

Diabetologe 2020 · 16:435–445  
<https://doi.org/10.1007/s11428-020-00642-7>  
 Online publiziert: 10. Juli 2020  
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020



Werner A. Scherbaum

Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

## Diabetes Update 2020: das Wichtigste für die ärztliche Praxis

### Pathophysiologie und Prävention

Das Thema wurde referiert von *Prof. Stefan Martin* aus Düsseldorf. Lebensstilintervention, kohlenhydratarmer („low carb“) Ernährung, Mahlzeitenreduktion und intermittierendes Fasten sind weiterhin Dauerthemen der Pathophysiologie und Prävention von Diabetes.

### Gewichtsmanagementprogramm

In der DIRECT-Studie wurde bei insgesamt 306 Patienten/Innen mit Typ-2-Diabetes in 49 hausärztlichen Praxen in Nordengland und Schottland geprüft, inwieweit durch ein Gewichtsmanagementprogramm eine starke Gewichtsreduktion und eine Diabetesremission erreicht werden können. Teilnehmer/Innen der Interventionsgruppe erhielten u. a. einen Mahlzeitenersatz durch eine flüssige Formulardiät von 825–853 kcal pro Tag über 3–5 Monate; danach wurde stufenweise wieder eine Normalkost eingeführt. Die Kontrollgruppe wurde mit einer leitlinienorientierten Standardtherapie versorgt. In der Interventionsgruppe wurden die antidiabetische und die antihypertensive Therapie schon zu Studienbeginn abgesetzt. Nach 12 Monaten hatten 24 % der Teilnehmer/Innen der Interventionsgruppe, aber keiner in der Kontrollgruppe eine Gewichtsabnahme von mindestens 15 kg erreicht. Eine Diabetesremission (definiert durch einen HbA<sub>1c</sub>-Wert von weniger als 6,5 %) wurde bei 46 % der Teilnehmer/Innen der Interventionsgruppe, aber nur 4 % der Kontrollgruppe erzielt. Die 2019 publizierten 2-Jahres-Ergebnisse der Studie ergaben nun, dass eine Remission des Diabetes immer noch bei mehr als 1/3

der Teilnehmer/Innen der Interventionsgruppe, aber nur bei 3 % der Kontrollgruppe vorlag. Erwartungsgemäß war die Chance für eine Diabetesremission umso höher, je stärker die Gewichtsreduktion ausgeprägt war.

» Durch eine starke Gewichtsreduktion kann eine länger anhaltende Diabetesremission erreicht werden

Diese Ergebnisse der DIRECT-Studie zeigen, dass durch eine konsequente Gewichtsreduktion eine länger andauernde Remission des T2D erreicht werden kann und dass die Steuerung des Programms über eine Hausarztpraxis möglich ist [1].

### Kohlenhydratarmer Diät

Über die Reduktion der täglich zugeführten Kalorien hinaus spielt die Zusammensetzung der Mahlzeiten für den Erfolg einer Gewichtsverminderung bei Adipositas und T2D eine wesentliche Rolle. Das zeigte auch eine kürzlich publizierte dänische Studie, bei der Personen mit Typ-2-Diabetes über 6 Wochen hinweg entweder mit einer kohlenhydratarmeren Diät mit 30 % Kohlenhydraten und einer entsprechenden Erhöhung des Fettgehalts auf 40 % oder einer isokalorischen Kost mit 50 % Kohlenhydraten und 33 % Fett ernährt worden waren und danach über 6 Wochen hinweg die andere Kost zuführten. Im Vergleich zu der Gruppe mit konventioneller Ernährung kam es in der Gruppe mit kohlenhydratarmer Diät zu einem signifikant stärkeren Abfall des HbA<sub>1c</sub>-Werts und der Nüchternglukosekonzentration

sowie auch des postprandialen Glukoseanstiegs, des Leber- und des Pankreasfettgehalts [2].

### Beschränkung auf 3 Mahlzeiten pro Tag

Im Gegensatz zu den klassischen Ernährungsempfehlungen für Patienten/Innen mit Typ-2-Diabetes von 6 Mahlzeiten pro Tag ergab eine neue Studie, dass Menschen mit T2D von einer Beschränkung auf 3 Mahlzeiten pro Tag profitieren. Die Zufuhr von 3 Mahlzeiten pro Tag führte im Vergleich zu einer isokalorischen Zufuhr von 6 Mahlzeiten pro Tag zu einer signifikanten Reduktion von Körpergewicht und HbA<sub>1c</sub>, zu einer Verminderung des Insulinbedarfs und einem Abfall von Hunger und Heißhunger [3].

### Beschränkung der Einnahme von Mahlzeiten auf 10 h/Tag

Intermittierendes Fasten wird durchgeführt, um die Nahrungsaufnahme an einzelnen Tagen oder deren Zeitspanne pro Tag zu begrenzen, z. B. nichts mehr nach 19 Uhr zu essen. In einer neuen Studie erwies sich die letztere Strategie als erfolgreich. Bei Probanden/Innen mit einem metabolischen Syndrom, die pro Tag über einen Zeitraum von mindestens 14 h Nahrung zu sich nahmen, wurde die Nahrungsaufnahme über 12 Wochen hinweg auf 10 h täglich begrenzt. Mit dieser Strategie ergab sich nicht nur eine deutliche Gewichtsabnahme, sondern auch eine signifikante Verbesserung des systolischen und diastolischen Blutdrucks, des LDL-Cholesterins und des HbA<sub>1c</sub>-Werts [4].

**Tab. 1** Auswirkungen von intermittierendem Fasten

Art des Fastens	Klientel	Auswirkungen
Intermittierendes Fasten (14:10)	Personen mit metabolischen Syndrom	Signifikante Verbesserungen von Körpergewicht, Bauchumfang, LDL- und Nicht-HDL-Cholesterin, HbA <sub>1c</sub> und Schlaf
Alternate-day fasting (AFD)	Gesunde Personen	Abnahme des viszeralen Fettgehalts Verbesserung von kardiovaskulären Risikofaktoren und Entzündungsparametern
Reduktion von 6 auf 3 Mahlzeiten pro Tag	Personen mit insulinbehandeltem Typ-2-Diabetes	Gewichtsreduktion, Verbesserung von metabolischen Parametern und Aktivierung von „clock“-Genen

HbA<sub>1c</sub> Glykohämoglobin Typ A<sub>1c</sub>, HDL „high density lipoprotein“, LDL „low density lipoprotein“

### Fasten an einzelnen Tagen

In einer anderen Studie wurde nachgewiesen, dass auch intermittierendes Fasten an einzelnen Tagen erfolgreich ist: Dabei wurde über 4 Wochen hinweg an jedem 2. Tag ein Fastentag eingelegt. Dies führte im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zu einer mittleren Reduktion der Kalorienaufnahme um 37%. In einer zweiten Kohorte, in der diese Strategie über 6 Monate hinweg durchgeführt wurde, verbesserten sich die kardiovaskulären Risikomarker, und die Masse des abdominalen Fettgewebes nahm ab. An den Fastentagen, aber auch an den Tagen ohne Fasten, kam es zu einem Anstieg der Ketonkörper, was offenbar keinen negativen Effekt hatte [5].

Die Auswirkungen von intermittierendem Fasten sind in **Tab. 1** summarisch dargestellt.

### Adipositas

Das Thema wurde referiert von Prof. Jens Abele aus Hamburg.

