

Diabetologe 2021 · 17:482–493
<https://doi.org/10.1007/s11428-021-00782-4>
 Angenommen: 27. Mai 2021
 Online publiziert: 29. Juni 2021
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021, korrigierte Publikation 2021



Werner Scherbaum

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

Diabetes Update 2021

Neue Erkenntnisse auf dem Gebiet des Diabetes mellitus

Pathophysiologie und Prävention des Typ-2-Diabetes

Herr Prof. Dr. Stefan Martin vom Verbund Katholischer Kliniken und Westdeutschen Diabetes- und Gesundheitszentrum in Düsseldorf richtete die Aufmerksamkeit auf neue Studien zum Einfluss von Ernährungsfaktoren und Lebensstil auf die Insulinempfindlichkeit und die Diabetesprävention.

Zuckerhaltige und Lightgetränke – Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse

Die Resultate früherer Kohortenstudien und insbesondere neuer Analysen im Rahmen der US-amerikanischen „nurses' health study“ wiesen bereits darauf hin, dass der Genuss von mit künstlichen Süßstoffen versehenen Getränken mit einer erhöhten Gesamtmortalität und kardiovaskulären Mortalität verbunden ist. Dies wurde nun anhand der Daten der französischen Kohorte „nutrinet-santé“ bestätigt. In diese Studie wurden 104.760 Teilnehmer mit einem medianen Alter von 43 Jahren eingeschlossen, von denen im Verlauf von 10 Jahren 1379 erstmals ein kardiovaskuläres Ereignis (Schlaganfall, transitorisch ischämische Attacke, Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom, Angioplastie) entwickelten. Alle 6 Monate wurden 3 Ernährungserhebungen über 24 h webbasiert abgefragt. Dabei zeigte sich, dass sowohl der Konsum von Zucker- als auch von mit künstlichen Süßstoffen gesüßten Getränken mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert ist [1].

Künstliche Süßstoffe zusammen mit Kohlenhydraten reduzieren die Insulinempfindlichkeit

In einer Studie aus den USA wurde jüngst nachgewiesen, dass der Konsum von mit künstlichem Süßstoff gesüßten Getränken allein keinen Einfluss auf die Insulinproduktion und -sensitivität hat, dass aber die kombinierte Einnahme zusammen mit Kohlenhydraten zu einer ausgeprägten Steigerung der Insulinsekretion und einer Reduktion der Insulinsensitivität führt [2]. Bei Untersuchungen mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) stellte sich heraus, dass dieser Effekt mit einer Verringerung der Reaktion des Mittelhirns, der Insel und des Cingulums auf einen süßen Geschmack zusammenhängt. Die Geschmackswahrnehmung war jedoch unverändert, und der Verzehr von Kohlenhydraten allein hatte keine Wirkung.

Nach Ansicht des Referenten legen diese Ergebnisse nahe, dass viele der bisherigen Studien, in welchen die Wirkung von künstlichen Süßstoffen allein geprüft worden war, wohl wiederholt werden müssen, weil in der täglichen Praxis Produkte mit künstlichen Süßstoffen in der Regel in Kombination mit Kohlenhydraten eingenommen werden.

Diabetesremission durch Lebensstilintervention mit Mahlzeitenersatzprodukten

Die eindrucksvollen Ergebnisse der DIRECT-Studie aus dem Vereinigten Königreich mit Diabetesremission durch Gewichtsabnahme mit Hilfe einer stark kalorienreduzierten, kohlenhydratarmen Kost unter Verwendung von Mahl-

zeitenersatzprodukten konnten nun in einer randomisierten kontrollierten Studie in den Regionen Naher Osten/Nordafrika bestätigt werden. In der Studie DIADEM I erhielten die Teilnehmer (Alter: 18–50 Jahre) in der ersten Phase einen kompletten Nahrungersatz mit Mahlzeitenersatzprodukten, gefolgt von einer schrittweisen Wiedereinführung einer regulären Kost. Nach 12 Monaten war das Körpergewicht in der Interventionsgruppe um knapp 12 kg, in der Kontrollgruppe um 4 kg reduziert. Bei 61 % der Teilnehmer der Interventionsgruppe wurde damit eine Diabetesremission erzielt, vs. 12 % in der Kontrollgruppe [3].

» Lebensstilintervention in Kombination mit Formuladiät ist für die Diabetesprävention hocheffektiv

In der multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie ACOORH wurde versucht, die Frage zu beantworten, welchen Zusatznutzen der Mahlzeitenersatz über die reine Lebensstilintervention hinaus erbringt. Insgesamt 463 Teilnehmer mit Übergewicht oder Adipositas und mindestens einer zusätzlichen Komorbidität des metabolischen Syndroms wurden im Verhältnis 1:2 randomisiert: Nur die Lebensstilintervention (u. a. Waagen und Schrittzähler mit Telemonitoringfunktion) erhielten 155 Teilnehmer, zusätzlich einen flüssigen proteinreichen Mahlzeitenersatz durch Formuladiät erhielten 308 Probanden wie folgt: in der ersten Woche 3-mal täglich mit insgesamt 1200 kcal/Tag, in den Wochen 2–4

Ersatz von 2 Mahlzeiten/Tag und in den Wochen 5–26 Ersatz von 1 Mahlzeit pro Tag. Danach wurde auf eine Normalkost umgestellt [4]. Bei einer Auswertung 12 Wochen nach Beginn der Studie hatten die Mitglieder der Interventionsgruppe durchschnittlich 3,2 kg und nach 52 Wochen 1,8 kg weniger an Gewicht als die der Kontrollgruppe, was statistisch hochsignifikant war, jedoch von fraglicher klinischer Relevanz ist. Auch erweist sich die Permanenz einer effizienten und anhaltenden Gewichtsreduktion erst in einer Evaluation entsprechender Programme jenseits von 12 Monaten. In einer Subanalyse dieser Studie durch die Gruppe des Referenten wurden 141 Personen mit einem Prädiabetes nach 52 Wochen bezüglich der Stoffwechseleffekte dieses Programms untersucht: Eine Normoglykämie hatten nun 96 Patienten der Interventionsgruppe und 45 der Kontrollgruppe; also 50 % der Personen der Interventionsgruppe und 31 % der Kontrollgruppe [5]. Der Referent schloss aus dieser Subanalyse, dass sich eine Lebensstilintervention in Verbindung mit einer Formuladiät in Form eines proteinreichen Mahlzeitenersatzes günstiger auf die Prävention eines Typ-2-Diabetes auswirkt als eine alleinige Lebensstilintervention.

Adipositas und Ernährung

Herr Prof. Dr. Jens Aberle vom Universitätsklinikum Hamburg berichtete Neues zu diesem Thema.

Gewichtsreduktion durch Diät

Entgegen einer bisher weit verbreiteten Annahme ist bei Adipositas und Typ-2-Diabetes eine durch Diät herbeigeführte ausgeprägte Gewichtsreduktion von ähnlichem Ausmaß wie nach Magenbypassoperation metabolisch genauso wirksam wie Letztere. Das ergab eine entsprechend angepasste („matched“) prospektive Kohortenstudie aus den USA [6] mit Auswertung von 22 Patienten (Diätgruppe: medianes Alter: 54 Jahre, mittlere Diabetesdauer: 17,8 Jahre; operierte Gruppe: medianes Alter: 49 Jahre, Diabetesdauer: 18,7 Jahre), die im Studienzeitraum 17,8 % (Diätgruppe) bzw.

18,7 % (operierte Gruppe) an Gewicht abgenommen hatten. In beiden Gruppen führte der Gewichtsverlust zu einer ähnlichen Besserung der Insulinsensitivität der Leber, des Muskels und des Fettgewebes (gemessen mit dem hyperinsulinämischen euglykämischen Clamp), der Betazellfunktion, der Nüchternnglukosewerte, des HbA_{1c} (glykiertes Hämoglobin Typ A_{1c}), der freien Fettsäuren und der metabolischen Reaktion auf eine standardisierte Mahlzeit.

