

The year in DIABETES

Hot Topics im Jahre 2013

16 Diabetes Experten, 8 französisch- und 8 deutschsprachige, informierten in Parallelpräsentationen über richtungsweisende Studien aus den Jahren 2012/13. Die für die Anwendung in der Praxis aufbereiteten Vorträge hatten eine breite Themenvielfalt, die, um nur einige zu nennen, von Epidemiologie und Diagnostik über Gestationsdiabetes und verschiedene Komorbiditäten des Diabetes bis hin zu Adipositas und Ernährung reichte.

Prof. Jacques Philippe aus Genf und **Prof. Giatgen Spinas** aus Zürich präsentierten die Hot Topics of the Year 2013.

- ▶ Im Gegensatz zu den 2010 publizierten europäischen Leitlinien der ESC/EAS halten die 2013 publizierten amerikanischen Leitlinien der AHA/ACC nicht mehr an einem LDL-C Zielwert von < 1.8 mmol/L beim Typ 2 Diabetes (T2DM) fest (1, 2)
- ▶ Die Kombinationstherapie aus ACE-Hemmern und ARB brachte keine Vorteile bei der Behandlung der diabetischen Nephropathie (3).
- ▶ Die Kombination der Inkretine GLP-1 und GIP in einem Molekül führte zu verbesserten Glukosewerten im Blut und zu grösserem Gewichtsverlust (4).
- ▶ Körperliche Aktivität erhöht die kognitiven Fähigkeiten durch Freisetzung des Wachstumsfaktors BDNF (5).
- ▶ Neues Denkmodell: Es sind die erhöhten Insulinwerte, die zu Adipositas führen und nicht umgekehrt Adipositas, die zu erhöhten Insulinwerten führt. Nahrungsmittel mit hohem Fettanteil verursachen hohe Insulinwerte im Blut und dadurch zu Adipositas (6).
- ▶ Immunisierung mit Proinsulin kann bei Typ 1 Diabetes (T1DM) Patienten die gegen β -Zellen gerichteten Immunreaktionen unterdrücken und die β -Zell Funktion aufrechterhalten (7).

Prof. Michael Brändle aus St. Gallen und **Prof. Christoph Stettler** präsentierten vier interessante Studien aus der Epidemiologie und Diagnostik.

- ▶ Die CoLaus Studie wies nach, dass der FINDRISC Risikoscore die beste Aussagekraft über T2DM Inzidenz einer Schweizer Bevölkerungsgruppe innerhalb der 7 untersuchten Risikoscores aufwies. Der SWISS Risikoscore beruht auf dem FINDRISC Score und in den neuen Schweizer Diabetes Risikoscore fließen die Ergebnisse dieser Studie ein (8).
- ▶ „T2DM Screening trägt nicht zur Senkung der Mortalität bei“, stellte sich bei der britischen ADDITION Studie heraus (9).
- ▶ Eine australische Studie legte dar, dass T2DM, wenn er in jungen Jahren beginnt, eine aggressivere Krankheit darstellt als T1DM. Es stellt sich die Frage, ob er auch aggressiver behandelt werden muss (10).
- ▶ In den letzten Jahrzehnten ist laut einer schottischen Studie das relative Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses und die Mortalität von T1DM Patienten zwar gesunken, die Mortalität im Ver-

gleich zu Nicht-Diabetikern bleibt aber insgesamt um das 2-3 fache erhöht (11).

Zur Pathogenese und Behandlung des T1DM berichteten **Prof. Giatgen Spinas** aus Zürich und **PD Valérie Schwitzgebel** aus Genf über vier relevante Studien.