### Bariatrische/metabolische Chirurgie

Die Autoren/Innen früherer Beobachtungsstudien hatten darauf hingewiesen, dass bariatrische Operationen mit einer erhöhten Frakturrate an Wirbelsäule, Hüfte und Unterarm assoziiert sind. Erstmals wurde nun auch in einer prospektiven Studie nachgewiesen, dass eine bariatrische Operation mit Roux-en-Y-Bypass trotz einer postoperativen Zufuhr von 2000 E Vitamin D pro Tag zu einer starken Abnahme der Knochendichte führt. Nach 5 Jahren war der BMI

wie erwünscht von präoperativ 45 auf 33 kg/m<sup>2</sup> abgefallen. Jedoch hatte sich die Knochendichte in diesem 5-Jahres-Zeitraum an der Wirbelsäule um durchschnittlich 7,8% und an der Hüfte sogar um 15,3% reduziert. Die Knochenresorptionsmarker CTX und P1NP stiegen im Serum an, und die Mikroarchitektur des Knochens veränderte sich im Sinne einer 15- bis 20%igen Reduktion der Knochenstabilität an Radius und Tibia [6]. In einem Direktvergleich verschiedener bariatrischer Operationen zeigte sich in einer anderen Studie, dass die Knochendichte (gemessen mit DXA) nach einem RYGB doppelt so stark absank als nach Anlage eines Schlauchmagens ([7]; **Abb. 1**). Diesen negativen Effekt sollte man also bei den Empfehlungen zur bariatrischen Chirurgie berücksichtigen.

Die langfristigen positiven Effekte einer bariatrischen Operation auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und Adipositas wurden in einer retrospektiven Analyse von 2287 Patienten/Innen aus den USA (mittleres Alter: 53 Jahre, BMI: 45 kg/m<sup>2</sup>) bestätigt, welche zwischen 1998 und 2017 operiert worden waren. Diese Patienten/Innen wurden mit einer entsprechend adjustierten („matched“) Kontrollgruppe von 11.435 Personen verglichen. Dabei zeigte sich bei einer mittleren Beobachtungsdauer von 3,9 Jahren, dass alle vordefinierten Parameter der primären Endpunkte in der operierten Gruppe signifikant reduziert wurden: Mortalität, kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse, Herzinsuffizienz, Nephropathie und Vorhofflimmern [8].

### Typ-1-Diabetes

Das Thema wurde referiert von Frau Prof. Olga Kordonouri aus Hannover.

### Anstieg der Inzidenz des Typ-1-Diabetes im Kindesalter

Im EURODIAB-Register, in welchem die Daten zum Neuauftreten des Typ-1-Diabetes aus 22 europäischen Ländern erhoben werden, wurde von 1989–2013 eine Inzidenz des T1D von mehr als 84.000 Kindern im Alter bis zu 14 Jahren publiziert. Die Inzidenz nahm in diesem Zeitraum im Mittel um jährlich 3,7% zu [9]. Somit kommt es alle 20 Jahre zu einer Verdopplung der Fallzahlen von T1D bei Menschen in dieser Altersgruppe, die dann lebenslang mit dieser Erkrankung umgehen müssen.

### Technologiebasierte Therapien bei Typ-1-Diabetes

Auf diesem Gebiet waren wesentliche Fortschritte zu verzeichnen, dies betrifft Insulinpumpen, Systeme zur kontinuierlichen Glukosemessung und neuerdings auch deren Kombination, die sog. Hybrid-Closed-Loop-Systeme („automated insulin delivery“). In der großen und exzellent strukturierten Datenbank von DPV aus Deutschland und Österreich wurde diese Entwicklung über mehr als 2 Jahrzehnte hinweg analysiert, und von 1995–2017 wurden dort mehr als 96.000 Patienten/Innen registriert. Der Einsatz einer Insulinpumpentherapie nahm in diesem Zeitraum von 1% im Jahr 1995 auf 53% im Jahr 2017 zu. Schon bei Vorschulkindern wird die Insulinpumpe in 92% der Fälle verwendet, bei älteren Kindern in 74%, bei Jugendlichen in etwa 50% und bei Erwachsenen in 37%. Die Häufigkeit der Anwendung eines CGM-Systems bei T1D nahm von 3% im Jahr 2006 auf 38% im Jahr 2017 zu; bei Vorschulkindern sind es nun 58%, bei älteren Kindern 52%, bei Erwachsenen 15%, die CGM verwenden. Diese Zunahme des CGM-Einsatzes war von einem Rückgang der Fälle mit einem HbA<sub>1c</sub> >9% von 27,6% im Jahr 1995 auf 16,6% in 2017 und der schweren Hypoglykämien von etwa 13% auf 6% begleitet [10]. Dies ist eine ausge-

sprochen positive Entwicklung. In einer weiteren Arbeit der DPV-Initiative wurde gezeigt, dass bei insgesamt 3553 Patienten/Innen mit T1D, jünger als 18 Jahre (medianes Alter: 12 Jahre), mit einer Diabetesdauer von mehr als 1 Jahr (im Mittel: 4,2 Jahre), die HbA<sub>1c</sub>-Werte in den ersten 12 Monaten nach Beginn der CGM im Vergleich zu den Ausgangswerten hochsignifikant niedriger waren und dass die Häufigkeit der diabetischen Ketoazidose unter Anwendung der CGM binnen 6–12 Monaten signifikant abnahm [11]. Schließlich wurde in einer Zusammenarbeit der deutsch/österreichischen DPV-Gruppe und einem australischen Konsortium (WACDD) nachgewiesen, dass bei Kindern mit einer Manifestation des T1D vor dem 15. Lebensjahr (Daten von 1995–2016) der mittlere HbA<sub>1c</sub> von 8,3 auf 7,8 % (DPV) bzw. von 9,2 auf 8,3 % (WACDD) reduziert wurde und gleichzeitig die Rate an schweren Hypoglykämien jährlich um 2 % (DPV) bzw. 6 % (WACDD) abnahm ([12]; **Abb. 2**). Dies zeigt, dass – im Gegensatz zu der altbekannten Botschaft aus der DCCT – bei einer strukturierten Diabetestherapie mit Anwendung der neuen Technologien ein besserer HbA<sub>1c</sub>-Zielwert bei T1D nicht generell mit einer Erhöhung des Hypoglykämierisikos einhergeht.

Die Alltagstauglichkeit eines modernen Closed-Loop-Systems wurde in einer multizentrischen Studie aus den USA belegt, in der 168 Patienten/Innen mit T1D (Alter: 14–71 Jahre, HbA<sub>1c</sub>: 5,4–10,6 %) randomisiert entweder mit einem Closed-Loop-System oder mit einer sensorunterstützten Pumpentherapie über 6 Monate hinweg behandelt wurden. Mit dem Closed-Loop-System stieg die Zeit im Zielbereich von 70–180 mg/dl (3,9–10 mmol/l) von 61 % auf 71 %, während sie in der Kontrollgruppe unverändert bei 59 % blieb. Auch bezüglich der mittleren Glukosekonzentration und des HbA<sub>1c</sub>-Wertes fand sich ein deutlicher Vorteil des Closed-Loop-Systems. Episoden von schweren Hypoglykämien traten mit beiden Systemen nicht auf [13]. Das hier getestete Hybrid-Closed-Loop-System wird voraussichtlich ab 2021 in Deutschland erhältlich sein. Es ist darauf hinzuweisen, dass vor der Anwendung eines Closed-Loop-

Systems unbedingt eine strukturierte Schulung und umfassende Aufklärung und Beratung der Patienten/Innen erforderlich sind.

## Diabetische Retinopathie und diabetisches Makulaödem

Das Thema wurde referiert von *Prof. Carsten Framme* aus Hannover.

