

Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2021

Die Bestandsaufnahme



Impressum

Herausgeber: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und
diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe

Präsidentin DDG: Prof. Dr. med. Monika Kellerer

Geschäftsführerin DDG: Barbara Bitzer

Vorstandsvorsitzender
diabetesDE: Dr. med. Jens Kröger

Geschäftsführerin
diabetesDE: Nicole Mattig-Fabian

Geschäftsstellen: Deutsche Diabetes Gesellschaft
Albrechtstr. 9, 10117 Berlin, Tel.: 030/311 693 70
info@ddg.info, www.ddg.info
diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe
Albrechtstr. 9, 10117 Berlin, Tel.: 030/201 677 0
info@diabetesde.org, www.diabetesde.org

Redaktion: Günter Nuber (Redaktion *Diabetes-Journal*, Mainz)
E-Mail: nuber@kirchheim-verlag.de

Verlag: Verlag Kirchheim + Co GmbH, Wilhelm-Theodor-
Römheld-Str. 14, 55130 Mainz, Tel.: 061 31/960 700
info@kirchheim-verlag.de, www.kirchheim-shop.de

Mit Beiträgen von: Prof. Monika Kellerer, Dr. Jens Kröger, Dr. Thaddäus Tönnies, Prof. Wolfgang Rathmann, Prof. Andreas Fritsche, Dr. Stefan Kabisch, Prof. Diana Rubin, Dr. Meinolf Behrens, Dr. Peter Borchert, Dr. Stephan Kress, Prof. Jens Aberle, Dr. Anne Lautenbach, Prof. Norbert Stefan, Martin G. Scherm, Prof. Carolin Daniel, Prof. Barbara Ludwig, Prof. Hans-Peter Hammes, PD Dr. Klaus Lemmen, Dr. Ludwig Merker, Prof. Dan Ziegler, Prof. Ralf Lobmann, Dr. Holger Lawall, Prof. Diethelm Tschöpe, Prof. E. Bernd Ringelstein, Prof. Wolfgang Motz, PD Dr. Katharina Schütt, Prof. Nikolaus Marx, Prof. Klaus G. Parhofer, Prof. Dirk Müller-Wieland, Prof. Thomas Danne, PD Dr. Thomas Kapellen, PD Dr. Andrej Zeyfang, PD Dr. Anke Bahrmann, Dr. Heinke Adamczewski, Prof. Michael Hummel, Dr. Wolfgang Wagener, Prof. Reinhard W. Holl, Oliver Ebert, Sandra Schlüter, Dr. Guido Freckmann, Prof. Bernhard Kulzer, Manuel Ickrath, Barbara Bitzer, Sabrina Vité, Prof. Josef Hecken, Kathrin Boehm, Dr. Nicola Haller, Dirk Klintworth, Prof. Lutz Heinemann, Manfred Krüger, Dr. Alexander Risse, Dr. Nikolaus Scheper, PD Dr. Erhard G. Siegel, Prof. Eberhard G. Siegel, Prof. Günter Stalla, Prof. Martin Hrabě de Angelis, Prof. Juris J. Meier, Prof. Karin Lange, Prof. Andreas Neu, Dr. Nicole Prinz, Joseph Montalbo, Dr. Ute Linnekamp, Dr. Silke Andrich, Prof. Andrea Icks, Prof. Andreas Birkenfeld, Prof. Michael Roden, Prof. Annette Schürmann, Prof. Michele Solimena, Mirjam Eva Bassy, Micha Kortemeier, Dr. Thomas Laeger, Prof. Jochen Seufert, Dr. Dietrich Garlichs, Nicole Mattig-Fabian, Prof. Baptist Gallwitz.



erschienen zum Weltdiabetestag
am 14.11.2020

ISSN 1614-824X

- 6 Vorwort
Monika Kellerer, Jens Kröger

Diabetes: Epidemiologie, Ursachen und Prävention

- 10 Epidemiologie des Diabetes in Deutschland
Thaddäus Tönnies, Wolfgang Rathmann
- 18 Verhaltensprävention unverzichtbar – aber wie?
Andreas Fritsche
- 26 Die Rolle der Ernährung in der Diabetesprävention
Stefan Kabisch, Diana Rubin
- 34 Bewegung ist Therapie
Meinolf Behrens, Peter Borchert, Stephan Kress
- 41 Adipositas in Deutschland aus Sicht der Diabetologie
Jens Aberle, Anne Lautenbach
- 50 Nichtalkoholische Fettlebererkrankung:
Ursache oder Folge des Diabetes?
Norbert Stefan
- 55 Immunologie des Typ-1-Diabetes
Martin G. Scherm, Carolin Daniel
- 62 Betazell-Ersatztherapie für Patienten mit Diabetes –
aktueller Stand 2020 und Perspektiven
Barbara Ludwig

Diabeteskomplikationen und -folgeerkrankungen

- 69 Diabetes und Augenerkrankungen
Hans-Peter Hammes, Klaus D. Lemmen
- 82 Diabetes und Niere 2020
Ludwig Merker
- 90 Diabetes und Nervenerkrankungen
Dan Ziegler
- 100 Diabetes und Fußprobleme in Deutschland 2020
Ralf Lobmann, Holger Lawall
- 106 Diabetes mellitus – Herzerkrankungen – Schlaganfall
Diethelm Tschöpe, E. Bernd Ringelstein, Wolfgang Motz
- 117 Herzinsuffizienz bei Diabetes mellitus in Deutschland
Katharina Schütt, Nikolaus Marx

- 124 Die Rolle der Plasmalipide und Lipoproteine bei Patienten mit Diabetes
Klaus G. Parhofer, Dirk Müller-Wieland

**Diabetes mellitus: unterschiedliche Gesichter einer Erkrankung
in verschiedenen Lebensphasen und Bevölkerungsgruppen**

- 129 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen
Thomas Danne, Thomas Kapellen
- 144 Diabetes als besondere Herausforderung der Geriatrie in Deutschland
Andrej Zeyfang, Anke Bahrmann
- 150 Diabetes und Schwangerschaft
Heinke Adamczewski, Michael Hummel
- 158 Teilhabe von Menschen mit Diabetes mellitus –
soziale Blockade in unseren Köpfen?!
Wolfgang Wagener, Reinhard W. Holl, Oliver Ebert

Diabetestechnologie und Digitalisierung in der Diabetologie

- 166 Diabetestechnologie – Hardware, Software und der Mensch
Sandra Schlüter, Guido Freckmann
- 173 Neue Formen des Glukosemonitorings und die Auswirkungen auf
Therapie und Schulung in Deutschland
Jens Kröger, Bernhard Kulzer
- 183 Digitale Transformation in der Diabetologie in Deutschland
Manuel Ickrath, Barbara Bitzer, Sabrina Vité, Dirk Müller-Wieland

Diabetes: Versorgungsstrukturen für die betroffenen Menschen

- 190 Disease-Management-Programme für Versicherte mit Diabetes mellitus
Typ 1 und 2 – Aktuelles
Josef Hecken
- 196 Online-Schulung
Kathrin Boehm, Nicola Haller
- 204 Betreuung von Menschen mit Diabetes in Apotheken
Dirk Klintworth, Lutz Heinemann, Manfred Krüger, Alexander Risse
- 210 Bericht des BVND-Vorsitzenden
Nikolaus Scheper

- 214 Versorgungsstrukturen, Berufsbilder und professionelle Diabetesorganisationen in Deutschland
Erhard G. Siegel, Eberhard G. Siegel
- 225 Ausbildungskapazitäten im Bereich Diabetologie und Endokrinologie müssen ausgebaut werden – Gemeinsame Stellungnahme von DDG, DZD und DGE
Monika Kellerer, Günter Stalla, Martin Hrabě de Angelis
- 231 Stellenwert der stationären Stoffwechseleinstellung im Jahr 2020/2021
Juris J. Meier
- 238 Psychosoziale Versorgung von Menschen mit Diabetes – aktuelle Aspekte
Karin Lange, Andreas Neu, Bernhard Kulzer
- 245 Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes – aktuelle Situation und Veränderungen der letzten 25 Jahre
Reinhard W. Holl, Nicole Prinz

Die gesundheitspolitische und wissenschaftspolitische Dimension des Diabetes

- 256 Gesundheitsökonomische Aspekte des Diabetes mellitus
Joseph Montalbo, Ute Linnenkamp, Silke Andrich, Andrea Icks
- 265 Das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung – Aktuelles aus der Wissenschaft
Andreas L. Birkenfeld, Martin Hrabě de Angelis, Michael Roden, Annette Schürmann, Michele Solimena
- 271 Die Diabetologie aus Sicht des medizinischen Nachwuchses
Mirjam Bassy, Micha Kortemeier, Thomas Laeger, Annette Schürmann, Jochen Seufert
- 278 Vom Elfenbeinturm zur Kampagnenarbeit – 10 Jahre Deutsche Allianz Nichtübertragbare Krankheiten DANK
Dietrich Garlichs, Barbara Bitzer
- 285 Unverzichtbare Handlungsfelder – Probleme, Lösungen, Erfolge
Nicole Mattig-Fabian, Jens Kröger
- 293 Diabetes mellitus in Deutschland – Politische Handlungsfelder
Baptist Gallwitz, Monika Kellerer, Barbara Bitzer, Dirk Müller-Wieland, Andreas Neu

Diabetes im Umbruch

Der jährlich aktualisierte Deutsche Gesundheitsbericht Diabetes stellt in Intention und struktureller Anlage eine Kombination aus Weißbuch/Handbuch und Jahrbuch dar: Er versammelt gesichertes Wissen über die Krankheit Diabetes, andererseits beschreibt er die Diabetologie im Wandel wissenschaftlicher und gesellschaftlicher Entwicklungsprozesse. So erklärt sich die Kombination aus konstanten, aber laufend aktualisierten Kernthemen mit gänzlich neuen Beiträgen, welche die neuesten Entwicklungen reflektieren.

Aktuelle Situation und Neuentwicklungen der Diabetologie in Deutschland

Dieses Jahr war von außergewöhnlichen Ereignissen geprägt, die an der Diabetologie nicht spurlos vorübergingen. Da ist zunächst – man ist es fast schon leid, immer wieder darauf hinweisen zu müssen – die Corona-Pandemie zu nennen. Sie hat dafür gesorgt, dass die Behandlungszahlen chronischer Krankheiten, darunter der Diabetes, in den Kliniken wie auch in den Praxen vorübergehend Tiefststände erreichten. Aus Sorge um Infizierung verzichteten viele Menschen auf ihre anberaumten Kontrolltermine und scheuten teilweise auch bei schwerer Erkrankung den Arztbesuch. Zusätzlich mussten viele Innere Abteilungen in den Krankenhäusern ihren regulären Betrieb einschränken, um Kapazitäten für Covid-19-Erkrankte vorzuhalten. Dies führte in der Bevölkerung zu einer flächendeckenden temporären Minderversorgung – deren Folgen sind bei einer chronischen Erkrankung wie Diabetes gegenwärtig schwer abschätzbar. Eine negative Entwicklung während des Lockdowns zeichnet sich jedoch schon ab: Von Mitte März bis Mai 2020 zeigte sich **ein deutlicher Anstieg der diabetischen Ketoazidosen bei Typ-1-Neumanifestation** im Kindes- und Jugendalter (*s. Artikel Holl et al.*).

In jüngster Zeit hat sich die Situation in Versorgung und Wissenschaft etwas entspannt: Die Patienten suchen wieder Praxen und Kliniken auf, die während des Lockdowns ebenfalls heruntergeschaltete Forschung wurde wieder aufgenommen. Gleichzeitig haben sich neue Forschungsfelder eröffnet, welche u. a. die spezielle Rolle der Sars-Cov-2-Infektion im Umfeld des Diabetes näher beleuchten. Weiterhin sind in atemberaubend kurzer Zeit länder- und fachdisziplinübergreifende Register zum besseren Verständnis von Covid-19 (*auch in Zusammenhang mit Diabetes*) entstanden (*s. Artikel Birkenfeld et al.*). In Folge der Corona-Pandemie zeichnet sich zudem ein Digitalisierungsschub auf verschiedenen Ebenen ab. Vernetzung, Kommunikation und Transformation sind Schlüsselbegriffe, denen sich mehrere Beiträge widmen (*so etwa Artikel Schlüter/Freckmann*).

Das Top-Ereignis 2020 aus Sicht der Diabetologie war sicherlich die Verabschiedung der **Nationalen Diabetes-Strategie** (NDS). Ob aus dem

Rahmenwerk ein Meilenstein wird, entscheidet sich mit dessen Ausgestaltung. Es ist keine Frage, dass DDG und *diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe* die NDS und damit auch das Versprechen einer effektiven Diabetes-Prävention begrüßen. Hierzu gibt es zwei Hebel: die *Verhältnisprävention* und die *Verhaltensprävention* (s. die Beiträge von Fritsche sowie von Garlicks/Bitzer). Für beide Ansätze lässt sich ein Nutzen erkennen. Form und Umfang ihres möglichen Zusammenwirkens unterliegen einem ständigen Anpassungsprozess – die Beiträge liefern wertvolle Argumente. Ein wichtiger Aspekt der **Diabetes-Prävention** sind Ernährung und Bewegung: Hierzu informieren im Detail Kabisch/Rubin sowie Behrens et al.

Diabetes-Prävention heißt letztlich auch Vermeidung von **Folgeerkrankungen**. Neben den klassischen Begleiterscheinungen wie Augen-, Nieren- und Nervenleiden werden Folgeerkrankungen dargestellt, die vor einiger Zeit noch nicht mit Diabetes in Verbindung gebracht wurden: So etwa die Herzinsuffizienz, die bei Diabetes häufiger auftritt und einen schlechteren Verlauf nimmt (s. den Beitrag von Schütt/Marx).

Facetten der Diabetologie

Neben spektakulären Großereignissen wie gegenwärtig die Corona-Pandemie, die schubweise Neubesinnung und Neuorientierungen erfordern, gibt es viele wichtige und kontinuierliche Weiterentwicklungen, über die gleichwohl in regelmäßigen Abständen zu berichten ist: In einem stellvertretend genannten Grundlagenartikel präsentieren Scherm und Daniel eine aktualisierte Sicht auf die **Immunologie des Typ-1-Diabetes**.

Nicht nur in der Forschung, auch in der **Versorgung** ergeben sich immer wieder neue Aspekte. Den aktuellen Stellenwert der stationären Stoffwechseleinstellung im Jahr 2020/2021 resümiert J. J. Meier.

Die DDG und andere Organisationen haben wiederholt darauf verwiesen, dass die Diabetologie aufgrund finanzieller Fehlanreize in Kliniken und Universitäten an den Rand ihrer Existenz als eigenständiges Fach gedrängt wird. Das führt voraussichtlich zu einer erheblichen Unterversorgung der Betroffenen. Die DDG und *diabetesDE* intervenieren hier politisch und setzen sich mit Nachdruck für eine Verbesserung der Versorgung von Menschen mit Diabetes ein. In einer gemeinsamen Stellungnahme haben auch die *Deutsche Diabetes Gesellschaft*, die *Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie* und das *Deutsche Zentrum für Diabetesforschung* formuliert, wessen es zur künftigen Versorgung von Menschen mit Diabetes, aber auch mit anderen endokrinen Erkrankungen wie Osteoporose oder Schilddrüsenstörungen, bedarf (s. Beitrag ab Seite 225). In der ambulanten Versorgung zählen als wichtige Bausteine auch die DMP, in die mehr als 4 Mio. Menschen mit Diabetes eingeschrieben sind: „*Disease Management Programme (DMP) haben die Versorgungsangebote für chronisch kranke Menschen durch ihren optimierten leitliniengerechten und koordinierten Ansatz entscheidend verbessert*“, schreibt J. Hecken, **Vorsitzender des G-BA**, in seinem Beitrag im Hinblick auf Aktualisierungen und Ziele der DMP.

Ein wichtiger, aber selten problematisierter Punkt betrifft die **psycho-soziale Versorgung** von Menschen mit Diabetes – *Lange et al.* beleuchten diesen Aspekt näher. Der gesellschaftliche Aspekt der Krankheit hingegen wird im Essay „*Teilhabe von Menschen mit Diabetes mellitus – soziale Blockade in unseren Köpfen?!*“ (*Wagener et al.*) dargestellt. Es erweist sich wieder, dass Diabetes mellitus ein weites Feld mit vielen Facetten ist.

Daten, Fakten und Ausblicke 2020/21

Mehr als 7 Mio. Menschen in Deutschland haben Diabetes. Bei 500 000 Neuerkrankungen im Jahr schätzen Experten, dass im Jahr 2040 bis zu 12 Mio. Menschen erkrankt sein werden. Diese Menschen haben ein bis zu 2,6-fach höheres Risiko für einen frühzeitigen Tod, ihre Lebenserwartung ist um etwa 5 bis 6 Jahre geringer als bei Menschen ohne Diabetes. Trotz aller Bemühungen deutet gegenwärtig nichts darauf hin, dass die kontinuierlich steigende Neuerkrankungsrate eingedämmt werden könnte (*s. hierzu auch Beitrag von Tönnies/Rathmann*).

Wie Studien zu **Corona und Diabetes** nahelegen, haben an Covid-19 erkrankte Diabetespatienten einen schwereren Krankheitsverlauf und ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Veränderliche Risikofaktoren können dabei u. a. die Diabeteseinstellung und das Übergewicht sein. Somit wird man hier auf das Thema einer effektiven Diabetes-Prävention zurückkommen. Wie viele Menschen hätte man damit nicht nur vor Diabetes und den dadurch bedingten Folgeerkrankungen bewahren können, sondern auch vor einem ungünstigeren Verlauf bei Covid-19-Erkrankung?

Wie oben vielfach angedeutet, stehen wir 2020/21 vor einem Umbruch, der durch die Corona-Pandemie beschleunigt wurde. So verzeichnet die Diabetologie derzeit einen **Digitalisierungsschub**, der viele neue Chancen bietet – aber auch den persönlichen Umgang von Arzt und Patient verändern wird. Die 2020 verabschiedete Nationale Diabetes-Strategie ist vorerst eine Absichtserklärung. Wie viel davon in konkrete Maßnahmen umgesetzt werden kann, werden die nächsten Jahre entscheiden. Hiervon wiederum hängt ab, ob bzw. wie weit die prognostizierte Ausbreitung des Diabetes und die damit verbundenen zusätzlichen Kosten für das Gesundheitssystem eingedämmt werden können.

Die Herausgeber danken allen Autoren für ihre wertvolle Mitarbeit am vorliegenden *Deutschen Gesundheitsbericht Diabetes 2021*. Unser ganz besonderer Dank gilt Günter Nuber vom *Kirchheim-Verlag*, der mit seiner geduldigen und beharrlichen Arbeit im Hintergrund großen Anteil am Zustandekommen dieser Ausgabe hat.

*Prof. Dr. med. Monika Kellerer
Stuttgart
Präsidentin Deutsche
Diabetes Gesellschaft DDG*

*Dr. med. Jens Kröger
Hamburg
Vorstandsvorsitzender
diabetesDE –
Deutsche Diabetes-Hilfe*

Epidemiologie des Diabetes in Deutschland

Thaddäus Tönnies¹, Wolfgang Rathmann¹

¹ Deutsches Diabetes Zentrum, Institut für Biometrie und Epidemiologie

Im Jahr 2015 hatten in Deutschland ca. 7 Mio. Menschen einen dokumentierten Typ-2-Diabetes **und 32.000 Kinder und Jugendliche sowie 340.000 Erwachsene einen Typ-1-Diabetes** [1, 2]. Aufgrund steigender Prävalenzen in den letzten Jahren liegt die Zahl der Menschen mit einem dokumentierten Typ-2-Diabetes im Jahr 2020 vermutlich bei mindestens 8 Mio. [1]. Hinzu kommt eine Dunkelziffer von mindestens 2 Mio. Auch in Zukunft wird mit einem Anstieg der Diabetesprävalenz gerechnet [1, 3]. Das mittlere Alter bei Diagnose des Typ-2-Diabetes liegt bei 61 (Männer) und 63 (Frauen) Jahren [4]. Die Prävalenz des Diabetes in Deutschland ist regional ungleichmäßig verteilt. Die Diabetessterblichkeit in Deutschland ist deutlich höher als bisher angenommen. International sinken die Mortalitätsraten seit mehr als 20 Jahren stetig, was auf eine verbesserte Versorgung der Menschen mit Diabetes und die verbesserte Prävention und Therapie diabetesbedingter Komplikationen zurückzuführen ist.

Alter bei Diagnose und Schätzungen zur Häufigkeit des Typ-2-Diabetes

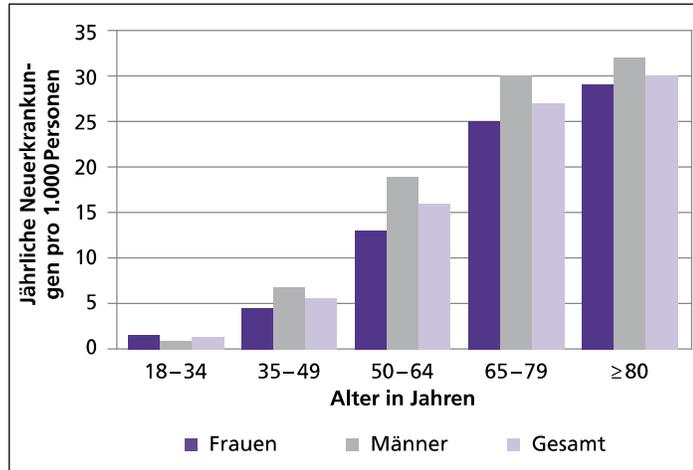
Bevölkerungsbezogene Surveys und Abrechnungsdaten von Krankenkassen zeigen, dass bei etwa 9 Prozent der erwachsenen Bevölkerung ein diagnostizierter Typ-2-Diabetes vorliegt [3, 5, 6]. Die Ergebnisse fallen jedoch je nach Altersgruppe, Datenbasis und Erhebungsjahr unterschiedlich aus (7,0–9,5 Prozent) [3, 5, 6]. Neuere Daten weisen auf höhere Prävalenzen hin. So zeigte eine Auswertung von Routinedaten in Deutschland, dass im Jahr 2015 bei 7 Mio. gesetzlich Krankenversicherten ein dokumentierter Diabetes vorlag [6]. Die Gesamtprävalenz des Typ-2-Diabetes lag bei 9,5 Prozent [6]. Da privat versicherte Personen nicht in die Analyse gingen, waren deutschlandweit im Jahr 2015 mehr als 7 Mio. Menschen an Typ-2-Diabetes erkrankt. Mehrere Studien zeigen, dass die Prävalenz in den letzten Jahren deutlich

2020: Die Zahl der Menschen mit einem dokumentierten Typ-2-Diabetes dürfte vermutlich bei mindestens 8 Mio. liegen!

gestiegen ist [3, 6-8], sodass aktuell von mindestens 8 Mio. Menschen mit Typ-2-Diabetes ausgegangen werden kann [1].

Eine wesentliche Rolle bei den zeitlichen Trends kommt der Neuerkrankungsrate (Inzidenzrate) zu [1]. Eine neue Auswertung der Daten aller gesetzlich versicherten Personen in Deutschland (2012) zeigte, dass innerhalb eines Jahres 12 von 1.000 Personen neu an Diabetes

Abb. 1: Altersspezifische Inzidenzrate des Diabetes in Deutschland im Jahr 2012 bei GKV-Versicherten (eigene Darstellung nach [9])



erkranken [9]. Dies entspricht jährlich ca. 600.000 Neuerkrankungen [9]. Auch noch in sehr hohem Alter (≥ 80 Jahre) treten viele Neuerkrankungen auf (Abb. 1).

Für die Versorgungsplanung von Menschen mit Diabetes ist neben der Inzidenz das mittlere Alter bei Diagnosestellung wichtig. Eine Studie auf Basis von Daten GKV-Versicherter und der Alterspyramide (Alter 0–100 Jahre) ergab für das Jahr 2015 ein mittleres Alter bei Typ-2-Diabetesdiagnose von $61,0 \pm 13,4$ Jahren bei Männern und $63,4 \pm 14,9$ Jahren bei Frauen [4].

Hochrechnung zur Typ-2-Diabetesprävalenz in 2040

Eine Annahme von rund 11,5 Mio. Menschen mit Typ-2-Diabetes im Jahr 2040 scheint realistisch.

Basierend auf Daten der GKV-Versicherten und der Alterspyramide des Statistischen Bundesamtes wird die Diabetesprävalenz in Deutschland auch in den nächsten Jahrzehnten ansteigen. Unter der Annahme einer um jährlich 2 Prozent sinkenden diabetesbedingten Übersterblichkeit [10–12] (Quotient der Mortalitätsraten von Menschen mit und ohne Diabetes) und konstanter Inzidenzrate wären demnach 2040 ca. 11,5 Mio. Menschen an Typ-2-Diabetes erkrankt. Verglichen mit dem

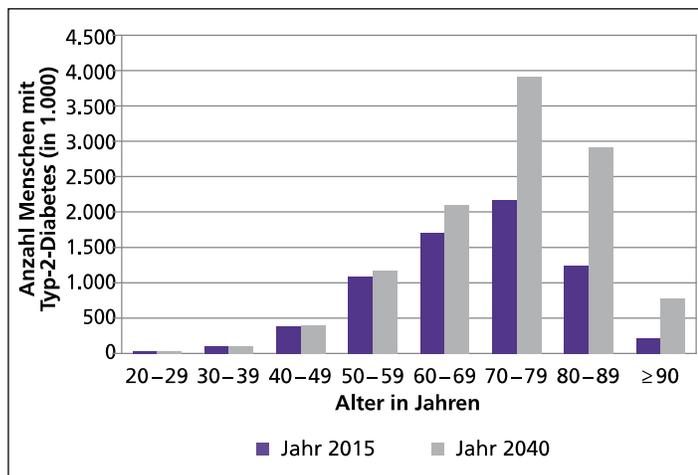


Abb. 2: Altersspezifische Prognose zur Anzahl der Menschen mit Typ-2-Diabetes in Deutschland (eigene Darstellung nach [1])

Jahr 2015 ist der Anstieg prävalenter Fälle in höheren Altersgruppen besonders groß (Abb.2). Dies deutet auf einen erheblichen Anstieg des Versorgungsbedarfs in der älteren Bevölkerung hin.

Dunkelziffer des Typ-2-Diabetes

Während in der Vergangenheit von einem Anteil von fast 50 Prozent des unbekanntes Diabetes an der Gesamtprävalenz ausgegangen wurde, scheint diese Quote in den letzten Jahren rückläufig zu sein [7, 13, 14]. Im aktuellen bundesweiten *Gesundheitssurvey* (DEGS1-Studie) wurde die Prävalenz des unbekanntes Diabetes über den HbA_{1c}-Wert ermittelt und auf etwa 2,0 Prozent (Männer 2,9 Prozent, Frauen 1,2 Prozent) geschätzt [7]. Im Vergleich zum vorangegangenen Bundesgesundheitsurvey hat die Häufigkeit des unentdeckten Diabetes zwischen den Jahren 1997 und 2011 von 3,8 Prozent um insgesamt 1,8 Prozent abgenommen [7]. Dies entspricht einem Anteil an der Gesamtprävalenz von 41 Prozent in 1997 und 22 Prozent in 2011. Weiterhin ist auch die Prävalenz des „Prädiabetes“ (HbA_{1c}-Werte zwischen 5,7–6,4 Prozent) von 28 Prozent auf 21 Prozent gesunken [7]. Insgesamt legen diese Ergebnisse nahe, dass es zu einer Umverteilung vom unentdeckten Diabetes hin zum diagnostizierten Diabetes gekommen ist. Mögliche Gründe hierfür sind unter anderem ein verbessertes Screening von Risikopersonen, die Einführung des HbA_{1c} zur Diabetesdiagnose und die häufigere Nutzung von Diabetesrisikoscores [7]. Dennoch liegt die Dunkelziffer des Diabetes bei geschätzten 1,6 Mio. [7]. Diese Schätzung für die Altersgruppe 18–79 Jahre beruht auf

Die Dunkelziffer des Diabetes liegt bei geschätzten 1,6–2 Mio. Menschen.

HbA_{1c}-Werten, was im Vergleich zur OGTT die tatsächliche Dunkelziffer unterschätzt. Folglich ist die OGTT-basierte Dunkelziffer vermutlich größer als 2 Mio. Menschen.

Regionale Unterschiede und neue Risikofaktoren des Typ-2-Diabetes

Bevölkerungsbezogene Studien zeigten, dass das Chancenverhältnis für Prädiabetes oder neu diagnostizierten Diabetes im Nordosten Deutschlands etwa zweifach höher war als in Süddeutschland.

Auswertungen von Routinedaten (Krankenkassen, Kassenärztliche Versorgung), regionalen Kohortenstudien und Studien, die mithilfe geographischer Informationssysteme durchgeführt wurden, weisen auf deutliche geografische Unterschiede in der Prävalenz des Typ-2-Diabetes innerhalb Deutschlands hin [5, 6, 15–17]. Eine Auswertung von GKV-Daten (2011–2013) ergab, dass die höchsten Diabetesprävalenzen in den neuen Bundesländern (> 13,0 Prozent) sowie im Saarland (11,2 Prozent) beobachtet wurden, während die nordwestlichen Bundesländer Schleswig-Holstein (7,9 Prozent) und Hamburg (7,3 Prozent) die niedrigsten Werte aufwiesen [18]. Weiterhin zeigen Auswertungen der repräsentativen Befragungsstudie zur „Gesundheit Deutschland aktuell“ (GEDA 2014/2015) sowie Daten der Barmer Krankenversicherung aus 2017 ein ähnliches Bild der regionalen Verteilung der Prävalenz [15, 19]. Regionale Unterschiede fanden sich auch hinsichtlich Prädiabetes und unentdecktem Diabetes, was nahelegt, dass die beobachteten Prävalenzunterschiede nicht auf der Inanspruchnahme von Screeningmaßnahmen beruhen [20, 21]. Auswertungen von zwei bevölkerungsbezogenen Studien zeigten, dass das Chancenverhältnis für einen Prädiabetes oder neu diagnostizierten Diabetes im Nordosten Deutschlands etwa zweifach höher war als in Süddeutschland (Odds Ratio (OR): 2,03; 95 Prozent KI: 1,77–2,32) [20]. Auch die Prävalenz des unentdeckten Diabetes war im Nordosten doppelt so hoch wie im Süden Deutschlands (7,1 Prozent; 95 Prozent KI: 5,9–8,2 Prozent vs. 3,9 Prozent; 95 Prozent KI: 3,2–4,6 Prozent) [21].

Ursachen für regionale Unterschiede der Diabetesprävalenz

Es gibt einen Zusammenhang zwischen regionaler Deprivation und der Prävalenz sowie Inzidenz des Typ-2-Diabetes [16, 17, 22, 23]. Im DIAB-CORE-Verbund war das Chancenverhältnis (Odds Ratio) für Diabetes mehr als doppelt so hoch in Gemeinden mit der höchsten strukturellen Benachteiligung im Vergleich zu sozioökonomisch gut gestellten Gemeinden, unabhängig vom individuellen sozialen Status der Einwohner [22]. Für Typ-1-Diabetes ist ein umgekehrter Zusammenhang mit regionaler Deprivation beschrieben worden: Die Inzidenz

von Typ-1-Diabetes im Kindes- und Jugendalter ist tendenziell höher in weniger benachteiligten Gebieten [24]. Der Zusammenhang zwischen Deprivation und Typ-1-Diabetes wird auf Unterschiede im Lebensstil und in der Exposition gegenüber Infektionen zurückgeführt [24].

Mit steigender regionaler Deprivation nimmt die Verbreitung von Risikofaktoren für Typ-2-Diabetes wie Adipositas, sportlicher Inaktivität und Rauchen zu [25]. Der Zusammenhang zwischen Deprivation und diesen Risikofaktoren wird jedoch nicht ausschließlich über den individuellen sozioökonomischen Status vermittelt [25]. Zunehmend werden **regionale städtebauliche Lebensbedingungen als Risikofaktoren für Typ-2-Diabetes** erkannt, wie etwa vorhandene Grünflächen in unmittelbarer Nachbarschaft, die Möglichkeit, Dinge des Alltags zu Fuß erledigen zu können („Walkability“), Lärm am Wohnort und verkehrsbedingte Luftschadstoffe (Feinstaub und Stickstoffoxide) [26–31]. Eine Meta-Analyse zum Einfluss des Wohnumfeldes auf das Diabetesrisiko ergab, dass Menschen, die in Städten leben, ein um 40 Prozent höheres Risiko für Typ-2-Diabetes haben als Personen, die auf dem Land leben (OR 1,4; 95 Prozent KI: 1,2–1,6 Prozent). Eine bewegungsfreundliche Umgebung verringert das Chancenverhältnis für einen Typ-2-Diabetes um 20 Prozent (OR: 0,8; 95 Prozent KI: 0,7–0,9) und vorhandene Grünflächen um 10 Prozent (OR: 0,9; 95 Prozent KI: 0,8–1,0) [32].

Diabetes im Kindes- und Jugendalter

Der Typ-2-Diabetes ist im Gegensatz zu Typ-1-Diabetes in Deutschland bei Kindern und Jugendlichen selten [2, 33]. Schätzungen auf Basis des bundesweiten *DPV-Registers (Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation)*, des Diabetesregisters in Nordrhein-Westfalen und einer Befragung von Kliniken und Praxen in Baden-Württemberg und Sachsen zeigen, dass die Inzidenz des dokumentierten Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen (11–18 Jahre, 2014–2016) 2,8 pro 100.000 Personenjahre beträgt. Absolut erkranken in diesem Alter jährlich circa 175 Kinder und Jugendliche neu an einem Typ-2-Diabetes. Die Prävalenz des Typ-2-Diabetes wird auf 12–18 pro 100.000 Personen geschätzt (11–18 Jahre), was absolut einer Anzahl von 950 Kindern und Jugendlichen in dieser Altersgruppe entspricht [2].

Die Inzidenz des dokumentierten Typ-1-Diabetes beträgt bei Kindern und Jugendlichen in der Altersgruppe von 0–17 Jahren 23,6 pro 100.000 Personenjahre (Basis NRW Diabetesregister) [2]. Deutschlandweit ist jährlich von 3.100 Neuerkrankungen an Typ-1-Diabetes auszugehen [2]. Weiterhin zeigt die Auswertung, dass in diesem Alter bei 240 pro 100.000 Personen ein Typ-1-Diabetes vorliegt. Aktuell ha-

Zunehmend werden regionale städtebauliche Lebensbedingungen als Risikofaktoren für Typ-2-Diabetes erkannt – wie etwa Grünflächen in der Nachbarschaft.

Deutschlandweit ist jährlich von 3.100 Neuerkrankungen an Typ-1-Diabetes auszugehen. Aktuell haben etwa 32.000 Kinder und Jugendliche die Diagnose.