Diese Daten belegen nach Ansicht des Referenten eindeutig die pathogenetische Schlüsselrolle der Adipositas bei der Entstehung von Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes. Es bleibt das Dilemma, dass Magenbypassoperationen nicht geeignet sind, das Problem der Adipositaspandemie zu bekämpfen, und wir auf der anderen Seite bisher noch nicht über hoch-effiziente und sichere Medikamente verfügen, um eine signifikante Gewichtsreduktion zu bewirken.

Gewichtsreduktion mit GLP1-RA („glucagon-like peptide 1“-Rezeptoragonisten)

Neues gibt es auch zur Gewichtsreduktion mit Rezeptoragonisten des „glucagon-like peptide 1“ (GLP-1-RA): Der GLP-1-RA Liraglutid ist in einer Dosierung von bis zu 3 mg/Tag bereits seit 2016 zur Gewichtsreduktion bei Nichtdiabetespatienten zugelassen. In der doppelt verblindeten Studie STEP-1 wurde nun festgestellt, dass bei Adipositas mit dem GLP-1-RA Semaglutid in einer Dosis von 2,4 mg s.c. 1-mal wöchentlich zusammen mit einer Lebensstilintervention nach etwas mehr als 1 Jahr eine Gewichtsreduktion von 14,9 % (BMI [Body-Mass-Index]: -5,5 kg/m²) erzielt wurde, während allein mit der Lebensstilintervention 2,4 % (BMI: -0,9 kg/m²) erreicht wurden [7]. Dies bestätigte sich im Prinzip auch in der STEP 3-Studie mit einem sehr viel intensiveren Diät- und Sportprogramm (Semaglutid: -12,4 %, vs. Placebo: -5,4 %); ein Effekt, der weit über dem anderer zur Gewichtsreduktion eingesetzter Pharmakotherapien hinausgeht und auch mit einer Reduktion des metabolisch ungünstigen viszeralen Fettgewebes und einer Senkung des CRP-Werts

(CRP: C-reaktives Protein) verbunden war ([8], **Abb. 1**). Etwa die Hälfte der so behandelten Personen klagte allerdings über Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö oder Verstopfung, und bei 6,7 % führte dies zum Therapieabbruch. Gallensteine traten in beiden genannten Studien unter Semaglutid doppelt so häufig auf wie unter Placebo.

Sicherlich handelt es sich um einen vielversprechenden Ansatz, aber leider ist die Therapie teuer, und sie muss lebenslang erfolgen, um einen Wiederanstieg des Körpergewichts zu verhindern. Außerdem ist noch das Ergebnis einer kardiovaskulären Endpunktstudie abzuwarten, bevor die Vor- und Nachteile einer solchen Therapie zur Gewichtsreduktion zuverlässig abgewogen werden können.

Anerkennung von Adipositas als Erkrankung

Eine weitere wichtige Information zu diesem Thema ist, dass die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die Adipositas als Krankheit anerkannt hat. Der ICD-Code (ICD: „International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems“) für Adipositas ist E66, mit mehreren nach Schweregrad und Ursachen differenzierten Untergliederungen.

» Der ICD-Code für Adipositas ist E66

Am 03.07.2020 erkannte auch der Deutsche Bundestag Adipositas als Krankheit an. Dies hat erhebliche Konsequenzen für die Verpflichtung zur Kostenerstattung für deren Behandlung durch die Krankenkassen.

Diabetestechnologie und Typ-1-Diabetes

Frau Prof. Dr. Olga Kordonouri von der Kinderklinik AUF DER BULT in Hannover zeigte auf, dass die Forschungsnachrichten aus den zurückliegenden 1–2 Jahren von den atemberaubenden Fortschritten auf dem Gebiet der Diabetestechnologie, insbesondere im Bereich der Behandlung des Typ-1-Diabetes (T1D), bestimmt wurden.

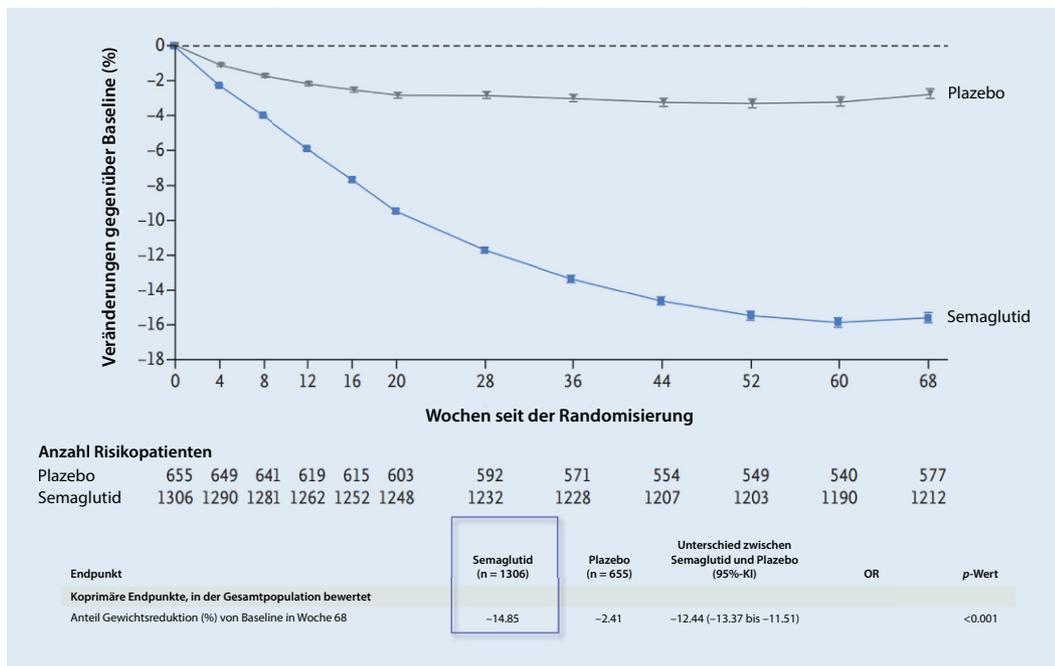


Abb. 1 ◀ Semaglutid zur Gewichtsreduktion, STEP 1-Studie, 95 %-KI/95 %-Konfidenzintervall, OR „odds ratio“. (Aus [7])

Sensorunterstützte Insulintherapie

Die sensorunterstützte Insulintherapie hat inzwischen Einzug in die Routinetherapie des T1D gefunden. Die Referentin berichtete, dass seit dem letzten Jahr auch in Deutschland kommerzielle Hybrid-Closed-Loop- oder AID („automated insulin delivery“)-Systeme verfügbar sind, welche auch bei sehr jungen Patienten und bei schwer zu steuernden Lebenssituationen wie dem Sport von Vorteil sind.

In die multinationale randomisierte Crossoverstudie FLAIR wurden 113 Personen mit T1D im Alter von 14–29 Jahren (Durchschnittsalter: 19 Jahre, HbA_{1c}: 7–11 %), die bisher entweder eine Insulinpumpe oder mehrfach tägliche Insulininjektionen verwendet hatten, aus akademischen Praxen in den USA und Europa eingeschlossen [9]. Nach einer Einarbeitungszeit der Teilnehmer wurden je die Hälfte entweder mit einem MiniMed™ 670G-Hybrid-Closed-Loop-System oder einer neuen, für Jugendliche und junge Erwachsene besonders angepassten Technologie mit mehreren algorithmischen Erweiterungen und Funktionen des MD-Logik-Algorithmus (MD: „message digest“) für die künstliche Bauchspeicheldrüse wie z. B. einem Mahlzeiterkennungsmodul versehen

und behandelt, nach 12 Wochen wurde in die jeweils andere Gruppe übergewechselt. Der mittlere HbA_{1c} betrug bei der Randomisierung 7,9 %, am Ende der ersten Periode mit dem 670G-System lag er bei 7,6 % und mit der neuen Technologie bei 7,4 %. Der mittlere Anteil der Zeit mit Glukosewerten über 180 mg/dl (> 10 mmol/l) belief sich bei Studienbeginn auf 42 %, während der Verwendung des 670G-Systems auf 37 % und während des Einsatzes des neuen Hybrid-Closed-Loop-Systems auf 34 %. Der mittlere 24-h-Anteil der Glukosewerte unter 54 mg/dl (< 3 mmol/l) lag bei 0,46 %, unter Verwendung des etablierten Hybrid-Closed-Loop-Systems bei 0,50 % und mit dem neuen System bei 0,46 %.