Die DR und das DME stellen wesentliche Komplikationen des Diabetes dar. Jüngere Patienten/Innen mit T1D leiden meist unter neovaskulären Formen einer DR, während ältere Menschen mit T2D meist an einem DME erkranken, welches durch zentrale Ödembildung im Makulabereich und konsekutive Ablagerung von Fetten im Gewebe (sog. harte Exsudate) eher den Visus beeinträchtigt. Insbesondere bei längerem Verlauf des Diabetes können aber auch beide Formen nebeneinander vorkommen.

## Intravitreale Injektionen

Die Ergebnisse neuer Studien bestärkten den Erfolg intravitrealer Anti-VEGF-Injektionen, insbesondere bei der proliferativen diabetischen Retinopathie. Hervorzuheben ist dabei ein Therapieschema nach dem sog. Protokoll S, bei dem erstmals 2015 in einer randomisierten Studie bei Patienten/Innen mit PDR der Vorteil einer kontinuierlichen repetitiven Therapie mit dem Anti-VEGF Ranibizumab gegenüber einer panretinalen Lasertherapie (2–3 Sitzungen mit ca. 1500 Herden) nachgewiesen wurde. In einem Follow-up von 2 Jahren verbesserte sich der Visus in der mit Anti-VEGF behandelten Gruppe im Vergleich zur Gruppe mit Lasertherapie signifikant, und auch die Rate der erforderlichen Vitrektomien war in ersterer Gruppe niedriger [14]. Der Vorteil des Algorithmus von Protokoll S wurde auch in einer aktuellen Post-hoc-Studie bestätigt, wobei es unter einer solchen Therapie nach 6 Monaten in 56 % der Fälle zu einer Auflösung der Neovaskularisationen kam. Die Autoren/Innen folgerten aus den Ergebnissen dieser Studie, dass unter der IVOM-Therapie mit weniger DME, höherem Visus und dauerhaft besserem Gesichtsfeld zu rechnen sei [15]. Ähnlich positive Ergebnisse

Diabetologe 2020 · 16:435–445  
<https://doi.org/10.1007/s11428-020-00642-7>  
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

W. A. Scherbaum

## Diabetes Update 2020: das Wichtigste für die ärztliche Praxis

### Zusammenfassung

Bei der virtuellen Veranstaltung Diabetes Update 2020 wurden zahlreiche neue Erkenntnisse und Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Management des Diabetes und benachbarter Themen vorgestellt, von denen die Bereiche Typ-2-Diabetes, Diabetes und Herz, Diabetes und Schwangerschaft sowie Impfungen im aktuellen Heft von *Der Diabetologe* in separaten Beiträgen ausführlich beschrieben werden. Im Folgenden sollen die aus Sicht des Autors wichtigsten und für die Praxis relevantesten Neuigkeiten aus den anderen referierten diabetesbezogenen Themengebieten in aller Kürze wiedergegeben werden.

### Schlüsselwörter

Hypertonie · Diät, Essen und Ernährung · Adipositas · Diabetische Angiopathien · Migranten/Innen

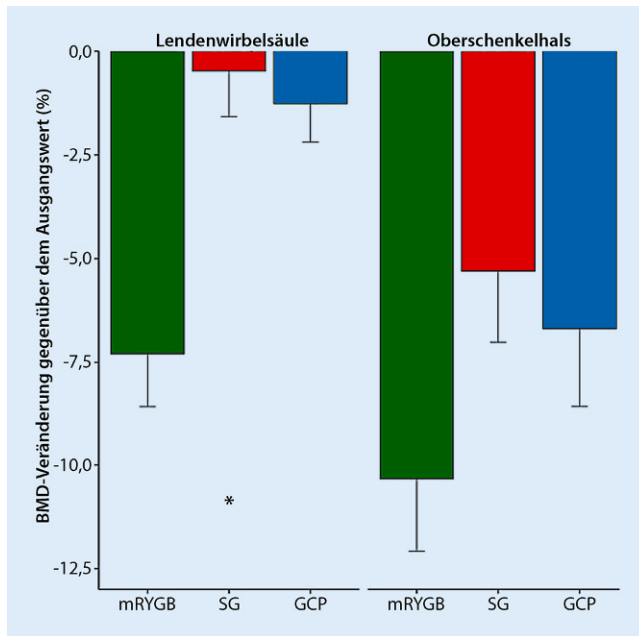
## Diabetes update 2020: the most important points for medical practice

### Abstract

At the virtual event Diabetes Update 2020, numerous new findings and recommendations on diagnosis, therapy and management of diabetes and related topics were presented, of which the topics type 2 diabetes, diabetes and heart, diabetes and pregnancy as well as vaccinations are described in detail in separate articles in the current issue of *Der Diabetologe*. In the following, the most important and, from the author's point of view, most relevant news from the other diabetes-related subject areas are briefly presented.

### Keywords

Hypertension · Diet, food, and nutrition · Obesity · Diabetic angiopathies · Migrants



**Abb. 1** ◀ Reduktion der Knochendichte (BMD [„bone mineral density“]) 1 Jahr nach bariatrischen Operationen, mRYBG Roux-en-Y-Magenbypass („Roux en Y gastric bypass“), GCP, operative Faltenbildung der großen Kurvatur mit Fixierung der Falte ohne Resektion von Gewebe („greater curvature plication“), Modifikation der SG, SG Schlauchmagenanlage („sleeve gastrectomy“). (Aus [7])

gegenüber einer panretinalen Lasertherapie ergaben sich in einer randomisierten kontrollierten Phase-2b-Studie mit dem Anti-VEGF Aflibercept, in welcher ebenfalls eine Regression der Neovaskularisation nachgewiesen wurde [16]. Auf der Basis der positiven Daten zu Protokoll S wurde Ende 2019 das Medikament Ranibizumab für die Behandlung der PDR in Deutschland zugelassen. Der Referent wies jedoch darauf hin, dass es aufgrund der verfügbaren Daten aktuell nicht ratsam sei, die panretinale Lasertherapie aufzugeben, sondern es sei bei einer PDR eher eine kombinierte Behandlung mit Laser und IVOM mit Anti-VEGF zu empfehlen. Außerdem betonte er, dass zahlreiche Patienten/Innen die IVOM-Therapie abbrechen und dadurch einen signifikanten Visusverlust erleiden. Hier können die behandelnden Diabetologen/Innen und Hausärzte/Innen gegensteuern und durch entsprechende Unterstützung die Compliance der Patienten/Innen steigern. Das Fazit für die Praxis zum Thema der diabetischen Retinopathie lässt sich folgendermaßen zusammenfassen:

- Die DR ist eine chronische Erkrankung, die unbehandelt zur Erblindung führen kann.
- Ab dem Stadium der proliferativen DR muss augenärztlich behandelt werden: konventionell mit pLK.

- Neu: Intravitreale Injektionen von Anti-VEGF können den Visus verbessern, Neovaskularisation reduzieren und z. B. mit panretinaler Lasertherapie kombiniert werden.
- Ranibizumab ist für PDR zugelassen – auch als Monotherapie.
- Können intravitreale Injektionen zukünftig die panretinale Laserkoagulation ersetzen?

### Stellenwert der optischen Kohärenztomographie

Die optische Kohärenztomographie, speziell die SD-OCT (Goldstandard), bietet immer schneller und hochauflösender detailreiche Schnittbilder der Netzhaut mit einer In-vivo-Schnittbilddarstellung insbesondere der makulären Strukturen. Die Untersuchung erfolgt kontaktlos bei enger Pupille (Miosis).

