



Lars Kihm · Stefan Kopf · Peter Nawroth *Hrsg.*

Diabetes-Therapie — informiert entscheiden

Patientenzentriertes und
fallbasiertes Vorgehen über Leitlinien
hinaus

EBOOK INSIDE

 Springer

Diabetes-Therapie – informiert entscheiden

Lars Kihm
Stefan Kopf
Peter Nawroth
(Hrsg.)

Diabetes-Therapie – informiert entscheiden

Patientenzentriertes und fallbasiertes Vorgehen
über Leitlinien hinaus

Herausgeber

Lars Kihm

Abteilung Innere Medizin I
Medizinische Universitätsklinik
Heidelberg, Deutschland

Peter Nawroth

Zentrum für Innere Medizin I und klinische
Chemie, Medizinische Universitätsklinik
Heidelberg, Deutschland

Stefan Kopf

Abteilung Innere Medizin I
Medizinische Universitätsklinik
Heidelberg, Deutschland

ISBN 978-3-662-55971-0 ISBN 978-3-662-55972-7 (eBook)
<https://doi.org/10.1007/978-3-662-55972-7>

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2018

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Fotonachweis Umschlag: © Adobe Stock/artmim
Umschlaggestaltung: deblik Berlin

Springer ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer-Verlag GmbH, DE und ist ein Teil von Springer Nature
Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

Vorwort

Warum so ein Buch? Ganz einfach, um der Klarheit wegen.

Klarheit bedarf es, denn gerade die Diabetologie, als die Kunst, den Patienten mit Diabetes zu behandeln, ist – vielleicht auch da Diabetes mellitus eine Volkskrankheit mit großer ökonomischer Relevanz ist – eine Kunst geworden, die im Gewirr des Durcheinander von Beobachtungsstudien und Interventionsstudien unausübbar zu werden scheint. Das Fachgebiet ist nicht nur unübersichtlich geworden, sondern widersprüchlich, zum Teil von Interessen, seien es die der Berufsverbände, seien es die derer, die mit der Therapie der Menschen mit Diabetes ihr Geld verdienen, überdeckt.

Dieser Ratgeber versucht, kurz und bündig – „auf einem Bierdeckel“ – darzustellen, wo Antworten durch Studien gegeben werden können. Es wird aber auch versucht klarzustellen, wo offene Fragen liegen. Gerade letzteres ist von besonderem Interesse für Arzt und Patienten, denn vor allem dort, wo klare Entscheidungshilfen durch Studien fehlen, muss durch das persönliche Gespräch ein individueller Weg gefunden werden. Offen darzulegen, dass Vieles bei Diabetes unbekannt und unklar bleibt, weil entsprechende Interventionsstudien fehlen, die die Erfolge und Misserfolge einer Therapie belegen, ist wichtig.

Schon Hippokrates wies darauf hin, dass es mit die wichtigste Aufgabe des Arztes sei, Schaden von Patienten fernzuhalten. Dazu zählt der Schaden unnötiger Therapie, ebenso wie der Schaden durch eine vorenthaltene Therapie. Deswegen wird ein methodischer Weg gewählt, der gewährleistet, dass immer da, wo es möglich ist, klare Handlungsrichtlinien gegeben werden. Dort, wo dies nicht möglich ist, wird entweder auf Behandlungsoptionen „analog“ der Situationen, in denen Klarheit besteht, verwiesen, oder das Fehlen der Studien wird klar und offen dargestellt, sodass dann in Kenntnis der fehlenden Studiendaten der Patient zusammen mit seinem Arzt eine bewusste, durch Information geprägte eigene Entscheidung fällen kann. Für den Arzt ist dies eine große Chance, bietet es ihm doch die Möglichkeit im ärztlichen Wirken, im und durch das Gespräch mit dem Patienten eine auf die Situation des Patienten angepasste Strategie zu erarbeiten. Dies ist ärztliche Kunst, bedarf des Zuhörens und Mitfühlens, und es ist etwas ganz anderes als das Kontrollieren von Laborwerten und medikamentöse Einstellen von Laborwerten, was letztlich nur eine Form der technisierten Medizin ist.

Deswegen wird im Folgenden (s. „Einleitende Hinweise an den Leser“) die Vorgehensweise beschrieben, danach der Unterschied zwischen „Evidenz-basierter Medizin“ und „Sinn-orientierter Medizin“ erklärt und begründet, warum die Autoren dieses Buches sich von der evidenzbasierten Medizin, die auf dem Weg ist, zu einer interessengeleiteten Medizin zu degenerieren, abwenden und überall, wo es möglich ist, d. h. wo die Studienlage dies hergibt, sich die „Brille des Patienten“ aufsetzen. Die Autoren versuchen aus „Sicht der Sinn-orientierten Medizin“, sowohl dem Patienten als auch dem Arzt Ratschläge zum richtigen Weg im Umgang mit Diabetes zu geben, Ratschläge, die immer durch Studien überprüft und belegt sind. Gleichzeitig wissen die Autoren,

dass sie sich durch die Auswahl von praktischen Beispielen immer der Kritik aussetzen müssen, dass nicht alle Eventualitäten abgedeckt sind und sicherlich andere, ebenfalls wichtige klinische Fragestellungen vergessen wurden. Bewusst wurde der Fokus auf Fragen gelegt, die mit Spätschäden zu tun haben. Bewusst spielt die Zulassung und Indikationsstellung eines Präparates genauso wenig in der Beurteilung eine Rolle wie die Erstattungsfähigkeit, denn es geht hier nur um die eine Frage: Was wurde in einer qualitativ hochwertigen Interventionsstudie gezeigt! Alles andere, auch wenn vielleicht als Therapie sinnvoll, doch nicht eindeutig durch eine Interventionsstudie belegt, wurde ausgeklammert.

Daraus ergibt sich das Ziel des Buches: Durch Offenlegen des Nicht-Wissens und Trennung des Machbaren vom Nicht-Machbarem die Bedeutung des Schicksals als Trost anzubieten, ein Trost, der immerhin besser ist als der Vorwurf, etwas falsch gemacht zu haben, versagt zu haben.

L. Kihm

S. Kopf

P. Nawroth

Heidelberg, 2018

Inhaltsverzeichnis

I Diabetes Typ 1

1	Fall 1: Zielwerte – 20 Jahre, ♂, DM Typ 1	5
	<i>Stefan Kopf</i>	
2	Fall 2: Zielwerte – 30 Jahre, ♀, DM Typ 1	9
	<i>Birgit Wetekam</i>	
3	Fall 3: Therapie – 35 Jahre, ♂, DM Typ 1, nächtliche Unterzuckerungen	13
	<i>Birgit Wetekam</i>	
4	Fall 4: Therapie – 35 Jahre, ♀, DM Typ 1 seit der Kindheit, hoher Glukosewert	17
	<i>Birgit Wetekam</i>	
5	Fall 5: Therapie – 25 Jahre, ♂, DM Typ 1, stark schwankende Blutzuckerwerte	21
	<i>Birgit Wetekam</i>	
6	Fall 6: Therapie – 30 Jahre, ♀, DM Typ 1 Kinderwunsch	23
	<i>Birgit Wetekam</i>	
7	Fall 7: Spätschäden – 40 Jahre, ♂, DM Typ 1, Gewichtszunahme und Verhärtung periumbilikal	25
	<i>Daniel Pfaff</i>	
8	Fall 8: Therapie – 25 Jahre, ♀, DM Typ 1	29
	<i>Johanna Zemva</i>	
9	Fall 9: Spätschäden – 21 Jahre, ♂, DM Typ 1, nachlassende Sehkraft sowie Übelkeit und nächtliche Wadenkrämpfen	33
	<i>Dimitrios Oikonomou</i>	
10	Fall 10: Therapie – 40 Jahre, ♀, DM Typ 1, Unterzuckerung beim Autofahren	37
	<i>Birgit Wetekam</i>	
11	Fall 11: Spätschäden – 50 Jahre, ♂, DM Typ 1, Frakturheilungsstörung	41
	<i>Chrisitan Kasperk</i>	
12	Fall 12: Spätschäden – 50 Jahre, ♀, DM Typ 1, Übergewicht	45
	<i>Chrisitan Kasperk</i>	

13	Fall 13: Spätschäden – 85 Jahre, ♂, DM Typ 1, Hypoglykämie	49
	<i>Chrisitan Kasperk</i>	
14	Fall 14: Spätschäden – 45 Jahre, ♀, DM Typ 1, Menopause im 40. Lebensjahr, Osteoporose	53
	<i>Chrisitan Kasperk</i>	
15	Fall 15: Spätschäden – 70 Jahre, ♂, DM Typ 1	57
	<i>Stefan Kopf</i>	
16	Fall 16: Spätschäden – 70 Jahre, ♀, DM Typ 1, Albuminurie und Blutdruckspitzen	59
	<i>Lars Kihm</i>	
17	Fall 17: Spätschäden – 35 Jahre, ♂, DM Typ 1, Bluthochdruck	63
	<i>Lars Kihm</i>	
18	Fall 18: Spätschäden – 30 Jahre, ♂, Diabetiker, Nikotinabusus	67
	<i>Lars Kihm</i>	
19	Fall 19: Spätschäden – 30 Jahre, ♀, DM Typ 1, Mikroalbuminurie	71
	<i>Lars Kihm</i>	
20	Fall 20: Spätschäden – 58 Jahre, ♀, DM Typ 1, drohende Dialyse	75
	<i>Lars Kihm</i>	
21	Fall 21: Spätschäden – ♂, DM Typ 1, zunehmende proliferative Retinopathie	79
	<i>Bettina Eva Mirgeler</i>	
22	Fall 22: Schwangerschaft – 30 Jahre, ♀, schwanger, DM Typ 1, Blutdruckspitzen	83
	<i>Aikaterini Valkanou</i>	
23	Fall 23: Spätschäden – 53 Jahre, ♂, DM Typ 1, früher Nikotinabusus, periphere arterielle Verschlusskrankheit	89
	<i>Lars Kihm</i>	
24	Fall 24: Spätschäden – 34 Jahre, ♂, DM Typ 1, Wundheilungsstörung und Verlust der Empfindung an den Füßen	93
	<i>Birgit Wetekam</i>	
25	Fall 25: Zielwerte – 15 Jahre, ♂, DM Typ 1, niedrige HbA_{1c}-Werte	97
	<i>Markus Zorn</i>	
26	Fall 26: Spätschäden – 23 Jahre, ♂, DM Typ 1, Glukosespitzen	101
	<i>Lars Kihm</i>	

27	Fall 27: Spätschäden – 31 Jahre, ♀, DM Typ 1, Depression	105
	<i>Lars Kihm</i>	
28	Fall 28: Spätschäden – 31 Jahre, ♀ und ♂ (Zwillinge), DM Typ 1, Unterzuckerung, Nierenschädigung	109
	<i>Stefan Kopf</i>	
29	Fall 29: Schwangerschaft – 26 Jahre, ♀, schwanger, DM Typ 1	113
	<i>Birgit Wetekam</i>	
30	Fall 30: Schwangerschaft – 32 Jahre, ♀, schwanger, DM Typ 1, Ernährungsoptimierung	117
	<i>Ulrike Zech</i>	
31	Fall 31: Spätschäden – 23 Jahre, ♂, DM Typ 1, beginnende diabetische Retinopathie	121
	<i>Andreas Fischer und Peter Nawroth</i>	
32	Fall 32: Spätschäden – 48 Jahre, ♀, DM Typ 1, Insulinresistenz, Anstieg des Body-Mass-Index	123
	<i>Stefan Kopf</i>	
 II Prädiabetes		
33	Fall 33: Prävention – 73 Jahre, ♀, Prädiabetes, Übergewicht, gestörte Glukosetoleranz	129
	<i>Andreas Fischer und Peter Nawroth</i>	
34	Fall 34: Prävention – 72 Jahre, ♂, Prädiabetes, Übergewicht, grenzgradige Nüchtern glukose, normaler oraler Glukosetoleranztest	133
	<i>Stefan Kopf</i>	
35	Fall 35: Prävention – 45 Jahre, ♀, Prädiabetes, gestörte Glukosetoleranz	137
	<i>Chrisitan Kasperk</i>	
36	Fall 36: Therapie – 57 Jahre, ♀, Prädiabetes, Gewichtsabnahme mit Metformin	141
	<i>Daniel Pfaff</i>	
37	Fall 37: Prävention – 47 Jahre, ♂, Prädiabetes, familiär gehäufte Schlaganfälle	145
	<i>Lars Kihm</i>	

38	Fall 38: Bariatrische Chirurgie – 35 Jahre, ♀, Übergewicht, unerfüllter Kinderwunsch, Insulinresistenz.....	149
	<i>Daniel Pfaff</i>	
39	Fall 39: Therapie – 42 Jahre, ♀, Prädiabetes, gestörte Glukosetoleranz, Gewichtsreduktion.....	153
	<i>Ulrike Zech</i>	
40	Fall 40: Therapie – 60 Jahre, ♂, Prädiabetes, metabolisches Syndrom, Übergewicht	157
	<i>Stefan Kopf</i>	
41	Fall 41: Therapie – 73 Jahre, ♀, Prädiabetes, erhöhte Nüchtern glukose, Nierenschädigung.....	161
	<i>Stefan Kopf</i>	
42	Fall 42: Therapie – 51 Jahre, ♂, Prädiabetes, Ernährungsberatung.....	165
	<i>Andreas Fischer und Peter Nawroth</i>	
43	Fall 43: Therapie – 48 Jahre, ♀, Hashimoto-Thyreoiditis.....	167
	<i>Daniel Pfaff</i>	

III Diabetes Typ 2

44	Fall 44: Bariatrische Chirurgie – 58 Jahre, ♂, DM Typ 2, Sleeve-Gastrektomie.....	175
	<i>Daniel Pfaff</i>	
45	Fall 45: Bariatrische Chirurgie – 63 Jahre, ♀, DM Typ 2, Übergewicht, Schlafstörung durch Muskelkrämpfe und Kribbeln	179
	<i>Daniel Pfaff</i>	
46	Fall 46: Spätschäden – 59 Jahre, ♂, DM Typ 2 seit 11 Jahren, erhöhter HbA^{1c}, Bluthochdruck von 145 mm Hg, Nierenwerte erhöht, drohende Dialyse.....	183
	<i>Lars Kihm</i>	
47	Fall 47: Therapie – 81 Jahre, ♀, DM Typ 2, Altersdiabetes	187
	<i>Andreas Fischer und Peter Nawroth</i>	
48	Fall 48: Therapie – 68 Jahre, ♀ und ♂ (Zwillinge), Albuminurie, Bluthochdruck.....	191
	<i>Johanna Zemva</i>	

49	Fall 49: Therapie – 68 Jahre, ♀, DM Typ 2, koronare Herzkrankheit, Blutdruck und LDL gut eingestellt	195
	<i>Konstantinos Avranas</i>	
50	Fall 50: Therapie – 63 Jahre, ♂, DM Typ 2, SGLT-2-Inhibitoren	199
	<i>Konstantinos Avranas</i>	
51	Fall 51: Therapie – 72 Jahre, ♀, DM Typ 2, Osteoporose, SGLT-2-Inhibitoren	203
	<i>Chrisitan Kasperk</i>	
52	Fall 52: Therapie – ♂, DM Typ 2, koronare Herzerkrankung, Ernährungsumstellung	207
	<i>Daniel Pfaff</i>	
53	Fall 53: Zielwerte – 68 Jahre, ♂, DM Typ 2, Z. n. Herzinfarkt	211
	<i>Aikaterini Valkanou</i>	
54	Fall 54: Prävention – 55 Jahre, ♀, DM Typ 2, Aufnahme mit Herzinfarkt	217
	<i>Andreas Fischer und Peter Nawroth</i>	
55	Fall 55: Zielwerte – 67 Jahre, ♂, DM Typ 2, periphere arterielle Verschlusskrankheit, nichtproliferative Retinopathie und sensorische Neuropathie	221
	<i>Chrisitan Kasperk</i>	
56	Fall 56: Prävention – 84 Jahre, ♀, DM Typ 2, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Mikroalbuminurie	225
	<i>Stefan Kopf</i>	
57	Fall 57: 73 Jahre, ♂, DM Typ 2, Übergewicht, Apoplex Prävention	229
	<i>Jan Gröner</i>	
58	Fall 58: Spätschäden – 64 Jahre, ♀, DM Typ 2, Krebsrisiko	233
	<i>Lars Kihm</i>	
59	Fall 59: Spätschäden – 51 Jahre, ♂, DM Typ 2, Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko	237
	<i>Stefan Kopf</i>	
60	Fall 60: Schwangerschaft – 26 Jahre, ♀, DM Typ 2, schwanger, Z. n. bariatrischer Operation und Gewichtsreduktion	241
	<i>Aikaterini Valkanou</i>	

61	Fall 61: Zielwerte – 86 Jahre, ♂, DM Typ 2, Diabeteskost	245
	<i>Ulrike Zech</i>	
62	Fall 62: Therapie – 33 Jahre, ♀, DM Typ 2, schwanger, Übergewicht	249
	<i>Chrisitan Kasperk</i>	
63	Fall 63: Therapie – 63 Jahre, ♂, DM Typ Umstellung auf Insulintherapie	253
	<i>Stefan Kopf</i>	
64	Fall 64: Therapie – 73 Jahre, ♀, DM Typ 2, Makuladegeneration	257
	<i>Johanna Zemva</i>	
65	Fall 65: Therapie – 83 Jahre, ♂, DM Typ 2, nächtliche Unterzuckerung, Demenz	261
	<i>Alba Sulaj</i>	
66	Fall 66: Therapie – 57 Jahre, ♂, DM Typ 2, koronare Herzerkrankung	265
	<i>Alba Sulaj</i>	
67	Fall 67: Therapie – 78 Jahre, ♀, DM Typ 2, Risiko von Demenz und Apoplex	269
	<i>Dimitrios Oikonomou</i>	
68	Fall 68: Therapie – 75 Jahre, ♂, DM Typ 2	273
	<i>Konstantinos Avranas</i>	
69	Fall 69: Prävention – 49 Jahre, ♀, DM Typ 2, Senkung des kardiovaskulären Risikos	277
	<i>Alba Sulaj und Johanna Zemva</i>	
70	Fall 70: Prävention – 58 Jahre, ♂, DM Typ 2, Reduktion von Übergewicht	281
	<i>Ulrike Zech</i>	
71	Fall 71: Spätschäden – 49 Jahre, ♀, DM Typ 2, Progression der Niereninsuffizienz	285
	<i>Lars Kihm</i>	
72	Fall 72: Bariatrische Chirurgie – 61 Jahre, ♂, DM Typ 2, Übergewicht, koronare Herzerkrankung, Albuminurie	289
	<i>Daniel Pfaff</i>	
73	Fall 73: Spätschäden – 62 Jahre, ♂, DM Typ 2, Surrogatparameter	293
	<i>Stefan Kopf</i>	

74	Fall 74: Prävention – 39 Jahre, ♀, DM Typ 2, Mammakarzinom, Nahrungsergänzungsmittel	297
	<i>Johanna Zemva</i>	
75	Fall 75: Spätschäden – 77 Jahre, ♀, DM Typ 2, Retinopathie, Neuropathie	301
	<i>Zoltan Kender</i>	
	Serviceteil	
	Sachverzeichnis	307

Herausgeber- und Autorenverzeichnis

Die Herausgeber



Priv.-Doz. Dr. med. Lars Kihm

Facharzt für für Innere Medizin, Nephrologie, Endokrinologie und Diabetologie; tätig als Oberarzt der Medizinischen Klinik, Innere Medizin 1, Klinik für Endokrinologie, Stoffwechsel, Klinische Chemie und Nephrologie am Universitätsklinikum Heidelberg; Venia legendi für Innere Medizin der Universität Heidelberg.



Dr. med. Stefan Kopf

Facharzt für Innere Medizin; tätig als Oberarzt der Medizinischen Klinik, Innere Medizin 1, Klinik für Endokrinologie, Stoffwechsel, Klinische Chemie und Nephrologie am Universitätsklinikum Heidelberg.



Prof. Dr. med. Dr. h.c. Peter Nawroth

Facharzt für Innere Medizin und Laboratoriumsmedizin; seit 2001 Ärztlicher Direktor der Abteilung Innere Medizin 1 und Klinische Chemie am Universitätsklinikum Heidelberg; C4-Professor der Universität Heidelberg. Sprecher des Sonderforschungsbereichs SFB 1118 (Diabetische Folgeschäden).

Autorenverzeichnis

Dr. Konstantinos Avranas

Abteilung Innere Medizin I, Medizinische
Universitätsklinik, Heidelberg, Deutschland

Prof. Dr. Andreas Fischer

Abteilung Innere Medizin I, Medizinische
Universitätsklinik, Heidelberg, Deutschland

Dr. Jan Gröner

Abteilung Innere Medizin I, Medizinische
Universitätsklinik, Heidelberg, Deutschland

Prof. Dr. Dr. Chrisitan Kasperk

Abteilung Innere Medizin I, Medizinische
Universitätsklinik, Heidelberg, Deutschland

Dr. Zoltan Kender

Abteilung Innere Medizin I, Medizinische
Universitätsklinik, Heidelberg, Deutschland

PD Dr. Lars Kihm

Abteilung Innere Medizin I, Medizinische
Universitätsklinik, Heidelberg, Deutschland

Dr. Stefan Kopf

Abteilung Innere Medizin I, Medizinische
Universitätsklinik, Heidelberg, Deutschland

Dr. Bettina Eva Mirgeler

Abteilung Innere Medizin I, Medizinische
Universitätsklinik, Heidelberg, Deutschland

Prof. Dr. Dr. Peter Nawroth

Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinik
für Endokrinologie, Stoffwechsel und Klinische
Chemie Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Dr. Dimitrios Oikonomou

Abteilung Innere Medizin I, Medizinische
Universitätsklinik, Heidelberg, Deutschland

Dr. Daniel Pfaff

Abteilung Innere Medizin I, Medizinische
Universitätsklinik, Heidelberg, Deutschland

Dr. Alba Sulaj

Abteilung Innere Medizin I, Medizinische
Universitätsklinik, Heidelberg, Deutschland

Dr. Aikaterini Valkanou

Abteilung Innere Medizin I, Medizinische
Universitätsklinik, Heidelberg, Deutschland

Birgit Wetekam

Abteilung Innere Medizin I, Medizinische
Universitätsklinik, Heidelberg, Deutschland

Dr. Ulrike Zech

Abteilung Innere Medizin I, Medizinische
Universitätsklinik, Heidelberg, Deutschland

Dr. Johanna Zemva

Abteilung Innere Medizin I, Medizinische
Universitätsklinik, Heidelberg, Deutschland

Markus Zorn

Zentrallabor Universitätsklinikum Heidelberg,
Medizinische Universitätsklinik, Heidelberg,
Deutschland

Einleitende Hinweise an die Leser

■ Vorgehensweise oder: Warum Beobachtungsstudien Ärzte und Patienten verwirren

Es gibt Beobachtungsstudien und Interventionsstudien. Beobachtungsstudien können nur mathematisch nachweisbare Zusammenhänge zwischen verschiedenen Parametern errechnen. So z. B., dass Menschen, die einen hohen Body-Mass-Index haben, öfter Diabetes bekommen und eine höhere Sterblichkeit haben. Doch kann durch die Methode der Beobachtung und Berechnung von Assoziationen eine Beobachtungsstudie nie ein Ursachen-Wirkungs-Verhältnis erklären. Das kann nur die Interventionsstudie. Die Beobachtungsstudie beschreibt den mathematischen Zusammenhang des Körpergewichtes mit Diabetes oder Sterblichkeit. Doch nur die Interventionsstudie kann klären, ob entweder Reduktion des Gewichtes oder Einstellung des hohen Zuckerwertes die Sterblichkeit senken. Erst nach Durchführung der Interventionsstudie wissen also Patient und Arzt, ob eine vorgeschlagene Intervention – und sei es, sich mehr zu bewegen, weniger zu wiegen, oder einen Laborwert zu normalisieren – sinnvoll ist.

Genau hier liegt das Problem im Fachgebiet der Diabetologie:

Zu wenig ist durch Interventionsstudien als therapeutisch wirksam erwiesen, zu viel wird basierend auf Beobachtungsstudien dem Patienten auferlegt. Da in Interventionsstudien gezeigt wurde, dass viele Interventionen, wie Sport, Gewichtsabnahme, Diabetes-Früherkennung, nichts nutzen, diese Interventionen aber doch mit Nebenwirkungen den Patienten empfohlen werden, da Ärzte und Fachverbände sich nicht von lieb gewonnenen Hypothesen aus Beobachtungsstudien trennen können, musste dieses Buch geschrieben werden.

Die Vorgehensweise in jedem Kapitel ist identisch:

Es wird in einem kurzen Absatz ein Problem eines Patienten vorgestellt, dann die Frage gestellt, was man dagegen tun kann, um dann zu prüfen, ob es eine gut durchgeführte Interventionsstudie gibt, die einen therapeutischen Ratschlag geben kann, der sich aus einem erwiesenen effektiven Nutzen herleitet. Diese Studie wird dann kurz vorgestellt und aus der „Brille des Patienten“, also hinsichtlich der Methoden der „Sinn-orientierten Medizin“, kritisch hinterfragt, ausgeleuchtet und erklärt. Da der Begriff der „Sinn-orientierten Medizin“ nicht üblich ist, soll er im nächsten Absatz kurz erklärt und die Kritik an der zurzeit üblicherweise ausgeübten „Evidenz-basierten Medizin“ erläutert werden.

■ Evidenz-basierte oder Sinn-orientierte Medizin?

Vor 25 Jahren begann der Siegeszug der „Evidenz-basierten Medizin“. Darunter verstand man zunächst vor allem das wichtige Bemühen, dass nicht die Meinung und rein persönliche Erfahrung eines Arztes eine Therapie begründen darf, sondern dass dies durch nachprüfbare, objektivierbare Evidenzen geschehen müsse. Das ist sehr begrüßenswert und war ein großer Fortschritt der Medizin, brachte es doch Sicherheit statt Willkür, Überprüfbarkeit statt Zufall.

Die Kriterien der „Evidenz-basierten Medizin“ sind vor allem die statistische Signifikanz des Ergebnisses einer bei Medikamentenstudien Placebo-kontrollierten Untersuchung. Das bedeutet, dass die eine Gruppe ein Placebo-Präparat ohne Wirkstoff, die andere Gruppe den richtigen Wirkstoff erhält. Nach einer bestimmten Zeit wird dann untersucht, ob der zu messende Parameter sich zwischen den Gruppen statistisch signifikant unterscheidet. Dabei ergeben sich folgende Probleme:

- Statistisch signifikant muss nicht klinisch relevant sein: Behandelt man 10.000 Patienten mit einem Medikament und sterben in der Gruppe ohne Wirkstoff 20, in der mit Wirkstoff 10 Patienten, so ist dies statistisch signifikant. Doch aus Sicht des Patienten ist dies uninteressant, müssen doch 9000 Patienten umsonst behandelt werden, denn die NNT beträgt in diesem Fall 1000.
- Eine 50 %ige Senkung des relativen Risikos kann absolut gesehen uninteressant sein: Die „Werkzeuge“ der „Evidenz-basierten Medizin“ berechnen dann das relative Risiko, um anzugeben wie sehr ein Medikament nutzt. Im obigen Beispiel sinkt das relative Risiko auf 0,5. Das bedeutet, das Risiko zu sterben wird um 50 % reduziert. Doch aus Sicht des Patienten ist dies uninteressant, da das relative Risiko verschweigt, dass 9000 Patienten umsonst behandelt werden. Deswegen würde man aus Patientensicht, also der „Sinn-orientierten Medizin“ das absolute Risiko berechnen. Das beträgt dann nicht 50 % wie das relative Risiko, sondern das absolute Risiko rechnet die umsonst behandelten Patienten, die auch ohne Behandlung nicht gestorben wären, mit ein. Das ergibt dann eine Zahl von 0,1 %. Das sieht dann doch ganz anderes aus! Eine ehrlichere Zahl zur Entscheidungsfindung für Patient und Arzt.
- Ein Laborwert ist keine Erkrankung: Gerade beim Diabetes wird viel über Laborwerte nachgedacht. Doch sind Laborwerte nie identisch mit einer Erkrankung, sie sind nur Hinweise, dass eine vorliegen könnte, eine entstehen könnte. Man nennt diese Laborwerte dann „Surrogatparameter“. Auch der Blutzucker ist solch ein Surrogatparameter, genauso das Körpergewicht, das Cholesterin, der Blutdruck. Leider wird in der Diabetologie viel zu viel mit Surrogatparametern gearbeitet. Aus Sicht der „Evidenz-basierten Medizin“ ganz korrekt, korrekt auch aus Sicht der Zulassungsbehörden und der Pharmaindustrie. Es werden Medikamente zugelassen, da sie den Surrogatparameter Blutzucker senken, aber aus Sicht des Patienten, der „Sinn-orientierten Medizin“, sollte ein Medikament nur verordnet werden, wenn zusätzlich zum Surrogatparameter auch das Risiko für eine richtige Erkrankung vermindert wird. Richtige Erkrankungen sind beim Diabetes neben dem Koma – der einzigen wirklich zu 100 % durch hohen Zucker erklärten Folge des Diabetes – die mit Diabetes assoziierten Komplikationen. Dazu zählen Erkrankungen des Auges, der Nieren, der Blutgefäße mit den Folgen Herzinfarkt, Schlaganfall, Durchblutungsstörungen, Erkrankungen der Lunge, Wundheilungsstörungen, Störungen der Psyche und Lebensqualität, Veränderungen der Funktion von Nerven und andere.
- Eine erfolgreiche Interventionsstudie muss für den Patienten kein Grund sein, ein Medikament einzunehmen: Nach den Maßstäben der „Evidenz-basierten Medizin“ reicht es zu zeigen, dass das relative Risiko sinkt, der Effekt statistisch signifikant ist. Und selbst wenn dies mit einem guten absoluten Risiko geschieht, die Zahl der Patienten, die umsonst behandelt werden müssen, um eine richtige Erkrankung (also nicht einen Surrogatparameter) zu verhindern, niedrig ist, die Therapie also

wirksam ist, heißt das aus Sicht des Patienten noch lange nicht, dass für ihn die Therapie von Interesse ist. Eine wichtige Information für den Patienten wird in den Publikationen der „Evidenz-basierten Medizin“ meist nicht gegeben, den Ärzten vorenthalten, sodass sie unkritisch Medikamente empfehlen. Diese fehlende Information ist der Zeitraum, um den das Auftreten einer Erkrankung durch Einnahme des Medikamentes nach hinten verschoben wird. Eine selbst nach den Maßstäben der „Sinn-orientierten Medizin“ erfolgreiche Therapie, die eine Erkrankung nur um 6 Monate nach hinten verschiebt, mag für den 50-Jährigen, der gerne noch 30 Jahre mit guter Lebensqualität leben würde, uninteressant sein. Daher muss aus Patientensicht diese Zahl bei allen Studien genannt werden, was leider zu selten geschieht.

- Die Analyse der Subgruppen: In jeder Studie gibt es auch im Therapiearm Menschen die therapiert werden, aber dennoch die Erkrankung erleiden, ebenso gibt es Patienten, die im ganzen Studienzeitraum nie erkranken. Diese Menschen bilden die Subgruppen. Aus Sicht der Industrie ist es nicht interessant, diejenigen zu identifizieren, die als „Non-Responder“ *nicht* einen Nutzen der Therapie haben. Aber aus Sicht des Patienten (und hoffentlich des Arztes) ist es interessant, die „Non-Responder“ zu identifizieren, denn denen kann man die Nebenwirkungen des Medikamentes ersparen, da sie keinen Nutzen davon haben, also nur Schaden nehmen können.

Zusammenfassend Dargestellt wurden 5 gute Gründe, warum die zurzeit üblicherweise genutzten Zahlenwerke der „Evidenz-basierten Medizin“ nicht ausreichen, um Patienten einen guten, individuell zugeschnittenen Rat zu geben. Wer das aber möchte, kann sich aus den Überschriften der einzelnen Kapitel die jeweils auf ihn selber oder seinen Patienten zutreffende Situation aussuchen und dann überlegen, ob eine Therapie „Sinn“ macht oder auch nicht. Die Darstellung des Gesicherten ist genauso wichtig wie Darstellung der Wissenslücken!

Diabetes Typ 1

Inhaltsverzeichnis

- | | |
|-----------|---|
| Kapitel 1 | Fall 1: Zielwerte – 20 Jahre, ♂, DM Typ 1 – 5
<i>Stefan Kopf</i> |
| Kapitel 2 | Fall 2: Zielwerte – 30 Jahre, ♀, DM Typ 1 – 9
<i>Birgit Wetekam</i> |
| Kapitel 3 | Fall 3: Therapie – 35 Jahre, ♂, DM Typ 1,
nächtliche Unterzuckerungen – 13
<i>Birgit Wetekam</i> |
| Kapitel 4 | Fall 4: Therapie – 35 Jahre, ♀, DM Typ 1 seit der
Kindheit, hoher Glukosewert – 17
<i>Birgit Wetekam</i> |
| Kapitel 5 | Fall 5: Therapie – 25 Jahre, ♂, DM Typ 1, stark
schwankende Blutzuckerwerte – 21
<i>Birgit Wetekam</i> |
| Kapitel 6 | Fall 6: Therapie – 30 Jahre, ♀, DM Typ 1
Kinderwunsch – 23
<i>Birgit Wetekam</i> |
| Kapitel 7 | Fall 7: Spätschäden – 40 Jahre, ♂, DM Typ 1,
Gewichtszunahme und Verhärtung
periumbilikal – 25
<i>Daniel Pfaff</i> |
| Kapitel 8 | Fall 8: Therapie – 25 Jahre, ♀, DM Typ 1 – 29
<i>Johanna Zemva</i> |

- Kapitel 9** **Fall 9: Spätschäden – 21 Jahre, ♂, DM Typ 1, nachlassende Sehkraft sowie Übelkeit und nächtliche Wadenkrämpfen – 33**
Dimitrios Oikonomou
- Kapitel 10** **Fall 10: Therapie – 40 Jahre, ♀, DM Typ 1, Unterzuckerung beim Autofahren – 37**
Birgit Wetekam
- Kapitel 11** **Fall 11: Spätschäden – 50 Jahre, ♂, DM Typ 1, Frakturheilungsstörung – 41**
Chrisitan Kasperk
- Kapitel 12** **Fall 12: Spätschäden – 50 Jahre, ♀, DM Typ 1, Übergewicht – 45**
Chrisitan Kasperk
- Kapitel 13** **Fall 13: Spätschäden – 85 Jahre, ♂, DM Typ 1, Hypoglykämie – 49**
Chrisitan Kasperk
- Kapitel 14** **Fall 14: Spätschäden – 45 Jahre, ♀, DM Typ 1, Menopause im 40. Lebensjahr, Osteoporose – 53**
Chrisitan Kasperk
- Kapitel 15** **Fall 15: Spätschäden – 70 Jahre, ♂, DM Typ 1**
Stefan Kopf
- Kapitel 16** **Fall 16: Spätschäden – 70 Jahre, ♀, DM Typ 1, Albuminurie und Blutdruckspitzen – 59**
Lars Kihm
- Kapitel 17** **Fall 17: Spätschäden – 35 Jahre, ♂, DM Typ 1, Bluthochdruck – 63**
Lars Kihm

- Kapitel 18** **Fall 18: Spätschäden – 30 Jahre, ♂, Diabetiker, Nikotinabusus – 67**
Lars Kihm
- Kapitel 19** **Fall 19: Spätschäden – 30 Jahre, ♀, DM Typ 1, Mikroalbuminurie – 71**
Lars Kihm
- Kapitel 20** **Fall 20: Spätschäden – 58 Jahre, ♀, DM Typ 1, drohende Dialyse – 75**
Lars Kihm
- Kapitel 21** **Fall 21: Spätschäden – ♂, DM Typ 1, zunehmende proliferative Retinopathie – 79**
Bettina Eva Mirgeler
- Kapitel 22** **Fall 22: Schwangerschaft – 30 Jahre, ♀, schwanger, DM Typ 1, Blutdruckspitzen – 83**
Aikaterini Valkanou
- Kapitel 23** **Fall 23: Spätschäden – 53 Jahre, ♂, DM Typ 1, früher Nikotinabusus, periphere arterielle Verschlusskrankheit – 89**
Lars Kihm
- Kapitel 24** **Fall 24: Spätschäden – 34 Jahre, ♂, DM Typ 1, Wundheilungsstörung und Verlust der Empfindung an den Füßen – 93**
Birgit Wetekam
- Kapitel 25** **Fall 25: Zielwerte – 15 Jahre, ♂, DM Typ 1, niedrige HbA_{1c}-Werte**
Markus Zorn
- Kapitel 26** **Fall 26: Spätschäden – 23 Jahre, ♂, DM Typ 1, Glukosespitzen – 101**
Lars Kihm

- Kapitel 27** **Fall 27: Spätschäden – 31 Jahre, ♀, DM Typ 1, Depression – 105**
Lars Kihm
- Kapitel 28** **Fall 28: Spätschäden – 31 Jahre, ♀ und ♂ (Zwillinge), DM Typ 1, Unterzuckerung, Nierenschädigung – 109**
Stefan Kopf
- Kapitel 29** **Fall 29: Schwangerschaft – 26 Jahre, ♀, schwanger, DM Typ 1 – 113**
Birgit Wetekam
- Kapitel 30** **Fall 30: Schwangerschaft – 32 Jahre, ♀, schwanger, DM Typ 1, Ernährungsoptimierung – 117**
Ulrike Zech
- Kapitel 31** **Fall 31: Spätschäden – 23 Jahre, ♂, DM Typ 1, beginnende diabetische Retinopathie – 121**
Andreas Fischer und Peter Nawroth
- Kapitel 32** **Fall 32: Spätschäden – 48 Jahre, ♀, DM Typ 1, Insulinresistenz, Anstieg des Body-Mass-Index – 123**
Stefan Kopf



Fall 1: Zielwerte – 20 Jahre, ♂, DM Typ 1

Stefan Kopf

Ein 20-jähriger Patient mit Typ-1-Diabetes seit dem 18. Lebensjahr und einem HbA_{1c} -Wert von 7,5 %.

❓ Welche Blutzuckerwerte sollen mit welcher Therapie erreicht werden?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Es gibt insgesamt 12 Interventionsstudien mit insgesamt 2.230 eingeschlossenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, welche eine intensivierte Blutzuckerkontrolle (ICT) gegen eine konventionelle Blutzuckerkontrolle vergleichen (CT). Dabei stellt die DCCT (2016) die größte Studie dar mit insgesamt 1441 Patienten (726 ohne Spätschäden: primäre Präventionsstudie und 715 mit Spätschäden: sekundäre Präventionsstudie). Alle Studien waren für einen Beobachtungszeitraum von 3,5–6,5 Jahren ausgelegt, nur von der DCCT-Studie gibt es Nachbeobachtungsdaten über einen Zeitraum von über 30 Jahren (EDIC-Studie). Alle Studien hatten zum Ziel, die Entstehung und Progression von mikrovaskulären Folgeschäden (Neuropathie, Retinopathie und Nephropathie) in Abhängigkeit von der Blutzuckerkontrolle zu untersuchen.

Die Ergebnisse der Manifestation von mikrovaskulären Folgeschäden in der primären Beobachtungsphase zeigen einen Vorteil für die ICT: 63 Patienten von 1000 zeigten eine Erstmanifestation der Retinopathie im Vergleich zu 232 von 1000 Patienten mit CT. Eine Erstmanifestation einer Nephropathie zeigte sich bei 159 von 1000 Patienten mit ICT im Vergleich zu 248 von 1000 Patienten mit CT. Die Erstmanifestation einer Neuropathie zeigte sich bei 49 von 1000 ICT-Patienten im Vergleich zu 139 der Patienten mit CT. Die Manifestation von makrovaskulären Ereignissen wurde in der kurzen Beobachtungszeit nur eingeschränkt berichtet und untersucht. Das Risiko für schwere Hypoglykämien im Rahmen der

ICT war in allen Studien um mehr als 60 % erhöht (Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group 2016).

Die Langzeitnachbeobachtung der 1441 Patienten der DCCT/EDIC-Studie zeigte, dass nur 11 % der Retinopathien durch HbA_{1c} und Diabetesdauer erklärbar sind (Fullerton et al. 2014). In der primären Präventionsstudie hatte die ICT keinen Effekt auf die Albuminurie im Langzeitverlauf (Lind et al. 2010). Nach über 25 Jahren Nachbeobachtung erlitten 8 Patienten mit ICT eine terminale Niereninsuffizienz im Vergleich zu 16 Patienten mit CT (absolutes Risiko: 1,35 %; „number needed to treat“ 78) (The DCCT/EDIC Research Group (2011)). Nach 30 Jahren sind an kardiovaskulären Ereignissen in der ICT-Gruppe 9 Patienten verstorben, in der CT-Gruppe 16 Patienten (absolutes Risiko: 2,3 %, „number needed to treat“ 108) (The Diabetes Control and Complications Research Group 1995). Insgesamt starben in der intensivierten Gruppe 43 Patienten, in der Kontrollgruppe 64 Patienten. Über 50 % (n=22) der Todesfälle in der ICT-Gruppe waren auf hypoglykämisches Koma, Unfälle und Suizid zurückzuführen. In der CT-Gruppe waren es nur 23 % der Patienten (n=15), welche an solchen Komplikationen starben. Das entspricht einer „number needed to harm“ von 4 (Writing Group for the DERG et al. 2015).

Bezüglich der Insulinart und Applikationsform (ob Humaninsulin vs. Analoga; CT vs. ICT vs. Pumpentherapie) gibt es keine Interventionsstudie, welche Langzeitbeobachtungen bezüglich Spätschäden untersucht hat. Alle Interventionsstudien haben nur die HbA_{1c} -Senkung und das Hypoglykämierisiko untersucht: Die Cochrane Library fasste alle Studien mit dem Fazit zusammen, dass es keine signifikanten Unterschiede bezüglich mikro- und makrovaskulärer Spätschäden gibt.

■ Was sagen die Leitlinien?

Die Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft fassen das Therapieziel für Diabetes mellitus Typ 1 so zusammen:

Blutzuckerwerte und HbA_{1c}-Zielwerte sind individuell mit dem Patienten zu vereinbaren, unter der Maßgabe, die Lebensqualität zu erhalten, Stoffwechselentgleisungen zu vermeiden und das Risiko für makro- und mikrovaskuläre Spätschäden zu reduzieren. Der HbA_{1c}-Zielwert sollte hierbei, wenn möglich, <7,5 % liegen.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Keine Interventionsstudie konnte definitiv belegen, dass nur eine intensivierete Blutzuckertherapie diabetische Spätschäden verhindert und andere Therapieformen mit gleichem HbA_{1c}-Ziel dies nicht können. Das Therapieziel sollte daher sein, Stoffwechselentgleisungen in Form von Hypoglykämien und Ketoazidose zu verhindern – individuell am Wunsch des Patienten orientiert, zur Sicherung seiner Lebensqualität.

Die ICT hat sich bewährt, aber auch andere Therapieformen sind denkbar. Die DCCT-Studie gibt einen Hinweis, in welchem Korridor die Sicherheit des Patienten am größten und die Spätschäden am geringsten sind. Es gibt keinen Grund, den HbA_{1c} auf Werte zu senken, die unterhalb der Werte liegen, die in der intensivierten Gruppe in der DCCT-Studie erreicht wurden.

Fazit

Die Lebensqualität des Patienten steht im Vordergrund unter Vermeidung von Stoffwechselentgleisungen.

Die DCCT-Studie gibt den Korridor vor, innerhalb dessen der Patient eingestellt werden sollte. Ob mit ICT, Pumpe oder konventionell, das bleibt dem Patienten und seinem Erfolg bei der Erreichung der Therapieziele überlassen.

Literatur

- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group (2016) Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diab Care* 39(5):686–693. ► <https://doi.org/10.2337/dc15-1990>
- Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A (2014) Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD009122. ► <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009122.pub2>
- Lind M, Oden A, Fahlen M, Eliasson B (2010) The shape of the metabolic memory of HbA_{1c}: re-analysing the DCCT with respect to time-dependent effects. *Diabetologia* 53(6):1093–1098. ► <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1706-z>
- The DCCT/EDIC Research Group, de Boer IH, Sun W, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, Zinman B (2011) Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 365(25):2366–2376. ► <https://doi.org/10.1056/nejmoa1111732>
- The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group (1995) Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney int* 47(6):1703–1720
- Writing Group for the DERG, Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillion D, Backlund JY, Lachin JM (2015) Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA* 313(1) 45–53. ► <https://doi.org/10.1001/jama.2014.16107>



Fall 2: Zielwerte – 30 Jahre, ♀, DM Typ 1

Birgit Wetekam

Eine 30-jährige Patientin mit Typ-1-Diabetes seit der Kindheit, ohne Spätschäden und einem HbA_{1c} von 9,5 %.

❓ Welche Blutzuckerwerte sollen mit welcher Therapie erreicht werden?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Die größte Interventionsstudie bezüglich Diabetes mellitus Typ 1 ist die DCCT-Studie mit 1441 eingeschlossenen Patienten, in den weiteren 11 Interventionsstudien waren insgesamt 789 Patienten eingeschlossen. Der Beobachtungszeitraum der Studien lief über 3,5–6,5 Jahre, die DCCT-Studien-Laufzeit betrug 10 Jahre. Die DCCT-Studie hebt sich von den anderen Interventionsstudien ab, denn mit der EDIC-Studie gibt es eine Nachbeobachtungsphase von 30 Jahren. (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1993).

In einem Zeitraum von 10 Jahren wurden die Daten von 1401 Patienten mit Typ-1-Diabetes erhoben. In dieser Studie wurde die intensivierete Insulintherapie der konventionellen Insulintherapie gegenübergestellt.

Ziel aller Studien war, den Effekt der guten Blutzuckereinstellung in Bezug auf die Entstehung und Progression diabetesbedingter mikroangiopathischer und neuropathischer Folgeerkrankungen (Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie) in Abhängigkeit der Blutzuckerkontrollen zu untersuchen.

Die besseren Ergebnisse, gemessen an dem Surrogatparameter HbA_{1c} und einem geringeren Risiko für diabetesbedingte mikroangiopathische und neuropathische Folgekomplikationen bei Typ-1-Diabetes, erzielte die Patientengruppe mit intensivierter Insulintherapie. (HbA_{1c} -Verbesserung um 1–2 %). Die Analyse ergab eine relative Risikoreduktion von 63 % in der Gesamtkohorte. Aber die absolute Risikoreduktion für die Retinopathie lag zwischen 3,4 % (primäre Präventionsgruppe) und bei 3,87 % (sekundäre Präventionsgruppe).

Eine spätere Auswertung ergab, dass HbA_{1c} und Diabetesdauer nur 11 % der Retinopathie erklären, was gut zu den nur geringen absoluten Risikoreduktionen passt.

Dies deutet darauf hin, dass der HbA_{1c} -Wert allein kein so guter Risikoprädiktor ist.

In der Nachbeobachtung über 30 Jahre der DCCT-Studie/EDIC-Studie zeigte sich ebenfalls, dass die absolute Risikoreduktion der Neuropathie bei 6 % lag, die „number needed to treat“ ist 17 über 13–14 Jahre (mod. nach Martin et al. 2014), die absolute Risikoreduktion für CV-Tod betrug 2,3 % (NNT 108 über 30 Jahre). Einschränkend muss gesagt werden, dass in allen Interventionsstudien die HbA_{1c} -Absenkung und das Hypoglykämierisiko untersucht wurden, jedoch gab es keine Differenzierung der Insulinarten und auch keine Gegenüberstellung der Therapieformen ICT, CT und CSII (Insulinpumpentherapie). Daher gibt es keine Interventionsstudien mit hohen Endpunkten zu Therapie und Insulin. Das Alter der untersuchten Patienten lag zwischen 13 und 39 Jahren.

Die Daten der DCCT-Studie ergaben keine Hinweise auf einen HbA_{1c} -Schwellenwert. Bei HbA_{1c} -Werten unterhalb von 7,5 % zeichnete sich keine weitere Risikoreduktion für mikroangiopathische und neuropathische Folgekomplikationen ab, im Gegenteil, die absolute Risikoreduktion wird mit zunehmender Reduktion des HbA_{1c} -Wertes geringer.

■ Was sagen die Leitlinien?

Die Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft empfehlen in Bezug auf die glykämische Kontrolle, individualisierte Therapieziele mit Patienten zu vereinbaren, um die Lebensqualität zu erhalten bzw. sogar zu verbessern, Stoffwechselentgleisungen zu vermeiden und das Hypoglykämierisiko zu reduzieren (Böhm et al. 2011).

Der angestrebte HbA_{1c} -Wert sollte bei <7,5 % (58 mmol/l) liegen.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Es soll gemeinsam mit der Patientin eruiert werden, was ihre Wünsche und Ziele bezüglich der Blutzuckereinstellung sind.

- Erstellen einer Zielhierarchie
 - Gründe für den HbA_{1c} -Wert von 9,5 %: Hier ist das individuelle Eingehen auf die Problematik der Patientin der entscheidende Faktor.
- Patientenschulung
 - Wenn Wissenslücken bestehen, können diese durch eine individuelle problemorientierte Schulung geschlossen werden. Handlungsfehler können gezielt durch gemeinsames Analysieren des Blutzuckertagebuches aufgespürt und Lösungsoptionen erarbeitet werden.
 - Auch bei langjährigen Typ-1-Diabetes-Patienten bestehen Akzeptanzprobleme.
 - In diesem Fall kann es für die Patientin hilfreich sein, eine Coping-Schulung durchzuführen.
 - Die Coping-Schulung nach Renate Krämer-Paust, Dr. phil. Rainer für Menschen mit Diabetes hilft als motivierende Kurzintervention, festgefahrene Bewältigungsmuster und Verhaltensweisen zu lösen und neue Motivation zur Behandlung aufzubauen.
 - Das Krankheitserleben des Patienten spielt sich nicht nur auf der Ebene der Therapie und der Blutzuckerwerte ab. Das psychische Erleben muss in die Diabetesschulung mit einfließen.

Zielführend wäre für die Patientin in diesem Fallbeispiel eine gemeinsame Analyse von Ernährungstagebuch, körperlicher Aktivität, Anpassung der Therapie an die unterschiedlichen Tagesrhythmen, Analyse der Tag-zu-Tag-Blutzuckerschwankungen inkl. Therapieanpassung, intensive Schulung und

anfanglich engmaschige Betreuung durch das Diabetesteam, um die Patientin zu befähigen, die Therapie selbstständig anzupassen (für größtmögliche Flexibilität).

Um einen HbA_{1c} -Wert zwischen 7–8 % zu erreichen, sollten die präprandialen Blutglukosewerte kapillär zwischen 90 und 120 (5,0–6,7) mg/dl (mmol/l), vor dem Schlafengehen bei 110–140 (6,1–7,8) mg/dl (mmol/l) liegen.

Es ist darauf zu achten, die Blutzuckerwerte nicht zu schnell zu senken. Um den aktuellen HbA_{1c} -Wert von 9,5 % auf 8–7 % abzusenken, sollte sich die Patientin eher einen Zeitraum von 6–9 Monaten zum Ziel setzen.

Fazit

Die aktuelle Studienlage kann nicht widerspiegeln, welches absolute Risiko für einen Patienten besteht, diabetische Spätschäden in der Zukunft zu entwickeln. Außerdem kann aus den Studiendaten kein optimaler Zielwert für den HbA_{1c} festgelegt werden. Basierend auf der DCCT-Studie ist ein Zielwert von 7–8 % akzeptabel.

Literatur

- Böhm BO, Dryer M, Fritsche et al (2011) S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes – Version 1.0 September 2011. Deutsche Diabetes Gesellschaft DDG; Matthaei S, Kellner (Hrsg) ► https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/AktualisierungTherapieTyp1Diabetes_1_20120319_TL.pdf
- Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R; DCCT/EDIC Research Group (2014) Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/Epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diab Care* 37:31–38
- 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* 329:977–86



Fall 3: Therapie – 35 Jahre, ♂, DM Typ 1, nächtliche Unterzuckerungen

Birgit Wetekam

Ein 35-jähriger Patient mit Typ-1-Diabetes seit der Kindheit, ohne Spätschäden aber nächtlichen Unterzuckerungen.

❓ Hilft ihm eine Umstellung der Insulintherapie?

3

■ Gibt es Interventionsstudien?

Auch in diesem Fall muss man die Ergebnisse der größten Interventionsstudie bei Diabetes mellitus Typ 1, der DCCT-Studie zitieren (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1993).

Die Rate schwerer Hypoglykämien bei Menschen mit Typ-1-Diabetes stieg mit Absenkung des HbA_{1c} -Wertes kontinuierlich an.

Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien war 3-mal höher in der Patientengruppe mit intensivierter Insulintherapie im Vergleich zur Patientengruppe mit konventioneller Insulintherapie.

In Zahlen ausgedrückt kam es in der Patientengruppe mit intensivierter Insulintherapie zu 62 Hypoglykämien pro 100 Patientenjahre versus 19 Episoden pro Patientenjahre in der Vergleichsgruppe mit konventioneller Insulintherapie ($p < 0,001$).

Das bedeutet ein absolutes Hypoglykämierisiko von 28,9 % mit einer NNH von 3,5.

■ Was sagen die Leitlinien?

Die Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft empfehlen, das Hypoglykämierisiko zu reduzieren. Der angestrebte HbA_{1c} -Wert sollte bei $<7,5\%$ (58 mmol/l) liegen (Böhm et al. 2011).

■ Was kann man also den Patienten raten?

Zu Beginn sollte man mit der Patientin gemeinsam analysieren, was die Ursache der nächtlichen Unterzuckerungen sind:

- Dies könnten Behandlungsfehler, wie falsches Einschätzen der Kohlenhydratportionen sein.

- Unzureichendes Durchmischen des NPH-Insulins.
- Verwechslung des Basalinsulins mit dem Mahlzeiteninsulin.
- Zu langer Spritz-Ess-Abstand.
- Liegt eine Gastroparese vor?
- Unzureichende Insulinreduktion bei körperlicher Aktivität.
- Alkoholgenuß.
- Injektion in Lipodystrophien, wodurch die Resorption des Insulins stark verändert wird.

Erste Maßnahmen bei nächtlichen Unterzuckerungen:

- Reduktion der abendlichen Basalinsulindosis.
- Einnahme einer Spätmahlzeit.
- BZ-Zielwert vor dem Schlafengehen sollte nicht unter 120 mg/dl liegen.
- Ggf. Wechsel des Basalinsulins.
- Empfehlenswert, vor allem, wenn die Ursache der nächtlichen Hypoglykämien nicht gemeinsam herausgefunden wurde, ist eine Überprüfung des nächtlichen Blutzuckerverlaufs mit Hilfe des 72-h-Glukosemonitorings.

Fazit

Im Vordergrund steht die Ursachenklärung der Hypoglykämie.

Die DCCT zeigt ein deutlich erhöhtes Risiko von Hypoglykämien bei der intensiviert behandelten Gruppe, dies sollte berücksichtigt werden. Der HbA_{1c} ist kein guter Prädiktor in Bezug auf Vermeidung nächtlicher Hypoglykämien.

Jede Therapie ist nur so gut, wie sie durchgeführt wird!

Eine Umstellung auf ein anderes Insulin wird seltener helfen als die Abklärung der Ursache der Unterzuckerung.

Literatur

Böhm BO, Dryer M Fritsche et al (Hrsg) (2011) S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes – Version 1.0 September 2011. Deutsche Diabetes Gesellschaft DDG. ► <https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/>

[Evidenzbasierte_Leitlinien/AktualisierungTherapie-Typ1Diabetes_1_20120319_TL.pdf](#)

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



Fall 4: Therapie – 35 Jahre, ♀, DM Typ 1 seit der Kindheit, hoher Glukosewert

Birgit Wetekam

Eine 35-jährige Patientin mit Typ-1-Diabetes seit der Kindheit, ohne Spätschäden, mit einem Glukosewert über 400 beim Aufwachen.

? Wie kann man den Glukosewert besser einstellen?

4

■ Gibt es Interventionsstudien?

Für diese Fragestellung liegen keine Interventionsstudien vor.

■ Was sagen die Leitlinien?

In den Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (Böhm et al. 2011) wird empfohlen, die Therapieziele individuell mit dem Patienten zu vereinbaren, allerdings sollten schwere Entgleisungen im Bereich von Hypo- und Hyperglykämien vermieden werden. Empfohlen wird ein HbA_{1c} von 7–8%. Im Vordergrund steht die Lebensqualität des einzelnen Menschen.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Zuerst sollte gemeinsam mit der Patientin herausgefunden werden, was die Ursachen für die überhöhten Blutzuckerwerte sind.

Die Patientin legt den für sie vorstellbaren Zielwert fest.

Um alle Facetten betrachten zu können, ist ein ausführliches Ernährungsprotokoll inkl. Getränken, dem dazugehörigen Insulinregime, ein Protokoll der Schlafqualität, der körperlichen Aktivität und dem psychischen Befinden sehr hilfreich. Im Rahmen der Selbstbeobachtung durch die Patientin kann sich bereits herausstellen, was die Ursache für die hohen Nüchternblutzuckerwerte ist.

Hat sie Angst vor nächtlichen Unterzuckerungen und korrigiert sie erhöhte Blutzuckerwerte vor dem Schlafengehen nicht ab, ist es Aufgabe des Diabetesteam, Lösungsstrategien mit der Patientin zu erarbeiten, die ihr die Angst vor den nächtlichen

Unterzuckerungen nehmen. Die Insulintherapie wird so angepasst, dass es zu keinen nächtlichen Hypoglykämien kommen kann.

Erklären sich die hohen Blutzuckerwerte durch nächtliche Essattacken, ist eine psychologische Mitbetreuung erforderlich. Die Aufgabe der Diabetesberatung ist nicht nur die reine Wissensvermittlung, sondern auch das Erkunden und Verstehen dessen, wie die Patientin ihren Diabetes erlebt:

- Störfaktoren auf der kognitiven und emotionalen Ebene,
- Überzeugungen und Gedanken gemeinsam zu besprechen,
- Störfaktoren auf der emotionalen Ebene,
- Störfaktoren auf der Verhaltensebene in Bezug auf die Selbstbehandlung und
- Störfaktoren im sozialen Umfeld (psychosomatischer Rückkopplungsprozess des Diabetes mellitus) (Bierwirth und Paust 2004).

Hilfreich kann sowohl für die Patientin, als auch für das Diabetesteam sein, eine 72-Stunden-Glukosemessung durchzuführen, um der Patientin zu visualisieren, wie sich der Blutzuckertages- und Nachtverlauf darstellt.

Ist die Ursache gefunden, kann die Therapie angepasst werden, damit die erhöhten Nüchternwerte in dem von der Patientin gewünschten Zielbereich der Patientin liegen. Später kann das HbA_{1c} -Ziel von 7–8 % angestrebt werden.

Fazit

Da es für diese Fragestellung keine Interventionsstudien gibt, geht man auf die Wünsche und Ziele der Patientin ein und optimiert die Therapie nach Ursachenbehebung im Sinne der Patientin, mit dem Fokus auf die Lebensqualität der Patientin und Vermeidung von Stoffwechselentgleisungen. Der HbA_{1c} -Zielwert soll gemäß der DCCT-Studie zwischen 7 und 8 % liegen.

Literatur

- Bierwirth R, Paust R (2004) Compliance und Empowerment in der Diabetologie. UNI-MED, Rome
- Böhm BO, Dryer M Fritsche et al (2011) S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes – Version 1.0 September 2011.

Deutsche Diabetes Gesellschaft DDG; Matthaer S, Kellerer (Hrsg). ► https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/AktualisierungTherapie-Typ1Diabetes_1_20120319_TL.pdf



Fall 5: Therapie – 25 Jahre, ♂, DM Typ 1, stark schwankende Blutzuckerwerte

Birgit Wetekam

Ein 25-jähriger Schichtarbeiter mit Typ-1-Diabetes und seit Berufsbeginn stark schwankenden Zuckerwerten.

❓ Kann ihm eine Pumpentherapie oder kontinuierliche Zuckermessung helfen?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Es gibt 23 randomisiert kontrollierte Studien bezüglich Insulinpumpentherapie, die allerdings sehr klein sind, mit geringen Fallzahlen. In einer Metaanalyse durch die Cochrane Library (Petrie et al. 2017) zeigt sich eine HbA_{1c} -Verbesserung von 0,26 Punkten im Vergleich Insulinpumpentherapie versus intensivierter Insulintherapie. Es ist nicht davon auszugehen, dass 0,26 % einen Unterschied bei der Entwicklung von Spätschäden machen.

Es gibt keine Subgruppenanalyse bei Schichtarbeit.

Eine konkrete Studie, welche Insulinpumpentherapie bei Schichtarbeit untersucht, gibt es nicht. Auch für die kontinuierliche Blutzuckermessung mittels CGMS bei Schichtarbeit gibt es bisher noch keine Studien. In einer aktuellen Metaanalyse von 2017 wurde gezeigt, dass von allen bisher durchgeführten Studien über CGMS nur eine einzige Studie existiert, die ansatzweise die Kriterien einer randomisierten Studie erfüllt.

Diese Studie zeigte keinen Benefit für die Patienten.

■ Was sagen die Leitlinien?

In den Leitlinien stehen keine expliziten Empfehlungen in Bezug auf Insulinpumpentherapie bei Schichtarbeit.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Um Glukoseexkursionen zu vermeiden bzw. zu minimieren, ist hier eine Analyse der Blutzuckertagesprofile in den unterschiedlichen Schichten durchzuführen, auch die

eingenommen Mahlzeiten sind von Relevanz, da der zirkadiane Rhythmus eine große Rolle bei den Blutzuckerverläufen spielt. Die Anzahl der Tage in den unterschiedlichen Schichten hat einen enormen Einfluss auf die Blutzuckerwerte, hier ist die Dokumentation des Blutzuckerlaufes sehr hilfreich, denn anhand der Verlaufskurven können gemeinsame Lösungsstrategien erarbeitet werden. Anhand dieser Analysen kristallisieren sich ggf. Stressreaktionen heraus, sodass die Therapie für die jeweilige Situation adaptiert werden kann. Dies sind nur einige Parameter, die die Blutzuckerverläufe beeinflussen.

Der Körper ist nicht sofort in der Lage, seinen Biorhythmus an die unterschiedlichen Schichten zu adaptieren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Parameter lassen sich Lösungen für eine adäquate Insulintherapie finden.

Eine Umstellung auf Insulinpumpentherapie kann hilfreich sein, da man hier die Option hat, mehrere Basalratenprofile für die unterschiedlichen Schichten einzustellen.

Die Therapie bestimmt der Patient. Aber auch mit der intensivierten Insulintherapie hat man die Möglichkeit, Therapiekonzepte für die unterschiedlichen Schichten zu erstellen in Adaption an den Schlaf-Wach-Rhythmus, indem man die zeitliche Gabe des Basalinsulins verschiebt und die BE-Faktoren ebenfalls anpasst.

Fazit

Der Patient entscheidet, mit welcher Therapie er seine Ziele im Hinblick auf die Glättung der Blutzuckertagesprofile erreichen kann.

Literatur

Petrie JR et al (2017) Improving the clinical value and utility of CGM systems: issues and recommendations. *Diab Care* 40(12):1614–1621



Fall 6: Therapie – 30 Jahre, ♀, DM Typ 1 Kinderwunsch

Birgit Wetekam

Eine 30-jährige Patientin mit Typ-1-Diabetes, einem HbA_{1c} -Wert von 8,5 und Kinderwunsch.

? Wie einstellen?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Für diese Fragestellung liegen keine Interventionsstudien vor.

In Assoziationsstudien zeigten sich bei Müttern mit Typ-1-Diabetes erhöhte Raten von kongenitalen Anomalien, Makrosomien und Frühgeburten im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung (Casson et al. 1997). Ebenfalls konnte nur in Assoziationsstudien gezeigt werden, dass das Risiko für Frühaborte erhöht ist im Vergleich zur Normalbevölkerung, wenn vor der Konzeption eine schlechte Stoffwechsellage mit einem HbA_{1c} -Wert $>10\%$ bestand (Jensen et al. 2004).

■ Was sagen die Leitlinien?

Die Leitlinien empfehlen präkonzeptionell eine normnahe Blutzuckereinstellung mit einem $\text{HbA}_{1c} < 7,0\%$ (besser $< 6,5\%$) für mindestens 3 Monate.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Um optimale Voraussetzungen zu schaffen, sollte die Patientin in ihrem Rahmen versuchen, die Blutzuckertagesverläufe zu verbessern, um in 3–6 Monaten einen HbA_{1c} von 7% zu erreichen, Hypoglykämien sollten jedoch möglichst vermieden werden.

Im Rahmen der Schwangerschaftsplanung kann es auch für die Patientin hilfreich sein, sie über die Blutzuckerzielwerte, prä- und postprandial zu informieren. Sie muss über das Fehlen von Interventionsstudien informiert werden.

Zusätzlich sollte die Patientin mit ihrem Gynäkologen eine präkonzeptionelle Folsäure- und Jodtherapie besprechen.

Ist die Patientin übergewichtig, sollte sie versuchen, mit ausgewogener Ernährung ihr Gewicht im Vorfeld zu reduzieren, da auch Adipositas für frühkindliche Fehlbildungen (Neuralrohrdefekte) mitverantwortlich sein kann (Beobachtungsstudie).

Fazit

Für diese Fragestellung gibt es auch keine Interventionsstudie.

Die Patientin entscheidet nach dem ausführlichen Beratungsgespräch, wie sie ihre Einstellung optimieren kann und welche Ziele bzw. in welchem Zeitraum sie den HbA_{1c} von $7\text{--}6,5\%$ erreichen möchte (gemäß HAPO-Studie).

Eine intensivierte Insulintherapie muss beibehalten werden.

Literatur

-
- Casson IF, Clarke DA, Howard CV et al (1997) Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of five year population cohort study. *BMJ* 315:275–278
- Jensen DM et al (2004) Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study. *Diab Care* 27(12):2819–2823



Fall 7: Spätschäden – 40 Jahre, ♂, DM Typ 1, Gewichtszunahme und Verhärtung periumbilikal

Daniel Pfaff

Ein 40-jähriger Typ-1-Diabetiker hat in den letzten Jahren eine starke Zunahme seines Insulinbedarfs festgestellt bei weiterhin stark schwankenden Blutzuckerwerten und klagt nun über eine diät- und sportresistente Gewichtszunahmetendenz. Sie tasten je eine walnussgroße Verhärtung rechts und links periumbilikal.

? Wie sollte man die Therapie anpassen?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Zu Lipodystrophien gibt es die „UK lipohypertrophy interventional study“ (Smith et al. 2017), bei der 75 insulinpflichtige Diabetiker einer Intensivschulung zur korrekten Spritztechnik und Spritzstellensuche erhielten. Diese wurden 6 Monate nachbeobachtet, wobei sich eine deutliche Absenkung der Hypoglykämiefrequenz und eine Verbesserung des HbA_{1c} trotz um ca. 6 IE geringerem Insulintagesbedarf zeigten. Die sonographisch gemessene Größe der Lipodystrophien zeigte sich deutlich rückläufig. Fast die gesamte Kohorte verwendete am Ende der Studie nur noch 4-mm-Pennadeln.

■ Was sagen die Leitlinien?

Die DDG-Leitlinie „Therapie des Typ-1-Diabetes“ empfiehlt eine vierteljährliche Inspektion und Palpation der Spritzstellen. Die Insulininjektion in lipohypertrophische Bereiche ist zu vermeiden. Der Patient ist generell über einen häufigen Spritzstellenwechsel aufzuklären. Es wird zwar ein Einmalgebrauch von Injektionsnadeln empfohlen, aber auch vermerkt, dass diese Empfehlung schwer praktikabel sei.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Bei stark schwankenden Blutzuckerwerten und einem immer weiter steigenden Insulinbedarf sollte zunächst kritisch betrachtet werden, ob von Patientenseite nicht ein Anwendungsfehler vorliegt, z. B.