Ähnlich positive Ergebnisse mit Anwendung eines Closed-Loop-Systems wurden auch in einer randomisierten 16-wöchigen Studie mit mehr als 100 Kindern mit T1D im Alter von 6–13 Jahren erzielt ([10], **Abb. 2**). In einer Pilotstudie gab es auch bei Kindern im Alter von 2–5 Jahren keine Sicherheitsbedenken. In einer Untersuchung mit dem noch nicht auf dem Markt verfügbaren Omnipod-Hybrid-Closed-Loop-System (mit Omnipod als Pumpe und DexCom G4® als Sensor) wurden dessen Sicherheit und Wirksamkeit bei

Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen unter realen Bedingungen bei einer Anwendung über 5 Tage hinweg gezeigt [11]. Dies sind faszinierende positive Daten, die dem Einsatz solcher Systeme in der klinischen Praxis auch bei Kindern Vorschub leisten. Es stellt sich nun die Frage, inwiefern eine Umsetzung von Hybrid-Closed-Loop-Systemen auch im Alltag möglich ist. Die Referentin betonte, dass dafür nicht nur für Patienten und ihre Familien, sondern auch für ihr Umfeld, wie z. B. Lehrer, Erzieher oder Trainer, gute und speziell adaptierte Schulungskonzepte erforderlich sind.

Diabetes und Schwangerschaft

Herr Dr. Helmut Kleinwechter, Diabetes-schwerpunktpraxis Kiel, berichtete Spannendes zu seinem Spezialgebiet. Aus der großen Liste der vorgetragenen neuen Informationen zum Thema wird im Folgenden eine Auswahl der wichtigsten vorgestellt.

„Coronavirus disease 2019“ (COVID-19) und Schwangerschaft

Schwangere mit COVID-19 sind besonders gefährdet. Bei Frauen, die mit oder wegen COVID-19 stationär behandelt werden, ist entsprechend einer

Hier steht eine Anzeige.



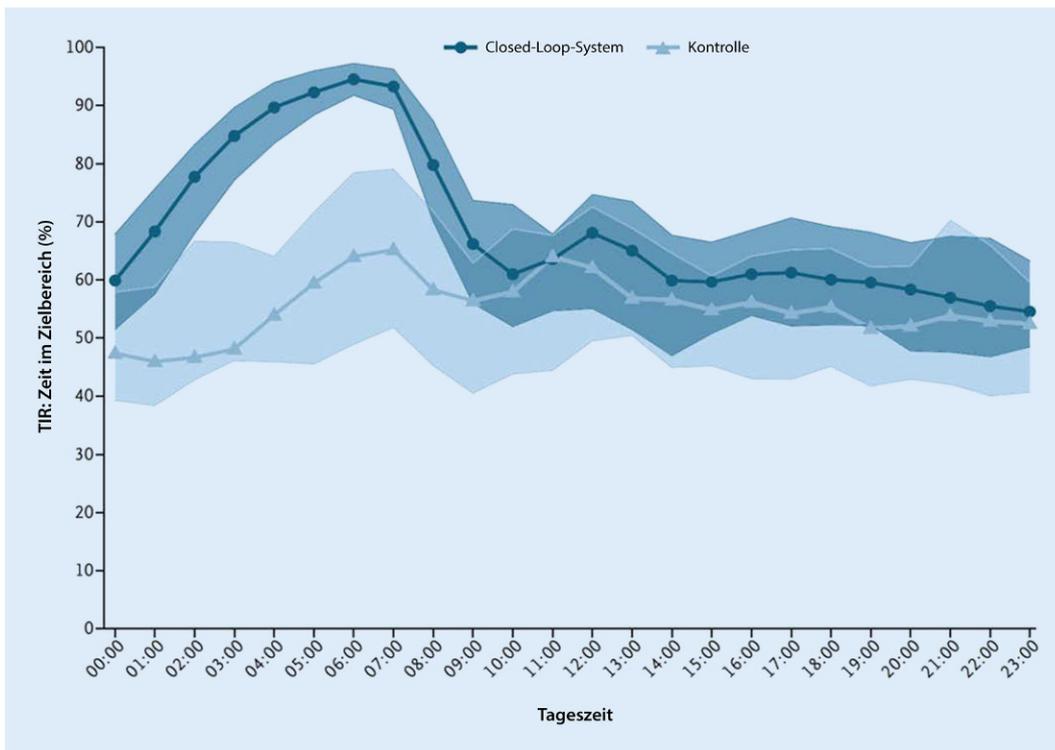


Abb. 2 ◀ Zeit im Zielbereich mit Closed-Loop-System, TIR („time in range“): $53 \pm 17\% \rightarrow 67 \pm 10\%$ (Closed-Loop-System) vs. $51 \pm 16\% \rightarrow 55 \pm 13\%$ (Kontrollgruppe), mittlere bereinigte Differenz: 11 Prozentpunkte (d. h. 2,6 h pro Tag). (Aus [2, 12])

Datenbankrecherche mit Analyse von etwa 11.500 Fällen weltweit die Wahrscheinlichkeit, auf die Intensivstation aufgenommen zu werden (1–2%), eine invasive Beatmung zu benötigen (ca. 1%) oder gar zu versterben (0,1%), deutlich höher als bei gleichaltrigen Nichtschwangeren. Schwangere mit einem höheren Alter und Gravide mit Komorbiditäten wie Adipositas, chronischer Hypertonie oder Diabetes sind besonders gefährdet. Die perinatale Mortalität beträgt bis zu 2,3% [13, 14]. Die Daten aus Deutschland werden in dem fortlaufenden CRONOS-Register zusammengestellt; die diabetesbezogenen Daten wurden Ende 2020 in einer lesenswerten Arbeit von Dr. Kleinwechter und Kollegen publiziert [15]. Mit Stand vom 07.04.2021 mussten 209 der bisher in CRONOS registrierten 1762 Schwangeren stationär behandelt werden, davon 65 auf Intensivstationen. Auf die Neugeborenenintensivstation mussten 210 Kinder aufgenommen werden, 81 davon benötigten eine Atemunterstützung. Die perinatale Mortalität bei CRONOS beläuft sich auf 0,9%. Der Referent betonte, dass der Infektionsschutz der Schwangeren mit konsequenter Einhaltung der Hygieneregeln derzeit den einzigen effektiven Schutz vor Infek-

tion und Erkrankung darstellt. Wegen ungenügender Studienerfahrung kann eine Impfung von Schwangeren gegen SARS-CoV-2 („severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“) nicht generell empfohlen werden.

COVID-10 | Coronavirusimpfung für Schwangere?

Schwangere können nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Diabetes, Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) im Rahmen einer informierten partizipativen Entscheidungsfindung geimpft werden. Insbesondere Schwangeren mit Vorerkrankungen, einem hohen Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 oder einem hohen Expositionsrisiko gegenüber einer SARS-CoV-2-Infektion kann die Impfung nach Nutzen-Risiko-Abwägung und nach ausführlicher Aufklärung angeboten werden. Im persönlichen Beratungsgespräch sollte sowohl auf die individuellen und schwangerschaftsspezifischen Risiken einer SARS-CoV-2-Infektion als auch auf das Fehlen kontrollierter Studien bei Schwangeren mit einer solchen Impfung eingegangen werden. Die bisherigen Daten sind aber sehr ermuti-

gend: Schwangere und stillende Frauen produzieren entsprechend einer kleinen Kohortenstudie nach einer Impfung mit den mRNA-Impfstoffen (mRNA: Messenger-RNA [RNA: Ribonukleinsäure]) von BioNTech/Pfizer oder Moderna neutralisierende Antikörper in gleicher Höhe wie Nichtschwanger [16]. Die elektronische Nachverfolgung von 4711 (Stand 26.04.2021) mit einem mRNA-Impfstoff geimpften Schwangeren mittels der Smartphone-App V-Safe durch die US-amerikanische CDC („Centers for Disease Control and Prevention“) ergab keinen Hinweis für vermehrte Komplikationen (Abort, Totgeburt, Frühgeburt, fetale Wachstumseinschränkung, Fehlbildungen, neonatales Versterben, [17]). Auch Daten aus Israel sind ermutigend: Von 48 stillenden Frauen, die aufgrund einer Risikokonstellation in der Schwangerschaft mit dem Impfstoff von BioNTech/Pfizer 2-mal geimpft worden waren, zeigte keine schweren Nebenwirkungen der Impfung, und bei der späteren Untersuchung der Brustmilch fanden sich relevante Antikörperspiegel gegen SARS-CoV-2.