- ▶ Bei Hochrisiko-Kindern stellt der Nachweis verschiedener Autoantikörper eine vorklinische Stufe des T1DM dar. Tritt der T1DM vor dem 3. Lebensjahr auf und können HLA DR3/4 und DQw8 Antikörper nachgewiesen werden, so schreitet die Diabetes mellitus-Erkrankung mit erhöhter Geschwindigkeit voran. Immuninterventionen sollten unabhängig davon, ob β -Zell Veränderungen vorliegen, unternommen werden (12).
- ▶ Die Gabe von IL-1 β Antikörpern (Canakinumab) bzw. IL-1 Rezeptor Antagonisten (Anakinra) zu Beginn einer T1DM Erkrankung hält die β -Zell Zerstörung nicht auf und es zeigten sich keine Unterschiede zur Placebogruppe. Ein frühzeitiger Einsatz erzielt eventuell bessere Ergebnisse (13).
- ▶ Der Einsatz eines künstlichen Pankreas konnte den nächtlichen Glukosespiegel bei jugendlichen T1DM Patienten auf einem konstanteren Niveau regulieren als eine Sensor induzierte Pumpentherapie. Richtiger Schritt in Richtung automatisiertes Diabetes Management (14).
- ▶ Die flexible Gabe des Langzeitinsulins Degludec zeigte sich in Bezug auf die HbA1c Senkung Glargin gegenüber nicht unterlegen. Die nächtliche Hypoglykämierate lag für Degludec dagegen um 40% niedriger. Sicheres und wirksames Medikament (15).

Neues zum Gestationsdiabetes (GDM) präsentierten **Prof. Roger Lehmann** aus Zürich und **PD Jardena Puder** aus Lausanne anhand von vier Studien.

- ▶ Detemir (Levemir®) kann sicher während der Schwangerschaft verabreicht werden (16).
- ▶ GDM und Adipositas weisen einen additiven Effekt auf und erhöhen das Makrosomie-Risiko um mehr als das Fünffache (17).
- ▶ Leiden die werdenden Mütter an Übergewicht bzw. Adipositas, dann sind die Mortalitätsrate aller Genese, sowie die Hospitalisationshäufigkeit infolge kardiovaskulärer Probleme der Nachkommen erhöht. Aufgrund des zahlenmässig starken Zuwachses an adipösen jungen Frauen ist es dringend geboten, Strategien zu entwickeln, das Körpergewicht vor der Schwangerschaft zu reduzieren (18).
- ▶ Das mütterliche Gewicht vor der Schwangerschaft ist ausschlaggebend für das Gewicht des Kindes. Ein bariatrischer chirurgischer Eingriff vor der Schwangerschaft bietet die Möglichkeit, das Gewicht der künftigen Mutter zu reduzieren und dadurch Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen sowie exzessives Gewicht der Nachkommen zu vermeiden. Daneben führt die Gewichtsabnahme zu einer Erhöhung der Fertilität der Frauen (19).

Makrovaskuläre Komplikationen und Dyslipidämie waren das Thema der fünf Studien, die **Prof. Peter Diem** aus Bern und **Prof. Jacques Philippe** aus Genf präsentierten.

- ▶ Es besteht eine positive Korrelation zwischen physischer Aktivität, selbst wenn sie sehr moderat ausfällt, und niedrigerem Mortalitätsrisiko bei Diabetikern (20).
- ▶ Das Mortalitätsrisiko von Diabetikern ist infolge vieler Komorbiditäten u.a. auch spezieller Krebsarten erhöht (21).
- ▶ Die Mortalitätsrate bei Nicht-Diabetikern steigt mit dem BMI; bei Diabetikern hingegen sinkt sie paradoxerweise mit steigendem BMI (22).
- ▶ Ein gesunder Lebensstil verbessert bei Diabetikern zwar den HbA1c, verringert die Insulingabe, Harninkontinenz und Schlafapnoe treten seltener auf und die physische Fitness und Lebensqualität verbessern sich, aber die kardiovaskuläre Morbidität und/oder Mortalität werden nicht positiv beeinflusst (23).
- ▶ Patienten mit Fettstoffwechselstörung profitieren sowohl von einer Statin-Behandlung als auch von einer Verbesserung ihrer körperlichen Fitness. Der physische Effekt ist hierbei grösser als der Statin-Effekt. Patienten, die sich fit halten, müssen weniger Statine nehmen (24).

Mit Schulung und Therapieadhärenz befassten sich **Prof. Peter Wiesli** aus Frauenfeld und **Dr. Juan Ruiz** aus Lausanne.

