

Die Zahl der an Diabetes mellitus erkrankten Menschen in Deutschland steigt kontinuierlich an. Der folgende Beitrag gibt einen grundlegenden Überblick über die verschiedenen Formen des Diabetes mellitus und die aktuellen Therapiemöglichkeiten.

Therapie des Typ-1- und Typ-2-Diabetes mellitus



Dr. med. Sonja Weber
Oberärztin am
Klinikum der Johann
Wolfgang Goethe-
Universität, Frankfurt
E-Mail: Sonja.Weber
@kgu.de

Interessenkonflikt

Die Autorin erklärt, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Definition

Bei der Klassifikation des Diabetes mellitus werden als Kriterien die unterschiedliche Pathogenese sowie die Restsekretion an Insulin herangezogen. Laut Definition der American Diabetes Association (ADA) unterscheidet man zwischen Typ-1-Diabetes mellitus, Typ-2-Diabetes mellitus, Gestationsdiabetes und anderen Formen des Diabetes mellitus [1].

Typ-1-Diabetes mellitus

Beim Typ-1-Diabetes mellitus handelt es sich um eine immunologisch vermittelte Zerstörung der Beta-Zellen in den pankreatischen Langerhans-Inseln, die zu einem absoluten Insulinmangel führt. Eine Sonderform des Typ-1-Diabetes mellitus ist der LADA (Late onset autoimmunity diabetes in the adult), der durch ein Auftreten oft nach dem 40. Lebensjahr sowie durch positive Spiegel an Glutamatdecarboxylase-Antikörpern (GADA) oder Inselzellantikörpern (ICA) gekennzeichnet ist [2]. Meist sind die Betroffenen nicht adipös und werden innerhalb weniger Monate oder Jahre insulinpflichtig.

Typ-2-Diabetes mellitus

Der Typ-2-Diabetes mellitus ist durch eine ausgeprägte Insulinresistenz, meist einhergehend mit einer inadäquaten Insulinsekretion, gekennzeichnet. In vielen Fällen ist dafür Übergewicht/Adipositas verantwortlich.

Unter dem MODY (maturity onset diabetes of the young) versteht man eine Unterform des nicht insulinpflichtigen Diabetes mellitus, die autosomal dominant vererbt wird und sich in vielen Fällen bereits im Kindesalter manifestiert. Es liegt eine eingeschränkte Insulinsekretion vor, die bei einem Teil der Patienten durch einen Defekt der Glukokinase verursacht wird [3].

Andere Formen des Diabetes mellitus

Zu dieser Gruppe gehören Formen des Diabetes mellitus, die im Rahmen z. B. von Pankreaserkrankungen, Endokrinopathien, genetischen Syndromen oder seltenen Insulinrezeptorabnormalitäten auftreten oder medikamentös induziert sind. Auch Alkohol- und Drogenabusus kommen als Ursache in Frage.

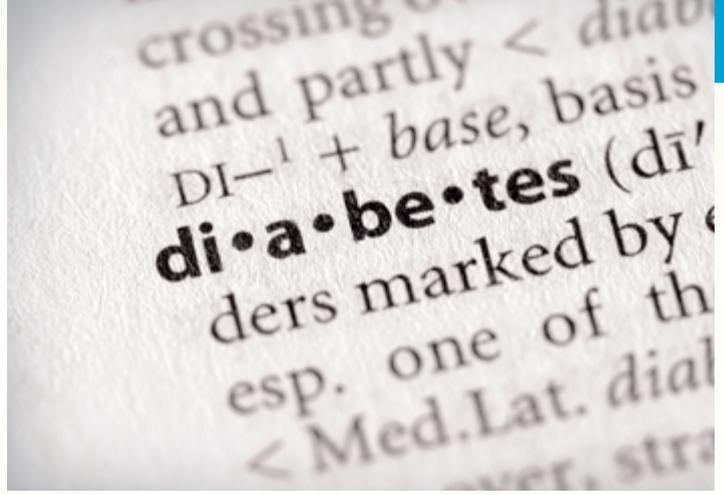
Gestationsdiabetes

Der Gestationsdiabetes ist eine Form des Diabetes mellitus, die erstmalig während der Schwangerschaft auftritt bzw. festgestellt wird.

Therapie des Diabetes mellitus

Die Therapie des Diabetes mellitus basiert auf Schulung und Compliance in den grundlegenden Bereichen Ernährung, körperliche Aktivität und Blutzuckerselbstkontrolle.

