

Update Diabetologie 2015

Synopsis wichtiger neuer Erkenntnisse und Empfehlungen, vorgetragen zum Symposium anlässlich des 80. Geburtstages von Prof. Dr. med. habil. Markolf Hanefeld am 24.10.2015 in der Sächsischen Landesärztekammer und zum XX. Symposium Metabolisch-Vaskuläres Syndrom 2015 vom 11. bis 13.12.2015 in Dresden-Radebeul

Prof. Dr. med. habil. Jan Schulze, der Ehrenpräsident der Sächsischen Landesärztekammer, würdigte in seiner Laudatio die Lebensleistung von Prof. Dr. med. habil. Markolf Hanefeld. Die Schwerpunkte seiner umfangreichen wissenschaftlichen Arbeit lagen in der Beschreibung des Metabolischen Syndroms (gemeinsam mit Prof. Dr. med. habil. Wolfgang Leonhardt). Dieser Artikel wurde anlässlich des 65. Geburtstages von Herrn Prof. Dr. med. habil. Hans Haller, dem Nestor der Sächsischen Stoffwechselschule, in Würdigung der grundsätzlichen Arbeiten für dieses Konzept geschrieben. Prof. Dr. med. habil. Hans Haller hatte als Klinikdirektor grundlegende Untersuchungen zur Entwicklung dieses Konzepts initiiert und geleitet. Weiter hat Prof. Dr. Markolf Hanefeld eine große Zahl von Studien zum Diabetes mellitus Typ 2, bei Fettstoffwechselstörungen und Adipositas geleitet. Wichtige Studien sind die Diabetesinterventionsstudie, die STOP-NIDDM-Studie und die ORIGIN-Studie. Daneben war Prof. Dr. Hanefeld ein Lehrer für Generationen von Ärzten und er hat eine große Zahl von Promovenden und Habilitanten betreut.

Prof. Dr. med. habil. Andreas Birkenfeld, sein Nachfolger im Zentrum für klinische Studien der GWT-TUD GmbH, sprach zum Thema „HbA1c und stabile Glukosehomöostase als Ziele einer modernen Diabetestherapie“. Er stellte die Bedeutung des postprandialen Blutzuckers als Würdigung der Lebensleistung von Prof. Dr. Hanefeld in den Mittelpunkt seines Vortrags. Er zeigte, dass hohe



Prof. Dr. med. habil. Dr. h.c. Markolf Hanefeld © Uniklinikum

postprandiale Blutzuckerwerte ein signifikanter Risikofaktor für die Entstehung von Gefäßkomplikationen sind. Bei bestimmten Fragestellungen ist die Messung der postprandialen Glukoseexkursionen sogar der Aussagekraft des HbA1c-Wertes zur Risikoerfassung überlegen. Wenn es therapeutisch gelingt, die postprandialen Glukoseexkursionen zu minimieren, reduziert man damit auch das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko dieser Patienten. Ziel einer modernen Diabetestherapie sollte daher neben dem Erreichen des Ziel-HbA1c-Wertes auch die Verminderung des postprandialen Glukoseanstiegs sein. Eine solche Therapie führt langfristig zur Verhinderung von Komplikationen, was als Metabolic Memory bezeichnet wird.

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Sabine Fischer sprach zum Thema „Fortschritte und Ziele in der Therapie von Fettstoffwechselstörungen bei Diabetikern“. Sie ging auf die besondere Bedeutung erhöhter Blutfettwerte bei Diabetikern und auf die speziellen Aspekte der diabetischen Dyslipidämie, besonders infolge der Veränderungen in der Zusammensetzung der Lipoproteine, ein: erhöhte Konzentration der VLDL, erhöhter Triglyzeridgehalt der VLDL, erhöhter Triglyzeridgehalt der LDL, damit verschlechterte LDL – Rezeptorbindungsfähigkeit, bei Triglyzeriden > 1,7 mmol/l Bildung der small dense LDL und erniedrigtes HDL-C. Die Veränderungen in der Zusammensetzung der Lipoproteine sind eine wichtige Ursache für die Atherogenität des Diabetes. Prof. Dr. Hanefeld konnte in der Diabetesinterventionsstudie zeigen, dass erhöhte post-

prandiale Triglyzeridwerte bei Diabetikern das Risiko für einen Myokardinfarkt erhöhen.