- Pen in der Sonne gelagert,
- Pennadeln zu selten gewechselt oder
- unpassend in Länge.

Ein häufiger Fehler ist auch, immer dieselbe Injektionsstelle zu nutzen („tut dort gar nicht mehr weh!“) und damit die Entstehung von lokalen Lipodystrophien zu provozieren. Diese verzögern die Wirkung des Insulins und sorgen somit für Hyperglykämien, denen konsekutiv häufig mit einer Erhöhung der Insulineinheiten begegnet wird. Dies führt zu einer inadäquat hohen Insulingesamtdosis, wobei durch die fettanabole Wirkung langfristig eine diät- und sportresistente Gewichtszunahmetendenz zu beobachten ist. Wenn die hohe Insulindosis dann in eine unverbrauchte Spritzstelle injiziert wird, kann es wiederum zu gefährlichen Hypoglykämien kommen.

Die Palpation der Spritzstellen und die Anamnese bezüglich Spritzstellenwechsel sollte Teil der diabetologischen Routineuntersuchung sein. Sollten Lipodystrophien vorliegen, sind die betreffenden Stellen bis zur vollständigen Rückbildung nicht mehr zu nutzen. Die Abklärung auf Anwendungsfehler sollte immer einer Anpassung des Insulinschemas vorausgehen. Bei unklarem Palpations- und Anamnesebefund können Lipodystrophien sonographisch nachgewiesen werden (Goldstandard) (Bertuzzi et al. 2017).

Sollte der Typ-1-Diabetiker über die Jahre eine Adipositas mit echter Insulinresistenz entwickeln, kann auch hier ein bariatrischer Eingriff erwogen werden.

Fazit

Bei stark schwankenden Blutzuckerwerten unter hohen Insulindosen und steigender Gewichtstendenz stets an die Möglichkeit eines Anwendungsfehlers denken, insbesondere an Lipodystrophien bei „Lieblingsspritzstellen“.

Literatur

Bertuzzi F, Meneghini E, Bruschi E, Luzi L, Nichelatti M, Epis O (2017) Ultrasound characterization of insulin induced lipohypertrophy in type 1 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest*

40(10):1107–1113. ► <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0675-1>

Smith M, Clapham L, Strauss K (2017) UK lipohypertrophy interventional study. *Diabetes Res Clin Pract* 126:248–253. ► <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.01.020>



Fall 8: Therapie – 25 Jahre, ♀, DM Typ 1

Johanna Zemva

Eine 25-jährige Leistungssportlerin mit Typ-1-Diabetes, ohne Spätschäden und einem HbA_{1c} von 5,9 %.

❓ Ist sie gut eingestellt?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Es gibt keine Interventionsstudie, die die Wirkung unterschiedlicher HbA_{1c}-Spiegel in Typ-1-Diabetikern im Leistungssport untersucht hätte oder umgekehrt die die Langzeitwirkung von Leistungssport auf den Krankheitsverlauf bzw. die Entwicklung von Spätschäden in Typ-1-Diabetikern analysiert hätte. Die Interventionsstudien, die es bezüglich körperlicher Aktivität und Typ-1-Diabetes gibt, haben sich mit der Auswirkung der sportlichen Betätigung auf den HbA_{1c}-Wert beschäftigt und sind oft bei Kindern oder Jugendlichen durchgeführt worden. Bei Studien im erwachsenen Alter wurden in der Interventionsgruppe teilweise eine Verbesserung des HbA_{1c}-Spiegels (Durak et al. 1990; Perry et al. 1997) oder aber kein Effekt (Wallberg-Henriksson et al. 1986; Laaksonen et al. 2000; Fuchsjäger-Mayrl et al. 2002) beobachtet. Allerdings konnte einheitlich ein niedrigerer Insulinbedarf in der Interventionsgruppe beobachtet werden (Chimen et al. 2012).

■ Was sagen die Leitlinien?

Die Leitlinien der deutschen Diabetesgesellschaft empfehlen, einen HbA_{1c}-Wert < 7,5 % in Patienten mit Typ-1-Diabetes anzustreben (DCCT Research Group 1993 EK Ib; Wang et al. 1993 EK Ib; DCCT Research Group 1995 EK Ib; American Diabetes Association (ADA) 2010 EK IV; Canadian Diabetes Association 2008 EK IV) unter Vermeidung von Hypoglykämien. Hierbei sollte ein Kompromiss zwischen Nutzen im Sinne von Prävention diabetischer Spätschäden und Risiken im Sinne vom vermehrten Auftreten von Hypoglykämien getroffen werden.

Bezüglich körperlicher Aktivität empfiehlt die Deutsche Diabetesgesellschaft, mit

Ausdauerbelastungen mit Glukosewerten > 160 mg/dl und tendenziell ansteigenden Blutzuckerwerten zu beginnen. Je nach Sportart, Intensität und Dauer sollte auch das Basalinsulin reduziert werden. Bei Ausdauerbelastungen sollten das Mahlzeiteninsulin und das Basalinsulin sowohl während als auch vor und nach der körperlichen Betätigung um 50–80 % reduziert werden. Bei kurzzeitigen Belastungen reicht unter Umständen auch nur eine zusätzliche Kohlenhydratzufuhr (Esefeld 2014).

Diese Empfehlungen resultieren aus einem erhöhten Hypoglykämierisiko, welches auf den durch die vermehrte Muskelarbeit bedingten Glukoseabfall zurückzuführen ist. Dem abfallenden Glukosespiegel kann man am leichtesten durch die Reduktion des zugeführten Insulins entgegenwirken, wobei hier zusätzlich noch die Art des Insulins und die Art der Verabreichung berücksichtigt werden müssen (z. B. Insulinanaloga od. Insulinpumpe). Grundlage für diese Empfehlungen sind Erfahrungsberichte und Fallstudien, so z. B. eine Beobachtungsstudie an 10 männlichen Triathleten, die trotz ihres Typ-1-Diabetes den Ironman-Triathlon in Frankfurt bestritten (Boehncke et al. 2009).

Fazit dieser Studie war, dass Patienten mit Typ-1-Diabetes durchaus dieselben extremen Ausdauerleistungen erbringen können wie stoffwechselgesunde Mitstreiter. Essenziell hierbei sind die modernen Mess-, Interventions- und Kommunikationsverfahren, die z. B. eine Ermittlung der Blutzuckerwerte und Rücksprache mit dem behandelnden Team/Arzt ermöglichen. Dadurch lassen sich diabetesspezifische Stoffwechseländerungen vor und während der sportlichen Tätigkeit durch eine Anpassung der intensivierten Insulintherapie und der Ernährung kompensieren.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Einen gut begründeten Rat kann man dieser Patientin ausschließlich anhand des HbA_{1c}-Wertes nur schwer geben. Hierfür

notwendig wäre ein 24-h-Blutzuckertagesprofil von einem Trainings- oder Wettkampftag. Ein HbA_{1c} -Wert von 5,9 % entspricht allerdings einem durchschnittlichen Blutzuckerspiegel von um die 130 mg/dl (Nathan et al. 2008 EK III; Rohlfing et al. 2002 EK III). Gehen wir davon aus, dass unsere Patientin zumindest teilweise Ausdauersport betreibt, besteht bei dieser straffen Blutzuckereinstellung ein eindeutiges Hypoglykämierisiko besonders zum Ende der Trainingseinheiten.

Fazit

Eine ausreichende Evidenz besteht aufgrund der mangelhaften Datenlage und fehlender Interventionsstudien nicht. Kommt es jedoch gelegentlich zu Hypoglykämien während oder nach den Trainingseinheiten, so sollten höhere Glukosespiegel zu Beginn der Trainingseinheit angestrebt werden, also die Insulindosis reduziert und somit langfristig auch ein etwas höherer HbA_{1c} -Wert angesteuert werden.

Literatur

- American Diabetes A (2010) Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* (33 Suppl 1): S 11–61
- Boehncke S et al. (2009) [Endurance capabilities of triathlon competitors with type 1 diabetes mellitus]. *Dtsch Med Wochenschr* 134:677–682
- Canadian Diabetes Association 2008
- Chimen M et al. (2012) What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. *Diabetologia* 55:542–551
- The Diabetes Control and Complications Trial ResearchGroup (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* 329:977–86
- DCCT Research Group 1995
- Durak EP et al. (1990) Randomized crossover study of effect of resistance training on glycemic control, muscular strength, and cholesterol in type I diabetic men. *Diabetes Care* 13:1039–1043
- Esefeld K (2014) [Diabetes prevention—what's new?]. *MMW Fortschr Med* 156:61–63
- Fuchsjäger-Mayrl G et al. (2002) Exercise training improves vascular endothelial function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 25:1795–1801
- Laaksonen DE et al. (2000) Aerobic exercise and the lipid profile in type 1 diabetic men: a randomized controlled trial. *Med Sci Sports Exerc* 32:1541–1548
- Nathan DM et al. (2009) Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 32:193–203
- Perry TL et al. (1997) Lifestyle intervention in people with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *Eur J Clin Nutr* 51:757–763
- Rohlfing CL et al. (2002) Defining the relationship between plasma glucose and HbA_{1c} : analysis of glucose profiles and HbA_{1c} in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 25:275–278
- Wallberg-Henriksson H et al. (1986) Long-term physical training in female type 1 (insulin-dependent) diabetic patients: absence of significant effect on glycaemic control and lipoprotein levels. *Diabetologia* 29:53–57
- Wang PH et al. (1993) Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 341: 306–1309



Fall 9: Spätschäden – 21 Jahre, ♂, DM Typ 1, nachlassende Sehkraft sowie Übelkeit und nächtliche Wadenkrämpfen

Dimitrios Oikonomou

Ein 21-jähriger Student, der während der Pubertät schlecht eingestellt war, dessen HbA_{1c} in den letzten Monaten von 12 auf 7,2 gesenkt wurde, mit nachlassender Sehkraft sowie Übelkeit und nächtlichen Wadenkrämpfen.

❓ Sollte der HbA_{1c} -Werte noch stärker gesenkt werden?

■ Gibt es Interventionsstudien?

In der DCCT-Studie (DCCT Research Group 1993) reduzierte eine strengere Diabeteseseinstellung gegenüber einer Kontrollgruppe in einer Kohorte von insgesamt 1441 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 in der primären Präventionsgruppe, welche zu Beginn der Studie weder eine Retinopathie noch eine Neuropathie aufwies, signifikant das Auftreten einer klinischen Neuropathie um 69 % ($p=0,006$) nach 5 Jahren. Die Therapieform war hierfür nicht entscheidend, sondern der erreichte HbA_{1c} -Wert (Lachin et al. 2008).

Auch die EDIC-Studie (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) zeigte in einer prospektiven Nachbeobachtung der DCCT-Kohorte (DCCT Research Group 1998; Martin et al. 2006) nach 13 bzw. 14 Jahren bei Patienten mit Typ-1-Diabetes sowohl eine signifikant niedrigere Prävalenz der kardialen autonomen diabetischen Neuropathie in der zuvor intensiv behandelten Gruppe im Vergleich zur konventionell behandelten Gruppe (28,9 % vs. 35,2 %; $p<0,018$) als auch eine signifikant bessere Herzfrequenzvariabilität (29,9 vs. 25,9; $p<0,001$).

Das Inzidenzrisiko für eine autonome diabetische Neuropathie sank um 31 % in der zuvor intensiviert behandelten Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (OR: 0.69 (95 %-KI 0,51–0,93) (Pop-Busui et al. 2009)).

Die Symptome des Patienten passen allerdings eher zu einer anderen Form von Neuropathie, die sogenannte therapieinduzierte diabetische Neuropathie (TIND). Als größter Risikofaktor für die Entwicklung einer TIND wurde das Ausmaß der Veränderung des HbA_{1c} -Wertes identifiziert. Je

größer und je schneller die Reduktion, umso größer ist laut einer aktuellen retrospektiven Studie (Gibbons et al. 2015) nicht nur das Risiko für TIND, sondern auch für eine Retinopathie. Besonders erhöht ist das Risiko bei Patienten, deren HbA_{1c} innerhalb von 3 Monaten >2 % reduziert wurde. Die Symptome einer TIND können reversibel sein.

Der genaue Pathomechanismus ist momentan noch unklar, und es gibt bisher keine Interventionsstudien zum Auftreten von TIND. Die aktuelle Datenlage basiert daher auf Beobachtungsstudien und retrospektiven Daten.

■ Was sagen die Leitlinien?

In den aktuellen Leitlinien der DDG wird empfohlen, dass sowohl bei Patienten mit Typ-1- als auch bei Patienten mit Typ-2-Diabetes die Therapieziele individualisiert werden sollten. Die HbA_{1c} Ziele hängen unter anderem ab von Morbidität, Alter und Lebenserwartung sowie von der Lebensqualität der Betroffenen. Eine frühzeitige Kontrolle der Stoffwechseleinstellung und bestehender Risikofaktoren (z. B. Rauchen, übermäßiger Alkoholkonsum, Bluthochdruck) bei Menschen mit Diabetes kann die Progression einer diabetischen Neuropathie verhindern oder zumindest hinauszögern oder verlangsamen (Boulton et al. 2005). Es gibt allerdings momentan keine spezifische Empfehlung zur Behandlung oder Prävention einer TIND.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Der Patient war mit einem HbA_{1c} von 12 % sicherlich nicht richtig eingestellt. Eine rasche Senkung des HbA_{1c} -Wertes auf 7,2 % hat in diesem Fall möglicherweise zu der Entwicklung einer TIND geführt, die sich mit schweren neuropathischen Symptomen manifestieren kann. Eine weitere Senkung des HbA_{1c} ist nicht sinnvoll. In manchen Fällen ist es sogar empfehlenswert, vorübergehend erhöhte Blutzuckerwerte zu tolerieren, da die Symptome der TIND teilweise, wenn nicht komplett, reversibel sein können.

Fazit

Eine zu rasche Absenkung des HbA_{1c} kann zu einer TIND führen, daher ist es in manchen Fällen empfehlenswert, vorübergehend erhöhte Blutzuckerwerte zu tolerieren.

Literatur

- Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC et al (2005) Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diab Care* 28(4):956–962 ► <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15793206>
- DCCT Research Group (1993) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT). *N Engl J Med* 329(14):977–986. ► <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8366922>
- DCCT Research Group (1998) The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 41(4):416–423. ► <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9562345>
- Gibbons CH et al (2015) Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain* 138(Pt 1):43–52. ► <https://doi.org/10.1093/brain/awu307> Epub 2014 Nov 11
- Lachin JM, Genuth S, Nathan DM et al (2008) Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial–revisited. *Diabetes* 57(4):995–1001. ► <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18223010>
- Martin CL, Albers J, Herman WH et al (2006) Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diab Care* 29(2):340–4. ► <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16443884>
- Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH et al (2009) Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation* 119(22):2886–93. ► <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470886>



Fall 10: Therapie – 40 Jahre, ♀, DM Typ 1, Unterzuckerung beim Autofahren

Birgit Wetekam

Eine 40-jährige Typ-1-Diabetikerin mit einer nicht wahrgenommenen Unterzuckerung als Ursache eines Verkehrsunfalls und einem HbA_{1c} von 7,0 %.

- ❓ Darf sie weiter Auto fahren, und wie schulen und wie den Diabetes einstellen?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Es gibt 18 randomisiert kontrollierte Studien. Die größte Referenzstudie (Cox et al. 2001) mit 73 Patienten über 12 Monate stammt aus dem Jahr 2001. Die Patienten waren im Mittel 38 Jahre alt mit einer Diabetesdauer von 20 Jahren. In der Studie konnte gezeigt werden, dass die Anzahl schwerer Hypoglykämien pro Monat von 1,6 auf 1,1 verbessert wurde, die Detektion von Hypoglykämien verbesserte sich um 10 %.

Eine Metaanalyse von 2015 zeigt, dass ein mehrstufiges Vorgehen im Sinne des Blutglukose-Awareness-Trainings erfolgversprechend sein kann. Das BGAT ist international immer noch das einzige evaluierte Trainingsangebot für Menschen mit Hypoglykämieproblemen mit der höchsten Evidenzklasse (Yeoh et al. 2015).

Ein weiteres evaluiertes und von der Deutschen Diabetes-Gesellschaft anerkanntes und zertifiziertes Schulungsprogramm ist: Hypoglykämie – Positives Selbstmanagement: „Unterzuckerungen besser wahrnehmen, vermeiden und bewältigen (HyPOS).“

HyPos wurde in einer randomisierten kontrollierten Studie evaluiert. In der 6-Monatskatamnese ergab sich keine signifikante Reduktion schwerer bzw. sehr schwerer Hypoglykämien. Bei stabilen HbA_{1c} -Werten reduzierte sich der Anteil milder Hypoglykämien ($p=0,015$) sowie der Anteil nicht erkannter Unterzuckerungen ($p=0,01$). Eine Auswertung von 140 Studienteilnehmern nach einer Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren zeigte eine signifikante Reduktion

schwerer Hypoglykämien von 0,1 pro Patientenjahr (95 %-KI 0,03–0,23, $p=0,038$).

Im Vergleich zur Kontrollgruppe reduzierte sich das relative Risiko für das Auftreten von schweren Hypoglykämien um Vergleich zur Kontrollgruppe um 60 %.

■ Was sagen die Leitlinien?

Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung sollte eine Schulung mit einem hinsichtlich seines Nutzens validierten spezifischen Schulungsprogramm angeboten werden.

Nach der Fahrerlaubnisverordnung (FeV) müssen sich unter Umständen Führerscheininhaber anlassbezogen (z. B. nach einem Unfall) einer verkehrsmedizinischen Begutachtung unterziehen, um ihre gesundheitliche Fahreignung/Fahrsicherheit nachzuweisen.

Den Führerschein bekommt die Patientin zurück, wenn „wieder eine hinreichende Stabilität der Stoffwechsellage sowie eine zuverlässige Wahrnehmung von Hypoglykämien sichergestellt ist“.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Zuerst sollte die Patientin Ihren Blutzuckerzielwert für 1–2 Monate auf 140 mg/dl erhöhen, um die Hypoglykämien wieder besser wahrzunehmen.

Die Teilnahme an einem Hypoglykämie-Wahrnehmungstraining ist erforderlich sowie das Führen eines Blutzuckertagebuches.

Im BGAT lernen die Patienten:

- ihre besten persönlichen Hypoglykämiewarnzeichen eher zu entdecken,
- Hypoglykämien zu vermeiden,
- die richtigen Behandlungsentscheidungen zu treffen,
- zuverlässige und unzuverlässige Symptome zu unterscheiden,
- sich richtig und rechtzeitig zu behandeln,
- wie Stress die Blutglukose beeinflusst,
- wie Stimmungen und Gefühle auf die Blutglukose wirken,

- das Zusammenwirken von Insulin, Nahrung und Sport beobachten,
- Regeln für das Autofahren,
- mit dem Partner eine Lösung für Hypoglykämien zu finden,
- Leistungseinbußen durch Unterzuckerungen frühzeitig zu erkennen,
- persönliche Schlussfolgerungen zu ziehen.

Fazit

Die Patientin darf erst wieder Autofahren, wenn die Hypoglykämie-Wahrnehmung durch ein Hypoglykämie-Wahrnehmungstraining wieder

hergestellt wird und sie die stabile Stoffwechsellage anhand von Tagebuchaufzeichnungen nachweisen kann.

Literatur

- Cox DJ, Gonder-Frederik L, Polonsky W, Schlundt D, Kovatchev B, Clarke W (2001) Blood Glucose Awareness-Training (BGAT-2): long-term benefits. *Diab Care* 24:637–642
- Yeoh E et al (2015) interventions that restore awareness of hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diab Care* 38:1592–1609. ► <https://doi.org/10.2337/dc15-0102>



Fall 11: Spätschäden – 50 Jahre, ♂, DM Typ 1, Frakturheilungsstörung

Chrisitan Kasperk

Ein 50-jähriger Typ-1-Diabetiker mit einem nicht heilenden Knochenbruch und tauben Füßen.

? Kann eine strikte Zuckerkontrolle ihm bei der Heilung des Knochenbruches helfen?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Es gibt keine randomisierte kontrollierte klinische Interventionsstudie, in der Patienten mit einer diabetischen Neuropathie und einer vergleichbaren Knochenbruchheilungsstörung randomisiert in die beiden Gruppen „optimal blutzuckerkontrollierter Patientengruppe“ und „insuffizient blutzuckerkontrollierte Patientengruppe“ eingeteilt und dann hinsichtlich des Knochenbruchheilungsverlaufes prospektiv verglichen wurden.

Es ist aber bekannt, dass Typ-1- und auch Typ-2-Diabetiker ein erhöhtes Risiko für Knochenheilungsstörungen haben (Hernandez et al. 2012; Bibbo et al. 2001; Loder 1988). Zahlreiche präklinische Studien belegen eine hemmende Wirkung erhöhter Glukosekonzentrationen oder von AGEs („advanced glycation end products“) auf differenzierte osteoblastäre Zellfunktionen und die Knochenbildung (Botolin und McCabe 2007; McCabe 2007; Terada et al. 1998; Santana et al. 2003). Eine Reihe von tierexperimentellen Arbeiten in Diabetes-Tiermodellen belegt, dass die Frakturheilung durch eine optimale Blutzuckerkontrolle mit Insulin insbesondere in den ersten Wochen nach Fraktursetzung einen verbesserten Heilungsverlauf zeigt im Vergleich zu diabetischen Ratten mit schlecht kontrollierter Blutzuckereinstellung (Follack et al. 2005; Beam et al. 2002; Wang et al. 2015; Picke et al. 2016). Auch Metformin zeigt in präklinischen In-vitro-Studien günstige Wirkungen auf osteoblastäre Zellfunktionen (Simpson et al. 2012; Molinuevo et al. 2010), während Thiazolidinderivate hemmende Wirkungen auf die osteoblastäre Zelldifferenzierung die

Knochenbildung in vitro entfalten (Ali et al. 2005; Shockley et al. 2009).

Unklar aber bleibt, welchen quantitativen Anteil am Frakturheilungsverlauf eines Patienten eine verbesserte Blutzuckerkontrolle im Bereich HbA_{1c} 7–8,5 % klinisch spielen mag, natürlich zusätzlich zu den üblicherweise vorgenommenen Interventionen wie z. B. die Knochenkontinuität wiederherstellenden Maßnahmen, Ruhigstellung, Infektabwehr, Physiotherapie und der üblichen Diabetestherapie.

■ Was sagen die Leitlinien?

In Ermangelung entsprechender klinischer Studien, die bei Diabetikern mit Neuropathie den Einfluss einer mehr oder weniger strikten Blutzuckerkontrolle auf eine Knochenheilungsstörung untersucht hätten, werden auch keine speziellen Behandlungsempfehlungen in der oben geschilderten Situation des Patienten gegeben, weder in den deutschen noch amerikanischen Leitlinien.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Übliche Blutzuckerkontrolle, um den HbA_{1c} -Wert in einem Bereich zwischen 7,8 und 8,2 % zu halten, wie es die DCCT-Studie nahelegt (DCCT/EDIC Study Research Group 2016). Thiazolidine sollten vermieden werden, da in manchen Studien vermehrt Frakturen unter Thiazolidinen berichtet wurden (Chandran 2017). Außerdem sollte eine Osteoporosediagnostik erfolgen, um Knochen- und Kalziumstoffwechselstörungen, die die Knochenheilung stören können, erkennen und behandeln zu können.

Fazit

In Ermangelung aussagekräftiger randomisierter kontrollierter prospektiver Interventionsstudien zu einem spezifischen klinischen Problem erscheinen übliche Behandlungsstrategien zweckmäßig; eine spezielle Aufgabe für einen Diabetologen ist nicht ersichtlich.

Literatur

- Ali AA, Weinstein RS, van Stewart SA et al (2005) Rosiglitazone causes bone loss in mice by suppressing osteoblast differentiation and bone formation. *Endocrinology* 146:1126–1332
- Beam HA, Parsons JR, Lin SS (2002) The effect of blood glucose control upon fracture healing in the BB Wistar rat with diabetes mellitus. *J Orthoped Res* 20:1210–1216
- Bibbo C, Lin SS, Beam HA, Behrens FF (2001) Complications of ankle fractures in diabetic patients. *Orthop Clin North Am* 32:113–133
- Botolin S, McCabe LR (2007) Bone loss and increased bone adiposity in spontaneous and pharmacologically induced diabetic mice. *Endocrinology* 148:198–205
- Chandran M (2017) Diabetes drug effects on the skeleton. *Calcif Tissue Int* 100:133–149
- Follack N, Klötting I, Merk H (2005) Influence of diabetic metabolic state on fracture healing in spontaneously diabetic rats. *Diabetes Metab Res Rev* 21:228–296
- Hernandez RK, Di TP, Critchlow CW, Dent RE, Jick SS (2012) Patient related risk factors for fracture healing complications in the United Kingdom general practice research database. *Acta Orthop* 83:653–660
- Loder RT (1988) The influence of diabetes mellitus on the healing of closed fractures. *Clin Orthop Rel Res* 232:210–2016
- McCabe LR (2007) Understanding the pathology and mechanism of type 1 diabetic bone loss. *J. Cell Biochem* 102(1343):1357
- Molinuevo MS, Schurman L, McCarthy AD et al (2010) Effect of metformin on bone marrow progenitor cell differentiation: in vivo and in vitro studies. *J Bone Min Res* 25:211–221
- Picke AK, Alaguero G, Campbell GM, Glüer CC, Salbach-Hirsch J, Rauner M, Hofbauer LC, Hofbauer C (2016) Bone defect regeneration and cortical bone parameters of type 2 diabetic rats are improved by insulin therapy. *Bone* 82:108–115
- Santana RB, Xu L, Chase HB, Amar S, Graves DT, Trackman PC (2003) A role for advanced glycation end products in diminished bone healing in type 1 diabetes. *Diabetes* 52:1502–1510
- Shockley KR, Lazarenko OP, Czernik PF et al (2009) PPAR2 nuclear receptor controls multiple regulatory pathways of osteoblast differentiation from marrow mesenchymal stem cells. *J Cell Biochem* 106:232–239
- Simpson CM, Calori GM, Giannoudis PV (2012) Diabetes and fracture healing: the skeletal effects of diabetic drugs. *Expert Opin Drug Saf* 11:215–220
- Terada M, Inaba M, Yano Y, Hasuma T, Nishizawa Y, Morii H, Otani S (1998) Growth inhibitory effects of a high glucose concentration on osteoblast-like cells. *Bone* 22:17–23
- The diabetes control and complications trial (DCCT)/Epidemiology of diabetes interventions and complications (EDIC) Study research group (2016) Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study 30 year follow up. *Diab Care* 39:686–693
- Wang LX, Jiang HL, Du SL (2015) Observed impacts of insulin therapy on callus cell transforming growth factor β 1 expression in diabetic rats. *Genet Mol Res* 14:5076–5084



Fall 12: Spätschäden – 50 Jahre, ♀, DM Typ 1, Übergewicht

Chrisitan Kasperk

Eine 50-jährige Typ-1-Diabetikerin mit einem Body-Mass-Index von 30, einem HbA_{1c} von 9,3 %, Eintreten der Menopause im 45. Lebensjahr und einem neu aufgetretenem Charcot-Fuß.

? Was ist wichtiger? Gewichtsabnahme, Diabeseinstellung, Östrogene oder Gabe von Bisphosphonaten?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Es liegen keine konkurrierenden Studien vor, die parallel klinische Endpunkte einer Charcot-Fuß-Behandlung mit reiner Gewichtsabnahme, nur optimierter Diabeseinstellung, reiner Östrogenbehandlung oder nur mit Bisphosphonaten untersucht hätten.

Zahlreiche Studien untersuchten die Rolle einer Bisphosphonatbehandlung bei der Behandlung des akuten Charcot-Fußes. Mit der einmaligen Behandlung mit 90 mg Pamidronat i. v. wurde über 12 Monate eine Verbesserung der lokalen Beschwerden, eine Abnahme der Knochenstoffwechselaktivität sowie der lokalen Temperatur des Fußes beschrieben (Jude et al. 2001). Die dreimalige Verabreichung von 4 mg Zoledronat monatlich über ein Vierteljahr führte hingegen eher zu einer Verlängerung der erforderlichen Immobilisierungsperiode (Pakarinen et al. 2011).

Aufgrund der widersprüchlichen Datenlage zu den Ergebnissen einer Bisphosphonatbehandlung bei der Therapie des akuten Charcot-Fußes und in Ermangelung von Langzeitdaten über die Effekte einer Bisphosphonatbehandlung auf die Charcot-Deformierung des Fußes und das Auftreten von Ulzerationen gibt es derzeit keine gesicherte Indikation für eine Bisphosphonattherapie eines Charcot-Fußes (Richard et al. 2012, Petrova und Edmonds 2013).

■ Was sagen die Leitlinien?

Allerdings ist die sofortige weitgehende Entlastung des betroffenen Fußes die wichtigste und etablierte Maßnahme zur Behandlung

eines akuten Charcot-Fußes vor allem zur Verhinderung des Endstadiums mit hochgradiger Deformierung des Fußskeletts (Kimmerle und Chantelau 2007; Jansen et al. 2016). In diesem Zusammenhang ist natürlich mittelfristig auch eine Gewichtsabnahme anzustreben, die die Überlastung des Charcot-Fußes in Zukunft vermeiden hilft und eine günstige Wirkung auf die diabetische Stoffwechsellaage erwarten lässt.

Es gibt keine etablierte Rolle einer Östrogentherapie im Rahmen der Behandlung eines Charcot-Fußes. Auch liegt keine Interventionsstudie zur Rolle einer strengen Blutzuckerkontrolle auf den Heilungsverlauf bei einem Charcot-Fuß vor.

Fazit

Sofortige Entlastung des akuten Charcot-Fußes für einige Wochen, Gewichtsabnahme und dadurch zusätzliche mittelfristige Entlastung des Fußes und – wobei für die folgenden Aspekte keine Interventionsstudien vorliegen – eine übliche Optimierung der BZ-Kontrolle diätetisch und pharmakologisch, die übliche Prüfung der ungestörten Perfusion des Fußes und natürlich die übliche Vorbeugung einer Entzündung im Fußbereich: Das sind die weiteren Behandlungsaspekte des akuten Charcot-Fußes bei dieser Patientin.

Daneben sollte eine HbA_{1c} -Senkung in den Bereich der DCCT-Studie $<8,0\%$ (DCCT/EDIC Study Research Group 2016) angestrebt werden, um das Risiko für kardiovaskuläre Langzeitfolgen zu reduzieren.

Literatur

- Jansen RB, Svendsen OL, Möller KK (2016) Clinical management of acute diabetic Charcot foot in Denmark. *Dan Med J* 63:1–5
- Jude EB et al (2001) Bisphosphonates in the treatment of Charcot neuroarthropathy: a double blind randomized controlled trial. *Diabetologia* 44:2032–2037
- Kimmerle R, Chantelau E (2007) Weight bearing intensity produces charcot deformity in injured neuropathic feet in diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 115:360–364

- Pakarinen K et al (2011) The effect of zoledronic acid on the clinical resolution of Charcot neuroarthropathy. *Diab Care* 34:1514–1516
- Petrova NL, Edmonds ME (2013) Medical management of Charcot arthropathy. *Diab Obes Metab* 15:193–197
- Richard JL et al (2012) treatment of acute Charcot foot with bisphosphonates: a systematic review of the literature. *Diabetologia* 55:1258–1264
- The diabetes control and complications trial (DCCT)/Epidemiology of diabetes interventions and complications (EDIC) Study research group (2016) Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study 30 year follow up. *Diab Care* 39:686–693



Fall 13: Spätschäden – 85 Jahre, ♂, DM Typ 1, Hypoglykämie

Chrisitan Kasperk

Ein 85-jähriger Patient mit Typ-1-Diabetes und Schenkelhalsfraktur bei altersnormaler Knochendichte im Schenkelhals und Wirbelsäule, aufgetreten nach Sturz bei Hypoglykämie und einer distal-symmetrisch-sensorischen Polyneuropathie.

- ❓ Wie vermeidet man Hypoglykämie, und therapiert man mit Kalzium, Vitamin D₃ und Bisphosphonaten?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Bei einem 85-jährigen Typ-1-Diabetiker nach einer erlittenen Hypoglykämie mit Sturzfolge müssen zunächst ein Applikations- oder Dosierungsfehler des Insulins und eine Hypoglykämiewahrnehmungsstörung ausgeschlossen werden. Vor allem die vorhandene Polyneuropathie bei einem hochbetagten Diabetespatienten mit entsprechend langer Diabetesdauer und Neuropathie legt eine Hypoglykämiewahrnehmungsstörung als Ursache der Hypoglykämie nahe.

Interventionsstudien bei hochbetagten Typ-1-Diabetikern zur Vermeidung von Hypoglykämien in Abhängigkeit von Blutzucker- oder HbA_{1c}-Zielwerten liegen nicht vor (Böhm et al. 2011).

■ Was sagen die Leitlinien?

Leitliniengerecht soll dem Patienten die Teilnahme an einem Hypoglykämiewahrnehmungstraining angeboten werden, obwohl es keine Interventionsstudien bei über 80-jährigen Patienten gibt, die einen Nutzen auf die Sturz- und Frakturprävention durch ein Hypoglykämiewahrnehmungstraining beweisen. Auch für die leitliniengerechte Schulung dieses 85-jährigen Patienten in der Glukagon-spritzenanwendung gibt es bezüglich einer Sturz- oder Frakturprävention keine durch Interventionsstudien belegte Evidenz.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Zur strikten Hypoglykämievermeidung bei diesem 85-jährigen Patienten ist ein sehr liberaler Blutzuckerzielwert von 150–200 mg/dl

und ein HbA_{1c}-Ziel von 8,0 % wichtiger als irgendeine Schulung, zumal dadurch eine insulinbehandlungsinduzierte Verschlechterung der Neuropathie vermieden werden kann (Gibbons und Freeman 2015).

Einer altersnormalen Knochendichte bei einem 85-jährigen Mann liegt ein Knochendichte-Z-Wert über –1 SD zugrunde, was aber mit T-Werten häufig deutlich unter –2,5 SD einhergeht. Zusammen mit einem Sturz offenbar aus dem Stand mit der Folge einer typischen osteoporotischen, hier Schenkelhalsfraktur liegt eine manifeste Osteoporose vor, die mit einer Osteoporosetherapie bestehend aus einem Bisphosphonat zusammen mit einer Kalzium- und Vitamin-D-Basistherapie behandelt wird, wobei es keine Studienevidenz zur Wirksamkeit einer Bisphosphonattherapie bei 85-jährigen und älteren Patienten gibt.

Nach dem üblichen Osteoporose behandlungszeitraum von 3–5 Jahren mit einer solchen Standardosteoporosetherapie muss überlegt werden, ob entsprechend der dann vorliegenden Risikokonstellation eine Behandlungspause mit dem Bisphosphonat vertretbar ist; die Kalzium- und Vitamin-D-optimierte Lebensweise (= tägliche Gesamtkalziumaufnahme von 800–1500 mg plus täglich Vitamin-D-Aufnahme von ca. 1000 IE Vitamin D) sollte – möglichst durch die Ernährung – lebenslanglich beibehalten werden (Verordnungsforum 25 2013; Osteoporose-Leitlinie 2006). Während für eine straffe Blutzuckersenkung mit einem entsprechend niedrigen HbA_{1c}-Wert bei hochbetagten Patienten keine Daten zur Vermeidung kardiovaskulärer Endpunkte vorliegen, gibt es Studien, die zeigen, dass die kardiovaskuläre Mortalität durch Bisphosphonate gesenkt wird (Kranenburg et al. 2016).

Fazit

Die Vermeidung von Hypoglykämien durch eine liberalere Blutzuckereinstellung mit einem HbA_{1c}-Wert um 8,0 % erscheint neben der Behandlung der Osteoporose mit

Kalzium-Vitamin-D-Basistherapie und (zur Therapievereinfachung) einem nur einmal jährlich zu verabreichenden Bisphosphonat die zweckmäßigste Behandlung dieses Patienten.

Literatur

Böhm BO, Dryer M, Fritsche et al (2011) S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes – Version 1.0 September 2011. Deutsche Diabetes Gesellschaft DDG; Matthaer S, Kellerer (Hrsg). ► [https://www.](https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/AktualisierungTherapieTyp1Diabetes_1_20120319_TL.pdf)

[deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/AktualisierungTherapieTyp1Diabetes_1_20120319_TL.pdf](https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/AktualisierungTherapieTyp1Diabetes_1_20120319_TL.pdf)

Gibbons CH, Freeman R (2015) Treatment induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain* 138:43–52

Kranenburg G et al (2016) Bisphosphonates for cardiovascular risk reduction. *Atherosclerosis* 252:106–115

Osteoporose-Leitlinie (2006) Dachverband der deutschsprachigen wissenschaftlichen Gesellschaften für Osteologie (DVO) e. V. Schattauer GmbH, Stuttgart

Verordnungsforum 25 (2013) Zweckmäßige medikamentöse Therapie der Osteoporose. KVBW



Fall 14: Spätschäden – 45 Jahre, ♀, DM Typ 1, Menopause im 40. Lebensjahr, Osteoporose

Chrisitan Kasperk

Eine 45-jährige Diabetikerin mit Menopause im 40. Lebensjahr, einem HbA_{1c} von 7,5 % und Osteoporose.

❓ Hängt die Osteoporose mit dem Typ-1-Diabetes zusammen, und gibt es eine spezifische Osteoporosetherapie für Typ-1-Diabetiker?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Bei einer üblicherweise anzunehmenden Menarche um das 13. Lebensjahr liegt die Östrogenexpositionszeit bei dieser Patientin etwa bei 27 Jahren; üblicherweise liegt die skelettale Östrogenexpositionszeit bei Frauen etwa bei 40 Jahren. Eine vorzeitige Menopause im 40. Lebensjahr mit dem entsprechenden Abfall der Östrogenspiegel bedeutet einen gravierenden frühzeitigen Ausfall des osteoprotektiven Einflusses der Östrogene und ist bei dieser Patientin eine wesentliche Ursache für die vorliegende Osteoporose (Riggs et al. 2002).

Auch wenn in diesem Fall unklar bleibt, seit wie vielen Jahren der Diabetes mellitus Typ 2 vorliegt, so ist die diabetische Stoffwechsellage mit einem HbA_{1c} -Wert von 7,5 % optimal kontrolliert, und die erhöhten Insulinspiegel bei einem jüngeren Typ-2-Diabetiker haben einen eher günstigen Einfluss auf die Knochenmasse (Kasperk et al. 2017). Dennoch ist das Frakturrisiko auch bei Typ-2-Diabetikern erhöht (Leslie et al. 2012

- (a) durch Glykosylierung von Knochenmatrixproteinen, und
- (b) eine Folge eines gestörten Energiestoffwechsels sein kann (Kasperk et al. 2017).), was möglicherweise ein diabetischer Spätschaden des Knochengewebes

Insofern kann auch der Typ-2-Diabetes dieser Patientin einen Anteil an der vorliegenden manifesten Osteoporose haben, ohne dass das diabetesassoziierte zusätzliche Osteoporoserisiko im Einzelfall quantifiziert werden kann.

■ Was sagen die Leitlinien?

Bei manifester Osteoporose ist es immer zweckmäßig, eine normale Kalzium- und Vitamin-D-Aufnahme (= tägliche Gesamtkalziumaufnahme im Erwachsenenalter 800–1500 mg Kalzium sowie Aufnahme von etwa 1000 IE Vitamin D pro Tag) möglichst mit der Nahrung sicherzustellen und eine entsprechende Ernährungsberatung durchzuführen. Kann eine normale Kalzium- und Vitamin-D-Aufnahme mit der Nahrung nicht gewährleistet werden, wäre mit Kalzium- und Vitamin-D-Präparaten zu supplementieren (Tang et al. 2007).

Ob zusätzlich eine spezifische Osteoporosetherapie z. B. mit einem Standard-Bisphosphonat begonnen wird, hängt von dem individuellen Risikoprofil der jungen Patientin ab. Ist die Knochendichte im Osteoporosebereich nach WHO (T-Wert kleiner als –2,5 Standardabweichungen) und liegen keine weiteren Osteoporoserisiken vor (z. B. familiäre Osteoporosebelastung, Frakturen ohne adäquates Trauma, Malassimilationssyndrom, Immobilisation), kann zunächst nur durch eine Basistherapie (= Kalzium- und Vitamin-D-optimierte Ernährung, Sicherstellung einer täglichen körperlichen Aktivität, z. B. 1-stündiges tägliches Spazierengehen/„Nordic Walking“ und die Meidung von Genussgiften) versucht werden, die Knochendichte innerhalb von einem Jahr zu verbessern, zumindest aber zu stabilisieren. Gelingt es nicht, die Knochendichte in diesem Jahr der Basistherapie zu stabilisieren oder sogar zu verbessern, sollte eine Bisphosphonattherapie vorgeschlagen werden.

Liegen jedoch eine osteoporotisch verminderte Knochendichte (T-Wert kleiner als –2,5 Standardabweichungen) und weitere Risikofaktoren vor, muss wie bei dieser hier vorgestellten Patientin der Beginn einer Standardosteoporosetherapie mit einem Bisphosphonat besprochen werden (Nguyen et al. 2006; Black et al. 2000).

Sollte bei dieser Patientin eine gravierende postmenopausale Beschwerdesymptomatik

vorliegen oder eine Bisphosphonattherapie nicht gewünscht werden, wäre eine Östrogensersatztherapie nach Ausschluss gynäkologischer Kontraindikationen eine gute Ergänzung bzw. Alternative zu Bisphosphonaten, um neben der Menopausesyndromatik auch die Osteoporose wirksam zu behandeln (Cauley et al. 2003; Gambacciani et al. 2008). Allerdings gibt es keine konkurrierenden Studien, die die frakturpräventiven Wirkungen von Bisphosphonaten und Östrogenen parallel bei postmenopausalen Frauen des gleichen Kollektivs untersucht hätten.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Aufgrund der fortbestehenden gravierenden Wirbelkörperfrakturschmerzen trotz analgetischer Dauertherapie ist der Patientin eine Stabilisierung des eingebrochenen Wirbelkörpers durch eine Kyphoplastie anzubieten und die technische Durchführbarkeit anhand einer aktuellen Bildgebung zu prüfen. Die sofortige und nachhaltige Schmerzreduktion, die dauerhafte Stabilisierung des eingebrochenen Wirbelkörpers und die reduzierte kardiovaskuläre Mortalität nach einer Kyphoplastie (NNT für Tod = 7; Lange et al. 2014) sind wichtige Argumente, weshalb die Option einer Kyphoplastie der Patientin nicht vorenthalten und zumindest angeboten werden sollte (Kasperk et al. 2005, 2010; Lange et al. 2014).

Fazit

Unabhängig von der Pathophysiologie und fehlenden Interventionsstudien erscheint eine Standardosteoporosetherapie (Kalzium, Vitamin D plus Bisphosphonat) bei dieser Patientin zweckmäßig sowie, wenn möglich, auch die Durchführung einer Kyphoplastie.

Literatur

- Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T et al (2000) Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4118–4124
- Cauley JA, Robbins J, Chen Z et al (2003) Women's health initiative investigators Effects of estrogen plus progesterone on the risk of fractures and bone mineral density. *JAMA* 290:1729–1738
- Gambacciani M, Cappagli B, Ciaponi M et al (2008) Ultra low dose hormone replacement therapy and bone protection in postmenopausal women. *Maturitas* 59:2–6
- Kasperk C, Hillmeier J, Nöldge G, Grafe I, DaFonseca K, Raupp D, Bardenheuer H, Libicher M, Liegibel UM, Sommer U, Hilscher U, Pyerin W, Vetter M, Meinzer HP, Meeder PJ, Taylor RS, Nawroth P (2005) Treatment of painful vertebral fractures by kyphoplasty in patients with primary osteoporosis: a prospective nonrandomized controlled study. *J Bone Min Res* 20:604–612
- Kasperk C, Grafe I, Schmitt S, Nöldge G, Weiss C, DaFonseca K, Hillmeier J, Libicher M, Sommer U, Rudofsky G, Meeder PJ, Nawroth P (2010) Three year outcomes after kyphoplasty in patients with osteoporosis with painful vertebral fractures. *J Vasc Interv Radiol* 21:701–709
- Kasperk C, Georgescu C, Nawroth P (2017) Diabetes mellitus and bone metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diab* 125:213–217
- Lange A, Kasperk C, Alóvares L, Sauermann S, Braun S (2014) Survival and cost comparison of kyphoplasty and percutaneous vertebroplasty using German claims data. *Spine* 39:318–326
- Leslie WD, Rubin MR, Schwartz AV, Kanis JA (2012) Type 2 diabetes and bone. *J Bone Mineral Res* 27:2231–2237
- Nguyen ND, Eisman JA, Nguyen V (2006) Anti hip fracture efficacy of bisphosphonates. *J Bone Min Res* 21:340–349
- Riggs BL, Khosla S, Melton LJ (2002) Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 23:279–302
- Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A (2007) A Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta analysis. *Lancet* 370:657–666



Fall 15: Spätschäden – 70 Jahre, ♂, DM Typ 1

Stefan Kopf

Ein 70-jähriger Typ-1-Diabetiker, ohne Albuminurie und einem HbA_{1c} von 8 %.

? Kann man dies so belassen?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Hierzu gibt es keine konkrete Interventionsstudie.

Es gibt eine retrospektive Analyse bezüglich Mortalität in Abhängigkeit von Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c}) von M. Lind et al. aus Schweden (Lind et al. 2014). Hierbei wurden über 33.914 Patienten mit Typ-1-Diabetes mit 169.249 Kontrollpersonen verglichen. Die Analyse zeigte, dass Diabetes-mellitus-Typ-1-Patienten mit einem HbA_{1c} bis 7,8 % das gleiche Mortalitätsrisiko hatten, sofern Albuminurie als Risikofaktor herausgerechnet wurde (adjusted Hazard Ratio 0,99). Ab einem HbA_{1c} von 7,9–8,7 % war das Mortalitätsrisiko um 22 % erhöht (adjusted Hazard Ratio 1,22). Ab einem HbA_{1c} über 8,8 war das Mortalitätsrisiko um 36 % erhöht (adjusted Hazard Ratio 1,36), und erst ab einem $\text{HbA}_{1c} > 9,7$ % war das Mortalitätsrisiko über 150 % erhöht (adjusted Hazard Ratio 2,52). Das Vorhandensein von Albuminurie hat unabhängig vom HbA_{1c} das Mortalitätsrisiko um 87 % erhöht für Mikroalbuminurie und um 281 % für Makroalbuminurie.

■ Was sagen die Leitlinien?

Die Leitlinien geben hier keine explizite Empfehlung. Allgemein gilt, dass die Blutzuckerwerte und der HbA_{1c} an jedem

Patienten individuell angepasst werden sollen, um Lebensqualität zu erhalten, Stoffwechselentgleisungen zu vermeiden und das Risiko für Spätschäden zu reduzieren.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Aufgrund der fehlenden Interventionsstudien in diesem Fall kann nur die Aussage getroffen werden, dass das Mortalitätsrisiko des Patienten mit einem HbA_{1c} von 8 % ohne Albuminurie nur minimal erhöht ist. Eine intensiviertere Blutzuckertherapie zur Senkung des HbA_{1c} wird die Lebensqualität des Patienten nicht verbessern und das Risiko von Hypoglykämien erhöhen. Auch bei älteren Menschen gibt es Daten zur Bedeutung der Blutdruckkontrolle, zu der dem Patienten geraten wird. Einmal pro Jahr sollte die Albuminurie gemessen werden.

Fazit

Es besteht nur ein minimal erhöhtes Mortalitätsrisiko für solche Patienten. Die Diabetestherapie sollte ausschließlich Stoffwechselentgleisungen vermeiden und die Lebensqualität des Patienten sichern. Der Blutdruck sollte kontrolliert werden und die Albuminurie einmal pro Jahr gemessen werden.

Literatur

Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, Gudbjornsdottir S, Pivodic A, Wedel H, Dahlqvist S, Clements M, Rosengren A (2014) Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 371(21):1972–1982. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408214>



Fall 16: Spätschäden – 70 Jahre, ♀, DM Typ 1, Albuminurie und Blutdruckspitzen

Lars Kihm

Eine 70-jährige Typ-1-Diabetikerin mit Albuminurie und Blutdruckspitzen bis 170 mm Hg sowie einem HbA_{1c} von 8 %.

? Was tun?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Als wesentliche Interventionsstudie liegt bei Typ-1-Diabetikern die DCCT-Studie vor (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1993). Diese ist mittlerweile in vielfachen Subanalysen publiziert. Zusammengefasst zeigt sich ein moderater Vorteil der intensivierten Blutzuckerkontrolle. Die absolute Risikoreduktion durch bessere Glukosekontrolle liegt bei den verschiedenen Spätschäden um 5 %, das ist weniger, als man im Allgemeinen annimmt.

Auf den speziellen Fall bezogen, konnte in einer Analyse der Mikroalbuminurie gezeigt werden, dass diese mit dem kardiovaskulären Risiko assoziiert ist (de Boer et al. 2016), jedoch eine Verbesserung der Albuminurie nicht durch eine intensivierte Blutzuckerkontrolle zu erreichen ist (The Diabetes Control and Complications Research Group 1995).

Interventionsstudien aus der frühen Zeit der ACE-Hemmer geben Hinweise, sowohl den Blutdruck als auch die Albuminurie zu adressieren. Hier zeigt sich bei Typ-1-Diabetikern ein signifikanter Effekt auf die Progression der diabetischen Nephropathie nur für Patienten mit einem Kreatinin >1,5 mg/dl und nicht bezogen auf die Albuminurie (Lewis et al. 1993).

Bezüglich der Blutdrucksenkung auf einen Wert unter 140/90 mm Hg gibt es speziell für Typ-1-Diabetiker keine Interventionsstudie. Die Datenlage für Typ-2-Diabetiker zeigt allerdings keinen klaren Benefit; im Gegenteil – war doch eine intensiviertere antihypertensive Therapie in der ACCORD-Studie nicht mit einer verminderten Mortalität assoziiert (The ACCORD Study Group 2010).

■ Was sagen die Leitlinien?

Die Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft fasst das Therapieziel für Diabetes

mellitus Typ 1 zusammen: Blutzuckerwerte und HbA_{1c}-Zielwerte sind individuell mit dem Patienten zu vereinbaren, unter der Maßgabe, Lebensqualität zu erhalten, Stoffwechselentgleisungen zu vermeiden und das Risiko für makro- und mikrovaskuläre Spätschäden zu reduzieren. Der HbA_{1c}-Zielwert sollte hierbei, wenn möglich, <7,5 % liegen. Die Deutsche Hochdruckliga empfiehlt einen Blutdruck unter 140/90 mm Hg.

■ Was kann man also den Patienten raten?

In Anbetracht der beiden Risikofaktoren Albuminurie und Hypertonie sollte eine antihypertensive Therapie eingeleitet werden. Für den Einsatz eines ACE-Hemmers als Mittel der ersten Wahl liegen zumindest Interventionsstudien vor. Leider fehlen Studien, die die verschiedenen Antihypertensiva miteinander vergleichen. Für eine aggressive Blutdrucksenkung gibt es ebenso wie für eine aggressive Blutzuckereinstellung keine sicheren Vorteile, zumal die DCCT-Studie keine Patienten untersuchte, die 70 Jahre alt sind.

Fazit

Ältere Typ-1-Diabetiker mit Albuminurie und Hypertonie profitieren wahrscheinlich von einer antihypertensiven Behandlung mit einem ACE-Hemmer als Therapeutikum der ersten Wahl. Eine intensiviertere Blutzuckersenkung auf einen HbA_{1c}-Wert von <7,5 % ist nicht sinnvoll.

Literatur

- Boer IH de, Gao X, Cleary PA, Bebu I, Lachin JM, Molitch ME, Orchard T, Paterson AD, Perkins BA, Steffes MW, Zinman B, Diabetes C, Complications Trial/Epidemiology of Diabetes I, Complications Research G (2016) Albuminuria changes and cardiovascular and renal outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study. *Clin J Am Soc Nephrol* 11(11):1969–1977. ► <https://doi.org/10.2215/CJN.02870316>
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD (1993) The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *New Engl J Med* 329(20):1456–1462. ► <https://doi.org/10.1056/NEJM199311113292004>

The ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F (2010) Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *New Engl J Med* 362(17):1575–1585. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001286>

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1995) 9 Effect of intensive therapy on the

development and progression of diabetic nephropathy in the diabetes control and complications trial. *Kidney Int* 47(6):1703–1720

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C (1993) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 329(14):977–986. ► <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>



Fall 17: Spätschäden – 35 Jahre, ♂, DM Typ 1, Bluthochdruck

Lars Kihm

Ein 35-jähriger Typ-1-Diabetiker ohne Albuminurie und einem Blutdruck von 145 mm Hg.

❓ Kann man mit der Blutdrucktherapie abwarten?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Eine spezifische Interventionsstudie zur Behandlung des hypertensiven Typ-1-Diabetikers liegt nicht vor, die arterielle Hypertonie ist aber mit der Entwicklung von mikro- und makrovaskulären Komplikationen bei Typ-1-Diabetikern assoziiert (Lind et al. 2014). Insgesamt ist die Datenlage für den generellen Benefit einer antihypertensiven Behandlung erdrückend, wobei die Zielwerte über die Jahre immer wieder Gegenstand der Diskussion sind, sowohl für Nichtdiabetiker (The ACCORD Study Group et al. 2015) als auch für Diabetiker (Brunstrom und Carlberg Brunstrom and Carlberg 2016). Für Typ-2-Diabetiker liegt mit der ACCORD-Studie eine ausreichende Datenlage vor, die zwar den Benefit einer antihypertensiven Behandlung belegt, aber bei Absenkung unter 120/80 mm Hg keine Abnahme der Mortalität aufzeigt (The ACCORD Study Group et al. 2010).

Zur Prävention der Entwicklung einer Mikroalbuminurie liegen ebenfalls Daten für Typ-2-Diabetiker vor. So konnte die ROADMAP-Studie zwar eine minimal geringere Inzidenz der Mikroalbuminurie durch Olmesartan zeigen, dies hatte aber den Effekt einer signifikant erhöhten Rate an tödlichen kardiovaskulären Ereignissen (15 von 2232 vs. 3 von 2215, $p < 0,01$).

Für Typ-1-Diabetiker liegt eine sehr schöne Studie (RASS) zur Entwicklung der diabetischen Nephropathie anhand des histomorphologischen Bildes vor. Hier zeigt sich bei allerdings normotensiven Typ-1-Diabetikern kein relevanter Unterschied, insbesondere bei der renalen Morphologie durch eine Behandlung mit Placebo, ACE-Hemmer oder AT_1 -Blocker. Interessanterweise führte

eine Behandlung mit dem AT_1 -Blocker Losartan sogar zu einer Verschlechterung der Albuminurie (Mauer et al. 2009).

■ Was sagen die Leitlinien?

Die Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft und der Deutschen Hochdruckliga empfehlen für Diabetiker einen Blutdruck von $<140/80$ mm Hg.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Zunächst rät man dem Patienten zur regelmäßigen Blutdruckmessung. Bei Bestätigung einer arteriellen Hypertonie würde man aufgrund der schwachen Datenlage die Initiierung einer ACE-Hemmertherapie empfehlen. Die Albuminurie kann allenfalls als Surrogatparameter für die Entwicklung einer Nephropathie verwendet werden.

Zusätzlich würde man wegen der Assoziation mit der Retinopathie die Spiegelung des Augenhintergrundes empfehlen, auch um Hypertonieschäden auszuschließen.

Fazit

Eine Interventionsstudie für die Behandlung der moderaten arteriellen Hypertonie bei Typ-1-Diabetikern liegt nicht vor. Aufgrund der vorliegenden Datenlage kann eine ACE-Hemmertherapie empfohlen werden.

Literatur

- Brunstrom M, Carlberg B (2016) Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 352:i717. ► <https://doi.org/10.1136/bmj.i717>
- Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, Gudbjornsdottir S, Pivodic A, Wedel H, Dahlqvist S, Clements M, Rosengren A (2014) Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *New Engl J Med* 371(21):1972–1982. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408214>
- Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Sinaiko A, Strand T, Drummond K, Donnelly S, Goodyer P, Gubler MC, Klein R (2009) Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes.

- New Engl J Med 361(1):40–51. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808400>
- The ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F (2010) Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. New Engl J Med 362(17):1575–1585. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001286>
- The SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT (2015) A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. New Engl J Med 373(22):2103–2116. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>



Fall 18: Spätschäden – 30 Jahre, ♂, Diabetiker, Nikotinabusus

Lars Kihm

Ein 30-jähriger Diabetiker ohne Spätschäden, aber er raucht 25 Zigaretten am Tag.

? Gibt es Gründe, das Rauchen einzustellen?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Die einzige vorliegende prospektive Studie zum Nikotinverzicht bei Diabetikern, die den Einfluss auf kardiovaskuläre Ereignisse evaluiert, ist eine Reanalyse der Framingham Offspring Studie. Hier wurden Patienten in Gruppen eingeteilt nach dem Zeitpunkt des Nikotinverzichts mehr oder weniger als 4 Jahre zuvor bzw. Raucher und Nichtraucher. Der Rauchstopp war mit einer Gewichtszunahme von ca. 4 kg bei Diabetikern assoziiert. Im Verlauf kommt es bei den Nichtdiabetikern zu einer signifikanten Reduktion der Inzidenz der kardiovaskulären Ereignisse sowohl bei den Langzeit- als auch bei den erst seit kurzem abstinenter Nichtrauchern. Die Studie zeigt, dass bei den Diabetikern die Rate aber über die Zeit gleich bleibt, hier kommt es also nicht zu einer signifikanten Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse bei Diabetikern (Clair et al. 2013).

Eine randomisiert kontrollierte prospektive Interventionsstudie liegt zur Evaluation der Entwicklung einer Insulinresistenz und zur Diabetesinzidenz nach Nikotinkarenz vor (Stein et al. 2014). Hier zeigt sich bei Patienten, die an verschiedenen Rauchentwöhnungsprogrammen teilnahmen, neben einer signifikanten Gewichtszunahme 3 Jahre nach Nikotinstopp bei 53 % der Patienten eine gestörte Nüchtern glukose, im Vergleich zu 11 % bei den Patienten, die weiter rauchten. Das Risiko der Entwicklung eines manifesten Diabetes mellitus war 2,6-fach erhöht bei Nikotinkarenz.

In der STENO 2 Studie war eine der multifaktoriellen Interventionen auch der Hinweis auf einen Nikotinverzicht, eine genaue Analyse

des Einflusses dieses einen Parameters liegt aber nicht vor (Gaede et al. 2003).

■ Was sagen die Leitlinien?

Die Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft empfehlen eine Nikotinkarenz, dies ist deckungsgleich mit den Leitlinien der meisten anderen Fachgesellschaften, die ebenfalls generell einen Nikotinverzicht empfehlen.

Grundlage sind Observations- und Assoziationsstudien, wie beispielsweise 2013 im New England Journal of Medicine (Jha et al. 2013). Anhand von Interviews von insgesamt 200.000 Patienten wurde aufgrund einer retrospektiven Analyse postuliert, dass Nichtraucher im Vergleich zu Rauchern ca. einen 12-jährigen Überlebensvorteil haben, wenn man das Rauchen aufgibt; dass je nach Zeitpunkt der Aufgabe entweder 10 oder bis zu 4 Jahre Lebenszeit gewonnen werden können.

Ein Cochrane-Review mit dem Ziel einer systematischen Analyse eines Rauchstopps zur Sekundärprävention der KHK wurde rezent zurückgezogen, weil das gesamte Review nur auf Observationsstudien beruhte (Critchley und Capewell 2012).

■ Was kann man also den Patienten raten?

So einfach wie gedacht ist es nicht. In der Zusammenschau kann man dem Patienten allenfalls basierend auf den vorliegenden Observationsstudien, die zwar eine Korrelation von Nikotinabusus und kardiovaskulären und Krebserkrankungen auch bei Diabetikern aufzeigen, aber keine Kausalität begründen, zu einem Nikotinverzicht raten.

Fazit

Eine ausreichende Evidenz besteht aufgrund der mangelhaften Datenlage und fehlender Interventionsstudien nicht. Da es sich um einen jungen Patienten handelt

und Nikotinkonsum mit diversen anderen Erkrankungen insbesondere als kanzerogen eingestuft ist, gebietet der gesunde Menschenverstand den Rat zum Rauchverzicht.

Literatur

- Clair C, Rigotti NA, Porneala B, Fox CS, D'Agostino RB, Pencina MJ, Meigs JB (2013) Association of smoking cessation and weight change with cardiovascular disease among adults with and without diabetes. *JAMA* 309(10):1014–1021. ► <https://doi.org/10.1001/jama.2013.1644>
- Critchley JA, Capewell S (2012) WITHDRAWN: smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. The Cochrane database of systematic reviews (2): CD003041. ► <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003041.pub3>
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O (2003) Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med* 348(5):383–393. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021778>
- Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, McAfee T, Peto R (2013) 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *New Engl J Med* 368(4):341–350. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1211128>
- Stein JH, Asthana A, Smith SS, Piper ME, Loh WY, Fiore MC, Baker TB (2014) Smoking cessation and the risk of diabetes mellitus and impaired fasting glucose: three-year outcomes after a quit attempt. *PloS one* 9(6):e98278. ► <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098278>



Fall 19: Spätschäden – 30 Jahre, ♀, DM Typ 1, Mikroalbuminurie

Lars Kihm

Eine 30-jährige Diabetikerin mit lange schlecht eingestelltem HbA_{1c} seit 5 Jahren aber unter 8 %, jetzt aber einer Mikroalbuminurie.

❓ Sollte eine schärfere Glukosekontrolle die Albuminurie reduzieren?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Eine rezente retrospektive Analyse aus Schweden zeigt unabhängig von der Blutzuckerkontrolle eine signifikant erhöhte Mortalität bei Vorhandensein einer Mikroalbuminurie (Mortalitätsrisiko um 87 % erhöht) und insbesondere bei Makroalbuminurie (Mortalitätsrisiko 281 % erhöht) (Lind et al. 2014).

In der DCCT/EDIC-Studie zeigt sich in der Reanalyse mit dem Fokus Niereninsuffizienzprogression Folgendes (The DCCT/EDIC Research Group 2014): Nach einer Behandlungszeit von 10 Jahren in DCCT und einer Nachbeobachtungszeit in EDIC von 17–18 Jahren zeigt sich für die intensivierte Blutzuckerkontrolle ein Neuauftreten einer Mikroalbuminurie bei 166 von 711 Patienten und in der Kontrollgruppe bei 263 von 730 Patienten. Das entspricht einer relativen Risikoreduktion von 35 %, einer absoluten Risikoreduktion von 12,7 % und einer „number needed to treat“ von 8 Patienten über ca. 30 Jahre. Bezüglich der Progression zur Makroalbuminurie zeigt sich diese bei 48 Patienten in der Interventionsgruppe und bei 121 Patienten in der Kontrollgruppe. Das entspricht einer relativen Risikoreduktion von 59 %, einer absoluten Risikoreduktion von 10 % und einer „number needed to treat“ von 11 Patienten über ca. 30 Jahre. Interessanterweise war der Einfluss einer intensivierten Blutzuckerkontrolle auf die Inzidenz einer dialysepflichtigen terminalen Niereninsuffizienz aber nicht signifikant (10 vs. 16 Patienten) (The DCCT/EDIC Research Group 2011). Auch die Verläufe der glomerulären Filtrationsrate sind in beiden Gruppen nur marginal unterschiedlich (The DCCT/EDIC Research Group 2011).

Für Typ-2-Diabetiker liegt eine Reihe von Studien diesbezüglich vor, die in einer Cochrane-Analyse von 2017, in die jeweils mehr als 13.000 Patienten aus 5 randomisiert kontrollierten Studien eingingen, wie folgt zusammengefasst werden:

- Auftreten einer Mikroalbuminurie bei strikter Blutzuckerkontrolle 39/1000 vs. 46/1000 bei weniger strikter Kontrolle, das entspricht einer „number needed to treat“ von 143 über 5 Jahre;
- für die Progression zur Makroalbuminurie 2/1000 vs. 4/1000 entsprechend einer „number needed to treat“ von 500 über mehr als 5 Jahre (Ruospo et al. 2017).

Die Autoren schließen, dass aufgrund der Risiken (insbesondere Hypoglykämien) eine strikte Blutzuckerkontrolle nicht sicher empfohlen werden kann.

■ Was sagen die Leitlinien?

Die Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft fasst das Therapieziel für Diabetes mellitus Typ 1 zusammen: Blutzuckerwerte und HbA_{1c} -Zielwerte sind individuell mit dem Patienten zu vereinbaren, unter der Maßgabe, Lebensqualität zu erhalten, Stoffwechselentgleisungen zu vermeiden und das Risiko für makro- und mikrovaskuläre Spätschäden zu reduzieren. Der HbA_{1c} -Zielwert sollte hierbei, wenn möglich <7,5 % liegen.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Theoretisch würde eine intensivierte Blutzuckersenkung zwar die Albuminurieprogression verlangsamen können. Insbesondere vor dem Hintergrund der zu erwartenden Nebenwirkungen einer aggressiven Blutzuckersenkung und des fraglichen klinischen Mehrwertes würde man den Patienten nicht darin bestärken, den Blutzucker auf einen HbA_{1c} -Wert von deutlich unter 7,5 % zu senken. Die Albuminurie kann insgesamt allenfalls als Surrogatparameter für die Entwicklung einer Nephropathie verwendet werden.

Fazit

Der günstige Einfluss einer schärferen Blutzuckerkontrolle auf die Albuminurieprogression ist zwar in der DCCT-Studie gezeigt, der reale klinische Benefit erscheint angesichts der vorliegenden Daten aber marginal.

Literatur

- Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, Gudbjornsdottir S, Pivodic A, Wedel H, Dahlqvist S, Clements M, Rosengren A (2014) Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *New Engl J Med* 371(21):1972–1982. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408214>
- Ruospo M, Saglimbene VM, Palmer SC, De Cosmo S, Pacilli A, Lamacchia O, Cignarelli M, Fioretto P, Vecchio M, Craig JC, Strippoli GF (2017) Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression. *The Cochrane database of systematic reviews* 6: CD010137. ► <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010137.pub2>
- The DCCT/EDIC Research Group, Boer IH de, Sun W, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, Zinman B (2011) Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *New Engl J Med* 365(25):2366–2376. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1111732>
- The DCCT/EDIC Research Group (2014) Effect of intensive diabetes treatment on albuminuria in type 1 diabetes: long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2(10):793–800. ► [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70155-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70155-X)



Fall 20: Spätschäden – 58 Jahre, ♀, DM Typ 1, drohende Dialyse

Lars Kihm

Eine 58-jährige Patientin, jetzt einem Kreatinin von 4,5 mg/dl, einem Harnstoff von 150 mg/dl, Übelkeit und Erbrechen, einem Body Mass Index von 28, Blutdruck von 150/95 mm Hg, einem LDL von 180 mg/dl, einer Makroalbuminurie und einem HbA_{1c} von 8,0 %.

❓ Wie kann man die Dialyse hinauszögern?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Es liegt eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz vor. Für dieses Patientenkollektiv gibt es insgesamt nur sehr wenige Interventionsstudien, bei Typ-1-Diabetikern im Grunde gar keine.

Der ohnehin geringe Einfluss einer intensiven Blutzuckerkontrolle dürfte in diesem Fall marginal sein (The DCCT/EDIC Research Group 2011; ACCORD Study Group 2014). Für die Senkung des LDL-Cholesterins gibt es bei einer derart fortgeschrittenen Niereninsuffizienz keine sichere Grundlage. Die 4D-Studie zeigte keinen positiven Einfluss von Statinen bei Dialysepatienten (Wanner et al. 2005), die SHARP-Studie zeigt zwar einen geringen positiven Effekt einer LDL-Senkung auf kardiovaskuläre Endpunkte, aber keinen Einfluss auf die Progression der Niereninsuffizienz (Baigent et al. 2011).

