

Diabetes Stoffwechsel und Herz

6

Diabetes, Metabolism, and the Heart

ZEITSCHRIFT FÜR KARDIODIABETOLOGIE UND ASSOZIIERTE FACHGEBIETE
Wissenschaft · Versorgung · Management



Für Erwachsene
mit Typ-1- oder
Typ-2-Diabetes¹

Lyumjev[®]
(Insulin lispro)

Imitiert die physiologische Insulinwirkung
noch genauer als Humalog^{®2}

Signifikante Überlegenheit in postprandialer
Glukosekontrolle vs. Humalog^{®1}

LYUMJEV
(insulin lispro)

BNK
Bundesverband
Hochdruckkardiologie
e.V.
www.bnk.de

Hochdruckkardiologie



DHD

D. Tschöpe: Herzinsuffizienz-Risiko bei
Diabetes mellitus 356

ABSTRACTS

CVOT Summit 2022 361

MELDUNGEN

Aktuelles aus Diabetologie und Kardiologie 386

AUS DER INDUSTRIE

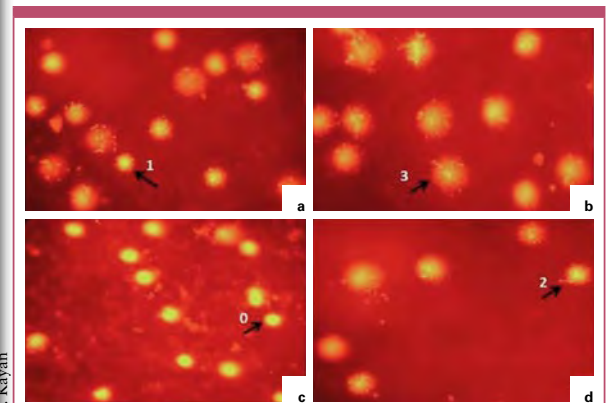
Aktuelles aus der Industrie 390

TERMINE

Für Ihren Terminkalender 392

FÜR IHRE PRAXIS

Insulintabelle (Stand Oktober 2022) 395



S. Káyan

LYUMJEV® (INSULIN LISPRO) – DIE WEITERENTWICKLUNG VON HUMALOG®

Kein AMNOG

Rabattverträge mit allen
Krankenkassen



Erhalten Sie
weitere Informationen unter
www.das-schnellste-lispro.de

1. Fachinformation Lyumjev® 100 Stand Februar 2021/Fachinformation Lyumjev® 200 Stand Februar 2021.
2. Heise T et al. Diabetes Obes Metab. 2020; 22:1789–1798.

Zulassungsinhaber: Eli Lilly Nederland B.V.; Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande; Ansprechpartner in Deutschland: Lilly Deutschland GmbH, Werner-Reimers-Str. 2-4, D-61352 Bad Homburg. **Bezeichnung der Arzneimittel:** Lyumjev 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche, Lyumjev 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone, Lyumjev 100 Einheiten/ml KwikPen Injektionslösung im Fertigpen, Lyumjev 100 Einheiten/ml Junior KwikPen Injektionslösung im Fertigpen, Lyumjev 200 Einheiten/ml KwikPen Injektionslösung im Fertigpen. **Zusammensetzung:** *arzneilich wirksamer Bestandteil:* Lyumjev 100 E/ml Injektionslösung: 1 ml enthält 100 Einheiten (äquivalent zu 3,5 mg) Insulin lispro (aus *E. coli* über rekombinante DNA Technologie hergestellt); Lyumjev 200 Einheiten/ml Injektionslösung: 1 ml enthält 200 Einheiten (äquivalent zu 6,9 mg) Insulin lispro (aus *E. coli* über rekombinante DNA Technologie hergestellt); *Hilfsstoffe:* Glycerol, Magnesiumchlorid-Hexahydrat, Metacresol (Ph. Eur.), Natriumcitrat, Treprostinil-Natrium, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure und Natriumhydroxid (für die pH-Wert-Einstellung). **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus. **Gegenanzeigen:** Hypoglykämie, Überempfindlichkeit gegen Insulin lispro od. einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Hypoglykämien, Reaktionen an der Infusionsstelle; *Häufig:* Reaktionen an der Einstichstelle, Allergische Reaktionen; *Gelegentlich:* Lipodystrophie, Hautausschlag, Pruritus, Ödeme; *Häufigkeit nicht bekannt:* Kutane Amyloidose. **Warnhinweise:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Lyumjev 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche: Nicht einfrieren. In der Originalverpackung lagern, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Vor Gebrauch: Im Kühlschrank lagern. Nach erstmaligem Gebrauch: Nicht über 30 °C lagern. Nach 28 Tagen entsorgen. Lyumjev 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone; Lyumjev 100 Einheiten/ml KwikPen Injektionslösung im Fertigpen, Lyumjev 100 Einheiten/ml Junior KwikPen Injektionslösung im Fertigpen, Lyumjev 200 Einheiten/ml KwikPen Injektionslösung im Fertigpen: Vor Gebrauch: Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. In der Originalverpackung lagern, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nach erstmaligem Gebrauch: Nicht über 30 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren. Die Pen-Schutzkappe nach Gebrauch wieder auf den Pen setzen, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nach 28 Tagen entsorgen. weitere Warnhinweise s. Fachinformation. **Verschreibungspflichtig. Stand der Information: Februar 2021**

Lilly

PP-UR-DE-0086

LYUMJEV
(insulin lispro)

Diabetes Stoffwechsel und Herz

6

Diabetes, Metabolism, and the Heart

ZEITSCHRIFT FÜR KARDIODIABETOLOGIE UND ASSOZIIERTE FACHGEBIETE
Wissenschaft · Versorgung · Management



EDITORIAL

O. Schnell, D. Tschöpe, C. Schneider, A. Pfützner:
Liebe Leserinnen und Leser 323

ORIGINALARBEIT

S. Kayan et al.: Effects of N-Acetylcysteine and Folic
Acid on Hepatic Steatosis and Oxidative Stress
Caused by Obesity in Rats 329

KOMMENTAR

M. Düfer, A. Düfer-Kinzinger: Kommentar zur
Insulintabelle 2022 393

BLICKPUNKT

P. Schweikert-Wehner: Adipositas durch Neuroleptika
und Antihistaminika: Ein Risiko für Herz, Kreislauf
und die Entstehung von Diabetes 340

CME

N. Stefan: Fettleber und Diabetes 345

CEDA/FID

A.P. Stoian: Central European Diabetes International
Congress, 8 – 10 June 2023, Bucharest, Romania –
Building European Partnerships in Diabetes 354

DHD

D. Tschöpe: Herzinsuffizienz-Risiko bei
Diabetes mellitus 356

ABSTRACTS

CVOT Summit 2022 361

MELDUNGEN

Aktuelles aus Diabetologie und Kardiologie 386

AUS DER INDUSTRIE

Aktuelles aus der Industrie 390

TERMINE

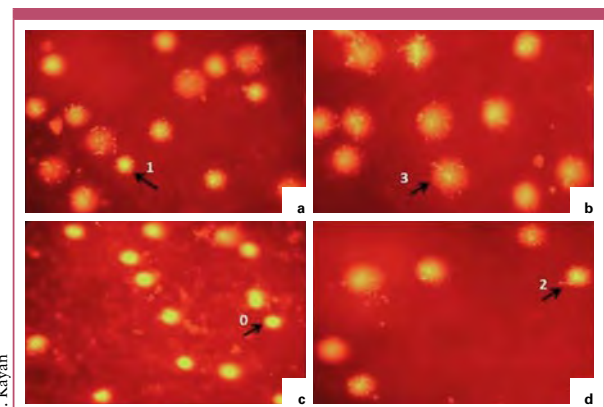
Für Ihren Terminkalender 392

FÜR IHRE PRAXIS

Insulintabelle (Stand Oktober 2022) 395



www.diabetologie-online.de



S. Kayan

JEDER KANN HELFEN – MIT BAQSIMI®



baqsimi®
(Glucagon) Nasenpulver 3 mg

Trotz intensiver Schulung zur Vermeidung **schwerer Hypoglykämien** können diese unvorhergesehen auftreten.^{1,2}

BAQSIMI® macht es hilfeleistenden Personen leichter, schnell Glucagon zu verabreichen.³ Und kann Menschen mit Diabetes und ihrem persönlichen Umfeld ein sichereres Gefühl geben, für den Fall der Fälle vorbereitet zu sein.



BAQSIMI®: ENTWICKELT FÜR DIE SCHNELLE ERSTHILFE BEI SCHWERER HYPOGLYKÄMIE^{3,4}

- **Glucagon als Pulver**
- **Sofort und einfach anwendbar**
- **Vergleichbare Wirksamkeit wie Glucagon zur Injektion**
- **Keine Inhalation erforderlich** – wird passiv in der Nase resorbiert
- **Wirkt auch bei Schnupfen/verstopfter Nase oder Bewusstlosigkeit**
- **Muss nicht kühl gelagert werden** – Aufbewahrung bei Raumtemperatur (bis 30°C) möglich



BAQSIMI® – für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 4 Jahren mit Diabetes mellitus.

1. DDG S2e-Leitlinie, Diabetes und Straßenverkehr, 1. Auflage 2017. 2. Frier BM Nat Rev Endocrinol 2014; 10(12): 711-722. 3. Yale JF et al. Diabetes Technol Ther. 2017; 19(7): 423-432. 4. Fachinformation BAQSIMI®, Stand: Dezember 2019.

Zulassungsinhaber: Eli Lilly Nederland B.V.; Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande; Ansprechpartner in Deutschland: Lilly Deutschland GmbH, Werner-Reimers-Str. 2-4, D-61352 Bad Homburg **Bezeichnung der Arzneimittel:** Baqsimi 3 mg Nasenpulver in einem Einzeldosisbehältnis **Zusammensetzung:** arzneilich wirksamer Bestandteil: 3 mg Glucagon; **Hilfsstoffe:** Betadex (E459), O-Dodecylphosphocholin **Anwendungsgebiete:** Behandlung von schwerer Hypoglykämie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Diabetes mellitus. **Gegenanzeigen:** Phäochromozytom (ein Tumor in den Nebennieren), Überempfindlichkeit gegen Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Übelkeit; Erbrechen; Kopfschmerzen; Beschwerden im Bereich der Nase einschließlich Juckreiz, Niesen, laufende oder verstopfte Nase und Nasenbluten; veränderter Geruchssinn; Reizung des Rachens und Husten; tränende Augen. *Häufig:* Erhöhter Blutdruck; juckende und gerötete Augen; juckende Haut; veränderter Geschmackssinn *Gelegentlich:* Erhöhter Puls **Warnhinweise:** Für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Verschreibungspflichtig** **Stand der Information: Dezember 2019**

Lilly



Prof. Dr.
Oliver Schnell,
Chefredakteur



Prof. Dr. Dr. h. c.
Diethelm Tschöpe,
Chefredakteur



Prof. Dr.
Christian Schneider,
Chefredakteur



Prof. Dr. Dr.
Andreas Pfützner,
stellv. Chefredakteur

Liebe Leserinnen und Leser,

wir Ärztinnen und Ärzte erleben aktuell eine Phase der extremen Unsicherheit, des raschen Wandels, ja man könnte sagen wir erleben nicht weniger als eine Zeitenwende. Der Ukraine-Krieg, die wieder ansteigenden Infektionszahlen der COVID-19-Pandemie sowie die für viele unserer Patientinnen und Patienten existenzgefährdenden Preisexplosion bilden den beunruhigenden Hintergrund dieser aktuellen Ausgabe von Diabetes, Stoffwechsel und Herz. Und dennoch „Business as usual“? Wir, die Herausgeber dieser Zeitschrift, sind uns all dieser Sorgen bewusst und dennoch denken wir, dass wir gar nicht anders können als auch in diesen schwierigen Zeiten den wissenschaftlichen Gedankenaustausch zu pflegen und die medizinische Fortbildung weiter zu verfolgen.

So wird in dem vorliegenden Heft in besonderer Weise den Begleiterkrankungen der Leber im Rahmen von metabolischen Erkrankungen Rechnung getragen. Die Originalarbeit von Kayan et al. beschreibt in einem Rattenmodell die protektiven Effekte von Folsäure bei der experimentell induzierten Fettleber. Unter klinischen Gesichtspunkten nimmt Stefan den Faden auf und vermittelt detaillierte Einblicke in das Zusammenspiel von nichtalkoholischer Fettlebererkrankung und Diabetes mellitus. Die Prävalenz dieser Erkrankung bei Patienten mit Diabetes mellitus und Adipositas kann über 70 % erreichen, wir wissen, dass ein Teil dieser Patienten eine Fettleber-Hepatitis entwickeln wird. Die Therapie der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung zielt primär auf Körpergewicht und Blutzuckereinstellung ab. Moderne Medikamente wie zum Beispiel die GLP-1-Rezeptor-Agonisten könnten in Zukunft hier eine wichtige Rolle spielen. Interessant wird sein, ob die neuesten pharmakologischen Entwicklungen auf diesem Gebiet (Twinkretine), die zu einer massiven Gewichtsreduktion führen, die Inzidenz der Fettleber-Hepatitis reduzieren werden. Insgesamt also ein Feld, dass aufgrund der hohen Fallzahlen sehr wichtig ist und bei dessen Therapie wir zumindest medikamentös noch am Anfang stehen.

Auf eine Besonderheit im Bereich der Risikofaktoren für die Entwicklung der

Adipositas weist uns Schweikert-Wehner hin. Er fasst die Literatur zur Entwicklung der Adipositas durch Psychopharmaka zusammen. Die Gewichtszunahme könnte daher ein relevanter Risikofaktor für die Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2 sein, dessen Inzidenz ja unter der Therapie mit Neuroleptika deutlich erhöht ist. Für Antihistaminika sind solche Zusammenhänge bislang nicht untersucht worden. Konsequenterweise sollten wir daher zumindest unsere Patienten, die mit Neuroleptika dauerhaft behandelt werden, regelmäßig auf einen Diabetes mellitus Typ 2 untersuchen.

Unserer Zielsetzung zur Verbreitung wissenschaftlicher Informationen getreu nehmen die Abstracts des CVOT Summit 2022 einen breiten Raum ein. Wir persönlich lieben Abstracts, da sie in komprimierter Form die aktuellen Entwicklungen und Studien zusammenfassen. Nehmen Sie sich Zeit und blättern durch den Abstract-Teil; wir sind uns sicher, dass Sie inspiriert werden und neue Ideen aufsaugen können.

Wir wünschen Ihnen trotz der Unbilden der aktuellen Zeit einen angenehmen Herbst. Denken wir alle daran, unsere eigene Resilienz durch Optimismus, Selbstwirksamkeit und Netzwerkorientierung zu stärken.

Ihre

Prof. Dr. Oliver Schnell

Prof. Dr. Dr. h. c. Diethelm Tschöpe

Prof. Dr. Christian Schneider

Prof. Dr. Dr. Andreas Pfützner

Ozempic®: NUTZE DAS POTENZIAL

Ozempic®
1x pro Woche

-26%

**Risikosenkung
für schwere
kardiovaskuläre
Ereignisse^{1,2,d}**

Ozempic® senkt den HbA_{1c}-Wert und das Gewicht stärker als andere blutzuckersenkende Vergleichspräparate^{a,1} und verringert zudem das Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse.^{1,2,d}

Ozempic® ist zugelassen zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität, als Monotherapie bei Metformin-Kontraindikation oder -Unverträglichkeit oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.¹

a. Die Studien SUSTAIN 1–5 und 7 untersuchten die Wirkung von Ozempic® im direkten Vergleich zu Placebo, Sitagliptin, Depot-Exenatid, Insulin glargin und Dulaglutid (Vergleichspräparate).¹ In SUSTAIN 7 wurden die zum Studienzeitraum zugelassenen Standarddosierungen von Ozempic® mit Dulaglutid (0,5mg Semaglutid vs. 0,75mg Dulaglutid und 1,0mg Semaglutid vs. 1,5mg Dulaglutid) Head-to-Head verglichen.
d. In Kombination mit Standardtherapie. Die Standardtherapie beinhaltete orale Antidiabetika, Insulin, Antihypertensiva, Diuretika und Lipidsenker²

1. Fachinformation Ozempic®, aktueller Stand

2. Marso SP et al. N Engl J Med 2016;375:1834–1844

Einzelheiten zur Studie: SUSTAIN 6 war eine 104-wöchige, multizentrische, internationale, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie, die bei 3.297 Menschen mit Typ 2 Diabetes und einem hohen kardiovaskulären Risiko die Auswirkung von Semaglutid im Vergleich zu Placebo, beides als Ergänzung zu einer Standardtherapie (bestehend aus Lebensstiländerung, blutzuckersenkend und kardiovaskulär wirkenden Substanzen), auf den primären kombinierten Endpunkt (erstes Auftreten von kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder Schlaganfall) untersuchte. Im primären kombinierten Endpunkt zeigte sich eine Reduktion um 26%. Die Studie war als Nichtunterlegenheitsstudie, nicht als Überlegenheitsstudie gewertet, somit war die Überlegenheitsprüfung nicht präspezifiziert.

Ozempic® 0,25mg Injektionslösung im Fertigpen. Ozempic® 0,5mg Injektionslösung im Fertigpen. Ozempic® 1mg Injektionslösung im Fertigpen. Ozempic® 2mg Injektionslösung im Fertigpen. Wirkstoff: Semaglutid.
Zusammensetzung: Arzneilich wirksamer Bestandteil: 0,25/0,5/1/2mg Semaglutid. Analogon zu humanem Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), gentechnisch hergestellt durch rekombinante DNS-Technologie in *Saccharomyces cerevisiae* Zellen. **Sonstige Bestandteile:** Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Propylenglycol, Phenol, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität. Als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist. Zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus. Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchte Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 der Fachinformation. **Art der Anwendung:** Zur subkutanen Injektion in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarm. Ozempic® darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden. Einmal wöchentlich zu einem beliebigen Zeitpunkt zu oder unabhängig von den Mahlzeiten. Tag der wöchentlichen Anwendung kann bei Bedarf gewechselt werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Semaglutid oder einen der sonstigen Bestandteile. Nicht während der Schwangerschaft und Stillzeit anwenden. **Warnhinweise:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Den Pen nicht mit aufgeschraubter Nadel aufbewahren. Darf nur von einer Person verwendet werden. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Übelkeit, Durchfall. Häufig: Erbrechen, Hypoglykämie, Verdauungsstörung, Magenschleimhautentzündung („Gastritis“), Sodbrennen („gastroösophageale Refluxkrankheit“ (GERD)), Magenschmerzen, aufgeblähter Bauch, Verstopfung, Aufstoßen, Gallensteine, Schwindel, Müdigkeit, Gewichtsverlust, geringerer Appetit, Blähungen (Flatulenz), Erhöhung von Pankreasenzymen (wie Lipase und Amylase). Gelegentlich: Überempfindlichkeit, Änderungen des Geschmacksempfindens, schneller Puls, Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Ausschlag, Hautreizung). Schwerwiegend: Komplikationen bei diabetischer Retinopathie (häufig), akute Pankreatitis (gelegentlich), anaphylaktische Reaktionen (selten), Angioödem (selten). **Verschreibungspflichtig. Novo Nordisk A/S, Novo Allé, 2880 Bagsværd, Dänemark.** Stand: Januar 2022

Ozempic® ist eine eingetragene Marke der Novo Nordisk A/S, Dänemark

DEZ202M00228



www.ozempic.de

1x pro Woche
OZEMPIC®
Semaglutid Injektion

Diabetes Stoffwechsel und Herz

Diabetes, Metabolism, and the Heart

ZEITSCHRIFT FÜR KARDIODIABETOLOGIE UND ASSOZIIERTE FACHGEBIETE

Wissenschaft · Versorgung · Management

EDITORIAL

O. Schnell, D. Tschöpe, C. Schneider, A. Pfützner

Liebe Leserinnen und Leser

323

ORIGINALARBEIT

S. Kayan, Ö. Öztürk, A. Koyu, N. Gümrak, R. Aslankoç, N. Özdamar, I. Armağan, M. Özgöçmen

Effects of N-Acetylcysteine and Folic Acid on Hepatic Steatosis and Oxidative Stress Caused by Obesity in Rats

329

Auswirkungen von N-Acetylcystein und Folsäure auf durch Fettleibigkeit verursachte Lebersteatose und oxidativem Stress bei Ratten

KOMMENTAR

M. Düfer, A. Düfer-Kinzingler

Kommentar zur Insulintabelle 2022

393

BLICKPUNKT

P. Schweikert-Wehner

Adipositas durch Neuroleptika und Antihistaminika: Ein Risiko für Herz, Kreislauf und die Entstehung von Diabetes

340

CME

N. Stefan

Fettleber und Diabetes

345

CEDA/FID

A.P. Stoian

Central European Diabetes International Congress, 8 – 10 June 2023, Bucharest, Romania – Building European Partnerships in Diabetes

354

DHD

D. Tschöpe

Herzinsuffizienz-Risiko bei Diabetes mellitus

356

www.diabetologie-online.de

325

Chefredaktion

Prof. Dr.med. Oliver Schnell, München
 Prof. Dr.med. Dr. h.c. Diethelm Tschöpe,
 Bad Oeynhausen
 Prof. Dr.med. Christian Schneider, Köln

Stellvertretende Chefredaktion

Prof. Dr.med. Dr. rer. nat. Andreas Pfützner,
 Mainz
 Dr.med. Katrin Kraatz, Mainz

Redaktion

Prof. Dr.med. Norbert Bornfeld, Essen
 Dr.med. Rolf Dörr, Dresden
 Prof. Dr.med. Thomas Forst, Mainz
 PD Dr.med. Michael Hummel, München
 Prof. Dr.med. Stephan Jacob, Villingen-
 Schwenningen
 Prof. Dr.med. Ulrich Kintscher, Berlin
 Prof. Dr. rer. nat. Karin Lange, Hannover
 Prof. Dr.med. Nikolaus Marx, Aachen
 Prof. Dr.med. Michael Roden, Düsseldorf
 Prof. Dr.med. Roland E. Schmieder, Erlangen
 Dr. rer. nat. Andreas Thomas, Pirna

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr.med. Erland Erdmann, Köln
 Prof. Dr.med. Johannes Martin Halle, München
 Prof. Dr.med. Markolf Hanefeld, Dresden
 Prof. Dr.med. David Klonoff, San Francisco
 Prof. Dr.med. Hellmut Mehnert, München
 Prof. Dr.med. Thomas Meinertz, Hamburg
 Prof. Dr.med. Wolfgang Motz, Karlsruhe
 Prof. Dr.med. Bernhard Schwaab,
 Timmendorfer Strand
 Prof. Dr.med. Matthias M. Weber, Mainz
 Dr.med. Ralph Ziegler, Münster

Redaktion im Verlag

Bettina Müller-Ifland, Tel. 0 61 31/9 60 70-30,
 E-Mail: mueller-ifland@kirchheim-verlag.de

Gelistet in:

Science Citation Index Expanded,
 Journal Citation Reports/Science Edition,
 EMBASE/Excerpta Medica

Organschaften

„Diabetes, Stoffwechsel und Herz“ ist offizielles
 Organ der
 Zentraleuropäischen Diabetesgesellschaft –
 Föderation Internationaler Donau-Symposia
 über Diabetes mellitus (CEDA/FID), der
 Stiftung „Der herzkranke Diabetiker“ (DHD), der
 Deutschen Gesellschaft für Prävention und
 Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen
 e.V. (DGPR) und der
 Arbeitsgemeinschaft Diabetes & Technologie
 (AGDT)

In Kooperation mit der
 Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL® – Deutsche
 Hypertonie Gesellschaft und dem
 Bundesverband Niedergelassener Kardiologen
 e.V. (BNK)

Bitte senden Sie Ihr Manuskript an die

Chefredaktion:

Prof. Dr.med. Oliver Schnell
 Forschergruppe Diabetes e.V., Ingolstädter
 Landstraße 1, 85764 Neuherberg,
 E-Mail: oliver.schnell@lrz.uni-muenchen.de

Prof. Dr.med. Dr. h.c. Diethelm Tschöpe
 Herz- und Diabeteszentrum NRW, Diabetesklinik,
 Universitätsklinik der Ruhr-Universität,
 Georgstraße 11, 32545 Bad Oeynhausen,
 E-Mail: dtschoepe@hdz-nrw.de

Prof. Dr.med. Christian A. Schneider
 Kardiologie an der PAN-Klinik, Zeppelinstraße 1,
 50667 Köln, E-Mail: schneider@pan-klinik.de

Fortsetzung des Impressums siehe nächste Seite

ABSTRACTS

CVOT Summit 2022 361

MELDUNGEN

**Serviceassistent Roboter:
Forschende evaluieren Einsatz im Klinikalltag** 386

Nachlässig bei Vorsorge 386

Neuer Ansatz zur Blockade der Glukagon-Wirkung 386

Neue Erkenntnisse zur Entwicklung von Typ-1-Diabetes bei Kindern 387

Einnahme-Zeitpunkt von Antihypertensiva ist egal 388

**Sprachbarrieren abbauen
gegenüber ukrainischen Menschen mit Diabetes** 388

Fettleber als Ursache für hepatozelluläres Karzinom 389

Maskierte Hypertonie 389

AUS DER INDUSTRIE

Nephroprotektion bei Menschen mit Typ-2-Diabetes 390

Status quo bei Herzinsuffizienz und Hypercholesterinämie 390

Herzinsuffizienz: Frauen stärker in den Fokus rücken 391

InRange-Studie zeigt stabile Glukosewerte im Zielbereich 391

TERMINE

Für Ihren Terminkalender 392

FÜR IHRE PRAXIS

Insulintabelle (Stand Oktober 2022) 395

Gründungsherausgeber

E. Standl, München
B. Willms, Bad Lauterberg

Verlag

Verlag Kirchheim + Co GmbH
Wilhelm-Theodor-Römheld-Str. 14, 55130 Mainz
Tel. 0 61 31/9 60 70-0, Fax 0 61 31/9 60 70-70
E-Mail: info@kirchheim-verlag.de
Internet: www.kirchheim-verlag.de
Umsatzsteuer-Identifikationsnummer gemäß
§ 27 a UStG: DE 149055353
Registergericht: HRB 0120
Verantwortlich für den Inhalt: Stephan Maasen
Geschäftsführung: Stephan Maasen
Verkaufsleitung: Jens Walther,
Tel. 0 61 31/9 60 70-21
(Tarif Nr. 31 vom 1. Januar 2022)
Herstellung: Sabine Roach
Tel. 0 61 31/9 60 70-27

Erscheinungsweise: 6 x jährlich

Bezugspreis: Jahresabonnement 136,20 €, Einzelpreis 26,70 €, Studentenabonnement 70,20 €. Für die Mitglieder der Zentraleuropäischen Diabetesgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen und der Arbeitsgemeinschaft Diabetes & Technologie (AGDT) ist der Bezugspreis durch den Mitgliedsbeitrag abgegolten.