Die LDL-C-Spiegel sind bei Diabetikern oft nur gering erhöht oder liegen im Bereich einer nichtdiabetischen Vergleichspopulation. Da bei Diabetikern das Risiko für kardiovaskuläre Gefäßkomplikationen aber im Vergleich mit einer Normalpopulation erhöht ist, liegen die LDL-C-Zielwerte besonders niedrig, wie in den Europäischen Leitlinien dokumentiert ist: Der LDL-C-Wert soll bei allen Typ 2-Diabetikern und bei Typ 1 Diabetikern mit Endorganschäden < 1,8 mmol/l liegen. Wichtige Medikamente zur Erreichung dieses Ziels sind die Statine und nach Vorliegen der Daten der IMPROVE-IT-Studie Ezetimibe.

Mit den PCSK9-Hemmern steht eine innovative und auch pathophysiologisch sehr interessante neue Therapieoption zur massiven Senkung erhöhter LDL-C-Werte zur Verfügung.

In seinem Vortrag zum Thema „Die diabetische Nephropathie – als Schicksal: Fortschritte und Bewährtes in der Therapie“ betonte Herr PD Dr. med. habil. Frank Pistrosch, dass die diabetische Nephropathie als Hauptrisikofaktor für die kardiovaskuläre Mortalität gilt: Bei Vorliegen einer schweren Niereninsuffizienz (eGFR < 30 ml/min) erhöht sich die Mortalität sowohl von Typ 1- als auch Typ 2-Diabetikern um etwa das 8-fache. Deshalb kommt der Verzögerung des Progresses der diabetischen Nephropathie ein besonderer Stellenwert in der Therapie des Diabetes mellitus zu. Anhand aktueller Daten wurde belegt, dass sowohl eine gute Blutzuckerkontrolle (bereits ab Diagnose des Diabetes) als auch eine Blutdruckoptimierung günstige Effekte auf den Progress der Nephropathie zeigen. Die ADVANCE-Studie zeigte, dass zur Vermeidung eines Falles von terminaler Niereninsuffizienz bei Hochrisikopatienten mit Makroalbuminurie durch intensive Blutzuckerkontrolle über fünf Jahre bereits eine number needed to treat von 44 genügt. Zu beachten sind die Therapiebeschränkungen vieler oraler Antidiabetika bei eingeschränkter

Nierenfunktion, um Nebenwirkungen, insbesondere Hypoglykämien, zu vermeiden.

Frau Dr. med. Elena Henkel diskutierte das Thema „Hypoglykämie als Risikofaktor für kardiovaskuläre Komplikationen und Mortalität: Wer ist gefährdet?“ Hypoglykämien können iatrogene Folgen einer inadäquaten Diabetes-Therapie durch absolute oder relative Insulin- bzw. Sulfonylharnstoff-Überdosierung sein. Epidemiologische Daten belegen, dass schwere Hypoglykämien (laut Definition Fremdhilfe erforderlich) mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen assoziiert sind und möglicherweise zur Schwere der Komplikationen sowie deren Ausgang beitragen.

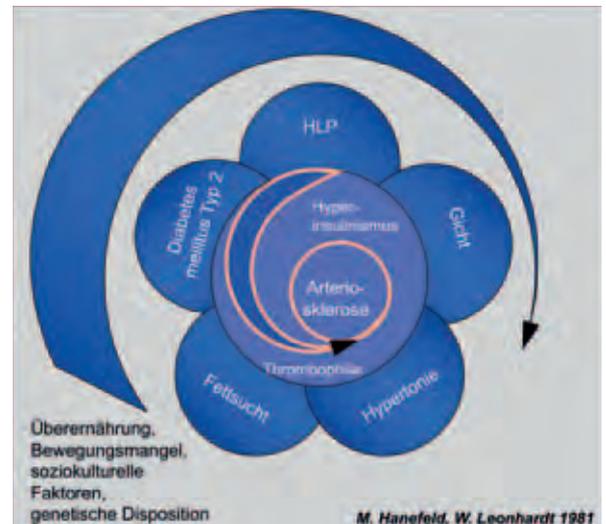
Die mit parallelem CGM („continuous glucose monitoring“) und EKG-Recording gewonnenen Daten zeigen, dass starke Blutzuckerschwankungen sowie schwere Hypoglykämien (Glukosewert $< 3,1$ mmol/l in CGM) mit ventrikulären Herzrhythmusstörungen assoziiert sind. Die Mehrzahl der Hypoglykämien tritt nachts auf und ist asymptomatisch. Verglichen mit Patienten ohne schwere Hypoglykämieepisoden hatten Patienten mit schweren Hypoglykämien eine 10-fach höhere Inzidenz von ventrikulären Tachykardien. Schwere Hypoglykämien treten gehäuft bei eingeschränkter Nierenfunktion unter Sulfonylharnstoffderivaten und/oder Insulin auf.

