

Current congress

Messe Berlin Süd

28.–31. Mai 2014



Foto: Land Berlin/Thie



Liebe Mitglieder der Deutschen Diabetes Gesellschaft, sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

es ist mir eine große Freude, Sie zum Diabetes-Kongress vom 28. bis 31. Mai 2014 in Berlin begrüßen zu dürfen. Dies wird ein ganz besonderer Kongress, denn unsere Gesellschaft feiert in diesem Jahr ihr 50-jähriges Jubiläum. Aus diesem Anlass möchten wir auf dem Kongress die wissenschaftlichen und klinischen Errungenschaften aus einem halben Jahrhundert deutscher Diabetologie würdigen.

Wir haben in Deutschland gegenwärtig eine breit aufgestellte, gut vernetzte und in vielen Bereichen hervorragende und international anerkannte Diabetesforschung. Diese neuen wissenschaftlichen Entwicklungen gilt es nun, effektiv zu vermitteln, damit daraus möglichst schnell ein praktischer Nutzen für den klinischen Alltag erwächst. Der Kongress bietet das nationale Forum, um über den aktuellen Stand der Forschung zu berichten und neue Erkenntnisse zu diskutieren. Außerdem haben junge Wissenschaftler die Gelegenheit, ihre Ergebnisse gemeinsam mit Experten vor einem gro-

ßen Publikum vorzustellen. Am Donnerstagabend findet darüber hinaus eine Posterparty statt, auf der in entspannter Atmosphäre junge und etablierte Diabetologen aktuelle wissenschaftliche Ergebnisse „bei Wein und Käse“ diskutieren können.

Das Programm hält Symposien auf höchstem wissenschaftlichen Niveau mit führenden deutschen Diabetesforschern und ausgewählten internationalen Wissenschaftlern bereit. Ein besonderes Anliegen des Programmkomitees war es, den Kongress über die Grenzen des deutschsprachigen Raumes hinaus zu öffnen und für ausländische Teilnehmer attraktiv zu gestalten. Um die internationale Ausstrahlung des Kongresses zu stärken, werden daher parallel zum deutschsprachigen Programm erstmals auch ganztägig englischsprachige Symposien angeboten, in denen führende ausländische Forschungspersonalitäten referieren.

Daneben wird die praxisnahe Fortbildung nicht zu kurz kommen. So umfasst das Programm

klinisch orientierte Symposien, Pro- und Kontra-Debatten sowie klinische Workshops. Natürlich findet auch in diesem Jahr die Fortbildungsveranstaltung für Diabetesberater und Diabetesassistenten statt.

Doch anlässlich des Jubiläums wollen wir auch richtig feiern: Am Donnerstagabend werden traditionell die Laureaten der DDG geehrt. Gleichzeitig werden wir bei diesem Anlass auch das 50-jährige Jubiläum der DDG begehen. Dazu sind Sie alle herzlich eingeladen! Aber damit nicht genug: Der Gesellschaftsabend findet am Freitagabend im Konzerthaus Berlin am Gendarmenmarkt statt.

In diesem Sinne freue ich mich auf angenehme Kongresstage mit anregenden Gesprächen und spannenden Diskussionen!

Mit herzlichen Grüßen
Ihre
Prof. Dr. Anette-Gabriele Ziegler
Kongresspräsidentin

12 Essstörungen bei Typ-1-Diabetes

Nicht nur manifeste Essstörungen, sondern auch bereits ein gestörtes Essverhalten und subklinische Essstörungen können die Qualität der Stoffwechseleinstellung bei Typ-1-Diabetes deutlich beeinträchtigen und zu einer beschleunigten Entwicklung vaskulärer Folgeerkrankungen führen.

14 Antidepressiva bei Diabetes

Diabetes und Depressionen treten oft gemeinsam auf. Metabolische Faktoren wie eine schlecht eingestellte diabetische Stoffwechsellage mit hohem HbA_{1c} oder schwere Hypoglykämien können zur Entwicklung einer Depression beitragen.

23 Berlin

Bis zum Jahr 1998 war das Brandenburger Tor ein Symbol für die Teilung Berlins und Deutschlands. Heute ist das berühmteste Wahrzeichen der Stadt das Symbol für die Deutsche Einheit.





Mittwoch, 28. Mai 2014

	Saal 7.1a „Berger“	Saal 7.1b „Naunyn“	Saal 7.1c „Minkowski“	Saal 7.2b „Creutzfeldt“	Saal 7.2c „Pfeiffer“	Saal 7.3 „Bertram“	Saal Weimar 3 „Schöffling“	
09.00								09.00
09.30								09.30
10.00								10.00
10.30								10.30
11.00								11.00
11.30								11.30
12.00	Der Mensch mit Diabetes mellitus und multiplen Risikofaktoren - was sollen wir tun - was sollen wir lassen?		Digitale Medien - Neue Wege für Nachhaltigkeit in Prävention und Betreuung	Abbott GmbH & Co. KG	BERLIN-CHEMIE AG		Workshop: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	12.00
12.30								12.30
13.00								13.00
13.30	Novo Nordisk Pharma GmbH			Janssen-Cilag GmbH	BERLIN-CHEMIE AG/ MSD SHARP & DOHME GMBH	AstraZeneca GmbH		13.30
14.00			Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG/ Lilly Deutschland GmbH					14.00
14.30								14.30
15.00								15.00
15.30								15.30
16.00								16.00
16.30	Insuline Medical GmbH		Alere GmbH	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	BERLIN-CHEMIE AG/ MSD SHARP & DOHME GMBH	Novartis Pharma GmbH		16.30
17.00								17.00
17.30		Berufspolitisches Symposium: Qualität in der Diabetologischen Schwerpunktpraxis						17.30
18.00								18.00
18.30								18.30
19.00								19.00
19.30								19.30

Donnerstag, 29. Mai 2014

	Saal 2.1 „Langerhans“	Saal 4.1 „Stolte“	Saal 7.1a „Berger“	Saal 7.1b „Naunyn“	Saal 7.1c „Minkowski“	Saal 7.2b „Creutzfeldt“	Saal 7.2c „Pfeiffer“	Saal 7.3 „Bertram“	Saal Weimar 3 „Schöffling“	Saal Weimar 5 „von Noorden“	
08.00				Roche Diagnostics Deutschland GmbH	Neues aus dem Ausschuss QSW		Forschung zur Versorgung: aktuelle Ergebnisse	AstraZeneca GmbH	Bewegungsperspektiven in der Diabetologie	Diabetes im Alter - Grenzen der Therapie	08.00
08.30		Stationäre Diabetesbehandlung aus wirtschaftlicher und medizinischer Sicht				Sanofi-Aventis Deutschland GmbH					08.30
09.00	Pause		Lilly Deutschland GmbH		Pause		Pause		Pause		09.00
09.30		Leistungssport und Typ 1 Diabetes			Verhaltensänderung: Was kann die Apotheke beitragen?		Aktuelles zu Diabetes und Niere		Prävalenz des Diabetes und kardiovaskulärer Risikofaktoren	Diabetische Neuropathie - Update 2014	09.30
10.00											10.00
10.30	Pause					Pause					10.30
11.00	Eröffnungsveranstaltung (Saal 2.1 „Langerhans“)					Eröffnungsveranstaltung (Saal 2.1 „Langerhans“)					11.00
11.30											11.30
12.00											12.00
12.30	Pause					Pause					12.30
13.00	Update: Klinische Studien zu Typ 2 Diabetes mellitus	Diabetes und Schwangerschaft - Fetale und Perinatale Programmierung und Risikofaktoren bei den Nachkommen		Adoleszenz und Typ 1 Diabetes: psychosoziale Aspekte	Mechanismen der Betazell-Dysfunktion und -Apoptose	The brain and glucose metabolism	UKPDS re-evaluiert: Was ist gesichert? Was muss überprüft werden?		Workshop: Diabetischer Fuß I	Workshop: Diabetes bei endokrinen Erkrankungen I	13.00
13.30											13.30
14.00											14.00
14.30	Pause					Pause					14.30
15.00	Körperliche Aktivität bei Diabetes	Gestationsdiabetes - Was wird aus Mutter und Kind?	Herausforderungen der Versorgungsforschung bei Diabetes	Insulinresistenz bei Patienten mit Typ 1 Diabetes: ein klinisches Problem mit vielen Facetten	Physiologie der Betazelle	The brain in obesity	Therapie der Hyper- und Dyslipoproteinämien bei Diabetes mellitus		Workshop: Diabetischer Fuß II	Workshop: Diabetes bei endokrinen Erkrankungen II	15.00
15.30											15.30
16.00											16.00
16.30	Pause					Pause					16.30
17.00		Update Pharmakologie: Was gibt es Neues zu alten Substanzen?	Posterpräsentationen A (Foyer Saal 2.1 „Langerhans“)				Depression und Diabetes	Posterpräsentationen A (Foyer Saal 2.1 „Langerhans“)			17.00
17.30	Pause		Pause			Pause		Pause			17.30
18.00			Posterpräsentationen B (Foyer Saal 2.1 „Langerhans“)					Posterpräsentationen B (Foyer Saal 2.1 „Langerhans“)			18.00
18.30											18.30
19.00	Jubiläumsparty/wissenschaftliche Preisverleihungen (Südeingang Messe Berlin)					Jubiläumsparty/wissenschaftliche Preisverleihungen					19.00
19.30											19.30
20.00											20.00

■ Hot topics in diabetes
 ■ Kontroversen in der Diabetologie
 ■ Klinische Diabetologie Typ 1 Diabetes / Pädiatrie
 ■ Betazelle
 ■ Komplikationen
 ■ Umweltfaktoren
 ■ Gremium der DDG/Partnerorganisation
 ■ Posterpräsentation
 ■ Industrieveranstaltung
 ■ Klinische Diabetologie Typ 2 Diabetes
 ■ Mechanismen Typ 2 Diabetes und Adipositas
 ■ Fettgewebe und Adipositas
 ■ Gestationsdiabetes
 ■ Sonstige Veranstaltung
 ■ Workshop
 ■ Sondersitzung/Mitgliederversammlung

Nichtalkoholische Fettlebererkrankung

Neue Erkenntnisse zur Therapie



Die nichtalkoholische Fettlebererkrankung hat sich zu einer globalen Epidemie ausgeweitet. Etwa jeder dritte erwachsene Deutsche hat bereits eine Fettleber. Das ist nicht nur hinsichtlich des möglichen

Fortschreitens der Erkrankung hin zur Leberzirrhose und zum Leberkrebs problematisch, sondern vor allem auch aufgrund des hohen Risikos für die Entstehung von Typ-2-Diabetes und Herz-Kreislaufkrankungen, konstatiert Prof. Norbert Stefan, Tübingen.

N. Stefan

enten nahmen deutlich an Gewicht ab und verloren vor allem ungünstiges Bauchfett [2].

Therapiekonzept für Adipositas möglicherweise bedeutsam

Diese neuen Erkenntnisse sind ein erster Schritt in Richtung einer weiteren Therapieoption für Menschen, die nicht ausreichend von einer Lebensstilintervention zur Behandlung der Fettlebererkrankung profitieren. Möglicherweise hat dieses neue Therapiekonzept zukünftig auch zunehmend Bedeutung für die Therapie der Adipositas.

Prof. Dr. Norbert Stefan, Heisenberg-Professur für klinisch-experimentelle Diabetologie in der Klinik für Innere Medizin IV, Abteilung für Endokrinologie, Diabetologie, Vasculäre Medizin, Nephrologie und Klinische Chemie, Universitätsklinik Tübingen und Leiter der Abteilung Pathophysiologie des Prädiabetes des Instituts für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen (IDM) des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen

Literatur

- 1 Kantartzis K, Thamer C, Peter A et al. High cardiorespiratory fitness is an independent predictor of the reduction in liver fat during a lifestyle intervention in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2009; 58: 1281–1288
- 2 Stefan N, Ramsauer M, Jordan P et al. Inhibition of 11 β -HSD1 with RO5093151 for non-alcoholic fatty liver disease: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2014; 1: 152–162

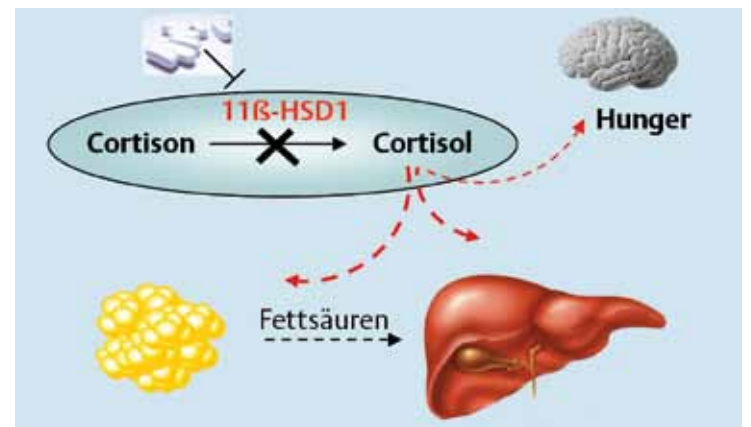


Abb. 1 Verminderung des Leberfettgehaltes durch Hemmung des Enzyms 11- β HSD1. Quelle: Prof. Dr. Norbert Stefan, Tübingen

Freitag, 30. Mai 2014

Nichtalkoholische Fettlebererkrankung: Ursachen, metabolische Folgen und Therapie

15:00–16:30 Uhr, Saal 7.3 „Bertram“
(16:00–16:25 Uhr: Therapie der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung)

In den vergangenen Jahren wurde weltweit verstärkt an den Ursachen und Therapiemöglichkeiten der Fettleber geforscht. An der Universitätsklinik Tübingen konnte mit der TULIP¹-Studie nachgewiesen werden, dass eine strukturierte Lebensstilintervention bei der Behandlung der Fettlebererkrankung sehr erfolgreich ist [1]. Die Studie zeigte jedoch auch, dass nicht jeder Mensch gleich gut von solch einer Intervention profitiert. Daher wurde verstärkt nach neuen medikamentösen Therapieansätzen gesucht.

Suche nach neuen medikamentösen Therapieansätzen mittels Studie

In diesem Zusammenhang wurde eine multizentrische, doppelt verblindete, randomisierte und kontrollierte klinische Studie durchgeführt. An dieser Studie bei Menschen mit einer Fettlebererkrankung im Rahmen des Deutschen Zentrums für Diabetesforschung (DZD) waren Wissenschaftler der Medizinischen Universitätsklinik, Abt. IV Tübingen, des Deutschen Diabetes-Zentrums Düsseldorf und des Deutschen Instituts für Ernährungsforschung Potsdam beteiligt. Weiterhin wirkten Wissenschaftler der Medizinischen Klinik der Universität Wien und des Pharmaunternehmens Hoffmann-La Roche mit.

Verminderung des Leberfettgehaltes durch Enzymhemmung

Mithilfe eines sich in der Entwicklung befindlichen Medikamentes zur Hemmung des Enzyms 11- β HSD1 wurde versucht, den Leberfettgehalt zu vermindern (Abb. 1). Das Enzym stellt Cortisol aus der inaktiven Vorstufe Cortison her. Dabei wurde bei 3-monatiger Gabe dieses Präparates der Leberfettgehalt im Vergleich zu Placebo reduziert. Insgesamt war bei 20% der Betroffenen die Fettleber unter Präparateinnahme sogar rückgängig. Bei Patienten, die das neue Präparat erhielten, verringerten sich die erhöhten Leberenzymwerte, die Pati-

¹ TULIP = Tübinger Lebensstil Interventionsprogramm

Freitag, 30. Mai 2014

	Saal 2.1 „Langerhans“	Saal 4.1 „Stolte“	Saal 7.1a „Berger“	Saal 7.1b „Naunyn“	Saal 7.1c „Minkowski“	Saal 7.2b „Creutzfeldt“	Saal 7.2c „Pfeiffer“	Saal 7.3 „Bertram“	Saal Weimar 3 „Schöffling“	Saal Weimar 5 „von Noorden“	
07.00	Diabetes-Lauf 2014 durch den Grunewald Start: 07.15 Uhr					Diabetes-Lauf 2014 durch den Grunewald Start: 07.15 Uhr					07.00
07.30											07.30
08.00											08.00
08.30											08.30
09.00	Gibt es eine Rationale für den Einsatz sehr hoher Insulin-Dosen bei insulinresistenten Patienten in der Praxis?	Typ 1 Diabetes: Langzeitprognose		Biologie des Fettgewebes und systemische Wirkungen	Epigenomik des Diabetesrisikos	Let's look inside the pancreas - islet imaging	Diabetes, Atherosklerose und Herz	Körperliche Aktivität und Regulation des Glukosestoffwechsels	Workshop: Diabetes und Schwangerschaft I	Workshop: Niereninsuffizienz bei Diabetespatienten	09.00
09.30											09.30
10.00											10.00
10.30	Pause					Pause					10.30
11.00	Diabetes und komplementäre Therapien	Update: Klinische Studien Typ 1 Diabetes	Invasive Therapie des Typ 2 Diabetes	Mechanismen diabetischer Komplikationen	Umwelt, Stoffwechsel und Mikrobiom	Lipotoxicity and insulin resistance	Mechanismen und Therapie des Prä-Typ 2 Diabetes	Hot Topics in der Adipositasforschung: Was ist relevant für den klinisch tätigen Diabetologen?	Workshop: Diabetes und Schwangerschaft II	Workshop: Analyse-Tools und Schulungsprogramme für CGM I	11.00
11.30											11.30
12.00											12.00
12.30	Pause					Pause					12.30
13.00	Diagnostisch und therapeutisch entscheiden [Fallvorstellungen]	Die Zukunft der Diabetestherapie: Messer oder Pille?	Weiß, braun und beige - Entwicklung und Anpassung des Fettgewebes	Hot Topics in der Grundlagenforschung der vaskulären Medizin	Umweltschadstoffe und Diabetes	Debate: Type 1 diabetes: genetically inevitable or a consequence of doping	Diabetes und Energiestoffwechsel		Workshop: Kindermedizin und Technologie	Workshop: Analyse-Tools und Schulungsprogramme für CGM II	13.00
13.30											13.30
14.00											14.00
14.30	Pause					Pause					14.30
15.00	Orale Triple-Therapie: Pro und Contra	Typ 1 Diabetes: Diagnostizieren wir zu spät?		Hypogonadismus beim Diabetes mellitus	Vitamin D – ein lebenslanger Mangel	It's all in our head: Dissecting the CNS control of systemic glucose metabolism	Fettstoffwechsel bei Diabetikern	Nichtalkoholische Fettlebererkrankung: Ursachen, metabolische Folgen und Therapie	Workshop: Postoperative Betreuung nach Adipositas-Chirurgie	Workshop: Psychologische Strategien bei der Betreuung von (jungen) Typ 1 Diabetes Patienten/Familien mit Typ 1 Diabetes	15.00
15.30											15.30
16.00											16.00
16.30	Pause					Pause					16.30
17.00	Diabetologie trifft Angiologie, Nephrologie, Kardiologie	Paul-Langerhans-Preisvorlesung/-verleihung									17.00
17.30											17.30
18.00											18.00
18.30											18.30
19.00											19.00
19.30	Festabend „DDG bewegt“ im Konzerthaus am Gendarmenmarkt					Festabend „DDG bewegt“ im Konzerthaus am Gendarmenmarkt					19.30

Samstag, 31. Mai 2014

	Saal 2.1 „Langerhans“	Saal 7.1a „Berger“	Saal 7.1b „Naunyn“	Saal 7.1c „Minkowski“	Saal 7.2b „Creutzfeldt“	Saal 7.2c „Pfeiffer“	Saal 7.3 „Bertram“	Saal Weimar 3 „Schöffling“	Saal Weimar 5 „von Noorden“		
08.00	Mitgliederversammlung der Deutschen Diabetes Gesellschaft (Saal 7.2c „Pfeiffer“)					Mitgliederversammlung der Deutschen Diabetes Gesellschaft (Saal 7.2c „Pfeiffer“)					08.00
08.30											08.30
09.00											09.00
09.30	Fortbildung Diabetiker/innen und Diabetesassistent/innen: Aktuelle Studien und Trends	Pause			Pause			Pause			09.30
10.00		Diabetes und Stress	Typ 2 Diabetes bei Jugendlichen	Update Diabetischer Fuß 2014	Genetics of type 2 diabetes	Jubiläumssymposium - 50 Jahre Diabetes und Schwangerschaft	Sprachlosigkeit im Gesundheitswesen	CSII - Stand der Dinge	Diabetes und Schwerbehinderung		10.00
10.30											10.30
11.00											11.00
11.30	Pause					Pause					11.30
12.00	Moderierter Round Table: Ausblick „Diabetologie in den nächsten 50 Jahren“ (Saal 7.2b „Creutzfeldt“)					Moderierter Round Table: Ausblick „Diabetologie in den nächsten 50 Jahren“ (Saal 7.2b „Creutzfeldt“)					12.00
12.30											12.30

- Hot topics in diabetes
- Kontroversen in der Diabetologie
- Klinische Diabetologie Typ 1 Diabetes / Pädiatrie
- Betzelle
- Klinische Diabetologie Typ 2 Diabetes
- Mechanismen Typ 2 Diabetes und Adipositas
- Fettgewebe und Adipositas
- Komplikationen
- Umweltfaktoren
- Gremium der DDG/Partnerorganisation
- Posterpräsentation
- Industrieveranstaltung
- Gestationsdiabetes
- Sonstige Veranstaltung
- Workshop
- Sondersitzung/Mitgliederversammlung

Foto: Berlin Partner/FTB-Werbe fotografie



Festabend – 50 Jahre DDG

50 Jahre DDG – dieses Jubiläum steht beim Festabend im Konzerthaus am Gendarmenmarkt im Mittelpunkt.

Datum: Freitag, 30. Mai 2014
Uhrzeit: ab 19:00 Uhr
Ort: Konzerthaus Berlin
Eintritt: 50,- € p. P.

Endoskopische Behandlung von Adipositas und Diabetes

Derzeit spielen endoskopische Eingriffe nur eine marginale Rolle



Endoskopische Eingriffe spielen bisher keine oder lediglich eine marginale Rolle zur Beherrschung der Adipositas beziehungsweise des Diabetes. Bei einer Adipositasprävalenz von über 20% in Deutschland,

M. Bartikowsky

das heißt etwa 16 Millionen betroffene Bundesbürger, sind chirurgisch therapeutische Interventionen für alle kurz- und auch langfristig nicht machbar, konstatiert Dr. Maik Bartikowsky, Dresden.

Komplikationen nach Sleeve sind selten

Nach Schlauchmagenoperationen treten selten Komplikationen auf. Insbesondere Leckagen werden mit bis zu 8% angegeben, Blutungen (2,3% [4]) sind noch seltener, die Mortalität beträgt 1%. Bei den eigenen 220 erfolgten Sleeve-Resektionen bis 03/2013 traten insgesamt 7 Leckagen auf (3,2%). Die Leckagen werden dabei in frühe und späte sowie hohe, nahe am His-Winkel und tiefe Leckagen unterschieden. Etwa 2 Drittel der Leckagen machen sich nach Csendes klinisch bemerkbar und sind behandlungspflichtig. Das Therapie-

management von Leckagen sollte interdisziplinär sein. Reoperationen nach erfolgter bariatrischer OP sind nach Serra [5] mit einer erheblichen Komplikationsrate (bis 40%) und auch Mortalität (12,5%) behaftet.

Verschiedene Möglichkeiten zur Versorgung von Leckagen

Neben der möglichen konservativen und chirurgischen Behandlung hat die Endoskopie verschiedene Möglichkeiten, Leckagen therapeutisch zu versorgen. Dabei gibt es keine Studien, sondern Erfahrungsberichte zum Einsatz von Fi-

brin, Clipsystemen (z. B. Over-The-Scope-Clip, OTSC) und Endosponge. Etwas verbreiteter ist der Einsatz von selbstexpandierenden und wieder extrahierbaren Metallstents. In den veröffentlichten Arbeiten wird dabei durchschnittlich die Liegedauer eines Stents mit etwa 4–6 Wochen und die Erfolgsrate mit >80% angegeben. Die Hauptkomplikation ist die Stentmigration. Aber auch die Stentüberwucherung, Blutungen und die Abknickung des Stents müssen erwähnt werden. Weiterhin ist ein individuelles Behandlungskonzept der jeweiligen Leckage erforderlich. Ebenfalls sollten interklini-

sche Besprechungen von Zentren, die diese Therapien anbieten, im Sinne eines produktiven Erfahrungsaustausches erfolgen.