Aufgrund der wichtigen Rolle der Ernährung in der interdisziplinären Be-



Die Stoffwechselerkrankung Diabetes mellitus hat epidemieartig zugenommen. Durch frühzeitige Intervention können Spätkomplikationen vermieden werden.

handlung des Diabetes mellitus sollten Ernährungsberater die Hintergründe und die möglichen Therapieformen kennen, um so in der Diskussion mit dem Behandlungsteam und dem Patienten die am besten geeignete Therapieform zu erarbeiten und optimal auf die individuellen Bedürfnisse des Betroffenen einzugehen. Dies gilt um so mehr, da die Ernährungsumstellung bei den meisten Diabetesformen eine grundlegende Rolle spielt, bei Menschen mit Typ-2-Diabetes mellitus sogar initial oft die einzige Art der Therapie darstellt.

Durch ein grundlegendes Verständnis des Krankheitsbildes kann zudem auf diabetesspezifische Ernährungsbesonderheiten (u. a. Berechnung und Schätzen von Broteinheiten (Kohlenhydrateinheiten), Verhalten bei körperlicher Aktivität (Hypoglykämien und Ketoazidosen) eingegangen werden, was den Betroffenen besonders zugute kommt und ein Gefühl des Aufgehobenseins vermittelt, so dass die Freude am Essen und Trinken auch weiterhin erhalten bleibt. Außerdem stellt die Ernährungsumstellung eine vom Kosten-Nutzen-Aspekt her besonders günstige Therapieform dar.

Ernährung bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes mellitus

Führt man sich die Pathophysiologie des Typ-1- und des Typ-2-Diabetes mellitus vor Augen, so wird schnell deutlich, dass die Ernährung in der Therapiestrategie beider Krankheitsbilder eine unterschiedliche Rolle spielt.

Ernährung bei Typ-1-Diabetes mellitus

Die Ernährung eines Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus sollte sich an den Grundsätzen einer bedarfsgerechten, vollwertigen und ausgewogenen Kost orientieren. Qualitativ hochwertige Kost (kohlenhydratreich, fettarm, eiweißbeschränkt) sollte in der intensiviert-konventionellen Therapie (s. u.) bevorzugt werden. Eine bedarfsgerechte/kalorien-

gerechte Ernährung beugt Übergewicht vor. Durch Anpassung der Insulindosierung und verschiedene Ernährungsmaßnahmen sollte ein nahezu normoglykämischer Blutzuckerlauf erreicht werden. Hierzu gehört es, auf Kohlenhydrate mit einem hohen glykämischen Index weitgehend zu verzichten bzw. diese nicht isoliert zu sich zu nehmen und langsam resorbierbare Kohlenhydrate zu bevorzugen. Lebensmittel mit einem

Glossar

BE = Broteinheiten, Kohlenhydrateinheiten. Maßeinheit zur Ermittlung des Kohlenhydratgehalts von Lebensmitteln/Speisen. 1 BE = 10–12 g Kohlenhydrate

OAD = Orales Antidiabetikum. Medikament zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Metformin = (OAD) gehört zur Gruppe der Biguanide; diese oralen Antidiabetika fördern die periphere Glukoseverwertung und hemmen die hepatische Glukoneogenese.

Sulfonylharnstoff = (OAD) sensibilisiert die β -Zellen und verbessert eine verzögerte bzw. verminderte Insulinsekretion.

Glitazon = (OAD) wirkt regulierend auf die der gestörten Insulinwirkung zugrunde liegenden intrazellulären Mechanismen. Verbessern die Nutzung des zirkulierenden Insulins, entsprechend der Reduktion der Insulinresistenz von Fettgewebe, Muskulatur und Leber.

Dawn-Phänomen = ausgeprägte frühmorgendliche Hyperglykämie

HbA_{1c}-Wert = gibt den Anteil des „gezuckerten“ roten Blutfarbstoffs (Hämoglobin) am Gesamthämoglobin wieder: je höher der Blutzuckerspiegel über einen gewissen Zeitraum, umso höher der HbA_{1c}-Wert. Wichtiger Parameter in der Diabetestherapie.

Glutamatdecarboxylase = wird in den Langerhansschen Inseln des Pankreas synthetisiert und spielt eine Rolle als Zielantigen beim autoimmunologisch bedingten Typ-1-Diabetes mellitus.

Glukokinase = Enzym, das spezifisch Glukose zu Glukose-6-Phosphat phosphoryliert. In Leber (Speicherung von Zucker in Form von Glykogen) und Pankreas (Ausschüttung von Insulin) zu finden.