Die OCT liefert wesentliche Hinweise zum Vorliegen von makulären Pathologien wie z. B. Ödembildung inner- und unterhalb der retinalen Netzhautschichten beim diabetischen Makulaödem. Dies ist wichtig, weil ein visusrelevantes DME mit fovealer Netzhautverdickung therapiebedürftig ist und durch die medikamentöse intravitreale Therapie die Möglichkeit besteht, ein Ödem gezielt zu behandeln und zu verbessern. Das SD-OCT dient dabei sowohl zur Indikationsstellung als auch

zum Monitoring der Therapie. Eine neue Entwicklung ist die OCT-Angiographie, mit der auch Kinder gut untersucht und frühe Veränderungen sichtbar gemacht werden können. Neuere Studien ergaben, dass die OCT die Fluoreszenzangiographie möglicherweise ersetzen kann [17, 18].

Eine Weiterentwicklung ist die Ultra-weitfeld-OCT-A, mit der 100°-OCT-A-Bilder erzeugt und in mehreren individuellen Scans zusammengesetzt werden. Mit dieser semiautomatischen quantitativen Messung lassen sich im Gegensatz zur 50°-Fluoreszenzangiographie auch periphere Pathologien erkennen, und auch die Gefäßdichte und Bereiche kapillarer Nichtperfusion sind darstellbar [19]. Nach Ansicht des Referenten ermöglicht die (nichtinvasive) Weitfeld-OCT-Angiographie wahrscheinlich eine genauere Diagnostik als die Fluoreszenzangiographie und stellt für die Zukunft ein ideales Verfahren für Screening und Monitoring bei DR und DME dar. Derzeit gilt allerdings immer noch die Fluoreszenzangiographie als Goldstandard zur primären Diagnostik einer ischämischen Makulopathie.

### Diabetischer Fuß

Das Thema wurde referiert von Prof. Max Spraul aus Rheine.

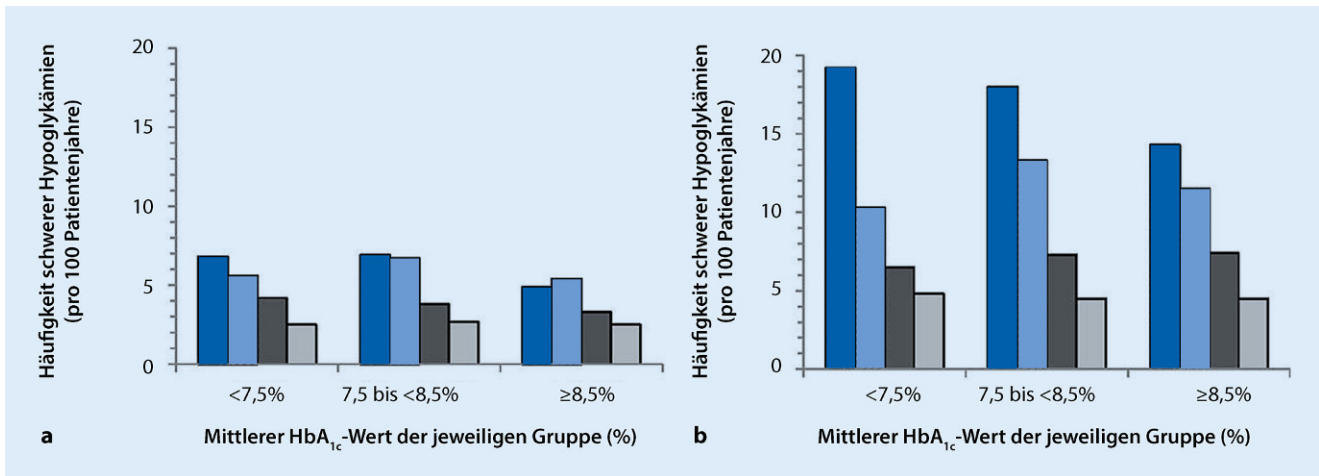
### Amputationsraten

Die Vermeidung von Amputationen, insbesondere Majoramputationen, bleibt das große Thema beim diabetischen Fußsyndrom. Eine aktuelle Erhebung aus den Jahren von 2005–2014 aus Texas (USA) ergab, dass die Rate nicht-traumatischer Amputationen dort nicht abgenommen hat. Signifikante Risikofaktoren für Majoramputationen waren die PAVK, Diabetes, chronische Niereninsuffizienz und männliches Geschlecht. Eine durchgeführte Revaskularisation war mit einem niedrigeren Risiko verbunden [20]. Bei einer Erhebung in Belgien wurde dagegen ein signifikanter Rückgang der Majoramputationen zwischen 2009 und 2013 von 42 auf 30 pro 100.000 Personenjahre festgestellt. Insbesondere Amputationen oberhalb des

Hier steht eine Anzeige.







**Abb. 2** ▲ HbA<sub>1c</sub>-Verbesserung bei Kindern mit Typ-1-Diabetes ohne vermehrte Zahl von Hypoglykämien, **a** Diabetespatientenverlaufsdokumentation, **b** „Western Australian children’s diabetes database“, dunkelblau 1991–2000, hellblau 2002–2006, dunkelgrau 2007–2011, hellgrau 2012–2016. (Nach [12])



**Abb. 3** ◀ Behandlung eines chronischen diabetischen Fußulkus mit topisch verabreichtem hyperbarem Sauerstoff [26]. Mit freundlicher Genehmigung von Advanced Oxygen Therapy, Inc.

### Autologe Stammzelltherapie bei Fußulkus mit kritischer Beinischämie

Ein Dauerthema ist die optimale Behandlung des diabetischen Fußsyndroms. Aus einer Fußklinik aus Prag wurde nun eine kontrollierte Studie mit positiven Ergebnissen einer autologen Stammzelltherapie bei Patienten/Innen mit schwerer diabetischer Nephropathie und kritischer Beinischämie veröffentlicht. Diese Behandlung wurde durchgeführt, wenn eine kritische Beinischämie auch nach einer Standardrevaskularisation fortbestand. Im Vergleich zur Kontrollgruppe führte die Zelltherapie zu einer signifikanten Verbesserung der Beinischämie und einer Verlängerung des amputationsfreien Überlebens. Das Gesamtüberleben wurde jedoch nicht beeinflusst [25].

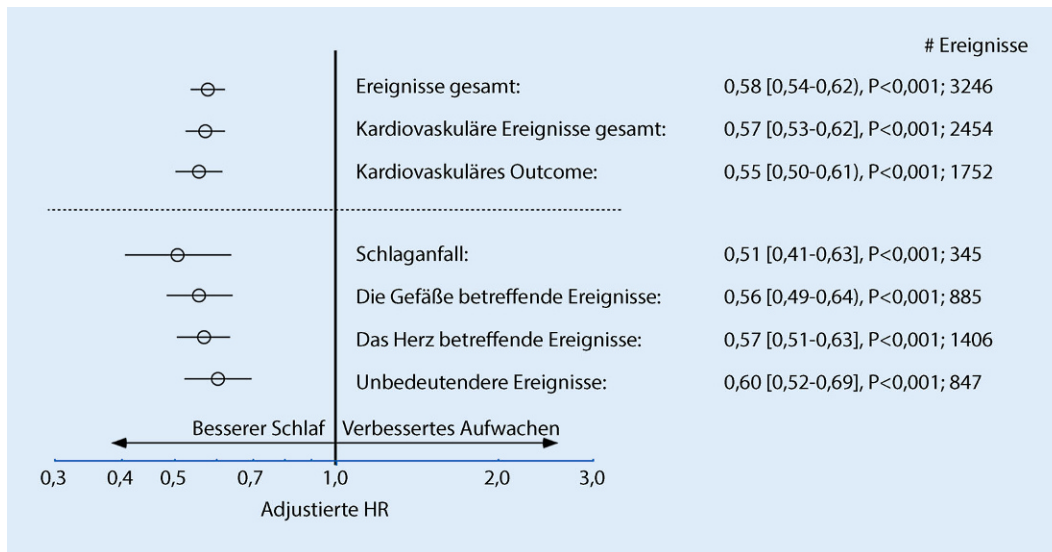
» Bei diabetischem Fußulkus mit Beinischämie ist die Revaskularisation für die Ulkusheilung entscheidend