Bei Erwachsenen lag die Prävalenz des Typ-1-Diabetes bei 493 pro 100.000 Personen. Dies entspricht insgesamt etwa 341.000 Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes.

ben etwa 32.000 Kinder und Jugendliche die Diagnose Typ-1-Diabetes [2]. Bei Erwachsenen lag die Prävalenz des Typ-1-Diabetes bei 493 pro 100.000 Personen. Dies entspricht insgesamt etwa 341.000 Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes [2].

Diabetesbedingte Mortalität

Typ-2-Diabetes führt häufig zu kardiovaskulären Folgeerkrankungen und erhöht in der Folge das Sterberisiko. Eine erstmalig durchgeführte Studie zur absoluten diabetesbedingten Sterblichkeit von Menschen mit Typ-2-Diabetes in Deutschland zeigte, dass mit 137.000 Todesfällen (16 Prozent aller Sterbefälle) die Sterblichkeit in Deutschland höher ist, als bisher anhand verfügbarer Statistiken geschätzt wurde [34]. Diese Analyse basierte auf Routinedaten aller gesetzlich Krankenversicherten [34]. Auf Basis der Daten von ca. 70 Mio. GKV-Versicherten (2014) wurde das Verhältnis der jährlichen Sterberaten bei Versicherten mit und ohne Diabetes in Deutschland untersucht [9]. Das altersadjustierte relative Sterberisiko lag bei Personen mit Diabetes (Altersgruppe ≥ 30 Jahre) um das 1,54-Fache höher [9]. Frauen und Männer mit Diabetes zeigten eine vergleichbare Erhöhung der Sterberaten. Mit steigendem Alter fand sich eine deutliche Abnahme des relativen Sterberisikos. Bei den 30- bis 34-Jährigen zeigte sich bei Frauen ein 6,76-fach und bei Männern mit Diabetes ein 6,87-fach erhöhtes Sterberisiko [9]. Im hohen Lebensalter (Alter 80–84 Jahre) war das relative Sterberisiko bei Frauen noch um das 1,57-Fache und bei Männern um das 1,45-Fache erhöht. Diese Daten zeigen einerseits, dass sich im höheren Lebensalter die Sterberaten bei Menschen mit und ohne Diabetes angleichen, eine Exzessmortalität aufgrund Diabetes aber sichtbar bleibt.

Mortalitätsraten der letzten Jahre gesunken!

Erfreulicherweise zeigen internationale Studien, dass die Mortalitätsraten bei Menschen mit Diabetes in den letzten Jahrzehnten gesunken sind [10, 12, 35]. Teilweise sank die diabetesassoziierte Mortalität sogar stärker als in der Allgemeinbevölkerung [10, 12]. Dieser positive Trend wurde vor allem auf eine bessere Versorgung der Menschen mit Diabetes zurückgeführt [10, 12]. Über alle Altersklassen hinweg ist dennoch davon auszugehen, dass ein 50-jähriger männlicher Diabetespatient im Vergleich zu einem altersgleichen Mann ohne Diabetes eine um 4–6 Jahre reduzierte Lebenserwartung hat (Frauen: 5–7 Jahre) [36, 37]. Hinsichtlich der Lebenserwartung sind in den letzten Jahren **auch bei Typ-1-Diabetes Verbesserungen** beschrieben worden. In den

Studien nach 1990 lag das relative Mortalitätsrisiko für Menschen mit Typ-1-Diabetes im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung noch bei etwa 3,0 [38]. Eine Kohortenstudie in Dänemark mit Kindern und Jugendlichen unter 20 Jahren, die über 24 Jahre (1987/89 – 2014) beobachtet wurden, ergab, dass die Mortalitätsrate der Menschen mit Typ-1-Diabetes im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung 4,8-fach höher war [39]. Für Betroffene, bei denen der Typ-1-Diabetes nach 1964 diagnostiziert wurde, konnte ein Trend hin zu einer geringeren Mortalitätsrate identifiziert werden [39, 40].

Diabetes erhöht die Wahrscheinlichkeit gesundheitlicher Beeinträchtigungen und reduzierter Lebensqualität: In einer Studie des *Robert Koch-Instituts* wurden verbleibende gesunde Lebensjahre bei Menschen mit und ohne Diabetes geschätzt [9]. So kann die Anzahl der Jahre quantifiziert werden, die eine Person voraussichtlich frei von gesundheitlichen Einschränkungen verbringen wird. Es zeigte sich, dass Frauen ohne Diabetes im Alter von 30–34 Jahren im Mittel 11,2 mehr gesunde Lebensjahre verbleiben als gleichaltrigen Frauen mit Diabetes (47,6 vs. 36,4 gesunde Lebensjahre) [9]. Bei Männern zeigten sich ähnliche Unterschiede (44,1 Jahre ohne Diabetes, 32,4 Jahre mit Diabetes). Erwartungsgemäß sank die Anzahl der verbleibenden gesunden Lebensjahre mit steigendem Alter. Dennoch war die gesunde Lebenserwartung auch im Alter von ≥ 90 Jahre bei Menschen mit Diabetes um 1,6 (Frauen) und 0,8 (Männer) Jahre niedriger – verglichen mit Menschen ohne Diabetes.

Angesichts der zunehmenden Lebenserwartung bei Vorliegen eines Diabetes werden diabetesassoziierte gesundheitliche Einschränkungen zunehmend an Bedeutung gewinnen. Die Tatsache, dass Menschen mit Diabetes im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes eine verkürzte gesunde Lebenserwartung haben, verdeutlicht den Bedarf an Präventionsmaßnahmen zur Vermeidung von Komplikationen und Reduktionen der Lebensqualität.

Die Literaturliste zu dem Artikel finden Sie auf:
www.diabetologie-online.de/gesundheitsbericht oder hier:



*Dr. Thaddäus Tönnies und
Prof. Dr. med. Wolfgang Rathmann MSPH (USA)
Deutsches Diabetes Zentrum
Institut für Biometrie und Epidemiologie
Auf'm Hennekamp 65
40225 Düsseldorf
E-Mail: wolfgang.rathmann@ddz.de*

Diabetes erhöht die Wahrscheinlichkeit gesundheitlicher Beeinträchtigungen und reduzierter Lebensqualität.

Es zeigte sich, dass Frauen ohne Diabetes im Alter von 30–34 Jahren im Mittel 11,2 mehr gesunde Lebensjahre verbleiben als gleichaltrigen Frauen mit Diabetes.

Wichtige Aussagen und Fakten

- ▶ Aktuell haben in Deutschland etwa 8 Mio. Menschen Typ-2-Diabetes und 32.000 Kinder- und Jugendliche sowie 341.000 Erwachsene einen Typ-1-Diabetes.
- ▶ Eine Annahme von rund 11,5 Mio. Menschen mit Typ-2-Diabetes in Deutschland im Jahr 2040 scheint realistisch.
- ▶ Im Osten Deutschlands findet sich weiterhin eine höhere Diabetesprävalenz als in Westdeutschland.
- ▶ In Deutschland ist die Zahl der diabetesassoziierten Sterbefälle höher als bisher angenommen. Erfreulicherweise sinken die Mortalitätsraten seit mehr als 20 Jahren stetig.
- ▶ Angesichts der zunehmenden Lebenserwartung bei Vorliegen eines Diabetes werden diabetesassoziierte gesundheitliche Einschränkungen zunehmend an Bedeutung gewinnen.

Verhaltensprävention unverzichtbar – aber wie?

Andreas Fritsche

Medizinische Universitätsklinik Tübingen
Lehrstuhl für Ernährungsmedizin und Prävention
Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen (IDM)
des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen

Diabetesprävention – über kaum einen Bereich in der Diabetologie besteht solche Einigkeit: Prävention des Typ-2-Diabetes ist immer nötig und immer hilfreich. Man weiß auch, wie es geht: **gesunde Ernährung und gesteigerte körperliche Bewegung**. Das führt zur Gewichtsabnahme, und mit dieser verhindern wir die Diabetesentstehung – neuerdings kann man angeblich einen schon bestehenden Diabetes damit heilen. Stimmt das denn alles?

Wenn die Prävention immer erfolgreich wäre, würden wir es nicht mit einer noch immer wachsenden Diabetespandemie zu tun haben. Die Diabetesprävention ist in Studien erfolgreich, sie ist zudem unter gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten kosteneffektiv oder sogar kostensparend [1]. Sie erreicht nur nicht die Menschen, die sie erreichen sollte.

Verhältnisprävention und Verhaltensprävention

Zunächst soll **der Unterschied** zwischen Verhältnis- und Verhaltensprävention im Bereich Diabetes geklärt werden. Beide sind wichtig, nur über die Verhaltensprävention soll dann im Weiteren gesprochen werden.

Unter **Verhältnisprävention** versteht man die präventiven Veränderungen der Lebensverhältnisse der Gesamtbevölkerung. Die Lebensbedingungen sollen so geschaffen sein, dass der Bevölkerung gesunde Umwelt- und Arbeitsverhältnisse zur Verfügung stehen und sie somit gesund bleibt. Die Maßnahmen reichen über Kommunikationsstrategie, Aufklärung, Werbung bis hin zu Verboten und steuerlichen Maßnahmen wie eine Zucker- oder Fettsteuer (*siehe Artikel „Vom Elfenbeinturm zur Kampagnenarbeit – 10 Jahre Deutsche Allianz Nichtübertragbare Krankheiten DANK“ bzw. „Unverzichtbare Handlungsfelder – Probleme, Lösungen, Erfolge“, Seiten .278 u. 285*).

Es besteht Eignigkeit darüber: Prävention des Typ-2-Diabetes ist nötig und hilfreich.

Unter Verhältnisprävention versteht man die präventiven Veränderungen der Lebensverhältnisse der Gesamtbevölkerung.

Eine Verhaltensprävention nimmt Einfluss auf das individuelle Gesundheitsverhalten des Einzelnen.

Typ-2-Diabetes wird immer noch fälschlicherweise als Wohlstandserkrankung angesehen, ist aber eher eine Erkrankung der Armen [2]. So könnte auch eine Verhältnisprävention daraus bestehen, die sozial benachteiligten Menschen mit einem hohen Diabetesrisiko einfach finanziell zu unterstützen [3] oder andere vulnerable Zielgruppen wie schwangere Frauen, junge Familien, Menschen mit Migrationshintergrund und Senioren zu adressieren [4].

Eine **Verhaltensprävention** dagegen nimmt Einfluss auf das individuelle Gesundheitsverhalten des Einzelnen. Die Verhaltensprävention wendet sich also nicht an die gesunde Gesamtbevölkerung, auch wenn immer wieder die Programme Gesunden als Vorsorge angeboten werden. Es sollte jedoch bei der Verhaltensprävention eigentlich der Gedanke zugrunde liegen, sich demjenigen zuerst und besonders zuzuwenden, der am stärksten betroffen ist.

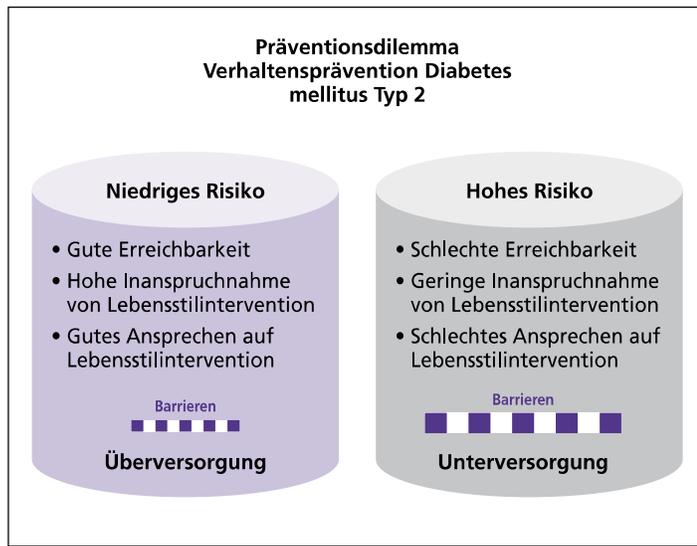
Wichtig bei der individuellen Verhaltensprävention des Diabetes ist also, diejenigen Menschen zu erkennen und intensiv zu behandeln, die die höchsten Risikofaktoren für die Diabeteserkrankung haben. Ich möchte im Folgenden darauf hinweisen, dass gerade Menschen mit Hochrisikophänotypen unsere erhöhte Aufmerksamkeit und Zuwendung in der Prävention haben. Es ist wenig sinnvoll, individuelle Diabetesprävention bei Menschen zu betreiben, die auch ohne Präventionsmaßnahmen keinen Diabetes bekommen [3]: Der Erfolg der Prävention wäre hier von vornherein 100 Prozent.

Das Präventionsparadox und das Präventionsdilemma

Das „Präventionsparadox“ wird oftmals als Grund angesehen, warum Präventionsmaßnahmen nicht die Bevölkerung erreichen und somit wirkungslos bleiben. Die Definition von Geoffrey Rose vor 40 Jahren beinhaltet, dass eine präventive Maßnahme, die für die Bevölkerung einen hohen Nutzen bringt, dem einzelnen Menschen wenig bringt – und umgekehrt [5].

Da in der Gesamtbevölkerung das durchschnittliche Individuum einen geringen Nutzen hat, ist die Motivation gering, die Präventionsmaßnahme durchzuführen. Daher macht es Sinn, sich an Menschen zu wenden, die ein hohes Risiko haben – und damit auch einen unmittelbaren Nutzen. Da aber epidemiologisch gesehen eine solche Hochrisikostategie einen kleineren Nutzen für die Gesundheit der gesamten Bevölkerung hat [5], wird doch immer wieder eine solche „Massen“-prävention von Menschen mit niedrigem Risiko propagiert, die bevölkerungsweit die Häufigkeit einer chronischen Krankheit vermindern soll. Dies führt zum Präventionsdilemma, unter dem eine präventive **Unterversorgung** der

Hochrisikopatienten und eine präventive **Über**versorgung der Gesunden mit nicht erhöhtem Diabetesrisiko zu verstehen ist. *Abbildung 1*



*Abb. 1:
Unterversorgung derer mit hohem Risiko, präventive Überversorgung derer mit wenig Risiko*

soll dieses Dilemma veranschaulichen. Um aus dem Dilemma herauszukommen, ist es wichtig, Hochrisikopersonen zu erkennen und dann mit angepasster, gegebenenfalls intensiver Verhaltensprävention zu behandeln.

Wie erkenne ich die Hochrisikophänotypen?

Im Prädiabetes wird das Risiko, Diabetes zu bekommen, nach Stärke der Glukosedeckompensation eingeteilt. Die IFG (*Impaired Fasting Glucose*), die IGT (*Impaired Glucose Tolerance*) und die Kombination aus beidem (IFG und IGT) zeigen ein unterschiedliches Risiko: Das höchste Risiko für die zukünftige Entwicklung eines Diabetes zeigt die Kombination von IGT und IFG, die gegenüber Menschen mit normaler Glukoseregulation pro Jahr ein 12-fach erhöhtes Diabetesrisiko hat [6]. Es wird aber häufig gesagt, dass diese Schätzungen viel zu hoch liegen und dass eine hohe Zahl von Menschen mit Prädiabetes (~70 Prozent) in den nächsten 5 Jahren ohne jegliche Intervention gar keinen Diabetes bekommt [3].

Hinzu kommt, dass nicht alle Menschen mit Prädiabetes und erhöhtem Diabetesrisiko mit einer Lebensstilintervention vom Glukosestoffwechsel her profitieren: In der DPP-Studie zum Beispiel konnten ~60 Prozent der

Nicht alle Menschen mit Prädiabetes und erhöhtem Diabetesrisiko profitieren von einer Lebensstilintervention mit Verbesserung des Glukosestoffwechsels.

Subgruppen, die sehr schnell Diabetes entwickeln, sind gekennzeichnet durch: schlechte Insulinsekretion, erhöhten genetischen Risikoscore und erhöhtes Leberfett mit Insulinresistenz.

Teilnehmer mit Prädiabetes keine Regression zur normalen Glukoseregulation erreichen [7], sie profitierten demnach nicht.

Es wird also eine präzisere Einteilung der Prädiabetes-Subphänotypen benötigt, um Menschen mit besonders hohem Risiko zu identifizieren und spezifischere und erfolgreichere Präventionsmaßnahmen anzuwenden.

In einer Untersuchung unserer Forschergruppe wurden mithilfe einer Clusteranalyse 6 unterschiedliche Phänotypen von Menschen mit erhöhtem Diabetesrisiko und Prädiabetes beschrieben [8]. Mit Parametern, die u. a. aus Glukosetoleranz, Insulinsekretion, Insulinsensitivität, Körperfettverteilung und genetischem Risikoscore für Typ-2-Diabetes bestehen, lassen sich Subgruppen identifizieren, die sehr schnell Diabetes entwickeln. Diese Subgruppen sind durch schlechte Insulinsekretion, erhöhten genetischen Risikoscore und erhöhtes Leberfett mit Insulinresistenz gekennzeichnet. Andere Subgruppen wiederum entwickeln schon früh, unter Umständen vor Diabetesmanifestation, Folgeerkrankungen wie eine diabetische Nephropathie.

Subgruppen und Lebensstilintervention

Sprechen solche Subgruppen von Diabetespatienten auch unterschiedlich auf Lebensstilintervention an? In einer retrospektiven Auswertung unseres *Tübinger Lebensstil-Interventionsprogramms (TULIP)* konnten wir zwei Subgruppen definieren, die einen hohen Risikophänotyp für das verminderte Ansprechen auf Lebensstilintervention vorhersagen [9]: Wiederum sind hier eine schlechte Insulinsekretion und eine Insulinresistenz in Kombination mit einer Fettleber (NAFLD) entscheidend, also genau die Hochrisikophänotypen, die in der oben beschriebenen Prädiabetes-Clusteranalyse auftreten und auch als Hochrisikophänotypen in der neuen Diabeteseinteilung beschrieben sind [10]. Es soll nicht unerwähnt bleiben, dass neben diesen zentralen Faktoren noch weitere pathophysiologische Subgruppen beschrieben sind, die ein vermindertes Ansprechen auf eine Lebensstilintervention definieren – unabhängig von der Motivation der Individuen und deren Adhärenz zur Intervention. Diese sind die Insulinresistenz des Gehirns [11], ein erhöhter viszeraler Fettanteil [12], eine erniedrigte körperliche Fitness [13] und bestimmte genetische Voraussetzungen [14, 15].

Die Tatsache eines verminderten Ansprechens auf klassische Lebensstilintervention bei Prädiabetes-Hochrisikogruppen hat die Frage zur Konsequenz, ob man gerade diesen Menschen mit einer Intensivierung der Lebensstilintervention helfen könnte. Um dies zu prüfen, wurde durch das DZD eine multizentrische Lebensstilinterven-

tionsstudie bei 1.105 Menschen mit Prädiabetes durchgeführt (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01947595>, Paper under review). Sie wurden in Hoch- und Niedrigrisikopersonen [20] stratifiziert. Die Hochrisikopersonen wurden randomisiert – entweder zu einer konventionellen Lebensstilintervention wie in der DPP/DPS-Studie [16, 17] oder zu einer Intensivierung der Lebensstilintervention mit doppelt so viel körperlicher Bewegung und doppelt so viel persönlichem Coaching. Ferner erhielten die Niedrigrisikopersonen randomisiert keine oder eine konventionelle Lebensstilintervention. Hiermit sollte die Frage beantwortet werden, ob bei Niedrigrisikopersonen überhaupt eine Lebensstilintervention notwendig ist. Es zeigte sich, dass bei Personen mit hohem Risiko die einjährige intensive Lebensstilintervention die postprandialen Glukosewerte stärker als eine konventionelle Intervention senken. Über 3 Jahre Nachbeobachtung schafften es die intensiv behandelten Personen mit Prädiabetes zudem häufiger, ihren Glukosestoffwechsel zu normalisieren. Ebenso verringerte die intensive Intervention auch das kardiometabolische Risiko (*Framingham-Score*) sowie den Leberfettgehalt stärker als die konventionelle Intervention.

Bei Menschen mit Prädiabetes und niedrigem Risiko zeigte sich dagegen, dass die konventionelle Lebensstilintervention den schon zu Anfang gegenüber der Hochrisikogruppe besseren Blutzucker nicht signifikant gegenüber der Kontrollgruppe ohne Intervention verbessern konnte. Hier muss man sich fragen, ob die Prävention überhaupt nötig ist. **Zusammenfassend** kann eine Einteilung des Prädiabetes in pathophysiologisch begründete Risikogruppen eine individuell angepasste Lebensstilintervention und damit eine effektivere Diabetesprävention ermöglichen.

Welche Verhaltensprävention bringt etwas?

In mehreren klinischen Studien wurde gezeigt, dass **eine Lebensstilintervention mit Diätmodifikation und mit einer Zunahme der körperlichen Tätigkeit** bei Menschen mit Prädiabetes die Entwicklung von Typ-2-Diabetes verhindern kann [16–25]. Diese klassische Intervention beinhaltet

- ▶ Körpergewichtsreduktion um 5 Prozent,
- ▶ fettreduzierte, ballaststoffreiche Ernährung mit hohem Anteil an pflanzlichen Nahrungsmitteln,
- ▶ erhöhte körperliche Aktivität.

Diese klassischen konventionellen Interventionen wurden inzwischen über Jahrzehnte nachverfolgt. Über die reine Diabetesprävention hinaus

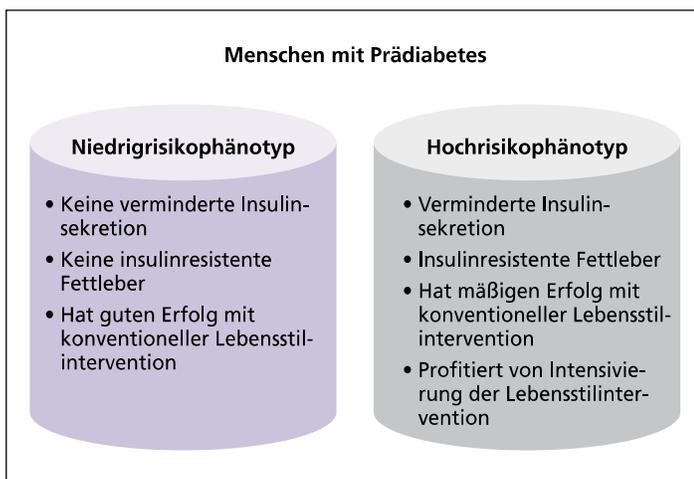
Fazit hier: Eine Einteilung des Prädiabetes in pathophysiologisch begründete Risikogruppen kann eine individuell angepasste Lebensstilintervention und damit eine effektivere Diabetesprävention ermöglichen.

**Coaching:
Entscheidend
bei diesen
verhaltensme-
dizinischen In-
terventionen ist
die persönliche,
individuelle
Beratung und
Unterstützung.**

konnten bei diesen Studien auch weitere Morbiditätsrisiken, wie das Risiko kardiovaskulärer und maligner Erkrankungen, gesenkt werden [26]. Entscheidend bei diesen verhaltensmedizinischen Interventionen ist die persönliche, individuelle Beratung und Unterstützung (*Coaching*). Die persönliche Hinwendung und Empathie der Berater*innen ist bei den Interventionen, die den ganzen Lebensstil betreffen, vielfach das Entscheidende. Die Verhaltensprävention ist jedoch ungeeignet, auf viele Personen oder gar bevölkerungsweit angewendet zu werden. Dies ist nach dem weiter oben Gesagten auch nicht nötig, **man muss sich vielmehr auf die Hochrisikopersonen konzentrieren und diesen mehr Zuwendung geben**. Dies schließt nicht aus, dass die Gesundheitspolitik mit Verhältnisprävention gesunde Lebensverhältnisse für die gesamte Bevölkerung im Auge behalten muss.

Um die Verhaltensprävention besser zu implementieren, sind Maßnahmen bei Gesundheitspolitik und Krankenkassen beliebt, wie beispielsweise App-basierte Lebensstilinterventionen, telemedizinische oder digitale Prävention oder *Pay-for-Performance-Interventionen* [27]. Langfristige Evaluationen hierzu fehlen derzeit. Kurzfristige Evaluationen scheinen positive Ergebnisse zu zeigen, jedoch ist bisher der entscheidende Aspekt nicht berücksichtigt: **Wie gut wirken diese**

Abb. 2: Menschen mit Prädiabetes: Niedrigrisiko- und Hochrisikophänotyp



Programme bei Hochrisikopersonen? Man kann sich weiter fragen, ob es Verhaltenspräventionsmaßnahmen gibt, die der klassischen, oben beschriebenen Diabetesprävention überlegen sind. Hier sind vor allem Diätinterventionen wie Low Carb oder intermittierendes Fasten in der Diskussion, ebenso unterschiedliche Formen körperlichen Fitnessstrai-

nings. Langzeitstudien wie die oben aufgeführten für die klassische Diabetesprävention fehlen leider. Vieles spricht dafür, dass nicht das Programm entscheidend ist, sondern ob und wie es das Individuum umsetzen kann und ob es für die Subphänotypen der Glukosestoffwechselstörung geeignet ist [28].

Welches Konzept ist vorstellbar für die Zukunft

Das Konzept für die zukünftige Diabetesverhaltensprävention könnte eine risikostratifizierte präzise Intervention sein. Hierbei sind zwei Punkte zu beachten:

1.) Risiko bestimmen

Hierbei wird erfasst, ob ein Hochrisikosubphänotyp oder ein Niedrigrisikosubphänotyp vorliegt. Dies kann mit einfachen Labormethoden erfolgen, um zu diagnostizieren, ob ein Prädiabetes (Nüchternblutzucker 100–127 mg/dl bzw. 5,6–7,1 mmol/l), HbA_{1c} 5,7–6,4 Prozent) vorliegt. Idealerweise kann ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt werden; liegt sowohl ein erhöhter Nüchternblutzucker als auch eine gestörte Glukosetoleranz vor, ist von einem hohen Risiko auszugehen. Um dann weiter Menschen mit besonders hohem Risiko zu erkennen, können gut evaluierte Risikoscore-Instrumente wie der *Deutsche Diabetes Risiko Score* benutzt werden. Eine Punktzahl, die ein erhöhtes bis sehr hohes Diabetesrisiko anzeigt, bedeutet einen Hochrisikophänotyp. Ferner zählen übergewichtige Menschen mit Fettleber oder Menschen mit geringer Insulinsekretion zu solch einem Hochrisikophänotyp.

2.) Präventionsstrategie festlegen

Menschen mit Prädiabetes, die aufgrund der Stratifizierung zur Hochrisikogruppe gehören, sollten eine intensive Intervention erhalten. Hypothetisch ist anzunehmen, dass eine gegenüber der klassischen Diabetesprävention (*siehe oben*) gesteigerte körperliche Bewegung sowohl bei Insulinsekretionsdefizit wie auch insulinresistenter Fettleber den Präventionserfolg steigert. Hier müssen aber randomisierte Studien zeigen, welche Intervention für welchen Phänotyp geeignet ist. Grundsätzlich sollte aber gelten: Je ausgeprägter die Risikofaktoren und Stoffwechseldekompensation, also je mehr Hochrisiko besteht, umso intensiver müssen die Prävention und die Zuwendung (Beratungsfrequenz) sein.

Auch in der Prävention sollte gelten: **Nehmt euch der Schwachen an!** Sie brauchen mehr Unterstützung und eine intensivere Präventionsmaßnahme. „One size fits all“ gibt es in der Diabetesprävention nicht.

Das Konzept der zukünftigen Diabetes-Verhaltensprävention könnte eine risikostratifizierte präzise Intervention sein.

„One size fits all“ gibt es in der Diabetesprävention nicht.

Die Literaturliste zu dem Artikel finden Sie auf:
www.diabetologie-online.de/gesundheitsbericht oder hier:



*Prof. Dr. med. Andreas Fritsche
Medizinische Universitätsklinik Tübingen
Lehrstuhl für Ernährungsmedizin und Prävention
Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen (IDM)
des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen
Otfried-Müller-Straße 10
72076 Tübingen*

Wichtige Aussagen und Fakten

- ▶ Wenn die Prävention erfolgreich wäre, würden wir nicht mit einer immer wachsenden Diabetespandemie zu tun haben.
- ▶ Um eine risikostratifizierte Prävention des Typ-2-Diabetes zu erreichen, müssen Subphänotypen verstanden und definiert werden, die zu hohem und niedrigem Diabetesrisiko führen.
- ▶ Das Dilemma bei der Prävention des Typ-2-Diabetes besteht darin, dass eine präventive Unterversorgung der Hochrisikopatienten und eine präventive Überversorgung der Gesunden mit nicht erhöhtem Diabetesrisiko besteht.
- ▶ Eine effektive Verhaltensprävention des Typ-2-Diabetes sollte aus einer Risikostratifizierung mit anschließender, auf das Maß der Gefährdung abgestimmter Lebensstilintervention bestehen.

Die Rolle der Ernährung in der Diabetesprävention

Stefan Kabisch^{1,2,3}, Diana Rubin⁴

¹ Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke, Arbeitsgruppe Klinische Ernährung/DZD, Arthur-Scheunert-Allee 155, 14558 Nuthetal

² Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD)

³ Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselforschung, Standort CBF

⁴ Vivantes Netzwerk für Gesundheit GmbH, Zentrum für Ernährungsmedizin, Neue Bergstraße 6, 13585 Berlin

Historischer Rückblick zu Diabetespräventionsstudien

Angesichts stetig wachsender Fallzahlen für Typ-2-Diabetes und Prädiabetes ist nicht allein die Optimierung der Therapie-Angebote, sondern auch präventiver Maßnahmen von herausragender Bedeutung, um dem epidemischen – eigentlich sogar pandemischen – Prozess wirkungsvoll begegnen zu können. Doch welche Präventionsmaßnahmen funktionieren überhaupt? Mit welchem Vorbeugungsansatz werden nicht nur Surrogatparameter von fraglicher Relevanz verbessert, sondern tatsächliche harte Endpunkte beeinflusst?

Die Initiierung der ersten großen Diabetespräventionsstudie (Da-Qing-Study) liegt nun 34 Jahre zurück, weitere vergleichbare Interventionsstudien folgten 1993 (*Diabetes Prevention Study, Finnland*), 1996 (*Diabetes Prevention Program*) und 2001 (*Indian Diabetes Prevention Program*). **Sämtliche Studien zeigten die deutliche Wirksamkeit einer Ernährungsintervention** [1, 2, 3, 4]. Medikamentöse Prävention – ein paradox anmutender Ansatz, wenn man Patienten vor der Notwendigkeit einer pharmakologischen Diabetestherapie bewahren möchte – ist mit Metformin oder Glitazonen (DREAM-Studie) möglich, aber Lebensstilmaßnahmen gerade bei bestimmten Patientengruppen nicht überlegen [5]. Die Da-Qing-Studie ist 30 Jahre nach Rekrutierung als erste Studie lang genug, um Langzeitbenefits einer 6-jährigen Intervention auf die kardiovaskuläre Mortalität mit einer Risikoreduktion um mehr als 40 Prozent auch fast 20 Jahre nach der Intervention zeigen zu können [6].

Mit welchem Vorbeugungsansatz werden nicht nur Surrogatparameter von fraglicher Relevanz verbessert, sondern tatsächliche harte Endpunkte beeinflusst?

Die Präventionsstudien der letzten Dekaden haben ausnahmslos eine kohlenhydratreiche Ernährung mit weniger als 30 Energieprozent Fett genutzt.

Gesättigte Fette sind nach gegenwärtiger Datenlage nicht einmal epidemiologisch mit dem Diabetesrisiko assoziiert.

Doch welche Ernährungsintervention ist überhaupt empfehlenswert? Die Präventionsstudien der letzten Dekaden haben ausnahmslos eine kohlenhydratreiche Ernährung mit weniger als 30 Energieprozent Fett genutzt. Die Motivation zu diesem Nährstoffmuster stammt noch aus den Nachwehen der Seven-Countries-Study, der ersten großen epidemiologischen Multi-Center-Studie zur Aufklärung von Einflussfaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. Obwohl seither zahlreiche andere Interventionsstudien den Nutzen der Fettreduktion als limitiert beschrieben haben (*Minnesota Coronary Experiment, WHI etc.*) [7, 8], gibt es bis heute keine einzige randomisiert-kontrollierte Studie zum Präventionspotenzial einer alternativen Ernährungsform. Gesättigte Fette sind nach gegenwärtiger Datenlage nicht einmal epidemiologisch mit dem Diabetesrisiko assoziiert [9, 10]. Ungesättigte Fette (z. B. in der *Lyon Heart Study*) hingegen verbessern das kardiovaskuläre Outcome zumindest unabhängig von der Diabetesinzidenz [11]. Für alle anderen Ernährungsfaktoren stehen nach wie vor nur Assoziationsdaten von Kohortenstudien und allenfalls Interventionsresultate zu Surrogatparametern aus kleinen RCTs zur Verfügung. **Da bei gibt es zahlreiche mögliche Kandidaten, die low-fat überreffen könnten**, viele Nahrungskomponenten, die eine gezieltere Erforschung am Menschen verdienen, berechnete Hoffnung und Kritik an Gewichtsreduktionsverfahren und einige Handlungsoptionen, die bereits heute auf gesellschaftlicher Ebene mit dem schon vorhandenen Wissen engagierter genutzt werden könnten.

Neue Diätformen als Alternative zu low-fat

Eine kürzlich veröffentlichte Network-Meta-Analyse zu Ernährungsformen, die als Therapie bei manifestem Typ-2-Diabetes untersucht wurden, zeigt **zwei Diätmodelle als klare Favoriten: low-carb und traditionell-mediterrane Diät** [12].

Low-carb wurde nicht nur in 10 RCTs mit Typ-2-Diabetikern gegen low-fat verglichen, sondern in über 40 weiteren Studien bei anderen Patientenkollektiven relativ umfangreich erforscht. Meta-Analysen zeigen die, wenn auch moderate Überlegenheit bei der Gewichtsreduktion und Blutdrucksenkung, bei der Verbesserung von Nüchtern-glukose und HbA_{1c} und die Ebenbürtigkeit bei Lipidprofil sowie – bei limitierter Datengrundlage – Inflammation und Nierenfunktion [13, 14]. Keine einzige dieser Studien hat aber die Diabetesinzidenz betrachtet, der Anteil an männlichen Probanden ist relativ gering und die Laufzeit der wenigsten Studien überschritt 12 Monate. Wir wissen auch nach wie vor zu wenig über das Kohlenhydratziel mit dem optimalen

Gleichgewicht zwischen starkem Effekt und optimaler Compliance. Wichtiger noch als das konkrete quantitative Kohlenhydratziel ist jedoch die Qualität der Kohlenhydrate. Ernst zu nehmen ist auch die Warnung vor tierisch betonter Low-carb-Ernährung, die zumindest in Kohortenstudien mit einer ähnlich erhöhten Mortalität wie low-fat in Verbindung gebracht wird [17]. Dennoch ist es begrüßenswert, dass die Fachgesellschaften (DGE, DDG, DAG) das Low-fat-Dogma 2018 verlassen haben und mehr Flexibilität auf dem Teller erlauben oder sogar stimulieren.