Dr. Maik Bartikowsky, Interdisziplinäre Endoskopieabteilung, Städtisches Krankenhaus Dresden-Neustadt

Literatur beim Verfasser

Freitag, 30. Mai 2014

Invasive Therapie des Typ-2-Diabetes 11:00–12:30 Uhr, Saal 7.1a „Berger“ (11:20–11:40 Uhr: Endoskopische Behandlung von Adipositas/Diabetes und der Komplikationen bariatrischer Chirurgie)

Zum frühzeitigen Eingriff bei Adipositas gibt es seit vielen Jahren die Möglichkeit der Magenballonimplantation. Allerdings sind die Indikationen zur Legung sehr restriktiv gehalten: ab einem Body-Mass-Index (BMI) >35 kg/m² beziehungsweise bei einem signifikanten Gesundheitsrisiko ab einem BMI >30 kg/m². Die Kontraindikationen sind überschaubar, die Legung und die Entfernung gut möglich und die Komplikationen gering. In großen Studien (Italien: 1, Deutschland: eigene) konnte nach 6 Monaten Liegezeit eine zufriedenstellende Gewichtsreduktion von 20–25 kg beziehungsweise eine Reduktion des BMI von 7,0–8,7 kg/m² erreicht werden. Die stationären Kosten einer Magenballonlegung und der DRG-Erlös (DRG: diagnosebezogene Fallgruppen) sind aktuell fast identisch.

Weitere endoskopische Therapien sind experimenteller Art

Weitere endoskopische Therapien waren und sind experimenteller Art: der steuerbare Magenballon ATIIP (ATIIP: „adjustable totally implantable intragastric prosthesis“; St. Etienne, Frankreich), die transorale Gastroplastie (TOGa), die endoluminale vertikale Gastroplastie mit EndoCinch und das transorale endoskopische Restriktionsimplantat (TERIS) [2]. Ein neues, seit 2010 in Studien eingesetztes Verfahren ist der EndoBarrier gastrointestinal liner, ein 60 cm langes Schlauchsystem, das im Bulbus duodeni verankert wird und das Duodenum und anschließende Jejunumanteile überbrückt. In den veröffentlichten Studien bei Patienten mit Adipositas aber auch mit Diabetes mellitus Typ 2 konnte eine signifikante Reduktion des Gewichtes und eine Verbesserung von Stoffwechselfparametern gezeigt werden [3]. Nachteile der Methode bestehen in der sehr restriktiv ausgelegten Patientengruppe, die unter anderem keine Azetylsalicylsäure (ASS) einnehmen darf, und in einer bis 40%igen Abbruchrate. Ebenfalls sind die hohen Kosten derzeit in keiner DRG oder Extravergütung abgebildet. Daher sind weitere Studien nötig.

Gewichtsabnahme und Mortalität

Sollen Patienten mit Diabetes abnehmen?



A. L. Birkenfeld

Überernährung führt nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation heute weltweit zu einer höheren Mortalität als Unterernährung. Große epidemiologische Querschnittsstudien zeigen wiederholt einen positiven Zusammenhang zwischen erhöhtem Körpergewicht und Morbidität sowie Mortalität in populationsbasierten Kohorten. Dieser Zusammenhang wird durch die komplexen Folgeerkrankungen der Adipositas bedingt wie zum Beispiel Krebsleiden sowie chronische Gefäß- und Stoffwechselerkrankungen wie Typ-2-Diabetes, berichtet Prof. Andreas L. Birkenfeld, Berlin.



Quelle: FotoDisc

Die Adipositas ist in die Pathogenese des Typ-2-Diabetes wesentlich involviert. Etwa 2 Drittel der Patienten mit Typ-2-Diabetes sind

adipös. Die relativ erhöhte Energiezufuhr, die der Adipositas in vielen Fällen zugrunde liegt, führt zu einer Ablagerung überschüssiger

Energie in Form von Speicherfett in ektopen Organen wie der Leber und der Skelettmuskulatur und bedingt eine subklinische

Inflamationsreaktion im Fettgewebe. Beide Faktoren können zunächst zu einer Insulinresistenz führen, die dem klinisch manifesten

Typ-2-Diabetes um Jahre vorausgehen kann [1].

Ausgewogene Gewichtsreduktion als effektive Maßnahme

Bei übergewichtigen und adipösen Patienten mit Typ-2-Diabetes ist eine Lebensstilintervention, das heißt eine ausgewogene Gewichtsreduktion, die idealerweise durch eine Einschränkung der Kalorienzufuhr und eine Steigerung der körperlichen Aktivität erfolgt, eine effektive Maßnahme, um die Glukosekontrolle zu verbessern, die Medikamenteneinnahme zu minimieren und die Lebensqualität zu steigern.

In epidemiologischen Studien zeigt sich eine „inverse Epidemiologie“

Gleichwohl zeigt sich in mehreren epidemiologischen Studien eine „inverse Epidemiologie“, auch als „Obesity Paradox“ bezeichnet. So wurde in einigen Studien beim Vorliegen chronischer Erkrankungen wie koronarer Herzkrankung und chronischer Herzinsuffizienz ein geringeres Mortalitätsrisiko bei adipösen Patienten mit einem Body-Mass-Index (BMI) bis zu 35 kg/m^2 im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten beobachtet. Bei morbidem Adipositas wird dieser Zusammenhang nicht festgestellt. Beim Typ-2-Diabetes gibt es dazu widersprüchliche Ergebnisse. Während eine große Studie diese inverse Epidemiologie auch bei Patienten mit Typ-2-Diabetes beschreibt [2], zeigt eine kürzlich erschienene Studie diesen Zusammenhang nicht [3]. Sollten adipöse Patienten mit Typ-2-Diabetes daher besser nicht abnehmen?

Studien belegen Assoziationen, jedoch nicht die Ursächlichkeit

Um diese Frage zu beantworten, müssen die Studien genauer betrachtet werden. Gemeinsam ist diesen Studien, dass sie oftmals den BMI als Messgröße des Adipositasgrades verwenden. Der BMI unterschätzt gerade den Körperfettanteil bei älteren Patienten mit Sarkopenie. Ebenfalls können die Aussagen der Studien nur auf ältere Patienten bezogen werden, da bei chronischen Krankheitsbildern vorwiegend ältere Patienten betrachtet wurden. Ob diese inverse Epidemiologie auch auf jüngere Patienten zutrifft, müssen zukünftige Studien zeigen. Wichtig ist, dass die genannten Untersuchungen Assoziationen belegen, jedoch nicht die Ursächlichkeit. Daher können aus diesen Studien keine Empfehlungen für die Gewichtsreduktion bei adipösen Patienten mit chronischen Erkrankungen abgeleitet werden.

¹ Look AHEAD = Looking forward to the Action for Health in Diabetes

² SOS = Swedish Obese Subjects

Ergebnis der Look-AHEAD-Studie überrascht

In der im vergangenen Jahr veröffentlichten Look-AHEAD¹-Interventionsstudie wurde daher bei mehr als 5000 übergewichtigen und adipösen Patienten mit Typ-2-Diabetes eine Lebensstilintervention bestehend aus Kalorienrestriktion und gesteigerter körperlicher Aktivität gegen eine Standardbehandlung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes untersucht. Die Nachbeobachtungszeit betrug etwa 9 Jahre [4]. Obwohl die Patienten in der Lebensstilinterventionsgruppe eine signifikant höhere Gewichtsabnahme und eine bessere HbA_{1c}-Einstellung aufwiesen, zeigte sich kein Vorteil hinsichtlich der Gesamtmortalität und nur ein Trend hinsichtlich einiger kardiovaskulärer Ereignisse. Dieses überraschende Ergebnis hat jedoch Einschränkungen: So nahm die Interventionsgruppe anfangs deutlich an Gewicht ab, über die Zeit aber wieder zu, während die Standardtherapiegruppe kontinuierlich über die Zeit abnahm (wenn auch signifikant weniger als die Interventionsgruppe). Des Weiteren erhielten die Patienten in der Standardtherapiegruppe häufiger Statine zur Senkung des Cholesterins. Wie stark diese Faktoren das Ergebnis beeinflusst haben, kann allerdings nicht eindeutig beantwortet werden.

SOS-Studie weist auf positive Wirkungen der Gewichtsreduktion hin

Einen Hinweis auf die positiven Wirkungen der Gewichtsreduktion liefert die SOS²-Studie [5]. In dieser wurden mehr als 2000 adipöse Patienten mit und ohne Diabetes mit bariatrischer Chirurgie behandelt und gegen Patienten mit einer Standardversorgung verglichen. Das Alter der Patienten betrug 37–60 Jahre und der BMI $\geq 34 \text{ kg/m}^2$ bei Männern und $\geq 38 \text{ kg/m}^2$ bei Frauen. Die Follow-up-Periode umfasste bis zu 20 Jahre und der durchschnittliche Gewichtsverlust in der Interventionsgruppe etwa 20%. In der Studie führte der durch die Operation erzielte Gewichtsverlust zu einer deutlichen Reduktion der Gesamtmortalität. Bei Patienten mit Diabetes führte die Intervention zu einer Reduktion der tödlichen und nicht tödlichen Myokardinfarkte [5]. Diese Daten belegen, dass die Gewichtsreduktion durch bariatrische Chirurgie kardiovaskuläre Ereignisse auch bei Patienten mit Typ-2-Diabetes verbessert.

Welche Patienten profitieren von einer Gewichtsreduktion besonders?

Zusammenfassend scheint eine Gewichtsreduktion Vorteile vor allem für jüngere adipöse Patienten mit Typ-2-Diabetes zu bieten. Inwiefern ältere Patienten mit Diabetes profitieren, ist noch nicht abschließend geklärt. Bei diesen Patienten sollten die Therapieziele individuell an die Situation

des Patienten angepasst werden. Beispielsweise könnte dann die Verbesserung der Ernährungsqualität ein vorrangiges Therapieziel sein.

Prof. Dr. Andreas L. Birkenfeld,
Center for Cardiovascular Research,
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Literatur

- 1 Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 Diabetes. *Hepatology* 2014; 59: 713–723
- 2 Carnethon MR, De Chavez PJ, Biggs ML, et al. Association of weight status with mortality in adults with incident diabetes. *JAMA* 2012; 308: 581–590
- 3 Tobias DK, Pan A, Jackson CL, et al. Body-mass index and mortality among adults with incident type 2

diabetes. *N Engl J Med* 2014; 370: 233–244

- 4 Look ARG, Wing RR, Bolin P, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 145–154
- 5 Romeo S, Maglio C, Burza MA, et al. Cardiovascular events after bariatric surgery in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 2613–2617

Freitag, 30. Mai 2014

Hot Topics in der Adipositasforschung: Was ist relevant für den klinisch tätigen Diabetologen?
11:00–12:30 Uhr, Saal 7.3 „Bertram“
(11:00–11:25 Uhr: Gewichtsabnahme und Mortalität: Sollen Diabetiker abnehmen?)

Impressum

Redaktionsleitung
Stephanie Schikora (V.i.S.d.P.)
Tel. 0711/8931-440

Redaktion
Simone Müller
Tel. 0711/8931-416

Herstellung & Layout
Wolfgang Eckl

Verantwortlich für den Anzeigenteil
Thieme.media
Pharmedia Anzeigen- und Verlagsservice GmbH
Conny Winter (Anzeigenleitung)
Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart oder
Postfach 30 08 80, 70448 Stuttgart
Tel.: 0711/8931-509
Fax: 0711/8931-563

Conny.Winter@pharmedia.de
Zurzeit gilt Anzeigenpreisliste Nr. 12,
gültig seit 1.1.2014

Druck
Grafisches Centrum Cuno, Calbe

Verlag
Karl Demeter Verlag
im Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart

Die Beiträge unter der Rubrik „Forum der Industrie“ stehen nicht in Zusammenhang mit den wissenschaftlichen Inhalten der Kongresszeitung. Die Rubrik „Forum der Industrie“ enthält Beiträge, die auf Unternehmensinformationen basieren und erscheint außerhalb der Verantwortung des Kongresspräsidiums.

Viertes Camp D für junge Menschen mit Diabetes in Bad Segeberg

Vom 10.–13. Juli 2014 startet zum vierten Mal das Camp D für Menschen zwischen 16 und 25 Jahren mit Diabetes in Bad Segeberg. Etablierte und neue Workshop-Angebote bieten Gelegenheit zum gegenseitigen Austausch.



Beim diesjährigen Camp D können wieder bis zu 500 junge Menschen teilnehmen. Betreut werden sie von rund 150 Diabetologen, Diabetesberaterinnen, Diabetesassistentinnen, Psychologen und Mitarbeitern der Firma Novo Nordisk sowie des Platinsponsors Roche Diagnostics Deutschland GmbH.

Anmelden können sich interessierte Jugendliche und junge Erwachsene mit Diabetes, deren Partner, sofern beide volljährig sind, sowie Betreuer aus Deutschland, Österreich und der Schweiz.

Gegenseitiger Austausch

Jugendliche und junge Erwachsene müssen sich in einer Phase ihres Lebens mit ihrem Diabetes auseinandersetzen, in der ihr Leben von Veränderung und Neuorientierung geprägt ist. Das Diabetesmanagement muss dieser besonderen Lebenssituation Rechnung tragen. Auch benötigen viele Fragen zum Alltag mit Diabetes eine ganz eigene Antwort, bei der der Austausch mit anderen jungen



Menschen mit Diabetes sowie speziell für diese Themen geschulten Ärzten und Diabetesberaterinnen hilfreich sein kann.

Diesen Austausch ermöglicht Camp D: Neben typischen Themen wie Beruf, Sport und Ernährung werden auch Fragen zu Sexualität und Schwangerschaft diskutiert und beantwortet. Auch für die teilnehmenden Ärzte ist es eine einmalige Gelegenheit, sich intensiv mit den Bedürfnissen und Wünschen junger Menschen mit Diabetes auseinanderzusetzen.

Workshops und Hilfestellungen

Camp D bietet ein ambitioniertes Programm rund um das Thema Diabetes. Jeder Teilnehmer kann aus einem Angebot von insgesamt 13 Workshops seine 5 Favoriten auswählen und besuchen. Außer zu Themen wie Reisen, Beruf und Sexualität sowie rechtlichen Fragen, wird erstmals ein Workshop zum Diabetes-Hund angeboten. Die Nähe zu den Teilnehmern ist bei Camp D ganz wichtig, um mögliche Barrieren von vornherein zu vermeiden. Daher tragen alle Betreuer mit medizinischem Hintergrund statt weißer Kittel rote T-

Shirts mit der Aufschrift „Quatsch mich an!“. Und das wird gut angenommen.

Darüber hinaus erwarten die Teilnehmer weitere Neuerungen: Neben den äußerst beliebten Fußball- und Beachvolleyballturnieren, Tricking, Zorbing und dem Kletterturm, werden Breakdance und ein Stand-Up Paddling-Workshop angeboten.

Für diejenigen, die nicht den ganzen Tag Sport treiben wollen, wird Ole Plogstedt, der bekannte Fernsehkoch, wieder einen Koch-Workshop anbieten. Ein weiteres Highlight steht am Samstag auf dem Camp-D-Programm: Roche Diagnostics Deutschland GmbH plant einen Film-Workshop mit Gewichtheber und Olympiasieger Matthias Steiner. Das Programm des vierten Camp D bietet somit auch „Wiederholungstätern“ neue, interessante Inhalte rund um den Diabetes!

Konzept Diabetes verändern

Camp D ist Bestandteil des umfassenden Konzepts Changing Diabetes® – Diabetes verändern, mit dem sich Novo Nordisk dafür einsetzt, die vielfältigen Herausforderungen rund um die Volkskrankheit zu bewältigen.

Weitere Informationen und Anmeldung unter www.campd.info.

Quelle: nach Informationen der Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz

Die Leber als Mediator für diabetische Hepatische Stoffwechselstörungen beeinflusst



S. Herzig

Diabetesinduzierte Störungen im Lipoprotein-, Triglyzerid- und Cholesterinstoffwechsel sind ursächlich an der Pathogenese vaskulärer diabetischer Spätschäden beteiligt. Wesentliche Teile des systemischen Zucker-, Lipoprotein- und Lipidstoffwechsels werden von der Leber, dem zentralen Stoffwechselorgan, kontrolliert. Hepatische Stoffwechselstörungen und die damit verbundene Generierung spezifischer reaktiver Metabolite können somit als mögliche Spätkomplikation des Typ-1-Diabetes angesehen werden, die aufgrund der zentralen Funktion der Leber im systemischen Lipoprotein- und Lipidstoffwechsel zugleich einen wesentlichen Einfluss auf die Manifestation vaskulärer Folgeschäden ausübt, konstatiert Prof. Stephan Herzig, Heidelberg.

Schädigungen des Gefäßsystems (Mikro- und Makroangiopathien) repräsentieren eine wesentliche Klasse diabetischer Spätkomplikationen beim Typ-1- und Typ-2-Diabetes. So steigert eine diabetische Stoffwechsellage das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen dramatisch, die folglich signifikant zur Morbidität und Mortalität beim humanen Diabetes beitragen [1].

Störungen des Energiestoffwechsels bei diabetischen Spätkomplikationen

Neuere Befunde in tierexperimentellen Studien und in Untersuchungen humaner Kohorten liefern erste Hinweise darauf, dass insbesondere diabetesinduzierte Störungen im Lipoprotein-, Triglyzerid- und Cholesterinstoffwechsel ursächlich an der Pathogenese diabetischer Makroangiopathien beteiligt sein könnten. So führt eine verminderte hepatische Aufnahme

von ApoB tragenden Lipoproteinen aus der Zirkulation zur Hyperlipidämie in diabetischen LDL-Rezeptor-Knockout-Mäusen. Daneben vermindert ein alloxaninduzierter Typ-1-Diabetes in Wildtyp-Tieren den reversen Cholesterintransport über eine Abnahme der hepatischen Wiederaufnahme von glykiertem ApoA1-HDL [2, 3].

Multizentrische FinnDiane-Studie mit mehr als 3500 Patienten

In der Tat konnte die multizentrische FinnDiane-Studie mit mehr als 3500 untersuchten Patienten mit Typ-1-Diabetes belegen, dass ein Ungleichgewicht zwischen Triglyzeriden und der Cholesterinbelastung von Lipoproteinen ein charakteristisches Merkmal des Typ-1-Diabetes ist, das mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Spätkomplikationen korreliert [4]. Es muss demnach von einem

Vitamin D und Typ-1-Diabetes

Vitamin-D-Mangel besteht bereits vor der Diabetesmanifestation



C. Winkler

Der Typ-1-Diabetes hat sich in Deutschland zu einer der häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter entwickelt. Es wird vermutet, dass eine Interaktion von genetischen Faktoren und Umweltfaktoren ursächlich am Autoimmunprozess beteiligt ist [1]. Angesichts der übermäßigen Zunahme von Typ-1-Diabetes liegt ein Hauptschwerpunkt der Forschung darauf, Gene und vor allem Umweltfaktoren zu identifizieren, die die Entstehung des Typ-1-Diabetes beeinflussen. Für die Entwicklung von Präventionsmaßnahmen ist die Beantwortung dieser Frage essenziell. Eine Reihe von verschiedenen Umweltfaktoren werden

in der Pathogenese des Typ-1-Diabetes diskutiert. Hierzu zählt insbesondere auch das Vitamin D, berichtet Dr. Christiane Winkler, München/Neuherberg.

Bekannt ist, dass Patienten mit neu manifestiertem Typ-1-Diabetes im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen niedrigere Vitamin-D-Spiegel haben. Vitamin D ist ein potenter Modulator der angeborenen und erworbenen Immunität und ein Vitamin-D-Mangel wird mit einem höheren Risiko für Typ-1-Diabetes in Verbindung gebracht.

Vitamin D scheint die Immuntoleranz zu regulieren

Die biologische Aktivität der aktiven Form des Vitamin D (Kalzitriol)

wird erst nach Bindung an den Vitamin-D-Rezeptor wirksam, der auf fast allen Zellen des Immunsystems exprimiert wird. Kalzitriol moduliert das Immunsystem auf verschiedenen Wegen: zum einen durch Reduzierung der Antigenpräsentation und der MHC-Klasse-II-Expression (MHC: Haupthistokompatibilitätskomplex) und zum anderen durch eine Inhibierung von Interleukin 2 (IL-2) und der Interferon- γ -Produktion der Th1-Zellen mit einer gleichzeitigen Zytokinerhöhung der Th2-Zellen [2].

Dies führt zur einer Immunbalance zwischen Th1- und Th2-Zellen zugunsten der Th2-Zellen, denen eine protektive Wirkung in der Pathogenese des Typ-1-Diabetes zugeschrieben wird. Somit scheint Vitamin D die Immuntoleranz zu regulieren. Jedoch konnte eine Gabe der aktiven Form des Vitamin D (Kalzitriol) den Verlust der Betazellrestfunktion bei Patienten mit neu manifestiertem Typ-1-Diabetes nicht verhindern [3].

Verschiedene Studien mit einer Einnahme von Vitamin-D-Supplementen während der Schwangerschaft oder in der Kindheit führten jedoch zu kontroversen Ergebnissen bezüglich der protektiven Wirkung von Vitamin D auf die Entstehung von Inselautoimmunität und Typ-1-Diabetes [4–7].

Positive Effekte von Vitamin D auf Insulinsekretion und Insulinresistenz

Neben den immunmodulatorischen Eigenschaften werden Vitamin D auch positive Effekte auf die Insulinsekretion und die Insulinresistenz zugesprochen. Dies konnte hauptsächlich in epidemiologischen Stu-

dien mit Typ-2-Diabetes-Patienten und auch in tierexperimentellen Studien [8] gezeigt werden.

Rolle von Vitamin D beim Prä-Typ-1-Diabetes

Allerdings existieren bisher nur wenige Daten über die Rolle von Vitamin D in der Phase des Prä-Typ-1-Diabetes (definiert durch das Vorhandensein von multiplen Inselautoantikörpern) und darüber, ob ein präklinischer Mangel den Krankheitsverlauf beeinflusst. Daher wurden in einer aktuellen Untersuchung die Plasmagehalte von 25-Hydroxy-Vitamin-D (25[OH]D), der biologisch inaktiven Form des Vitamin D, von insgesamt 514 Kindern (108 Kinder mit multiplen Inselautoantikörpern, 406 Kinder ohne Inselautoimmunität) mit einem erstgradigen Verwandten mit Typ-1-Diabetes und von 244 Kindern mit neu manifestiertem Typ-1-Diabetes analysiert. In dieser Analyse konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass der Vitamin-D-Spiegel im Blut bereits bei Kindern mit einem Prä-Typ-1-Diabetes (d.h. mit multiplen Inselautoantikörpern) niedriger ist als

bei Kindern ohne Inselautoantikörper. Interessanterweise zeigten sich die Unterschiede der Vitamin-D-Spiegel vorzugsweise in den Sommermonaten. Jedoch beeinflusste ein Vitamin-D-Mangel die Progressionsrate von Inselautoimmunität zum Typ-1-Diabetes nicht [9]. Diese Ergebnisse zeigen, dass ein Vitamin-D-Mangel bereits vor der Manifestation eines Typ-1-Diabetes vorliegt. Daher müssen gegebenenfalls Supplementationsempfehlungen überdacht und Kinder mit einem Prä-Typ-1-Diabetes in die „Risikogruppe für Vitamin-D-Mangel“ mit aufgenommen werden.