Knies gingen stark zurück [21]. In einer Studie aus dem Südwesten Englands wurde gefunden, dass die Inzidenz diabetesbedingter Majoramputationen der unteren Extremität signifikant invers mit der Bereitstellung von Fußbehandlungseinrichtungen korreliert ist und die Einführungen einer entsprechenden Infrastruktur innerhalb von 2 Jahren zu einer signifikanten Reduktion der Majoramputationen führte [22].

Im internationalen Vergleich sind die Amputationsraten der unteren Extremitäten in Deutschland hoch. In einer kürzlich publizierten populationsbasierten Beobachtungsstudie wurden die kompletten nationalen Krankenhausentlassungsdaten von 2005–2015 anhand der DRG-Einträge ausgewertet. Dabei ergab sich eine Reduktion der Zahl der Amputationen an den unteren Extremitäten, insbesondere von Majoramputa-

tionen oberhalb des Knies, in diesem Zeitraum, die bei Frauen (–25 %) deutlich stärker ausgeprägt war als bei Männern (–2,6 %). Die Krankenhaussterblichkeit aller Fälle mit Amputationen an den unteren Extremitäten sank von 11,2 % im Jahr 2005 auf 7,7 % in 2017 [23]. Dies weist auf eine Verbesserung der Versorgung von Patienten/Innen mit einem diabetischen Fußsyndrom hin. Dennoch liegt die absolute Zahl an Amputationen in Deutschland deutlich höher als in anderen vergleichbaren Ländern wie den Niederlanden oder in England. Entsprechend einer internationalen Vergleichsstudie zu Amputationen im Jahr 2015 liegt Deutschland mit 9,2 Majoramputationen pro 100.000 Personen/Jahr im höchsten Viertel; der OECD-Durchschnitt beläuft sich auf 6,4 Majoramputationen pro 100.000 Einwohner/Jahr [24].

Der Referent wies darauf hin, dass die Revaskularisation durch eine perkutane transluminale Angioplastie oder offene Bypassverfahren die entscheidende Maßnahme zur Verbesserung der Perfusion und zur Förderung der Abheilung ischämischer diabetischer Fußulzera dar-



**Abb. 4** ◀ Vorteil einer allein abendlichen Tagesdosis der gesamten Hochdruckmedikation gegenüber einer Gabe der vollen Tagesration nach dem morgendlichen Aufwachen, HR „hazard ratio“. (Nach [30])

stellt und die autologe Stammzelltherapie als nachgeschaltetes Verfahren in Betracht kommt.

## Hyperbare Sauerstofftherapie

Die Ergebnisse einer kürzlich publizierten Studie fachten die Diskussion um den Stellenwert der hyperbaren Sauerstofftherapie zur Förderung der Abheilung diabetischer Fußgeschwüre neu an. In der randomisierten doppelblinden plazebokontrollierten (durch Scheinanwendung) Studie wurde die Effektivität einer häuslichen, zyklischen, topischen Sauerstoffdrucktherapie zur Behandlung von therapierefraktären diabetischen Fußulzera untersucht, die unter einer alleinigen Standardtherapie nicht zur Abheilung gebracht werden konnten. Die Ergebnisse waren ausgesprochen positiv: Nach 12 Wochen wurde unter der T<sub>WO</sub><sub>2</sub>-Therapie in 42 % der Betroffenen eine komplette Ulkusheilung erreicht; in der Kontrollgruppe waren es nur 14%. In der mit T<sub>WO</sub><sub>2</sub> behandelten Gruppe waren 12 Monate nach Beginn der Studie 56 % der Ulzera abgeheilt, in der Kontrollgruppe 27 % ([26], **Abb. 3**).

Der Referent wies darauf hin, dass die Ergebnisse dieser Studie im Gegensatz zu bisher publizierten Untersuchungen stehen, in welchen kein Vorteil einer lokal applizierten Sauerstofftherapie festgestellt worden war. Er verwies aber auf den Beschluss des G-BA, nach dem diabetische Fußulzera ab Wagner-Stadi-

um 2 unter bestimmten Bedingungen mit HBO behandelt werden dürfen (s. unten). Die Vorgaben des G-BA zum möglichen Einsatz der HBO setzen eine leitliniengerechte Therapie in einer für den diabetischen Fuß qualifizierten Einrichtung und Erfolglosigkeit der Standardtherapie voraus. Der Referent betonte, dass es wesentlich kostengünstigere Behandlungen des schweren diabetischen Fußulkus gibt, deren positive Wirkung in mehreren gut kontrollierten Studien eindeutig nachgewiesen wurde, wie z. B. den Einsatz des „total contact cast“, der jedoch in Deutschland finanziell nicht vergütet wird.

### Grundbedingungen zur Behandlung diabetischer Fußulzera mit HBO entsprechend G-BA-Beschluss [27].

- Fußulzera ab Wagner-Stadium 2
- Es muss eine leitliniengerechte Wundversorgung in einer zur Behandlung des diabetischen Fußes qualifizierten Einrichtung durchgeführt worden sein, bei der keine Wundheilungstendenz erkennbar war.
- Im Falle einer Infektion des Ulkus muss eine wirksame antibiotische Therapie eingeleitet werden.
- Liegt eine relevante makroangiopathische Komponente des Fußsyndroms vor, muss vor der Durchführung der HBO sichergestellt sein, dass alle Möglichkeiten geeigneter angioplastischer oder operativer

Verfahren ausgeschöpft wurden, um die bestmögliche Durchblutung des Fußes zu gewährleisten.

- Es darf kein belastbarer Hinweis darauf bestehen, dass während des Zeitraums der hyperbaren Sauerstofftherapie die Maßnahmen der Druckentlastung und der leitliniengerechten Wundversorgung nicht durchgeführt werden können.
- Die Überweisung zur HBO darf nur durch Fachärzte/Innen für Endokrinologie und Diabetologie oder durch Diabetologen/Innen erfolgen.

## Hypertonie

Das Thema wurde referiert von Prof. Tom Lindner aus Leipzig.