Basalinsulin = Insulin mit verzögerter und längerer Wirkung, das als Basis den tageszeitlich schwankenden Insulinbedarf abdecken soll.

NPH-Insulin = (neutral Protamin Hagedorn) Eine besondere Form des Basalinsulins.

Normalinsulin = Insulin, das schnell und kurz wirkt.

Prandialinsulin = Insulin mit relativ kurzer, aber starker Wirkung, das gezielt für die schnelle Senkung der nach den Mahlzeiten auftretenden Glukosespitzenwerten vorgesehen ist.

Analoginsulin = künstliche Moleküle, die natürlicherweise nicht vorkommen. Es wirkt schneller als das Normalinsulin.

Insulinpumpe = kleines Infusionsgerät, das am Körper getragen wird und über einen Katheter und eine unter der Haut liegende Nadel dem Körper rund um die Uhr Insulin zuführen kann. Pumpentherapie kommt der Insulinfreisetzung bei Gesunden sehr nahe.

hohen Anteil an Ballaststoffen sind zu bevorzugen. Eine „vorausschauende“ Nahrungsaufnahme im Sinne einer Abstimmung von Nahrungsmenge und Insulinzufuhr auf körperliche Tätigkeit und die Höhe des aktuellen Blutzuckerspiegels ist die Grundlage für eine erfolgreiche Therapie [3].

Ernährung bei Typ-2-Diabetes mellitus

Bei übergewichtigen Patienten mit einem Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen meist ein metabolisches Syndrom mit Insulinresistenz und Hyperinsulinämie vorliegt, ist die Gewichtsreduktion die erste und wichtigste therapeutische Maßnahme [4]. Die Risikokonstellation von Übergewicht und Adipositas ist dabei auch von der anatomischen Fettverteilung bestimmt, wobei bei der androgenen (abdominellen) Adipositas im Gegensatz zur gynäköiden (peripheren) Adipositas schon wenige Kilogramm zuviel dazu führen, dass das Risiko für Faktoren des metabolischen Syndroms, inklusive einer Störung des Glukosestoffwechsels steigt¹.

Die Therapie der Wahl wird hier in einer Kalorienrestriktion bei Mischkost gesehen, einhergehend mit einer Intensivierung der körperlichen Aktivität und unterstützt von einer problembezogenen Verhaltenstherapie. Dabei sollte die Kalorienzufuhr um 250–500 kcal/Tag auf etwa 80 % des Energiebedarfs reduziert werden, idealerweise durch Reduktion von Alkohol, Zucker und Fett, ohne dass Kohlenhydrat- oder Proteinzufuhr eingeschränkt werden. Beachtet werden sollte auch, dass eine Gewichtsabnahme umso länger anhält, je langsamer und schonender sie erfolgt, und wenn sie gleichzeitig mit einer Änderung des Essverhaltens verbunden ist [3].

Durch eine Beschränkung der Kohlenhydratmenge kann bei Bedarf zu-

sätzlich die Wirksamkeit oraler Antidiabetika (s. u.) unterstützt werden. Zuckeraustauschstoffe anstelle von Saccharose sind immer noch wesentlicher Bestandteil der „diätetischen Lebensmittel“ für Diabetiker. Kleine Mengen von Saccharose (bis 30 g) führen jedoch zu keiner signifikanten Stoffwechselverschlechterung bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes. Zu beachten ist auch, dass zuckerersatzhaltige Lebensmittel meist auch fett- und kalorienreich sind und oftmals mit Nebenwirkungen wie Blähungen und Durchfällen einhergehen. Laut der europäischen Studiengruppe für Diabetes und Ernährung der Europäischen Diabetes-Gesellschaft besteht daher keine wissenschaftliche Absicherung, welche die Kennzeichnung von Lebensmitteln mit der Aufschrift „gut“ oder „empfehlenswert für Diabetiker“ rechtfertigt.

Medikamentöse Therapie des Typ-1- und Typ-2-Diabetes mellitus

Da der Typ-1-Diabetes mellitus durch einen Insulinmangel gekennzeichnet ist, muss in der kausalen Behandlung das ersetzt werden, was fehlt, somit ist die notwendige Therapie eine Insulintherapie. Hier muss sowohl die basale Versorgung (Abdeckung des basalen Insulinbedarfs zwischen den Mahlzeiten und während der Nacht für eine ausgeglichene Stoffwechsellage) als auch der prandiale Bedarf (zur Abdeckung der Mahlzeiten) sichergestellt sein. Diesem Prinzip versuchen die verschiedenen Therapieformen in unterschiedlicher Art und Weise Rechnung zu tragen.