Die traditionell-mediterrane Diät hat trotz der sehr frühen Erkenntnisse von Ancel Keys in den 1950er-Jahren zur niedrigen Mortalität in Mittelmeerländern mit hohem Verzehr von Olivenöl lange ein Schattendasein bewahrt. Low-fat wurde jahrzehntelang generalisiert und auch auf vorteilhafte Fette ausgedehnt. Salatöle und Nüsse werden selbst heute noch von vielen Patienten allein aufgrund des hohen Kaloriengehalts nur zögerlich verwendet. Dabei ist das Ergebnis von PREDIMED – auch nach der Korrektur der initial fehlerhaft publizierten Studie – nach wie vor eindrucksvoll: um 40 Prozent Risikoreduktion für die Entwicklung eines Diabetes durch Olivenöl (1 l pro Woche als Familienportion), reduzierte kardiovaskuläre Mortalität durch Olivenöl und Nüsse (30g/Tag), geringere Gesamtmortalität unter Olivenöl [18]. Das dabei erreichte metabolische Muster mit verbessertem Lipidprofil, normalisiertem Blutdruck und niedrigerer Glykämie haben zahlreiche weitere Studien aus Spanien, Italien und Griechenland reproduziert [19, 20].

Fraglich bleibt aber die Übertragbarkeit des Ernährungsmusters auf Mitteleuropa. Was gut ist, muss nicht jedem gut schmecken. So lässt sich die schlechte Compliance und Wirksamkeit der mediterranen Diät in einer britischen Studie durchaus erklären. Eine regional-typische Abwandlung mit besserer Akzeptanz (*Rapsöl statt Olivenöl, mehr Kerne und Samen als Ersatz für den oft geschmähten Fisch, höherer Anteil an Vollkornbrot*), etwa im Sinne der „New Nordic Diet“, sollte auf jeden Fall mit neuen Studien für deutsche Verhältnisse validiert werden [21].

Strittige Nahrungskomponenten

Die bis heute gültigen Ernährungsempfehlungen für Gesunde (DGE), aber auch Adipöse (DAG) und Diabetespatienten (DDG) verweisen allesamt auf spezifische Lebensmittelgruppen oder Nahrungskomponenten, denen zum Teil eine besondere Bedeutung für den Zuckerstoffwechsel zugesprochen wird:

Es ist begrüßenswert, dass die Fachgesellschaften das Low-fat-Dogma 2018 verlassen haben und mehr Flexibilität auf dem Teller erlauben oder sogar stimulieren.

Salatöle und Nüsse werden selbst heute noch von vielen Patienten nur zögerlich verwendet.

Ballaststoffe

Epidemiologisch umfassend beschrieben sind unlösliche Ballaststoffe, die sich vorwiegend in Getreideprodukten finden. Typischerweise sind damit Vollkornprodukte gemeint. Ihre Aufnahme ist mit einem geringeren Diabetesrisiko assoziiert, während dies für andere Ballaststoffe nicht gilt [22, 23]. Ob dieser Befund sich auch interventionell bestätigt, hat die kürzlich publizierte OptiFIT-Studie untersucht [24]. Der moderate, teils nicht signifikante Effekt auf HbA_{1c}, postprandiale Glykämie, Inflammation und Diabetesinzidenz scheint vor allem für Patienten mit erhöhter Nüchtern glukose und adipöse Personen zu gelten [25, 26]. Folgeprojekte sind wünschenswert.

Zu löslichen Ballaststoffen gibt es zahlreiche kleinere RCTs, die kurz- aber nicht langfristig einen glykämischen Benefit von Supplementen mit Beta-Glukanen oder auch mit Hafer in natürlicher Matrix zeigen [27, 28]. Inwieweit die Compliance bei Supplementen oder die Notwendigkeit einer getreidetypischen Nahrungsmatrix relevant ist, müssten neue, vor allem größere und langfristige Studien zeigen.

Die wenigsten Fleischesser haben ein besonderes Interesse daran, auf tierische Produkte zu verzichten. Dieser intrinsische Faktor der Diätcompliance ist für Beratungsansätze von hoher Bedeutung.

Fleisch

Zum Schadenspotenzial von rotem, insbesondere verarbeitetem Fleisch war der Impetus der Ernährungsempfehlungen bislang sehr einhellig. Kohortenstudien zeigen ein erhöhtes Diabetesrisiko, Interventionsstudien mit Fleischreduktion eine Besserung der Stoffwechsellage. Die meisten RCTs haben dabei nicht rotes und weißes Fleisch kontrastiert, sondern mediterrane Diät und „Standardkost“ oder vegetarische mit omnivorer Lebensweise.

Doch der epidemiologische Ansatz erfuhr kürzlich deutliche Kritik. Diese betrifft die Genauigkeit retrospektiver Ernährungsdaten und die Adjustierung für Confounder eines „fleischreichen Lebensstils“.

Die Meta-Analyse des Konsortiums NutriRECS betonte 2019 den vermeintlichen Mangel der Studienqualität sehr eindrucksvoll und mit großem Medienecho. Aus ihren Publikationen gehen nur sehr geringe Effektschätzer für die zusammenfassende Analyse der Beobachtungsstudien hervor, insgesamt wird **durch Fleischreduktion ein geringes Potenzial** zur Reduktion von Morbidität und Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebs und Typ-2-Diabetes vermutet [29, 30, 31]. Hervorgehoben wurde durch die Autoren auch, dass die wenigsten Fleischesser ein besonderes Interesse daran haben, auf tierische Produkte zu verzichten [32]. Dieser intrinsische Faktor der Diätcompliance ist für Beratungsansätze von hoher Bedeutung.

Die Beurteilung der vorliegenden ernährungswissenschaftlichen Evidenz durch das NutriRECS-Konsortium offenbart jedoch die häufige,

jedoch fehlerhafte Annahme, dass medizinische und ernährungswissenschaftliche Forschung nach den gleichen Kriterien zu evaluieren seien. **So werden Beobachtungsstudien systematisch abgewertet** und randomisierte kontrollierte Studien (RCT) sehr hoch gewertet. Langfristige RCT mit Lebensmitteln, insbesondere mit Verblindung und Placebokontrolle, sind jedoch im Ernährungsbereich nicht durchführbar. Die Untersuchung der Entwicklung des Typ-2-Diabetes durch Fehlernährung bedarf in Risikokollektiven (z. B. Prädiabetes) Monate bis Jahre und für Krebserkrankungen Jahrzehnte. Einzelne Lebensmittel können in Kohortenstudien schwer losgelöst von zugrunde liegenden Ernährungsmustern betrachtet werden, kurz- und mittelfristige RCT zu Fleischsorten wären jedoch möglich.

Die Empfehlung, auf (rotes) Fleisch zu verzichten, ist **derzeit aus ökologischer und tierethischer Sicht** noch deutlich besser begründet als durch die Stoffwechselforschung. Hier herrscht dringender Nachholbedarf, denn Fleisch als Kulturlebensmittel und wertvoller Lieferant von Eiweiß, Eisen und anderen Mineralien wird nicht nur nach dem Willen vieler Konsumenten mittelfristig auf den meisten Speiseplänen bleiben. Zusammenfassend bleiben jedoch die sehr konsistenten Ergebnisse der zahlreichen Kohortenstudien, insbesondere für hoch verarbeitete Produkte aus rotem Fleisch, ein wichtiger Bestandteil unserer Empfehlungen zur Diabetesprävention.

Kaffee

Ein Potenzial zur nutritiven Diabetesprävention wird auch für Kaffee beschrieben, fast ausschließlich in Kohortenstudien [33, 34, 35]. Nichtsdestotrotz sind auch hier größere Interventionsstudien allein dafür notwendig, die potenziellen antidiabetischen Mechanismen von Kaffee und anderen metabolisch wirksamen pflanzlichen Lebensmitteln besser zu verstehen.

Gewichtsreduktion und ihre Grenzen

Die Assoziation zwischen Adipositas- und Typ-2-Diabetesprävalenz ist unbestritten, beide verlaufen weltweit Hand in Hand ansteigend. Überernährung und Übergewicht zu vermeiden, ist daher ein logischer Bestandteil von Ernährungsempfehlungen. 25 Prozent der Deutschen sind aber bereits adipös, weitere 35 Prozent übergewichtig. In den meisten Fällen kommt die Adipositas-Prävention also zu spät oder ist unwirksam. **Kann dem Typ-2-Diabetes dann wenigstens vorgebeugt werden, indem man Gewicht reduziert?**

So simpel die Frage, so schwierig die Antwort. Gewichtsreduktion geschieht nie isoliert, sondern immer im Kontext von gesteigerter

Fehlerhafte Annahme: Medizinische und ernährungswissenschaftliche Forschung sind nach den gleichen Kriterien zu evaluieren.

25 Prozent der Deutschen sind bereits adipös, weitere 35 Prozent übergewichtig.

Präventionspotenzial: Leitliniengerechte multimodale Gewichtsprogramme sollten in den Regelleistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung!

körperlicher Aktivität und/oder veränderten Ernährungsgewohnheiten. Welchen Beitrag die alleinige negative Kalorienbilanz leistet, ist schwer zu bemessen, da es zu Bewegungs- und Diät-RCTs kaum vergleichbare isokalorische Studien gibt.

Mit der DIRECT-Studie wurde kürzlich längst bekanntes Wissen reproduziert: Massive und rasche Gewichtsreduktion um mehr als 15 Prozent (z. B. mit einer Formuladiät) führt fast immer zur Diabetesremission. Allerdings schaffen mehr als die Hälfte der Probanden nicht mal 5 Prozent [36]. Fraglich ist auch die Langfristigkeit des Effekts; Gewichtserhalt nach Diät ist oftmals das größere Hindernis [38, 38].

Daten der TULIP-Studie deuten darauf hin, dass bestimmte, metabolisch charakterisierbare Personengruppen besonders von einer Lebensstilintervention profitieren und andere weniger [39]. Diese und andere wissenschaftliche Ergebnisse führen künftig möglicherweise zu stärker personalisierbaren Empfehlungen.

Solange aber leitliniengerechte multimodale Gewichtsreduktionsprogramme – idealerweise mit einer längeren Nachbetreuungsphase bei Bedarf – nicht in den Regelleistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung übernommen werden, wird es nicht zu einer flächendeckenden Anwendung dieser Maßnahme und damit zu einer Nutzung dieses Präventionspotenzials kommen.

Bis dahin wird das Feld überwiegend den vielfältigen, unprofessionellen Abnehmprogrammen und teils extremen Diättipps von Fachleuten und Laien überlassen. Das Nebenwirkungspotenzial radikaler und nicht leitliniengerechter Fastenkuren – Nährstoffmangel, Sarkopenie, Obstipation, Orthorexie – verdient eine kritische Einordnung.

Gesellschaftliche Sofortmaßnahmen

Zu vielen Lebensmitteln, Nährstoffen und Ernährungsmodifikationen haben wir auch heute noch eine unzureichende Datenlage für gut begründete Empfehlungen. **Die stärkere Förderung der Ernährungsforschung am Menschen** leitet sich daher als wichtige Notwendigkeit unmittelbar ab. Deutschland hat mit einer Fülle an Nahrungsmittelherstellern, wissenschaftlichen Förderprogrammen und Forschungsnetzwerken eine exzellente Infrastruktur für hochwertige randomisiert-kontrollierte Ernährungsstudien, und noch dazu angesichts der hohen Prävalenz von Adipositas und Typ-2-Diabetes sogar gute Bedingungen zur Rekrutierung von Probanden. Dieses Potenzial wird aktuell nicht angemessen ausgeschöpft.

Bevor diese Studien Daten liefern, sind weitere verhältnispräventive Maßnahmen bereits heute anwendbar.

Die Entscheidung für den Nutri-Score als Lebensmittelampel auf Bundesebene war ein richtiger Schritt für eine Verbesserung des Konsumentenbewusstseins. Ernährungsempfehlungen im Alltag müssen einfach, verständlich, eindeutig, valide und generell verfügbar sein. Ein solches Labeling auf Freiwilligkeitsbasis ist jedoch leider zu halbherzig, ein verbindliches System für alle erhältlichen Produkte wäre deutlich wirksamer. Ähnliches gilt für die nationale Reduktionsstrategie, die – sofern sie auf freiwilliger Basis umgesetzt wird – nicht den erwünschten Erfolg zeigen wird. Hier muss der Gesetzgeber eindeutige Höchstmengen für kritische Nährstoffe vorgeben, wie es bereits in zahlreichen Ländern erfolgreich umgesetzt wird.

Steuerliche Maßnahmen (z. B. für zuckerhaltige Getränke) und ein Verbot der Werbung für die häufig zucker- und fettreichen Kinderlebensmittel sind schnell wirksam und sollten das verhältnispräventive Umfeld ergänzen.

Ernährungsberatung als individuelles Tool hat in Deutschland eine zu geringe Bedeutung. Therapieprogrammen für manifeste Diabetiker steht nur ein einziges zugelassenes Diabetespräventionsprogramm (PREDIAS) gegenüber [40].

Die unzureichende Gehaltssituation niedergelassener Ernährungsberater, die eingeschränkte Kostenübernahme gerade präventiver Beratung und das fehlende Wissen von der Wirksamkeit diätetischer Maßnahmen stehen dem stärkeren Einsatz leider entgegen. Am Interesse der Ernährungswissenschaftler liegt es nicht, deren Studierendenzahl hat sich in Deutschland in den letzten 10 Jahren verdoppelt [41].

Der Gesetzgeber muss eindeutige Höchstmengen für kritische Nährstoffe vorgeben, wie es bereits in zahlreichen Ländern erfolgreich umgesetzt wird.

Die Literaturliste zu dem Artikel finden Sie auf:
www.diabetologie-online.de/gesundheitsbericht oder hier:



Prof. Dr. med. Diana Rubin
Chefärztin, Leiterin Zentrum für Ernährungsmedizin
Fachärztin für Innere Medizin, SP Gastroenterologie
Zusatzbezeichnung Diabetologie
Ernährungsmedizinerin (DGEM)

Vivantes Klinikum Spandau
Neue Bergstraße 6, 13585 Berlin
Vivantes Humboldt Klinikum
Am Nordgraben 2, 13509 Berlin
Tel. 030–130 13 10 55
diana.rubin@vivantes.de

Wichtige Aussagen und Fakten

- ▶ 25 Prozent der Deutschen sind bereits adipös, weitere 35 Prozent übergewichtig.
- ▶ Es ist begrüßenswert, dass die Fachgesellschaften das Low-fat-Dogma 2018 verlassen haben und mehr Flexibilität auf dem Teller erlauben oder sogar stimulieren.
- ▶ Die Annahme ist fehlerhaft, dass medizinische und ernährungswissenschaftliche Forschung nach den gleichen Kriterien zu evaluieren seien. So werden Beobachtungsstudien systematisch abgewertet und randomisierte kontrollierte Studien (RCT) sehr hoch gewertet.
- ▶ Leitliniengerechte multimodale Gewichtsprogramme sollten in den Regelleistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung!
- ▶ Der Gesetzgeber muss eindeutige Höchstmengen für kritische Nährstoffe vorgeben, wie es bereits in zahlreichen Ländern erfolgreich umgesetzt wird.

Bewegung ist Therapie

Meinolf Behrens¹, Peter Borchert¹, Stephan Kress¹

¹ Arbeitsgemeinschaft Diabetes, Sport und Bewegung der DDG

Wer hätte noch vor einem Jahr geglaubt, dass wir durch eine Infektionskrankheit derart aus der Bahn geworfen werden? COVID-19, eine Pandemie, die die Welt in Atem hält, mit einer Omnipräsenz, die es nicht einfach macht, den Fokus (wieder) auf andere Erkrankungen zu richten, ohne die akute Bedrohungslage durch Corona zu relativieren. Dennoch zeigt ein nüchterner Blick auf die Fakten das erschreckende Ausmaß einer anderen Pandemie: Typ-2-Diabetes und der damit einhergehende Bewegungsmangel – alles nicht so laut, nicht so emotional, eher schleichend... und dennoch mitten unter uns.

Pandemie trifft Pandemie

Das *Robert Koch-Institut (RKI)* meldet im täglichen Lagebericht für den 30. Juli dieses Jahres 207.698 laborbestätigte Infektionen mit COVID-19, davon 902 Neuerkrankungen zum Vortag. Die 7-Tage-Inzidenz liegt bei 4,8 pro 100.000 Einwohner. Wieder genesen sind 191.800 Menschen [1].

In Deutschland gibt es aktuell mehr als 7 Mio. von Diabetes betroffene Menschen, seit 1998 eine Steigerung um 38 Prozent. Pro Jahr kommen 500.000 Neuerkrankungen hinzu, was rechnerisch einer Neuerkrankungsrate von rund 1.500 Menschen pro Tag entspricht [2]. Genesungsrate „0“, denn Diabetes kann zwar gut behandelt, aber nach heutigem Stand der Medizin nicht geheilt werden.

Erschreckende Parallelen, ohne wirklich vergleichen zu können. Dennoch gilt: Pandemie trifft Pandemie, wenn auch mit ganz unterschiedlichen Vorzeichen.

Emotion trifft Routine

Hier eine Erkrankung, emotionalisierend, die den gesamten wirtschaftlichen, öffentlichen und privaten Raum durchdringt – der Behandlung sind momentan engste Grenzen gesetzt, wir sind dem Virus ausgeliefert und hoffen auf einen baldigen Impfstoff. Dort eine Bedrohung, an die wir uns als unliebsame Nebenwirkung des Wohlstands gewöhnt

Typ-2-Diabetes und der damit einhergehende Bewegungsmangel – alles nicht so laut, nicht so emotional, eher schleichend... dennoch mitten unter uns.

Das Besondere: Bewegung lohnt sich in nahezu jeder Lebens- und Erkrankungsphase.

haben: Bewegungsmangel, mit einschneidenden Folgen für unseren Stoffwechsel, für die Organe, Füße, das Herz und auch die Psyche. Die Therapie des Diabetes signalisiert neben den vielfältigen Ansatzpunkten der medikamentösen Behandlung eine klare Botschaft: Regelmäßige Bewegung hilft, den Diabetes zu verhindern, das Auftreten zu verzögern, den Verlauf mitunter erheblich zu verlangsamen [3, 4, 5, 6]. Das Besondere: Bewegung lohnt sich in nahezu jeder Lebens- und Erkrankungsphase.

Diabetesspezifische Begleiterkrankungen scheinen allerdings oft dabei im Wege zu stehen. Dabei bietet gerade eine gezielte Bewegungs- und Sporttherapie für Menschen mit Diabetes und Komorbiditäten oft ungenutzte und vernachlässigte therapeutische Chancen.

Bewegte Herzen schlagen besser

Unbestritten haben Menschen mit Diabetes mellitus ein hohes kardiovaskuläres Risiko. **Ein 50-jähriger Patient mit Diabetes mellitus verstirbt im Durchschnitt 6 Jahre früher als jemand ohne Diabetes** [7], ein 60-Jähriger mit Diabetes und Myokardinfarkt sogar 12 Jahre früher [8]. Patienten mit Diabetes mellitus haben ein etwa 2- bis 5-fach erhöhtes Risiko, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln [9, 10]. Trotz erfreulicher pharmakologischer Entwicklungen sowie stetig optimierter operativer und interventioneller Therapieoptionen kommt der Verbesserung der kardiorespiratorischen Fitness durch gezielte Bewegungsmaßnahmen weiter eine ganz entscheidende Rolle in der Prävention und Progressionshemmung kardiovaskulärer Erkrankungen zu [11, 12]. In Abhängigkeit von der individuellen Fitness und möglichen Begleiterkrankungen verbessern sich unter einer gezielten Trainingssteuerung kardiovaskuläre Prognose und Lebensqualität, sowohl von Patienten mit koronarer Herzkrankheit wie auch von herzinsuffizienten Patienten [11, 12, 13]. Interessanterweise profitieren Anfänger oder Wiedereinsteiger von körperlicher Aktivität am meisten. Die größte Verbesserung des Herz-Kreislauf-Risikos findet sich bei einer Steigerung des Aktivitätslevels von „inaktiv“ auf „moderat“ [14, 15]. **Für einen Einstieg ist es also nie zu spät.**

Anfänger oder Wiedereinsteiger profitieren am meisten von körperlicher Aktivität.

Füße möchten bewegt werden

Für Menschen mit Diabetes beträgt das Lebensrisiko, ein diabetisches Fußulkus zu entwickeln 19–34 Prozent. Als wesentliche Risikofaktoren im Rahmen eines komplexen multikausalen Geschehens werden Neuropathie (sensorisch, motorisch, autonom) und periphere arterielle

Verschlusskrankheit (PAVK) angenommen. Die wichtigste präventive Maßnahme ist die Druckentlastung der Füße durch das Tragen diabetisadaptierter Fußbettungen in geeignetem Schuhwerk [16].

Die angestrebte Druckentlastung der Füße darf allerdings nicht als Aufforderung zur körperlichen Inaktivität fehlinterpretiert werden: Denn gerade gezielte Bewegungsinterventionen im Rahmen eines multidisziplinären Behandlungskonzeptes können Fußkomplikationen bei Patienten mit Diabetes vorbeugen [17]. Neben einer Optimierung kardiovaskulärer Risikofaktoren und einer verbesserten peripheren Durchblutung [18] zeigen sich vor allem vielschichtige positive neuromuskuläre Effekte. **So bewirkt ein gezieltes Sensomotoriktraining u. a. eine optimierte Sturz- und Verletzungsprophylaxe**, verbesserte Gleichgewichtskontrolle und einen stabileren Gang [19]. Trotzdem bleibt eine berechtigte Sorge vor Fußläsionen. *The International Working Group on the Diabetic Foot* sieht zumindest für Personen mit Diabetes und geringem oder mittlerem Ulzerationsrisiko eine moderate Steigerung der täglichen Belastung des Fußes durch Laufen (z. B. 1.000 zusätzliche Schritte/Tag) als wahrscheinlich gefahrlos an [20]. Damit gerade auch Menschen mit diabetischem Fußsyndrom von der Bewegungstherapie besser profitieren können, müssen zukünftige Forschungsarbeiten mehr darauf ausgerichtet sein, individualisierte Bewegungskonzepte unter Berücksichtigung verschiedenster Therapiemodalitäten (Ausdauer-, Kraft- und Sensomotoriktraining) zu entwickeln.

Auch die Leber profitiert von Bewegung

Die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) ist eine der häufigsten Ursachen für chronische Lebererkrankungen und eine weltweite Herausforderung für das Gesundheitswesen. Bei Menschen mit Adipositas und/oder Typ-2-Diabetes findet sich sogar in bis zu 70 Prozent eine NAFLD [21]. Bewegungsmangel, zu viel Sitzen und insbesondere eine niedrige kardiorespiratorische Fitness erhöhen das Risiko für eine NAFLD (OR, 16,9; CI 12,9–22,3) sowie die Gesamtmortalität um 52 Prozent in einem Follow-up von knapp 10 Jahren [22, 23]. Kalorienarme Diäten und Steigerung der körperlichen Bewegung zur Erzielung eines Gewichtsverlustes von 7–10 Prozent sind etablierte Therapieansätze bei NAFLD [24].

Die Trainingskapazität scheint bei NAFLD im Vergleich zu Kontrollen erhalten zu sein, aber der VO_2 -Spitzenwert ist bei diesen Patienten verringert, was auf eine beeinträchtigte aerobe Kapazität hinweist [25]. Bewegungstraining reduziert gleichermaßen den intrahepati-

Diabetisches Fußgeschwür: Wichtigste präventive Maßnahme ist die Druckentlastung der Füße durch das Tragen diabetisadaptierter Fußbettungen in geeignetem Schuhwerk.

1.000 Schritte mehr am Tag: wahrscheinlich gefahrlos – auch wenn man ein Risiko für Fußverletzungen hat.

schen Lipidgehalt bei Menschen mit nichtalkoholischer Fettleber als auch bei Kontrollpersonen [26, 27]. Es verbessert die Insulinsensitivität, supprimiert die Lipolyse und reduziert die plasmafreien Fettsäuren sowie die ektope Fettspeicherung [28]. Dieser positive Effekt ist sogar unabhängig von einer Gewichtsabnahme [29, 30].

Sowohl Ausdauer- und Krafttraining (4,8 Stoffwechseläquivalente/METs für 40 min/Sitzung und Krafttraining 3,5 METs für 45 min/Sitzung jeweils dreimal/Woche für 12 Wochen) verbesserten die Lebersteatose, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Trainingsgruppen festgestellt wurde [31].

Ausdauer- und Krafttraining erreichen das Ergebnis durch unterschiedliche Ansätze: Ausdauertraining bewirkt die Aktivierung der Lipolyse, die Hochregulierung von UCP1 und PPAR γ sowie die Veränderung der Adipocytokine. Dagegen bewirkt Krafttraining eine Hypertrophie von Typ-II-Muskelfasern, eine Aktivierung von GLUT4, AMP-Kinase und integraler Membranproteine sowie eine Veränderung der Adipocytokine [32]. Bereits Bewegungsaktivitäten von > zweimal/pro Woche und länger als 30 min können die Lebersteatose reduzieren [32]. Auch *high-intensity interval aerobic training* wirkt effektiv und verbessert intrahepatischen Triglyzeridgehalt, VO $_2$ -Peak, vizerales Fett, HbA $_{1c}$ -Wert und Plasmaglukose [33]. Trotzdem scheint es eine Dosis-Wirkungs-Beziehung von Bewegung auf Leberfett, -inflammation und -fibrose zu geben. Dies ist der Grund mancher Leitlinien, neben Krafttraining den Ausdauerbewegungsumfang 3- bis 5-mal mit moderater Intensität von insgesamt 150–200 min/Woche zu empfehlen [34, 35].

Schon ein Training mit submaximaler Intensität von 150 min pro Woche zeigt eine Verbesserung der Risikomarker für eine Demenzentstehung.

Bewegtes Gehirntraining

Regelmäßige körperliche Aktivität kann Demenz vorbeugen oder eine Entwicklung von neurodegenerativen Erkrankungen zeitlich deutlich verzögern [36, 37]. Körperliches Training führt zur Erneuerung von Nervenzellen (Neuroplastizität und Neurogenese) [37]. Schon ein Training mit submaximaler Intensität von 150 min pro Woche zeigt eine Verbesserung der Risikomarker für eine Demenzentstehung [38, 39]. Hayes et al. (2013) konnten in einer Studie mit Magnetresonanztomogramm(MRT)-Untersuchungen eine Neuroneogenese in Form einer Volumenzunahme des Hippocampus durch Ausdauertraining im Vergleich zu Stretching nachweisen [40]. Als Schlüsselmolekül für die sportinduzierte Neuroneogenese und Neuroplastizität wird die Stimulierung des Wachstumsfaktors *brain-derived neurotrophic factor (BDNF)* diskutiert [41]. Eine durch Sport induzierte Laktatbildung scheint als alternative Energiequelle Axone zu schützen [42].

Vom römischen Dichter Juvenal stammt die Weisheit: „Ein gesunder Geist lebt in einem gesunden Körper.“ Er beschreibt damit die Beeinflussung der psychischen Gesundheit durch Bewegung. Körperliche Aktivität hilft durch Ausschüttung vieler Botenstoffe, Stress abzubauen, und wirkt stimmungsteigernd. **Bewegung stärkt das Selbstwertgefühl** und beugt psychischen Erkrankungen wie Burn-out, Depressionen und Angststörungen vor. Außerdem verbessert es die Schlafqualität. So ist es nicht verwunderlich, dass die Bewegungstherapie, neben der Psycho- und der Psychopharmakotherapie, die dritte Säule der Behandlung psychischer Erkrankungen ist [43, 44, 45].

Bewegungstherapie: eine der drei Säulen der Behandlung psychischer Erkrankungen.

Kreise schließen sich

Komplexe wissenschaftliche Erkenntnisse, ein wissenschaftlicher Diskurs, der viele Antworten liefert, aber oftmals auch neue Fragen aufwirft: Ob COVID-19- oder Diabetesforschung, Wissenschaft ist in Bewegung, und Erkenntnisse von heute dürfen und müssen auch morgen kritisch diskutiert werden. Aber gerade Corona zeigt uns, wie wichtig eigenverantwortliches Handeln ist, um die Ausbreitung der Erkrankung einzudämmen. Ganz in der Tradition des „Keep it short and simple“ wird mantragleich **die AHA-Formel** wiederholt:

Atemschutz – Hygiene – Abstand.

Auch die Bewegungsbotschaft bei Diabetes hat ihr Mantra, **die FIT-Formel** [52, 53]:

Frequenz – 5-mal die Woche,
Intensity – moderate Belastung,
Time – 150 Minuten pro Woche.

Waldwege statt Partymeile

Corona hat viele Menschen und Familien dazu angestoßen, sich wieder auf einfache Dinge zu besinnen. Lieber zum Fahrrad greifen, als sich in Bus oder Straßenbahn zwängen, den Spaziergang im Wald entdecken, statt bei der nächsten Partymeile auf der Strecke zu bleiben, Stress abbauen und mehr Zeit für sich finden, statt im gewohnten Funktionieren versinken.

Neue alte Einfachheit

So sind es auch nicht die aufwendigen, hochfrequenten und hochintensiven Bewegungsprogramme, die wir für viele Menschen mit Dia-

Sich zurückzubesinnen auf einfache Bewegungsformen ist ein wichtiger Schlüssel für die so notwendige bewegungsbezogene Gesundheitskompetenz.

betes und möglicherweise bereits bestehenden Begleiterkrankungen benötigen. Gehen, Walken, Laufen, Radfahren, Schwimmen, mit den Kindern toben – einfache Grundbewegungsformen in den Alltag integriert oder bewusst zusätzlich in den Tagesablauf eingeplant – setzen den so notwendigen Kontrapunkt einer viel zu bewegungsarmen Gesellschaft, und dies über alle Altersgruppen [54, 55]. Und nützliche Helfer wie Bewegungsapps, Schrittzähler und andere Wearables müssen nicht erst entwickelt und erprobt werden, sondern bieten bereits seit vielen Jahren mannigfaltige Möglichkeiten, den therapeutischen Prozess zu unterstützen. Sich zurückzubesinnen auf einfache Bewegungsformen ist ein wichtiger Schlüssel für die so notwendige bewegungsbezogene Gesundheitskompetenz [56].

I had a Dream

Lassen Sie uns einmal kurz träumen. Stellen Sie sich vor, die FIT-Botschaft würde ähnlich wie die AHA-Formel täglich mehrmals über die verschiedenen Medienkanäle und Nachrichtensender mit viel Engagement und Fürsorge von politischer Seite, von den Kostenträgern wie den Gesundheitsämtern, den Schulen, den Arbeitgebern und dem öffentlichen Leben in unseren Alltag getragen werden ...

Was (bzw. wen) könnten wir alles bewegen?!

Abb. 1: Was, wenn auch die „FIT“ ständig und überall kommuniziert würde?



Die Literaturliste zu dem Artikel finden Sie auf:
www.diabetologie-online.de/gesundheitsbericht oder hier:



Dr. Meinolf Behrens
Diabeteszentrum Minden
Bismarckstraße 43
32427 Minden
E-Mail: mb@diabetes-minden.de

Dr. Peter Borchert
Hochvogelstraße 24
86163 Augsburg
E-Mail: dr.peter.borchert@t-online.de

Dr. Stephan Kress
Vinzentius-Krankenhaus
Oberarzt der Medizinischen Klinik I
Cornichonstraße 4
76829 Landau
E-Mail: s.kress@vinzentius.de

Wichtige Aussagen und Fakten

- ▶ Bewegungsmangel und COVID-19-Pandemie zeigen erschreckende Parallelen – ohne dass man beides wirklich miteinander vergleichen kann.
- ▶ Eine gezielte Bewegungs- und Sporttherapie für Menschen mit Diabetes und Komorbiditäten bietet oft ungenutzte und vernachlässigte therapeutische Chancen.
- ▶ Anfänger oder Wiedereinsteiger profitieren am meisten von körperlicher Aktivität.
- ▶ Eigenverantwortliches Handeln und die Rückbesinnung auf Alltagsaktivitäten stellen eine wichtige Basis für ein „bewegteres“ Leben dar.

Adipositas in Deutschland aus Sicht der Diabetologie

Jens Aberle¹, Anne Lautenbach¹

¹ III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Sektion Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und Universitäres Adipositas Centrum

Epidemiologie

Abb. 1: Prinzip der mendelschen Randomisierung: Aufzeigen eines kausalen Zusammenhangs von Adipositas und Typ-2-Diabetes, Wainberg et al., 2019

Mithilfe der mendelschen Randomisierungsmethode wurde in einer aktuellen Arbeit der Zusammenhang von Body-Mass-Index (BMI) und dem Risiko einer Typ-2-Diabeteserkrankung untersucht [1]. Der primäre Endpunkt der Studie war die Odds Ratio für Diabetes pro 1 kg/m² BMI-Reduktion in einer Gesamtkohorte von >280.000 Briten im Alter zwischen 40 und 69 Jahren und unterschiedlichem genetischen Risiko-profil. Die Diabetesprävalenz zeigte einen deutlichen Anstieg bei den Variablen BMI, positive Familienanamnese für Diabetes und polygeneti-

Diabetes odds ratio per kg/m ² increase in BMI within various subsets of individuals, according to inverse-variance-weighted Mendelian randomization			
	Non-overweight (BMI < 25 kg/m ²)	Overweight (25 ≤ BMI < 30 kg/m ²)	Obese (BMI ≥ 30 kg/m ²)
Overall	1.31 (1.11, 1.53)	1.36 (1.28, 1.45)	1.25 (1.20, 1.31)
Family history of diabetes			
No	1.37 (1.12, 1.68)	1.34 (1.24, 1.44)	1.24 (1.18, 1.32)
Yes	1.09 (0.87, 1.36)	1.34 (1.21, 1.49)	1.21 (1.13, 1.29)
Polygenic risk score			
Low	1.17 (0.82, 1.65)	1.29 (1.11, 1.48)	1.22 (1.12, 1.34)
Medium	1.59 (1.21, 2.10)	1.35 (1.19, 1.53)	1.28 (1.19, 1.38)
High	1.16 (0.93, 1.45)	1.40 (1.29, 1.53)	1.25 (1.18, 1.32)
Diabetes medication			
Insulin only	1.39 (0.98, 1.97)	1.32 (1.12, 1.55)	1.33 (1.22, 1.44)
Metformin only	1.44 (1.12, 1.85)	1.49 (1.37, 1.61)	1.30 (1.23, 1.38)

95% confidence intervals are indicated in parentheses

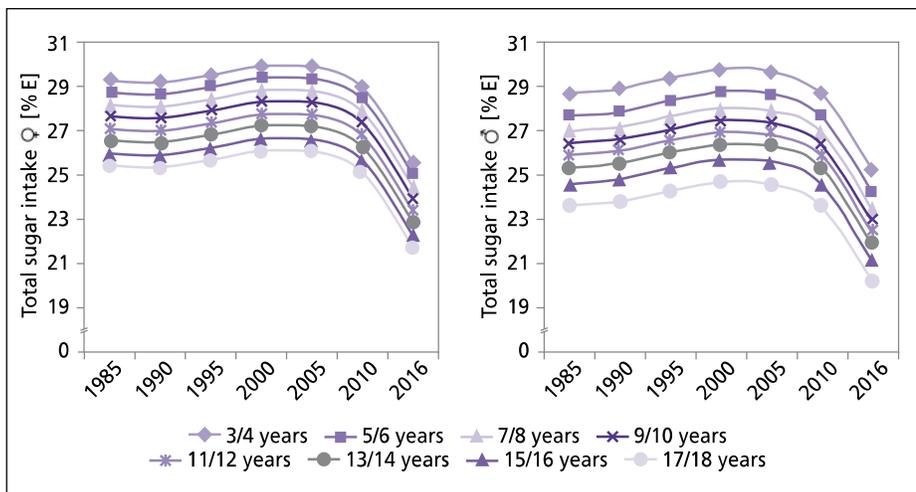
scher Risiko-Score. **Durch einen Gewichtsverlust ist eine relevante Reduktion des Diabetesrisikos, auch bei Personen mit geringem Risiko, möglich.** Diese Ergebnisse unterstützen den Stellenwert einer frühen Gewichtsreduktionsintervention bei bereits geringem Risiko, an einem Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken (Abb. 1).

