (85). Meta-Analysen über Untersuchungen zu CIMT-Differenzen bei Typ-2-Diabetikern zeigten, dass die durchschnittliche CIMT-Progression zwischen -0,013 und +0,64 mm pro Jahr variiert. In einigen der dort enthaltenen Studien waren die Differenzen positiv, in anderen negativ (86, 87). In dieses Intervall fallen auch die Ergebnisse unserer Studie (zwischen -0,009 und +0,047 mm nach zwei Jahren, das heißt jährlich zwischen -0,00045 und +0,0235 mm).

Bei den geringen Beträgen in unserer Arbeit ist jedoch nicht auszuschließen, dass diese auch durch Messfehler hätten entstehen können. Der dafür berechnete interindividuelle Variationskoeffizient war mit 21,4% im Vergleich zu manuellen Messungen anderer Studien (bis 10,5% bei unterschiedlichen Untersuchern) verhältnismäßig hoch (88, 89), was Messfehler nicht unwahrscheinlich macht. Variationskoeffizienten in dieser Höhe lassen daher den Stellenwert der Methodik für diese Art der Analyse in Zweifel ziehen, auch wenn die Bestimmung der Änderung der CIMT als Standardvorgehen für einen Surrogat-Endpunkt der Atherosklerose akzeptiert erscheint (90).

Inwiefern eine bessere glykämische Einstellung sich auf den Marker CIMT niederschlägt, ist in der aktuellen Literatur immer noch ungeklärt. Die Copenhagen-Insulin-and-Metformin-Therapy-Studie verglich CT, ICT und die Behandlung mit Mischinsulinen bei Typ-2-Diabetikern mit

ähnlichen Ausgangsparametern und Probandenanzahl wie in unserer Studie. Nach 18 Monaten zeigten sich zwar unterschiedlich gute BZ-Ergebnisse, ein Unterschied in der CIMT war allerdings nicht zu vermerken. Es zeigte sich im Gegenteil eine nicht signifikante Verbesserung in derjenigen Gruppe, die höhere BZ-Werte und höhere Insulin-Dosen aufwies (84).

Die Analyse der CIMT-Ergebnisse ist von besonderer Bedeutung für die Studie, da die Behandlungsdauer auf diesen Endpunkt ausgelegt war. Für eine Endpunktstudie kardiovaskulärer Ereignisse wäre eine längere Studiendauer notwendig. Allerdings zeigten sich nach zwei Jahren sehr geringe Differenzbeträge, sodass Schlussfolgerungen aus dieser Analyse nur eingeschränkt möglich sind. In Anbetracht der Notwendigkeit einer längeren Beobachtungsdauer ergeben sich demnach Zweifel am Nutzen der CIMT als Surrogat-Parameter. Die Frage nach ihrer Wiedergabe von Risikoänderungen im zeitlichen Verlauf ist noch ungeklärt (Kapitel 1.3). Während zahlreiche Studien einen positiven Zusammenhang zeigten (21-24), konnten im Gegensatz dazu mehrere große Meta-Analysen keine Korrelation zwischen einer CIMT-Progression und koronaren Ereignissen nachweisen (86, 87). In der größten Meta-Analyse mit 16 eingeschlossenen großen Kohortenstudien konnten Lorenz et al. keine Assoziation zwischen der CIMT-Progression (auf der Basis von zwei Ultraschalluntersuchungen) und dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse für die Allgemeinbevölkerung herstellen. Als Erklärung für dieses Ergebnis sehen die Autoren die Atherosklerose als lebenslangen Prozess, dessen Progression sehr langsam stattfindet. Hervorgehoben wurde die schwierigere Messbarkeit der CIMT-Progression im frühen Stadium, was die geringen und im Vorzeichen variierenden CIMT-Differenzen unserer Untersuchung erklären könnte (91). Da die CIMT-Ausgangswerte in der vorliegenden Studie im Durchschnitt normwertig für die Altersgruppe waren, kann von solch einem frühen Stadium ausgegangen werden.

Da sich aus den Erfahrungen dieser Studie eine kritische Sicht auf die CIMT als Surrogat-Parameter ergibt, wird empfohlen, Endpunktstudien mit kardiovaskulären Ereignissen und dazugehöriger längerer Beobachtungsdauer durchzuführen.

#### **4.1.b Auswirkungen auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse**

In der vorliegenden Arbeit wurden makrovaskuläre Ereignisse als sekundäre Endpunkte erfasst. Es zeigte sich dabei nach zwei Jahren Behandlung mit unterschiedlichen Insulinen weder ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Ereignisse noch in dem zeitlichen Eintritt dieser (Kapitel 3.4).

Die kumulative Inzidenz der Ereignisse soll im Folgenden mit den Studien aus Kapitel 4.1 verglichen werden.