Leserservice

Bestellung, Abonnement, Lieferung:
Cover Service GmbH & Co. KG, Leser-Service
Kirchheim-Verlag, Frau Steffi Krawiec, Postfach
1363, 82034 Deisenhofen,
Tel.: 0 89/8 58 53-8 01, Fax: 0 89/8 58 53-8 88,
E-Mail: kirchheim@cover-services.de.
Bestellungen auch über jede Buchhandlung und
im Internet unter www.kirchheim-shop.de.
Wenn Sie die Zeitschrift „Diabetes, Stoffwech-
sel und Herz“ im (rollierenden) Freiversand
erhalten, können Sie der Belieferung widerspre-
chen unter: kirchheim@cover-services.de. Die
Blieferung endet mit der nächsten erreichbaren
Ausgabe.
Bestellungen Schweiz: Buchhandlung und
Verlag Hans Huber AG, Länggass-Strasse 76,
CH-3000 Bern 9

Wir haben Ihre Adressdaten ausschließlich zum
Zwecke der Freiblieferung von folgendem
Dienstleister bezogen: direkt + online GmbH,
München.

Externer Datenschutzbeauftragter: Stefan Jost
E-Mail: datenschutz@kirchheim-verlag.de

Druck: L.N. Schaffrath GmbH & Co. KG
DruckMedien, Marktweg 42–50, 47608 Geldern
Alle Rechte bleiben dem Verlag nach Maßgabe der
gesetzlichen Bestimmungen vorbehalten.
Für unverlangt eingesandte Manuskripte über-
nehmen Verlag und Redaktion keine Haftung.
Gezeichnete Beiträge geben nicht unbedingt
die Meinung der Redaktion wieder. Die Zeit-
schrift und alle in ihr enthaltenen Beiträge und
Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit
Ausnahme der gesetzlich zugelassenen Fälle ist eine
Verwertung ohne Einwilligung des Verlags straf-
bar. Anzeigen und Fremdbeilagen stellen allein die
Meinung der dort erkennbaren Auftraggeber dar.
Wirtschaftliche Beteiligungen im Sinne des
§ 9 Abs. 4 LMG; E. und K. Schlüter.



WISSEN, WAS ZÄHLT

Geprüfte Auflage
Klare Basis für den Werbemarkt



ISSN 1861-7603 31. Jahrgang

Tromcardin® complex

Herz im Takt. Leben im Rhythmus.

Seit 60
Jahren



Tromcardin® complex – Ihre Nr.-1-Empfehlung bei tachykarden Herzrhythmusstörungen*

- Etablierte Elektrolyt-Kombination mit den herzwichtigen Mikronährstoffen **Kalium & Magnesium**, Vitaminen und Q10
- Wirksamkeit belegt**
- Gute Verträglichkeit – zur Dauereinnahme geeignet
- Budgetneutrale Empfehlung auf Grünem Rezept
- 2×2 Tabletten täglich

* Arztempfehlungen bei funktionellen Herzrhythmusstörungen (nach Verordnungen 2021)

** MAGICA-Studie (Zehender et al., Annual Congress of ESC 2001)



www.tromcardin.de

Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (bilanzierte Diät)

Entwickelt & hergestellt in
Deutschland

INFLUENZA

EINE GEFAHR AUCH FÜR DAS HERZ

Influenza erhöht das **Risiko** bis zu

- **10-fach** für einen **Herzinfarkt***¹
- **8-fach** für einen **Schlaganfall***¹

INFLUENZA-VIRUS

Impfen Sie Ihre Patienten gegen Influenza, auch um das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung zu senken.¹

* 3 Tage nach einer laborbestätigten Influenza-Infektion im Vergleich zu dem Zeitraum vor einer Influenza-Infektion¹
1. Warren-Gash, C. et al. Eur. Respir. J. 51(3). pii: 1701794 (2018).

Effects of N-Acetylcysteine and Folic Acid on Hepatic Steatosis and Oxidative Stress Caused by Obesity in Rats

S. Kayan¹, Ö. Öztürk², A. Koyu³, N. Gümrallı¹, R. Aslankoç¹, N. Özdamar¹, İ. Armağan⁴, M. Özgöçmen⁴

Diabetes Stoffw Herz 2022; 31: 329–338

Introduction

Overweight has always been perceived as a sign of wealth and health in every society. However, obesity has become increasingly prevalent as a result of excess energy intake and deterioration in energy balance typical of today's sedentary lifestyle with preventable deaths due to smoking coming second in developed and developing societies [Hruby 2015].

The most effective form of obesity treatment is seen as diet and exercise, but it is safe to assume that obese patients tend to choose chemical or herbal products without professional oversight and without changing their daily lifestyle and eating habits. These chemical and herbal products cause an increase in free radical production in the body. The products interact with biomolecules in cells such as DNA, protein, lipids, and carbohydrates; the resulting oxidative DNA damage leads to mutagenicity, carcinogenicity, and aging. This mechanism of damage consists of carbon-centred sugar and free radical separation and coupling reactions leading to the formation of OH (hydroxide) or H (hydrogen)-bonded heterocyclic base radicals. Excessive reactions involving these radicals generate a host of damage products. DNA damage plays a major role amongst the potential results, and therefore requires accurate and precise measurement [Forchhammer 2010].

1) Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Isparta, Turkey

2) Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, Isparta, Turkey

3) Katip Çelebi University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, İzmir, Turkey

4) Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Histology, Isparta, Turkey

Summary

Objectives: The aim of the present study was to examine the effects of N-acetylcysteine and/or folic acid on fatty liver in obese rats fed on a high-fat diet (HFD).

Background: The aim of the present study was to demonstrate the potential protective effect of folic acid on the liver due to its involvement in cellular metabolism. A secondary aim was to develop a new approach by comparing folic acid to a frequently used agent with varying results.

Methods: We used thirty-five Wistar Albino rats divided into four groups in the present study. The groups were as follows: FAG: HFD + folic acid, NASG: HFD + N-acetylcysteine, NFG: HFD + N-acetylcysteine + folic acid, PCG: only HFD. We fed the rats for twelve weeks to obesity followed by four weeks of experimentation.

Results: The present study has demonstrated that mechanisms related to folic

acid increasing phospholipid/lipid permeability in membranes may lead to an increase in total cholesterol values. We have also found that folic acid repairs DNA fractures caused by oxidative stress, and that N-acetylcysteine administration partially improves DNA fractures. Folic acid protects the liver from oxidative stress by decreasing malondialdehyde while increasing superoxide dismutase values, and corrected SOD values of NASG to statistical significance. NFG rats recovered from fatty liver according to histochemical staining in the iNOS results

Conclusion: The results suggest that folic acid may be an effective agent in preventing damage formation in fatty liver.

Key words

Obesity, fatty liver, N-Acetylcysteine, folic acid

Auswirkungen von N-Acetylcystein und Folsäure auf durch Fettleibigkeit verursachte Lebersteatose und oxidativem Stress bei Ratten

Zusammenfassung

Zielsetzung: Die Auswirkungen von N-Acetylcystein und/oder Folsäure auf die Fettleber von fettleibigen Ratten, die eine fettreiche Diät (HFD) erhielten, sollten untersucht werden.

Hintergrund: Ziel war es, die potenzielle Schutzwirkung von Folsäure auf die Leber aufgrund der Beteiligung am Zellstoffwechsel nachzuweisen. Ein zweites Ziel war die Entwicklung eines neuen Ansatzes durch den Vergleich von Folsäure mit einem häufig verwendeten Wirkstoff.

Methoden: 35 Wistar-Albino-Ratten wurden in vier Gruppen aufgeteilt: FAG: HFD + Folsäure, NASG: HFD + N-Acetylcystein, NFG: HFD + N-Acetylcystein + Folsäure, PCG: nur HFD (Kontrollgruppe).

Ergebnisse: Die vorliegende Studie zeigte,

dass Mechanismen im Zusammenhang mit Folsäure, die die Phospholipid-/Lipidpermeabilität in den Membranen erhöhen, zu einem Anstieg der Gesamtcholesterinwerte führen können. Folsäure konnte durch oxidativen Stress verursachte DNA-Brüche reparieren, ebenso war bei N-Acetylcystein eine teilweise Verbesserung zu sehen. Folsäure schützte die Leber vor oxidativem Stress, indem es Malondialdehyd verringert und Superoxiddismutase-Werte erhöht. NFG-Ratten erholten sich von der Fettleber, wie die histochemische Färbung der iNOS-Ergebnisse zeigte.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Folsäure wirksam Schäden bei Fettleber verhindern könnte.

Schlüsselwörter:

Fettleibigkeit, Fettleber, N-Acetylcystein, Folsäure

The N-acetylcysteine as referred to in the present study was the name given to the N-acetylated derivative of L-cysteine, a natural amino acid. N-acetylcysteine interacts with the electrophilic group of oxidant radicals directly through its nucleophilic free thiol (-SH) group via a glutathione mechanism [Uzun 2009]. The folic acid we use in this study is the active form folate used in the body. Folate deficiency has been shown to cause an increase in liver lipid tissue, but the relationship between obesity and folate and folic acid it has not been fully explained [Brosnan 2006].

The aim of the present study was to demonstrate the effects of folic acid involved in DNA creation on antioxidant properties and lipid metabolism and its effects on fatty liver and oxidative stress together with N-acetylcysteine.

Materials and Methods

This work was performed at Suleyman Demirel University Experimental Animals Production and Research Laboratories. The Suleyman Demirel University Animal Experiments Local Ethics Committee gave ethical permission in a written decision returned on 3 December 2015, No. 21/10.

Experimental Groups and Obesity Induction Protocol

Animals

Thirty-five inbred male Wistar albino rats were purchased from Burdur Mehmet Akif Ersoy University Laboratory of Experimental Animals for obesity and fatty liver (9 ± 11 weeks old, 250 ± 30 g weight). The Laboratory of Experimental Animals housed the rats at 22 ± 0.5 °C in a 12:12 day-night cycle. The rats were fed for a total of sixteen weeks, twelve for obesity and four for experimentation, while being fed on HFD on administration of folic acid and N-acetylcysteine.

Groups

The rats were divided into the following groups:

- FAG (Folic acid group): High-fat diet + folic acid 10 mg/kg (N = 8)
- NASG (N-acetylcysteine group) : High-fat diet + N-acetylcysteine 100 mg/kg (N = 8)
- NFG (N-acetylcysteine + Folic acid group): High-fat diet + N-acetylcysteine 100 mg/kg + folic acid 10 mg/kg (N = 8)
- PCG (Positive control group) : Animals fed on a high-fat diet only (N = 10).

Folic acid at 10 mg/kg (8) and N-acetylcysteine at 100 mg/kg (3) were administered intraperitoneally in proportion to bodyweight. The rats were sacrificed using ketamine and xylazine anaesthesia after 28 days (4 weeks) of experimentation. Liver and blood samples were kept in reserve for further experimental procedures.

Arden Research Experiment Laboratory Feed/Ankara (<https://ardenarastirma.com>) prepared oily feed specifically for the study. Feed content was prepared according to the Lieber DeCarli model [Lieber 2004]. Standard feed was mixed in during the first three days for the rats to acclimatise to eating fat, so we took a gradual approach in transitioning the rats to fatty food. Then rats were randomly divided into groups. The rats arrived in random cages from the Burdur experimental animal lab, after which we allocated the rats to random cages for feeding.

Lee Index

The Lee index is based on bodyweight and naso-anal animal length; this index is very similar to body mass index in human medicine and is used in animal obesity studies. The formula for Lee's index is $\sqrt[3]{W(\text{gr})/L(\text{mm})} \times 10^4$.

The animals were then fattened to obesity and measured weekly according to the Lee index formula [Bin 2011, Adejuwon 2010, Retnasamy 2014]. After 12 weeks obese rats were randomly divided into groups by numbered tails. Experiments began while the rats were fed on HFD apply folic acid and N-acetylcysteine.

Biochemistry

Five micrometre liver sections were taken for biochemical analysis using CAT,

SOD and MDA parameters. We used the Draper and Hadley double-heating method for MDA measurement of lipid peroxide products [Drapper 1990]. This method evaluates colour formation caused by thiobarbituric acid reaction with MDA using spectrophotometric measurement. This is calculated by the absorption coefficient of the MDA-thiobarbituric acid complex with the result expressed as nanomoles in milligrams of protein. We used Bradford protein assay to measure microprotein levels in supernatants from homogenised samples using a manual spectrophotometer [Bradford 1976]. Absorbance of solutions dyed via Coomassie brilliant blue G-250 binding to proteins was measured at 595 nm.

CAT activity was studied according to the Aebi method, which is based on measuring the absorbance of H₂O₂ spent during conversion to water and molecular oxygen in the presence of H₂O₂ CAT spectrophotometrically at 240 nm [Aebi 1984]. Results are expressed as k/mg protein.

Abbreviations

ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
CAT	Catalase
CBS	Cystathionine beta synthase
FAG	Folic acid group (Folsäure-Gruppe)
HFD	High-fat diet (fetteiche Ernährung)
iNOS	inducible NO synthase (induzierbare NO-Synthase)
MDA	Malondialdehyde
NAFLD	non-alcoholic fatty liver disease (nicht-alkoholische Fettlebererkrankung)
NFG	N-acetylcysteine + Folic acid group (N-Acetylcystein + Folsäure-Gruppe)
NASG	N-acetylcysteine group (N-Acetylcystein-Gruppe)
NO	Nitrogen oxide (Stickstoffmonoxid)
NOS	NO synthase (mischfunktionelle Oxidase)
PCG	Positive control group (Positive Kontrollgruppe)
SOD	Superoxide dismutase
TC	Total cholesterol (Gesamtcholesterin)
TG	Triglycerides

SOD activity was measured using spectrophotometry according to the appendix to the Olympus AU 2700 (Japan) autoanalysis protocol and a Randox commercial kit. This method is based on the formation of uric acid and O₂ radical from the xanthine reaction due to the reaction catalysed by xanthine oxidase, followed by the formation of the red formazone compound (2-(4-iodophenyl)-3-(4-nitrophenol)-5 phenyl tetralium. SOD activity is measured by the degree of inhibition of this reaction [Woolliams 1983, Sun 1988].

Biochemical studies were performed at the Isparta Davraz Hospital Laboratory. An Architect alanine aminotransferase kit was used applying the spectrophotometric method. We used alanine aminotransferase (Architect/Aeraset aspartate aminotransferase reagent kit), Architect aspartate aminotransferase kit and aspartate aminotransferase (Architect/Aeraset alanine aminotransferase reagent kit) in the present study. The Architect triglyceride kit takes optical readings for a certain period of time and incubates at a certain time and the temperature required to incubate and mix the triglyceride (Architect Triglyceride Kit). Samples and reagents were measured for total cholesterol (Architect Cholesterol Kit) and then AST, ALT, TC and TG kits were used to calculate the result of each analysis.

Comet Assay

We performed comet assay analysis using the visual scoring (AU) technique. A hundred cells were evaluated per sample (fifty cells per slide). A fluorescent microscope for ethidium bromide was used at 488 nm wavelength with 40x magnification. DNA fractures were evaluated in five categories: 0 = Undisturbed cells, 1 = Least damaged cell, 2 = Moderately damaged cell, 3 = Less damaged cell at maximum, 4 = Cells with maximum tail length, and maximum damaged cells. The cells were rated with scores from 0 to 4 according to the degree of damage while counting the cells in each sample (100 cells counted in total), and the number of cells for each score in the sample was recorded [Chen 2003].

Groups	BW1 (mg/mm)	BW10(mg/mm)
FAG(N=8)	277.87 ± 42.82	381.62 ± 61.53a
NASG(N=8)	342.50 ± 40.41	394.25 ± 44.96b
NFG(N=8)	346.75 ± 47.41	422.25 ± 35.04c
PCG(N=10)	353.50 ± 18.36	407.00 ± 42.74d

Values are presented with Kruskal Wallis and ANOVA test. Comparison between groups was evaluated by performing Post-Hoc test via SPSS 22.0. a/b/c/d :There is no statistically significant difference between groups bearing the same letter for each feature. FAG: Folic acid group, NASG: N-Acetylcysteine group, NFG: Folic acid + N-Acetylcysteine group, PCG: Positive control group. BW1 is body weight for first week BW10 is body weight for last week.

Tab.1.Body weights for all groups.

Groups	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	TC (mg/dL)	TG (mg/dL)
	SD/STV			
FAG(N=8)	115.88 ± 32.51b	48.48 ± 14.76	55.50 ± 20.26a	91.37 ± 33.69
NASG(N=8)	137.40 ± 28.04a	54.51 ± 10.38	50.87 ± 5.69a	63.25 ± 24.50
NFG(N=8)	162.28 ± 42.83a	53.47 ± 9.55	69.87 ± 11.03b	83.12 ± 17.47
PCG(N=10)	157.70 ± 7.52a	68.76 ± 18.58	51.50 ± 8.21a	72.00 ± 34.16
P value	0.031	0.250	0.025	0.226

Values are presented with Kruskal Wallis and ANOVA test. Comparison between groups was evaluated by performing Post-Hoc test via SPSS 22.0. a/b: There is no statistically significant difference between groups bearing the same letter for each feature. FAG: Folic acid group, NASG: N-Acetylcysteine group, NFG: Folic acid + N-Acetylcysteine group, PCG: Positive control group, TC: Total cholesterol, TG: Triglyceride, AST: Aspartate aminotransferase, ALT: Alanin aminotransferase, SD: Mean, Stv: standard deviation values. P value: Kruskal wallis test is the level of importance.

Tab. 2. Statistical results of Biochemistry for all groups blood.

Groups	MDA (µmol/mg protein)	SOD (U/mg protein)	CAT (ku/mg protein)
	SD/STV		
FAG (N=8)	0.50 ± 0.11 a	2.76 ± 1.17 a	1.39 ± 0.58
NASG (N=8)	0.57 ± 0.69 b	2.72 ± 1.19 a	3.02 ± 2.51
NFG (N=8)	0.64 ± 0.10 b	2.02 ± 1.07	2.93 ± 3.18
PCG (N=10)	0.64 ± 0.14 b	0.93 ± 0.39 b	3.04 ± 1.65
P value	0.019	0.020	0.170

Values are presented with Kruskal Wallis and ANOVA test. Comparison between groups was evaluated by performing Post-Hoc test via SPSS 22.0. a/b: there is no statistically significant difference between groups bearing the same letter for each feature. FAG: Folic acid group, NASG: N-Acetylcysteine group, NFG: Folic acid + N-Acetylcysteine group, PCG: Positive control group, MDA: Malondialdehyde, SOD: Superoxide dismutase, CAT: Catalase SD: Mean, Stv: standard deviation values. p: Kruskal Wallis test is the level of importance.

Tab. 3. Statistical results of Oxidative stress parameters for all groups (liver tissue).

Histopathology

Sections were taken for follow-up tissue studies; water was taken from the tissues and transparency, paraffin impregnation, embedding and sectioning were applied. The sections were then routinely subjected to haematoxylin-eosin staining. Changes observed in liver tissue stained with H&E belonging to the groups were evaluated using a binocular microscope according to the Abdel-Wahhab et al. rating [Abdel-Wahhab 1999].

Immunohistochemistry

A 5 µm section was taken from liver tissue embedded in the paraphilia for immunohistochemical examination and coated with iNOS antiserum; the streptavidin-biotin complex peroxidase method was used for the immunoperoxidosis method. Sections were passed through xylol and graded alcohols, then deparaffinised and rehydrated. The tissues were washed in phosphate buffer inhalation (PBS) for ten minutes, and then treated for twenty minutes with

hydrogen peroxide in 3 % methane to eliminate endogenous peroxidase activity in the tissues. The tissues were washed twice in PBS for ten minutes. The product was boiled twice in the citrate buffer solution (pH 6) for five minutes at 700 °C in a microwave. The tissues were washed twice in PBS for ten minutes. The product was kept in normal serum for 45 minutes to prevent non-specific tissue dyeing. After this stage, iNOS antibody was poured into the tissues without washing and left for two hours. The tissues were then washed in PBS with the same shape and duration followed by treatment with biotin for thirty minutes and washing twice for ten minutes in PBS. After this procedure, the tissues were treated with streptavidin for thirty minutes. The tissues were then washed with the same shape and duration and coated with prepared DAB chromogen. Harris haematoxylin was used for contrasting coating, and preparations sealed with lamellae were examined using a light microscope.

Statistical Analysis

We used descriptive statistics to compare the means with results shown as mean \pm standard error. We analysed the data using one-way analysis of variance (ANOVA) with post-hoc Bonferroni correction. The significance level was set at 5 % ($p < 0.05$).

Results

Lee Index Results

Evaluating bodyweight every fifteen days revealed a significant difference in all groups between BW1 and BW10 compared to weeks ($p < 0.05$). The results are shown in Table 1. Lee index values of all rats were calculated after the feeding period. All groups were obese according to the Lee index method. We used the following MS Excel formula: $((x^{(1/3)})/y) * (10^4)$. Example calculation for a rat weighing 356 g: $200 * 10000 \rightarrow 7.0873/200 = 0.035436 * 10000 = 354.365$.

The rats in all groups were diagnosed as obese as they exceeded 300

on the Lee index. There was no statistically significant difference between the groups. Evaluating group averages revealed high averages for PCG and FAG with the lowest in the NASG group.

Biochemical Results

ALT, AST, TC, and TG values were measured in all-rat sera in the experiment after sixteen weeks, followed by statistical evaluation. Results are shown in Table 2. No significant differences in AST values were found between the groups ($p > 0.05$) at the end of the feeding period. No significant results were found in comparison with PCG by analysing the averages of the groups, although FAG did show low values.

There was no significant difference in ALT values between the groups at the end of the feeding period ($p > 0.05$). No significant results were found in comparison with PCG on analysis of group averages, although FAG did show low values.

A significant difference was found between the groups for TC values ($p < 0.05$) at the end of the feeding period. TC values were found to be significantly higher after comparing NFG with PCG and other groups.

There was no significant difference in TG values between the groups at the end of the feeding period ($p > 0.05$). FAG showed high values but no significant results in comparison with PCG on group average analysis. Table 2 shows results

from comparing PCG and other groups.

MDA values were found to be significantly lower in FAG compared to PCG and NFG ($p < 0.05$) after comparing groups for MDA values at the end of the feeding period. NASG and FAG showed higher values according to PCG data ($p < 0.05$) after comparing superoxide dismutase (SOD) values between the groups at the end of the feeding period. NFG values were also statistically significantly higher. CAT values did not show any significant differences between the groups at the end of the feeding period ($p > 0.05$). FAG CAT values were found to be lower than all the other groups, but the results were not statistically significant. Table 3 shows comparisons between PCG and other groups.

Comet Assay Analysis Results

A significant difference in comet assay values was found between the groups ($p < 0.05$) at the end of the feeding period. FAG showed the most significant low result compared to PCG. Folic acid was found to be a strong protective chemical against DNA fracture formation. Results are shown in Table 4. Fig. 1 shows pairwise comparison results between PCG and other groups.