### Weißkittelhypertonie

Die arterielle Hypertonie ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse beim Diabetes mellitus. Leider wird die Weißkittelhypertonie („white coat hypertension“) immer noch unterschätzt und häufig nicht behandelt. In einer aktuellen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse wurden 27 kontrollierte klinische Studien ausgewertet, bei denen mehr als 25.000 Patienten/Innen mit unbehandelter oder behandelter WCH und >38.000 Patienten/Innen mit normalem Blutdruck über 3–19 Jahre beobachtet wurden. Dabei wurde festgestellt, dass

**Tab. 2** Insulintherapie und Ramadan. (Aus [38])

Insulintherapie am besten mit Insulinanaloga	
NPH/Insulin Detemir/Insulin Glargin/Insulin Decludec 1-mal/Tag	Vor Suhoor, Dosis um 15–30 % reduzieren
NPH/Insulin Detemir/Insulin Glargin/Insulin Decludec 2-mal/Tag	Zuvor übliche Morgendosis vor Suhoor, zuvor übliche Abenddosis für Iftar um 50 % reduzieren
Prandiales Insulin	Keine Modifikation vor Suhoor, Dosisreduktion um 25–50 % vor Iftar
Mischinsulin 1-mal/Tag	Bisher übliche Dosis vor Suhoor
Mischinsulin 2-mal/Tag	Bisher übliche Dosis vor Suhoor, Abenddosis vor Iftar, um 50 % reduziert
Insulinpumpe	Reduktion der Basalrate um 20–40 % in den letzten 3–4 h des Fastens, Steigerung der Basalrate bald nach Suhoor um 0–30 %

*Iftar* Mahlzeit nach Sonnenuntergang (zur Abenddämmerung) – Fastenbrechen, *NPH* Neutral Protamin Hagedorn, *Suhoor* Mahlzeit vor Sonnenaufgang (vor der Morgendämmerung)

die unbehandelte WCH mit einer signifikant erhöhten Gesamtmortalität und einer bis zu 4-fach erhöhten kardiovaskulären Mortalität verbunden war, während bei behandelter WCH keine erhöhte Rate an kardiovaskulären Ereignissen festzustellen war [28]. Der Referent empfiehlt daher, bei Weißkittelhypertonie regelmäßig eine 24-h-Blutdruckmessung zu veranlassen und dann auch eine konsequente Behandlung einzuleiten.

### Nächtlicher Blutdruck und Schlaf-Apnoe-Syndrom

Gut bekannt, aber häufig unterschätzt ist die hohe Prävalenz der arteriellen Hypertonie beim obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndrom. Die Häufigkeit des OAS bei Hypertoniepatienten/Innen und die diagnostische Bedeutung des nächtlichen Blutdruckabfalls („dipping“) bei ihnen waren bisher völlig unbekannt. Bei einer schlafmedizinischen Untersuchung von 100 Patienten/Innen mit Hypertonie fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen Probanden/Innen mit einer relevanten Blutdruckreduktion im Schlaf und Patienten/Innen ohne nächtlichen Blutdruckabfall: Während nur 10 % der Ersteren ein OSA aufwiesen, wurde ein solches bei Letzteren in 43 % der Fälle nachgewiesen. Der Apnoe-Hypopnoe-Index korrelierte signifikant mit dem Blutdruckabfall [29]. Menschen ohne nächtlichen Blutdruckabfall weisen also eine deutlich erhöhte Prävalenz eines Schlaf-Apnoe-Syndroms

auf. Der Referent empfiehlt daher, dass Hypertoniepatienten/Innen ohne nächtlichen Blutdruckabfall großzügig einer Untersuchung im Schlaflabor zugeführt werden sollten. Bei der Behandlung eines OAS würde als Nebeneffekt auch der Blutdruck abgesenkt werden.

### Gesamte tägliche Blutdruckmedikation zur Nacht?

Es wird praktiziert „wie in Stein gemeißelt“: Die Blutdruckmedikation wird morgens verabreicht. Die Sinnhaftigkeit dieses Vorgehens wird durch die Ergebnisse einer neuen Studie ernsthaft in Frage gestellt. In der multizentrischen, randomisierten, kontrollierten und prospektiven Endpunktstudie „HYGIA chronotherapy“ wurde untersucht, ob durch eine frühmorgendliche Gabe der gesamten Tagesdosis der Hochdruckmittel (ARB, ACE-Hemmer, Kalziumkanalblocker, Betablocker, Diuretikum) der Blutdruck und das kardiovaskuläre Risiko besser gesenkt werden als durch eine abendliche Gabe der gesamten täglichen Blutdruckmedikation. Eingeschlossen wurden 10.614 Männer und Frauen mit einem mittleren Alter von 60,5 Jahren; etwa gleich viele Patienten/Innen (adjustiert u. a. nach Alter, Geschlecht, Diabetes, chronischer Nierenerkrankung und Raucherstatus) wurden in die Gruppe mit morgendlicher bzw. abendlicher Gabe randomisiert, und der Verlauf wurde jährlich u. a. mit einer ambulanten Blutdruckmessung über 48 h kontrolliert.

Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 6,2 Jahren war bei 1752 Patienten/Innen einer der primären kardiovaskulären Endpunkte (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, koronare Revaskularisation, Herzinsuffizienz, Apoplex) erreicht. Die Probanden/Innen, die ihre Medikation zur Nacht einnahmen, hatten im Vergleich zu denjenigen mit morgendlicher Einnahme ein signifikant niedrigeres Risiko ([30]; **Abb. 4**). Die einmal abendliche Gabe der Hochdruckmittel verbesserte auch die Nierenfunktion, die Lipidprofile und die Gesamtsterblichkeit. Über die Ursache dieser Wirkungen wird heftig diskutiert. Ob dieser positive Effekt der abendlichen Gabe auch für einzelne Antihypertensiva, speziell auch für Diuretika zutrifft, kann anhand dieser Studie allerdings nicht beantwortet werden. Ein wesentlicher Vorteil der einmal abendlichen Verabreichung der vollen Tagesdosis dürfte in dem einfachen Therapieregime und der dadurch verbesserten Compliance begründet sein. Weitere große Studien zu dieser Frage sind im Gange.

### COVID-19 und Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Ein hochaktuelles Thema ist die Frage, ob die Anwendung von Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems in Hinblick auf eine Gefährdung bei einer Infektion mit dem SARS-CoV-2 gefährlich ist und ggf. zu schwereren Verläufen von COVID-19 führt – dies vor dem Hintergrund, dass dieses Virus über den ACE-2-Rezeptor in die Körperzellen eindringt und In-vitro-Versuche und tierexperimentelle Studien nahelegen, dass RAASi die Expression des ACE-2-Rezeptors erhöhen. Der Referent zeigte auf, dass es nach den Ergebnissen bisheriger Beobachtungsstudien keine Hinweise dafür gibt, dass dies auch für den Menschen zutrifft [31–33]. Dies hat sich inzwischen in weiteren Publikationen bestätigt. In 2 großen Studien wurde festgestellt, dass eine zugrunde liegende kardiovaskuläre Erkrankung die Sterblichkeit von hospitalisierten Patienten/Innen mit COVID-19 erhöht, dass dabei aber keine Beziehung zu einer Einnahme von ACE-Hem-



mern oder AT1-Rezeptor-Blockern besteht [34, 35]. In einer weiteren Studie wurde auch keine Beziehung zwischen der Einnahme einer der 5 üblichen Stoffklassen von Antihypertensiva und schweren Verläufen von COVID-19 festgestellt [36]. Es gibt inzwischen sogar zunehmende Hinweise darauf, dass RAASi bei COVID-19 günstig sein könnten. Dazu laufen derzeit kontrollierte klinische Studien. Der Umstand, dass bei Patienten/Innen mit Hypertonie und einer Behandlung mit RAASi aus anderen Gründen bei COVID-19 oft schwerere Verläufe auftreten, hängt höchstwahrscheinlich damit zusammen, dass bei ihnen Grunderkrankungen vorliegen, die das diesbezügliche Risiko per se erhöhen [37]. Laut Empfehlungen der Fachgesellschaften sollten Therapien mit Inhibitoren des RAAS-Systems zunächst unverändert beibehalten werden.

## Diabetes bei Migranten/Innen

Das Thema wurde referiert von *Prof. Werner Kern* aus Ulm.