Zur Blutdrucksenkung liegen recht robuste Daten vor, die eine Progressionshemmung für einen Blutdruck unter 140/90 mm Hg signalisieren (ACCORD Study Group et al. 2010). Der Einsatz von ACE-Hemmern und AT₁-Blockern scheint hier besonders günstig zu sein (Lewis et al. 1993; Brenner et al. 2001).

■ Was sagen die Leitlinien?

Die Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft fasst das Therapieziel für Diabetes mellitus Typ 1 zusammen: Blutzuckerwerte und HbA_{1c}-Zielwerte sind individuell mit dem Patienten zu vereinbaren, unter der Maßgabe, Lebensqualität zu erhalten, Stoffwechselentgleisungen zu vermeiden und das Risiko für makro- und mikrovaskuläre

Spätschäden zu reduzieren. Der HbA_{1c}-Zielwert sollte hierbei, wenn möglich <7,5 % liegen. Der Blutdruck sollte unter 140/90 mm Hg liegen, die übrigen kardiovaskulären Risikofaktoren entsprechend gesenkt werden (LDL <100 mg/dl).

■ Was kann man also den Patienten raten?

Es liegt eine weit fortgeschrittene chronische Niereninsuffizienz mit Urämiesymptomatik vor. Letztlich ist nur eine Blutdrucksenkung dauerhaft mit einer Progressionshemmung assoziiert. Im vorliegenden Fall würde man der Patientin eher zu einem Beginn der Nierenersatztherapie nach vorheriger Aufklärung über die bestehenden Möglichkeiten (Hämodialyse [HD], Peritonealdialyse [PD], Transplantation) raten.

Fazit

Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz sind die Möglichkeiten der Progressionshemmung sehr limitiert. Der Beginn einer Nierenersatztherapie ist bei klinischen Urämiezeichen indiziert.

Literatur

- ACCORD Study Group, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F (2010) Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *New Engl J Med* 362(17):1575–1585. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001286>
- ACCORD Study Group (2014) Effect of intensive diabetes treatment on albuminuria in type 1 diabetes: long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2(10):793–800. ► [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70155-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70155-X)
- Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairittichai U, Ophascharoensuk V, Fellstrom B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Gronhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis

- D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R, Investigators S (2011) The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 377(9784):2181–2192. ► [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60739-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60739-3)
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, Investigators RS (2001) Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *New Engl J Med* 345(12):861–869. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0111161>
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD (1993) The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *New Engl J Med* 329(20):1456–1462. ► <https://doi.org/10.1056/nejm199311113292004>
- The DCCT/EDIC Research Group, Boer IH de, Sun W, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, Zinman B (2011) Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *New Engl J Med* 365(25):2366–2376. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1111732>
- Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E, German D, Dialysis Study I (2005) Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *New Engl J Med* 353(3):238–248. ► <https://doi.org/10.1056/nejmoa043545>



Fall 21: Spätschäden – ♂, DM Typ 1, zunehmende proliferative Retinopathie

Bettina Eva Mirgeler

Ein Patient mit Typ-1-Diabetes, einem HbA_{1c} von 6,4 %, gut eingestelltem Blutdruck, normalem LDL, aber Triglyzeriden von 280 mg/dl, aber jetzt zunehmender proliferativer Retinopathie.

❓ Nur ein Fall für den Ophthalmologen?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Als wesentliche allgemeine Risikofaktoren für Entstehung bzw. Progression einer diabetischen Retinopathie und/oder Makulopathie gelten neben der Diabetesdauer, dem Grad der Hyperglykämie und dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie auch eine Koexistenz einer diabetischen Nephropathie, nicht jedoch die Dyslipidämie oder Hypertriglyzeridämie (Bundesärztekammer et al. 2015a).

Welche Rolle die Therapie der isolierten Hypertriglyzeridämie bezüglich diabetischer Retinopathie einnimmt, ist mangels placebo-kontrollierter, randomisierter Studien unklar.

In Deutschland ist Fenofibrat zur Therapie der Hypertriglyzeridämie zugelassen.

In 2 großen Studien (FIELD mit 9795 Teilnehmern, 2007, und ACCORD-Eye mit 2856 Teilnehmern, 2014) kamen Fenofibrat und Simvastatin/Fenofibrat zum Einsatz (Scott et al. 2005; Chew et al. 2014). Es wurden Vorteile für die lipidsenkende Therapie für Teile der untersuchten Endpunkte gesehen. So waren in der FIELD-Studie signifikant weniger Laserbehandlungen in der Gruppe, die Fenofibrat einnahm, notwendig. Die Rate an Neuerkrankungen wurde jedoch nicht beeinflusst. Interessanterweise korrelierte die Höhe der Hyperlipidämie nicht mit der Häufigkeit der Laserbehandlungen. Dies legt den Schluss nahe, dass andere Effekte als der allein lipidsenkende zugrunde liegen könnten (Scott et al. 2005).

Auch die ACCORD-Eye-Studie von 2014 belegte einen Vorteil für die Einnahme von Fenofibrat/Simvastatin vs. Simvastatin allein, gemessen als Veränderung auf der ETDR-Scale (Early Treatment Diabetic Retinopathy Severity Scale) in einer 4-Jahres-Frist. Von diesem Effekt schien vor allem die Subgruppe

mit nur milder bis mäßiger nicht proliferativer diabetischer Retinopathie zu profitieren (Chew et al. 2014).

In die deutlich kleinere MacuFen-Studie schlossen Massin et al. (2014) 110 Patienten mit Typ-2-Diabetes und Makulaödem ein (Massin et al. 2014). In der Verumgruppe wurden 135 mg Fenofibrat über ein Jahr lang verabreicht. Verglichen wurden Dicke und Volumen der Makula (TMV, „total macula volume“) mittels optischer Kohärenztomographie. Es konnte eine statistisch signifikante, wenn auch nur mäßige Reduktion des TMV gezeigt werden.

■ Was sagen die Leitlinien?

Zu Diagnostik, Therapie und Prävention der diabetischen Retinopathie liegen aufgrund der Interdisziplinarität der Erkrankung sogar mehrere Leitlinien vor.

Die Nationale Versorgungsleitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“ (Bundesärztekammer et al. 2014) „Nationale Versorgungsleitlinie zu Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes“, herausgegeben durch BAEK, KBV und AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) wurde erst 2015 überarbeitet (Bundesärztekammer et al. 2015a), ferner existiert ein Supplement mit Praxisempfehlungen „Diabetische Retinopathie und Makulopathie“ (Hammes et al. 2016).

Die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) bringt mit dem Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (DVA) die Leitlinie Nr. 20 „Diabetische Retinopathie“ heraus (DOG 2011).

Eine spezifisch ophthalmologische, stadiengerechte Therapie umfasst Laserbehandlung und intravitreale Medikamenteneingabe als Behandlungsmöglichkeiten für die diabetische Retinopathie. Darüber hinaus empfehlen sämtliche Leitlinien die Optimierung allgemeiner internistischer Risikofaktoren für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen wie Bluthochdruck, Nikotinkonsum und Grad der Hyperglykämie (Bundesärztekammer et al. 2014, 2015a;

Hammes et al. 2016; DOG 2011). Auf die Hyperlipidämie als Risikofaktor für die Progression einer diabetischen Retinopathie gehen nur die Autoren der NVL T2DM und der NVL Netzhautkomplikationen ein, wobei sie zu unterschiedlichen Ergebnissen gelangen:

Die NVL T2DM empfiehlt eine LDL-Senkung auf <100 mg/dl (DDG/DGIM), alternativ eine feste Statindosis ohne Zielwertkontrolle (DEGAM). Dies soll im Rahmen der allgemeinen internistischen Therapie bei signifikant erhöhtem kardiovaskulärem Risiko bei Diabetikern geschehen (Bundesärztekammer et al. 2014).

Die NVL Netzhautkomplikationen nimmt die Dyslipidämie unter Verweis auf die ACCORD-Eye-Studie überhaupt nicht in die Liste der Risikofaktoren auf. Demzufolge ließ sich eine Assoziation nach Adjustierung für Blutglukosespiegel und Blutdruck in der zitierten Studie nicht halten (Bundesärztekammer et al. 2015a).

Dem Leitlinienreport zur NVL Netzhautkomplikationen ist zu entnehmen, dass grundsätzlich die Dyslipidämie in den vorhandenen Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien eine positive Assoziation zu Inzidenz und Progression der Retinopathie zeigt, somit nach Aktenlage als Risikofaktor bestätigt wird (Bundesärztekammer et al. 2015b). Jedoch konnte in der Metaanalyse der vorhandenen Interventionsstudien von Das et al. (2015) kein allgemeiner Vorteil für eine medikamentöse Therapie gezeigt werden. Die Studie stellt den methodisch höherwertigen Evidenznachweis dar, sodass auf eine Erwähnung der Dyslipidämie als Risikofaktor im Leitlinientext verzichtet wurde (Das et al. 2015).

Obwohl neuere Daten aus ACCORD-Eye- und FIELD-Studie darauf hindeuteten, dass zumindest einzelne Subgruppen von einer Therapie mit Fibraten profitieren könnten, wurde daraus keine allgemeine Empfehlung abgeleitet. Da Fenofibrat in Deutschland für die Therapie der Retinopathie nicht zugelassen ist, müsste die Substanz bei normalen Triglyzeriden „off label“ verordnet werden.

Hierfür wurde die Evidenzlage als nicht ausreichend überzeugend beurteilt.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Obwohl insgesamt aus den vorhandenen Beobachtungs- und Interventionsstudien nicht eindeutig hervorgeht, ob die Dyslipidämie überhaupt eine Rolle in der Pathogenese der diabetischen Retinopathie darstellt, konnte in zwei großen und einer kleineren Studie eine Verzögerung im Fortschreiten der Netzhautschäden durch Fibrat-Einnahme zumindest in der Subgruppe mit milder bis mäßiger DR gezeigt werden. Die Neuerkrankungsrate wurde nicht beeinflusst. Im Sinne einer Optimierung von Risikofaktoren könnte Fenofibrat dem Patienten, trotz eines fortgeschrittenen Retinopathiestadiums, dennoch empfohlen werden.

Fazit

Eine Therapie mit Fibraten scheint die Progression einer diabetischen Retinopathie zu verzögern und kann daher bei Patienten mit einer proliferativen diabetischen Retinopathie und einer Hypertriglyzeridämie eingesetzt werden.

Literatur

- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2014) Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Aufl. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. ► <https://doi.org/10.6101/azq/000213>
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2015a) Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes – Langfassung, 2. Aufl. Version 1. 2015. ► <https://doi.org/10.6101/azq/000244>
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2015b) Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes – Leitlinien-Report, 2. Aufl. Version 2. 2015. ► <https://doi.org/10.6101/azq/000263>

- Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C, Genuth S, Goff DC, Leiter LA, Ismail-Beigi F, Ambrosius WT, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye Study Research Group (2014) The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the ACCORD eye study. *Ophthalmology* 121(12):2443–51. ► <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.07.019>
- Das R, Kerr R, Chakravarthy U, Hogg RE (2015) Dyslipidemia and diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 122(9):1820–1827. ► <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.05.011>
- DOG – Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V., Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (2011) Leitlinie Nr. 20 Diabetische Retinopathie. ► <http://augeninfo.de/leit/leit20.pdf>
- Hammes HP, Lemmen KD, Bertram B (2016) Diabetische Retinopathie und Makulopathie. ► <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-11655.6>. *Diabetologie* 11(2):S99–S104
- Massin P, Peto T, Ansquer JC, Aubonnet P, MacuFEN Study Investigators FT (2014) Effects of fenofibric Acid on Diabetic Macular Edema: the MacuFen study. *Ophthalmic Epidemiol* 21(5):307–17. ► <https://doi.org/10.3109/09286586.2014.949783>
- Scott R, Best J, Forder P, Taskinen MR, Simes J, Barter P, Keech A, FIELD Study Investigators (2005) Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study: baseline characteristics and short-term effects of fenofibrate [ISRCTN64783481]. *CardiovascDiabetol* 22 4:13



Fall 22: Schwangerschaft – 30 Jahre, ♀, schwanger, DM Typ 1, Blutdruckspitzen

Aikaterini Valkanou

Eine 30-jährige schwangere Patientin mit Typ-1-Diabetes seit der Kindheit, einer Albuminurie, einem systolischen Blutdruck von 150 mm Hg vor Schwangerschaft, jetzt Spitzen bis zu 170 mm Hg und einem HbA_{1c} von 7,3 %.

? Welche Medikamente sind sinnvoll?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Insbesondere für Frauen mit Diabetes Typ 1 und Mikroalbuminurie während der Schwangerschaft basieren auch die Leitlinien auf der Kohortenstudie von Nielsen et al., die im Jahr (2006) publiziert wurde (Nielsen et al. 2006). In der älteren Kohorte (1995–1999) erhielten die Schwangeren mit Mikroalbuminurie eine antihypertensive Therapie mit Alpha-Methyldopa ab der 29. SSW und in der neuen Kohorte (2000–2003) bereits ab der 13. SSW mit einem Blutdruckzielwert $<140/90$ mm Hg. Ein Vergleich dieser zwei Kohorten (26 vs. 20 Frauen) nach Änderung der Behandlungsstrategie infolge einer hohen Frühgeburtenrate erbrachte eine absolute Risikoreduktion der Frühgeburten vor 34. SSW von 23 %, begleitet von einem relativen Risiko von 47 %, und eine absolute Risikoreduktion von 22 % der Präeklampsie rate. Darüber hinaus war die „number needed to treat“ (NNT) 5, um eine Präeklampsie zu verhindern.

Eine randomisierte kontrollierte prospektive Studie liegt zur Evaluation der Schwangerschaftsergebnisse bei Typ-1-Diabetikerinnen mit Normoalbuminurie, Mikroalbuminurie oder Makroalbuminurie nach Implementierung einer intensivierten antihypertensiven Therapie unter strikter metabolischer Kontrolle vor (Nielsen et al. 2009). Hier wurden Probandinnen vor der 17. SSW in Gruppen nach dem Grad der Albuminurie und der Blutdruckwerte rekrutiert. Eine antihypertensive Therapie wurde während der Schwangerschaft begonnen, wenn der Blutdruck $\geq 135/85$ mm Hg und/oder die 24-h-Albumin-Ausscheidung ≥ 300 mg/24 h betrug.

Alpha-Methyldopa war die Therapie der 1. Wahl in den meisten Fällen, Labetalol und/oder Nifedipin wurden zugegeben bei unzureichender Therapie. 43 % der Frauen mit Makroalbuminurie entwickelten eine Präeklampsie, aber keine Frauen mit Mikroalbuminurie. Die Häufigkeit der Frühgeburten vor der 37. SSW war gleich bei Frauen mit Normoalbuminurie und Mikroalbuminurie (20 %) im Gegensatz zu 71 % bei Frauen mit Makroalbuminurie, die signifikant höher war wie auch die Häufigkeit der Small-for-gestational-age-Säuglinge mit 29 % ($<10.$ Perzentile) in dieser Gruppe im Vergleich zu anderen Gruppen.

In der CHIPS-Studie wurden in einer sekundären, aber nicht randomisierten Analyse die Schwangerschaftsergebnisse unter Alpha-Methyldopa vs. Labetalol untersucht (Magee et al. 2015). Insbesondere Frauen mit vorbestehender Hypertonie, aber ohne Albuminurie oder Diabetes mellitus zeigten unter Therapie mit Methyldopa eine absolute Risikoreduktion von 9,7 % bezüglich der Rate von perinatalem Verlust oder hochgradiger neonataler Versorgung für >48 Stunden (RR 1,34 %). Das Auftreten von Präeklampsien zeigte unter Methyldopa eine absolute Risikoreduktion von 5,3 % im Vergleich zu der Gruppe unter Labetalol. Die NNT wäre dann 18, um eine Präeklampsie bei Schwangeren mit vorbestehender Hypertonie zu verhindern.

Im New England Journal of Medicine zeigt eine Beobachtungsstudie in 2006 von (Cooper et al. 2006) dass das relative Risiko einer angeborenen Missbildung von 209 Feten mit ACE-Hemmer-Exposition im 1. Trimenon 4-mal höher als das Risiko der 202 Feten mit der Exposition unter anderen Antihypertensiva war. Darüber hinaus war die absolute Risikoerhöhung 5,3 % und besonders für das Auftreten von kardiovaskulären Dysplasien 7 %.

Keine teratogenen Effekte sind bisher bezüglich der Anwendung von Kalziumantagonisten wie Nifedipin nachgewiesen, allerdings bestehen keine ausreichenden Langzeiterfahrungen,

insbesondere auf die weitere Entwicklung der Kinder. Neueste Studien zeigen eine unauffällige kindliche Entwicklung in einem Follow-up von 1,5–12 Jahren (Bortolus et al. 2000; Houtzager et al. 2006).

Für die Beantwortung der Frage, welche antihypertensive Therapie besser ist, zeigte eine Cochrane-Analyse von Abalos et al., die auf Observationsstudien beruhte, nicht genügend Beweise zur Beurteilung der Auswirkungen einer antihypertensiven Therapie bei schwangeren Frauen mit leichter bis mäßiger Hypertonie (von 140 bis zu 169 mm Hg systolisch und von 90 bis 109 mm Hg diastolisch). Betablocker scheinen bei Daten von 10 Studien mit insgesamt 539 Frauen besser als Alpha-Methyldopa zu sein, mit einer relativen Risikoreduktion von 25 % und NNT 12, um das Risiko einer schweren Hypertonie zu senken (Abalos et al. 2007). Es besteht aber kein eindeutiger Unterschied zwischen den alternativen Arzneimitteln hinsichtlich des Risikos der Entwicklung einer Proteinurie/Präeklampsie (Daten aus 22 Studien mit 2702 Frauen) mit einer relativen Risikoreduktion von 3 %. Andere Ergebnisse wurden nur von einem kleinen Teil der Studien berichtet, und es gab keine deutlichen Unterschiede.

Ein systematisches Review und eine Metaanalyse zeigte, dass die orale Einnahme von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure bei 229 Frauen bis spätestens 16. SSW eine relative Risikoreduktion von 52 % und eine absolute Risikoreduktion von 12 % der Präeklampsierate vor der 37. SSW im Vergleich zur Kontrolle-Placebo Gruppe bewirkt, sodass 8 Schwangere mit Acetylsalicylsäure behandelt werden müssten, um eine Präeklampsie zu verhindern (Bujold et al. 2010).

Es fand sich eine Korrelation zwischen glykämischer Kontrolle in der ersten Hälfte der Schwangerschaft und der Präeklampsierate. In der Studie von Hiilesmaa et al. (2000) mit 616 Schwangeren mit Diabetes mellitus Typ 1 und ohne diabetische Nephropathie wurden die Probandinnen in Subgruppen

bezüglich des HbA_{1c}-Wertes in der ersten Hälfte der Schwangerschaft verteilt (Hiilesmaa et al. 2000). Ein absoluter Risikoanstieg der Präeklampsierate von 6,5 % wurde bei der Subgruppe mit den Frauen mit HbA_{1c} zwischen 6,9 % und 8 % im Vergleich zur Subgruppe mit HbA_{1c} zwischen 5,6 % und 6,8 % dokumentiert. Dieser Risikoanstieg bei den Frauen mit HbA_{1c} ≥ 8,1 % lag bei 12,7 %.

■ Was sagen die Leitlinien?

Die Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft sowie die anderen Fachgesellschaften empfehlen bei fertilen Frauen mit Diabetes mellitus Typ 1 und Albuminurie mit Kinderwunsch insbesondere bereits präkonzeptionell, aber auch bei bestehender Schwangerschaft als Medikament der 1. Wahl Alpha-Methyldopa und als Mittel der 2. Wahl die Beta-Blocker (Metoprolol/Labetalol) (Rüster et al. 2016; Regitz-Zagrosek et al. 2011). Die Blutdruckzielwerte sind 140 mm Hg systolisch und 80 mm Hg diastolisch.

Diese Therapie mit Alpha-Methyldopa ist während der Schwangerschaft sicher, wie im Jahr 1993 in einer Beobachtungsstudie in *Obstetrics & Gynecology* publiziert wurde (Montan et al. 1993). Bei 20 Frauen mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie zeigte die Behandlung mit Alpha-Methyldopa 1 Woche vor der Gabe und danach dopplersonographisch keine Nebenwirkung auf die uteroplazentare und fetale Hämodynamik. Die ACE-Hemmer-Exposition im letzten Trimenon korreliert mit Oligohydramnion, intrauteriner Wachstumsretardierung, neonataler Niereninsuffizienz und fetalem Tod. Dadurch sind die ACE-Hemmer sowie AT II-Rezeptorantagonisten in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Kalziumkanalblocker, vor allem Nifedipin, sind grundsätzlich in der Schwangerschaft anwendbar. Bei potenzieller Beeinträchtigung der uteroplazentaren Perfusion durch zusätzliche Plasmavolumenreduktion sollen Diuretika in der Schwangerschaft nicht neu angesetzt

werden. Eine schon präkonzeptionell begonnene Diuretikatherapie kann fortgesetzt werden.

In Deutschland hat sich inzwischen eine Acetylsalicylsäure-Dosierung von 100 mg/etabliert, um die Rate der Präeklampsien und der intrauterinen Wachstumsbeschränkung zu reduzieren.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Schwangerschaft bei Frauen mit Diabetes mellitus Typ 1 ist mit einem 2- bis 4-fach erhöhten Risiko verbunden bezüglich Präeklampsie, Frühgeburt und perinataler Mortalität im Vergleich zu Frauen ohne Diabetes mellitus. Bis dato wird akzeptiert, dass jede Diabetikerin präkonzeptionell über die Wichtigkeit einer Blutdruck- und Blutzuckereinstellung informiert werden und dadurch vor und in der Frühschwangerschaft behandelt werden sollte.

Fazit

Die Blutdruckzielwerte sollten ≤ 140 mm Hg systolisch und 80–90 mm Hg diastolisch und der HbA_{1c}-Zielbereich 6 % bis 7 % vor allem in der ersten Hälfte der Schwangerschaft betragen. Ab einer Hypertonie von 150/100 mm Hg soll die Schwangere zunächst in der Klinik vorgestellt werden. Unter kontrollierten Bedingungen bzw. kardiotokographischer Kontrolle sollte eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden, weil ein ausgeprägter Blutdruckabfall mit einer akuten fetalen Gefährdung verbunden sein kann.

Bezüglich der Insulintherapie sollten die laut der physiologischen niedrigeren prä- (bis 90 mg/dl) und postprandialen Werte (1 h nach dem Essen 140 mg/dl und 2 h nach dem Essen 120 mg/dl) angepasst werden. Der HbA_{1c}-Wert sollte nach Diagnose der Schwangerschaft alle 4–6 Wochen bestimmt werden und im Referenzbereich für Gesunde liegen. Die Internationale Diabetes-Föderation empfiehlt ein HbA_{1c}-Ziel von $<7,0$ %.

Literatur

- Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ (2007) Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD002252
- Bortolus R, Ricci E, Chatenoud L, Parazzini F (2000) Nifedipine administered in pregnancy: effect on the development of children at 18 months. *BJOG* 107(6):792–794. ► <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2000.tb13342>
- Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguère Y (2010) Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 116(2 Pt 1):402–414. ► <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181e9322a>
- Cooper W, Hernandez-Diaz S, Arbogast P, Dudley J, Dyer S, Gideon P, Hall K, Ray W (2006) Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 354:2443–2451
- Hiilesmaa V, Suhonen L, Teramo K (2000) Glycaemic control is associated with pre-eclampsia but not with pregnancy-induced hypertension in women with type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 43(12):1534–1539. ► <https://doi.org/10.1007/s001250051565>
- Houtzager BA, Hogendoorn SM, Papatsonis DN, Samsom JF, van Geijn HP, Bleker OP, van Wassenar AG (2006) Long-term follow up of children exposed in utero to nifedipine or ritodrine for the management of preterm labour. *BJOG* 113(3):324–331
- Magee L, von Dadelzen P et al (2015) Do labetalol and methyl dopa have different effects on pregnancy outcome? Analysis of data from the Control of Hypertension In Pregnancy Study (CHIPS) trial. *N Engl J Med* 372:407–417. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404595>
- Montan S, Anandakumar C, Arulkumaran S et al (1993) Effects of methyl dopa on uteroplacental and fetal hemodynamics in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 168(1):152–156. ► [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(12\)90905-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(12)90905-9)
- Nielsen LR, Müller C, Damm P, Mathiesen ER (2006) Reduced prevalence of early preterm delivery in women with Type 1 diabetes and microalbuminuria – Possible effect of early antihypertensive treatment during pregnancy. *Diabet Med* 23(4):426–431
- Nielsen LR, Damm P, Mathiesen E (2009) Improved pregnancy outcome in type 1 diabetic women with microalbuminuria or diabetic nephropathy, effect of intensified antihypertensive

therapy? *Diabetes Care* 32(1):38–44. ► <https://doi.org/10.2337/dc08-1526>

Regitz-Zagrosek V, Gohlke-Bärwolf C, Haass M, Nie-naber C, RybakK Seeland U (2011) "ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy" European Society of

Cardiology. *Eur Heart J* 32:3147–3197. ► <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr218>

Rüster C, Hasslacher C, Wolf G (2016) Diabetische Nephropathie, Leitlinien Deutsch Diabetes Gesellschaft. *Diabetologie* 11(S02):S93–S98. ► <https://doi.org/10.1055/s-0042-113138>



Fall 23: Spätschäden – 53 Jahre, ♂, DM Typ 1, früher Nikotinabusus, periphere arterielle Verschlusskrankheit

Lars Kihm

Ein 53-jähriger Patient mit Typ-1-Diabetes seit dem 20. Lebensjahr, Zustand nach Nikotinkonsum bis vor 15 Jahren, Neuropathie, Retinopathie und jetzt bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit einer schmerzfreien Gehstrecke von 180 Metern.

? Was ist gesichert in der Therapie?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Zur Blutzuckerkontrolle bei Typ-1-Diabetikern liegt maßgeblich die DCCT-Studie vor (Diabetes et al. 1993). Wie bereits geschildert, fehlen sichere Hinweise auf eine relevante Verbesserung der Neuropathie, Retinopathie und der pAVK durch eine intensivierete Glukosekontrolle. In Analogie dazu konnten auch die großen Studien zur intensivierten Glukosekontrolle bei Typ-2-Diabetikern keinen relevanten Effekt, sondern in einigen Studien nur einen marginalen, wenn auch statistisch signifikanten Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse zeigen (ADVANCE Collaborative Group et al. 2008; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study et al. 2008).

Für den Einsatz von Statinen gibt es keine Interventionsstudie speziell bei Typ-1-Diabetikern. Insgesamt ist die Datenlage für Statine bei Diabetikern zumindest nicht einheitlich. Zwar scheint die Hinzunahme von Atorvastatin bei Typ-2-Diabetikern in der Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse von Nutzen zu sein (CARDS-Studie Atorvastatin 10 mg, NNT 32 über 4 Jahre, relative Risikoreduktion 35,5 %, absolute Risikoreduktion nur 3,2 %, für alle kardiovaskulären Ereignisse allerdings ohne Einfluss auf die Gesamtmortalität) (Colhoun et al. 2004).

Für die Sekundärprophylaxe gibt es allerdings auch für Typ-2-Diabetiker keine direkte Evidenz, weder aus der ASPEN-Studie noch aus Subgruppenanalysen anderer Statin-Studien (Knopp et al. 2006). Auch für den Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern gibt es für Typ-1-Diabetiker keine Interventionsstudie, die einen Nutzen belegen

würde. Für Typ-2-Diabetiker zeigen die vorhandenen Interventionsstudien für Aspirin weder einen Nutzen in der Primär- noch in der Sekundärprävention: Diabetiker mit asymptomatischer pAVK zeigten bei täglicher ASS-Gabe (100 mg) gegenüber Placebo weder reduzierte kardiovaskuläre Ereignisraten (tödlicher und nichttödlicher Herzinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskuläre Mortalität) noch eine Senkung der Rate an Majoramputationen (Soejima et al. 2010; Belch et al. 2008).

Zwar zeigt der multifaktorielle Ansatz in der Steno-2-Studie bei Typ-2-Diabetikern auch unter Einsatz von Statinen, Thrombozytenaggregationshemmern und Antihypertensiva eine signifikante Reduktion der Amputationsrate um 25 %, es bleibt aber unklar, welcher Maßnahme diese Reduktion zuzuschreiben ist und vielmehr, ob diese Daten auf Typ-1-Diabetiker überhaupt übertragbar sind (Gaede et al. 2003).

■ Was sagen die Leitlinien?

Die Leitlinien der Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin empfiehlt eine Blutzuckerkontrolle gemäß der Leitlinie DDG eine Therapie mit Statinen, Thrombozytenaggregationshemmern und Blutdruckeinstellung sowie einen Rauchverzicht.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Aufgrund der fehlenden Interventionsstudien bei Typ-1-Diabetes kann man dem Patienten unter Aufklärung der jeweiligen Risiken eine multifaktorielle Therapie analog zur Steno-2-Studie allenfalls nahelegen. Den Empfehlungen der Leitlinien fehlen leider die Interventionsstudien.

Fazit

Keine Interventionsstudie konnte bei Typ-1-Diabetes definitiv belegen, dass eine spezifische Maßnahme einen Effekt auf die Progression der pAVK oder anderer kardiovaskuläre Ereignisse hat.

Literatur

- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study G, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT (2008) Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 358(24):2545–2559. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>
- ADVANCE Collaborative Group, 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 (2008) Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358(24):2560–2572. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>
- Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, McKnight J, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S, MacWalter R, Prevention of Progression of Arterial Disease Study G, Diabetes Registry G, Royal College of Physicians E (2008) The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *Bmj* 337:a1840. ► <https://doi.org/10.1136/bmj.a1840>
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH, investigators C (2004) Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 364(9435):685–696. ► [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16895-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16895-5)
- Diabetes C, Complications Trial Research G, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C (1993) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 329 (14): 977–986. ► <https://doi.org/10.1056/nejm199309303291401>
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O (2003) Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med* 348(5):383–393. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021778>
- Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ (2006) Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes care* 29(7):1478–1485. ► <https://doi.org/10.2337/dc05-2415>
- Soejima H, Morimoto T, Saito Y, Ogawa H (2010) Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease or diabetes mellitus. Analyses from the JPAD, POPADAD and AAA trials. *Thromb haemost* 104(6):1085–1088. ► <https://doi.org/10.1160/TH10-05-0333>



Fall 24: Spätschäden – 34 Jahre, ♂, DM Typ 1, Wundheilungsstörung und Verlust der Empfindung an den Füßen

Birgit Wetekam

Ein 34-jähriger Patient mit Typ-1-Diabetes seit der Jugend, HbA_{1c} von 7,9 % und jetzt Verlust der Empfindung an den Füßen und einem Ulkus unter der Großzehe nach Urlaub am Strand, das seit 3 Monaten nicht heilt.

? Hilft nur Bettruhe?

24

■ Gibt es Interventionsstudien?

Zu dieser Frage gibt es keine spezifischen Interventionsstudien, da keine durchgeführte Studie Bettruhe als Behandlungsoption untersucht hat. Die vorhandenen Interventionsstudien ($n = 14$) haben nur Druckentlastung durch unterschiedliche Hilfsmittel untersucht. Die meisten Studien waren sehr klein mit im Schnitt 32–64 Probanden. Untersucht wurden dauerhafte Druckentlastung mit nicht abnehmbaren Schienen oder Gips (sog. Total-Contact-Cast) gegen abnehmbare Druckentlastung z. B. abnehmbare Air-Cast-Schienen, Entlastungsschuhe oder lokale Entlastung durch Polsterverbände direkt über den Wunden (Lewis und Lipp 2013).

In den einzelnen Studien zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen Druckentlastungen bezüglich Wundheilungsrate und Wundheilungszeit. In einer Metaanalyse von 5 Studien mit 230 Patienten, welche die Wundheilungsraten innerhalb von 12 Wochen untersucht haben, zeigte sich ein minimaler signifikanter Vorteil für die totale Druckentlastung durch nichtabnehmbare Total-Casts gegenüber abnehmbare Fußentlastungssystemen mit einer relativen Risk-Ratio von 1,17 %. In absoluten Zahlen bedeutet das, dass 87 Patienten mit totaler Druckentlastung eine komplette Wundheilung in 12 Wochen erreicht haben gegenüber 83 Patienten mit temporärer Entlastung. Das entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 6,9 % und einer „number needed to treat“ von 15. Allerdings gibt es keine Analysen zur Lebensqualität oder andere Komplikationen

bei einer dauerhaften Druckentlastung mittels Total-Contact-Casts (Lewis und Lipp 2013).

■ Was sagen die Leitlinien?

Die Leitlinien empfehlen in diesem Fall eine Druckentlastung mittels protektiven Schuhwerks (vorgefertigte Entlastungsschuhe oder orthopädisch angepasste Schuherentlastung) oder Total-Contact-Cast. Initial kann die Wundheilung unterstützt werden durch Gehstützen, Rollstuhlversorgung oder Bettruhe.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Diese genannten Studienergebnisse sollten mit dem Patienten besprochen werden, und der Patient entscheidet, ob er die abnehmbare oder nicht abnehmbare Schiene der Bettruhe vorzieht. Da die Studien keinen eindeutigen Beleg für die Überlegenheit einer Therapieform bieten, darf der Patient entscheiden, da seine Compliance das Wichtigste ist. Im Anschluss an die Wundheilung könnte dem Patienten auch die Teilnahme an dem strukturierten Schulungsprogramm „BARFUSS“ hilfreich sein, um nach Abheilung des Ulkus ein weiteres Rezidiv zu vermeiden.

Für dieses Schulungsprogramm liegt eine nicht kontrollierte, explorative Studie (Verlaufsbeobachtung) vor, in der objektive Veränderungen fußbezogener Variablen (Zustand der Füße, die praktizierte Fußpflege, das Wissen über die Füße, Belastung und Zufriedenheit mit den Füßen), sowie die Lebensqualität mit dem Diabetes vor und nach der Schulung erhoben wurden: Im Fußbefund (erhoben durch Fachpersonal) zeigten sich eine bessere Sensibilität, weniger Druckstellen, eine verbesserte Haut- und Nagelpflege, weniger Hyperkeratosen.

Fazit

Anhand der Ergebnisse der oben genannten 14 Interventionsstudien zeigte sich ein minimaler Vorteil durch Tragen des

nichtabnehmbaren Total-Casts gegenüber abnehmbarer Fußentlastung. Der Patient entscheidet, welche Form der Druckentlastung für ihn die Richtige ist, vorstellbar wäre auch Bettruhe zur Druckentlastung.

Literatur

Lewis J, Lipp A (2013) Pressure-relieving interventions for treating diabetic foot ulcers; Cochrane Database Syst Rev 1:CD002302. ► <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002302.pub2>



Fall 25: Zielwerte – 15 Jahre, ♂, DM Typ 1, niedrige HbA_{1c}-Werte

Markus Zorn

Ein 15-jähriger Jugendlicher aus Syrien mit seit 5 Jahren bekanntem Diabetes mellitus Typ 1 zeigt bei einer Kontrolluntersuchung niedrige HbA_{1c} -Werte um 4,2 % auf.

- ❓ Ist der gemessene HbA_{1c} -Wert hier valide als Langzeitkontrolle über den Blutzuckergehalt der letzten 6 Wochen?

25

■ Was sagen die Leitlinien?

Der HbA_{1c} -Wert ist zur Diabetesdiagnose nicht anwendbar, wenn mit einer Verfälschung des Wertes zu rechnen ist (Kerner und Brückel 2012).

Zustände, die zu einer Verfälschung des HbA_{1c} -Wertes führen:

- Hämoglobinvarianten (z. B. HbS bei Sichelzellenanämie). Die Beeinflussung des HbA_{1c} -Wertes hängt hier von der Messmethodik ab. Immunologische Messmethoden zeigen hier keinen Einfluss.
- Bei unserem Patienten zeigten sich in einer chromatographischen Auftrennung der Hb-Varianten keine Besonderheiten.
- Zustände mit erhöhter oder erniedrigter Lebensdauer der Erythrozyten (hämolytische Anämie, Eisenmangelanämie, Blutneubildung im Rahmen der Anämiebehandlung etc.).
- Unser Patient zeigte nur geringfügig erniedrigte Hämoglobinwerte: 10,5 g/dl bei einem Referenzbereich von 12–16 g/dl. Hämolysezeichen wie ein erhöhter Kaliumwert und/oder ein erhöhter LDH-Wert waren nicht ersichtlich. Der Haptoglobinwert war jedoch deutlich erniedrigt. Die Bestimmung der Pyruvatkinase im Erythrozyten ergab einen deutlich erniedrigten Wert von unter 20 % des Normalwertes.
- Dieser Befund erklärt den niedrigen HbA_{1c} -Wert. HbA_{1c} entsteht nach Diffusion von Glukose in die Erythrozyten (ohne Insulineinfluss) und anschließender Binding an eine aminoterminaler Gruppe

der Beta-Untereinheit des Hämoglobins. Mit einer durchschnittlichen Lebensdauer der Erythrozyten von 90–120 Tagen lässt sich mit dem HbA_{1c} die durchschnittliche Blutglukosekonzentration der letzten 6 Wochen aufzeigen. Bei einer hämolytischen Anämie – wie bei diesem Patienten – ist die Lebensdauer der Erythrozyten verkürzt, die Neubildungsrate ist verstärkt. Somit sind mehr junge Erythrozyten im Blut, in denen die Glykierungsrate noch nicht so hoch ist.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Eine Langzeitblutzuckerkontrolle mit HbA_{1c} ist bei einer hämolytischen Anämie mit verstärkter Erythrozytenneubildung nicht sinnvoll. Fructosamin (glykiertes Albumin) ist von der Erythrozytenneubildungsrate unabhängig und gibt Aufschluss über den Blutzuckergehalt der letzten 1–4 Wochen. Wichtig ist zur Blutzuckerkontrolle eine gute Dokumentation der täglich gemessenen Blutzuckerwerte.

■ Gibt es Interventionsstudien?

Fructosamin ist ein Ketoamin, das durch die Glykosylierung von Serumproteinen, hauptsächlich Albumin, entsteht. Dies ist unabhängig von der Konzentration von Insulin. Die im Vergleich zu den Erythrozyten kürzere Halbwertszeit des Albumins bewirkt, dass das Fructosamin Aufschluss über die Blutzuckerkonzentration der letzten 1–4 Wochen gibt.

Da die Fructosaminbestimmung nicht standardisiert ist, sind die Werte unterschiedlicher Labore schlecht vergleichbar. Die Fructosaminkonzentration kann bei hohem Album-Turnover (nephrotisches Syndrom oder Lebererkrankung) falsch-niedrig sein.

Es gibt keine Interventionsstudien, die aufzeigen, dass durch einen erhöhten Fructosamin-Spiegel Diabetes oder Spätschäden früher erkannt werden. Die Studienlage über Fructosamin ist gering und zum Teil widersprüchlich. Einige Studien zeigen, dass der Fructosamin-Spiegel mit Hyperglykämie

und dem HbA_{1c}-Spiegel korreliert (Dorcely et al. 2017). Andere Studien sagen aus, dass die Fructosamin-Spiegel nicht geeignet sind für ein Screening des Prädiabetes.

Fazit

Die HbA_{1c}-Bestimmung ist in diesem Fall nicht sinnvoll. Eine Alternative wäre die Bestimmung des Fructosamins (glykiertes Albumin).

Literatur

- Kerner W, Brückel J (2012) Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes Mellitus. Diabetologie 7:S84–S87
- Dorcely B, Katz K, Jagannathan R, Chiang S, Oluwadare B, Goldberg I, Bergman M (2017) Novel biomarkers for prediabetes, diabetes and associated complications. Diab Metab Syndr Obes Targets Ther 10:345–361



Fall 26: Spätschäden – 23 Jahre, ♂, DM Typ 1, Glukosespitzen

Lars Kihm

26.1 Introduction

Ein 23-jähriger Patient mit Typ-1-Diabetes, der sich mit seiner Mutter vorstellt, die ihm mehrfach täglich den Blutzucker noch misst, weil er immer wieder Glukosespitzen bis 250 mg/dl hat, einem Body-Mass-Index von 21 und Sorge der Mutter vor Spätschäden.

❓ Wie therapiert man was?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Basierend auf der DCCT-Studie kann man im Grunde ausschließen, dass einzelne Glukosespitzen bis 250 mg/dl eine maßgebliche Prädisposition für das Auftreten diabetischer Spätschäden bedeuten (Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1993).

Die Sorge der Mutter kann als eine Angststörung interpretiert werden. Hier gibt es bei Typ-1-Diabetikern Hinweise, dass Angststörungen bei ca. 20% aller Patienten auftreten (Martyn-Nemeth et al. 2016). Auch Überprotektion, psychische Erkrankungen und Angststörungen bei Eltern von Kindern mit Typ-1-Diabetes sind gehäuft anzutreffen (Martyn-Nemeth et al. 2016; Hullmann et al. 2010).

Generell ist die Datenlage zur Behandlung von Angststörungen bei Diabetikern uneinheitlich. So gibt es keine sicheren Belege für die Wirkung einer Psychotherapie bei der Angst vor Diabetesprogression (Zettler et al. 1995). Insbesondere zur Angst vor Hypoglykämien gibt es nur wenige kleine Studien, die eine psychotherapeutische Intervention, ebenso wie Web-basierte Maßnahmen, als hilfreich für die Patienten erscheinen lassen (Schachinger et al. 2005). Auch die Anwendung einer kontinuierlichen Glukosemessung scheint sich zumindest auf die Lebensqualität und auch auf die Angst vor Hypoglykämien günstig auszuwirken (Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study et al. 2010). Ob das so auch für

die Angst vor einer Progression und insbesondere für die Eltern und Angehörigen gilt, ist nicht hinreichend untersucht. Spezifische Studien zur Behandlung der Eltern gibt es ohnehin bisher nicht.

■ Was sagen die Leitlinien?

Die Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft gehen auch in den jährlich erscheinenden Praxisempfehlungen „Psycho-soziales und Diabetes“ nicht gesondert auf die Angststörung von Angehörigen ein.

Die Therapieempfehlungen der Angststörungen bei Diabetikern gliedern sich in ein 4-Stufen-Modell und beinhalten eine Psychotherapie, die nach Möglichkeit von Therapeuten mit psychodiabetologischen Kenntnissen durchgeführt werden soll.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Die Datenlage zur Angststörung bei Diabetikern und Angehörigen ist bisher wenig substanziell. Da eine Angststörung der Mutter vorliegt, brauchen sowohl der Patient als auch seine Mutter ganz unabhängig von Diabetes einen Psychiater und eine Psychotherapie. Möglicherweise wäre eine kontinuierliche Glukosemessung hilfreich, um beiden mehr Sicherheit zu suggerieren. Es fehlen zwar Interventionsstudien, aber dem Patienten würde man raten, sich selbstständiger zu machen und den Mut zu üben, selber Coach seiner Erkrankung zu werden.

Fazit

Angststörungen bei Typ-1-Diabetikern und deren Angehörigen sind häufig. Spezifische Interventionsstudien zur Behandlung einer Angststörung von Angehörigen von Typ-1-Diabetikern liegen nicht vor. Das Problem der „overprotective mother“ ist jedoch keinesfalls selten und sollte schon vom Pädater, vor der Transition in die Erwachsenenprechstunde, rechtzeitig erkannt und behandelt werden.

Literatur

- Diabetes C, Complications Trial Research G, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C (1993) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 329(14):977–986. ► <https://doi.org/10.1056/nejm199309303291401>
- Hullmann SE, Wolfe-Christensen C, Ryan JL, Fedele DA, Rambo PL, Chaney JM, Mullins LL (2010) Parental overprotection, perceived child vulnerability, and parenting stress: a cross-illness comparison. *J Clin Psychol Med Settings* 17(4):357–365. ► <https://doi.org/10.1007/s10880-010-9213-4>
- Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study G, Beck RW, Lawrence JM, Laffel L, Wysocki T, Xing D, Huang ES, Ives B, Kollman C, Lee J, Ruedy KJ, Tamborlane WV (2010) Quality-of-life measures in children and adults with type 1 diabetes: Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring randomized trial. *Diab Care* 33(10):2175–2177. ► <https://doi.org/10.2337/dc10-0331>
- Martyn-Nemeth P, Schwarz Farabi S, Mihailescu D, Nemeth J, Quinn L (2016) Fear of hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: impact of therapeutic advances and strategies for prevention – a review. *J Diab Complications* 30(1):167–177. ► <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.09.003>
- Schachinger H, Hegar K, Hermanns N, Straumann M, Keller U, Fehm-Wolfsdorf G, Berger W, Cox D (2005) Randomized controlled clinical trial of Blood Glucose Awareness Training (BGAT III) in Switzerland and Germany. *J Behav Med* 28(6):587–594. ► <https://doi.org/10.1007/s10865-005-9026-3>
- Zettler A, Duran G, Waadt S, Herschbach P, Strian F (1995) Coping with fear of long-term complications in diabetes mellitus: a model clinical program. *Psychother Psychosom* 64(3–4):178–184



Fall 27: Spätschäden – 31 Jahre, ♀, DM Typ 1, Depression

Lars Kihm

Eine 31-jährige Patientin mit Typ-1-Diabetes seit der Kindheit wird wegen Suizidversuch nach Verlust der Arbeitsstelle aufgenommen.

? Gibt es spezifische Ansätze zur Therapie der Depression bei Typ-1-Diabetikern?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Epidemiologische Studien zeigen eine erhöhte Rate von Depressionen bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern (Anderson et al. 2001). Depression bei Diabetikern ist mit dem Auftreten von Spätkomplikationen und einer erhöhten Mortalität assoziiert (Anderson et al. 2001). Typ-1-Diabetiker weisen eine etwa verdoppelte Suizidrate im Vergleich zu Nicht-Diabetikern auf (Cooper et al. 2014).

Es liegen mehrere jeweils kleine Interventionsstudien vor, die eine psychologische Intervention mit einer Standardtherapie bei leichter Depression bei Typ-2-Diabetes vergleichen und einen positiven Einfluss auf verschiedene Scores zeigen (Petrak et al. 2015a). Insbesondere die DIAMOS-Studie zeigt, dass bereits bei subklinischer Depression eine diabetesspezifische Verhaltenstherapie eine deutliche Verbesserung der subjektiven Situation bewirkt (Hermanns et al. 2015). Für Typ-1-Diabetiker gibt es hierzu keine spezifische Studie. Auch Web-basierte Interventionen scheinen bei milder Depression eine signifikante Verbesserung klinischer Scores sowohl bei Typ-1- wie auch bei Typ-2-Diabetikern zu erreichen (van Bastelaar et al. 2011).

Bei Diabetikern mit Depression scheinen auch Antidepressiva wirksam zu sein. Spezifisch untersucht ist der SSRI Sertralin im Vergleich zu einer diabetesspezifischen Gruppen-Verhaltenstherapie in einem Kollektiv von 251 Typ-1- und Typ-2-Diabetikern. Nach 12 Wochen zeigten sich bei 49,6% in der Sertralin-Gruppe und bei 42,1% in der Gruppentherapie-Gruppe eine Besserung der Depression (Petrak et al. 2015b). Einen Einfluss auf den HbA_{1c} hatten übrigens beide Interventionen nicht. Eine spezifische Interventionsstudie zu Antidepressiva bei

Typ-1-Diabetikern fehlt ebenso wie spezifische Interventionsstudien zu Verhaltenstherapien.

■ Was sagen die Leitlinien?

Die Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft subsummieren ihre Empfehlungen zu dieser Fragestellung in den jährlich erscheinenden Praxisempfehlungen „Psychosoziales und Diabetes“. Die Therapieempfehlungen sind insgesamt relativ vage und beinhalten eine Psychotherapie, die nach Möglichkeit von Therapeuten mit psychodiabetologischen Kenntnissen durchgeführt werden soll. Bei mittelschwerer und schwerer Depression soll die Kombination einer Pharmakotherapie mit einer Psychotherapie geprüft werden.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Da eine schwere Depression vorliegt, braucht die Patientin ganz unabhängig von ihrem Diabetes einen Psychiater und eine Kombinationstherapie aus einem Antidepressivum sowie einer Psychotherapie.

Fazit

Spezifische Interventionsstudien zur Behandlung einer schweren Depression bei Typ-1-Diabetikern liegen nicht vor.

Literatur

- Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ (2001) The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 24(6):1069–1078
- Cooper MN, de Klerk NH, Jones TW, Davis EA (2014) Clinical and demographic risk factors associated with mortality during early adulthood in a population-based cohort of childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association* 31(12):1550–1558. ► <https://doi.org/10.1111/dme.12522>
- Hermanns N, Schmitt A, Gahr A, Herder C, Nowotny B, Roden M, Ohmann C, Kruse J, Haak T, Kulzer B (2015) The effect of a DIABETES-Specific Cognitive Behavioral treatment program (DIAMOS) for patients with diabetes and subclinical depression: results

- of a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 38(4):551–560. ► <https://doi.org/10.2337/dc14-1416>
- Petrak F, Baumeister H, Skinner TC, Brown A, Holt RIG (2015a) Depression and diabetes: treatment and health-care delivery. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3(6):472–485. ► [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00045-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00045-5)
- Petrak F, Herpertz S, Albus C, Hermanns N, Hiemke C, Hiller W, Kronfeld K, Kruse J, Kulzer B, Ruckes C, Zahn D, Muller MJ (2015b) Cognitive behavioral therapy versus sertraline in Patients with depression and poorly controlled diabetes: the Diabetes and Depression (DAD) study: a randomized controlled multicenter trial. *Diabetes Care* 38(5):767–775. ► <https://doi.org/10.2337/dc14-1599>
- van Bastelaar KM, Pouwer F, Cuijpers P, Riper H, Snoek FJ (2011) Web-based depression treatment for type 1 and type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial. *Diabetes care* 34(2):320–325. ► <https://doi.org/10.2337/dc10-1248>



Fall 28: Spätschäden – 31 Jahre, ♀ und ♂ (Zwillinge), DM Typ 1, Unterzuckerung, Nierenschädigung

Stefan Kopf

Schwester und Bruder, zweieiige Zwillinge, beide Typ-1-Diabetes seit Jugend, stellen sich im 31. Lebensjahr vor, da beide einen HbA_{1c} von 7,8 % haben, beim Versuch ihn besser einzustellen immer wieder Unterzuckerungen auftreten und bei beiden, trotz normaler Blutdruckwerte, eine Albuminurie aufgetreten ist. Nun wollen sie aufgeklärt werden, ob sie das Risiko der niedrigeren HbA_{1c} -Einstellung auf sich nehmen sollten, eventuell eine Pumpentherapie versuchen sollen und ob mit Sicherheit die Senkung des HbA_{1c} in den Normbereich die Nierenschädigung reversibel macht oder zumindest aufhält.

? Was lohnt sich für wen?

28

■ Gibt es Interventionsstudien?

Es gibt keine expliziten Interventionsstudien für zweieiige Zwillingpatienten mit Diabetes mellitus Typ 1. Es gibt 12 Interventionsstudien, mit insgesamt 2230 eingeschlossenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, welche eine intensivierte Blutzuckerkontrolle (ICT) gegen eine konventionelle Blutzuckerkontrolle vergleichen (CT). Die DCCT-Studie war die größte Studie mit insgesamt 1441 Patienten (Fullerton et al. 2014).

Leider gibt es keine spezifische Analyse, welche untersucht hat, ob eine intensivierte Blutzuckertherapie die Progression einer bestehenden Mikroalbuminurie zur Makroalbuminurie reduziert. Nach 9,5 Jahren der Betrachtung der Patienten, bei welchen eine Makroalbuminurie aufgetreten ist, zeigte sich in der intensivierten Gruppe dies in 18 Fällen, in der konventionellen Gruppe in 37 Fällen (The Diabetes Control and Complications [DCCT] Research Group (1995); Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial) Daraus ergibt sich eine absolute Risikoreduktion von 2,6 %, mit einer NNT von 38. Allerdings zeigte sich nach über 25 Jahren, dass 8 Patienten mit ICT eine terminale Niereninsuffizienz im Vergleich zu 16 Patienten

mit CT hatten (absolutes Risiko: 1,35 %; „number needed to treat“ 78) (The DCCT/EDIC Research Group 2011).

Bezüglich der Frage nach einer Insulinpumpentherapie gibt es keine Interventionsstudie, welche Langzeitbeobachtungen bezüglich der Albuminurie untersucht hat.

Bezüglich Albuminurie und Verschlechterung der Nierenfunktion zeigten die Subgruppenanalysen der DCCT-Studie, dass Patienten mit einem Blutdruck $<140/90$ mm Hg signifikant profitierten, unabhängig von der Blutdruckmedikation (Ku et al. 2016). Allerdings zeigten die Daten auch, dass Patienten mit Blutdruckmedikation ein erhöhtes Risiko für eine rechnerisch chronische Niereninsuffizienz mit einer $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ hatten. Zusätzlich zeigte eine placebokontrollierte Interventionsstudie von 1995 mit Captopril bei insulinpflichtigen Patienten mit Diabetes mellitus, dass durch die Gabe von ACE-Hemmern das Auftreten von Tod, Dialysepflichtigkeit und Nierentransplantation signifikant reduziert werden konnte mit einer absoluten Risikoreduktion von 9,7 % und einer NNT von 10 (Lewis et al. 1993).

■ Was sagen die Leitlinien?

Die Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft empfehlen ein HbA_{1c} -Ziel $<7,0$ % zur Verhinderung der Progression der Nephropathie, sofern eine klinisch relevante Makroangiopathie und eine Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung ausgeschlossen sind.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Aufgrund des Hypoglykämierisikos bei einer normnahen Blutzuckereinstellung sollte das HbA_{1c} -Ziel individuell gewählt werden, um Hypoglykämien, aber auch das Risiko einer Ketoazidose zu vermeiden. Einen Vorteil durch eine Insulinpumpentherapie ist nicht konkret untersucht. Den Patienten würde gesagt, dass die Leitlinien eine Empfehlung aussprechen, die nicht auf den erzielten Daten aus Interventionsstudien beruht, denn ein so niedriger HbA_{1c} -Wert unter 7,0 % wurde noch nicht in

einer Interventionsstudie erreicht. Außerdem kann man die Patienten beruhigen, denn die absolute Risikoreduktion des Auftretens der Albuminurie durch Senkung des HbA_{1c}-Wertes lag in der DCCT-Studie nur bei 2,6 %. Hingegen gibt es Daten zur Bedeutung einer Blutdruckeinstellung unter 140/90 mm Hg und die Gabe eines ACE-Hemmers zur Verhinderung einer terminalen Niereninsuffizienz. Deswegen würde man zur regelmäßigen Blutdruckkontrolle raten und, falls indiziert, den Blutdruck einstellen. Eine prophylaktische Statingabe ist basierend auf der Metaanalyse von Ray et al. (2010) nicht indiziert.

Fazit

Aufgrund der schwachen Datenlage bezüglich der Verhinderung der dialysepflichtigen Nierenversagen und der Hypoglykämieeigung sollte sich die primäre Diabetestherapie danach richten, den HbA_{1c}-Zielwert so zu wählen, dass Hypoglykämien vermieden werden. Die Bedeutung des HbA_{1c} ist relativ gering, sodass selbst in der DCCT-Studie nur eine absolute Risikoreduktion für das Auftreten einer Makroalbuminurie von 2,6 % beobachtet wurde. Eine prophylaktische Statintherapie ist nicht indiziert, hingegen, falls ein erhöhter Blutdruck auftritt, eine gute Blutdruckkontrolle, zurzeit mit Werten unter 140/90 mm Hg.

Literatur

- Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A (2014) Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD009122. ► <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009122.pub2>
- Ku E, McCulloch CE, Mauer M, Gitelman SE, Grimes BA, Hsu CY (2016) Association between blood pressure and adverse renal events in type 1 diabetes. *Diabetes care* 39(12):2218–2224. ► <https://doi.org/10.2337/dc16-0857>
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD (1993) The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. the Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 329(20):1456–1462. ► <https://doi.org/10.1056/NEJM199311113292004>
- Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, Sattar N (2010) Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 170(12):1024–1031. ► <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.182>
- The DCCT/EDIC Research Group, de Boer IH, Sun W, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, Zinman B (2011) Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 365(25):2366–2376. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1111732>
- The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group (1995) Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 47(6):1703–1720



Fall 29: Schwangerschaft – 26 Jahre, ♀, schwanger, DM Typ 1

Birgit Wetekam

Eine 26-jährige Patientin mit einem Typ-1-Diabetes, einem HbA_{1c} von 8,6 und einer unerwartet eingetretenen Schwangerschaft, jetzt im 2. Monat.

? Wie einstellen?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Auch für diese Frage liegen keine Interventionsstudien vor.

In einer dänischen Kohortenstudie (Jensen 1996) mit einem Kollektiv von 1000 schwangeren Typ-1-Diabetikerinnen zeigte sich eine erhöhte Fehlbildungsrate ab einem HbA_{1c} -Wert von 10,4 %.

In einer Kohortenstudie aus dem Jahr 1995 mit einem Kollektiv von 51 schwangeren Typ 1-Diabetes-Patientinnen zeigte sich, dass trotz normnaher Blutzuckereinstellung während der Schwangerschaft mit Zielwerten präprandial <80 mg/dl und postprandial <100 mg/dl sich ab der 20. Schwangerschaftswoche bei 41 % eine Makrosomie entwickelte (Page et al. 1996).

In Ermangelung einer Interventionsstudie, die bei Typ-1-Diabetikerinnen den optimalen HbA_{1c} -Wert vor und während der Schwangerschaft untersucht, wird die HAPO-Studie genutzt, um Zielwerte für schwangere Diabetespatientinnen zu etablieren. Die HAPO-Studie ist für Typ-1-Diabetes-Patienten nicht repräsentativ, da die 23.316 Teilnehmerinnen in der Mehrzahl einen Gestationsdiabetes und einen Typ-2-Diabetes aufwiesen, die wenigsten einen Typ-1-Diabetes. Für die Entwicklung eines Geburtsgewichts oberhalb der 90. Perzentile wurde eine Odds-Ratio von 1,30–1,46 berechnet, und zwar für eine Erhöhung des Nüchternglukosewertes um eine Standardabweichung (entspricht 6,9 mg/dl), ebenso wie für eine Erhöhung des 1-h-Glukosewertes um eine Standardabweichung (entspricht 30,9 mg/dl), oder eine Erhöhung des 2-h-Glukosewertes um eine Standardabweichung (entspricht 23,5 mg/dl von 1,30–1,46). Daraus wurde geschlossen,

dass es eine kontinuierliche Assoziation des mütterlichen Glukosespiegels zum erhöhten Geburtsgewicht gibt, die schon unterhalb der Werte beginnt, die man für die Diabetesdiagnose benutzt. Deswegen wurden für die Einstellung der schwangeren Diabetespatienten in den Leitlinien die folgenden Werte eingeführt.

■ Was sagen die Leitlinien?

Die Leitlinien empfehlen

- präprandial einen Blutzuckerzielwert zwischen 65–95 mg/dl,
- 1 Stunde postprandial <140 mg/dl,
- 2 Stunden postprandial <120 mg/dl,
- vor dem Schlafengehen sollte der Blutzucker zwischen 90–120 mg/dl (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2014) liegen.

Zusätzlich zu den Ultraschalluntersuchungen nach den Mutterschaftsrichtlinien werden aufgrund des erhöhten Risikos von fetalen Komplikationen weitere Ultraschalluntersuchungen empfohlen.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Man muss zunächst die Wissenslücke der fehlenden Interventionsstudie offen erklären, dann mittels der HAPO-Studie begründen, dass man strengere BZ-Werte vorschlägt, die nicht nur helfen sollen, Missbildungen zu verhindern (siehe dänische Studie), sondern auch ein erhöhtes Geburtsgewicht (und spekulativ auch epigenetische Schäden) zu verhindern.

Da Schwangere sehr motiviert sind, kann man den Zielwert gut erreichen, ohne Hypoglykämien zu induzieren.

Bei hohen präprandialen Blutzuckerwerten ist ein verlängerter Spritz-Ess-Abstand hilfreich, auch das Splitten des Frühstücks kann für die Patientin ab dem 2. Trimenon zielführend sein, wenn die natürliche Insulinresistenz zunimmt, bedingt durch den Anstieg des Schwangerschaftshormons, des körpereigenen Cortisols und der Wachstumshormone.

In der Beratung wird auch das Korrekturschema für zu hohe postprandiale Werte besprochen.

Fazit

Obwohl Schwangerschaft so wichtig ist, gibt es keine größere verlässliche Interventionsstudie, weder für Typ-1- noch für Typ-2-Diabetes-Patientinnen in der Schwangerschaft, sodass man auf die Ergebnisse von HAPO-Studie aufbauend, ohne Hypoglykämien, Blutzuckerzielwerte präprandial von 65–95 mg/dl empfiehlt, 1 Stunde postprandial <140 mg/dl.

Im Vordergrund steht die Gesundheit des Kindes und der Mutter. Auch wenn Interventionsstudien für Frauen mit Typ-1-Diabetes und Schwangerschaft fehlen, haben sich die oben genannten Zielwerte im Hinblick auf Fehlbildungen und Makrosomie bewährt.

Anhand der Ernährungsanamnese und der Analyse der Blutzuckertagesprofile erstellt man gemeinsam mit der Patientin einen Therapieplan, der engmaschig an die

hormonelle Situation der Schwangerschaft angepasst wird. Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes kann dies nur mit Insulin erreicht werden, für alle auf dem Markt befindlichen Insuline liegen Sicherheitshinweise vor, man darf sie also einsetzen. Von Zusatzgaben wie Metformin und Empagliflozin oder GLP-1, nur zur Verbesserung der Glukosekontrolle, ist mangels größerer Interventionsstudien abzuraten.

Literatur

- Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) (2014) S3-Leitlinie: Diabetes und Schwangerschaft. Registernummer 057–023. ► <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/057-023.html>
- Jensen DM (1996) Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study. *Diabetes Care* 27(12):2819–2823
- Page RCL, Kirk BA, Fay T, Wilcox M, Hosking DJ, Jeffcoate WJ (1996) Is macrosomia associated with poor glycemic control in diabetic pregnancy? *Diabet Med* 13:170–174



Fall 30: Schwangerschaft – 32 Jahre, ♀, schwanger, DM Typ 1, Ernährungs- optimierung

Ulrike Zech

Eine 32-jährige Typ-1-Diabetikerin, schwanger im 3. Monat, einem HbA_{1c} von 6,5 %, möchte durch bessere Glukosekontrolle und Ernährung ihren Schwangerschaftsverlauf optimieren.

? Was empfehlen Diabetesberater, Ernährungsberater und Diabetologe?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Interventionsstudien zur Überprüfung der Frage, welches der optimale HbA_{1c} -Zielwert für schwangere Typ-1-Diabetikerinnen ist, liegen nicht vor. Ursache hierfür dürfte die Tatsache sein, dass solche Studien schwer umzusetzen sind und schnell an ethische Grenzen stoßen.

Mehrere Beobachtungsstudien bzw. Reviews und Metaanalysen von Beobachtungsstudien konnten eine Korrelation von HbA_{1c} -Wert und mütterlichem bzw. kindlichem Outcome in der Schwangerschaft feststellen:

In einer Studie, die Schwangerschaftsverläufe von Frauen mit Typ-1-Diabetes mit der Normalbevölkerung vergleicht (Collstrup et al. 2013), wurden deutlich erhöhte Risiken bezüglich angeborenen Missbildungen (relatives Risiko: 2,4), perinatale Mortalität (RR 3,7), Frühgeburtlichkeit (RR 4,2) und Makrosomie (RR 45), gezeigt.

Eine Studie in Großbritannien (Bell et al. 2012) konnte zeigen, dass die Häufigkeit von Missbildungen mit dem HbA_{1c} -Wert zum Zeitpunkt der Konzeption korreliert. Dieser perikonzeptionelle HbA_{1c} -Wert war der wichtigste Prädiktor für das Auftreten von Missbildungen mit einem linearen Risikoanstieg bei HbA_{1c} -Werten zwischen 6,3 % und 11 %.

Eine Metaanalyse von 14 Beobachtungsstudien konnte zeigen, dass durch Senkung des HbA_{1c} -Wertes zum Zeitpunkt der Konzeption das Risiko für Missbildungen gedrittelt werden konnte (Ray et al. 2001). Weiterhin zeigt die Studie von Inkster et al. (systemisches Review von Beobachtungsstudien), dass jede Verbesserung des HbA_{1c} -Wertes mit einer Risikoreduktion einhergeht (Inkster et al. 2006)

Maresh et al. (2015) untersuchten den Zusammenhang zwischen HbA_{1c} und Komplikationen im 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft und konnten auch hier eine lineare Korrelation zwischen HbA_{1c} -Wert und mütterlichem bzw. kindlichem Outcome sehen. Erfasst wurde die Häufigkeit für das Auftreten von Präeklampsie, Makrosomie, Kaiserschnitt, neonataler Hypoglykämie, kindlicher Hyperbilirubinämie und Frühgeburtlichkeit. Die Risiken zwischen Gruppe 1 ($\text{HbA}_{1c} < 6$ %) und Gruppe 2 (HbA_{1c} 6,0–6,4 %) lagen zwischen 1,1 (Hyperbilirubinämie) und 1,8 (Makrosomie).

Holmes et al. (2011) untersuchten die Häufigkeit von Präeklampsie und Bluthochdruck in der Schwangerschaft in Abhängigkeit vom HbA_{1c} -Wert und konnten zeigen, dass ein HbA_{1c} -Wert von > 8 % in der Frühschwangerschaft bzw. $> 6,1$ % in der 26. Schwangerschaftswoche und > 7 % in der 34. Woche mit einem signifikant erhöhten Risiko für Präeklampsie verbunden ist (Holmes et al. 2011).

Evers et al. (2002) konnten hingegen belegen, dass auch bei sehr guter glykämischer Kontrolle die Prävalenz der Makrosomie bei Kindern von Typ-1-Diabetikerinnen trotzdem noch bei 20–40 % liegt. Die Ursache hierfür ist unklar. Als mögliche Erklärung werden eine zu hohe Gewichtszunahme während der Schwangerschaft, kurze und daher unentdeckte Hyperglykämieepisoden oder auch reaktive Hyperglykämien nach Unterzuckerung diskutiert.

Das Augenmerk sollte jedoch nicht nur auf die Blutzuckerwerte gerichtet sein: Die HAPO-Studie (HAPO Study Cooperative Research Group 2010) konnte nachweisen, dass ein höherer mütterlicher BMI unabhängig von den Glukosewerten mit einer erhöhten Häufigkeit von Schwangerschaftskomplikationen, wie Makrosomie, und Präeklampsie korreliert. Dies belegt, dass die Glukosekontrolle wichtig, aber nicht allein entscheidend ist.

Generell besteht Konsens, dass Hypoglykämien während der Schwangerschaft auf jeden Fall vermieden werden sollten. Das

Risiko für das Auftreten solcher Hypoglykämien (BZ <70 mg/dl) steigt bei zu strenger Blutzuckereinstellung und liegt während der Schwangerschaft um bis zu 15-mal höher als bei nicht schwangeren Patientinnen unter intensiver Insulintherapie.

Welche Auswirkung Hypoglykämien auf den menschlichen Embryo während der Phase der Organogenese haben, ist nicht geklärt, tierexperimentelle Studien zeigen einen teratogenen Effekt.

■ Was sagen die Leitlinien?