Histopathology Results

Histochemical evaluation of liver tissues from all groups showed PCG to be the

Groups	FAG (N=8)	NASG (N=8)	NFG (N=8)	PCG (N=10)
Comet assay	64.25a \pm 22.00	101.91 \pm 49.31	118.62 \pm 43.51	180.33 \pm 80.05
P value	0.009			

Statistical findings were evaluated with the Kruskal Wallis test. Results are given \pm SE on average. a/b: there is no statistically significant difference between groups bearing the same letter for each feature. FAG: Folic acid group, NASG: N-Acetylcysteine group, NFG: Folic acid + N-Acetylcysteine group, PCG: Positive control group, SD: Mean, Stv: Standard deviation values. p: Kruskal Wallis test is the level of importance

Tab. 4. Statistical results of Comet Assay for all groups (blood).

Groups	FAG (N=8)	NASG (N=8)	NFG (N=8)	PCG (N=10)
iNOS	7.00 \pm 0.77b	7.37 \pm 0.49b	3.75 \pm 0.97c	16.37 \pm 1.17a
P value	0.031			

Statistical findings were evaluated with the Kruskal Wallis test. Results are given \pm SE on average. a/b/c: there is no statistically significant difference between groups bearing the same letter for each feature. FAG: Folic acid group, NASG: N-Acetylcysteine group, NFG: Folic acid + N-Acetylcysteine group, PCG: Positive control group, SD: Mean, Stv: Standard deviation values. p: Kruskal Wallis test is the level of importance

Tab. 5. Statistical results of iNOS reaction of liver tissue.

most damaged group at the end of the feeding period. This group frequently showed fatty degeneration in the liver, mononuclear cell infiltrations in the portal area and parenchyma, sinusoidal dilatation, and vascular congestion.

Histochemical liver findings showed the NFG group to be closest to normal liver. Fig. 2 shows the results from the groups.

Figure 3a shows structural evaluations in sections stained with haematoxylin-eosin staining. PCG hepatocytes (+++) showed oily degeneration in hepatocytes together with mononuclear cell infiltration in the portal area and parenchyma, sinusoidal dilatation, and vascular congestion with oily degeneration (arrow), sinusoidal dilatation (arrowhead), and vascular congestion (asterisk) in evidence. Figure 3b shows minimal improvement in hepatocytes in fatty degeneration and mononuclear cell infiltration in the portal area and parenchyma (++), but no improvement in sinusoidal dilatation and vascular congestion (+++) in FAG compared to PCG. Hepatocytes showed oily degeneration (arrow), mononuclear cell infiltration (thick arrow), sinusoidal dilation (arrowhead) and vascular congestion (asterisk). Figure 3c shows hepatocytes with significant improvement in fatty degeneration and mononuclear cell infiltration in the portal area and parenchyma with minimal improvement in sinusoidal dilation and vascular congestion (++) in NASG compared to PCG. Figure 3d shows a close-up view of normal liver histology in NFG compared to PCG. Fatty degeneration and portal area and mononuclear cell infiltration in the parenchyma were not observed in hepatocytes (-), while sinusoidal dilatation and vascular congestion were very rare (+).

Immuohistochemistry Results

PCG showed the severest iNOS reaction with iNOS-positive immunoreaction observed in the bile ducts and vascular endothelium, especially hepatocytes. The iNOS positive reaction was substantially reduced with statistical significance in the FAG, NASG and NFG groups (Figs. 3a–3f). Table 5 shows statistical analysis of iNOS immunoreaction.

Discussion

Increased excess fatty tissue in the body has been shown to increase levels of intracellular fatty acid metabolites such as diacylglycerol and fatty acyl CoA and plasma free fatty acids [Samuel 2012].

Obesity occurs as a result of the increase of lipogenesis and triglyceride accumulation in the cell at the end of this process and is seen as a major health problem in developed and developing societies today. Many studies have demonstrated insulin resistance in obesity and type 2

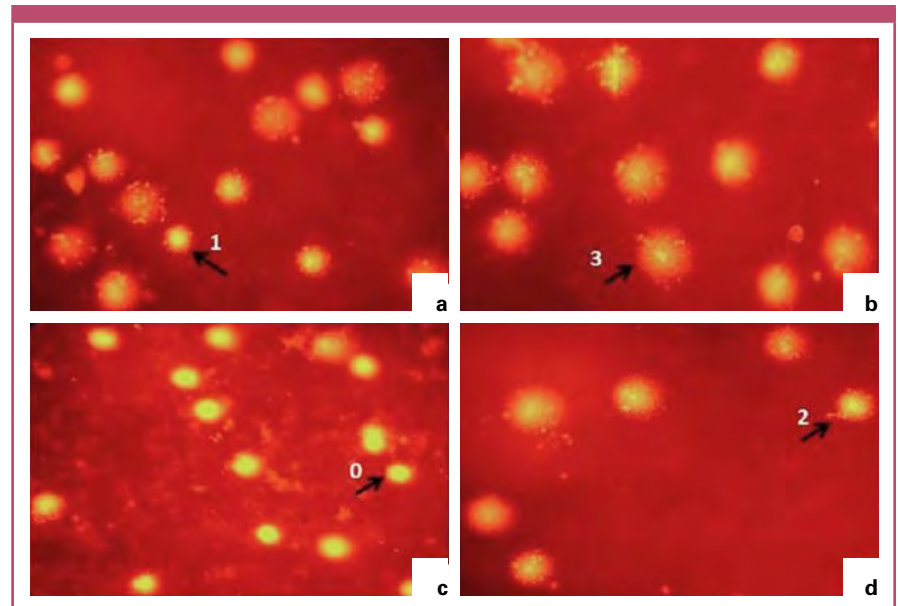


Fig. 1. Comparison of Comet Assay results of all groups. Fig a Comet Assay image of PCG, Fig b Comet Assay image of NASG, Fig c Comet Assay image of FAG, Fig d Comet Assay image of NFG. According to the degree of damage, the cells were classified into five cathogaries (0, 1, 2, 3, 4): (not migrated) and severely damaged (DNA migration).

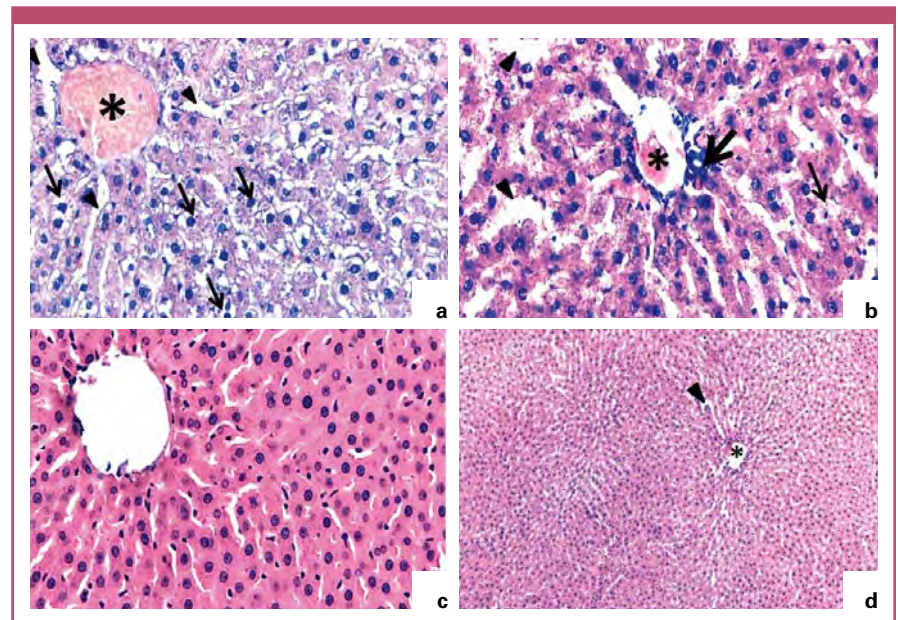
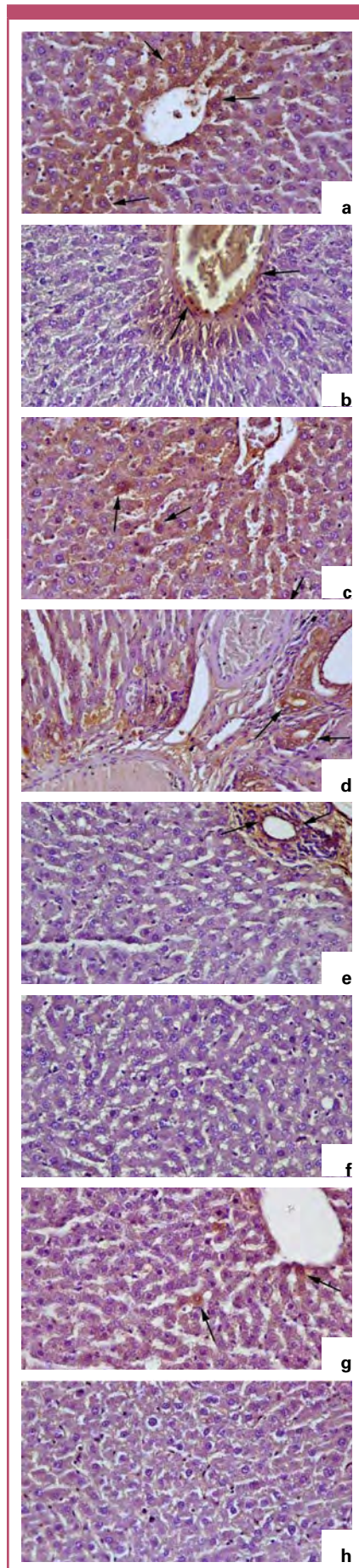


Fig. 2. Liver histochemical evaluation images. Fig a. PCG Fatty degeneration (arrow), sinusoidal dilatation (arrowhead), vascular congestion (asteroid) are observed in hepatocytes (H-E, ×400). Fig b. FAG Fatty degeneration (arrow), mononuclear cell infiltration (thick arrow), sinusoidal dilatation (arrowhead) and vascular congestion (asteroid) were observed in hepatocytes (H-E, ×400). Fig c. NFG Histopathological findings were regressed, and a close appearance of normal liver histology was observed. (H-E, ×400). Fig d. NASG Fatty degeneration in hepatocytes, and mononuclear cell infiltration in the portal area were not observed prominently, but sinusoidal dilatation (arrowhead) and vascular congestion (asteroid) was minimally observed. (H-E, ×200).



diabetes as well as positive correlations with fatty liver [Bray 1989].

Obesity and N-acetylcysteine

These triggering systems have led to obesity spreading worldwide. N-acetylcysteine as shown to be mucolytic in the present study has been investigated many times for its effects in counteracting steatohepatitis, albeit with varying results reported [Uzun 2009, Thong-Ngam 2007, Samuhasaneeto 2007]. There is little information on the effects of folic acid in the literature [Sid 2015]. Our study has shown N-acetylcysteine administration to be ineffective on biochemical AST, ALT, TC, TG parameters in fatty liver, but effective on the antioxidant SOD parameter. We suspected that folic acid, which is less well covered in the literature, might protect the liver from damage by preventing DNA fractures and formation of oxidant MDA. The present study has shown that used together, these two drugs may increase total cholesterol (TC) values due to mechanisms related to folic acid increasing phospholipid/lipid permeability in membranes even with improvement in liver damage with antioxidant and iNOS levels, and histopathological structure.

Studies have shown that enzyme levels in the liver increase with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) developing according to histopathological analysis in rats fed on a high-fat diet (HFD) (100 mg/kg fat, 20 mg/kg cholesterol) for four to eight weeks [Fan 2003, Raso 2009]. Lieber et al. [Lieber 2004] reported increased liver enzymes together with NAFLD developing in rats

fed on a 70 % fat diet for three weeks. We only found similar results after the twelfth week in the present study using an adaptation of the same model. Our study showed an increase in PCG liver enzyme levels in agreement with the studies of Lieber et al. Our measurements showed bodyweight and Lee index values in all groups to be compatible with the obesity model. The findings from our study have shown obesity, increased bodyweight and fattening to be associated with fatty liver.

Bodyweight, Lee index, adipose tissue weight, plasma lipid levels, hepatic lubrication, insulin resistance, lipid accumulation, oxidative stress and inflammatory response have been reported to be high in rats fed on a high-fat diet [Bin 2011, Furukawa 2004, Ma 2018]. The Lee index and obesity findings in the present study were consistent with the literature.

Benefits of Folic acid supplementation

A potential relationship between vitamin deficiencies such as folic acid and B12, which are micronutrients, and an increase in adiposity has been demonstrated [Braun 2015]. The liver biochemicals AST, ALT, TC and TG are important parameters in determining liver damage and increasing adiposity. Gene expression including TG deposition and fatty acid synthesis in the liver has been shown to increase in folic acid deficiency [da Silva 2014]. However, folic acid supplementation has been shown to suppress de novo lipogenesis and reduce TG accumulation by coordinating TG hydrolysis and export in the polymer hepatocytes of newborn chickens in view of the correlation between folic acid and lipid metabolism. Folic acid may be considered as a preventive strategy for abdominal fat accumulation in chickens or fatty liver [Liu 2018], although results in the literature vary.

High folic acid consumption reduced methylenetetrahydrofolate reductase protein and activity levels, creating a pseudo-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency according to one study applying folic acid supplements similar to our study on rats. This defi-

Fig. 3. Immunohistochemical staining images. Fig a. Intense iNOS positive immunoreaction in PCG (arrows). Fig b. Positive iNOS immunoreaction in the vascular endothelium in the PCG (arrows), Fig c. Decreased iNOS immunoreaction in hepatocytes in FAG, few positive cells (arrows), Fig d. Mild iNOS positive reaction (arrows) in bile duct epithelium of a rat in FAG, Fig e. Mild iNOS positive immunoreaction in the bile ducts of a rat in NASG (arrows), Fig f. NASG negative iNOS reaction, Fig g. Very mild iNOS positive Immunoreaction in a small number of hepatocytes in a rat in NFG, Fig h. NFG negative iNOS reaction. Bar=50 μm.

ciency results in hepatocyte degeneration suggesting a two-hit mechanism whereby mutant hepatocytes cannot accommodate the lipid disturbances and altered membrane integrity arising from changes in phospholipid/lipid metabolism [Christensen 2015].

In this study, TC values of FAG, where we applied folic acid for 4 weeks, were found to be significantly higher than in PCG. This increase in TC levels in FAG may lead to folic acid increasing membrane phospholipid/lipid permeability causing an increase in cholesterol levels. The highest TC values have been shown to be present in the folic acid group with potentialisation possibly caused by folic acid warranting further investigation into the mechanism of folic acid and the increase of TC levels of folic acid to be supplemented. It is thought that folic acid supplementation may cause TG and TC accumulation as well.

Increased oxidative stress is an important marker of adipose tissue increase in obesity associated with metabolic syndrome. Rising MDA values are an important indicator of liver damage caused by feeding with HFD. MDA levels are significantly higher in rat groups fed on HFD [Suolang 2019]. Many studies have shown N-acetylcysteine to increase MDA levels in HFD nutrition to normal limits [Uzun 2009, Duan 2017, Huang 2017]. N-acetylcysteine is thought to prevent NASH development by increasing lipid peroxidation [Huang 2017].

SOD enzyme activity decreases significantly in liver from animals fed on HFD [Suolang 2019, Duan 2017, Huang 2017, Bayir 20116, de Oliveira 2006]. One study on the effect of myricetin induced by HFD and used as an antioxidant from the flavonoid family in pre-existing hepatic lubrication reported that administration alleviates HFD-induced lubrication and increases SOD activity [Xia 2016]. The results from our study showed the lowest SOD values in PCG. Consistent with other studies, our study showed SOD values to be low in HFD-fed animals. We suspected antioxidant effects to be high due to N-acetylcysteine and folic acid increasing SOD antioxidant enzyme activity against oxidative stress in all the NASG,

FAG, and NFG rats compared to PCG. One study has noted that Qiwei Tiexie (QWTX), an antioxidant capsule used as a medical product in Tibet, significantly reduces the SOD levels in HFD-induced liver tissue and increased MDA values in NAFLD [Suolang 2019]. The present study showed lower values in NASG and NFG with N-acetylcysteine administration compared to PCG. However, the effect was not statistically significant in contrast to many other studies. The MDA values in FAG with folic acid administration were significantly lower than in PCG, suggesting that folic acid may have an antioxidant effect on liver tissue.

Reduction of DNA damage

Replication and repair mechanisms also deteriorate under oxidative stress; the DNA polymerase enzyme is especially affected by H_2O_2 [Bayir 20116, de Oliveira 2006, Xia 2016, Braithwaite 2010, Lenzi 1993]. One study has demonstrated a positive correlation between fatty liver and DNA methylation, and an imbalance in single-carbon metabolism has been reported to reduce DNA methylation in liver cells during a methyl-free diet [da Silva 2014]. Methyl donor foods such as folate, methionine, serine, betaine, and choline have been evaluated in the S-adenosylmethionine SAM-SAH cycle in single-carbon metabolism [Lee 2014]. Imbalance in single-carbon metabolism has been shown to be effective in fatty liver development by affecting SAM and SAH at cellular level [Mato 2007]. Rats fed a methionine and choline-rich diet developed steatohepatitis in a study evaluating quercetin against liver enzymes, oxidative stress, and DNA damage for NASH. NASH has been found to develop with a significant increase in DNA damage in all rats fed with methionine and choline diet [Marcolin 2019]. The comet assay scores in the present study showed significantly decreased DNA damage in the group that received folic acid for four weeks, demonstrating the protective effect of folic acid on DNA. The group administered folic acid showed significant improvement in comet assay test results compared to NFG, demon-

strating the effectiveness of folic acid at preserving DNA.

Nutrition with HFD has been shown to encourage fibrosis by disrupting liver function and histopathology [Soares e Silva 2015]. Following the development of non-alcoholic fatty liver (NASH) in rats, N-acetylcysteine treatment administered at 20 mg/kg/day for six weeks has been reported to improve liver histopathology [Thong-Ngam 2007]. Low levels of folate (B9) and vitamin B12 have been reported as histological markers used in monitoring NASH in a human study on 83 NASH patients [Mahamid 2018]. The study on Qiwei Tiexie capsule (QWTX) demonstrated weakening in hepatitis caused by liver steatosis and fat vacuoles by H&E staining and electron micrograph tests in NAFLD [Suolang 2019]. The study showed an overall improvement with partial correction of fatty degeneration in hepatocytes in the liver in NASG, portal area and mononuclear cell infiltration in the parenchyma, sinusoidal dilatation, and vascular congestion. A statistically significant improvement in liver degeneration, infiltration, dilation, and vascular congestion was observed in NFG. The results we obtained were similar to the studies conducted.

NO is a heavily used cell signalling molecule that regulates processes in the intracellular mechanism in tissues. Nitric oxide is a well-known pleiotropic agent that affects many aspects of hepatic physiology and pathophysiology and is produced by activating inducible and endothelial nitric oxide synthase isoforms, while iNOS is an enzyme that increases NO production in tissues. The nitric oxide synthase enzyme has been accepted as a marker of damaged tissue [Yoneda 2009]. NOS forms (eNOS, iNOS) catalyse reactions such as those providing a superoxide source for NADPH.

NO levels have been shown to be decreased in rabbits fed on HFD [Hu 2008]. One study reported that NO levels decreased in rats fed on a high-cholesterol diet with NO levels close to the control group with N-acetylcysteine administered together with the high-cholesterol diet [Korou 2010].

Another study on increased levels of cholesterol-induced NO reported

that NAS blocked NO up to a certain dose but was insufficient as the dose increased [Mei 2011].

One study also demonstrated a possible relationship between folate and endogenous NO production in liver damage due to ischaemia in a high-cholesterol diet [Sasaki 2003]. Mice positive and negative for cystathionine beta synthase (CBS) administered 0.03 g/l folic acid supplement showed a marked decrease in iNOS and an increase in eNOS protein levels. The results suggest that folic acid plays an antagonist role in homocysteine mechanism and reduces NO bioavailability [Tyagi 2011]. One study proposed that folic acid and vitamin B12 prevent increased expression of TNF- α , iNOS, and mRNA content produced by nicotine [Bhattacharjee 2016].

The role of iNOS in fibrosis formation in the liver is not clearly understood. Both beneficial and harmful effects of iNOS have been reported in animal models with NASH-related liver fibrosis [Anavi 2015]. On the other hand, a clinical study showed low doses of folic acid (0.4 mg/day) to have a beneficial effect on blood lipids by decreasing TC and low-density lipoprotein concentrations from liver enzymes and increasing apoAI concentrations [Mierzecki 2013]. One study reported that decreased eNOS production, eNOS being one of the NOS forms, may reveal liver damage earlier than the TG levels used as a marker of damage in the liv-

er [Sasaki 2003]. Low or absent iNOS has been linked to elevated TC values in iNOS knockout mice.

Another study involving folic acid supplementation administered a high-fat diet supplemented with folic acid (26 mg/kg diet) to male mice for eight weeks. Folic acid supplementation has been shown to reduce hepatic lipid accumulation and fat formation caused by HFD, and this has been associated with a marked reduction in inflammatory cytokine expression. These results demonstrate that the hepatoprotective effect of folic acid in NAFLD may be due in part to its anti-inflammatory effect [Sid 2018].

In the present study, we expected folic acid to have increased iNOS results by decreasing NO bioavailability with antagonistic effect via the homocysteine mechanism. Our histopathological findings are compatible with our iNOS results.

PCG values showing higher iNOS-positive immunoreaction compared to all other groups in the present study suggest that fatty diet may decrease NO values. N-acetylcysteine and folic acid administration for four weeks significantly reduced the iNOS reaction in all groups. Our treatment has been shown to be able to correct iNOS values. The NFG-iNOS results were found to be rather low compared to PCG and were associated with folic acid. Administration of folic acid was thought to have a

potential agonistic effect in N-acetylcysteine bioavailability, increase cholesterol through the methyl cycle, and induce a decrease in iNOS level due to high cholesterol levels.

Conclusions

We conclude that N-acetylcysteine may improve histochemical structure in the liver as well as antioxidant enzyme activity, and iNOS immunoassay analysis from the N-acetylcysteine and folic acid we used in the study on liver tissue and blood considering biochemical parameters, antioxidant enzymes, histological structure, comet assay, and iNOS immunoreaction analysis results. We have also concluded that there is no way of chemically treating DNA fractures and biochemical AST, ALT, TC and TG parameters that we examined by comet assay.

The results of biochemical parameters, antioxidant enzymes, histological structure, comet assay and iNOS immunoassay analysis of liver tissue and blood samples suggest that folic acid, the other chemical substance we used in this study, may have a protective effect.

We expected N-acetylcysteine and folic acid administered together to increase TC values from biochemical values with antagonistic effect protecting the liver from damage by agonistic effects according to histochemical and iNOS immunochemical staining analysis in the present study examining the effects of the two chemicals on blood biochemistry, comet assay, antioxidant enzyme, liver histology, and iNOS immunoreaction results.

Investigating the mechanism of folic acid in detail seems necessary in view of potential negative results of folic acid supplementation on total cholesterol biochemistry due to permeability mechanisms. It also seems necessary to continue to investigate the mechanisms by which folic acid supplements taken together with N-acetylcysteine can be used as effective drugs, considering liver histochemistry and iNOS reactions.

In summary, we have demonstrated the effectiveness of N-acetylcysteine on the antioxidant parameters MDA and SOD. Using these two drugs causes adverse effects on cholesterol levels. Future

FÜR DIE PRAXIS

Die vorliegende Studie postulierte, dass Folsäure die iNOS-Ergebnisse durch eine Verringerung der NO-Bioverfügbarkeit mit antagonistischer Wirkung über den Homocystein-Mechanismus erhöht. Die histopathologischen Befunde waren mit den Studien-iNOS-Ergebnissen vereinbar.

- Die PCG-Werte, die im Vergleich zu allen anderen Gruppen der vorliegenden Studie eine höhere iNOS-positive Immunreaktion aufwiesen, deuten darauf hin, dass eine fettreiche Ernährung die NO-Werte senken kann.
- Die vierwöchige Verabreichung von N-Acetylcystein und Folsäure reduzierte die iNOS-Reaktion in allen Gruppen signifikant. Es hat sich gezeigt, dass diese Behandlung in der Lage ist, die iNOS-Werte zu korrigieren. Die NFG-iNOS-Werte waren im Vergleich zu PCG eher niedrig und wurden mit Folsäure in Verbindung gebracht. Es wurde angenommen, dass die Verabreichung von Folsäure eine potenzielle agonistische Wirkung auf die Bioverfügbarkeit von N-Acetylcystein hat, den Cholesterinspiegel durch den Methylzyklus erhöht und einen Rückgang des iNOS-Spiegels aufgrund hoher Cholesterinwerte bewirkt.

studies are warranted to investigate the relationship between cholesterol mechanisms and folic acid. However, folic acid is effective from the point of view of MDA parameters and DNA fracture. We have demonstrated that folic acid may protect the liver from damage due to fat. Future studies may clarify the mechanism involved.