Orale Antidiabetika (OAD) bei Typ-2-Diabetes mellitus

Dass eine Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus sinnvoll und indiziert ist, hat die United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) gezeigt [5–10]. Sie ist die größte und längste Studie zu Typ-2-Diabetes mellitus, ein Pendant zur DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) bei Typ-1-Diabetes mellitus (s. u.). In die Studie wurden zwischen 1977 und

1991 5 102 neu entdeckte Typ-2-Diabetiker an 23 englischen Zentren eingeschlossen. Im Rahmen dieser Studie konnte gezeigt werden, dass durch eine verbesserte Stoffwechsellage (HbA_{1c}-Median 7,0 vs. 7,9 %, n = 2 729 vs. 1 138) und eine niedrige Blutdruckeinstellung (RR-Mittelwert 144/82 vs. 154/87 mmHg, n = 758 vs. 390) eine Verringerung von Folgekrankheiten erreicht werden konnte. Durch einen niedrigeren HbA_{1c}-Wert konnte das Auftreten von Retinopathie und Neuropathie hochsignifikant verringert werden. Mikrovaskuläre Komplikationen im Allgemeinen konnten durch eine Intensivierung der Therapie um 25 % reduziert werden. Kardiovaskuläre Komplikationen konnten um 16 % verringert werden, dies war jedoch nicht statistisch signifikant. Es zeigte sich jedoch eine kontinuierliche Beziehung zwischen kardiovaskulären Komplikationen und der Stoffwechsellage.

In der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus ist es mittlerweile zu einem Paradigmenwechsel hin zu einer frühen Insulingabe bzw. zu einer initialen Kombinationstherapie mit OAD zum Schutz der β -Zellen gekommen. Von der ADA (American Diabetes Association) wurde 2006 eine Konsensus-Empfehlung veröffentlicht, die nach Diagnosestellung des Typ-2-Diabetes mellitus eine Lifestyleänderung (Gewichtsreduktion und Ernährungsumstellung) in Kombination mit einer Metforminbehandlung vorsieht. Liegt der HbA_{1c}-Wert nach 3 Monaten unter 7 %, wird mit der begonnenen Therapie fortgefahren; liegt er über 7 %, wird die Gabe eines Sulfonylharnstoffs, eines Glitazons oder eines Basalinsulins empfohlen. Wenn nach 3 Monaten der HbA_{1c} weiterhin nicht unter 7 % liegen sollte, empfiehlt dieser Algorithmus kein drittes orales Antidiabetikum, sondern eine Kombinationstherapie mit Insulin und Metformin, da sich diese Therapie als effektiver und kostengünstiger erwiesen hat. Hierbei sollte darauf geachtet werden, dass Insulin nicht untertherapiert wird. Indikationen für eine frühe Insulintherapie

¹Zur Definition des klassischen metabolischen Syndroms gehören das Vorliegen einer stammbetonten (abdominellen) Adipositas, eine Dyslipoproteinämie (Erhöhung der Triglyceride und Erniedrigung des HDL-Cholesterins), arterielle Hypertonie und Glukosetoleranzstörung bzw. Typ-2-Diabetes mellitus.

sind der Verdacht auf einen Typ-1-Diabetes mellitus, ein katabolischer Gewichtsverlust, Polyurie, Gestationsdiabetes, „Remissionsinduktion“ sowie ein sehr hoher HbA_{1c}-Wert, der durch orale Antidiabetika alleine nicht ausreichend gesenkt werden kann [14].

Vorteile der Kombinationstherapie von oralen Antidiabetika – unter Beachtung der Nebenwirkungen – sind eine Optimierung der Wirksamkeit sowie eine Senkung der Kosten und der glukotoxischen Effekte². Diese schrittweise Therapie kann aber auch das Erreichen der Ziele (normnahe HbA_{1c} mindestens unter 7 %, postprandiale Blutglukose < 140 mg/dl und Nüchternblutglukose < 110 mg/dl) verzögern.