- ▶ Diabetes-Schulung bei Patienten mit schlecht eingestelltem Diabetes senkt die Rehospitalisationsrate stark (25).
- ▶ Zu ähnlichen Ergebnissen kamen zwei andere Studien, die zeigten, dass ein Drittel der Diabetiker keine Gesundheitskompetenz („health literacy“) und zwei Drittel keine Kenntnisse in Bezug auf die Berechnung von Dosierungen oder den Kohlenhydratgehalt von Nahrungsmitteln („health numeracy“) hatten. Beide Fähigkeiten werden für ein erfolgreiches Diabetes-Selbst-Management und eine erfolgreiche Therapie-Adhärenz benötigt; wobei die „numeracy“ hierbei einen grösseren Anteil zum Gelingen beiträgt. Eine gezielte Patientenschulung ist sehr wichtig. Nur wer die Notwendigkeit des Medikaments und seine regelmässige Verwendung in der richtigen Dosierung verstanden hat, kann auch mit Nebenwirkungen umgehen (26, 27).

Drei Studien zum Thema Nephropathie und Hypertonie präsentierten **PD Bernhard Hess** aus Zürich und **PD Anne Zanchi** aus Lausanne.

- ▶ Diabetische Retinopathie mit Albuminurie ist das klinische Kennzeichen einer „echten“ Nephropathie bei T2DM Patienten und sagt ein erhöhtes kardiovaskuläres (CV) Risiko voraus. Bei normaler oder nahezu normaler eGFR und „echter“ diabetischer Nephropathie ist Albuminurie ein prognostischer Faktor für ein CV-Risiko, ist die eGFR erniedrigt, so ist nur die eGFR ein Prognosefaktor für CV, die Albuminurie resultiert vielmehr aus einer fortgeschrittenen Nierenschädigung (28).
- ▶ Die 2012 überarbeiteten KDOQI Leitlinien für die klinische Anwendung bei Diabetes und chronischer Nierenerkrankung sagen, dass der HbA1c Level bei Patienten mit Hypoglykämierisiko (inkl. derer mit fortgeschrittener Nierenerkrankung: Stadium 4–5) nicht unter <7% gesenkt werden sollte. Ferner werden LDL-Cholesterin senkende Medikamente, wie Statine oder Statin/Ezetimibe-Kombinationen empfohlen, um das Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse bei Diabetikern mit chronischer

Nierenerkrankung (inkl. Patienten mit einer transplantierten Niere) zu senken. Jedoch ist eine Statin-Therapie bei Dialysepatienten nicht empfehlenswert. Die Schweizer Richtlinien unterscheiden sich von den KDOQI 2012 Richtlinien darin, dass sie für Glipizid und Gliclazid keine Dosierungsanpassung fordern und dazu raten, die Anwendung von Glyburid (Glibenclamid) zu vermeiden (29).

- ▶ Der nächtliche Blutdruck ist bzgl. eines CV Risikos aussagekräftiger als der Tagesblutdruck. Die Verabreichung von mindestens einer den Blutdruck senkenden Dosis vor dem Schlafengehen senkt bei T2DM Patienten mit Bluthochdruck die CV Morbidität und Mortalität und erhöht die ereignisfreie Zeit durch Sicherstellung des physiologischen nächtlichen Blutdruckabfalls („Dipping“) (30).

Zur Pathogenese und Behandlung des T2DM stellten **Dr. Fabian Meienberg** aus Basel und **PD François Jornayvaz** aus Genf vier interessante Studien vor.

- ▶ Die BEGIN Once Long Studie zeigte vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit für Degludec und Glargin, wobei bei der Behandlung mit Degludec weniger nächtliche hypoglykämische Episoden auftraten (31).
- ▶ Die Vermutung eines Zusammenhangs zwischen schwerer Hypoglykämie und kardiovaskulären Erkrankungen konnte bestätigt werden (32).
- ▶ Salsalat verbessert die Glykämie und einige Entzündungsmarker bei T2DM Patienten, der Albumin-Kreatinin-Quotient dagegen wird durch Salsalat erhöht (33).
- ▶ Der SGLT-2-Hemmer Canagliflozin (Invokana® in den USA und EU zugelassen) stellt eine gute Therapieoption in Kombination mit Metformin dar. Er wird gut vertragen und hat einen positiven Einfluss auf das Körpergewicht. Langzeitstudien stehen noch aus (34).