Die Leitlinien „Diabetes und Schwangerschaft“ (Kleinwechter et al. 2014) beziehen sich nur auf Schwangerschaft bei präkonzeptionell bekanntem Typ-1- und Typ-2-Diabetes. Diese Schwangerschaften gelten per se als Hochrisikoschwangerschaften. Die Leitlinien empfehlen, dass diese Patientinnen durch spezialisierte Diabetologen, Gynäkologen und Neonatologen betreut werden sollen. Idealerweise sollte bereits bei Planung einer Schwangerschaft ein HbA_{1c} -Wert von maximal 0,5–1 % oberhalb des oberen Grenzwertes von 6,1 % angestrebt werden. Nach Feststellung der Schwangerschaft sollte der HbA_{1c} -Wert alle 4–6 Wochen bestimmt werden und unter 7 %, idealerweise <6,5 %, liegen (Kleinwechter et al. 2014).

Neben den niedrigeren Zielwerten für den HbA_{1c} -Wert gelten auch für die kapillären Blutzuckerzielwerte während der Schwangerschaft niedrigere Zielwerte. Die Blutglukosezielwerte (kapillär gemessen) sollten präprandial bei 60–90 mg/dl, bzw. <140 mg/dl 1 Stunde postprandial und <120 mg/dl 2 Stunden postprandial liegen. Vor dem Schlafen sollte der Blutzuckerwert zwischen 90 und 120 mg/dl liegen, nachts stets über 60 mg/dl. Bei Werten ab 200 mg/dl postprandial sollte eine sofortige Korrektur erfolgen; weiterhin sollte die Qualität der Blutglukoseselbstmessung durch gerätespezifische Kontrolllösungen oder Laborvergleichsmessungen regelmäßig überprüft werden.

■ Ernährungsempfehlung

Für Patienten mit Typ-1-Diabetes sind generell keine bestimmten Ernährungsformen oder Diäten, insbesondere keine speziellen Diabetikernahrungsmittel erforderlich, auch nicht in der Schwangerschaft (Böhm et al. 2011). Der Gesamtkalorienbedarf erhöht sich ab der zweiten Schwangerschaftshälfte etwa um 300 kcal/Tag, in der Stillzeit um etwa 650 kcal/Tag.

Generell sollte die Ernährung möglichst abwechslungsreich sein und schonend zubereitet werden. Die Nährstoffrelationen sollten bei etwa 20 % Eiweiß und jeweils etwa 40 % Fett und 40 % Kohlenhydrate liegen, wobei die Einnahme von Einfachzuckern unter 10 Energieprozent liegen sollte. Die Verwendung von Lebensmitteln mit niedrigem glykämischem Index können hilfreich sein, um postprandiale Hyperglykämien zu reduzieren (Louie et al. 2015), randomisierte Studien zu diesen Ernährungsempfehlungen liegen jedoch nicht vor.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Der bei der Patientin vorliegende HbA_{1c} -Wert von 6,5 % liegt an der oberen Grenze des in den Leitlinien empfohlenen Zielbereichs für schwangere Patientinnen mit Typ-1-Diabetes. Durch ein weiteres Absenken des HbA_{1c} -Wertes ist im Einzelfall im 1. und 3. Trimenon keine weitere Risikoreduktion zu erwarten. In einer Studie wurde ein erhöhtes Präeklampsierisiko bei HbA_{1c} -Werten >6,1 % im 2. Trimenon gesehen (Holmes et al. 2011).

Neben dem HbA_{1c} -Wert werden die 7–8 Punkte-Blutzuckermessungen als entscheidend angesehen. Auch diese Werte sollten im oben genannten Zielbereich liegen.

Bei dem bei der Patientin vorliegenden HbA_{1c} -Wert besteht keine unmittelbare Notwendigkeit, an der aktuellen Vorgehensweise Änderungen vorzunehmen, sofern auch die einzelnen Blutzuckermessungen im 7–8-Punkte-Tagesprofil im Zielbereich liegen. Die Patientin sollte bezüglich der Veränderungen des Zuckerstoffwechsels, auch bezüglich eines erhöhten Hypoglykämierisikos

in der Schwangerschaft aufgeklärt werden, da die hormonellen Veränderungen die Wirkung des Insulins beeinflussen und sich daher Änderungen in der gewohnten Vorgehensweise ergeben können.

Die Nahrungsaufnahme und das Aktivitätsniveau können sich in der Schwangerschaft verändern (beispielsweise durch morgendliche Übelkeit).

Das Hypoglykämierisiko kann ansteigen, insbesondere, wenn die Hypoglykämiewahrnehmung eingeschränkt ist. Der Insulinbedarf kann in der frühen Schwangerschaft vermindert sein und im weiteren Verlauf der Schwangerschaft ansteigen, daher ist eine engmaschige Anbindung an ein spezialisiertes Team (Diabetesberater, Diabetologe, Gynäkologe) sinnvoll und empfehlenswert.

Fazit

Diabetes in der Schwangerschaft stellt nach wie vor eine Risikosituation sowohl für die Mutter als auch für das Kind dar. Die vorliegenden Beobachtungsstudien lassen darauf schließen, dass dieses Risiko durch gutes Blutzuckermanagement verringert werden kann, es bleibt aber auch bei normwertnahen Blutzuckerwerten erhöht. In der klinischen Praxis kann für den Einzelfall kein idealer HbA_{1c}-Wert angegeben werden, weitere Faktoren, wie beispielsweise Gewichtsverlauf, und Blutdruckeinstellung dürften relevant sein.

In der Schwangerschaft kontraindizierte Medikamente (ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker, Statine und Fibrate) sollten bereits bei der Planung einer Schwangerschaft abgesetzt und Noxen wie Alkohol und Nikotin strikt gemieden werden.

Bei zu strenger Blutzuckereinstellung steigt bekanntermaßen die Gefahr von Unterzuckerungen, die in der Schwangerschaft auf jeden Fall minimiert werden muss.

Als Fazit bleibt festzuhalten, dass weder für die Blutzuckereinstellung noch für die Ernährung kontrollierte prospektive Interventionsstudien vorliegen.

Literatur

- Bell R et al (2012) Peri-conception hyperglycaemia and nephropathy are associated with risk of congenital anomaly in women with pre-existing diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia* 55:936–947
- Böhm BO, Dryer M, Fritsche et al (2011) S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes – Version 1.0 September 2011. Deutsche Diabetes Gesellschaft DDG, Matthaei S, Kellnerer (Hrsg). ► https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/AktualisierungTherapieTyp1Diabetes_1_20120319_TL.pdf
- Colstrup M et al (2013) Pregnancy in women with type 1 Diabetes: have the goals of St. Vincent declaration been met concerning fetal and neonatal complications? *J Maternal-Fetal Med* 26:1682–1686
- Evers IM, de Valk HW, Mol B et al (2002) Macrosomia despite good glycaemic control in type I diabetic pregnancy: results of a nationwide study in The Netherlands. *Diabetologia* 45:1484–1489
- HAPO Study Cooperative research Group (2010) Hyperglycaemia and adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: associations with maternal body mass index. *BJOG* 117(5):575–584. ► <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2009.02486.x>
- Holmes et al (2011) Optimal glycemic control, pre-eclampsia, and gestational hypertension in women with Type 1 diabetes in the diabetes and pre-eclampsia intervention trial. *Diabetes Care* 34:1683–1688
- Inkster ME et al (2006) Poor glycated haemoglobin control and adverse pregnancy outcome in type 1 and type 2 diabetes: systemic review of observational studies. *BMC Pregnancy and Childbirth* 6:30–35
- Kleinwechter H, Bühner C, Hunger-Batterfeld W et al (2014) Diabetes und Schwangerschaft. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, 12/2014
- Louie JC et al (2015) Glycemic index and pregnancy: a systematic literature review. *J. Nut Metab* 2010:282464
- Maresh MM, Holmes VA et al (2015) Glycaemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with diabetes. *Diabetes Care* 38:34–42
- Ray JG et al (2001) Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *QJM* 94:435–444



Fall 31: Spätschäden – 23 Jahre, ♂, DM Typ 1, beginnende diabetische Retinopathie

Andreas Fischer und Peter Nawroth

Ein 23-jähriger Patient mit Typ-1-Diabetes seit der Kindheit war während der Pubertät schlecht eingestellt, seit Abitur und Studium aber mit einem HbA_{1c} von 7 % stabil eingestellt und hat jetzt eine beginnende diabetische Retinopathie.

? Erklären die Diabetesdauer und der zeitweise schlecht eingestellte HbA_{1c} seine Erkrankung?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Die DCCT-Studie (Diabetes Control and Complications Trial) verglich die Entstehung vaskulärer Komplikationen bei Typ-1-Diabetikern, die entweder eine konventionelle oder eine intensivierte Blutzuckerkontrolle (mindestens 3 Injektionen pro Tag bzw. Insulinpumpe, zusätzlich Ernährungs- und Bewegungspläne und intensive Betreuung) über mehrere Jahre durchführten. Fast 1.400 Patienten beendeten diese Interventionsstudie und wurden anschließend in der EDIC-Studie (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) über 30 Jahre nachbeobachtet. Der HbA_{1c} lag bei den Patienten mit intensivierter Therapie im Mittel bei 7,2 % und bei den Patienten mit konventioneller Therapie bei 9,1 %. Das relative Risiko, eine kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln, wird durch die intensivierte Blutzuckerkontrolle um 30 % gesenkt (DCCT/EDIC Study Research Group 2016). Auch wurde das relative Risiko für die Entwicklung einer diabetischen Retinopathie um mehr als 50 % gesenkt (Aiello u. DCCT/EDIC Research Group 2014). Allerdings zeigt die DCCT-Studie eindrucksvoll, dass nur 11 % der Retinopathien durch die HbA_{1c} -Konzentration als auch die Diabetesdauer erklärt werden können (Lind et al. 2010; Hirsch und Brownlee 2010).

■ Was sagen die Leitlinien?

Die DDG empfiehlt, insbesondere auf Grundlage der DCCT-Studie, eine Senkung des HbA_{1c} unter 7,5 % (Böhm et al. 2011).

■ Was kann man also den Patienten raten?

Der Patient ist sehr gut eingestellt. Eine noch weitere Senkung des HbA_{1c} ist aufgrund der aktuellen Studienlage nicht gerechtfertigt, sondern erhöht nur die Gefahr, dass Hypoglykämien oder eine insulininduzierte Neuropathie auftreten (Gibbons und Freeman 2015). Aufgrund der langen Diabetesdauer und des bisher milden Verlaufs ist von einer guten Prognose auszugehen.

Fazit

Nur ca. 11 % des Retinopathierisikos wird durch eine schlechtere HbA_{1c} -Einstellung und die Diabetesdauer erklärt. Solange man die Pathogenese der diabetischen Retinopathie nicht richtig versteht, sollte man ihr Auftreten eher als Schicksal ansehen.

Literatur

- Aiello LP, DCCT/EDIC Research Group (2014) Diabetic retinopathy and other ocular findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 37(1):17–23
- Böhm BO, Dryer M Fritsche et al. (2011) S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes – Version 1.0 September 2011. Deutsche Diabetes Gesellschaft DDG, Matthaei S, Kellner H (Hrsg.). ► https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/AktualisierungTherapieTyp1Diabetes_1_20120319_TL.pdf
- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group (2016) Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in Type 1 Diabetes: the DCCT/EDIC study 30-year follow-up. *Diabetes Care* 39(5):686–693
- Gibbons CH, Freeman R (2015) Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain* 138(Pt 1):43–52
- Hirsch IB, Brownlee M (2010) Beyond hemoglobin A1c—need for additional markers of risk for diabetic microvascular complications. *JAMA*. 303(22):2291–2292
- Lind M, Odén A, Fahlén M, Eliasson B (2010) The shape of the metabolic memory of HbA_{1c} : re-analysing the DCCT with respect to time-dependent effects. *Diabetologia* 53(6):1093–1098



Fall 32: Spätschäden – 48 Jahre, ♀, DM Typ 1, Insulinresistenz, Anstieg des Body-Mass-Index

Stefan Kopf

Eine 48-jährige Typ-1-Diabetikerin mit einem um 8 % eingestelltem HbA_{1c}-Wert, einem LDL von 135 mg/dl hat jetzt seit Entwicklung einer Albuminurie eine Insulinresistenz bei einem Anstieg des Body-Mass-Index von ursprünglich 23 auf 33.

? Hat sie jetzt Typ-2-Diabetes, und ändert dies etwas an ihrer Therapie?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Eine explizite Interventionsstudie zu dieser Frage gibt es nicht. Allerdings gibt es aus mehreren Beobachtungsstudien und aus der DCCT-Studie die Erkenntnisse, dass es einen Zusammenhang gibt zwischen Gewichtszunahme, Insulinresistenz, erhöhter Albuminausscheidung und erhöhtem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Patienten mit Diabetes Typ 1 mit einer positiven Familienanamnese für Diabetes mellitus Typ 2 – dem sogenannten „double diabetes“ (Cleland et al. 2013). Beobachtungsstudien wie EURODIAB und Pittsburgh EDC zeigten, dass Diabetes-Typ-1-Patienten mit einer positiven Familienanamnese für Diabetes mellitus Typ 2 deutlich zu Insulinresistenz, Gewichtszunahme und Albuminurie neigten (Roglic et al. 1998; Erbey et al. 1998).

Die FinnDiane-Studie aus Finnland zeigte ein um 105 % erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit Gewichtszunahme, hohem Blutdruck und Albuminurie im Sinne eines metabolischen Syndroms (Thorn et al. 2009).

Auch die Interventionsstudie DCCT zeigte einen signifikanten Anstieg des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit Gewichtszunahmen (Purnell et al. 1998). Belegt ist außerdem ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese für Diabetes mellitus Typ 2 und Entwicklung eines sog. metabolischen Syndroms, unabhängig von Interventions- oder Kontrollgruppe (Purnell et al. 2003).

Zuletzt gibt es eine Studie, in der belegt wurde, dass mit steigender Albuminurie auch die Insulinresistenz zunimmt (Yip et al. 1993).

■ Was sagen die Leitlinien?

In Therapieleitlinien für Diabetes mellitus Typ 1 gibt es keine konkrete Empfehlung für das Phänomen des „double diabetes“. Für die Therapie des Übergewichtes und der Insulinresistenz wird lediglich eine Zusatztherapie mit Metformin empfohlen mit Berufung auf einige neuere Interventionsstudien ohne einheitliche Ergebnisse. Bezüglich der Albuminurie gibt es nur eine Nationale Versorgungsrichtlinie für Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, welche eine medikamentöse Blutdrucktherapie (Mittel der 1. Wahl: ACE-Hemmer) und Statintherapie empfehlen.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Eine konkrete Interventionsstudie zu diesem Fall liegt nicht vor. Dennoch zeigen Studien, dass es ein Phänomen des sog. „double diabetes“ gibt und diese Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko für mikro- und makrovaskuläre Ereignisse haben – unabhängig von der Insulintherapie. Da Albuminurie ein unabhängiges Mortalitätsrisiko für Diabetes mellitus-Typ-1-Patienten darstellt, sollte der Fokus auf der Risikoreduktion von Niereninsuffizienz, kardiovaskulären Ereignissen und Tod liegen (Lewis et al. 1993; Ku et al. 2016).

Es liegt keine Interventionsstudie vor, die etwa gezeigt hätte, dass Metformin bei Typ-1-Diabetikern mit „double diabetes“ einen klinisch relevanten Endpunkt verhindert. Es gibt auch keinen Hinweis, dass das Vorliegen eines „double diabetes“ eine Berechtigung zur Therapie mit einem Insulinsensitizer wäre. Ebenso fehlen Daten zur Wirksamkeit von Sport oder einer Diät wie mediterraner Kost. Daher sollte der Patient in Abhängigkeit von Blutdruck und makrovaskulären Folgeschäden entsprechend therapiert werden, z. B. mit einem ACE-Hemmer zur Blutdrucktherapie mit Zielwerten von unter 140/90 mm Hg.

Eine aussagekräftige Studie, dass eine primär-präventive Gabe von Statinen ohne Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung effektiv ist, liegt nicht vor. Die Metaanalyse von Ray et al. konnte keine signifikante

Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte zeigen bei Statintherapie als Primärprävention bei Hochrisikopatienten (Ray et al. 2017).

Fazit

Es liegen keine Interventionsstudien zu dieser Problematik vor. Allerdings zeigen die Beobachtungsstudien, dass mit Zunahme von Gewicht und Albuminurie das Risiko für Niereninsuffizienz und Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 steigen. Daher sollte unabhängig von der Diabetestherapie die Blutdrucktherapie mit z. B. ACE-Hemmer im Vordergrund stehen, falls der Blutdruck >140/90 mm Hg liegt

Literatur

- Cleland SJ et al (2013) Insulin resistance in type 1 diabetes: what is 'double diabetes' and what are the risks? *Diabetologia* 56(7):1462–1470
- Erbey JR et al (1998) The association between a family history of type 2 diabetes and coronary artery disease in a type 1 diabetes population. *Diabetes Care* 21(4):610–614
- Ku E et al (2016) Association between blood pressure and adverse renal events in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 39(12):2218–2224
- Lewis EJ et al (1993) The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. the collaborative study group. *N Engl J Med* 329(20):1456–1462
- Purnell JQ et al (1998) Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. *Diabetes Control and Complications Trial*. *JAMA* 280(2):140–146
- Purnell JQ et al (2003) Relationship of family history of type 2 diabetes, hypoglycemia, and autoantibodies to weight gain and lipids with intensive and conventional therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 52(10):2623–2629
- Ray KK et al (2017) Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 170(12):1024–1031
- Roglic G et al (1998) Parental history of hypertension and parental history of diabetes and microvascular complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med* 15(5):418–426
- Thorn LM et al (2009) Metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease, mortality, and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 32(5):950–952
- Yip J et al (1993) Insulin resistance in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Lancet* 342(8876):883–887

Prädiabetes

Inhaltsverzeichnis

- Kapitel 33** **Fall 33: Prävention – 73 Jahre, ♀, Prädiabetes, Übergewicht, gestörte Glukosetoleranz – 129**
Andreas Fischer und Peter Nawroth
- Kapitel 34** **Fall 34: Prävention – 72 Jahre, ♂, Prädiabetes, Übergewicht, grenzgradige Nüchtern glukose, normaler oraler Glukosetoleranztest – 133**
Stefan Kopf
- Kapitel 35** **Fall 35: Prävention – 45 Jahre, ♀, Prädiabetes, gestörte Glukosetoleranz – 137**
Chrisitan Kasperk
- Kapitel 36** **Fall 36: Therapie – 57 Jahre, ♀, Prädiabetes, Gewichtsabnahme mit Metformin – 141**
Daniel Pfaff
- Kapitel 37** **Fall 37: Prävention – 47 Jahre, ♂, Prädiabetes, familiär gehäufte Schlaganfälle – 145**
Lars Kihm
- Kapitel 38** **Fall 38: Bariatrische Chirurgie – 35 Jahre, ♀, Übergewicht, unerfüllter Kinderwunsch, Insulinresistenz – 149**
Daniel Pfaff
- Kapitel 39** **Fall 39: Therapie – 42 Jahre, ♀, Prädiabetes, gestörte Glukosetoleranz, Gewichtsreduktion – 153**
Ulrike Zech

- Kapitel 40** **Fall 40: Therapie – 60 Jahre, ♂, Prädiabetes, metabolisches Syndrom, Übergewicht – 157**
Stefan Kopf
- Kapitel 41** **Fall 41: Therapie – 73 Jahre, ♀, Prädiabetes, erhöhte Nüchtern glukose, Nierenschädigung – 161**
Stefan Kopf
- Kapitel 42** **Fall 42: Therapie – 51 Jahre, ♂, Prädiabetes, Ernährungsberatung – 165**
Andreas Fischer und Peter Nawroth
- Kapitel 43** **Fall 43: Therapie – 48 Jahre, ♀, Hashimoto-Thyreoiditis – 167**
Daniel Pfaff



Fall 33: Prävention – 73 Jahre, ♀, Prädiabetes, Übergewicht, gestörte Glukosetoleranz

Andreas Fischer und Peter Nawroth

73-jährige Patientin mit einem BMI von 34, einer gut eingestellten arteriellen Hypertonie, einem LDL von 168 mg/dl und einer gestörten Glukosetoleranz kommt zur Lebensstilberatung, um durch Lebensstiländerung den manifesten Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen zu vermeiden.

? Was kann man raten?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Für ältere Patienten gibt es keine Interventionsstudie. In der China DaQing Diabetes-Präventionsstudie wurden 577 Erwachsene (mittleres Alter 45 Jahre) mit gestörter Glukosetoleranz randomisiert entweder in die Kontrollgruppe oder eine der drei Lebensstilinterventionsgruppen (Bewegung, Diät, Bewegung und Diät) eingeteilt und anschließend über mehr als 20 Jahre nachbeobachtet.

Die Lebensstilinterventionen, die über mindestens 6 Jahre erfolgten, verminderten deutlich das Risiko, einen manifesten Typ-2-Diabetes zu entwickeln. Allerdings waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Lebensstilinterventionsgruppen und der Kontrollgruppe in Bezug auf das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen, Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamtsterblichkeit messbar (Li et al. 2008). Nur in der Nachbeobachtungsstudie nach 23 Jahren konnte ausschließlich bei Frauen durch Lebensstilinterventionen eine minimale Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen beobachtet werden (10 von 59 Frauen in der Kontrollgruppe vs. 12 von 200 Frauen in den Interventionsgruppen). Nur mittels statistischer Hochrechnungen auf 1.000 Personenjahre konnte dies als signifikanter Effekt dargestellt werden (Li et al. 2014).

Die Look AHEAD-Studie in den USA mit über 5.000 übergewichtigen bzw. adipösen Typ-2-Diabetikern zeigte ebenfalls, dass intensive Lebensstilinterventionen mit dem Ziel der Gewichtsreduktion die Rate an

kardiovaskulären Ereignissen nicht reduzieren können (Look AHEAD Research Group 2013).

Die Diabetes Prevention Program Outcomes-Studie zeigte, dass weder Lebensstilinterventionen noch die Behandlung mit Metformin, die Entstehung mikrovaskulärer Komplikationen vermindern (Chiasson et al. 2003).

Schließlich zeigte die STOP-NIDDM-Studie mit 1.368 Teilnehmern, die eine gestörte Glukosetoleranz aufwiesen, dass der Alpha-Glucosidase-Hemmer Acarbose das absolute Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen um 2,5 Prozentpunkte senkt (Diabetes Prevention Program Research Group 2015).

Die Reduktion des LDL mittels Statinen kann das relative Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Diabetikern und Nichtdiabetikern um ca. 25–37 % senken (Collins et al. 2003; Colhoun et al. 2004).

■ Was sagen die Leitlinien?

Die DDG rät, Menschen mit gestörter Glukosetoleranz lebensstilmodifizierende Maßnahmen anzubieten (Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes 2014).

■ Was kann man also den Patienten raten?

Die Patientin ist eine Prädiabetikerin und hat ein stark erhöhtes Risiko, einen manifesten Diabetes zu entwickeln. Interessanterweise ist das Sterberisiko bei über 75-jährigen Diabetikern ($HbA_{1c} < 7,8\%$) sogar um über 20 % geringer als bei Nichtdiabetikern (Tancredi et al. 2015).

Da Lebensstilinterventionen bei diesem Patientenkollektiv das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen nicht senken, sollten sie zwar diskutiert, aber nicht unbedingt empfohlen werden. Es ist auch zu beachten, dass die Lebensqualität durch intensivierte Lebensstilinterventionen vermindert werden kann (Huang et al. 2007). Die gute Blutdruckeinstellung sollte weitergeführt werden und eine Reduktion des LDL-Spiegels mittels Lipidsenkern begonnen werden.

Fazit

Interventionsstudien beim alten Menschen fehlen. Bei Jüngeren können intensivierte Lebensstilinterventionen zwar das Risiko für die Manifestation eines Diabetes vermindern, allerdings vermindern sie nur geringfügig das Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen und Tod.

Literatur

- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group (2003) Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 290(4):486–494
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH, CARDS investigators (2004) Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 364(9435):685–696
- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group (2003) MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 361(9374):2005–2016
- Diabetes Prevention Program Research Group (2015) Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3(11):866–875
- Huang ES, Brown SE, Ewigman BG, Foley EC, Meltzer DO (2007) Patient perceptions of quality of life with diabetes-related complications and treatments. *Diabetes Care* 30(10):2478–2483
- Li G, Zhang P, Wang J, An Y, Gong Q, Gregg EW, Yang W, Zhang B, Shuai Y, Hong J, Engलगau MM, Li H, Roglic G, Hu Y, Bennett PH (2014) Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2(6):474–480
- Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, Li H, Li H, Jiang Y, An Y, Shuai Y, Zhang B, Zhang J, Thompson TJ, Gerzoff RB, Roglic G, Hu Y, Bennett PH (2008) The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 371(9626):1783–1789
- Look AHEAD Research Group (2013) Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 369(2):145–154
- Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes (2014) 1. Auflage, Version 4, 2014
- Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdóttir S, Wedel H, Clements M, Dahlqvist S, Lind M (2015) Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373(18):1720–1732



Fall 34: Prävention – 72 Jahre, ♂, Prädiabetes, Übergewicht, grenzgradige Nüchternglukose, normaler oraler Glukosetoleranztest

Stefan Kopf

Ein 72-jähriger Patient mit grenzgradiger Nüchternglukose, normalem oralem Glukosetoleranztest, einem BMI von 38, einer gut eingestellten Hypertonie, nächtlichem Kribbeln seit 5 Jahren, kleinen Bulbusplaques und nicht bisher zum Infarkt führenden Koronarstenosen, fragt nach den Möglichkeiten der Diabetesprävention.

? Hat er nicht schon einen Diabetes „ohne Hyperglykämie“?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Es gibt eine Reihe von Studien, welche die Prävention von Diabetes mellitus Typ 2 bei Patienten mit einem sog. Prädiabetes untersucht haben.

In dem Diabetes Prevention Program (DPP) konnte bei Patienten mit Prädiabetes eine kurzfristige Reduktion der Inzidenz für Diabetes mellitus Typ 2 durch Lifestyle-Intervention oder Metformin-Therapie innerhalb der ersten 3 Jahren erreicht werden (Knowler et al. 2002). Durch Lifestyle-Intervention konnte das absolute Risiko für eine Diabetesmanifestation (ARR) um 6 % gesenkt werden, „number needed to treat“ (NNT) 17,5, und durch Metformin-Therapie um 3 % (ARR) mit einer NNT von 34,5. Nach 10 Jahren Follow-up war die ARR nur noch 2 % für die Lifestyle-Intervention (NNT 42,7) und nur noch ARR von 1 % (NNT 76,7) in der Metformin-Gruppe (Perreault et al. 2012). Nach 15 Jahren lag die Inzidenzrate in von Diabetes mellitus Typ 2 bei 55 % in der Lebensstilinterventionsgruppe, bei 56 % in der Metformin-Gruppe und bei 62 % in der Kontrollgruppe (Diabetes Prevention Program Research 2015). Die Analyse bezüglich mikrovaskulärer Ereignisse zeigte keinen Benefit durch die Intervention (Diabetes Prevention Program Research 2015). Bezüglich Sterblichkeit gibt es bei dieser Studie aktuell keine Daten.

Verlaufsdaten nach 23 Jahren Follow-up aus der Chinesischen Da Qing Diabetes Prevention Study zeigen eine absolute

Risikoreduktion von 10,8 % (NNT 9,2) in 23 Jahren für kardiovaskuläre Todesfälle in der Interventionsgruppe. Allerdings in der Post-hoc-Analyse bezüglich des Geschlechtes wurde gezeigt, dass nur Frauen signifikant von der Intervention profitierten (Li et al. 2014). Interessanterweise zeigte die Analyse 3 Jahre vorher keine signifikanten Effekte auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit (Li et al. 2008).

Die finnische Prädiabetes-Interventionsstudie zeigte eine absolute Risikoreduktion von 0,2 % (NNT 627) für die Gesamtmortalität (Uusitupa et al. 2009).

Eine Interventionsstudie bezüglich der neuropathischen Beschwerden bei Prädiabetespatienten gibt es nicht. Beobachtungsstudien zeigen, dass 29 % der Patienten mit Prädiabetes bereits eine diabetische Neuropathie aufweisen (Callaghan et al. 2016).

■ Was sagen die Leitlinien?

Die Leitlinien der Europäischen Diabetes Gesellschaft (EASD) gemeinsam mit der Europäischen Kardiologischen Gesellschaften (ESC) empfehlen auf Basis dieser Studien eine Lebensstilintervention, um die Manifestation des Diabetes mellitus zu verzögern und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren (Task Force Members: Ryden et al. 2013).

■ Was kann man also den Patienten raten?

Eine frühzeitige Intervention kann nur den Manifestationszeitpunkt des Diabetes mellitus Typ 2 um einige Jahre verzögern. Die Daten zur Mortalität sind uneins: die chinesische Da Qing-Studie zeigte nach 20 Jahren keine Reduktion der Sterblichkeit, nach 23 Jahren waren die Effekte signifikant, allerdings nur bei Frauen. Die westlichen Interventionsstudien zeigten hier keine signifikante Reduktion.

Für den Patienten würde die Übertragung der Studiendaten auf sein Schicksal bedeuten, dass der Effekt der Prävention erst ab dem 95. Lebensjahr greifen würde. Daher

sollte man dem Patienten erklären, dass die schwedischen Registerdaten zeigten, dass Diabetes mellitus Typ 2 im höheren Lebensalter sogar die Sterblichkeit reduziert: Ab dem 75. Lebensjahr zeigten Patienten mit einem HbA_{1c} zwischen <6,9 und 7,8 % eine signifikant reduzierte Mortalität (Tancredi et al. 2015).

Eine spezifische Prävention oder Therapie der Neuropathie kann aktuell nicht spezifisch angeboten werden.

Fazit

Die Interventionsstudien zeigen nur, dass man die Manifestation des Diabetes mellitus Typ 2 nur verzögern kann, nicht verhindern.

Daten zur Mortalität zeigen nur in einer chinesischen Studie signifikante Erfolge bei Frauen durch Intervention, während die westlichen Studien hier keinen Effekt zeigen. Schwedische Registerdaten zeigen eine reduzierte Sterblichkeit bei älteren Patienten mit erhöhten HbA_{1c}-Werten bis 7,8 %. Daten zur Prävention bzw. Therapie neuropathischer Beschwerden bestehen nicht.

Literatur

- Callaghan BC, Xia R, Reynolds E, Banerjee M, Rothberg AE, Burant CF, Villegas-Umana E, Pop-Busui R, Feldman EL (2016) Association between metabolic syndrome components and polyneuropathy in an obese population. *JAMA Neurol* 73(12):1468–1476. ► <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.3745>
- Diabetes Prevention Program Research G (2015) Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3(11):866–875. ► [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00291-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00291-0)
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM, Diabetes Prevention Program Research G (2002) Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346(6):393–403. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512>
- Li G, Zhang P, Wang J, An Y, Gong Q, Gregg EW, Yang W, Zhang B, Shuai Y, Hong J, Engelgau MM, Li H, Roglic G, Hu Y, Bennett PH (2014) Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2(6):474–480. ► [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70057-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70057-9)
- Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, Li H, Li H, Jiang Y, An Y, Shuai Y, Zhang B, Zhang J, Thompson TJ, Gerzoff RB, Roglic G, Hu Y, Bennett PH (2008) The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 371(9626):1783–1789. ► [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60766-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60766-7)
- Perreault L, Pan Q, Mather KJ, Watson KE, Hamman RF, Kahn SE, Diabetes Prevention Program Research G (2012) Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 379(9833):2243–2251. ► [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60525-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60525-X)
- Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjornsdottir S, Wedel H, Clements M, Dahlqvist S, Lind M (2015) Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373(18):1720–1732. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504347>
- Task Force Members: Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL, Guidelines ESCCF, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Document R, De Backer G, Sirnes PA, Ezquerra EA, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, Baumgartner H, Betteridge J, Ceriello A, Fagard R, Funck-Brentano C, Gulba DC, Hasdai D, Hoes AW, Kjekshus JK, Knuuti J, Kolh P, Lev E, Mueller C, Neyses L, Nilsson PM, Perk J, Ponikowski P, Reiner Z, Sattar N, Schachinger V, Scheen A, Schirmer H, Stromberg A, Sudzhaeva S, Tamargo JL, Viigimaa M, Vlachopoulos C, Xuereb RG (2013) ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and

cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 34 (39): 3035–3087. ► <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz108>

Uusitupa M, Peltonen M, Lindstrom J, Aunola S, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Valle TT, Eriksson JG, Tuomilehto J, Finnish Diabetes Prevention Study G (2009) Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study—secondary analysis of the randomized trial. *PLoS one* 4(5):e5656. ► <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005656>



Fall 35: Prävention – 45 Jahre, ♀, Prädiabetes, gestörte Glukosetoleranz

Chrisitan Kasperk

Eine 45-jährige Patientin mit gut eingestellter arterieller Hypertonie, einem Body-Mass-Index von 29, einem LDL von 210, einer gestörten Glukosetoleranz, kommt alle 6 Monate zum oralen Glukosetoleranztest, um den Diabetes rechtzeitig zu erkennen.

? Macht das Sinn?

■ Gibt es Interventionsstudien?

In einer randomisierten Studie bei 20.184 Patienten aus 33 Praxen in England wurde untersucht, ob die Teilnahme an einem Diabetes-Screeningprogramm im Vergleich zu nicht gescreenten Patienten eine Auswirkung auf die Gesamtmortalität der Patienten hatte (Simmons et al. 2012).

Dabei zeigte sich, dass die Teilnahme an einem Diabetes-Screeningprogramm in den ausgewählten Praxen keine Auswirkungen hatte auf die Gesamt-, kardiovaskuläre oder diabetesassoziierte Mortalität innerhalb von 10 Jahren (Simmons et al. 2012). Daher sind die hier bei dieser Patientin durchgeführten 6-monatlichen Kontrollen nicht zweckmäßig.

Zudem zeigte sich in der UKPDS-Studie, dass selbst wenn ein Patient mit einem Diabetes mellitus Typ 2 intensiviert (mit Sulfonylharnstoffen und Insulin bzw. nur mit Metformin) behandelt wird, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nach 10 Jahren lediglich eine absolute Risikoreduktion hinsichtlich diabetesassoziierter Mortalität von 1,7 (Metformin vs. Diät) bzw. 3,4 % (Sulfonylharnstoff oder Insulin vs. Diät) vorliegt (Holman et al. 2008; UKPDS group UKPDS group 1998). Die Kontrollgruppe wurde nur zur Einhaltung einer adäquaten Diät gehalten.

Damit sind selbst bei Vorliegen eines Diabetes mellitus die absoluten Risikoreduktionen für diabetische Langzeitschäden durch eine Diabetestherapie so minimal, dass die Chancen, durch eine frühe Diagnosestellung bei dieser Patientin noch ohne Diabetes durch eine sehr früh einsetzende Interventionstherapie diabetische Langzeitschäden zu

verhindern, erst recht äußerst gering ausfallen müssen. Diese Beobachtungen aus der UKPDS-Studie vertiefen die Unzweckmäßigkeit eines Diabetes-mellitus-Typ-2-Früherkennungsprogrammes, wie hier erfolgt, mit Kontrollen durch einen OGTT alle 6 Monate.

Trotz des erhöhten LDL-Cholesterinwertes erscheint die Verordnung eines Statins bei dieser Patientin auch nicht zweckmäßig, da im Rahmen einer solchen Primärprävention mit Statinen ohne das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung kein Einfluss auf die Mortalität nachgewiesen wurde (Ray et al. 2010).

■ Was sagen die Leitlinien?

Es werden keine generellen Empfehlungen zu einem Bevölkerungsscreening in den Leitlinien gegeben.

Fazit

Die Empfehlung einer Diät zur Gewichtsabnahme und körperliches Training erscheinen hingegen zweckmäßig, um die Kniebeschwerden zu lindern (Gudbergsen et al. 2012; White et al. 2015; Christensen et al. 2015). Auch eine Kontrolle des Gefäßstatus erscheint sinnvoll, wobei es hierzu keine Interventionsstudie gibt, die bei ähnlich jungen Patienten eine günstige Wirkung von Gewichtsabnahme auf einen Gefäßstatus gezeigt hätten.

Literatur

- Christensen R, Henriksen M, Leeds A, Gudbergsen P et al (2015) Effect of weight maintenance on symptoms of knee osteoarthritis in obese patients: a twelve month randomized controlled trial. *Arthritis Care Res* 67:640–650
- Gudbergsen H, Boesen M, Lohmander L, Christensen R, Henriksen M, Bartels E, Christensen P, Rindel L et al (2012) Weight loss is effective for symptomatic relief in obese subjects with knee osteoarthritis independently of joint damage severity assessed by high field MRI and radiography. *Osteoarthritis Cartilage* 20:495–502
- Holman R, Paul S, Bethel M, Matthews D, Neil H (2008) 10 year follow up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359:1577–1589

- Ray K, Sheshasai S, Erquo S, Sever P, Jukema W, Ford I, Sattar N (2010) Statins and all cause mortality in high risk primary prevention. *Arch Intern Med* 170:1024–1031
- Simmons R, Echouffo-Tcheugui J, Sharp S, Sargeant L, Williams K, Prevost A, Kinmonth A, Wareham N, Griffin S (2012) Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITI-ON-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 380:1741–1748
- UKPDS group (1998) Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). *Lancet* 352:837–853
- White D, Neogi T, Rejeski W, Walkup M, Lewis C, Nevitt M et al (2015) Can intensive diet and exercise program prevent knee pain among overweight adults at high risk ? *Arthritis Care Res* 67:965–971



Fall 36: Therapie – 57 Jahre, ♀, Prädiabetes, Gewichtsabnahme mit Metformin

Daniel Pfaff

Eine 57-jährige Patientin mit einem BMI von 32, einem HbA_{1c} von 6,0 % und einer Mikroalbuminurie sowie Blutdruckwerten zwischen 140–160 mm Hg möchte zur Gewichtsabnahme mit Metformin behandelt werden.

? Kann ihr das helfen?

■ Gibt es Interventionsstudien?

In der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS; UK Prospective Diabetes Study Group 1998) zeigte im 10-Jahres-Follow-up die mit Metformin behandelte Gruppe eine Gewichtszunahme von durchschnittlich 1,5 kg und somit weniger als die Glibenclamid-Gruppe (+4 kg). In der Diabetes-Prevention-Program-Studie (Knowler et al. 2002) war nach 3 Jahren ein Gewichtsverlust von 2,1 kg in der Metformin-Gruppe zu verzeichnen bei konstanter Gewichtssituation in der Placebogruppe. Im 10-Jahres-Follow-up der DPP-Studie war in der Metformin-Gruppe ein Gewichtsverlust von 2,5 kg festzustellen (Knowler et al. 2009).

Auf einen kürzeren Zeitraum angelegte Studien ergeben ebenfalls ein heterogenes Bild: In manchen Studien ist kein nennenswerter Gewichtsverlust festzustellen, teilweise sogar eine geringfügige Gewichtszunahme. Andere Studien zeigen eine Gewichtsabnahme in der Größenordnung der DPP-Studie. Konsistent in der überwiegenden Anzahl der Studien zeigt sich eine geringere Gewichtszunahme im Vergleich einer Metformin-Therapie mit einer Insulintherapie.

Als ursächlich für den beobachteten Gewichtsverlust wird eine Metformin-assoziierte Reduktion des Appetits bei adipösen Patienten berichtet (Lee und Morley 1998), aber auch die von ca. 30 % der Patienten beklagten gastrointestinalen Nebenwirkungen (Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study 2012).

■ Was sagen die Leitlinien?

Die NV-Leitlinie „Therapie des Typ 2 Diabetes“ der DDG rät zu einer Therapie mit Metformin, wenn Lifestyle-Umstellung nicht erfolgreich war oder nicht umsetzbar ist. Ein Ziel-HbA_{1c} zwischen 6,5 % und 7,5 % wird angestrebt.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Laut Leitlinie besteht bei einem HbA_{1c} von 6,0 % noch keine diabetologische Indikation für eine Metformin-Therapie. Fokussiert man sich auf die Frage, ob durch eine Off-label-Therapie mit Metformin die Gewichtssituation verbessert werden kann, sind die Daten aus vielen Interventionsstudien eher ernüchternd: Der berichtete Gewichtsverlust über mehrere Jahre bewegt sich im Rahmen von 2–3 kg, selten bis zu 8 kg, wobei viele Studien auch von konstantem Gewichtsverlauf berichten. Unklar ist, welcher Anteil des geringen Gewichtsverlusts auf eine Reduktion des Appetits und gastrointestinale Nebenwirkungen zurückzuführen ist.

Ziel einer Metformin-Therapie kann nicht das Herbeiführen von Nebenwirkungen sein, nur um eine vernachlässigbar geringe Gewichtsreduktion zu erzielen. Zusätzlich besteht unter Metformin noch das Risiko für die Entstehung einer Laktatazidose bei operativen Eingriffen oder Verschlechterung der Nierenfunktion.

Fazit

Metformin eignet sich nicht als Off-label-Therapeutikum zur Gewichtsreduktion, da die in Kauf zu nehmenden Nebenwirkungen die vernachlässigbar geringe Gewichtsabnahme nicht rechtfertigen.

Literatur

Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM (2002) Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New Engl J Med*

346(6):393–403. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512>

- Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, Brown-Friday JO, Goldberg R, Venditti E, Nathan DM (2009) 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* (London, England) 374(9702): 1677–1686. ► [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)61457-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)61457-4)
- Lee A, Morley JE (1998) Metformin decreases food consumption and induces weight loss in subjects

with obesity with type II non-insulin-dependent diabetes. *Obes Res* 6(1):47–53

- Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study (2012). *Diabetes Care* 35(4): 731–737. ► <https://doi.org/10.2337/dc11-1299>
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) (1998) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 352(9131):854–865



Fall 37: Prävention – 47 Jahre, ♂, Prädiabetes, familiär gehäufte Schlaganfälle

Lars Kihm

Ein 47-jähriger Patient mit gestörter Glukosetoleranz, einem BMI von 35, einem Blutdruck ohne ausreichende nächtliche Absenkung von tags 145/95 mm Hg, einem LDL von 150 mg/dl und familiärer Häufung von Schlaganfällen kommt nach dem frühen Tod seines Vaters zur Beratung.

? Für welche Maßnahmen gibt es Evidenzen?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Zur Intervention bei arterieller Hypertonie gibt es bereits seit den 1960-er Jahren des letzten Jahrtausends gute Daten aus Interventionsstudien (Verterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents 1967, 1970).

Letztlich hatte sich über die Jahrzehnte ein Zielwert von <140/90 mm Hg auch für Diabetiker etabliert (The Accord Study Group et al. 2010), der durch die SPRINT-Studie zumindest für kardiale Hochrisikopatienten noch einmal hinterfragt wurde (The SPRINT Research Group et al. 2015). Letztlich ist aufgrund der differentiellen Messmethode des Blutdrucks in der SPRINT-Studie aber eine Absenkung des Zielblutdruckes nicht hinreichend zu begründen (The SPRINT Research Group et al. 2015).

Für den beschriebenen Patienten ist die HOPE-3-Studie sicherlich die beste Behandlungsgrundlage (Lonn et al. 2016). In dieser Studie waren Patienten mit moderatem kardiovaskulärem Risiko und einem mittleren Blutdruck von 138/82 mm Hg mit 16 mg Candesartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid behandelt worden. Dies hatte im Gesamtkollektiv keinen Einfluss auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse, die Subgruppe mit einem systolischen Blutdruck >143,5 mm Hg profitierte jedoch signifikant (Lonn et al. 2016).

In der gleichen Studie wurde auch der Einsatz von 10 mg Rosuvastatin zur Primärprophylaxe bei moderatem kardiovaskulären

Risiko untersucht (Yusuf et al. 2016). Die Patienten hatten ein mittleres LDL von 128 mg/dl. Hier zeigte sich ein klarer Vorteil für die Behandlung mit einem Statin für einen zusammengesetzten Endpunkt aus kardialen Ereignissen (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz) mit einer relativen Risikoreduktion von 23 %, einer absoluten Risikoreduktion von 1 % und einer „number needed to treat“ von 92 Patienten über 7 Jahre. Zur Primärprävention mit Statinen bei Typ-2-Diabeticern liegt die CARDS-Studie vor (Colhoun et al. 2004). Hier hatte sich ein Behandlungsvorteil von 10 mg Atorvastatin bei Typ-2-Diabetikern ohne bisherige kardiale Ereignisse mit einem mittleren LDL von 116 mg/dl bezüglich des Auftretens kardialer Ereignisse gezeigt (relative Risikoreduktion 36 %, absolute Risikoreduktion 3 %, NNT 32 über 4,75 Jahre) (Colhoun et al. 2004). Ein signifikanter Einfluss auf die Gesamtmortalität konnte in keiner der beiden Studien gezeigt werden.

Letztlich sind die vorliegenden Daten zur Lebensstilintervention zumindest fragwürdig. Die Look-AHEAD-Studie hatte ja keinen Einfluss der Lebensstilintervention auf die kardiovaskuläre Mortalität zeigen können (Look AHEAD Research Group 2013).

Die oft zitierte PREDIMED-Studie (Estruch et al. 2013), auf der auch die Empfehlungen der Leitlinien zu Olivenöl und Nüssen beruhen, ist zumindest in der Klarheit ihrer Aussagen zu hinterfragen, da nur durch ein statistisches Hochrechnen auf 1000 Patientenjahre überhaupt signifikante Effekte sichtbar wurden, wohingegen bei der nüchternen Betrachtung der absoluten Zahlen sogar die wenigsten Patienten in der Kontrollgruppe verstarben (Estruch et al. 2013).

■ Was sagen die Leitlinien?

Die ESC/DGK-Leitlinien empfehlen je nach Risiko-Score den Einsatz von Statinen (Catapano et al. 2016). Darüber hinaus

werden basale Maßnahmen empfohlen: Der Verzicht auf das Rauchen, mehr körperliche Bewegung (2,5–5 Stunden in der Woche), ein normaler Body-Mass-Index (20–25 kg/m²) eine schlanke Taille (maximal 94 cm für Männer und unter 80 cm für Frauen) gehören deshalb ebenso wie ein kontrollierter Blutdruck (unter 140/90 mm Hg) und ein HbA_{1c}-Wert von unter 7 % zu den Empfehlungen für die Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Bei der Ernährung empfehlen die Autoren eine mediterrane Kost, die den Verzehr von Getreideprodukten, Gemüse, Obst und Fisch unterstreicht, angereichert durch Olivenöl und Nüsse (Catapano et al. 2016).

■ Was kann man also den Patienten raten?

Die Interventionsstudien zur Lebensstilintervention und Ernährung sind ernüchternd. Klare Empfehlungen lassen sich nur bedingt ableiten. Die Daten zur Blutdrucksenkung und zum Einsatz von Statinen sind dahingegen äußerst robust, daher würde man dem Patienten empfehlen, den Blutdruck auf Werte unter 140/90 mm Hg zu senken. Eine niedrig dosierte Statin-Therapie ist vor dem Hintergrund des geringen Absoluteffektes und der potenziellen Nebenwirkungen mit dem Patienten zu diskutieren.

Fazit

Die vorliegenden Daten zur Lebensstilintervention sind zumindest zu hinterfragen.

Eine Blutdrucksenkung auf Werte <140/90 mm Hg ist sinnvoll.

Statine zur Primärprävention können bei bestimmten Patienten sinnvoll sein.

Literatur

Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney MT, Group ESCSD (2016) 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*

37(39):2999–3058. ► <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>

Colhoun HM et al (2004) Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 364(9435):685–696

Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Munoz MA, Sorli JV, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA, Investigators PS (2013) Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *New Engl J Med* 368(14):1279–1290. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200303>

Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, Diaz R, Xavier D, Sliwa K, Dans A, Avezum A, Piegas LS, Keltai K, Keltai M, Chazova I, Peters RJ, Held C, Yusuf K, Lewis BS, Jansky P, Parkhomenko A, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Leiter LA, Molina DI, McKelvie R, Pogue J, Wilkinson J, Jung H, Dagenais G, Yusuf S, Investigators H (2016) Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *New Engl J Med* 374(21):2009–2020. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600175>

Look AHEAD Research Group. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, Crow RS, Curtis JM, Egan CM, Espeland MA, Evans M, Foreyt JP, Ghazarian S, Gregg EW, Harrison B, Hazuda HP, Hill JO, Horton ES, Hubbard VS, Jakicic JM, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn SE, Kitabchi AE, Knowler WC, Lewis CE, Maschak-Carey BJ, Montez MG, Murillo A, Nathan DM, Patricio J, Peters A, Pi-Sunyer X, Pownall H, Reboussin D, Regensteiner JG, Rickman AD, Ryan DH, Safford M, Wadden TA, Wagenknecht LE, West DS, Williamson DF, Yanovski SZ (2013) Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 369(2):145–154

The ACCORD Study Group; Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F (2010) Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *New Engl J Med* 362(17):1575–1585. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001286>

The SPRINT Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT (2015) A randomized trial of intensive versus

standard blood-pressure control. *New Engl J Med* 373(22):2103–2116. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>

Verterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents (1967) Effects of treatment on morbidity in hypertension. results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg (1967). *JAMA* 202(11):1028–1034

Verterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents (1970) Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure

averaging 90 through 114 mm Hg (1970). *JAMA* 213(7):1143–1152

Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, Pais P, Lopez-Jaramillo P, Leiter LA, Dans A, Avezum A, Piegas LS, Parkhomenko A, Keltai K, Keltai M, Sliwa K, Peters RJ, Held C, Chazova I, Yusuf K, Lewis BS, Jansky P, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Sanchez-Vallejo G, McKelvie R, Pogue J, Jung H, Gao P, Diaz R, Lonn E, Investigators H- (2016) Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *New Engl J Med* 374(21):2021–2031. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600176>



Fall 38: Bariatrische Chirurgie – 35 Jahre, ♀, Übergewicht, unerfüllter Kinderwunsch, Insulinresistenz

Daniel Pfaff

Eine 35-jährige adipöse Patientin (BMI 43 kg/m²) stellt sich vor mit seit 3 Jahren bestehendem unerfülltem Kinderwunsch, dabei im letzten Jahr auch nach Abschluss von 4 Clomifen-Zyklen. Klinisch präsentiert sie neben einem unregelmäßigen Zyklus mit z. T. mehrmonatigen Amenorrhöphasen auch ein männliches Behaarungsmuster (Nabelstraße, Kinn, Geheiratsecken, Brustwarzen). Im Rahmen einer Abklärung wegen gehäuften Auftretens von Diabetes mellitus Typ 2 in der Familienanamnese zeigte sich ein erhöhter HOMA-Index, ohne andere diagnostische Kriterien eines Diabetes mellitus Typ 2 zu erfüllen. Die Patientin fragt, ob ein Therapieversuch mit Metformin oder eine bariatrische Operation am ehesten zu einer Erfüllung des Kinderwunsches führen könne.

? Was soll man ihr raten?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Es gibt Interventionsstudien, die Clomifen und Metformin miteinander vergleichen, u. a. eine Studie, bei der die Clomifen-Gruppe zu 23,9 % schwanger wurde und die Metformin-Gruppe nur zu 8,7% (Legro et al. 2007).

Eine andere Interventionsstudie zeigte, dass eine konservative Gewichtsreduktion vor Beginn der Clomifen-Zyklen gegenüber einer reinen Kontrazeptionsvorbehandlung eine zusätzliche Lebendgeburt mit einer NNT von 7 ermöglicht (Legro et al. 2015). Bei einer ausgeprägten Adipositas ist eine Gewichtsnormalisierung durch konservative Maßnahmen in den seltensten Fällen möglich, sodass nach 6 Monaten frustrierender konservativer Therapie prinzipiell die Indikation zur bariatrischen OP besteht.

Eine longitudinale Studie betrachtete den Verlauf der Menstruationsstörungen, des Hyperandrogenismus und der Insulinresistenz bei 12 Patientinnen 6 Monate nach Bypass oder BPD (Escobar-Morreale et al. 2005). Dabei zeigten sich postoperativ eine Rhythmisierung des Menstruationszyklus

mit gleichzeitig abfallenden Androgenspiegeln sowie auch eine Verbesserung des Hirsutismus und der Insulinresistenz. Bezüglich Schwangerschaftsoutcomes nach bariatrischer Chirurgie generell wurden im Zeitraum von 2006–2011 die Daten von 670 postbariatrischen Schwangerschaften mit zu dem präbariatrischen BMI gematchten Kontrollschwangerschaften verglichen (Johansson et al. 2015). Dabei zeigt sich eine NNT von 20, um durch bariatrische Chirurgie einen Gestationsdiabetes zu verhindern.

Bei Geburt zeigt sich in der bariatrischen Gruppe eine Tendenz zu weniger makrosomen Kindern (1,2 % versus 9,5 % in Kontrollen), aber auch zu mehr Kindern mit Geburtsgewicht <2,5 kg (6,8 % versus 4,5 % in Kontrollen). Außerdem zeigte sich in der bariatrischen Gruppe eine erhöhte Fehl-/Totgeburtsrate mit einer NNH von 100, wobei 58 % der registrierten Geburten noch vor den empfohlenen 2 Jahren Abstand zur OP erfolgten und nicht getrennt ausgewertet wurde, ob nach Einhaltung der Empfehlung immer noch ein erhöhtes Risiko besteht.

Da es sich um eine Registerauswertung handelt, kann auch die Compliance der Patientinnen hinsichtlich postbariatrischer Vitamin- und Mineralstoffsubstitution nicht objektiv bewertet werden. Erfahrungsgemäß ist im ersten Jahr nach OP die Compliance bei manchen Patientinnen eher gering, da z. B. noch Vitamin B₁₂ in der Leber gespeichert ist und somit noch kein Leidensdruck durch Mangelsymptome besteht.

Eine andere retrospektive Studie betrachtete die Häufigkeit von Schwangerschaftskomplikationen in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand der OP zur Konzeption (Yau et al. 2017). Bei den 73 ausgewerteten Schwangerschaften zeigte sich kein wesentlicher Unterschied im Gesamtergebnis zwischen der Gruppe, die sich an den 2-Jahres-Mindestkonzeptionsabstand zur OP hielt, und der, die bereits früher schwanger wurde. Auffällig war jedoch, dass bei 7 von 8 Spontanaborten im 1. Trimenon die

Zeugung innerhalb des ersten Jahres nach der Operation erfolgte. Die Gruppe der vor dem 48. postoperativen Monat schwangeren Patientinnen hatte auch generell eine deutlich höhere Inzidenz an Mineralstoff- und Vitaminmängeln.

■ Was sagen die Leitlinien?

Nach dem Thessaloniki-PCOS-Consensus ist eine Lifestyleänderung mit 5 % Gewichtsverlust durch Diät und Sport anzustreben. Bariatrische Chirurgie gilt nicht als Therapie der 1. Wahl, wobei sowohl in der Phase des raschen Gewichtsverlusts nach bariatrischer OP wie auch nach längerer hypokalorischer Diät von einer Schwangerschaft zunächst abgeraten wird. Therapie der 1. Wahl ist Clomifen, wobei Metformin weniger effektiv wirkt und auch nur bei bekannter Insulinresistenz überhaupt in Frage kommt. Als nachrangige Therapieoptionen existieren noch die Gonadotropin-Therapie und laparoskopisches „ovarian drilling“. Therapie der 3. Wahl ist die In-vitro-Fertilisation.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Die Patientin erfüllt 2 der 3 **Rotterdam-Kriterien zur Diagnose eines PCO-Syndroms**:

- Zyklusstörung mit Oligo-/Anovulation,
- klinische und/oder laborchemische Zeichen eines Hyperandrogenismus,
- sonographisch polyzystische Ovarien).

Die im Zusammenhang mit diesen Kriterien oft ebenfalls berichtete Insulinresistenz ist hierbei kein Diagnosekriterium, stellt aber einen Risikofaktor für Schwangerschaftskomplikationen wie z. B. die Entstehung eines Gestationsdiabetes dar. Die bestehende Adipositas ist ebenfalls kein Diagnosekriterium für PCOS, wobei eine Gewichtsabnahme bei adipösen Patientinnen häufig zu einer Besserung der PCOS-assoziierten Beschwerden führt.

Adipositas reduziert auch generell die Fertilität, wobei eine Gewichtsreduktion eine Besserung bewirkt. Dies erklärt die

bislang nur retrospektiv beobachtete Fertilitätssteigerung nach bariatrischer OP. Eine Interventionsstudie, die Clomifen mit bariatrischer Chirurgie vergleicht, existiert noch nicht. Bekannt ist aber, dass gerade in den ersten 2 Jahren nach bariatrischer OP in der Phase des größten Gewichtsverlusts vermehrt Vitamin- und Mineralstoffmangelzustände auftreten, was einige der frühen Spontanaborte erklärt. Allerdings liegt bei dem Gewicht der Patientin und der bereits bestehenden Insulinresistenz ein hohes Risiko für die Entstehung eines Gestationsdiabetes vor, der ebenfalls das Kind schädigen kann. Dieses Risiko lässt sich wiederum durch eine bariatrische Operation senken.

Da die Patientin in dem Fall trotz Clomifen-Therapie nicht schwanger geworden ist, sollte man ihr nun auch eine bariatrische Option anbieten und gemeinsam mit ihr abwägen, wie die Risiken eines Gestationsdiabetes den Risiken einer Schwangerschaft nach bariatrischer Operation mit 2-jähriger Wartezeit gegenüberstehen. Zu bedenken ist auch, dass bei Adipositas die Erfolgsrate bei In-vitro-Fertilisation reduziert ist.

Fazit

Metformin ist bei der Therapie der Fertilitätsstörung bei PCOS deutlich schlechter als Clomifen. Eine Gewichtsreduktion verbessert die Fertilität bei Adipositas. Bei frustraner Clomifen-Therapie und bestehender Adipositas kann eine bariatrische Operation erwogen werden, wobei danach 2 Jahre Wartezeit bis zur Konzeption einzuhalten sind.

Literatur

- Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JL, Alvarez-Blasco F, Sancho J, San Millan JL (2005) The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 90(12):6364–6369.
 ► <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1490>
- Johansson K, Cnattingius S, Naslund I, Roos N, Trolle Lagerros Y, Granath F, Stephansson O, Neovius M (2015) Outcomes of pregnancy after

- bariatric surgery. *New Engl JMed* 372(9):814–824. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405789>
- Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, Gosman GG, Nestler JE, Giudice LC, Leppert PC, Myers ER (2007) Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *New Engl JMed* 356(6):551–566. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa063971>
- Legro RS, Dodson WC, Kris-Etherton PM, Kunselman AR, Stetter CM, Williams NI, Gnatuk CL, Estes SJ, Fleming J, Allison KC, Sarwer DB, Coutifaris C, Dokras A (2015) Randomized Controlled Trial of Preconception Interventions in Infertile Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 100(11):4048–4058. ► <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2778>
- Yau PO, Parikh M, Saunders JK, Chui P, Zablocki T, Welcome AU (2017) Pregnancy after bariatric surgery: the effect of time-to-conception on pregnancy outcomes. *Surg Obesity Related Dis* 13(11):1899–1905. ► <https://doi.org/10.1016/j.soard.2017.07.015>



Fall 39: Therapie – 42 Jahre, ♀, Prädiabetes, gestörte Glukosetoleranz, Gewichtsreduktion

Ulrike Zech

Eine 42-jährige Patientin, mit gestörter Glukosetoleranz, nächtlichem Kribbeln und Krämpfen in den Füßen, fragt, ob angesichts des BMI von 29 eine Gewichtsreduktion sinnvoll sei und eine prophylaktische Metformin-Therapie begonnen werden sollte.

? Was ist der Rat der Ernährungsberaterin und was der des Diabetologen?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Der therapeutische Nutzen von Metformin in der Prävention von Diabetes mellitus Typ 2 wurde in einer großen Review-Studie (Hostalek et al. 2015), in der 5 randomisiert kontrollierte Studien, eine Beobachtungsstudie und 1 NR-Studie eingeschlossen wurden, untersucht:

Die Metformin-Einnahme führte zu einem durchschnittlichen Gewichtsverlust von 2,1 kg, wohingegen in der Lebensstilinterventionsgruppe ein Gewichtsverlust von 5,6 kg erreicht werden konnte. In der Kontrollgruppe traten bezogen auf 100 Patientenjahren 11 neue Diabeteserkrankungen auf, in der Metformin-Gruppe 7,8 Fälle und in der Lebensstilinterventionsgruppe 4,8 Fälle; dies entspricht einer relativen Risikoreduktion (im Vergleich zur Kontrollgruppe) von 31 % in der Metformin-Gruppe und 58 % in der Lebensstilinterventionsgruppe.

■ Was sagen die Leitlinien?

Die interdisziplinären S3-Leitlinien der Deutschen Adipositas-Gesellschaft (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2014) empfehlen für Patienten mit Übergewicht (BMI 25 kg/m² bis 29,9 kg/m²) die Einleitung einer Behandlung mit dem Ziel der Gewichtsreduktion, sofern gleichzeitig weitere Gesundheitsstörungen, wie z. B. Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2 oder auch ein hoher psychosozialer Leidensdruck bestehen (Empfehlungsgrad A). Hintergrund dieser Empfehlung sind die bei Übergewicht und Adipositas erhöhten Risiken für das Auftreten verschiedener Folgeerkrankungen, wie

beispielsweise Diabetes mellitus Typ 2, Hypertonie, Gelenkprobleme und Dyslipidämien.

Die Kombination aus Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie bilden das sog. Basisprogramm, eine medikamentöse Therapie sollte nur bei unzureichendem Erfolg dieses Basisprogramms zum Einsatz kommen. Als einziges Medikament wird hier „Orlistat“, das durch Hemmung der Lipasen zu einer reduzierten Fettresorption führt, als mögliche Therapieoption genannt.

Die Nationale Versorgungsleitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“ (Bundesärztekammer 2014) äußert sich nicht zu der Frage, ob eine Metformingabe als prophylaktische Maßnahme bei übergewichtigen Patienten mit gestörter Glukosetoleranz indiziert ist.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Bei einem BMI von 29 kg/m² liegt per definitionem Übergewicht bzw. Präadipositas vor. Dieser BMI korreliert mit einem im Vergleich zu normalgewichtigen Personen doppelt so hohem Risiko für das Auftreten von Diabetes, das relative Sterberisiko ist für Frauen in diesem BMI-Bereich nur geringgradig erhöht (RR: 1,11) (Lenz et al. 2009; The Global BMI Mortality Collaboration 2016), ebenso wie das generelle Morbiditätsrisiko.

Generell kann eine Gewichtreduktion empfohlen werden, eine weitere Gewichtszunahme sollte auf jeden Fall vermieden werden.

Der Effekt der Metformin-Einnahme auf das Gewicht ist in dem vorliegenden BMI-Bereich eher gering einzuschätzen (Turner et al. 1998), die Einnahme dieses Medikamentes ist also in diesem Fall nicht sinnvoll, zumal der Verdacht besteht, dass Metformin die polyneuropathischen Symptome verstärken könnte (Aroda et al. 2015).

Eine gezielte Beratung zur intensivierten Lebensstilintervention dürfte einen größeren Effekt auf den Gewichtsverlauf erzielen. Eine strukturierte individuelle Ernährungsberatung wäre sicher sinnvoll. Hier können

zunächst der Gewichtsverlauf, eine eventuelle Medikamenteneinnahme und die Motivation und Zielvorstellungen der Patientin erfragt werden. Nach Analyse der Ernährungsgewohnheiten kann so eine individuelle Ernährungsberatung unter Berücksichtigung individueller Vorlieben und Abneigungen der Patientin erfolgen.

Eventuell ergeben sich Hinweise auf eine psychische Belastungssituation, die nicht selten mitursächlich für die Entstehung von Übergewicht und Adipositas ist. In diesem Fall kann die Einbeziehung eines Psychotherapeuten sinnvoll und zielführend sein.

Eine ernährungsmedizinische Vorstellung zur Abklärung eines Vitaminmangels sollte ebenfalls erfolgen. Ein Vitamin-B₁₂-Mangel kann beispielsweise bei perniziöser Anämie, atrophischer Gastritis, langfristiger Einnahme von Protonenpumpenblockern oder längerfristiger veganer Ernährung auftreten. Außerdem sollten seltenere Ursachen für das Auftreten einer Polyneuropathie, wie beispielsweise Infektionskrankheiten (z. B. Borreliose), Autoimmunerkrankungen oder Durchblutungsstörungen ausgeschlossen werden.

Die diabetische Neuropathie kann Jahre vor der Manifestation des Diabetes auftreten. Es gibt keine Interventionsstudie, die erkennen lässt, dass die Reduktion des Diabetesrisikos auch die Neuropathie reduzieren würde.

Fazit

Übergewicht, Adipositas und gestörte Glukosetoleranz korrelieren mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Typ-2-Diabetes. Dieses Risiko kann durch eine intensivierte

Lebensstilintervention verringert werden. Der Einsatz von Metformin ist bei vergleichsweise geringem Effekt auf den Gewichtsverlauf nicht sinnvoll, und bei Vorliegen einer Polyneuropathie ist wegen des Verdachts auf Verstärkung dieser Symptomatik durch Verringerung der Vitamin-B₁₂-Resorption eher kontraindiziert.

Literatur

- Aroda VR et al (2015) Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the diabetes prevention program outcomes study. *J Clin Endocrinol Metab* 100:375–383
- Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (2014) Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes (Version 4 September 2013 geändert November 2014)
- Deutsche Diabetes Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (2014) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität „Prävention und Therapie der Adipositas Version 2.0. ► http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/S3_Adipositas_Praevention_Therapie_2014.pdf
- Hostalek et al (2015) Therapeutic use of metformin in prediabetes and diabetes prevention. *Drugs* 75:1071–1094
- Lenz et al (2009) Morbidität und Mortalität bei Übergewicht und Adipositas im Erwachsenenalter. *Dtsch Arztebl* 40:641–648
- The Global BMI Mortality Collaboration (2016) Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 388:776–786
- Turner et al (1998) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 352:854–865



Fall 40: Therapie – 60 Jahre, ♂, Prädiabetes, metabolisches Syndrom, Übergewicht

Stefan Kopf

Ein 60-jähriger Patient mit Prädiabetes und metabolischem Syndrom sowie einem Body-Mass-Index von 33 fragt, ob er sein kardiovaskuläres Risiko senken kann, wenn er zur Gewichtsabnahme und Stoffwechsellnormalisation entweder einen DPP-IV-Inhibitor oder einen GLP-1-Agonisten einnimmt.

? Gibt es dafür Evidenzen?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Der Einsatz von DPP-IV-Inhibitoren zur Senkung des kardiovaskulären Risikos bei übergewichtigen Prädiabetespatienten wurde bisher in keiner Interventionsstudie untersucht. Die Effekte von DPP-IV-Inhibitoren auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit Typ-2-Diabetes werden sehr umstritten diskutiert, da kein Präparat bisher einen signifikanten Benefit auf solche Ereignisse zeigen konnte (Secrest et al. 2017). Im Gegenteil, Sitagliptin zeigte eine um 27 % signifikant häufigere Verschlechterung der Herzinsuffizienz bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (Scirica et al. 2013).

Der Einsatz von GLP-1-Agonisten (Liraglutid) zur Therapie der Adipositas ist bisher in einer placebokontrollierten Studie über 56 Wochen untersucht (Pi-Sunyer et al. 2015). Die Studien zu kardiovaskulären Ereignissen basieren bisher nur auf Daten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Hier konnte Liraglutid (LEADER-Studie) eine relative Risikoreduktion von 13 % für einen kombinierten kardiovaskulären Endpunkt erreichen (Marso et al. 2016b). Allerdings zeigten die einzelnen Endpunkte nur geringe Effekte: Die absolute Risikoreduktion für kardiovaskulären Tod lag bei 0,98 % („number needed to treat“ 102); die absolute Risikoreduktion für Herzinfarkt lag bei 0,62 % („number needed to treat“ 162), und für Schlaganfall betrug die absolute Risikoreduktion 0,23 % („number needed to treat“ 430) (Marso et al. 2016b). Ähnliche Resultate ergab die SUSTAIN-6 Studie mit Semaglutid, allerdings mit einem um 76 % häufigeren

relativen Risiko für retinale Einblutungen und Erblindungen (Marso et al. 2016a).