Ihre Größenordnung (PP-Population: IA: 26,6%, NI: 21,3%) ist derjenigen der Post-Hoc-Analyse von Rathmann et al. von 2014 besonders ähnlich (IA: 24,3%, NI: 24,2%). Dies ist nachvollziehbar, da die Eigenschaften der Populationen sowie die Behandlungsdauer (dort 2,5 Jahre) am meisten mit denjenigen der vorliegenden Arbeit übereinstimmen. Die niedrige Ereignisrate der Hauptuntersuchung von Rathmann et al. (IA: 13,9%, NI: 14,9%) ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass Patienten mit Ereignissen innerhalb der ersten drei Behandlungsjahre ausgeschlossen worden waren. Daraus könnte eine Selektionsverfälschung entstanden sein (65). In der Studie von Rathmann und Kostev wurden etwas höhere Inzidenzen erfasst (IA: 27,4%, NI: 30,6%), was an der längeren Beobachtungsdauer von 3,5 Jahren liegen könnte (64). Nach ebenfalls 3,5 Jahren wurden bei Kress et al. hingegen deutlich mehr Fälle makrovaskulärer Komplikationen erfasst (IA: 48,3%, NI: 57,2%). Da metabolische Parameter und andere mögliche Einflussgrößen kaum erfasst wurden, ist eine Analyse der Ursachen für diese Abweichung nicht möglich (63). Die Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse mit den genannten Studien ist eingeschränkt möglich, da die Erfassung von Ereignissen in den Datenbankanalysen ausschließlich auf nach ICD-10 kodierten Diagnosen der Hausarztpraxen basierte. Die Vollständigkeit kann daher nicht überprüft werden. Zudem waren die eingeschlossenen makrovaskulären Ereignisse nicht identisch mit denen der vorliegenden Arbeit. Im Gegensatz zu unserer Studie wurde in jeder der genannten Datenbankanalysen zusätzlich die pAVK als makrovaskuläre Folgeerkrankung erfasst. Bei Kress et al. war zudem die ICD-Erfassung der Herzinsuffizienz enthalten, was einen Beitrag zur abweichend hohen Ereignisrate geleistet haben könnte. Ebenfalls auffällig ist die bei Nishimura et al. um ein Vielfaches geringere Ereignisrate (IA: 6,4%, NI: 11,1%) trotz der mehr als doppelt so langen Beobachtungsdauer von 4,5 Jahren (62). Begründet ist dies am ehesten durch den gesünderen Ausgangszustand der japanischen Kohorte. Besonders deutlich ist der Unterschied im BMI, welcher dort mit 22,7 kg/m<sup>2</sup> im Normbereich lag und um ca. 9 kg/m<sup>2</sup> geringer als der BMI unserer Studienkohorte und anderer deutscher Untersuchungen (65) war. Da Adipositas das kardiovaskuläre Risiko erheblich steigert (92), wirkte sich dieser Unterschied mit großer Wahrscheinlichkeit auf die unterschiedlichen Ergebnisse aus.

Im Gegensatz zu anderen Studien zu DM2 ist die kumulative Inzidenz der Ereignisse in der vorliegenden Arbeit relativ hoch (93). Die Anzahl makrovaskulär Erkrankter hat sich im Verlauf signifikant erhöht. Dies lässt sich am ehesten darauf zurückführen, dass ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium, ein hohes Ausgangsrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie eine inadäquate Diabetes-Einstellung dazu führen, dass eine ICT nötig wird. Auch werden im

Durchschnitt kränkere Patienten in ein tertiäres Zentrum wie unsere Ambulanz überwiesen. Dass makrovaskulär Vorerkrankte ein höheres Risiko für erneute makrovaskuläre Ereignisse tragen (94), wurde in der vorliegenden Arbeit bestätigt (s. Kapitel 3.4.1).

Als methodische Einschränkung sei erwähnt, dass ungewiss bleibt, wie viele derjenigen Probanden, die in der Lost-to-Follow-Up-Gruppe sind, nach ihrem Abbruch ein sekundäres Ereignis erlitten haben. Des Weiteren ist die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse eingeschränkt, da die Beobachtungsdauer auf den primären Endpunkt CIMT ausgelegt wurde und für ein Endpunktstudien-Design gering ausfällt.

Als häufigste makrovaskuläre Folgeerkrankung sollte in unserer Studie die KHK im Einzelnen untersucht werden. Aufgrund der wenigen auswertbaren stressechokardiographischen Untersuchungen ist dies jedoch nicht möglich gewesen (s. Kapitel 3.4.3). Dies zeigt die Schwächen dieser Untersuchungsmethode auf. Sie ist sehr stark Patienten-abhängig und für Typ-2-Diabetiker nur eingeschränkt geeignet, da die physische Leistung auf dem Ergometer durch Adipositas, mangelnde kardiovaskuläre Leistungsfähigkeit und Schmerzen durch pAVK limitiert ist.

Zusammenfassend zeigt der Literaturvergleich, dass unsere Ergebnisse in einem erwartbaren Rahmen liegen und der Schwere der Diabeteserkrankung geschuldet verhältnismäßig hoch ausfallen. Da die Herzkatheter-Untersuchung als mit Abstand häufigstes Ereignis auftrat, andere schwerere Komplikationen nur vereinzelt vorkamen und keine kardiovaskulären Todesfälle verzeichnet wurden, kann von einer hinreichend guten Behandlung der schwer erkrankten Population ausgegangen werden. Die Stressechokardiographie erwies sich als Untersuchungsmethode bei älteren DM2-Patienten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium als ungeeignet, um die Koronarreserve zu bewerten.

#### **4.2 Auswirkungen der verschiedenen Insulintherapien auf die post-prandiale Blutzuckereinstellung**

24 Monate Therapie mit kurzwirksamen IA oder NI verbesserten hochsignifikant alle glykämischen Parameter. Dies bestätigt den positiven Effekt der ICT auf die BZ-Einstellung. Auch die im Studiendesign integrierte Schulung und die regelmäßigen ambulanten Visiten sowie Therapiekontrollen durch Selbstmessungen und Gerätekontrollen haben zu dieser maßgeblichen Verbesserung beigetragen. Die verschiedenen Therapien erbrachten jedoch keine Gruppen-Unterschiede in der post-prandialen BZ-Einstellung (Kapitel 3.2.1). Somit unterstützen unsere Ergebnisse die politisch wirksame Einschätzung des IQWiG (Kapitel 1.5.2).