Konventionelle Insulintherapie (CT)

Bei der konventionellen Insulintherapie besteht die Insulinversorgung aus einem Mischinsulin, das in der Regel 30 % Normalinsulin und 70 % NPH-Insulin enthält (aber auch 50 %/50 %-Mischungen sind möglich). Die Gesamtinsulindosis sollte auf 2/3 morgens und 1/3 abends verteilt werden. Der Vorteil dieser Insulintherapie besteht in der geringen Frequenz der Insulinapplikation (in der Regel zweimal pro Tag), der Nachteil in der fehlenden Flexibilität der Nahrungsaufnahme und der Lebensgestaltung. Der Tagesablauf, die Nahrungsaufnahme und -menge werden durch die im Vorfeld festgelegte Therapie und nicht durch den Betroffenen selbst bestimmt, was eine Einschränkung der Lebensqualität bedeuten kann. Die Ernährungsberatung übernimmt hier eine besonders wichtige Rolle, da diese Therapieform nur mit einem – durch die Mischinsulintherapie vorgegebenen – klaren (und zumeist restriktiven) Ernährungsplan mit festen Broteinheiten funktioniert. Trotzdem muss der Spagat zwischen festem Ernährungsplan und den Wünschen und Ernäh-



Die Insulinpumpe kann unter der Kleidung getragen, für den Blick Außenstehender gut versteckt werden

rungsgewohnheiten der Betroffenen geleistet werden, was eine ausführliche Ernährungsanamnese und das Einbeziehen des Betroffenen voraussetzt. Diese Therapieform ist in erster Linie für Menschen mit Diabetes mellitus gedacht, die einen festen Tagesablauf mit festen Mahlzeiten haben, keine flexible Therapie wünschen oder nicht in der Lage sind, diese durchzuführen, oder die sich vor häufigen Blutzuckerselbstkontrollen scheuen. Sie stellt nicht die Therapie der Wahl in der Behandlung des Typ-1-Diabetes mellitus dar.

Basal-unterstützte orale Therapie (BOT)

Eine Sonderform der Insulintherapie stellt die BOT (Basal-unterstützte orale Therapie) dar. Dabei handelt es sich um eine Therapieform, bei der zur Nacht ein Basalinsulin appliziert wird und am Morgen ein orales Antidiabetikum (OAD) eingenommen wird. Dies ist bei Patienten zu empfehlen, die noch eine Restsekretion an Insulin haben und somit mit einer unterstützenden Insulingabe, idealerweise flankiert von einem korrespondierenden OAD, ausreichend behandelt werden.

Prandiale Insulintherapie

Bei der prandialen Insulintherapie handelt es sich um eine mahlzeitenbasierte Insulintherapie. Sie wird v. a. eingesetzt bei Menschen mit Typ-1-

Diabetes mellitus, die sich in der sogenannten „Honeymoon-Phase“ befinden, d. h. die noch über eine Restsekretion an Insulin verfügen. Kommt es im Verlauf der Erkrankung jedoch zu einem weiteren Fortschreiten des Autoimmunprozesses mit einer Zerstörung der körpereigenen Betazellen und somit zum Erliegen der Insulinsekretion, ist die zusätzliche Gabe eines Basalinsulins zur Deckung des Basalbedarfs notwendig. Bei Menschen mit einem Typ-2-Diabetes mellitus ist ebenfalls oft die mahlzeitenbezogene erste Phase der Insulinsekretion gestört. D. h., Insulin wird nach der Mahlzeit verzögert und nicht in ausreichender Menge ausgeschüttet, so dass eine prandiale Insulintherapie auch hier sinnvoll ist. Oftmals ist bei diesen Patienten noch eine ausreichende Restsekretion vorhanden.

Intensiviert-konventionelle Insulintherapie (ICT, Basis-Bolus-Therapie)

Die intensiviert-konventionelle Insulintherapie (Basis-Bolus-Therapie) sollte die Standardtherapie in der Behandlung des Typ-1-Diabetes mellitus sein. Das ist die grundlegende Schlussfolgerung des DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), einer amerikanischen Multicenter-Studie, die die Beziehung von diabetischen Komplikationen und Stoffwechsellage erforschte [11–13]. Sie

²Zur Kombinationstherapie mit OAD siehe auch den Beitrag von SCHMEISL in Heft 04/09 der Ernährungs Umschau, S. 224ff.

gilt als die längste und größte prospektive Studie zu Typ-1-Diabetes mellitus und untersuchte 1 441 Typ-1-Diabetiker über ca. 6,5 Jahre, die entweder mit einer intensivierten (ICT oder Insulinpumpentherapie) oder mit einer konventionellen Insulintherapie behandelt worden waren. Es konnte klar gezeigt werden, dass eine intensivierte Insulintherapie das Auftreten und Fortschreiten von mikrovaskulären Komplikationen vermindert.