References:

- Abdel-Wahhab MA, Nada SA, Arbid MS: Ochratoxicosis: prevention of developmental toxicity by L-methionine in rats. *J Appl Toxicol.* 1999; 19: 7-12
- Adejuwon Adewale Adeneye, Olufunmilayo Olaide Adeyemi, Esther Oluwatoyin Agbaje: Anti-obesity and antihyperlipidaemic effect of *Hunteria umbellata* seed extract in experimental hyperlipidaemia. *J Ethnopharmacol.* 2010; 130: 307-314
- Aebi H: Catalase in vitro. *Methods Enzymol.* 1984; 105: 121-126
- Aitken RJ, Irvine DS, Wu FC: Prospective analysis of sperm-oocyte fusion and reactive oxygen species generation as criteria for the diagnosis of infertility. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 164: 542-551
- Anavi S, Eisenberg-Bord M, Hahn-Obercyger M, Genin O, Pines M, Tirosh O: The role of iNOS in cholesterol-induced liver fibrosis. *Lab Invest.* 2015; 95: 914-924
- Bayir S, Eskioçak S, Altaner Ş, Çakr E: The anti-oxidant/pro-oxidant effects of N-Acetylcysteine in rats fed with cholesterol-rich diet. *Turkish Clin Biochem Journ.* 2006; 4: 15-23
- Bhattacharjee A, Prasad SK, Pal S, Maji B, Banerjee A, Das D, Bose A, Chatterjee N, Mukherjee S: Possible involvement of iNOS and TNF- α in nutritional intervention against nicotine-induced pancreatic islet cell damage. *Biomed Pharmacother.* 2016; 84: 1727-1738
- Bin X, Jin W, Wenqing W, Chunyang S, Xiaolong H, Jianguo F: Nelumbo nucifera alkaloid inhibits 3T3-L1 preadipocyte differentiation and improves high-fat diet-induced obesity and body fat accumulation in rats. *J. Med. Plants Res.* 2011; 5: 2021-2028
- Bradford MM: A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem.* 1976; 72: 248-254
- Braithwaite EK, Kedar PS, Stumpo DJ, Bertocci B, Freedman JH, Samson LD, Wilson SH: DNA polymerases beta and lambda mediate overlapping and independent roles in base excision repair in mouse embryonic fibroblasts. *PLoS One.* 2010; 5: e12229
- Braun KV, Voortman T, Kiefte-de Jong JC, Jaddoe VW, Hofman A, Franco OH, van den Hooven EH: Dietary intakes of folic acid and methionine in early childhood are associated with body composition at school age. *J Nutr.* 2015; 145: 2123-2129
- Bray GA: Classification and evaluation of the obesities. *Med Clin North Am.* 1989; 73: 161-184
- Brosnan JT, Brosnan ME: The sulfur-containing amino acids: an overview. *J Nutr.* 2006; 136(6 Suppl): 1636S-1640S
- Chen CY, Wang YF, Huang WR, Huang YT: Nickel induces oxidative stress and genotoxicity in human lymphocytes. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2003; 189: 153-159
- Christensen KE, Mikael LG, Leung KY, Lévesque N, Deng L, Wu Q, Malysheva OV, Best A, Caudill MA, Greene ND, Rozen R: High folic acid consumption leads to pseudo-MTHFR deficiency, altered lipid metabolism, and liver injury in mice. *Am J Clin Nutr.* 2015; 101: 646-658
- da Silva RP, Kelly KB, Al Rajabi A, Jacobs RL: Novel insights on interactions between folate and lipid metabolism. *Biofactors.* 2014; 40: 277-283
- de Oliveira CP, Simplicio FI, de Lima VM, Yuahasi K, Lopasso FP, Alves VA, Abdalla DS, Carrilho FJ, Laurindo FR, de Oliveira MG: Oral administration of S-nitroso-N-acetylcysteine prevents the onset of non-alcoholic fatty liver disease in rats. *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 1905-1911
- Drapper HH, Hadley M: Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol.* 1990; 186: 421-431
- Duan YF, An Y, Zhu F, Jiang Y: Remote ischemic preconditioning protects liver ischemia-reperfusion injury by regulating eNOS-NO pathway and liver microRNA expressions in fatty liver rats. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2017; 16: 387-394
- Fan JG, Zhong L, Xu ZJ, Tia LY, Ding XD, Li MS, Wang GL: Effects of low-calorie diet on steatohepatitis in rats with obesity and hyperlipidemia. *World J Gastroenterol.* 2003; 9: 2045-2049
- Forchhammer L, Johansson C, Loft S, Möller L, Godschalk RW, Langie SA, Jones GD, Kwok RW, Collins AR, Azqueta A, Phillips DH, Sozeri O, Stepnik M, Palus J, Vogel U, Wallin H, Routledge MN, Handforth C, Allione A, Matullo G, Teixeira JP, Costa S, Riso P, Porrini M, Møller P: Variation in the measurement of DNA damage by comet assay measured by the ECVAG inter-laboratory validation trial. *Mutagenesis.* 2010; 25: 113-23
- Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I: Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2004; 114: 1752-1761
- Gheibi S, Gouvarchin Ghaleh HE, Motlagh BM, Azarbayjani AF, Zarei L: Therapeutic effects of curcumin and ursodexycolic acid on non-alcoholic fatty liver disease. *Biomed Pharmacother.* 2019; 115: 108938
- Hruby A, Hu FB: The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics.* 2015; 33: 673-689
- Hu MY, Li YL, Jiang CH, Liu ZQ, Qu SL, Huang YM: Comparison of lycopene and fluvastatin effects on atherosclerosis induced by a high-fat diet in rabbits. *Nutrition.* 2008; 24: 1030-1038
- Huang F, Zhao S, Yu F, Yang Z, Ding G: Protective Effects and Mechanism of Meretrix meretrix Oligopeptides against Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Mar Drugs.* 2017; 15: 31
- Korou LM, Agrogiannis G, Pantopoulou A, Vlachos IS, Iliopoulos D, Karatzas T, Perrea DN: Comparative antilipidemic effect of N-acetylcysteine and sesame oil administration in diet-induced hypercholesterolemic mice. *Lipids Health Dis.* 2010; 9: 23
- Lee JH, Friso S, Choi SW: Epigenetic mechanisms underlying the link between non-alcoholic fatty liver diseases and nutrition. *Nutrients.* 2014; 6: 3303-3325
- Lenzi A, Lombardo F, Gandini L, Alfano P, Dondero F: Computer assisted sperm motility analysis at the moment of induced pregnancy during gonadotropin treatment for hypogonadotropic hypogonadism. *J Endocrinol Invest.* 1993; 16: 683-686
- Lieber CS, Leo MA, Mak KM, Xu Y, Cao Q, Ren C, Ponomarenko A, DeCarli LM: Model of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79: 502-509
- Liu Y, Shen J, Yang X, Sun Q, Yang X: Folic acid reduced triglycerides deposition in primary chicken hepatocytes. *J Agric Food Chem.* 2018; 66: 13162-13172
- Ma XJ, Xing HZ, Ren GF, Rao XJ, Li ZZ: JIP3 knockout protects mice against high fat diet-induced liver injury. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018; 497: 819-826
- Mahamid M, Mahroun N, Bragazzi NL, Shalaata K, Yavne Y, Adawi M, Amital H, Watad A: Folate and B12 levels correlate with histological severity in NASH patients. *Nutrients.* 2018; 10: 440
- Marcolin E, Forgari LF, Rodrigues G, Tieppo J, Borghetti GS, Bassani VL, Picada JN, Marroni NP: Quercetin decreases liver damage in mice with non-alcoholic steatohepatitis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2013; 112: 385-391. Retraction in: *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019; 124: 750
- Mato JM, Lu SC: Role of S-adenosyl-L-methionine in liver health and injury. *Hepatology.* 2007; 45: 1306-1312
- Mei Y, Thevananther S: Endothelial nitric oxide synthase is a key mediator of hepatocyte proliferation in response to partial hepatectomy in mice. *Hepatology.* 2011; 54: 1777-89
- Mierzecki A, Kłoda K, Bukowska H, Chełstowski K, Makarewicz-Wujec M, Kozłowska-Wojciechowska M: Association between low-dose folic acid supplementation and blood lipids concentrations in male and female subjects with atherosclerosis risk factors. *Med Sci Monit.* 2013; 19: 733-739
- Mohammad Z, Eidi A, Mortazavi P, Tavangar MM, Asghari A: Effects of folic acid on dyslipidemia and serum homocysteine in a rat model of cholestasis and hepatic fibrosis. *Pol J Pathol.* 2015; 66: 49-56
- Raso GM, Esposito E, Iacono A, Pacilio M, Cuzzocrea S, Canani RB, Calignano A, Meli R: Comparative therapeutic effects of metformin and vitamin E in a model of non-alcoholic steatohepatitis in the young rat. *Eur J Pharmacol.* 2009; 604: 125-131
- Retnasamy G, Adikay S: Effect of Hiptage madablota Gaertn. on high fat diet - induced obese rats. *Jordan J. Biol. Sci.* 2014; 7: 113-118
- Samuel VT, Shulman GI: Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell.* 2012; 148: 852-871
- Samuhasaneeto S, Thong-Ngam D, Kulaputana O, Patumraj S, Klaikeaw N: Effects of N-acetylcysteine on oxidative stress in rats with non-alcoholic steatohepatitis. *J Med Assoc Thai.* 2007; 90: 788-797
- Sasaki K, Duan J, Murohara T, Ikeda H, Shintani S, Shimada T, Akita T, Egami K, Imaizumi T: Rescue of hypercholesterolemia-related impairment of angiogenesis by oral folate supplementation. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 364-72

44. Sid V, Shang Y, Siow YL, Hewage SM, House JD, O K: Folic acid supplementation attenuates chronic hepatic inflammation in high-fat diet fed mice. *Lipids*. 2018; 53: 709-716
45. Sid V, Wu N, Sarna LK, Siow YL, House JD, Karmin O: Folic acid supplementation during high-fat diet feeding restores AMPK activation via an AMP-LKB1-dependent mechanism. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015; 309: 1215-1225
46. Soares e Silva AK, de Oliveira Cipriano Torres D, dos Santos Gomes FO, dos Santos Silva B, Lima Ribeiro E, Costa Oliveira A, dos Santos LA, de Lima Mdo C, Pitta Ida R, Peixoto CA: LPSF/GQ-02 inhibits the development of hepatic steatosis and inflammation in a mouse model of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *PLoS One*. 2015; 10: e0123787
47. Sun Y, Oberley LW, Li Y: A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem*. 1988; 34: 497-500
48. Suolang PC, Liu BQ, Chen J, De J, Nima ZB, Dunzhu CR: Protective effect and mechanism of Qiwei Tiexie capsule on 3T3-L1 adipocytes cells and rats with nonalcoholic fatty liver disease by regulating LXR α , PPAR γ , and NF- κ B-iNOS-NO signaling pathways. *J Ethnopharmacol*. 2019; 236: 316-325
49. Thong-Ngam D, Samuhasaneeto S, Kulaputana O, Klaikeaw N: N-acetylcysteine attenuates oxidative stress and liver pathology in rats with non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2007; 13: 5127-5132
50. Thong-Ngam D, Samuhasaneeto S, Kulaputana O, Klaikeaw N: N-acetylcysteine attenuates oxidative stress and liver pathology in rats with non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2007; 13: 5127-5132
51. Tyagi N, Kandel M, Munjal C, Qipshidze N, Vacek JC, Pushpakumar SB, Metreveli N, Tyagi SC: Homocysteine mediated decrease in bone blood flow and remodeling: role of folic acid. *J Orthop Res*. 2011; 29: 1511-1516
52. Uzun MA, Koksall N, Kadioglu H, Gunerhan Y, Aktas S, Dursun N, Sehirli AO: Effects of N-acetylcysteine on regeneration following partial hepatectomy in rats with nonalcoholic fatty liver disease. *Surg Today*. 2009; 39: 592-597
53. Woolliams JA, Wiener G, Anderson PH, McMurray CH: Variation in the activities of glutathione peroxidase and superoxide dismutase and in the concentration of copper in the blood various breed crosses of sheep. *Res Vet Sci*. 1983; 34: 69-77
54. Xia SF, Le GW, Wang P, Qiu YY, Jiang YY, Tang X: Regressive effect of myricetin on hepatic steatosis in mice fed a high-fat diet. *Nutrients*. 2016; 8: 799
55. Yoneda M, Hotta K, Nozaki Y, Endo H, Tomeno W, Watanabe S, Hosono K, Mawatari H, Iida H, Fujita K, Takahashi H, Kirikoshi H, Kobayashi N, Inamori M, Kubota K, Shimamura T, Saito S, Maeyama S, Wada K, Nakajima A: Influence of inducible nitric oxide synthase polymorphisms in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*. 2009; 39: 963-971



Address for correspondence

Dr. Sümeyra Kayan; PhD of Physiology,
Veterinarian,
4817. Street No: 6
Isparta/ Turkey,
Phone: +905070821919
E mail: sumeyrakyn@gmail.com

Manuscript received: 20. Mai 2021

Manuscript accepted: 30. June 2022

Conflicts of interest

None of the authors has any financial relationships that might lead to a conflict of interest.

ZWEI GRÜNDE, LEQVIO® ZU WÄHLEN

Zwei Injektionen
pro Jahr

ab der zweiten Injektion*¹

Effektive und
langanhaltende**
LDL-C-Senkung¹⁻³

LEQVIO® wird bei Erwachsenen
mit primärer Hypercholesterinämie
(heterozygot familiär und nicht-familiär)
oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zur
bestehenden lipidsenkenden und diätetischen
Therapie angewendet^{1,5}

 **LEQVIO®**
inclisiran

LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterin

* Einzelne subkutane Injektion zu Behandlungsbeginn, nach 3 Monaten und danach alle 6 Monate.

** In den zulassungsrelevanten Phase-III-Studien ORION-9, -10 und -11 konnte eine LDL-C-Senkung über einen Zeitraum von 6 Monaten gezeigt werden [siehe Referenzen 2 (Orion-9) und 3 (Orion-10 und -11)].

1. LEQVIO® aktuelle Fachinformation. 2. Raal FJ et al. N Engl J Med. 2020; 382(16): 1520–1530. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913805>. 3. Ray KK et al. N Engl J Med. 2020; 382(16): 1507–1519. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>.

§ Die Kriterien für die Verordnung von LEQVIO® definiert der G-BA-Beschluss zur Aktualisierung der Arzneimittelrichtlinie Anlage III, Nr. 35c (Inclisiran).



QR-Code scannen für
weitere Informationen

Leqvio® 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. **Wirkstoff:** Inclisiran. **Zusammensetzung:** Arzneimittel wirksame Bestandteile: Jede Fertigspritze enthält Inclisiran-Natrium entsprechend 284 mg Inclisiran in 1,5 ml Lösung. Jeder Milliliter enthält Inclisiran-Natrium entsprechend 189 mg Inclisiran. Sonstige Bestandteile: Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid, konzentrierte Phosphorsäure. **Anwendungsgebiete:** Leqvio wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet: in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle. **Verschreibungspflichtig.** **Weitere Hinweise:** Siehe Fachinformation. Stand: August 2021 (MS 08/21.2). Novartis Pharma GmbH, Roonstr. 25, 90429 Nürnberg. Tel.: (0911) 273-0, Fax: (0911) 273-12 653. www.novartis.de

Die Medizin ist ständig in Bewegung, die Forschung geht weiter. Das bedeutet auch, dass sich die Erfahrungsvielfalt weiterentwickelt. Umso wichtiger ist der Austausch der Experten untereinander und das Weitergeben

von Ansichten, Meinungen und Erfahrungen.

Diese Möglichkeit bieten wir Ihnen, den Lesern, in „Diabetes, Stoffwechsel und Herz“ – in den drei Rubriken „Blickpunkt“, „Standpunkt“ und „Kommen-

tar“. Nutzen Sie die Gelegenheit – teilen Sie Ihr Wissen mit anderen.

Wir freuen uns, wenn Sie uns Artikel schicken, in denen Sie Beobachtetes darstellen, Ihren Standpunkt deutlich machen oder Ihre Meinung sagen.

Adipositas durch Neuroleptika und Antihistaminika: Ein Risiko für Herz, Kreislauf und die Entstehung von Diabetes

P. Schweikert-Wehner¹

Die Zunahme des Körpergewichts unter psychopharmakologischer Therapie ist eine oft zu beobachtende unerwünschte Arzneimittelwirkung mit klinischer Relevanz und tritt vor allem unter der Behandlung mit Antipsychotika, Antidepressiva und Phasenprophylaktika auf. Eine „deutliche Gewichtszunahme“ entspricht einem Anstieg von mindestens sieben Prozent des Ausgangsgewichts bei mehr als zehn Prozent der Patienten. Während ein erheblicher Teil der Patienten nicht oder nur unwesentlich zunimmt, kann das Körpergewicht bei einigen Behandelten innerhalb weniger Monate um mehr als 20 Prozent des Ausgangsgewichts ansteigen [Himmerich 2005].

Als Ursachen für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 kommen sowohl eine individuelle genetische Prädisposition als auch verschiedene exogene Faktoren zum Tragen. Eine wesentliche Bedeutung kommt dabei der Adipositas zu. Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen dem Risiko der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 und einem erhöhten Body-Mass-Index (BMI): Während die Diabetesinzidenz bei Übergewicht und Adipositas Grad I (BMI zwischen 25 und 34,9 kg/m²) bei 2 %

liegt, steigt sie bei Adipositas Grad II (BMI 35–39,9 kg/m²) auf 8 % und bei Patienten mit Adipositas Grad III (BMI >40 kg/m²) auf 13 % [Harris 1998].

Neuroleptika und das Risiko der Gewichtszunahme

Eine Metanalyse von Leucht, die in *The Lancet* erschien und anhand von 212 randomisierten Studien mit mehr als 43 000 Patienten unter anderem die unerwünschten Wirkungen von 15 Antipsychotika untersuchte, kam zu dem Ergebnis, dass nur drei Arzneimittel gegen Schizophrenie, nämlich Haloperidol, Ziprasidon und Lurasidon, keine signifikante Gewichtszunahme fördern [Leucht 2013]. Bei atypischen Neuroleptika ist das Risiko einer Gewichtszunahme bei Clozapin am größten, gefolgt von Olanzapin und Quetiapin. Ein etwas geringeres Risiko besteht bei Risperidon. Es gibt Hinweise, dass die Gewichtszunahme dosisabhängig ist. Das Maximum der Zunahme ist oft bei den neueren Neuroleptika nach ein bis zwei Wochen Behandlung erreicht. Aus der Gruppe der Antidepressiva konnte bei den Monoaminoxidasehemmern Moclobemid und Tranylcypromin nur selten eine Gewichtszunahme beobachtet werden. Die trizyklischen Antidepressi-

va haben diese unerwünschte Wirkung häufiger. Es wurden Unterschiede zwischen den verschiedenen Arzneistoffen gefunden: Amitriptylin und Imipramin rufen häufiger als Desipramin und Nortriptylin eine Zunahme des Körpergewichts hervor.

SSRI und „carbohydrate craving“

Eine kurzzeitige Gewichtsabnahme unter der Therapie der Selektiven-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Fluoxetin und Fluvoxamin, verbunden mit vermindertem Appetit, ist unter anderem dem Wirkungsmechanismus geschuldet. Bei Personen, die man über einen langen Zeitraum mit SSRI behandelt hatte, wurde im Gegensatz hierzu bei einigen Patienten eine Gewichtszunahme mit „Kohlenhydrathunger“ (carbohydrate craving) beobachtet.

Häufige Nebenwirkung bei Therapie mit Lithium

Unter einer Langzeittherapie mit Lithium zählt die Gewichtszunahme zu den häufigsten Nebenwirkungen. Sie liegt in Größenordnungen von bis zu 10 Kilogramm oder mehr in einem Behandlungszeitraum von 6 bis 10 Jahren. Zahlreiche metabolische und neuro-

¹) Apotheke am Kreiskrankenhaus, Mechernich

chemische Effekte werden dafür verantwortlich gemacht. Ein weiterer Grund für die Gewichtszunahme unter psychotherapeutischer Therapie ist wohl auch die unter erfolgreicher Behandlung verbesserte Stimmungslage [Kulkarni 2001].

Bei Gewichtszunahme ist die Hemmung von zentralen Histamin-Rezeptoren ein wichtiger Faktor. Histamin greift an vier verschiedenen, G-Protein-gekoppelten Rezeptoren an, die als Subtypen 1 bis 4 bekannt sind. Der Energiestoffwechsel wird unter anderem durch neuronales Histamin und die Rezeptoren H1 und H3 reguliert. Auch die Hemmung der Serotonin A- und B-, der Dopamin- (vor allem D2) und der muskarinischen Acetylcholin-Rezeptoren spielen eine Rolle. Der Antagonismus an Dopamin- und Histamin-Rezeptoren führt zur allgemeinen Dämpfung des Patienten. Gleichzeitig können aber Müdigkeit und Antriebslosigkeit und hierdurch eine Verringerung

des Energiebedarfs eine Gewichtszunahme zur Folge haben. Die H1- sowie die 5-HT_{2A}-Blockade steigern zudem den Appetit. Bei einer muskarinischen ACh-Rezeptor-Hemmung kommt es zur Mundtrockenheit. Dies kann bei einigen Patienten dazu führen, dass sie weniger Appetit haben und deshalb sogar an Gewicht verlieren. Hierauf beruht auch der oben erwähnte gewichtsreduzierende Effekt der SSRI. Jedoch kann auch das Gegenteil eintreten: Um die Mundtrockenheit zu bekämpfen, erhöhen die Patienten ihre Trinkmenge, leider häufig mit zuckerreichen Getränken wie Cola oder Limonaden. Dies hängt oft mit dem „Kohlenhydrathunger“ zusammen, der auch ein Zeichen der Grunderkrankung ist.

Neben den orexigenen Effekten der Psychopharmaka sind Gewichtszunahmen vielfach unter der Therapie mit Sexualhormonen, Glucocorticoiden, Insulin, Betablockern und anderen Arzneimitteln beschrieben [Bruhn 2015].

Können auch Antihistaminika das Körpergewicht steigern?

Studie bei Kindern

Im Jahr 2017 warnte die WHO im *Pharmaceutical Newsletter* vor der unerwünschten Gewichtszunahme bei Kindern unter der Therapie mit Antihistaminika: Bis 2016 lagen der WHO 44 Meldungen für **Loratadin** und 115 Meldungen für **Desloratadin** vor. Im Schnitt hatten die Kinder zwischen einem und fünf Kilogramm zugenommen [Viola 2017].

Eine Studie von Saad und Kollegen aus Cincinnati, USA, zielte darauf ab, einen Zusammenhang zwischen der Verwendung von Antihistaminika bei Kindern und Fettleibigkeit zu untersuchen. Diese monozentrische retrospektive Kohortenstudie an Kindern mit der Diagnose NAFLD (nichtalkoholische Fettleber) wurde zwischen

Mahlzeiteninsulin: Hypoglykämien bei Typ-1-Diabetes im Griff behalten

Eine gute Glukosekontrolle und gleichzeitig möglichst keine Hypoglykämien? Das überfordert gerade Menschen mit neu diagnostiziertem Typ-1-Diabetes nicht selten. Das zeigt ein typischer Fall aus der Praxis: Ein 18-jähriger, schlanker Azubi, bei dem vor drei Monaten Typ-1-Diabetes festgestellt wurde, kommt mit seiner intensivierten Insulintherapie mit Insulin lispro als Bolusinsulin nicht gut zurecht. Der angehende Handwerker ist viel unterwegs, es bleibt oft wenig Zeit für das Essen – das Einhalten des Spritz-Ess-Abstands stört da. Außerdem zeigt sein CGM oft Glukose-Werte im hypoglykämischen



Robert Kneschke - stock.adobe.com

Bereich, was ihn verunsichert. Bei seiner körperlichen Arbeit spürt er die Unterzuckerungen besonders stark. Er hat Angst, irgendwann eine schwere Hypoglykämie zu erleiden. Die Wahl eines innovativen Insulins, das der Wirkung des physiologischen Insulins näherkommt, könnte eine Lösung sein. Bei Lyumjev^{®a}, einer weiterentwickelten Form von Insulin lispro, setzt die Wir-

kung schneller ein und hält weniger lange an als bei konventionellem Insulin lispro. Daher kann auf einen Spritz-Ess-Abstand verzichtet werden.¹ Das spontane Essen bedeutet für den Azubi eine Erleichterung im Arbeitsalltag.