Folgende Erklärungen für dieses Ergebnis sind denkbar:

- Es ist denkbar, dass der postulierte Effekt im Rahmen dieser Studie nicht aufgedeckt wurde: Möglicherweise waren die glykämischen Ausgangswerte der Probanden bereits zu Studienbeginn so gut eingestellt, dass die Verbesserung nicht groß genug ausfiel, um Unterschiede zu identifizieren. Da viele der Probanden bereits zuvor in der Ambulanz intensiv betreut worden waren und bereits zuvor eine ICT erhalten hatten, war ihr Verbesserungspotential geringer als bei Patienten, die erstmalig solch eine Therapie erhielten. Nicht auszuschließen ist, ob eine noch stärkere Verbesserung der BZ-Parameter potentielle Unterschiede aufgezeigt hätte. Auch bleibt offen, ob eine längere Beobachtungsdauer, eine größere Anzahl von nach Protokoll behandelten Probanden oder eine bessere Compliance zu anderen Ergebnissen geführt hätten.
- Andererseits ist es möglich, dass die postulierte Hypothese zu Recht widerlegt wurde: Ob die Pharmakokinetik kurzwirksamer IA im Gegensatz zu NI (Kapitel 1.5.2) zu einer nachhaltig besseren Einstellung des Blutzuckers im Tagesverlauf führt, ist nicht endgültig geklärt.

Es wird vermutet, dass die höhere Absorptionsrate von IA aus dem injizierten Depot zu einem schnelleren und höheren Insulin-Aktivitätsgipfel führt. Da das Depot somit früher aufgebraucht ist, ist die maximale Absorptionsrate früher erreicht und der Serumspiegel an Insulin sinkt schneller wieder ab. Während die Serumkonzentration bei IA nach vier Stunden bereits auf unter 20% der maximalen Konzentration absinkt, hält die Absorption von NI zu demselben Zeitpunkt noch an. Davon ausgehend, dass die Bioverfügbarkeit aller Insuline – ob IA oder NI – etwa gleich groß ist und das gesamte Depotinsulin systemisch absorbiert wird, ist die Fläche unter der Kurve des freien Plasma-Insulins über einen längeren Zeitraum betrachtet bei IA und NI ungefähr gleich groß. Dies wurde in einer Meta-Analyse dreier experimenteller Studien (auf vier Stunden post-prandial kalkuliert) von Home dargestellt (95).

Dementsprechend verhält sich die Fläche unter der Kurve der Plasmaglukose-Konzentration, die innerhalb von vier Stunden ebenfalls gleich groß ist (96). Der Unterschied liegt dabei lediglich in einem flacheren Verlauf der Kurve bei NI.

Kurzum wird vermutet, dass kurzwirksame IA und NI trotz unterschiedlicher Pharmakokinetik die gleiche Wirksamkeit aufweisen, da in der gleichen Zeit gleich viel Insulin wirksam ist.

- Möglicherweise gründet sich die gute BZ-Einstellung bzw. Wirkung auf das kardiovaskuläre Risiko hauptsächlich auf den Effekt des analogen Basalinsulins. Das in beiden Studienarmen verabreichte Insulin Glargin zeigte bereits zuvor einen günstigen

Effekt auf das Auftreten von makrovaskulären Ereignissen von Typ-2-Diabetikern (51, 97).

#### **4.3 Die Bedeutung der post-prandialen Plasmaglukose**

Um den Stellenwert der Plasmaglukose zu hinterfragen, wurde nach Korrelationen zwischen dem primären Endpunkt CIMT und seinen möglichen Einflussfaktoren gesucht. Entgegen der formulierten Hypothese zeigen unsere Ergebnisse, dass der ppBZ keinen relevanten Risikofaktor für das kardiovaskuläre Endergebnis darstellt.

Die Korrelationen wurden durch eine Populations-Stratifizierung und durch Regressionsanalysen untersucht:

Bei der Stratifizierung der Population nach der Größe der CIMT-Differenzen ging eine stärkere CIMT-Progression nicht mit einer schlechteren Einstellung des ppBZ einher (Kapitel 3.3.2.1). Stattdessen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit dem HbA1c. Eingeschränkt wird die Aussagekraft dieses Ergebnisses jedoch durch die geringen Differenzbeträge der CIMT und das Fehlen von offiziellen Grenzwerten für die Anwendung solch einer Stratifizierung. Vor allem die Entscheidung, in welche Stratifizierungsgruppe die relativ große Anzahl von Probanden mit dem Differenzbetrag "Null" einzuordnen sei, stellte eine besondere Schwierigkeit dar.

Gezielt wurde der Einfluss der ppBZ auf die absolute CIMT sowie auf die CIMT-Differenz mittels multipler linearer Regressionsanalysen analysiert (Kapitel 3.3.2.2). Auch hier stellte der ppBZ keine signifikante Einflussgröße dar. Dieses Ergebnis muss jedoch vor dem Hintergrund sehr kleiner Korrelationswerte und dem Fehlen offiziell anerkannter Abstufungen der  $R^2$ -Werte betrachtet werden. Auch die Tatsache, dass andere vielfach nachgewiesene und anerkannte Risikofaktoren (Blutfette, Blutdruck) keine Korrelationen mit der CIMT bzw. CIMT-Differenz aufzeigten, schränkt die Aussagekraft dieses Ergebnisses ein. Die Bedeutung des HbA1c aus der CIMT-Stratifizierung (Kapitel 3.3.2.1) bestätigte sich in den Analysen nicht. Auch hier sind möglicherweise die geringen CIMT-Werte für das Ergebnis verantwortlich. Eine ähnliche Analyse wurde in der randomisierten kontrollierten Studie von Patel et al. durchgeführt, die den Einfluss einer Acarbose-Behandlung auf die CIMT-Progression untersuchte. Bei insgesamt 219 Probanden mit DM2 im frühen Stadium zeigte die Acarbose-Gruppe (Bedeutung der Acarbose-Behandlung: Kapitel 1.4.3) nach fünf Jahren eine signifikant geringere CIMT-Progression als die Placebo-Gruppe. In der multivariablen Analyse stellten sich Änderungen glykämischer Parameter (Nüchtern-BZ, ppBZ, HbA1c) jedoch nicht als Einflussfaktoren auf die CIMT-Veränderung dar (98).