■ Was sagen die Leitlinien?

Die gemeinsamen Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft, Deutschen Adipositas-Gesellschaft, Deutschen Gesellschaft für Ernährung und Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin empfehlen zur Gewichtsreduktion in erster Linie nur Kalorienreduktion und Bewegungstherapie. Außerdem wird eine supportiv medikamentöse Therapie bei entsprechenden Komorbiditäten (Bluthochdruck, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Dyslipidämie, Diabetes mellitus) empfohlen. Eine spezifische medikamentöse Therapie der Adipositas wird nur in Ausnahmefällen empfohlen, dann allerdings nur mit einem intestinalen Lipasehemmer. Dieser muss in der Regel durch den Patienten selbst bezahlt werden. Eine medikamentöse unterstützende Therapie mit GLP-1 Agonisten wird aktuell durch die Datenlage nicht empfohlen.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch GLP-1-Agonisten oder DPP-IV-Inhibitoren ist aktuell nicht belegt und sollte daher dem Patienten nicht empfohlen werden. Auch Lebensstil-Interventionsstudien zeigten nur mäßigen Erfolg auf das kardiovaskuläre Risiko (s. Fall 34). Sollte eine Gewichtsreduktion zur Verbesserung der Lebensqualität gewünscht werden, können nur medizinisch kontrollierte Abnehmversuche empfohlen werden. Von diesen ist aber bekannt, dass sie nicht langfristig signifikante Effekte bewirken.

Fazit

Eine medikamentöse Adipositastherapie durch GLP-1-Analoga oder DPP-IV-Inhibitoren ist bei Patienten ohne Diabetes mellitus nicht sicher belegt und darf daher nicht empfohlen werden. Eine Wirksamkeit zur Verhinderung von klinisch relevanten Endpunkten ist eher

unwahrscheinlich, da selbst bei Diabetikern mit einem deutlich höheren Risiko als bei dem hier vorgestellten Patienten die absolute Risikoreduktion nur marginal ist und relevante Komplikationen wie retinale Erkrankungen drohen.

Literatur

- Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsboll T, Investigators S- (2016a) Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375(19):1834–1844. ► <https://doi.org/10.1056/nejmoa1607141>
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB, Committee LS, Investigators LT (2016b) Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375(4):311–322. ► <https://doi.org/10.1056/nejmoa1603827>
- Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, Lau DC, le Roux CW, Violante Ortiz R, Jensen CB, Wilding JP, Obesity S, Prediabetes NNSG (2015) A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med* 373(1):11–22. ► <https://doi.org/10.1056/nejmoa1411892>
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I, Committee S-TS, Investigators (2013) Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 369(14):1317–1326. ► <https://doi.org/10.1056/nejmoa1307684>
- Secrest MH, Udell JA, Filion KB (2017) The cardiovascular safety trials of DPP-4 inhibitors, GLP-1 agonists, and SGLT2 inhibitors. *Trends Cardiovasc Med*. ► <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2017.01.009>



Fall 41: Therapie – 73 Jahre, ♀, Prädiabetes, erhöhte Nüchtern glukose, Nierenschädigung

Stefan Kopf

Eine 73-jährige Patientin mit einer erhöhten Nüchtern glukose, einem normalem HbA_{1c} und normalem 2-Stunden Wert im oGTT, aber Abfall der GFR und Zunahme der Albuminurie trotz einem mit ACE-Hemmer und Diuretikum sehr gut eingestellten Blutdruck, nach Ausschluss anderer Ursachen der Nierenschädigung, fragt, ob sie mit einem SGLT2-Inhibitor behandelt werden sollte.

? Was sagt die jetzige Studienlage?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Es gibt keine Interventionsstudien, welche zeigen, dass Empagliflozin einen positiven Effekt auf die Nierenfunktion bei Patienten ohne Diabetes mellitus Typ 2 hat.

Die aktuelle EmpaREG-Studie bezüglich Verbesserung der Nierenfunktion bezieht sich nur auf Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (Wanner et al. 2016). Allerdings beruhte die relative Risikoverbesserung bezüglich diabetischer Nephropathie einzig auf einen kombinierten Endpunkt (bestehend aus Verdopplung des Serumkreatinins, Progression zur Makroalbuminurie, Nierenersatztherapie und Tod durch Nierenversagen). Der klinisch relevante Endpunkt Verhinderung einer Nierenersatztherapie, konnte relativ um 55 % reduziert werden, absolut aber nur um 0,3 %. Das entspricht einer „number needed to treat“ von 310.

Allerdings gibt es Daten bezüglich Blutdrucksenkung, Nierenfunktion und Albuminurie:

Die HOT- und MDRD-Studie zeigten während der Studienlaufzeit keinen Benefit auf kardiovaskuläre oder nephrologische Endpunkte (Nierenersatztherapie) durch intensivierte Blutdrucktherapie mit ACE-Hemmern (Ruilope et al. 2001; Peterson et al. 1995). Nur Post-hoc-Analysen in Subgruppen beider Studien konnten eine Stabilisierung der glomerulären Filtrationsrate durch eine intensivierte Blutdrucktherapie zeigen. In der Nachbeobachtung der MDRD-Studie zeigte sich bei Patienten mit

intensivierter Blutdrucktherapie ein reduziertes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, allerdings ohne Daten bezüglich Blutdruckmedikation.

Eine Metaanalyse von 11 Studien mit ACE-Hemmern konnte ebenfalls nur in Post-hoc-Analysen einen Benefit auf die Progression der Niereninsuffizienz zeigen (Jafar et al. 2003).

Die Daten aus der Diabetes Prevention Program-Studie (DPP) zeigten ebenfalls, dass das absolute Risiko für eine Manifestation des Diabetes mellitus Typ 2 unter Metformin-Therapie nach 10 Jahren Follow-up nur 1 % betrug mit einer „number needed to treat“ (NNT) von 76,7 (Perreault et al. 2012). Die Subgruppenanalyse bezüglich Albuminurie zeigte keine Effekte durch Lebensstilintervention oder Metformin-Therapie (Friedman et al. 2008).

■ Was sagen die Leitlinien?

Für diesen Fall gibt es keine Empfehlung der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Nach aktuellem Zulassungsstand ist Empagliflozin nicht zugelassen zur Therapie einer Niereninsuffizienz, vor allem nicht bei Patienten ohne Diabetes mellitus Typ 2.

Leitlinien bezüglich Blutdrucktherapie bei Patienten mit Proteinurie bzw. Mikroalbuminurie empfehlen eine Blutdrucktherapie zwischen 120–140 mm Hg systolisch und 70–90 mm Hg diastolisch, aber mit Hauptfokus auf die Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren. Allerdings ist die Studienlage diesbezüglich sehr heterogen.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Eine SGLT-2-Therapie ist aktuell nicht indiziert. Aus der Prädiabetes-Preventionsstudie (DPP) gibt es keine Daten, dass eine Metformin-Therapie die Albuminurie positiv beeinflusst, die Diabetesmanifestation konnte nach 10 Jahren nur um 1 % absolut reduziert werden. Bei einem aktuell gut eingestellten Hypertonus zeigt die Studienlage keine ausreichenden Effekte auf kardiovaskuläre

Ereignisse und terminale Niereninsuffizienz durch weitere Intensivierung der Therapie. Daher erst einmal regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion und Albuminausscheidung.

Fazit

Eine Empagliflozin-Therapie ist nicht indiziert. Eine präventive Metformin-Therapie zeigte auch keine signifikanten Effekte auf die Albuminurie. Weitere Intensivierungen der Blutdrucktherapie konnten nur geringe Erfolge auf die Verschlechterung der Niereninsuffizienz zeigen, kardiovaskuläre und nephrologische Endpunkte konnten nicht signifikant verhindert werden.

Literatur

Friedman AN, Marrero D, Ma Y, Ackermann R, Narayan KM, Barrett-Connor E, Watson K, Knowler WC, Horton ES, Diabetes Prevention Program Research G (2008) Value of urinary albumin-to-creatinine ratio as a predictor of type 2 diabetes in pre-diabetic individuals. *Diabetes care* 31(12):2344–2348. ► <https://doi.org/10.2337/dc08-0148>

Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey

AS, Group AS (2003) Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 139(4):244–252

Perreault L, Pan Q, Mather KJ, Watson KE, Hamman RF, Kahn SE, Diabetes Prevention Program Research G (2012) Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 379(9833):2243–2251. ► [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60525-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60525-X)

Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifter JL (1995) Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 123(10):754–762

Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warndorf I, Wedel H, Zanchetti A (2001) Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 12(2):218–225

Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B, Investigators E-RO (2016) Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375(4):323–334. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>



Fall 42: Therapie – 51 Jahre, ♂, Prädiabetes, Ernährungsberatung

Andreas Fischer und Peter Nawroth

Ein 51-jähriger Patient mit Prädiabetes, koronarer Herzkrankheit, einem Body-Mass-Index von 31, einer gut eingestellten arteriellen Hypertonie und einem LDL von 95 mg/dl unter Statintherapie kommt zur Ernährungsberatung, da er seinen Lebensstil auf mediterrane Kost umstellen möchte.

❓ Wird eine Ernährungsumstellung ihm helfen?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Die PREDIMED-Studie (*Prevención con Dieta Mediterránea*) untersuchte in Spanien den Einfluss einer mediterranen Diät auf das Auftreten von Herzinfarkt, Schlaganfall und Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse. Nahezu 7.500 Menschen im Alter von 55–80 Jahren, die ein deutlich erhöhtes Risikoprofil für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen hatten, nahmen an der Interventionsstudie (Kontrolldiät mit der Empfehlung, Fett zu reduzieren, vs. mediterrane Diät, angereichert entweder mit zusätzlichem Olivenöl oder Nüssen) teil (Estruch et al. 2006).

Diese Studie zeigte unter anderem, dass mittels mediterraner Diät keine bedeutsame Senkung arteriellen Blutdrucks erreicht werden kann (Reduktion um weniger als 1,5 mm Hg) (Toledo et al. 2013). Des Weiteren war nur ein minimal positiver Effekt der mediterranen Diät in Subgruppen in Bezug auf Herzinfarkt, Schlaganfall und Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse zu detektieren:

- Herzinfarkt 68 von 4997 Personen mit mediterraner Diät vs. 38 von 2450 Personen der Kontrollgruppe (1,36 % vs. 1,55 %);
- Schlaganfall 81/4997 vs. 58/2450 (1,62 % vs. 2,37 %);
- Tod durch kardiovaskuläre Ursachen 57/4997 vs. 30/2450 (1,14 % vs. 1,22 %).

Dies konnte nur durch die statistische Hochrechnung auf 1.000 Personenjahre als signifikant dargestellt werden. Interessanterweise

war die Gesamtsterblichkeit lediglich bei der mit Nüssen angereicherten mediterranen Diät minimal vermindert, nicht aber in der Gruppe, die zusätzliches Olivenöl erhielt (Estruch et al. 2013), was aber von den Autoren nicht weiter kommentiert wurde.

■ Was sagen die Leitlinien?

In etlichen Leitlinien diverser Fachgesellschaften wird mediterrane Diät als Teil einer gesunden Lebensweise erwähnt.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Die medikamentöse Behandlung der arteriellen Hypertonie und die Statintherapie sollen zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos weitergeführt werden. Eine mediterrane Diät kann basierend auf der PREDIMED-Studie bei diesem Patienten das kardiovaskuläre Risiko nicht nennenswert reduzieren. Es spricht natürlich nichts gegen eine Ernährungsumstellung, vor allem dann, wenn mediterrane Kost dem Patienten gut schmeckt.

Fazit

Die PREDIMED-Studie wird häufig fehlinterpretiert. Mediterrane Diät senkt das kardiovaskuläre Risiko nur minimal.

Literatur

- Estruch R et al, PREDIMED Study Investigators (2006) Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 145(1):1–11
- Estruch R et al, PREDIMED Study Investigators (2013) Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 368(14):1279–90
- Toledo E, Hu FB, Estruch R, Buil-Cosiales P, Corella D, Salas-Salvadó J, Covas MI, Arós F, Gómez-Gracia E, Fiol M, Lapetra J, Serra-Majem L, Pinto X, Lamuela-Raventós RM, Saez G, Bulló M, Ruiz-Gutiérrez V, Ros E, Sorli JV, Martínez-González MA (2013) Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Med* 11:207



Fall 43: Therapie – 48 Jahre, ♀, Hashimoto-Thyreoiditis

Daniel Pfaff

Bei einer 48-jährigen Patientin mit einem BMI von 29 wird jetzt ein Prädiabetes festgestellt, und es stellt sich die Frage, ob sie weiter Selen einnehmen soll, das ihr wegen der Hashimoto-Thyreoiditis der naturheilkundlich orientierte Kollege verschrieben hatte.

❓ Sollte die Seleneinnahme weitergeführt oder beendet werden?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Der Schilddrüse ist eines der Organe mit dem höchsten Selengehalt des Körpers (Aaseth et al. 1990), wobei auch eine epidemiologische Häufung von Schilddrüsenerkrankungen in Regionen mit geringem Selengehalt der Nahrung (Wu et al. 2015) zu beobachten ist. Interventionsstudien mit Selensupplementation bei Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis zeigten eine Reduktion des TPO-Autoantikörpertiters (Duntas et al. 2003; Gartner et al. 2002; Nacamulli et al. 2010), wobei in anderen Studien dieser Effekt z. T. nicht nachgewiesen wurde (Anastasilakis et al. 2012; Karanikas et al. 2008; Esposito et al. 2017). Das Studiendesign zu dieser Fragestellung ist generell sehr heterogen im Hinblick auf Dosis und Dauer.

Eine der wenigen Studien mit 12 Monaten Selensupplementationsdauer bei Immunthyreopathie zeigte keinen Unterschied zur Kontrollgruppe hinsichtlich Schilddrüsenfunktionsparametern wie TSH und fT4 (Nacamulli et al. 2010).

Einzelne Studien zeigen bei Hashimoto-Thyreoiditis nach Erreichen einer laborchemischen Euthyreose noch keine vollständige Erholung der Quality-of-Life-Parameter (Winther et al. 2016) sowie eine negative Korrelation der QoL mit dem TPO-Antikörpertiter (Bektas Uysal und Ayhan 2016). Eine Interventionsstudie, die konkret QoL-Parameter bei Hashimoto-Patienten in Abhängigkeit von einer Seleneinnahme untersucht, ist noch nicht abgeschlossen (Winther et al. 2014).

In einigen Beobachtungsstudien zeigte sich unter Seleneinnahme eine geringere Inzidenz mancher Krebsformen, was jedoch in Interventionsstudien nicht bestätigt werden konnte (Vinceti et al. 2014). In der „Nutritional Prevention of Cancer“-Studie fiel nach 8 Jahren Seleneinnahme als sekundärer Endpunkt eine erhöhte Diabetesinzidenz in der Sengruppe (NNH 31) auf (Stranges et al. 2007). Die SELECT-Studie hingegen zeigte weder einen Einfluss auf die Prostatakarzinom- noch auf die Diabetesinzidenz (Lippman et al. 2009). Sowohl in der NPC- als auch in der SELECT-Studie wurde der Diabetesstatus allerdings nicht gemessen, sondern nur abgefragt.

Eine größere Interventionsstudie mit Diabetesinzidenz unter Seleneinnahme als primärem Outcome existiert nicht, aber viele epidemiologische Studien zeigen eine Korrelation der Inzidenz mit dem Selenbasalspiegel (Galan-Chilet et al. 2017; Lu et al. 2016).

■ Was sagen die Leitlinien?

Bei keiner Schilddrüsenpathologie ist die Selentherapie Teil einer Leitlinie (Ausnahme: endokrine Orbitopathie bei M. Basedow (Bartalena et al. 2016), auch wenn in der Praxis häufig bei Hashimoto-Thyreoiditis Selen verordnet wird (Negro et al. 2016)).

Die Versorgungsleitlinie „Ernährungsempfehlungen zur Behandlung und Prävention des Diabetes mellitus“ enthält keine Empfehlungen bezüglich Selenaufnahme.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Der Antikörpertiter hat für den Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis keine klinische Relevanz, da nur die laborchemischen Funktionsparameter wie TSH über die Einnahme und Dosis des L-Thyroxins entscheiden – und diese Parameter zeigen sich in fast allen Studien unbeeinflusst durch Selen. Allein hieraus ergibt sich bereits die Empfehlung, die Selentherapie abzusetzen.

Eine Selentherapie ist bei einem nachgewiesenen Selenmangel (z. B. nach bariatrischen Eingriffen) gerechtfertigt, allerdings deuten viele epidemiologische Studien auf ein mit dem Selenspiegel korrelierendes Diabetesrisiko hin, sodass bei der Fallpatientin mit Prädiabetes von der Selen-einnahme abzuraten ist.

Fazit

In einer sinnorientierten Medizin ergibt sich aus der Reduktion eines Antikörpertiters als Laborkosmetik ohne weitere Konsequenz für den Patienten keine Indikation für eine Selen-einnahme.

Literatur

- Aaseth J, Frey H, Glatte E, Norheim G, Ringstad J, Thomassen Y (1990) Selenium concentrations in the human thyroid gland. *Biol Trace Elem Res* 24(2):147–152
- Anastasilakis AD, Toulis KA, Nisianakis P, Goulis DG, Kampas L, Valeri RM, Oikonomou D, Tzellos TG, Delaroudis S (2012) Selenomethionine treatment in patients with autoimmune thyroiditis: a prospective, quasi-randomised trial. *Int J Clin Pract* 66(4):378–383. ► <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02879.x>
- Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, Perros P, Salvi M, Wiersinga WM (2016) The 2016 European thyroid association/European group on graves' orbitopathy guidelines for the management of graves' orbitopathy. *Eur Thyroid j* 5(1):9–26. ► <https://doi.org/10.1159/000443828>
- Bektas Uysal H, Ayhan M (2016) Autoimmunity affects health-related quality of life in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Kaohsiung J Med Sci* 32(8):427–433. ► <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2016.06.006>
- Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA (2003) Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 148(4):389–393
- Esposito D, Rotondi M, Accardo G, Vallone G, Conzo G, Docimo G, Selvaggi F, Cappelli C, Chiovato L, Giugliano D, Pasquali D (2017) Influence of short-term selenium supplementation on the natural course of Hashimoto's thyroiditis: clinical results of a blinded placebo-controlled randomized prospective trial. *J Endocrinol Invest* 40(1):83–89. ► <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0535-4>
- Galan-Chilet I, Grau-Perez M, De Marco G, Guallar E, Martin-Escudero JC, Dominguez-Lucas A, Gonzalez-Manzano I, Lopez-Izquierdo R, Briongos-Figuero LS, Redon J, Chaves FJ, Tellez-Plaza M (2017) A gene-environment interaction analysis of plasma selenium with prevalent and incident diabetes: the Ortega study. *Redox Biol* 12:798–805. ► <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.04.022>
- Gartner R, Gasnier BC, Dietrich JW, Krebs B, Angstwurm MW (2002) Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 87(4):1687–1691. ► <https://doi.org/10.1210/jcem.87.4.8421>
- Karanikas G, Schuetz M, Kontur S, Duan H, Kommata S, Schoen R, Antoni A, Kletter K, Dudczak R, Willheim M (2008) No immunological benefit of selenium in consecutive patients with autoimmune thyroiditis. *Thyroid: Official Journal Of The American Thyroid Association* 18(1):7–12. ► <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0127>
- Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, Parnes HL, Minasian LM, Gaziano JM, Hartline JA, Parsons JK, Bearden JD 3rd, Crawford ED, Goodman GE, Claudio J, Winquist E, Cook ED, Karp DD, Walther P, Lieber MM, Kristal AR, Darke AK, Arnold KB, Ganz PA, Santella RM, Albanes D, Taylor PR, Probstfield JL, Jagpal TJ, Crowley JJ, Meyskens FL Jr, Baker LH, Coltman CA Jr (2009) Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 301(1):39–51. ► <https://doi.org/10.1001/jama.2008.864>
- Lu CW, Chang HH, Yang KC, Kuo CS, Lee LT, Huang KC (2016) High serum selenium levels are associated with increased risk for diabetes mellitus independent of central obesity and insulin resistance. *BMJ open diab res & care* 4(1):e000253. ► <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2016-000253>
- Nacamulli D, Mian C, Petricca D, Lazzarotto F, Barollo S, Pozza D, Masiero S, Faggian D, Plebani M, Girelli ME, Mantero F, Betterle C (2010) Influence of physiological dietary selenium supplementation on the natural course of autoimmune thyroiditis. *Clin Endocrinol* 73(4):535–539. ► <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03758.x>
- Negro R, Attanasio R, Grimaldi F, Marcocci C, Guglielmi R, Papini E (2016) A 2016 Italian survey about the clinical use of selenium in thyroid disease. *Eur Thyroid J* 5(3):164–170. ► <https://doi.org/10.1159/000447667>
- Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, Cappuccio FP, Ceriello A, Reid ME (2007) Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 147(4):217–223

- Vinceti M, Dennert G, Crespi CM, Zwahlen M, Brinkman M, Zeegers MP, Horneber M, D'Amico R, Del Giovane C (2014) Selenium for preventing cancer. The Cochrane database of systematic reviews (3):Cd005195. ► <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005195.pub3>
- Winther KH, Cramon P, Watt T, Bjorner JB, Ekholm O, Feldt-Rasmussen U, Groenvold M, Rasmussen AK, Hegedus L, Bonnema SJ (2016) Disease-specific as well as generic quality of life is widely impacted in autoimmune hypothyroidism and improves during the first six months of levothyroxine therapy. PloS one 11(6):e0156925. ► <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156925>
- Winther KH, Watt T, Bjorner JB, Cramon P, Feldt-Rasmussen U, Gluud C, Gram J, Groenvold M, Hegedus L, Knudsen N, Rasmussen AK, Bonnema SJ (2014) The chronic autoimmune thyroiditis quality of life selenium trial (CATALYST): study protocol for a randomized controlled trial. Trials 15:115. ► <https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-115>
- Wu Q, Rayman MP, Lv H, Schomburg L, Cui B, Gao C, Chen P, Zhuang G, Zhang Z, Peng X, Li H, Zhao Y, He X, Zeng G, Qin F, Hou P, Shi B (2015) low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease. J Clin Endocrinol Metab 100(11):4037–4047. ► <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2222>

Diabetes Typ 2

Inhaltsverzeichnis

- Kapitel 44** **Fall 44: Bariatrische Chirurgie – 58 Jahre, ♂, DM Typ 2, Sleeve-Gastrektomie – 175**
Daniel Pfaff
- Kapitel 45** **Fall 45: Bariatrische Chirurgie – 63 Jahre, ♀, DM Typ 2, Übergewicht, Schlafstörung durch Muskelkrämpfe und Kribbeln – 179**
Daniel Pfaff
- Kapitel 46** **Fall 46: Spätschäden – 59 Jahre, ♂, DM Typ 2 seit 11 Jahren, erhöhter HbA^{1c}, Bluthochdruck von 145 mm Hg, Nierenwerte erhöht, drohende Dialyse – 183**
Lars Kihm
- Kapitel 47** **Fall 47: Therapie – 81 Jahre, ♀, DM Typ 2, Altersdiabetes – 187**
Andreas Fischer und Peter Nawroth
- Kapitel 48** **Fall 48: Therapie – 68 Jahre, ♀ und ♂ (Zwillinge), Albuminurie, Bluthochdruck – 191**
Johanna Zemva
- Kapitel 49** **Fall 49: Therapie – 68 Jahre, ♀, DM Typ 2, koronare Herzkrankheit, Blutdruck und LDL gut eingestellt – 195**
Konstantinos Avranas
- Kapitel 50** **Fall 50: Therapie – 63 Jahre, ♂, DM Typ 2, SGLT-2-Inhibitoren – 199**
Konstantinos Avranas

- Kapitel 51** **Fall 51: Therapie – 72 Jahre, ♀, DM Typ 2, Osteoporose, SGLT-2-Inhibitoren – 203**
Chrisitan Kasperk
- Kapitel 52** **Fall 52: Therapie – ♂, DM Typ 2, koronare Herzerkrankung, Ernährungsumstellung – 207**
Daniel Pfaff
- Kapitel 53** **Fall 53: Zielwerte – 68 Jahre, ♂, DM Typ 2, Z. n. Herzinfarkt – 211**
Aikaterini Valkanou
- Kapitel 54** **Fall 54: Prävention – 55 Jahre, ♀, DM Typ 2, Aufnahme mit Herzinfarkt – 217**
Andreas Fischer und Peter Nawroth
- Kapitel 55** **Fall 55: Zielwerte – 67 Jahre, ♂, DM Typ 2, periphere arterielle Verschlusskrankheit, nichtproliferative Retinopathie und sensorische Neuropathie – 221**
Chrisitan Kasperk
- Kapitel 56** **Fall 56: Prävention – 84 Jahre, ♀, DM Typ 2, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Mikroalbuminurie – 225**
Stefan Kopf
- Kapitel 57** **Fall 57: 73 Jahre, ♂, DM Typ 2, Übergewicht, Apoplex Prävention – 229**
Jan Gröner
- Kapitel 58** **Fall 58: Spätschäden – 64 Jahre, ♀, DM Typ 2, Krebsrisiko – 233**
Lars Kihm
- Kapitel 59** **Fall 59: Spätschäden – 51 Jahre, ♂, DM Typ 2, Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko – 237**
Stefan Kopf

- Kapitel 60** **Fall 60: Schwangerschaft – 26 Jahre, ♀, DM Typ 2, schwanger, Z. n. bariatrischer Operation und Gewichtsreduktion – 241**
Aikaterini Valkanou
- Kapitel 61** **Fall 61: Zielwerte – 86 Jahre, ♂, DM Typ 2, Diabeteskost – 245**
Ulrike Zech
- Kapitel 62** **Fall 62: Therapie – 33 Jahre, ♀, DM Typ 2, schwanger, Übergewicht – 249**
Chrisitan Kasperk
- Kapitel 63** **Fall 63: Therapie – 63 Jahre, ♂, DM Typ Umstellung auf Insulintherapie – 253**
Stefan Kopf
- Kapitel 64** **Fall 64: Therapie – 73 Jahre, ♀, DM Typ 2, Makuladegeneration – 257**
Johanna Zemva
- Kapitel 65** **Fall 65: Therapie – 83 Jahre, ♂, DM Typ 2, nächtliche Unterzuckerung, Demenz – 261**
Alba Sulaj
- Kapitel 66** **Fall 66: Therapie – 57 Jahre, ♂, DM Typ 2, koronare Herzerkrankung – 265**
Alba Sulaj
- Kapitel 67** **Fall 67: Therapie – 78 Jahre, ♀, DM Typ 2, Risiko von Demenz und Apoplex – 269**
Dimitrios Oikonomou
- Kapitel 68** **Fall 68: Therapie – 75 Jahre, ♂, DM Typ 2 – 273**
Konstantinos Avranas

- Kapitel 69** **Fall 69: Prävention – 49 Jahre, ♀, DM Typ 2, Senkung des kardiovaskulären Risikos – 277**
Alba Sulaj und Johanna Zemva
- Kapitel 70** **Fall 70: Prävention – 58 Jahre, ♂, DM Typ 2, Reduktion von Übergewicht – 281**
Ulrike Zech
- Kapitel 71** **Fall 71: Spätschäden – 49 Jahre, ♀, DM Typ 2, Progression der Niereninsuffizienz – 285**
Lars Kihm
- Kapitel 72** **Fall 72: Bariatrische Chirurgie – 61 Jahre, ♂, DM Typ 2, Übergewicht, koronare Herzerkrankung, Albuminurie – 289**
Daniel Pfaff
- Kapitel 73** **Fall 73: Spätschäden – 62 Jahre, ♂, DM Typ 2, Surrogatparameter – 293**
Stefan Kopf
- Kapitel 74** **Fall 74: Prävention – 39 Jahre, ♀, DM Typ 2, Mammakarzinom, Nahrungsergänzungsmittel – 297**
Johanna Zemva
- Kapitel 75** **Fall 75: Spätschäden – 77 Jahre, ♀, DM Typ 2, Retinopathie, Neuropathie – 301**
Zoltan Kender



Fall 44: Bariatrische Chirurgie – 58 Jahre, ♂, DM Typ 2, Sleeve-Gastrektomie

Daniel Pfaff

Ein 58-jähriger Busfahrer mit einem mit einem BMI von 32 kg/m^2 und Typ-2-Diabetes sowie einem HbA_{1c} von $7,0 \%$, vor einem Jahr bei einem unter maximaler medikamentöser Therapie noch zu hohen HbA_{1c} auf Insulin umgestellt werden musste und seitdem seinem Beruf nicht mehr nachgehen kann, fragt nach der Möglichkeit einer Sleeve-Gastrektomie, um die Insulintherapie zu beenden und wieder als Busfahrer arbeiten zu können.

? Aussichtsreich?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Die derzeit einzige größere Interventionsstudie mit 5-Jahres-Follow-up-Daten ist die 2016 abgeschlossene STAMPEDE-Studie (Schauer et al. 2017), bei der 150 übergewichtige Typ-2-Diabetiker entweder einer intensiven medikamentösen Therapie, einer Sleeve-Gastrektomie oder einem Magenbypass zugeführt wurden. Zu Beginn waren 50% der Teilnehmer insulinpflichtig, wobei nach 5 Jahren in den beiden operativen Gruppen die Rate auf 10% gesenkt werden konnte, wohingegen die medikamentöse Gruppe noch zu 40% insulinpflichtig blieb. Außerdem hatten die Patienten der Bypass-Gruppe zu 45% und die Sleeve-Patienten zu 25% weder Insulin noch Medikamente in ihrem Therapieregime (Kontrollgruppe 2%). Aus der Rate der Patienten, die eine komplette Diabetesremission (definiert als $\text{HbA}_{1c} \leq 6,0 \%$ ohne diabetesspezifische Medikation) erreichen, lässt sich eine NNT berechnen, die bei dem Bypass-Verfahren mit $4,3$ dem Sleeve mit $5,5$ leicht überlegen ist. In den erfassten Quality-of-Life-Parametern zeigten die Teilnehmer eine deutliche Verbesserung gegenüber Baseline, wohingegen bei der Kontrollgruppe kaum Veränderung in der Scores zu beobachten war.

■ Was sagen die Leitlinien?

Die Interdisziplinäre S3-Leitlinie zur „Prävention und Therapie der Adipositas“ empfiehlt eine bariatrische Operation

- bei sonst gesunden Patienten mit $\text{BMI} > 40 \text{ kg/m}^2$,
- bei Patienten mit Komorbiditäten ab 35 kg/m^2 und
- bei Typ-2-Diabetikern im Sonderfall bei einem $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$, dabei stets das Versagen eines konservativen strukturierten Abnehmversuchs vorausgesetzt.

Die NVL-Leitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“ macht keine Aussage darüber, wann ein Patient über die Möglichkeit einer bariatrischen Option aufgeklärt werden sollte.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Um die Verkehrstüchtigkeit des Patienten durch Absetzen der Insulintherapie zu ermöglichen, gibt es auch angesichts des Alters außer der bariatrischen Chirurgie keine aussichtsreiche Therapieoption, die noch vor Berentung eine Wiederaufnahme der Busfahrertätigkeit ermöglichen würde. Auch wenn in den 3-Jahres-Follow-up-Daten in einer Metaanalyse (Yip et al. 2013) keine Überlegenheit hinsichtlich Diabetesremission festgestellt wurde (bei allerdings sehr heterogener Remissionsdefinition), spiegeln die 5-Jahres-Daten der STAMPEDE-Studie wider, was man von der Betrachtung des BMI-Verlaufs im Vergleich Bypass und Sleeve schon kannte: Sowohl die Adipositas wie auch die diabetische Stoffwechsellage bleiben nach dem Bypass-Verfahren länger in Remission als nach Sleeve. Um die Wahrscheinlichkeit einer Diabetesremission im Rentenalter zu verringern, ist das Bypass-Verfahren bei diesem Patienten sinnvoll und auch generell bei Typ-2-Diabetikern das Verfahren der 1. Wahl. Man muss den Patienten aber auch darüber aufklären, dass eine Remission bzw. Rückumstellung auf Medikamente nach der OP zwar wahrscheinlich ist, dass aber nicht garantiert werden kann, dass keine Insulintherapie mehr nötig sein wird.

Aufgrund des unterhalb der Leitliniengrenze liegenden BMI muss mit den

Krankenkassen die Kostenübernahme individuell geprüft werden. Ein konservativer ärztlich kontrollierter Abnehmversuch über 6 Monate ohne zufriedenstellendes Ergebnis ist vor Antragsstellung Voraussetzung.

Fazit

Bei Adipositas und Typ-2-Diabetes besteht die Möglichkeit einer bariatrischen Therapieoption, wobei hierbei insbesondere das Bypass-Verfahren langfristige Remissionserfolge erzielt.

Literatur

- Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, Navaneethan SD, Singh RP, Pothier CE, Nissen SE, Kashyap SR (2017) Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes – 5-year outcomes. *New Engl J Med* 376(7):641–651. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600869>
- Yip S, Plank LD, Murphy R (2013) Gastric bypass and sleeve gastrectomy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outcomes. *Obes Surg* 23(12):1994–2003. ► <https://doi.org/10.1007/s11695-013-1030-z>



Fall 45: Bariatrische Chirurgie – 63 Jahre, ♀, DM Typ 2, Übergewicht, Schlafstörung durch Muskelkrämpfe und Kribbeln

Daniel Pfaff

Eine 63-jährige Diabetikerin, mit einem Body-Mass-Index von 30, einem HbA_{1c} von 6,9 und dennoch progredienter Zunahme der Albuminausscheidung im Urin sowie zunehmender nächtlicher Schlafstörung durch quälende Muskelkrämpfe und Kribbeln, fragt, ob man ihr durch einen bariatrischen Eingriff helfen kann.

? Geht das?

45

■ Gibt es Interventionsstudien?

Es existieren einige retrospektive Studien, die den Verlauf der Nephropathie bei Patienten nach bariatrischer Operation untersuchen und dabei in der Regel sehen, dass die vorbestehende Albuminurie sich bei der Mehrheit der Patienten zurückbildet (Heneghan et al. 2013).

Von den größeren Interventionsstudien wäre die STAMPEDE-Studie zu nennen (Schauer et al. 2017). Hierbei wurde eine Kohorte mit intensiver medikamentöser Therapie mit je einer Kohorte Patienten mit Gastric Sleeve oder Roux-en-Y-Bypass über 5 Jahre verglichen. Aus dieser Studie ist nur eingeschränkt eine Aussage zu ziehen, da der Verlauf der Nephropathie nicht als primärer Endpunkt definiert war und außerdem die jeweils 43–50 Patienten umfassenden Kohorten eine heterogene Baseline bezüglich Nephropathie hatten: Bei nur 8 % der Patienten in der Kontrollgruppe lag bereits eine Albuminurie vor, aber bei der Sleeve-Gruppe in 18 % der Fälle und in der Bypass-Gruppe sogar bei 28 %.

Als deutliche Tendenz lassen sich in den operativen Gruppen jeweils eine höhere Remissionsrate und ein geringeres Neuauftreten der Albuminurie beobachten. Nach 5 Jahren zeigte die Kontrollgruppe mit 27 % Albuminurie den höchsten Anteil, wobei die Sleeve-Gruppe sich auf 11 % und die Bypass-Gruppe sich auf 19 % verbesserte. Wegen der zur statistischen Betrachtung der Nephropathie zu geringen Kohortengröße lässt sich

hieraus keine statistische Signifikanz aus dem Vergleich Albuminurie Baseline vs. 5-Jahres-Follow-up für jede einzelne Kohorte errechnen, aber die Tendenz zur Remission nach OP zeigt sich hier wie auch in den retrospektiven Studien.

Bezüglich Inzidenz der Neuropathie entwickelte in der RYGB-Kohorte der STAMPEDE-Studie nur 1 Patient von 50 eine Polyneuropathie nach 5 Jahren, in der Kontroll- bzw. Sleeve-Gruppe je 4 bzw. 5 Patienten. In einem generellen Schmerzfragebogen zeigten die operativen Gruppen in den 5 Jahren im Schnitt keine Veränderung, wohingegen die Kontrollgruppe eine deutliche Verschlechterungstendenz zeigte.

Die DIASURGI-Studie betrachtete gezielt den Verlauf der klinisch relevanten Neuropathieparameter Neuropathy Symptom Score (NSS) und Neuropathy Deficit Score (NDS) bei Diabetikern mit vorbestehender Polyneuropathie vor und nach RYGB (Muller-Stich et al. 2013). Dabei konnte bereits 3 Monate postoperativ bei beiden Scores eine deutliche Besserung verzeichnet werden, die sich teilweise nach 6 Monaten noch fortsetzte. Insbesondere der postoperative Abfall des NSS auf 0 von 10 (präoperativ im Schnitt 8 von 10) dokumentiert die Remission eines Parameters der diabetischen Polyneuropathie, was bislang noch mit keiner anderen Therapie möglich ist.

■ Was sagen die Leitlinien?

Weder die NV-Leitlinie „Nierenerkrankungen bei Diabetes“ noch „Neuropathie bei Diabetes“ äußern sich zu bariatrischer Chirurgie.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Bezüglich bariatrischer Chirurgie und Nephropathie ist in der Literatur eine Tendenz zur Reduktion der Albuminurie erkennbar, was auch anhand der durch die OP mitbehandelten Risikofaktoren Hypertonie und Adipositas zu erwarten ist. Bei bereits eingeschränkter Nierenfunktion muss

das Risiko eines postoperativen Nierenversagens in der Therapieempfehlung mitberücksichtigt werden.

Der Verlauf der Neuropathie nach bariatrischer Operation ist Gegenstand aktuell noch laufender Studien, wobei Ergebnisse, die bereits eine deutliche Reduktion der vorbestehenden Polyneuropathiebeschwerden zeigen, eine Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit hohem NSS und NDS erwarten lassen. Bei therapierefraktären Polyneuropathiebeschwerden sollten auch bei stabilem HbA_{1c} im Leitlinienzielbereich bariatrische Optionen diskutiert werden, da sich die Besserung der Beschwerden unabhängig vom HbA_{1c} zeigte.

Fazit

Eine schwache Evidenz deutet auf Verbesserung der Nephropathie durch bariatrische Chirurgie hin. Die Verbesserung der Polyneuropathie bis hin zur Teilremission ist insbesondere bei therapierefraktären

neuropathien Beschwerden ein zusätzlicher Grund für eine bariatrische Operation.

Literatur

- Heneghan HM, Cetin D, Navaneethan SD, Orzech N, Brethauer SA, Schauer PR (2013) Effects of bariatric surgery on diabetic nephropathy after 5 years of follow-up. *Surg Obesity Related Dis* 9(1):7–14. ► <https://doi.org/10.1016/j.soard.2012.08.016>
- Muller-Stich BP, Fischer L, Kenngott HG, Gondan M, Senft J, Clemens G, Nickel F, Fleming T, Nawroth PP, Buchler MW (2013) Gastric bypass leads to improvement of diabetic neuropathy independent of glucose normalization—results of a prospective cohort study (DiaSurg 1 study). *Ann Surg* 258 (5):760–765; discussion 765–766. ► <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e3182a618b2>
- Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, Navaneethan SD, Singh RP, Pothier CE, Nissen SE, Kashyap SR (2017) Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes – 5-Year Outcomes. *New Engl J Med* 376(7):641–651. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600869>



Fall 46: Spätschäden – 59 Jahre, ♂, DM Typ 2 seit 11 Jahren, erhöhter HbA^{1c}, Blutdhochruck von 145 mm Hg, Nierenwerte erhöht, drohende Dialyse

Lars Kihm

Ein 59-jähriger Patient mit Typ-2-Diabetes seit 11 Jahren, einem HbA_{1c} von 8,2 %, einem Blutdruck von 145 mm Hg systolisch, einem unter 10 mg Atorvastatin hohen Blutglukosewert hat jetzt ein Kreatinin von 6,4 mg/dl, einen Harnstoff von 211 mg/dl, erhaltene Urinausscheidung, und fragt, ob er die Dialyse hätte verhindern können und welche Form der Dialyse ihm das längste Überleben sichern könnte.

? Hätte er die Erkrankung verhindern können und soll er für die Peritonealdialyse geschult werden?

46

■ Gibt es Interventionsstudien?

Für die Progressionshemmung der diabetischen Nephropathie ist die vorliegende Studienlage ernüchternd. Für ACE-Hemmer ist die Datenlage zwar relativ robust (Lewis et al. 1993), für AT_1 -Blocker bereits nicht mehr (Lv et al. 2012). Für den Zielwert des Blutdrucks gibt es für Diabetiker keinen Vorteil für eine Absenkung unter 140/80 mm Hg (The ACCORD Study Group 2010). Andere Substanzen wie Bardoxolon zeigen ebenso keinen Zusatznutzen, sondern sind mit vermehrter kardiovaskulärer Mortalität assoziiert (de Zeeuw et al. 2013).

Weder ADVANCE- noch ACCORD-Studie konnten für eine intensiviertere Glukosekontrolle bei Typ-2-Diabetikern einen relevanten Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse oder die Progression einer Nephropathie zeigen (ADVANCE Collaborative Group 2008; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group 2008).

Statine scheinen nicht mit einer relevanten Progressionshemmung assoziiert zu sein (Haynes et al. 2014). Die 4D-Studie lässt bei Hämodialysepatienten mit Typ-2-Diabetes auch keinen Zusatznutzen für Statine hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse erkennen (Wanner et al. 2005).

Zur Beantwortung der Frage nach der zu präferierenden Dialysemodalität liegt ebenfalls keine randomisiert kontrollierte Studie vor. Die Daten zum Nutzen und zur Wirksamkeit der Hämodialyse (Scribner et al. 1960) beruhen, ebenso wie die der Peritonealdialyse, auf Case-Reports und Fallserien (Popovich et al. 1978). Mehrere retrospektive Studien zeigen eine vergleichbare Mortalität der beiden Dialyseverfahren Peritoneal- und Hämodialyse (Wong et al. 2017).

■ Was sagen die Leitlinien?

Die NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter empfiehlt: Zur Verhinderung der Progression der diabetischen Nephropathie sollte ein HbA_{1c} -Zielwert $<7,0\%$ angestrebt werden, der Zielblutdruck liegt bei $<140/80$ mm Hg, Patienten mit diabetischer Nephropathie und Hypertonie sollen mit ACE-Hemmern behandelt werden, Menschen mit Diabetes und einer Nephropathie, sowie erhöhtem Spiegel des LDL-Cholesterins, sollten Statine als Mittel erster Wahl erhalten, insbesondere im Frühstadium der Niereninsuffizienz. Die Auswahl des Nierenersatzverfahrens soll sich nach den speziellen Indikationen und Kontraindikationen des jeweiligen Verfahrens, den Patientenpräferenzen und den individuellen Lebensumständen richten.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Aufgrund der vorliegenden Datenlage kann man dem Patienten raten, den Blutdruck mit einem ACE-Hemmer moderat weiter zu senken, bei guter Verträglichkeit das Atorvastatin nicht abzusetzen und das Dialyseverfahren nach Aufklärung durch einen Nephrologen nach persönlichen Präferenzen zu wählen. Eine Studie die einen HbA_{1c} unter 7 % begründen könnte, existiert nicht, die Studien die dies versuchten, wurden wegen erhöhter Mortalität beendet.

Fazit

Zur Progressionshemmung der diabetischen Nephropathie liegen nur Daten für den Einsatz eines ACE-Hemmers bei hypertensiven Patienten vor. Der Einsatz von Statinen ist nicht belegt. Hämo- und Peritonealdialyse scheinen gleichwertige Nierenersatzverfahren zu sein.

Literatur

- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT (2008) Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 358(24):2545–2559. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>
- 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 (2008) Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358(24):2560–2572. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>
- de Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P, Bakris GL, Chin M, Christ-Schmidt H, Goldsberry A, Houser M, Krauth M, Lambers Heerspink HJ, McMurray JJ, Meyer CJ, Parving HH, Remuzzi G, Toto RD, Vaziri ND, Wanner C, Wittes J, Wrolstad D, Chertow GM, Investigators BT (2013) Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. *New Engl J Med* 369(26):2492–2503. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306033>
- Haynes R, Lewis D, Emberson J, Reith C, Agodoa L, Cass A, Craig JC, de Zeeuw D, Feldt-Rasmussen B, Fellstrom B, Levin A, Wheeler DC, Walker R, Herrington WG, Baigent C, Landray MJ, Group SC, Group SC (2014) Effects of lowering LDL cholesterol on progression of kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 25(8):1825–1833. ► <https://doi.org/10.1681/ASN.2013090965>
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD (1993) The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The collaborative study group. *New Engl J Med* 329(20):1456–1462. ► <https://doi.org/10.1056/nejm19931113292004>
- Lv J, Perkovic V, Foote CV, Craig ME, Craig JC, Strippoli GF (2012) Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. The Cochrane database of systematic reviews 12:CD004136. ► <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004136.pub3>
- Popovich RP, Moncrief JW, Nolph KD, Ghods AJ, Twardowski ZJ, Pyle WK (1978) Continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 88(4):449–456
- Scribner BH, Buri R, Caner JE, Hegstrom R, Burnell JM (1960) The treatment of chronic uremia by means of intermittent hemodialysis: a preliminary report. *Trans – Am Soc Artif Intern Organs* 6:114–122
- The ACCORD Study Group; Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F (2010) Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *New Engl J Med* 362(17):1575–1585. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001286>
- Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E, German D, Dialysis Study I (2005) Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *New Engl J Med* 353(3):238–248. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043545>
- Wong B, Ravani P, Oliver MJ, Holroyd-Leduc J, Venturato L, Garg AX, Quinn RR (2017) Comparison of patient survival between hemodialysis and peritoneal dialysis among patients eligible for both modalities. *Am J Kidney Dis – the official journal of the National Kidney*. ► <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.08.028>



Fall 47: Therapie – 81 Jahre, ♀, DM Typ 2, Altersdiabetes

Andreas Fischer und Peter Nawroth

Eine 81-jährige Patientin hat zum ersten Mal einen pathologischen oralen Glukosetoleranztest, einen HbA_{1c} von 6,8 %, einen Blutdruck von 155 mm Hg, einem Body-Mass-Index von 31 und stellt sich dem Diabetologen und der Ernährungsberaterin vor.

? Was sollen der Diabetologen und die Ernährungsberaterin raten?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Die UKPDS-Interventionsstudie hat den Effekt von einer intensivierten Blutzuckereinstellung gegenüber konventioneller Therapie bei neu diagnostizierten Typ-2-Diabetes mellitus untersucht. Sie zeigt, dass eine medikamentöse Blutzuckersenkung hilft, mikrovasculäre Komplikationen zu verzögern (UK Prospective Diabetes Study Group 1998). Allerdings wurden dabei keine Patienten älter als 65 Jahren eingeschlossen, sodass diese Daten nicht einfach auf über 80-jährige übertragen werden können.

Die Look AHEAD-Studie mit über 5.000 Teilnehmern zeigte, dass durch intensive Lebensstilinterventionen keine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern (45–75 Jahre alt) erzielt werden kann (Look AHEAD Research Group 2013). Darüber hinaus gibt es aus Registerstudien Hinweise, dass das Risiko zu sterben bei alten Menschen mit erhöhtem HbA_{1c} sogar geringer ist als bei denen mit normalen Werten (Tancredi et al. 2015).

Mit Substanzen wie Empagliflozin (SGLT2-Hemmer) und Liraglutid (GLP-1-Agonist) gibt es jetzt Interventionsstudien, die zeigen, dass es ohne scheinbar große Nebenwirkungen möglich ist, das Risikoprofil (Gewicht, HbA_{1c} , Blutdruck, Lipide) zu senken (Zinman et al. 2015; Fitchett et al. 2016; Marso et al. 2016). Deswegen wird schon von Vertretern des Faches darüber nachgedacht, auch bei diesen Patienten durch diese Substanzen das Risikoprofil zu senken (Zylka-Menhorn 2017). Aber dies

ist abzulehnen, solange es keine dafür ausgelegten Interventionsstudien bei Menschen über 75 Jahren gibt. Es wurden Nebenwirkungen wie urogenitale Infekte und Schenkelhalsbrüche beschrieben. Zudem wurden vor allem bei Empagliflozin die marginalen positiven Effekte (Verschieben des Endpunktes um ca. 6 Monate) nicht bei Europäern gesehen (Zinman et al. 2015; Fitchett et al. 2016).

Die Reduktion des isoliert erhöhten systolischen Blutdrucks wurde explizit bei älteren Menschen in der SHEP-Interventionsstudie mit 4.736 Teilnehmern untersucht. Die Senkung des systolischen Blutdrucks von durchschnittlich 155 mm Hg auf 143 mm Hg reduzierte die 5-Jahres-Inzidenz für Schlaganfall von 8,2 % auf 5,2 %. Innerhalb von 5 Jahren gab es durch Blutdrucksenkung 55 kardiovaskuläre Ereignisse pro 1.000 Teilnehmer weniger (SHEP Cooperative Research Group 1991). Zu ähnlichen Ergebnissen kam die STOP-Hypertension-Studie bei 70- bis 84-jährigen Teilnehmern, die allerdings noch höhere systolische Drücke aufwiesen (Dahlöf et al. 1991).

■ Was sagen die Leitlinien?

Die Nationale Versorgungsleitlinie zur Therapie des Typ-2-Diabetes empfiehlt bei alten Menschen die individualisierte Festlegung des HbA_{1c} -Therapieziels (AWMF 2014).

■ Was kann man also den Patienten raten?

In Anbetracht des Alters und der niedrigen HbA_{1c} -Konzentration sollte zunächst auf eine intensivierte Blutzuckereinstellung verzichtet werden. Eine Lebensstilintervention mit dem Ziel der Gewichtsabnahme erscheint als nicht sinnvoll. Eine antihypertensive Therapie soll eingeleitet werden.

Fazit

Es gibt keine bedeutsamen Interventionsstudien für intensivierte Diabetestherapie und Lebensstilinterventionen bei sehr alten Patienten. In Anbetracht der Lebenserwartung

sollten solche Interventionen daher sehr sorgfältig abgewogen werden.

Literatur

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften – AWMF (2014) Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. 1. Auflage, Version 4. ► http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL_Typ-2_Therapie-lang_Apr_2014.pdf
- Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekblom T, Wester PO (1991) Morbidity and mortality in the swedish trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 338(8778):1281–1285
- Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME® trial investigators (2016) Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 37(19):1526–1534
- Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, Crow RS, Curtis JM, Egan CM, Espeland MA, Evans M, Foreyt JP, Ghazarian S, Gregg EW, Harrison B, Hazuda HP, Hill JO, Horton ES, Hubbard VS, Jakicic JM, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn SE, Kitabchi AE, Knowler WC, Lewis CE, Maschak-Carey BJ, Montez MG, Murillo A, Nathan DM, Patricio J, Peters A, Pi-Sunyer X, Pownall H, Reboussin D, Regensteiner JG, Rickman AD, Ryan DH, Safford M, Wadden TA, Wagenknecht LE, West DS, Williamson DF, Yanovski SZ (2013) Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 369(2):145–154
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB, Steering LEADER, Committee; LEADER Trial Investigators (2016) Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 375(4):311–322
- SHEP Cooperative Research Group (1991) Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the systolic hypertension in the elderly program (SHEP). *JAMA* 265(24):3255–3264
- Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdottir S, Wedel H, Clements M, Dahlqvist S, Lind M (2015) Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373(18):1720–1732
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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(9131):837–853
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, Investigators EMPA-REGOUTCOME (2015) Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 373(22):2117–282015
- Zylka-Menhorn V (2017) Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG): Ein „völlig falsches Signal“. *Dtsch Ärztebl* 114(31–32):A-1486/B-1255/C-1229



Fall 48: Therapie – 68 Jahre, ♀ und ♂ (Zwillinge), Albuminurie, Bluthochdruck

Johanna Zemva

Zweieiige Zwillinge, eine Frau und ein Mann, mit Typ-2-Diabetes seit 12 bzw. 14 Jahren Diabetes, jetzt 68 Jahre alt und Verdoppelung der Albuminurie innerhalb der letzten 18 Monate, fragen, ob die bisherige Therapie der arteriellen Hypertonie mit HCT ausreichend ist und ob man durch Senkung des HbA_{1c} , bisher mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin auf 7,9 % eingestellt, die Zunahme der Albuminurie und Abnahme der GFR verlangsamen kann.

? Welche Therapien machen Sinn und gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Antihypertensive Therapie

Es gibt zwei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Interventionsstudien, die die nierenprotektive Wirkung von Angiotensin-Rezeptorantagonisten in Patienten mit Typ-2-Diabetes und diabetischer Nephropathie untersucht haben. Hierbei wurde zum einen der AT_1 -Rezeptorantagonisten Irbesartan mit dem Kalziumkanalblocker Amlodipin sowie Placebo verglichen (Lewis et al. 2001). Zum anderen wurde Losartan, ebenfalls ein AT_1 -Rezeptorantagonist, gegenüber Placebo verglichen, wobei beides jeweils zusätzlich zur konventionellen antihypertensiven Therapie eingenommen wurde (Brenner et al. 2001).

Beide Studien konnten nachweisen, dass es unter Therapie mit einem AT_1 -Rezeptorantagonisten zu einem geringeren Risiko für eine Verdopplung der Serum-Kreatininkonzentration bzw. dem Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz kommt und dies unabhängig von der Auswirkung auf den Blutdruck ist. Unter Losartan-Einnahme kam es zudem zu einer Abnahme der vorbestehenden Proteinurie (Brenner et al. 2001).

■ HbA_{1c} -Einstellung

Es gibt Interventionsstudien, die die Senkung des HbA_{1c} im Hinblick auf Neumanifestation

bzw. Fortschreiten einer diabetischen Nephropathie untersucht haben.

In der ADVANCE-Studie wurden Typ-2-Diabetiker randomisiert einer intensivierten glukosesenkenden Therapie (HbA_{1c} 6,5 %) oder Standardtherapie (HbA_{1c} 7,3 %) zugeordnet und analysiert. Unter der intensivierten Therapie kam es seltener zum Eintritt einer terminalen Niereninsuffizienz sowie seltener zum Auftreten einer Mikro- oder Makroalbuminurie bzw. signifikant häufiger zu deren Regression (Perkovic et al. 2013). Die „number needed to treat“ (NNT) war allerdings hoch und betrug die Behandlung von 410 Patienten über 5 Jahre, um eine terminale Niereninsuffizienz zu verhindern.

Zusätzlich zeigte sich die Häufigkeit der Hypoglykämien in der Gruppe der intensivierten Therapie signifikant erhöht. Insbesondere ergab sich in der ADVANCE-Studie durch die intensivierte Glukosetherapie kein Vorteil in Bezug auf die Mortalität oder aber die makrovaskulären Ereignisse (auch nicht im Follow-up; Zoungas et al. 2014).

Ähnliche Ergebnisse erbrachte eine amerikanische Studie an Militärveteranen mit Typ-2-Diabetes, die einer Standardtherapie (HbA_{1c} 8,4 %) oder einer intensivierten Therapie (HbA_{1c} 6,9 %) unterzogen wurden (Duckworth et al. 2009). Auch hier zeigte sich eine Besserung der Albuminausscheidung und eine signifikante Abnahme der Progression zur Makroalbuminurie, allerdings war auch in dieser Studie keine Risikoreduktion bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse festzustellen, jedoch eine signifikant höhere Rate an Hypoglykämien und Gewichtszunahme (Duckworth et al. 2009).

Die ACCORD-Studie, die sich in der intensivierten Gruppe ein HbA_{1c} -Ziel von <6,0 % gesetzt hatte (gegenüber Standardtherapie mit 7,0–7,9 %), musste sogar vorzeitig abgebrochen werden, da es in der intensivierten Gruppe zu einer erhöhten Mortalität gekommen war. Dennoch zeigte

sich auch hier in der intensivierten Gruppe ein verzögertes Auftreten einer Albuminurie (Ismail-Beigi et al. 2010).

Orale Antidiabetika In einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie konnte für den Dipeptidyl/Peptidase-4 (DPP-IV)/Inhibitor Linagliptin eine signifikante Reduktion der Albuminurie unter zusätzlicher Einnahme von Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) nachgewiesen werden (Groop et al. 2013). Nach 24 Wochen Linagliptin-Einnahme wurde eine Urinalbuminreduktion von 28 % gegenüber dem Ausgangswert erreicht. Zu beachten ist das ungünstige Nebenwirkungsspektrum von DPP-IV-Inhibitoren bezüglich dem Auftreten einer akuten Pankreatitis. DPP-IV-Inhibitoren können jedoch noch bis zu einer GFR von ≥ 30 ml/min/1,73 m² verabreicht werden.

In der EMPA-REG OUTCOME-Studie wurden die mikrovaskulären sekundären Endpunkte der langfristigen Therapie mit dem SGLT2-Inhibitor Empagliflozin analysiert (Wanner et al. 2016). Auch in dieser Studie erhielten die Studienteilnehmer in der Mehrzahl der Fälle Empagliflozin zusätzlich zu einem RAAS-Blocker. Unter Einnahme von Empagliflozin kam es zu einer absoluten Risikoreduktion von 6 % bezüglich einer Verschlechterung der Nephropathie, von 5 % für eine Progression zur Makroalbuminurie, von 1 % für eine Serumkreatininverdopplung sowie von 0,3 % für eine Nierenersatztherapie. Bei Vorliegen eines diabetischen Ulkus oder einer pAVK sollten SGLT-2-Inhibitoren aufgrund des erhöhten Amputationsrisikos nicht verabreicht werden.

Geschlechtsspezifische Unterschiede Geschlechtsspezifische Unterschiede wurden in den oben genannten Studien nicht untersucht.

Was sagen die Leitlinien? Die NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter empfiehlt, Patienten mit Nephropathie mit einem ACE-Hemmer als Antihypertensivum der 1. Wahl zu behandeln und bei Unverträglichkeit einen AT₁-Rezeptorantagonisten zu wählen. Hierbei sei erwähnt, dass die Studienlage für Typ-2-Diabetiker hinsichtlich der AT₁-Rezeptorantagonisten eindeutiger ist. Kalziumantagonisten sollten bei Kontraindikationen für ACE-Hemmer oder AT₁-Rezeptorantagonistenblocker als Alternative eingesetzt werden. Des Weiteren wird darauf hingewiesen, dass sich unter Therapie mit Diuretika oder Betablockern die Glukosetoleranz verschlechtern kann.

Um eine Progression einer bereits vorhandenen Nephropathie zu verhindern, sollte laut NVL bei der Therapie des Typ-2-Diabetes ein HbA_{1c}-Wert von $\leq 7,0$ % angestrebt werden, es sei denn, es liegen bereits makrovaskuläre Komplikationen vor oder es kommt zu rezidivierenden Hypoglykämien (in dem Fall sollte ein Zielkorridor von 7,0–7,5 % angestrebt werden).

■ Was kann man also den Patienten raten?

In jedem Fall sollte neben HCT ein Antihypertensivum aus der Substanzgruppe RAAS-Blocker (ACE-Hemmer oder AT₁-Rezeptorantagonisten) eingenommen werden. Nebenwirkungsprofil und Studienlänge bei Typ-2-Diabetes sind für die AT₁-Rezeptorantagonisten günstiger und somit zu bevorzugen. Eine Kombination von AT₁-Rezeptorantagonist mit einem Kalziumblocker wäre zu bevorzugen.

Ein HbA_{1c}-Ziel von $>7,0$ % ist zu empfehlen, da ein HbA_{1c} unter 7,0 % keinen Vorteil für die Gesamtmortalität erbringt, das Risiko für Hypoglykämien jedoch ansteigen lässt. Prinzipiell spricht nichts gegen eine Kombinationstherapie aus Metformin und Sulfonylharnstoff, so lange die GFR

dies noch zulässt (die GFR sollte ≥ 60 ml/min/1,73 m² liegen). Aufgrund der Gefahr der Hypoglykämie könnte erwogen werden, den Sulfonylharnstoff z. B. durch einen SGLT2- oder DPP-IV-Inhibitor zu ersetzen, da diese zumindest marginal positive Effekte auf das Fortschreiten einer Albuminurie zu haben scheinen. Auf keinen Fall sollte bei positiver Anamnese für Pankreatitiden, Fußulkus oder pAVK eines dieser Medikamente eingenommen werden (s. oben).

Fazit

Patienten mit diabetischer Nephropathie sollten mit einem ACE-Hemmer oder AT₁-Rezeptorantagonisten behandelt werden. Der Ziel-HbA_{1c} sollte in einem Bereich von 7,0–7,5 % liegen. Sollte es im Verlauf zu einer Abnahme der GFR < 60 ml/min/1,73 m² kommen, muss in der Regel eine Therapieumstellung der oralen Antidiabetika erfolgen.

Literatur

- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, Investigators RS (2001) Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345(12):861–869. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011161>
- 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, Investigators V (2009) Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360(2):129–139. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808431>
- Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, Emser A, Woerle HJ, von Eynatten M (2013) Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes Care* 36(11):3460–3468. ► <https://doi.org/10.2337/dc13-0323>
- Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, Cuddihy R, Cushman WC, Genuth S, Grimm RH Jr, Hamilton BP, Hoogwerf B, Karl D, Katz L, Krikorian A, O'Connor P, Pop-Busui R, Schubart U, Simmons D, Taylor H, Thomas A, Weiss D, Hramiak I, group At (2010) Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 376(9739):419–430. ► [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60576-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60576-4)
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I, Collaborative Study G (2001) Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345(12):851–860. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011303>
- Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, Woodward M, Jun M, Li Q, MacMahon S, Cooper ME, Hamet P, Marre M, Mogensen CE, Poulter N, Mancia G, Cass A, Patel A, Zoungas S, Group AC (2013) Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 83(3):517–523. ► <https://doi.org/10.1038/ki.2012.401>
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B, Investigators E-RO (2016) Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375(4):323–334. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>
- Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, Arima H, Monaghan H, Joshi R, Colagiuri S, Cooper ME, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Lisheng L, Mancia G, Marre M, Matthews DR, Mogensen CE, Perkovic V, Poulter N, Rodgers A, Williams B, MacMahon S, Patel A, Woodward M, Group A-OC (2014) Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 371(15):1392–1406. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407963>



Fall 49: Therapie – 68 Jahre, ♀, DM Typ 2, koronare Herzkrankheit, Blutdruck und LDL gut eingestellt

Konstantinos Avranas

Eine 68-jährige Frau mit Typ-2-Diabetes und einem Body-Mass-Index von 29, koronarer Herzkrankheit, einem mit ACE-Hemmer und Statin gut eingestellten Blutdruck und LDL, aber ohne Herzinsuffizienz und ohne Nephropathie, fragt, ob DPP-IV-Inhibitoren, GLP-1-Agonisten oder SGLT2-Inhibitoren die optimale Ergänzung ihrer Therapie wären.

❓ Wie entscheiden?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Es liegen einige Interventionsstudien vor, die die Gesamtmortalität und den Tod wegen kardiovaskulärer Ursachen unter den oben genannten Medikamenten bei Diabetikern evaluieren. Im November 2015 wurde die erste Studie (EMPA-REG OUTCOME) über die kardiovaskulären Ergebnisse nach Empagliflozin-Einnahme publiziert (Zinman et al. 2015). Hierbei wurden Diabetiker Typ 2 mit koronarer Herzerkrankung in 3 Arme randomisiert (Placebo vs. 10 mg Empagliflozin vs. 25 mg). Im Empagliflozin-Arm war die Mortalität wegen kardiovaskulärer Ursachen (38 % relative Risikoreduktion), Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (32 % relative Risikoreduktion) sowie Tod jeglicher Ursache (32 %) verglichen mit Placebo signifikant niedriger. In einer Subgruppenanalyse unter Europäern zeigte sich der Benefit bei BMI <30 kg/m², HbA_{1c} <8,5 %, Absenz von Metformin in der Therapie und Makroalbuminurie.

Vergleichbare Ergebnisse erzielte die CANVAS-Studie für den SGLT-2-Inhibitor Canagliflozin (Neal et al. 2017). Der primäre Endpunkt war hierbei die Zusammensetzung aus Tod wegen kardiovaskulärer Ursachen, nichttödlichen Myokardinfarkts und nichttödlichen Schlaganfalls. Der primäre Endpunkt zeigte sich niedriger im Canagliflozin-Arm verglichen mit Placebo (26,9 vs. 31,5 Partizipanten per 1000 Patientenjahre).

Zurzeit läuft die Interventionsstudie mit Dapagliflozin (DECLARE-TIMI58) noch.

Eine umfassende Metaanalyse bei Patienten mit DMT2 bezüglich der kardiovaskulären Effekte von Dapagliflozin ergab eine potenziell positive Wirkung des Medikaments auf die sogenannten „major adverse cardiovascular events“ (MACE), eine Zusammensetzung aus nichttödlichem Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardial bedingtem Tod (Sonesson et al. 2016; Vasilakou et al. 2013). Hingegen hat Sitagliptin keine signifikante Besserung bezüglich der kardiovaskulären Ergebnisse bei Diabetikern mit KHK (koronare Herzerkrankung) erzielt (Green et al. 2015).

Die erste Studie über den GLP-1-Agonist Lixisenatid hat keine signifikante Senkung in der Rate von großen kardiovaskulären Ereignissen bei Diabetes Typ 2 und frischem akutem Koronarsyndrom erzielt (Pfeffer et al. 2015). Liraglutid hat allerdings in einer verblindeten, placebokontrollierten Studie bei Diabetikern mit hohem kardiovaskulärem Risiko eine signifikante Senkung vom Tod von kardiovaskulären Ursachen, nichttödlichem Myokardinfarkt oder nichttödlichem Schlaganfall verglichen zu Placebo erzielt (Marso et al. 2016). Hierbei wurden zum einen Patienten >50 Jahre und bewiesener kardiovaskulärer Erkrankung und zum anderen Patienten >60 Jahre und etablierten CV-Risikofaktoren rekrutiert.

■ Was sagen die Leitlinien?

Die Leitlinien der deutschen Diabetesgesellschaft empfehlen als erste Stufe die Steigerung der körperlichen Aktivität sowie Ernährungseinstellung. Als Medikament der 1. Wahl gilt noch das Metformin, wobei die Kombinationstherapie in der 2. Stufe unter anderen die DPP-4-Inhibitoren oder SGLT-2-Inhibitoren umfasst. Als Zweifachkombination in der 3. Stufe kommen die GLP-1-Rezeptoragonisten in Frage. Die oralen Antidiabetika wurden bewusst alphabetisch aufgelistet, da die Therapiewahl einzeln besprochen werden muss, bezogen auf die Multimorbidität und Patienten-

präferenzen. Es wird dabei keine Vor- bzw. Nachrangigkeit gezeigt (Bundesärztekammer 2013).

Die englischen Leitlinien vom NICE (National Institute for Health and Care Excellence) empfehlen auch in der 2. Therapie-stufe die Hinzunahme von DPP-4-Inhibitoren oder SGLT-2-Inhibitoren. GLP-1-Agonisten werden nur bei Unverträglichkeit als Alternative empfohlen. Hierbei geben auch diese Leitlinien keine Priorisierung anhand der Komorbiditäten (NICE 2015).

Die amerikanischen Leitlinien (ADA – American Diabetes Association) bieten eine Auflistung der Antidiabetika in einer Tabelle mit Vergleich der Wirksamkeit, des Hypoglykämierisikos, des Einflusses auf das Gewicht, Nebenwirkungen sowie Therapie-kosten ohne direkte Empfehlung, welche individuell getroffen werden muss (ADA 2017).

■ Was kann man also den Patienten raten?

Anhand der vorliegenden Datenlage kann man die Patientin in Hinblick auf die Reduktion des Mortalitätsrisikos wegen kardio-vaskulärer Ursachen auf SGLT-2-Inhibitoren einstellen. Liraglutid erscheint hierbei eine gute Alternative (z. B. bei Unverträglichkeit).