Insulin + Metformin reduzieren vs. Insulin + Placebo

- Insulintagesdosis um 45 U/Tag Δ 29%
- EGWG absolut um 10% (1,8 kg) RRR 16,1%
- Insulinresistenz absolut um 11% RRR 47,4%
- LGA >97. Perzentile absolut um 6% RRR 40% NNT 17

aber erhöhen

- SGA <10. Perzentile absolut um 6% RR 86% NNH 17

Beachte:

- Individuelle Indikation
- Off-Label-Anwendung (Aufklärung)
- Clearance in der Schwangerschaft erhöht
- ASS wegen hohem Präeklampsierisiko verabreichen

Abb. 3 ▲ Metformin in der Schwangerschaft? MiTy-Studie (MiTy: „metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy“), ASS Azetylsalizylsäure, EGWG exzessive Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, LGA „large for gestational age“, NNH „number needed to harm“, NNT „number needed to treat“ RR relatives Risiko, RRR relative Risikoreduktion, SGA „small for gestational age“. (Aus Feig et al. [20])

Fehlbildungsrisiko bei Schwangeren mit Diabetes

Wichtige neue Erkenntnisse zum Fehlbildungsrisiko bei Schwangeren mit Diabetes ergaben sich aus der riesigen und exzellent kontrollierten US-Vitalitätsstatistik bei der 29.211.974 Lebendgeburten aus den Jahren 2011–2018 ausgewertet worden waren [18], sowie aus der landesweit größten populationsbasierten Fall-Kontroll-Studie zu angeborenen Fehlbildungen (31.007 Fälle und 11.447 Kontrollen) in den USA von 1997–2011 [19]. Dabei wurde übereinstimmend festgestellt, dass – entgegen der bisherigen Lehrmeinung – nicht nur Typ-1- und Typ-2-Diabetes, sondern auch der Gestationsdiabetes (GDM) eindeutig mit einem erhöhten Risiko für Fehlbildungen assoziiert ist und dass dieser *nicht* mit einem erhöhten Risiko für *Neuralrohrdefekte* einhergeht. Außerdem wurde festgestellt, dass das Risiko für ein *Down-Syndrom* sowohl bei Typ-1- als auch Typ-2-Diabetes erhöht ist. Bisher galt es als gesetzt, dass der präkonzeptionelle Diabetes nicht mit Chromosomenanomalien assoziiert ist. Dies muss nun nach Ansicht des Referenten revidiert werden.

Metformintherapie in der Schwangerschaft

Die Prävalenz des Typ-2-Diabetes bei Schwangeren hat sich in den letzten 20 Jahren mehr als verdoppelt. Metfor-

min ist die medikamentöse Therapie der ersten Wahl bei Typ-2-Diabetes. Dieses Medikament wird häufig auch beim Eintritt einer Schwangerschaft weiter verabreicht. Die Frage, ob eine Metformintherapie in dieser Situation sicher ist oder sogar Vorteile gegenüber einer alleinigen Insulintherapie hat, ist daher von höchster Relevanz. In der 2020 publizierte multizentrischen, randomisierten und placebokontrollierten MiTy („metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy“)-Studie [20] wurden in den Jahren 2011–2019 mehr als 500 Schwangere mit Typ-2-Diabetes in Zentren aus Kanada und Australien rekrutiert und 1:1 randomisiert entweder mit Insulin und Metformin oder mit Insulin und Placebo behandelt. Die Autoren fanden bei einer medianen Behandlungsdauer von 20,9 Wochen keine Unterschiede zwischen Metformin und Placebo bezüglich der neonatalen Morbidität und Mortalität. Erwartungsgemäß nahmen Frauen in der Metformingruppe weniger an Gewicht zu und benötigten deutlich niedrigere Insulinmengen als die Vergleichsgruppe. Auch gab es in der Metformingruppe einen geringeren Anteil an Sectioentbindungen, und das Geburtsgewicht der Neugeborenen war geringer. Es ist aber auffällig, dass es bei den 482 ausgewerteten Schwangerschaften in 15 Fällen zur Totgeburt oder zum neonatalen Tod innerhalb von 4 Wochen nach der Geburt kam. Das entspricht einer perinatalen Mortalität von 3%,

während diese in westlichen Populationen bei unter 0,5% liegt. Auch lieferte die Studie keine Aussage bezüglich der Metforminmonotherapie (■ **Abb. 3**).

Der Referent empfahl für die Praxis und Klinik, dass die Insulintherapie weiterhin die Pharmakotherapie der ersten Wahl bei Schwangeren mit Typ-2-Diabetes bleibt und dass nur bei schwerer Insulinresistenz mit täglichen Insulindosierungen von mehr als 1,5–2 E/kgKG (KG: Körpergewicht) eine zusätzliche Metformintherapie erwogen werden sollte, was dann allerdings nur einem „off label use“ entspricht.

Diabetisches Fußsyndrom

Herr Prof. Dr. Maximilian Spraul vom Mathias-Spital und Jakobi-Krankenhaus Rheine berichtete über Neuigkeiten zu seinem Spezialgebiet. Im vergangenen Jahr gab es zahlreiche interessante Studien zum diabetischen Fußsyndrom, davon auch mehrere aus Deutschland.

Behandlung plantarer diabetischer Druckulzera

Nichtabnehmbare Vollkontaktgipse sind der Goldstandard bei der Behandlung plantarer diabetischer Druckulzera; Nachteile sind das Entfallen der Inspektion durch den Patienten und der erhebliche Aufwand der Spaltung und des Wiederanlegens des Gipses bei einer interkurrenten Ulkusbehandlung. Eine einfache, aber pfiffige Innovation hierzu kommt von den Kollegen Hochlenert und Fischer aus Köln, die in einer „proof of concept study“ einen gefensterten „total contact cast“ vorstellten [21], in welchem ein Fußulkus über ein ventrales Gipsfenster behandelt werden kann, während der Fuß fixiert bleibt (■ **Abb. 4**).

Dieses hilfreiche Instrument hat der Referent bereits dankbar für die Behandlung seiner eigenen Patienten übernommen. Wenn Patienten nicht dazu bereit sind, ein solches nicht abnehmbares Hilfsmittel zu tragen, sind auch stabile konfektionierte Therapieschuhe mit Abrollsohle und diabetesadaptierter Fußbettung derzeit wohl eine klinisch vertretbare Lösung für die Druckentlastung bei plantaren Druckulzera [22].



Abb. 4 ◀ Neue Gipsvariante zur Ulkusbehandlung. (Aus [21]; mit freundl. Genehmigung © Dirk Hochlenert, alle Rechte vorbehalten)

Fixateur externe bei Charcot-Fuß

Wichtige neue Daten zu den Ergebnissen nach Behandlung der diabetischen Neuroosteoarthropathie (sog. Charcot-Fuß) kommen von der Arbeitsgruppe des Referenten selbst zusammen mit der chirurgischen Gruppe von *Dr. Koller* [23]. Dabei wurden 115 Patienten mit und ohne Diabetes nachuntersucht, bei denen in einem Zentrum konsekutiv zwischen 2008 und 2012 eine rekonstruktive Stellungskorrektur unter Verwendung eines Hoffmann-II-Fixateur externe durchgeführt worden war. Nach der Operation waren 97 % dieser Patienten zunächst in der Lage, mit Maßschuhen oder Orthese zu gehen. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung 2019 waren noch 77 % gehfähig und 51 % sogar außerhalb ihres Hauses uneingeschränkt mobil. Nach dem operativen Eingriff amputiert werden mussten 29 Personen (26 %), davon waren bei 17 (15 %) Minor- und bei 12 (11 %) Majoramputationen erforderlich. Von 67 Patienten mit Ulzera wiesen 23 gleichzeitig eine Osteomyelitis auf. Eine solche war mit 9 von 12 Fällen die Hauptursache für Majoramputationen. Der Autor und Referent schlussfolgerte, dass die rekonstruktive Stellungskorrektur mit einem Fixateur externe eine Erfolg versprechende Methode zur Wiederherstellung und Aufrechterhaltung der Gehfähigkeit bei Personen mit konservativ nicht behandelbarem Charcot-Fuß darstellt. Daneben gibt es auch korrigierende Arthrodesen mit interner Fixation durch intramedulläre Nagelung, Schrauben oder Platten bei konservativ nicht ausreichend behandelbarem Charcot-Fuß. Beide Methoden haben Vor- und Nachteile. Nach

Ansicht des Referenten kann derzeit keine generelle Überlegenheit der einen gegenüber der anderen Methode festgeschrieben werden.