Aktuellen Prognosen zufolge wird in den USA bis 2030 jeder 2. Erwachsene adipös sein [2]. Es ist davon auszugehen, dass auch in Deutschland die Zahl der Adipösen kontinuierlich zunehmen wird. Als besonders vulnerable Gruppen gelten hierbei Kinder und Jugendliche. Im Rahmen der IDEFICS-Studie (*Identification and prevention of Dietary- and lifestyle-induced health Effects In Children and infants*) wurden in acht europäischen Ländern die Daten von mehr als 16.000 Kindern im Alter von 2–9 Jahren ausgewertet [3]. Ziel war es, den Einfluss von Ernährung und Lebensstil auf die Gesundheit der Kinder zu erforschen. **Verfolgt man die Entwicklung des metabolischen Status vom Kleinkind bis ins Jugendalter, zeigt sich, dass metabolische Störungen im Kindesalter meist irreversibel sind** [4]. Maßnahmen zur Gewichtsreduktion sollten vor allem auf gesündere und weniger „adipogene“ Lebensbedingungen von Kindern und Jugendlichen abzielen [5].

Eine Datenanalyse zum Trend von Zuckerkonsum von Kindern in Deutschland zeigt zwar einen deutlich rückläufigen Trend [6] (Abb. 2),

In Deutschland wird die Zahl der Adipösen kontinuierlich zunehmen. Besonders gefährdet sind Kinder und Jugendliche.

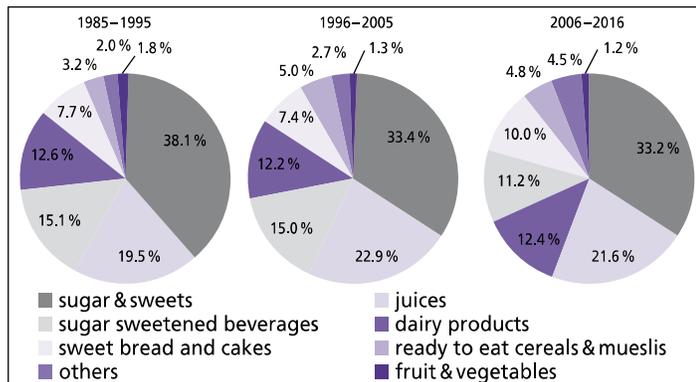
Abb. 2: Entwicklung der Zuckeraufnahme als Prozent der täglich aufgenommenen Energie bei Mädchen (l.) und Jungen (r.) von 1985–2016, Perrar et al., 2020



dennoch überschreitet die Menge der aufgenommenen freien Zucker die von der WHO empfohlenen Grenzwerte (max. 10 Prozent der tgl. Energieaufnahme) deutlich. **Während die Aufnahme von Zucker**

aus Fruchtsäften und zuckergesüßten Getränken stark abgenommen hat, ist der Konsum von Süßigkeiten unverändert hoch und stellt die Hauptquelle von freiem Zucker dar [7] (Abb. 3).

Abb. 3:
Nahrungsmittelgruppen als Quellen des Zuckerkonsums, stratifiziert nach Zeitabschnitten, Perrar et al., 2020



Laut einer WHO-Untersuchung bewegen sich Kinder und Jugendliche in Deutschland zudem meist weniger als die von der WHO geforderten 60 Minuten/Tag. Als Hinderungsgründe für Aktivitäten im Freien werden eine zunehmend sitzende Beschäftigung im Zuge der Digitalisierung sowie ein fehlendes Gefühl der Sicherheit in manchen Regionen genannt [8].

Nicht medikamentöse Therapie der Adipositas und des Typ-2-Diabetes

Ein wesentliches Element der Prävention und nicht medikamentösen Therapie von Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) stellt die Energierestriktion dar.

Bei Patienten mit metabolischem Syndrom kann intermittierendes Fasten zu einer deutlichen Gewichtsabnahme, Verbesserung des HbA_{1c}-Wertes und der CGM-Werte führen [9]. Auch eine Mahlzeitenreduktion (drei Mahlzeiten statt 6 isokalorischer Mahlzeiten) kann eine signifikante Reduktion von Gewicht, Verbesserung der glykämischen Kontrolle und Reduktion des Insulinbedarfs bewirken [10] (Abb. 4).

Hierbei kann auch die Rolle der Chronobiologie berücksichtigt werden. Forschungen auf diesem Gebiet haben ergeben, dass die Tageszeit der Nahrungsaufnahme einen Einfluss auf die postprandiale Glukosereaktion auf eine Mahlzeit und somit einen wesentlichen Einfluss auf den Typ-2-Diabetes hat. Querschnittsstudien und experimentelle Studien haben gezeigt, dass es für die postprandiale Blutzuckerstoff-

Die Chronobiologie zeigt: Die Tageszeit der Nahrungsaufnahme wirkt sich auf die Glukosereaktion nach der Mahlzeit aus.

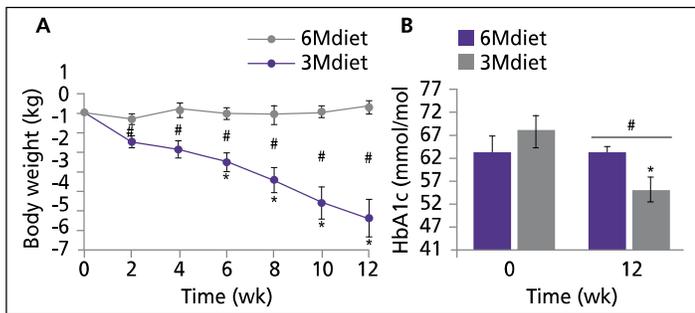


Abb. 4: Entwicklung von Körpergewicht (A) und HbA_{1c} (B) unter einer Mahlzeitenreduktion (drei Mahlzeiten vs. sechs isokalorische Mahlzeiten), Jakubowicz et al., 2019

wechsellage von Vorteil ist, **Mahlzeiten früher am Tag als abends** einzunehmen. **Auch die Reihenfolge der Nahrungsaufnahme hat ein beträchtliches Potenzial zur Senkung des postprandialen Blutzuckerspiegels** (zuerst Ballaststoffe, dann Proteine, zuletzt Kohlenhydrate). Eine Optimierung des Ernährungsmusters bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kann so, neben der Berücksichtigung des Nährwertes einer Mahlzeit, zu einer Verbesserung der glykämischen Kontrolle beitragen [10].

In den letzten Jahren gab es zahlreiche klinische Studien, in denen die Auswirkungen einer kohlenhydratarmen Ernährung auf die Gewichtsabnahme untersucht wurden. Kontrovers diskutiert wird, ob kohlenhydratarme Diäten über die Gewichtskontrolle hinaus Vorteile bei Patienten mit Typ-2-Diabetes bieten. Auch wenn ein „One size fits all“-Ansatz bei Patienten mit DMT2 nicht funktioniert, deuten die bisher vorliegenden Daten **auf einen potenziellen klinischen Nutzen einer kohlenhydratarmen Diät in der Behandlung eines Typ-2-Diabetes hin** [11]. Die *American Diabetes Association* (ADA) betont daher in ihren aktuellen Praxisempfehlungen die Notwendigkeit einer **Individualisierung der Ernährungstherapie auf der Grundlage der Stoffwechselziele und der persönlichen Präferenzen** eines Patienten. Für Personen mit Typ-2-Diabetes, die die glykämischen Zielwerte nicht erreichen oder für die die Reduzierung antidiabetischer Medikation Vorrang hat, kann eine Verminderung der Gesamtkohlenhydrataufnahme mit einem kohlenhydratarmen oder sehr kohlenhydratarmen Essverhalten eine praktikable Option darstellen [12].

Die Wirksamkeit einer Ernährungsintervention wurde anhand der 2018 veröffentlichten DiRECT-Studie (*Diabetes Remission Clinical Trial*) belegt. Untersucht wurde die Remission eines Typ-2-Diabetes während eines von der Primärversorgung geleiteten Gewichtsmanagements-Programms (bestehend aus einer 12- bis 20-wöchigen kalorienarmen Formula-Diät, konsekutiver Wiedereinführung der Nahrung und lang-

Kontrovers diskutiert wird, ob kohlenhydratarme Diäten über die Gewichtskontrolle hinaus Vorteile bei Patienten mit Typ-2-Diabetes bieten.

Nach der Leitlinie gehören Ernährungs-umstellung, vermehrte körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion zu den Grundlagen der Diabetes-therapie.

fristiger Erhaltung der Gewichtsabnahme). Nach einem Jahr befanden sich 68 (46 Prozent) von 149 Interventionsteilnehmern in Remission und 36 (24 Prozent) erreichten mindestens 15 kg Gewichtsverlust. In der kürzlich publizierten Zwei-Jahres-Analyse wurde die Dauerhaftigkeit des Interventionseffektes untersucht. Eine Remission eines Diabetes mellitus Typ 2 lag auch 2 Jahre nach Beginn der Intervention bei mehr als einem Drittel (35 Prozent vs. 3,4 Prozent der Kontrollgruppe) der Patienten vor. **Die anhaltende Remission korrelierte mit dem Ausmaß der anhaltenden Gewichtsabnahme** [13].

Entsprechend der *Nationalen VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes: Therapie* sollte daher die nicht medikamentöse Therapie des metabolischen Syndroms, besonders durch Umstellung der Ernährung, vermehrte körperliche Aktivität und Reduktion des Körpergewichts, auch die Grundlage der Diabetestherapie darstellen [14].

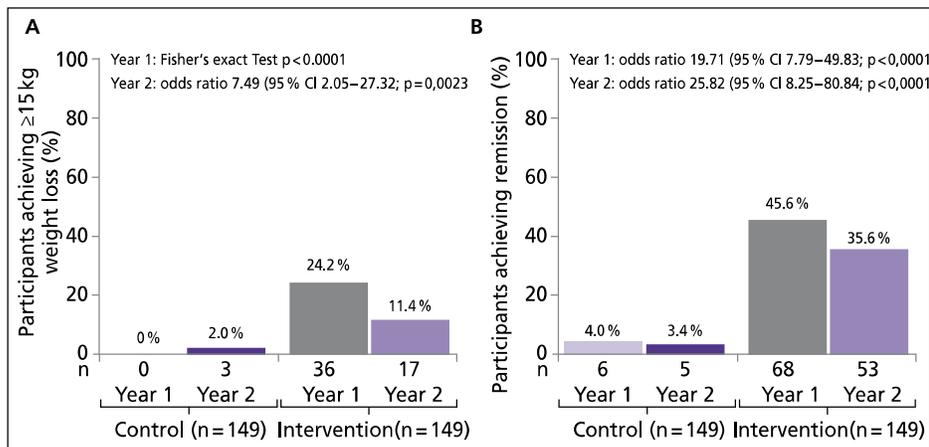
Abb. 5:

Anzahl der Studienteilnehmer in Prozent mit einem Gewichtsverlust von mindestens 15 kg und Remission eines Typ-2-Diabetes 1 und 2 Jahre nach Ernährungsintervention im Vergleich zur Kontrollgruppe., Lean et al., 2018

Medikamentöse Therapie der Adipositas und Prävention des Diabetes

Das aktuell erfolgversprechendste Antidiabetikum in der Adipositas-therapie ist *Semaglutid*, ein lang wirksamer Agonist des humanen GLP-1-Rezeptors. Neben der subkutanen Applikationsform, die seit 2017 in der EU zur Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus zugelassen und seit dem 15. Januar 2020 in Deutschland verfügbar ist, hat am 3. April 2020 das erste orale GLP-1-Analogon in einer Dosierung von 7 mg oder 14 mg die EU-Zulassung zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 erhalten.

Die aktuell laufende kardiovaskuläre Endpunktstudie SELECT (*Semaglu-*



side Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity) untersucht die Wirksamkeit und Effektivität von Semaglutid bei Menschen mit nachgewiesener Herz-Kreislauf-Erkrankung und Adipositas oder Übergewicht (ohne Diabetes mellitus). Der Studienabschluss ist für 2023 geplant.

Die Entwicklung von Polyagonisten könnte zukünftig ein weiterer wichtiger Meilenstein in der Adipositas-therapie sein. Ko- und Triagonisten mit Aktivität an den Rezeptoren für das glukagonähnliche Peptid 1 (GLP-1), Glukagon sowie das glukoseabhängige insulinotrope Polypeptid (GIP) zeigten in präklinischen Studien relevante positive Effekte auf das Körpergewicht und den Glukosestoffwechsel [15].

Das Prinzip sogenannter unimolekularer Polyagonisten beruht auf einer unabhängigen Aktivierung von Signalwegen, die zu einem synergistischen metabolischen Effekt führen. Beispielsweise bewirkt GLP-1 zusammen mit der thermogenetischen und lipolytischen Eigenschaft von Glukagon eine Senkung des Körpergewichts, während die insulinotrope Wirkung von GLP-1 die potenziell diabetogene Wirkung von Glukagon neutralisiert. Durch den komplementären Wirkmechanismus sind bereits geringe Dosen der Polyagonisten ausreichend, sodass sich übliche unerwünschte Nebenwirkungen GLP-1-basierter Therapieansätze reduzieren lassen [16].

Das Konzept der Ko- und Triagonisten wurde mittlerweile von mehreren Pharmafirmen aufgegriffen. So unterstützen die bisher vorliegenden Ergebnisse mehrerer Studien zum dualen GIP/GLP-1-Inkretinagonisten Tirzepatide dessen Potenzial zur Senkung von HbA_{1c} und Körpergewicht bei Menschen mit Typ-2-Diabetes [17–19]. In einer randomisierten, doppelblinden Phase-2-Studie zur Effektivität und Wirksamkeit von

Verschiedene Polyagonisten zeigten in präklinischen Studien positive Effekte auf das Körpergewicht und den Glukosestoffwechsel.

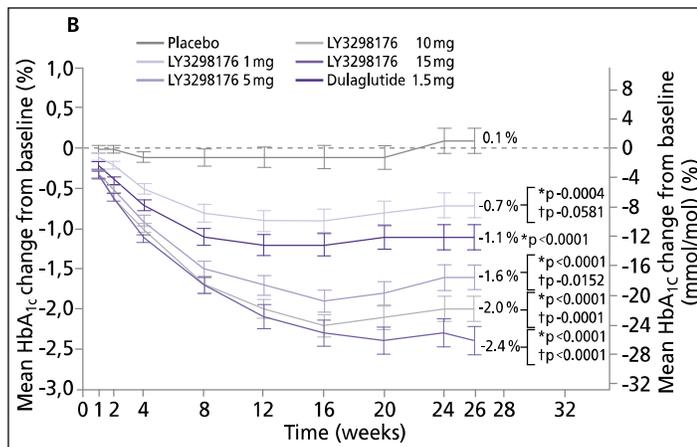


Abb. 6: Veränderung des Körpergewichts (kg) unter Behandlung mit Tirzepatide (LY3298176) einmal wöchentlich nach 26 Wochen, Frias et al., 2018

Tirzepatide wurden 318 Teilnehmer auf eine von sechs Behandlungsgruppen randomisiert. In den vier Interventionsarmen wurde der Kogonist einmal wöchentlich subkutan in einer Dosis von jeweils 1 mg, 5 mg, 10 mg oder 15 mg verabreicht und mit Placebo und subkutan verabreichtem Dulaglutid (1,5 mg, einmal wöchentlich) verglichen [19]. Über die Aktivierung beider Inkretinrezeptoren führte Tirzepatide nach 26 Wochen bei einem Ausgangs-BMI von 32 kg/m² zu einer dosisabhängigen Gewichtsreduktion von bis zu 11,3 kg und einer HbA_{1c}-Reduktion um 2,4 Prozent verglichen mit 2,7 kg und 1,1 Prozent unter Dulaglutid 1,5 mg einmal wöchentlich (Abb. 6).

Erste Ergebnisse des Ende 2019 eingeleiteten Phase-3-Studienprogramms *Surmount* für Patienten mit Übergewicht und Adipositas (ohne DMT2) werden für 2022 erwartet.

In Deutschland wurden 2018 24,2 adipositas-chirurgische Eingriffe pro 100.000 Erwachsene verzeichnet.

Adipositas-Chirurgie

Betrachtet man die Fallzahlentwicklung von 2006–2018 in Deutschland, erkennt man eine kontinuierliche Zunahme der adipositas-chirurgischen Eingriffe (16.748 Fälle im Jahr 2018). Allerdings gibt es große Disparitäten zwischen den Bundesländern. Im Jahr 2018 lassen sich so deutschlandweit nur 24,2 adipositas-chirurgische Fälle pro 100.000 Erwachsene verzeichnen, wovon ca. 53 Prozent Schlauchmagen-Operationen und 45 Prozent RYGB (Roux-en-Y-Magenbypass, kurz: Magenbypass) waren [20].

Im Kontext der metabolischen Chirurgie gibt es jedoch mittlerweile ausreichend Evidenz dafür, dass der RYGB als Primäreingriff bei adipösen Patienten mit Diabetes mellitus zu bevorzugen ist. Ein aktueller Vergleich der 5-Jahres-Ergebnisse von Schlauchmagen (SG) und RYGB wurde im Mai 2020 in JAMA veröffentlicht [21].

Forscher analysierten die Daten von 9.710 Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes, die zwischen Januar 2005 und September 2015 in 34 Zentren in verschiedenen Teilen der Vereinigten Staaten einen Magenbypass (64 Prozent der Patienten) oder einen Schlauchmagen (36 Prozent der Patienten) erhielten.

Die meisten Patienten hatten einen BMI von ≥ 40 kg/m², einen mittleren HbA_{1c} von 7,2 Prozent, waren durchschnittlich 50 Jahre alt und 73 Prozent waren Frauen. Die Kohorte wurde über einen Median von 2,7 Jahren und bis zu 5 Jahre verfolgt.

Eine Diabetesremission, definiert als postoperativer HbA_{1c} < 6,5 Prozent nach mindestens 6 Monaten ohne pharmakologische Therapie, trat bei 6.141 Patienten ein, hauptsächlich während der ersten 2 Jah-

re. Nach 5 Jahren war die Diabetesremission sowohl nach Magenbypassoperation als auch nach Schlauchmagenoperation hoch, jedoch nach Magenbypass um 10 Prozent wahrscheinlicher (Hazard Ratio [HR] 1,10). Während dieser Nachbeobachtung war ein Diabetesrezidiv – definiert als ein $HbA_{1c} \geq 6,5$ Prozent und/oder Wiederaufnahme einer Typ-2-Diabetesmedikation nach Remission – nach Magenbypass um 25 Prozent unwahrscheinlicher (HR 0,75). 5 Jahre postoperativ war der HbA_{1c} nach Magenbypass 0,45 Prozentpunkte niedriger als nach Schlauchmagenoperation (Senkung um 0,8 Prozentpunkte gegenüber 0,35 Prozentpunkten). **Auch der Gewichtsverlust war nach einem Magenbypass stärker ausgeprägt** als nach einer Schlauchmagen-OP (24,1 Prozent gegenüber 16,1 Prozent), was einem Unterschied von etwa 10 kg entspricht.

Als weiteres, etwas vereinfachtes, Standardverfahren mit erhaltener guter antidiabetischer Wirksamkeit hat sich in der aktuellen S3-Leitlinie „Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen“ die Omega-Loop-Operation (sog. Minibypass/One-Anastomosis-Gastric-Bypass, OAGB) durchgesetzt [22]. Im Unterschied zum Standardbypass wird ein längerer, schmaler Magenpouch gebildet und in einer einzigen Anastomose mit dem Dünndarm verbunden (Abb. 7). Bedingt durch die Anlage einer einzigen Nahtverbindung soll dieses Verfahren mit einer geringeren perioperativen Komplikationsrate als der klassische RYGB verbunden sein. Den Ergebnissen einer multizentrischen, randomisierten Studie an 9 bariatrischen Zentren in Frankreich zufolge war ein OAGB hinsichtlich Gewichtsverlust und metabolischer Ergebnisse nach 2 Jahren dem RYGB nicht unterlegen, jedoch war der OAGB mit signifikant höheren schweren unerwünschten Ereignissen (SAE) im Vergleich zum RYGB assoziiert (42 vs. 24) [23]. Dieser Unterschied war dabei auf eine höhere Anzahl ernährungsbedingter Komplikationen (Diarrhoe, Gallensteine, Reflux) nach OAGB zurückzuführen, bei einem Patienten war eine Umwandlung in einen RYGB bei Wernicke-Enzephalopathie erforderlich. Ursächlich hierfür könnte die in dieser Studie bei OAGB-Patienten gewählte Länge (200 cm) des biliopankreatischen Schenkels sein, der üblicherweise zwischen 150–200 cm variiert.

Ein weiterer wichtiger Aspekt dieser Studie ist die Tatsache, dass **60 Prozent der Diabetespatienten eine vollständige Remission nach OAGB** im Vergleich zu 38 Prozent nach RYGB erreichten. Die Teilremissionsraten lagen bei 10 Prozent bzw. 6 Prozent, wobei der Anteil

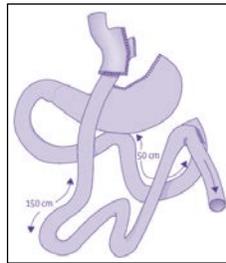


Abb. 7: One Anastomosis Bypass, Maud et al., 2019.

Eine Studie an 9 französischen Zentren zeigt: Nach OAGB erreichten 60 Prozent der Diabetespatienten eine vollständige Remission, nach RYGB 38 Prozent.

der Typ-2-Diabetes-Remissionen zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich war. Die Reduktion des HbA_{1c} war 2 Jahre nach OAGB signifikant größer (-2,3 Prozent vs. -1,3 Prozent). Trotz niedrigerer Frühkomplikationsraten nach OAGB (3,4 Prozent vs. 6,8 Prozent), wie in der vorliegenden Studie gezeigt, gibt es allerdings viele Kritiker, die das Problem der etwas höheren Spätkomplikationsrate (v. a. Gallefluss) als relevant ansehen und auf die Erfahrung der Billroth-Operationen hinweisen. Die Frage wird sich letztlich nur durch langfristige Studien klären lassen.

Die Literaturliste zu dem Artikel finden Sie auf:
www.diabetologie-online.de/gesundheitsbericht oder hier:



Prof. Dr. med. Jens Aberle
Bereich Endokrinologie und Diabetologie
Universitäres Adipositas Centrum Hamburg
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg
Tel.: 040-741 0544 12
E-Mail: aberle@uke.de

Wichtige Aussagen und Fakten

- ▶ Metabolische Störungen im Kindesalter sind meist irreversibel. Maßnahmen zur Gewichtsreduktion sollten vor allem auf weniger „adipogene“ Lebensbedingungen von Kindern und Jugendlichen abzielen.
- ▶ Eine individualisierte Ernährungstherapie, vermehrte körperliche Aktivität und Reduktion des Körpergewichts sollen die Grundlage der Diabetestherapie darstellen. Die Tageszeit und die Reihenfolge der Nahrungsaufnahme haben dabei ein beträchtliches Potenzial zur Senkung des (postprandialen) Blutzuckerspiegels.
- ▶ Die Entwicklung von Polygonisten könnte zukünftig ein wichtiger Meilenstein in der Adipositas-therapie sein.
- ▶ Bei sorgfältig selektionierten Patienten ist die Adipositas-Chirurgie eine kosteneffektive Behandlung, die Typ-2-Diabetes vorbeugt und behandelt sowie eine langfristige Kontrolle der Adipositas und eine langfristige Remission des Typ-2-Diabetes ermöglichen kann.

Nichtalkoholische Fettlebererkrankung: Ursache oder Folge des Diabetes?

Norbert Stefan^{1,2,3}

- ¹ Heisenberg-Proessur für klinisch-experimentelle Diabetologie, Abteilung für Innere Medizin IV, Bereiche Endokrinologie, Diabetologie und Nephrologie, Universitätsklinikum Tübingen
- ² Leiter der Abteilung Pathophysiologie des Prädiabetes des Instituts für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen (IDM) des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen
- ³ Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD)

Mittlerweile liegt weltweit bei mehr als 25 Prozent der erwachsenen Bevölkerung eine nichtalkoholische Fettlebererkrankung (*nonalcoholic fatty liver diseases, NAFLD*) vor. Dabei treten deutliche regionale Unterschiede in der Häufigkeit der NAFLD auf, mit einer Prävalenz >30 Prozent im Mittleren Osten und in Südamerika sowie einer Prävalenz von 13 Prozent in Afrika [1, 2]. Etwa ein Drittel der Menschen mit NAFLD entwickeln im Laufe des Lebens eine nichtalkoholische *Steatohepatitis (NASH)*. Während nur ein geringer Anteil (~4 Prozent) der Menschen mit einer nichtalkoholischen Fettleber (NAFL) eine *Leberzirrhose* entwickeln, ist dieser Anteil bei Menschen mit einer NASH deutlich höher (~20 Prozent) [3]. Vor allem die *Fibrose*, welche bereits bei einer NAFL vorliegen kann, geht mit einer deutlich erhöhten Gesamt mortalität und vor allem mit einer stark erhöhten *leberspezifischen Mortalität* einher [1]. **Die NAFLD verläuft chronisch und ist meist Folge genetischer und verhaltensbedingter Ursachen.** Während die genetisch bedingte NAFLD (z. B. aufgrund von Polymorphismen im PNPLA3- und im TM6SF2-Gen) nicht mit einer Insulinresistenz und nicht mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes einhergeht und sogar mit einem geringeren Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen vergesellschaftet ist, assoziiert die verhaltensbedingte und durch eine Fettverteilungsstörung bedingte NAFLD sehr stark mit kardiometabolischen Erkrankungen [4]. Im Folgenden soll nun der Zusammenhang der stoffwechselassoziierten NAFLD mit dem Typ-2-Diabetes erörtert werden, insbesondere unter dem Aspekt Ursache und Folge.

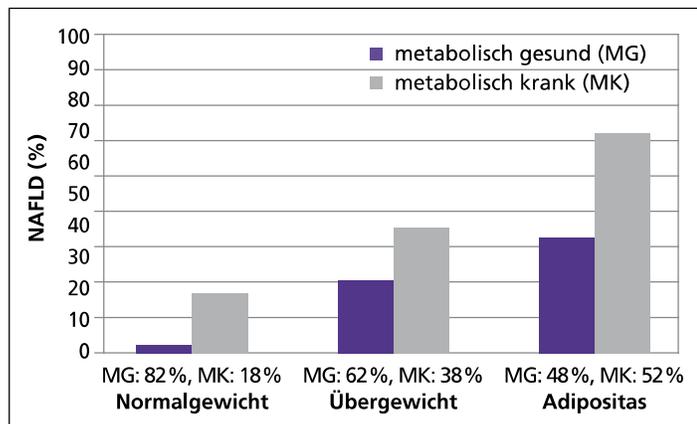
25 Prozent der erwachsenen Bevölkerung weltweit haben eine nichtalkoholische Fettleber.

Übergewicht, Adipositas: Vor allem beim zusätzlichen Vorliegen einer Hyperglykämie ist die Prävalenz der Fettleber deutlich erhöht.

NAFLD bei Übergewicht, Prädiabetes und Typ-2-Diabetes

Bei Übergewicht und Adipositas wird sehr häufig auch eine NAFLD diagnostiziert [4]. Dieser Zusammenhang ist aber sehr variabel. Vor allem beim zusätzlichen Vorliegen einer Hyperglykämie ist die Prävalenz der Fettleber deutlich erhöht. Diesbezüglich findet man z. B. **in der Tübinger Diabetes Familienstudie** zur Pathogenese des Diabetes bei Übergewicht und Adipositas eine Prävalenz der NAFLD von 21 Prozent und 42 Prozent, wenn kein Prädiabetes vorliegt. Wurde aber ein Prädiabetes diagnostiziert, liegt die Prävalenz der NAFLD bei 46 Prozent und 70 Prozent [5]. Ähnliche Häufigkeiten sieht man ebenfalls, wenn nicht nur die Hyperglykämie, sondern eine globale Stoffwechselstörung (metabolisch krank), bestehend aus Hyperglykämie, Dyslipidämie und arterieller Hypertonie, zur Stratifikation von Menschen mit Übergewicht und Adipositas herangezogen wird (36 Prozent vs. 23 Prozent und 69 Prozent vs. 39 Prozent) (Abb. 1) [6]. Unter diesem Aspekt müsste auch bei Normalgewicht und dem Vorliegen einer isolierten oder globalen Stoffwechselstörung eine erhöhte Prävalenz der Fettleber nachweisbar sein. Und in der Tat findet man bei normalgewichtigen Menschen eine erhöhte Prävalenz der NAFLD, wenn ein Prädiabetes (11 Prozent vs. 3 Prozent) oder eine globale Stoffwechselstörung (19 Prozent vs. 3 Prozent) (Abb. 1) vorliegt [5, 6]. Besteht bereits ein Diabetes, dann findet man eine NAFLD bei 55,5 Prozent der Patienten und eine NASH bei 37,3 Prozent der Patienten [7].

Abb. 1: Häufigkeit einer NAFLD bei metabolisch gesunden und metabolisch kranken Menschen in der Tübinger Diabetes Familienstudie, modifiziert nach Stefan N et al., *Cell Metabolism* 2017 [6]



NAFLD als Ursache und Folge des Diabetes

Bevor ich im Einzelnen auf die Frage eingehe, ob die NAFLD hauptsächlich eine Ursache oder eine Folge des Diabetes ist, und in wieweit

die NAFLD nicht hauptsächlich Folge einer erhöhten Fettmasse ist, möchte ich kurz zusammenfassen, inwieweit die stoffwechselassoziierte NAFLD zusammen mit dem Typ-2-Diabetes auftritt.

Diesbezüglich lernt man am besten, wenn man sich extreme Beispiele der Stoffwechselstörung ansieht. Viele Studien haben mittlerweile klar belegt, dass es Menschen mit Adipositas gibt, die weder durch eine Insulinresistenz und/oder eine Hyperglykämie gekennzeichnet sind, noch ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse haben [8]. Meine Kollegen und ich fanden, dass diese Menschen sich vor allem durch einen sehr niedrigen Fettgehalt in der Leber auszeichnen [9]. Andererseits fanden wir, dass in sehr seltenen Fällen eine Lipodystrophie neu auftreten kann, welche durch einen schwer zu behandelnden Typ-2-Diabetes und eine stark ausgeprägte Form der NASH gekennzeichnet ist [10]. Die Ursache für diese beiden extremen Formen der Stoffwechselsituation liegt sehr wahrscheinlich in einer adäquaten oder gestörten Funktion des Unterhautfettgewebes, vor allem im gluteofemorale Bereich, Fett langfristig zu speichern [11].

NAFLD als Ursache des Diabetes

Es ist gut belegt, dass eine vermehrte Fettansammlung in den Hepatozyten in den meisten Fällen (nicht aber bei einer Fettleber, die durch genetische Veränderungen in den wichtigen „Fettlebergenen“ PNPLA3 und TM6SF2 induziert wird) eine gestörte Insulinsignalübertragung zur Folge hat. Entsprechend ist die Glukoseproduktion der Leber erhöht, was einen Diabetes verschlimmern kann. Zusätzlich gibt die verfettete Leber in diesen Fällen auch vermehrt Hepatokine in das Blut ab (wie Fetuin-A, Follistatin, Selenoprotein P und andere Proteine), welche nach unseren Erkenntnissen und Ergebnissen vieler anderer Wissenschaftler die Insulinwirkung in der Leber und im Skelettmuskel hemmen und im Fettgewebe sowie in den Immunzellen eine subklinische Inflammation hervorrufen, welche wiederum die Insulinresistenz verstärkt. Weiterhin haben wir neue Erkenntnisse, dass Fetuin-A die insulinproduzierenden Betazellen schädigt [4] (Abb. 2).

NAFLD als Folge des Diabetes

Neben der vermehrten Speicherung von Lipiden, welche aus dem Fettgewebe die Leber erreichen, spielt die Neubildung von Fett aus Glukose und Fruktose eine wichtige Rolle. Über das Enzym ChREBP induzieren Glukose und Fruktose in der Leber ihre eigene Verstoffwechslung zu Fettsäuren. Daher geht beim Diabetes auch allein eine Normalisierung

Es gibt Menschen mit Adipositas, aber ohne Insulinresistenz und/oder ohne eine Hyperglykämie sowie ohne deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse.

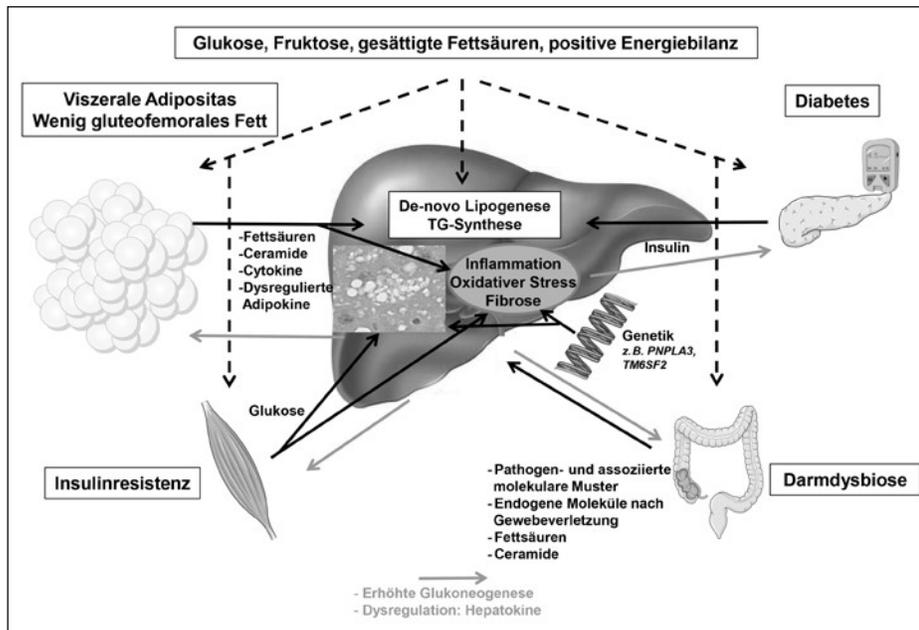


Abb. 2: Ursachen der NAFLD und deren Folgen für den Typ-2-Diabetes, modifiziert nach Stefan N et al., *Lancet Diabetes & Endocrinology* 2019 [4]

hoher Blutzuckerwerte, unabhängig von der Reduktion der Gesamtfettmasse, mit einer starken Reduktion des erhöhten Fettgehalts in der Leber einher. Weiterhin induziert Glukose in der Leber den oxidativen Stress und die Fibrogenese. Somit ist eine gute Blutzuckereinstellung beim Diabetes auch eine wichtige Grundlage, um einer NASH vorzubeugen oder sie erfolgreich therapieren zu können. Weiterhin ist bekannt, dass die Hyperinsulinämie, die sehr häufig beim Typ-2-Diabetes vorliegt, die Neubildung von Fett aus Glukose über die Aktivierung von SREBP-1c induziert. Somit ist gut belegt, dass beim Vorliegen eines Diabetes die Hyperglykämie und die Hyperinsulinämie eine NAFLD induzieren und ihren Verlauf verschlimmern können [4] (Abb. 2).

Fazit

Da die NAFLD sehr häufig beim Typ-2-Diabetes auftritt und auch zu dessen Pathogenese beiträgt, ist sie ein wichtiger Bestandteil in der Prädiktion, Prävention und Therapie des Typ-2-Diabetes geworden. Andererseits muss eine gute und Pathogenese-orientierte Therapie des Diabetes sichergestellt werden, um die NAFLD erfolgreich behandeln zu können. Erst danach ist es sinnvoll, spezifische pharmakologische Therapien einzusetzen, um die fortgeschrittenen Formen der NAFLD,

die NASH und die Fibrose, beim Vorliegen einer NAFLD und eines Diabetes zu therapieren. Diesbezüglich steht die Diabetologie nun im Fokus, um die beiden wichtigen und sich stark beeinflussenden Erkrankungen Typ-2-Diabetes und NAFLD erfolgreich zu behandeln und ihr Auftreten zu verhindern.

Die Literaturliste zu dem Artikel finden Sie auf:
www.diabetologie-online.de/gesundheitsbericht oder hier:



Prof. Dr. med. Norbert Stefan
Universitätsklinik Tübingen
Innere Medizin IV
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen
Tel.: +49 70 71-298 03 90
Fax: +49 70 71-295 97 4
E-Mail: norbert.stefan@med.uni-tuebingen.de

Die Diabetologie steht nun im Fokus, um die beiden wichtigen und sich stark beeinflussenden Erkrankungen Typ-2-Diabetes und NAFLD erfolgreich zu behandeln.

Wichtige Aussagen und Fakten

- ▶ Die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) tritt weltweit bei etwa 25 Prozent der erwachsenen Bevölkerung auf.
- ▶ Vor allem beim gemeinsamen Vorliegen von Adipositas und Hyperglykämie, sowohl gekennzeichnet durch einen Prädiabetes als auch durch einen Typ-2-Diabetes, findet man bei mehr als 70 Prozent der Patienten eine NAFLD.
- ▶ Die höchste Prävalenz einer nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH) findet man mit 40 Prozent ebenfalls beim Typ-2-Diabetes.
- ▶ In den meisten Fällen ist eine NAFLD sowohl eine Folge als auch eine Ursache des Diabetes mellitus.

Immunologie des Typ-1-Diabetes

Martin G. Scherm^{1,2}, Carolin Daniel^{1,2,3}

¹ Institute of Diabetes Research, Group Immune Tolerance in Type 1 Diabetes, Helmholtz Diabetes Center at Helmholtz Zentrum München

² Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD), München

³ Division of Clinical Pharmacology, Department of Medicine IV, Ludwig-Maximilians-Universität München

Immuntoleranz und Autoimmunität

Unzureichende Toleranzmechanismen führen zu Autoimmunerkrankungen wie Typ-1-Diabetes.

Das menschliche Immunsystem verfügt über vielfältige Mechanismen und hoch spezialisierte Zelltypen, mit deren Hilfe kontinuierlich eindringende Pathogene erkannt und effizient eliminiert werden. Hierbei muss gezielt zwischen fremden, potenziell schädlichen Eindringlingen auf der einen Seite und körpereigenen Strukturen auf der anderen Seite unterschieden werden. Um diese lebenswichtige Unterscheidung zu ermöglichen und damit die sogenannte Immuntoleranz aufrechtzuerhalten, werden bereits bei ihrer Entstehung im Thymus Immunzellen eliminiert, die körpereigene Strukturen erkennen.

Wenn diese als autoreaktiv bezeichneten Lymphozyten der negativen Selektion im Thymus entgehen und sie in die Peripherie ge-

langen, kommt ein zweiter Kontrollmechanismus zum Tragen: *Regulatorische T-Zellen* (Tregs), welche durch die Expression des Proteins Foxp3 (*forkhead box protein 3*) gekennzeichnet sind, können andere Immunzellen gezielt hemmen und sind somit von entscheidender Bedeu-

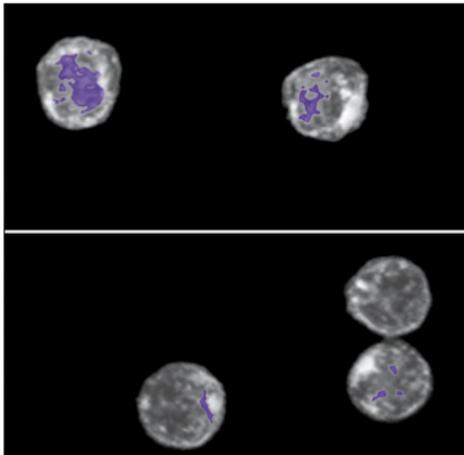


Abb. 1: Verminderte Tet2-Expression (violett) in T-Zellen von Individuen mit kürzlich diagnostiziertem Typ-1-Diabetes [5]

tion, um Immunangriffe auf körpereigene Strukturen zu verhindern und so die Immunhomöostase zu gewährleisten.

Im gesunden Körper herrscht somit ein Gleichgewicht zwischen Immunität und Toleranz, dessen Aufrechterhaltung eine komplexe, an die sich ständig verändernden Bedingungen angepasste Regulation des Immunsystems erforderlich macht. **Wenn die Toleranzmechanismen des Immunsystems nicht oder nur unzureichend funktionieren,** kann dies zu Autoimmunität, also der Zerstörung von körpereigenen Strukturen durch autoreaktive Immunzellen, führen.

Typ-1-Diabetes

Typ-1-Diabetes ist die häufigste Autoimmunerkrankung im Kindes- und Jugendalter. Aufgrund dieser hohen Prävalenz schon in jungen Jahren und einer weltweit steigenden Inzidenz stellt die Krankheit eine erhebliche Herausforderung für das Gesundheitssystem dar. Bei Typ-1-Diabetes handelt es sich um eine organspezifische Autoimmunerkrankung, was bedeutet, dass ein einzelnes Organ im Zuge einer überschießenden Immunreaktion attackiert wird. Autoreaktive Immunzellen nehmen bestimmte Strukturen (Antigene) in den insulinproduzierenden Betazellen im Pankreas als körperfremd wahr und zerstören diese nach und nach. Dieser graduelle Verlust der Betazellen führt zu einer ungenügenden Blutzuckerkontrolle. Um lebensbedrohliche Komplikationen infolge eines erhöhten Blutzuckerspiegels (Hyperglykämie) zu verhindern, ist eine lebenslange Insulin-Ersatztherapie erforderlich. Selbst bei lückenloser Insulinversorgung können jedoch sekundäre Komplikationen und Spätfolgen wie Nierenversagen und Herzerkrankungen auftreten.

Tregs und Typ-1-Diabetes-Pathogenese

Während autoreaktive T-Zellen bei der Zerstörung der Betazellen im Pankreas eine wichtige Rolle spielen, sind ihre regulatorischen Ge-

Beim Typ-1-Diabetes zerstören Immunzellen die insulinproduzierenden Betazellen im Pankreas.

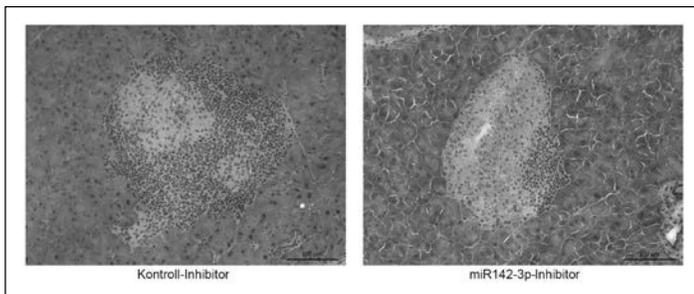


Abb. 2: miR142-3p-Inhibition reduziert Immunzell-Infiltration des Pankreas in einem Mausmodell des Typ-1-Diabetes [5].

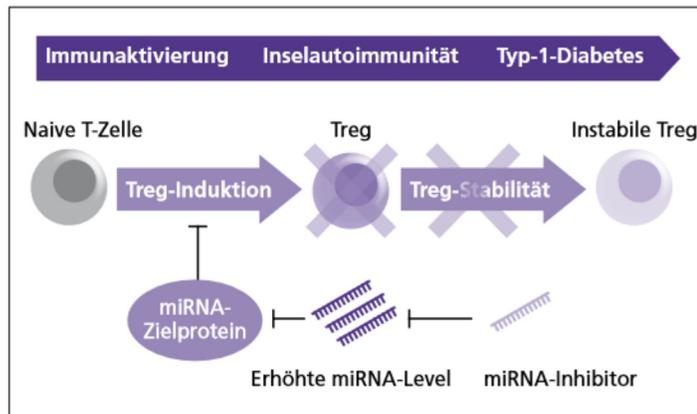
Eingeschränkte Induktion, Stabilität und Funktion von Tregs trägt zur Autoimmunaktivierung bei.

genspieler in ihrer Funktion eingeschränkt. Dies führt dazu, dass die Treg-vermittelten Toleranzmechanismen, welche in einem gesunden Menschen Autoimmunität verhindern, nicht hinreichend greifen. Diese Beeinträchtigungen betreffen die Induktion, die Stabilität und die Funktion von Tregs und sie treten bereits im Stadium der Inselautoimmunität, einer präsymptomatischen Phase vor dem Auftreten von klinischen Symptomen, auf. Hierbei ist die Progressionszeit von der Inselautoimmunität zum klinischen Typ-1-Diabetes sehr heterogen, **was auf multiple, vielgestaltige Beeinträchtigungen der Immuntoleranz hindeutet** [1]. Die molekularen Grundlagen, die zur eingeschränkten Induktion, Stabilität und Funktion von Tregs beitragen und somit zur Aktivierung von autoreaktiven T-Zellen und Inselautoimmunität führen, sind nach wie vor unzureichend erforscht.

Verminderte Treg-Induktion

Aus diesem Grund beschäftigten sich mehrere kürzlich durchgeführte Studien mit den Mechanismen, die in der frühen Phase der Inselautoimmunität zur gestörten Treg-Homöostase und somit zu überschießenden Immunreaktionen und zur Entstehung von Typ-1-Diabetes beitragen. Umfangreiche Analysen der T-Zell-Populationen von Kindern in unterschiedlichen Phasen der Inselautoimmunität zeigten, dass hohe Frequenzen von insulinspezifischen Tregs und eine verringerte Anzahl von *insulinspezifischen folliculären T-Helfer(Tfh)-Vorläuferzellen* bei Kindern mit einem langsamen Fortschreiten der Inselautoimmunität verbunden sind [2]. Darüber hinaus zeigten naive T-Zellen von Kindern mit Inselautoimmunität ein reduziertes Treg-Induktionspotenzial in vitro, sowohl auf insulinspezifischer als auch auf polyklonaler Ebene [3].

Abb. 3:
Verminderte Treg-Induktion und -Stabilität während der Inselautoimmunität und miRNA-Inhibierung als mögliche Interventionsstrategie



In humanisierten Mausmodellen ohne Autoimmunaktivierung führte die Applikation von stark *agonistischen humanen Insulin-Mimetopen* in vivo zu einer effizienten Induktion von humanen insulinspezifischen Tregs [4]. Im Gegensatz dazu weisen erste Daten aus humanisierten Mäusen mit Inselautoimmunität auf reduzierte Treg-Frequenzen und eine erhöhte Infiltration humaner T-Zellen im Pankreas hin. Zusätzlich zu der beeinträchtigten Treg-Induktion deuten aktuelle Studien auf eine reduzierte Treg-Stabilität hin, die zur gestörten Immuntoleranz während der fortschreitenden Inselautoimmunität beiträgt.

Beeinträchtigte Treg-Stabilität

Epigenetische Modifikationen, wie veränderte DNA-Methylierungsmuster von regulatorischen Genelementen, stellen kritische Faktoren für die Pathogenese zahlreicher Autoimmunerkrankungen dar. Unter anderem fungieren sie als wichtige Regulatoren der Funktion von Tregs und beeinflussen direkt deren Stabilität. Die Expression des *Foxp3*-Gens, welches für die Entwicklung und Funktion von Tregs von entscheidender Bedeutung ist, wird durch DNA-Methylierung gesteuert, welche die Zugänglichkeit der DNA für Transkriptionsfaktoren verändert. Hierbei ist vor allem die sogenannte „*conserved noncoding sequence 2*“ (CNS2) von *Foxp3* von Bedeutung, deren Demethylierung eine dauerhafte *Foxp3*-Expression und damit die Stabilität von Tregs gewährleistet.

Unter Verwendung von Blutproben von Kindern mit Inselautoimmunität oder Typ-1-Diabetes und eines Mausmodells für Typ-1-Diabetes („non-obese diabetic mouse“, kurz NOD-Maus) konnten wir zeigen, dass diese wichtige epigenetische Signatur der *Foxp3* CNS2 während der Autoimmunität nur unzureichend ausgeprägt ist und folglich die effiziente Induktion von Tregs und deren Stabilität beeinträchtigt sind [5]. Dies ist auch schon in Tregs von NOD-Mäusen mit einem sehr frühen Beginn der Inselautoimmunität (<30 Tage) der Fall, was auf eine mögliche ursächliche Rolle der Treg-Instabilität für Autoimmunaktivierung und -progression hindeutet. Trotz dieser neuen Erkenntnisse sind die exakten molekularen Mechanismen, die der beeinträchtigten Treg-Induktion und Stabilität zugrunde liegen, noch nicht hinreichend verstanden, weshalb wir in umfassenden Studien die Rolle von *micro-RNAs* (miRNAs) als potenzielle Regulatoren von gestörter Immuntoleranz untersucht haben.

miRNAs und Immunregulation

Es wird zunehmend deutlich, dass miRNAs entscheidend zur Funktion und Homöostase des Immunsystems beitragen. Durch die Feinregulierung der

Veränderte DNA-Methylierungsmuster des *Foxp3*-Gens führen zu verminderter Treg-Stabilität.

Expression wichtiger Gene beeinflussen sie direkt die Entwicklung und Funktion von verschiedenen Immunzelltypen, einschließlich Tregs [6, 7]. miRNAs sind die am häufigsten vorkommenden Vertreter der Klasse der sogenannten *kleinen nicht-codierenden RNAs* (englisch „small non-coding RNA“, kurz sncRNA). Sie sind ~22 Nukleotide lang, einzelsträngig und steuern die Expression von zahlreichen spezifischen Zielgenen durch komplementäre Bindung der entsprechenden Bindesequenz der jeweiligen mRNA. In der Folge werden Proteine der AGO-Familie rekrutiert, was zum Abbau der mRNA führt oder deren Translation in Proteine blockiert.

miRNAs und Treg-Homöostase

Erhöhte miRNA-Spiegel in T-Zellen tragen zur gestörten Immuntoleranz und Aktivierung der Autoimmunität bei.

Um einen möglichen Beitrag von miRNAs zur gestörten Immuntoleranz im Verlauf von Typ-1-Diabetes zu untersuchen, erhoben wir umfassende miRNA-Expressionsprofile in *CD4+ T-Zellen* von Kindern mit und ohne Inselautoimmunität unter Verwendung unterschiedlicher Methoden wie miRNA-Sequenzierung und *HITS-CLIP* (high-throughput sequencing of RNA isolated by crosslinking immunoprecipitation). Auf diesen Erkenntnissen aufbauend, konnte in drei Studien **ein direkter Zusammenhang zwischen der Hochregulation einzelner miRNAs (miR181a, miR92a, miR142-3p) in T-Zellen und der beeinträchtigten Treg-Induktion** während des Einsetzens der Inselautoimmunität nachgewiesen werden.

Die erste Studie zeigte, dass die Dysregulation von miR181a und nachgeschalteter Signalwege zu einer verstärkten Expression des Proteins *NFAT5* (Nuclear factor of activated T cells 5) führt, was wiederum entscheidend zur Beeinträchtigung der Treg-Induktion während der Inselautoimmunität beiträgt [3]. Die zweite Studie lieferte klare Hinweise darauf, dass hohe Spiegel von miR92a während der Phase der Inselautoimmunität zur Induktion von Tfh-Vorläuferzellen sowie einer beeinträchtigten Treg-Induktion beitragen, zwei Mechanismen, die sowohl am Auftreten als auch am Fortschreiten der Inselautoimmunität beteiligt sind [2].

Zudem wurden auch die Rolle von miR142-3p und ihrer spezifischen Ziel-mRNAs sowie nachfolgende Signalwege genauer untersucht [5]. miR142-3p wird während des Einsetzens der Inselautoimmunität verstärkt exprimiert, was zu einer verminderten Expression des Proteins *Tet2* (ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenase 2) führt. Unter Verwendung verschiedener molekularer und zellulärer Ansätze, einschließlich miRNA-Modulation und Funktionsverlustmodellen, wurde die mRNA von *Tet2* als direktes Ziel von miR142-3p bestätigt. Das Protein *Tet2* ist insbesondere im Zusammenhang mit verminderter Treg-Stabilität von großem Interesse, da es, im Zusammenspiel

mit anderen Proteinen, die DNA-Demethylierung von regulatorischen Genregionen wie der Foxp3 CNS2 bewirkt. Somit ist es von entscheidender Bedeutung für die langanhaltende Expression von Foxp3 und die Stabilität von Tregs. Die verminderte Expression des epigenetischen Modulators Tet2 während der Inselautoimmunität war direkt mit einer unzureichenden DNA-Demethylierung der Foxp3 CNS2 in humanen und murinen Tregs verbunden. Dies korrelierte auch mit einer reduzierten Frequenz von Tregs im Pankreas von Mäusen mit Inselautoimmunität.

miRNA-Modellierung als mögliche Interventionsstrategie

Auf diesen Erkenntnissen aufbauend wurde in Pilotstudien eine mögliche Anwendbarkeit für zukünftige Interventionsstrategien getestet, die darauf abzielen, das Fortschreiten von Inselautoimmunität und Auftreten von Typ-1-Diabetes zu verhindern. Hierfür wurden spezifische miRNA-Inhibitoren verwendet, um zu untersuchen, ob die gezielte Blockade von miRNAs die Induktion von Tregs verbessern und die Immunaktivierung bei bestehender Inselautoimmunität reduzieren kann. miRNA-Inhibitoren sind kurze, synthetische DNA-Stränge die gezielt an die jeweilige miRNA binden und so ihre Funktion blockieren. In Übereinstimmung mit unseren Erkenntnissen resultierte die Inhibierung von miR142-3p in einer Normalisierung der Tet2-Abundanz und verbesserter Treg-Induktion in vitro sowie in reduzierter Autoimmunität in Typ-1-Diabetes-Mausmodellen in vivo. Des Weiteren wurde mithilfe von humanisierten Mausmodellen die Relevanz der bisherigen Befunde und damit eine mögliche Anwendbarkeit für etablierten humanen Typ-1-Diabetes gezeigt.

Fazit

Die oben beschriebenen Studien verdeutlichen die besondere Relevanz der immunologischen Komponente des Typ-1-Diabetes für dessen Entstehung sowie für die Entwicklung von zukünftigen Behandlungs- und Präventionsstrategien. Gerade auch die Plastizität der Immuntoleranzstörungen, welche zur Heterogenität der präklinischen Phase der Inselautoimmunität beitragen, sowie die daran beteiligten Immunzellpopulationen und die dort wirkenden molekularen Mechanismen sind noch unzureichend erforscht, und Erkenntnisse in diesem Forschungsgebiet können entscheidend zu unserem Verständnis von Autoimmunität und Typ-1-Diabetes beitragen.

miRNAs werden mehr und mehr als wichtige Regulatoren des Immunsystems verstanden, die auch zur Entstehung von Autoimmunität beitragen und deren spezifische Modulation einen vielversprechenden

Die Hemmung von miRNAs ist eine mögliche Strategie zur Wiederherstellung der Immunhomöostase.

Ansatzpunkt für zukünftige Interventionsstrategien zur Verbesserung der Treg-Homöostase und der Immuntoleranz darstellen. Trotz dieser wichtigen Erkenntnisse stehen noch wichtige Schritte zur Weiterentwicklung an, um eine miRNA-basierte Stärkung von Tregs und damit eine Reduktion der Inselautoimmunität zu ermöglichen. Im Vordergrund stehen hier insbesondere innovative Strategien, um die selektive und gezielte Abgabe von miRNA-Inhibitoren an die gewünschte Zellpopulation im jeweiligen Zielorgan zu verbessern, um sowohl das Wirkungs- als auch das Sicherheitsprofil solcher Anwendungen zu gewährleisten. Zusammenfassend trägt die Erforschung der immunologischen Komponente des Typ-1-Diabetes entscheidend zu unserem Verständnis der Krankheit bei. Insbesondere auch die Identifizierung der zugrunde liegenden Signalwege, die an der Aktivierung und am Fortschreiten der Inselautoimmunität mitwirken, sind von entscheidender Bedeutung für die Entwicklung zukünftiger Interventionsstrategien, um die Entstehung von Typ-1-Diabetes zu verlangsamen oder sogar ganz zu verhindern.

Die Literaturliste zu dem Artikel finden Sie auf:
www.diabetologie-online.de/gesundheitsbericht oder hier:



Prof. Dr. Carolin Daniel
Heidemannstraße 1
80939 München
Tel.: 089-3187-2188
E-Mail: carolin.daniel@helmholtz-muenchen.de

Wichtige Aussagen und Fakten

- ▶ Im gesunden Immunsystem sind Tregs wichtige Regulatoren der Immuntoleranz und tragen zur Aufrechterhaltung der Immunhomöostase bei.
- ▶ Der Entstehung von Inselautoimmunität und dem Fortschreiten zu klinischem Typ-1-Diabetes liegen vielfältige Immuntoleranzdefekte zugrunde.
- ▶ In der präsymptomatischen Inselautoimmunität-Phase sind Treg-Induktion, -Stabilität und -Funktion vermindert.
- ▶ Veränderte miRNA-Expression und unzureichende DNA-Demethylierung von regulatorischen Genregionen beeinträchtigen Tregs und tragen so zur Inselautoimmunität bei.
- ▶ Die gezielte Beeinflussung von miRNAs mithilfe von spezifischen Inhibitoren führt zu verbesserter Treg-Induktion, -Stabilität und Immuntoleranz.
- ▶ Im Vordergrund der Forschung an miRNAs stehen insbesondere innovative Strategien, um die selektive und gezielte Abgabe von miRNA-Inhibitoren an die gewünschte Zellpopulation im jeweiligen Zielorgan zu verbessern, um sowohl das Wirkungs- als auch das Sicherheitsprofil solcher Anwendungen zu gewährleisten.

Betazell-Ersatztherapie für Patienten mit Diabetes – aktueller Stand 2020 und Perspektiven

Barbara Ludwig¹

¹ Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Medizinische Klinik und Poliklinik III und Zentrum für Regenerative Therapien Dresden, Technische Universität Dresden, und Paul Langerhans Institut Dresden des Helmholtz Zentrums München am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden, Medizinische Fakultät, DZD – Deutsches Zentrum für Diabetesforschung

Die Behandlungsmöglichkeiten des Diabetes mellitus haben sich in den letzten Jahren erheblich erweitert. Im nächsten Jahrzehnt könnte eine kombinierte und konzentrierte Anwendung von pharmakologischen, biotechnologischen und zellbasierten Behandlungsstrategien die Therapie revolutionieren. Entscheidend dafür ist die Interaktion von an den Grundlagen orientierten und klinisch tätigen Wissenschaftlern auf den Gebieten der Diabetologie, Zellbiologie, Immunologie, und Transplantationsmedizin, aber auch von Materialwissenschaftlern und Biotechnologen. Das gemeinsame Ziel sollte die Etablierung von individualisierten und sicheren Therapieformen für eine breite Patientenpopulation sein. Die Therapieziele orientieren sich an Lebensqualität und Lebensverlängerung ohne relevante Spätkomplikationen.

Die Pankreas- und Inseltransplantation als klinisch verfügbare Optionen zur Betazell-Ersatztherapie stellen bei richtiger Indikationsstellung eine Therapie mit hohem Potenzial für die Glykämiekontrolle, Stabilisierung von Spätschäden und Lebensqualität dar. **Die für eine Transplantation notwendigen gespendeten menschlichen Organe decken den Bedarf jedoch bei Weitem nicht.** Neben der Generierung von Betazellen aus Stammzellen stellt die Xenotransplantation von Schweineinseln eine vielversprechende Option der Betazell-Ersatztherapie dar. Abstoßungsreaktionen können in diesem Fall durch genetische Modifikationen der Spenderschweine oder innovative Konzepte der Mikro- oder Makroverkapselung gelöst werden.

Eine kombinierte und konzentrierte Anwendung von pharmakologischen, biotechnologischen und zellbasierten Behandlungsstrategien könnte die Therapie revolutionieren.

Patienten mit Diabetes brauchen individuelle Therapieansätze

Die enorme Heterogenität bei Typ-1-Diabetes erfordert individuelle Therapieansätze und kluge Konzepte des Behandlungsmanagements.

Weltweit leiden derzeit 463 Millionen Menschen an Diabetes mellitus, und die *Internationale Diabetes-Föderation* (IDF) prognostiziert bis zum Jahr 2045 eine Zunahme der Prävalenz um 51 Prozent auf 700 Millionen Menschen mit Diabetes (www.diabetesatlas.org). Etwa 10 Prozent dieser Patienten leiden an Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM), einer Autoimmunerkrankung, die durch Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen der Bauchspeicheldrüse zu einem Insulinmangel führt. Die dauerhafte Gabe von Insulin ist bei dieser Patientengruppe lebensnotwendig.

Die schiere Zahl an Patienten mit Diabetes mellitus macht deutlich, dass ein erheblicher Druck besteht, breit verfügbare, sichere und bezahlbare Therapien zu entwickeln und bereitzustellen. Die enorme Heterogenität der Erkrankung erfordert dabei individuelle Therapieansätze und kluge Konzepte des Behandlungsmanagements. **Die Betazell-Ersatztherapie stellt die ultimative Therapie-Option für Patienten mit einem Insulinmangeldiabetes dar.**

Aktuelle klinische Therapiekonzepte

Für die Mehrzahl der Patienten mit einem Insulinmangeldiabetes (Diabetes mellitus Typ 1, Spätstadium des Diabetes mellitus Typ 2, Diabetes mellitus Typ 4) ist die exogene Insulintherapie eine optimale, sichere und effektive Behandlungsform. Das Konzept der multiplen täglichen Insulininjektion (MDI-Therapie) und das der kontinuierlichen subkutanen Insulininfusion über eine Insulinpumpe (CSII) sind in aller Regel probate Behandlungsformen, um eine gute Stoffwechselkontrolle und eine Minimierung von Spätfolgen zu erreichen [1]. Die enormen Entwicklungen der letzten Jahre im Bereich der Diabetestechnologie (Flash-Glukose-Messgeräte, Insulinpumpen, sensorgestützte Insulinpumpensysteme) haben Einzug in die Routinebehandlung gehalten, zeigen insbesondere bei Patienten mit ausgeprägter metabolischer Instabilität einen signifikanten Vorteil und helfen vor allem, schwere Unterzuckerungen zu vermeiden und die Lebensqualität entscheidend zu verbessern.

Mit dem Begriff „Betazell-Ersatztherapie“ werden Therapiekonzepte angesprochen, die durch zellbasierte oder (bio-)technologische Ansätze oder eine Kombination aus beiden neben der Insulinsekretion auch die regulatorischen Fähigkeiten der nativen Betazellen zu ersetzen oder imitieren versuchen.

Transplantation als ultimative Betazell-Ersatztherapie

Nach wie vor sind die Pankreas- und die Inseltransplantation die einzig klinisch verfügbaren Methoden zur Betazell-Ersatztherapie. Beide Therapieformen führen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 zu einer effektiven Vermeidung von Hypoglykämien, können eine normale Stoffwechselkontrolle wiederherstellen und diabetesassoziierte Komplikationen zumindest stabilisieren [2–6]. Allerdings erfordern beide Transplantationsformen eine dauerhafte systemische Immunsuppression, um Abstoßungsreaktionen des Körpers gegen die „fremden“ Zellen zu verhindern. Insofern muss vor einer Transplantation immer eine sorgsame Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Die Pankreastransplantation wird meist simultan mit einer Nierentransplantation bei Patienten mit (prä-)terminaler Niereninsuffizienz durchgeführt und stellt für diese Patientengruppe den Goldstandard in der Therapie dar [7]. Die entscheidenden Kontraindikationen sind maligne Erkrankungen, chronische Infektionen, unzureichende Adhärenz und schwere kardiovaskuläre Vorerkrankungen. Außerdem sollten Patienten im Alter > 50 Jahre einer besonders kritischen Evaluation unterzogen werden [8]. Die simultane Pankreas-Nieren-Transplantation zeigt ein 5-Jahres-Pankreasorganüberleben von 83 Prozent und ist den Ergebnissen einer alleinigen Pankreas- oder Pankreas-nach-Nieren-Transplantation (55 Prozent und 70 Prozent) überlegen [9]. Grundsätzlich können Patienten mit Diabetes mellitus nach einer simultanen **Pankreas-Nieren-Transplantation einen suffizienten Schutz vor schweren Hypoglykämien und eine normale Stoffwechselkontrolle über mehr als zehn Jahre erwarten** [7, 9, 10].

Die **Pankreastransplantation alleine** wird meist bei relativ jungen (< 50 Jahre) und schlanken (BMI < 30 kg/m²) Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen durchgeführt. Diese Selektion von Pankreastransplantatempfängern führt zu einer Reduktion der operativen Sterblichkeit (< 1 Prozent) und einer Verminderung des frühen Organverlusts aus technischen Gründen (< 10 Prozent) [11, 12]. Die Hauptindikationen für die alleinige Pankreastransplantation sind häufige, akute und schwere metabolische Komplikationen (Hypoglykämien, Hyperglykämien, Ketoazidose), schwerste klinische und emotionale Probleme mit exogener Insulintherapie oder ein Versagen der konventionellen Therapiemethoden einschließlich technologischer Hilfsmittel [13].

Die **Inseltransplantation** alleine als minimalinvasives Verfahren ist indiziert bei Patienten mit exzessiver metabolischer Labilität und häufigen schweren Hypoglykämien, meist in Kombination mit einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung. Eine Inseltransplantation kann aufgrund

Die Pankreas-transplantation stellt für Patienten mit (prä-)terminaler Niereninsuffizienz den Goldstandard in der Therapie dar.

Unabhängig von der Art der Transplantation erreicht die Mehrzahl der Patienten eine zuverlässige Prävention von problematischen Hypoglykämien mit annähernd normaler Stoffwechselkontrolle.

der geringen verfahrensassozierten Komplikationen auch bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen und älteren Patienten mit Diabetes mellitus durchgeführt werden, die für eine Pankreastransplantation nicht infrage kommen [2, 14, 15]. Eine sorgfältige Indikationsstellung und signifikante Verbesserung der Inselisoliationsprotokolle und der medikamentösen supportiven Therapie haben zu entscheidenden Verbesserungen der Ergebnisse der Inseltransplantation geführt [2]. Insulinunabhängigkeit kann in der Hälfte der Fälle über 5 Jahre erreicht werden [2]. Das primäre Therapieziel der Inseltransplantation ist aber eine gute und stabile Glykämiekontrolle ($\text{HbA}_{1c} < 7$ Prozent) und die Vermeidung schwerer Hypoglykämien [16, 17]. Eine weitere wichtige Zielstellung ist die Vermeidung bzw. Stabilisierung diabetesassoziierter Spätfolgen und die Verbesserung der Lebensqualität.

Die **simultane Nieren-Insel-Transplantation** ist eine sinnvolle Alternative zur kombinierten Pankreas-Nieren-Transplantation, insbesondere für Patienten mit kritischen Komorbiditäten. In Deutschland ist diese Therapie-Option allerdings seit 2010 aufgrund gesetzlicher Regelungen nicht mehr durchführbar. Eine **Insel-nach-Nieren-Transplantation** kommt für Patienten mit T1DM und terminaler Niereninsuffizienz infrage, die entweder eine alleinige Nierentransplantation (Leichenspende oder Lebendspende) erhalten oder das Pankreas nach kombinierter Pankreas-Nieren-Transplantation verloren haben.

Zusammenfassend kann unabhängig von der Art der Transplantation (Pankreas- oder Inseltransplantation) bei der Mehrheit der Patienten eine zuverlässige Prävention von problematischen Hypoglykämien mit annähernd normaler Stoffwechselkontrolle erreicht werden. Tatsächlich stellen die Pankreas- und Inseltransplantation zum momentanen Zeitpunkt die einzigen Therapieformen dar, die eine anhaltende Wiederherstellung der Hypoglykämie-Wahrnehmung und einer Glukoseregulation/-gegenregulation gewährleisten können [18]. Eine sorgfältige Indikationsstellung, rationale Nutzen-Risiko-Abwägung und eine klare Beschreibung der eigenen Therapieziele und -erwartungen sind wichtige Voraussetzungen für einen erfolgreichen Einsatz.

Zukunftsperspektiven der Transplantation

Trotz der enormen Fortschritte, gerade im Bereich der Inseltransplantation, in den letzten Jahren gibt es eine Reihe von Faktoren, die einer Ausweitung der Indikation und einer breiteren Anwendung dieser Therapie-Option nach wie vor entgegenstehen. Der persistierende Spenderorganmangel sowie die Notwendigkeit der Immunsuppression stellen dabei große Hürden dar.

Insofern sind die Erschließung alternativer Zellquellen sowie die immunologische Kontrolle entscheidende Meilensteine für eine breitere Verfügbarkeit von Betazell-Ersatztherapien für Patienten mit Insulinmangeldiabetes. **Sehr vielversprechend und von enormem Potenzial ist dabei die Generierung von insulinproduzierenden Zellen durch Differenzierung aus embryonalen oder induzierbaren pluripotenten Stammzellen** [19, 20]. Im Tiermodell können damit bereits eindrucksvolle Ergebnisse erzielt werden, jedoch besteht noch erheblicher Forschungsbedarf in Bezug auf die Effektivität der Insulinsekretionsleistung und Regulation. Auch Sicherheitsaspekte sind noch nicht vollständig adressiert. Beispielsweise zeigen die bislang erfolgreich aus humanen embryonalen Stammzellen generierten „Betazellen“ eine gewisse Persistenz von sogenannten undifferenzierten Zellen, die eine Tumorentwicklung bedingen können. Weiterhin stellen diese neu generierten Betazellen einen potenziellen Angriffspunkt für die beim T1DM zugrunde liegenden Autoimmunreaktionen dar.

Eine weitere Alternative stellen Inselzellen tierischen Ursprungs, sogenannte xenogene Betazellen, dar (Übersichten [21, 22]). Zahlreiche Studien konnten die Wirksamkeit von porzinen (Schweine-)Pankreasinseln zur Behandlung des Diabetes belegen, die physiologische Regulation ist der des Menschen ähnlich, und Schweineinsulin hat eine lange Tradition in der Anwendung im Menschen.

Eine entscheidende Zukunftsperspektive der Xenotransplantation ergibt sich aber aus den enormen Möglichkeiten der genetischen Modifikation von Spenderschweinen. Hierdurch wird es möglich, maßgeschneiderte Spendertiere speziell für diverse Transplantations-therapien zu entwickeln. **Eine wichtige Hürde für die klinische Insel-Xenotransplantation ist die T-Zell-vermittelte Abstoßung.** Diese kann durch eine systemische Blockade der Kostimulation von T-Zellen überwunden werden. Die Aktivierung von T-Zellen erfolgt durch die Wechselwirkung des T-Zell-Rezeptors mit einem antigenbeladenen MHC(Major Histocompatibility Complex)-Molekül einer antigenpräsentierenden Zelle (APC) sowie durch ein zweites Signal (=Kostimulation), das durch die Interaktion von kostimulatorischen Molekülen auf der Oberfläche von T-Zellen und APCs induziert wird. Ein solches Paar von kostimulatorischen Molekülen ist CD28 auf T-Zellen und CD80/CD86 auf APCs. Deren Interaktion kann durch lösliche Moleküle, wie CTLA4-Ig oder seine Variante LEA29Y, die CD80/CD86 mit höherer Affinität bindet, blockiert werden, wodurch die Aktivierung von T-Zellen verhindert wird.

Für eine breitere Verfügbarkeit von Betazell-Ersatztherapien sind die Erschließung alternativer Zellquellen und die immunologische Kontrolle entscheidende Meilensteine.

Die Wirksamkeit von Transplantaten von speziell für die Inseltransplantation generierten Spendertieren konnte bereits in mehreren Tiermodellen gezeigt werden.

Diese kostimulationsblockierenden Moleküle wurden bislang meist systemisch verabreicht. Die genetische Modifikation der Spenderschweine ermöglicht jedoch auch deren lokale Herstellung im Transplantat. Dies bietet die Chance, das Xenotransplantat vor der T-Zell-vermittelten Abstoßung zu schützen, ohne eine systemische Blockade der T-Zell-Aktivierung zu verursachen. Es ist gelungen, transgene Schweine zu generieren, die LEA29Y spezifisch in den Betazellen des Pankreas bilden [23]. Die Wirksamkeit von Transplantaten solcher speziell für die Inseltransplantation generierter Spendertiere konnte bereits in mehreren Tiermodellen gezeigt werden [24] und weitere präklinische Testungen auf Wirksamkeit und Sicherheit im Hinblick auf eine klinische Anwendung werden derzeit durchgeführt.

Eindrucksvolle Entwicklungen gibt es weiterhin im Bereich der immunologischen Abschirmung von alternativen Zellquellen mithilfe von Verkapselungstechnologien. **Diese Strategie ist für stammzellbasierte Zelltherapie sowie Xenotransplantation gleichermaßen von hohem Interesse.** Das grundlegende Prinzip von Systemen zur Verkapselung ist die Schaffung einer selektiven Barriere durch Einsatz spezieller Membranen, wodurch die immunologische Abschirmung des Transplantats vom Empfängerorganismus geschaffen und die Diffusion von Sauerstoff, Nährstoffen und Insulin gewährleistet wird. Ein eigenes Konzept zur Insel-Makroverkapselung befindet sich derzeit in der Beantragungsphase für eine erste klinische Pilotstudie zur Insel-Xenotransplantation. Ziel hierbei ist es, die Sicherheit und Wirksamkeit eines verkapselten xenogenen Inseltransplantats durch eine suffiziente Barrierefunktion gegenüber dem Immunsystem und die Erhaltung der Glukoseresponsivität ohne die Notwendigkeit von Immunsuppressiva im Menschen zu testen [25].

Das Spektrum der Diabetestherapie wird sich erweitern

100 Jahre nach Entdeckung des Insulins wird sich das Spektrum der Diabetestherapie in den nächsten Jahren erweitern. Nicht mehr das Überleben, sondern das Leben mit der Erkrankung bei verbesserter Lebenserwartung mit hoher Lebensqualität und ohne Spät-komplikationen müssen das Ziel neuartiger und individualisierter Therapieansätze darstellen. **Die Betazell-Ersatztherapie wird keine Therapieoption für alle Patienten sein können,** aber ein wichtiger Baustein im Behandlungsspektrum dieser heterogenen Erkrankung und für individuelle Patienten eine funktionelle Heilung ermöglichen.

Die Literaturliste zu dem Artikel finden Sie auf:
www.diabetologie-online.de/gesundheitsbericht oder hier:



Prof. Dr. med. Barbara Ludwig
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
an der Technischen Universität Dresden
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
E-Mail: Barbara.ludwig@uniklinikum-dresden.de

Wichtige Aussagen und Fakten

- ▶ Die Behandlungsmöglichkeiten des Diabetes mellitus haben sich in den letzten Jahren erheblich erweitert. Im nächsten Jahrzehnt könnte eine kombinierte und konzertierte Anwendung von pharmakologischen, biotechnologischen und zellbasierten Behandlungsstrategien die Therapie revolutionieren.
- ▶ Mit dem Begriff „Betazell-Ersatztherapie“ werden Therapiekonzepte angesprochen, die durch zellbasierte oder (bio-)technologische Ansätze oder eine Kombination aus beiden neben der Insulinsekretion auch die regulatorischen Fähigkeiten der nativen Betazellen zu ersetzen oder zu imitieren versuchen.
- ▶ Pankreas- und Inseltransplantation sind die einzig klinisch verfügbaren Methoden zur Betazell-Ersatztherapie. Zusammenfassend kann unabhängig von der Art der Transplantation (Pankreas- oder Inseltransplantation) in der Mehrheit der Patienten eine zuverlässige Prävention von problematischen Hypoglykämien mit annähernd normaler Stoffwechselkontrolle erreicht werden.
- ▶ Die Erschließung alternativer Zellquellen sowie die immunologische Kontrolle sind entscheidende Meilensteine für eine breitere Verfügbarkeit von Betazell-Ersatztherapien für Patienten mit Insulinmangeldiabetes. Vielversprechende Ansätze sind die Generierung von insulinproduzierenden Zellen durch Differenzierung aus embryonalen oder induzierbaren pluripotenten Stammzellen, außerdem die Verwendung von Inselzellen tierischen Ursprungs (xenogene Betazellen) und die immunologische Abschirmung von alternativen Zellquellen mithilfe von Verkapselungstechnologien.

Diabetes und Augenerkrankungen

Hans-Peter Hammes¹, Klaus D. Lemmen²

¹ 5. Med. Klinik, Sektion Endokrinologie, Universitätsmedizin Mannheim, Universität Heidelberg

² Augenarzt-Praxis Lemmen & Vahdat, Blumenstr. 28, 40212 Düsseldorf

20–40 Prozent der Menschen mit Typ-2-Diabetes entgehen einem leitliniengerechten Screening.

Die S3-Leitlinie zur diabetischen Retinopathie und Makulopathie stellt eine wissenschaftliche, solide Basis für die Versorgung von Menschen mit Diabetes dar. In Erweiterung zu den lange etablierten Vorgehensweisen hat sie empfohlen, dass

- ▶ regelmäßige Augenuntersuchungen erfolgen sollen, da frühe Stadien zumeist symptomlos verlaufen,
- ▶ Strukturveränderungen, z. B. Gefäßneubildungen, häufig vor einer Sehverschlechterung auftreten und
- ▶ eine frühzeitige ophthalmologische Therapie bessere Visusergebnisse bringen kann.

Ein Großteil der Menschen mit Diabetes, vor allem mit Typ-2-Diabetes, wird in der hausärztlichen Praxis betreut. Ca. 20–40 Prozent der Betreuten entgehen aber aus verschiedensten Gründen einem leitliniengerechten Screening.

Frühformen vermindern die Sehkraft nicht

Es gibt klinisch einige Zeichen, die ein/e Patient*in mit Retinopathie wahrnimmt (*Tab. 1*), jedoch sind diese Zeichen fast immer Ausdruck eines fortgeschrittenen Stadiums der Retinopathie. Bei früher Retinopathie sind kaum jemals klinische Symptome wahrzunehmen, daher die Notwendigkeit zu Screening-Untersuchungen.

Weltweit ist die diabetische Retinopathie hinter den drei häufigsten Augenerkrankungen (*Glaukom, Katarakt und altersabhängige Makuladegeneration*) immer noch sehr präsent. Die Prävalenz beträgt ca. 35 Prozent, 7 Prozent für die proliferative diabetische Retinopathie, 6,8 Prozent für ein diabetisches Makulaödem und 10,2 Prozent für eine visusbedrohende Retinopathie.

In Deutschland schwanken die Angaben zur Prävalenz der Retinopathie in Abhängigkeit davon, ob die Daten im Bereich der Primärver-

Warnzeichen einer höhergradigen Retinopathie
▶ Plötzlich auftretende Veränderung des Sehvermögens
▶ Eine Verschlechterung des Sehvermögens, die durch Brillengläser nicht korrigiert werden kann
▶ Leseschwierigkeiten bis zum Verlust der Lesefähigkeit
▶ Störung des Farbsinns
▶ Eine allgemeine Sehverschlechterung, verschwommenes Sehen
▶ Verzerrtes Sehen
▶ „Rußregen“ vor dem Auge

Tab. 1:
Warnzeichen
einer höhergradigen
Retinopathie

sorgung oder in Zentren erhoben wurden. In der **Gutenbergstudie** – mit einer Stichprobe von Menschen mit Diabetes ($n = 1.124$) aus einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe ($n = 15.010$) – fand sich eine Prävalenz der Retinopathie von ca. 22 Prozent; die **DPV-Studie** mit einem Umfang von ca. 64.700 Patient*innen mit Typ-2-Diabetes hatte eine Prävalenz der Retinopathie von 20 Prozent bei einer durchschnittlichen Diabetesdauer von 9 Jahren und einem mittleren HbA_{1c} -Wert von 6,1 Prozent. Ca. 9 Prozent zeigten fortgeschrittene Stadien einer Retinopathie, nur 0,8 Prozent eine Makulopathie.

Aus Untersuchungen großer Krankenkassen geht inzwischen hervor, dass nach Neufeststellung eines Typ-2-Diabetes nur ein Drittel aller Menschen augenärztlich untersucht wird, und dass nach etwa 2 Jahren Diabetesdauer nur 50 Prozent untersucht sind. Dies steht nicht nur im Widerspruch zur Leitlinie, sondern auch zu den Daten der Gutenberg-Gesundheitsstudie, in der bei den durch Screening entdeckten Menschen mit Typ-2-Diabetes mehr als jeder 5. bereits Netzhautveränderungen aufwies. Ein vergleichbarer Hinweis ergab sich auch aus der *DR-Barometer-Studie*, bei der ca. 40 Prozent aller Menschen mit Diabetes nicht leitliniengerecht untersucht werden. **Als wesentliche Barrieren** wurden fehlende Information und Schulung sowie lange Wartezeiten auf Termin und Untersuchung festgestellt.

Ein angemessenes Screening vermeidet Über- und Unterversorgung der Betroffenen

Angemessene Screening-Intervalle sind in der S3-Leitlinienerstellung unter Berücksichtigung von Aspekten der Über- und Unterversorgung der betroffenen Menschen formuliert worden:

Menschen ohne Veränderungen im Sinne einer Retinopathie und ohne allgemeine Risiken wie erhöhtes HbA_{1c} oder Hypertonie kann empfohlen werden, die Screening-Intervalle auf 2 Jahre zu verlängern. Andernfalls wird ein einjähriges Intervall empfohlen. Auch wenn un-

Aus Untersuchungen großer Krankenkassen geht hervor, dass nach Neufeststellung eines Typ-2-Diabetes nur ein Drittel aller Menschen augenärztlich untersucht wird.

Durch Flexibilisierung des DMP sollte dafür Sorge getragen werden, dass Empfehlungen auch umgesetzt werden können.

vollständige Daten zum allgemeinen Risikoprofil übermittelt werden, schlägt die Leitlinie ein einjähriges Intervall vor. Problematisch ist nur, dass das DMP ein einjähriges Intervall vorsieht. **Daher sollte durch Flexibilisierung des DMP** Sorge getragen werden, dass die Empfehlung auch umgesetzt werden kann.

Basis der Kommunikation an dieser wichtigen Schnittstelle sind zwei Befundbögen (Abb. 1 – Hausärztlich/diabetologischer Befundbogen; Abb. 2 – Augenärztlicher Befundbogen).

Die Überweiser verantworten die Risikostratifizierung auf internistisch-diabetologischem Gebiet, weisen die ophthalmologischen Partner*innen auf wichtige Risikokonstellationen hin und fassen das Ergebnis der Einschätzung zu einem eher niedrigen bzw. einem eher erhöhten Risiko zusammen.

*Abb. 1:
Dokumentations-
bogen für den
Augenarzt*

Krankenkasse bzw. Kostenträger	
Name, Vorname des Versicherten	
geb. am	
Kassen-Nr.	Versicherten-Nr. Status
Betriebsstätten-Nr.	Arzt-Nr. Datum

Hausärztliche/diabetologische Mitteilung an den Augenarzt

Das Risiko für eine Netzhautkomplikation bei Diabetes setzt sich zusammen aus

- dem allgemeinen Risiko, das vom Hausarzt/Diabetologen eingeschätzt wird und
- dem ophthalmologischen Risiko, das vom Augenarzt eingeschätzt wird.

In dieser Mitteilung gibt der Hausarzt/Diabetologe seine Einschätzung des allgemeinen Risikos wieder. Das Gesamtrisiko kann erst nach der Untersuchung beim Augenarzt eingeschätzt werden.

Diabetes-Typ:	<input type="checkbox"/> Typ-1 Diabetes <input type="checkbox"/> Typ-2 Diabetes
Diabetes bekannt seit:Jahren (Grenzwert*: > 10 Jahre)
HbA1c:% (Grenzwert*: > 7,5 %)
Repräsentativer Blutdruckwert:mmHg (Grenzwert*: > 140/85 mmHg)
Bestehende Gefäßkomplikation, insbesondere Niere:	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Integrierende Einschätzung* des allgemeinen Risikos auf Basis oben aufgeführter Risikofaktoren und des Gesamtbild des Patienten	<input type="checkbox"/> eher geringes Risiko <input type="checkbox"/> eher erhöhtes Risiko

* Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Grenzwerte für ein erhöhtes Risiko. Da einzelne geringgradige Grenzwertüberschreitungen keine große Risikoerhöhung zur Folge haben, muss es immer zu einer integrativen Beurteilung aller Risikofaktoren zusammen kommen.

Weitere hausärztliche/diabetologische Diagnosen/Bemerkungen:

Für die Netzhautuntersuchung ist eine medikamentöse Pupillenerweiterung erforderlich, sodass danach zwei bis vier Stunden kein Fahrzeug geführt werden kann.

Krankenkasse bzw. Kostenträger		
Name, Vorname des Versicherten		
		geb. am
Kassen-Nr.	Versicherten-Nr.	Status
Betriebsstätten-Nr.	Arzt-Nr.	Datum

Augenfachärztliche Mitteilung

Der Augenhintergrund soll bei erweiterter Pupille untersucht werden.

	rechtes Auge	linkes Auge
Vorderabschnitte: Rubeosis iridis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Retinopathiestadium:		
Keine diabetische Retinopathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Milde oder mäßige diabetische Retinopathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwere nichtproliferative diabetische Retinopathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Proliferative diabetische Retinopathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klinisch signifikantes diabetisches Makulaödem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Befund im Vergleich zur Voruntersuchung:		
gleich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
besser	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
schlechter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vorbefund nicht bekannt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Procedere:		
OCT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fluoreszeinangiographie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Panretinale Laserkoagulation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fokale Laserkoagulation am hinteren Augenpol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intravitreale Medikamenteneingabe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vitrektomie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beste korrigierter Fernvisus:	_____	_____
Weitere augenärztliche Diagnosen/Bemerkungen:		

Abb. 2:
 Dokumentationsbogen für diabetische Retinopathie und Makulopathie

Wichtige allgemeine Risikofaktoren einer diabetischen Retinopathie sind:

- ▶ Diabetesdauer
- ▶ Ausmaß der Hyperglykämie (HbA_{1c})
- ▶ Vorliegen/Grad der arteriellen Hypertonie
- ▶ Nephropathie
- ▶ Hormonelle Umstellung (Schwangerschaft, Pubertät)
- ▶ Rauchen (bei Typ-1-Diabetes)
- ▶ Männliches Geschlecht (bei Typ-1-Diabetes)

Auch kürzlich eingetretene Veränderungen spielen eine wichtige Rolle: schnelle Blutzuckersenkung, geplante oder eingetretene Schwangerschaft, Behandlung mit Sitagliptin, Behandlung mit GLP-1-Rezep-

Wichtig: Man sollte die allgemeinen Risikofaktoren für eine diabetische Retinopathie kennen!

Eine gleichzeitige Nephropathie kann den Verlauf der Retinopathie sehr ungünstig beeinflussen.

toragonisten, bariatrische Operation. Im Gegenzug informieren die ophthalmologischen Kolleg*innen über neu aufgetretene Veränderungen, rasche Progredienz, Therapiebedarf und zukünftig empfohlene Kontrollintervalle.

Bei der individuellen Risikostratifizierung gewinnt die Erinnerung daran Bedeutung, dass der Diabetes eine Systemerkrankung ist – mit speziellem Komplikationsspektrum und entsprechender Dynamik. Dazu zählt, dass eine gleichzeitige Nephropathie den Verlauf der Retinopathie sehr ungünstig beeinflussen kann. Die gegenseitige Beeinflussung beruht auf der Annahme, dass die Risikofaktoren Blutzucker und Hypertonus Auge und Niere gleichsinnig schädigen. **Derzeit ist nicht abschließend geklärt**, ob die Hyperglykämie selbst, reaktive Metabolite, veränderte Scherkräfte (*die hypertoniebedingt auf die Gefäße wirken*) oder sekundäre Effekte von Wachstumsfaktoren oder inflammatorische Mediatoren getrennt oder gemeinsam die Folgeerkrankungen induzieren bzw. unterhalten.

Eine Retinopathie im frühen Verlauf der Diabeteserkrankung hat dabei besondere prognostische Bedeutung: Es besteht ein mehr als auf das Doppelte erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.

Wichtig ist für die diabetologisch Tätigen, diese Patient*innen im Sinne einer individualisierten Medizin zu identifizieren, um sie gerechtfertigterweise sinnvoll intensiviert polypragmatisch zu behandeln.

Vorsicht aber, wenn auch die Niere betroffen ist!

Wenn eine Nephropathie sich neu entwickelt, ist eine sorgfältige Überwachung der Retinopathie in kürzeren Abständen als die jährlichen Kontrollintervalle erforderlich, weil es hier auch zu einer Progredienz kommen kann. Vor allem wenn sich eine renale Anämie zugesellt oder die/der Patient*in eine therapierefraktäre Hypertonie entwickelt, ist die Funduskontrolle wichtig. Vor Einleitung einer Nierenersatztherapie ist wegen der Antikoagulation eine ophthalmologische Kontrolle auch außerhalb der üblichen Intervalle angeraten. Im Regelfall wird aber eine diabetische Retinopathie VOR einer Nephropathie festgestellt.

Vor allem bei Patient*innen mit einer Diabetesdauer von > 10 Jahren, bei denen sich eine Proteinurie oder eine Funktionsverschlechterung entwickelt hat, sollte besonders sorgfältig nach einer Retinopathie gefahndet werden, da sich sonst der Verdacht auf eine diabetesunabhängige Nierenerkrankung stellt, die die Indikation für eine Nierenbiopsie darstellt. Daher ist in solchen Fällen die ophthalmologisch-diabetologisch-nephrologische Kommunikation sehr bedeutsam.

Diagnostik der Retinopathie

Wenn eine Überweisung zur Augenuntersuchung erfolgt, soll die/der Betroffene darauf hingewiesen werden, dass für einige Stunden das Führen eines Fahrzeuges nicht erfolgen darf, weil der Visus durch die erforderliche Pupillenerweiterung beeinträchtigt sein kann.

Untersucht werden müssen:

- ▶ Sehschärfe
- ▶ Vorderer Augenabschnitt
- ▶ Augenhintergrund mit binokular-biomikroskopischer Funduskopie (bei erweiterter Pupille)
- ▶ Augendruck bei schwerer nicht proliferativer oder proliferativer Retinopathie, bei Iris-Neovaskularisationen

*Tab. 2:
Die Stadieneinteilung, der ophthalmologische Befund und die ophthalmologische Therapie der diabetischen Retinopathie*

Stadium	Ophthalmologischer Befund	Ophthalmologische Therapie
1.1 Nicht proliferative diabetische Retinopathie		
Milde Form	Mikroaneurysmen	Keine Laserkoagulation
Mäßige Form	Zusätzlich einzelne intraretinale Blutungen, perlschnurartige Venen (venöse Kaliberschwankungen)	Keine Laserkoagulation
Schwere Form	„4-2-1-Regel“ > 20 einzelne Mikroaneurysmen, intraretinale Blutungen in 4 Quadranten oder perlschnurartige Venen in 2 Quadranten oder intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMA) in 1 Quadranten	Laserkoagulation nur bei Risikopatienten
1.2 Proliferative diabetische Retinopathie		
	Papillenproliferation, Papillenfeme, Proliferation	Laserkoagulation
	Glaskörperblutung, Netzhautablösung	Laserkoagulation, wenn möglich; sonst eventuell Vitrektomie
2. Diabetische Makulopathie		
2.1 Diabetisches Makulaödem	Punkt-/fleckförmige Zone(n) von Ödem, intraretinalen Blutungen oder harten Exsudaten am hinteren Pol	Keine Laserkoagulation
	Visusbedrohend, wenn makulanah = klinisch signifikant	
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Ohne Beteiligung der Fovea ▶ Mit Beteiligung der Fovea 	Gezielte Laserkoagulation Intravitreale operative Medikamenteneingabe, optional gezielte Laserkoagulation
2.2 Ischämische Makulopathie	Diagnose durch Fluorescein-Angiografie: Verschluss des perifovealen Kapillarnetzes	Keine Therapie möglich

- ▶ optische Kohärenztomografie (OCT) optional zur Differenzialdiagnose einer Makulopathie oder obligat bei Vorliegen einer therapiebedürftigen diabetischen Makulopathie
- ▶ Fluorescein-Angiografie bei bestimmten Konstellationen einer fortgeschrittenen diabetischen Retinopathie oder Makulopathie

Die Stadieneinteilung, der ophthalmologische Befund und die ophthalmologische Therapie der diabetischen Retinopathie sind in Tab. 2 auf der vorherigen Seite dargestellt.

Stellenwert der künstlichen Intelligenz beim Retinopathie-Screening?

Im Fall der KI-Auswertung eines Fundusbildes wurde gezeigt, dass man Alter, Geschlecht, Nikotingebrauch, BMI und HbA_{1c} mit großer Genauigkeit ablesen kann.

Trotz klarer Vorstellungen zum Retinopathie-Screening (angemessene Intervalle, Vermeidung von Über- und Unterversorgung, gute interdisziplinäre Kommunikationsmittel) stellt die praktische Umsetzung immer wieder Barrieren auf, für die inzwischen Lösungen durch Einsatz der künstlichen Intelligenz (KI) vorgeschlagen werden. KI kann immer dann eingesetzt werden, wenn die Strategien und Technologien es Maschinen erlauben, Aufgaben zu lösen, die als intelligent angesehen werden. Dazu gehörten u. a. Sprachverständnis, Bildverstehen, Problemlösen und Lernen. Im Fall der KI-Auswertung eines Fundusbildes wurde gezeigt, dass man Alter, Geschlecht, Nikotingebrauch, BMI und HbA_{1c} mit großer Genauigkeit ablesen kann.

Derzeit verfügbare Systeme umfassen u. a. EyeArt™ (Eyenuk Inc., Woodland Hills, CA, USA), IDx-DR™ (IDx, Coralville, IA, USA, und Retinalyze™ Retinalyze SystemA/S, Hellerup, Denmark). **Allen Systemen gemeinsam ist**, dass die Treffsicherheit in der Erkennung überprüfungswürdiger Retinopathiestadien der **einer Augenärztin/eines Augenarztes ebenbürtig** ist, sodass unter anderem bei fehlender Verfügbarkeit von ophthalmologischer Expertise im Umfeld spezialisierter Diabetes-einrichtungen der Einsatz solcher Systeme vorbehaltlich der Klärung datenschutzrechtlicher Fragen eine Option darstellt. Inwieweit diese Systeme auch bei der Früherkennung einer Retinopathie einer Augenärztin/einem Augenarzt gleichwertig sind, hat eine Studie aus England an 30.000 Patienten untersucht. Während behandlungsbedürftige Retinopathiestadien mit dem EyeArt™ mit hoher Sensitivität erkannt werden, hat das System eindeutig Schwächen bei der Erkennung der milden Frühform, die als Biomarker für einen rascheren Verlauf ein höheres Risiko für eine visusbedrohende Retinopathie und eine höhere kardiovaskuläre Mortalität darstellt. Insofern relativiert sich derzeit noch das Einsatzspektrum, besonders auch unter Berücksichtigung der Besonderheiten der nationalen Versorgungs- und Finanzierungsgegebenheiten.

Verhinderung der diabetischen Retinopathie – aber wie?

Die chronische Hyperglykämie ist wichtigster Faktor der Retinopathie, also ist die möglichst normnahe Blutzuckereinstellung der bestverfügbare Schutz. Jedoch ist dieser Schutz nicht 100-prozentig, er wurde in der Vergangenheit in seiner Wertigkeit überschätzt. Beim Typ 1 wie beim Typ 2 sind klare Hinweise gegeben worden, dass die normnahe Blutzuckereinstellung in einem fortgeschrittenen Stadium der Retinopathie die weitere Progression nicht mehr verhindern kann. Auch in der Frühphase der Retinopathie beträgt die Gesamteffizienz der Therapie vermutlich nicht mehr als ca. 11 Prozent.

Grundsätzlich soll ein HbA_{1c}-Wert von ca. 7 Prozent angestrebt werden. Vorsicht ist aber geboten, diese Zielsetzung zu übertreiben, z. B. durch ein Absenken des HbA_{1c} auf wesentlich tiefere Werte: Damit steigt nicht nur das Hypoglykämierisiko, das vor allem bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und bestehenden Schäden an den großen Blutgefäßen ungünstig ist.

Die normnahe Blutzuckereinstellung kann in einem fortgeschrittenen Stadium der Retinopathie die weitere Progression nicht mehr verhindern.

Neue Therapiekonzepte verlangen sorgfältige Kontrollen

Neuere Studien haben aufgrund ihrer ausgeprägten Wirkung auf die Blutzuckerregulation mit HbA_{1c}-Reduktion deutlich über 1 Prozent innerhalb von Wochen eine Problematik aktualisiert, die zumindest in dieser Form bei Menschen mit Typ-2-Diabetes nicht im Fokus stand: das Phänomen des „*euglycemic reentry*“ oder „*early worsening*“, das aus der DCCT-Studie bei Typ-1-Diabetes bekannt ist und vor allem bei langer Diabetesdauer (> 10 Jahre), vorbestehender Retinopathie und schlechter Blutzuckerregulation (HbA_{1c} > 10 Prozent) vermehrt festgestellt wurde. Sowohl durch bariatrische Operation als auch durch hocheffektive blutzuckersenkende Therapien wie Semaglutid kommt es **bei einem kleinen Anteil von Menschen mit Typ-2-Diabetes zur Verschlechterung einer vorbestehenden Retinopathie.**

Bemerkenswert ist nun aber die sich abzeichnende Diskrepanz zwischen den therapeutischen Effekten auf Auge und Niere (*und Herz*): Bislang war eine Blutzuckersenkung günstig für beide Zielgebiete der diabetischen Komplikationen. Während Liraglutid, Semaglutid und Empagliflozin günstige Effekte auf kardiovaskuläre und renale Endpunkte zeigten, war der Effekt auf die Retina entweder neutral (Liraglutid, Empagliflozin) oder schädlich (Semaglutid). Interessant ist weiter, dass auch Sitagliptin, für das kein starker blutzuckersenkender Effekt in TECOS beschrieben wurde, eine 30-prozentige Verschlechterung der Retinopathie zeigte. Im Gegensatz zum Typ-1-Diabetes, bei

Bei Typ-1-Diabetes wurde klar nachgewiesen, dass eine „schonende“ Senkung des HbA_{1c} (z. B. 1 Prozent pro Monat) keinen Sinn macht.

dem sich die Verschlechterung der Retina nach einiger Zeit „erholt“, persistiert der schädigende Effekt bei Typ-2-Diabetes.

Bei Typ-1-Diabetes wurde klar nachgewiesen, dass eine „schonende“ Senkung des HbA_{1c} (z. B. 1 Prozent pro Monat) keinen Sinn macht (obwohl es immer noch praktiziert wird – „lost in translation“!). Für Menschen mit Typ-2-Diabetes ist ebenso zu erwarten, dass eine „schonende“ Blutzuckersenkung weder durchführbar noch effizient ist. Allerdings fehlen entsprechende Daten zu einer Empfehlung.

Auf den Blutdruck achten!

In Fällen rasch progredienter Retinopathie sind weitere andere Behandlungsaspekte sehr bedeutsam, vor allem die Blutdruckeinstellung. **Hier unterscheiden sich Menschen mit Typ-1- von jenen mit Typ-2-Diabetes:** Rascheres Fortschreiten und Entwicklung visusbedrohender Stadien sind vor allem bei Menschen mit Typ-1-Diabetes gegeben, wenn gleichzeitig eine diabetische Nierenerkrankung besteht. Menschen mit Typ-1-Diabetes entwickeln in ca. 30 Prozent eine Retinopathie und eine Nephropathie. Hier gewinnt die Bedeutung der Blutdruckeinstellung für die Begrenzung des Nierenschadens und auch des Netzhautschadens eine vorrangige Stellung. Die Augenärztin/der Augenarzt sollte informiert werden, ob gleichzeitig eine Nephropathie vorliegt! Daher wurde der Dokumentationsbogen für die diabetische Retinopathie und Makulopathie vor Längerem entsprechend modifiziert.

Typ 2: Das einzig bisher etablierte Prinzip zur Verhinderung bzw. Progressionsverzögerung einer diabetischen Retinopathie ist die Gabe eines ACE-Hemmers.

Beim Typ-2-Diabetes ist die Berücksichtigung von Blutdruck und Nierenschädigung bereits bei erster Erkennung der Retinopathie vonnöten: Das Blutdruckziel liegt bei 140/80 mmHg. Das einzig bisher etablierte Prinzip zur Verhinderung bzw. Progressionsverzögerung einer diabetischen Retinopathie ist die Gabe eines ACE-Hemmers.

Bei der Vielzahl von Medikamenten, die Menschen mit Typ-2-Diabetes bereits einnehmen (s. u.), und bei der eher moderaten Effektstärke bei fortbestehenden Unklarheiten zum Wirkmechanismus entfällt eine generelle Empfehlung auch in der neuen Leitlinie.

Menschen mit Typ-2-Diabetes und gleichzeitiger Nephropathie profitieren von einer intensivierten Kombinationsbehandlung von Blutzucker, Blutdruck, Lipiden (*Statine!*) und Plättchenaggregationshemmung zusätzlich zur Lebensstilintervention eindeutig und nachhaltig. Diese Therapie ist angelehnt an die Sekundärintervention nach Herzinfarkt. Zahlreiche weitere Therapiekonzepte wurden in verschiedenen, zu meist kurzen Studien untersucht und als unwirksam befunden. Dazu gehören Calciumdobesilat, Aspirin in niedriger bis mittlerer Dosierung, Antioxidantien, Vitaminpräparate und Mineralien.

Die Informations- und Beratungsangebote durch Ärzt*innen, Diabetesberater*innen, Betroffenenverbände und Gesundheitsorganisationen sind umfassend und lassen keine relevante Frage unbeantwortet. Dieses Beratungsangebot kann auch verhindern, dass unnütze, kostenträchtige und möglicherweise schädliche Diagnostik- und Therapiekonzepte die Menschen unnötig belasten.

Diabetische Makulopathie: Behandlung visusbedrohender Formen

Bei einem visusbedrohenden, klinisch signifikanten Makulaödem ist eine Behandlung ab einer Visusminderung auf 0,8 zu erwägen:

Liegt keine Fovea-Beteiligung vor, kann eine fokale Laserkoagulation empfohlen werden. Der Effekt tritt nach 2–3 Monaten ein im Sinne einer Reduktion des Risikos eines Sehverlustes. Je besser daher der Ausgangsvisus, umso besser ist das erzielbare Ergebnis.

Bei klinisch signifikantem Makulaödem mit Fovea-Beteiligung sollte primär eine Therapie mit intravitrealen VEGF-Inhibitoren empfohlen werden, wenn der Makulabefund einen Effekt auf die Sehfähigkeit erwarten lässt.

Der Effekt der beiden zugelassenen VEGF-Inhibitoren (Aflibercept und Ranibizumab) oder des nicht zugelassenen Bevacizumab (Anwendung „Off-label“, d. h. nur nach individueller Beratung mit ausführlicher Darstellung der Risiken) ist bei der Verhinderung von Visusverlusten durch ein diabetisches Makulaödem gleich, wenn der initiale Visusverlust gering ist. Bei schlechterem Ausgangsvisus (ca. 0,5) sind Aflibercept und Ranibizumab dem Bevacizumab in Studien mit einem Nachbeobachtungszeitraum von 2 Jahren überlegen. Die entsprechende Anwendung von Bevacizumab im Off-label-Modus ist zulässig, da die Kosten, verglichen mit denen der anderen Medikamente, niedriger sind. Nach Expertenkonsens kann bei unzureichendem oder fehlendem Ansprechen der Therapie mit VEGF-Inhibitoren eine intravitreale Therapie mit Steroiden empfohlen werden. Alternativ zur intravitrealen Medikamentengabe kann individuell wegen des geringeren Aufwands und der geringeren Nebenwirkungen bei allerdings auch geringerem Effekt eine Lasertherapie empfohlen werden.

Proliferative diabetische Retinopathie: Therapie visusbedrohender Stadien

Bei proliferativer diabetischer Retinopathie (PDR) ist der Goldstandard die panretinale Laserkoagulation. Das Verfahren ist etabliert, an der

Die Informations- und Beratungsangebote durch Ärzt*innen, Diabetesberater*innen, Betroffenenverbände und Gesundheitsorganisationen lassen keine relevante Frage unbeantwortet.

Studien zeigen, dass sich die proliferative diabetische Retinopathie im Vergleich mit der panretinalen Laserkoagulation auch durch intra-vitreale Gabe von VEGF-Antikörpern eindämmen lässt.

Wirksamkeit gibt es keine Zweifel. Die ophthalmologischen Nebenwirkungen (Nachtblindheit, vermindertes peripheres Gesichtsfeld etc.) sind zu berücksichtigen.

Inzwischen zeigen Studien („Protocol S“/DRCR.net (Ranibizumab), „Clarity“ (Aflibercept)), dass sich die proliferative diabetische Retinopathie im Vergleich mit der panretinalen Laserkoagulation auch durch intravitreale Gabe von VEGF-Antikörpern eindämmen lässt. Diese Therapie hat unzweifelhaft Vorteile: a. die periphere Netzhaut und damit Gesichtsfeld sowie Dämmerungs- und Dunkelsehen bleiben erhalten, b. das Risiko der Verschlechterung eines vorbestehenden oder sich neu entwickelnden Makulaödems wird vermindert.

Die Wirksamkeit von Ranibizumab konnte hierbei über bisher 5 Jahre hinweg nachgewiesen werden. Die im Ranibizumab-Arm erreichte Visusverbesserung nach 2 Jahren glich sich bis zum 5. Jahr aber immer mehr an. Nach insgesamt 5 Jahren hatten Patient*innen beider Gruppen einen um 3,0 bzw. 3,1 Buchstaben besseren Visus als bei Studienbeginn, da die Laserkoagulation erst spät ihren positiven Effekt entfaltet. Die verringerte Frequenz neu auftretender Makulaödeme wurde über die gesamten 5 Jahre hinweg gehalten. Mit Beginn des dritten Studienjahres setzten auch im Ranibizumab-Arm Gesichtsfeld-einschränkungen ein. Sie waren aber immer noch signifikant geringer ausgeprägt als im Laser-Arm.

Da die für Neovaskularisationen ursächliche Ischämie der Retina sich ohne Lasertherapie nicht zurückbildet, kommt es zu PDR-Rezidiven, die über den gesamten bisher maximalen Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren *kontinuierlich* Kontrolluntersuchungen und ab Monat 12 im Mittel drei erneute Injektionen pro Jahr erfordern. Wieweit auch darüber eine kontinuierliche Injektionstherapie erforderlich ist, bedarf weiterer Studien mit entsprechend längerem Nachbeobachtungszeitraum

Längeren Beobachtungszeitraum abwarten

Zur kombinierten Therapie von intravitrealer Anti-VEGF-Therapie und Laserkoagulation zeigten erste Ergebnisse (PRIDE-Studie, Ranibizumab), dass sich über ein Jahr bei den Patient*innen mit intravitrealer Therapie eine signifikant bessere Reduktion der Neovaskularisationsfläche und ein signifikant besserer Visus (+5,5 Buchstaben) ergab. Allerdings ließ sich ein positiver additiver Effekt der Kombinationstherapie statistisch nicht nachweisen. Es bleibt, die Ergebnisse entsprechender Studien mit längerem Beobachtungszeitraum abzu-

warten, die den erst längerfristig einsetzenden Effekt der Lasertherapie berücksichtigen.

Gemäß Stellungnahme der deutschen Fachgesellschaften zur Therapie der proliferativen diabetischen Retinopathie (LIT) kann **im Fall eines begleitenden DMÖ** mit fovealer Beteiligung die Indikation zu einer intravitrealen Anti-VEGF-Therapie bestehen.

Bei einer **alleinigen PDR** wird diese als Alternative zur Lasertherapie vor allem bei Patient*innen mit hoher Therapietreue empfohlen, da die Behandlung (im Unterschied zur Lasertherapie) eine konsequente Nachkontrolle und dauerhafte Wiederbehandlung erfordert, sodass dafür nur voraussichtlich ausreichend adhärente Patient*innen infrage kommen, die bezüglich Aufwand und Dauer von Therapie und Nachkontrollen ausreichend informiert sind.

Bei Komplikationen der proliferativen diabetischen Retinopathie wie resorbierender Blutung in den hinteren Augenabschnitt oder drohender Netzhautablösung und fortgeschrittener diabetischer Augenerkrankung mit neovaskulärem Glaukom ist die Pars-plana-Vitrektomie mit Endolaserkoagulation, eventuell unterstützt durch intravitreale VEGF-Inhibitoren, die etablierte Therapie.

Das Fazit

Augenkomplikationen bei Menschen mit Diabetes sind nach wie vor nicht selten und betreffen die gesamte Retina und auch die Makula. Die möglichst normnahe Blutzucker- und Blutdruckeinstellung steht diabetologisch im Vordergrund. Es besteht ein geringes Risiko einer vorübergehenden Verschlechterung einer bestehenden Retinopathie, weswegen abweichend von den leitliniengerechten Screening-Intervallen Patient*innen mit schlechter Einstellung ($HbA_{1c} > 10$ Prozent) und längerer Diabetesdauer (> 10 Jahre) vor Therapie-Intensivierung außerplanmäßig augenärztlich untersucht werden sollten. Ansonsten soll das Gefährdungspotenzial einer intensivierten Therapie gegen den Nutzen bei fortgeschrittenen Retinopathiestadien individualisiert betrachtet werden.

Die Symptomlosigkeit der Erkrankung verpflichtet zu Screening-Untersuchungen, deren Intervalle bei Menschen mit unkompliziertem Verlauf und geringerem Risiko verlängert werden können.

Goldstandard für fortgeschrittene Stadien der proliferativen Retinopathie ist die panretinale Laserkoagulation. Für das visusbedrohende Makulaödem ist die primäre intravitreale Injektionstherapie mit VEGF-Inhibitoren inzwischen etabliert.

Die Literaturliste zu dem Artikel finden Sie auf:
www.diabetologie-online.de/gesundheitsbericht oder hier:



Für die Autoren:

Prof. Dr. Hans-Peter Hammes

Leiter der Sektion Endokrinologie

Universitätsmedizin Mannheim

Universität Heidelberg

Theodor-Kutzer-Ufer 1–3

68167 Mannheim

E-Mail: hp.hammes@umm.de

Wichtige Aussagen und Fakten

- ▶ Die Versorgung von Menschen mit diabetischer Retinopathie bedarf besonderer Aufmerksamkeit und ist immer noch verbesserungswürdig.
- ▶ Bereits eine sehr frühe Retinopathie hat prognostische Bedeutung: Durch nachlässige Diagnostik in den ersten Erkrankungsjahren werden damit wichtige Marker für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Menschen mit Diabetes übersehen.
- ▶ Maßnahmen zur Vermeidung von Über- und Unterversorgung sind in den Leitlinien klar definiert: das individuelle Risiko erheben und klar kommunizieren – Screening-Intervalle sinnvoll wählen!
- ▶ Neue Therapieformen des Diabetes haben potenziell Auswirkungen auf die Netzhaut – eine angemessene Zusatzdiagnostik ist hilfreich.

Diabetes und Niere 2020

Ludwig Merker¹

¹ Facharzt für Innere Medizin – Diabetologie, MVZ DaVita Dormagen GmbH

Die moderne Medizin sowie unsere exzellenten Lebensbedingungen machen es möglich, dass die Menschen immer älter werden. Mit dem Alter nehmen Funktionen im menschlichen Organismus ab, so unter anderem die Elastizität der Linse im menschlichen Auge, eine der Ursachen für die Alterssichtigkeit. Aber auch von anderen Sinnesorganen, z. B. dem Gehör, ist uns dieses bekannt. Auch die inneren Organe sind mit steigendem Lebensalter unter Umständen nicht mehr in der Lage, ihre Funktion zu 100 Prozent zu erfüllen. Wobei die Definition der Maßzahl, an der man die Normalität festlegen möchte, wissenschaftlich wie ethisch nicht unumstritten ist. Dies gilt auch für die Nierenfunktion: Ein ganz klassischer, altersbedingter Verlust an Nierenkörperchen (*Nephronen*), die die Entgiftungsleistung der Nieren vollbringen, beginnt bereits relativ früh. Während wir nach Schätzung der Experten mit etwa 1 Mio. Nephronen geboren werden, verbleiben hiervon schätzungsweise 300.000 mehr oder weniger funktionsfähige Nierenkörperchen im Alter. Der Rest ist untergegangen – entweder alterungsbedingt oder durch Krankheiten hervorgerufen.

Dieser eingeschränkten Nierenfunktion muss man Rechnung tragen: bei der Interpretation von Laborwerten und bei allen medizinischen Maßnahmen wie Röntgenuntersuchung mit intravenösen Kontrastmitteln, insbesondere auch bei der Gabe von Medikamenten. Auch nimmt die Zahl der Menschen mit Diabetes im höheren Lebensalter ebenfalls zu, nach einer Schätzung der Allgemeinen Ortskrankenkasse sind über 25 Prozent in der Altersgruppe der Menschen über 70 Jahren von Diabetes betroffen. Insofern vergrößert sich rein statistisch auch die Schnittmenge zwischen von Diabetes mellitus betroffenen und den Menschen mit eingeschränkter Nierenfunktion. Daher ist es sinnvoll, die Betroffenen zu kennen, um sie optimal betreuen zu können.

Erkennen des Nierenschadens

Um einen Nierenschaden bei Menschen mit Diabetes erkennen zu können, bedarf es einer standardisierten und regelmäßig durchzuführenden Diagnostik, die insgesamt wenig aufwendig ist. Die aktuellen

Wir werden mit etwa 1 Mio. Nierenkörperchen geboren; im Alter verbleiben hiervon geschätzt 300.000 mehr oder weniger funktionsfähige „Nephronen“.

Disease-Management-Programme Diabetes empfehlen für Menschen mit Typ-2-Diabetes mellitus einmal jährlich die Bestimmung der Nierenfunktion durch Abschätzung der *glomerulären Filtrationsrate (eGFR)* sowie die gezielte Suche nach kleinen Spuren von Eiweiß im Urin (*Mikroalbuminurie*). Für die Abschätzung der Nierenfunktion bedarf es einer Blutprobe, zur Untersuchung des Urins sollte möglichst frisch gelassener Urin verwendet werden. Die Kenntnis beider Parameter erlaubt eine gezielte Zuordnung des Individuums in bestimmte Risikogruppen. Neben dem aus den Ergebnissen abschätzbaren Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion lassen sich auch Hinweise auf das kardiovaskuläre Risiko ableiten. Daraus können sich weiterhin auch gezielte Maßnahmen ergeben, wie Änderungen des Lebensstils oder Einsatz bestimmter Medikamente. Zu beachten ist, dass es immer beide Parameter benötigt, um eine gezielte Aussage treffen zu können: das Ausmaß der Eiweißausscheidung im Urin sowie die Abschätzung der Nierenfunktionsleistung.

Jeder 3. Patient, der einer Nierenersatztherapie bedarf, hat als Ursache für das chronische Nierenversagen einen Diabetes mellitus. Die Mehrheit der Betroffenen sind Menschen mit Typ-2-Diabetes.

Begünstigen Nierenversagen: hoher Blutdruck, Arteriosklerose, Fettstoffwechselstörung, Übergewicht.

Dialyse: häufig ist Diabetes mellitus die Ursache

Jeder 3. Patient, der einer Nierenersatztherapie bedarf, hat als Ursache für das chronische Nierenversagen einen Diabetes mellitus. Die Mehrheit der Betroffenen sind Menschen mit Typ-2-Diabetes, nach wie vor kommen trotz der guten therapeutischen Maßnahmen zur Behandlung auch Menschen mit Typ-1-Diabetes mellitus an die Dialyse. Die Gesamtheit kann in Deutschland mit etwa 30.000–40.000 Betroffenen grob geschätzt werden.

Nicht jeder Mensch mit Diabetes mellitus muss automatisch ein Nierenversagen erleiden; sicherlich spielt die gute Kontrolle des Zuckerstoffwechsels eine entscheidende Rolle: Insbesondere für von Typ-1-Diabetes Betroffene ist dies bewiesen (DCCT-Studie), aber auch Menschen mit Typ-2-Diabetes sollten einen möglichst dauerhaft gut kontrollierten Diabetes haben. Weitere Faktoren können ein Nierenversagen begünstigen: Neben einem gewissen genetischen Hintergrund ist vor allem der hohe Blutdruck (ein Hauptrisiko für Menschen mit Diabetes) der Grund, ein chronisches Nierenversagen zu entwickeln. Daneben sind Fettstoffwechselstörungen, allgemeine Arteriosklerose, aber auch das Übergewicht prognostisch ungünstige Faktoren. Hier gilt es, diese frühzeitig zu entdecken und vor allen Dingen konsequent und zielwertorientiert zu behandeln. So sollte der Blutdruck nicht über 130/80 mmHg liegen, das LDL-Cholesterin, insbesondere bei Vorliegen von kardiovaskulären Erkrankungen, optimal kontrolliert sein, Übergewicht sollte reduziert werden. Insbesondere die Therapie

des hohen Blutdrucks wie auch des zu hohen LDL-Cholesterins sollten leitlinien- und zielwertorientiert erfolgen.

Individuelles Risiko erkennen

Aus groß angelegten Registerstudien wissen wir zudem, dass eine zunehmende Eiweißausscheidung mit dem Urin sowie eine zunehmende Einschränkung der Nierenfunktion voneinander unabhängige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und dadurch verursachte Todesfälle sind. Daher kommt der Früherkennung eine entscheidende Bedeutung zu, aber, wie im letzten Kapitel bereits ausgeführt, auch der konsequenten Behandlung der Risikofaktoren – um einer weiteren Funktionsverschlechterung der Niere und/oder Erhöhung der Eiweißausscheidung im Urin zu begegnen.

Neben einer hausärztlichen Betreuung ist daher auch eine rechtzeitige Einschaltung von Spezialisten wie Diabetologen und Nephrologen wichtig. Bei einem dauerhaft unzureichend kontrollierten Diabetes, bei dem der vereinbarte Zielwert für den HbA_{1c} in mehr als zwei Quartalen überschritten wird, sollte der Diabetologe hinzugezogen werden.

Bei anhaltender Eiweißausscheidung im Sinne einer Makroalbuminurie oder sogar größeren Proteinurie sowie einer anhaltenden Einschränkung der Nierenfunktion auf einen eGFR-Wert unter 45 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche sind entsprechende Zuweisungen zum Nephrologen angezeigt. Bei jeder hochgradig eingeschränkten Nierenfunktion bedarf es der dauerhaften Mitbetreuung des Patienten durch einen Nephrologen. Aber auch unzureichend kontrollierte Risikofaktoren, wie ein schlecht eingestellter Blutdruck sowie ein zu hohes LDL-Cholesterin, können eine Überweisung zum Spezialisten erforderlich machen. Die enge Kooperation der Beteiligten sowie die zielwertorientierte Therapie können die Nierenschäden mit den daraus resultierenden Konsequenzen günstig beeinflussen.

Lebensstil und Nierenschaden

Nicht nur die medikamentösen Therapien bestimmen den Verlauf der Nierenfunktionseinschränkung bei Diabetes mellitus, auch Maßnahmen der Lebensstilführung tragen maßgeblich dazu bei. Auf die Sinnfälligkeit einer Gewichtsreduktion haben wir bereits hingewiesen. So gibt es aus mehreren klinischen Verlaufsstudien Hinweise dafür, dass Menschen mit hohem Übergewicht die Nierenfunktion insgesamt schneller verlieren können, vermutlich müssen die Nieren angesichts der größeren Körpermasse stärker arbeiten. Nicht nur deswegen ist

Neben einer hausärztlichen Betreuung ist auch eine rechtzeitige Einschaltung von Spezialisten wie Diabetologen und Nephrologen wichtig.

Es gibt aus mehreren Studien Hinweise dafür, dass Menschen mit hohem Übergewicht die Nierenfunktion schneller verlieren können.

Bei Menschen mit hohem Blutdruck ist eine kochsalzkontrollierte Ernährung sinnvoll.

die Betreuung des Betroffenen auch durch eine **Ernährungsberatung** sinnvoll. Während die geeignete Auswahl von Essen und Trinken bei Menschen mit Diabetes bereits einen festen Stellenwert hat, ist diese Beratung meistens auf Kohlenhydrate fokussiert. Prognostisch relevant für einen Nierenschaden ist zudem die Normalisierung der Eiweißzufuhr auf eine Menge von 0,8g/kg Körpergewicht (berechnet auf das Normalgewicht des Betroffenen). Eine darüber hinausgehende Reduktion der täglichen Eiweißaufnahme konnte jedoch einen positiven Effekt auf die Verhinderung einer Nierenfunktionsverschlechterung nicht zweifelsfrei beweisen. Insofern ist die **Normalisierung der Eiweißzufuhr absolut ausreichend**.

Bei Menschen mit hohem Blutdruck ist zudem eine kochsalzkontrollierte Ernährung sinnvoll, die im Regelfall in Deutschland **eine Reduktion der Salzzufuhr** bedeutet. Dies gilt umso mehr, da die meisten von Diabetes Betroffenen eine salzempfindliche Blutdruckregulation haben und dementsprechend von einer Reduktion der Salzzufuhr profitieren. Daneben kann zu viel Salz im Essen und Trinken die Wirkung zahlreicher Medikamente gegen zu hohen Blutdruck abschwächen. Dieser Prozess der Reduktion der Salzaufnahme in Essen und Trinken ist schwierig durchzuführen, da hier langjährige Gewohnheiten verändert werden müssen. Darüber hinaus gelingt eine solche Maßnahme deutlich besser, wenn der Partner des Betroffenen dies unterstützt. Die Maßnahme, die die höchste Effektivität in Bezug auf die Einsparung von Salz im Essen darstellt, ist der konsequente Verzicht auf Fertigmahlzeiten. Die Maßnahme, die die höchste Effektivität auf die Einsparung von Salz im Trinken darstellt, ist die gezielte Auswahl salzarmer Mineralwasser, sofern diese regelmäßig getrunken werden.

Rauchen schädigt!

Menschen mit Diabetes sollten keinesfalls rauchen: Eine eingeschränkte Nierenfunktion verstärkt die schädlichen Effekte, die vom Tabakkonsum ausgehen, um ein Vielfaches. Dies gilt nicht nur für die Schäden am Herz- und Kreislaufsystem, sondern auch für bösartige Folgeerkrankungen durch regelmäßiges Rauchen.

Begleiterkrankungen konsequent behandeln

Die bereits oben erwähnten Begleiterkrankungen, wie zu hohes LDL-Cholesterin und zu hoher Blutdruck, bedürfen ebenfalls der zielwertorientierten Behandlung. Je nach individuellem Ausmaß der Begleiterkrankungen des Betroffenen sollte das LDL-Cholesterin unter

100 mg% bzw. 70 mg% liegen, der entsprechende Zielbereich bedarf neben einer konsequenten Behandlung des erhöhten LDL-Cholesterins auch der regelmäßigen Überprüfung.

Hinsichtlich der Wichtigkeit rangiert **die optimale Blutdruckkontrolle an oberster Stelle**. Blutdruckwerte über 140/90 mmHg bedürfen einer konsequenten und zielwertorientierten Behandlung. Der Zielwert für den systolischen Blutdruck liegt bei 130 mmHg, der diastolische Blutdruck sollte 80 mmHg nicht überschreiten. Dies wird in der Regel nur durch die Kombination von blutdrucksenkenden Medikamenten möglich sein. Dabei sollten vor allem Medikamente, die das *Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)* beeinflussen, bevorzugt werden. Dies sind die ACE-Hemmer und die AT1-Blocker.

Selbstverständlich bedarf es auch eines guten Blutzucker-managements, um einer Schädigung der Niere vorzubeugen. Der für die Stoffwechselkontrolle maßgebliche HbA_{1c}-Wert bedarf der genauen Festlegung, wobei nicht nur das Alter des Betroffenen eine Rolle spielt, sondern auch die Dauer der Diabeteserkrankung. Daneben spielen die Begleiterkrankungen eine wichtige Rolle. Einigkeit besteht dahingehend, dass Unterzuckerungen konsequent zu vermeiden sind. Insofern wird der Zielbereich für den HbA_{1c}-Wert zwischen 7 und 8 Prozent individuell festzulegen sein. Hinsichtlich der Auswahl der geeigneten Medikation empfehlen die *Deutsche Diabetes Gesellschaft* und auch die Fachgesellschaften aus Europa und den USA die Auswahl bestimmter Medikamentengruppen. Insbesondere beim Vorliegen kardiovaskulärer Begleiterkrankungen bzw. auch einer eingeschränkten Nierenfunktion sollten heute SGLT-2-Inhibitoren und/oder GLP-1-Rezeptorantagonisten mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Zusatznutzen bevorzugt eingesetzt werden.

Unterzuckerungen sind konsequent zu vermeiden. Der Zielbereich für den HbA_{1c}-Wert ist individuell festzulegen zwischen 7 und 8 Prozent.

Was tun bei eingeschränkter Nierenfunktion?

Bei einer eingeschränkten Nierenfunktion ist es wichtig, die weitere Betreuung des Patienten in Absprache mit dem betreuenden Nephrologen zu organisieren. Im Regelfall ist der Diabetologe weiterhin für die möglichst optimale Kontrolle des Glukosestoffwechsels zuständig. Da die Betroffenen unter Umständen mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion ein erhöhtes Risiko für Unterzuckerungen haben, bedarf es hier einer gesteigerten Aufmerksamkeit. Zahlreiche Diabetesmedikamente müssen in der Dosierung an die Einschränkung der Nierenfunktion angepasst werden. Insofern sind hier weiterhin regelmäßige Stoffwechselkontrollen der Lang-

zeitparameter in der Praxis sowie ein konsequentes Blutzucker-Monitoring des Patienten sinnvoll. Dies kann neben konventioneller Blutzuckermessung in zunehmendem Maß auch durch den Einsatz kontinuierlicher Glukosemesssysteme erfolgen. Die Vermeidung von Unterzuckerungen und starken Stoffwechselschwankungen kann durch letztere Systeme möglicherweise besser gelingen, wobei die Möglichkeiten zur Verordnung im Rahmen der gesetzlichen Krankenkassen geregelt sind.

Es ist erwähnenswert, dass die Therapie durch die Veränderungen im Glukosestoffwechsel bei eingeschränkter Nierenfunktion regelmäßig angepasst werden muss. So ist es durchaus möglich, dass der Insulinbedarf sich massiv ändert oder auch zugunsten bestimmter orale Antidiabetika beendet werden kann.

Wichtig ist, dass niereninsuffiziente Diabetiker nicht durch widersprüchliche oder unrealistische Ernährungshinweise überfordert werden.

Bei hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion ändert sich nicht selten auch das Ernährungsverhalten der Betroffenen, dem muss in zweierlei Hinsicht Rechnung getragen werden: Zum einen ist die Anpassung der Therapie an diese Gewohnheiten zwingend erforderlich, zum anderen bedarf es der Therapieanpassung an mögliche Ernährungsempfehlungen seitens der betreuenden Nephrologen. Wichtig ist in dem Zusammenhang, dass die niereninsuffizienten Diabetiker nicht durch widersprüchliche oder unrealistische Ernährungshinweise überfordert werden.

Nierenversagen bei Diabetes

Sollte ein Nierenersatztherapie-Verfahren dann doch nötig werden, weil die Nierenfunktion weitgehend erloschen ist, bedeutet dies für die Betroffenen einen erheblichen Einschnitt in ihrem Alltag. Die Anzahl der Menschen mit Diabetes, die mit Nierenersatztherapie-Verfahren behandelt werden, liegt bei etwa 40 Prozent aller Dialysepatienten. Die Auswahl des Nierenersatzverfahrens erfolgt im Regelfall durch den betreuenden Nephrologen in Absprache mit dem Patienten unter Berücksichtigung seiner individuellen Möglichkeiten. Die Entscheidung hat allerdings auch Auswirkung auf den Glukosestoffwechsel. Hierbei ist insbesondere zu beachten, dass bei der traditionellen Blutwäsche, der *Hämodialyse*, die Flüssigkeit, die das Dialysegerät herstellt, auch Glukose (also Zucker) enthält. Auch die Flüssigkeitsbeutel, die bei der Bauchfelldialyse das Wasser enthalten, mit dem über das Bauchfell der Körper entgiftet wird, enthalten nicht unerhebliche Mengen von Glukose.

Bei der traditionellen Blutwäsche enthält die Flüssigkeit, die das Dialysegerät herstellt, auch Glukose (also Zucker).

All dies bedarf der Berücksichtigung bei einer entsprechend individuellen Diabetesbehandlung. Diese erfolgt meistens mit Insulin, da

fast alle Medikamente, die ansonsten zur Diabetesbehandlung eingesetzt werden, bei Nierenversagen nicht mehr verwendet werden dürfen. Insofern ist die Behandlung von Menschen mit Diabetes und Nierenversagen eine interdisziplinäre Herausforderung. An einigen Behandlungszentren in Deutschland befinden sich Nephrologen und Diabetologen sozusagen unter einem Dach, was die Betreuung der Betroffenen erheblich erleichtern kann.

Nicht zu vergessen bei der Auswahl der Nierenersatzverfahren ist die Transplantation, das heißt der Ersatz der kaum noch arbeitenden Nieren durch ein entsprechendes Spenderorgan. Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes kann man dies auch als kombinierte Transplantation von Bauchspeicheldrüse und Nieren durchführen, Menschen mit Typ-2-Diabetes kommen in der Regel nur für eine Nierentransplantation infrage. Kompliziert wird die Situation durch den allgemeinen Mangel an Spenderorganen und die zahlreichen, unter Umständen den Erfolg der Transplantation infrage stellenden Begleiterkrankungen der Betroffenen.

Schlusswort

Zusammengefasst ist der Nierenschaden für Menschen mit Diabetes eine ernst zu nehmende Komplikation, die unter Umständen nach Jahren und Jahrzehnten zu einem Nierenversagen mit den dargestellten Behandlungsmöglichkeiten führt. Die Stoffwechselführung und die Behandlung der Begleiterkrankungen sind komplex und verlangen von den Betroffenen ein aktives Diabetesselbstmanagement, aber auch von den betreuenden Personen Engagement, Fachwissen und die Bereitschaft zur interdisziplinären Kooperation. Da der Verlauf schicksalhaft sein kann, ist es wichtig, darauf hinzuweisen, dass die Betroffenen an dem Verlauf keine Schuld trifft. Dies ist umso wichtiger, da sich viele Betroffene mit Gefühlen von Schuld und Versagen in diesem Zusammenhang auseinandersetzen.

*Dr. med. Ludwig Merker
Facharzt für Innere Medizin
Diabetologie, Ernährungsmedizin
MVZ DaVita Dormagen GmbH
Elsa-Brändström-Straße 17
41540 Dormagen
Tel.: 021 33–530830
Fax: 021 33–5308338
E-Mail: ludwig.merker@davita.com*

Kompliziert wird die Situation durch den Mangel an Spenderorganen und die Begleiterkrankungen der Betroffenen.

Wichtige Aussagen und Fakten

- ▶ Nach Schätzung werden wir mit etwa 1 Mio. Nephronen geboren; hiervon verbleiben geschätzt 300.000 mehr oder weniger funktionsfähige Nierenkörperchen im Alter.
- ▶ Jeder 3. Patient, der einer Nierenersatztherapie bedarf, hat als Ursache für das chronische Nierenversagen einen Diabetes mellitus, mehrheitlich Typ-2-Diabetes.
- ▶ Es gibt aus mehreren Studien Hinweise dafür, dass Menschen mit hohem Übergewicht die Nierenfunktion schneller verlieren können.

Diabetes und Nervenerkrankungen

Dan Ziegler¹

¹ Institut für Klinische Diabetologie, Deutsches Diabetes-Zentrum, Leibniz-Zentrum an der Heinrich-Heine-Universität; Klinik für Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Die diabetischen Nervenerkrankungen, auch *diabetische Neuropathien* genannt, können neben den Veränderungen an den Blutgefäßen, der Netzhaut des Auges und der Nieren als dritte wichtige Folgeerkrankung im Rahmen eines Diabetes mellitus entstehen. Diese Nervenerkrankungen entwickeln sich im Durchschnitt bei mehr als jedem dritten Menschen mit Diabetes und verursachen vielfältige, zum Teil sehr unangenehme und schwerwiegende Beschwerden. Ihre Entstehung wird durch eine jahrelang bestehende, unzureichende Diabeteseinstellung entscheidend begünstigt. Die Nervenschädigung beginnt jedoch nicht erst dann, wenn man die ersten Beschwerden verspürt, sondern sozusagen **unbemerkt** bereits in einer frühen Phase des Diabetes, in der sie aber durch spezielle Nervenuntersuchungen durch den Arzt erfasst werden kann. Durch **eine gute Diabeteseinstellung** wird der Entwicklung der diabetischen Neuropathien vorgebeugt. Gleichzeitig ist die gute Diabeteseinstellung die erste Maßnahme bei der Behandlung der diabetischen Nervenstörungen. Die diabetischen Neuropathien führen zu einer Vielfalt unterschiedlicher Störungen, die im Prinzip alle Organsysteme des menschlichen Körpers betreffen können. Allgemein lassen sich zwei Hauptformen unterscheiden:

1. **Erkrankungen des willkürlichen Nervensystems** (*periphere Neuropathie*)
2. **Erkrankungen des vegetativen Nervensystems** (*autonome Neuropathie*)

Unter den vielfältigen klinischen Manifestationen der diabetischen Neuropathien ist die *distal-symmetrische sensomotorische Polyneuropathie (DSPN)* die zahlenmäßig häufigste und klinisch bedeutsamste. Etwa jeder dritte Mensch mit Diabetes ist von der DSPN betroffen, die unter Ausbildung von einerseits **teils quälenden neuropathischen Schmerzen** und andererseits **schmerzlosen Fußläsionen** mit erheblicher Einschränkung der Lebensqualität einhergeht. Die Häufigkeit der

Diabetische Nervenerkrankungen entwickeln sich im Schnitt bei jedem dritten Menschen mit Diabetes.

Die diabetischen Neuropathien führen zu vielen unterschiedlichen Störungen, die im Prinzip alle Organsysteme des Körpers betreffen können.

Behandelnde Ärzte waren nur bei einem Drittel bzw. zwei Dritteln der Patienten in der Lage, eine milde bis mäßige bzw. schwere DSPN korrekt zu diagnostizieren.

schmerzhaften DSPN liegt je nach Definition bei 13–26 Prozent. Wie aktuelle Studien zeigen, wird die DSPN in ihrer Bedeutung leider **nach wie vor unterschätzt**. So waren behandelnde Ärzte nur bei einem Drittel bzw. zwei Dritteln ihrer Patienten in der Lage, eine milde bis mäßige bzw. schwere DSPN korrekt zu diagnostizieren. Drei Viertel der Betroffenen wissen gar nicht, dass bei ihnen eine Neuropathie vorliegt, und nur zwei Drittel der Patienten mit schmerzhafter DSPN erhielten eine Schmerztherapie.

Aufklärungsinitiative „Diabetes! Hören Sie auf Ihre Füße?“

Die Initiative „Diabetes! Hören Sie auf Ihre Füße?“ wurde ins Leben gerufen, weil das Neuropathie-Screening nicht hinreichend in Anspruch genommen wird.

Da das Screening auf das Vorliegen einer Neuropathie in der allgemeinmedizinischen Praxis nach wie vor nicht hinreichend in Anspruch genommen wird, wurde die landesweite Aufklärungsinitiative **„Diabetes! Hören Sie auf Ihre Füße?“** (www.hoerensieaufihrefuesse.de) ins Leben gerufen, die u. a. durch die Deutsche Diabetes Stiftung unterstützt wird. Ihr Ziel ist es, die Häufigkeit und die relevanten Risikofaktoren bei diagnostizierter und nicht diagnostizierter schmerzhafter und schmerzloser sensomotorischer Polyneuropathie (DSPN) zu ermitteln. Von 1.850 Teilnehmern an der Initiative in den Jahren 2013–2016 gaben 781 an, keinen Diabetes (ND) zu haben, 126 hatten einen Typ-1-Diabetes und 943 wiesen einen Typ-2-Diabetes auf. Das Vorliegen einer DSPN wurde anamnestisch und durch Messung der Druck- (10 g Monofilament), Temperatur- (Tip-Therm) und Vibrationswahrnehmungsschwelle (VPT, Stimmgabel) an den Füßen ermittelt und eingestuft als möglich, wahrscheinlich oder schwerwiegend, *wenn einer von drei, zwei von drei oder drei von drei Tests* pathologisch ausfielen. Die **schmerzhafte DSPN** wurde definiert als das Vorhandensein von DSPN mit Schmerzen und/oder Brennen in den Füßen im Ruhezustand. Die **schmerzlose DSPN** wurde definiert als das Vorhandensein von DSPN mit Parästhesien, Taubheitsgefühl oder Fehlen von Symptomen. Fußpuls- und HbA_{1c}-Messungen bzw. Symptom-Fragebögen wurden bei einem Teil der Teilnehmer durchgeführt bzw. erhoben.

Eine DSPN wurde bei 48 Prozent der ND, bei 44 Prozent der Untersuchten mit Typ-1-Diabetes und bei 55 Prozent derjenigen mit Typ-2-Diabetes festgestellt. Die Anteile der Teilnehmer mit schmerzhafter DSPN an denen mit DSPN lagen bei 62 Prozent. Unter den Teilnehmern mit schmerzhafter DSPN wurde diese anamnestisch nicht diagnostiziert bei 70 Prozent der ND-Gruppe, 47 Prozent der Teilnehmer mit Typ-1-Diabetes und 57 Prozent derjenigen mit Typ-2-Diabetes. Diese Anteile lagen bei Teilnehmern mit schmerzloser DSPN um rund 20 Prozent höher.

Im Jahr 2018/2019 wurden die damaligen Teilnehmer der Untersuchung erneut befragt, um Erkenntnisse über den weiteren Verlauf der Erkrankung zu erhalten. In der aktuellen Nachbefragung (n=222) gaben 49 Prozent bzw. 68 Prozent der Befragten ohne Diabetes (n=85) bzw. mit Typ-2-Diabetes (n=122) an, sie hätten seinerzeit aufgrund des Testergebnisses am Stand der Aufklärungsinitiative einen Arzt aufgesucht. Bei 75 Prozent der Befragten mit DSPN wurde die Diagnose durch den Arzt bestätigt. Von den Teilnehmern, die initial Schmerzen oder Brennen hatten, berichteten 47 Prozent, diese Beschwerden seien im Verlauf stärker geworden, während sie bei 30 Prozent unverändert blieben, ohne Unterschiede zwischen den drei Gruppen.

Als aktuelle Pharmakotherapie der neuropathischen Symptome wurden von den Befragten mit Typ-2-Diabetes bzw. ohne Diabetes u. a. Analgetika der WHO-Stufe 1 (abgesehen von ASS) (17,4 Prozent bzw. 17,1 Prozent), Pregabalin/Gabapentin (20 Prozent bzw. 12 Prozent), Vitamin B-Komplex (13 Prozent bzw. 22 Prozent), Benfotiamin (13 Prozent bzw. 2 Prozent), Opiode (7 Prozent bzw. 12 Prozent), Antidepressiva (4 Prozent bzw. 5 Prozent) und Alpha-Liponsäure (4 Prozent bzw. 2 Prozent) genannt.

Während 79 Prozent der Befragten mit Typ-2-Diabetes angaben, die Behandlung werde ärztlich begleitet, waren es bei denen ohne Diabetes nur 37 Prozent. Von den Befragten, die aktuell neuropathische Symptome hatten, erhielten 76 Prozent bzw. 70 Prozent derjenigen mit Typ-2-Diabetes bzw. ohne Diabetes keine Pharmakotherapie zu deren Linderung.

Die Daten dieser Aufklärungsinitiative ergaben, dass fast die Hälfte der Teilnehmer mit und ohne Diabetes eine DSPN zeigt, die jeweils in zwei Dritteln der Fälle schmerzhaft bzw. zuvor nicht diagnostiziert worden war. Die Nachbefragung zeigt, dass 47 Prozent der Befragten über zunehmende Symptome wie Brennen/Schmerzen berichteten und 73 Prozent trotz vorhandener neuropathischer Symptome keine entsprechende Pharmakotherapie erhielten, sodass von einer mangelnden Versorgung, Adhärenz oder Wirksamkeit hinsichtlich der Therapie der Neuropathie auszugehen ist. Folglich sollten effektive Maßnahmen zur Behebung dieser Defizite implementiert werden.

KORA-Studie: Unterversorgung bei schmerzhafter Neuropathie

In der KORA-F4-Studie wurde gezielt die Versorgungslage mit Schmerzmitteln und Neuropathiepräparaten in der älteren Allgemeinbevölkerung bei Personen mit schmerzhafter DSPN im Alter von 61–82 Jahren untersucht. Unter 1.076 Teilnehmern hatten 172 (16 Prozent) Schmerzen

**Aufklärungs-
Initiative –
Nachbefragung
zeigte bei
denjenigen, die
aufgrund der
Testergebnisse
einen Arzt auf-
gesucht hatten:
Bei 75 Prozent
der Befragten
mit DSPN wur-
de die Diagnose
durch den Arzt
bestätigt.**

Besorgniserregend: In der älteren Allgemeinbevölkerung erhält nur ein kleiner Teil der Menschen mit schmerzhafter DSPN eine medikamentöse Therapie für die Schmerzen oder DSPN.

NSAR waren die am häufigsten verwendete Klasse von Analgetika, obwohl sie explizit nicht von Leitlinien zur Behandlung neuropathischer Schmerzen empfohlen werden.

Die Ergebnisse der modernen Schmerzfor- schung legen nahe, neu- ropathische Schmerzen mit wirksamen Schmerzmitteln rasch und wir- kungsvoll zu behandeln.

in den Beinen, während eine DSPN bei 150 (14 Prozent) Teilnehmern nachgewiesen wurde. Lediglich 38 Prozent der Teilnehmer mit DSPN mit einem durchschnittlichen Schmerzniveau von ≥ 4 Punkten auf der Schmerzskala (Messbereich: 0–10 Punkte) während der vergangenen 4 Wochen erhielten Schmerzmittel, v. a. nicht steroidale Antirheumatika (NSAR: 20 Prozent) und Opiode (12 Prozent). Nur 6 Prozent der Teilneh- mer mit DSPN erhielten eine Pharmakotherapie für ihre Neuropathie.

Diese besorgniserregenden Daten zeigen, dass in der älteren All- gemeinbevölkerung nur ein kleiner Teil der Menschen mit schmerzhafter DSPN eine medikamentöse Therapie für die Schmerzen oder DSPN erhält. NSAR waren die am häufigsten verwendete Klasse von Analge- tika, obwohl sie explizit nicht von Leitlinien zur Behandlung von neu- ropathischen Schmerzen empfohlen werden. **Daher sind wirksame Maßnahmen zu ergreifen**, um eine Unter- bzw. Fehlversorgung in der Pharmakotherapie bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen und DSPN zu vermeiden.

Vielfältige Beschwerden

Die Beschwerden treten bei der DSPN in der Regel *symmetrisch* auf, d. h. beidseitig und bevorzugt in den am weitesten vom Körperstamm entfernten Nervenabschnitten: **Zehen, Füße, Finger**. Sie äußern sich als brennende, reißende, einschließende oder stechende Schmerzen vor allem in den Füßen, die in Ruhe und nachts verstärkt empfunden werden. Weiterhin treten Missempfindungen und Kribbeln auf wie *Ameisenlau- fen*, Taubheitsgefühl – und manchmal Muskelschwäche und Gangunsicherheit. Diese Symptome können zu einer erheblichen **Einschränkung der Lebensqualität** führen und mit weiteren Begleitsymptomen wie Schlafstörungen oder Depressionen einhergehen. Die Ergebnisse der modernen Schmerzforschung legen nahe, neuropathische Schmerzen mit wirksamen Schmerzmitteln rasch und wirkungsvoll zu behandeln, damit sich die Schmerzerfahrung nicht zu lange im *Schmerzgedächtnis* fest- setzt. Allerdings hat ca. die Hälfte der Betroffenen keine oder nur diskrete Beschwerden.

Infolge abgeschwächter oder fehlender Gefühlsempfindung für Druck, Berührung, Schmerz und Temperatur im Bereich der Füße kann es zu **Druckstellen** kommen – mit Ausbildung eines Geschwürs (*Ulkus*), über- mäßiger Hornhautbildung – und zu unbemerkten Verletzungen oder Verbrennungen. Verstärkt trockene Haut und herabgesetzte oder fehlen- de Schweißbildung führen zu kleinen Rissen, die als Eintrittspforten für Haut-/Knocheninfektionen anzusehen sind. **Diabetische Fußgeschwüre** können vor allem bei zu später oder unsachgemäßer Behandlung so weit

Manifestationen und Beschwerdebilder der vegetativen (autonomen) diabetischen Nervenerkrankung	
Organ bzw. Organsystem	Typisches Beschwerdebild
Herz-Kreislauf-System	Ständig erhöhter Herzschlag in Ruhe, Blutdruckabfall und Schwindel beim Aufstehen
Speiseröhre, Magen	Schluckstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl, Unterzuckerung nach Mahlzeiten
Dünndarm	Durchfälle, vorwiegend nachts
Dickdarm	Verstopfung, Blähungen, Völlegefühl
Harnwege und Geschlechtsorgane	Verlust des Blasenempfindens mit spätem Einsetzen des Harn-drangs, Blasenüberfüllung, schwacher Urinstrahl, Potenzstörungen, Sexualstörungen der Frau
Hormonhaushalt	Verminderte oder fehlende Wahrnehmung der Unterzuckerung durch fehlende Gegenregulation
Pupille	Gestörte Pupillenreflexe
Schweißdrüsen	Trockene, rissige Haut im Fuß-/Unterschenkelbereich, vermehrtes Schwitzen während der Mahlzeiten
Fuß	Neuropathisches Geschwür (Ulkus), Schwellung, Fehlstellungen und Schwund der Knochen

fortschreiten, dass eine Amputation notwendig wird. Besonders wichtig bei Polyneuropathie also: die richtige Fußpflege!

Seltener kommt es zu **Ausfällen einzelner Nerven**, die zu Schmerzen und Muskelschwäche führen können bis hin zur Lähmung einzelner Muskeln/Muskelgruppen im Bein-, Schulter-, Bauch-, Rücken-, Brustbereich. Auch Hirnnerven können betroffen sein, wie vor allem der die Augenmuskeln versorgende Nerv, dessen Schädigung Doppelbilder sowie Fehlstellungen der Lider und des Augapfels zur Folge haben kann.

Die **autonome Neuropathie** kann nahezu jedes Organ befallen und zeichnet ein buntes Bild von Symptomen wie Blutdruckabfall mit Schwindel beim Aufstehen, Übelkeit, Erbrechen oder Völlegefühl, Durchfall, Verstopfung, Störungen der Sexualfunktion und trockene/rissige Haut im Fußbereich; glücklicherweise treten die meisten der Beschwerden in ausgeprägter Form relativ selten und meist erst nach langer Diabetesdauer auf. Eine Übersicht der wichtigsten Beschwerden an den verschiedenen Organen zeigt die Tabelle oben.

Viele der genannten Symptome können auch bei anderen Erkrankungen der betroffenen Organe auftreten, welche der Arzt ausschließen muss. Die Veränderungen am autonomen Nervensystem entwickeln sich langsam und schleichend. Durch den Einsatz **neuer Untersuchungsmethoden** ist es heute jedoch möglich, Funktionsstörungen noch vor der Ausbildung von Beschwerden zu erfassen. Dies ist vor allem für die **autonomen Nervenstörungen am Herz-**

*Tab. 1:
Wie man anhand von Beschwerden eine (autonome) Neuropathie erkennen kann.*

Patienten mit einer autonomen Nervenstörung am Herz-Kreislauf-System tragen ein erhöhtes Risiko für einen stummen Herzinfarkt.

Kreislauf-System wichtig, da Patienten mit solchen nachgewiesenen Veränderungen z. B. ein erhöhtes Risiko tragen, während der Narkose stärkere Blutdruckabfälle zu erleiden und einen *stummen* (beschwerdefreien) Herzinfarkt durchzumachen. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit ist insbesondere in unklaren oder schweren Fällen unverzichtbar. Leider ist auch die Lebenserwartung der Patienten mit erheblichen Beschwerden im Rahmen der autonomen Nervenkrankung etwa um das Fünffache herabgesetzt. Umso wichtiger ist die Früherkennung dieser Störungen, um rechtzeitig das weitere Fortschreiten zu verhindern.

Nichtbeeinflussbare Kennziffern sind Alter und Körpergröße; daneben sind es vor allem die Diabeteseinstellung, Übergewicht, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen, Bewegungsmangel, Rauchen und übermäßiger Alkoholkonsum, die zur Erhöhung des Risikos für das Auftreten der diabetischen Neuropathie beitragen; die Faktoren sind durch eine entsprechende **Änderung des Lebensstils** günstig zu beeinflussen – eine wichtige Basismaßnahme zur Prävention der diabetischen Neuropathie!

Bereits der Prädiabetes ist ein Risikofaktor für eine Polyneuropathie – dies legt u. a. die KORA-Studie nahe.

Risikofaktor Prädiabetes?

Das Diabetesrisiko erhöht sich deutlich, wenn bereits ein Vorstadium des Typ-2-Diabetes (*Prädiabetes*) vorliegt mit *gestörter Glukosetoleranz* (mit übermäßigem Blutzuckeranstieg nach Mahlzeiten) und/oder gestörter Nüchtern glukose.

Aktuelle Daten aus der KORA-Studie in Augsburg zeigen, dass in der älteren Bevölkerung zwischen 61 und 82 Jahren eine Polyneuropathie bei 24 Prozent der Personen mit gleichzeitig vorliegender gestörter Glukosetoleranz und Nüchtern glukose festzustellen ist, ähnlich häufig wie bei Menschen mit bekanntem Diabetes. Dieser Befund und weitere Studien legen nahe, dass bereits der Prädiabetes einen Risikofaktor für die Ausbildung einer Polyneuropathie darstellt. Daher sollte bei Vorliegen einer Neuropathie ohne Hinweise für einen Diabetes ein *oraler Glukosetoleranztest (oGTT)* durchgeführt werden, um einen Prädiabetes als mögliche Ursache auszuschließen oder zu bestätigen.

Das Risiko für die Ausbildung eines Typ-2-Diabetes bei Menschen mit Prädiabetes wird durch Lebensstiländerung mit Gewichtsabnahme nach Ernährungsumstellung und Steigerung der körperlichen Aktivität deutlich reduziert. Erste Daten zeigen, dass diese Lebensstiländerung einen günstigen Einfluss auf die vegetative Funktion am Herzen ausübt und möglicherweise auch zur Nervenreparatur im Fußbereich beiträgt.

Untersuchungsmethoden

Neben der neurologischen Untersuchung und Erfassung der einzelnen Beschwerden hat der Arzt die Möglichkeit, die verschiedenen Veränderungen am Nervensystem mithilfe zuverlässiger Methoden nachzuweisen. Die willkürlichen, schnell leitenden, **dick bemarkten Nerven** werden untersucht durch Messung der Vibrationsempfindung, z. B. mit einer Stimmgabel, und durch Bestimmung der Nervenleitgeschwindigkeit, d. h. der elektrischen Leitfähigkeit der Nervenfasern. Mindestens einmal im Jahr sollte der Arzt neben den Muskeleigenreflexen auch die Hautempfindung durch den Stimmgabeltest oder den Nylonfaden prüfen. Die Funktion der **kleinen, markarmen und marklosen Nerven** wird geprüft durch Messung der Schwellen für die Kälte- und Wärmeempfindung, die bei der diabetischen Nervenerkrankung im Bereich der Beine ebenfalls erhöht sind. Als Hinweis für eine *periphere Neuropathie* ist z. B. das Vibrations-, Temperatur-, Schmerz-, Druck- oder Berührungsempfinden herabgesetzt und die Nervenleitgeschwindigkeit verlangsamt.

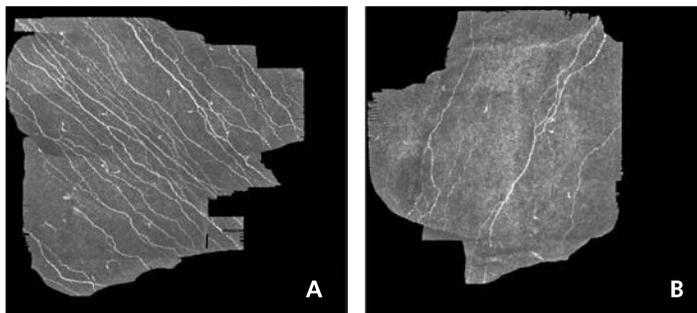
Bei folgenden Befunden bzw. Konstellationen muss differenzialdiagnostisch an eine andere Ätiologie gedacht und eine weitergehende neurologische Abklärung veranlasst werden:

- ▶ Ausgeprägte Asymmetrie der neurologischen Ausfälle
- ▶ Vorwiegend motorische Ausfälle, Mononeuropathie, Hirnnervenstörung ohne gleichzeitige DSPN
- ▶ Rasche Entwicklung/Progression der neuropathischen Störungen
- ▶ Progression der Neuropathie trotz optimierter Diabeteseinstellung
- ▶ Beginn der Symptomatik an den oberen Extremitäten
- ▶ Vorkommen einer Neuropathie in der Familie
- ▶ Diagnose durch klinische Untersuchung nicht gesichert
- ▶ Keine anderen Komplikationen an kleinen und großen Gefäßen (Mikro-, Makroangiopathie)

Bei der Untersuchung der **vegetativen Funktion am Herzen** wird ein EKG durchgeführt und am einfachsten mithilfe eines Computers ausgewertet. Von Bedeutung sind dabei Änderungen der Herzschlagfolge und des Blutdrucks unter unterschiedlichen Atem- und Lagebedingungen. Eine verminderte Schwankungsbreite der Herzschlagfolge oder ein starker Blutdruckabfall nach dem Aufstehen werden als Hinweise auf eine autonome Nervenerkrankung am Herz-Kreislauf-System gewertet.

Mindestens einmal im Jahr sollte der Arzt neben den Muskeleigenreflexen auch die Hautempfindung durch den Stimmgabeltest oder den Nylonfaden prüfen.

Abb. 1:
Konfokale Hornhautmikroskopie.
A: normale Nervenfaserverstruktur, gesunde Kontrollperson.
B: Verlust der Nervenfasern in der Hornhaut bei einem Patienten mit kürzlich diagnostiziertem Typ-2-Diabetes.



Neue Methoden der Früherkennung

In der *Deutschen Diabetes-Studie* wurde mithilfe neuer Untersuchungsmethoden (Hautbiopsie, in vivo Hornhaut-Mikroskopie) ein Nervenfaserverlust von ca. 20 Prozent bereits wenige Jahre nach Diagnose eines Typ-2-Diabetes festgestellt (Abb. 1).

Die Neuropathie ist somit **keine Spätkomplikation** des Diabetes, sondern **bereits frühzeitig** in dessen Verlauf durch strukturelle Veränderungen nachweisbar. Also ist es besonders wichtig, der Neuropathie vorzubeugen. **Hierbei gilt:** Je früher der Patient nach der Feststellung seines Diabetes langfristig eine möglichst optimale Kontrolle des Diabetes und der schon genannten Risikofaktoren erreicht, umso größer ist seine Chance, dass er den gefürchteten neuropathischen Folgeschäden im Laufe seines Lebens nicht begegnen wird.

Behandlungsmöglichkeiten

Ein übermäßiger Alkoholkonsum und Rauchen sowie Übergewicht tragen zu einer Nervenschädigung bei.

Diabeteseinstellung, Vorbeugung, Schulung

Die wichtigste Maßnahme gegen die diabetischen Nervenerkrankungen besteht darin, ihnen vorzubeugen: Je früher der Betroffene nach der Diagnose dauerhaft eine optimale Diabeteseinstellung erreicht, umso eher können Folgeerkrankungen im Laufe seines Lebens vermieden werden; es gibt neben der langfristig unzureichenden Diabeteseinstellung weitere Faktoren, die eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der diabetischen Nervenerkrankungen spielen. So tragen ein übermäßiger Alkoholkonsum und Rauchen sowie Übergewicht zu einer Nervenschädigung bei, sodass diesen Risikofaktoren vorzubeugen ist.

Besonders wichtig für Patienten mit einer Nervenerkrankung ist **die richtige Fußpflege**. Die Anleitung hierzu ist fester Bestandteil jeder Diabeteschulung. Die Füße sollten jeden Abend kontrolliert werden, wobei insbesondere auf kleine Verletzungen, Wunden, Hautverfärbungen,

Hornhaut, rissige Haut, Schwielen, Blasen, Fußpilz und eingewachsene Nägel zu achten ist. **Als Grundregel bei der Fußpflege** ist die Vermeidung von Verletzungen anzusehen, sodass die Benutzung von scharfen Gegenständen hierbei ungeeignet ist.

Ein Schulungs- und Behandlungsprogramm für Menschen mit diabetischer Neuropathie (*NEUROS*) soll Ärzten, Diabetesberatern und Schulungskräften helfen, den Patienten Wissen und Fertigkeiten zu vermitteln, wie sie bestmöglich mit ihrer Neuropathie umgehen können.

Medikamentöse Behandlung

Insbesondere bei Schmerzen oder unangenehmen Missempfindungen ist neben der guten Diabeteseinstellung häufig eine zusätzliche Behandlung erforderlich, um die Lebensqualität der Betroffenen zu erhalten. Die Ergebnisse der modernen Schmerzforschung legen nahe, den Schmerz rasch und wirkungsvoll zu behandeln, damit sich die Schmerzerfahrung nicht zu lange im „Schmerzgedächtnis“ festsetzt und damit eine Chronifizierung der Schmerzen vermieden wird.

Moderne Schmerzmittel wirken auf der **Ebene des Gehirns** – also an dem Ort, an dem der Schmerz seine Schmerzempfindung erhält (*zentralnervöse Ebene*). Das erklärt, warum Medikamente wie Antidepressiva oder Antiepileptika (wie Duloxetin, Pregabalin), die das Leben durch Schmerzlinderung und Schlafverbesserung wieder erträglicher machen, auch bei anderen Erkrankungen wie Depressionen oder Epilepsie eingesetzt werden. Daneben gibt es die Möglichkeiten einer örtlichen Schmerztherapie mittels *Capsaicin-8-Prozent-Pflaster* sowie einer längerfristigen Behandlung der Neuropathie selbst mit Neuropathie-Präparaten wie Alpha-Liponsäure. Leider gibt es nicht DIE Schmerzbehandlung, die bei allen Menschen mit Diabetes gleichermaßen wirkt; denn es gibt viel zu viele verschiedene Schädigungsmuster, die der Neuropathie zugrunde liegen. Zudem wirken die eingesetzten Medikamente bei jedem Menschen etwas anders. Daher ist **eine aktive Mitarbeit des Patienten** gefragt, wenn es darum geht, den Schmerz zu lokalisieren, die Qualität des Schmerzes festzustellen und das richtige Medikament und die richtige Dosis festzulegen.

Nichtmedikamentöse Verfahren

Darüber hinaus gibt es **eine Reihe nicht medikamentöser Therapieverfahren**, die im Gegensatz zu Medikamenten kaum Nebenwirkungen verursachen. Hierzu zählen neben der psychologischen Schmerzbehandlung z. B. physiotherapeutische Anwendungen. Mithilfe der elektrischen Nerven- oder Muskelstimulation können neuropathische Schmerzen behandelt werden. Durch diese Impulse können die Schmerzweiterleitung und -wahrnehmung unterdrückt werden.

Moderne Schmerzmittel wirken auf der Ebene des Gehirns – also an dem Ort, an dem der Schmerz seine Schmerzempfindung erhält.

Leider gibt es nicht DIE Schmerzbehandlung, die bei allen Menschen mit Diabetes gleichermaßen wirkt.

Die Schmerzen können aber auch besser bewältigt werden durch eigene aktive Maßnahmen wie die gezielte Ablenkung vom Schmerz und Umlenkung der Aufmerksamkeit weg von belastenden Gedanken hin zu angenehmen Dingen des Alltags, Führen eines Schmerztagebuchs, Pflegen sozialer Kontakte, körperliche Aktivität im richtigen Maß und sinnvolle Alltagsgestaltung.

Aufgrund bislang unzureichender Daten ist die operative Nervendekompression (-entlastung) an den unteren Extremitäten, bei der an bestimmten Engstellen Gewebe durchtrennt wird, um den Nerven wieder mehr Platz zu verschaffen, nicht zu empfehlen.

Druckgeschwüre können nur abheilen, wenn sie konsequent behandelt werden.

Die vielfältigen Beschwerden seitens der vegetativen Nervenerkrankungen (Tab. Seite 96) können ebenfalls medikamentös behandelt werden. Bei Patienten mit Muskelschwäche oder Lähmungen hilft eine regelmäßige krankengymnastische Betreuung.

Druckgeschwüre können nur abheilen, wenn sie konsequent behandelt werden durch Bettruhe. Anschließend müssen Vorfußentlastungsschuhe (Fersensandalen) getragen werden, und die entsprechende Stelle muss sachgemäß lokal behandelt werden durch regelmäßige Abtragung von Hornhaut- und Geschwürgewebe sowie auch antibiotisch. Nach Abheilung erfolgt in Zusammenarbeit mit einem qualifizierten orthopädischen Schuhmacher die Anpassung von orthopädischem Schuhwerk, um damit einer erneuten Ausbildung von Geschwüren vorzubeugen. Heutzutage gibt es **an verschiedenen Kliniken Fußambulanzen, die speziell Fußprobleme bei Diabetikern behandeln.**

*Prof. Dr. med. Dr. h.c. Dan Ziegler, FRCPE
Institut für Klinische Diabetologie
Deutsches Diabetes-Zentrum an der Heinrich-Heine-Universität
Leibniz-Zentrum für Diabetesforschung
Klinik für Endokrinologie und Diabetologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
E-Mail: dan.ziegler@ddz.uni-duesseldorf.de*

Wichtige Aussagen und Fakten

- ▶ Nervenerkrankungen entwickeln sich bei mehr als jedem dritten Diabetiker und verursachen vielfältige, zum Teil sehr unangenehme und schwerwiegende Beschwerden.
- ▶ Studien ergeben einen Nervenfaserverlust von 20 Prozent bereits wenige Jahre nach Diagnose eines Typ-2-Diabetes. Man kann also nicht von einer „Spätkomplikation“ reden!
- ▶ Drei Viertel der Betroffenen wissen nicht, dass sie eine Neuropathie haben.

Diabetes und Fußprobleme in Deutschland 2020

Ralf Lobmann¹, Holger Lawall²

¹ Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Geriatrie, Zentrum für Innere Medizin, Klinikum Stuttgart – Krankenhaus Bad Cannstatt

² Praxis für Herz-Kreislaufkrankungen Max-Grundig-Klinik Bühlerhöhe, Angiologie/Diabetologie, Ettlingen

Noch immer finden in Deutschland zu viele Amputationen bei Menschen mit Diabetes statt; auf diese Patientengruppe entfallen weiterhin etwa 2/3 aller durchgeführten Amputationen. Die Zahl von rund 40.000 bis 50.000 Amputationen pro Jahr ist viel zu hoch. Amputationen bei Menschen mit Diabetes erfolgen oftmals zu früh oder sogar unnötig. Amputationen können durch das Einholen einer qualifizierten Zweitmeinung abgesichert und ggf. auch verhindert werden.

G-BA 2020: endlich ein Recht auf Zweitmeinung vor Amputation

Die AG Fuß der *Deutschen Diabetes Gesellschaft* bemüht sich im Rahmen eines strukturierten Zertifizierungsverfahrens seit 2005 um den Erhalt amputationsbedrohter Extremitäten bei Menschen mit Diabetes mellitus. Es wurde dabei immer klarer, dass nur ein (*verpflichtendes*) Zweitmeinungsverfahren (*gerade unter dem ökonomischen Druck, dem auch Krankenhäuser unterstehen und der durch die Maßnahme einer Amputation gesetzten ökonomischen Fehlanreize*) in der Lage ist, unnötige oder vermeidbare Amputationen zu reduzieren.

Die Struktur- und Prozessqualitäten der Zertifizierung der AG Fuß sowie die damit verbundene multiprofessionelle Kommunikation führten dazu, dass sich die Major-Amputationsraten in zertifizierten Zentren in den vergangenen 15 Jahren kontinuierlich um 3 Prozent bewegten [1]. Demgegenüber stehen die publizierten Amputationszahlen bei Menschen mit DFS in Deutschland in der Regelversorgung von über 10 Prozent [2].

Die Auffälligkeit dieser Diskrepanz der Major-Amputationszahlen zwischen spezialisierten Zentren und der Regelversorgung unterstreicht nochmals die Notwendigkeit strukturierter und evaluierter Prozesse

Nur ein verpflichtendes Zweitmeinungsverfahren ist in der Lage, unnötige oder vermeidbare Amputationen zu reduzieren.

Konzeption des Zweitmeinungsverfahrens: Derzeit erkennt man die besondere Situation der betroffenen Patienten unter Real-Life-Bedingungen.

auch und gerade im Rahmen einer Zweitmeinung vor elektiver Amputation. Daher ist der G-BA-Beschluss eines freiwilligen Rechts auf Einholung einer Zweitmeinung vor geplanter Amputation bei Menschen mit Diabetes mellitus grundsätzlich zu begrüßen [3]; allerdings erkennt man hierbei die besondere Situation der betroffenen Patienten unter *Real-Life-Bedingungen*: Die (rechtlich-organisatorische) Konzeption des Zweitmeinungsverfahrens sieht derzeit ein vorzugsweise ambulantes Setting vor, wobei die Zweitmeinung 10 Tage vor einem geplanten Eingriff erfolgen sollte. Menschen mit einem diabetischen Fußsyndrom, bei denen sich die Frage nach einer Major-Amputation stellt, befinden sich aber in dieser Situation zumeist bereits in einem akut stationären Setting: Der Patient befindet sich regelhaft aufgrund einer desolaten Gefäßsituation, welche zur kritischen Extremitätenischämie geführt hat, stationär oder ist aufgrund eines begleitenden oftmals septischen Infektgeschehens akut stationär behandlungspflichtig. Im Umfeld dieser akutmedizinischen Betreuung kommt es dann zur Feststellung der Amputationsnotwendigkeit. Die Situation, dass geplant elektiv im ambulanten Sektor über Amputationsmaßnahmen diskutiert wird, ist allenfalls eine Rarität.

Klar abzugrenzen: medizinische Notfallsituationen!

Wir sprechen beim DFS von einer planbaren Amputation, wenn diese innerhalb der nächsten spätestens 72 Stunden erfolgen soll.

Davon klar abgrenzbar sind medizinische Notfallsituationen („life for limb“), bei denen die dringliche Amputation innerhalb weniger Stunden erfolgen muss, um das Leben des Patienten zu retten. Dies ist aufgrund der klinischen Parameter sehr gut abgrenzbar von der „planbaren“ Amputation, wobei wir beim DFS von einer planbaren Amputation sprechen, wenn diese innerhalb der nächsten spätestens 72 Stunden erfolgen soll. Vielfach wird der Begriff der „elektiven“ Major-Amputation beim DFS missinterpretiert.

Es ist einem Patienten nicht zumutbar, sich in einer solchen akuten Situation auf freiwilliger Basis aktiv um eine Zweitmeinung zu bemühen. Dies wird auch logistisch in der Regel nicht möglich sein – der Patient befindet sich mit ausgeprägtem Weichteildefekt mit Sepsis und Infektion und damit der Notwendigkeit der intravenösen Antibiotikagabe im stationären Bereich. Das heißt, er/sie müsste primär dort auf eigene Verantwortung entlassen werden, um sich eine Zweitmeinung einzuholen.

Unabhängig davon sind dem Zeitfaktor auch bei der planbaren Amputation enge Grenzen gesteckt. Sich außerhalb des Primärkrankenhauses eine Zweitmeinung einzuholen (mit dem Risiko einer unterbrochenen oder insuffizienten Antibiose), könnte sich für den Patienten

als lebensbedrohlich und hinsichtlich der notwendigen Amputation desaströs erweisen. Sicher sind hier der urbane und der ländliche Raum zu differenzieren: Es ist durchaus denkbar, dass es eine konsiliarische Vorstellung mit Visite von Kolleg*innen im Krankenhaus bei geplanten Eingriffen im städtischen Raum geben kann; ganz anders sieht dies in peripher gelegenen oder ländlichen Regionen aus.

Der G-BA-Beschluss unterliegt durchaus einem schwerwiegenden Irrtum bezüglich der Abläufe und Prozesse unter Real-Life-Bedingungen. Aufgrund der Notwendigkeit einer qualifizierten Stellungnahme, die zeitnah und örtlich unabhängig erfolgen muss, ist z. B. **eine telemedizinische Zweitmeinung** hier eindeutig ein Gewinn. Das unter Schirmherrschaft der DDG, AG Fuß, ADBW und mit Förderung durch das *Ministerium für Soziales und Integration Baden Württemberg* bereits im klinischen Alltag einsetzbare Tool auf telemedizinischer Basis ermöglicht zeitlich und örtlich unabhängig eine qualifizierte Zweitmeinung. Ein Expertenpanel erstellt dabei innerhalb von max. 24 Stunden nach Upload der relevanten Datensätze des Patienten (Labor, Wunddokumentation, Mikrobiologie, Röntgenbild, DSA-Bilder, PTA-Befund, MRT- und CT-Befunde) ein konsiliarisches Statement. Ein telemedizinisches Zweitmeinungsverfahren ist daher eine unbedingte und ideale Ergänzung, um ein Zweitmeinungsverfahren DFS nicht nur als „Schein-Zweitmeinung“ zu führen, sondern wirklich mit Leben zu füllen.

Es bleibt zu befürchten, dass aufgrund der dramatischen Situation für den Patienten vor einer angeratenen Amputation das Recht zur freiwilligen Zweitmeinung (welches in der meist vollstationären Situation auch aus Sicht des Patienten durchaus **das Vertrauensverhältnis zum Operateur beeinträchtigen** könnte) nicht zumutbar ist und damit nicht in Anspruch genommen wird. Eine rasche Zweitmeinung ist aber unabdingbar und wäre durchaus geeignet, einen Standard für die Qualitätssicherung im stationären Sektor zu setzen [4].

Um das Recht auf Zweitmeinung bekannt zu machen sowie in die richtige Richtung zu lenken, haben die DDG, die DGA, die DGG und diabetesDE **einen Fußpass entwickelt**, der über ein Ampelsystem das Risiko für ein diabetisches Fußsyndrom und eine Amputation visualisieren soll und im Rahmen der Patienteninformation benutzt werden kann (Abb. 1).

Infektion beim diabetischen Fuß

Gerade im Kontext der Amputation spielt die Infektion weiterhin eine gewichtige Rolle; sofern alle gefäßrekonstruierenden Maßnahmen

Der G-BA-Beschluss unterliegt durchaus einem schwerwiegenden Irrtum bezüglich der Abläufe und Prozesse unter Real-Life-Bedingungen.

Abb. 1:
Fußpass DFS – eine gemeinsame Aktion der DDG, diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe, der Deutschen Gesellschaft für Angiologie (DGA) und der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie (DGG).

Bei Patienten mit dem grünen Fußpass (links) und geringem Risiko sind nur jährliche Kontrolluntersuchungen notwendig. Gelb (Mitte): Inhaber haben ein mittleres Risiko, sie sollten alle sechs Monate vorstellig werden und Fußpflege etc. in Anspruch nehmen. Rot (rechts): Der Patient gehört zur Hochrisikogruppe, er muss auf das Recht auf Zweitmeinung vor operativer Maßnahme und Amputation hingewiesen werden.



durch interventionelle oder offene gefäßchirurgische Eingriffe ausgeschöpft werden, kann in sehr vielen Fällen mit pAVK eine Major-Amputation vermieden werden oder zumindest die Amputationshöhe reduziert werden (Minor-Amputation). Nicht beherrschte Infektionen, ggf. auch mit multiresistenten Keimen, stellen dagegen ein relevantes Problem dar, welches zu amputationswürdigen Befunden führt. Daten der AG Fuß zeigten bei dem selektierten Patientengut in Fußambulanzen bei 2/3 der Patienten einen relevanten Infekt und bei fast 30 Prozent eine knöcherne Beteiligung. Das Management des DFS verkompliziert sich dazu zusätzlich, und auch ökonomisch wird die konservative Therapie des DFS problematischer, wenn die Keimbelastung hochpotente i. v.-applizierte Antibiotika und/oder die Isolation des Patienten bedarf – dies in einem Umfeld, in dem Antibiotikaresistenzen ein Problem darstellen bzw. teilweise nur eingeschränkt notwendige Antibiotika zur Verfügung stehen. Die Problematik, dass nicht ausreichend neue Antibiotika in Entwicklung sind, kommt erschwerend hinzu. Jedes DFS sollte daher hinsichtlich der klinischen Zeichen und der Mikrobiologie bezüglich eines Infektes evaluiert werden – was sich durchaus (z. B. bei einem durch eine Charcot-Arthropathie überwärmte und geschwollene Extremität) schwierig gestalten kann.

Nur bei Vorliegen einer Infektion sollte antibiotisch behandelt werden – dann allerdings nach dem Motto „hit hard and early“ und ausschließlich durch eine systemische Antibiose. Lokale Antiseptika (z. B. Polyhexanide etc.) können unterstützend mit eingesetzt werden. Für die weitere Entwicklung des DRG-Systems sollte die konservative Therapie mehr auf den infektbedingten erhöhten Res-