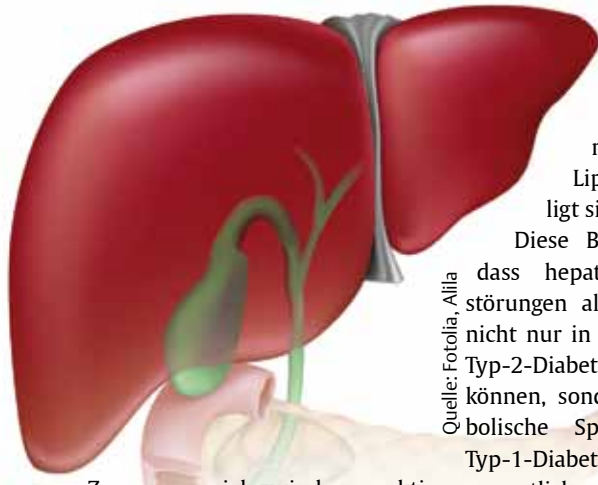
Dr. rer. biol. hum. Christiane Winkler, Institut für Diabetesforschung, Helmholtz Zentrum München, und Forschergruppe Diabetes Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München; Forschergruppe Diabetes e. V., Neuherberg

Literatur

- Ziegler AG, Nepom GT. Prediction and pathogenesis in type 1 diabetes. *Immunity* 2010; 32: 468–478
- Mathieu, C., Badenhoop K. Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 261–266
- Walter M, Kupper T, Adler K et al. No effect of the 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 on beta-cell residual func-

Die Spätkomplikationen

Wie essen die Manifestation von Endorganschäden wesentlich



Quelle: Fotolia, Alila

verschiedenen Geweben, die an der Kontrolle der systemischen Zucker- und Lipidhomöostase beteiligt sind.

Diese Befunde legen nahe, dass hepatische Stoffwechselstörungen als wichtige Faktoren nicht nur in der Pathogenese des Typ-2-Diabetes angesehen werden können, sondern auch als metabolische Spätkomplikation des Typ-1-Diabetes, die zugleich einen wesentlichen Einfluss auf die Manifestation anderer Endorganschäden wie Mikro- und Makroangiopathien nimmt [1].

Zusammenspiel zwischen reaktiven Zuckermetaboliten und Komponenten des Lipoprotein-/Cholesterinstoffwechsels bei der Manifestation diabetischer Makroangiopathien ausgegangen werden.

Die Rolle der Leber bei diabetischen Spätkomplikationen

Als zentrales Stoffwechselorgan ist die Leber essenziell an der Kontrolle des systemischen Zucker-, Lipoprotein- und Lipidstoffwechsels beim Diabetes beteiligt. Neuere klinische Studien zeigen, dass bis zu 44% der Patienten mit Typ-1-Diabetes auch eine nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) aufweisen, die in diesem Patientenkollektiv mit einer erhöhten Rate kardiovaskulärer Komplikationen korreliert [5]. Stoffwechselentgleisungen, die zu diabetischen Spätschäden führen, implizieren daher eine substanzzielle Störung der fein abgestimmten Kommunikation zwischen

Ausblick

Die Genese spezifischer reaktiver Metabolite und die nachfolgende Änderung der molekularen Kontrolle des hepatischen Zucker-, Lipoprotein- und Lipidstoffwechsels ist eine zentrale Kontrollstelle bei der Manifestation diabetischer Spätkomplikationen. Kritische „metabolitensensitive“ genregulatorische Komplexe des hepatischen Energiestoffwechsels, die zu diabetischen Spätschäden beitragen, sind bislang weitgehend unbekannt. Diese könnten jedoch interessante therapeutische Zielstrukturen bei der Vorbeugung und Therapie diabetischer Langzeitfolgen sein.

Prof. Dr. Stephan Herzig, Molekulare Stoffwechselkontrolle (A170), Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Zentrum für Molekulare Biologie Heidelberg (ZMBH), Universität Heidelberg, Universitätsklinikum Heidelberg

Literatur

- 1 Herzig S. Liver: A target of late diabetic complications. *Exper and Clin Endocrinol & Diabetes* 2012; 120: 202–204
- 2 Goldberg IJ, Hu Y, Noh H et al. Decreased lipoprotein clearance is responsible for increased cholesterol in LDL receptor knockout mice with streptozotocin-induced diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 1674–1682
- 3 de Boer JF, Annema W, Schreurs M et al. Type I diabetes mellitus decreases in vivo macrophage-to-feces reverse cholesterol transport despite increased biliary sterol secretion in mice. *J Lipid Res* 2012; 53: 348–357

- 4 Makinen VP, Soininen P, Kangas AJ et al. Triglyceride-cholesterol imbalance across lipoprotein subclasses predicts diabetic kidney disease and mortality in type 1 diabetes: the FinnDiane Study. *J Intern Med* 2013; 273: 383–395
- 5 Targher G, Bertolini L, Padovani R et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *J Hepatol* 2010; 53: 713–718

Freitag, 30. Mai 2014

Mechanismen diabetischer Komplikationen
11:00–12:30 Uhr, Saal 7.1b „Naunyn“
(12:00–12:15 Uhr: Die Leber als Mediator für diabetische Spätkomplikationen)

tion and insulin requirement in adults with new-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 1443–1448

- 4 EURODIAB-Study-Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia* 1999; 42: 51–54
- 5 Brekke HK, Ludvigsson J. Vitamin D supplementation and diabetes-related autoimmunity in the ABIS study. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 11–14
- 6 Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500–1503
- 7 Marjamäki L, Niinistö S, Kenward MG et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of advanced beta cell autoimmunity and type 1 diabetes in offspring. *Diabetologia* 2010; 53: 1599–1607
- 8 Alvarez JA, Ashraf A. Role of vitamin d in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. *Int J Endocrinol* 2010; 2010: 351–385
- 9 Raab J, Giannopoulou EZ, Schneider S et al. Prevalence of vitamin D deficiency in pre-type 1 diabetes and its association with disease progression. *Diabetologia* 2014; [Epub ahead of print]

Freitag, 30. Mai 2014

Vitamin D – ein lebenslanger Mangel
15:00–16:30 Uhr, Saal 7.1c „Minkowski“
(15:00–15:20 Uhr: Typ-1-Diabetes und Vitamin D)

Myokine: Signale des Energiestoffwechsels?

Anzahl und Funktion von Myokinen ist bislang nur annähernd bekannt



H. Al-Hasani

Beim Menschen ist die Skelettmuskulatur für mehr als 85% der insulinstimulierten Glukoseaufnahme verantwortlich und dementsprechend kommt diesem Muskeltyp eine entscheidende Funktion in der Regulation der Glukosehomöostase zu [1]. Störungen der Insulinwirkung im Skelettmuskel sind ein Prädiktor für Typ-2-Diabetes und eng mit dem Energie- und Substratstoffwechsel verknüpft. Körperliche Aktivität kann zu einer Erhöhung der Insulinsensitivität im Muskel führen und ist – selbst nach Adjustierung auf das Körpergewicht – mit einem verminderten Risiko für Typ-2-Diabetes assoziiert [2]. Allerdings streut das

Ausmaß der Verbesserung der Insulinsensitivität nach einem Muskeltraining beim Menschen beträchtlich. Dies deutet auf eine genetische Prädisposition bei der Adaptation an Aktivität hin, konstatiert Prof. Hadi Al-Hasani, Düsseldorf.

Ebenso wie die Insulinstimulierung führt die akute Muskelkontraktion zu einer Translokation des Glukosetransporters GLUT-4 von intrazellulären Vesikeln zur Zelloberfläche und damit zu einem erhöhten Einstrom von Glukose in die Muskelzelle. Dieser in der Regel nicht von einer peripheren Insulinresistenz beeinträchtigte Vorgang erklärt jedoch nur zum Teil die Verbesserung der Glykämie nach körperlicher Aktivität.

Interleukin 6: Prototyp der durch Kontraktion sekretierten Myokine

Das zur Klasse der Zytokine gehörende Interleukin 6 (IL-6) ist der Prototyp der durch Kontraktion sekretierten „Myokine“, die über autokrine, endokrine und parakrine Mechanismen an der Adaptation des Stoffwechsels an die Muskelaktivität beteiligt sind. So kann durch Kontraktion freigesetztes IL-6 die Aufnahme von Glukose und die Oxidation von Lipiden im Muskel erhöhen, aber auch die hepatische Glukoneogenese und Lipolyse im Fettgewebe stimulieren [3].

Vielschichtigkeit der Gewebekommunikation

Die Liste der vom Muskel sezernierten Faktoren, die direkt das Muskelwachstum oder den Muskelstoffwechsel regulieren, umfasst mittlerweile viele wei-

tere Proteine wie zum Beispiel Myostatin, IL-1B, IL-8, IL-15, leukemia-inhibierender Faktor (LIF), Chemokin-CXC-Motiv-Ligand-1 (CXCL-1), koloniestimulierender Faktor 3 (CSF-3), Tumornekrosefaktor (TNF) und gehirnstammender neurotropher Faktor (BDNF). Wie IL-6 zeigen einige der Faktoren auch direkte Wirkungen auf andere Organe wie das Fettgewebe, die Leber, das Pankreas und das Gehirn. Beispielsweise wurde jüngst Irisin, ein proteolytisches Fragment des extrazellulären Anteils eines Transmembranproteins (FNDC-5), beschrieben, das als kontraktionsstimuliertes Myokine die Umwandlung von weißen in braune Fettzellen bewirkt und damit zur erhöhten Fettoxidation und Insulinsensitivität führen kann [4]. Auch wenn diese Befunde zum Teil kontrovers diskutiert werden, ist die Kommunikation („cross talk“) der Skelettmuskulatur mit zum Beispiel Adipozyten durch sekretierte Proteinfaktoren durch eine Vielzahl von Studien belegt.

Einige Myokine werden von Adipozyten und Muskelzellen freigesetzt

Die Vielschichtigkeit der Gewebekommunikation wird dadurch deutlich, dass einige Myokine sowohl von Adipozyten als auch von Muskelzellen freigesetzt werden und die Sekretion darüber hinaus auch

noch von der Art und der Dauer des Trainings abhängt. Die Anzahl und die Funktion von Myokinen ist bislang nur annähernd bekannt. In einer neueren Untersuchung konnten am Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie des Deutschen Diabetes-Zentrums (DDZ), Düsseldorf, mittels massenspektroskopischer Verfahren über 300 Myokine im Sekretom (Gesamtheit der sekretierten Proteine) von humanen kultivierten Skelettmuskelzellen identifiziert werden (Abb. 1; [5]). Ein großer Teil dieser Myokine wird in der Transkription und/oder der Sekretion durch Muskelkontraktion reguliert und ist vermutlich auch an der Regulierung des Energiestoffwechsels beteiligt [6]. Zukünftige Untersuchungen an gut charakterisierten Kollektiven werden zeigen, ob die Sekretion spezifischer Myokine mit der Zunahme der aktivitätsinduzierten Insulinresistenz korreliert.

Hoffnung auf ein pharmakologisch appliziertes Muskeltraining

Zu wünschen ist, dass mithilfe von Myokinprofilen individuelle Lebensstilinterventionen möglich werden, um gezielte, maßgeschneiderte therapeutische Ansätze für die Behandlung des Typ-2-Diabetes entwickeln zu können. Die Hoffnung auf ein pharmakologisch appliziertes Muskeltraining (sog. „exercise mimetics“) als Alternative oder zusätzlich zum Sportstudio muss angesichts der Komplexität der Myokinbiologie zum jetzigen Zeitpunkt ebenfalls noch nicht aufgegeben werden.

Prof. Dr. Hadi Al-Hasani, Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie, Deutsches Diabetes-Zentrum (DDZ), Leibniz-Zentrum für Diabetesforschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Literatur

- DeFronzo RA, Ferrannini E, Sato Y et al. Synergistic interaction between exercise and insulin on peripheral glucose uptake. *J Clin Invest* 1981; 68: 1468–1474
- Schulze MB, Hoffmann K, Boeing H et al. An accurate risk score based on anthropometric, dietary, and lifestyle factors to predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 510–515
- Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev* 2008; 88: 1379–1406
- Boström P, Wu J, Jedrychowski MP et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012; 481: 463–468
- Hartwig S, Raschke S, Knebel B et al. Secretome profiling of primary human skeletal muscle cells. *Biochim Biophys Acta* 2013; pii: S1570–9639 [Epub ahead of print]
- Weigert C, Lehmann R, Hartwig S et al. The secretome of the working human skeletal muscle – A promising opportunity to combat the metabolic disaster? *Proteomics Clin Appl* 2014; 8: 5–18

Freitag, 30. Mai 2014

Diabetes und Energiestoffwechsel
13:00–14:30 Uhr, Saal 7.2c „Pfeiffer“
(13:50–14:10 Uhr: Myokine: Signale des Energiestoffwechsels?)

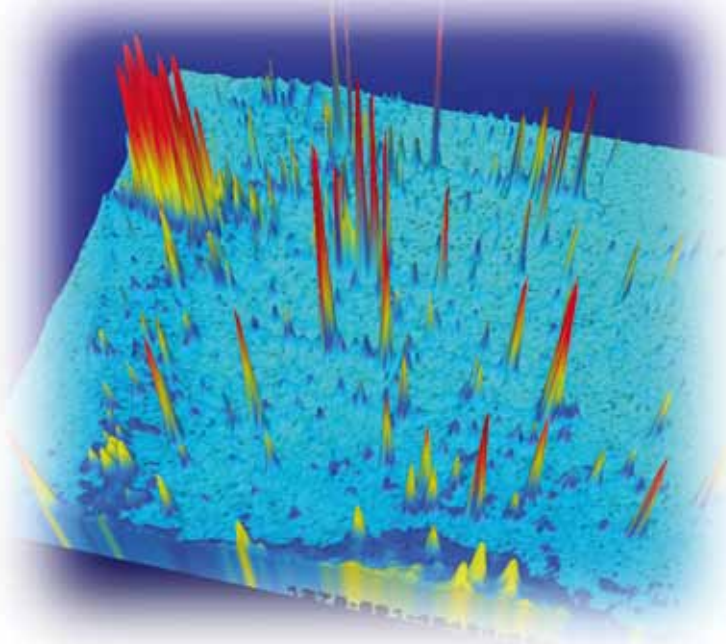


Abb. 1 Zweidimensionale Gelelektrophorese und grafische Repräsentation der Proteinabundanz sekretierter Myokine aus kultivierten humanen Skelettmuskelzellen.

Quelle: Dr. Stefan Lehr, Düsseldorf

Diabetes Typ 2

Ist das Betazellversagen an allem Schuld?



S. Ullrich

Insulin ist das einzige körpereigene Hormon, das einem Blutzuckeranstieg entgegenwirkt. Gegenüber dem absoluten Insulinmangel bei der Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 1, dem eine autoimmune Zerstörung der Betazellen vorgeht, zeichnet sich ein Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) durch einen relativen Insulinmangel aus. Vielfältige Gründe scheinen dafür verantwortlich zu sein, dass insbesondere bei chronischer metabolischer Belastung nicht genügend Insulin bereitgestellt werden kann, berichtet Prof. Susanne Ullrich, Tübingen.

Jeder Patient ist sowohl einer individuellen genetischen Belastung als auch unterschiedlichen Umwelteinflüssen ausgesetzt. Die mit T2DM am stärksten korrelierenden Umweltfaktoren sind fettreiche Diäten und mangelnde Bewegung, die eine positive Energiebilanz bedingen. Der Organismus versucht zu adaptieren und lagert überschüssige Energie in Fettpots ab, bis der Metabolismus entgleist. Da klinische Studien vermuten lassen, dass die Entgleisung der Glukosehomöostase in erster Linie nicht mit einer steigenden Insulinresistenz, sondern mit sin-

kenden Insulinspiegeln korreliert, scheint ein Funktionsverlust der Betazellen auch bei der Entstehung eines T2DM ausschlaggebend zu sein.

Mögliche Ursachen für einen relativen Insulinmangel

Für einen relativen Insulinmangel könnten eine reduzierte Insulinproduktion, eine defekte Insulinsekretion oder aber eine Reduktion der Betazellmasse ursächlich sein. Obwohl die Insulinproduktion und die Insulinsekretion für die Erhaltung der Glukosehomöostase entscheidend sind, steht seit

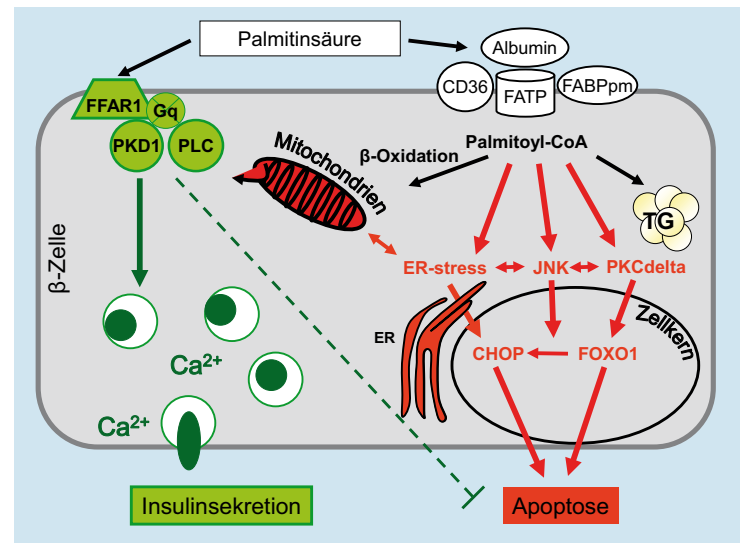


Abb. 1 Sekretionsfördernde (grün) und apoptoseinduzierende (rot) Effekte von Fettsäuren in insulinsezernierenden Betazellen: Freie Palmitinsäure bindet an den G-Protein gekoppelten Fettsäurerezeptor 1 (FFAR1) und stimuliert über Phospholipase C (PLC) und Proteinkinase D1 (PKD1) die Insulinsekretion. Gebunden an Albumin gelangen Fettsäuren über Fettsäuretransportsysteme (CD36/FATP/FABPpm) in die Zelle, in der sie verstoffwechselt werden. Die Aktivierung der Stresskinasen c-Jun N-terminale Kinase (JNK) und Proteinkinase C delta (PKCdelta) führt zur Forkhead-Box-Protein-O1 (FOXO1/FKHR) abhängigen Induktion des ER-Stress-Markers C/EBP-homologes Protein (CHOP/GADD153) und in der Folge zur mitochondrialen Dysfunktion und apoptotischem Zelltod.

Quelle: Prof. Dr. Susanne Ullrich, Tübingen
(Ca = Kalzium, CoA = Coenzym A, ER = endoplasmatisches Retikulum, TG = Triglyzeride)

Forum der Industrie

SilverStar Förderpreis 2014
Bewerben Sie sich jetzt!

FÖRDERPREIS
silverstar
Aktiv für ältere Patienten

Unterstützen auch Sie ein Projekt, das speziell auf die Bedürfnisse älterer Menschen mit Diabetes ausgerichtet ist? Dann bewerben Sie sich um den mit insgesamt 25000 € dotierten SilverStar Förderpreis der Berlin-Chemie AG. Gesucht werden praxisorientierte Projekte, Initiativen und Services, die zu einer besseren Versorgung älterer Diabetiker beitragen und die Lebensqualität der Betroffenen erhöhen.

Egal, ob Gesundheitsprofis (wie z. B. Ärzte, Pflegekräfte oder Apotheker), Angehörige, Freunde, Nachbarn oder selbst Betroffene – jeder ist aufgerufen, sich um den SilverStar 2014 zu bewerben.

Alle Informationen zum Förderpreis, zu den bisherigen Gewinnern sowie die Bewerbungsunterlagen 2014 stehen unter www.silverstarpreis.de zur Verfügung. Die Bewerbungsfrist endet am 30. Juni 2014.

einiger Zeit die Reduktion der Betazellmasse im wissenschaftlichen Fokus, die durch einen erhöhten apoptotischen Betazelltod hervorgerufen wird [1].

Mechanismus der Glukolipotoxizität noch nicht ganz verstanden

Zu den am besten untersuchten diabetogenen Substanzen gehören Glukose und gesättigte freie Fettsäuren, die in zahlreichen In-vitro-Zellsystemen apoptotischen Betazelltod hervorrufen. Der Mechanismus der sogenannten Glukolipotoxizität ist trotzdem nicht ganz verstanden, insbesondere weil beide Substanzen nicht nur zellzerstörend wirken, sondern in erster Linie auch die Insulinsekretion stimulieren. Die AG Betazellfunktion der Medizinischen Klinik IV, Universitätsklinikum Tübingen, versucht seit einigen Jahren die gute, sekretionsstimulierende Wirkung der Fettsäuren von der verhängnisvollen, den Betazelltod induzierenden Wirkung abzugrenzen.

Anreicherung von Fettsäuremetaboliten trägt zum Betazellversagen bei

Mittel- und langkettige gesättigte und ungesättigte Fettsäuren erhöhen die glukoseinduzierte Insulinsekretion (GIIS) über die Stimulation des membranständigen G-Protein gekoppelten Fettsäurerezeptors 1 (FFAR1/GPR40). Mithilfe eines spezifischen FFAR1-Agonisten (TUG-469) konnte die Tübinger AG eine Beteiligung des FFAR1 am Betazelltod ausschließen [2]. Der Agonist stimulierte nicht nur die Insulinsekretion, sondern schützte sogar vor Apoptose. Diese Beobachtung bestätigt indirekt zahlreiche frühere Studien, die zeigten, dass eine unphysiologische Anreicherung von Fettsäuremetaboliten wie zum Beispiel Ceramid zum Betazellversagen beitragen [3]. In der Folge werden Stresskinasen aktiviert, die ihrerseits Transkriptionsfaktoren stimulieren und dadurch die Funktion der Betazellen verändern. Beeinflusst wird insbesondere die Funktion des endoplasmatischen Retikulums (ER) und der Mitochondrien.

Proteinkinase C delta am palmitinsäureinduzierten Betazelltod beteiligt?

Schon vor Jahren wurden Versuche durchgeführt, die eine mögliche Beteiligung der Proteinkinase C delta (PKCdelta) beim palmitinsäureinduzierten Betazelltod vermuten ließen [4]. Inzwischen konnten Wissenschaftler am Universitätsklinikum Tübingen diese Beobachtungen mit transgenen Mäusen, die eine nicht funktionelle PKCdelta (PKCdelta KN) exprimieren, bestätigen und mit neuen Erkenntnissen zur Aufklärung des molekularen Mechanismus beitragen [5]. In der Tat sind diese PKCdeltaKN transgenen Mäuse vor Glukoseintoleranz, aus-

gelöst durch eine hohe Fettdiät, geschützt.

Palmitinsäure induziert Anreicherung von FOXO1 im Zellkern

Palmitinsäure induziert über die Aktivierung der PKCdelta eine Anreicherung des proapoptotischen Transkriptionsfaktors FOXO1 im Zellkern. Der proapoptotische Effekt von FOXO1 wird aber nicht durch die Translokation in den Zellkern aktiviert, sondern erst durch die fettsäureabhängige Hemmung der Insulinrezeptorsignalwege und durch die Stimulation der Stresskinase JNK. Die

Hemmung von JNK verhindert den palmitinsäureinduzierten Zelltod. Der Transkriptionsfaktor FOXO1 induziert unter anderem CHOP, einen ER-Stress-Marker, und BIM, ein mitochondriales, proapoptotisches BCL-2-Protein. Da in humanen Inselpräparationen Palmitinsäure nicht nur apoptotischen Zelltod auslöst, sondern auch eine Akkumulation von FOXO1 im Zellkern und CHOP induziert, könnten die beschriebenen Veränderungen auch bei der Entstehung eines T2DM im Menschen eine Rolle spielen. Abbildung 1 zeigt sekretionsfördernde und apoptoseinduzie-

rende Effekte von Fettsäuren in insulinsezernierenden Betazellen.