Folgende Erklärungen für dieses Ergebnis sind denkbar:

## DISKUSSION

- Die post-prandiale Plasmaglukose hat keinen nennenswerten Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko bei Diabetikern. Der Vergleich mit zahlreichen großen Studien bestätigt unser Ergebnis (42-46) (Kapitel 1.4.3).
- Der postulierte Effekt wird erst nach einem längeren Zeitraum sichtbar. Dass lange Zeiträume gebraucht werden, um den Effekt einer glykämischen Therapie bei Typ-1-Diabetikern auf das kardiovaskuläre Risiko zu zeigen, hat die DCCT/EDIC-Studie gezeigt. In der DCCT-Studie (1985-1993) zeigten sich keine signifikanten Effekte einer stärker Glukose-senkenden Insulintherapie auf das kardiovaskuläre Endergebnis (99). Unterschiede in den Ereignisraten wurden erst während der EDIC-Nachuntersuchungen evident. Nach 11 Jahren betrug der signifikante Unterschied in den kardiovaskulären Ereignisraten 42%, der kombinierte Endpunkt von Schlaganfall, MI oder kardiovaskulärem Tod war sogar um 57% seltener (100).
- Die BZ-Einstellung der Studienpopulation war insgesamt zu gut, um den Effekt aufzudecken. Monnier et al. vermuten, dass der relative Beitrag der post-prandialen Hyperglykämie zum kardiovaskulären Risiko in negativer Relation zum HbA1c-Wert steht. Je besser die allgemeine BZ-Einstellung ist, desto eher fallen BZ-Spitzen nach den Mahlzeiten ins Gewicht (101).

Die morgendlichen post-prandialen Werte waren in beiden Gruppen auffällig hoch im Vergleich zu den restlichen post-prandialen Werten. Dies lässt sich durch das Dawn-Phänomen oder das Somogyi-Phänomen erklären. Beim Dawn-Phänomen kommt es zu einer morgendlichen Hyperglykämie aufgrund des in den frühen Morgenstunden auftretenden Peaks der Hormone Somatotropin und Cortisol, deren Sekretion einer charakteristischen zirkadianen Rhythmik folgt. Beide Hormone steigern den BZ und wirken als Gegenspieler des Insulins (102). Das Somogyi-Phänomen beschreibt eine durch zu hohe Insulindosierung auftretende nächtliche Hypoglykämie, die eine Gegenregulation des Organismus auslöst. Durch Ausschüttung von Glukagon, Katecholaminen und Cortisol kommt es reaktiv zur Ausbildung einer morgendlichen Hyperglykämie (103). Aber auch bei Nicht-Diabetikern sind verhältnismäßig hohe BZ-Werte nach einem kohlenhydratreichen Frühstück bekannt. Die Ursachen dafür sind nicht geklärt; vermutet werden, wie beim Dawn-Phänomen, Effekte der Hormone Somatotropin und Cortisol (104).

Aus unseren Ergebnissen kann geschlussfolgert werden, dass der HbA1c ein verlässlicherer Prognosemarker für das kardiovaskuläre Risiko ist als die post-prandiale Plasmaglukose. Um möglicherweise verborgene Effekte zu verdeutlichen, ist eine Untersuchung mit einer deutlich längeren Beobachtungsdauer notwendig.

#### 4.4 Die Bedeutung anderer metabolischer Einflussfaktoren

Dass das kardiovaskuläre Risiko einer Vielzahl von Einflussfaktoren unterliegt, ist allgemein bekannt (28) (Kapitel 1.4.1). Daher müssen andere metabolische Marker, neben den glykämischen, stets mitbedacht werden. Unsere Ergebnisse zeigen, dass nach 24 Monaten leitliniengerechter pharmakologischer Therapie (Antihypertensiva, Statine) alle zuvor gut eingestellten metabolischen Risikofaktoren durchschnittlich im Normbereich (HDL-Cholesterin, Urinalbumin, Blutdruck) blieben, andere verbessert wurden (Gesamt- und LDL-Cholesterin, Triglyceride). Lediglich das Gewicht (BMI: +1,4 bis +1,7 kg/m<sup>2</sup>) und der Bauchumfang (+3 cm bei Männern und Frauen) nahmen signifikant zu. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen.

Es kann davon ausgegangen werden, dass die bereits zu Studienbeginn und im Verlauf erfolgreiche Einstellung von Serumlipiden und Blutdruck neben der glykämischen Einstellung Einfluss auf das makrovaskuläre Ergebnis hatte. Die guten Ausgangswerte bei der durchschnittlich kränkeren Patientenklientel der Universitätsambulanz erklären sich dadurch, dass viele der Patienten bereits lange dort in Behandlung waren. Auch die Therapie mit ASS bei kardiovaskulär vorerkrankten Probanden trägt ihren Anteil zum makrovaskulären Endergebnis bei. Daher kann der Effekt der glykämischen Einstellung trotz gezielten Studiendesigns nie gänzlich getrennt von anderen Parametern betrachtet werden. Dies wird für den Gruppenvergleich bestmöglich erreicht, da die Therapiegruppen der PP-Population sich in jeglichen Parametern weder zu Beginn noch im Verlauf signifikant unterschieden haben. Weitere Risikofaktoren wie Rauchen, Alkohol-Konsum, Bewegung, Dysstress, Hypoglykämien und hormonelle Faktoren wurden nicht erfasst. Der Prozess der Randomisierung senkt jedoch die Wahrscheinlichkeit von ungleichen Verteilungen. Bei einem beachtlichen Anteil von Probanden mit Migrationsstatus (fast ein Viertel) ist auch der Einfluss ethnisch biologischer und kultureller Unterschiede auf den Metabolismus, den Krankheitsverlauf und das kardiovaskuläre Risiko bedeutsam (105, 106). Da es sich jedoch um eine Single-Center-Studie handelt, kann von einer gleichmäßigen Verteilung verschiedener Ethnizitäten in beiden Gruppen ausgegangen werden.