## Behandlungsempfehlungen bei Migranten/Innen

Die Behandlung des Diabetes mellitus bei Migranten/Innen stellt ganz besondere Anforderungen an das Diabetes-Team. Kulturelle/soziale Besonderheiten, die Religion, anderer Lebensstil sowie unterschiedliche Essgewohnheiten spielen dabei eine Rolle. Aufgrund geringer Deutschkenntnisse wird die Kommunikation erschwert, selbst wenn Dolmetscher/Innen zur Verfügung stehen, zumal diese die Informationen aufgrund eines ungenügenden medizinischen Verständ-

nisses oft nicht richtig weitergeben können. Nicht nur die behandelnden Ärzte/Innen, sondern insbesondere auch die Diabetesberater/Innen müssen daher bei der Behandlung von Migranten/Innen viel Zeit und Geduld aufbringen, viel mit Bildern arbeiten, Familienangehörige oder Freunde/Innen miteinbeziehen und für regelmäßige Kontrollen Sorge tragen.

Folgende Prinzipien sollten bei der Behandlung von Migranten/Innen besonders beachtet werden:

- Nicht zu viel Wissen voraussetzen
- Einfache Botschaften vermitteln
- Nachfragen, ob es verstanden wurde
- Sehr einfach umsetzbare Tipps geben
- Einfache und sichere medikamentöse Therapie durchführen

## Diabetestherapie bei Ramadan

Bei Ramadan gelten wegen des geänderten Tagesrhythmus und der speziellen Mahlzeitenfolge besondere Kriterien für die medikamentöse Therapie des Diabetes mellitus. Nach dem üppigen Suhoor vor dem Morgengrauen folgt erst zur Abenddämmerung die zweite Mahlzeit (Iftar). Wegen der langen dazwischen liegenden Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz muss insbesondere auf die Vermeidung von Hypoglykämien geachtet werden. Metformin, Acarbose, DPP-4-Hemmer und GLP-1-Rezeptor-Antagonisten können unverändert weitergegeben werden. Glinide sollten nur 2-mal/Tag, vor Iftar und vor Suhoor (letzte Mahlzeit vor Sonnenaufgang), eingenommen werden. Die Sulfonylharnstoffpräparate Glibenclamid und auch Glimепirid sollten vermieden werden. Wesentlich besser ist Gliclazid,

1-mal/Tag vor Iftar, ggf. sollte auf eine zusätzliche Flüssigkeitszufuhr nachts geachtet werden; bei Betagten oder bei Einnahme von Diuretika sollten sie während des Ramadan besser abgesetzt werden. Für die Insulintherapie während des Ramadan gelten besondere Empfehlungen, die in **Tab. 2** summarisch zusammengestellt sind [38].

## Labordiagnostik und Diabetes

Dieses Thema wurde von *Prof. Berend Isermann* aus Leipzig vorgetragen.

## Falsch-hohe und falsch-niedrige Glykohämoglobin-Typ A<sub>1c</sub>-Werte

Wichtig ist der Hinweis, dass HbA<sub>1c</sub> in verschiedenen Situationen falsch-hohe oder falsch-niedrige Werte ergeben kann und dass der HbA<sub>1c</sub>-Wert zur Diabetesdiagnose unter bestimmten Umständen ungeeignet ist: z. B. zur Diagnostik eines Gestationsdiabetes, bei Schwangeren bis 3 Monate post partum, bei Menschen mit Verdacht auf Typ-1-Diabetes, bei akuten Diabetessymptomen, bei Prädiabetes mit akuter Stresshyperglykämie (Apoplex, Myokardinfarkt, Trauma usw.), bei Einnahme von blutzuckersteigernden Medikamenten, akuter Pankreaserkrankung, HIV-Patienten/Innen und fortgeschrittener Niereninsuffizienz. Dazu wird auf eine Publikation in der *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2018 verwiesen [39]. In verschiedenen Arbeiten wurde ein altersabhängiger Anstieg des HbA<sub>1c</sub>-Wertes von 4–8 mmol/mol Hämoglobin nachgewiesen. Bei Befunden im diagnostischen Grenzbereich ist dies durchaus relevant und führt dazu, dass die Diabeteshäufigkeit im Alter

Hier steht eine Anzeige.

Abkürzungen	
ACE	Angiotensinkonversionsenzym
ARB	Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker
AT1	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonist
BMI	Body-Mass-Index
CGM	Kontinuierliche Glukosemessung
CTX	„Crosslaps“
DME	Diabetisches Makulaödem
DPP	Dipeptidylpeptidase
DPV	Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation
DR	Diabetische Retinopathie
DRG	„Diagnosis related group“
DXA	Doppelröntgenenergieabsorptiometrie („dual energy X-ray absorptiometry“)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP	„Glucagon-like peptide“
HbA <sub>1c</sub>	Glykohämoglobin Typ A <sub>1c</sub>
HBO	Hyperbarer Sauerstoff
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
IVOM	Intravitreale Injektion
LDL	„Low density lipoprotein“
OAS	Obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom
OCT	Optische Kohärenztomographie
OCT-A	OCT-Angiographie
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit („Organisation for Economic Co-operation and Development“)
P1NP	Prokollagen Typ 1 N-terminales Propeptid
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDR	Proliferative diabetische Retinopathie
pLK	Panretinale Laserkoagulation
POCT	„Point of care test“
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie
RAASi	Inhibitor des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems
RYGB	Roux-en-Y-Bypass

Abkürzungen (Fortsetzung)	
SARS-CoV-2	„Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“
SD-OCT	„Spectral-domain OCT“
SGLT	Natriumabhängiger Glukosekotransporter („sodium dependent glucose transporter“)
T1D	Typ-1-Diabetes
T2D	Typ-2-Diabetes
TWO <sub>2</sub> -Therapie	Topische Sauerstoffdrucktherapie („topical wound oxygen“)
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor („vascular endothelial growth factor“)
WACDD	„Western Australian children's diabetes database“
WCH	Weißkittelhypertonie („white coat hypertension“)

eher überschätzt wird. In einer aktuellen Arbeit wurden altersabhängige Referenzbereiche etabliert [40], die bisher jedoch in der Praxis kaum angewendet werden.

### Bestimmung der Mikroalbuminurie

Die diabetische Nephropathie ist die einzige vaskuläre Komplikation des Diabetes mellitus, welche labormedizinisch erfasst und überwacht werden kann. Von den meisten Urinteststreifen wird die Mikroalbuminurie nicht erkannt, sodass für eine hinreichend sensitive und genaue Messung die Bestimmung der Urinalbuminkonzentration im Labor erforderlich ist.

» Nur die vaskuläre Komplikation diabetische Nephropathie kann labormedizinisch überwacht werden

Ob eine Untersuchung des Urins mit den neuen Mikrofluidikgeräten [41] einen besseren Ansatz als POCT zur Diagnostik der Mikroalbuminurie bietet, ist sehr fraglich, weil der Vorteil der Laborbestimmung darin liegt, dass die gleichzeitige Messung der Kreatininkonzentration

im Urin die Berechnung des Albumin-Kreatinin-Verhältnisses erlaubt, was die verlässlichste Nachweismethode der Albuminurie im Spontanurin darstellt.