Prof. Dr. rer. nat. Susanne Ullrich, AG Betazellfunktion, Medizinische Klinik IV, Universität Tübingen

Literatur

- 1 Rhodes CJ. Type 2 diabetes-a matter of beta-cell life and death? *Science* 2005; 307: 380-384
- 2 Wagner R, Kaiser G, Gerst F et al. Reevaluation of fatty acid receptor 1 as a drug target for the stimulation of insulin secretion in humans. *Diabetes* 2013; 62: 2106-2111
- 3 Maedler K, Oberholzer J, Bucher P et al. Monounsaturated fatty acids prevent the deleterious effects of palmitate and high glucose on human pancreatic beta-cell turnover and function. *Diabetes* 2003; 52: 726-733

- 4 Eitel K, Staiger H, Rieger J et al. Protein kinase C delta activation and translocation to the nucleus are required for fatty acid-induced apoptosis of insulin-secreting cells. *Diabetes* 2003; 52: 991-997
- 5 Hennige AM, Ranta F, Heinzelmann I et al. Overexpression of kinase-negative protein kinase Cdelta in pancreatic beta-cells protects mice from diet-induced glucose intolerance and beta-cell dysfunction. *Diabetes* 2010; 59: 119-127

Donnerstag, 29. Mai 2014

Physiologie der Betazelle
15:00-16:30 Uhr, Saal 7.1c „Minkowski“
(16:10-16:30 Uhr: Mechanismen des Betazellversagens)

Früher Insulineinstieg, effektive Blutzuckerkontrolle, zuverlässige Sicherheitsdaten: Therapiekonzepte unter Praxisbedingungen bestätigt

Therapieempfehlungen, die auf Ergebnissen randomisierter Studien beruhen, sollten sich in der Praxis bewähren. „Das weltweit erste langwirksame und meist untersuchte Basalinsulin Insulin glargin (Lantus®) hat in 13 Jahren Anwendung in Klinik und Praxis die Diabetestherapie revolutioniert. „Aktuelle Daten zeigen, dass der Stellenwert von Insulin glargin unverändert hoch ist und Patienten tagtäglich von der Therapie mit Insulin glargin profitieren“, so Prof. Bretzel, Gießen.

In der RESOLUTE-Studie [1] wurden 511 Patienten mit Typ-2-Diabetes, die mit oralen Antidiabetika (OAD) und ein- bis zweimal täglich Insulin detemir nicht gut kontrolliert waren, auf einmal täglich Insulin glargin plus OAD umgestellt. Mit Insulin glargin wurde der HbA_{1c}-Wert als primäres Studienziel in 6 Monaten von 8,4 auf 7,3% gesenkt (p < 0,0001). Auch bei sekundären Endpunkten wie dem Nüchternblutzuckerwert zeigte Insulin glargin deutliche Vorteile. „Den meisten Nutzen haben die Patienten, die zuvor zweimal täglich Insulin detemir appliziert hatten“, betonte Prof. Bretzel.

Von einem frühzeitigen Therapieanstieg mit Insulin glargin profitierten die Patienten in der EARLY-Studie [2]: Patienten in einer frühen Phase des Typ-2-Diabetes, die bisher Metfor-

min erhalten hatten und damit unzureichend eingestellt waren, erhielten einmal täglich Insulin glargin. Im Rahmen der basal-unterstützten oralen Therapie (BOT) sank der HbA_{1c}-Wert in 6 Monaten signifikant durchschnittlich von 8,7 auf 7,4%. Der Nüchternblutzuckerwert wurde von durchschnittlich 182,0 auf 130,5 mg/dl reduziert. Zu beobachten war zudem eine signifikante Gewichtsabnahme um 1 kg und eine niedrige Rate an symptomatischen, nächtlichen und schweren Hypoglykämien.

Die ORIGIN-Studie [3] bestätigte eindrucksvoll die Sicherheit von Insulin glargin: Bei mehr als 12.500 Teilnehmern wurde gezeigt, dass Insulin glargin versus Standardtherapie über 7 Jahre weder das kardiovaskuläre noch das Krebsrisiko erhöht. Inzwischen wurde die Subgruppe der Patienten ausgewertet, die von Anfang an einen Typ-2-Diabetes hatte. Ihr HbA_{1c}-Wert sank von durchschnittlich 6,6 auf 6,3%, während der HbA_{1c}-Wert in der Kontrollgruppe bei 6,6% konstant blieb.

Um Blutzuckerspitzen nach dem Essen zu vermeiden, wird Insulin glargin häufig durch die Gabe von Insulin glulisin (Apidra®) zu einer Mahlzeit (basalunterstützte orale Therapie plus, BOTplus) ergänzt. Dabei spielt es keine Rolle, ob ein Patient Insulin glulisin immer

zum Frühstück oder immer zur Hauptmahlzeit einplant [4]. „Das ermöglicht eine individualisierte Therapie je nach Lebensrhythmus“, so Prof. Hanefeld, Dresden. „Zusätzliche Vorteile ergeben sich bei der Insulin-glulisin-Gabe durch ein minimales Hypoglykämierisiko, einem positiven Effekt auf die Lebensqualität und das psychische Befinden“, schloss Hanefeld.

Literatur

- 1 Lieve AG, Rodriguez M, Czupryniak L et al. Glycaemic control of type 2 diabetes with insulin glargine in everyday practice. *Diabetologia* 2012; 55 (Suppl. 1): S389 (Abstract 947)
- 2 Hanefeld M, Fleischmann H, Landgraf W et al. EARLY Study: Early Basal Insulin Therapy under Real-Life conditions in type 2 Diabetics. *Diabetes Stoffw Herz* 2012; 21: 91-97
- 3 The ORIGIN Trial Investigators. Characteristics associated with maintenance of mean A1C < 6.5% in people with dysglycemia in the ORIGIN Trial. *Diabetes Care* 2013; [published online May 8, 2013]
- 4 Lankisch MR, Ferlinz KC, Leahy JL et al. Introducing a simplified approach to insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of two single-dose regimens of insulin glulisin plus insulin glargine and oral antidiabetic drugs. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 1178-1185

Quelle: nach der Pressekonferenz „Bewährte Therapieoptionen und neue Erkenntnisse: Die Highlights des Diabetesmanagements 2013“, 06. Dezember 2013, Berlin; Veranstalter: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt

Esstörungen bei Kindern und Jugendliche

SET-1-Studie: Screeningfragebogen soll Pro



H. Saßmann

Insbesondere weibliche Jugendliche mit Typ-1-Diabetes scheinen häufiger als ihre stoffwechselfgesunden Altersgenossinnen von gestörtem Essverhalten und subklinischen Essstörungen betroffen zu sein und eher ungünstige Strategien zur Gewichtsreduktion zu praktizieren, vor allem Insulin-Purging [1, 2]. Doch nicht nur manifeste Essstörungen, sondern auch bereits ein gestörtes Essverhalten und subklinische Essstörungen können die Qualität der Stoffwechseleinstellung bei Typ-1-Diabetes deutlich beeinträchtigen und somit zu einer beschleunigten Entwicklung vaskulärer Folgeerkrankungen führen [2], berichtet Dr. Heike Saßmann, Hannover.

Die potenziell weitreichenden Folgen eines gestörten Essverhaltens für Jugendliche mit Typ-1-Diabetes machen eine möglichst frühzeitige Diagnose und Behandlung dieser psychischen Störung besonders relevant [1]. Diese kann durch ein routinemäßiges Screening insbesondere in der Gruppe der jungen Mädchen und Frauen mit Typ-1-Diabetes ermöglicht werden [3].

Konventionelle Insulintherapie kann gestörtes Essverhalten begünstigen

Bei den in der angloamerikanischen Literatur häufig berichteten erhöhten Prävalenzraten vor allem subklinischer Essstörungen bei Jugendlichen mit Diabetes ist zu berücksichtigen, dass nahezu alle Studien vor dem Hintergrund einer konventionellen Insulintherapie durchgeführt wurden, die in Deutschland in der Regel nicht mehr angewendet wird [4]. Diese führt häufig zu einer unerwünschten Gewichtszunahme und bein-

haltet keine Instruktion oder Möglichkeit zur Insulindosisanpassung an körperliche Belastung und flexible Ernährung. Dadurch kann die Entstehung von gestörtem Essverhalten begünstigt werden. Es fehlen repräsentative Daten für Jugendliche mit Typ-1-Diabetes, die sich mit einer intensivierten Insulintherapie behandeln.

Geeignete Screeninginstrumente für gestörtes Essverhalten benötigt

Young et al. [2] stellten darüber hinaus im Rahmen einer Metaanalyse eine Überschätzung der Prävalenz von gestörtem Essverhalten und Essstörungen bei Jugendlichen mit Diabetes fest, wenn die Diagnose mit nicht diabetes-spezifischem Fragebogen erhoben wurde. Für Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes im englischen Sprachraum kann als diabetes-spezifisches Screeninginstrument der DEPS-Fragebogen (DEPS: The Diabetes Eating Problem Sur-

Neue Behandlungsmöglichkeiten bei Typ-1-Diabetes

SGLT-2-Inhibitoren, neue Insulinanaloga und „Closed Loop“



T. Danne

Gegenwärtig befinden sich eine Vielzahl von neuartigen Therapiealternativen bei Typ-1-Diabetes im Erprobungsstadium. Nicht insulinbasierte Therapieoptionen bieten die Möglichkeit eines Zusatznutzens gegenüber intensivierten Insulintherapien wie der intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) und der kontinuierlichen subkutanen Insulininfusion (CSII) bei Typ-1-Diabetes, befinden sich derzeit aber noch im Stadium der klinischen Studien, berichtet Prof. Thomas Danne, Hannover.

Inkretinmimetika imitieren Wirkungen des glukagonähnlichen Peptids 1 (GLP-1) und zeigen bei Typ-2-Diabetes eine gute Wirksamkeit, indem sie über den Inkretin-Glukagon-Stoffwechsel die Blutglukoseregulation beeinflussen. Erste Ergebnisse einer zusätzlichen Gabe kurzwirksamer GLP-1-Analoga zur üblichen Insulintherapie bei übergewichtigen Patienten mit Typ-1-Diabetes zeigten Verbesserungen hinsichtlich des Gewichts, eine Reduktion des systolischen Blutdrucks und der Insulindosis sowie eine bessere Glukosekontrolle.

SGLT-Hemmer auch bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes effektiv

Hemmer des natriumabhängigen Glukosetransporters (SGLT) führen zu einer Zuckerausscheidung über die Nieren und senken dadurch den Glukosespiegel. Sie sind zur Behandlung für Menschen mit Typ-2-Diabetes zugelassen, haben aber neuesten Ergebnissen zufolge auch positive Effekte bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes. Durch den insulinunabhängigen Wirkmechanismus wird die erhöhte Blutglukose ohne medikamentenbedingte Hypoglykämiegefahr gesenkt. Zusätzlich wirken sich

die SGLT-Hemmer unter Umständen günstig auf das Körpergewicht aus. Außerdem bietet die Substanzklasse mögliche Schutzeffekte hinsichtlich der Nephropathie, da im Tiermodell SGLT-2-Hemmer das tubuloglomeruläre Feedback beeinflussen können. Erste Studien mit Empagliflozin oder Dapagliflozin einmal täglich zeigten eine signifikante Verbesserung bezüglich der Stoffwechseleinstellung (HbA_{1c}-Senkung um 0,4%, Besserung der CGM-Profilo [CGM: kontinuierliche Glukosemessung]), des Gewichts und des Hüftumfangs sowie der renalen Hyperfiltration bei Typ-1-Diabetes.

Insulinanalog Degludec und PEGyliertes Insulin Lispro

Bei dem kürzlich zugelassenen extralangenwirksamen Insulinanalog Degludec (Tresiba®, Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz) wird durch Multihexamerbildung in der Subkutis eine besonders langsame Dissoziation in Monomere vor der Aufnahme in die

Blutbahn erreicht. Ein anderes Verzögerungsprinzip wird bei dem gegenwärtig im Zulassungsverfahren befindlichen Insulin LY2605541 (Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg) angewandt. Dabei handelt es um das Insulin Lispro, das kovalent modifiziert wurde, indem ein 20-kDA-Polyethylenglykol (PEG)-Molekül an Position B29 des Insulinmoleküls gebunden wurde. Die große hydrodynamische Gesamtgröße resultiert in einer verzögerten Insulinabsorption aus dem subkutanen Depot, einer reduzierten renalen Clearance und somit einer ausgeprägt verzögerten Wirkung. Die funktionelle Größe des LY2605541-Moleküls beeinflusst offenbar auch die Gewebeverteilung dieses Insulins und führt damit wohl zu einer hepatoselektiven Wirkung, sodass sich dieses Insulin von den anderen überwiegend peripher wirksamen Insulinen unterscheiden und der physiologischen, in den Pfortaderkreislauf abgegebenen Insulinsekretion näherkommen würde.



Quelle: Fotolia, Visionär

Entwicklung schneller Prandialinsuline schreitet voran

Für die prandiale Insulingabe kann durch strukturelle Änderungen des Insulinmoleküls offenbar keine Beschleunigung der Insulinwirkung über die gegenwärtig erhältliche kurzwirksamen Insulinanaloga hinaus erreicht werden. Jedoch laufen gegenwärtig klinische Versuche mit geänderten Zusätzen zur Beschleunigung der Monomerbildung nach Injektion von kurzwirksamen Insulinen. So versucht die Firma Bidel (Danbury, Connecticut) durch Herauslösen des Zinks mittels Ethylendiamintetraacetat (EDTA) und Zugabe von Zitrat ein besonders schnelles Humaninsulin zu entwickeln. Die Novo Nordisk Pharma GmbH (Mainz) verwendet beim „Faster acting Insulin Aspart“ (FIAsp) Nikotinamid zur Beschleuni-

Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes

Probleme frühzeitig erkennen

vey; [5]) eingesetzt werden. Im deutschsprachigen Raum existiert bisher kein diabetesspezifisches Screeninginstrument zur Erfassung von gestörtem Essverhalten bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes. Die Eignung unspezifischer Screeninginstrumente für diese Patientengruppe wurde noch nicht überprüft. Um den Forderungen in den S3-Leitlinien [3] nach frühzeitigem Screening für gestörtes Essverhalten bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes nachkommen zu können, müssen geeignete Instrumente für die Praxis bereitgestellt werden. Die SET-1-Studie soll hierzu einen Beitrag liefern.

SET-1-Studie prüft Einsetzbarkeit von Screeninginstrumenten

Im Rahmen der SET-1-Studie wurde zunächst ein spezifisches englischsprachiges Screeninginstrument (DEPS) entsprechend den Qualitätsempfehlungen linguistisch ins Deutsche übersetzt. Die deutschsprachige Version des DEPS-Fragebogens soll im Rahmen dieser multizentrischen Studie hinsichtlich der Reliabilität und der Validität überprüft werden. Weiterhin sollen die Einsatzmöglichkeiten nicht spezifischer Screeninginstrumente zur Erfassung von gestörtem Essverhalten für die Gruppe von Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes untersucht und ebenfalls hinsichtlich psychometrischer Kriterien überprüft werden. Außerdem können mithilfe der eingesetzten Scree-

ninginstrumente erste Schätzungen zu den Prävalenzraten von gestörtem Essverhalten bei Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes und intensiver Insulintherapie in Deutschland vorgelegt werden. Erste Ergebnisse zur Einsetzbarkeit der Screeninginstrumente werden im Rahmen des Vortrages vorgestellt und diskutiert.

An der SET-1-Studie beteiligte Diabeteszentren

Die Studie wurde von der Abteilung Medizinische Psychologie der Medizinischen Hochschule Hannover (Prof. Dr. K. Lange) konzipiert und unter Beteiligung

folgender Diabeteszentren durchgeführt: Universitätsklinikum Tübingen, Klinikum Augsburg, Der bunte Kreis Augsburg, Kinderklinik Dritter Orden Passau, Klinikum Nürnberg, Klinikum Dritter Orden München-Nymphenburg, UKSH Lübeck Klinik für Kinder- und Jugendmedizin; Förderung: Stiftung „Das zuckerkrankte Kind“.



Quelle: istockphoto, M. Dietrich

Dr. Heike Saßmann,
Medizinische Psychologie, Medizinische
Hochschule Hannover

Literatur

- 1 Colton PA, Olmsted MP, Daneman D et al. Depression, disturbed eating behavior, and metabolic control in teenage girls with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 372–376
- 2 Young V, Eiser C, Johnson B et al. Eating problems in adolescents with Type 1 diabetes: a systematic review with meta-analysis. *Diabet Med* 2013; 30: 189–198
- 3 Holterhus PM, Beyer P, Bürger-Büsing J et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Mainz: Kirchheim; 2009
- 4 Rosenbauer J, Dost A, Karges B et al. DPV Initiative and the German BMBF Competence Network Diabetes Mel-

litus. Improved metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes: a trend analysis using prospective multicenter data from Germany and Austria. *Diabetes Care* 2012; 35: 80–86

- 5 Markowitz JT, Butler DA, Volkening LK et al. Brief screening tool for disordered eating in diabetes: internal consistency and external validity in a contemporary sample of pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 495–500

Donnerstag, 29. Mai 2014

Adoleszenz und Typ-1-Diabetes: psychosoziale Aspekte
13:00–14:30 Uhr, Saal 7.1b „Naunyn“
(13:30–13:50 Uhr: Prävalenz von Essstörungen unter Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes [SET-Studie])

gung der Absorption sowie eine Zugabe von Arginin zur Stabilisierung des Insulinmoleküls. Fortschritte gibt es auch bei der Entwicklung eines „künstlichen Pankreas“, allerdings nicht als nahezu perfektes System, das der Patient nutzen kann, ohne sich überhaupt um seine Diabeteseinstellung kümmern zu müssen. Ein realistischer Weg ist ein stufenweises Herantasten an das Ziel „Closed-Loop“-System. Dieser ist im Sinne einer automatisierten Glukosekontrolle mit Pumpe und Sensor für die Nacht experimentell bereits weit fortgeschritten.

Prof. Dr. Thomas Danne, Diabetes-Zentrum für Kinder und Jugendliche, Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT, Hannover

Freitag, 30. Mai 2014

Update: Klinische Studien Typ-1-Diabetes
11:00–12:30 Uhr, Saal 4.1a „Stolte“
(12:10–12:30 Uhr: Neue Behandlungsmöglichkeiten bei Typ-1-Diabetes: SGLT-2-Inhibitoren, neue Insulinanaloga und Closed Loop)

Quelle: Fotolia_E.Srasisk

Antidepressiva bei Diabetes

SSRI als erste Wahl in der antidepressiven Therapie



C. Axmann

Diabetes und Depression treten oft gemeinsam auf. Patienten mit Diabetes haben ein 2- bis 3-fach erhöhtes Risiko für eine Depression im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes. Jeder vierte Diabetespatient ist betroffen,

bei jedem zehnten entwickelt sich im Laufe seines Lebens eine schwere depressive Episode, die oftmals eine stationäre Behandlung erfordert [1], berichtet Dr. Christoph Axmann, Liebenburg.

Neurobiologische Veränderungen (z.B. dauerhafte Stimulation der Stressachse und Ungleichgewicht im Serotoninstoffwechsel) spielen eine wesentliche Rolle in der Genese einer Depression. Daneben können auch metabolische Faktoren wie eine schlecht eingestellte diabetische Stoffwechsellage mit hohem HbA_{1c}-Wert oder schwere Hypoglykämien ebenso wie psychosoziale Belastungen im Zusammenhang mit der Diabeteserkrankung zur Entwicklung einer Depression beitragen.

Jährliches Screening auf Depressionen wird empfohlen

In Kenntnis dieser Zusammenhänge wird von der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) eine jährliche Screeninguntersuchung auf Depressionen bei Patienten mit Diabetes empfohlen [1]. Wichtig ist dabei die Beurteilung der Suizidalität, die durch riskante Verhaltensweisen beim Diabetesmanagement wie zum Beispiel durch „Hyposurfing“ oder „Insulinpurgung“ evident werden kann. Wenn bei Diabetespatienten die Diagnose einer schweren depressiven Episode gestellt wird, hat das erhebliche negative Folgen für die Lebensqualität, die Funktionalität, das Krankheitsverhalten, die Diabeseinstellung und die Prognose der betroffenen Patienten [2].

Verordnung von Antidepressiva im Rahmen eines Gesamtbehandlungsplanes

Neben einer engmaschigen, kompetenten und empathischen diabetologischen Begleitung mit Optimierung der Kohlenhydrat-Stoffwechsel-Einstellung bei betroffenen Patienten mit Diabetes und Depression gilt es, die Depression

unter Hinzuziehung des gesamten Armamentariums antidepressiver Maßnahmen zu therapieren. Dabei sind oftmals Psychopharmaka indiziert, die schon bei mittelschwerer depressiver Episode frühzeitig eingesetzt werden sollten. Die Verordnung von Antidepressiva sollte jedoch stets im Rahmen eines Gesamtbehandlungsplanes erfolgen, der neben der medikamentösen Therapie auch psycho- und sozialtherapeutische sowie psychoedukative Maßnahmen mit Erlernen von Stressbewältigungsstrategien umfasst.

Monotherapie mit einem Antidepressivum ist anzustreben

Die Wirksamkeit eines Antidepressivums kann bereits nach 2-wöchiger Einnahme (entgegen früheren Annahmen) gut beurteilt werden. Prinzipiell ist zur besseren Steuerbarkeit eine Monotherapie mit einem Antidepressivum anzustreben. Kombinationsbehandlungen werden nach ungenügender „Response“ favorisiert. Bei akuter Suizidalität muss sofort ein Antidepressivum und eventuell begleitend ein Benzodiazepin gegeben werden. Die Auswahl eines Antidepressivums erfolgt nach einem gegebenenfalls früheren Ansprechen und der Patientenpräferenz sowie nach dem Nebenwirkungsprofil, wobei insbesondere in der Langzeitbehandlung mit einem Antidepressivum bei Patienten mit Diabetes eine Gewichtszunahme vermieden werden sollte.

SSRI sind aufgrund ihres günstigen Nebenwirkungsprofils zu bevorzugen

Bei Diabetespatienten sind selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) als Antidepressiva (z.B. Sertralin, 50mg/Tag) aufgrund ihres günstigen Nebenwirkungsprofils gegenüber trizyklischen Antidepressiva (Gewichtszunahme) und Monoaminoxidase-Hemmern (Hypoglykämien) zu bevorzugen [3]. SSRI sind Hemmstoffe des Serotonintransporters und führen zu einer erhöhten Konzentration und einem verlängerten Verbleib von Serotonin im synaptischen Spalt. Zusätzlich haben sie eine appetithemmende Wirkung.

Zuverlässige Vorhersage des Therapieerfolges noch nicht möglich

Eine zuverlässige Vorhersage des individuellen Therapieerfolges bei

einem bestimmten Antidepressivum ist auch heute noch nicht möglich. Allerdings spielt bei fehlender Wirkung häufig eine Non-Compliance des Patienten eine Rolle. Bei unzuverlässiger Medikamenteneinnahme sollte ein Gespräch mit dem Patienten über dessen Gründe stattfinden. Dabei sollte über die Nutzen-Risiko-Abwägung informiert werden und gegebenenfalls ein Umsetzversuch auf ein Antidepressivum mit günstigerem Nebenwirkungsprofil erfolgen.

Vollständige Remission als Ziel der antidepressiven Behandlung

Das Ziel einer Behandlung mit Antidepressiva ist die vollständige Remission, das Erreichen einer Symptomfreiheit sowie die Wiederherstellung des psychosozialen Funktionsniveaus. SSRI haben in Studien (RCT) mit Diabetespatienten zu einer Verbesserung der Depressionssymptome und der Stoffwechseleinstellung geführt [4]. Zusätzlich konnte die Dauer der depressionsfreien Intervalle verlängert werden [5]. Zusammenfassend sind SSRI die erste Wahl in der antidepressiven Therapie von Patienten mit Diabetes.

Dr. Christoph Axmann, Innere Medizin und Diabetologie, Klinik Dr. Fontheim, Liebenburg

Literatur

- 1 Kulzer B, Albus C, Herpertz S et al. Psychosoziales und Diabetes mellitus. Diabetologie 2012; 7: 136–142
- 2 Black SA, Markides KS, Ray LA. Depression predicts increased incidence of adverse health outcomes in older Mexican Americans with type 2 diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 2822–2828
- 3 Deuschle M. Effects of antidepressants on glucose metabolism and diabetes mellitus type 2 in adults. Curr Opin Psychiatry 2013; 26: 60–65
- 4 Echeverry D, Duran P, Bonds C et al. Effect of pharmacological treatment of depression on A1C and quality of life in low-income Hispanics and African Americans with diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Care 2009; 32: 2156–2160
- 5 Lustman PJ, Clouse RE, Nix BD et al. Sertraline for prevention of depression recurrence in diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry 2006; 63: 521–529

Donnerstag, 29. Mai 2014

Depression und Diabetes
16:45–18:15 Uhr, Saal 7.2c „Pfeiffer“
(17:40–17:55 Uhr: Antidepressiva bei Diabetes mellitus: Welche Indikation, wie wirksam und welche Wechselwirkungen?)