Besonders kritisch ist die signifikante Zunahme von BMI und Bauchumfang zu sehen. Dies ist eine bekannte Nebenwirkung der Insulintherapie, vor allem der Behandlung mit kurzwirksamem Bolusinsulin (107).

Da unsere Studie außer der schwachen Korrelation von CIMT-Differenz und HbA1c-Differenz keine eindeutigen Korrelationen zu anderen Biomarkern aufzeigte, ist davon auszugehen, dass auch hier das gesamte Konglomerat von Einflussfaktoren für die Behandlung wichtig ist. In

Anbetracht zahlreicher Risikofaktoren empfehlen aktuelle Leitlinien eine individuelle Insulintherapie und die allgemeine Verbesserung der metabolischen Einstellung statt einer strengen Verfolgung von Zielwerten (108). Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass alle Risikogrößen gleichzeitig optimal entsprechend der Möglichkeiten des Patienten therapiert werden müssen.

#### **4.5 Aussicht**

Die Hypothese eines besseren kardiovaskulären Endergebnisses unter der Behandlung mit kurzwirksamem IA im Gegensatz zu einer Behandlung mit NI durch eine bessere Einstellung der ppBZ-Werte wurde durch unsere Studie nicht bestätigt. Sie zeigte, dass kurzwirksame IA und NI im Rahmen einer ICT für die ppBZ-Behandlung, wie auch die allgemeine BZ-Einstellung und für das kardiovaskuläre Endergebnis gleichwertig zu sehen sind.

Es gibt keine andere kontrollierte randomisierte Studie, die die Auswirkung unterschiedlicher kurzwirksamer Insuline mit gleichem Basalinsulin auf makrovaskuläre Folgen untersucht hat. Dies war die erste, die diesen Zusammenhang mittels CIMT betrachtete. Weitere Untersuchungen zu dieser Fragestellung sind daher notwendig. Aus Erkenntnissen der vorliegenden Arbeit wird empfohlen, diese mit größerer Patientenzahl und längerem Beobachtungszeitraum als Endpunktstudien durchzuführen.

**LITERATURVERZEICHNIS**

1. Kurth BM. Erste Ergebnisse aus der "Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland". Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2012;55(8):980-90.
2. Heidemann D, Scheidt-Nave C, Robert-Koch-Institut. Diabetes mellitus in Deutschland. Dtsch Arztebl Int 2013;110(19):331-7.
3. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association 1997;14 Suppl 5:S1-85.
4. Giani G, Janka HU, Hauner H, Standl E, Schiel R, Neu A, Rathmann W, Rosenbauer J. Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland: Deutsche Diabetes Gesellschaft. Evidenzbasierte Leitlinie. 2004; S4.
5. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes research and clinical practice 2010 Jan;87(1):4-14.
6. Perna L, Thien-Seitz U, Ladwig KH, Meisinger C, Mielck A. Socio-economic differences in life expectancy among persons with diabetes mellitus or myocardial infarction: results from the German MONICA/KORA study. BMC Public Health 2010;10:135.
7. Narayan KMV, Zhang P, Kanaya AM, Williams DE, Engelgau MM, Imperatore G, Ramachandran A. Diabetes: The Pandemic and Potential Solutions. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, et al., editors. Disease Control Priorities in Developing Countries. 2nd ed. Washington (DC) 2006.
8. Panzram G, Zabel-Langhennig R. Prognosis of diabetes mellitus in a geographically defined population. Diabetologia 1981 Jun;20(6):587-91.
9. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52.
10. 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. Lancet 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
11. Marchesini G, Forlani G, Rossi E, Berti A, De Rosa M, Group AW. The direct economic cost of pharmacologically-treated diabetes in Italy-2006. The ARNO observatory. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2011 May;21(5):339-46.
12. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. The New England journal of medicine 1998 Jul 23;339(4):229-34.

13. Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PW. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women. The Framingham Study. *Jama* 1988 Dec 16;260(23):3456-60.
14. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006 Jan 14;332(7533):73-8.
15. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Jama* 2002 May 15;287(19):2570-81.
16. Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P, Sarti C, Vartiainen E. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. Prospective study of the middle-aged Finnish population. *Stroke* 1996 Feb;27(2):210-5.
17. Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence. The Honolulu Heart Program. *Stroke* 1994 May;25(5):951-7.
18. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS; American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2008 Feb;21(2):93-111; quiz 89-90.
19. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986 Dec;74(6):1399-406.
20. Craven TE, Ryu JE, Espeland MA, Kahl FR, McKinney WM, Toole JF, McMahan MR, Thompson CJ, Heiss G, Crouse JR 3rd. Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. A case-control study. *Circulation* 1990 Oct;82(4):1230-42.
21. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arteriosclerosis and thrombosis: a journal of vascular biology*. American Heart Association 1991 Sep-Oct;11(5):1245-9.
22. Salonen R, Tervahauta M, Salonen JT, Pekkanen J, Nissinen A, Karvonen MJ. Ultrasonographic manifestations of common carotid atherosclerosis in elderly eastern Finnish men. Prevalence and associations with cardiovascular diseases and risk factors. *Arterioscler Thromb* 1994 Oct;14(10):1631-40.
23. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett A, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and

- major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *American journal of epidemiology* 1997 Sep 15;146(6):483-94.
24. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007 Jan 30;115(4):459-67.
  25. Gasic S, Waldhäusl W. Diabetes mellitus und koronare Herzkrankheit. *J Kardiol* 2000;7:407-15.
  26. Fontbonne A, Charles MA, Thibault N, Richard JL, Claude JR, Warnet JM, Rosselin GE, Eschwège E. Hyperinsulinaemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective Study, 15-year follow-up. *Diabetologia* 1991 May;34(5):356-61.
  27. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama* 2001 May 16;285(19):2486-97.
  28. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *Jama* 1979 May 11;241(19):2035-8.
  29. Baretton GB Kirkpatrick CJ, Bültmann BD. Gefäße. In *Pathologie*. Böcker W, Denk H, Heitz Ph U, Moch H, 4. Auflage, Elsevier Urban und Fischer Verlag, München Jena, S484-92
  30. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007 Jun 7;356(23):2388-98.
  31. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003 Jan 30;348(5):383-93.
  32. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *European heart journal* 2004 Jan;25(1):10-6.
  33. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *Jama* 2003 Jul 23;290(4):486-94.
  34. Bonora E, Corrao G, Bagnardi V, Ceriello A, Comaschi M, Montanari P, Meigs JB. Prevalence and correlates of post-prandial hyperglycaemia in a large sample of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006 May;49(5):846-54.
  35. Ceriello A. Impaired glucose tolerance and cardiovascular disease: the possible role of post-prandial hyperglycemia. *American heart journal* 2004 May;147(5):803-7.

36. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes* 2005 Jan;54(1):1-7.
37. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, Quagliaro L, Piconi L, Bais B, Da Ros R, Motz E. Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short- and long-term simvastatin treatment. *Circulation* 2002 Sep 3;106(10):1211-8.
38. Ceriello A. Point: postprandial glucose levels are a clinically important treatment target. *Diabetes Care* 2010 Aug;33(8):1905-7.
39. The DECODE study group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999 Aug 21;354(9179):617-21.
40. Hanefeld M, Chiasson JL, Koehler C, Henkel E, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T. Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2004 May;35(5):1073-8.
41. Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R, Campanian Postprandial Hyperglycemia Study G. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2004 Jul 13;110(2):214-9.
42. Raz I, Wilson PW, Strojek K, Kowalska I, Bozikov V, Gitt AK, Jermendy G, Campaigne BN, Kerr L, Milicevic Z, Jacober SJ. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes care* 2009 Mar;32(3):381-6.
43. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 Jun 12;358(24):2560-72.
44. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009 Jan 8;360(2):129-39.
45. NAVIGATOR Study Group, McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA, Belenkov Y, Boolell M, Buse JB, Buckley BM, Chacra AR, Chiang FT, Charbonnel B, Chow CC, Davies MJ, Deedwania P, Diem P, Einhorn D, Fonseca V, Fulcher GR, Gaciong Z, Gaztambide S, Giles T, Horton E, Ilkova H, Jenssen T, Kahn SE, Krum H, Laakso M, Leiter LA, Levitt NS, Mareev V, Martinez F, Masson C, Mazzone T, Meaney E, Nesto R, Pan C, Prager R, Raptis SA, Rutten GE, Sandstroem H, Schaper F,

- Scheen A, Schmitz O, Sinay I, Soska V, Stender S, Tamás G, Tognoni G, Tuomilehto J, Villamil AS, Vozár J, Califf RM. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *The New England journal of medicine* 2010 Apr 22;362(16):1477-90.
46. NAVIGATOR Study Group, Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, Bethel MA, Holzhauser B, Hua TA, Belenkov Y, Boolell M, Buse JB, Buckley BM, Chacra AR, Chiang FT, Charbonnel B, Chow CC, Davies MJ, Deedwania P, Diem P, Einhorn D, Fonseca V, Fulcher GR, Gaciong Z, Gaztambide S, Giles T, Horton E, Ilkova H, Jenssen T, Kahn SE, Krum H, Laakso M, Leiter LA, Levitt NS, Mareev V, Martinez F, Masson C, Mazzone T, Meaney E, Nesto R, Pan C, Prager R, Raptis SA, Rutten GE, Sandstroem H, Schaper F, Scheen A, Schmitz O, Sinay I, Soska V, Stender S, Tamás G, Tognoni G, Tuomilehto J, Villamil AS, Vozár J, Califf RM. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *The New England journal of medicine* 2010 Apr 22;362(16):1463-76.
47. Raz I, Ceriello A, Wilson PW, Battiou C, Su EW, Kerr L, Jones CA, Milicevic Z, Jacober SJ. Post hoc subgroup analysis of the HEART2D trial demonstrates lower cardiovascular risk in older patients targeting postprandial versus fasting/premeal glycemia. *Diabetes care* 2011 Jul;34(7):1511-3.
48. Fritsche A, Larbig M, Owens D, Häring HU; GINGER study group. Comparison between a basal-bolus and a premixed insulin regimen in individuals with type 2 diabetes-results of the GINGER study. *Diabetes Obes Metab* 2010 Feb;12(2):115-23.
49. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 3. 2013, zuletzt geändert: April 2014. Available from: [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_therapie](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie); [cited: 12.06.2016].
50. Cammarota S, Falconio LM, Bruzzese D, Catapano AL, Casula M, Citarella A, De Luca L, Flacco ME, Manzoli L, Masulli M, Menditto E, Mezzetti A, Riegler S, Novellino E, Riccardi G. Lower rate of cardiovascular complications in patients on bolus insulin analogues: a retrospective population-based cohort study. *PloS one* 2013;8(11):e79762.
51. Juhaeri J, Gao S, Dai WS. Incidence rates of heart failure, stroke, and acute myocardial infarction among Type 2 diabetic patients using insulin glargine and other insulin. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2009 Jun;18(6):497-503.
52. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Rapid-acting insulin analogues for the treatment of diabetes mellitus type 2: Executive summary of final report A05-04, Version 1.0. Institute for Quality and Efficiency in Health Care: Executive Summaries. Cologne, Germany. 2005.