Diabetes, Psychopharmaka und Psychiatrie

Herr Prof. Dr. Dieter Braus vom Vitos Klinikum Rheingau belebte die Veranstaltung wieder einmal mit seinem hochinteressanten und kurzweilig dargebotenen Vortrag.

Behandlung der Depression bei Diabetes

Diabetes geht überzufällig häufig mit Depressionen einher. *Herr Prof. Dr. Braus* ermuntert die Diabetologen dazu, die wahrscheinliche Vulnerabilität für eine relevante depressive Störung durch einige einfache Fragen nach den Hauptsymptomen wie Schlafstörung, Angst, Lustlosigkeit und Stimmungsschwankungen selbst zu eruieren und bei Bedarf durchaus auch schon ohne Hinzuziehung eines Psychiaters eine Therapie zuerst mit Verhaltensmodifikation und ggf. auch mit Psychopharmaka einzuleiten. Die wesentlichen Medikamentengruppen sind SSRI (selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer, z.B. Citalopram, Sertralin) und SNRI (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, z.B. Venlafaxin, Duloxetin). Die Auswahl der Medikamente richtet sich nach der symptombezogenen Hauptwirkung der Psychopharmaka und möglichen Nebenwirkungen, z.B. keine QTc-Zeitverlängerung bei Duloxetin. Inzwischen wurde in zahlreichen Studien gefunden,

dass weder SSRI noch SNRI das Suizidrisiko erhöhen [24]. Wichtig ist, dass beide langfristig verabreicht werden sollen und sie ebenso wie z.B. Pregabalin immer sehr langsam, über 2–3 Monate hinweg, ausgeschlichen werden sollten.

» Benzodiazepine sollten nicht mehr als Dauertherapie verabreicht werden

Benzodiazepine sollten nicht mehr als Dauertherapie verabreicht werden, allenfalls über 2–3 Wochen, ggf. in Verbindung mit SSRI oder SNRI.

Flickerlichtstimulation bei Alzheimer-Krankheit

Aus der präklinischen Forschung berichtete der Referent über faszinierende neue Aussichten für die Therapie der *Alzheimer-Demenz*: Eine nichtinvasive 40-Hz-Flickerlichtstimulation aktiviert die Mikroglia bei der sog. Alzheimer-Maus, sie bessert die Kognition und reduziert die Betaamyloidplaques. Dieser Effekt wird noch verstärkt, wenn das Gehirn über 2 Wochen hinweg intermittierend (über 30 min täglich) multisensorisch, also sowohl visuell als auch akustisch, stimuliert wird [25, 26]. Inzwischen wurden große klinische Studien mit diesem Verfahren bei Patienten begonnen.

Schlafstörung bei Homeoffice

Eine wichtige Frage einer Teilnehmerin war, was man bei einer Schlafstörung im Rahmen von Homeoffice anbieten soll. *Herr Prof. Dr. Braus* empfahl, bei dieser nichtorganischen Insomnie zuerst dafür zu sorgen, dass man sich morgens mindestens 30 min „bei 10.000 lx blauem Licht“ in der Natur bewegt, wenn das nicht reicht, kann man zur Verstärkung einen Therapieversuch mit dem retardierten Melatonin unternehmen: Dabei sollte Circadin® über 2 Wochen hinweg täglich exakt zur gleichen Zeit vor dem Schlafengehen, z.B. um 23 Uhr, eingenommen werden, um den Schlaf-Wach-Rhythmus wiederherzustellen.

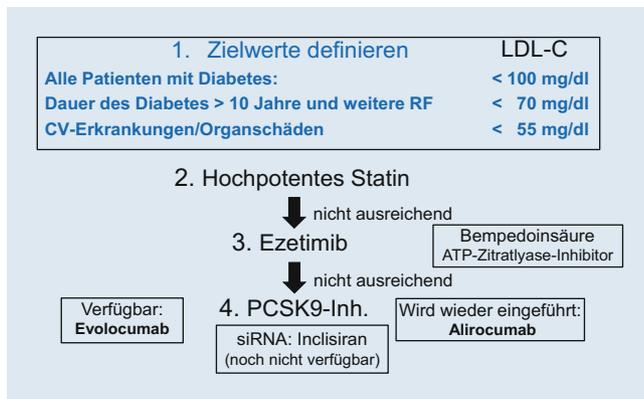


Abb. 5 ▲ Senkung des LDL-Cholesterins (LDL-C) bei Diabetes, Kriterien und Durchführung, ATP Adenosintriphosphat, CV kardiovaskulär, LDL „low density lipoprotein“, PCSK9-Inh. Inhibitor von Proprotein-inkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9, RF Risikofaktoren, siRNA kleine interferierende Ribonukleinsäure („small interfering ribonucleic acid“)

Diabetes und Herz

Herr Prof. Dr. Michael Lehrke vom Universitätsklinikum Aachen hatte Spannendes aus neuen klinischen Studien zu berichten.

Gliflozine bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

Beim Diabetes kommen sowohl eine Herzinsuffizienz (HF) mit reduzierter (HFrEF) als auch eine HF mit erhaltener („preserved“) Ejektionsfraktion (HFpPF) gehäuft vor. Letztere wird überwiegend durch eine vermehrte Steifigkeit des linken Ventrikels hervorgerufen. Frühere Studien hatten ergeben, dass mit dem ARNI (Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor) Entresto® (Sacubitril/Valsartan) die reduzierte Ejektionsfraktion über die wissenschaftlich gut belegte Standardtherapie der HFrEF mit Diuretika, ACE-Hemmern (ACE: Angiotensin-konversionsenzym) bzw. Angiotensinrezeptor- und Betablockern hinaus verbessert werden kann. In der EMPEROR-Reduced-Studie [27] wurde nun nachgewiesen, dass Patienten mit einer stabilen HFrEF, die ausreichend mit Diuretika, ACE-Hemmern bzw. Angiotensinrezeptor- und Betablockern behandelt sind, von einer zusätzlichen Gabe des SGLT-2-Inhibitors (SGLT-2: „sodium glucose linked transporter 2“) Empagliflozin profitieren, und zwar sowohl bei vorliegendem Diabetes als auch ohne Vorhandensein dieser Stoffwechselerkrankung.

Dies dürfte auch für andere SGLT-2-Inhibitoren zutreffen [28]. Die kürzlich publizierte SOLOIST-Studie [29] ergab sogar, dass sich der (nicht zugelassene) SGLT-2-Inhibitor Sotagliflozin selbst bei einer akuten kardialen Dekompensation günstig auf die Herzfunktion auswirkt. Die Frage, ob bei HFrEF als vierte Substanzgruppe ein SGLT-2-Inhibitor oder besser ein ARNI angewendet werden sollte, ist nach Angabe des Referenten bisher noch nicht geklärt.