Herzinsuffizienz bei Diabetes

Wo liegen die Besonderheiten und welche



A. Mügge

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz tritt häufig auch eine Diabeteserkrankung auf und bei Patienten mit Diabetes entwickelt sich im Verlauf oft eine Herzinsuffizienz. Die Assoziation zwischen Diabetes und Herzinsuffizienz ist multifaktoriell. Die Therapie der Herzinsuffizienz unterscheidet sich zwischen Patienten mit und ohne Diabetes nicht. Dabei ist die Frage, welche Antidiabetika von Vorteil sind, um das Entstehen oder das Vorschreiten einer begleitenden Herzinsuffizienz zu verhindern, Gegenstand aktueller Forschung, berichtet Prof. Andreas Mügge, Bochum.

Epidemiologische Studien belegen eine hohe Assoziation zwischen Diabetes und Herzinsuffizienz. Eine gestörte Glukosetoleranz lässt das Risiko für die Entstehung einer klinisch manifesten Herzinsuffizienz bereits um den Faktor 1,7 ansteigen, beim Patienten mit Typ-2-Diabetes ist das Risiko um den Faktor 2,8 im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes erhöht.

Störung der diastolischen Funktion als frühester Hinweis

Der früheste Hinweis auf eine Herzinsuffizienz scheint eine Störung der diastolischen Funktion zu sein, die bei bis zu 30–75% bisher nicht kardial erkrankten Patienten mit Typ-2-Diabetes beobachtet werden kann. Während des Vorschreitens der Herzinsuffizienz wird zusätzlich die systolische Pumpfunktion als Folge einer diabetischen Kardiomyopathie und einer progressiv verlaufenden, begleitenden koronaren Herzkrankheit eingeschränkt.

Mit einfachen Parametern das erhöhte Herzinsuffizienzrisiko abschätzen

Einfach zu bestimmende Parameter erlauben, das erhöhte Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit Typ-2-Diabetes abzuschätzen. Dazu gehören das Lebensalter, der Body-Mass-Index, die Notwendigkeit einer Insulinbehandlung, die Diabetesdauer, der HbA_{1c}-Wert (pro 1% steigt das Herzinsuffizienzrisiko um den Faktor 1,8) und das Vorhandensein einer Nephro- oder Retinopathie wie auch einer Albuminurie (>20 mg/l). Der Nutzen einer Bestimmung des B-Typ natriuretischen Peptids (BNP) im Blut zur Identifizierung von Risikopatienten ist Gegenstand aktueller Forschung. Andererseits führt eine Herzinsuffizienz zu einer gesteigerten Insulinresistenz und kann demnach die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes begünstigen. In früheren epidemiologischen Studien verdoppelte eine Herzinsuffizienz das Diabe-

Forum der Industrie

DDG-Symposium, BERLIN-CHEMIE AG und MSD Sharpe & Dohme GmbH „Crosstalk Typ-2-Diabetes – Wissenschaft trifft Praxis“

28. Mai 2014, 13:30–18:00 Uhr, Saal 7.2c „Pfeiffer“, Messe Berlin

Unter Vorsitz von Prof. Hans-Ulrich Häring, Tübingen, und Prof. Wolfgang E. Schmidt, Bochum, berichten die Referenten über wissenschaftliche Hintergründe und Praxiserfahrungen zur oralen Diabetes-therapie mit Sitagliptin. Neben Vorträgen zu aktuellen Daten und zur klinischen Anwendung ist der Einsatz oraler Antidiabetika in der Praxis Thema einer interaktiven Falldiskussion.

Vorsitz: Prof. Hans-Ulrich Häring, Tübingen

Inkretine: Aktuelles aus der Wissenschaft

- 13:30–14:00 Uhr **Organ-Crosstalk bei Gefäß- und Nierenerkrankungen**
Prof. Hans-Ulrich Häring, Tübingen
- 14:00–14:25 Uhr **Adipositasphänotypen bei Gefäß- und Nierenerkrankungen**
Prof. Norbert Stefan, Tübingen
- 14:25–14:50 Uhr **Kardiovaskuläre Ereignisse beim vulnerablen Patienten mit Diabetes mellitus**
Prof. Nikolaus Marx, Aachen
- 14:50–15:00 Uhr **Diskussion und Zusammenfassung**

Inkretine: Aktuelles aus der klinischen Anwendung

- 15:00–15:30 Uhr **Kardiovaskuläre Sicherheitsstudie mit Sitagliptin (TECOS) – ein Überblick**
Assoz. Prof. PD Harald Sourij, Oxford
- 15:30–16:00 Uhr **Differenzierung DPP-4-Hemmer**
Dr. Carolyn Deacon, Kopenhagen

16:00–16:30 Uhr **Pause**

Vorsitz: Prof. Wolfgang E. Schmidt, Bochum

Crosstalk: Orale Therapieoptionen

- 16:30–17:00 Uhr **Neues trifft Bewährtes**
Prof. Michael Nauck, Bad Lauterberg
- 17:00–18:00 Uhr **Und jetzt sind Sie dran – eine interaktive Falldiskussion**
Diabetologie: Dr. Ralph Bierwirth, Essen
Psychologie: PD Dr. Bernhard Kulzer, Bad Mergentheim
Nephrologie: Dr. Ludwig Merker, Dormagen
Geriatric: Dr. Ann-Kathrin Meyer, Hamburg

Behandlungsstrategien gibt es?

tesrisiko nach Berücksichtigung aller Kovariablen.

Pathophysiologisches Konzept scheint multifaktoriell zu sein

Das pathophysiologische Konzept hinter dieser Assoziation zwischen Diabetes und Herzinsuffizienz scheint multifaktoriell zu sein (Abb. 1) [1]. Die frühe diastolische Dysfunktion ist Folge einer mit der Hyperglykämie einhergehenden gesteigerten Hypertrophie, Fibrosierung und Apoptose von Herzzellen. Daran beteiligte Mechanismen sind unter anderem eine Imbalance zwischen Sauerstoffradikalproduktion und -schutz, eine Stimulation der Proteinkinase C (PKC) durch glykolisierte Proteine, eine Aktivierung von Transkriptionsfaktoren wie NF-κB, Veränderungen im Myokardstoffwechsel und eine abnorme autonome Neuropathie. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass eine Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems die Entwicklung eines Diabetes bei Patienten mit Herzinsuffizienz verzögert beziehungsweise reduziert.

Gleiche pharmakologische Therapien für Patienten mit und ohne Diabetes

In der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC)/ Europäischen Gesellschaft für Diabetesforschung (EASD) aus dem Jahr 2013 [2] wird festgehalten, dass für Patienten mit Diabetes die gleichen pharmakologischen und interventionellen Therapien angewendet werden sollten wie für Patienten ohne Diabetes. Umstrittener – aufgrund fehlender randomisierter Studien – ist die Frage, welche Antidiabetika vorteilhaft sind, um die Entstehung beziehungsweise die Progression der Herzerkrankung zu verhindern.

Welche Antidiabetika sind bei Patienten mit Herzinsuffizienz vorteilhaft?

Metformin scheint die Gesamtmortalität bei Patienten mit Diabetes und Herzinsuffizienz zu senken, beeinflusst allerdings nicht die Anzahl an Herzinsuffizienz assoziierten Krankenhauseinweisungen. Auch Glitazone senken die Gesamtmortalität, führen jedoch über eine Flüssigkeitsretention nicht selten zu einer klinischen Verschlechterung der Herzinsuffizienz. Im aktuellen Fokus stehen die GLP-1-Agonisten/DPP-4-Hemmer (GLP: glukagonähnliches Peptid; DPP: Dipeptidylpeptidase), die unter anderem oxidativen Stress reduzieren und den myokardialen Glukosemetabolismus verbessern können. Eine kürzlich publizierte Studie (SAVOR TIMI 53¹) zeigte überras-

schenderweise eine signifikant erhöhte Rate an mit Herzinsuffizienz assoziierten Krankenhauseinweisungen (Hazard Ratio 1,27) unter Behandlung mit Saxagliptin im Vergleich zu Placebo [3]. Diese Beobachtung erfordert eine weitere Klärung.

Prof. Dr. Andreas Mügge, Klinik für Kardiologie – Medizinische Klinik II, St. Josef-Hospital und BG Kliniken Bergmannsheil, Kliniken der Ruhr-Universität Bochum

Literatur

- 1 Pappachan JM, Varughese GI, Sri-raman R et al. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnostic evaluation and management. World J Diabetes 2013; 4: 177–189
- 2 Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the

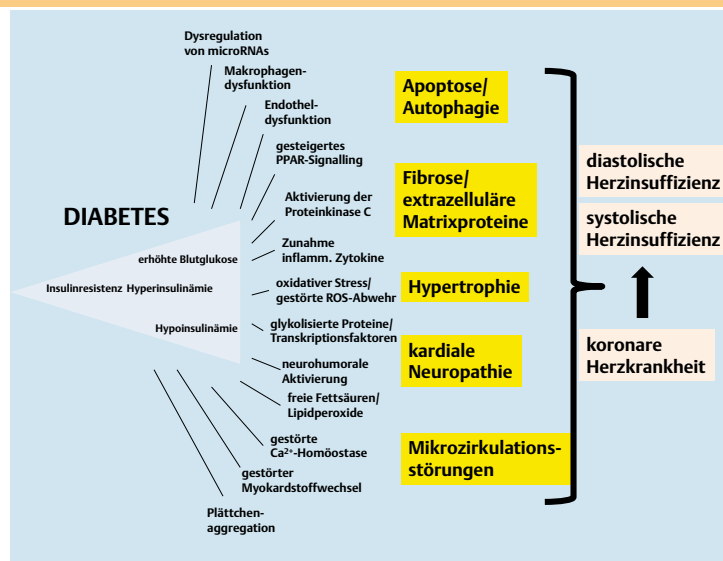


Abb. 1 Pathophysiologisches Konzept der Assoziation zwischen Diabetes und Herzinsuffizienz. Quelle: Prof. Dr. Andreas Mügge, Bochum

- (Ca = Kalzium, PPAR = „peroxisome proliferator-activated receptor“, ROS = reaktive Sauerstoffspezies)
- 2 Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European
 - 3 Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. New Engl J Med 2013; 369: 1317–1326

Freitag, 30. Mai 2014

Diabetologie trifft Angiologie, Nephrologie, Kardiologie
17:00–18:30 Uhr,
Saal 2.1 „Langerhans“
(17:30–18:00 Uhr: Herzinsuffizienz beim Diabetes: Besonderheiten und Behandlungsstrategien)

¹ SAVOR TIMI 53 = Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus –Thrombolysis in Myocardial Infarction 53

Umweltschadstoffe und Diabetes

Gibt es einen Zusammenhang?



Feine Partikel in der Luft beeinträchtigen die Gesundheit von Personen mit Atemwegserkrankungen. Der Zusammenhang zwischen einer Feinstaubbelastung und dem Anstieg der Sterblichkeit aufgrund von Atemwegs- und Herz-Kreislaufkrankungen wurde nachhaltig belegt. Neue Studien zeigen nun zum ersten Mal auch einen Zusammenhang zwischen der Feinstaubbelastung und Diabetes, berichtet Prof. Annette Peters, München.

A. Peters

Erhöhte Konzentrationen am Wohnort können zu einem erhöhten Risiko für die Diagnose eines Typ-2-Diabetes führen. Zudem gibt es erste Hinweise, dass die Feinstaubbelastung die Diabeteskontrolle verschlechtern oder sogar zu Diabeteskomplikationen führen kann. Die wissenschaftliche Hypothese dabei ist, dass der systemische oxidative Stress eine entscheidende Rolle spielt. Die neuesten Studien aus Deutschland, die bei der diesjährigen Tagung präsentiert werden, untermauern, dass Umwelteinflüsse und darunter insbesondere die Luftqualität die Gesundheit von Patienten mit Diabetes beeinflussen.

Erhöhte Konzentrationen am Wohnort können zu einem erhöhten Risiko für die Diagnose eines Typ-2-Diabetes führen. Zudem gibt es erste Hinweise, dass die Feinstaubbelastung die Diabeteskontrolle verschlechtern oder sogar zu Diabeteskomplikationen führen kann. Die wissenschaftliche Hypothese dabei ist, dass der systemische oxidative Stress eine entscheidende Rolle spielt. Die neuesten Studien aus Deutschland, die bei der diesjährigen Tagung präsentiert werden, untermauern, dass Umwelteinflüsse und darunter insbesondere die Luftqualität die Gesundheit von Patienten mit Diabetes beeinflussen.

Feinstaubbelastung und Sterblichkeit hängen zusammen

Feine Partikel in der Luft beeinträchtigen die Gesundheit von Personen mit Atemwegserkrankungen. Große Studien haben den Zusammenhang zwischen einer Feinstaubbelastung und dem Anstieg der Sterblichkeit aufgrund

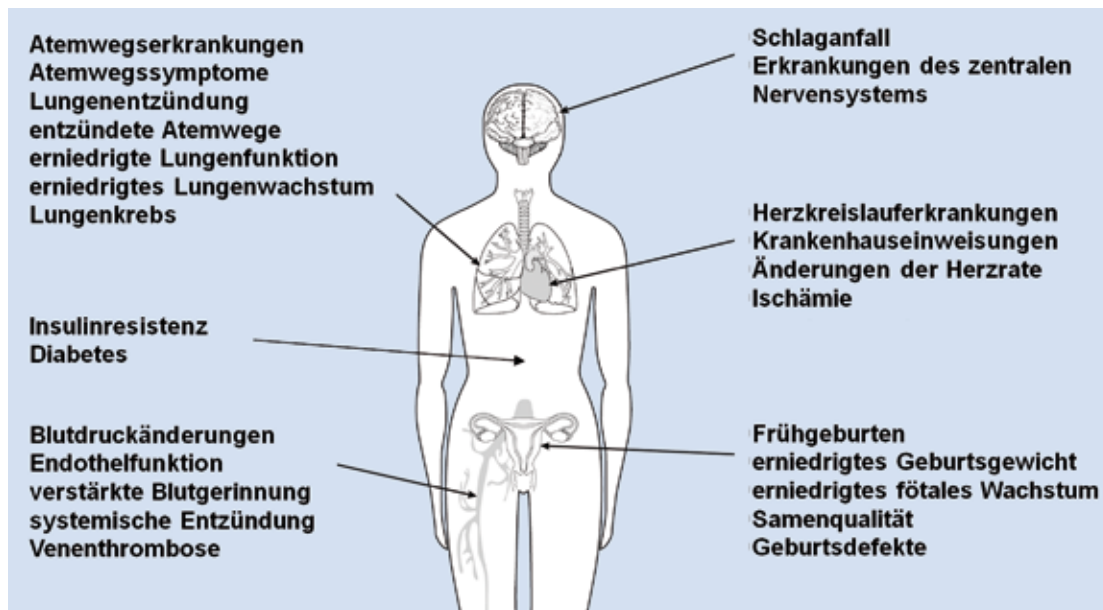


Abb. 1 Schematische Übersicht zu den Gesundheitsauswirkungen des Feinstaubes.

Quelle: modifiziert nach [2]

von Atemwegs- und Herz-Kreislaufkrankungen nachhaltig belegt. Dabei konnte kein Schwellenwert festgestellt werden. Der Zusammenhang war auch bei den gegenwärtig in Deutschland auftretenden Konzentrationen nachzuweisen. Die amerikanische Herzgesellschaft hat den Feinstaub als wahrscheinlichen Grund für das Auftreten von Herz-Kreislaufkrankungen und der Sterblichkeit eingestuft [1]. Ein Bezug der Luftqualität zum Diabetes erscheint auf den ersten Blick als weit hergeholt.

Welche Organe können die Feinstaubpartikel erreichen?

Als Feinstaub werden Partikel <10µm bezeichnet. Diese Partikel lagern sich in den oberen und unteren Atemwegen ab und erreichen ab einer Größe von 5µm die Lungenbläschen. Insbesondere in der Lunge aktivieren die Partikel das Immunsystem und das autonome Nervensystem. Die Kleinsten der Partikel, die ultrafeinen Partikel mit einem Durchmesser <100nm, können zu einem geringen Anteil sogar in den Blutkreislauf gelangen. Darüber hinaus fungieren die Partikel als Träger für biologisch aktive Verbindungen, die systemischen oxidativen Stress auslösen können. Damit besteht die Möglichkeit, dass der Feinstaub nicht nur die Lunge, sondern auch andere Organe beeinflusst.

gen Anteil sogar in den Blutkreislauf gelangen. Darüber hinaus fungieren die Partikel als Träger für biologisch aktive Verbindungen, die systemischen oxidativen Stress auslösen können. Damit besteht die Möglichkeit, dass der Feinstaub nicht nur die Lunge, sondern auch andere Organe beeinflusst.

Zusammenhang zwischen Feinstaubbelastung und Diabetes

Neue Studien zeigen nun zum ersten Mal einen Zusammenhang zwischen der Feinstaubbelastung und Diabetes. Erhöhte Konzentrationen am Wohnort können zu einem erhöhten Risiko für die Diagnose eines Typ-2-Diabetes führen. Erste Untersuchungen an älteren Frauen aus dem Ruhrgebiet lassen diesen Zusammenhang vermuten. Auf der diesjährigen Tagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft werden weitere Studien aus Deutschland vorgestellt, um diesen Zusammenhang zu beleuchten. Dabei steht nicht nur das Risiko einer Diabetesdiagnose im Mittelpunkt, sondern auch, inwie-

weit die Feinstaubbelastung zu einer Verschlechterung der Diabeteskontrolle oder sogar zu Diabeteskomplikationen führen kann. Die wissenschaftliche Hypothese dabei ist, dass der systemische oxidative Stress eine entscheidende Rolle spielt.

Hohe Feinstaubbelastungen verändern Entzündungsmarker

Zur Untersuchung dieses möglichen Zusammenhangs werden ganz unterschiedliche methodische Ansätze gewählt. Zum einen werden große Kohorten von Patienten mit Diabetes untersucht, um zu erfahren, ob die Glukosekontrolle bei einer Belastung durch Feinstaub gestört sein könnte. Dabei ist die sorgfältige Berücksichtigung aller anderen Faktoren ein wesentlicher Punkt und eine methodische Herausforderung. Zusätzlich werden ebenfalls spezialisierte Studien bei Patienten mit Diabetes oder Personen mit gestörtem Glukosestoffwechsel durchgeführt. Durch wiederholte Untersuchungen lässt sich feststel-

len, dass an Tagen mit hohen Feinstaubbelastungen Veränderungen bei Entzündungsmarkern im Blut auftreten. Die neuesten Studien aus Deutschland untermauern, dass Umwelteinflüsse und darunter insbesondere die Luftqualität die Gesundheit von Diabetespatienten beeinflussen. Damit erweitert sich das Krankheitsspektrum, welches der Feinstaub beeinflusst (Abb. 1).

Verbesserung der Luftqualität als wichtiger Fortschritt

Die Luftqualität ist ein Einfluss, den der Einzelne nicht verändern kann. Frühere Untersuchungen haben belegt, dass Personen mit einem Risiko für Diabetes auch von dem Bann des Zigarettenqualms in öffentlichen Räumen profitieren. Daher ist es ein wichtiger Fortschritt zu zeigen, dass breite Bevölkerungsgruppen von den Anstrengungen profitieren, unsere Atemluft zu verbessern.

Prof. Dr. Annette Peters, Institute of Epidemiology II, Helmholtz Zentrum München, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Neuherberg

Literatur

- 1 Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, 3rd et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121: 2331–2378
- 2 Peters A, Ruckerl R, Cyrys J. Lessons from air pollution epidemiology for studies of engineered nanomaterials. *J Occup Environ Med* 2011; 53(6 Suppl): S8–S13

Freitag, 30. Mai 2014

Umweltschadstoffe und Diabetes
13:00–14:30 Uhr, Saal 7.1c „Minkowski“
(13:00–13:20 Uhr: Umweltschadstoffe und Diabetes: Gibt es einen Zusammenhang?)

Forum der Industrie

Messgenauigkeit von Blutzuckermessgerät belegt

Das Blutzuckermesssystem von Bayer (Contour® XT) liegt mit seinen Messwerten zu 100% im Toleranzbereich der neuen ISO-Norm 15197:2013 und schneidet damit im Vergleich zu den getesteten Wettbewerbern am besten ab – zu diesem Ergebnis gelangt eine kürzlich veröffentlichte Studie des Instituts für Diabetes-Technologie an der Universität Ulm [1]. Besonders im hypoglykämischen Bereich <70mg/dl weist das Blutzuckermessgerät eine hohe Messgenauigkeit auf.

Messwerte auf dem Prüfstand

Die Forscher verglichen das Blutzuckermessgerät von Bayer mit den Blutzuckermessgeräten von Aktivmed (GlucoCheck® XL), Roche Diagnostics (AccuChek® Aviva) und Menarini Diagnostics (GlucoMen®

LX) in Bezug auf deren Messgenauigkeit nach der ISO-Norm 15197:2003 sowie 15197:2013. Die Studiendaten zeigen: Alle 4 Messgeräte erfüllen zwar die alte ISO-Norm 15197:2003, doch nur 3 getestete Blutzuckermessgeräte liegen mit 95,5–100% der Messwerte innerhalb des Toleranzbereiches der neuen ISO-Norm 15197:2013. Das Blutzuckermesssystem von Bayer schneidet im Vergleich zu den getesteten Wettbewerbern am besten ab. Auch im hypoglykämischen Bereich <70mg/dl liefert das Messgerät genaue Werte [1].

Strengere Anforderungen an die Blutzuckermessung

Die ISO-Norm 15197:2013 definiert seit Mai 2013 die Messgenauigkeit von Blutzuckermess-



Abb. 1 Das Blutzuckermesssystem von Bayer (Contour® XT) liegt mit seinen Messwerten zu 100% im Toleranzbereich der neuen ISO-Norm 15197:2013.

geräten: Diese sieht insbesondere vor, dass bei Glukosekonzentrationen <100mg/dl (5,6mmol/l) 95%

der Messergebnisse um bis zu maximal ±15mg/dl (0,83mmol/l) abweichen dürfen. In der früheren Regelung war diese Abweichung erst ab Werten <75mg/dl definiert. Zudem war bei Glukosekonzentrationen >75mg/dl in der ISO-Norm 15197:2003 eine Abweichung von ±20% gegenüber den im Labor bestimmten Messwerten zulässig. Die neue Regelung sieht hier eine Abweichung von maximal ±15% bei Glukosekonzentrationen >100mg/dl vor [2].

Für jeden das passende Blutzuckermessgerät

Die Bayer HealthCare AG bietet mit ihren Blutzuckermesssystemen (Contour® XT, Contour® Next USB und Contour® Next) allen Menschen mit Diabetes ein individuell passendes Blutzuckermessgerät.

Durch das Multi-Puls-Prinzip wird jeder Tropfen Blut innerhalb von Sekunden mit 7 Messimpulsen bewertet. Die Ohne Codieren®-Technologie ermöglicht zudem eine besonders sichere und anwenderfreundliche Messung, da sich das Blutzuckermessgerät automatisch mit jedem neuen Sensor codiert.