Fazit

Studienorientiert lässt sich ableiten, dass die SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Inhibitoren in der Diabetesbehandlung bei koronarer Herz-erkrankung ein Vorteil bezüglich der Mortali-tät zeigen.

Literatur

Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesver-einigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaft-lichen Medizinischen Fachgesellschaften (2013) Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung. Programm für

Nationale VersorgungsLeitlinien 1: 47–58. ► www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de

Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR (2015) Effect of sitagliptin on cardio-vascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373:232–242

Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB (2016) Liraglutide and car-diovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375:311–322

Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR (2017) Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*

NICE (2015) Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline NG28. ► <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/algorithm-for-blood-glucose-lowering-therapy-in-adults-with-type-2-dia-betes-pdf-2185604173>

Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC (2015) Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 373:2247–2257

Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, Gause-Nilsson I (2016) Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endo-crinol* 15:37

The American Diabetes Association (ADA) (2017) Phar-macologic approaches to glycemic treatment. Standards of Medical Care in Diabetes 40: S64–S73. ► http://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2015/12/21/39.Supplement_1.DC2/2016-Standards-of-Care.pdf

Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, Sarigianni M, Matthews DR, Tsapas A (2013) Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 159:262–274

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE (2015) Empag-liflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373:2117–2128



Fall 50: Therapie – 63 Jahre, ♂, DM Typ 2, SGLT-2-Inhibitoren

Konstantinos Avranas

Ein 63-jähriger Mann mit Typ-2-Diabetes, ohne koronare Herzerkrankung, aber Halbierung der GFR in den letzten 12 Monaten ohne Hinweis auf eine nicht diabetische Nierenerkrankung, bisher eingestellt mit Metformin und Insulin auf einen HbA_{1c} von 6,9 %, fragt nach der Studienlage für SGLT-2-Inhibitoren.

? Sollte man die SGLT-2-Inhibitoren einsetzen?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Die drei großen Interventionsstudien (CANVAS, EMPA-REG und DECLARE-TIMI58; Vasilakou et al. 2013) schlossen nur Diabetiker mit nachgewiesener koronarer Herzerkrankung, entgleister Stoffwechsellaage und $\text{GFR} > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ein. In der CANVAS-Studie ist eine Progression der Albuminurie, Reduktion der GFR sowie Notwendigkeit einer Hämodialyse seltener aufgetreten unter den Partizipanten, die auf Canagliflozin (vs. Placebo) eingestellt waren (Neal et al. 2017). Der Tod wegen renalur Ursache zusammen mit der Notwendigkeit der Einleitung einer Hämodialyse trat im Canagliflozin-Arm bei 5,5 vs. 9,0 Partizipanten (Placeboarm) per 1000 Patientenjahre auf.

Eine Verschlechterung der Nephropathie, signalisiert durch den Anstieg von Kreatinin, ist in der EMPA-REG-Studie im Empagliflozin-Arm signifikant seltener aufgetreten im Vergleich zu Placebo. Eine absolute Risikoreduktion von 1 % mit einer Anzahl von 20 notwendigen Behandlungen („number needed to treat“, NNT) wurde erzielt. Bezüglich der Einleitung eines Nierenersatzverfahrens bei chronischer Niereninsuffizienz bei diabetischer Nephropathie zeigte sich eine absolute Risikoreduktion von 0,3 %. Eine signifikante absolute Risikoreduktion von 7,46 % in der Zusammensetzung der Verschlechterung einer vorliegenden Nephropathie und des kardiovaskulären Todes

war im Empagliflozin-Arm dokumentiert (Wanner et al. 2016).

Die DECLARE-TIMI58-Studie hat aktuell noch keine Ergebnisse veröffentlicht (Vasilakou et al. 2013).

■ Was sagen die Leitlinien?

Die deutschen, englischen und amerikanischen Leitlinien orientieren die Therapie nach dem HbA_{1c} . Die Ersteren und Zweiten zielen auf einen Wertkorridor zwischen 6,5 % und 7,5 %. Laut ADA (American Diabetes Association) soll nach einem Wert $< 7 \%$ gestrebt werden, und bei multiplen Komorbiditäten, Hypoglykämien und kurzer Lebenserwartung sollen lockere Ziele gesetzt werden (Ziel $\text{HbA}_{1c} < 8$) (Bundesärztekammer 2013; NICE 2015; American Diabetes Association 2017).

■ Was kann man also den Patienten raten?

Laut Herstellern darf man bei einer $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ kein Canagliflozin, bei $\text{GFR} < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ kein Empagliflozin und bei einer GFR persistierend zwischen 30 und $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ kein Dapagliflozin starten, unabhängig von der Ursache der Niereninsuffizienz (NI). Eine bessere Ausgangs-GFR vorausgesetzt sollen die SGLT-2-Inhibitoren bei pleiotroper Wirkung, vorwiegend aufgrund der Senkung der kardiovaskulären Ereignisse und der Nephroprotektion, eingesetzt werden.

Fazit

Die großen Interventionsstudien wurden bei unterschiedlicher Studienpopulation durchgeführt und hatten einen Vorteil bezüglich der diabetischen Nephropathie gezeigt. Diese Ergebnisse lassen sich in unseren Fall nicht übertragen. Leitlinienbasiert ist ein Diabetes Typ 2 mit einem HbA_{1c} von 6,9 % gut eingestellt und braucht keine zusätzliche Medikation.

Literatur

- Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2013) Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung. Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien 1: 47–58. ► www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR (2017) Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 377:644–657
- NICE (2015) Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline NG28. ► <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/algorithm-for-blood-glucose-lowering-therapy-in-adults-with-type-2-diabetes-pdf-2185604173>
- The American Diabetes Association (ADA) (2017) Pharmacologic approaches to glycemic treatment. Standards of medical care in diabetes 40: S64–S73. ► http://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2015/12/21/39.Supplement_1.DC2/2016-Standards-of-Care.pdf
- Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, Sarigianni M, Matthews DR, Tsapas A (2013) Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 159:262–274
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B (2016) Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375:323–334



Fall 51: Therapie – 72 Jahre, ♀, DM Typ 2, Osteoporose, SGLT-2-Inhibitoren

Chrisitan Kasperk

Eine 72-jährige Frau mit Osteoporose und spontaner Lendenwirbelsäulenfraktur, einem mit Insulin eingestelltem Typ-2-Diabetes, einer mit Statin und β -Blocker sowie Sartan eingestellten Hypertonie bei koronarer Herzkrankung und leichter Herzinsuffizienz, fragt, ob SGLT-2-Inhibitoren ohne Sorge eingenommen werden können.

? Gibt es bei manifester Osteoporose besondere Aspekte?

■ Gibt es Interventionsstudien?

In einer Metaanalyse von 9 kontrollierten Studien zur Therapie von Typ-2-Diabetikern mit dem SGLT2-Hemmer Canagliflozin und einer weiteren Canagliflozin-Studie bei Diabetikern mit erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil, wozu auch die hier beschriebene Patientin passt, zeigte sich ein erhöhtes Frakturrisiko unter der Behandlung mit dem SGLT-2-Inhibitor Canagliflozin (Watts et al. 2016; Blevins und Farooki 2017). Ein Abfall der Knochendichte wurde nur in der Region des proximalen Femurs beobachtet, nicht jedoch an der Lendenwirbelsäule, dem Radius oder dem Schenkelhals (Bilezikian et al. 2016). Die Ursache für das erhöhte Frakturrisiko unter SGLT2-Inhibitortherapie bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko ist unklar (Chandran 2017; Blevins und Farooki 2017). SGLT2-Hemmer erhöhen die tubuläre Phosphatrückresorption, sodass erhöhte Phosphatserumspiegel eine vermehrte Parathormonsekretion stimulieren können (Taylor et al. 2015; Burnett et al. 2006), was zu einem Knochenabbau und somit einer Knochendichteabnahme beitragen kann. Möglicherweise trägt auch eine beobachtete Gewichtsabnahme unter SGLT2-Hemmertherapie zur berichteten Knochendichteabnahme bei, wobei eine erhöhte Fallneigung dann eine Erklärung für die beobachtete erhöhte Zahl von Frakturen der oberen Extremität böte (Chandran 2017).

Die erhöhte Fallneigung könnte mit einer SGLT2-Hemmer-bedingten zusätzlichen Volumendepletion bei kardiovaskulär vorgeschädigten Diabetikern mit reduzierter glomerulärer Filtrationsrate und laufender Diuretikatherapie und konsekutiver Hypotonie/Synkope in Zusammenhang gebracht werden (Chandran 2017; Harada und Inagaki 2012). Zudem wurden bei Typ-2-Diabetikern mit mikro- und makrovaskulären Spätschäden erhöhte Amputationszahlen, allerdings nur unter dem SGLT2-Hemmer Canagliflozin, beobachtet (Fadini und Avogaro 2017).

■ Was sagen die Leitlinien?

In den Leitlinien sind keine Empfehlungen bezüglich SGLT-2-Hemmertherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und manifester Osteoporose enthalten.

Fazit

Zusammenfassend ist bei der hier betrachteten 72-jährigen Diabetikerin mit kardiovaskulären Vorschäden und manifester Osteoporose der Einsatz von SGLT2-Hemmern zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle unzuweckmäßig und muss aus osteologischer Sicht vermieden werden. Auch aus diabetologischer Sicht gibt es kein Argument für den Einsatz dieser Substanzgruppe bei dieser Patientin, da zwar ein errechneter Überlebensvorteil von wenigen Monaten mit dem SGLT2-Hemmer Empagliflozin besteht, aber dieser Effekt nur bei Asiaten, nicht aber bei amerikanischen oder europäischen Probanden beobachtet wurde (Zinman et al. 2015).

Literatur

Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, Polidori D, Fung A, Sullivan D et al (2016) Evaluation of bone mineral density and bone biomarkers in patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab* 101:44–51

- Blevins TC, Farooki A (2017) Bone effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med* 129:159–168
- Burnett SA, Gunawardene SC, Bringham FR, Jüppner H, Lee H, Finkelstein JS (2006) Regulation of C-terminal and intact FGF23 by dietary phosphate in men and women. *J Bone Min Res* 21:1187–1196
- Chandran M (2017) Diabetes drug effects on the skeleton. *Calcif Tissue Int* 100:133–149
- Fadini GP, Avogaro A (2017) SGLT2 inhibitors and amputation in the US FDA adverse event reporting system. *The lancet diabetes and endocrinology*, July online
- Harada N, Inagaki N (2012) Role of sodium glucose transporters in glucose uptake of the intestine and kidney. *J Diabetes Investig* 3:352–353
- Taylor SI, Blau JE, Rother KI (2015) SGLT2 inhibitors trigger downstream mechanisms that may exert adverse effects upon bone. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3:8–10
- Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, Meiniger G (2016) Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 101:157–166
- Zinman B, Wanner C, Lachin J, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Hohansen O, Woerle H, Broedl U, Inzucchi S et al (2015) Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 372:2117–2118



Fall 52: Therapie – ♂, DM Typ 2, koronare Herzerkrankung, Ernährungsumstellung

Daniel Pfaff

Ein nichtrauchender Typ-2-Diabetiker mit koronarer Herzerkrankung, gut eingestellter arterieller Hypertonie, einem LDL von 100 mg/dl und einem HbA_{1c} von 6,5 % fragt, ob man seinem HbA_{1c} weiter senken solle und ob ihm mediterrane Kost zusätzlich nutzen würde.

? Was sollte man ihm raten?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Eine auf 12 Monate ausgelegte Studie mit 259 adipösen Typ-2-Diabetikern zeigte nach Umstellung auf eine Diät mit mediterraner Kost eine Gewichtsreduktion von durchschnittlich 8 kg und eine HbA_{1c}-Reduktion um 1,6 Prozentpunkte, wobei die Vergleichsgruppe eine andere Diät nach Empfehlungen der American Diabetes Association befolgte und damit praktisch identische Resultate erzielte (Elhayany et al. 2010).

Die spanische Multicenterstudie „Prevención con Dieta Mediterránea“ (PREDIMED) verfolgte 7477 Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil und wurde nach 4,8 Jahren abgebrochen, da bereits signifikante Endpunkte erreicht wurden. In der Studie wurde den Teilnehmern entweder regelmäßig eine Flasche Olivenöl oder eine Portion Nüsse zur Verfügung gestellt. Die Kontrollgruppe erhielt lediglich eine Ernährungsberatung zur Einhaltung einer fettarmen Diät. Nach 5 Jahren erzielten die Gruppen mit fettreicher mediterraner Kost im Vergleich mit der fettarmen Gruppe einen zusätzlichen Gewichtsverlust von 0,5–1,0 kg und eine Abnahme des Hüftumfangs um 0,5–1,0 cm (Estruch et al. 2016), was durch die hohe Teilnehmerzahl zwar statistisch signifikant, aber in der klinischen Praxis völlig irrelevant ist.

Die Diabetesinzidenz wurde gesondert an 418 Patienten in einem der Studienzentren untersucht, wobei nach Multivarianz-korrektur eine Reduktion der Inzidenz um 52 % angegeben wurde. Tatsächlich wurden in den Gruppen mit je ca. 140 Teilnehmern

bei fettreicher mediterraner Diät 14–16 neue Diabetesdiagnosen gestellt, in der fettarmen Kontrollgruppe hingegen 24. Daraus errechnet sich eine NNT von 14, um eine Diabetesdiagnose zu verhindern (Salas-Salvado et al. 2011).

Eine andere Studie, im Rahmen derer Patienten nach Myokardinfarkt auf eine fettarme Diät oder eine fettreichere mediterrane Diät umgestellt wurden, zeigte einen Benefit gegenüber einer Kontrollgruppe ohne Ernährungsintervention, aber keinen Unterschied zwischen der fettarmen und der mediterranen Diät (Tuttle et al. 2008).

■ Was sagen die Leitlinien?

Die NV-Leitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“ erkennt an, dass es aufgrund der widersprüchlichen Datenlage keine allgemeingültige Empfehlung zur Zusammensetzung der Kostform gibt. Bezüglich Fettanteil wird empfohlen, auf eine „ausgewogene Fettzusammensetzung der Nahrung“ zu achten.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Eine Gewichtsreduktion ist empfehlenswert, gerade vor dem Hintergrund der KHK. Die vielgepriesene mediterrane Kost zeigte sich in Studien häufig wenig bis gar nicht überlegen gegenüber einer fettarmen Diät, sodass die Entscheidung über die Zusammensetzung der Kostform individuell getroffen werden kann. Man sollte bei diesem konservativen Gewichtsreduktionsansatz allerdings bei ausbleibendem Erfolg auch an bariatrische Optionen denken, auch vor dem Hintergrund eingeschränkter Operabilität bei weiterer Progredienz der KHK.

Fazit

Die eher fettreiche mediterrane Kost zeigt sich gegenüber einer fettarmen Diät in Studien kaum oder nicht überlegen. Eine Gewichtsreduktion durch Ernährungsintervention ist sinnvoll, wobei die Kostzusammensetzung unerheblich ist.

Literatur

- Elhayany A, Lustman A, Abel R, Attal-Singer J, Vinker S (2010) A low carbohydrate Mediterranean diet improves cardiovascular risk factors and diabetes control among overweight patients with type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective randomized intervention study. *Diabetes Obes Metab* 12(3):204–209. ► <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01151.x>
- Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, Fito M, Chiva-Blanch G, Fiol M, Gomez-Gracia E, Aros F, Lapetra J, Serra-Majem L, Pinto X, Buil-Cosiales P, Sorli JV, Munoz MA, Basora-Gallisa J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Mir M, Ros E (2016) Effect of a high-fat Mediterranean diet on bodyweight and waist circumference: a prespecified secondary outcomes analysis of the PREDIMED randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4(8):666–676. ► [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(16\)30085-7](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(16)30085-7)
- Salas-Salvado J, Bullo M, Babio N, Martinez-Gonzalez MA, Ibarrola-Jurado N, Basora J, Estruch R, Covas MI, Corella D, Aros F, Ruiz-Gutierrez V, Ros E (2011) Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes care* 34(1):14–19. ► <https://doi.org/10.2337/dc10-1288>
- Tuttle KR, Shuler LA, Packard DP, Milton JE, Daratha KB, Bibus DM, Short RA (2008) Comparison of low-fat versus Mediterranean-style dietary intervention after first myocardial infarction (from The Heart Institute of Spokane Diet Intervention and Evaluation Trial). *Am J Cardiol* 101(11):1523–1530. ► <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.01.038>



Fall 53: Zielwerte – 68 Jahre, ♂, DM Typ 2, Z. n. Herzinfarkt

Aikaterini Valkanou

Ein 68-jähriger Patient mit Typ-2-Diabetes seit 6 Jahren erlitt einen Herzinfarkt und fragt, ob bei einem HbA_{1c} von 7,9 % eine schärfere Einstellung des HbA_{1c} -Wertes, des Blutdrucks oder regelmäßige Teilnahme am Koronarsport ihm helfen würden, das Todesrisiko zu reduzieren.

? Welche Maßnahme ist evidenzbasiert?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Im Rahmen der ACCORD-Studie (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) wurde bei Diabetikern der Effekt einer aggressiven Einstellung des Blutzuckers, des Blutdrucks sowie der Lipide auf die Ereignisrate kardiovaskulärer Erkrankungen im Vergleich zu einer Standardtherapie untersucht. 10.251 Patienten wurden in die Studie aufgenommen. Bei den Teilnehmern war durchschnittlich seit 10 Jahren ein Typ-2-Diabetes diagnostiziert. Die Studienteilnehmer wiesen entweder eine diagnostizierte Gefäßerkrankung oder 2 weitere Risikofaktoren auf. Der HbA_{1c} -Zielwert in der aggressiv behandelten Gruppe lag $<6\%$ und in der Standardtherapiegruppe zwischen 7,0 und 7,9 %. In der Studie durften alle zugelassenen antihyperglykämisch wirksamen Substanzen und Kombinationstherapien eingesetzt werden.

Nach 3,5 Jahren Beobachtungszeit von geplanten 5,6 Jahren wurde die Studie vorzeitig abgebrochen, weil sich ein relativer Anstieg der Mortalität um 22 % bei der intensiven Therapiegruppe zeigte. Die absolute Risikoerhöhung für Mortalität betrug 1,1 % in der intensiv therapierten Gruppe während dieser Follow-up-Zeit, und die Rate der schweren Hypoglykämien mit Fremdhilfe war ebenso 7 % höher als bei Diabetikern unter Standardtherapie. Dieser Anstieg der behandlungsbedürftigen Hypoglykämierate entspricht einer „number needed to treat“ von 14 über 3,5 Jahre. 27,8 % der Patienten nahmen $>10\text{ kg}$ im Verlauf der Studie in der intensiv behandelten Gruppe zu (vs. 14,1 %).

In der ACCORD-Blutdruck-Studie wurden 4733 Probanden in die zwei folgenden Gruppen rekrutiert: In der aggressiv therapierten Gruppe wurde der mittlere systolische Blutdruck auf durchschnittlich 119,3 mm Hg und in der Kontrollgruppe auf durchschnittlich 133,5 mm Hg gesenkt. Der primär zusammengesetzte Endpunkt (nicht-tödlicher Schlaganfälle und Herzinfarkte sowie Herz-Kreislauf-Tod) konnte nicht signifikant in den beiden Gruppen während der 5 Jahren der Studie reduziert werden (1,87 % pro Jahr in der aggressiv therapierten Gruppe vs. 2,09 % pro Jahr in der Kontrollgruppe). Hierbei ist anzumerken, dass der primäre Endpunkt relativ selten erreicht wurde, 208 Ereignisse in der aggressiv therapierten Gruppe vs. 237 Ereignisse in der Kontrollgruppe. Darüber hinaus war die absolute Risikoreduktion ebenfalls noch geringer mit 1,1 %.

Das Risiko eines Schlaganfalls bezüglich der sekundären Endpunkte wurde in der aggressiv therapierten Gruppe um 42 % gesenkt. Um einen Schlaganfall zu verhindern, wäre es notwendig, 89 Patienten über 5 Jahre aggressiv zu behandeln. Die Rate von schweren Nebenwirkungen wie das Auftreten von Hypotonie, Synkope, Bradykardie, Hyperkaliämie, Nierenversagen oder Angioödem war in der aggressiv therapierten Gruppe mit einem absoluten Risiko 2 % erhöht.

Die ADVANCE-Studie war mit 11.140 Teilnehmern aus 20 Ländern in Europa und Asien noch größer als die ACCORD-Studie. Der HbA_{1c} -Zielwert betrug in der intensiv behandelten Gruppe $<6,5\%$ und in der Standardtherapiegruppe 7,3 %. Die Ergebnisse zeigten nach 5 Jahren eine signifikante Reduktion der Nephropathie um relativ 21 % in der intensiv behandelten Gruppe. Die absolute Risikoreduktion lag bei 1,1 %. Die Gesamtmortalität wurde um relativ 7 % nicht signifikant gesenkt, und darüber hinaus betrug die absolute Risikoreduktion um

nun 0,7 %. In der intensiviert behandelten Gruppe kam es zu keiner Gewichtszunahme und zu einer erhöhten Frequenz der schweren Hypoglykämien mit einem absoluten Risiko, das um 1,2 % höher lag als bei den Diabetikern in der Standardtherapiegruppe. Dieser Anstieg der schweren Hypoglykämierate entspricht einer „number needed to treat“ von 83 Patienten, die für 5 Jahre behandelt werden.

In der UK prospektiven Diabetes-Studie wurden 3867 Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ-2 aufgenommen. 3.867 Personen, deren Nüchternblutzucker nach 3-monatiger Diabetesdiät zwischen 106 und 270 mg/dl lag, wurden nach dem Zufallsprinzip einer intensiven Blutzuckereinstellung ($n = 2729$) oder einer konventionellen Therapie ($n = 1138$) zugewiesen. Intensiv Behandelte erhielten Sulfonylharnstoffe oder Insulin, um einen Nüchternblutzuckerwert unter 106 mg/dl zu erreichen. Konventionell Behandelte erhielten primär nur eine Diät, der Nüchternblutzuckerwert durfte aber nicht mehr als 270 mg/dl betragen.

Diabeteskomplikationen, diabetesassoziierte Todesfälle und die Gesamtmortalität wurden über 10 Jahre erfasst. In dieser Gruppe wurde nach 10 Jahren Beobachtungszeit ein um 0,9 % niedrigerer HbA_{1c} erreicht als in der konventionell behandelten Gruppe (7,0 % statt 7,9 %). Im Zusammenhang mit der unterschiedlichen Einstellung des Blutzuckerspiegels wurde bei der intensiven Behandlung eine relative Risikoreduktion von 25 % betreffend die Rate der mikrovaskulären Endpunkte (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie) beobachtet. Darüber hinaus lag die absolute Risikoreduktion bei 2,8 %. Im Vergleich zur konventionellen Gruppe war das Todesrisiko in der Intensivgruppe um 6 % niedriger (nicht signifikant relevant). Das absolute Todesrisiko pro 1000 Probanden pro Jahr lag bei 17,9 % in der Intensivgruppe vs. 18,9 % in der konventionellen Gruppe. Intensivierte

Insulintherapie führte somit nur zu 1 % absolute Risikoreduktion der Sterblichkeit. Auf der anderen Seite zeigte sich ein absoluter Risikoanstieg mit 3,5 % pro Jahr in der Rate der schweren hypoglykämischen Episoden in der intensivierten behandelten Gruppe.

Die einzige Studie, die den Nutzen einer intensivierten Therapie belegt, ist die STE-NO-2-Studie, die einen multifaktoriellen Interventionsansatz untersuchte. Die Ergebnisse der multifaktoriellen Interventionen STENO-2-Studie zeigten nach 13,3 Jahren (7,8 Jahre multifaktoriell Intervention und zusätzlich 5,5 Jahre Follow-up) bei 160 Patienten mit Diabetes Typ 2 und Mikroalbuminurie mit einer konventionellen Therapie gegen eine multifaktorielle intensivierte Therapie aller Risikofaktoren des Diabetes (wie gesündere Lebensweise mit guter Ernährung und Nikotinstopp, strenge Einstellung von Blutfetten, Blutzucker, Blutdruck sowie Einnahme einer Blutplättchenhemmung) eine absolute Risikoreduktion der Sterblichkeit um 20 %. Eine Diskriminierung, welcher Einzelparameter hier führend ist, oder ob die Summe der Interventionen den Unterschied ausmacht, ist letztlich unklar.

In der „The Look AHEAD“-Studie wurden 5145 Diabetiker Typ 2 mit einem mittlerem HbA_{1c} von 7,2 % in 2 Gruppen geteilt: die erste davon mit der intensiven Intervention Lebensstilveränderung (Gewichtsverlust durch verringerte Kalorienaufnahme und erhöhte körperliche Aktivität) und die andere mit der Diabetesschulung. %. Der primäre Endpunkt war eine Kombination von kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall oder Krankenhausaufenthalt wegen Angina pectoris über einen maximalen Follow-up-Zeitraum von 13,5 Jahren. %. Die Studie wurde nach einer Analyse bei einer Verlaufskontrolle aufgrund der Zwecklosigkeit nach 9,6 Jahren vorzeitig abgebrochen. %. Der Gewichtsverlust war in der Interventionsgruppe größer als in der Kontrollgruppe

während der gesamten Studie (6,0 % vs. 3,5 % bei Studienende). Der primäre Endpunkt trat bei 403 Patienten in der Interventionsgruppe und bei 418 der Kontrollgruppe (1,83 bzw. 1,92 Ereignisse pro 100 Personen pro Jahr) auf, sodass sich eine absolute Risikoreduktion von nur 1 % in der Interventionsgruppe errechnete.

■ Was sagen die Leitlinien?

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie/Diabetologie sowie der European Society of Cardiology empfehlen generell eine Blutzuckereinstellung mit einem HbA_{1c}-Wert <7 %, einen Blutdruckzielbereich <140/85 mm Hg und bei Nephropathie oder sonstigen Organschäden <130 mm Hg systolisch und einen mäßig bis intensiven Koronarsport ≥ 150 min/Woche unter Diät mit eingeschränkter Energiezufuhr zur Kontrolle des Diabetes mellitus Typ 2 und zur Prävention der mikrovaskulären Komplikationen, wobei ein individualisierter Blutzuckerzielwert abhängig von Alter, Diabetesdauer und der Vorgeschichte für kardiovaskuläre Ereignisse zu empfehlen ist.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Ein HbA_{1c}-Zielwert von >7,0 bzw. 7,5 % ist zu empfehlen, da ein HbA_{1c} unter 7,0 % keinen Vorteil bezüglich der Gesamtmortalität erbringt, das Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme jedoch ansteigen lässt. Eine Kombinationstherapie mit dem Ziel der Blutdruck- sowie Lipid- und Blutzuckersenkung und Vermeidung der strengen Therapiestrategie scheint effektiver zu sein.

Aufgrund der aktuellen Datenlage kann man dem Patienten weder eine schärfere Blutzucker- noch eine schärfere Blutdruckeinstellung empfehlen. Auch der prognostische Nutzen einer Lebensstilintervention ist nicht klar belegt.

Fazit

In den vorliegenden Interventionsstudien sieht man keine signifikante Reduktion des Todesrisikos unter einer schärferen Einstellung des HbA_{1c}-Wertes, des Blutdrucks oder regelmäßiger Teilnahme am Koronarsport. Im Gegenteil stieg das Risiko schwerer Nebenwirkungen und schwerer Hypoglykämien, sodass eine zu strenge Therapie vermieden werden sollte.

Literatur

- Cushman W, Evans G, Byington R, Goff D, Grimm R, Cutler J, Simons-Morton D, Basile J, Corson M, Probstfield J, Katz L, Peterson K, Friedewald W, Buse J, Bigger T, Gerstein H, Ismail-Beigi F (2010) Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus, the ACCORD study group. *N Engl J Med* 362:1575–1585. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001286>
- Heinz-Harald Abholz et al. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2013) NVL Therapie des Typ-2-Diabetes Langfassung 1. Aufl, Version 4 (Aug 2013)
- Gæde P, Lund-Andersen H, Parving H, Pedersen (2008) Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes, STENO 2. *N Engl J Med* 358:580–91
- Gerstein H, Miller M, Byington R, Goff D, Bigger T, Buse J, Cushman W, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm R, Probstfield J, Simons-Morton D, Friedewald W (2008) Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes, the action to control cardiovascular risk in diabetes study group. *N Engl J Med* 358:2545–59
- Jonker J, De Laet C, Franco O, Peeters A, Mackenbach J, Nusselder W (2006) Physical activity and life expectancy with and without diabetes life table analysis of the framingham heart study. *Diabetes Care* 29(1):38–43. ► <https://doi.org/10.2337/diabetes.29.01.06.dc05-0985>
- Marx N, Anker S, Hammes HP, Tschöpe C (2013) ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.DiabetesV. *Eur Heart J* 39:3035. ► <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh108>

- Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost M, Kellerer H-G, Kloos C, Kunt T, Nauck M, Schernthaner G, Siegel E, Thienel F (2009) Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 Update der Evidenz-basierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. *Diabetologie* 4:32–64. ► <https://doi.org/10.1055/s-0028-1098798>
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B et al (2008) Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. ADVANCE Trial. The ADVANCE Collaborative Group. *N Engl J Med* 358:2560–72.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998a) 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(9131):837–53. ► [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07019-6)
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998b) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352:854–865
- Wing R et al. The Look AHEAD Research Group (2013) Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 369:145–54. ► <https://doi.org/10.1056/nejmoa1212914>



Fall 54: Prävention – 55 Jahre, ♀, DM Typ 2, Aufnahme mit Herzinfarkt

Andreas Fischer und Peter Nawroth

Eine 55-jährige Patientin wird mit Herzinfarkt aufgenommen, dabei wird ein HbA_{1c} -Wert von 9 % festgestellt sowie eine leichte Neuropathie und eine proliferative Retinopathie. Sie fragt, ob sie ihren Hausarzt verklagen könne, da er nicht durch Vorsorge den Diabetes rechtzeitig entdeckte.

? Hat der Hausarzt versagt?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Bezüglich der diabetischen Neuropathie lässt sich aus den Interventionsstudien, die meist Composit-Endpunkte aus mikro- und makrovaskulären Komplikationen untersuchen, nicht erkennen, ob eine intensivierete Blutglukosekontrolle das Risiko senkt (UKPDS Group 1998a; Patel et al. 2007; ACCORD Study Group 2010; Holman et al. 2008; Gaede et al. 2008; Duckworth et al. 2009; Skyler et al. 2009). Die Steno-2-Studie zeigte, dass das relative Risiko für die Entwicklung einer autonomen Neuropathie durch eine multifaktorielle, kardiovaskuläre Risikointervention reduziert wird, allerdings nicht das Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie (Gaede et al. 2008). In der VADT-Studie (mit 1791 Teilnehmern) zeigte sich sogar ein Inzidenzanstieg der autonomen Neuropathie bei den intensiviert behandelten Patienten (Duckworth et al. 2009).

Bezüglich makrovaskulärer Komplikationen wie Herzinfarkt zeigte die UKPDS-Studie, dass eine medikamentöse Blutzuckersenkung im Vergleich zur konventionellen diätischen Therapie das Risiko senken kann (UKPDS Group 1998a). In der Nachbeobachtungsphase war allerdings nur ein leicht vermindertes Risiko für das Auftreten eines Herzinfarkts durch intensivierete Therapie erkennbar (Holman et al. 2008). Durch eine multifaktorielle medikamentöse Intervention (engmaschige Blutzuckerkontrolle, Renin-Angiotensin-Hemmer, Aspirin, Lipidsenker) im Kombination mit Lebensstilberatung bei

Typ-2-Diabetikern mit bereits bestehender Mikroalbuminurie konnte in der Steno-2-Studie eine deutliche Reduktion der vaskulären Komplikationen (u. a. Herzinfarkt) und der Gesamtmortalität erzielt werden (Gaede et al. 2008).

Bezüglich arterieller Hypertonie zeigt die UKPDS-Studie, dass medikamentöse Blutdrucksenkung bei Diabetikern das relative Risiko für eine Progression der Retinopathie nach 9 Jahren um 34 % reduziert (von 51,3 % auf 34 %) (UKPDS Group 1998b).

■ Was sagen die Leitlinien?

Das Nationale Versorgungsleitlinie betont, dass der Typ-2-Diabetes initial symptomarm ist bzw. dass die Symptome häufig verkannt werden. Die Leitlinie empfiehlt, dass Menschen mit Typ-2-Diabetes ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung einmal jährlich auf eine sensomotorische und autonome Neuropathie sowie augenärztlich untersucht werden sollen. Bei allen Formen und in allen Stadien der Neuropathie sollen die Patienten in Bezug auf Lebensgewohnheiten, Diabetes-therapie und Fußpflege beraten werden. Weiterhin sollen alle 1–2 Jahre vaskuläre Risiken abgeklärt werden (Nationale Versorgungs-Leitlinie 2011, 2014).

■ Was kann man also den Patienten raten?

Die vermutliche arterielle Hypertonie hätte der Hausarzt diagnostizieren und behandeln sollen. Dem Hausarzt hätte bei gründlicher Untersuchung die Neuropathie auffallen können, ansonsten ist aber der Typ-2-Diabetes initial symptomarm und daher leicht zu übersehen.

Es sollte nun eine multifaktorielle Therapie (medikamentöse Blutzuckersenkung, Blutdruck- und Lipidsenkung, Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren) in Absprache mit dem kardiologischen Kollegen erfolgen. Die Behandlung der Neuropathie kann nicht kausal, sondern nur symptomatisch erfolgen.

Fazit

Nur multifaktorielle Therapiekonzepte können bei Patienten mit bereits bestehenden vaskulären Komplikationen die Rate von kardiovaskulären Ereignissen vermindern.

Literatur

- ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP (2010) Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 362 (17):1563–1574
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al (2009) Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360(2):129–139
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O (2008) Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358(6):580–591
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA (2008) 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359(15):1577–1589
- Nationale VersorgungsLeitlinie (2011) Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter, 1. Aufl, Version 5
- Nationale VersorgungsLeitlinie (2014) Therapie des Typ-2-Diabetes, 1. Aufl., Version 4
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al (2007) Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 370(9590):829–840
- Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO et al (2009) Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 32(1):187–192
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998a) 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(9131):837–853
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998b) Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317(7160):703–713



Fall 55: Zielwerte – 67 Jahre, ♂, DM Typ 2, periphere arterielle Verschlusskrankheit, nichtproliferative Retinopathie und sensorische Neuropathie

Chrisitan Kasperk

Ein 67-jähriger Patient hat seit 10 Jahren einen Typ-2-Diabetes. Jetzt werden im Rahmen der Vorsorge bei ihm eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, eine nichtproliferative Retinopathie und eine distal symmetrisch sensorische Neuropathie festgestellt. Da er seit vielen Jahren mit Metformin-Monotherapie einen HbA_{1c} von 8,5 % hatte, fragt er, ob das Auftreten dieser Komplikationen durch eine bessere Zuckereinstellung hätte verhindert werden können.

? Trifft diese Annahme zu?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Bei dieser Frage des Patienten ist der Unterschied zwischen dem Verhindern einer Komplikation im Gegensatz zur Reduktion eines Risikos für das Auftreten einer Komplikation einer Grunderkrankung – hier Diabetes mellitus Typ 2 – durch das Einhalten therapeutischer Ziele zu diskutieren.

In einer Metaanalyse von randomisierten kontrollierten Studien (z. B. ACCORD, ADVANCE, UKPDS) über die Wirkungen einer intensiven Blutzuckerkontrolle im Vergleich zu einer weniger intensiven Blutzuckerkontrolle zeigte sich bezüglich des Endpunktes diabetische Polyneuropathie kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen; die absolute Risikoreduktion (ARR) für das Auftreten einer diabetischen Polyneuropathie durch eine intensive Blutzuckerkontrolle beträgt nur 0,009 % mit einer NNT von 111 (Zoungas et al. 2017).

Die ARR für das Auftreten einer diabetischen Retinopathie beträgt entsprechend dieser Metaanalyse lediglich 0,002 % mit einer NNT von 500 (Zoungas et al. 2017). Zudem beträgt die absolute Risikoreduktion (ARR) bezüglich des Auftretens einer diabetischen Nephropathie lediglich 0,004 % mit einer NNT von 250. Selbst eine intensivierete Diabetestherapie im Vergleich zu einer konventionellen Diabetestherapie, über 20 Jahre verabreicht, bedeutet mit einer NNT von 74 lediglich eine absolute Risikoreduktion von

1,35 % (bei einer RRR von 50 %) (DCCT/EDIC Research Group 2011).

■ Was sagen die Leitlinien?

In der Nationalen Versorgungsleitlinie zur Therapie des Typ-2-Diabetikers konnte keine einheitliche Empfehlung ausgesprochen werden, aufgrund unterschiedlicher Interpretationen der unterschiedlich gewichteten klinischen Evidenz durch die Experten (S. 42 Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetiker; Nationale VersorgungsLeitlinie 2014).

■ Was kann man also den Patienten raten?

Bei diesem Patienten mit beginnender diabetischer Nephropathie und einer Kreatininclearance von 60 ml/min muss das Metformin nicht abgesetzt, aber eine Schulung bezüglich einer Insulintherapie veranlasst werden (Imam 2017), da eine ansteigende kardiovaskuläre Mortalität außerhalb eines HbA_{1c} -Bereichs von 7–8,0 % beobachtet wurde (Currie et al. 2010). Bei der Verbesserung des HbA_{1c} -Wertes durch die zusätzliche Insulintherapie in den gewünschten Bereich zwischen 7,0 und 8,5 % ist außerdem abzuwägen, dass sich weder die diabetische Nephro- oder Retinopathie durch die intensive Blutzuckertherapie alleine wesentlich beeinflussen lassen und dass zudem bei einer intensivierten Insulintherapie stets eine Gewichtszunahme und ein erhöhtes Hypoglykämierisiko eintreten (Zoungas et al. 2017; Ismail-Beigi et al. 2010).

Zweckmäßig erscheint aber die multifaktorielle Verbesserung der Krankheitssituation des Patienten durch gleichzeitige Optimierung von Blutdruck, LDL-Spiegel, HbA_{1c} und Lebensstil, was dann kardiovaskuläre und mikrovaskuläre Endpunkte deutlich verbessert (Steno-2-Studie; Gaede et al. 2003).

Fazit

In jedem Fall ist es richtig, den HbA_{1c} -Wert dieses Patienten von 9,5 % durch eine verbesserte blutzuckersenkende Therapie unter Einsatz der verfügbaren Substanzen (z. B.

Insulin, Empagliflozin, Liraglutide etc.) in einen Bereich zwischen 7,0 und 8,0 % zu senken, da die Gesamtmortalität bei Diabetikern in diesem HbA_{1c}-Bereich am geringsten ist (Currie et al. 2010). Zudem kann eine intensivierte Diabetes­therapie den Zeitpunkt des Auftretens kardiovaskulärer Langzeitkomplikationen (z. B. Myokardinfarkte) um etwa 3 Jahre hinausschieben (DCCT/EDIC Study Research Group 2016). Dabei ist ein sehr maßvolles Vorgehen unter Vermeidung von Hypoglykämien anzustreben, da die Mortalität bei intensivierter Diabetes­therapie sogar erhöht sein kann im Vergleich zu einer konventionellen Therapie (ACCORD Study Group 2008).

Außerdem sollte eine multifaktorielle Optimierung der gesundheitlichen Probleme eines Typ-2-Diabetikers (z. B. Blutdruck, LDL, HbA_{1c} Optimierung) erfolgen, da dieses Vorgehen das Auftreten kardiovaskulärer und mikrovaskulärer Endpunkte bzw. deren Progression reduziert (Gaede et al. 2003).

Literatur

- ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller M, Byington R, Goff D, Bigger J, Buse J, Cushman W, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm R, Probstfield J, Simons D, Friedewald W (2008) Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2545–2559
- Currie C, Peters J, Tynan A, Evans M, Heine R, Bracco O, Zagar T, D’Poole C (2010) Survival as a function of HbA_{1c} in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 375:481–489
- DCCT/EDIC research group, deBoer IH, Sun W, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes M, Zinman B (2011) Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 365:2366–2376
- Diabetes control and complications trial (DCCT), epidemiology of diabetes interventions and complications (EDIC) study research group (2016) Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study 30 year follow up. *Diabetes care* 39:686–693
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen G, Parving H, Pedersen O (2003) Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348(383):293
- Imam TH (2017) Changes in metformin use in chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 10:301–304
- Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji M, Basile J, Calles J, Cohen R, Cuddihy R, Cushman W, Genuth S, Grimm R, Hamilton B, Hoogwerf B, Karl D, Katz L, Krikorian A, O’Connor P, Pop-Busui R, Schubart U, Simmons D, Taylor H, Thomas A, Weiss D, Hramiak I (2010) *Lancet* 376:419–430
- Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) (2014) Therapie des Typ-2-Diabetes 1. Aufl. ► www.dm-therapie-versorgungsleitlinien.de
- Zoungas S, Arima H, Gerstein H, Holman R, Woodward M, Reaven P, Hayward R, Craven T, Coleman R, Chalmers J et al (2017) Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta analysis of individual participant data from randomized controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5:431–437



Fall 56: Prävention – 84 Jahre, ♀, DM Typ 2, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Mikroalbuminurie

Stefan Kopf

Eine 84-jährige Typ-2-Diabetikerin, mit einem Diabetes seit ihrem 45. Lebensjahr, hat eine periphere arterielle Verschlusskrankheit mit einer Gehstrecke von 130 m, eine Mikroalbuminurie und einen HbA_{1c} von 8,4 %.

? Kann man ihr Risiko für eine Zunahme der Spätschäden senken?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Eine spezifische Interventionsstudie bei älteren Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gibt es nicht. Die großen Interventionsstudien (UKPDS, ACCORD, ADVANCE, VADT) bezüglich makrovaskulärer Ereignisse (darunter auch die pAVK) konnten keine signifikante Reduktion solcher Ereignisse durch eine intensivierte Blutzuckertherapie erreichen (UK Prospective Diabetes Study Group 1998; ADVANCE Collaborative Group 2008; Duckworth et al. 2009; ACCORD 2008). Bezüglich mikrovaskulärer Ereignisse konnten diese Studien nur geringe Effekte auf die Progression zur Makroalbuminurie (ARR 0,3 %; NNT 333) zeigen sowie signifikant Katarakt-OPs reduzieren (ARR 0,7 %; NNT 143) (Zoungas et al. 2017). Nur die Steno-2-Studie konnte durch einen multimodalen Ansatz (Therapie des Blutdruckes, Cholesterinsenkung, ASS-Therapie und intensivierte Blutzuckertherapie) über 10 Jahre die kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Mikroalbuminurie reduzieren (Gaede et al. 2008).

Zu beachten ist, dass epidemiologische Daten zeigen, dass die Prävalenz einer pAVK mit zunehmenden Alter stark zunimmt, ab dem 70. Lebensjahr liegt diese bereits bei über 20 % (Shammas 2007). Die allgemeinen Empfehlungen zielen auf eine Reduktion der makrovaskulären Risikofaktoren: Rauchen, Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern, Blutdruck- und Lipidtherapie (Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Writing et al. 2015).

Die Metaanalyse zur Thrombozytenaggregationshemmung zeigte keine signifikanten Effekte auf kardiovaskuläre Endpunkte, außer eine schwache signifikante Reduktion von nicht tödlichen Schlaganfällen (absolute Risikoreduktion von 1,3 %, „number needed to treat“ 77) (Berger et al. 2009). Outcome-Daten bezüglich Gehstrecke und Amputationen gibt es bisher nicht.

Die Metaanalysen der Lipidstudien (HPS und LEADER) bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit pAVK unter Statintherapie zeigten ebenfalls keine signifikante Reduktion tödlicher und nicht tödlicher Endpunkte (Aung et al. 2007).

Die Metaanalyse von 7 Studien für eine schmerzfreie Gehstrecke zeigte einen signifikanten Vorteil für Patienten unter lipidsenkender Therapie mit einer Steigerung der Gehstrecke von ca. 157 auf 233 m (Aung et al. 2007). Die Subgruppenanalysen bezüglich Blutdrucktherapie bei pAVK-Patienten zeigte in der HOPE-Studie eine signifikante Verbesserung des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes (Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und Schlaganfall), während die Studie von Overlack et al. eine Reduktion der Gehstrecke unter ACE-Hemmer-Therapie zeigte (Lane and Lip 2013).

Eine kleine Studie an 36 Patienten zeigte eine leichte Verbesserung der Gehstrecke von 132 auf 191 m unter der Therapie mit Telmisartan für ein Jahr (Zankl et al. 2010).

Spezielle Studiendaten für Patienten >80 Jahren gibt es in keiner Studie.

■ Was sagen die Leitlinien?

Der Deutschen Diabetes Gesellschaft sind die fehlenden Daten bewusst, daher empfehlen sie einen HbA_{1c}-Zielwert um die 8 % und geben bezüglich Blutdruck- und Cholesterintherapie an, dass ältere Menschen vermutlich davon profitieren könnten. Direkte Zielvorgaben für Blutdruck- oder Cholesterinwerte werden nicht gegeben.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Im Zentrum der Beratung sollte das Alter des Patienten stehen.

Eine Intensivierung der Blutzuckertherapie wird eine Progression der Spätkomplikationen in diesem Alter nicht signifikant reduzieren. Im Gegenteil, alle Interventionsstudien bezüglich Intensivierung der Blutzuckertherapie zeigten keine Effekte auf. Es bleibt auch zu hinterfragen, ob die vorhandene pAVK durch den Diabetes bedingt ist oder durch das Alter des Patienten selbst.

Der Patient sollte darüber aufgeklärt werden, dass die aufgeführten Ergebnisse aus allen Studien keine spezifischen Daten für sein Alter beinhalten. Daher sollte eine moderate Therapie empfohlen werden, welche eine leichte Blutdrucktherapie beinhaltet. Aufgrund der vorhandenen Albuminurie wäre eine Therapie mit einem Sartan sinnvoller, aufgrund der Daten, dass die Gehstrecke unter ACE-Hemmer weiter abnehmen kann. Bezüglich Thrombozytenaggregationshemmung muss man den Patienten aufklären, dass signifikant nur Schlaganfälle zu 1,3 % absolut verhindert werden können, es gibt keinen signifikanten Effekt auf kardiovaskulären Tod, Herzinfarkt, Progress der pAVK inklusive Gehstrecke. Ebenfalls gibt es auch keine signifikante Reduktion tödlicher und nicht tödlicher kardiovaskulärer Endpunkte durch eine Statintherapie, ggf. kann es zu einer leichten Verbesserung der Gehstrecke kommen.

Fazit

Eine Intensivierung der Blutzuckersenkung kann die Zunahme der Spätschäden nicht signifikant reduzieren. Im Vordergrund sollte eine moderate Blutdrucktherapie stehen, am besten mit einem Sartan bei Albuminurie und eingeschränkter Gehstrecke, und eine moderate Lipidtherapie, um ggf. die Gehstrecke leicht zu verbessern.

Allerdings sind alle vorhandenen Studienergebnisse nicht repräsentativ für einen 84-jährigen Patienten.

Literatur

- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study G, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT (2008) Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358(24):2545–2559. ► <https://doi.org/10.1056/nejmoa0802743>
- 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 (2008) Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358(24):2560–2572. ► <https://doi.org/10.1056/nejmoa0802987>
- Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC (2007) Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD000123. ► <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000123.pub2>
- Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR (2009) Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 301(18):1909–1919. ► <https://doi.org/10.1001/jama.2009.623>
- 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, Investigators V (2009) Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360(2):129–139. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808431>
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O (2008) Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358(6):580–591. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706245>
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) *Lancet* 352(9131):837–853
- Lane DA, Lip GY (2013) Treatment of hypertension in peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* (12):CD003075. ► <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003075.pub3>
- Shammas NW (2007) Epidemiology, classification, and modifiable risk factors of peripheral arterial disease. *Vasc Health Risk Manag* 3(2):229–234

- Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Writing G, Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, Geraghty PJ, McKinsey JF, Mills JL, Moneta GL, Murad MH, Powell RJ, Reed AB, Schanzer A, Sidawy AN, Society for Vascular S (2015) Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg* 61 (3 Suppl):25–41S
- Zankl AR, Ivandic B, Andrassy M, Volz HC, Krumdordf U, Blessing E, Katus HA, Tiefenbacher CP (2010) Telmisartan improves absolute walking distance and endothelial function in patients with peripheral artery disease. *Clin Res Cardiol* 99(12):787–794.
► <https://doi.org/10.1007/s00392-010-0184-0>
- Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, Holman RR, Woodward M, Reaven P, Hayward RA, Craven T, Coleman RL, Chalmers J, Collaborators on Trials of Lowering Glucose g (2017) Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5(6):431–437.
► [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30104-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30104-3)



Fall 57: 73 Jahre, ♂, DM Typ 2, Übergewicht, Apoplex Prävention

Jan Gröner

Ein 73-jähriger Typ-2-Diabetiker, mit einem HbA_{1c} unter 7 % seit über 15 Jahren und einem Body-Mass-Index von 36, erleidet einen Apoplex.

- ❓ Hätte man dies durch bessere Glukosekontrolle oder Gewichtsreduktion durch Diät oder Medikamente verhindern können? Wurde etwas verpasst?

Epidemiologische Beobachtungsstudien zeigten sowohl retrospektiv (Shinton et al. 1995) als auch prospektiv (Zhou 2002) einen Zusammenhang zwischen stattgehabten Schlaganfällen und Übergewicht. Eine 2016 veröffentlichte Studie zeigte bei eineiigen Zwillingen mit jeweils unterschiedlichem Body-Mass-Index keinen Zusammenhang mit dem kardiovaskulären Risiko, jedoch entwickelten die übergewichtigen Personen häufiger einen Diabetes mellitus als die Normalgewichtigen (Nordström et al. 2016).

■ Gibt es Interventionsstudien?

Zum Thema Diabeteseinstellung und primäres Schlaganfallrisiko gab es mehrere große Interventionsstudien. In der UKPDS-Studie zeigte sich keine signifikante Reduktion des Schlaganfallrisikos in einer mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin intensiv behandelten Gruppe im Vergleich zu einer diätetisch eingestellten Gruppe bei gleichem HbA_{1c} über 10 Jahre (UKPDS 1998). Ebenfalls in der UKPDS-Studie wurde zwar eine Reduktion der Gesamttodesrate unter einer Metformin-Monotherapie im Vergleich zu diätetischer Therapie, Therapie mit Sulfonylharnstoffen, Insulin oder einer Kombination bei Diabetikern gezeigt, jedoch ergab sich auch hier hinsichtlich des Schlaganfallrisikos kein Unterschied zwischen den verschiedenen Therapiegruppen (UKPDS 1998, 1999 und 2008).

3 Interventionsstudien, in denen jeweils eine intensive HbA_{1c} -Senkung (HbA_{1c} um 6,5 % in der ACCORD- und der ADVANCE-Studie, 7,0 % in der VADT-Studie) gegen eine Standardtherapie (HbA_{1c} um 7,5 % in ACCORD und ADVANCE, 8,5 % in VADT)

verglichen wurde, zeigten keine Unterschiede hinsichtlich des Schlaganfallrisikos zwischen den Gruppen über Beobachtungszeiträume von 3,5 bis 5,6 Jahre (ACCORD Study Group 2008; The ADVANCE Collaborative Group 2008; Duckworth et al. 2009). Die ACCORD-Studie musste sogar bei einer mittleren Beobachtungszeit von 3,5 Jahren frühzeitig abgebrochen werden, da sich in der Gruppe mit der intensiveren Diabetes-therapie (HbA_{1c} um 6,5 %) im Vergleich zu einer Standardtherapie (HbA_{1c} um 7,5 %) eine höhere Sterblichkeit zeigte.

Auch das Diabetesmedikament Rosiglitazon konnte in einer Kombinationstherapie mit entweder Metformin oder Sulfonylharnstoffen das Schlaganfallrisiko nicht reduzieren (bei auch noch erhöhten Raten an Herzversagen durch das Medikament) (Home et al. 2009). Eine zusätzliche Therapie mit Pioglitazon konnte in einer randomisierten Studie zwar die Rate an wiederholten Schlaganfällen nach bereits stattgehabtem Apoplex reduzieren, nicht jedoch die Rate an erstauftretenden Schlaganfällen (Wilcox et al. 2007).

In einer anderen randomisierten placebokontrollierten Interventionsstudie an Patienten mit erhöhter Insulinresistenz ohne Diabetes mellitus nach kürzlich stattgehabtem Schlaganfall wurde gezeigt, dass eine Therapie mit Pioglitazon zwar die kombinierte Ereignisrate an Herzinfarkten und Schlaganfällen um absolut 2,8 % senken konnte (einer von 36 Patienten profitierte über einen Zeitraum von 4,8 Jahren), jedoch wurde die Ereignisrate an Schlaganfällen alleine nicht relevant beeinflusst (IRIS Studie, Kernan et al. 2016).

Neuerdings sind zwei weitere Präparate ins Rampenlicht der Diabetestherapie gerückt. Der SGLT-2-Hemmer Empagliflozin zeigte gegenüber Placebo einen Überlebensvorteil und eine geringere Rate an kardiovaskulären Todesfällen bei hiermit behandelten Diabetikern, jedoch konnte auch dieses Medikament die Rate an Schlaganfällen

nicht reduzieren (EMPAREG Outcome Studie; Zinman et al. 2015). Das andere Präparat ist Liraglutid, ein GLP-1-Analogon, welches unter die Haut gespritzt wird. Dies konnte zwar die Rate an nicht tödlichen Schlaganfällen rechnerisch senken, jedoch erst im Zusammenhang mit anderen Endpunkten. Die Rate an nichttödlichen und tödlichen Schlaganfällen alleine betrachtet unterschied sich zur Placebothherapie nicht (LEADER Studie, Marso et al. 2016).

Hinsichtlich der Gewichtsreduktion gibt es eine große Interventionsstudie mit dem Titel „LOOK AHEAD“ (The Look AHEAD Research Group 2013). In dieser Studie gelang es nicht, durch eine Gewichtsreduktion mittels Kalorienreduktion und verstärkter körperlicher Aktivität das Schlaganfallrisiko über 10 Jahre zu reduzieren.

Bezüglich körperlicher Aktivität und Schlaganfallrisiko liegen nur Fall-Kontroll-Studien und Beobachtungsstudien vor, es gibt keine Interventionsstudien. Auch der Zusammenhang zwischen höherem Fischkonsum (n-3-Fettsäuren) und geringerem Schlaganfallrisiko basiert auf mehreren prospektiven Beobachtungsstudien und Fall-Kontroll-Studien, ohne dass es zu diesem Thema Interventionsstudien gibt.

■ Was sagen die Leitlinien?

Die DEGAM-Leitlinie AWMF-Register 053–011 (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin 2012) zum Schlaganfall empfiehlt hinsichtlich der Diabeteseinstellung, dass in der Primärprävention des Schlaganfalls auf eine Einstellung des Blutzuckers geachtet werden sollte (Evidenzgrad B). Hierbei wird kein Zielbereich zur Blutzuckereinstellung angegeben. Die Deutsche Schlaganfallgesellschaft hat zwar eine Leitlinie zur Sekundärprävention verfasst, nicht jedoch zur Primärprävention.

Hinsichtlich des Übergewichts besagt die Leitlinie, dass trotz positiver Beeinflussung der Risikofaktoren keine Evidenz dafür besteht, dass Maßnahmen zur Gewichtsreduktion der Primär- oder Sekundärprävention des Schlaganfalls dienen (Evidenzgrad C).

Diese Empfehlungen beziehen sich ebenfalls auf die oben genannten Studien.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Aus den bisher vorliegenden Interventionsstudien hinsichtlich der Diabetestherapie gelang es bisher durch kein Medikament und durch keine strenge Einstellung des HbA_{1c}, das Auftreten eines ersten Schlaganfalls in relevantem Maß zu verhindern. Daher hätte eine bessere Glukosekontrolle den Schlaganfall statistisch gesehen nicht verhindern können, und es wurde diesbezüglich nichts versäumt. Der HbA_{1c} des Patienten ist mit unter 7,0 % seit 15 Jahren leitliniengerecht eingestellt gewesen.

Ebenfalls erfolglos zeigte sich die Gewichtsreduktion bei Diabetikern hinsichtlich des Auftretens von Schlaganfällen, sodass auch eine Gewichtsreduktion statistisch gesehen keine effektive Möglichkeit zur Verhinderung gewesen wäre.

Fazit

Es gibt derzeit keine Evidenz, dass eine intensive Diabetestherapie oder eine Gewichtsreduktion das Schlaganfallrisiko bei Diabetikern reduzieren. Die aktuelle Datenlage und der gesunde Menschenverstand gebieten es jedoch, einen HbA_{1c}-Wert um 7,5 % anzustreben, da in diesem Bereich nach derzeitigen Metaanalysen die Sterblichkeit am geringsten zu sein scheint. Effektiver auf die Reduktion des Schlaganfallrisikos zeigten sich eine gute Blutdruckeinstellung sowie eine cholesterinsenkende Therapie bei erhöhten LDL-Cholesterinwerten, sodass diese angestrebt werden sollten.

Literatur

- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) (2012) DEGAM-Leitlinie. Schlaganfall. AWMF-Register 053-011. ► <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/053-011.html>
- Duckworth W et al for the VADT Investigators (2009) Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360:129–139. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa080843>
- Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ (2009) RECORD Study Team (2009) Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 373(9681):2125–2135. ► [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60953-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60953-3)
- Kernan WN et al for the IRIS Trial Investigators (2016) Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 374:1321–1331. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506930>
- Marso SP et al. for the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators (2016) Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375:311–322. ► <https://doi.org/10.1056/nejmoa1603827>
- Nordström P, Pedersen NL, Gustafson Y, Michaëlsson K, Nordström A (2016) Risks of myocardial infarction, death, and diabetes in identical twin pairs with different body mass indexes. *JAMA Intern Med* 176(10):1522–1529. ► <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.4104> PMID: 27479111
- Shinton R, Sagar G, Beevers G (1995) Body fat and stroke. Unmasking the hazards of overweight and obesity. *J Epidemiol Community Health* 49(3):259–264. ► <https://doi.org/10.1136/jech.49.3.259> PMID: 7629460
- The ACCORD Study Group (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group) (2008) Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2545–2559. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>
- The ADVANCE Collaborative Group (2008) Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2560–2572. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>
- The Look AHEAD Research Group (2013) Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 369:145–154. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1212914>
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 352 (9131): 854–865. PMID: 9742977. (Erratum in *Lancet* 352 (9139):1558)
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1999) 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 (9131):837–853. (PMID: 9742976. Erratum in *Lancet* 354 (9178):602)
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (2008) The action to control cardiovascular risk in diabetes study group. effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:2545–2559. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>
- Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Scherthaner G, Pirags V, Kupfer S, Dormandy J, PROactive Investigators (2007) Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 38(3):865–873
- Zhou BF (2002) Predictive values of body mass index and waist circumference for risk factors of certain related diseases in Chinese adults—study on optimal cut-off points of body mass index and waist circumference in Chinese adults. *Biomed Environ Sci* 15(1):83–96 PMID: 12046553
- Zinman B et al for the EMPA-REG OUTCOME Investigators (2015) Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373:2117–2128. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>



Fall 58: Spätschäden – 64 Jahre, ♀, DM Typ 2, Krebsrisiko

Lars Kihm

Eine 64-jährige Typ-2-Diabetikerin wird aktuell mit einem BOT mit Insulinglargin und Metformin behandelt. Ihre jüngere Schwester ist rezent an einem Mammakarzinom verstorben. Sie hat jetzt Angst.

❓ Was sagen die Studien?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Diabetes mellitus Typ 2 ist per se mit einer erhöhten Inzidenz bestimmter Tumoren wie dem Mammakarzinom assoziiert (Larsson et al. 2007). Ein Kausalzusammenhang ist bisher allerdings nicht bewiesen. Der Verdacht einer erhöhten Krebs- und Mammakarzinominzidenz unter Insulinglargin wird seit 2009 diskutiert.

Zunächst zeigte die Kohortenstudie von Hemkens zwar insgesamt eine geringere Tumorzinidenz unter Glargin, dosisadjustiert aber dann eine dosisabhängige signifikante Steigerung der Krebsinzidenz unter Insulinglargin (Hemkens et al. 2009). Im selben Jahr folgten 3 weitere Kohortenstudien zur gleichen Thematik. Keine der anderen Kohortenstudien aus Schweden, Großbritannien und Schottland konnte einen Insulinglargin-spezifischen Effekt zeigen (Jonasson et al. 2009; Currie et al. 2009).

Die randomisiert kontrollierte ORIGIN-Studie mit insgesamt 12.537 Patienten und einem medianen Follow-up von 6,2 Jahren zeigte bei insgesamt sehr niedriger Tumorzinidenz ebenfalls keine Unterschiede zwischen Insulinglargin und der Vergleichsgruppe, insbesondere auch nicht hinsichtlich Mammakarzinomen (Bordeleau et al. 2014). Auch tierexperimentell konnte nie bewiesen werden, dass Insulinglargin mit einer erhöhten Tumorzinidenz verbunden ist. Die initial an nicht diabetischen Ratten durchgeführten Überlebensstudien sind hinsichtlich Mammakarzinominzidenz 2012 noch einmal nachuntersucht worden, hier zeigte sich kein sicherer Hinweis auf vermehrte Mammakarzinome (Stammberger and Essermeant 2012). Auch eine neuere

tierexperimentelle Arbeit mit diabetischen Mäusen zeigte in einem Mammakarzinommodell auch kein vermehrtes Tumorzinidenz unter Insulinglargin untersuchte aber nicht die Tumorzinidenz (Gallagher et al. 2016).

Die Diskussion nahm 2017 erneut Fahrt auf, als eine kanadische Kohortenstudie mit 22.395 Patientinnen eine erhöhte Brustkrebsinzidenz bei Langzeitgebrauch von Insulinglargin bei Frauen mit Typ-2-Diabetes aufzeigte. Hier stieg das relative Risiko signifikant nach 5 Jahren Behandlungszeit dosis- und zeitabhängig mit Insulinglargin (HR 2,2). Für Insulin Detemir zeigte sich kein signifikant erhöhtes Risiko (Wu et al. 2017).

■ Was sagen die Leitlinien?

Typ-2-Diabetes ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für bestimmte Krebserkrankungen (Leber, Pankreas, Endometrium, Kolon, Rektum, Mamma, Harnblase) und einem verminderten Risiko für Prostatakrebs.

Die vorhandene Evidenz weist darauf hin, dass Metformin mit einem geringeren und Insuline mit einem höheren Krebsrisiko assoziiert sind. Ob Insulinglargin mit einem größeren Krebsrisiko verknüpft ist als die anderen Insuline, lässt sich derzeit nicht entscheiden.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Aufgrund der letztlich nicht konklusiven Datenlage und des weiter bestehenden Verdachtsmomentes würde man bei der positiven Familienanamnese und dem ohnehin niedrigen HbA_{1c} der Patientin raten Insulinglargin abzusetzen und eine orale Monotherapie mit Metformin oder ggf. eine Kombination mit einem anderen oralen Antidiabetikum wie z. B. einem SGLT2-Inhibitor im Verlauf empfehlen. Falls eine basale Insulintherapie erneut notwendig würde, könnte man in diesem Fall eher Insulin Detemir empfehlen, da für andere Insuline bei gleicher Wirksamkeit bezüglich

Blutzuckersenkung und der Verhinderung diabetischer Spätschäden (Swinnen et al. 2011) bisher keine Hinweise für eine erhöhte Brustkrebsinzidenz vorliegen (Wu et al. 2017).

Fazit

Die Brustkrebsinzidenz ist bei Diabetes mellitus Typ 2 erhöht. Eine erhöhte Brustkrebsinzidenz durch Insulinglargin ist abschließend nicht bewiesen, unter bestimmten Umständen kann der Wechsel auf eine andere Therapie aber ratsam sein.

Literatur

- Bordeleau L, Yakubovich N, Dagenais GR, Rosenstock J, Probstfeld J, Chang YuP, Ryden LE, Pirags V, Spinass GA, Birkeland KI, Ratner RE, Marin-Neto JA, Keltai M, Riddle MC, Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Investigators OT (2014) The association of basal insulin glargine and/or n-3 fatty acids with incident cancers in patients with dysglycemia. *Diabetes care* 37(5):1360–1366. ► <https://doi.org/10.2337/dc13-1468>
- Currie CJ, Poole CD, Gale EA (2009) The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 52(9):1766–1777. ► <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1440-6>
- Gallagher EJ, Zelenko Z, Tobin-Hess A, Werner U, Tennagels N, LeRoith D (2016) Non-metabolisable insulin glargine does not promote breast cancer growth in a mouse model of type 2 diabetes. *Diabetologia* 59(9):2018–2025. ► <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4000-x>
- Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Gunster C, Gutschmidt S, Selke GW, Sawicki PT (2009) Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 52(9):1732–1744. ► <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1418-4>
- Jonasson JM, Ljung R, Talback M, Haglund B, Gudbjornsdottir S, Steineck G (2009) Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies—a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 52(9):1745–1754. ► <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1444-2>
- Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A (2007) Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 121(4):856–862. ► <https://doi.org/10.1002/ijc.22717>
- Stammberger I, Essermeant L (2012) Insulin glargine: a reevaluation of rodent carcinogenicity findings. *Int J Toxicol* 31(2):137–142. ► <https://doi.org/10.1177/1091581811431111>
- Swinnen SG, Simon AC, Holleman F, Hoekstra JB, Devries JH (2011) Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic reviews (7):CD006383. ► <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006383.pub2>
- Wu JW, Azoulay L, Majdan A, Boivin JF, Pollak M, Suissa S (2017) Long-term use of long-acting insulin analogs and breast cancer incidence in women with type 2 diabetes. *J Clin Oncol: official J American Society of Clinical Oncology* 35(32):3647–3653. ► <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.4491>



Fall 59: Spätschäden – 51 Jahre, ♂, DM Typ 2, Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko

Stefan Kopf

Ein 51-jähriger Typ-2-Diabetiker, ohne koronare Herzerkrankung, einem normalen Blutdruck, einem HbA_{1c} von 8,1 und einem LDL von 163 mg/dl kommt voller Sorge, da er alle Statine nicht verträgt, und möchte wissen, wie er sein Risiko eines Herzinfarktes und wie das eines Schlaganfalles weiter senken kann.

? Welche Therapien machen Sinn?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Keine der großen Interventionsstudien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (UKPDS, ACCORD, ADVANCE, VADT) erreichte bezüglich makrovaskulärer Ereignisse eine signifikante Reduktion solcher Ereignisse durch intensivierte Blutzuckertherapie (Prospective Diabetes Study UKPDS Group 1998; ADVANCE Collaborative Group 2008; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group 2008; Duckworth et al. 2009). Eine Lebensstilinterventionsstudie (LookAHEAD) konnte ebenfalls keine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse zeigen (LookAHEAD Research Group 2013).

Eine Metaanalyse aller großen Statin studien als Primärprävention bei Hochrisikopatienten, wie z. B. Patienten mit Diabetes mellitus, konnte ebenfalls keine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse und Tod demonstrieren (Ray et al. 2010). Die aktuellen Daten bezüglich PCSK-9-Inhibitoren als „add-on“ zu einer bestehenden Statintherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus sind ebenfalls nur Sekundärpräventionsdaten. Hier zeigen die Substanzen Evolocumab und Bococizumab unterschiedliche Ergebnisse (Ridker et al. 2017; Sabatine et al. 2017). Beide Substanzen senken das LDL-Cholesterin signifikant. Keine Substanz kann das Risiko für einen kardiovaskulären Tod signifikant reduzieren. Die Daten bezüglich nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall sind uneinheitlich: Die absolute Risikoreduktion für nicht tödliche Myokardinfarkte liegt für Evolocumab bei 1,2% („number needed to treat“

83); während Bococizumab keine signifikanten Ergebnisse zeigte. Für den nicht tödlichen Schlaganfall liegt die absolute Risikoreduktion bei 0,4% (NNT 250) für Evolocumab und bei 0,3% (NNT 372) für Bococizumab. Eine Subgruppenanalyse nur für Patienten mit Diabetes mellitus ist aufgrund fehlender Daten aktuell nicht möglich.