Senkung von „low-density lipoprotein“ (LDL) bei Älteren

Die bisher umstrittene Frage der Wirksamkeit, der Sicherheit und des Nutzens einer Senkung des LDL-Cholesterins bei älteren Menschen wurde in einem aktuellen Review mit Metaanalyse untersucht [30]. Dabei wurden 29 Studien mit einer Laufzeit von mindestens 2 Jahren und insgesamt 244.090 Patienten eingeschlossen, von denen 21.492 über 75 Jahre alt waren. In 55 % dieser Arbeiten wurde die Gabe von Statinen, in 29 % die von Ezetimib und in 16 % die von PCSK9-Inhibitoren (PCSK9: Proprotein-inkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9) untersucht. Während einer Nachbeobachtung über 2,2–6 Jahre führte eine LDL-Cholesterin-Senkung von 1 mmol (38,6 mg/dl) zu einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos um 26 %, was auch der Wirkung bei Patienten mit < 75 Jahren entsprach. Dieser Effekt ging mit einer signifikanten Verminderung der kardiovasku-

lären Mortalität, von Myokardinfarkten, Schlaganfällen und Koronarrevaskulationen einher. Die verschiedenen Medikamente reduzierten das kardiovaskuläre Risiko entsprechend ihrer LDL-Cholesterin-senkenden Potenz. Die Autoren einer Kohortenstudie bei 57.178 US-Veteranen im Alter von über 75 Jahren ohne Vorerkrankungen kamen bei der Untersuchung des Effekts von Statinen zu ähnlich positiven Ergebnissen [31]. Die empfohlene medikamentöse Stufentherapie zur Senkung des LDL-Cholesterins ist in **Abb. 5** dargestellt.

Der Referent folgerte daraus, dass sich der kardiovaskuläre Nutzen einer LDL-Cholesterin-Senkung auch bei Patienten > 75 Jahre nachweisen lässt, was bei größerem absolutem Risiko in höheren Altersklassen auch mit einem höheren absoluten Nutzen und einer entsprechend niedrigeren NNT („number needed to treat“) einhergeht. Der Referent empfahl, dass die Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des biologischen Alters getroffen werden sollte. Er wies aber darauf hin, dass Kohortenstudien eine randomisierte Studie nicht ersetzen können; derzeit werden 2 solche Untersuchungen durchgeführt.

Inclisiran zur Senkung von „low-density lipoprotein“

Erwähnt werden sollen hier noch 2 kürzlich publizierte Phase-3-Studien zum Effekt von Inclisiran bei Patienten mit einem erhöhten Spiegel von LDL-Cholesterin. Mit dieser Substanz kann die Synthese von PCSK9 über „small-interfering ribonucleic acid“ (siRNA) gehemmt werden. In ORION-10 und ORION-11 wurde das Präparat an Tag 1, Tag 90 und im Anschluss alle 6 Monate subkutan gespritzt und führte in den beiden Studien am Tag 510 zu einer Reduktion des LDL-Cholesterins um 52 % bzw. 50 % [32]. Als unerwünschte Nebenwirkungen der Substanz traten in 3 % bzw. 5 % der Fälle Reaktionen im Bereich der Injektionsstelle auf. Nach Ansicht des Referenten handelt es sich hier um einen interessanten und potenten neuen Ansatz zur Reduktion des LDL-Cholesterins, der mit der antikörperbasierten PCSK9-Inhibition in Konkurrenz treten wird, zumal das

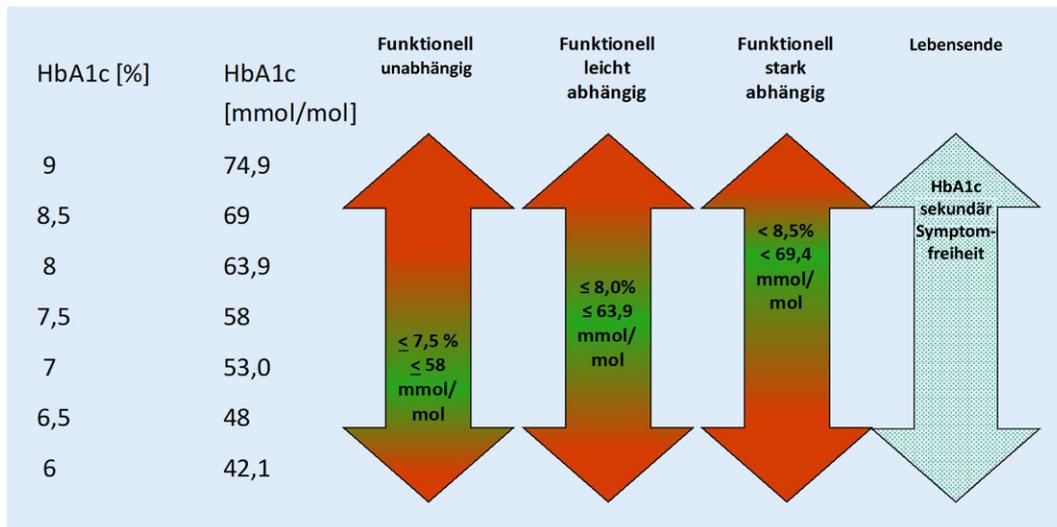


Abb. 6 ◀ Zielwerte des glykierten Hämoglobins Typ A_{1c} (HbA_{1c}) im höheren Alter, Praxisempfehlungen der DDG (Deutsche Diabetes Gesellschaft). (Aus Zeyfang et al. [35])

große Applikationsintervall die Compliance verbessern wird. Die Ergebnisse einer Endpunktstudie zu Inclisiran bleiben allerdings noch abzuwarten.

Geriatric und Diabetes

Frau Prof. Dr. Anke Bahrmann vom Universitätsklinikum Heidelberg gab eine Übersicht über den aktuellen Stand auf ihrem Spezialgebiet. Dabei verwies sie insbesondere auf die S2k-Leitlinie *Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter* [33], in der empfohlen wird, eine differenzierte Therapieplanung bei älteren Menschen mit Diabetes in folgende 4 funktionelle Gruppen einzuteilen:

1. Funktionell unabhängig,
2. Funktionell leicht abhängig,
3. Funktionell stark abhängig und
4. Menschen, die sich in der unmittelbaren Sterbephase befinden.

» Die Therapie bei älteren Diabetespatienten ist nach dem funktionellen und kognitiven Status zu planen

Geriatrische Patienten sind Menschen, die ein höheres Lebensalter und eine geriatric typische Multimorbidität aufweisen. Wichtig zu wissen ist, dass der orale Glukosetoleranztest im Alter nicht zur Diagnostik des Diabetes und zum Screening eingesetzt werden sollte, dass

die Symptome dieser Erkrankung im Alter häufig unspezifisch sind (Müdigkeit, Sehstörungen, kognitive Störungen, Wundheilungsstörung, Infektneigung, Polyneuropathie) und dass Polyurie und Polydipsie seltener bemerkt werden.

Therapieziele im hohen Alter

Allgemeine Therapieziele sind die Vermeidung von Akutkomplikationen (v. a. Hypoglykämien) und die Reduktion funktioneller Beeinträchtigungen sowie die Förderung der Kompetenz. Die HbA_{1c}-Zielwerte spielen hier eine untergeordnete Rolle. Bei der Blutglukosespiegелеinstellung wird eine personalisierte Zielsetzung, bei den meisten Patienten mit Typ-2-Diabetes ein HbA_{1c}-Zielbereich zwischen 7 und 8%, empfohlen [34]. Für die oben angeführten funktionellen Gruppen sprach die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) spezielle Empfehlungen aus ([35], **Abb. 6**).

Altersgerechte technologische Unterstützung

Die Referentin wies ganz besonders auf die nun verfügbaren *unterstützenden Technologien* für die Diabetesbehandlung im höheren Lebensalter hin. Diese sind das Telemonitoring und -consulting, die die Kontrolle von Blutglukosewerten und Vitalfunktionen durch einen Arzt oder das Pflegepersonal über eine räumliche Distanz hinweg mit entsprechenden Handlungsempfehlungen erlauben.

Damit kann die Versorgung der zunehmenden Zahl von geriatric Patienten insbesondere im ländlichen Raum sehr gut unterstützt werden. Außerdem gibt es nun *altersgerechte Assistenzsysteme*, die z. B. Stürze registrieren und einen automatischen Notruf steuern können, oder das klassische Hausnotrufsystem. Mittlerweise stehen auch zahlreiche *Diabetes-Apps* zur Verfügung, z. B. für die Berechnung von Insulineinheiten in Abhängigkeit von der aufgenommenen Nahrung, für die Dokumentation der Stoffwechsellage, die Planung von Aktivitäten, eine Erinnerungsfunktion für die eingenommenen Medikamente u. v. a. Von diesen wird allerdings nur ein kleinerer Anteil den Datenschutzrichtlinien gerecht. Die Zertifizierung anhand eines Kriterienkatalogs erfolgt durch die Arbeitsgemeinschaft *DiaDigital* der DDG, das Zentrum für Telematik und Telemedizin und andere Verbände. Geeignete Apps finden sich auf der Webseite der Arbeitsgemeinschaft *DiaDigital* der DDG.