Den Abschluss stellte das Thema Adipositas und Ernährung dar, das **Prof. Kaspar Berneis** aus Zürich und **PD Vittorio Giusti** aus Lausanne bearbeiteten.

- ▶ Regelmässiges Frühstück kann das Risiko, an einer Reihe metabolischer Störungen zu erkranken, senken (35).
- ▶ Durch Konsum zuckerhaltiger Getränke scheinen die Personen mit einer genetischen Veranlagung zu Adipositas häufiger adipös zu werden als Personen ohne diese genetische Prädisposition (36).
- ▶ Zu kurzer nächtlicher Schlaf (<5h) könnte einen Risikofaktor für Adipositas darstellen, hingegen scheint ein kurzer Mittagschlaf einen unabhängigen protektiven Faktor gegen Adipositas darzustellen (37).
- ▶ Bei leicht bis moderat adipösen T2DM Patienten führten Magen-Bypass-Operationen zu besseren Ergebnissen bei der Gewichtsreduzierung, Senkung des HbA1c, des Cholesterins und des Blutdrucks als reine Life-Style Massnahmen. Die Vorteile sind jedoch gegen potentielle schwere Nebenwirkungen der Operation abzuwägen (38).

▼ **Dr. Heidrun Ding**

Quelle: The Year in Diabetes 2013, Bern Zentrum Paul Klee, 5.12.2013

🇨🇭 Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Literatur:

1. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. Nov 12 2013.
2. Baigent C et al Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010 376(9753) :1670-82. Doi :10.1016/S0140-6736(10)61350-5.Epub 2010Nov8
3. Fried L.F., Emanuele N., Zhang J.H., et al. Combined Angiotensin Inhibition for the Treatment of Diabetic Nephropathy. *N Engl J Med* 2013, 369:1892-1903
4. Finan B et al Unimolecular dual incretins maximize metabolic benefits in rodents, monkeys, and humans. *Sci Transl Med*. 2013 Oct 30;5(209):209ra151. doi: 10.1126/scitranslmed.3007218.
5. Wrann CD et al Exercise Induces Hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 Pathway. *Cell Metab* 2013, Vol. 18, Issue 5 : 649-59. doi: 10.1016/j.cmet.2013.09.008. Epub 2013 Oct 10
6. Mehran AE et al. Hyperinsulinemia drives diet-induced obesity independently of brain insulin production. *Cell Metab* 2012, Vol. 16, Issue 6 : 723-737. doi: 10.1016/j.cmet.2012.10.019
7. Roep BO et al Plasmid-encoded proinsulin preserves C-peptide while specifically reducing proinsulin-specific CD8⁺ T cells in type 1 diabetes. et al. *Sci Transl Med* 2013, Vol. 5, Issue 191 : 191ra82
8. Schmid R et al Validation of 7 type 2 diabetes mellitus risk scores in a population-based cohort: CoLaus study. *Arch Intern Med*. 2012 Jan 23;172(2):188-9. doi: 10.1001/archinte.172.2.188.
9. Simmons RK et al Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2012, 380:1741-8
10. Constantino MI Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013,36(12):3863-9
11. Livingstone SJ et al.Risk of cardiovascular disease and total mortality in adults with type 1 diabetes: Scottish registry linkage study. *PLoS Med*. 2012;9(10):e1001321. doi: 10.1371/journal.pmed.1001321. Epub 2012 Oct 2.
12. Ziegler AG et al Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013, 309:2473-2479
13. Maran A et al Interleukin-1 antagonism in type 1 diabetes of recent onset: two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet* 2013; 381:1905-1915
14. Philipp M et al Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *New Engl J Med* 2013, 368:824-933
15. Mathieu C et al Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98:1154-1162
16. Mathiesen ER et al Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012, 35 : 2012 –2017
17. Black MH et al The relative contribution of prepregnancy overweight and obesity, gestational weight gain, and IADPSG-defined gestational diabetes mellitus to fetal overgrowth. *Diabetes Care*. 2013 Jan;36(1):56-62. doi: 10.2337/dc12-0741. Epub 2012 Aug 13.
18. Reynolds RM et al Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1 323 275 person years. *BMJ*. 2013 Aug 13;347:f4539. doi: 10.1136/bmj.f4539.
19. Willis K et al. Bariatric surgery and pregnancy: the magical solution? *J Perinat Med*. 2013 Mar;41(2):133-40. doi: 10.1515/jpm-2012-0237.
20. Sluik D et al Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012 Sep 24;172(17):1285-95. doi: 10.1001/archinternmed.2012.3130.
21. Campbell PT et al Diabetes and cause-specific mortality in a prospective cohort of one million U.S. adults. *Diabetes Care*. 2012 Sep;35(9):1835-44. doi: 10.2337/dc12-0002. Epub 2012 Jun 14
22. Jackson CL et al. Body-mass index and all-cause mortality in US adults with and without diabetes *J.Gen.Int.Med*. 2013, Epub ahead of print
23. The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2013; 369:145-154
24. Kokkinos PF et al Interactive effects of fitness and statin treatment on mortality risk in veterans with dyslipidaemia: a cohort study. *Lancet*. 2013 Feb 2;381(9864):394-9. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61426-3. Epub 2012 Nov 28.
25. Healy SJ et al Inpatient diabetes education is associated with less frequent hospital readmission among patients with poor glycemic control. *Diabetes Care*. 2013 Oct;36(10):2960-7. doi: 10.2337/dc13-0108. Epub 2013 Jul 8.
26. Osborn CY et al. Self-efficacy links health literacy and numeracy to glycemic control. *J Health Commun*. 2010;15 Suppl 2:146-58. doi: 10.1080/10810730.2010.499980.
27. Bailey SC et al. Rethinking adherence: a health literacy-informed model of medication self-management. *J Health Commun*. 2013;18 Suppl 1:20-30. doi: 10.1080/10810730.2013.825672.
28. Sasso FC et al. High cardiovascular risk in patients with Type 2 diabetic nephropathy: the predictive role of albuminuria and glomerular filtration rate. *The NID-2 Prospective Cohort Study*. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Jun;27(6):2269-74. doi: 10.1093/ndt/gfr644. Epub 2011 Nov 16.
29. Nelson RG et al KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis*. 2012 Nov;60(5):850-86. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.07.005.
30. Rossen NB Comment on: Hermida et al. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1270-1276. analysiert in Basile JN et al Analysis of recent papers in hypertension: nighttime administration of at least one anti-hypertensive medication is associated with better blood pressure control and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes or chronic kidney disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013 Jan;15(1):2-4. doi: 10.1111/jch.12028. Epub 2012 Oct 26.
31. Zinman B et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care*. 2012 Dec;35(12):2464-71. doi: 10.2337/dc12-1205. Epub 2012 Oct 5.
32. Goto A et al. Severe hypoglycemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ*. 2013 Jul 29;347:f4533. doi: 10.1136/bmj.f4533.
33. Goldfine et al Salicylate (salsalate) in patients with type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013 Jul 2;159(1):1-12. doi: 10.7326/0003-4819-159-1-201307020-00003.
34. Cefalu WT et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013 Sep 14;382(9896):941-50. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60683-2. Epub 2013 Jul 12.
35. Odegaard AO et al. Breakfast frequency and development of metabolic risk. *Diabetes Care*. 2013 Oct;36(10):3100-6. doi: 10.2337/dc13-0316. Epub 2013 Jun 17.
36. Qi Q. et al. Sugar-sweetened beverages and genetic risk of obesity. *N Engl J Med*. 2012 Oct 11;367(15):1387-96. doi: 10.1056/NEJMoa1203039. Epub 2012 Sep 21.
37. Sayon-Orea C et al. Association between sleeping hours and siesta and the risk of obesity: the SUN Mediterranean Cohort. *Obes Facts*. 2013;6(4):337-47. doi: 10.1159/000354746. Epub 2013 Aug 10.
38. Ikramuddin S et al. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Jun 5;309(21):2240-9. doi: 10.1001/jama.2013.5835.