53. DiabSite. Kurz wirksame Analoginsuline: Protestaktion "Patienten wehren sich". [cited: 03.10.2015]. URL: <http://www.diabsite.de/aktuelles/nachrichten/2006/060322.html>.
54. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *Jama*. 2003 May 7;289(17):2254-64.
55. Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, Woodworth JR. [Lys(B28), Pro(B29)]-human insulin. A rapidly absorbed analogue of human insulin. *Diabetes* 1994 Mar;43(3):396-402.
56. Gallagher A, Home PD. The effect of improved post-prandial blood glucose control on post-prandial metabolism and markers of vascular risk in people with Type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice* 2005 Mar;67(3):196-203.
57. Dailey G, Rosenstock J, Moses RG, Ways K. Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2004 Oct;27(10):2363-8.
58. Rave K, Klein O, Frick AD, Becker RH. Advantage of premeal-injected insulin glulisine compared with regular human insulin in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2006 Aug;29(8):1812-7.
59. Becker RH, Frick AD, Nosek L, Heinemann L, Rave K. Dose-response relationship of insulin glulisine in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2007 Oct;30(10):2506-7.
60. Rayman G, Profozic V, Middle M. Insulin glulisine imparts effective glycaemic control in patients with Type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice* 2007 May;76(2):304-12.
61. Siegmund T, von Bibra H, Riemer M, Schumm-Draeger PM. Analogue versus human insulin therapy improves postmeal glucose and cardiac function in patients with type 2 diabetes with intensive conventional insulin therapy. *Diabetologia* 2009;52(1):S480.
62. Pollock RF, Valentine WJ, Pilgaard T, Nishimura H. The cost effectiveness of rapid-acting insulin aspart compared with human insulin in type 2 diabetes patients: an analysis from the Japanese third-party payer perspective. *Journal of medical economics* 2011;14(1):36-46.
63. Kress S, Kostev K, Dippel FW, Giani G, Rathmann W. Micro- and macrovascular outcomes in Type 2 diabetic patients treated with insulin glulisine or human regular insulin: a retrospective database analysis. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 2012 Nov;50(11):821-9.
64. Rathmann W, Kostev K. Lower incidence of recorded cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes using insulin aspart vs. those on human regular insulin: observational evidence from general practices. *Diabetes, obesity & metabolism* 2013 Apr;15(4):358-63.
65. Rathmann W, Schloot NC, Kostev K, Reaney M, Zagar AJ, Haupt A. Macro- and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes treated with rapid-acting insulin analogues or human regular insulin: a retrospective database analysis. *Experimental and*

- clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology and German Diabetes Association 2014 Feb;122(2):92-9.
66. Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG, Kellerer M, Kloos C, Kunt T, Nauck M, Schernthaner G, Siegel E, Thienel F. Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 2008.
67. Dziura JD, Post LA, Zhao Q, Fu Z, Peduzzi P. Strategies for dealing with missing data in clinical trials: from design to analysis. *The Yale journal of biology and medicine* 2013 Sep;86(3):343-58.
68. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Treatment of High Blood Cholesterol. Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002 Dec 17;106(25):3143-421.
69. Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen e.V. Herz-Kreislauferkrankungen. Pocket-Leitlinie zur Rehabilitation von Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen 2008.
70. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force. Guideline for management of postmeal glucose in diabetes. *Diabetes research and clinical practice* 2014 Feb;103(2):256-68.
71. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association* 2006 Jun;23(6):579-93.
72. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter – Kurzfassung, 1. Auflage. Version 5. 2010, zuletzt verändert: Mai 2013. Available from: <http://www.diabetes.versorgungsleitlinien.de>; [cited: 27.05.2016].
73. World Health Organisation (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organization technical report series* 2000;894:i-xii, 1-253.
74. American Diabetes Association (ADA). Executive summary: standards of medical care in diabetes--2009. *Diabetes care* 2009 Jan;32 Suppl 1:S6-12.
75. Nagele W, Nagele J. Sonographie der Karotis-Intima-Media-Dicke. *Zeitschrift für Gefäßmedizin* 2015;12(1):5-9.
76. Hoffmann R. Positionspapier zu Qualitätsstandards in der Echokardiographie *Zeitschrift für Kardiologie* 2004;93(12 Z Kardiologie 93):975-86.

77. Campbell MJ. Medical Statistics A Textbook for the Health Sciences 4ed. UK: Wiley & Sons 2007.
78. Pflieger V. Bestimmtheitsmaß  $R^2$  - Teil 2: Was ist das eigentlich, ein  $R^2$ ? : INWT Statistics GmbH; [cited: 12.11.2015]. URL: [https://www.inwt-statistics.de/blog-artikel-lesen/Bestimmtheitsmass\\_R2-Teil2.html](https://www.inwt-statistics.de/blog-artikel-lesen/Bestimmtheitsmass_R2-Teil2.html).
79. Schneeweiss S. Developments in post-marketing comparative effectiveness research. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2007 Aug;82(2):143-56.
80. Blak BT, Smith HT, Hards M, Curtis BH, Ivanyi T. Optimization of insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: beyond basal insulin. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association* 2012 Jul;29(7):e13-20.
81. Garbe E. Pharmakoepidemiologische Analyse zu okulärer Hypertension, Offenwinkelglaukom und Katarakt als unerwünschte Wirkungen von Glukokortikoiden [zitiert am 14.11.2016]. URL: <http://edoc.hu-berlin.de/habilitationen/garbe-edeltraut-2000-07-14/HTML/chapter2.html>.
82. Sekikawa A, Kuller LH, Ueshima H, Park JE, Suh I, Jee SH, Lee HK, Pan WH. Coronary heart disease mortality trends in men in the post World War II birth cohorts aged 35-44 in Japan, South Korea and Taiwan compared with the United States. *International journal of epidemiology* 1999 Dec;28(6):1044-9.
83. Lundby-Christensen L, Almdal TP, Carstensen B, Tarnow L, Wiinberg N. Carotid intima-media thickness in individuals with and without type 2 diabetes: a reproducibility study. *Cardiovascular diabetology* 2010;9:40.
84. Lundby-Christensen L, Vaag A, Tarnow L, Almdal TP, Lund SS, Wetterslev J, Gluud C, Boesgaard TW, Wiinberg N, Perrild H, Krarup T, Snorgaard O, Gade-Rasmussen B, Thorsteinsson B, Røder M, Mathiesen ER, Jensen T, Vestergaard H, Hedetoft C, Breum L, Duun E, Sneppen SB, Pedersen O, Hemmingsen B, Carstensen B, Madsbad S. Effects of biphasic, basal-bolus or basal insulin analogue treatments on carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus: the randomised Copenhagen Insulin and Metformin Therapy (CIMT) trial. *BMJ open* 2016;6(2):e008377.
85. Rosvall M, Persson M, Ostling G, Nilsson PM, Melander O, Hedblad B, Engström G. Risk factors for the progression of carotid intima-media thickness over a 16-year follow-up period: the Malmo Diet and Cancer Study. *Atherosclerosis* 2015 Apr;239(2):615-21.
86. Goldberger ZD, Valle JA, Dandekar VK, Chan PS, Ko DT, Nallamothu BK. Are changes in carotid intima-media thickness related to risk of nonfatal myocardial infarction? A critical review and meta-regression analysis. *American heart journal* 2010 Oct;160(4):701-14.
87. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E, Paolillo S, Cesarano P, Brevetti G, Chiariello M. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events?