Zentrales Nervensystem und diabetische Neuropathie

Herr Prof. Dr. Sebastian Jander vom Marien Hospital Düsseldorf referierte insbesondere über neue Studienergebnisse zur Prophylaxe des Schlaganfalls.

Günstige Wirkung von Inhibitoren des Natrium-Glukose-Kotransports

Die günstigen kardiovaskulären und renoprotektiven Wirkungen einer Behandlung des Typ-2-Diabetes mit SGLT-2-Inhibitoren (SGLTi) und GLP-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA) sind gut belegt. Studien mit einem Direktvergleich von SGLT-2i und GLP-1-RA gibt es bisher aber leider nicht. In einer großen Metaanalyse von 764 randomisierten kontrollierten Studien zu diesen Substanzen wurden nun die Ergebnisse bei insgesamt 421.346 Patienten ausgewertet und die unterschiedlichen Effekte von SGLT-2i und GLP-1-RA herausgearbeitet [36]. Dabei zeigte sich, dass SGLT-2i die Gesamtsterblichkeit sowie die Krankenhausaufnahme wegen Herzinsuffizienz besser beeinflussen als GLP-1-RA. Dagegen wird das Auftreten eines nichttödlichen Schlaganfalls durch GLP-1-RA signifikant reduziert, während SGLT-2i diesbezüglich neutral sind, d. h. keinen günstigen Effekt haben. Die positive Wirkung von GLP-1-RA auf

die Verhinderung eines ischämischen Schlaganfalls wurde insbesondere bei einer explorativen Analyse der REWIND-Studie belegt, in der 9901 Patienten mit Typ-2-Diabetes und zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren über 4,5 Jahre hinweg entweder mit Dulaglutid oder mit Placebo behandelt worden waren [37]. Bei 158 (3,2 %) der 4949 mit Dulaglutid behandelten und 205 (4,1 %) der 4952 Probanden der Placebogruppe trat ein ischämischer Schlaganfall auf. Dieser Unterschied zu Placebo ist statistisch hochsignifikant. Ein Effekt auf hämorrhagische Schlaganfälle konnte in dieser Studie dagegen nicht nachgewiesen werden.

Schlaganfallverhinderung durch Senkung von „low-density lipoprotein“

Eine ebenso wichtige neue Nachricht zum Schlaganfall kommt von der TST („treat stroke to target“-Studie: Wenn Patienten nach einem ischämischen Schlaganfall (< 3 Monate zurückliegend)

oder einer transitorisch ischämischen Attacke (TIA, < 15 Tage zurückliegend) mit einer zerebrovaskulären oder Koronarsklerose mit einem Statin und ggf. zusätzlich Ezetimib auf einen LDL-Zielwert von < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) eingestellt worden waren, wurde dadurch ein Schlaganfall signifikant besser verhindert als bei Einstellung auf einen Zielwert von < 90–110 mg/dl (2,3–2,8 mmol/l; [38]). In der Gruppe mit dem niedrigeren LDL-Cholesterin-Zielwert trat der zusammengesetzte Endpunkt für kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse (bestehend aus ischämischem Schlaganfall, Myokardinfarkt, neu aufgetretenen Symptomen mit der Notwendigkeit zur Koronar- oder Karotisrevaskularisation oder Tod aus kardiovaskulärer Ursache) signifikant weniger häufig ein. Bei der Mehrzahl der Endpunktereignisse handelte es sich um ischämische Schlaganfälle und Schlaganfälle aus nicht bestimmter Ursache.

Das bedeutet, dass nicht nur nach einem abgelaufenen kardiovaskulären Ereignis, sondern auch nach einem

Hier steht eine Anzeige.

ischämischen Schlaganfall oder einer TIA der Zielwert von LDL-Cholesterin auf unter 70 mg/dl (1,8 mmol/l) eingestellt werden sollte.

Endokrinologie

Herr Prof. Dr. Matthias Weber vom Universitätsklinikum Mainz berichtete über neue Studienergebnisse aus dem Gebiet der Endokrinologie, unter welches der Diabetes subsumiert ist.

Osteoporosetherapie bei Diabetes

Wie 2 aktuelle Metaanalysen aus dem Jahr 2020 ergaben, sind sowohl der Typ-1- als auch der Typ-2-Diabetes mit einem erhöhten Frakturrisiko verbunden, und zwar sowohl für vertebrale als auch für nichtvertebrale und Hüftkopffrakturen. In der ersten Metaanalyse [39] wurden 15 Studien mit insgesamt 852.705 Männern und Frauen mit Typ-2-Diabetes ausgewertet. Dabei fand sich bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ein um 35 % höheres Risiko für das Neuauftreten einer vertebrale Fraktur und bei Frauen mit Typ-2-Diabetes und einer Wirbelkörperfraktur eine um 84 % höhere Mortalität im Vergleich zu nicht an Diabetes Erkrankten mit einer Wirbelkörperfraktur. In der 2. Metaanalyse [40] wurden 49 Studien mit insgesamt mehr als 17 Mio. Teilnehmern und 319.652 Hüftfrakturen und knapp 3 Mio. Teilnehmern mit 181.228 nichtvertebralen Frakturen analysiert. Dabei fand sich bei Diabetes ein signifikant erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen, mit einem fast 5-fach erhöhten Risiko bei Typ-1- und einem um 35 % erhöhten Risiko bei Typ-2-Diabetes. Sowohl bei Typ-1- als auch bei Typ-2-Diabetes war die Risikoerhöhung in der jüngeren Population besonders ausgeprägt. Der Referent wies darauf hin, dass bei der Knochendichtemessung das Frakturrisiko insbesondere beim Typ-2-Diabetes unterschätzt wird, und empfahl sehr dringend, dass Diagnostik und Indikationsstellung zu einer spezifischen Osteoporosebehandlung bei Menschen mit Diabetes konsequent genutzt werden. Speziell sollten bei dieser Klientel auch Hypoglykämien vermieden werden, um damit Stürzen als Verursacher von Frakturen vorzubeugen.

Absetzen von Denosumab – keinesfalls abrupt

Eine weitere wichtige Nachricht aus der Osteologie ist, dass *Denosumab nicht plötzlich aus-oder abrupt abgesetzt werden darf*. Das ergab eine große populationsbasierte Kohortenstudie aus Großbritannien [41].

Bei dem RANKL-Antikörper (RANKL: „receptor activator of nuclear factor κ B“) Denosumab handelt es sich um eine sehr potente antiresorptive Substanz, die zu einer Suppression des Knochenabbaus bei unverändertem Knochenaufbau führt und so in der FREEDOM-Extension Study über die gesamte Behandlungsdauer von bis zu 10 Jahren zu einer Zunahme der Knochendichte und einer damit assoziierten starken Reduktion der Frakturraten führte. Nach Absetzen von Denosumab kommt es allerdings zu einem raschen Anstieg des Knochenabbaus, was mit einer erhöhten Rate an z. T. multiplen vertebrale Frakturen verbunden ist. Dies äußert sich auch bereits dann, wenn die alle 6 Monate anstehende Verabreichung von Denosumab um mehr als 16 Wochen verzögert wird. Entsprechend einem Positionspapier der „European Calcified Tissue Society“ (ECTS) wird zur Minimierung des erhöhten Knochenumsatzes nach Absetzen einer Denosumabtherapie der Einsatz eines potenten Bisphosphonats, wie z. B. Zoledronat, über 1–2 Jahre empfohlen [42]. Eine Verzögerung der halbjährigen Verabreichung von Denosumab muss also verhindert und ein Absetzen der Therapie geplant werden.

L-Thyroxin-Einnahme am Abend?