Literatur

- 1 Freckmann et al. FREC13138D – Poster Session; Diabetes Technology Meeting 2013; San Francisco
- 2 DIN EN ISO 15197:2013. „Testsysteme für die In-vitro-Diagnostik – Anforderungen an Blutzuckermesssysteme zur Eigenanwendung beim Diabetes mellitus“. Berlin: Beuth Verlag; 2013

Quelle: nach Informationen der Bayer HealthCare AG, Leverkusen

Impulse für eine individualisierte Therapie des Typ-2-Diabetes

Erwachsene Menschen mit Typ-2-Diabetes, die ihren Blutzucker mit Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrollieren können oder die für die Therapie mit Metformin aufgrund von Unverträglichkeiten oder Gegenanzeigen nicht geeignet sind, haben mit der Wirkstoffklasse der SGLT-2-Inhibitoren nun ganz neue Optionen. Zur Markteinführung von Canagliflozin (Invokana®) am 15. März 2014 durch die Janssen-Cilag GmbH, Neuss, wurden nicht nur die blutzuckersenkende Wirkung und die positiven Begleiteffekte* auf das Körpergewicht sowie den Blutdruck diskutiert. Experten kehrten besonders die Chancen für eine individualisierte Diabetestherapie und den Einfluss auf die Motivation der Patienten heraus.

Canagliflozin – wichtiger Meilenstein in der Typ-2-Diabetes-Therapie

Canagliflozin ist wegen seines insulinunabhängigen Wirkprinzips ein wichtiger Meilenstein in der Therapie des Typ-2-Diabetes. Janssen kann für seinen SGLT-2-Inhibitor dabei insgesamt Daten von mehr als 10000 Patienten in 9 unterschiedlich angelegten Phase-III-Studien präsentieren. In der Dosierung 300mg senkte Canagliflozin den Langzeitblutzuckerwert HbA_{1c} in der Kombination mit Metformin signifikant besser als eine Kombination von Metformin mit dem Sulfonylharnstoff Glimepirid [1] oder mit dem DPP-IV-Inhibitor Sitagliptin [2] und Metformin (Abb. 1). Eine gute Kontrolle des Langzeitblutzuckerwertes ist wichtig, weil dauerhaft hohe HbA_{1c}-Werte langfristig zu ernsthaften Spätfolgen, wie mikrovaskulären und makrovaskulären Komplikationen führen können.

Canagliflozin – Kombinationspartner in der Typ-2-Diabetes-Therapie

„In der Diabetestherapie werden zunehmend Zielkorridore für den HbA_{1c}-Wert angestrebt. In der Regel sollen Typ-2-Diabetiker in einem Bereich von 6,5–7,5 Prozentpunkten liegen.“, so Prof. Andreas Hamann aus Bad Homburg. Dieser Zielbereich kann ganz unterschiedlich erreicht werden. Erster Schritt ist in der Regel eine Therapie mit Metformin. Reicht dieser Wirkstoff nicht aus, so ist „uns der Kombinationspartner für das Metformin gemäß Leitlinie mehr oder weniger freigestellt“, erläutert Hamann weiter. Es gebe bislang keine Daten, die die Überlegenheit der einen oder anderen Kombination zeige. Im Vergleich zu dem Sulfonylharnstoff Glimepirid und dem DPP-IV-Inhibitor Sitagliptin erzielte die 300mg-Dosierung des SGLT-2-Inhibitors Canagliflozin eine bessere und anhaltende HbA_{1c}-Reduktion [1, 2] – jeweils in

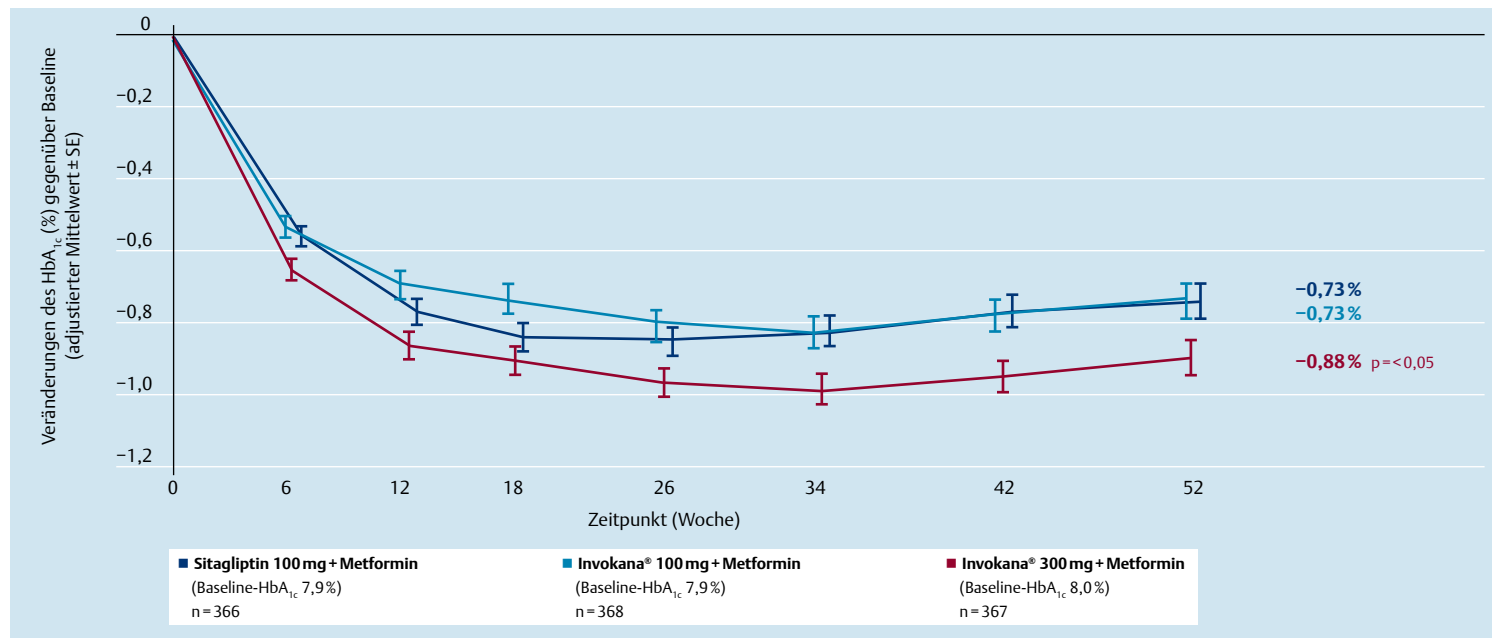


Abb. 1 Invokana® senkt den HbA_{1c} [1–3]: Im Vergleich zu Sitagliptin + Metformin [2, 3] senkt Invokana® 300 mg + Metformin den HbA_{1c} signifikant stärker.

Quelle: modifiziert nach [2]

Kombination mit Metformin. „Die SGLT-2-Inhibitoren wirken sehr schnell und konsistent“, ergänzt Prof. Jochen Seufert aus Freiburg. Jede weitere Substanz, die für die Blutzuckerkontrolle zur Verfügung stehe, sei ein weiterer Vorteil im Hinblick auf die Individualisierung der Typ-2-Diabetes-Therapie.

Begleiteffekt Gewichtsverlust*

Die Blutzuckerkontrolle durch SGLT-2-Inhibition führte als Begleiteffekt* auch zu einem Energieverlust, der sich in einer signifikanten Gewichtsreduktion bemerkbar machte. In der Kombinationstherapie mit Metformin senkte Canagliflozin (300 mg) im Vergleich zu Glimepirid das Körpergewicht in 52 Wochen um 4,7 kg [1]. Nahezu 2 Drittel des Gewichtsverlusts unter Canagliflozin waren auf einen Verlust der Fettmasse bei vergleichbarem Verlust des viszeralen und subkutanen Fetts zurückzuführen, so das Ergebnis aus der aktiv kontrollierten Studie mit Metformin, bei der eine Teilgruppe von Patienten (n=208) einer Bewertung der Körperzusammensetzung unterzogen wurde [3]. „Der Arzt entscheidet über bis zu 5 kg Gewichtsdiﬀerenz je nach Auswahl des oralen Antidiabetikums“, betont Hamann.

Begleiteffekt Blutdrucksenkung*

„Invokana® hat ein mildes Blutdruck senkendes Potenzial“, erklärt Prof. Christian Schneider aus Köln. In den Zulassungsstudien wurde besonders eine Reduktion des systolischen Blutdrucks als Begleiteffekt der Blutzuckerkontrolle beobachtet: Dieser verminderte sich nach 52 Wochen bei einer Dosierung von 300mg Canagliflozin um 4,8 mmHg [1]. Der diastolische Wert sank um 2,5 mmHg im Vergleich zu Glimepirid [1]. Auch im Vergleich zu Sitagliptin als Add-on zu Metformin reduzierte sich der systolische Blutdruck um 4,0 mmHg unter Canagliflozin in Kombination mit Metformin [2]. „Welche Bedeutung dieser Begleiteffekt auf das kardiovaskuläre Risiko von Typ-2-Diabetikern hat, wird die Zukunft zeigen“, meint Schneider.



Günstiges Nebenwirkungsprofil spricht für SGLT-2-Hemmung

In der Monotherapie und in der Kombination mit Metformin zeigte Canagliflozin ein geringes Risiko für Hypoglykämien [1–3]. Im klinischen Phase-III-Programm von Canagliflozin wurden beide Dosierungen, 100 und 300 mg, insgesamt gut vertragen. Im Wesentlichen traten genitale Pilzinfektionen, Harnwegsinfekte, Ereignisse im Zusammenhang mit einer erhöhten osmotischen Diurese und Ereignisse im Zusammenhang mit einer intravaskulären Volumenreduktion auf. Diese Nebenwirkungen verliefen in der Regel leicht bis mittelschwer und führten nur selten zu einem vorzeitigen Studienabbruch. Seufert weist darauf hin, dass Genitalinfekte bei Diabetikern ohnehin häufiger vorkommen. Er erklärt dies mit einer Schwäche des Immunsystems an den genitalen Schleimhäuten. Er plädiert in der Praxis für eine gute Hygieneberatung. „Genitalinfektionen treten in der Regel gleich zu Beginn der Therapie auf“, meint Seufert ergänzend. Rezidive treten selten auf. „Die osmotische Diurese ist meist kein Problem“, bewertet Prof. Hermann Haller aus

Hannover die von Seufert vorgestellten Studiendaten hierzu. Vorsicht sei bei Älteren geboten, die wenig trinken. In Bezug auf die Nierenfunktion ergebe sich für Canagliflozin ein leichter Vorteil gegenüber den anderen Gliflozinen, so Seufert weiter: „Der SGLT-2-Inhibitor von Janssen kann bis zu einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 45 ml/min eingesetzt werden. Andere Gliflozine sind bis zu einer GFR von 60 ml/min zugelassen.“

Der typische Canagliflozin-Patient – Empfehlungen für die Praxis

„SGLT-2-Inhibitoren sind wegen ihres insulinunabhängigen Wirkprinzips mit allen Antidiabetika kombinierbar“, erläutert Prof. Stephan Jacob aus Villingen-Schwenningen die Vorteile. „Typ-2-Diabetes-Patienten sollen früh einen SGLT-2-Inhibitor dazu erhalten“, antwortet Jacob auf die Frage nach dem richtigen Einsatzzeitpunkt für die neue Wirkstoffklasse. Dies gelte besonders für jüngere Typ-2-Diabetes-Patienten, die aus beruflichen Gründen nicht auf die Kohlenhydrataufnahme und Mahlzeitenfrequenz achten können. Der

Entdecken Sie Janssen Connect!

Sie wollen über Invokana® und die Janssen-Services im Diabetesbereich auf dem Laufenden gehalten werden? Dann besuchen Sie einfach das Fachportal janssen-connect.de: Erfahren Sie mehr über den SGLT-2-Inhibitor und seinen Einsatz in der Praxis. Neben News aus der Wissenschaft erwarten Sie dort u. a. wertvolle Tools für die Diabetestherapie sowie Video-Statements renommierter Experten. Ein attraktives Monats-special informiert Sie über aktuelle Aktionen, Angebote und Themen.

Einfach kostenfrei anmelden unter www.janssen-connect.de.

Besuchen Sie das Symposium der Janssen-Cilag GmbH im Rahmen der 49. Tagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft in Berlin:

„SGLT-2-Inhibition – ein innovativer insulinunabhängiger Therapieansatz bei Diabetes mellitus Typ 2“

Mittwoch, 28.05.2014
13:30–16:00 Uhr

Literatur

- 1 Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH 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; 382: 917–918
- 2 Lavalley-González FJ, Januszewicz A, Davidson J et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia* 2013; 56: 2582–2592
- 3 Fachinformation Invokana®

Quelle: Dieser Text entstand mit freundlicher Unterstützung der Janssen-Cilag GmbH, Neuss

* Invokana® ist nicht zur Gewichtsabnahme und nicht zur Blutdrucksenkung zugelassen.

Körperliche Aktivität und Organ-Crosstalk

Welche Rolle spielt der Muskel als endokrines Organ?



J. Eckel

Einzelne Organe wie etwa das Fettgewebe, das Muskelgewebe, das Gehirn, die Leber und das Pankreas sind Bestandteil eines komplexen Netzwerkes der Organ-kommunikation (Organ-Crosstalk), wodurch unter physiologischen Bedingungen zahlreiche Stoffwechselprozesse im Sinne einer integrativen Regulation aufeinander abgestimmt werden. Die Muskulatur ist wichtiger Bestandteil dieses Organ-Crosstalks und in neuerer Zeit hat vor allem die Wechselwirkung von Muskel- und Fettgewebe große Beachtung gefunden. Insbesondere bei körperlicher Aktivität fungiert der Muskel als aktives endokrines Organ und vermittelt

durch die Freisetzung sogenannter Myokine zumindest teilweise die gesundheitsfördernde Wirkung sportlicher Aktivität, berichtet Prof. Jürgen Eckel, Düsseldorf.

Die Skelettmuskulatur macht etwa 40% des Körpergewichts bei nicht adipösen Individuen aus und leistet daher, speziell auch nach der Muskelkontraktion, einen entscheidenden Beitrag zu den Konzentrationen endokriner Mediatoren des Organ-Crosstalks. Durch Sekretomanalysen wurden mehrere 100 Peptide und Proteine (Myokine) identifiziert, von denen zahlreiche durch Kontraktion reguliert werden [1]. Die strukturelle Vielfalt dieser Myokine impliziert eine breite Palette biologischer Effekte von metabolischer Regulation über Inflammation bis hin zu Insulin-Sensitizing und Transdifferenzierung weißer Fettzellen [2].

Myokine und Stoffwechselregulation

Interleukin 6 (IL-6) ist der Prototyp des kontraktionsregulierten Myokins und ein Paradigma für den Organ-Crosstalk im Kontext körperlicher Aktivität [3]. IL-6 steigert autokrin die Glukoseaufnahme, die Glykogensynthese und die Fettsäureoxidation sowie die Glukoseproduktion in der Leber, die Freisetzung von glukagonähnlichem Peptid 1 (GLP-1) im Darm und die Proliferation pankreatischer Betazellen. Weitere Myokine mit gut untersuchter metabolischer Wirkung auf die Leber und das Fettgewebe sind IL-13, IL-15 und der Fibroblastenwachstumsfaktor 21 (FGF-21) [2].

Myokine und Inflammation

Regelmäßige körperliche Aktivität reduziert die Inflammation und verbessert die Insulinsensitivität. Neben einer verminderten viszeralen Fettmasse spielt hierbei die akute Freisetzung von IL-6 und die Induktion einer antiinflammatorischen Kaskade eine wichtige Rolle. Dies involviert zum Beispiel die Produktion des Zytokins IL-10, das seinerseits inhibitorisch auf eine Fülle von proinflammatorischen

Quelle: Fotolia, A. Haertle

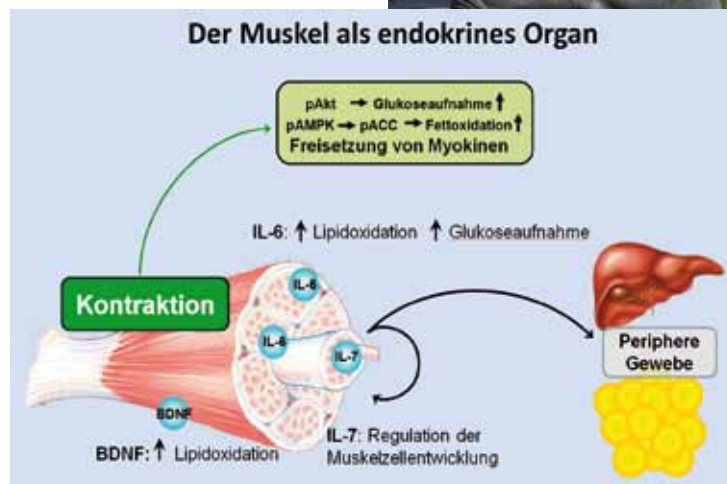


Abb. 1 Schema der auto- bzw. endokrinen Wirkung von Myokinen. Die Muskelkontraktion steigert die Sekretion von Myokinen wie z. B. BDNF, IL-6 und IL-7. Diese Myokine wirken entweder direkt auf den Muskel und/oder endokrin auf andere Organe wie hier gezeigt auf die Leber und das Fettgewebe.

Quelle: Prof. Dr. Jürgen Eckel, Düsseldorf (BDNF = „brain-derived neurotrophic factor“, IL = Interleukin, pAkt = phosphoryliertes Akt/aktivierte Proteinkinase B, pAMPK = phosphorylierte AMP-Kinase, pACC = phosphorylierte Acetyl-CoA-Carboxylase)

Zytokinen (IL-1, IL-8, Tumornekrosefaktor alpha [TNF- α]) wirkt. Die antiinflammatorische Wirkung körperlicher Aktivität ist eine bemerkenswerte Komponente des Organ-Crosstalks und weitere Aspekte, wie etwa die Wechselwirkung von Myokinen mit Immunzellen, müssen in Zukunft untersucht werden.

Forum der Industrie

Aktuelle Studie zu Bolusrechnern zeigt: weniger Hypoglykämien, besserer HbA_{1c} und mehr Lebensqualität

Wie viel Insulin muss ich zu meiner Mahlzeit spritzen? Mit der richtigen Antwort auf diese Frage steht und fällt der Erfolg einer intensiven Insulintherapie. Um sie beantworten zu können, müssen Patienten die Kohlenhydrate ihrer Mahlzeiten richtig schätzen, Korrektur- und Kohlenhydratfaktor, Blutzuckerzielwert und gemessenen Blutzuckerwert im Blick behalten und aus all diesen Informationen den richtigen Bolus ermitteln. Bei der Berechnung unterstützen können Blutzuckermessgeräte mit integriertem Bolusrechner (z. B. Accu-Chek® Aviva Expert), die anhand der individuell einstellbaren Parameter zuverlässig die Höhe der Insulindosis bestimmen. Der Einsatz eines Bolusrechners kann den HbA_{1c}-Wert verbessern und Blutzuckerschwankungen reduzieren, ohne dass vermehrt Unterzuckerungen auftreten. Dies belegen aktuelle Daten der ABACUS¹-Studie [1], die nun vollständig publiziert wurde. Menschen mit Diabetes, die den Bolusrechner nutzten, zeigten darüber hinaus eine höhere Therapiezufriedenheit.

In der ABACUS-Studie wurden über einen Zeitraum von 6 Monaten die Blutzuckerdaten von 218 schlecht eingestellten Patienten mit Diabetes Typ 1 und Typ 2 (mittlerer HbA_{1c}-Wert 8,9) erfasst. Etwa die Hälfte der Teilnehmer (105), die Versuchsgruppe, verwendete ein Blutzuckermessgerät mit integriertem Bolusrechner (Accu-Chek® Aviva Expert System). Die restlichen Teilnehmer bildeten die Kontrollgruppe und errechneten ihre Insulindosis manuell.

Automatische Bolusberechnung verbessert Therapieergebnisse

Ziel der ABACUS-Studie war es, den HbA_{1c}-Wert durch strukturierte Messung und korrekte Bolusberechnung um mindestens 0,5 Prozentpunkte zu senken. Signifikant mehr Teilnehmer (+21,6%), die den Bolusrechner nutzten, konnten im Vergleich zur Kontrollgruppe dieses Ziel erreichen. Besonders deutlich war die Differenz bei jüngeren Menschen zwischen 18 und 30 Jahren: Hier erreichten 52% der Nutzer des Bolusrechners, aber nur 15% der Kontrollgruppe das HbA_{1c}-Ziel. Die besseren Werte waren nicht mit mehr Unterzuckerungen verbunden: Blutzuckerschwankungen waren bei den Nutzern des



Bolusrechners weniger ausgeprägt und auch schwere Hypoglykämien (<50 mg/dl) waren nicht häufiger.

Außerdem standen psychosoziale Einflussfaktoren im Fokus des Interesses: Jeweils zu Studienbeginn und Studienende wurde von den Teilnehmern ein Fragebogen zur Lebensqualität bearbeitet. Die Auswertung ergab, dass bei Patienten mit Angst vor Hypoglykämien die Verwendung des Bolusrechners zu doppelt so starken HbA_{1c}-Verbesserungen wie in der Kontrollgruppe führte. Die auto-

matische und präzise Berechnung der jeweiligen Insulingaben verbesserte das Vertrauen in die Bolusgabe insgesamt, schlussfolgerten die Studienautoren. Diese Ergebnisse bestätigen, was früher schon durch die BolusCal²-Studie [2] gezeigt werden konnte. Hier wurden über 4 Monate Daten von 51 schlecht eingestellten Patienten mit Diabetes Typ 1 ermittelt. Die Verwender eines Bolusrechners konnten ihren HbA_{1c}-Wert um 0,8 Prozentpunkte verbessern; die anderen Teilnehmer nur um 0,4 Prozentpunkte. Außerdem stieg die Behandlungszufriedenheit der Patienten mit elektronischem Bolusrechner an – vermutlich, weil die komplizierte Berechnung im Kopf wegfällt.

Erleichterung im Therapiealltag

Die manuelle Bolusberechnung ist eine tägliche Herausforderung für viele Menschen mit Diabetes, da sie zeitaufwendig ist und viele Fehlerquellen bergen kann. Das Blutzuckermesssystem mit integriertem Bolusrechner (Accu-Chek® Aviva Expert) berücksichtigt die noch wirksame Insulinmenge im Körper und speichert die für die Berechnung wichtigen variablen Faktoren. So sind bei vielen Menschen die Parameter für

Korrektur und Kohlenhydrate im Tagesverlauf unterschiedlich. Auch die Blutzuckerzielwerte können zum Beispiel nachts höher sein als am Tag. Besondere Ereignisse wie Sport oder Krankheit sollten bei der Berechnung ebenfalls berücksichtigt werden. Sind diese Daten im Gerät hinterlegt, kann die Bolusberechnung schneller und einfacher erfolgen: aktuellen Blutzucker messen, zu verzehrende Kohlenhydrate eingeben und den automatisch berechneten Bolusvorschlag ablesen. So können Patienten zuverlässig bei der Berechnung unterstützt werden und erhalten zusätzliche Sicherheit bei der Durchführung des Diabetes-Selbstmanagements.

Literatur

- 1 Ziegler R, Cavan DA, Cranston I et al. Use of an insulin bolus advisor improves glycemic control in multiple daily insulin injection (MDI) therapy patients with suboptimal glycemic control: first results from the ABACUS trial. *Diabetes Care* 2013; 36: 3613–3619
- 2 Schmidt S, Meldgaard M, Serifovskii N et al. Use of an automated bolus calculator in MDI-treated type 1 diabetes: the BolusCal Study, a randomized controlled pilot study. *Diabetes Care* 2012; 35: 984–990

Quelle: nach Informationen der Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Mannheim

¹ ABACUS = The Automated Bolus Advisor Control and Usability Study
² BolusCal = Bolus Calculator

Psychosoziale Folgen des Typ-1-Diabetes

Bislang gibt es nur wenige Untersuchungen

Myokine als therapeutische Targets

Ein kürzlich beschriebenes neues Myokin, Irisin, hat als potenzielles therapeutisches Target große Beachtung gefunden, da es durch körperliche Aktivität hochreguliert wird und eine Transdifferenzierung von weißen in sogenannte Brite-Fettzellen bewirken soll [4]. Diese Zellen haben phänotypisch große Ähnlichkeit mit braunen Fettzellen und können positiv zum Energieverbrauch beitragen. Diese sogenannte adaptive Thermogenese vermindert das Körpergewicht und verbessert die Stoffwechsellage. Dieses grundsätzlich sehr interessante Konzept eines Organ-Crosstalks vom Muskel zum Fettgewebe konnte allerdings im Falle von Irisin bisher nicht schlüssig für den Menschen belegt werden [5]. Es ist jedoch davon auszugehen, dass zukünftig weitere Myokine identifiziert werden, die mit diesem Konzept in Einklang zu bringen sind.

Prof. Dr. Jürgen Eckel, Paul-Langerhans-Gruppe für Integrative Physiologie, Deutsches Diabetes-Zentrum, Düsseldorf

Literatur

- 1 Raschke S, Eckardt K, Bjørklund Holven K et al. Identification and validation of novel contraction-regulated myokines released from primary human skeletal muscle cells. *PLoS One* 2013; 8: e62008
- 2 Eckardt K, Görgens SW, Raschke S et al. Myokines in insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2014; [Epub ahead of print]
- 3 Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev* 2008; 88: 1379–1406
- 4 Boström P, Wu J, Jedrychowski MP et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481: 463–468
- 5 Raschke S, Elsen M, Gassenhuber H et al. Evidence against a beneficial effect of irisin in humans. *PLoS One* 2013; 8: e73680

Freitag, 30. Mai 2014

Körperliche Aktivität und Regulation des Glukosestoffwechsels
09:00–10:30 Uhr, Saal 7.3 „Bertram“
(09:00–09:20 Uhr: Körperliche Aktivität und Organ-Crosstalk)



K. Mönkemöller

Die Diabetestherapie setzt bei Kindern und Jugendlichen sowie ihren Familien ein hohes Maß an Tagesstruktur, Disziplin, Reflexionsniveau, Frustrationstoleranz und Selbstwirksamkeit voraus. Früher, in den Zeiten der konventionellen Insulintherapie, stand die Therapieadhärenz (d. h. die Injektion des Insulins, das Messen der Blutzuckerwerte und die regelrechte Kohlenhydratzufuhr) im Vordergrund. Mit der Flexibilität der intensivierten Insulintherapie (ICT) und der kontinuierlichen subkutanen Insulininjektion (CSII) bekommt die Therapieanpassung durch den Patienten und dessen Familie einen höheren Stellenwert, berichtet Dr. Kirsten Mönkemöller, Köln.

Damit verschiebt sich ein Teil der ursprünglich ärztlichen Verantwortung hin zu den Patienten und ihren Familien. Gleichzeitig ist das Diabetesteam durch das Auslesen der Blutzuckermessgeräte und der Insulinpumpen in der Lage, die Qualität des Blutzuckermanagements mit den Patienten zu reflektieren und anhand des HbA_{1c}-Wertes zu messen.

Empowerment der Patienten ist zentrales Therapieelement

Zentrales Element der Therapie ist das Empowerment der Patienten durch Schulungen und Beratungen, die die diabetesbezogene Selbstwirksamkeit stärken und dazu motivieren, die auftretenden Probleme im Alltag immer wieder zu lösen. Unmittelbar vorausgesetzt werden kognitive Fähigkeiten und die Fähigkeit, den Lebenskontext zu strukturieren. Welchen Einfluss diese psychischen und sozialen Herausforderungen auf die seelische Entwicklung der Patienten und auf ihr soziales Umfeld wie das Familiensystem haben, wurde bisher nur wenig untersucht.

Kernaufgabe der pädiatrischen Diabetologie gelingt nicht gut

Die Fähigkeit zu abstraktem Denken und zur kritischen Selbstreflexion zählt wie die Autonomieentwicklung zu den wesentlichen Entwicklungsaufgaben der Pubertät. Das Diabetesteam begleitet die schrittweise Übernahme der The-

rapieverantwortung durch die Patienten und die gleichzeitige Veränderung der Beziehung zu den Eltern. Hier zeigen die Daten der DPV-Wiss-Initiative (DPV: Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation) in jedem Jahr, dass diese Kernaufgabe der pädiatrischen Diabetologie nicht gut gelingt [1]. Gleichzeitig ist die Prävalenz relevanter und vor allem subklinischer psychischer Komorbiditäten wie Essstörungen oder Depressionen bei Patienten mit Diabetes häufiger als bei Gesunden und nimmt in der Adoleszenz zu. Auch Familien mit besonderen Lebensbedingungen wie sozial benachteiligte Familien [2] oder Familien mit Migrationshintergrund [3] haben oft größere Schwierigkeiten, die Diabetestherapie angemessen durchzuführen. Hier sind Grundvoraussetzungen der Behandlung wie ein strukturierter Alltag oder Selbstwirksamkeit häufig nicht gegeben.

Diabetesbehandlung erfordert ganzheitliche Sichtweise

In den Zeiten zunehmender psychischer Auffälligkeiten im Sinne einer neuen Morbidität in Deutschland und gleichzeitig einer Zunahme von sozial benachteiligten Familien und Kinderarmut orientiert sich die moderne Diabetesbehandlung an den Lebensbedingungen einer Familie der Mittelklasse. Gleichzeitig ist die Übernahme der Therapiegestaltung durch die Patienten mit akuten Gesundheitsrisiken und dem lang-



Quelle: Fotolia, Paco Ayala

fristigen Risiko von Folgeschäden verbunden, wenn sie nicht gelingt. Die Diabetesbehandlung erfordert von Anfang an eine ganzheitliche Sichtweise der Patienten und deren Familien sowie die Betreuung durch ein interdisziplinär arbeitendes Team. Ein multiprofessionelles Team ist nach den Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) Bedingung für die Betreuung in der pädiatrischen Diabetologie.

Qualitative Untersuchungen und Längsschnittstudien fehlen

Dieses Setting ermöglichte eine individuelle, an den Ressourcen der Familien orientierte Behandlung. Trotzdem bleiben die Indikationen für Interventionen primär eine nicht zufriedenstellende Blutzuckereinstellung oder psychische Komorbiditäten. Es fehlen qualitative Untersuchungen und Längsschnittstudien, um die zugrunde liegenden Prozesse zu verstehen und angemessene Interventionen zu entwickeln. Weiterhin müssten Kriterien für psychosoziale Interventionen entwickelt und die Effektivität der Maßnahmen überprüft werden. Könnte zum Beispiel die frühere Integration noch zu

erweiterender psychosozialer Elemente in die Behandlung die Patienten und ihre Familien darin unterstützen, ihr Leben mit dem Diabetes zu gestalten und das klinische Ergebnis zu optimieren?

Dr. Kirsten Mönkemöller, Kinder- und Jugendheilkunde, Kinderreumatologie, Diabetologie, Kinderkrankenhaus der Stadt Köln gGmbH

Literatur

- 1 Holl RW, Grabert M. Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes – Entwicklungen der letzten 18 Jahre. *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2014*. Im Internet: www.diabetesde.org (Stand: 07.04.2014)
- 2 Deladoëy J, Henderson M, Geoffroy L et al. Linear association between household income and metabolic control in children with insulin-dependent diabetes mellitus despite free access to health care. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E882–885
- 3 Icks A, Razum O, Rosenbauer J et al. Lower frequency of insulin pump treatment in children and adolescents of Turkish background with type 1 diabetes: analysis of 21 497 patients in Germany. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14: 1105–1109

Freitag, 30. Mai 2014

Typ-1-Diabetes: Langzeitprognose
09:00–10:30 Uhr, Saal 4.1a „Stolte“
(10:10–10:30 Uhr: Psychosoziale Folgen des Typ-1-Diabetes)

Erektile Dysfunktion bei Diabetes

Innovative medikamentöse Therapien führen häufig zu einem



M. Trottman

Die Gesamtprävalenz der erektilen Dysfunktion (ED) liegt in der Bundesrepublik bei 19,2% und korreliert mit dem Alter. Ist von den über 60-jährigen Männern etwa jeder Dritte betroffen, steigt die Anzahl bei den über 70-jährigen auf 50% [1]. Gemäß der Definition der Weltgesundheitsorganisation ist eine Erektionsstörung anzunehmen, wenn eine chronische Störung von mindestens 6 Monaten vorliegt, bei der in mindestens 70% der Versuche ein Geschlechtsverkehr für den Patienten nicht zufriedenstellend ist. Als wichtigster

Risikofaktor der ED gilt der Diabetes mellitus mit einem relativen Risiko von 1,8 [2]. In Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer und der Einstellung des Blutzuckerspiegels bedeutet das für den Betroffenen eine Prävalenz von 35–90% [3], konstatiert Dr. Matthias Trottman, München.

Eine funktionierende Erektion setzt das komplexe Zusammenspiel vaskulärer, neurogener und endokriner Komponenten voraus. Eine Vielzahl von Störungen – psychische, organische oder eine Kombination aus beidem – können die Erektionsfähigkeit vermindern. Es ist naheliegend, dass bei Patienten mit Diabetes sowohl die Angio- als auch die Neuropathie eine ED verursachen kann.

Gesunder Lebensstil und begleitende Sexualtherapie

Zur Behandlung der ED stehen heutzutage unterschiedliche The-

Forum der Industrie

Durch Engagement und Aufklärung Diabetes verändern

Die DAWN2™-Studie¹ zeigt in einem breiten Blickwinkel Chancen und Herausforderungen, denen sich Menschen mit Diabetes und ihre Angehörige tagtäglich im Umgang mit der Stoffwechselerkrankung gegenüber sehen. Mit dem Ziel, das Leben von Menschen mit Diabetes und ihren Angehörigen zu verbessern, beleuchtet DAWN2™ die Ansichten, Wünsche und Bedürfnisse von Menschen mit Diabetes, deren Angehörigen und ihren Behandlern. Weltweit wurden in der Studie mehr als 15 000 Menschen befragt.

DAWN2™ zeigt psychosoziale Belastungen durch Diabetes

DAWN2™ bestätigt, dass trotz der Verfügbarkeit einer guten medizinischen Behandlung, Diabetes mit erheblichen physischen, psychischen und ökonomischen Belastungen für Menschen mit Diabetes einhergeht. „Die diabetesbezogenen Belastungen führen oft zu Problemen im Umgang mit der Therapie, zu einer schlechteren HbA_{1c}-Einstellung und zu einem höheren Risiko für Folgeerkrankungen“, so Dipl.-Psychologe PD Dr. Bernhard Kulzer vom Forschungsinstitut der Diabetes-Akademie Mergentheim (FIDAM) und deutscher Projektleiter der DAWN2™-Studie.

Einfluss von Diabetes auf das physische und psychische Wohlbefinden

DAWN2™ zeigt, dass Diabetes eine große psychosoziale Belastung für Menschen mit Diabetes ist. Der negative Einfluss auf das emotionale und körperliche Wohlbefinden und die damit verbundene Reduktion der Lebensqualität macht den Bedarf einer besseren psychosozialen Unterstützung für Menschen mit Diabetes deutlich [1].

Diabetesbedingte Belastungen im Alltag



Quelle: [1]

Neue Einblicke in die Rolle und die diabetesbedingten Belastungen von Angehörigen

Angehörige spielen eine große Rolle für eine gute Diabetesversorgung. DAWN2™ zeigt, dass das Leben von Angehörigen durch Diabetes maßgeblich beeinflusst und belastet ist. Ihre Lebensqualität ist eingeschränkt und ihr emotionales Wohlbefinden durch Ängste und Sorgen reduziert. Zudem sind Angehörige frustriert und unsicher, da sie nicht genau wissen, wie sie am besten ihren Menschen mit Diabetes unterstützen können [2]. Die Ergebnisse für Deutschland werden auf dem diesjährigen Kongress der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) vorgestellt.

Konzept Diabetes verändern

Novo Nordisk führt die DAWN2™-Studie in Zusammenarbeit mit der International Diabetes Federation (IDF), der International Alliance of Patient Organizations (IAPO) und dem Steno Diabetes Center durch. Sie ist Bestandteil des umfassenden Konzepts Changing Diabetes® – Diabetes verändern, mit dem sich Novo Nordisk dafür einsetzt, die vielfältigen Herausforderungen rund um die Volkskrankheit zu bewältigen. Dabei geht das Bestreben des Unternehmens weit

über die Erforschung der Erkrankung und Entwicklung innovativer Medikamente hinaus. Im Fokus stehen Aufklärungsmaßnahmen zur Förderung des öffentlichen Krankheitsverständnisses, Initiativen zur Vorbeugung von Diabetes und Folgeerkrankungen sowie Unterstützungsangebote, um die Erkrankung bestmöglich in den Alltag und die Lebensplanung von Menschen mit Diabetes zu integrieren.

Erfahren Sie mehr über die DAWN2™-Studie unter www.dawnstudy.com.

Literatur

- 1 Nicolucci A, Kovacs Burns K, Holt RI et al. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2™): cross-national benchmarking of diabetes-related psychosocial outcomes for people with diabetes. Diabet Med 2013; 30: 767–777
- 2 Kovacs Burns K, Nicolucci A, Holt RI et al. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2™): cross-national benchmarking indicators for family members living with people with diabetes. Diabet Med 2013; 30: 778–788

Quelle: nach Informationen der Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz

¹ DAWN = Diabetes Attitudes, Wishes and Needs

erfolgreichen Ergebnis

rapieoptionen zur Verfügung. Entsprechend der gültigen Leitlinien [4] wird grundsätzlich empfohlen, Risikofaktoren zu eliminieren und einen gesunden Lebensstil zu favorisieren (LE1a, GR A). Im Falle eines Diabetes ist die optimale Blutzuckereinstellung essenziell und kann eine ED deutlich verzögern. Parallel sollte bei begleitender psychogen bedingter Störung über die Möglichkeiten einer Sexualtherapie mit dem Patienten diskutiert werden.

Medikamentöse Therapie der ED

Mehrere Medikamente können zur Behandlung der ED eingesetzt werden. Da in einer Umfrage bezüglich der bevorzugten ED-Therapie etwa 2 Drittel der Patienten eine orale Therapie bevorzugten [1], wird der Versuch einer Phosphodiesterase-5-Inhibition als „First-line“-Therapie empfohlen (LE1a, GR A). Bei der Wahl des Präparates – in Deutschland sind 3 Wirkstoffe verfügbar – sind ein individuell unterschiedliches Ansprechen, das Auftreten von Nebenwirkungen, die Wirkungsdauer und die Kosten abzuwägen. In Studien konnte eine signifikante Verbesserung der Erektionen (73–88%) im Vergleich zu Placebo (26–32%) gezeigt werden [5]. Als weitere oral verfügbare Substanz kann Yohimbin, ein zentral wirksamer Alpha-2-Rezeptorantagonist, bei der psychogenen ED angewendet werden. Die Indikation zur Testosteronsubstitution besteht bei nachgewiesenem Hypogonadismus.

Alternative zur oralen Therapie bei unzureichendem Ansprechen

Bei unzureichendem Ansprechen kann als Alternative zur oralen Therapie die lokale Applikation vasoaktiver Substanzen (Prostaglandin E1 [PGE-1]) versucht werden. Diese Substanzen können unabhängig von intakten nervalen Strukturen ihre Wirksamkeit entfalten und urethral (als MUSE®, MEDA Pharma GmbH & Co. KG, Bad Homburg v.d. Höhe) beziehungsweise intrakavernös (als Schwellkörper-Autoinjektionstherapie [SKAT]) appliziert werden. Zusätzlich können zum PGE-1 2 weitere Wirkstoffe (Papaverin und Phentolamin) als sogenannter Bimix oder Trimix in die Schwellkörper injiziert werden.

Schwellkörperimplantate als Ultima ratio

Als Ultima ratio kommen bei der Therapie der ED die Implantation von Schwellkörperimplantaten in Betracht, die sich durch eine hohe Patientenzufriedenheit auszeichnen. Die in der Vergangenheit angewendeten chirurgischen Verfahren wie Arterialisierung oder Penisvenenligatur werden aufgrund eines meist nur kurzzeitigen Erfolges heutzutage nur selten indiziert.



Quelle: Wetterau

Der interdisziplinäre Kontext zählt

Zur optimalen Versorgung insbesondere bei komplexen Beschwerdebildern sollten Patienten mit ED immer im interdisziplinären Kontext betreut werden, also in enger Zusammenarbeit zwischen Urologie, Innerer Medizin und Psychotherapie/Sexualtherapie. Diese kann – vor allem Dank innovativer medikamentöser Therapieoptionen der letzten Jahre – in einer Vielzahl der Fälle zu einem erfolgreichen Ergebnis mit Wiedererlangen eines für den Patienten befriedigenden Sexuallebens führen.

Dr. Matthias Trottmann, FEBU, Urologische Klinik Grosshadern, LMU Klinikum der Universität München

Literatur

- 1 Braun M, Wassmer G, Klotz T et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the ‚Cologne Male Survey‘. *Int J Impot Res* 2000; 12: 305–311
- 2 Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol* 2000; 163: 460–463
- 3 Hatzichristou DG, Seftel AD, Saenz de Tejada I. Sexual dysfunction in diabetes and other autonomic neuropathies. In: Singer C, Weidner WJ (Hrsg.). *Sexual Dysfunction: A Neuro-Medical Approach*. New York: Armonk, Futura Publishing Company; 1994: 167–198
- 4 Wespes E, Eardley I, Giuliano F et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *European Association of Urology* 2013
- 5 Tsertsvadze A, Fink HA, Yazdi F et al. Oral phosphodiesterase-5 inhibitors and hormonal treatments for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2009; 151: 650–661

Freitag, 30. Mai 2014

Hypogonadismus beim Diabetes mellitus

15:00–16:30 Uhr, Saal 7.1b „Naunyn“
(16:00–16:20 Uhr: Therapie der erektilen Dysfunktion bei Diabetes mellitus)

Die Betazelle beim Diabetes

Kampf um Leben und Tod



K. Mädler A. Ardestani

Das Leben der Betazellen zu erhalten ist das große Ziel der Diabetestherapie. Bisher sind Therapien, die ursächlich dem Diabetes entgegenwirken – also das Überleben und die Funktion der Betazelle im Pankreas stabilisieren – nicht verfügbar. Neue Strategien zum Schutz der Betazellen, die von Prof. Kathrin Mädler und Dr. Amin Ardestani gemeinsam mit einem internationalen Forscherteam an der Universität Bremen entwickelt wurden, werden hier unter anderem von den beiden vorgestellt.

Das Leben der Betazellen zu erhalten ist das große Ziel der Diabetestherapie. Bisher sind Therapien, die ursächlich dem Diabetes entgegenwirken – also das Überleben und die Funktion der Betazelle im Pankreas stabilisieren – nicht verfügbar. Neue Strategien zum Schutz der Betazellen, die von Prof. Kathrin Mädler und Dr. Amin Ardestani gemeinsam mit einem internationalen Forscherteam an der Universität Bremen entwickelt wurden, werden hier unter anderem von den beiden vorgestellt.

Betazellen sind in den Langerhansschen Inseln lokalisiert. Diese sind Miniorgane in der Bauchspeicheldrüse und bestehen aus verschiedenen hormonproduzierenden Zellen, die maßgeblich an der Regulation des Blutglukosespiegels beteiligt sind.

Absterben der Betazellen führt zu einem relativen Insulinmangel

Sowohl beim Typ-1- als auch beim Typ-2-Diabetes führt das Absterben der Betazellen zu einem relativen Mangel der Produktion des blutzuckersenkenden Insulins. Daneben erhalten jedoch die Alpha-Zellen, die das blutzuckererhöhende Hormon Glukagon – den Gegenspieler von Insulin – produzieren, ihre Funktion und verbessern diese sogar aufgrund der verminderten Insulinproduktion. Da-

mit liegt Glukagon im Überschuss vor.

Betazellen können dauerhaftem Mehrbedarf an Insulin nicht standhalten

Im gesunden Organismus haben Betazellen die außergewöhnliche Kapazität, ihre Zellmasse zu erhöhen und somit einem gesteigerten Insulinbedarf auch bei peripherer Insulinresistenz (z.B. unter Gewichtszunahme) anzupassen. Der Blutzucker ist folglich weiterhin reguliert. Doch in vielen Fällen können die Betazellen dem dauerhaften Mehrbedarf an Insulin nicht mehr standhalten. Man spricht auch von der „überarbeiteten Betazelle“. Betazellen sind sehr anfällig gegenüber oxidativem Stress. Die Folge ist ein Verlust der Zellen, ein Anstieg des Blutzuckers sowie letztlich ein manifester Diabetes.

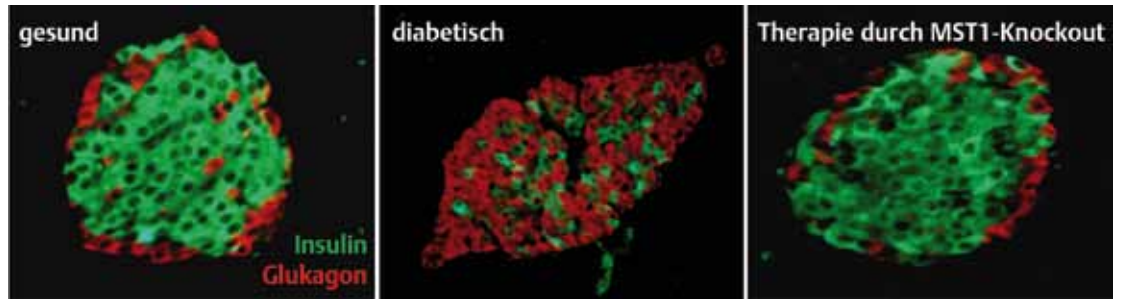


Abb. 1 MST1 schützt die Betazelle. Pankreasschnitte von einer gesunden (links), einer diabetischen (Mitte) und einer MST1-Knockout-Maus (rechts), angefärbt mit Insulin (grün) und Glukagonantikörpern (rot). Ein Diabetes wurde mittels 40 mg/kg Streptozotocin über 5 Tage induziert und resultierte in eine 60%igen Abnahme der Betazellmasse in den Kontrollmäusen (Mitte), wobei MST1-Knockout-Mäuse keine Änderung der Betazellmasse zeigten (rechts) und bei diesen kein Diabetes auftrat.

Quelle: Prof. Dr. Kathrin Mädler, Universität Bremen / Nature Medicine

Verlust der Betazelle ist von zentraler Bedeutung

Der Typ-1-Diabetes entsteht durch eine Überschussreaktion des Immunsystems. Körpereigene insulinproduzierende Betazellen werden durch entzündliche Signale produziert und von den Zellen des Immunsystems zerstört. Demnach ist deutlich erkennbar, dass der Verlust der Betazelle von zentraler Bedeutung bei der Diabeteserkrankung ist. Nur wenn die Mechanismen dieser spezifischen Zellerstörung bekannt sind, kann der Diabetes effektiv behandelt werden.

Entdeckung der Serin-Threonin-Kinase MST1

Auf der Suche nach einem Protein, dessen Signalwege zur Zerstörung der Betazelle führen, entdeckte das Bremer Forscherteam die Serin-Threonin-Kinase MST1 in der Betazelle [1]. MST1 ist in diabetischen Inseln aktiviert. In aktiviertem Zustand greifen biochemische Reaktionen wie Zahnräder eines Getriebes ineinander und führen zur Betazellerstörung, zum Ver-

lust des blutzuckersenkenden Hormons Insulin und somit zum Diabetes. Dabei wird zum einen eine Zerstörungskaskade über die Mitochondrien aktiviert, zum anderen phosphoryliert MST1 den essenziell wichtigen Betazellfaktor PDX1. Dieser ist nicht nur zur Bildung der Betazelle notwendig, sondern auch für die Betazellfunktion und das Betazellüberleben. Die Phosphorylierung von PDX1 führt anschließend direkt zu dessen Translokation ins Zytoplasma, zur Ubiquitinierung und zum Abbau.

MST1-Hemmung schützte in Tiermodellen vor Diabetes

Im Gegensatz dazu konnte eine Hemmung von MST1 Betazellen vor Apoptose und einem Funktionsverlust schützen. Zudem wurden die Funktion und das Überleben in bereits diabetischen Betazellen verbessert. Weiterhin konnte in diabetischen Tiermodellen mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes eine Hemmung von MST1 vor dem Ausbruch der Erkrankung schützen (Abb. 1). Zusammenfassend

wurde mit MST1 ein Faktor in der Betazelle identifiziert, dessen Hemmung eine neue potenzielle Therapie des Diabetes sein kann. Auf der Basis dieser Ergebnisse könnte erstmalig eine Diabetes-therapie entwickelt werden, die tatsächlich die insulinproduzierenden Zellen schützt.