Außerdem können durch die Umstellung auf Lyumjev[®] Hypoglykämien reduziert werden. Verglichen mit konventionellem Insulin lispro verursacht Lyumjev[®] weniger Hypoglykämien in der späten postprandialen Phase (> 4 h nach der Mahlzeit) bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und sorgt bei ihnen für eine längere Zeit im Zielbereich.^{2,3} Langfristig wäre bei diesem Patienten der Umstieg auf eine Insulinpumpe zu überlegen. Denn die Insulingabe zu den Mahlzeiten lässt sich einfacher und schneller umsetzen als bei der Injektionstherapie. Auch bei einem Einsatz in der Pumpe bietet Lyumjev[®] Menschen mit Typ-1-Diabetes Vorteile in puncto Hypoglykämie.⁴

Eine Therapie mit Lyumjev[®] fügt sich besser in den Arbeitsalltag des Patienten ein und hilft ihm, Hypoglykämien zu vermeiden.

^a angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus
1. Fachinformation Lyumjev[®], aktueller Stand: lilly-pharma.de/assets/pdf/diabetes/fachinformation/fachinformation_lyumjev_gesamt.pdf
2. Klaff L. et al. *Diabetes Obes Metab* 2020;22(10):1799-1807
3. Malecki MT et al. *Diabetes Technol Ther* 2020, 22(11):853-860
4. Warren M et al. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2021;1-10

Mit freundlicher Unterstützung durch Lilly Deutschland GmbH



**WISSEN
KOMPAKT**

Januar 2018 und April 2019 in der gastroenterologischen Klinik durchgeführt. Die Teilnehmer wurden in eine Verumgruppe mit dokumentierter Antihistaminika-Einnahme und eine Kontrollgruppe eingeteilt. Von den 32 Teilnehmern der Studie verwendeten 13 Antihistaminika und 19 nicht. Die Antihistaminikaanwender hatten einen mittleren Anstieg des BMI-Perzentils pro Jahr von 1,17 im Vergleich zu einem Rückgang von 0,06 in der Vergleichsgruppe ($p=0,0008$). Die Antihistaminikaanwendung korrelierte mit einem mittleren Anstieg des BMI (Z-Score) um 0,23 pro Jahr, im Unterschied zu einem Rückgang um 0,012 in der Vergleichsgruppe ($p=0,0016$). Es wurde keine signifikante Differenz bei Triglyceriden, Glukose und Leberenzymen gefunden. Die Autoren ziehen den Schluss, dass die Antihistaminikagabe BMI-Perzentile und Z-Scores im Laufe der Zeit erhöhen und mit Fettleibigkeit bei Kindern verbunden ist [Saad 2020].

Studie bei Erwachsenen

Eine Analyse von Ratliff und Kollegen aus den USA untersuchte die Beziehung zwischen der Verwendung von verschreibungspflichtigen H1-Antihistaminika, Fettleibigkeit und zugrunde liegenden Risikofaktoren bei Erwachsenen unter Verwendung von Daten aus dem *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)* in den Jahren 2005–2006. Als Datenbasis waren in der Verumgruppe 268 Erwachsene (174 weiblich und 94 männlich) mit der Anwendung eines H1-Antihistaminikums. Als „Placebo-Gruppe“ dienten 599 vergleichbare Personen, beiderlei Geschlechts (401 weibliche und 198 männliche), die nicht mit Antihistaminika behandelt wurden. Neben dem Gewicht, in Abhängigkeit von der Körpergröße, wurden auch Plasmaglukose, Insulinkonzentrationen und Lipidspiegel dokumentiert. Die am häufigsten verwendeten H1-Antihistaminika waren **Cetirizin** (50 %) und **Fexofenadin** (37 %). Nach Anpassung an das Geschlecht hatten verschreibungspflichtige H1-Antihistaminika-Verwender im Vergleich zu gesunden Kontrollen ein signifikant höheres Gewicht ($p < 0,001$), einen

höheren BMI ($p < 0,001$), den größeren Taillenumfang ($p < 0,001$) und einen signifikant höheren Insulinspiegel ($p < 0,005$). Nach Anpassung an Alter und Geschlecht war die Wahrscheinlichkeit, übergewichtig zu sein, bei verschreibungspflichtigen H1-Antihistaminika-Verwendern signifikant erhöht (OR: 1,55, 95 % KI: 1,04–2,31). Es gab keine Unterschiede in den Nüchternblutglukosespiegeln, dem Gesamtcholesterin, dem LDL- oder HDL-Cholesterin, den Triglyceriden und dem Apolipoprotein-B-Spiegel zwischen den Gruppen [Ratliff 2010].

Die Packungsbeilagen und Fachinformationen der in Deutschland verfügbaren Antihistaminika listen die Gewichtszunahme als Einzelfälle auf. Lediglich für **Cyproheptadin** und **Mizolastin** wird von einer häufigen unerwünschten Wirkung (1 bis 10 von 100 Behandelten) ausgegangen [Fachinformationen Mizollen®, Peritol®, 2022].

Die Adipositas als unerwünschte Arzneimittelwirkung ist unter der Gabe der Psychopharmaka ein altbekanntes Problem. Die unerwünschte Gewichtszunahme bei der Anwendung von Antihistaminika ist pharmakologisch plausibel und vielfältig dokumentiert, auch wenn hierzu weitere Studien und Meldungen sinnvoll sind. Im Hinblick auf die Entstehung oder Verstärkung eines Diabetes Mellitus, vor allem des Typs 2, sollte unter antihistaminerger Therapie auf eine Gewichtszunahme geachtet werden, um rechtzeitig gegen steuern zu können.

Literatur

1. Himmerich H, Schul A, Pollmächer T: Gewichtszunahme unter Psychopharmakotherapie, Deutsches Ärzteblatt 2005; 102(31-32): A2172-2177
2. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd-Holt DD: Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998; 21:518-24
3. Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM: Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013; 382(9896):951-962. Erratum in: *Lancet*. 201; 382(9896): 940

4. Kulkarni SK, Kaur G: Pharmacodynamics of drug-induced weight gain. *Drugs of Today* 2001; 37: 559-571
5. Bruhn C: Wenn Medikamente dick machen, *Deutsche Apotheker Zeitung* 2015; 30: 22-25
6. Viola E, Conforti A: WHO Pharmaceuticals Newsletter 2017; 4, 15-19
7. Saad M, Syed S, Ilyas M, Gashev AA: Antihistamines increase Body Mass Index percentiles and Z-Scores in hispanic children. *Children (Basel)* 2020; 7: 305
8. Ratliff JC, Barber JA, Palmese LB, Reutenauer EL, Tek C: Association of prescription H1 antihistamine use with obesity: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 2398-400
9. Fachinformationen: Mizollen®, Peritol®: 9/2022



Korrespondenzadresse

Dr. Peter Schweikert-Wehner
 Fachapotheker für Pharmazeutische Analytik
 Apotheke am Kreiskrankenhaus, Mechernich
 Stiftsweg 17
 53894 Mechernich
 E-Mail: info@apotheke-mechernich.de



FreeStyle Libre 3



NEU
mit Lesegerät



Ihre Patient:innen können früher erkennen. Schneller handeln. Hypoglykämien vermeiden¹.

Mit FreeStyle Libre 3 – dem kleinsten² und genauesten³ Sensor der Welt.



Ausgezeichnete Messgenauigkeit mit einer **MARD von 7,8 %⁴** – über **14 Tage⁵** Tragedauer.



Kleiner und flacher als zwei übereinander gestapelte 5-Cent-Münzen.

5x Glukosewerte werden **jede einzelne Minute⁶** übertragen – bis zu **5x schneller⁴** als bei anderen kontinuierlichen Messsystemen.

Einfach Mehr Wissen

Mehr erfahren unter: www.freestyle.de

 **Abbott**
life. to the fullest.®

Agenturfoto. Mit Model gestellt. Glukosdaten dienen zur Illustration, keine echten Patientendaten. Das Lesegerät oder die Apps der FreeStyle Libre Messsysteme sind sowohl in mg/dl als auch mmol/l erhältlich.

1. Dunn, T *et al.* Diabetes Res Clin Pract. 2018;137: 37-46. **2.** Im Vergleich mit anderen vom Patienten selbst anzubringenden Sensoren. Daten liegen vor. Abbott Diabetes Care. **3.** Daten liegen vor. Abbott Diabetes Care Inc. Vergleich basierend auf öffentlich zugänglichen Informationen. **4.** Daten liegen vor. Abbott Diabetes Care. **5.** Alva, S *et al.* J Diabetes Sci Technol. 2020; DOI: 10.1177/1932296820958754. **6.** Die FreeStyle Libre 3 App ist nur mit bestimmten Mobilgeräten und Betriebssystemen kompatibel. Bevor Sie die App nutzen möchten, besuchen Sie bitte die Webseite www.FreeStyleLibre.de um mehr Informationen zur Gerätekompatibilität zu erhalten.

FreeStyle, Libre und damit verbundene Markennamen sind eingetragene Marken von Abbott.
© 2022 Abbott. ADC-56179 v2.0

Für Ihre
Patient:innen

Tatort „Arterien“

Patient*innen-Talk:

Leben mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko

→ Knüpfe Kontakte
mit anderen
Betroffenen

→ Diskutiere deine
Themen

→ Lerne dazu und
erweitere dein
Wissen

Du bestimmst den Inhalt! Prinzip Barcamp:

- Bestimme die Themen mit.
- Gestalte die Agenda mit anderen.
- Diskutiere, was dich wirklich interessiert.

DIGITALES
barcamp

21.01.2023

Sei dabei!

Jetzt schnell
Ticket sichern

[www.kirchheim-shop.de/
barcamp](http://www.kirchheim-shop.de/barcamp)



Sichern Sie sich Ihre Fortbildungspunkte!
Weitere zertifizierte Fortbildungen finden Sie
unter www.kirchheim-forum-cme.de

Fettleber und Diabetes

N. Stefan^{1,2,3}

Diabetes Stoffw Herz 2022; 31: 345–352

Lernziele

Nach Lektüre dieses Beitrags sollten Sie wissen:

- wie man eine nichtalkoholische Fettleber diagnostiziert und wie deren Verlauf ist
- wie häufig eine nichtalkoholische Fettleber bei Übergewicht, Prädiabetes und Typ-2-Diabetes auftritt
- welche Mechanismen hauptsächlich an der Entstehung der nichtalkoholischen Fettleber beteiligt sind
- über welche Mechanismen die nichtalkoholische Fettleber die Entstehung von kardiometabolischen Erkrankungen fördert
- wie man die nichtalkoholische Fettleber therapiert

Zusammenfassung

In den vergangenen 10 Jahren ist die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) als eine wichtige Erkrankung zunehmend in den Fokus getreten. Sie ist nicht nur ein bedeutender Risikofaktor für Lebererkrankungen, wie Leberzirrhose und das hepatozelluläre Karzinom, sondern auch Ursache und Komplikation von kardiometabolischen Erkrankungen, vor allem Typ-2-Diabetes. Entsprechend diagnostiziert man die NAFLD am häufigsten bei Patienten mit einem Typ-2-Diabetes. Das über die vergangenen Jahre angehäuften Wissen über die pathomechanistischen Zusammenhänge von NAFLD und Typ-2-Diabetes hat wegweisende Erkenntnisse gebracht, um beiden Erkrankungen vorzubeugen und sie besser zu therapieren.

Definition der NAFLD

Eine Verfettung der Leber kann viele Ursachen haben [Chalasan 2018]. Bei vermehrtem Alkoholkonsum kommt es durch das Zellgift Alkohol zunächst zu einer gesteigerten Fettansammlung in der Leber und bei weiterem übermäßigem Alkoholkonsum zur Inflammation und Fibrose der Leber. In den allermeisten Fällen liegt aber eine nichtalkoholische Fettlebererkrankung (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) vor. Somit werden bis heute die Fettlebererkrankungen in die alkoholische (alcoholic fatty liver disease, AFLD) und NAFLD eingeteilt. Weiterhin sind andere mögliche Ursachen für eine Fettleber, wie beispielsweise die langjährige Einnahme steatogener Medikamente oder bestimmte monogenetische Erkrankungen auszuschließen (Tabelle 1).

Diagnose der NAFLD

Zur einfachen Diagnose der Fettleber ist die abdominelle Ultraschalluntersu-

chung geeignet. Die Transiente Elastographie mit der Softwaremethode Controlled Attenuation Parameter (CAP) ist im Vergleich dazu präziser. Diese Methode ist jedoch relativ teuer und der Grad der Adipositas ist bei deren Anwendung mit in Betracht zu ziehen. Fettleberindizes sind wenig präzise und im Rahmen einer Zusatzinformation geeignet. Die Computertomographie sollte vor allem wegen der Strahlenbelastung nicht zur Diagnose der Steatose herangezogen werden.

Die Protonen-Magnet-Resonanz (MR)-Spektroskopie (MRS) und die MR-Bildgebung (MR Imaging, MRI) sind dafür viel besser geeignet, da sie sehr präzise Ergebnisse liefern und keine Strahlenbelastung mit sich bringen. Beide MR-basierte Verfahren sind allerdings relativ teuer. Die Leberbiopsie sollte zur alleinigen Quantifizierung des Grades der Steatose nicht herangezogen werden. Zur Diagnose der NASH ist die Bestimmung der hepatischen Inflammation mittels Leberbiopsie das Goldstandardverfahren. Einzelne Biomarker oder Indizes aus Blutparametern, welche dafür vorgeschlagen wurden, haben sich bisher dafür noch nicht bewährt. Zur Diagnose der Leberfibrose stellt die Leberbiopsie ebenfalls weiterhin den Goldstandard dar. Ultraschall- oder MR-basierte Techniken wie Transiente Elastographie und MR-Elastographie (MRE) sind genaue, aber auch teure, nicht-invasive Methoden zur Diagnose der Fibrose [Chalasan 2018, Stefan 2019, Rinella 2015].

1) Innere Medizin IV, Bereiche Endokrinologie, Diabetologie und Nephrologie, Universitätsklinikum Tübingen
2) Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen (IDM) des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen
3) Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD)

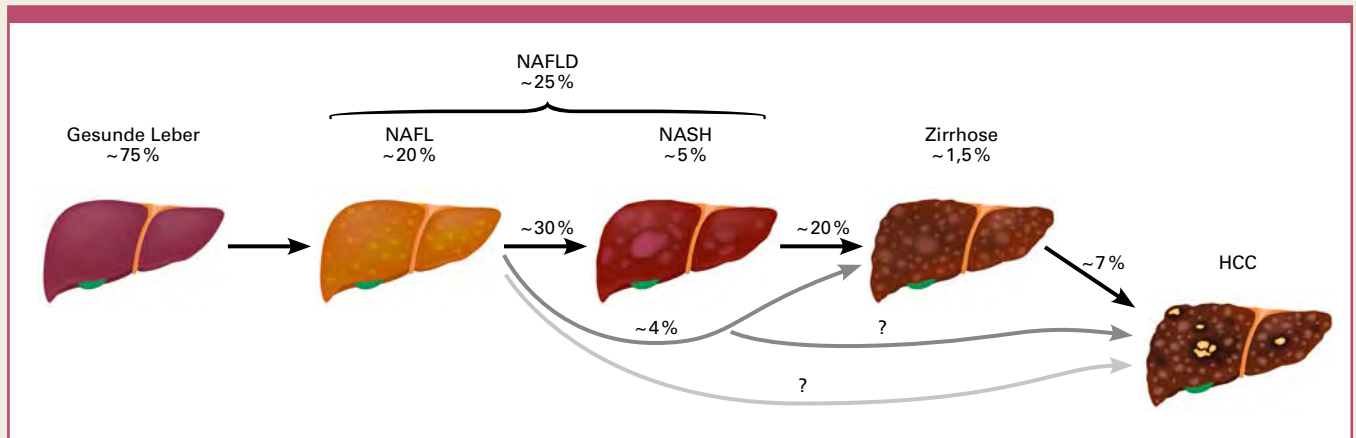


Illustration: Dec-sign - stock.adobe.com

Abb. 1: Geschätzte Prävalenz der NAFLD, NAFL, NASH und Zirrhose bei Erwachsenen und deren Zusammenhang mit der Entstehung des hepatozellulären Carzinoms (HCC).

Ausschluß folgender Ursachen einer Fettleber	Diagnostik
Alkohol	>21 Standard Getränke* pro Woche bei Männern >14 Standard Getränke* pro Woche bei Frauen
Medikamente	z. B. Glucocorticoide, Östrogene, Amiodaron, Tamoxifen, Tetracyclin, Methotrexat, Valproinsäure, antivirale Medikamente, Perhexilin-Maleat, Chloroquin
Virushepatitis	Virusserologie
Autoimmunhepatitis	Autoimmunserologie
Hämochromatose	erhöhte Ferritinwerte und Transferrinsättigung im Serum
Morbus Wilson	erniedrigte Coeruloplasminwerte im Serum
Alpha-1-Antitrypsinmangel	erniedrigte Alpha-1-Antitrypsinwerte im Serum
Zöliakie	Gliadin-Antikörper, Anti-Tissue-Transglutaminase
Andere	z. B. ausgeprägte Unterernährung, Hypobetalipoproteinämie, monogenetische Lipodystrophie, ausgeprägte chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

*1 Standard Getränk enthält 14g Alkohol

Tab. 1: Ursachen einer NAFLD.

Häufigkeit und Entwicklung einer NAFLD

Heutzutage liegt eine NAFLD weltweit bei mehr als 25 % der erwachsenen Bevölkerung vor [Younossi 2016, Younossi 2019]. Die NAFLD ist auch die häufigste Ursache für neu aufgetretene und undifferenzierte Lebererkrankungen. In einer US-Amerikanischen Studie, in der Patienten eine Leberbiopsie zur Abklärung der Lebererkrankung erhielten, hatten 75,7 % der Patienten eine NAFLD. Im Gegensatz dazu waren die Prävalenzen anderer Ursachen für die Lebererkrankungen verschwindend gering (Alkohol: 1,9 %, Hepatitis C: 0 %, Medikamente: 4,7 %, Hämochromatose: 0,5 %, Autoimmunhepatitis: 1,8 %, Hepatitis B: 0 %, Primäre biliäre Cholangitis: 1,2 %, Morbus Wil-

son: 0 %, Alpha-1-Antitrypsinmangel: 0 %) [Tapper 2017]. Etwa ein Drittel der Menschen mit NAFLD entwickelt im Laufe ihres Lebens eine nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH). Während nur ein geringer Anteil (~4 %) der Menschen mit einer nichtalkoholischen Fettleber (NAFL) an einer Leberzirrhose erkrankt, ist dieser Anteil bei Menschen mit einer NASH mit ~20 % deutlich höher (Abbildung 1) [Chalasan 2018, Stefan 2019, Rinella 2015]. Vor allem die Fibrose, welche bereits bei einer NAFL vorliegen kann, geht mit einer erhöhten Gesamtmortalität und vor allem mit einer stark erhöhten Leberspezifischen Mortalität einher [Younossi 2019]. Die NAFLD verläuft chronisch und ist meist Folge von genetischen und verhaltensbedingten Ursachen. Während die genetisch bedingte NAFLD, z.B. aufgrund

von Polymorphismen in den PNPLA3- und im TM6SF2-Genen, nicht mit einer Insulinresistenz und nicht mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes einhergeht, und sogar mit einem etwas geringeren Risiko für Herz-Kreislauferkrankungen vergesellschaftet ist, assoziiert die verhaltensbedingte und durch eine Fettverteilungsstörung bedingte NAFLD sehr stark mit kardiometabolischen Erkrankungen [Stefan 2022].

NAFLD bei Übergewicht, Prädiabetes und Typ-2-Diabetes

Bei Übergewicht und Adipositas liegt sehr häufig auch eine NAFLD vor [Stefan 2019, Stefan 2022]. Dieser Zusammenhang ist aber variabel, da es auch eine stoffwechselgesunde Adipositas gibt [Stefan 2008, Stefan 2011]. Vor allem beim Nachweis einer Hyperglykämie ist die Prävalenz der Fettleber deutlich erhöht. Entsprechend findet sich beispielsweise in der Tübinger Diabetes Familienstudie zur Pathogenese des Diabetes bei Übergewicht und Adipositas eine Prävalenz der NAFLD von 21 % und 42 %, wenn kein Prädiabetes vorliegt. Wurde aber ein Prädiabetes diagnostiziert, liegt die Prävalenz der NAFLD bei 46 % und 70 % [Stefan 2016]. Ähnliche Prävalenzen sind zu finden, 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 % vs 23 % und 69 % vs 39 %) (Abbildung 2) [Stefan 2017]. Diesbezüglich müsste auch bei Normalgewicht und dem Vorliegen einer isolierten oder globalen Stoffwechselstörung eine erhöhte Prävalenz der Fettleber zu beobachten sein. In der Tat findet sich bei normalgewichtigen Menschen eine erhöhte Prävalenz der NAFLD, wenn ein Prädiabetes (11 % vs 3 %) oder eine globale Stoffwechselstörung (19 % vs 3 %, Abbildung 2) vorliegt [Stefan 2016, Stefan 2017]. Mein Kollege Kenneth Cusi von der Universität Florida, USA, und ich haben kürzlich Daten zur weltweiten Prävalenz der NAFLD, spezifisch bei Patienten mit Diabetes, zusammengetragen. Dabei wurde ersichtlich, dass eine NAFLD bei 55-70 %, eine NASH bei 30-40 % und eine höhergradige (F2-F4) Fibrose bei 12-20 % der Patienten mit Diabetes vorliegt [Stefan 2022b].

Ursachen einer NAFLD

Diese Zahlen sind erschreckend hoch und somit stellt sich die Frage, was die Hauptursachen für die Entstehung der NAFLD, spezifisch bei Diabetes, sind. Eine Fettansammlung in der Leber wird durch eine positive Energiebilanz und v.a. durch einen vermehrten Konsum von Glukose, Fructose und gesättigten Fettsäuren hervorgerufen. Somit wird in der Leber die Neubildung von Fetten (de-novo Lipogenese und Triglyzeridsynthese) induziert. Diese Fehlernährung führt teils auch zu einer Verfettung der Skelettmuskulatur, womit eine Insulinresistenz mit daraufhin folgender Hyperglykämie hervorgerufen wird. Weiterhin führt diese Fehlernährung zur gestörten Funktion der pankreatischen Betazellen mit der Folge einer initialen Hyperinsulinämie, welche im weiteren Verlauf in einen relativen Insulinmangel übergehen kann. Die initiale Hyperinsulinämie fördert ebenfalls die Neubildung von Lipiden in der Leber. Weiterhin kann diese Fehlernährung im Fettgewebe eine subklinische Entzündung auslösen. Dieser Vorgang resultiert oft über eine Dysregulation von Zytokinen und Adipokinen und eine vermehrte Freisetzung von Fettsäuren in einer weiteren Verfettung der Leber. Liegt zusätzlich eine meist

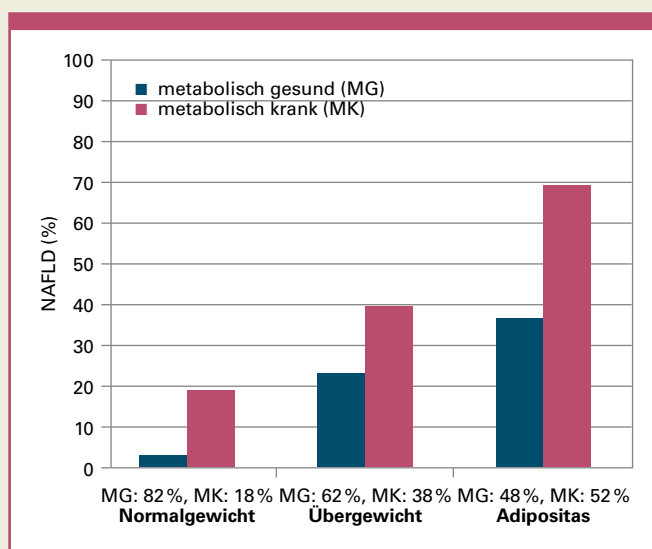


Abb. 2: Häufigkeit einer NAFLD bei metabolisch gesunden und metabolisch kranken Menschen in der Tübinger Diabetes Familienstudie. Modifiziert nach Stefan N. et al., Cell Metab. 2017 [Stefan 2017].

genetisch bedingte Störung der Lipidspeicherung im Unterhautfettgewebe mit Folge einer viszeralen Adipositas vor, so ist dieser Pathomechanismus noch mehr ausgeprägt. Diese Über- und Fehlernährung kann auch über eine Dysbiose des Darmes zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren führen, welche, meist über eine zusätzlich gestörte Darmbarrierefunktion, die Leber schädigen (Abbildung 3) [Stefan 2019].