Mit zunehmendem Alter und der Diabetes-Dauer steigt das Hypoglykämie-Risiko. Bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen (Hochrisikopatienten) begünstigen niedrige TSH-Werte sowie die Therapie mit Diuretika (und Hypokaliämie) das Auftreten von ventrikulären Herzrhythmusstörungen.

Eine individualisierte Diabetes-Therapie (Medikamentenwahl, Therapieziele), „aggressive“ Patientenschulung, regelmäßige Laborkontrollen (unter anderem TSH, Kalium), Langzeit-EKGs sowie kontinuierliches Glukosemonitoring können in praxi helfen, die Sicherheit der insulinbedürftigen Patienten zu gewährleisten. Schwere Hypoglykämien sollten immer vermieden werden!

Prof. Dr. med. Michael Nauck aus Bochum sprach zum Thema: „Therapie nach Metformin“. Die Therapie des heterogenen Typ 2-Diabetes sollte individualisiert werden. Dabei spielen Alter, Begleiterkrankungen und die jeweilige Hypoglykämie-Gefährdung die entscheidenden Rollen. Je nachdem sollte eine normnahe Blutzucker-Kontrolle „stringent“, das heißt unter allen möglichen Anstrengungen oder „weniger stringent“, also nur, wenn es leicht und ohne Komplikationen erreichbar ist, angestrebt werden. Bei der Auswahl der Medikamente stehen heute mindestens sieben Klassen mit unterschiedlichen Eigenschaften, Vorteilen und Problemen zur Verfügung, aus denen man einzelne oder mehrere Medikamente für den individuellen Patienten auswählen kann, die zu seinem Profil passen. DPP-4-Hemmer (Saxagliptin, Alogliptin und Sitagliptin) haben in kardiovaskulären Sicherheitsstudien ihre Unbedenklichkeit (mit Ausnahme vermehrter Herzinsuffizienz-bedingter Krankenhausaufnahmen mit Saxagliptin), aber keine Reduktion von kardiovaskulären Endpunkten bewiesen. Besonders wegweisend sind die Befunde mit dem SGLT-2-Hemmer Empagliflozin: Eine Behandlung Herz-vorerkrankter Patienten führte zu einer reduzierten Notwendigkeit, eine Herzinsuffizienz stationär zu rekompensieren, und zu einer signifikant reduzierten Sterblichkeit. Dies wird zu einem zunehmenden Gebrauch von Medikamenten dieser Klasse führen. Es muss allerdings geklärt werden, ob auch andere Subpopulationen innerhalb des Typ 2-Diabetes in gleichem oder ähnlichem Maße profitieren.

Der Jubilar, Prof. Dr. med. Hanefeld, fasste in seinem Vortrag mit dem Thema: „Metabolisches Syndrom und Frailty als Wegweiser für eine Risiko-/Nutzen-basierte Therapie des Typ 2 Diabetes in ‚best ages‘ und im Alter“ wichtige Erkenntnisse für den praktischen Alltag in der Behandlung von Diabetikern zusammen. In diesem Altersbereich ist das Metabolische Syndrom endemisch mit ~ 50 % der Bevölkerung. Die damit verbun-



dene Multimorbidität bedingt in vielen Fällen eine Behandlung mit mehr als fünf Medikamenten, sodass Interaktionen mit Antidiabetika eine erhöhte Gefahr für Hypoglykämien, akute kardiovaskuläre Komplikationen und Herzinsuffizienz zur Folge haben.