Auch zeigte eine Metaanalyse aus aktuell 35 verfügbaren Studien mit Evolocumab und Alirocumab keine signifikante Reduktion tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse bei insgesamt über 44.000 Patienten (Karatasakis et al. 2017). Es werden immer wieder neurokognitive Degenerationen als potenzielle Nebenwirkung dieser Substanzgruppe diskutiert. Aus den aktuellen Daten von über 42.000 Patienten wird diese Nebenwirkung als nicht signifikant gewertet gegenüber Placebo, allerdings wird die Inzidenz unter PCSK9-Therapie aktuell auf 1,2% beziffert (Karatasakis et al. 2017; Harvey et al. 2018).

Eine Primärpräventionsstudie, welche die kardiovaskulären Ereignisse bei Patienten mit Diabetes mellitus unter Ezetimib untersucht, gibt es bisher nicht. Klinische Studien mit Ezetimib und kardiovaskulären Endpunkten wurden bisher nur in Kombination mit Statinen durchgeführt. Hier zeigt vor allem die IMPROVE-IT-Studie eine signifikante Reduktion von nicht tödlichen kardiovaskulären Ereignissen ohne signifikante Reduktion der tödlichen Endpunkte (Cannon et al. 2015).

■ Was sagen die Leitlinien?

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft (ESC) sehen Diabetes mellitus als KHK-Äquivalent und empfehlen daher eine Senkung des LDL-Wertes <100 mg/dl (Catapano et al. 2017).

Des Weiteren liegt aktuell eine Einschränkung für die PCSK-9-Therapie vor. Diese Substanzgruppe ist aktuell nur zugelassen bei Patienten mit nachgewiesener

familiärer Hypercholesterinämie und unzureichender Lipidsenkung sowie Patienten mit einem dokumentierten Progress einer kardiovaskulären Erkrankung unter maximaler Lipidsenkender Therapie bzw. nachgewiesener Statinunverträglichkeit (Details siehe ► www.g-ba.de)

■ Was kann man also den Patienten raten?

Aufgrund der Unverträglichkeit gegenüber Statinen bei dem Patienten und der fehlenden Daten zur Primärprävention ist ein abwartendes Verhalten vertretbar. Es sollten engmaschige Kontrollen von Blutdruck und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren erfolgen. Sollten sich Zeichen für eine Manifestation einer kardiovaskulären Erkrankung zeigen, sollte die Statinunverträglichkeit erneut überprüft werden.

Unter Umständen liegen dann auch weitere Indikationsstellungen und Langzeitdaten für PCSK-9-Therapien vor.

Fazit

Aufgrund der fehlenden Daten zur Primärprävention kann ein abwartendes Verhalten vertreten werden. Eine Therapie mit Ezetimib als Monotherapie ist bei dem Patienten nicht indiziert, außerdem fehlen klinische Endpunktstudien für die Monotherapie. Bei Manifestation einer kardiovaskulären Erkrankung sind die Statinunverträglichkeit sowie die Studienlage und Indikationsstellungen von PCSK-9 erneut zu überprüfen.

Literatur

- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT (2008) Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358(24):2545–2559. ► <https://doi.org/10.1056/nejmoa0802743>
- 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 (2008) Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358(24):2560–2572. ► <https://doi.org/10.1056/nejmoa0802987>
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM, Investigators I-I (2015) Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 372(25):2387–2397. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Monique Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Luis Zamorano J, Additional C, Cooney MT (2017) 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 70(2):115. ► <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.01.002>
- 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, Investigators V (2009) Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360(2):129–139. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808431>
- Harvey PD, Sabbagh MN, Harrison JE, Ginsberg HN, Chapman MJ, Manvelian G, Moryusef A, Mandel J, Farnier M (2018) No evidence of neurocognitive adverse events associated with alirocumab treatment in 3340 patients from 14 randomized Phase 2 and 3 controlled trials: a meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J* 39(5):374–381. ► <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx661>
- Karatasakis A, Danek BA, Karacsonyi J, Rangan BV, Roesle MK, Knickelbine T, Miedema MD, Khalili H, Ahmad Z, Abdullah S, Banerjee S, Brilakis ES (2017) Effect of PCSK9 Inhibitors on Clinical Outcomes in Patients With Hypercholesterolemia: A Meta-Analysis of 35 Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 6 (12). ► <https://doi.org/10.1161/jaha.117.006910>
- Look ARG, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, Crow RS, Curtis JM, Egan CM, Espeland MA, Evans M, Foreyt JP, Ghazarian S, Gregg EW, Harrison B, Hazuda HP, Hill JO, Horton ES, Hubbard VS, Jakicic JM, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn SE, Kitabchi AE, Knowler WC, Lewis CE, Maschak-Carey BJ, Montez MG, Murillo A, Nathan DM, Patricio J, Peters A, Pi-Sunyer X, Pownall H, Reboussin D, Regensteiner JG, Rickman AD, Ryan DH, Safford M, Wadden TA, Wagenknecht LE, West

- DS, Williamson DF, Yanovski SZ (2013) Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 369(2):145–154. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1212914>
- Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, Sattar N (2010) Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 170(12):1024–1031. ► <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.182>
- Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, Flather M, Glynn RJ, Gregoire J, Jukema JW, Karpov Y, Kastelein JJP, Koenig W, Lorenzatti A, Manga P, Masiukiewicz U, Miller M, Mosterd A, Murin J, Nicolau JC, Nissen S, Ponikowski P, Santos RD, Schwartz PF, Soran H, White H, Wright RS, Vrablik M, Yunis C, Shear CL, Tardif JC, Investigators SCO (2017) Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 376(16):1527–1539. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701488>
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR, Committee FS, Investigators (2017) Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 376(18):1713–1722. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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(9131):837–853



Fall 60: Schwangerschaft – 26 Jahre, ♀, DM Typ 2, schwanger, Z. n. bariatrischer Operation und Gewichtsreduktion

Aikaterini Valkanou

Eine 26-jährige Patientin, die vor der bariatrischen Operation einen Typ-2-Diabetes, Hochdruck und Hyperlipidämie hatte, hat nach Verlust von 45 kg in den letzten 12 Monaten nun keinen Diabetes und Hochdruck mehr und fragt, ob es während der jetzt spontan aufgetretenen Schwangerschaft etwas Besonderes bezüglich Ernährung und Stoffwechsel zu beachten gäbe.

? Ist das eine ganz normale Schwangerschaft?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Eine Übersichtsarbeit von 2008 zeigt bezüglich der Schwangerschaften nach bariatrischer Chirurgie von 1.903 Frauen in 31 Studien, dass die Präeklampsierate, das Auftreten von Gestationsdiabetes und Makrosomie nach bariatrischer Chirurgie seltener auftraten als bei der nicht operierten Kontrollgruppe Abodeely et al. (2008). Die Zahl der Fehlgeburten und der angeborenen Fehlbildung bei den Schwangeren nach einer bariatrischen Operation war erhöht, entsprechend mit einem absoluten Risikoanstieg von 7,6%, und 0,9%. Die Rate der Totgeburten in dieser Subgruppe (0,9 vs. 1%) war minimal erniedrigt.

Ein Cochrane-Review von Maggard et al. (2008) beweist auch eine niedrige mütterliche Komplikationsrate und eine bessere neonatale Komplikationsrate bei den Frauen nach einer bariatrischen Operation im Vergleich zu adipöser Frauen, die nicht operiert wurden. Die absolute Risikoreduktion bezüglich der Präeklampsierate, des Auftretens von Gestationsdiabetes und von neonatalen Komplikationen war entsprechend 22,1%, 3,1% und 4%. 20% der Schwangeren nach einem Roux-en-Y-Magenbypass oder einer biliopankreatischen Diversion mussten zusätzlich parenteral ernährt werden, aufgrund der verminderten Resorption von Vitaminen.

Neue Observationsstudien von Johansson et al. (2015) (n = 2.278 Schwangere nach bariatrischer Operation vs. 554 adipöse Schwangere)

zeigen entsprechend einen absoluten Risikoanstieg der Totgeburten sowie der Small-for-gestational-age-Rate von 1 % und 8 % bei Schwangeren nach einer bariatrischen Operation im Vergleich zu adipösen Schwangeren. Das absolute Risiko wurde bezüglich des Auftretens des Gestationsdiabetes und der Rate der Large-for-gestational-age-Säuglinge auf 4,7 % und 13,8 % entsprechend gesenkt.

In der Beobachtungsstudie von Cooper et al. (2010) wurde bei 6 Frauen, die 12 Monate nach der bariatrischen Operation schwanger wurden, 1 Fehlgeburt in der 15. SSW und 4 unkomplizierte Geburten dokumentiert.

Als seltene Schwangerschaftskomplikationen sind laut der bisherigen Observationsstudien persistierendes Erbrechen, gastrointestinale Blutungen, Anämie, intrauterine Wachstumsstörung, unterschiedliche Mangelerscheinungen von Vitamin A, Vitamin B₁₂, Folsäure und Eisen, und fetale Neuralrohrdefekte berichtet worden Khan et al. (2013).

Bei werdenden Müttern mit bariatrischen Voroperationen werden allgemein regelmäßige Laborkontrollen und sorgfältige Supplementationen von Spurenelementen, Eisen, Vitamin D, Folsäure und Vitamin B₁₂ durchgeführt ACOG (2019). Eine Hyperhomozysteinämie kann infolge eines Mangels an Folsäure oder anderer Spurenelemente resultieren und zu placentaren Gefäßerkrankungen, Fruchttod und fetalen Neuralrohrdefekten wie Spina bifida führen.

■ Was sagen die Leitlinien?

Die Leitlinien der Deutschen Adipositas-Gesellschaft (DAG) und der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin empfehlen eine intensiverte Nachbetreuung während einer Schwangerschaft nach bariatrischer Operation und betonen, dass das mit der Schwangerschaft einhergehende Risiko für Mutter und Kind nach erfolgreicher Gewichtsabnahme sogar deutlich gesenkt wurde und im Idealfall sogar dem Risiko von normalgewichtigen, nicht operierten schwangeren Frauen gleichgestellt ist Hauner et al. (2019).

Es wird aber empfohlen, eine planbare Schwangerschaft wegen der potenziellen Malnutrition nicht in die Phase der größten Gewichtsabnahme nach einem bariatrischen Eingriff zu legen. Da die Auswirkungen des induzierten rapiden Gewichtsverlusts auf die Entwicklung der Frucht nicht bekannt sind, wird allgemein für einen Zeitraum von 12–18 Monate oder bis zur Stabilisierung des Körpergewichts eine Empfängnisverhütung empfohlen. Wenn eine Schwangerschaft vor diesem empfohlenen Zeitrahmen auftritt, kann die genauere Überwachung des mütterlichen Gewichts und des Ernährungszustands vorteilhaft sein, und eine regelmäßige Ultraschallüberwachung des fetalen Wachstums sollte durchgeführt werden. Die multidisziplinäre Versorgung und die unter Laborkontrolle durchgeführten Supplementationen von Spurenelementen, Eisen, Vitamin D, Folsäure und gegebenenfalls die Lockerung des Magenbandes sind während und nach der Schwangerschaft nach der bariatrischen Operation empfehlenswert und indiziert, um ernährungsbedingte und chirurgische Komplikationen zu verhindern.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Die Schwangerschaft nach einer bariatrischen Operation erfordert eine enge ernährungsmedizinische Betreuung. Besonders bei Z. n. nach einem Roux-en-Y-Magenbypass oder einer biliopankreatischen Diversion könnten durch Resorptionsstörung ein Vitamin- und Eiweißmangel auftreten, die Komplikationen bei der fetalen Entwicklung verursachen können, sodass diese Schwangerschaften als risikoreich eingestuft werden.

Die Patientin sollte alle 4 Wochen zur Verlaufskontrolle in einer ernährungsmedizinischen Einrichtung vorgestellt werden. Neben einem ärztlichen Gespräch und ggf. einer Ernährungsberatung erfolgt dann auch eine Blutabnahme. Neben der Standardsupplementation können weitere

Supplemente notwendig werden (z. B. Unizink bei Zinkmangel, Selenase bei niedrigem Selen, Eisensubstitution bei Eisenmangel usw.).

Bezüglich der Ernährung wird der Patientin empfohlen, möglichst vielseitig zu essen und auf eine ausreichende Eiweißzufuhr zu achten (mindestens 60 g/Tag, ggf. Eiweißsupplemente). Zudem sollte die Patientin nach Bedarf essen (z. B. ggf. auch mal eine Zwischenmahlzeit einplanen). Das bedeutet zwar nicht, dass sie nicht mehr auf ihre Ernährung achten soll, sie sollte aber auch nicht weiter abnehmen.

Literatur

- Abodeely A, Rove D, Harrington D, Cioffi W (2008) Pregnancy outcomes after bariatric surgery: maternal, fetal, and infant implications *Surg Obes Relat Dis* 4(3):464–71. Epub 2007 Nov 5. ► <https://doi.org/10.1016/j.soard.2007.08.018>
- ACOG (2019) ACOG Guidelines on Pregnancy After Bariatric Surgery. *Am Fam Physician* 81(7):905–906
- Cooper N, Fiennes A, Hashemi M, Adamo M, El-Kalaawy M (2010) Pregnancy in first 12 months after bariatric surgery. *Surg Obes Related Dis* 6: 224–234. doi.org/► <https://doi.org/10.1016/j.soard.2010.02.030>
- Hauner H, Kunze D, Teufel M, Wabitsch M, Wirth A, Moß A (2019) S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG), Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin Juni 2010
- Johansson K, Cnattingius S, Näslund I, Roos N, Lagerros Y, Granath F, Stephansson O, Neovius M (2015) Outcomes of Pregnancy after Bariatric Surgery. *N Engl J Med* 372: 814–24. ► <https://doi.org/10.1056/nejmoa1405789>
- Khan R, Dawlatly B, Chappatte O (2013) Pregnancy outcome following bariatric surgery x. *Obstet Gynaecol* 15:37–43. ► <https://doi.org/10.1111/1/j.1744-4667.2012.00142>
- Maggard MA, Yermilov I, Li Z, Maglione M, Newberry S, Suttorp M, Hilton L, Santry HP, Morton JM, Livingston EH, Shekelle PG (2008) Pregnancy and fertility following bariatric surgery: a systematic review. *JAMA* 300(19):2286–96. ► <https://doi.org/10.1001/jama.2008.641>



Fall 61: Zielwerte – 86 Jahre, ♂, DM Typ 2, Diabeteskost

Ulrike Zech

Ein 86-jähriger Typ-2-Diabetiker, mit leichter Niereninsuffizienz, einer gut therapierten koronaren Herzerkrankung, einem HbA_{1c} der von 7,8 auf 8,3 % ansteigt, seit er im Seniorenheim wohnt, beschwert sich beim Leiter des Heimes, dass es keine Diabeteskost gäbe.

? Ist dies ein Versagen des Heimleiters?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Interventionsstudien, die sich mit der Frage eines exakten oberen HbA_{1c} -Grenzwertes bei geriatrischen Patienten beschäftigen, liegen nach unseren Recherchen nicht vor, ebenso wenig existieren Interventionsstudien, die die Rolle einer speziellen Diabetesdiät bei Menschen über 80 Jahren untersucht haben.

■ Was sagen die Leitlinien?

Die nationale Versorgungsleitlinie zur Therapie des Typ-2-Diabetes empfiehlt, individualisierte Therapieziele für den HbA_{1c} -Wert mit dem Patienten zu vereinbaren, wobei Alter und (Ko-)Morbidity berücksichtigt werden sollten und eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen sollte (Bundesärztekammer – BÄK 2014). Zur Prävention von Folgekomplikationen soll ein HbA_{1c} -Zielwert zwischen 6,5 und 7,5 % angestrebt werden. Für ältere Patienten gilt ein Wert zwischen 7 % und 8 %, die Zuckerwerte sollten bei geriatrischen Patienten zwischen 120 und 180 mg/dl liegen (Zeyfang et al. 2014).

Von der Verwendung spezieller Lebensmittel für Diabetiker wird abgeraten; in der 16. Änderung der Diätverordnung wurde im Oktober 2010 die Kategorie „Diabetiker-Lebensmittel“ (§ 10 der Diätverordnung) ersatzlos gestrichen (DGE 2012). Für Diabetiker gelten also grundsätzlich die gleichen Ernährungsempfehlungen wie für die Allgemeinbevölkerung DGE (2014). Diese sind in den 2017 aktualisierten 10 Regeln der DGE zusammengefasst (DGE 2017).

Für Patienten, deren BMI im Normalbereich zwischen 18,5 und 24,9 kg/m^2 liegt,

sind keine Vorgaben bezüglich der Energiezufuhr erforderlich.

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) gibt Empfehlungen für die Ernährung von Diabetikern im Seniorenheim (DGE 2017). Demnach ist es nicht erforderlich, in der Gemeinschaftsverpflegung besondere Menüs für Diabetiker anzubieten, die Regeln für eine vollwertige Ernährung gelten für alle Heimbewohner, wobei die Diabetiker darauf hingewiesen werden sollten, die „Vollkost“ oder bei speziellen Unverträglichkeiten die „leichte Vollkost“ zu wählen. Diese Menüs können mit einer BE-Angabe versehen werden, um den Diabetikern unter medikamentöser Therapie eine Orientierung anzubieten. Das Seniorenheim sollte für alle Bewohner eine abwechslungsreiche Auswahl eher fettarmer und ballaststoffreicher Lebensmittel (für Diabetiker werden 40 g Ballaststoffe/Tag empfohlen) anbieten, maximal 10 % des Tagesenergiebedarfs sollte durch Einfachzucker gedeckt werden.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Der Patient sollte darüber aufgeklärt werden, dass die früher üblichen speziellen Lebensmittel für Diabetiker nicht mehr verwendet werden sollten, da diese keinerlei Vorteile gegenüber einer normalen Vollkost bzw. leichten Vollkost bieten, sondern im Gegenteil durch hohen Fett- und/oder Fruktosegehalt eher negative Auswirkungen auf die Gesundheit haben könnten, doch auch hierzu fehlen gute Studien. Ebenso wenig gibt es Studien mit klinisch relevantem Endpunkt, die die Bedeutung von „Vollkost“ oder „leichter Vollkost“ untersuchen.

Ein generelles Zuckerverbot ist nicht notwendig, sogar Süßigkeiten wie Kuchen und Schokolade sind in kleinen Mengen erlaubt, wobei wegen des langsameren Anstiegs des Blutzuckers ballaststoffreiche Produkte wie Vollkornkuchen und Schokolade mit hohem Kakaoanteil bevorzugt werden sollten. Größere Mengen an Haushaltszucker,

beispielsweise in Getränken, sollten aber wegen des steilen Blutzuckeranstieges eher vermieden werden (allerdings liegen auch zu dieser Frage keine aussagekräftigen Studien vor). Bei nur leichter Niereninsuffizienz kann eine eiweißnormale Kost mit etwa 0,8 g Eiweiß/kg Körpergewicht ohne Probleme angeboten werden.

Im Alter wäre eine explizit eiweißarme Kost wegen der Gefahr der Mangelernährung bei oft reduziertem Appetit nicht sinnvoll und mit größter Wahrscheinlichkeit eher schädlich.

Der geringe Anstieg des HbA_{1c}-Wertes von 7,8 auf 8,3% ist per se unproblematisch. Tancredi et al. (2015) untersuchten das Mortalitätsrisiko von Typ-2-Diabetikern verschiedener Altersgruppen im Vergleich zur Normalbevölkerung und sahen bei Typ-2-Diabetikern ab einem Alter von 75 Jahren ein im Vergleich zu Normalbevölkerung geringeres Sterberisiko bis zu einem HbA_{1c}-Wert von 7,8 % und bei HbA_{1c}-Werten bis 8,7 % kein erhöhtes Sterberisiko.

Die Zuckerwerte sollten sich im „geriatrischen Zielbereich“ zwischen 120 und 180 mg/dl bewegen. Falls der Patient Insulin zur Einstellung seines Diabetes verwendet, sollte er Informationen bezüglich des Kohlehydratgehaltes bzw. der BE-Einheiten der angebotenen Menüs erhalten. Eine Beratung bezüglich seiner Speisenauswahl sollte angeboten werden (Toeller et al. 2005).

Fazit

Es ist nicht notwendig, in Seniorenheimen spezielle Diabetikerkost anzubieten, ein Versäumnis des Heimleiters liegt also nicht vor. Die allgemeinen Grundsätze für eine abwechslungsreiche Mischkost sollten befolgt werden. Diabetiker, die mit Insulin behandelt

werden, sollten Informationen bezüglich des Kohlehydrat- bzw. BE-Gehaltes der Speisen erhalten bzw. lernen, diesen einzuschätzen. Für Diabetiker ohne Insulin- bzw. andere medikamentöse Therapie ist das Zählen von BEs bzw. von Kohlehydratmengen nicht notwendig.

Auf eine konsequente Blutdruckeinstellung sollte auf jeden Fall geachtet werden, da dies die kardiovaskuläre Mortalität und das Ausmaß der Herzinsuffizienz auch bei betagten Patienten vermindert, der Zielblutdruck liegt unter 140/90 mm Hg.

Literatur

- Bundesärztekammer (BÄK) (2014), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) e. V. (2014) DGE-Praxiswissen: Essen und Trinken bei Diabetes im Alter; 2 Aufl, 1. Korrigierter Nachdruck, Bonn März
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) e. V. (2017) Vollwertig essen und trinken nach den 10 Regeln der DGE. ► <http://www.dge/10regeln>
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg) (2013) DGE-Qualitätsstandard für die Verpflegung in stationären Senioreneinrichtungen, 2. überarbeitete Aufl. Bonn
- Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE) (2012) Presseinformation der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e. V. 10
- Tancredi M et al (2015) Excess Mortality among Persons with Type 2 Diab. N Engl J Med 373:1720–1732
- Toeller M et al (2005) Evidenz-basierte Ernährungsempfehlungen zur Behandlung und Prävention des Diabetes mellitus. Diabetes und Stoffwechsel 14:75–94
- Zeyfang A et al (2014) Diabetes mellitus im Alter. Diabetologia 9:189–195



Fall 62: Therapie – 33 Jahre, ♀, DM Typ 2, schwanger, Übergewicht

Chrisitan Kasperk

Eine 33-jährige Typ-2-Diabetikerin mit einem Body-Mass-Index von 39, einem HbA_{1c} von 9,5 %, schwanger seit 3 Monaten, wird mit einem Sulfonylharnstoff behandelt und besucht jetzt zum ersten Mal einen Diabetologen.

? Ist sie richtig therapiert?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Der HbA_{1c} -Wert von 9,5 % bei dieser Patientin belegt die unzureichende Behandlung der diabetischen Stoffwechsellage in der vorliegenden Schwangerschaft zur Vermeidung von Makrosomie und Geburtskomplikationen (Mills et al. 1988). In der Schwangerschaft wird ein normaler HbA_{1c} -Wert von 5–6 % angestrebt, da die Rate der Spontanaborte und Makrosomien bei höheren HbA_{1c} -Werten ansteigt und somit Schäden für den Fetus und die Mutter zu erwarten sind (Mills et al. 1988; HAPO Study Cooperative Research Group 2002; International Association of diabetes and pregnancy study groups consensus panel 2010). Die Inzidenz der Spontanaborte steigt ab einem HbA_{1c} -Wert $>2,5$ Standardabweichungen über der HbA_{1c} -Norm im 1. Trimenon deutlich an (Mills et al. 1988). In einer Fall-Kontroll-Studie an 45.245 schwangeren Frauen mit einem Gestationsdiabetes (Blutzuckerwert >140 mg/dl im 1 Stundenwert des oralen Glukosetoleranztestes) zeigte sich im Vergleich zu euglykämischen Schwangeren ein 3,4-fach erhöhtes Risiko für eine Makrosomie und ein 2,6-fach erhöhtes Risiko für eine Hypoglykämie des Kindes (Ferrara et al. 2007).

■ Was sagen die Leitlinien?

Wenn ein HbA_{1c} -Wert zwischen 5,0 und 6,0 % bzw. die empfohlenen Blutzuckerspiegel in der Schwangerschaft nüchtern (<95 mg/dl), 1 Stunde postprandial (<140 mg/dl) und 2 Stunden postprandial (<120 mg/dl) nicht durch eine entsprechende Diät und Sport eingehalten werden können, kann mit den oralen Antidiabetika Metformin und

Glyburid und mit Insulin behandelt werden (Bergel et al. 2016). Ältere Sulfonylharnstoffe (z. B. Chlorpropamid, Tolbutamid, Glibenclamid) gelten als problematisch in der Schwangerschaft, weil Teratogenität und lebensbedrohliche neonatale Hypoglykämien mit diesen Sulfonylharnstoffwren der ersten Generation berichtet wurden (Zucker und Simon 1968; Piacquadio et al. 1991). Allerdings ist unklar, ob die mütterliche diabetische Stoffwechsellage oder die orale blutzuckersenkende Therapie den ausschlaggebenden Einfluss auf fetale Fehlbildungen haben (Towner et al. 1995). Zudem zeigte eine randomisierte Studie an 751 Müttern mit Gestationsdiabetes, dass die Metformin-Therapie im Vergleich zur Insulintherapie in der Schwangerschaft nicht mit einer erhöhten Anzahl an perinatalen Komplikationen verbunden ist und von den Müttern die Metformin-Therapie bevorzugt wird (Rowan et al. 2008).

Eine weitere randomisierte Studie verglich bei 404 Frauen mit Gestationsdiabetes eine Glyburidetherapie mit einer Insulintherapie hinsichtlich neonataler und mütterlicher Komplikationen (Langer et al. 2000), wobei sich kein Unterschied hinsichtlich der mütterlichen oder neonatalen Komplikationsraten zeigte. Dabei ist unklar, welches orale Antidiabetikum in der Schwangerschaft zu bevorzugen ist (Bergel et al. 2016; Brown et al. 2017). Bei den folgenden, in der Schwangerschaft eingesetzten Insulinen wurden keine Auffälligkeiten hinsichtlich mütterlicher oder fetaler Komplikationen im Vergleich zu Humaninsulin und NPH-Insulin beobachtet: Insulin-Lispro, Insulinaspartat, Insulinglargin und Detemir (Lv et al. 2015; deJong et al. 2016).

Der Blutdruck sollte bei dieser Patientin zunächst nur weiter kontrolliert werden, da eine sehr strikte Blutdruckeinstellung in der Schwangerschaft (diastolischer Zielblutdruck <85 mm Hg) im Vergleich zu einer moderaten Blutdruckeinstellung (diastolischer Zielblutdruck 100 mm Hg) keine

unterschiedlichen Endpunkte hinsichtlich Abortrate, mütterlicher Komplikationen oder hinsichtlich der Zahl intensivpflichtig zu überwachender Säuglinge postpartal ergab (Magee et al. 2015).

Fazit

Bei dieser Patientin muss die Verbesserung der Blutzuckereinstellung mit einem in der Schwangerschaft geprüften Insulinpräparat und/oder mit Metformin in einen Zielbereich zwischen HbA_{1c} 5,0 und 6,0 % angestrebt werden.

Literatur

- Bergel R, Hadar E, Toledano Y, Hod M (2016) Pharmacological management of gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 16:118–127
- Brown J, Martis R, Hughes B, Rowan J, Crowther C (2017) Oral anti-diabetic pharmacological therapies for the treatment of women with gestational diabetes (review). *Cochrane database of systematic reviews Issue 1*, Art.nr. CD011967
- deJong J, Garne E, Wender E, Morgan M, Wang H (2016) Insulin analogues in pregnancy and specific congenital anomalies: a literature review. *Diab Metab Res Rev* 32:366–375
- Ferrara A, Weiss N, Hedderson M, Quesenberry C, Selby J, Ergas I, Peng T, Escobar G, Pettitt D, Sacks D (2007) Pregnancy plasma glucose levels exceeding the American diabetes association thresholds but below the national diabetes data group thresholds for gestational diabetes mellitus, are related to the risk of neonatal macrosomia, hypoglycemia and hyperbilirubinemia. *Diabetologia* 50:298–306
- HAPO Study Cooperative Research Group (2002) The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study. *Int J Gynecol Obstet* 1:69–77
- International Association of diabetes and pregnancy study groups consensus panel (2010) International association of diabetes and pregnancy study group recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 33:676–682
- Langer O, Conway D, Berkus M, Xenakis E, Gonzales O (2000) A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *New Engl J Med* 343:1143–1148
- Lv S, Wang J, Xu Y (2015) Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta analysis. *Arch Gynecol Obstet* 292:749–756
- Magee L, von Dadelszen P, Rey E, Ross S et al (2015) Less tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *New Engl J Med* 372:407–417
- Mills J, Simpson J, Driscoll S, Jovanovic-Peterson L et al (1988) Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med* 319:1617–1623
- Piacquadio K, Hollingsworth D, Murphy H (1991) Effects of in utero exposure to oral hypoglycaemic drugs. *Lancet* 338:866–869
- Rowan J, Hague W, Gao W, Battin M, Moore M (2008) Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 358:2003–2015
- Towner D, Kjos S, Leung B, Montoro M, Xiang J, Buchanan T (1995) Congenital malformations in pregnancies complicated by NIDDM. *Diabetes Care* 18:1556–1451
- Zucker P, Simon G (1968) Prolonged symptomatic neonatal hypoglycemia associated with maternal chlorpropamide therapy. *Pediatrics* 42:824–825



Fall 63: Therapie – 63 Jahre, ♂, DM Typ Umstellung auf Insulintherapie

Stefan Kopf

Ein 63-jähriger Patient mit Typ-2-Diabetes seit 3 Jahren hat mit maximaler oraler Diabetes-therapie einen HbA_{1c} -Werte um 9 % und soll auf eine Insulintherapie umgestellt werden, vor der er aber panisch Angst hat. Er fragt, um wie viele Jahre die qualitätsadjustierte Lebensdauer zunehmen würde, wenn er dieser Therapie zustimmt.

- ❓ Kann die Lebensdauer durch solch eine Umstellung um mehrere Jahre verlängert werden?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Eine Interventionsstudie, welche diesen Fall exakt untersucht, liegt nicht vor. Die klassischen Interventionsstudien UKPDS, ACCORD, ADVANCE und VADT konnten durch intensivierte Blutzuckertherapie keine signifikante Lebensverlängerung nachweisen (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study et al. 2008; ADVANCE Collaborative Group 2008; Duckworth et al. 2009; UK Prospective Diabetes Study Group 1998). Huang et al. haben anhand der UKPDS-Daten die qualitätsadjustierte Lebensdauer untersucht als Entscheidungshilfe für eine intensivierte Blutzuckertherapie (Huang et al. 2008). Die UKPDS-Daten zeigten, dass 60- bis 64-jährige Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, welche keine weiteren Erkrankungen aufwiesen, nach der intensivierten Blutzuckertherapie im Durchschnitt noch eine Lebenserwartung von ca. 14,6 Jahren hatten. Die Analysen von Huang et al. zeigten, dass durch die intensivierte Blutzuckertherapie die qualitätsadjustierte Lebensdauer sich um etwa 106 Tage verlängert im Vergleich zu sonst gesunden Gleichaltrigen. Mit zunehmendem Lebensalter und weiteren Komorbiditäten verkürzt sich diese qualitätsadjustierte Lebensdauer auf bis zu maximal 8 Tage (Huang et al. 2008).

Bezüglich weiterer oraler Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe und DPP-IV-Inhibitoren) gibt es keine Studien, welche eine

Lebensverlängerung oder kardiovaskuläre Ereignisse als Endpunkte hatten. Für diese Substanzen wurde nur ein HbA_{1c} -senkender Effekt bestätigt.

In der LEADER-Studie wurden signifikante Daten zur Reduktion von kardiovaskulären Endpunkten durch den GLP-1-Agonist Liraglutid präsentiert. Hier belief sich die absolute Risikoreduktion für einen kardiovaskulären Tod auf 0,98 % mit einer „number needed to treat“ von 102 (Marso et al. 2016b). Die absolute Risikoreduktion von nicht tödlichen Ereignissen belief sich auf 0,62 % (NNT 162) für Herzinfarkte und auf 0,23 % (NNT 430) für Schlaganfälle. Als Hauptnebenwirkung zeigten sich symptomatische Gallensteine in der Interventionsgruppe, außerdem erkrankten 13 Patienten während der Studie an Pankreaskarzinom im Vergleich zu 5 Patienten in der Kontrollgruppe ($p = 0,06$).

Der GLP-1-Agonist Semaglutid zeigte in der Sustain-6-Studie keine signifikante Reduktion von tödlichen kardiovaskulären Ereignissen, aber mit 76 % ein signifikant erhöhtes Erblindungsrisiko durch Verschlechterung der Retinopathie (Marso et al. 2016a).

Die EmpaREG-Studie zeigte für Empagliflozin noch eine signifikante absolute Risikoreduktion um 2,3 % mit einer „number needed to treat“ von 43 für kardiovaskulären Tod (Zinman et al. 2015). Eine die maximale Verzögerung des Endpunktes durch Empagliflozin betrug hierbei ca. 8–9 Monate. Dieser Effekt wird hauptsächlich durch die Verbesserung der Herzinsuffizienz erreicht mit einer absoluten Risikoreduktion von 2,8 % und einer NNT von 36, während für nicht tödlichen Herzinfarkt und Schlaganfall keine signifikante Reduktion gezeigt werden konnte (Zinman et al. 2015). Allerdings sollte noch erwähnt werden, dass in den Subgruppenanalysen Patienten >65 Jahre, Patienten asiatischer Herkunft, Patienten in Lateinamerika und Patienten mit einem $\text{HbA}_{1c} < 8,5\%$ ohne Metformin mehr profitiert

haben (Zinman et al. 2015). Außerdem besteht als Hauptnebenwirkung ein deutlich erhöhtes Risiko für urogenitale Infektionen und in seltenen Fällen auch atypische Ketoazidose.

■ Was sagen die Leitlinien?

Die Leitlinien empfehlen in diesem Fall eine HbA_{1c}-Absenkung auf <7,5 % zur Reduktion diabetesassoziierter Folgeerkrankungen unter Vermeidung von Hypoglykämien und Erhalt der Lebensqualität. Zur Erreichung dieses Zieles können mehrere orale Antidiabetika und/oder Insuline kombiniert werden. Der Einsatz von Sulfonylharnstoffen wird nur noch als kurzfristiges Antidiabetikum empfohlen.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Da der Patient eine enorme Angst vor der Insulintherapie hat und die Studien auch keinen relevanten Mehrwert bezüglich Überleben und Lebensqualität zeigten, muss man mit dem Patienten die Alternativen besprechen. Sein Risiko für eine Stoffwechselentgleisung mit hyperosmolarem Koma wird zunehmen, wenn der HbA_{1c} >10 % ansteigt (Campos et al. 2003).

Man muss nun mit dem Patienten die einzelnen Alternativen besprechen.

- Eine Therapie mit DPP-IV-Inhibitoren wird keine Lebensverlängerung für ihn bedeuten und sollte somit nicht empfohlen werden.
- Das Gleiche gilt für GLP-1-Agonisten: Sie zeigen widersprüchliche Ergebnisse bezüglich tödlicher kardiovaskulärer Endpunkte mit nur sehr geringen absoluten Effekten und deutlich erhöhtem Nebenwirkungsprofil.
- Sulfonylharnstoffe werden nicht mehr als Dauertherapie empfohlen und bergen ein Hypoglykämierisiko.
- SGLT-2-Inhibitoren zeigen zwar positive Effekte auf den kardiovaskulären Tod, allerdings in der Subgruppenanalyse haben Patienten >65 Jahren ohne

Metformin mit einem HbA_{1c} <8,5 % mehr profitiert. Außerdem besteht ein erhöhtes Risiko für urogenitale Infektionen und atypische Ketoazidosen.

Trotz dieser Subgruppensdaten wäre Empagliflozin die primäre Therapieempfehlung mit dem Ziel, eine relevante hyperglykämische Stoffwechselentgleisung zu vermeiden.

Fazit

Eine Umstellung auf eine intensiviertere Insulintherapie zeigt keine relevante Verlängerung der qualitätsadjustierten Lebensdauer (maximal 106 Tage) und eine zu intensiviertere Blutzuckertherapie geht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher. Aufgrund der Angst des Patienten kann die orale antidiabetische Therapie mit Empagliflozin erweitert werden zur Vermeidung einer relevanten hyperglykämischen Stoffwechselentgleisung.

Literatur

- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study G, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT (2008) Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358(24):2545–2559. ► <https://doi.org/10.1056/nejmoa0802743>
- 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 (2008) Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358(24):2560–2572. ► <https://doi.org/10.1056/nejmoa0802987>
- Campos MV, Bastos M, Martins T, Leitao P, Lemos M, Carvalho M, Ruas A (2003) Diabetic hyperosmolality. Retrospective study of 60 cases. *Acta Med Port* 16(1):13–19
- 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, Investigators V (2009) Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*

360(2):129–139. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808431>

Huang ES, Zhang Q, Gandra N, Chin MH, Meltzer DO (2008) The effect of comorbid illness and functional status on the expected benefits of intensive glucose control in older patients with type 2 diabetes: a decision analysis. *Ann Intern Med* 149(1):11–19

Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsboll T, Investigators S- (2016a) Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375(19):1834–1844. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>

Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR,

Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB, Committee LS, Investigators LT (2016b) Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375(4):311–322. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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(9131):837–853

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, Investigators E-RO (2015) Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373(22):2117–2128. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>



Fall 64: Therapie – 73 Jahre, ♀, DM Typ 2, Makuladegeneration

Johanna Zemva

Eine 73-jährige Typ-2-Diabetikerin mit einem HbA_{1c} von 8,4 hat eine feuchte Makuladegeneration im Anfangsstadium. Der Augenarzt rät zu einer normnahen Glukoseeinstellung und zur Gabe hoch dosierter Antioxidanzien und eines U300-Insulins.

? Hat er recht?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Glukoseeinstellung und feuchte Makuladegeneration

In der UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) wurde der Zusammenhang zwischen Glukoseeinstellung beim Typ-2-Diabetes und dem Auftreten bzw. Fortschreiten einer diabetischen Retinopathie untersucht. Das durchschnittliche Patientenalter lag hierbei bei 52 Jahren. Es zeigte sich, dass zu Beginn der Studie Patienten mit einem $\text{HbA}_{1c} < 6\%$ ein absolutes Risiko von 0,5 % für das Auftreten einer Retinopathie hatten, Patienten mit einem $\text{HbA}_{1c} \geq 9\%$ von 3,5 %. Die absolute Risikoreduktion durch eine Senkung des HbA_{1c} von $\geq 9\%$ auf $< 6\%$ beträgt demnach lediglich 3 % (Stratton et al. 2001).

In der ACCORD-Studie, die aufgrund einer erhöhten Mortalität durch kardiovaskuläre Ereignisse in der Gruppe der intensivierten Therapie frühzeitig abgebrochen werden musste, ließ sich nur eine signifikante Reduktion (21 %) der Katarakt-OPs, nicht jedoch für das Neuauftreten oder die Progression der diabetischen Retinopathie in der Gruppe der intensivierten Therapie ($\text{HbA}_{1c} < 6,0\%$ vs. $\text{HbA}_{1c} 7,0\text{--}7,9\%$) in Bezug auf die diabetische Retinopathie beim Typ-2-Diabetes nachweisen (Ismail-Beigi et al. 2010).

Die ADVANCE-Studie (durchschnittliches Patientenalter 65 Jahre) konnte weder während der Studienphase noch im Follow-up einen Vorteil für die intensivierte Glukosetherapie für das Auftreten einer diabetesbedingten Blindheit oder die Notwendigkeit einer Lasertherapie nachweisen (Zoungas et al. 2014).

Hiermit übereinstimmend sind die Ergebnisse einer Studie in Militärveternan (durchschnittliches Patientenalter 60 Jahre) mit Typ-2-Diabetes, welche keine Unterschiede in der Gruppe der intensivierten Therapie ($\text{HbA}_{1c} 6,9\%$) und der konventionellen Therapie ($\text{HbA}_{1c} 8,4\%$) bezogen auf die Progression einer proliferativen diabetischen Retinopathie oder einer feuchten Makuladegeneration zeigte (Duckworth et al. 2009).

Antioxidanzien und feuchte Makuladegeneration

Es gibt keine randomisierten, placebo-kontrollierten Interventionsstudien, die die Wirkung hoch dosierter Antioxidanzien bei der feuchten Makuladegeneration bei Typ-2-Diabetes untersucht haben. Es gibt jedoch Studien, die sich mit der Wirkung von Vitamin C und E sowie anderen Antioxidanzien auf die diabetische Retinopathie (nichtproliferative und proliferative) befassen haben. Ein Cochrane Review, welches den Effekt von Vitamin C und Superoxid Dismutase (SOD) auf die diabetische Retinopathie analysierte, kam zu dem Ergebnis, dass es bislang keine Studien gibt, die einen Rückschluss darüber erlauben, ob eine Therapie mit Vitamin C oder SOD einen Einfluss auf das Fortschreiten oder die Erblindung bei einer diabetischen Retinopathie hat (Lopes de Jesus et al. 2008). Des Weiteren konnte im Rahmen der Atherosclerosis Risk in Communities Study kein Zusammenhang zwischen Vitamin-C- und -E-Aufnahme (weder durch die Ernährung noch durch Nahrungsergänzungsmittel) und dem Risiko einer diabetischen Retinopathie nachgewiesen werden (Millen et al. 2004).

U300-Insulin und feuchte Makuladegeneration

Es gibt keine randomisierte, placebo-kontrollierte Interventionsstudie, die den Effekt eines U300-Insulins auf eine feuchte Makuladegeneration oder eine diabetische Retinopathie untersucht hat. In einer retrospektiven Kohortenstudie wurde jedoch

das Risiko einer Erblindung im Rahmen einer diabetischen Retinopathie unter langwirksamen Insulinen (Insulinglargin und Insulindetemir) mit dem Risiko unter NPH (neutral protamine Hagedorn) Insulin verglichen. Hierbei ließ sich keine Risikoreduktion unter langwirksamen Insulinen nachweisen (Lin et al. 2014).

■ Was sagen die Leitlinien?

Die NVL zur Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes beinhaltet als Aussage, dass „die Bedeutung der chronischen Hyperglykämie für die Entstehung der Retinopathie“ zwar belegt ist, „die Effektstärke wird aber überschätzt“ wird. Des Weiteren wird erwähnt, dass „die Diabetesdauer und die Hyperglykämie, gemessen am HbA_{1c}, lediglich einen kleinen Teil des Gesamtrisikos für eine diabetische Retinopathie“ erklären. Die NVL zur Therapie des Typ-2-Diabetes empfiehlt keine Anwendung von Homöopathika, Mineralien oder pflanzlichen Wirkstoffen, somit auch nicht von Antioxidanzien. Eine Therapie mit U300-Insulin wird weder in der NVL erwähnt noch empfohlen.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Der Patientin muss man sagen, dass der Augenarzt nicht recht hat. Daher kann man weder eine Therapieintensivierung noch Umstellung auf U300-Insulin empfehlen noch sollte man die Supplementation von Antioxidanzien befürworten. Wahrscheinlich würde die Patientin eher von einer guten Blutdruckeinstellung profitieren.

Fazit

Diabetesdauer und Hyperglykämie machen nur einen geringen Teil des Gesamtrisikos für das Auftreten und Fortschreiten einer diabetischen Retinopathie aus. Des Weiteren gibt es keine Interventionsstudien, die in diesem

Zusammenhang Vorteile einer Antioxidanzieneinnahme oder normnahen Glukoseeinstellung nachweisen können. Außerdem ist die Patientin viel älter als die Studienpatienten.

Literatur

- 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, Investigators V (2009) Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360(2):129–139. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808431>
- Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, Cuddihy R, Cushman WC, Genuth S, Grimm RH Jr, Hamilton BP, Hoogwerf B, Karl D, Katz L, Krikorian A, O'Connor P, Pop-Busui R, Schubart U, Simmons D, Taylor H, Thomas A, Weiss D, Hramiak I, group At (2010) Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 376(9739):419–430. ► [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60576-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60576-4)
- Lin JC, Shau WY, Lai MS (2014) Long-acting insulin analogues and diabetic retinopathy: a retrospective cohort study. *Clin Ther* 36(9):1255–1268. ► <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.06.031>
- Lopes de Jesus CC, Atallah AN, Valente O, Moca Trevisani VF (2008) Vitamin C and superoxide dismutase (SOD) for diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD006695. ► <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006695.pub2>
- Millen AE, Klein R, Folsom AR, Stevens J, Palta M, Mares JA (2004) Relation between intake of vitamins C and E and risk of diabetic retinopathy in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Clin Nutr* 79(5):865–873
- Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, Matthews DR (2001) UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 44(2):156–163. ► <https://doi.org/10.1007/s001250051594>
- Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hiraikawa Y, Arima H, Monaghan H, Joshi R, Colagiuri S, Cooper ME, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Lisheng L, Mancia G, Marre M, Matthews DR, Mogensen CE, Perkovic V, Poulter N, Rodgers A, Williams B, MacMahon S, Patel A, Woodward M, Group A-OC (2014) Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 371(15):1392–1406. ► <https://doi.org/10.1056/nejmoa1407963>



Fall 65: Therapie – 83 Jahre, ♂, DM Typ 2, nächtliche Unterzuckerung, Demenz

Alba Sulaj

Ein 83-jähriger Patient mit Typ-2-Diabetes seit 18 Jahren ist wegen Demenz im Pflegeheim und hat immer wieder nächtliche Unterzuckerungen, bei einem mit ICT auf einen HbA_{1c} von 7,2 eingestellten Diabetes.

❓ Was wurde falsch gemacht?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Es gibt keine randomisierte kontrollierte klinische Interventionsstudie, in der alte Patienten mit Demenz und Diabetes mellitus Typ 2 in „optimal blutzuckerkontrollierter Patienten“ und „insuffizient blutzuckerkontrollierte Patienten“ eingeteilt und dann hinsichtlich des geistigen Abbaus prospektiv verglichen wurden. In einer retrospektiven Kohortenstudie an alten Menschen, die die Kriterien, um in einem Pflegeheim zu wohnen, erfüllt haben, wurde die Assoziation zwischen dem HbA_{1c} -Wert und der Beeinträchtigung des geistigen Status evaluiert (Yau et al. 2012). Nach 12 Monaten Beobachtung wurde gezeigt, dass eine erhöhte HbA_{1c} -Konzentration mit einem niedrigen geistigen Abbau assoziiert ist, und nach 24 Monaten Beobachtung hatten die Patienten mit erhöhtem HbA_{1c} -Wert einen niedrigen funktionellen Abbau (Yau et al. 2012). Ein HbA_{1c} -Niveau von 8,0–8,9 % zeigte die besten Endpunkte mit niedrigem relativem Risiko für Tod, niedriger geistiger Beeinträchtigung oder beider. Auf der anderen Seite zeigten Patienten mit einem HbA_{1c} niedriger als 7,0 % ein erhöhtes Risiko für die oben genannten Endpunkte.

Ähnliche Ergebnisse wurden beobachtet, auch wenn die Patienten in zwei Subgruppen bezüglich der Diabetestherapie stratifiziert wurden: die Patienten unter Insulintherapie und die unter oralen Antidiabetika (Yau et al. 2012).

In einer retrospektiven Kohortenstudie an Typ-2-Diabetikern wurde ein HbA_{1c} -Niveau von 7,5 % mit der niedrigsten Gesamtmortalitätsrate assoziiert, und

die HbA_{1c} -Werte niedriger oder höher als 7,5 % zeigten eine Assoziation mit erhöhter Mortalität. Das U-förmige Risikomuster war ähnlich zwischen Patienten unter oralen Antidiabetika und Patienten unter Insulintherapie. Allerdings wurden in dieser Studie keine Subgruppen bezüglich Alter und funktioneller Beeinträchtigung analysiert (Currie et al. 2010).

Eine prospektive Beobachtungsstudie im Jahr 2015 in Schweden, wo 435.369 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 für einen Durchschnitt von 4,6 Jahren beobachtet wurden, zeigte ein niedriges Mortalitätsrisiko bei Patienten älter als 75 Jahre, hinweisend für einen potenziellen protektiven Mechanismus von Diabetes im Alter (Tancredi M. et al. 2015).

■ Was sagen die Leitlinien?

Laut der aktuellen Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft sollen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes individualisierte Therapieziele für HbA_{1c} zur Prävention von Folgekomplikationen vereinbart werden (Bundesärztekammer – BÄK 2014). Im Vordergrund stehen im Alter die Förderung und der Erhalt der Lebensqualität und damit die Vermeidung der Symptome eines schlecht eingestellten Diabetes. Zentrales Ziel ist die strikte Vermeidung von Hypoglykämien. Daher ist generell ein HbA_{1c} -Zielbereich zwischen 7 % und 8 % ohne Hypoglykämien anzustreben. Bei älteren und multimorbiden Patienten mit eher kürzerer Lebenserwartung könnte ein HbA_{1c} -Wert über 8 % noch tolerabel werden (Zeyfang et al. 2014). Bei der Therapieplanung sollten die Lebenssituation, die kognitiven und körperlichen Fähigkeiten, die Lebenserwartung, die Möglichkeiten des Patienten zur Mitarbeit, die vorhandene oder zu erwartende Komplikationen und Begleiterkrankungen zusätzlich berücksichtigt werden (Hader et al. 2004).

■ Was kann man also den Patienten raten?

In der Zusammenschau rät man dem Patienten zu einer Reduktion der Insulindosis und damit zur strikten Vermeidung den nächtlichen Unterzuckerungen. Ein HbA_{1c} -Zielbereich von 8,0–8,5 % ist empfohlen.

Fazit

Generell sollten individualisierte Therapieziele für HbA_{1c} vereinbart werden. Bei funktionell beeinträchtigten Senioren stehen die Förderung und Erhalt der Lebensqualität mit strikter Vermeidung von Hypoglykämien im Vordergrund, und daher könnte ein HbA_{1c} -Wert über 8 % noch tolerabel werden.

Literatur

Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2014) Therapie des Typ-2-Diabetes – Leitlinien-Report. Nationale VersorgungsLeitlinie 1. Auflage (Version 3. 2014,

zuletzt verändert: Februar 2015.). ► <https://doi.org/10.6101/azq/000226>

- Currie A, Peters JR et al (2010) Survival as a function of HbA_{1c} in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 375(9713):481–489
- Hader C, Beischer W, Braun B, Dreyer M, Friedl A, Füssgen I, Gastes U, Grünekle D, Hauner H, Köbberling J, Kolb G, von Laue N, Müller UA et al (2004) Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG). *W. A. Scherbaum, W. Kiess. Diabetes und Stoffwechsel* 13:31–56
- Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdottir S, Wedel H, Clements M, Dahlqvist S et al (2015) Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373(18):1720–1732
- Yau CK, Eng C, Cenzer IS, Boscardin WJ, Rice-Trumble K et al (2012) Glycosylated hemoglobin and functional decline in community-dwelling nursing home-eligible elderly adults with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 60(7):1215–1221
- Zeyfang A, Bahrmann A et al. (2014) Diabetes mellitus im Alter. *Diabetologie und Stoffwechsel* 9(Suppl 2):189–195



Fall 66: Therapie – 57 Jahre, ♂, DM Typ 2, koronare Herzerkrankung

Alba Sulaj

Ein 57-jähriger Patient mit koronarer Herzkrankung und einem Diabetes Typ 2 seit 8 Jahren ist mit Glibenclamid und Metformin auf einem HbA_{1c} von 6,8 eingestellt.

❓ Soll die Medikation so belassen werden?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Die größte bisher vorliegende prospektive Interventionsstudie zu den Sulfonylharnstoffen, die den Effekt einer „intensivierten“ vs. einer „konventionellen“ Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 untersucht, ist die UKPD-Studie (UK Prospective Diabetes Study 33). Hier wurden Patienten mit einem neuen diagnostizierten Diabetes mellitus Typ 2 und nach 3 Monaten unter einer Basistherapie (Ernährungstherapie) in zwei Gruppen randomisiert: die Gruppe mit „intensivierter“ Therapie unter Sulfonylharnstoffen oder Insulin und die Gruppe mit „konventioneller“ Therapie unter Ernährungstherapie. Die diabetesassoziierten Endpunkte, diabetesassoziierten Todesfälle und gesamte Mortalität wurden analysiert. Hier wurde gezeigt, dass eine „intensivierte“ Diabetestherapie mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin die mikrovaskulären Diabetes-spätschäden reduziert, aber keinen solchen Effekt auf die makrovaskulären Diabetes-spätschäden hat. Die Patienten unter einer „intensivierten“ Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin hatten ein signifikant erhöhtes Risiko für Hypoglykämien (UK Prospective Diabetes Study [UKPDS] Group 1998b). Diese Studie hat jedoch mehrere methodischer Limitationen, vor allem:

- die Patienten wurden nicht in verschiedene Medikamentengruppen randomisiert,
- die Subgruppenanalyse wurde retrospektiv, statistisch nichtgepowert und nicht randomisiert evaluiert und sind daher nach heutigen Kriterien evidenzbasierter Medizin nicht vertretbar.

In einer folgenden randomisierten kontrollierten Studie, die UKPD-Studie 34, wurden Patienten unter Sulfonylharnstofftherapie in zwei Gruppen randomisiert: eine Gruppe unter Zweifach-Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff und Metformin und eine Gruppe unter Monotherapie mit Sulfonylharnstoff. Die Patienten unter der Kombinationstherapie hatten ein erhöhtes Risiko für diabetesassoziierten Tod (UK Prospective Diabetes Study [UKPDS] Group 1998a). Mehrere retrospektive Analysen zu Sulfonylharnstoffen entweder als Monotherapie (Evans et al. 2006; Tzoulaki et al. 2009; Zeller et al. 2010; Jorgensen et al. 2010; Andersson et al. 2010; Schramm et al. 2011; Pantalone et al. 2010; Forst et al. 2013) oder als Kombinationstherapie von Metformin und Sulfonylharnstoffen (Rao et al. 2008; Lamanna et al. 2011) zeigten signifikante Evidenz für die Steigerung der kardiovaskulären Komplikationen und der Mortalität.

■ Was sagen die Leitlinien?

Laut den aktuellen Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin ist eine Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen nicht empfohlen aufgrund höherer kardiovaskulärer Komplikationen und Mortalität. Zudem sind Hypoglykämien und Gewichtszunahme unter Sulfonylharnstoffen häufig, und in mehreren Studien wurde ein Therapieversagen bei langfristiger Therapie mit Sulfonylharnstoffen gezeigt. Daher sind Sulfonylharnstoffe wenig geeignet und sollten nur eingesetzt werden, wenn Metformin nicht vertragen wird oder kontraindiziert ist (Bundesärztekammer [BÄK] 2014).

■ Was kann man also den Patienten raten?

In der Zusammenschau kann man dem Patienten allenfalls basierend auf den mehreren vorliegenden retrospektiven und

Interventionsstudien, die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter einer Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffe aufzeigen, zum Absetzen der Glibenclamid-Therapie raten. Falls keine zufriedenstellende Einstellung des Diabetes unter Metformin-Monotherapie erreicht werden kann, könnte im Verlauf eine Kombinationstherapie mit Metformin und Insulin erwogen werden.

Fazit

Eine Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen wird aufgrund des höheren kardiovaskulären Risikos und der Mortalität nicht empfohlen. Des Weiteren zeigten mehrere Studien Hypoglykämie und Gewichtszunahme als häufige UAW unter Sulfonylharnstoffen und ein Sekundärversagen bei Langzeitmonotherapie.

Literatur

- Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, Weeke P, Norgaard ML, Jorgensen CH, Lange T, Abildstrom SZ, Schramm TK, Vaag A, Kober L, Torp-Pedersen C, HGG (2010) Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia* 53(12):2546–2553
- Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2014) Therapie des Typ-2-Diabetes – Leitlinien-Report. Nationale VersorgungsLeitlinie 1. Auflage (Version 3. 2014, zuletzt verändert: Februar 2015). ► <https://doi.org/10.6101/azq/000226>
- Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, DMA (2006) Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia* 49(5):930–936
- Forst T, Hanefeld M, Jacob S, Moeser G, Schwenk G, Pfützner A, AH (2013) Association of sulfonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diab Vasc Dis Res* 10(4):302–314
- Jorgensen CH, Gislason GH, Andersson C, Ahlehoff O, Charlot M, Schramm TK, Vaag A, Abildstrom SZ, Torp-Pedersen C, RHP (2010) Effects of oral glucose-lowering drugs on long term outcomes in patients with diabetes mellitus following myocardial infarction not treated with emergent percutaneous coronary intervention—a retrospective nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 9(54)
- Lamanna C, Monami M, Marchionni N, EM (2011) Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 13(3):221–228
- Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, Atreja A, SZR (2010) The risk of overall mortality in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide, or glimepiride monotherapy: a retrospective analysis. *Diabetes Care* 33(6):1224–1229
- Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, AFV (2008) Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 31(8):1672–1678
- Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, Fosbol EL, Kober L, Norgaard ML, Madsen M, Hansen PR, CT-P (2011) Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 32(15):1900–1908
- Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, Hughes RI, Khunti K, Wilkins MR, Majeed A, PE (2009) Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 339(-):b4731
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998a) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352(9131):854–865
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998b) 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(9131):837–853
- Zeller M, Danchin N, Simon D, Vahanian A, Lorgis L, Cottin Y, Berland J, Gueret P, Wyart P, Deturck R, Tabone X, Machecourt J, Leclercq F, Drouet E, Mulak G, Bataille V, Cambou JP, Ferrieres J, TS (2010) Impact of type of preadmission sulfonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab* 95(11):4993–5002



Fall 67: Therapie – 78 Jahre, ♀, DM Typ 2, Risiko von Demenz und Apoplex

Dimitrios Oikonomou

Eine 78-jährige Typ-2-Diabetikerin sorgt sich nach einer Hüftfraktur und längerer Immobilisation um die Entwicklung einer Demenz und eines Apoplexes und hätte gerne prophylaktisch Pioglitazon.

? Ist das der richtige Schritt?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Patienten mit Diabetes haben ein erhöhtes Demenzrisiko (Biessels et al. 2005) und ein erhöhtes Risiko für makrovaskuläre Komplikationen wie Schlaganfall (Shah et al. 2015). In 2 Studien (Heneka et al. 2015; Chou et al. 2017) in Deutschland und Taiwan wurden Krankenkassendaten von Patienten analysiert. Es zeigte sich statistisch eine signifikante Reduktion der Demenzraten bei Patienten, die mit Pioglitazon therapiert wurden. Andere Antidiabetika wie Metformin konnten auch das Risiko verringern. Ob daher tatsächlich Pioglitazon eine neuroprotektive Wirkung hat, bleibt bisher unklar, da es bis dato keine prospektive randomisierte Studien dazu gibt.

Eine in 2016 veröffentlichte Studie zeigte, dass Pioglitazon bei insulinresistenten Patienten, aber nicht bei Diabetikern nach Schlaganfall oder transientser ischämischer Attacke (TIA), das Risiko von erneuten Schlaganfällen und Herzinfarkten senkt. Allerdings nahmen die Patienten unter der Therapie mehr an Gewicht zu und hatten mehr Knochenbrüche (Chou et al. 2017).

Des Weiteren wurde in einer vor kurzem publizierten Studie gezeigt, dass bei Patienten nach einem ischämischen Schlaganfall oder einer TIA Pioglitazon mit einem größeren Nutzen für diejenigen verbunden war, die ein höheres Risiko für Schlaganfall oder Herzinfarkt schon hatten (absoluter Risikounterschied, -1,9 % Pioglitazon vs. Placebo). Die relative Risikoreduktion war allerdings in beiden Gruppen vergleichbar und nicht statistisch signifikant (Kernan et al. 2017).

Außerdem ist es zu berücksichtigen, dass unter Pioglitazon vermehrt Frakturen

auftreten (Aubert et al. 2010) und dass es in verschiedenen Studien Hinweise für ein erhöhtes Blasenkrebsrisiko gibt (Filipova et al. 2017).

■ Was sagen die Leitlinien?

Eine spezifische Empfehlung bei Patienten bei Z. n. TIA oder Schlaganfall oder als Prophylaxe bei Risikopatienten gibt es momentan nicht. Die Therapie mit Pioglitazon kann zu einer Senkung der prä- und postprandialen Plasmaglukosespiegel sowie zu einer signifikanten Senkung des HbA_{1c} führen. Es kann in Kombination mit Metformin oder mit anderen oralen Antidiabetika und Insulin verabreicht werden. Es ist allerdings in Anbetracht des Nebenwirkungsspektrums und des unzureichenden Wirksamkeitsnachweises im Hinblick auf klinische Endpunkte nur in Ausnahmen zu empfehlen.

■ Was kann man also den Patienten raten?

In dem Fall gibt es keine konkrete Indikation für eine Monotherapie mit Pioglitazon. Aufgrund des Frakturrisikos und der aktuellen Daten sollte die Diabetesbehandlung je nach Profil der Patientin mit einem anderen oralen Antidiabetikum oder mit Insulin erfolgen.

Fazit

Die Wirksamkeit von Pioglitazon bei Patienten mit Typ-2-Diabetes bezüglich Schlaganfall- und Demenzprophylaxe konnte bisher in klinischen Interventionsstudien nicht belegt werden. Aufgrund des erhöhten Frakturrisikos und der Gewichtszunahme ist Pioglitazon nur in Ausnahmen zu empfehlen.

Literatur

- Aubert RE, Herrera V, Chen W, Haffner SM, Pendergrass M (2010) Rosiglitazone and pioglitazone increase fracture risk in women and men with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 8:716–721. ► <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01225.x>
- Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P (2005) Risk of dementia in diabetes mellitus: A systematic review. *Lancet Neurol* 5:64–74

- Chou PS, Ho BL, Yang YH (2017) Effects of pioglitazone on the incidence of dementia in patients with diabetes. *J Diabetes Complications* 31(6):1053–1057. ► <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.01.006>
- Filipova E, Uzunova K, Kalinov K, Vekov T (2017) Pioglitazone and the Risk of Bladder Cancer: A Meta-Analysis. *Diabetes Ther* 8(4):705–726. ► <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0273-4>
- Heneka MT, Fink A, Doblhammer G (2015) Effect of pioglitazone medication on the incidence of dementia. *Ann Neurol* 78(2):284–94. ► <https://doi.org/10.1002/ana.24439>
- Kernan WN et al (2017) Targeting Pioglitazone Hydrochloride Therapy After Stroke or Transient Ischemic Attack According to Pretreatment Risk for Stroke or Myocardial Infarction. *JAMA Neurol* 74(11):1319–1327. ► <https://doi.org/10.1001/jama-neurol.2017.2136>
- Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E et al (2015) Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3:105–13



Fall 68: Therapie – 75 Jahre, ♂, DM Typ 2

Konstantinos Avranas

Ein 75-jähriger Patient mit Diabetes Typ 2 seit 21 Jahren und bisher fehlenden Spätschäden möchte Empagliflozin.

❓ Wäre dies zu empfehlen?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Die Wirksamkeit als Monotherapie wurde in einer 24-wöchigen randomisierten, placebo- und aktiv kontrollierten Studie (EMPA-Reg Mono) an nicht behandelten Typ-2-Diabetikern untersucht. Die Studie zeigte, dass die Behandlung mit Empagliflozin im Vergleich zum Placebo zu einem signifikanten HbA_{1c} -Abfall führte (Roden et al. 2013).

Für die Zulassung als Add-on-Therapie zu Metformin, Metformin und Sulfonylharnstoff sowie Pioglitazon wurden 3 doppelblinde, randomisiert kontrollierte Studien vorgelegt. In den einzelnen Studien zeigte sich Empagliflozin wirksamer im Vergleich zu Placebo, mit einer signifikanten Reduktion des HbA_{1c} -Wertes. In der EMPA REG H2H-SU Studie wurde Empagliflozin mit Glimepirid verglichen. Während der Empagliflozin-Therapie kam es im Vergleich zu Glimepirid zu einer HbA_{1c} -Reduktion und einer signifikanten Reduktion des Körpergewichtes sowie des systolischen und diastolischen Blutdruckes (Haring et al. 2013; Haring et al. 2014; Kovacs et al. 2014; Ridderstrale et al. 2014).

Anhand zweier doppelblinder placebo-kontrollierter Studien mit einer Dauer von 52 und 78 Wochen wurde jeweils die Wirksamkeit und Sicherheit von Empagliflozin als Add-on-Therapie zu einer Insulintherapie geprüft (Rosenstock et al. 2014; Rosenstock et al. 2015).

Im November 2015 wurde im New England Journal of Medicine die erste Studie publiziert, in welcher die Wirkung von Empagliflozin auf diabetische Spätkomplikationen untersucht wurde (Zinman et al. 2015). In der EMPA-Reg-Outcome-Studie wurde der Effekt von Empagliflozin im Vergleich zur Standardtherapie auf das

Risiko von kardiovaskulären Ereignissen bei 7.020 Hochrisikopatienten mit Typ-2-Diabetes untersucht. Es zeigte sich eine signifikant niedrigere Rate (absolutes Risiko 1,63%, $p = 0,04$, NNT *62) für den kombinierten primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall) in der Empagliflozin-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe. Dieser Effekt wurde vor allem durch eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität getrieben (absolutes Risiko 2,59 %, $p < 0,001$, NNT *39). Interessanterweise zeigte die Subgruppenanalyse diesen Effekt nur bei Asiaten und nicht bei Europäern und Nordamerikanern (Zinman et al. 2015).

In einer weiteren Analyse der EMPA-Reg-Outcome-Studie zeigten die Autoren einen günstigen Effekt von Empagliflozin auf die Entwicklung oder Progression einer diabetischen Nephropathie. Bei 12,7 % der Patienten in der gepoolten Empa-Gruppe kam es zu einer Entwicklung oder Verschlechterung der Nephropathie (definiert als Progress zu Makroalbuminurie, Beginn einer Nierenersatztherapie, Verdopplung des Serumkreatinins begleitet mit einem $\text{eGFR} < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, Tod durch Nierenversagen) im Vergleich zu 18,8 % der Patienten aus der Placebogruppe (absolutes Risiko 6,1 %, $p < 0,001$, NNT *17) (Zinman et al. 2015; Wanner et al. 2016).

■ Was sagen die Leitlinien?

Die Europäische Kommission genehmigte im Mai 2014 die Zulassung von Empagliflozin für die Europäische Union. Empagliflozin kann zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes sowohl als Monotherapie bei Metformin-Unverträglichkeit bzw. Gegenanzeigen als auch als Add-on-Kombinationstherapie angewendet werden.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Bei einem 75-jährigen Patienten mit langer Diabetesdauer ohne Spätschäden muss

prinzipiell eine Therapieindikation hinterfragt werden. Sollte sich eine ergeben, kann Empagliflozin versucht werden. Bei Patienten über 75 Jahren besteht ein höheres Risiko für einen Volumenmangel und ggf. eine Blutdrucksenkung, aufgrund der osmotischen Diurese/Glukosurie der SGLT-2-Inhibitoren. Infolgedessen sind ältere Patienten unter Therapie mit Empagliflozin durch Synkopen und Sturzereignissen gefährdet.

Fazit

Zusammenfassend sollten für einen Patienten, der älter als 75 Jahre ist, zwei Fragen anhand seines klinischen Zustandes, seiner Komorbiditäten und Komedikation individuell beantwortet werden.

- Überhaupt therapieren? Und wenn ja,
- Ist Empagliflozin für den Patienten gefährlich oder nützlich?