Metabolische Folgen der NAFLD

Weiterhin ist die NAFLD eine Ursache des Diabetes. Eine vermehrte Fettansammlung in den Hepatozyten führt in den meisten Fällen, nicht aber bei einer Fettleber, die durch genetische Veränderungen in den wichtigen „Fettlebergenen“ PNPLA3 und TM6SF2 induziert wird, zu einer gestörten Insulinsignalübertragung. Als Folge davon ist die Glukoseproduktion der Leber erhöht,

was einen Diabetes verschlimmern kann. Zusätzlich gibt die verfettete Leber in diesen Fällen auch vermehrt Hepatokine, wie Fetuin-A, Follistatin, Selenoprotein-P und andere Proteine in das Blut ab, was nach unseren Erkenntnissen und Ergebnissen vieler anderer Wissenschaftler die Insulinwirkung in der Leber und im Skelettmuskel hemmt und im Fettgewebe und in den Immunzellen eine subklinische Inflammation hervorruft, welche wiederum die Insulinresistenz verstärkt [Pal 2012, Stefan 2013a, Stefan 2013b, Stefan 2014]. Diese indirekten und direkten Effekte, vor allem des Hepatokins Fetuin-A, sind wahrscheinlich auch an der Entstehung von koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Atherosklerose und Niereninsuffizienz beteiligt. Weiterhin gibt es neue Erkenntnisse, dass Fetuin-A die Insulin-produzierenden Betazellen schädigt [Gerst 2017] (Abbildung 3). Schliesslich geht man zunehmend davon aus, dass die NAFLD und Diabetes, im Rahmen ihrer Interaktionen, neben ihren bekannten Effekten auf die Entstehung von kardiometabolischen Erkrankungen, auch bei der Entstehung eines schweren Verlaufs von infektiösen Erkrankungen, wie z.B. COVID-19, beteiligt sind [Stefan 2022b]. Diese Erkenntnis ist umso wichtiger, da Übergewicht und vor allem eine eingeschränkte metabolische Gesundheit, mit einem schwereren Verlauf von COVID-19 und mit einer reduzierten Wirkung der SARS-CoV-2-Schutzimpfung assoziiert ist [Stefan 2021, Stefan 2022a, Stefan 2022c].

Abkürzungen

AFLD	alcoholic fatty liver disease
CV-Risiko	cardiovaskuläres Risiko
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1
NAFL	nichtalkoholische Fettleber
NAFLD	non-alcoholic fatty liver disease
NASH	nichtalkoholische Steatohepatitis
MG	metabolisch gesund
MK	metabolisch krank
SGLT-2	Sodium-Glukose-Transporter 2

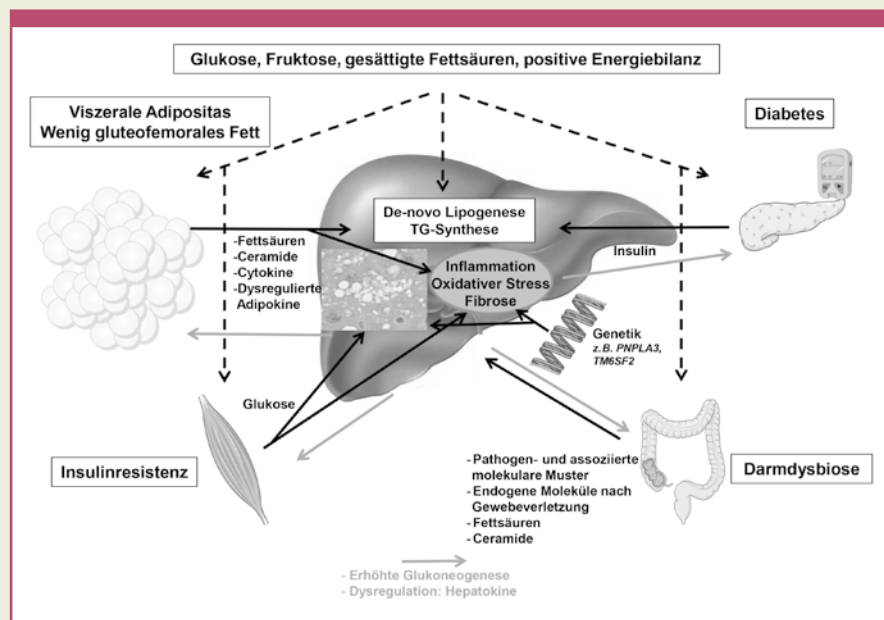
Therapie der NAFLD bei Diabetes

Lebensstilintervention und bariatrische Chirurgie

Bei Menschen mit Übergewicht oder Adipositas, die eine NAFLD haben, ist eine Gewichtsreduktion im Rahmen einer Lebensstilmodifikation der wichtigste Bestandteil bei der Therapie der Fettlebererkrankung. Eine Gewichtsabnahme von etwa 5 % führt bei den meisten Patienten bereits zu einer deutlichen Reduktion des Fettgehalts in der

Leber [Stefan 2019, Stefan 2018]. Für eine Verbesserung der NASH bedarf es aber meist einer Gewichtsreduktion von mehr als 7 %. Eine Gewichtsabnahme von mehr als 10 % ist bei den meisten Patienten notwendig, um bei mehr als 90 % der Patienten eine Resolution der NASH und bei mehr als 45 % der Patienten eine Regression der Fibrose zu erzielen [Vilar-Gomez 2015]. Ist es aber schwierig eine deutliche Gewichtsabnahme zu erreichen, oder wird eine spezifische Diät gewünscht, ist eine Mediterrane Kost erfolgreich, um diese Ergebnisse, wenn gleich in geringerem Maße, zu er-

zielen [Stefan 2019]. In einer Studie, die schwer adipöse Menschen mit NASH untersuchte, die sich einer bariatrischen Operation unterzogen, trat bei 85 % der Patienten eine Resolution der NASH auf und bei 33 % eine Regression der Fibrose [Lassailly 2015]. Ein großer Vorteil einer deutlichen Gewichtsabnahme, aber auch einer Mediterranen Kost ist, dass nicht nur die Progression der NAFLD aufgehalten und teils die Leberhistologie verbessert werden kann, sondern dass sie mit einer Verbesserung der Insulinresistenz und der Dyslipidämie einhergehen. Besonders wichtig dabei ist, dass damit auch das kardiometabolische Risiko, welches bei der NAFLD stark erhöht ist, verringert wird (Tabelle 2).



Grafik: © N. Stefan

Abb. 3: Ursachen der NAFLD und deren Folgen für den Typ-2-Diabetes. Modifiziert nach Stefan N. et al., Lancet Diabetes & Endocrinology 2019 [Stefan 2019].

Pharmakotherapie

Manchmal bringen die Maßnahmen zur Lebensstilintervention nicht den gewünschten Erfolg bei der Therapie der NAFLD. Das liegt teils auch an seltenen Verläufen einer NAFLD. Diesbezüglich behandelten meine Kollegen und ich am Universitätsklinikum Tübingen eine 45-jährige Patientin, die aufgrund einer Erkrankung an einem Malignen Melanom unter einer Immunkontrollblockade mit Nivolumab eine schwere NASH entwickelte, obwohl sie im Verlauf der Therapie 31 kg Körpergewicht verlor [Eigentler 2020]. Grund für dieses Ereignis war eine ausgeprägte und immunvermittelte Entzündung des Unterhautfettgewebes, mit der Folge der Entwicklung einer Lipodystrophie, eines Typ-2-Diabetes und einer Hyperlipidämie. In diesem Fall hat, neben vielen weiteren Versuchen der Therapie dieser Stoffwechsellage, erst eine Therapie mit dem Thiazolidindion und PPARγ Agonist Pioglitazon, welcher auch zu einer Ausdehnung des Unterhautfettgewebes führt [Stefan 2020], den erhofften Erfolg in der Therapie der Fettlebererkrankung gezeigt [Eigentler 2020].

Bislang ist kein Medikament zur Therapie der NAFLD zugelassen. Pioglitazon wird jedoch von der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) [Chalasani 2018] und den europäischen Fachgesellschaften European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) und

Präparat/ Intervention	Effekte in der Leber			Kardio-Metabolische Effekte		
	Steatose	NASH	Fibrose	Insulinresistenz	LDL-Chol.	CV Risiko [#]
Nichtpharmakologisch						
Lebensstilintervention ^{*§}	↓↓↓	↓↓	(↓)	↓↓↓	(↓)	↓
Bariatrische Chirurgie [*]	↓↓↓	↓↓	(↓)	↓↓↓	—	↓
Pharmakologisch						
Pioglitazon	↓↓↓	↓↓	— (↓)	↓↓↓	—	↓
Vitamin E	↓↓	↓↓	—	—	(↓)	(↑)
Liraglutid	↓	↓	—	↓	(↓)	↓
Semaglutid	↓↓	↓↓	—	↓↓	(↓)	↓

NASH, NAFLD activity score; * Keine kontrollierten Studien, § Gewichtsabnahme > 7 %, # abgeleitet aus Daten anderer Studien

Tab. 2: Effekte von ausgewählten Therapieansätzen anhand von kontrollierten Studien oder Beobachtungsstudien bei NAFLD.

European Association for the Study of Obesity (EASO) [European Association for the Study of the Liver 2016] als Therapieoption bei NASH empfohlen, falls eine Lebensstilmodifikation nicht erfolgreich ist. Gleiches gilt auch für Vitamin E. Pioglitazon hat insulinsensitivierende und antiinflammatorische Eigenschaften und reduziert den Substratfluss zur Leber und Vitamin E hat antioxidative Eigenschaften. Beide Präparate wurden u.a. in der großen PIVENS Studie im Vergleich zu Placebo bei Patienten ohne Diabetes getestet. Dabei waren beide Präparate sehr effektiv darin, den Fettgehalt der Leber zu vermindern und die Inflammation zu verbessern [Sanyal 2010]. Pioglitazon zeigte in einer Meta-Analyse aller verfügbaren randomisierten und kontrollierten Studien eine Verbesserung der hepatischen Fibrose bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose (Stadium F3-F4) [Musso 2017] (Tabelle 2). Beide Präparate sind mit Nebenwirkungen, die relativ selten auftreten, vergesellschaftet (Pioglitazon: Ödemneigung und Knochenbrüche, bis zu 5 % und Harnblasenkrebs bei 0,3 %; Vitamin E: Haemorrhagischer Schlaganfall, Prostatakrebs und erhöhte Gesamtmortalität). Bei Patienten mit Prädiabetes oder Typ-2-Diabetes war Pioglitazon kurzfristig eingesetzt sehr effektiv zur Verbesserung der Steatose in der hepatischen Inflammation und langfristig auch zur Verbesserung der Fibrose [Belfort 2006, Cusi 2016].

Auch Glucagon-like Peptide1 (GLP-1) Rezeptor-Agonisten sind effektiv und relativ nebenwirkungsarm bei der Therapie der NAFLD. Diesbezüglich hat in einer kleinen Studie mit NASH-Patienten, bei der etwa ein Drittel einen Typ-2-Diabetes hatte, der GLP-1-Rezeptor-Agonist Liraglutid eine höhere Rate einer Resolution der NASH als Placebo gezeigt [Armstrong 2016]. In einer größeren Studie mit Einschluß von Patienten mit NASH, von denen 62% einen Typ-2-Diabetes hatten, zeigte der GLP-1-Rezeptor-Agonist Semaglutid ebenfalls stark positive Effekte hinsichtlich Verbesserung der Steatose und der hepatischen Inflammation [Newsome 2021]. In Deutschland sind sowohl Liraglutid in der Dosierung von 1,8 mg/Tag, als auch Semaglutid in der Dosierung von 1,0 mg/Woche zugelassen zur Therapie

des Typ-2-Diabetes. Bei Patienten mit einem BMI ≥ 27 kg/m² und zusätzlich Vorliegen von mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor, ist Liraglutid in der Dosierung von 3,0 mg/Tag, auch ohne Bestehen eines Typ-2-Diabetes, zur Therapie des Übergewichts/der Adipositas zugelassen.

Auch andere metabolisch aktive Substanzen sind teilweise effektiv bei der Therapie der NAFLD bei Menschen mit Typ-2-Diabetes. Dabei zeigen Metformin und Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren keine oder nur geringe Effekte auf die Reduktion des Fettgehalts in der Leber. Solche Effekte sind beim Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren ausgeprägter. Dabei ist die Wirkung vor allem bedingt durch die Reduktion der Hyperglykämie und durch die geringe Gewichtsabnahme [Stefan 2019]. Diese Präparate wurden bislang aber nicht hinreichend hinsichtlich möglicher Effekte auf den Verlauf der NASH oder der Fibrose getestet.

Fazit

Eine NAFLD diagnostiziert man sehr häufig bei Patienten mit einem Typ-2-Diabetes. Die NAFLD begünstigt das Entstehen eines Typ-2-Diabetes, sie wird aber in ihrer Progression stark durch die Hyperglykämie gefördert. Die NAFLD wurde zu einem wichtigen Bestandteil in der Prädiktion, Prävention und Therapie des Typ-2-Diabetes und von kardiovaskulären Erkrankungen. Bei der Therapie der NAFLD muss eine gute und Pathogenese-orientierte Therapie des Diabetes sichergestellt werden. 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.

Literatur

1. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, Hazlehurst JM, Guo K; LEAN trial team, Abouda G, Aldersley MA, Stocken D, Gough SC, Tomlinson JW, Brown RM, Hübscher SG, Newsome PN: Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016; 387: 679-690

2. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, Balas B, Gastaldelli A, Tio F, Pulcini J, Berria R, Ma JZ, Dwivedi S, Havranek R, Fincke C, DeFronzo R, Bannayan GA, Schenker S, Cusi K: A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2297-2307
3. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ: The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328-57
4. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, Tio F, Hardies J, Darland C, Musi N, Webb A, Portillo-Sanchez P: Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016; 165: 305-315
5. Eigentler T, Lomberg D, Machann J, Stefan N: Lipodystrophic Nonalcoholic Fatty Liver Disease Induced by Immune Checkpoint Blockade. *Ann Intern Med*. 2020 Jun 16;172(12):836-837
6. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO): EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia* 2016; 59: 1121-40
7. Gerst F, Wagner R, Kaiser G, Panse M, Heni M, Machann J, Bongers MN, Sartorius T, Sipos B, Fend F, Thiel C, Nadalin S, Königsmayer A, Stefan N, Fritsche A, Häring HU, Ullrich S, Siegel-Axel D: Metabolic crosstalk between fatty pancreas and fatty liver: effects on local inflammation and insulin secretion. *Diabetologia*. 2017; 60: 2240-2251
8. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, Raverdy V, Leteurtre E, Dharancy S, Louvet A, Romon M, Duhamel A, Pattou F, Mathurin P: Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology*. 2015; 149: 379-388
9. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R: Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 633-40
10. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanou T, Ratzu V, Sanyal AJ, Sejling AS, Harrison SA; NN9931-4296 Investigators: A placebo-controlled trial of subcutaneous Semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021; 384:1113-1124
11. Pal D, Dasgupta S, Kundu R, Maitra S, Das G, Mukhopadhyay S, Ray S, Majumdar SS, Bhattacharya S: Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. *Nat Med*. 2012; 18: 1279-1285
12. Rinella ME: Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*. 2015; 313: 2263-2273
13. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, Lavine JE, Tonascia J, Unalp A, Van Natta M, Clark J, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR; NASH CRN: Pioglitazone, vitamin E, or

- placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1675-1685
14. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, Balletshofer B, Machicao F, Fritsche A, Häring HU: Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med.* 2008; 168: 1609-1816
 15. Stefan N, Häring HU: The metabolically benign and malignant fatty liver. *Diabetes.* 2011; 60: 2011-2017
 16. Stefan N, Häring HU: Circulating fetuin-A and free fatty acids interact to predict insulin resistance in humans. *Nat Med.* 2013a; 19: 394-395
 17. Stefan N, Häring HU: The role of hepatokines in metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 2013b; 9: 144-152
 18. Stefan N, Schick F, Häring HU: Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med.* 2014; 371: 2236-2237
 19. Stefan N, Fritsche A, Schick F, Häring HU: Phenotypes of prediabetes and stratification of cardiometabolic risk. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4: 789-98
 20. Stefan N, Schick F, Häring HU: Causes, characteristics, and consequences of metabolically unhealthy normal weight in humans. *Cell Metab* 2017; 26: 292-300
 21. Stefan N, Häring HU, Schulze MB: Metabolically healthy obesity: the low-hanging fruit in obesity treatment? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6: 249-258
 22. Stefan N, Häring HU, Cusi K: Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7: 313-324
 23. Stefan N: Causes, consequences and treatment of metabolically unhealthy fat distribution. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8: 616-627
 24. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB: Global pandemics interconnected - obesity, impaired metabolic health and COVID-19. *Nat Rev Endocrinol.* 2021; 17: 135-149
 25. Stefan N: Metabolic disorders, COVID-19 and vaccine-breakthrough infections. *Nat Rev Endocrinol.* 2022a; 18: 75-76
 26. Stefan N, Cusi K: A global view of the interplay between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022b; 10: 284-296
 27. Stefan N, Sippel K, Heni M, Fritsche A, Wagner R, Jakob CEM, Preißl H, von Werder A, Khodamoradi Y, Borgmann S, Rührich MM, Hanses F, Haselberger M, Piepel C, Hower M, Vom Dahl J, Wille K, Römmele C, Vehreschild J, Stecher M, Solimena M, Roden M, Schürmann A, Gallwitz B, Hraibe de Angelis M, Ludwig DS, Schulze MB, Jensen BEO, Birkenfeld AL: Obesity and impaired metabolic health increase risk of COVID-19-related mortality in young and middle-aged adults to the level observed in older people: the LEOSS registry. *Front Med (Lausanne).* 2022c; 9: 875430
 28. Tapper EB, Lok AS: Use of liver imaging and biopsy in clinical practice. *N Engl J Med.* 2017; 377: 756-768
 29. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, Friedman SL, Diago M, Romero-Gomez M: Weight loss Through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015; 149: 367-378.e5
 30. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M: Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64, 73-84
 31. Younossi ZM: Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol.* 2019; 70, 531-544



Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Norbert Stefan
 Universitätsklinik Tübingen
 Innere Medizin IV
 Otfried-Müller-Str. 10
 72076 Tübingen
 Tel.: +49 7071 2980390
 Fax: +49 7071 295974
 E-Mail: norbert.stefan@med.uni-tuebingen.de

Manuskript eingegangen: 11. Juli 2022

Manuskript angenommen: 18. Juli 2022

Interessenkonflikte

Der Autor war und ist wissenschaftlich beratend tätig und hielt Vorträge für Allergan, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Gilead, Genkyotex, Intercept Pharma, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer und Sanofi. Weiterhin führte er klinische Studien mit Unterstützung von AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Sanofi, DSM Nutritional Products and Roche Diagnostics durch. Der Autor erklärt, dass diese oder andere wissenschaftlichen oder wirtschaftlichen Interessen keinen Einfluß auf die Erstellung dieses Artikels hatten.



Fragen zur zertifizierten Fortbildung „Fettleber und Diabetes“

1. Welche Aussage zur Diagnose der NAFLD trifft nicht zu?
 - a) Eine Verfettung der Leber muss vorliegen.
 - b) Eine Inflammation der Leber muss vorliegen.
 - c) Eine Alkoholkrankheit muss ausgeschlossen sein.
 - d) Eine Abdomensonographie ist zur Diagnose einer fortgeschrittenen Leberverfettung geeignet.
 - e) Eine Kernspintomographie kann für die Diagnose einer Leberverfettung herangezogen werden.
2. Wie häufig ist die globale Prävalenz der NAFLD bei erwachsenen Menschen?
 - a) 5 %
 - b) 10 %
 - c) 15 %
 - d) 20 %
 - e) 25 %
3. Wie häufig ist die globale Prävalenz der NAFLD bei Patienten mit Diabetes?
 - a) 25–50 %
 - b) 35–40 %
 - c) 45–60 %
 - d) 55–70 %
 - e) 65–80 %
4. Wie häufig ist die globale Prävalenz der NASH bei Patienten mit Diabetes?
 - a) 10–20 %
 - b) 20–30 %
 - c) 30–40 %
 - d) 40–50 %
 - e) 50–60 %
5. Wie häufig ist die Prävalenz der NAFLD bei normalgewichtigen Patienten mit Prädiabetes?
 - a) 6 %
 - b) 11 %
 - c) 20 %
 - d) 25 %
 - e) 30 %
6. Wie häufig ist die Prävalenz der NAFLD bei normalgewichtigen Patienten mit eingeschränkter metabolischer Gesundheit (globaler Stoffwechselstörung)?
 - a) 7 %
 - b) 12 %
 - c) 19 %
 - d) 27 %
 - e) 32 %
7. Was ist keine wichtige Ursache für die Entstehung einer NAFLD?
 - a) Übergewicht
 - b) Bauchfettsucht
 - c) Hyperglykämie
 - d) Hypertonie
 - e) Hyperinsulinämie
8. Welche Aussage zur Lebensstilintervention und bariatrischen Chirurgie bei der NAFLD trifft nicht zu?
 - a) Schon eine Gewichtsreduktion von 5% verringert der Leberfettanteil relativ stark.
 - b) Eine Mediterrane Kost kann zur effektiven Therapie der NAFLD eingesetzt werden.
 - c) Mehr als 10% Gewichtsabnahme sind meistens nötig, um eine NASH oder Leberfibrose effektiv zu behandeln.
 - d) Die Bariatrische Chirurgie ist nicht geeignet zur Therapie der NAFLD.
 - e) Die Lebensstilintervention und die bariatrische Chirurgie gehen mit einer Verbesserung der Insulinresistenz einher.
9. Welche Pharmakotherapien zeigten sich in klinischen Studien nicht als effektiv zur Behandlung der NAFLD?
 - a) Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren
 - b) SGLT-2-Inhibitoren
 - c) Pioglitazon
 - d) Liraglutid
 - e) Semaglutid
10. Welche allgemeine Aussage zum Zusammenhang von NAFLD und Typ-2-Diabetes trifft nicht zu?
 - a) Eine NAFLD liegt sehr häufig bei Typ-2-Diabetes vor.
 - b) Eine Hyperglykämie verstärkt das Voranschreiten der NAFLD.
 - c) Beim Vorliegen eines Typ-2-Diabetes gibt es wenig pharmakologische Möglichkeiten die NAFLD effektiv mitzubehandeln.
 - d) Eine NAFLD ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert.
 - e) Eine NAFLD sollte frühzeitig therapiert werden.

Antwortbogen „Fettleber und Diabetes“

So sichern Sie sich Ihre Fortbildungs-Punkte

Für jede Folge unserer zertifizierten Fortbildung erkennt die Landesärztekammer Rheinland-Pfalz, mit der wir kooperieren, bis zu 2 Fortbildungspunkte an, und zwar unter folgenden Voraussetzungen:

- Mindestens 70%** der Fragen wurden korrekt beantwortet: **1 Punkt**
- Alle zehn Fragen** wurden richtig beantwortet: **2 Punkte**



Auf unserem CME-Portal <https://kirchheim-forum-cme.de> können Sie u. a. auch diesen Beitrag bearbeiten und bekommen bei Erfolg Ihre Punkte sofort gutgeschrieben. Alternativ können Sie diesen Antwortbogen an folgende Nummer faxen: **06131/9607040**. Bei erfolgreicher Teilnahme erhalten Sie eine E-Mail mit einem Link zum Download des Zertifikats. Die Teilnahme an dieser CME-Fortbildung ist bis zu ein Jahr nach Erscheinen möglich.

Für das Freiwillige Fortbildungszertifikat, das viele Ärztekammern anbieten, können 150 CME-Punkte in maximal 3 Jahren erworben werden, u. a. durch eine strukturierte interaktive Fortbildung.

Die seit dem 1. 1. 2004 geltende Pflichtfortbildung gemäß § 95d SGB V fordert 250 Punkte innerhalb von 5 Jahren.

Weitere Informationen erfragen Sie bitte bei Ihrer zuständigen Ärztekammer.

Persönliche Daten

Titel	Vorname	Nachname
Berufsbezeichnung		
Straße		Hausnummer
Postleitzahl	Ort	
Fax-Nr.	E-Mail	

Einheitliche Fortbildungsnummer (EFN)

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Hier angegebene personenbezogene Daten, insbesondere Name, Anschrift, E-Mail-Adresse, die allein zur Durchführung der CME-Fortbildung notwendig und erforderlich sind, werden auf Grundlage gesetzlicher Berechtigungen vom Kirchheim-Verlag erhoben und verarbeitet und zur Erfassung der Fortbildungspunkte an die Landesärztekammer Rheinland-Pfalz übermittelt.

Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten gespeichert und der zuständigen Landesärztekammer gemeldet werden und bei mindestens 70 % korrekt beantworteten Fragen eine entsprechende Bestätigung an die angegebene Mail-Adresse gemailt wird. Ich versichere, alle Fragen ohne fremde Hilfe beantwortet zu haben.