Prof. Dr. Kathrin Mädler und Dr. Amin Ardestani, Zentrum für Biomolekulare Interaktionen, Fachbereich Biologie/Chemie, Universität Bremen

Literatur

- 1 Ardestani A, Paroni F, Azizi Z et al. MST1 is a key regulator of beta cell apoptosis and dysfunction in diabetes. Nat Med 2014; [Epub ahead of print]

Donnerstag, 29. Mai 2014

Mechanismen der Betazell dysfunction und -apoptose
13:00–14:30 Uhr, Saal 7.1c „Minkowski“
(14:05–14:25 Uhr: Apoptose und Proliferation humaner pankreatischer Betazellen)

Forum der Industrie

Neue Fixkombination: SGLT-2-Hemmer und Metformin im Duo

Die orale Fixkombination Dapagliflozin und Metformin (Xigduo®) hat im Januar 2014 die EU-Zulassung erhalten. Seit 3. Februar 2014 ist die neue Therapieoption in Deutschland verfügbar. Sie ist die erste Fixkombination eines Inhibitors aus Natrium-Glukose-Kotransporter 2 (SGLT-2) und Metformin.

* Dapagliflozin ist nicht indiziert für die Behandlung von Übergewicht und Hypertonie. Gewichtsreduktion und Blutdrucksenkung waren Zusatzeffekte und sekundäre Endpunkte in klinischen Studien.

Die Einzelsubstanz Dapagliflozin (Forxiga®) ist bereits seit Ende 2012 zugelassen. Als erster Vertreter der SGLT-2-Inhibitoren hat Dapagliflozin eine besonders hohe Selektivität für SGLT-2, der für rund 90% der gesamten renalen Glukoserückresorption im proximalen Tubulus der Niere verantwortlich ist [1].

Als Fixkombination mit Metformin ist das Präparat eine patientenfreundliche Weiterentwicklung zur frühen Verbesserung der glykämischen Kontrolle. Eine Metaanalyse, die Fixkombinationen im Ver-

gleich zu den entsprechend freien Kombinationen von Antidiabetika verglichen, ergab eine signifikant stärkere HbA_{1c}-Reduktion sowie eine bessere Therapieadhärenz zugunsten der Fixkombinationen [2]. Das neue Fixkombinationspräparat bietet 2 sich ergänzende Wirkprinzipien zur Blutzuckersenkung: Metformin senkt die hepatische Glukoseproduktion und erhöht die Insulinempfindlichkeit in der Leber und anderen Organen. Dapagliflozin entfernt überschüssige Glukose über den Urin [3]. Aufgrund des insulinunabhängigen

Wirkmechanismus weist die Substanz kein intrinsisches Hypoglykämierisiko auf.

Daten aus klinischen Studien zur Kombination Dapagliflozin/Metformin über 2 Jahre zeigen eine signifikante HbA_{1c}-Reduktion gegenüber Placebo/Metformin (-0,78 vs. -0,02%; Differenz: -0,8%) [4]. Dabei konnte als Zusatzeffekt eine deutliche und lang anhaltende Gewichtsreduktion* von -3,1 kg mit Dapagliflozin/Metformin gegenüber Placebo/Metformin festgestellt werden [4]. Als weiterer Zusatzeffekt zeigte sich eine deutliche Blutdrucksenkung [4]*.

Beim Vergleich von Dapagliflozin/Metformin mit einer Kombination aus dem Sulfonylharnstoff Glipizid und Metformin zeigte sich, dass der HbA_{1c}-Wert über 4 Jahre mit Dapagliflozin/Metformin signifikant stärker gesenkt werden konnte (Differenz: -0,30%; vgl. Abb. 1) [5]. Während Patienten in der Dapagliflozin/Metformin-Gruppe im Mittel -3,65 kg Körpergewicht* verloren, nahmen Patienten in der Glipizid/Metformin-Gruppe im Mittel 0,73 kg zu, sodass sich ein Unterschied nach 4 Jahren von -4,38 kg ergab [5]. Des Weiteren traten Hypoglykämien in der Dapagliflozin/Metfor-

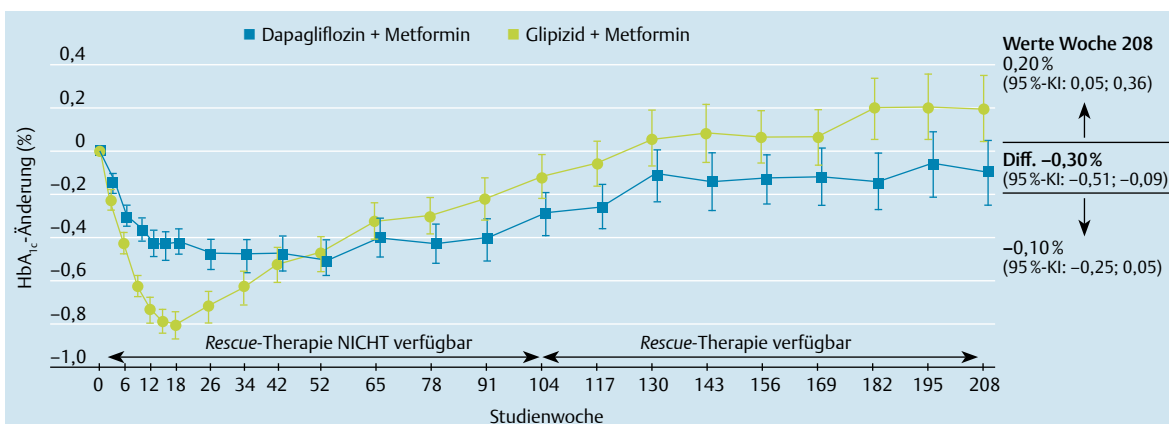
min-Gruppe 10-mal seltener auf als unter Sulfonylharnstoff und Metformin [5].

Geeignet ist die Fixkombination Dapagliflozin und Metformin (Xigduo®) für die Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes, die von einer zusätzlichen Gewichtsabnahme* profitieren können und eine ausreichende Nierenfunktion und keine Metformin-Unverträglichkeit aufweisen [3].

Literatur

- 1 Fachinformation Forxiga®; Dezember 2013
- 2 Han S, Iglay K, Davies MJ et al. Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis. Curr Med Res Opin 2012; 28: 969-977
- 3 Fachinformation Xigduo®; Januar 2014
- 4 Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. BMC Med 2013; 11: 43
- 5 Langkilde A, Nauck MA, Del Prato S et al. Durability of dapagliflozin vs glipizide as add-on therapies in T2DM inadequately controlled on metformin: 4-year data. Diabetologia 2013; 56(Suppl1): S374 (präsentiert als Poster)

Quelle: nach Informationen der AstraZeneca GmbH, Wedel



Die Daten stellen die adjustierte mittlere Veränderung der HbA_{1c}-Werte im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert dar ± 95%-KI. Datensätze von Patienten mit Rescue-Therapie wurden ausgeschlossen. Die Datenauswertung erfolgte mittels Analyse wiederholter Messungen aus Längsschnittdaten. KI: Konfidenzintervall.

Abb. 1 Langfristige HbA_{1c}-Reduktion durch Dapagliflozin/Metformin.

Quelle: mod. nach [5]

Berlin – immer eine Reise wert



Brandenburger Tor



Museumsinsel



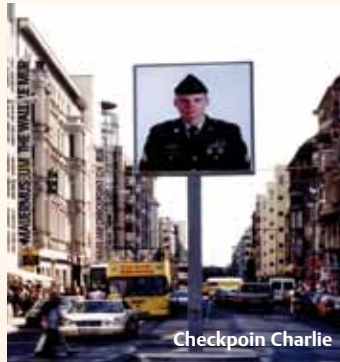
Berliner Rathaus



Alexanderplatz mit Fernsehturm



Nikolaiviertel



Checkpoint Charlie



Müggelsee

Fotos: Land Berlin/Gläser/Thie, Berlin Partner/Schol/Vien/FTB-Werbefotografie

Sehenswertes

Berliner Dom

Unbedingt besuchen sollte man den Berliner Dom. Seine Geschichte reicht bis ins Mittelalter zurück. Sehenswert sind heute v. a. die Tauf- und Traukirche, das Kaiserliche Treppenhaus, die Hohenzollerngruft, das Dommuseum und die Predigtkirche mit ihrer imposanten Kuppel.

Siegessäule

Die Siegessäule wird von den Berlinern einfach nur „Goldelse“ genannt. Das bekannte Wahrzeichen der Stadt hat eine Aussichtsplattform, die über 285 Stufen zu Fuß erreicht werden kann. Von oben blickt man über den Tiergarten und die umliegende Stadt.

Checkpoint Charlie

In der Zeit von 1961–1990 war der Checkpoint die einzige Grenzübergangsstelle zwischen Ost- und Westberlin. Heute erinnert nur noch ein kleines Häuschen und ein Grenzschild an die damalige Funktion. Das Museum „Haus am Checkpoint Charlie“ zeigt die Geschichte der Mauer.

Brandenburger Tor

Das Brandenburger Tor am Pariser Platz war bis zum Jahre 1989 ein Symbol für die Teilung Berlins und Deutschlands. Heute steht es als Nationalsymbol für die Einheit und ist somit eines der berühmtesten Wahrzeichen der Stadt Berlin.

Reichstag

Besuchermagnet schlechthin ist der Reichstag mit seiner gläsernen Kuppel.

Schloss Bellevue

Das erste Schloss in Berlin wurde 1785/86 im klassizistischen Stil errichtet. Diente es seit dem 19. Jahrhundert verschiedenen Zwecken (Lustschloss, königlicher Landsitz, Kunstmuseum, Besprechungsort der Regierung und der Obersten Heeresleitung im Ersten Weltkrieg, Büro, Volksküche etc.), so hat das Schloss heute eine ganz bestimmte Funktion: es ist Amtssitz des Bundespräsidenten.

East-Side-Gallery

Künstler aus aller Welt bemalten nach dem Ende der Teilung (1990) die Mauer entlang der Mühlenstraße. Entstanden ist das

längste Mahnmahl (1,3 km) für Frieden und Versöhnung in Berlin.

Museumsinsel

Die Museumsinsel (Weltkulturerbe) zählt zu den bedeutendsten Museumskomplexen Europas und liegt mitten in Berlin. Zu diesem Ensemble gehört auch das Neue Museum, das am 16. Oktober 2009 wiedereröffnet wurde. Besuchermagnet ist vor allem die Büste der ägyptischen Königin Nofretete (Ägyptisches Museum und Papyrussammlung).

Nikolaiviertel

Das Nikolaiviertel liegt zwischen Spree, Berliner Rathaus und Mühlendamm. Beherrschender Anziehungspunkt im Viertel ist die Nikolaikirche, das älteste erhaltene Bauwerk der Stadt (ursprünglicher Bau aus dem Jahr 1230). Heute ist dort ein Museum zum mittelalterlichen Berlin untergebracht.

Alexanderplatz

Hier pulsiert der öffentliche Nahverkehr: U-Bahn-Linien, Straßenbahn und S-Bahn bringen jeden Tag mehrere hundert Tausend

Menschen zum „Alex“, die dort in eine andere Linie umsteigen oder sich zu Fuß aufmachen. Der Fernsehturm in Berlin ist 368 m hoch und damit das höchste Bauwerk in Deutschland.

Müggelsee

Berlins größter See, lädt zum Verweilen ein. Wer gerne zu Fuß unterwegs ist, findet in den Müggelbergen viele Wandermöglichkeiten.

Berliner Rathaus

Das Berliner Rathaus, auch das „Rote“ Rathaus genannt (wegen seiner roten Klinkersteinfassade), ist Sitz des Regierenden Bürgermeisters und des Senats von Berlin.

DDR Museum

Mit jährlich über 300 000 Besuchern zählt es zu den meistbesuchten Museen der Stadt Berlin und Deutschlands. Die interaktiv konzipierte Ausstellung veranschaulicht dem Besucher das Leben im Sozialismus. Öffnungszeiten: Mo–So 10:00–20:00 Uhr, Sa 10:00–22:00 Uhr.

Erlebenswertes

Hinterm Horizont

(Musical)
28. und 29.05.2014 19:00 Uhr; 30.05.2014 20:00 Uhr; 31.05.2014 15:30 und 20:00 Uhr
Stage Theater am Potsdamer Platz,
Marlene Dietrich Platz 1 (Tiergarten)

DDR Museum – Geschichte zum Anfassen

bis 31.12.2015; Mo–Fr 10:00–20:00 Uhr, Sa 10:00–22:00 Uhr, So 10:00–20:00 Uhr
DDR Museum,
Karl-Liebknecht-Str. 1 (Mitte)

Berliner Residenz Konzerte

(Schlossbesichtigung – Dinner – Konzert)
28. und 29.05.2014 18:00 Uhr; 30.05.2014 20:30 Uhr
Große Orangerie Schloss Charlottenburg, Parkgelände, Spandauer Damm 22–24

Stars in Concert

(Show)
05.02.–13.07.2014;
Mi, Do, Fr, Sa 20:30 Uhr
So 17:00 Uhr (bis 22.07.),
So 19:00 Uhr (29.06.–13.07.)
Estrel Festival Center,
Sonnenallee 25

Horst Schroth:

Null Fehler – Lehrer Laux. Das Comeback!
(Kabarett)
28., 29. und 30.05.2014;
20:00 Uhr
Die Wühlmäuse am Theo,
Pommernallee 2–4/Ecke Heerstraße

Mörderische Spreefahrt – Dinner-Krimi auf der Spree

30.05.2014; 19:30 Uhr
Anleger Spree- & Havelschiffahrt,
Schiffbauerdamm 12 (S-Bahnhof Friedrichstraße)

Blue Man Group

(Show)
28. und 29.05.2014 18:00 Uhr; 30.05.2014 18:00 und 21:00 Uhr
Stage Bluemax Theater,
Marlene-Dietrich-Platz 4

Don Carlo

(Oper)
28.05.2014; 19:30 Uhr
Staatsoper im Schiller Theater,
Bismarckstr. 110

Steffen Henssler

(Comedy)
29.05.2014; 20:00 Uhr
TEMPODROM,
Möckernstraße 10

„Willy Brandt – Politikerleben“

(Ausstellung)
bis 01.12.2014;
Di–So 10:00–18:00 Uhr
Forum Willy Brandt Berlin,
Unter den Linden 62–68 (Mitte)

Genießenswertes

Feuer und Flamme – Das Fondue Restaurant

Am Comeniusplatz 1, 10243 Berlin
Tel.: 030/29776595, Fax: 030/29776590
Öffnungszeiten: Mo–Fr 11:00–24:00 Uhr;
Sa 18:00–24:00 Uhr, So 10:00–24:00 Uhr

Traube Berlin – Restaurant und Weingarten

Reinhardtstraße 33, 10117 Berlin
Tel.: 030/27879393, Fax: 030/27879395
Öffnungszeiten: Mo–Fr 11:30–15:00 Uhr;
Mo–Sa u. Feiertagen ab 18:00 Uhr,
So Ruhetag

Paris-Moskau

Alt-Moabit 141, Nähe Bundeskanzleramt und Hauptbahnhof, 10557 Berlin
Tel.: 030/3942081, Fax: 030/3942602
Öffnungszeiten: Mo–Fr 12:00–15:00 Uhr,
Mo–So ab 18:00 Uhr

Akiko Sushi

Ahornstr. 32, 12163 Berlin
Tel.: 030/79744564
Öffnungszeiten: Mo–Sa 11:00–22:00 Uhr;
So/Feiertag 12:00–22:00 Uhr

Meyman

Krossener Straße 11a, 10245 Berlin
Tel.: 0163/8061636
Öffnungszeiten: So–Do 12:00–2:00 Uhr,
Fr–Sa 12:00–3:00 Uhr

Restaurant Borsig B

Am Borsigturm 1, 13507 Berlin
Tel.: 030/43036000, Fax: 030/43036001
Öffnungszeiten: Mo–Fr ab 12:00 Uhr,
Sa–So ab 17:00 Uhr

Maxx Bar im Cinemaxx

Potsdamer Platz
Berlin-Mitte
Tel.: 030/25942840
Happy Hour tgl. 12:00–21:00 Uhr

Araya Thai

Kurfürstendamm 131, 10711 Berlin
Tel.: 030/44721836, Fax: 030/7891821
Öffnungszeiten: Di–Fr 12:00–15:00,
17:00–23:00 Uhr, Sa 17:00–23:00 Uhr,
So 12:00–23:00 Uhr

Cafés

Café Lietzow

Alt-Lietzow 7
(U Richard-Wagner-Platz)

Café sieben

Fritz-Erler-Allee 57
(U Johannisthaler Chaussee)

Barcomi's Deli

Sophienstraße 21 (2. HH), Mitte
(S Hackescher Markt)

Café Einstein

Kurfürstenstraße 58, Tiergarten
(U Nollendorfplatz)

LebensArt

Unter den Linden 69a, Mitte
(S Unter den Linden)

Café im Literaturhaus

Fasanenstraße 23, Wilmersdorf
(U Uhlandstraße)

Imbiss

Zur Bratpfanne Nr. 1

Schloßstr./Ecke Kieler Str.
(U Schloßstraße)

Biers 195

Kurfürstendamm 195

Charlottenburg

(U Adenauerplatz)

Fritz & Co

Wittenbergplatz, Schöneberg
(U Wittenbergplatz)

Konnopke

Schönhauser Allee 44

Prenzlauer Berg

(U Eberswalder Straße)

Wie beeinflussen Adipositasgene die Betazellfunktion?

Ifi202b – ein neuer Regulator von Fettgewebe und Langerhans-Inseln



A. Schürmann

Die Adipositas ist der größte Risikofaktor für die Entwicklung des metabolischen Syndroms und kann bei Vorliegen einer genetischen Prädisposition zum Typ-2-Diabetes führen. Sie entsteht durch eine übermäßige Ansammlung von Fettgewebe im Körper und wird inzwischen als chronische Gesundheitsstörung

verstanden, berichtet Prof. Annette Schürmann, Potsdam-Rehbrücke.

Adipositas und Typ-2-Diabetes basieren vor allem auf einer polygenen Veranlagung (mehrere Genvarianten), die gemeinsam mit äußeren Faktoren (z.B. Bewegungsmangel, hochkalorischer Ernährung) zu ei-

ner positiven Energiebilanz führen. Bisher haben genomweite Assoziationsstudien (GWAS) zur Identifikation zahlreicher Kandidatengene für das metabolische Syndrom und Diabetes geführt [1], die jedoch nur etwa 5% der Heredität der Erkrankung erklären. Um Aufschluss zur Pathogenese von Adipositas und Typ-2-Diabetes zu erhalten, werden Kopplungsanalysen in Mausmodellen vorgenommen.

Beispiele für Kopplungsanalysen in Mausmodellen

Bei der New-Zealand-Obese-Maus (NZO-Maus) entwickelt sich beispielsweise aufgrund einer moderaten Hyperphagie und einem verminderten Energieverbrauch ein metabolisches Syndrom und als Folge ein Typ-2-Diabetes, der mit einem Verlust der insulinproduzierenden Betazellen verbunden ist [2]. Die C57BL/6j-Maus (B6) ist da-

gegen schlank und kann nach Gabe einer fettreichen Diät zwar insulinresistent werden, vor der Entwicklung eines Typ-2-Diabetes ist sie jedoch geschützt.

Identifikation von Adipositas- und Diabetesgenen im Mausgenom

Um im Genom der Maus Adipositas- und Diabetesgene zu identifizieren, wurden die genannten Stämme miteinander gekreuzt, ihre Nachkommen erneut miteinander gepaart und die Tiere dieser F2-Generation hinsichtlich ihrer Merkmale (Phänotyp; Körpergewicht, Insulin- und Glukosespiegel) und ihrer genetischen Ausstattung (Genotyp) untersucht. Das Übergewicht und die erhöhten Blutglukosespiegel der Nachkommen wurden hauptsächlich durch einen Abschnitt („quantitative trait locus“, QTL) des ersten Chromosoms der NZO-

Maus ausgelöst (Nob3), in dem sich etwa 800 Gene befinden [3]. Für die positionelle Klonierung der verantwortlichen Genvariante wurde der Nob3 und Teile desselben von der NZO-Maus auf die B6-Maus züchterisch übertragen.

Ifi202b-Protein – ein transkriptioneller Regulator

In einer kritischen Region von 2.2 Megabasenpaaren (Mbp) mit nur 44 Genen zeigte sich eine Mikrodeletion im B6-Genom, die den Promotor und das erste Exon des interferon-aktivierten Gens Ifi202b einschließt. Die Deletion führt zum Verlust des Ifi202b-Proteins – einem transkriptionellen Regulator – in Fettgewebe, Leber und Skelettmuskulatur. Im menschlichen Genom finden sich 2 Orthologe von Ifi202b, das „interferon-inducible protein“ IFI16 und „myeloid cell nuclear differentiation antigen“ (MNDA), die beide im viszeralen Fettgewebe adipöser Probanden erhöht waren. Mithilfe von Expressionsstudien wurde ein Enzym – die 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-1 (11 β -HSD1) – identifiziert, das Corticosteron (Cortisol beim Menschen) synthetisiert und von Ifi202b abhängt. Die Hemmung der Ifi202b-Expression in 3T3-L1-Fettzellen führte zu reduzierten 11 β -HSD1-Spiegeln, während diese unter Erhöhung der Ifi202b-Expression stiegen [4].

Ifi202b beeinflusst vermutlich nicht nur die Funktion des Fettgewebes

Darüber hinaus ist Ifi202b in einem Vergleich der Transkriptome von Langerhans-Inseln der diabetessuszeptiblen NZO [5] und der diabetesresistenten C57BL6-ob/ob-Maus aufgefallen. Pathway-Analysen der differenziell exprimierten Transkripte verdeutlichten, dass Inselzellen der B6-ob/ob-Mäuse den Zellzyklus aktivieren und damit die Zellteilung initiieren, während NZO-Inseln eher mit einer Umstrukturierung des Zytoskeletts und Veränderungen der extrazellulären Matrix reagieren. Wie erwartet exprimieren lediglich NZO-Inseln Ifi202b, B6-ob/ob-Inseln aufgrund der Deletion dagegen nicht. Zu vermuten ist, dass Ifi202b nicht nur die Funktion des Fettgewebes beeinflusst, sondern auch die Proliferation von Betazellen unterdrückt, da die Überexpression von Ifi202b in MIN6-Zellen den Einbau von Bromdesoxyuridin (BrdU) hemmt.

Prof. Dr. Annette Schürmann, Abteilung Experimentelle Diabetologie, Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE), Nuthetal; DZD, Deutsches Zentrum für Diabetesforschung, Neuherberg

Literatur

- Schwenk RW, Vogel H, Schürmann A. Genetic and epigenetic control of metabolic health. *Mol Metab* 2013; 2: 337–347
- Kluge R, Scherneck S, Schürmann A et al. Pathophysiology and genetics of obesity and diabetes in the New Zealand obese mouse: a model of the human metabolic syndrome. *Methods Mol Biol* 2012; 933: 59–73
- Vogel H, Nestler M, Rüschenhoff F et al. Characterization of Nob3, a major quantitative trait locus for obesity and hyperglycemia on mouse chromosome 1. *Physiol Genomics* 2009; 38: 226–232
- Vogel H, Scherneck S, Kanzleiter T et al. Loss of function of Ifi202b by a microdeletion on chromosome 1 of C57BL/6j mice suppresses 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression and development of obesity. *Hum Mol Genet* 2012; 21: 3845–3857
- Kluth O, Mirhashemi F, Scherneck S et al. Dissociation of lipotoxicity and glucotoxicity in a mouse model of obesity associated diabetes: role of forkhead box O1 (FOXO1) in glucose-induced beta cell failure. *Diabetologia* 2011; 54: 605–616

Donnerstag, 29. Mai 2014

Physiologie der Betazelle
15:00–16:30 Uhr, Saal 7.1c „Minkowski“
(15:30–15:50 Uhr: Einfluss von Adipositasgenen auf die Betazellfunktion)