Literatur

- Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl UC, Woerle HJ, Investigators E-RMT (2014) Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes care* 37(6):1650–1659. ► <https://doi.org/10.2337/dc13-2105>
- Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC, Investigators E-RMT (2013) Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes care* 36(11):3396–3404. ► <https://doi.org/10.2337/dc12-2673>
- Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC, investigators E-RPt (2014) Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 16(2):147–158. ► <https://doi.org/10.1111/dom.12188>
- Ridderstrale M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC, investigators E-RHHSt (2014) Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2(9):691–700. ► [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70120-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70120-2)
- Roden M, Weng J, Eilbracht J, Delafont B, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC, investigators E-RMt (2013) Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 1(3):208–219. ► [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70084-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70084-6)
- Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC, Investigators E-RMT (2014) Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes care* 37(7):1815–1823. ► <https://doi.org/10.2337/dc13-3055>
- Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ, investigators E-RBt (2015) Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 17(10):936–948. ► <https://doi.org/10.1111/dom.12503>
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B, Investigators E-RO (2016) Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *New Engl J Med* 375(4):323–334. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Investigators E-RO, Broedl UC, Inzucchi SE (2015) Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New Engl J Med* 373(22):2117–2128. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>



Fall 69: Prävention – 49 Jahre, ♀, DM Typ 2, Senkung des kardiovaskulären Risikos

Alba Sulaj und Johanna Zemva

Eine 49-jährige Patientin mit gerade diagnostiziertem Typ-2-Diabetes, Hyperlipidämie und Hypertonie, versucht durch Sport, Gewichtsabnahme, Zimt, Akupunktur, Artischockenpräparate und Meditation ihr kardiovaskuläres Risiko zu senken.

? Was ist gesichert?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Sport und Gewichtsabnahme

Es gibt kaum randomisierte Interventionsstudien über die Rolle der Steigerung der körperlichen Aktivität auf klinisch relevante, kardiovaskuläre Endpunkte in Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. In mehreren Studien wurden Surrogatparameter wie HbA_{1c} , Lipidwert und Blutdruck analysiert.

4 Metaanalysen zeigten einen positiven Effekt von strukturierten Trainingsprogrammen auf die Plasmaglukoseeinstellung bei Typ-2-Diabetikern (Boule et al. 2001, 2003; Snowling et al. 2006; Nielsen et al. 2006). Einige Endpunktstudien haben die erhöhte körperliche Aktivität in einem multifaktoriellen Ansatz verfolgt. In der STENO-2-Studie wurde eine reduzierte Mortalität bei Patienten mit Typ-2-Diabetes unter einer multifaktoriellen intensivierten Therapie (Schulung, Ernährungsumstellung, Steigerung der körperlichen Aktivität und Intensivierung der medikamentösen Therapie) beobachtet (Gaede et al. 2008).

In der Look AHEAD-Studie wurde gezeigt, dass eine intensivierte Lebensstilintervention mittels reduzierter Kalorienzufuhr und erhöhter körperlicher Aktivität zu keiner Senkung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität führt (Look AHEAD Research Group 2007, 2010) und wurde deshalb frühzeitig abgebrochen (Look AHEAD Research Group 2013). Eine randomisierte, kontrollierte Studie in Japan (J-DOIT3-Studie) erbrachte, dass eine intensivierte medikamentöse Therapie mit dem Ziel der Reduktion von Surrogatparametern (HbA_{1c} <6,2 %, Blutdruck <120/75 mm Hg und

LDL-Cholesterin <80 mg/dl) keine Effekte auf die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität hat (Ueki et al. 2017).

Zimt, Artischockenpräparate, Akupunktur und Meditation

Die plasmaglukose- und lipidsenkende Wirkung von Zimt ist in einigen Studien gezeigt (Khan et al. 2003; Mang et al. 2006, 2009). Eine Metaanalyse von 9 Studien zeigte eine signifikante Reduktion des Gesamtcholesterins, LDL-Cholesterin und der Triglyzeride unter Artischockenpräparaten (Sahebkar et al. 2017), allerdings bestehen keine Daten zu Effekten auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität.

Studien über Akupunktur erbrachten eine Senkung des Bluthochdrucks (Longhurst and 2017; Du et al. 2017). Trotz einzelner Studien über die Rolle der Meditation für das kardiovaskuläre Risiko (Sivasankaran et al. 2006; Alexander et al. 1989; DuBroff et al. 2015) zeigten Cochrane Reviews, dass es aktuell keine gut durchgeführte randomisierte Interventionsstudie bezüglich Meditation und kardiovaskulärer Mortalität gibt (Hartley et al. 2014a, b, c, 2015; Levine et al. 2017).

■ Was sagen die Leitlinien?

Sport

Steigerung der körperlichen Aktivität und Sport werden zusammen mit Ernährungsumstellung als erste Therapiemaßnahme beim neu diagnostizierten Diabetes mellitus Typ 2 empfohlen. Vor Beginn einer Sporttherapie ist eine sportmedizinische Untersuchung mit Ergometrie anzuraten, da Typ-2-Diabetiker ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko haben. Zudem sollten diabetische Spätschäden (insbesondere eine proliferative Retinopathie und diabetisches Fußsyndrom) zuvor ausgeschlossen werden (Scherbaum W. A. et al. 2008; Bundesärztekammer (BÄK) 2014).

Gewichtsabnahme In den aktuellen Leitlinien wird eine initiale Gewichtsabnahme von 5–10 % bei übergewichtigen

Typ-2-Diabetikern empfohlen (Bundesärztekammer [BÄK] 2014; Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e. V. et al. 2014). Eine Gewichtsabnahme führt in der Regel „zu einer Verbesserung des glykämischen Status und zeigt darüber hinaus positive Effekte auf den Blutdruck und den Lipidstatus“ (Franz et al. 2010; ADA 2012).

Zimt, Akupunktur, Artischockenpräparate, Meditation

Homöopathika oder „alternativmedizinische Mittel“ sind nicht empfohlen, da Studien mit patientenrelevanten Endpunkten fehlen und sie ein sehr hohes Risiko für unerwünschte Wirkungen haben (Bundesärztekammer 2014).

■ Was kann man also den Patienten raten?

Abhängig vom kardiovaskulären Risikoprofil ist eine Steigerung der körperlichen Aktivität bei einem ausreichend eingestellten Blutdruck prinzipiell sinnvoll. Verzögerte Hypoglykämien sollten unter verstärkter körperlicher Aktivität vermieden werden. Von alternativmedizinischen Mitteln ist aufgrund der mangelnden Studienlage vor allem bezüglich der richtigen Endpunkte wie kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität abzuraten.

Fazit

Bisherige Interventionsstudien zeigten keinen Effekt hinsichtlich einer Senkung der Morbidität und Mortalität beim Typ-2-Diabetiker durch gesteigerte körperliche Aktivität oder Gewichtsreduktion.

Von alternativmedizinischen Therapieansätzen ist aufgrund einer mangelhaften Studienlage abzuraten.

Literatur

ADA (2012) Executive summary: Standards of medical care in diabetes – 2012. *Diabetes Care* 35(Suppl 1):4–10

Alexander CN, Langer EJ, Newman RI, Chandler HM et al (1989) Transcendental meditation, mindfulness, and longevity: an experimental study with the elderly. *J Pers Soc Psychol* 57:950–964

Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA et al (2001) Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 286(10):1218–1227

Boule NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA et al (2003) Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 46(8):1071–1081

Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2014) Therapie des Typ-2-Diabetes – Leitlinien-Report. Nationale VersorgungsLeitlinie 1. Auflage (Version 3. 2014, zuletzt verändert: Februar 2015.). ► <https://doi.org/10.6101/azq/000226>

Crawford P (2009) Effectiveness of cinnamon for lowering hemoglobin A1C in patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *J Am Board Fam Med* 22(5):507–512

Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e. V. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) e. V. DGFED (2014) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“ Version 2.0

Du YZ, Gao XX, Wang CT, Zheng HZ, Lei Y, Wu MH, Shi XM, Ban HP, Gu WL, Meng XG, Wei MT, HC X (2017) Acupuncture lowering blood pressure for secondary prevention of stroke: a study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *Trials* 18(1):428

DuBroff R, Lad V, CM-K (2015) A Prospective Trial of Ayurveda for Coronary Heart Disease: A Pilot Study. *Altern Ther Health Med* 21:52–62

Franz MJ, Powers MA, Leontos C, Holzmeister LA, Kul-karni K, Monk A, Wedel N (2010) The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults. *J Am Diet Assoc* 110(12):1852–1889

Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H et al (2008) Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358(6):580–591

Hartley L, Lee MS, Kwong JS, Flowers N, Todkill D, Ernst E, Rees K (2015) Qigong for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 6 (CD010390)

Hartley L, Dyakova M, Holmes J, Clarke A, Lee MS, Ernst E, Rees K (2014a) Yoga for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 5 (CD010072)

Hartley L, Flowers N, Lee MS, Ernst E, Rees K (2014b) Tai chi for primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 4 (CD010366)

Hartley L, Mavrodaris A, Flowers N, Ernst E, Rees K (2014c) Transcendental meditation for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 12 (CD010359)

- Khan A, Safdar M, Ii Khan MM, Khattak K et al (2003) Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26(12):3215–3218
- Levine G. N. LRA, Bairey-Merz CN, Davidson RJ, Jamer-son K, Mehta PK, Michos ED, Norris K, Ray IB, Saban KL, Shah T, Stein R, Jr; SSC, Cardiology; AHACoC, Nursing; CoCaS, Hypertension. aCo (2017) Meditation and Cardiovascular Risk Reduction: A Scientific Statement From the American Heart Association. *J Am Heart Assoc* 6(10):pii: e002218
- Longhurst JC, C. T-A-LS (2017) Evidence-based blood pressure reducing actions of electroacupuncture: mechanisms and clinical application. *Sheng Li Xue Bao* 69(5):587–597
- Look Ahead Research Group; Pi-Sunyer X et al; TLAR (2007) Reduction in Weight and Cardiovascular Disease Risk Factors in Individuals with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 30:1374–1383
- Look Ahead Research Group; Wing RR; TLAR (2010) Long-term Effects of a Lifestyle Intervention on Weight and Cardiovascular Risk Factors in Individuals With Type 2 Diabetes Mellitus. Four-Year Results of the Look AHEAD Trial. *Arch Intern Med* 170(17):1566–1575
- Look Ahead Research Group; Wing RR (2013) Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 369:145–154
- Mang B, Wolters M, Schmitt B, Kelb K, Lichtinghagen R, Stichtenoth DO, A. H (2006) Effects of a cinnamon extract on plasma glucose, HbA_{1c}, and serum lipids in diabetes mellitus type 2. *Eur J Clin Invest* 36(5):340–344
- Nielsen PJ, Hafdahl AR, Conn VS, Lemaster JW, A. BS (2006) Meta-analysis of the effect of exercise interventions on fitness outcomes among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 74(2):111–120
- Sahebkar A, Pirro M, Banach M, Mikhailidis DP, Atkin SL, G. CAF (2017) Lipid-lowering activity of artichoke extracts: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* Jun 13: 1–8. ► <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1332572>
- Scherbaum WA, Haak T, Halle M, Kemmer FW, Stummvoll M, Thurm U, P. Z (2008) Körperliche Aktivität und Diabetes mellitus. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft
- Sivasankaran S, Pollard-Quintner S, Sachdeva R, Pugged J, Hoq SM, W. ZS (2006) The effect of a six-week program of yoga and meditation on brachial artery reactivity: do psychosocial interventions affect vascular tone. *Clin Cardiol* 29:393–398
- Snowling NJ, G. HW (2006) Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care* 29(11):2518–2527
- Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Kato M, Okahata S, Kat-suyama H, Haraguchi M, Morita A, Ohashi K, Hara K, Morise A, Izumi K, Ishizuka N, Ohashi Y, Noda MT, Group J-DS K (2017) Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* Oct 24: pii: S2213–8587 (2217)30327–30323. ► [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30327-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30327-3)



Fall 70: Prävention – 58 Jahre, ♂, DM Typ 2, Reduktion von Übergewicht

Ulrike Zech

Ein 58-jähriger Typ-2-Diabetiker mit einem Body-Mass-Index von 39 fragt vor Eintritt in das Optifast-Programm, wie lange dies seinen Diabetes heilen würde und ob es Spätschäden verhindern könne.

? Wie lautet die offene, ehrliche Antwort?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Das Optifast-Programm ist ein kostenpflichtiges, multimodales Gewichtsreduktionsprogramm, das insgesamt 52 Wochen dauert und an dessen Beginn eine 12-wöchige „Fastenphase“ steht, in der die Teilnehmer täglich nur 800 kcal in Form einer flüssigen mikronährstoffangereicherten Formuladiät erhalten. Bei einer Zufuhr von 800 kcal täglich handelt es sich somit definitionsgemäß um eine sog. „very low calorie diet“ (VLCD).

Eine prospektiv randomisierte Studie bezüglich der Frage, ob und für wie lange Diabetes mellitus Typ 2 nach Durchlaufen des Optifast-Programms „geheilt“ werden kann, existiert nach unseren Recherchen ebenso wenig wie eine Untersuchung zur Verhinderung von diabetischen Spätschäden.

Ellrot u. Austel (2011) bestimmten bei Patienten zu Beginn und nach Beendigung des Optifast-Programms die Nüchternblutzuckerwerte und konnten eine Reduktion der Werte um 43,3 mg/dl bei Frauen bzw. 57 mg/dl bei Männern feststellen. Im Mittel lagen die Werte nach Durchlaufen des Programms im normoglykämischen Bereich.

Sellahewa et al. (2017) untersuchten in einem systematischen Review die Ergebnisse von insgesamt 17 Studien mit unterschiedlichem Design, die verschiedene Effekte einer „very low calorie diet“ bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bewerteten, wobei die Dauer der Diät zwischen 5 Tagen und 6 Monaten und die jeweilige Nachbeobachtungszeit zwischen 8 Tagen und 5 Jahren lag. 14 dieser Studien überprüften den Effekt der VLCD auf die Nüchtern-glukose, wobei in 5 Studien eine statistisch

signifikante Reduktion der Nüchtern-glukose gesehen werden konnte. Ein Abfall des HbA_{1c} -Wertes von durchschnittlich 1,4 % (Range 0,1–3,1) wurde in 13 Studien nachgewiesen, wobei in einer Studie der Effekt der VLCD mit und ohne körperliches Training (HbA_{1c} -Abfall 1,5 % vs. 1,1 %) verglichen wurde. 4 Studien untersuchten die Änderungen des Insulinbedarfs, wobei in 3 Studien eine Reduktion des Insulinbedarfes im Verlauf der VLCD gesehen wurde.

Interessant sind in diesem Zusammenhang die Ergebnisse einer Studie von Jackness et al. (2013), die die frühen Ergebnisse der bariatrischen Chirurgie (Magenbypass) mit einer VLCD vergleicht und nach 21 Tagen identische Effekte bezüglich des Gewichtsverlaufs und des Zuckerstoffwechsels messen konnten (Jackness et al. 2013).

Studien zum Langzeiteffekt einer VLCD bei Patienten mit Typ-2-Diabetes bezüglich des Auftretens von Spätschäden liegen nach unseren Recherchen nicht vor.

■ Was sagen die Leitlinien?

Die Leitlinien (Deutsche Adipositas-Gesellschaft e. V. et al. 2014; Bundesärztekammer et al. 2014) äußern sich generell eher zurückhaltend zum Einsatz von Formulaprodukten mit sehr geringer Kalorienzufuhr, wobei die Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in einem Sondervotum den Einsatz dieser Formulaprodukte mit Empfehlungsgrad B besser bewertet als die Deutsche Diabetesgesellschaft und die Deutsche Adipositas-Gesellschaft (2014) („... damit sind Formuladiäten die wirksamste diätetische Methode zur initialen Gewichtsreduktion“) (Deutsche Adipositas-Gesellschaft e. V. 2014).

Die nationale Versorgungsleitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“ empfiehlt allgemein eine Ernährungstherapie, um ein „wünschenswertes Körpergewicht bzw. eine Gewichtsreduktion zu erreichen und eine

erneute Gewichtszunahme zu vermeiden“ (Bundesärztekammer et al. 2014, S. 34). Der Einsatz einer „very low calorie diet“, bei der definitionsgemäß maximal 800 kcal/Tag zugeführt werden, wie beispielsweise beim „Optifast-Programm“, wird nicht ausdrücklich empfohlen.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Angeichts der vergleichsweise guten Gewichtsabnahme und den hiermit verbundenen positiven Effekten auf den Zucker- und Fettstoffwechsel sowie die Blutdruckeinstellung (Bischoff et al. 2012) kann die Teilnahme an dem multimodalen „Optifast“-Programm durchaus empfohlen werden. Eine Remission des Diabetes ist generell möglich, allerdings kann man keine seriösen Aussagen bezüglich der Dauer der Remission treffen, dies kann u. a. von der bereits bestehenden Dauer der Diabeteserkrankung und vom weiteren Verlauf nach Beendigung der Teilnahme am Optifast-Programm abhängen.

Leider ist bei konservativen Gewichtsreduktionsprogrammen der Erfolg oft nicht dauerhaft (Thom und Lean 2017; Bischoff et al. 2012; Sellahewa et al. 2017), der Effekt eines strukturierten „Nachsorgeprogramms“ wird derzeit untersucht. Am wichtigsten ist es, dem Patienten offen zu sagen, dass es weder für die Empfehlungen in den Leitlinien noch für Optifast eine gute Interventionsstudie gibt, die Parameter untersucht, die wirklich für die Gesundheit des Diabetikers relevant sind. Weder das Körpergewicht noch der HbA_{1c}-Wert sind gute Prädiktoren für die Entstehung oder gar Remission von diabetischen Folgeschäden, keiner dieser Parameter hilft, die körperliche Gesundheit vorherzusagen, das Auftreten von Pflegefähigkeit zu verhindern oder den Erhalt der Lebensqualität zu garantieren.

Auf die metabolisch-bariatrische Chirurgie als Therapiealternative sollte hingewiesen werden (Shankar et al. 2017; Jackness et al. 2013), zumal für diese Therapie bessere Daten bezüglich des Auftretens von

Neuropathie, Nephropathie, Retinopathie und sogar zur Remission von Spätschäden vorliegen (Billeter et al. 2018).

Daher sollte der Patient über die Möglichkeit der bariatrischen Chirurgie informiert und ggf. präoperativ interdisziplinär untersucht werden.

Fazit

Der Patient sollte über Struktur und Erfolgsaussichten des Optifast-Programms bezüglich der Gewichtsreduktion und möglichen Verbesserungen der Stoffwechselsituation bei Diabetes mellitus Typ 2 aufgeklärt werden. Im Einzelfall können keine konkreten Versprechungen bezüglich des individuellen weiteren Verlaufs der Diabeteserkrankung oder möglicher positiver Effekte bezüglich des Auftretens von Spätschäden gemacht werden, da die untersuchten Parameter nur Messwerte, aber keine Erkrankungen sind. Im Vergleich zu einer „very low calorie diet“ liegen für die bariatrische Chirurgie mehr und bessere Daten hinsichtlich der Verhinderung und teilweise sogar Remission von Spätschäden vor.

Literatur

- Billeter AT et al (2018) Meta-analysis of metabolic surgery versus medical treatment for microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus, published online in Wiley online library (► www.bjso.co.uk). Br J Surg 105(3):168–181.
► <https://doi.org/10.1002/bjs.10724>
- Bischoff et al (2012) Multicenter evaluation of an interdisciplinary 52-week weight loss program for obesity with regard to body weight, comorbidities and quality of life-a prospective study. Int J Obes 36:614–624
- Bundesärztekammer; Kassenärztliche Bundesvereinigung Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften – AWMF (2014) Nationale Versorgungsleitlinie: Therapie des Typ 2-Diabetes Version 4 Sept. 2013, zuletzt geändert November 2014
- Deutsche Adipositasgesellschaft e. V., Deutsche Diabetes Gesellschaft Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (2014) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. Deutsche Adipositasgesellschaft e. V., Martinsried

- Ellrott T, Austel A (2011) Multicenter-Evaluation von Teilnehmern mit Prädiabetes und Diabetes an einem ambulanten Gewichtsmanagement-Programm zur Therapie erheblicher Adipositas; 46. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft P252, Leipzig
- Jackness et al (2013) Very low-calorie diet mimics the early beneficial effect of Roux-en-Y gastric bypass on Insulin sensitivity and beta-cell function in Type 2 diabetes patients. (*Diab* 62) 62(9):3027–3032
- Sellahewa et al (2017) A systematic review of evidence on the use of very low calorie diets in people with diabetes. *Curr Diabetes Rev* 13:35–46
- Shankar et al (2017) Metabolic improvements following Roux-en-Y surgery assessed by solid meal test in subjects with short duration type 2 diabetes *BMC. Obesity* 4:10
- Thom G, Lean M (2017) Is there an optimal diet for weight management and metabolic health. *Gastroenterology* 152:1739–1751



Fall 71: Spätschäden – 49 Jahre, ♀, DM Typ 2, Progression der Niereninsuffizienz

Lars Kihm

Eine 49-jährige Patientin mit Typ-2-Diabetes seit 9 Jahren, einer reduzierten GFR von 38, bekommt Metformin verschrieben und soll auf andere oral verfügbare Präparate umgestellt werden.

? Was ist das HbA_{1c}-Ziel und welche Präparate kommen unter den Aspekten der Arzneimittelsicherheit und der Verhinderung der Progression der Niereninsuffizienz in Frage?

■ Gibt es Interventionsstudien?

In der Fachinformation für Metformin findet man: Wenn Kreatininclearance oder eGFR auf Werte <45–59 ml/min bzw. 45–59 ml/min/1,73 m² absinken, muss Metformin sofort abgesetzt werden.

Letztlich ist unklar, ob eine so strikte Indikationsstellung überhaupt berechtigt ist, da sich Hinweise mehren, dass Metformin bis zu einer Clearance von 30 ml/min relativ sicher zu sein scheint und die positiven Effekte bei weitem die Risiken überwiegen (Ekstrom et al. 2012; Connelly et al. 2017).

Zwar gibt es Studien, die eine beinahe lineare Assoziation mikro- und makrovaskulärer diabetischer Komplikationen mit einem steigenden HbA_{1c} zeigen (Gerstein et al. 2010), es liegt aber keine Interventionsstudie vor, die eine Absenkung des HbA_{1c} auf Werte <7,5 % begründen würde.

Hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit wären bei einer GFR von 38 neben Insulin Glinide zugelassen. Für Glinide gibt es keine Studien, die eine Verhinderung der renalen Progression zeigen würden. Auch für Glimepirid, bei dieser Clearance zugelassen aus der Gruppe der Sulfonylharnstoffe, liegt keine Studie vor, die eine Hemmung der Progression der Niereninsuffizienz zeigen würde. Sogar bis zu einer GFR von <15 zugelassen sind die DPP-IV-Inhibitoren.

Zusammengefasst zeigt aber kein Gliptin einen Vorteil gegenüber Placebo hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse oder der Progressionshemmung einer diabetischen

Nephropathie, es kam aber beispielsweise bei Saxagliptin zu einer vermehrten Inzidenz der Herzinsuffizienz (Scirica et al. 2013).

Ebenfalls bis zu einer Clearance von 30 mg/dl zugelassen ist das GLP-1-Analogon Liraglutid. Die rezent veröffentlichte LEADER-Studie zeigt in einer Subanalyse eine Progressionshemmung der diabetischen Nephropathie (Mann et al. 2017). Dieses Ergebnis muss allerdings sehr kritisch gewertet werden insbesondere hinsichtlich der klinischen Relevanz. So entwickelten 268 von 4.668 Patienten in der Liraglutid-Gruppe und 337 von 4.672 Patienten in der Placebo-Gruppe den gemeinsamen renalen Endpunkt aus neuer Makroalbuminurie, Verdoppelung des Serumkreatinins und Dialysepflicht (Hazard Ratio 0,78; 95 %-KI 0,67–0,92; p = 0,003). Die Signifikanz wird aber nur im Neuauftreten einer Makroalbuminurie erreicht und nicht bezüglich Verdopplung des Serumkreatinins oder Dialysepflicht (56/4.668 Liraglutid vs. 64/4.672 Placebo; p = 0,44). In den weiteren Subgruppenanalysen mit Patienten mit bereits höhergradiger Niereninsuffizienz oder Makroalbuminurie waren ebenfalls keine positiven Effekte festzustellen (Mann et al. 2017).

Für andere GLP-1 liegen keine Daten vor.

Empagliflozin und andere SGLT-2-Inhibitoren sind bis zu einer Clearance von >45 ml/min zugelassen.

Die Relevanz hinsichtlich der Progressionshemmung einer Niereninsuffizienz ist letztlich nicht ganz klar. Zwar zeigen die EMPA-REG-Outcome-Studie und ihre Re-Analysen euphorische Senkungen relativer Risiken bezüglich der Progression einer Niereninsuffizienz, die absolute Risikoreduktion bleibt allerdings marginal (Wanner et al. 2016; Zinman et al. 2015).

■ Was sagen die Leitlinien?

Die NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter empfiehlt: Zur Verhinderung der Progression der diabetischen Nephropathie sollte ein HbA_{1c}-Zielwert

<7,0 % angestrebt werden. Die First-Line-Therapie oraler Antidiabetika ist laut der DDG-Leitlinie Metformin. Weitere mögliche Antidiabetika ohne gesicherten Zusatznutzen DPP-4-Inhibitoren, Sulfonylharnstoffe, Glinide, SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Analoga können als Add-on zu Metformin oder auch als Monotherapie eingesetzt werden.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Aufgrund der vorliegenden Datenlage kann man dem Patienten raten, Metformin unter kurzfristiger Beobachtung und regelmäßiger Kontrolle der GFR und des Laktatwertes weiter einzunehmen. Für die bei progredienter Niereninsuffizienz zugelassenen Medikamente liegen keine relevanten Endpunktstudien vor. Der mögliche renale Benefit von Tirzepatid ist in der Praxis wahrscheinlich nur wenig relevant. Bezüglich der Progressionshemmung scheinen ACE-Hemmer wichtiger zu sein als HbA_{1c}-Senker.

Fazit

Für orale Antidiabetika liegen keine Studien vor, die eine klinisch relevante Progressionshemmung einer chronischen Niereninsuffizienz zeigen würden. Ein HbA_{1c}-Zielwert lässt sich nicht ableiten.

Literatur

Connelly PJ, Lonergan M, Soto-Pedre E, Donnelly L, Zhou K, Pearson ER (2017) Acute kidney injury, plasma lactate concentrations and lactic acidosis in metformin users: A GoDarts study. *Diabetes, obesity & metabolism* 19(11):1579–1586. ► <https://doi.org/10.1111/dom.12978>

Ekstrom N, Schioler L, Svensson AM, Eeg-Olofsson K, Miao Jonasson J, Zethelius B, Cederholm J, Eliasson B, Gudbjornsdottir S (2012) Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ open* 2(4):001076. ► <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001076>

Gerstein HC, Islam S, Anand S, Almahmeed W, Damasceno A, Dans A, Lang CC, Luna MA, McQueen M, Rangarajan S, Rosengren A, Wang X, Yusuf S (2010) Dysglycaemia and the risk of acute myocardial infarction in multiple ethnic groups: an analysis of 15,780 patients from the INTERHEART study. *Diabetologia* 53(12):2509–2517. ► <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1871-0>

Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, Tornøe K, Zinman B, Buse JB, Committee LS (2017) Investigators, Tirzepatide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *New Engl J Med* 377(9):839–848. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1616011>

Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederick R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I, Committee S-TS (2013) Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *New Engl J Med* 369(14):1317–1326. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1307684> (Investigators)

Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B (2016) Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *New Engl J Med* 375(4):323–334. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920> (Investigators E-RO)

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE (2015) Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New Engl J Med* 373(22):2117–2128. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720> (Investigators E-RO)



Fall 72: Bariatrische Chirurgie – 61 Jahre, ♂, DM Typ 2, Übergewicht, koronare Herzerkrankung, Albuminurie

Daniel Pfaff

Ein 61-jähriger Patient mit einem BMI von 38, einem seit 3 Jahren mit Insulin auf Werte um 6,3 eingestellten HbA_{1c}-Werte, einem gut eingestellten Hochdruck, einer koronaren Herzkrankung und einer Albuminurie, fragt nach dem Nutzen der bariatrischen Operation.

? Ist das die Therapie der Wahl?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Die Swedish-Obese-Subjects-Studie (SOS), die von 1987 bis 2001 Patienten rekrutierte, untersuchte kardiovaskuläre Endpunkte in mehrjährigen Follow-ups bei 2.000 adipösen Patienten nach bariatrischer Operation und einer dazu gematchten nicht operativ behandelten Kontrollkohorte (Sjostrom et al. 2007). In der separaten Analyse der Patienten, bei denen bereits bei der Rekrutierung ein Diabetes mellitus Typ 2 vorlag (n = 345 in der OP-Gruppe, n = 262 Kontrollgruppe) (Romeo et al. 2012), zeigte sich eine NNT von 18,5, um durch bariatrische OP einen Myokardinfarkt zu verhindern. Diese Angabe bezieht sich auf einen gemischten Pool von bariatrisch operierten Patienten, wobei neben Magenbypass auch Magenbandverfahren enthalten sind. Beschränkt man sich auf die Magenbypass-Gruppe, ergibt sich eine NNT von 13, um einen Myokardinfarkt zu verhindern. In der Schlaganfallrate ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen der OP- und der Kontrollgruppe. Die Studie war nicht ausreichend gepowert, um die Mortalität für Diabetiker zu berechnen, aber in der Gesamtkohorte zeigte sich eine NNT von 76, um durch eine bariatrische OP einen Tod zu verhindern.

Um genauer das kardiovaskuläre Risikoprofil von Diabetikern zu betrachten, wurden Registerdaten von 6.132 Diabetikern, die sich im Zeitraum von 2007–2014 bariatrisch operieren ließen, mit Daten von nicht operierten Diabetikern aus dem Schwedischen Nationalen Diabetesregister gematcht (Eliasson et al. 2015).

Hierbei zeigte sich in der Gesamtkohorte eine NNT von 29, um durch RYGB den Tod eines Diabetikers zu verhindern (auf 5 Jahre gerechnet). Analysiert man die Patienten mit kardiologisch unauffälliger Vorgeschichte getrennt, liegt die NNT bei 45. Die NNT, um einen Myokardinfarkt zu verhindern, liegt in dieser Studie in der Gesamtkohorte bei 142, bei Patienten mit unauffälliger kardiologischer Vorgeschichte bei 222.

Bezüglich Nephropathie s. Fall 45 (► Kap. 45).

■ Was sagen die Leitlinien?

Laut der interdisziplinären Leitlinie „Prävention und Therapie der Adipositas“ ist bei Adipositas II° eine bariatrische Operation indiziert, wenn bereits Komorbiditäten vorliegen, wie in diesem Fall ein Diabetes mellitus Typ 2 mit Nephropathie, und konservative Maßnahmen keinen Erfolg gebracht haben.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Die bariatrische Chirurgie bietet dem Diabetiker die Möglichkeit, wieder auf eine medikamentöse Therapie umzustellen und damit Lebensqualität zu gewinnen. Dabei wird auch eine Verbesserung des Risikoprofils für Myokardinfarkte und kardiovaskuläre Endpunkte (inklusive Tod) erzielt. Auch die Nephropathie zeigt in den Studien eine Besserungstendenz, was langfristig ebenfalls die Parameter Mortalität und Lebensqualität beeinflusst.

Bei der vorbestehenden KHK sollte vor einer OP aber noch sichergestellt werden, dass diese kein nicht zu verantwortendes OP-Risiko darstellt.

Fazit

Bariatrische Chirurgie verbessert kardiovaskuläre Outcomes und diabetische Spätschäden wie beispielsweise die Nephropathie.

Literatur

- Eliasson B, Liakopoulos V, Franzen S, Naslund I, Svensson AM, Ottosson J, Gudbjornsdottir S (2015) Cardiovascular disease and mortality in patients with type 2 diabetes after bariatric surgery in Sweden: a nationwide, matched, observational cohort study. *Lancet Diab Endocrinol* 3(11):847–854. ► [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(15\)00334-4](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(15)00334-4)
- Romeo S, Maglio C, Burza MA, Pirazzi C, Sjöholm K, Jacobson P, Svensson PA, Peltonen M, Sjöström L, Carlsson LM (2012) Cardiovascular events after bariatric surgery in obese subjects with type 2 diabetes. *Diab Care* 35(12):2613–2617. ► <https://doi.org/10.2337/dc12-0193>
- Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, Lystig T, Sullivan M, Bouchard C, Carlsson B, Bengtsson C, Dahlgren S, Gummesson A, Jacobson P, Karlsson J, Lindroos AK, Lonroth H, Naslund I, Olbers T, Stenlof K, Torgerson J, Agren G, Carlsson LM (2007) Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *New Engl J Med* 357(8):741–752. ► <https://doi.org/10.1056/nejmoa066254>



Fall 73: Spätschäden – 62 Jahre, ♂, DM Typ 2, Surrogatparameter

Stefan Kopf

Ein 62-jähriger Patient mit Mikroalbuminurie kommt aus einer Diabetesfachklinik. Dort wurde ihm unter Verweis auf die Steno-Studie geraten, den HbA_{1c} -Wert auf $<6,5\%$, das Gesamtcholesterin auf $<175\text{ mg/dl}$, den systolischen Blutdruck auf $<130/80\text{ mm Hg}$ einzustellen. Er ist ganz verzweifelt, da er dies nicht schafft.

? Was wurde in der Therapie der Surrogatparameter und was in der Therapie der Endpunkte in der Steno-2-Studie erreicht?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Bei der Steno-2-Studie handelt es sich um eine randomisiert, kontrollierte Interventionsstudie aus Dänemark mit insgesamt 160 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bekannter Nephropathie. Die Interventionsgruppe ($n = 80$) erhielten eine multimodale Interventionstherapie bestehend aus Lebensstilintervention (Diät und Sport) kombiniert mit medikamentöser Therapie zur Senkung des HbA_{1c} , des Blutdruckes und des LDL-Cholesterins (Gaede et al. 2003). Die Surrogatparameter HbA_{1c} , Blutdruck und Gesamtcholesterin sollten in der Interventionsgruppe auf die oben genannten Werte abgesenkt werden.

Die Interventionsstudie war auf 8 Jahre ausgelegt, nach insgesamt 13 Jahren Nachbeobachtung wurde eine Analyse kardiovaskulärer Ereignisse, Tod und mikrovaskulärer Komplikationen durchgeführt. Nach 13 Jahren waren in der Interventionsgruppe insgesamt 24 Patienten verstorben, in der Kontrollgruppe 40 Patienten. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 40 %, einer absoluten Risikoreduktion von 20 % und einer „number needed to treat“ (NNT) von 5 (Gaede et al. 2008). Die Anzahl der Patienten, welche an einem kardiovaskulären Tod gestorben sind, waren natürlich geringer (9 vs. 19), was immer noch eine relative Risikoreduktion von 53 % und eine absolute Risikoreduktion von 12,5 %

bedeutet mit einer NNT von 8 (Gaede et al. 2008). Außerdem wurde durch die Intervention die Progression von diabetischer Nephropathie, Retinopathie und autonomer Neuropathie signifikant reduziert, allein die periphere sensomotorische Polyneuropathie konnte nicht beeinflusst werden (Gaede et al. 2008).

Interessant an der Studie ist aber vor allem der Aspekt, dass die Interventionsgruppe die angestrebten Zielwerte der Surrogatparameter durch die Intervention nicht vollständig erreichte. Der durchschnittliche HbA_{1c} -Wert der Interventionsgruppe lag am Ende der eigentlichen Studie bei 7,9 %, am Ende der Nachbeobachtung bei 7,7 %. Das Gleiche gilt für den Blutdruck, welcher am Ende der Intervention im Mittel bei 131/73 mm Hg lag und am Ende der Nachbeobachtung bei 140/74 mm Hg. Nur beim Gesamtcholesterin konnten die Studienvorgaben erfüllt werden, dieses lag am Ende der Intervention im Mittel bei 159 mg/dl und am Ende der Beobachtungszeit bei ca. 147 mg/dl. Das LDL-Cholesterin konnte in der Interventionsgruppe sogar am Ende der Intervention auf 83 mg/dl gesenkt werden (Gaede et al. 2008).

Bis heute existiert keine Interventionsstudie, welche durch konsequentes Absenken der Surrogatparameter $\text{HbA}_{1c} <6,5\%$ und Blutdruck $<130/80\text{ mm Hg}$ erreichte, im Gegenteil bei zu aggressiver Blutzuckersenkung stiegen die Todesfälle signifikant an (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group 2008).

■ Was sagen die Leitlinien?

Die Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft empfehlen aktuell einen HbA_{1c} -Zielwert $<7,5\%$ unter Vermeidung von Stoffwechselentgleisungen sowie ein Blutdruckwert $<130/80\text{ mm Hg}$ und ein LDL-Cholesterin $<100\text{ mg/dl}$. Das Risiko für diabetesassoziierte Folgeerkrankungen sollte reduziert werden unter Erhalt der Lebensqualität.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Der Patient sollte beruhigt werden, da vor allem die ACCORD-Studie zeigte, dass intensivierte Blutzuckersenkung zu vermehrten Todesfällen geführt hat (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group 2008). Die STENO-2-Studie zeigte, dass bei einem Hochrisiko-Patientenkollektiv durch eine multimodale Therapie signifikant kardiovaskuläre Ereignisse und Tod verhindert werden konnten, auch wenn nicht alle Surrogatparameter das gewünschte Ziel erreichen. Der Effekt scheint durch den multimodalen Ansatz zustande zu kommen.

Der Patient sollte seine jetzige Therapie so fortführen, dass er sich dabei wohl fühlt und sich nicht von Zielwerten „verrückt“ machen lassen. Entscheidend ist für den Patienten der Erhalt seiner Lebensqualität.

Fazit

Ein multimodaler Ansatz aus Diabetes-, Blutdruck-, und Lipidtherapie, kombiniert mit Lebensstilveränderungen können das Risiko kardiovaskuläre Ereignisse und Tod bei

Patienten mit Diabetes Typ 2 senken. Dabei dürfen aber keine utopischen Zielwerte von Surrogatparametern angestrebt werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen würden.

Literatur

- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT (2008) Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358(24):2545–2559. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O (2008) Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358(6):580–591. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706245>
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O (2003) Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348(5):383–393. ► <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021778>



Fall 74: Prävention – 39 Jahre, ♀, DM Typ 2, Mammakarzinom, Nahrungsergänzungsmittel

Johanna Zemva

Eine 39-jährige Typ-2-Diabetikerin, die ihren Brustkrebs bisher ohne Folgen überstand, bekam Vitamine C und E, Selen und andere Nahrungsergänzungsmittel empfohlen.

? Reduziert dies das Brustkrebsrisiko und das Risiko diabetischer Spätschäden?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Vitamin C, Vitamin E, Selen und Brustkrebs

In einer Metaanalyse aus 10 Beobachtungsstudien wurde die relative Risikoreduktion für die Mortalität (Gesamtmortalität und brustkrebspezifische Mortalität) nach Brustkrebsdiagnose durch Vitamin C analysiert (Harris et al. 2014). Hierbei zeigte sich durch eine Vitamin-C-Supplementation eine Risikoreduktion von 19 % auf die Gesamtmortalität und eine korrelierte Risikoreduktion von 15 % auf die brustkrebspezifische Mortalität. Durch eine Erhöhung der Vitamin-C-Aufnahme durch die Ernährung (täglich ca. 100 mg mehr Vitamin C) wurde eine korrelierte Risikoreduktion von 27 % auf die Gesamtmortalität und von 22 % auf die brustkrebspezifische Mortalität berechnet.

In der Swedish Mammography Cohort Beobachtungsstudie wurde neben der Vitamin-C-Supplementation auch der Zusammenhang zwischen nahrungsbedingter Selen-Aufnahme und der Mortalität nach Brustkrebsdiagnose analysiert. Hierbei zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen Selen-Aufnahme und Gesamtmortalität sowie brustkrebspezifischer Mortalität, welche am stärksten bei Patientinnen mit positiver Raucheranamnese ausgeprägt war (Harris et al. 2012). In der Nurses' Health Study konnte kein positiver Effekt einer Selen-Supplementation auf die Mortalität nach Brustkrebsdiagnose nachgewiesen werden (Holmes et al. 1999).

Es gibt keine Interventionsstudie, die die Auswirkung einer Supplementation mit Vitamin C, E oder Selen auf die Mortalität nach Brustkrebsdiagnose untersucht hat.

In-vitro-Studien konnten jedoch nachweisen, dass Vitamin E das Wachstum von Brustkrebszellen anregt (Diao et al. 2016).

■ Vitamin C, Vitamin E, Selen und diabetische Spätschäden bei Typ-2-Diabetes

Eine Metaanalyse aus 8 randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien konnte eine signifikante Reduktion der Albuminurie bei diabetischer Nephropathie durch eine Supplementation mit Vitamin C und/oder Vitamin E nachweisen (Bolognani et al. 2017), wobei die Abnahme in Form einer „standardized mean difference“ von -0,47 errechnet wurde.

Für die Retinopathie sind die Daten widersprüchlich. Allerdings kam eine Metaanalyse von 15 Studien zu dem Ergebnis, dass die Aufnahme von Vitamin C und E keinen Einfluss auf die diabetische Retinopathie hat (Lee et al. 2010).

Im Hinblick auf die diabetische Neuropathie gibt es eine placebokontrollierte Interventionsstudie, die eine Verbesserung der Symptome im Rahmen einer diabetischen Neuropathie (erhoben mittels Michigan Neuropathy Screening Instrument, MNSI) durch Supplementation von Vitamin C, E, Zink und Magnesium nachweisen konnte (Farvid et al. 2011). Hierbei ergab sich nach 4 Monaten Behandlungsdauer in den Interventionsgruppen eine Verbesserung von im Durchschnitt 4 auf 1 Punkt im MNSI Questionnaire Score, in der Placebogruppe im Durchschnitt von 2,5 auf 2 Punkte. Die Punkte im MNSI Foot Examination Score zeigten zwar ebenfalls eine signifikante Abnahme, allerdings maximal von 2 auf 1,5 Punkte und somit für den Patienten von fraglicher Relevanz.

Für Selen gibt es keine randomisierte, placebokontrollierte Interventionsstudien, die dessen Wirkung auf diabetische Spätschäden beim Typ-2-Diabetiker untersuchen.

Eine Schwäche der oben genannten Metaanalysen und Studien besteht darin,

dass teilweise mehrere Vitamine und Spurenelemente gleichzeitig supplementiert wurden und dass nicht alle Studien eine Mengendosis für die einzelnen Substanzen angeben. Des Weiteren fehlen Daten zu richtigen Endpunkten wie etwa das Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz, Erblindung oder das Auftreten diabetischer Fußulzera.

■ Was sagen die Leitlinien?

Die NVL empfiehlt, auf eine gesunde und ausgewogene Ernährung zu achten (z. B. Gemüse, frisches Obst, Vollkorngetreideprodukte). Homöopathika, Mineralien und pflanzliche Wirkstoffe sind nicht empfohlen.

■ Was kann man also den Patienten raten?

Anhand der aktuellen Studienlage lassen sich nur Rückschlüsse oder Korrelationen aus Beobachtungsstudien auf den Effekt einer Substitution mit Vitamin C, E oder Selen auf die Mortalität bei Brustkrebs schließen, da Interventionsstudien fehlen. Daher kann man auch keine wissenschaftlich fundierte Empfehlung für eine Substitution angeben. Aufgrund der ungünstigen Studienlage von Vitamin E und Tumorstadium ist hier von einer zusätzlichen Einnahme abzuraten.

Auch bei der Auswirkung auf diabetische Spätschäden kann anhand der Inhomogenität der einzelnen Studien zusammenfassend keine klare Aussage gemacht werden. Vitamin C und E könnten sich günstig auf das Fortschreiten einer Albuminurie und einer diabetischen Neuropathie auswirken, richtige Endpunkte fehlen allerdings. Die diabetische Retinopathie scheint nicht beeinflusst zu werden. Zu Selen gibt es keine Daten.

Fazit

Interventionsstudien, die zu dieser Fragestellung eine Dosis-Wirkungs-Beziehung untersuchen, oder richtige Endpunkte, wie etwa das Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz, Erblindung oder Auftreten diabetischer Fußulzera, fehlen. Daher kann keine Aussage über eine Risikoreduktion bezüglich Brustkrebs oder diabetischer Spätschäden getroffen und somit keine Empfehlung ausgesprochen werden.

Literatur

- Bolignano D, Cernaro V, Gembillo G, Baggetta R, Buemi M, D'Arrigo G (2017) Antioxidant agents for delaying diabetic kidney disease progression: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 12(6):e0178699. ► <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178699>
- Diao QX, Zhang JZ, Zhao T, Xue F, Gao F, Ma SM, Wang Y (2016) Vitamin E promotes breast cancer cell proliferation by reducing ROS production and p53 expression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 20(12):2710–2717
- Farvid MS, Homayouni F, Amiri Z, Adelmanesh F (2011) Improving neuropathy scores in type 2 diabetic patients using micronutrients supplementation. *Diabetes Res Clin Pract* 93(1):86–94. ► <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.03.016>
- Harris HR, Bergkvist L, Wolk A (2012) Selenium intake and breast cancer mortality in a cohort of Swedish women. *Breast Cancer Res Treat* 134(3):1269–1277. ► <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2139-9>
- Harris HR, Orsini N, Wolk A (2014) Vitamin C and survival among women with breast cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 50(7):1223–1231. ► <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.02.013>
- Holmes MD, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Hunter DJ, Willett WC (1999) Dietary factors and the survival of women with breast carcinoma. *Cancer* 86(5):826–835
- Lee CT, Gayton EL, Beulens JW, Flanagan DW, Adler AI (2010) Micronutrients and diabetic retinopathy a systematic review. *Ophthalmology* 117(1):71–78. ► <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.06.040>



Fall 75: Spätschäden – 77 Jahre, ♀, DM Typ 2, Retinopathie, Neuropathie

Zoltan Kender

Eine 77-jährige Patientin hat seit 20 Jahren einen Typ-2-Diabetes. Im Rahmen der Vorsorge wurden bei ihr eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, eine nicht proliferative Retinopathie und eine distal symmetrisch sensorische Neuropathie festgestellt. Da sie seit vielen Jahren mit Metformin-Monotherapie einen HbA_{1c} von 8,0 % hatte, fragt sie, ob das Auftreten dieser Komplikationen durch eine bessere Diabeteseinstellung nicht hätte verhindert werden können.

? Hat sie Recht?

■ Gibt es Interventionsstudien?

Epidemiologische Beobachtungsstudien zeigten einen positiven Zusammenhang zwischen dem Surrogatparameter HbA_{1c} und mikro- sowie dem makrovaskulären Risiko (Stratton et al. 2000; Selvin et al. 2006).

Bis jetzt konnte keine einzige Studie beweisen, dass mit guter Einstellung oder Normalisierung des Blutzuckers die Spätschäden verhindert werden können. Die UKPDS-Studie konnte nach über 15 Jahren nur zeigen, dass ein besserer HbA_{1c} lediglich leichte signifikante Effekte auf mikrovasculäre Ereignisse hat (RRR 22,5 %, ARR 2,4 %, NNT 42), makrovaskuläre Ereignisse konnten ebenfalls nur minimal reduziert werden (Myokardinfarkt RRR 13 %, ARR 2 %, NNT 46) (UK Prospective Diabetes Study [UKPDS] Group 1998a).

In der UKPDS-Studie ergab sich zwar eine Reduktion der Gesamttodesrate unter einer Metformin-Monotherapie im Vergleich zur Ernährungstherapie, Therapie mit Sulphonylharnstoffen, Insulin oder einer Kombination bei Diabetikern, jedoch wurde bezüglich des Amputationsrisikos kein Unterschied zwischen den mit Metformin und Diät behandelten Gruppen (RRR 20 %, ARR 0,4 %, NNT 230) festgestellt (UK Prospective Diabetes Study Group 1998b). Auch in der UKPDS-Studie zeigte sich keine signifikante Reduktion der Amputationsrate oder der Todesfälle bei einer peripheren

arteriellen Verschlusskrankheit; hier war eine mit Sulphonylharnstoff oder intensiviert mit Insulin behandelte Gruppe verglichen worden mit einer diätetisch eingestellten Gruppe bei gleichem HbA_{1c} über 10 Jahre (UK Prospective Diabetes Study Group 1998a).

Dazu kommen die Daten der drei großen Interventionsstudien (ACCORD, ADVANCE und VADT), in denen jeweils eine intensive HbA_{1c} -Senkung (in ACCORD und ADVANCE um 6,5 %, in VADT 6,9 %) gegen eine Standardtherapie (in ACCORD 7,5 %, ADVANCE 7,3 %, VADT 8,4 %) verglichen wurde. Diese Interventionsstudien zeigten keinen Unterschied des makrovaskulären Risikos zwischen den Gruppen (Ismail-Beigi et al. 2010; ADVANCE Collaborative Group 2008; Neal et al. 2017). Die ACCORD-Studie musste sogar frühzeitig abgebrochen werden, da die zu strenge Stoffwechselkontrolle (HbA_{1c} um 6,5 %) mit einer höheren Sterblichkeit einhergegangen ist.

Der neue SGLT-2-Hemmer Canagliflozin zeigte gegenüber Placebo eine erhöhte Rate (6,3 versus 3,4 pro 1000 Patientenjahren) von Amputationen (CANVAS+CANVAS-R Studien) (Neal et al. 2017).

Laut der UKPDS-Studie besteht ein erhöhtes Retinopathierisiko zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei Typ-Diabetikern. In der UKPDS wurde zwar eine Reduktion der Notwendigkeit der Lasertherapie unter intensiver Blutzuckerkontrolle gezeigt (RRR 26,2 %, ARR 2,7 %, NNT 37), jedoch wurde kein Effekt auf den Visusverlust beobachtet (UK Prospective Diabetes Study Group 1998a). In einem Cochrane-Review war das Risiko für Lasertherapie unter einer intensivierten Diabetestherapie geringer, aber verbunden mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko (Hemmingsen et al. 2013).

Der Effekt einer intensiven Therapie auf klinische Neuropathien bei Typ 2-Diabetes war nicht statistisch signifikant. Die ACCORD-Studie konnte nur eine Risikoreduktion von 0,7 % pro Jahr in der intensiv behandelten Gruppe zeigen (RRR 5,4 %, ARR 0,7 %, NNT 170).

ARR 2,6 %, NNT 39) (Ismail-Beigi et al. 2010). Auch in der VADT-Studie ergab sich nur eine nicht signifikante Risikoreduktion von 0,29 % pro Jahr zwischen den Gruppen über einem Beobachtungszeitraum von 5,6 Jahren (RRR 4 %, ARR 1,6 %, NNT 63) (Duckworth et al. 2009). In der UKPDS-Studie zeigte sich eine leichtsignifikante Risikoreduktion (RRR: 39,6 %, ARR 20,5 %, NNT 5) zugunsten der intensivierten Therapie, aber erst nach 15 Jahren (UK Prospective Diabetes Study Group 1998a). Außerdem zeigten klinische Daten, dass eine zu schnelle Absenkung des Blutzuckers und des HbA_{1c} zu einer schweren therapieinduzierten Neuropathie führen kann (Gibbons u. Freeman 2015).

■ Was sagen die Leitlinien?

Die Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes (AWMF-Reg.Nr.: nvl-001g) empfiehlt hinsichtlich der Blutzuckereinstellung, dass in der Prävention von Mikro- und Makroangiopathie ein HbA_{1c}-Korridor von 6,5–7,5 % unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele (Lebensstil, Glukosestoffwechsel, Lipidstatus, Körpergewicht, Blutdruck) angestrebt werden sollte (starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A) (Bundesärztekammer et al. 2014).

Die Nationale Versorgungsleitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter (AWMF-Reg.Nr.: nvl-001e) empfiehlt eine individualisierte und auf das Komorbiditäts- und Risikoprofil angepasste Diabeteseinstellung (starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A). Hierbei wird kein Zielbereich zur Blutzucker- oder HbA_{1c}-Einstellung abgegeben (Bundesärztekammer et al. 2011).

■ Was kann man also den Patienten raten?

Aus den vorliegenden Interventionsstudien gelang es bisher durch keine strenge Blutzuckereinstellung oder Einstellung des HbA_{1c}, die Entstehung von Spätschäden zu verhindern. Ein HbA_{1c}-Wert über 8,5 % ist laut den Studien mit einem leicht erhöhten

Risiko für Spätschäden und Mortalität verbunden (Currie et al. 2010). In der UKPDS-Studie zeigte sich eine Verschiebung der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses („time to first event“) um 36 Monate.

Ein HbA_{1c}-Zielbereich von 7,5–8,5 % ist empfohlen. Eine individualisierte Diabetes-therapie sollte auf eine gute Einstellung von Blutdruck, Lipidstatus und Lebensstil zielen, nicht nur den Surrogatparameter HbA_{1c} korrigieren.

Fazit

Um die Frage der Patientin zu beantworten: Die Antwort lautet nein, die Komplikationen können nicht verhindert werden, nur das Risiko kann marginal reduziert werden.

Es gibt derzeit keine Evidenz oder Argumente für eine strenge, normnahe Blutzuckereinstellung, aber es gibt auch keine Evidenz für eine schlechte Blutzuckereinstellung. Daher scheint eine individualisierte und patientenorientierte Diabetestherapie den größten Erfolg zu bringen.

Literatur

- 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 (2008) Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358(24):2560–2572. ► <https://doi.org/10.1056/nejmoa0802987>
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2011) Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter – Langfassung. Version 1.X. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Berlin
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2014) Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Aufl, Version 4. 2013, zuletzt geändert. Kassenärztliche

- Bundesvereinigung (KBV), Berlin. ► www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de; ► <https://doi.org/10.6101/azq/000213>
- Currie CJ et al (2010) Survival as a function of HbA_{1c} in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 375(9713):481–489. ► [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61969-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61969-3)
- Duckworth W et al (2009) Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *New Engl J Med* 360(2):129–139
- Gibbons CH, Freeman R (2015) Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain* 138(Pt 1):43–52
- Hemmingsen B et al (2013) Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(11):CD008143
- Ismail-Beigi F et al (2010) Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 376(9739):419–430
- Neal B et al (2017) Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New Engl J Med* 377(7):644–657
- Selvin E et al (2006) HbA_{1c} and peripheral arterial disease in diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diab Care* 29(4):877–882
- Stratton IM et al (2000) Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321(7258):405–412
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998a) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352(9131):854–865
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998b) 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(9131):837–853

Serviceteil

Sachverzeichnis – 307

Sachverzeichnis

A

ACE-Hemmer 60, 85, 193
 Acetylsalicylsäure 86, 90
 Adipositas
 – Albuminurie 124
 – bariatrische Chirurgie 176
 – Diabetesprävention 134
 – Fertilität 151
 – Gewichtsreduktion s. dort
 – Glukosetoleranz, gestörte 130
 – Hashimoto-Thyreoiditis 168
 – Hypertonie 130
 – kardiovaskuläres Risiko 290
 – Kinderwunsch, unerfüllter 150
 – Optifast-Programm 282
 – PCO-Syndrom 150
 – Präadipositas 154
 – Schlaganfall 230
 – Schwangerschaft 250
 Akupunktur 278
 Albuminurie 58, 60, 110, 162
 – Adipositas 124
 – Erhöhung 192
 – Makroalbuminurie 110
 – Mikroalbuminurie 64, 72, 84
 – Schwangerschaft 84
 Alpha-Methyldopa 85
 alternativmedizinische
 Maßnahmen 279
 Amlodipin 192
 Amputationsrate 302
 Anämie, hämolytische 98
 Angststörung 102
 Antidepressiva 106
 Antidiabetika, orale/DPP-IV-
 Inhibitoren 193, 287
 – Metformin s. dort
 – Schwangerschaft 250
 – SGLT-2-Inhibitoren 158, 162, 188,
 193, 196, 200, 204, 230, 254, 270,
 274, 286, 302
 Antioxidanzien 258
 AT₁-Rezeptorantagonisten 64, 192,
 193
 AT₁-Rezeptorantagonisten 192
 Ausdauerbelastung 30

B

bariatrische Chirurgie 282
 – Ernährung 242
 – Indikationen 176

– kardiovaskuläres Risiko 290
 – Schwangerschaft 150, 242
 – Vitamin-/Mineralstoff-
 substitution 150
 BGAT (Blutglukose-Awareness-
 Training) 38
 Bisphosphonate 46, 50, 54
 Blutdruck
 – ACE-Hemmer 162
 – geriatrischer Patient 247
 – Hypertonie 60, 64, 146
 – mediterrane Diät 147, 166, 208
 – Zielwert 60, 64, 146, 294
 – Zielwert in der
 Schwangerschaft 86
 Blutglukose
 – geriatrischer Patient 246
 – Hyperglykämie s. dort
 – Hypoglykämie s. dort
 – körperliche Aktivität 30
 – Messung, kontinuierliche 22
 – Nüchternwert, hoher 18
 – Schwangerschaft 114
 – Schwankungen, große 22
 – Zielwert 114
 Blutglukose-Awareness-Training
 (BGAT) 38
 Blutzuckerkontrolle
 – intensivierte 6, 110, 254
 – konventionelle 6, 110
 Blutzuckermessung
 – 7–8-Punkte-Tagesprofil 119
 Blutzuckertagebuch 38

C

Canagliflozin 196, 200, 204, 302
 Charcot-Fuß 46
 Cholesterin 278, 294
 – Senkung 238
 – Zielwert 294

D

Dapagliflozin 196
 Demenz 262
 – Prophylaxe 270
 – Risiko bei Diabetes 270
 Depression 106
 Diabetes-Screeningprogramm 138
 Diabetikerkost 246
 Diabetiker-Lebensmittel 246
 Dialyse

– drohende 76
 – Modalität 184
 double diabetes 124
 DPP-IV-Inhibitoren 158, 193, 196
 – glomeruläre Filtrationsrate 286
 Dyslipidämie 81

E

Empagliflozin 162, 188, 193, 196, 200,
 230, 254, 274, 286
 Ernährung 147
 – bariatrische Chirurgie 242
 – Diabetiker-Lebensmittel 246
 – Empfehlungen der Deutschen
 Gesellschaft für Ernährung 246
 – fettarme 208
 – Kalzium 50, 54
 – mediterrane Diät 147, 166, 208
 – Nährstoffrelationen 119
 – Nahrungsergänzungsmittel 50, 54,
 298
 – Optifast-Programm 282
 – Schwangerschaft 119, 242
 – Stillzeit 119
 – Süßigkeiten 246
 Ernährungsberatung 155
 Ernährungstherapie 266
 Erythrozytenneubildungsrate 98

F

Fahreignung/Fahrsicherheit
 – Berufskraftfahrer 176
 – Hypoglykämie 38
 – Insulintherapie 176
 Fibrate 80, 81
 Folgeschäden s. auch Spätschäden
 – mikrovaskuläre 6
 Frakturheilungsstörung 42
 Frakturrisiko, erhöhtes 204
 Fructosamin 98
 Frühgeburtenrate 84
 Führerschein
 – Hypoglykämie 38
 – Insulintherapie 176
 Fußpflege 94

G

geriatrischer Patient 226, 246
 – Demenz 262
 – Ernährung 247

- Sturzereignis 50
- Zielwerte 50, 246
- Gestationsdiabetes 114, 151, 250
- Gewichtsreduktion
 - Basisprogramm der Leitlinien 154
 - Diät 282
 - kardiovaskuläres Risiko 290
 - körperliche Aktivität 278
 - Lebensstilveränderung 154
 - Leitlinienempfehlungen 158, 278
 - medikamentöse 142, 154, 158
 - mediterrane Diät 208
 - Schlaganfallrisiko 231
 - Schwangerschaft 242
- Gargin 234
 - Insulingargin 234
- Glimepirid 274
- glomeruläre Filtrationsrate 193
 - Metformin 286
- GLP-1-Agonisten 158, 188, 196, 254
- GLP-1-Analoga 231
 - Liraglutid 286
- Glukosetoleranz, gestörte 138
 - Adipositas 130

H

- Häodialyse 184
- Hämoglobinvarianten 98
- Hashimoto-Thyreoiditis 168
- HbA_{1c}-Wert 11
 - demenzielle Entwicklung 262
 - Empagliflozin 274
 - geriatrischer Patient 50, 246
 - kardiovaskuläres Risiko 147
 - Nephropathie 192
 - Neuropathie 34
 - niedriger 98, 110
 - perikonzeptioneller 118
 - Retinopathie 34
 - Schwangerschaft 86, 118, 250
 - Verfälschung 98
 - Zielwert 10, 18, 294, 303
- Herzinfarkt 212
 - Risikoreduktion 238
- Hirsutismus 150
- HOMA-Index 150
- Hyperandrogenismus 150
- Hypercholesterinämie 239
- Hyperglykämie
 - beim Aufwachen 18
 - Prädiabetes 134
- Hyperlipidämie 80
- Hypertonie 60, 64, 80, 146
 - Adipositas 130
 - Schwangerschaft 84

- Hypertriglyzeridämie 80
- Hypoglykämie 14, 38
 - Autofahren 38
 - Blutglukose-Awareness-Training (BGAT) 38
 - HyPOS-Programm (Hypoglykämie – Positives Selbstmanagement
 - Unterzuckerungen besser wahrnehmen, vermeiden und bewältigen) 38
 - nächtliche 14, 262
 - Nephropathie 110
 - Schwangerschaft 118
 - Sturzereignis 50
- Hypoglykämiewahrnehmungsstörung 38
- Hypoglykämiewahrnehmungstraining 50
- HyPOS-Programm (Hypoglykämie – Positives Selbstmanagement
 - Unterzuckerungen besser wahrnehmen, vermeiden und bewältigen) 38

I

- Insulinbedarf
 - Schwangerschaft 250
 - Sport 30
 - steigender 26
- Insulinresistenz 124
- PCO-Syndrom 150
- Insulintherapie
 - Insulinpumpe 22
 - intensivierte 10, 14, 213
 - konventionelle 10, 14, 213

K

- Kalzium 50, 54
- kardiovaskuläre Ereignisse
 - Gewichtsreduktion 290
- kardiovaskuläre Erkrankung 122, 130
- kardiovaskuläres Risiko 90
 - Adipositas 158, 290
 - alternativmedizinische Maßnahmen 278
 - Herzinfarkt, durchgemachter 212
 - Hypertonie 146
 - körperliche Aktivität 278
 - major adverse cardiovascular events (MACE) 196
 - mediterrane Diät 147, 166, 208
 - Pioglitazon 270
 - Prävention 134
 - Reduktion 188, 219, 238

- Senkung 270
- SGLT-2-Inhibitoren 204
- Umstellung auf Insulin 254
- Kinderwunsch 24
- Adipositas 150
- Knochendichte 50, 54, 204
- körperliche Aktivität 30
 - Gewichtsreduktion 278
- Kreatininclearance
 - Metformin 286
- Krebsrisiko 234

L

- Lebensdauer, qualitätsadjustierte 255
- Lebensqualität 7, 18, 58, 94, 295
- Leistungssport 30
- Lifestyle 134
- Lipidsenker 80
- Lipodystrophie 26
- Liraglutid 188, 196, 231, 254, 286
- Lixisenatid 196
- Losartan 192

M

- Magenbypass 176, 282
- Makroalbuminurie 72, 110
 - Schwangerschaft 84
- Makrosomie 114, 118
- makrovaskuläre Risikofaktoren 226
- makrovaskuläres Risiko 302
- Makuladegeneration, feuchte 258
- Makulaödem 80
- Makulopathie 80
- Malignomrisiko 234
- Mammakarzinom 234, 298
- Meditation 278
- mediterrane Diät 147, 166, 208
- Menopause, vorzeitige 54
- metabolisches Syndrom 124
- Metformin 134, 142, 154
 - Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff 266
 - koronare Herzkrankheit 196
 - Krebsrisiko 234
 - Niereninsuffizienz 286
 - Schwangerschaft 250
- Methyldopa 84
- Mikroalbuminurie 64, 72
 - Schwangerschaft 84
- Mortalität 135
 - Adipositas 290
 - intensivierte Insulintherapie 213
 - kardiovaskuläre 196
 - kardiovaskuläre Ereignisse 212

- kardiovaskuläres Risiko 290
- Screening 138
- Mortalitätsrisiko 58
- Muskelkrämpfe 180

N

- Nahrungsergänzungsmittel 50, 54, 298
- Nephropathie 6, 10, 64, 80, 162
 - Albuminurie 162, 192
 - bariatrische Chirurgie 180
 - Dialyse, drohende 76
 - Dialysepflichtigkeit 184
 - Empagliflozin 274
 - HbA_{1c}-Wert 192
 - Metformin 286
 - Nierenerkrankung, nicht diabetische 200
 - Nierenfunktion, Verbesserung der 162
 - Niereninsuffizienz 72, 76, 110
 - Nierenprotektion 192
 - Progression 184
 - Surrogatparameter 294
 - Verhinderung der Progression 286
- Neuropathie 6, 10, 34, 302
 - bariatrische Chirurgie 180
 - diabetische 155
 - HbA_{1c}-Wert 34
 - Muskelkrämpfe 180
 - Nahrungsergänzungsmittel 298
 - Polyneuropathie 50, 222
 - Prädiabetes 134
 - Risikosenkung 218
 - sensorische 222
- Niereninsuffizienz 72, 76, 110
 - Metformin 286
- Nierenprotektion 192
- Nikotinabusus 68
- Nikotinkarenz 68
- Nüchternglukose
 - erhöhte 162
 - grenzgradige 134

O

- Optifast-Programm 282
- Orlistat 154
- Osteoporose 50, 54, 204

P

- Patientenschulung 11
 - Hypoglykämiewahrnehmungstraining 38, 50
 - Schulungsprogramm BARFUSS 94
 - Schwangerschaft 24
- PCO-Syndrom 150
- periphere arterielle Verschlusskrankheit 90, 222, 226, 302
- Peritonealdialyse 184
- Polyneuropathie 50, 222
- polyzystisches Ovarialsyndrom 150
- Präeklampsie 84, 118
- Psychotherapie
 - Angststörung 102
 - Depression 106

R

- Rauchen 68
- Retinopathie 6, 10, 34, 80, 122, 222, 258, 302
 - HbA_{1c}-Wert 34
 - Risikoreduktion 218
- Rhythmus, zirkadianer 22
- Risikofaktoren, Reduktion 213

S

- Schichtarbeit 22
- Schilddrüse
 - Hashimoto-Thyreoiditis 168
- Schlaf-Wach-Rhythmus 22
- Schlaganfall 146, 212, 230
 - Risikoreduktion 238, 270
- Schwangerschaft
 - Adipositas 250
 - Antidiabetika, orale 250
 - bariatrische Chirurgie 150
 - Ernährung 242
 - Ernährungsempfehlung 119
 - HbA_{1c}-Wert 118
 - Hypertonie 84
 - Hypoglykämie 118
 - Insulinbedarf 115, 250
 - Komplikationen 24, 118
 - Makrosomie 114, 118
 - Patientenschulung 24
 - Präeklampsie 118
 - unerwartete 114

- Screeningprogramm 138
- Selen 168, 298
- Semaglutid 254
- SGLT-2-Inhibitoren 188, 193, 196, 200, 230
 - Kreatininclearance 286
 - Osteoporose 204
- Sleeve-Gastrektomie 176
- Spätschäden
 - mikrovaskuläre 6, 10
 - Nahrungsergänzungsmittel 298
 - neuropathische 10
- Sportler 30
- Spritztechnik 26
- Statine 80, 90, 146, 238
- Störungen, makrovaskuläre
 - Risikosenkung 218
- Störungen, psychosomatische 18
- Suizidrate 106
- Sulfonylharnstoff 255, 266
- Süßigkeiten 246

T

- Tumorkrankung, Risiko 234

U

- Übergewicht s. Adipositas
- Überprotektion durch Angehörige 102
- Unterzuckerung s. Hypoglykämie

V

- Verhaltenstherapie
 - Depression 106
- very low calorie diet (VLCD) 282
- Vitamin C 298
- Vitamin D 50, 54
- Vitamin E 298

W

- Wundheilungsstörung 94

Z

- Zigarettenrauchen 68
- Zimt 278