Bei dieser Therapieform wird prandiales und basales Insulin getrennt substituiert. Dabei berechnet sich die Menge des prandiellen Insulins aus der Höhe der in der aktuellen Mahlzeit enthaltenen Broteinheiten und dem aktuellen Blutzuckerwert und somit aus der Menge des benötigten Korrekturinsulins. Diese Therapie richtet sich nach den Bedürfnissen und dem Lebensablauf der Betroffenen und ist somit die Therapie der Wahl bei Menschen mit einem Typ-1-Diabetes mellitus. Sie ermöglicht durch eine verbesserte (nahezu optimale) Blutzuckereinstellung und die Flexibilität im Alltag ein hohes Maß an Lebensqualität. Trotz der Möglichkeit der individuellen Ernährungsgestaltung durch den Betroffenen selbst kommt auch bei dieser Therapieform der Ernährungsberatung eine wichtige Rolle zu, da sie bei der „Feineinstellung“ von Insulin und Broteinheiten unter Berücksichtigung der Wirkkinetik der verschiedenen Insuline in unterschiedlichen Alltagssituationen unterstützen kann.

Insulinpumpentherapie

Die Insulinpumpentherapie (CSII = kontinuierliche subkutane Insulininjektionstherapie) ist die Therapieform, die die physiologische Insulinsekretion am besten imitiert. Somit ist sie – neben der intensiviert-konventionellen Therapie – als besonders empfehlenswert anzusehen und nicht als „ultima ratio“ (als vermeintlich letztmögliche Lösung) zu verstehen. Sie arbeitet mit einer „Basalrate“ für den tageszeitlich schwankenden Insulinbedarf, und einer „Bolusgabe“,

die den Insulinbedarf und die erforderliche Menge an Korrekturinsulin zu den Mahlzeiten abdeckt. Die CSII arbeitet – genau wie der Körper – mit einer Sorte Insulin (Normalinsulin, Analoginsulin) und kann so feindosiert agieren, dass sie der körpereigenen Insulinsekretion sehr nahe kommt. Die CSII soll die flexible Lebensweise des mit einer intensiviert-konventionellen Insulintherapie behandelten Diabetikers unterstützen und ist wegen der Möglichkeit der exakten und engmaschigen Insulindosierung durch die Basalrate besonders geeignet zur Behandlung von ausgeprägten Blutzuckerschwankungen. Durch diese besondere Flexibilität, durch die Möglichkeit der normnahen Blutzuckereinstellung und durch das Wegfallen der Insulinapplikation kann sie den Betroffenen ein hohes Maß an Lebensqualität verschaffen.

Eine CSII ist auch indiziert bei Vorliegen eines Dawn-Phänomens, nächtlichen Hypoglykämien, unregelmäßigem Tagesablauf, beginnenden diabetischen Sekundärveränderungen (insbesondere schmerzhafte periphere sensomotorische Neuropathie oder Gastroparese), in der Schwangerschaft und als präkonzeptionelle Stoffwechsellnormalisierung bei geplanter Schwangerschaft, bei diabetischer Gangrän oder im Rahmen von Wundheilungsstörungen und zur perioperativen Stoffwechsellnormalisierung [3].

Literatur

1. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus (1997) Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 20: 1183–97
2. Lohmann T, Verloren HJ, Schröder S, et al. (1997) Distinct genetic and immunological features in patients with insulindependent diabetes below and above 40 at onset. *Diabetes Care* 20 (4): 524–9
3. Mehnert H, Standl E, Usadel KH, Häring HU. *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 177, 2003 Thieme Verlag
4. Turner R, Cull C, Holman R (1996) United Kingdom Prospective Diabetes Study 17. A 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control of complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 124: 136–145
5. Nathan DM (1998) Some answers, more controversy, from UKPDS. *Lancet* 352: 832–833
6. UK Prospective Study Group (1998) Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes (UKPDS 40). *BMJ* 317: 720–726
7. UK Prospective Study Group (1998) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352: 854–865
8. UK Prospective Study Group (1998) Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of both macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 39). *Brit Med J* 317: 713–720
9. UK Prospective Study Group (1998) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837–853
10. UK Prospective Study Group (1998) Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *Brit Med J* 317: 703–713
11. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1996) Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the Diabetes Control and Complications Trial. *J Am Med Assoc* 276: 1409–1415
12. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1996) The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 45: 1289–1298
13. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) 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* 329: 977–986
14. American Diabetes Association (ADA), Standards of Medical Care in Diabetes 2007. *Diabetes Care* 30: S4–S41