Bei Senioren potenziert sich die Gefährdung durch Hypoglykämien und Nierenfunktionsstörungen zusätzlich durch weitere chronische Erkrankungen, Ess- und Trinkstörungen, depressive Verstimmungen und Gedächtnisstörungen sowie Wissenslücken. Dieses als Frailty-Syndrom (Verletzlichkeitssyndrom) benannte, sehr komplexe Krankheitsgeschehen erfordert eine sorgfältige Risiko-/Nutzenanalyse und individuelle Ziele mit HbA1c-Werten von 7 bis 8 %. Die Zielwerte sollten sich an der ferneren Lebenserwartung orientieren. Für Senioren haben Lebensqualität, Sicherheit und Praktikabilität der Diabetestherapie höchste Priorität. Bei Medikamenten bedeutet das Orientierung auf antihyperglykämisch wirkende Substanzen ohne Hypoglykämierisiko (Metformin, Acarbose, DPP IV Inhibitoren und langwirksame GLP1-Analoga) sowie bei Insulinbedürftigkeit niedrige Dosen von Basalinsulinen. In best ages sollte der HbA1c-Wert < 7 % gesenkt werden. Die Behandlung sollte hier den aktuellen Sächsischen Leitlinien folgen mit einer großzügigen Indikation für SGLT2-Inhibitoren (unter Beachtung der Einschränkungen aufgrund des Alters und der Einschränkungen sowie Kontraindikationen bei einge-

schränkter Nierenfunktion, nicht mit Schleifendiuretika kombinieren!)

Anlässlich des Jubiläums wurde das Programm des XX. Symposiums Metabolisch Vaskuläres Syndrom 2015 um zwei internationale Symposien erweitert, die sich zum einen mit dem postprandialen Stoffwechsel als Schrittmacher und Risikofaktor der Folgekrankheiten des Metabolischen Syndroms beschäftigten und zum anderen die Entwicklung des Konzeptes und der dazu vorliegenden Grundlagenforschung vom Beginn bis zur Gegenwart darstellten.

Symposium „The Metabolic Syndrome – a postprandial disease“

Dieses Symposium stand unter der Ägide der EASD Studiengruppe Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen. Den Vorsitz führten B. Itzhak (Haifa) und D. Owens (Cardiff). L. Monnier (Montpellier) – der führende Experte zum Thema glykämische Variabilität legte eindrucksvolle Daten vor, die zeigen, dass rasche Blutzuckerschwankungen den oxidativen Stress auf die Gefäßwand und die β -Zellen erhöhen, auch dann, wenn das HbA1c $< 7\%$ liegt. A. Ceriello (Barcelona) – der Erstbeschreiber des „Metabolic Memory“ und Autor der IDF Guidelines referierte zum Thema „Postmeal glucose management“ die aktuelle Datenlage zur postprandialen Hyperglykämie als eigenständigen kardiovaskulären Risikofaktor. Das dadurch fehlgesteuerte Metabolic Memory wurde von J. Drzewoski (Lodz) auf molekularer und zellbiologischer Ebene dargestellt.

Die zweite Sitzung wurde von P. Segal (Jerusalem) und O. Schnell (München) moderiert. Sie stand unter dem Thema „Mikro- und makrovaskuläres Outcome in Bezug auf Qualität der Diabeteskontrolle“. J. Skrha (Prag) wies auch anhand eigener Untersuchungen nach, dass rasche Blutzuckerschwankungen für die Entwicklung von Mikroangiopathien an Augen und Nieren eine über das HbA1c hinausgehende Bedeutung haben. Dass die orale Immunmodulation auch in der Prävention

des Typ 1 Diabetes helfen kann (durch orale Gabe von Insulin an gefährdete Kinder), wurde von A. Ziegler (München) demonstriert – Arbeiten, die auch mit dem PLID in Dresden (E. Bonifacio) durchgeführt werden.