--	--

Ort, Datum

Unterschrift

Praxisstempel

Antwortfeld

(nur eine Antwort pro Frage ankreuzen)

	a	b	c	d	e
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

Der SGLT-2-Hemmer STEGLATRO®:
Das Monopräparat Ertugliflozin



STEGLATRO® – effektive HbA_{1c}-Senkung^{*,1} mit den niedrigsten Tagestherapiekosten unter den SGLT-2-Hemmern für Typ-2-Diabetiker ohne zusätzlich klinisch relevantes Risikoprofil.²

Vergleich mit ausgewählten SGLT-2-Hemmern:

+ KASSENVERTRÄGE

STEGLATRO®
1,30€ TTK**



Alle gezeigten Monosubstanzen sind u. a. für die Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ-2 Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt.^{1,3,4} Andere Indikationen (Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz) wurden nicht berücksichtigt.

Hier direkt Muster bestellen:
m.msd.de/stemuster



* Zusätzliche HbA_{1c} - Senkung um 0,7% nach 26 Wochen.

** Tagestherapiekosten (TTK) auf Basis des Apothekenverkaufspreis (AVP). Lauer-Taxe Stand 01.03.2022, abgefragt 01.03.2022. TTK entsprechen bei einmal täglicher Gabe einer Tablette dem Feld „Grundpreis“, ausgehend von der größten Packungsgröße: Jardiance® 10 mg N3 = 100 Tbl, Forxiga® 5 mg N3 = 98 Tbl, Steglatro® 5 mg N3 = 98 Tbl.

1. Fachinformation STEGLATRO®, Stand: Oktober 2021. 2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage, Version 1. 2021. AWMF-Register-Nr. nvl-001. Verfügbar online unter <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/nvl-001.html> [eingesehen am 11.05.2021]. 3. Fachinformation Forxiga®, Stand: November 2021. 4. Fachinformation Jardiance®, Stand: Oktober 2021..



Steglatro® 5 mg Filmtabletten
Steglatro® 15 mg Filmtabletten

Wirkstoff: Ertugliflozin **Zus:** Arzneil. wirks. Bestand.: Jede Tbl. enth. 5 mg bzw. 15 mg Ertugliflozin (als Ertugliflozin-Pidolsäure). **Sonst. Bestand.:** Mikrokr. Cellulose (E 460), Lactose-Monohydrat, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Magnesiumstearat (E470b), Hypromellose (2910/6) (E464), Macrogol 3350 (E1521), Triacetin (E1518), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172) **Anw.:** Zur Behandl. v. Erw. m. unzureichend kontroll. Typ-2 Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät u. Beweg.: als Monother., wenn Metformin aufgr. v. Unverträglichk. od. Gegenanz. nicht geeignet ist; zusätzl. zu anderen Arzneim. zur Behandl. von Diabetes. **Gegenanz.:** Überempf.-keit gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestand. **Vorsicht bei:** Komb. m. Insulin od. Insulin-Sekretagogum; Pat. m. Hypovolämie; Pat. m. eingeschr. Nierenfkt.; älteren Pat. (≥ 65 Jahre); Pat., d. Diuretika einnehmen; Pat. unter Antihypertonika, m. Hypotonie in d. Vorgeschichte; Pat. m. Erkrank., d. zu Flüssigkeitsverlust führen können; Pat. m. erhöhtem Risiko für e. diabet. Ketoazidose; Pat. m. Pilzinfekt. in d. Vorgeschichte; Männern ohne Beschneidung; Pat. m. Herzinsuff. NYHA Klasse IV. **Nicht empf.:** Pat. m. eGFR < 45 ml/min/1,73 m² od. CrCl < 45 ml/min; Pat. m. schwerer Einschr. d. Leberfkt.; Pat., die unter e. SGLT2-Inhib. diabet. Ketoazidose hatten. **Nicht anw.:** Pat. m. Typ-1-Diabetes; Pat. m. schwerer Einschr. d. Nierenfkt.; Pat. m. terminaler Niereninsuffizienz; dialysepflichtigen Pat.; Schwangerschaft; Stillzeit. **Nebenw.:** *Sehr häufig:* Vulvovag. Pilzinfekt. u. and. genit. Pilzinfekt. b. Frauen; Harnwegsinfekt. *Häufig:* Candida-Balanitis u. and. genit. Pilzinfekt. b. Männern. Hypoglykämie. Hypovolämie. Erhöht. Hamdrang. Vulvovaginaler Pruritus. Durst. Serumlipide veränd.; Hämoglobin erhöht; BUN erhöht. *Gelegentl.:* Dysurie; Kreatinin im Blut erhöht/glomeruläre Filtrationsrate vermind. *Selten:* Diabet. Ketoazidose. *Häufig, nicht bekannt:* Nekrotisierende Faszitis d. Perineums (Fournier-Gangrän). **Hinw.:** Nierenfkt. vor Beginn u. in regelm. Abständen während d. Behandl. überprüfen. Zur Blutzuckerkontrolle keine Urintests auf Glucose verw. Überwachung d. Blutzuckerkontrolle mit 1,5 AG Assays nicht empfohlen. Pat. routinemäßige Fußpflege empfehlen. **Warnhinw.:** Enthält Lactose. **Verschreibungspflichtig. Bitte lesen Sie vor Verordn. von Steglatro® die Fachinformation!** Pharmazeutischer Unternehmer: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Niederlande; Lokaler Ansprechpartner: MSD Sharp & Dohme GmbH, Levelingstr. 4a, 81673 München
MSD Infocenter: Tel. 0800 673 673 673, Fax 0800 673 673 329, E-Mail: infocenter@msd.de

MSD www.msd.de

Stand: 10/2021 (RCN: 000018887-DE)

DE-STE-00074

CEDA diabetes

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

Central European Diabetes International Congress, 8–10 June 2023, Bucharest, Romania – Building European Partnerships in Diabetes

CEDA 2023
Science,
Technology and
Interaction



Augustin Lazaroiu - stock.adobe.com

For the first time, the Central European Diabetes Association (CEDA) 2023 will host two scientific sessions with: ILEP (International Lipid Expert Panel) and IAS (International Atherosclerosis Society).

Dear and distinguished colleagues, I have the great honor to invite you to the 54th Central European Diabetes Association (CEDA) Congress, which will take place in Bucharest, Romania, on 8–10 June 2023.

On the 2023 CEDA edition, we have prepared for you scientific sessions on relevant topics, “state of the art” sessions, original communication sessions, e-poster sessions and “hand-to-hand” workshops.

Science, technology and interaction – we want to combine these three main directions in a harmonious way in the organization of CEDA 2023, and together with you we want to build strong partnerships in diabetology at the Central European level.

As you well know, in the tradition of CEDA, the development of scientific bridges between generations is extremely important, so that, in the 2023 edition, we will continue the tradition and we will provide mentoring scholarships and awards to young doctors.

To develop the importance of the multidisciplinary approach to diabetes mellitus and its complications, CEDA 2023 will organize interactive sessions on:

- Diabetic neuropathy
- Diabetic retinopathy
- Diabetic foot
- Cardiovascular disease in diabetes
- Chronic kidney disease and diabetes
- Liver diseases and diabetes
- Neurological conditions and diabetes
- Urology and diabetes
- Surgery in diabetes
- Management of obesity
- Gynecology and diabetes

Also, a section dedicated to type-1-diabetes will be included in the event.

We are waiting for you from 8 – 10 June 2023 in Bucharest, Romania, at CEDA 2023 – the Congress through which we want to offer new perspectives of scientific interaction between diabetologists at the European level.

It is a great privilege for me, as the president of the organizing committee of

CEDA 2023, but also as the elected vice-president of CEDA, to host the organization’s most important annual international event in Romania.

I thank the CEDA board as well as the two presidents, Prof. Stulnig (former president) and Prof. Kempler (president) for their support and trust, and I am convinced that with everyone’s involvement we will succeed in developing CEDA even more strongly in the Central European space!

I am waiting for you in 2023 in Bucharest, at the 54th CEDA Congress, to write a new page in the history of the Central European Diabetes Association.



*Assoc. Habil. Prof.
Anca Pantea Stoian, MD, PhD
University of Medicine and
Pharmacy “Carol Davila” Bucharest,
Vice President-Elect of CEDA*

Typ-2-Diabetes mit oder ohne renale Einschränkung

SGLT-2-Inhibitor mit kardio- und nephroprotektiver Wirkung

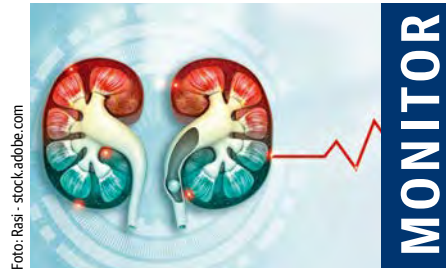


Foto: Rasi - stock.adobe.com

Der Inhibitor des Natrium-Glucose-Cotransporters-2 (SGLT 2) Dapagliflozin hat sich beim Typ-2-Diabetes (T2D) als prognoseverbessernd etabliert. [1] Zudem wurde jüngst auf dem Kongress der European Society of Cardiology (ESC) in Barcelona eine gepoolte Analyse vorgestellt, die den Einfluss von Dapagliflozin auf kardiovaskuläre (CV) und renale Endpunkte bei T2D untersuchte. [2] Die Auswertung ergab, dass sich unter Dapagliflozin vs. Placebo das Risiko für CV und renale Ereignisse reduzierte – über ein breites Spektrum der Nierenfunktion hinweg. [2]

Ein wesentliches Therapieziel bei der Behandlung von Patient:innen mit T2D besteht neben der glykämischen Kontrolle u. a. darin, das Risiko für kardiovaskuläre und renale Folgeereignisse zu reduzieren. [3] So erwies sich der SGLT-2-Inhibitor Dapagliflozin (Forxiga®) bei T2D-Patient:innen im Vergleich zu Placebo als kardioprotektiv – und dies unabhängig vom Vorliegen kardiovaskulärer Vorerkrankungen. [4]

Eine Auswertung, die kürzlich auf der Jahrestagung 2022 der ESC präsentiert wurde, widmete sich außerdem der Frage, inwiefern sich Dapagliflozin auf das Risiko renaler und kardiovaskulärer Ereignisse bei T2D-Patient:innen auswirkt. [2] Aufschlussreich war dabei, dass die eingeschlossenen Studienteilnehmer:innen nach dem Status ihrer Nierenfunktion stratifiziert wurden. [2] Für die Auswertung bezogen die Autor:innen Daten auf Patientenebene der beiden randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studien DECLARE-TIMI 58 und DAPA-CKD ein. [2] Insgesamt wurden 9.894 T2D-Patient:innen aus den Verumarmen sowie 9.864 T2D-Patient:innen aus den korrespondierenden Placeboarmen berücksichtigt. [2]

Für die kardiovaskulären Ereignisse wurde der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem (CV) Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz gewählt (CVD/HHF). [2] Der kombinierte Endpunkt für renale Ereignisse bestand in anhaltender Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) um mindestens 40%, terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) und renalem Tod. [2] In beiden Endpunkten zeigte sich jeweils eine deutliche Risikoreduktion unter der Therapie mit Dapagliflozin vs. Placebo: Diese ließ sich für CVD/HHF auf eine relative Risikoreduktion (RRR) von 18% beziffern (95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,73-0,92) und für renale Ereignisse auf 40% RRR (95%-KI: 0,52-0,69). [2] Über diese positiven Gesamtergebnisse hinaus, ging die Analyse einer für den Praxisalltag bedeutsamen Fragestellung nach: Inwiefern wirkt sich der Status der Nierenfunktion auf den Therapieerfolg aus? Hierfür wurden die Patient:innen sowohl nach deren eGFR als auch nach ihrem Albumin-Kreatinin-Quotienten (Urine Albumin Creatinin Ratio, UACR) stratifiziert und jeweils einer von vier Risikogruppen zugeordnet. [2] Die Einteilung der Betroffenen nach UACR erfolgte in die vier Risikokategorien

	Ereignisrate n/N (%) Placebo (n=9.864)	Ereignisrate n/N (%) Dapa (n=9.894)	HR (95% CI)	Hazard Ratio	ARD	Absolute Risiko- differenz
CVD/HHF						
Overall	6,9	5,7	0,82 (0,73-0,92)	◆	1,1	◆
UACR <30	4,7	4,3	0,94 (0,76-1,15)	■	0,4	■
UACR 30 ≤300	9,2	7,3	0,83 (0,70-0,99)	■	1,8	■
UACR 300 ≤1.000	9,8	8,0	0,65 (0,48-0,88)	■	2,3	■
UACR ≥1.000	12,1	8,2	0,77 (0,56-1,05)	■	3,3	■
Ereignis Niere						
Overall	4,9	3,0	0,60 (0,52-0,69)	◆	1,4	◆
UACR <30	1,6	0,9	0,54 (0,38-0,79)	■	0,8	■
UACR 30 ≤300	3,2	2,0	0,54 (0,41-0,71)	■	1,2	■
UACR 300 ≤1.000	7,4	4,0	0,52 (0,37-0,74)	■	3,4	■
UACR ≥1.000	26,3	17,8	0,71 (0,56-0,89)	■	8,9	■

UACR <30 mg/g, 30 - 300 mg/g, 300 - 1.000 mg/g und UACR >1.000 mg/g (s. Abb. 1). [2] Dabei stellte sich heraus, dass die Risikoreduktion unter Dapagliflozin konsistent über alle Subgruppen hinweg zu beobachten war – unabhängig vom Ausmaß der eGFR oder des UACR. [2] Zudem zeigte sich, dass Patient:innen mit zunehmend verschlechterter Nierenfunktion mit einem überproportional wachsenden Benefit vom Einsatz des SGLT-2-Inhibitors profitierten. [2]

Fazit

Die Ergebnisse der gepoolten Analyse aus DECLARE-TIMI 58 und DAPA-CKD untermauern die kardio- und nephroprotektive Wirkung von Dapagliflozin hinsichtlich der Prävention kardiovaskulärer und renaler Ereignisse über ein breites Spektrum normaler und eingeschränkter Nierenfunktionen hinweg. [2]

Abb. 1: Relative Wirksamkeit und Risikounterschiede von Dapagliflozin vs. Placebo bei CV- und renalen Ereignissen, stratifiziert nach der UACR, in der gepoolten Analyse zu DECLARE & DAPA-CKD.

Literatur

1. Heerspink HJ et al. New England Journal of Medicine 2020; 383: 1436-1446
2. Moura F et al. European Heart Journal 2022; 43:e hac544-2407
3. Fachinformation Forxiga®, Stand: Juli 2022
4. Wiviott SD et al. New England Journal of Medicine 2019; 380:347-357

Impressum

Verlag Kirchheim + Co GmbH,
Wilhelm-Theodor-Römhild-Str. 14, 55130 Mainz
Redaktion: Martin Wiehl
Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diese Inhalte.
Mit freundlicher Unterstützung der
AstraZeneca GmbH



Der herzkranke Diabetiker
Stiftung in der Deutschen Diabetes-Stiftung

Herzinsuffizienz-Risiko bei Diabetes mellitus

D. Tschöpe

Nun ist es also da: Das gemeinsame Positionspapier der DDG (Deutschen Diabetes Gesellschaft) und DGK (Deutschen Gesellschaft für Kardiologie) zur Herzinsuffizienz (HF) als prognostetreibende Komplikation des Diabetes mellitus. Damit wird das Monitum der Stiftung DHD (Der herzkranke Diabetiker) bestätigt, die seit mehr als 20 Jahren auf den reziproken Zusammenhang von Herzschwäche und Stoffwechsellage hingewiesen hat und in Ko-Autorenschaft des DDG/DGK-Positionspapiers fungiert. Motto: vom Stoffwechselversagen zum Herzversagen!

Diabetes mellitus ist Faktor für Transition präklinischer HF in manifeste HF

In diesem Zusammenhang erscheint das Papier aus der ARIC-(Atherosclerosis Risk in Communities)-Studie von besonderer Bedeutung, das auf den Zusammenhang von entgleistem Metabolismus und HF-Progression hinweist. Knapp 4 800 Erwachsene wurden zu Beginn der Beobachtungsperiode in Probanden mit Risikofaktoren-Phänotyp ohne und mit strukturellen Kriterien einer Herzerkrankung eingeteilt. Strukturelle Veränderungen einer Herzerkrankung lagen

vor, wenn z. B. proBNP erhöht oder kardiales Troponin T nachweisbar waren, jedoch ohne Zeichen einer klinisch apperzepten Herzschwäche. Über eine fast achtjährige Beobachtungszeit lag die Inzidenz einer klinisch relevanten HF zwischen 1,6 bis 7 mal über dem Risiko der nicht-diabetischen Kontrollkohorte. Dabei waren insbesondere Diabetiker mit strukturellen Herzveränderungen (HFpEF) am stärksten betroffen und Diabetepatienten, bei denen eine Dekompensation in signifikant jüngerem Lebensalter, bzw. nach signifikant kürzerer Zeit, auftrat. Besonders auffällig war die inverse Beziehung zur HbA_{1c}-Kontrolle, was die Autoren neben einer erhöhten HF-Inzidenz bei Menschen mit Diabetes zu der Forderung einer besonders korrekten Kontrolle aller Risikofaktoren, aber auch insbesondere der Blutglukose in dieser Hochrisikopopulation veranlasst. Damit liefert die ARIC-Studie indirekte Belege für die Driver-Funktion des Diabetes mellitus als Faktor, bzw. der unkontrollierten Hyperglykämie, für die Transition der präklinischen Herzschwäche (HFpEF) in die manifeste Herzinsuffizienz (HF_{rEF}) (Abb. 1).

Pleiotrope Off-Target-Effekte sind als organprotektiv einzuschätzen

Diese Daten müssen komplementär zur großen Effektivität des Einsatzes von SGLT-2-Inhibitoren bei HF_{rEF}, aber auch bei HFpEF (EMPEROR-Preserved-Study, Deliver-Study) verstanden werden, was das Konzept vom „Metabolic failure to heart failure“ nachhaltig unterstützt. Im Jahr 2014 hatte Prof. Wolfram Döh-

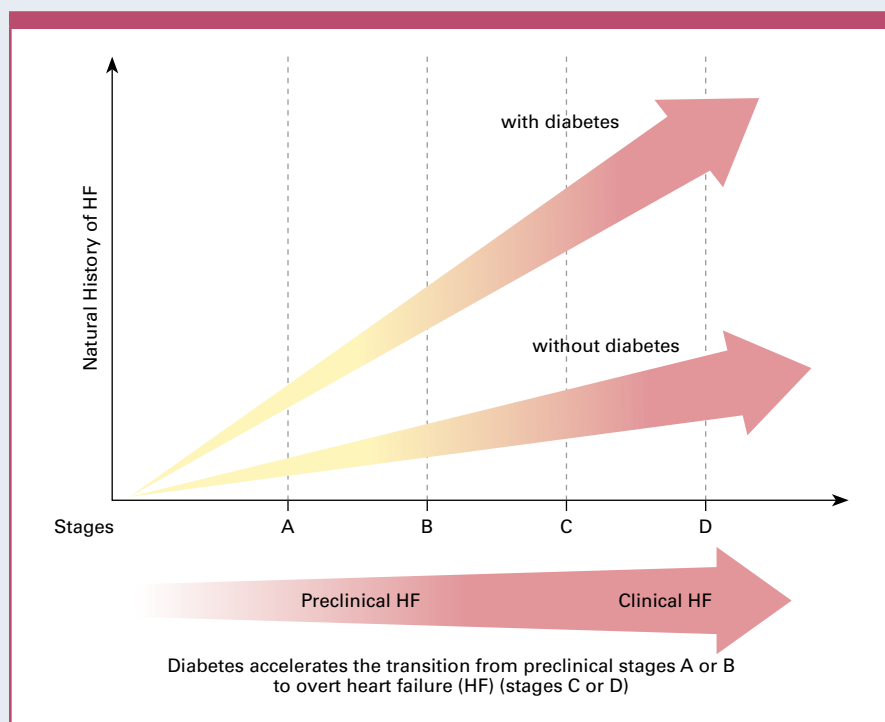


Abb. 1: HF Transition in the Presence and Absence of Diabetes: Diabetes Accelerates the Transition from preclinical to clinical heart failure, mod. nach [Verma et al. J Am Coll 2022].



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

NEU
**Rabatt-
verträge**
geschlossen



XELEVIA® VELMETIA®

Die Originale der BERLIN - CHEMIE AG.

Zahlreiche Rabattverträge geschlossen.



Mehr erfahren

diabetes.berlin-chemie.de



Vor der Verordnung von Xelevia® oder Velmetia® bitte die Fachinformation lesen. Dort entnehmen Sie auch weitere Informationen zu Sitagliptin, u. a. auch zu Gegenanzeigen und Nebenwirkungen.

XELEVIA® Filmtabletten 25 mg/50 mg/100 mg Wirkstoff: Sitagliptin. **VELMETIA® 50 mg/850 mg Filmtabletten VELMETIA® 50 mg/1000 mg Filmtabletten Wirkstoff:** Sitagliptin und Metforminhydrochlorid. **Zus:** *Arzneil. wirks. Bestand.:* XELEVIA®: 1 Tbl. enth. Sitagliptinphosphat-Monohydrat, entspr. 25 mg, 50 mg od. 100 mg Sitagliptin. VELMETIA® 50 mg/850 mg Filmtabletten bzw. VELMETIA® 50 mg/1000 mg Filmtabletten: Jede Tbl. enth. Sitagliptinphosphat-Monohydrat, entspr. 50 mg Sitagliptin, u. 850 mg bzw. 1000 mg Metforminhydrochlorid. *Sonst. Bestand.:* XELEVIA®: Mikrokristalline Cellulose (E 460), Calciumhydrogenphosphat (E 341), Croscarmellose-Natrium (E 468), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E 470b), Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.), Poly(vinylalkohol), Macrogol (3350), Talkum (E 553b), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172). VELMETIA® 50 mg/850 mg Filmtabletten bzw. VELMETIA® 50 mg/1000 mg Filmtabletten: Mikrokristalline Cellulose (E 460), Povidon K29/32 (E 1201), Natriumdodecylsulfat, Natriumstearylfumarat, Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Talkum (E 553b), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172). **Anw.:** XELEVIA®: B. erw. Pat. mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbes. d. Blutzuckerkontr. indiziert. **Als Monother.** b. Pat., b. denen Diät u. Beweg. allein d. Blutzucker nicht ausreichend senken u. für d. Metformin aufgr. v. Gegenanz. od. Unverträglichk. nicht geeignet ist. **Als orale 2-Fachther.** in Komb. mit Metformin, wenn Diät u. Beweg. plus e. Monother. mit Metformin d. Blutzucker nicht ausreichend senken; e. Sulfonylharnstoff, wenn Diät u. Beweg. plus e. Monother. mit e. Sulfonylharnstoff in d. höchsten vertragenen Dosis d. Blutzucker nicht ausreichend senken u. wenn Metformin aufgr. v. Gegenanz. od. Unverträglichk. nicht geeignet ist; e. PPARγ-Agonisten (d. h. e. Thiazolidindion), wenn d. Anw. e. PPARγ-Agonisten angebracht ist u. Diät u. Beweg. plus Monother. mit e. PPARγ-Agonisten d. Blutzucker nicht ausreichend senken. **Als orale 3-Fachther.** in Komb. mit e. Sulfonylharnstoff u. Metformin, wenn Diät u. Bewegung plus e. 2-Fachther. mit diesen Arzneim. d. Blutzucker nicht ausreichend senken; e. PPARγ-Agonisten u. Metformin, wenn d. Anw. e. PPARγ-Agonisten angebracht ist u. Diät u. Beweg. plus e. 2-Fachther. mit diesen Arzneim. d. Blutzucker nicht ausreichend senken. **Zusätzl. zu Insulin (mit/ohne Metformin),** wenn Diät u. Beweg. sowie e. stabile Insulindos. d. Blutzucker nicht ausreichend senken. **VELMETIA®:** Für erw. Pat. mit Typ-2-Diabetes mellitus zusätzl. zu Diät u. Beweg. in folg. Fällen indiziert: Zur Verbes. d. Blutzuckerkontr. b. Pat., b. denen e. Monother. mit Metformin in d. höchsten vertragenen Dosis d. Blutzucker nicht ausreichend senkt od. d. bereits mit d. Komb. v. Sitagliptin u. Metformin behandelt werden; in Komb. mit e. Sulfonylharnstoff (z. B. als 3-Fachther.) b. Pat., b. denen e. stabile Insulindosis u. Metformin allein d. Blutzucker nicht ausreichend senken. **Gegenanz.:** Überempf.-keit ggr. den/die Wirkstoff(e) od. e. d. sonst. Bestand. **Zusätzl. für VELMETIA®:** Jede Art v. akut. metab. Azidose (z. B. Laktatazidose, diabet. Ketoazidose); diabet. Präkoma; schwere Niereninsuff. (GFR < 30 ml/min); akute Erkrank., welche d. Nierenfunkt. beeinträchtigt, können (wie Dehydratation, schwere Infekt., Schock, intravascul. Gabe v. jodhalt. Kontrastmitteln); akute od. chron. Erkrank., d. e. Gewebeschädigung verursachen können (wie Herz- od. Lungeninsuff., kürzl. erlittener Myokardinfarkt, Schock); Leberfunkt.-stör.; akute Alkoholvergiftung, Alkoholisimus. Stillzeit. **Vors. bei:**