- A meta-analysis of 41 randomized trials. *Journal of the American College of Cardiology* 2010 Dec 7;56(24):2006-20.
88. Gonzalez J, Wood JC, Dorey FJ, Wren TA, Gilsanz V. Reproducibility of carotid intima-media thickness measurements in young adults. *Radiology* 2008 May;247(2):465-71.
89. Potter K, Green DJ, Reed CJ, Woodman RJ, Watts GF, McQuillan BM, Burke V, Hankey GJ, Arnolda LF. Carotid intima-medial thickness measured on multiple ultrasound frames: evaluation of a DICOM-based software system. *Cardiovascular ultrasound* 2007 Sep 24;5:29.
90. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension.; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. *Journal of hypertension* 2007 Jun;25(6):1105-87.
91. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Volzke H, Tuomainen TP, Sander D, Plichart M, Catapano AL, Robertson CM, Kiechl S, Rundek T, Desvarieux M, Lind L, Schmid C, DasMahapatra P, Gao L, Ziegelbauer K, Bots ML, Thompson SG; PROG-IMT Study Group. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012 Jun 2;379(9831):2053-62.
92. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009 Mar 28;373(9669):1083-96.
93. McAlpine RR, Morris AD, Emslie-Smith A, James P, Evans JM. The annual incidence of diabetic complications in a population of patients with Type 1 and Type 2 diabetes. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association* 2005 Mar;22(3):348-52

94. Schramm TK, Gislason GH, Køber L, Rasmussen S, Rasmussen JN, Abildstrøm SZ, Hansen ML, Folke F, Buch P, Madsen M, Vaag A, Torp-Pedersen C. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation* 2008 Apr 15;117(15):1945-54.
95. Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. *Diabetes, obesity & metabolism* 2012 Sep;14(9):780-8.
96. Lindholm A, McEwen J, Riis AP. Improved postprandial glycaemic control with insulin aspart. A randomized double-blind cross-over trial in type 1 diabetes. *Diabetes care* 1999 May;22(5):801-5.
97. Cammarota S, Bruzzese D, Catapano AL, Citarella A, De Luca L, Manzoli L, Masulli M, Menditto E, Mezzetti A, Riegler S, Putignano D, Tragni E, Novellino E, Riccardi G. Lower incidence of macrovascular complications in patients on insulin glargine versus those on basal human insulins: a population-based cohort study in Italy. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 2014 Jan;24(1):10-7.
98. Patel YR, Kirkman MS, Considine RV, Hannon TS, Mather KJ. Effect of acarbose to delay progression of carotid intima-media thickness in early diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2013 Oct;29(7):582-91
99. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993 Sep 30;329(14):977-86.
100. 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. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005 Dec 22;353(25):2643-53.
101. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care* 2003 Mar;26(3):881-5.
102. Schmidt MI, Hadji-Georgopoulos A, Rendell M, Margolis S, Kowarski A. The dawn phenomenon, an early morning glucose rise: implications for diabetic intraday blood glucose variation. *Diabetes care* 1981 Nov-Dec;4(6):579-85.
103. Somogyi M. Diabetogenic effect of hyperinsulinism. *The American journal of medicine* 1959 Feb;26(2):192-8.

104. Fox LA, Beck RW, Xing D. Variation of interstitial glucose measurements assessed by continuous glucose monitors in healthy, nondiabetic individuals. *Diabetes care* 2010 Jun;33(6):1297-9.
105. Plöckinger U, Topuz M, Langer M, Reuter T. Problems of diabetes management in the immigrant population in Germany. *Diabetes research and clinical practice* 2010 Jan;87(1):77-86.
106. Lip GY, Barnett AH, Bradbury A, Cappuccio FP, Gill PS, Hughes E, Imray C, Jolly K, Patel K. Ethnicity and cardiovascular disease prevention in the United Kingdom: a practical approach to management. *Journal of human hypertension* 2007 Mar;21(3):183-211.
107. 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 Sep 12;352(9131):837-53.
108. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 3. 2013, zuletzt geändert: April 2014. Available from: [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_therapie](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie); [cited: 28.07.2016].

**DANKSAGUNG**

Ganz besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Ursula Plöckinger für die hilfreiche Begleitung dieser wissenschaftlichen Arbeit.

Beim ganzen Team der Diabetes-Tagesklinik möchte ich mich für die freundliche Atmosphäre und Unterstützung bedanken.

Ich danke auch meiner Familie, die durch ihre Unterstützung das Gelingen dieser Arbeit ermöglicht hat.

## EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Valeria Broytman, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Vergleich der Auswirkungen einer intensivierten Insulintherapie mit Normalinsulin versus Insulinanaloga auf die post-prandiale Glukosekonzentration, das HbA1c und die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

**LEBENS LAUF**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