Eine scheinbar triviale, aber in der endokrinologischen Praxis häufig gestellte Frage ist, ob L-Thyroxin unbedingt vor dem Frühstück eingenommen werden muss. Die Antwort ist nein. Entsprechend einer aktuellen Metaanalyse von 10 prospektiven Studien mit insgesamt 687 Patienten ist die spätabendliche Gabe von L-Thyroxin genauso effektiv wie die morgendliche Gabe 1/2 h vor dem Frühstück [43]. Bei dieser Entscheidung kann also dem Patientenwunsch entsprechen

werden, womit sich wahrscheinlich auch die Compliance erhöht.

Weitere Themenbereiche

Die im Diabetes Update 2021 vorgetragenen und diskutierten neuen Erkenntnisse zu den Themen Screening und Epidemiologie des Diabetes, Typ-2-Diabetes, diabetische Nephropathie und Hypertonie bei Diabetes sowie Gastroenterologie und Hepatologie bei Diabetes sind in diesem Heft als separate Artikel näher ausgeführt.

Korrespondenzadresse



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

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. W. 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

- Chazelas E, Debras C, Srouf B et al (2020) Sugary drinks, artificially sweetened beverages, and cardiovascular diseases in the NutriNet-Santé Cohort. *J Am Coll Cardiol* 78(18):2175–2177
- Dalenberg JR, Patel PB, Denis R et al (2020) Short-term consumption of Sucralose with, but Not without, carbohydrate impairs neural and metabolic sensitivity to sugar in humans. *Cell Metab* 31(3):493–502.e7
- Taheri S, Zaghoul H, Chagoury O et al (2020) Effect of intensive lifestyle intervention on bodyweight and glycaemia in early type 2 diabetes (DIADeM-1): an open-label, parallel-group, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8(6):477–489
- Halle M, Röhling M, Banzer W et al (2020) ACOORH study group. Meal replacement by formula diet reduces weight more than a lifestyle intervention alone in patients with overweight or obesity and accompanied cardiovascular risk factors—the ACOORH trial. *Eur J Clin Nutr* 75:661–669
- ACOOH Study Group, Röhling M, Kempf K, Banzer W et al (2020) Prediabetes conversion to normoglycemia is superior adding a low-

- carbohydrate and energy deficit formula diet to lifestyle intervention—A 12-month subanalysis of the ACOORH trial. *Nutrients* 12(7):2022. <https://doi.org/10.3390/nu12072022>
6. Yoshino M, Kayser BD, Yoshino J et al (2020) Effects of diet versus gastric bypass on metabolic function in diabetes. *N Engl J Med* 383:721–732
 7. Wilding PH, Batterham RL, Calanna S et al (2021) Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 384:989–1002
 8. Wadden TA, Bailey TS, Billings KL et al (2021) Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1831>
 9. Bergenstal R, Nimri R, Beck RW et al (2021) A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. *Lancet* 397:208–219
 10. Brenton MD, Kanapka LG, Beck RW et al (2020) A randomized trial of closed-loop control in children with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 383:836–845
 11. Sherr JL, Buckinham BA, Forlenza GP et al (2020) Safety and performance of the Omnipod Hybrid-Closed-Loop system in adults, adolescents, and children with type 1 diabetes over 5 days under free-living conditions. *Diabetes Technol Ther* 22:174–184
 12. Breton MD et al. *N Engl J Med* 202383:836–845–219
 13. Allotey J, Stallings E, Bonet M et al (2020) Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 370:m3320. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3320>
 14. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL et al (2021) Disease severity and perinatal outcomes of pregnant patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol* 137:571
 15. Kleinwechter H (2020) SARS-CoV-2-Infektion/COVID-19. Schwangerschaft und Diabetes. Stand 15. Dezember 2020 aus diabetologischer Perspektive. In [Fo]Diabetologie 15:34–41
 16. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C et al (2021) COVID-19 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.03.023>
 17. Shimabukuro TT, Sy K, Myers TR et al (2021) Preliminary findings of mRNA Covid-19 vaccine safety in pregnant persons. *N Engl J Med* 384:2273–2282
 18. Wu X, Liu B, Sun Y et al (2020) Association of maternal pregnancy diabetes and gestational diabetes mellitus with congenital anomalies of the newborn. *Diabetes Care* 43(1):2983–2990
 19. Tinker S, Gilboa S, Moore C et al (2020) Specific birth defects in pregnancies of women with diabetes. *National Birth Defects Prevention Study, 1997–2011*. *Am J Obstet Gynecol*. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.08.028>
 20. Feig D, Donovan L, Zinman B et al (2020) Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8:834–844
 21. Hochlenert D, Fischer C (2020) Ventral windowed total contact casts safely offload diabetic feet and allow access to the foot. *J Diabetes Sci Technol*. <https://doi.org/10.1177/1932296820964069>
 22. Potier L, François M, Dardari D et al (2020) Comparison of a new versus standard removable offloading device in patients with neuropathic diabetic foot ulcers: a French national multicentre, open-label randomized, controlled trial. *BMJ Open Diabetes Res Care*. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000954>
 23. Spraul AMS, Schönbach AM, Müller N et al (2020) Long-term outcome of persons with diabetic and non-diabetic neuroosteoarthropathy after foot correction using external fixation. *Diabet Med*. <https://doi.org/10.1111/dme.14404>
 24. Näslund J, Hieronymus F, Lisinski A et al (2018) Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on rating-scale-assessed suicidality in adults with depression. *Br J Psychiatry* 212(3):148–154
 25. Martorell AJ, Paulson AL, Suk HJ et al (2019) Multy-sensory gamma stimulation ameliorates Alzheimer's-associated pathology and improves cognition. *Cell* 177(2):256–271.e22
 26. Iaccario HF, Singer AC, Martorell AJ et al (2018) Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia. *Nature* 540(7632):230–235
 27. Packer M, Anker S, Butler J et al (2020) Cardiovascular and renal outcomes with Empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 383:1413–1424
 28. Jercho JA (2020) More evidence for SGLT2-Inhibitors in heart failure. *N Engl J Med* 383:1481–1482
 29. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG et al (2021) Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening of heart failure. *N Engl J Med* 384(2):117–128
 30. Gencer B, Marston NA, Im KA et al (2020) Efficacy and safety of lowering LDL Cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 396(102639):1637–1643
 31. Orkaby AR, Driver JA, Ho Y-L et al (2020) Association of statin use with all-cause and cardiovascular mortality in US veterans 75 years and older. *JAMA* 324(1):68–78
 32. Ray KK, Wright RC, Kallend D et al (2020) Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 382(16):1507–1519
 33. Bahrman A, Bahrman P, Baumann J et al (2018) S2k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter, AWMF-Register-Nr.: 057-017. *Diabetes Stoffwechs* 13:423–492
 34. Quaseem A, Wilt TJ, Kansagara D et al (2018) Hemoglobin A1c targets for glycemic control with pharmacologic therapy for nonpregnant adults with type 2 diabetes mellitus: A guidance statement update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 168(8):569–576
 35. Zeyfang A, Bahrman A, Wernecke J (2020) Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft: Diabetes mellitus im Alter. *Diabetologie* 15(Suppl 1):112–119
 36. Palmer C, Tendal B, Mustafa RA et al (2021) Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 372:m4573
 37. Gerstein HC, Hart R, Colhoun HM et al (2020) The effect of dulaglutide on stroke: an exploratory analysis of the REWIND trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8(2):106–114
 38. Amerenco P, Kim JS, Labreuche J et al (2020) A comparison of two LDL cholesterol targets after ischaemic stroke. *N Engl J Med* 382:9–19
 39. Koromani F, Oel L, Shevroja L et al (2020) Vertebral fractures in individuals with type 2 diabetes: more than skeletal complications alone. *Diabetes Care* 43(1):137–144
 40. Vilaca T, Schini M, Harnan S et al (2020) The risk of hip and non-vertebral fractures in type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis update. *Bone* 137:115457
 41. Liu H, Yoshida K, Zhao SS et al (2020) Delayed denosumab injections and fracture risk among patients with osteoporosis: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 173(7):516–526
 42. Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C et al (2021) Fracture risk and management of discontinuation of Denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab* 106(1):264–281
 43. Pang X, Pu T, Xu L et al (2020) Effect of L-thyroxine administration before breakfast vs at bedtime on hypothyroidism. A meta-analysis. *Clin Endocrinol* 92(5):475–481