Der aktuelle Stand zu Outcome-Studien mit intensiver Glykämiekontrolle wurde von I. Raz (Tel Aviv) zusammengefasst. Als Resümee ergibt sich daraus, dass eine nur auf HbA1c-Kontrolle gerichtete Therapie die Mortalität bei Typ 2 Diabetes nicht senkt. Über den aktuellen Stand, die fortwährende Notwendigkeit und die Zukunft von großen Diabetes-Outcome-Studien referierte H. Gerstein (Hamilton, Canada). Wie die beeindruckenden Ergebnisse der EMPA-REG-Studie zeigen, sind hier durchaus noch große Möglichkeiten zur Prävention von kardiovaskulären Komplikationen und Herzinsuffizienz mit neuartigen Antidiabetika, zum Beispiel SGLT2-Inhibitoren gegeben.

Symposium „Prevention and treatment of the Metabolic Syndrome – a global perspective“

Der Sonntagvormittag war „State-of-the-Art-lectures“ zu diesem Thema gewidmet und wurde gemeinsam von dem Transcampus-Projekt Kings College, London, und der Medizinischen Fakultät der TU Dresden sowie dem Deutschen Diabeteszentrum getragen.

In einem eindrucksvollen Eröffnungsvortrag stellte Sir George Alberti (London), der Übervater der aktuellen Definitionen zum Metabolischen Syndrom, die Entwicklung des Begriffes, der Grenzwerte und Konzepte dar. Vor allem ihm ist es zu danken, dass 2008 die verschiedenen, teilweise konkurrierenden Definitionen zu einer allgemein anerkannten weltweiten Definition zusammengeführt werden konnten. A. Pfeiffer (Berlin) referierte im Anschluss die Kernelemente der Prävention des Metabolischen Syndroms durch Ernährungsumstellung. Auch hier geht Qualität vor Quantität (Kalorienbuchhalterei). T. Temelkova-Kurktschiew (Sofia) referierte die essenzielle Bedeutung von physischer Konditionierung und körperlicher Fitness für ein langes Leben

ohne alt zu werden und die Verhinderung eines Metabolischen Syndroms mit langer Gebrechlichkeit (Frailty Syndrome) im Alter über Siebzig. Eine Übersicht über die Möglichkeiten der interventionellen Therapie der Adipositas gab H. Lebovitz (New York): Magenbanding, bariatrische Chirurgie und als Neuestes Elektrostimulation von Magennerven. Die aktuellen Fortschritte in der Inselforschung, bei denen das Paul-Langerhans-Institut in Dresden eine führende Rolle spielt, wurden von M. Solimena (Dresden) vorgestellt. Glukotoxizität und Lipotoxizität sind zentrale und frühe pathogene Mechanismen für die Endothelfunktionsstörungen bei Diabetes – das gilt nicht nur für diabetesbezogene Komplikationen, sondern auch für Makroangiopathien (Herzinfarkt, Schlaganfall, plötzlicher Tod, Herzinsuffizienz), wie E. Standl (München) in seinem Übersichtsreferat überzeugend darlegte. „Intestinal Microbiota – das geheime Organ“ war Thema von J. Gräßler (Dresden). Hier eröffnet sich ein ganz neuer Blick auf das sehr komplexe Ursachengefüge (Common soil) für den globalen Tsunami des Metabolischen Syndroms (MS). Wieweit wir daraus auch Nutzen für die Prävention des MS ziehen können, bleibt der Zukunft vorbehalten. Ein weiteres zukünftiges Forschungsfeld zur Pathogenese des MS – „Inflammation und Wachstumsfaktoren“ – wurde von T. Chavakis (Dresden) vorgestellt. Hemmung der Inflammation kann die Progression der diabetischen Nephropathie bremsen. Antikörper gegen VEGF haben sich in der Behandlung der diabetischen Retinopathie und des Maculaödems als erfolgreiche neue Therapieprinzipien etabliert. Diese innovativen Beiträge der Forschung zum Metabolischen Syndrom, vorgetragen von zwei Dresdner Top-Wissenschaftlern, vermittelten einen hoffnungsvollen Ausblick auf zukünftige Erfolge der Schola Metabolica Dresdensis.

Anschrift der Verfasserin:
Priv.-Doz. Dr. med. Sabine Fischer,
Medizinische Klinik und Poliklinik III,
Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus Dresden,
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden