



Zentraleuropäische Diabetesgesellschaft
Central European Diabetes Association
 Föderation der Internationalen Donau-Symposia über Diabetes mellitus
Federation of International Danube-Symposia on Diabetes mellitus

Liebe Mitglieder und Freunde der Zentraleuropäischen Diabetesgesellschaft – FID!



M. Roden

Gerade sollten Sie – rechtzeitig mit der „Weihnachtspost“ – den von mir schon angedeuteten Fragebogen zur Umfrage an alle unsere Mitglieder erhalten haben. Ich darf Sie herzlich ersuchen, diesen Fragebogen auszufüllen und gern mit weiteren Wünschen und Anregungen an den Vorstand der FID zu übermitteln. Wir werden die Fragebögen umgehend auswerten und mit Ihnen die Zusammen-

fassung und Schlussfolgerungen des Vorstands kommunizieren. In den folgenden Ausgaben wollen wir immer wieder Berichte unserer Mitglieder abdrucken, so dass ich mir erlaube, Sie anzuregen, die FID-Seiten zu benutzen, Ihre Institution bzw. Arbeiten aus Ihren Abteilungen zu präsentieren. Wir beginnen daher dieses Mal – ganz zufällig – mit dem Deutschen Diabetes-Zentrum in Düsseldorf.

Mit den besten Wünschen für ein erfolgreiches Jahr 2010 und herzlichen zentraleuropäischen Grüßen

Ihr
 Univ. Prof. Michael Roden
 Präsident der Zentraleuropäischen
 Diabetesgesellschaft – FID

Düsseldorf, im Dezember 2009

Lebensstil, subklinische Entzündung und Typ-2-Diabetes



C. Herder

Die weltweite Zunahme der Prävalenz des Typ-2-Diabetes legt nahe, dass ein großer Anteil dieser Fälle auf sich verändernde Lebensbedingungen zurückgeführt werden kann, da die genetische Veranlagung in so kurzen Zeiträumen praktisch konstant bleibt. Durch Studien der vergangenen Jahre kann inzwischen wissenschaftlich belegt werden, dass Umwelt- und Lebensstilfaktoren wie zu hohe Energieaufnahme, ungenügende körperliche Bewegung, psychosozialer Stress und Schlafmangel das Risiko für das Auftreten eines Typ-2-Diabetes steigern. Diese Risikobeziehungen sind zum Teil durch subklinische Entzündungsprozesse im Körper erklärbar, die sich in erhöhten Konzentrationen von Akutphaseproteinen und

Zytokinen in der Zirkulation sowie in der Aktivierung von Leukozyten, Adipozyten und weiteren Zelltypen bei Abwesenheit einer damit verbundenen klinischen Symptomatik manifestieren (1).

Die finnische Diabetes-Präventionsstudie gehörte zu den ersten Studien, die klar demonstrieren konnten, dass bei Personen mit Übergewicht und gestörter Glukosetoleranz das Risiko für die Progression zum Typ-2-Diabetes durch intensive Lebensstilintervention im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mehr als halbiert werden kann – durch moderaten Gewichtsverlust, eine verringerte Aufnahme von (insbesondere gesättigten) Fetten, eine verstärkte Aufnahme von Faserstoffen sowie vermehrte körperliche Aktivität. Kürzlich wurden auch die Effekte dieser Studie auf die subklinische Inflammation untersucht, indem die Serumkonzentrationen der proinflammatorischen Biomarker CRP (C-reaktives Protein) und IL-6 (Interleukin-6) zu Studienbeginn sowie nach einem Jahr bestimmt wurden. Die Personen in der Lebensstilinterventions-

gruppe waren nicht nur durch eine höhere Gewichtsabnahme gekennzeichnet, sondern auch durch stärkere Reduktion der CRP- und IL-6-Konzentrationen im Blut (2). Die wichtigsten Determinanten dieser antiinflammatorischen Effekte waren eine verstärkte Aufnahme von Faserstoffen und die Erhöhung der Zeit, die durch körperliche Aktivität von moderater bis hoher Intensität bestimmt wurde. Diese Beziehungen blieben statistisch signifikant, wenn sie für den parallel beobachteten Gewichtsverlust kontrolliert wurden. Die Daten unterstreichen, dass sowohl einzelne Komponenten der Ernährung sowie die Intensität der körperlichen Bewegung zwei wichtige Biomarker der subklinischen Entzündung beeinflussen können, die nicht nur als Risikofaktoren für den Typ-2-Diabetes, sondern auch für weitere chronische Erkrankungen bekannt sind. Trotz der umfassenden Daten zur Bedeutung proinflammatorischer Immunmediatoren für das Typ-2-Diabetes-Risiko ist bislang kaum etwas über antiinflammatorische Gegenregulatoren im Körper

bekannt. Hier konnten Daten aus der Whitehall-II-Studie sowie der MONICA/KORA-Augsburg-Studie kürzlich erstmals zeigen, dass bereits etwa zehn Jahre vor der Diagnose eines Typ-2-Diabetes nicht nur die Konzentrationen proentzündlicher Proteine im Blut erhöht sind, sondern dass auch eine Aktivierung anti-entzündlicher Proteine vorliegt. In der Whitehall-II-Studie wiesen erhöhte Serumspiegel des Zytokins IL-1RA (IL-1-Rezeptor-Antagonist), das in einer klinischen Studie erfolgreich in der Diabetes-therapie eingesetzt wurde, auf eine solche Gegenregulation hin (3), während in der MONICA/KORA-Augsburg-Studie die Serumspiegel des Zytokins TGF- β 1 (transforming growth factor- β 1) bei Personen, die in der Folgezeit einen Typ-2-Diabetes entwickelten, höher waren als

bei Personen, die diabetesfrei blieben (4). Diese Daten belegen, dass es in der prä-diabetischen Phase eine antiinflammatorische Gegenregulation im Körper gibt, die allerdings nicht ausreicht, um die Progression zum Typ-2-Diabetes zu verhindern. Es lässt sich festhalten, dass ein gesünder Lebensstil einen positiven Effekt auf das Körpergewicht hat und subklinische Entzündungsprozesse abschwächen kann. Weitere Studien müssen zeigen, wie diese neuen Erkenntnisse klinisch nutzbar gemacht werden können.

*Dr. Christian Herder, M. Sc.
Institut für Klinische Diabetologie
Deutsches Diabetes-Zentrum
Leibniz-Zentrum für Diabetesforschung
an der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf*

*Auf'm Hennekamp 65
40225 Düsseldorf
E-Mail: christian.herder@ddz.uni-
duesseldorf.de*

- 1) Kolb H, Mandrup-Poulsen T: The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. *Diabetologia* 2009; Nov 5 [Epub ahead of print] DOI 10.1007/s00125-009-1573-7
- 2) Herder C, Peltonen M, Koenig W, Süttfels K, Lindström J, Martin S, Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Aunola S, Keinänen-Kiukaanniemi S, Valle TT, Uusitupa M, Kolb H, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study Group: Anti-inflammatory effect of lifestyle changes in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia* 2009; 52: 433-442
- 3) Herder C, Brunner EJ, Rathmann W, Strassburger K, Tabák AG, Schloot NC, Witte DR: Elevated levels of the anti-inflammatory interleukin-1 receptor antagonist precede the onset of type 2 diabetes: the Whitehall II study. *Diabetes Care* 2009; 32: 421-423
- 4) Herder C, Zierer A, Koenig W, Roden M, Meisinger C, Thorand B: TGF- β 1 and incident type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA case-cohort study, 1984–2002. *Diabetes Care* 2009; 32: 1921-1923

Die optimale Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes ist komplex

Patienten mit Typ-2-Diabetes weisen meist eine abnorme Insulinsensitivität und -sekretion auf. Die Herausforderungen der blutglukosesenkenden Therapie des Typ-2-Diabetes sind:

1. 90 % aller Patienten benötigen zum Erreichen eines HbA_{1c}-Ziels von 7 % eine exogene Insulinsupplementierung (2),
2. der Leberglukosestoffwechsel lässt sich im Gegensatz zu Patienten mit Typ-1-Diabetes mit üblichen Formen der Insulintherapie nicht komplett normalisieren (1, 3).

Eine aktuelle Metaanalyse der wenigen, überwiegend kurzfristigen Studien zum Vergleich verschiedener Insulintherapien ergab, dass die HbA_{1c}-Werte bei prandialer und biphasischer (Misch-)Insulintherapie um 0,45 %punkte niedriger waren als bei basaler Insulintherapie (4). Allerdings erreichten 30 bis 60 % der Patienten, therapieformunabhängig, die HbA_{1c}-Ziele nicht, was wesentlich durch die unterschiedliche Insulindosierung bestimmt wurde (5).

Vor kurzem wurden nun erstmals Daten einer offenen, randomisierten, kontrollierten Studie zum Vergleich von prandialer, biphasischer und basaler Insulintherapie über drei Jahre („Treat-to-Target in Type 2 Diabetes“ (4-T) präsentiert (6). Es wurden 708 Patienten mit inadäquater glykämischer Kontrolle unter Metformin/Sulfonylharnstoff (SH) auf prandiales In-

sulin aspart, basales Insulin detemir oder biphasisches Insulin aspart 30 eingestellt. Nach dem ersten Jahr sollte bei inadäquater Kontrolle der SH abgesetzt und durch Insulin ersetzt werden, so dass schließlich 68 bis 82 % der Patienten aller Gruppen basale und prandiale Insuline erhielten. Weniger als 45 % der Patienten erzielten ein HbA_{1c} von 6,5 %, und weniger als ein Drittel der Patienten des biphasischen Arms erreichten dieses Ziel. Die basal initiierte Therapie erwies sich nach drei Jahren als genauso effizient wie die prandial initiierte, während die biphasische Therapie am ehesten durch eine zu niedrige Insulindosierung (< 1 IE/kg Körpergewicht/Tag) erklärbar ist (7).

In der 4-T-Studie starben in der Gruppe mit basal initiierte Therapie signifikant weniger Patienten; sie war allerdings nicht als Endpunktstudie geplant. Eine Endpunktstudie zum Vergleich basaler und prandialer Insulintherapie bei Typ-2-Diabetikern nach Herzinfarkt hatte keinen Unterschied zwischen den beiden Therapieformen ergeben (8). Unklar bleibt, ob ein früherer Beginn einer intensiven Blutglukosesenkung mit einer bestimmten Form der Insulintherapie oder mit anderen neuen Strategien von Vorteil ist.

*Univ. Prof. Dr. Michael Roden
Institut für Klinische Diabetologie*

*Deutsches Diabetes-Zentrum
Leibniz-Zentrum für Diabetesforschung
an der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
Auf'm Hennekamp 65
40225 Düsseldorf
E-Mail: michael.roden@ddz.uni-
duesseldorf.de*

- 1) Krssak M, Brehm A, Bernroider E, Anderwald C, Dalla Man C, Nowotny P, Cobelli C, Shulman GI, Waldhäusl W, Roden M: Postprandial hepatic glycogen metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 3048-3056
- 2) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-139. [Erratum in: *N Engl J Med* 2009; 361: 1024-1055]
- 3) Szendroedi J, Schmid AI, Chmelik M, Toth C, Brehm A, Krssak M, Nowotny P, Wolzt M, Waldhäusl W, Roden M: Insulin-stimulated mitochondrial ATP synthesis occurs independently of intramyocellular lipid accumulation in well-controlled type 2 diabetic humans. *PLoS Med* 2007; 4: e154
- 4) Lasserson DS, Glasziou P, Perera R, Holman RR, Farmer AJ: Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia* 2009; 52: 1990-2000
- 5) Roden M: Basal insulin glargine vs prandial insulin lispro in type 2 diabetes. *Lancet* 2008; 372(9636): 371
- 6) Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire J, Keenan JF, Paul SK for the 4-T Study Group: Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1736-1747
- 7) Roden M: Optimal insulin treatment in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1801-1803
- 8) Raz I, Wilson PWF, Strojek K, Kowalska I, Bozkov V, Gitt AK, Jermendy G, Campaigne BN, Kerr L, Milicevic Z, Jacober SJ: Effects of prandial versus fasting glycaemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes – the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009; 32: 381-386