### Korrespondenzadresse

**Univ.-Prof. Dr. med. Werner A. Scherbaum**  
 Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
 Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf, Deutschland  
 scherbaum@uni-duesseldorf.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** W.A. Scherbaum gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

### Literatur

- Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC et al (2019) Durability of primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DIRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(5):344–355
- Skytte MJ, Samkani A, Petersen AD et al (2019) A carbohydrate-reduced high-protein diet improves HbA<sub>1c</sub> and liver fat content in weight stable participants with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 62(11):2066–2078
- Jakubowicz D, Landau Z, Tsameret S et al (2019) Reduction in glycated hemoglobin and daily insulin dose alongside circadian clock upregulation in patients with type 2 diabetes consuming a three-meal diet: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 42(12):2171–2180
- Wilkinson MJ, Manoogian ENC, Zadourian A et al (2019) Ten-hour time-restricted eating reduces weight, blood pressure, and atherogenic lipids in patients with metabolic syndrome. *Cell Metab* 31(1):92–104.e5
- Stekovic S, Hofer SJ, Tripolt N et al (2019) Alternate day fasting improves physiological and molecular markers of aging in healthy, non-obese humans. *Cell Metab* 30(3):462–476.e5
- Lindemann KG, Greenballe LB, Rourke C et al (2018) Longitudinal 5-year evaluation of bone density and microarchitecture after Roux-en-Y gastric bypass. *J Endocrinol Metab* 103(11):4104–4112
- Guerrero-Pérez F, Casajoana A, Gómez-Vaquero C et al (2020) Changes in bone mineral density in patients with type 2 diabetes after different bariatric surgery procedures and the role of gastrointestinal hormones. *OBES SURG* 30(1):180–188
- Aminian A, Zajichek A, Arterburn DE et al (2019) Association of metabolic surgery with major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and obesity. *JAMA* 322(13):1271–1282
- Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J et al (2019) Trends and cyclical variation in the incidence of

- childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25-year period 1989–2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia* 62:408–417
10. Van den Boom L, Karges B, Auzanneau M et al (2019) Temporal trends and contemporary use of insulin pump therapy and glucose monitoring among children, adolescents, and adults with type 1 diabetes between 1995 and 2017. *Diabetes Care* 42:2050–2056
  11. Tauschmann M, Tauschmann M, Hermann JM, Freiberg C et al (2020) Reduction in diabetic ketoacidosis and severe hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes during the first year of continuous glucose monitoring: a multicenter analysis of 3,553 subjects from the DPV Registry. *Diabetes Care* 43(3):e40–e42
  12. Haynes A, Hermann JM, Clapin H et al (2019) Decreasing trends in mean HbA1c are not associated with increasing rates of severe hypoglycemia in children: a longitudinal analysis of two contemporary population-based pediatric type 1 diabetes registries from Australia, and Germany/Austria between 1995 and 2016. *Diabetes Care* 42:1630–1636
  13. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D et al (2019) Six-month randomized, multicenter trial of closed-loop control in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 381:1707–1717
  14. Gross JR, Glassmann MS, Jampal LM et al (2015) Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy. A randomized clinical trial. *JAMA* 314:2137–2146
  15. Sun JK, Glassman AR, Beaulieu WT et al (2019) Rationale and application of the protocol S anti-vascular endothelial growth factor algorithm for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 126:87–95
  16. Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC et al (2017) Clinical efficacy of intravitreal Aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet* 389:2193–2203
  17. Dupas B, Minvielle W, Bonnin S et al (2018) Association between vessel density and visual acuity in patients with diabetic retinopathy and poorly controlled type 1 diabetes. *JAMA Ophthalmol* 136:721–728
  18. Cennamo G, Romano MR, Nicoletti G et al (2017) Optical coherence tomography angiography versus fluorescein angiography in the diagnosis of ischaemic diabetic maculopathy. *Acta Ophthalmol* 95:e36–e42
  19. You QS, Guo Y, Wang J et al (2019m) Detection of clinically unsuspected retinal neovascularization with wide-field optical coherence tomography angiography. *Retina*. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002487>
  20. Garcia M, Hernandez B, Ellington TG et al (2019) A lack of decline in major nontraumatic amputations in Texas: contemporary trends, risk factor associations, and impact of revascularization. *Diabetes Care* 42:1061–1066
  21. Claessen H, Avalosse H, Guillaume J et al (2018) Decreasing rates of major lower-extremity amputation in people with diabetes but not in those without: a nationwide study in Belgium. *Diabetologia* 61:1966–1977
  22. Paisey RB, Abbott A, Levenson R et al (2018) Diabetes-related major limb amputation incidence is strongly related to diabetic foot service provision and improves with enhancement of services: peer review of the South-West of England. *Diabet Med* 35:53–62
  23. Spoden M, Nimptsch U, Mansky T et al (2019) Amputation rates of the lower limb by amputation level—observational study using German national hospital discharge data from 2005 to 2015. *BMC Health Serv Res* 19(1):8. <https://doi.org/10.1186/s12913-018-3759-5>
  24. Carinci F, Massi Benedetti M, Klazinga NS et al (2016) Lower extremity amputation rates in people with diabetes as an indicator of health systems performance. A critical appraisal of data collection 2000–2011 by the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). *Acta Diabetol* 53:825–832
  25. Dubsky M, Jirkovska A, Bem R et al (2019) Impact of severe diabetic kidney disease on the clinical outcome of autologous cell therapy in people with diabetes and critical limb ischaemia. *Diabet Med* 36:1133–1140
  26. Frykberg RG, Franks PJ, Edmonds M et al (2020) A multinational, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of cyclical topical wound oxygen therapy (TWO2) in the management of chronic diabetic foot ulcers: The TWO2 Study. *Diabetes Care* 43(3):616–624
  27. Beschluß des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztlicher Versorgung. Hyperbare Sauerstofftherapie bei diabetischem Fußsyndrom. Beschlußdatum: 21.09.2017, Inkrafttreten: 11.01.2018, veröffentlicht: BAnz AT 10. Jan. 2018 B4.
  28. Cohen JB, Lotito MJ, Trivedi UK et al (2019) Cardiovascular events and mortality in white coat hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 170:853–862
  29. Crinion SJ, Ryan S, Kleinerova V et al (2019) Nondipping nocturnal blood pressure predicts sleep apnea in patients with hypertension. *J Clin Sleep Med* 15:957–963
  30. Hermida RC, Crespo JJ, Dominguez-Sardiña M et al (2019) Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the hygia chronotherapy trial. *Eur Heart J*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz754>
  31. Fang L, Karakiulakis G, Roth M (2020) Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet* 8(4):e21. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
  32. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY et al (2020) COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 17:259–260
  33. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T et al (2020) Renin-Angiotensin-Aldosterone System inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 382:1653–1659
  34. Mehra MR, Desai SS, Kuy SR et al (2020) Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007621>
  35. Mancia G, Rea F, Ludergnani M et al (2020) Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006923>
  36. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C et al (2020) Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008975>
  37. Yang J, Zheng Y, Gou X et al (2020) Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 94:91–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017> (Epub ahead of print)
  38. Hassanein M, Al-Arouj M, Hamdy O et al (2017) Diabetes and Ramadan: practical guidelines. *Diabetes Res Clin Pract* 126:303–316
  39. Landgraf R, Nauck M, Freckmann G et al (2018) Fallstricke in der Diabetesdiagnostik: wird zu lax mit den Laborwerten umgegangen? *Dtsch Med Wochenschr* 143(21):1549–1555
  40. Masuch A, Friedrich N, Roth J et al (2019) Preventing misdiagnosis of diabetes in the elderly: age-dependent HbA1c reference intervals derived from two population-based study cohorts. *BMC Endocr Disord* 19(1):20. <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0338-7>
  41. Oyaert M, Delanghe J (2019) Progress in automated urinalysis. *Ann Lab Med* 39(1):15–22