Pankreatitis in d. Vorgeschichte. Gleichz. Anw. von Sulfonylharnstoff od. Insulin. *Nicht anw.:* Typ-1-Diabetiker, Schwangersch. **Zusätzl. b. XELEVIA®:** Pat. mit schwerer Leberfunkt.-stör., Pat. mit Nierenfunkt.-stör. (GFR < 45 ml/min), Pat. mit einer Nierenkr. im Endstadium (GFR < 15 ml/min), einschl. derer d. Hämö- od. Peritonealdialyse benötigen. *Nicht anw.:* diabet. Ketoazidose, Stillzeit. **Zusätzl. b. VELMETIA®:** Älteren Pat. Pat. mit Risikofakt. f. Laktatazidose (wie Verschleimt. der Nierenfunkt., überm. Alkoholkonsum, Leberfunkt.-stör., schlecht eingest. Diabetes, Ketose, langes Fasten, m. Hypoxie assoziierte Erkrank., Komb. m. Arzneim., die Laktatazidose verursachen können). Komb. m. Arzneim., die die Nierenfunkt. akut beeinträchtigen können. Operationen. **Nebenw.:** XELEVIA®: Häufig: Hypoglykämie. Kopfschm. *Gelegentl.:* Schwindel, Obstipation, Pruritus. *Selten:* Thrombozytopenie. *Häufigkeit nicht bekannt:* Überempf.-reakt. einschl. anaphylaktischer Reakt. Interstit. Lungenkrankh. Erbr.; akute Pankreatitis; let./nicht let. hämorrhag. u. nekrotisierende Pankreatitis. Angioödem; Hautausschlag; Urtikaria; kut. Vaskulitis; exfoliat. Hauterkr. einschl. SJS; bullöses Pemphigoid. Arthralgie; Myalgie; Rückenschm.; Arthropathie. Nierenfunkt.-stör.; akutes Nierenversagen. **Zusätzl. in Komb. mit anderen Antidiabetika:** Hypoglykämien (sehr häufig mit Sulfonylharnstoffen u. Metformin); Infekt. d. oberen Atemwege; Nasopharyngitis; Osteoarthritis. Schm. in d. Gliedmaßen. **Zusätzl. häufiger in Studien mit Kombinationsther.:** Hypoglykämien (sehr häufig mit Sitagliptin u. Metformin); Influenza (häufig mit Insulin [mit od. ohne Metformin]); Übelk. u. Erbr. (häufig mit Metformin); Flatulenz (häufig mit Metformin od. Pioglitazon); Obstipation (häufig mit Sulfonylharnstoffen u. Metformin); periph. Ödeme (häufig mit Pioglitazon od. d. Komb. v. Pioglitazon u. Metformin); Somnolenz u. Diarrhö (gelegentl. mit Metformin). *Gelegentl. (mit Insulin [mit od. ohne Metformin]):* VELMETIA®: Häufig: Hypoglykämie. Übelk.; Flatulenz; Erbr. *Gelegentl.:* Somnolenz, Diarrhö; Obstipation (häufig mit Pioglitazon), Kopfschm. u. Mundtrockenh. (gelegentl. mit Insulin). **Zusätzl. in klin. Studien mit Sitagliptin-Monother.:** Kopfschm., Hypoglykämie, Obstipation, Schwindel; *ungeachtet e. Kausalzusammenh.:* Infekt. d. oberen Atemwege; Nasopharyngitis; Osteoarthritis, Schm. in d. Extremitäten. **Zusätzl. in klin. Studien u. nach Markteinführung mit Metformin-Monother.:** Sehr häufig: Gastrointest. Symptome (wie Übelk., Erbr., Diarrhö, Schm. im Oberbauch, Appetitverlust). Häufig: metallischer Geschmack. *Sehr selten:* Laktatazidose; Leberfunkt.-stör.; Hepatitis; Urtikaria; Erythem; Pruritus. Vitamin-B₁₂-Mangel (z. B. megaloblastäre Anämie). **Hinw.:** Vor Behandl.-beginn u. in regelm. Abständen GFR ermitteln. **Verschreibungspflichtig.** Stand: 05/2020 (XELEVIA®), 09/2020 (VELMETIA®) **Bitte lesen Sie vor Verordnung von XELEVIA® bzw. VELMETIA® die Fachinformation!** Pharmazeutischer Unternehmer: Merck Sharp & Dohme B.V. Waardenweg 39 2031 BN Haarlem Niederlande Lokaler Ansprechpartner: BERLIN-CHEMIE AG, Glienicke Weg 125, 12489 Berlin

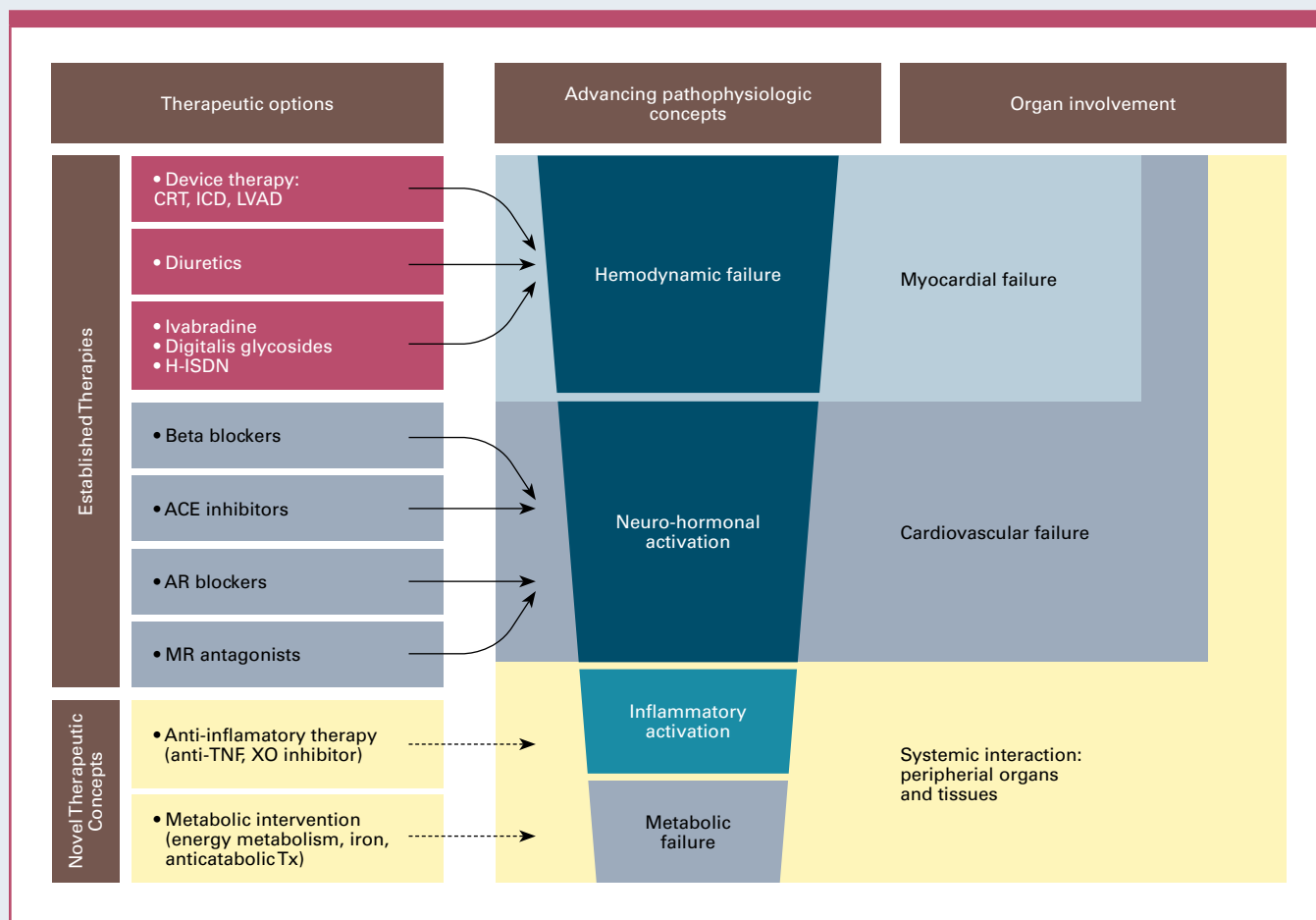


Abb. 2: Evolving Paradigm of HF Pathophysiology, mod. nach [Doehner et al. JACC 2014].

ner bereits auf die Bedeutung der metabolischen Kontrolle für die Initiierung des pathogenetischen Prozesses in die manifeste Herzinsuffizienz lange vor der neurohormonalen Aktivierung hingewiesen (Abb.2). Daher sind pleiotrope Off-Target-Effekte neben der antihyperglykämischen Wirkung, insbesondere auf das Inflammasom, den myokardialen Substratstoffwechsel, die Sympathikus-Aktivierung, die kardiale und renale Hämodynamik, für Menschen mit Diabetes als besonders organprotektiv einzuschätzen. Die Gruppe der SGLT-2-Hemmer hat in den entsprechenden Indikationen Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz mittlerweile entsprechende Zulassungen erreicht.

Mehrzahl früher HF-Stadien werden vermutlich primärärztlich betreut

Mit den Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten etabliert sich auf dem Boden der Figaro- und Fidelio-Studie ein weiteres antiproliferatives Prinzip zur

Kardio- und Nephroprotektion, sodass neben der myokardialen Stoffwechseleoptimierung weitere pharmakologische Prinzipien zum Organschutz unter diesen besonderen Bedingungen zur Verfügung stehen.

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass die Betroffenheit bei Patienten mit Typ-1-Diabetes von diesen Endpunkten wahrscheinlich noch höher liegt, allerdings der Einsatz der oben zitierten Medikamente derzeit zulassungsbeschränkt ist. Die Mehrzahl der frühen HF-Stadien (HFpEF) werden wahrscheinlich außerhalb der fachärztlichen Zuständigkeit in der Hausarztpraxis betreut. Vor dem Hintergrund der genannten Zusammenhänge sollte deshalb der primärärztlichen Versorgung große Aufmerksamkeit geschenkt werden. In diesem Kontext ist die revidierte Auflage der „Nationalen (AWMF-)Versorgungs-Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz“ in Deutschland hervorzuheben, von der herzkranken Diabetiker besonders profitieren sollten.

Literatur:

1. Doehner W, Frenneaux M, Anker SD: Metabolic impairment in heart failure: the myocardial and systemic perspective. J Am Coll Cardiol. 2014; 64: 1388-400
2. Verma S, Pandey A, Bhatt DL: Forecasting heart failure risk in diabetes. J Am Coll Cardiol. 2022; 79: 2294-2297



Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Diethelm Tschöpe
Vorsitzender der Stiftung DHD
(Der herzkranken Diabetiker)
Georgstraße 11
32545 Bad Oeynhausen
E-Mail: info@stiftung-dhd.de

CKD in Verbindung mit Typ-2-Diabetes

Kardio-renales Risiko senken mit nsMR-Antagonisten

Mit Finerenon steht ab sofort der erste und einzige in Deutschland zugelassene Vertreter einer neuen Generation nicht-steroidaler Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (nsMRA) zur Verfügung, der zur Behandlung von Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD, Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes verordnet werden kann. In den Phase III-Studien FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD mit über 13.000 CKD-Patienten konnte sowohl ein Nierenschutz als auch eine Senkung kardiovaskulärer Ereignisse belegt werden.

Neue, prognoseverbessernde Therapien bei Patienten mit CKD in Verbindung mit Typ-2-Diabetes (T2D) seien weiterhin dringend erforderlich, betonte Prof. Dr. Christoph Wanner, Würzburg. Insbesondere die inflammatorischen und fibrotischen Prozesse, die maßgeblich zur CKD-Progression und auch zu kardiovaskulären Komplikationen dieser Patienten beitragen, würden durch bisherige Therapien nicht adäquat adressiert.

Finerenon adressiert Fibrose und Inflammation

In diese Lücke springt jetzt der nsMRA Finerenon (Kerendia®), der erste und bisher einzige in Deutschland zugelassene Vertreter einer ganz neuen MRA-Generation. PD Dr. Uta Kunter, Aachen, erläuterte, dass es sich bei Finerenon um ein großes Molekül handele, das an den Mineralokortikoidrezeptor binde und dadurch auch zahlreiche Kofaktoren beeinflussen könne, die u. a. an Fibrosierungsprozessen beteiligt seien. Finerenon ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit CKD (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) in Verbindung mit T2D [1]. Die Datengrundlage für die Zulassung bildete die randomisierte, placebokontrollierte Studie FIDELIO-DKD, für die 5.734 CKD-Pa-

tienten mit T2D randomisiert und im Median 2,6 Jahre nachbeobachtet wurden [2]. Eine weitere Phase III-Studie, FIGARO-DKD, hat 7.437 Patienten randomisiert und im Median 3,4 Jahre nachbeobachtet [3]. Mit diesen beiden Studien, die mehr als 13.000 Patienten mit CKD und T2D umfassen, hat Bayer das größte klinische Phase-III-Studienprogramm über ein breites Spektrum der CKD aufgelegt. Die beiden Studien waren von vornherein als „Geschwisterstudien“ konzipiert worden. Primärer Endpunkt von FIDELIO-DKD war ein Komposit aus Zeit bis zur Manifestation von Nierenversagen*, bis zur anhaltenden Abnahme der eGFR um $\geq 40\%$ oder bis zum renal bedingten Tod. Bei FIGARO-DKD war der primäre Endpunkt ein Komposit aus Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, bis zu einem nicht-tödlichen Myokardinfarkt/Schlaganfall oder bis zu einer Krankenhausaufnahme wegen Herzinsuffizienz.

FIDELIO- und FIGARO-Studien: Renal und kardiovaskulär effektiv

Der wichtigste sekundäre Endpunkt der beiden Studien war jeweils der primäre Endpunkt der Schwesterstudie. Dies erlaubte eine präspezifizierte, gepoolte Auswertung

beider Studien, die unter dem Namen FIDELITY veröffentlicht wurde [4]. Kunter betonte, dass die FIDELIO-DKD-Studie eine breite Patientengruppe mit frühen bis späten CKD-Stadien und T2D eingeschlossen habe, konkret einer eGFR $\geq 25 - < 75$ ml/

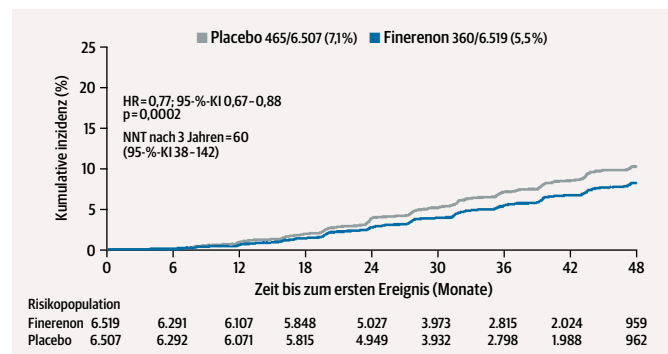


Abb. 1: Kombiniertes renales Endpunkt in der FIDELITY-Auswertung, für die Daten aus FIDELIO-DKD- und FIGARO-DKD-Studie gepoolt wurden [4].

min/1,73m² und einer mittelschweren bis schweren Albuminurie. Die FIGARO-DKD-Studie ließ Patienten mit einer eGFR $\geq 25 - 90$ ml/min/1,73m² zu, ebenfalls mit mittelschwerer bis schwerer Albuminurie. Beide Studien erreichten ihren primären Endpunkt. So gab es in der FIDELIO-DKD-Studie eine relative Risikoreduktion um 18% (HR 0,82; 95%-KI 0,73-0,93) - bei Patienten, die hinsichtlich der RAS-Blockade und auch hinsichtlich des HbA1c sehr gut eingestellt waren, wie Kunter betonte. Die Kompo-

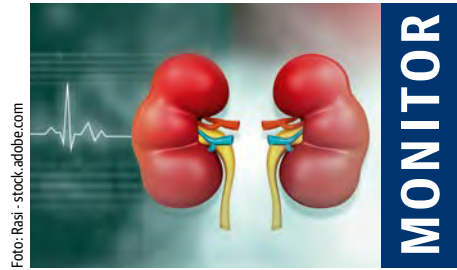


Foto: Rasi - stock.adobe.com

MONITOR

Impressum

Verlag Kirchheim + Co GmbH, Wilhelm-Theodor-Römheld-Str. 14, 55130 Mainz Industriesymposium „Zukünftige Therapieoptionen - CKD-Therapie mit Herz bei Patienten mit Diabetes“ im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, Berlin, 07.10.2022; Veranstalter: Bayer Vital Redaktion: Philipp Grätzel von Grätz Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diese Inhalte. Mit freundlicher Unterstützung der Bayer Vital GmbH

nenanalyse des primären Endpunkts von FIDELIO-DKD zeigte, dass der Nutzen konsistent über alle renalen Endpunktkomponenten hinweg sich einstellte [2]. Dies war in der FIGARO-DKD-Studie für die dortigen kardiovaskulären Endpunktkomponenten analog der Fall. Die relative Risikoreduktion betrug hier 13% (HR 0,87; 95%-KI 0,76-0,98) [3].

Konsistente Risikoreduktion, anhaltende Verbesserung der Proteinurie

Ausführlich ging Kunter auf die gepoolte FIDELITY-Auswertung ein, die sich auf insgesamt 13.026 Patienten bezieht, die zu 100% mit RAS-Inhibitoren, zu drei Vierteln mit Statinen und zu je 5-10% mit GLP-1-Rezeptorantagonisten oder SGLT2-Hemmern behandelt waren [4]. Hier zeigte sich hinsichtlich des kardiovaskulären Endpunkts aus CV-Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt/Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz eine Risikoreduktion über im Mittel drei Jahre von 14% (HR 0,86; 95%-KI 0,78-0,95). Dies entspreche einer Number-needed-to-treat (NNT) von 46, so Kunter.

Analog bzw. noch deutlicher war der Vorteil der Finerenon-Patienten beim kombinierten renalen Endpunkt, der sich aus Nierenversagen*, Tod durch Nierenversagen oder anhaltendem eGFR-Rückgang um $\geq 57\%$ zusammensetzte. Hier gab es eine Risikoreduktion um 25% und eine NNT von 60 Patienten (Abbildung 1). Der Blick in die Details zeigt hier, dass nicht nur für den kombinierten Endpunkt, sondern auch für die Einzelkomponenten Nierenversagen und anhaltender eGFR-Rückgang um $\geq 57\%$ ein signifikanter Vorteil erreicht wurde.

Kunter hob zudem die auch im Langzeitverlauf sehr konsistente Absenkung der Albumi-

nurie um im Mittel rund 30% hervor (Abbildung 2). Dies lasse sich sehr gut nutzen, um die Patienten zu einer kontinuierlichen Einnahme der Therapie zu motivieren.

Nicht lange warten, sondern organprotektiv therapieren

Was Sicherheit und Verträglichkeit angeht, habe Finerenon ein sehr günstiges Profil, betonte die Nephrologin aus Aachen. So seien Kaliumrisiken bei Finerenon deutlich geringer ausgeprägt als bei steroidalen MRA. Zudem gebe es in der Fachinformation detaillierte Handlungsschemata, die klar beschrieben, wie bei Kaliumerhöhungen zu handeln sei [1].

Hinsichtlich der Frage von optimaler Zielgruppe bzw. optimalem Zeitpunkt der Therapie mit Finerenon betonte Wanner, dass eine frühe Therapie wünschenswert sei: „Wir sollten nicht lange warten, sondern die organprotektiven Therapien nutzen, die zur Verfügung stehen, wenn die Patienten die Eingangskriterien der großen Studien erfüllen.“

Frühe Diagnose ist das A und O

Auch Prof. Dr. Hermann Haller, Hannover, betonte, dass Nephrologinen und Nephrologen organprotektive Therapien konsequent einsetzen sollten. Als Vorbild brachte er hier die Kardiologie in Stellung, die sowohl in den Leitlinien als auch in der Umsetzung bei der Sekundärprävention sehr konsequent handle und auch Drei- und Vierfachkombinationen einsetze. Sowohl Haller als auch Wanner betonten in diesem Zusammenhang die Bedeutung der frühen Erkennung einer CKD beim Typ-2-Diabetes. Die CKD schreitet oft unbemerkt fort, unter Umständen auch dann, wenn Blutzucker und Blutdruck scheinbar gut eingestellt sind. Wenn die Erkrankung dann in teils

weit fortgeschrittenen Stadien symptomatisch wird, liegen längst irreversible Schäden vor, die durch einen frühen Therapiebeginn verhindert oder deutlich verzögert hätten werden können.

Praktisch umsetzen lasse sich die CKD-Früherkennung beim Typ-2-Diabetes (und auch zum Beispiel bei kardiovaskulären Patienten) durch die Messung von sowohl eGFR als auch Urin-Albumin-Creatinin-Ra-

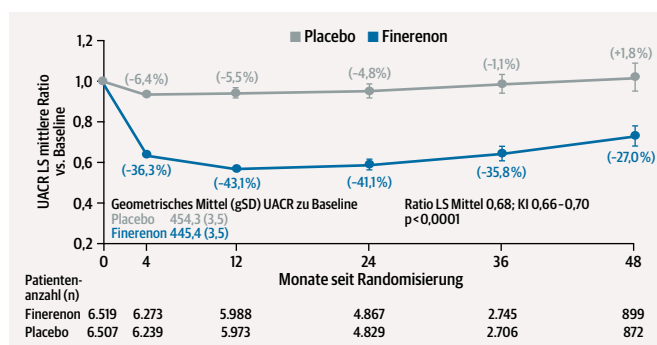


Abb. 2: Urin-Albumin-Creatinin-Ratio (UACR) in der FIDELITY-Studie über einen Zeitraum von zwei Jahren. Erreicht wird eine anhaltende Reduktion um rund 30% im Mittel. Im Einzelfall können es auch deutlich mehr sein [4].

tio (UACR), betonte Haller. Insbesondere die UACR sei außerhalb der Nephrologie noch eher unüblich und sollte von Kardiologie, Diabetologie und Allgemeinmedizin konsequenter genutzt werden. Prof. Wanner erinnerte daran, dass die eGFR das Ausmaß der Nierenschädigung anzeige, die UACR dagegen einen Hinweis auf die Geschwindigkeit der Progression gebe. Daher müsse beides gemessen werden: „Die eGFR sagt uns, wie weit der Zug noch von der Klippe, der dialysepflichtigen Niereninsuffizienz, entfernt ist. Die UACR entspricht dagegen der Geschwindigkeit, mit der der Zug auf die Klippe zurast. Beim Typ-2-Diabetes sollten eGFR und UACR mindestens einmal jährlich ermittelt werden“, so der Würzburger Nephrologe.

* Nierenversagen definiert als Einleitung einer chronischen Dialyse über ≥ 90 Tage oder Nierentransplantation oder anhaltende eGFR < 15 ml/min/1,73 m².

Literatur

1. Fachinformation Kerendia®, aktueller Stand
2. Bakris GL et al. N Engl J Med 2020; 383:2219-29
3. Pitt B et al. N Engl J Med 2021; 385:2252-63
4. Agarwal R et al. EurHeart J 2022; 6:474-84

Diabetes Metabolism and the Heart

Diabetes, Stoffwechsel und Herz

CVOT Summit 2022

Virtual CVOT Summit 2022, 10–11 November 2022

ABSTRACTS

Oral presentations**Poster presentations**

10 European CME credits (EACCME)

The CVOT Summit 2022, Munich, Germany, 10/11/2022–11/11/2022 has been accredited by the European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME®) with 10 European CME credits (ECMEC®s). Each medical specialist should claim only those hours of credit that he/she actually spent in the educational activity.

CVOT
Summit 2022

www.cvot.org
www.virtual.cvot.org
www.diabetes-symposium.org

Oral Presentations (OP)

OP 1

Risk of Stroke in Patients with Type 2 Diabetes Receiving Semaglutide or a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor: a Real-World US Claims Database Analysis

Marc Evans, Mansoor Husain, Ofir Frenkel, Kamal Kant Mangla, Ayush Srivastava, Ildiko Lingvay
Cardiff, United Kingdom

Background and Aims: People with Type 2 Diabetes (T2D) have a higher risk of stroke and worse outcomes than those without T2D. A meta-analysis of RCT data has shown that glucagon-like peptide-1 receptor agonists are associated with a significant reduction in the risk of stroke, but there remains a specific evidence gap for the real-world effectiveness of semaglutide on stroke risk. We compared risk of incident stroke in patients with T2D or with T2D and atherosclerotic CVD (ASCVD) initiating either semaglutide or a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP-4i).

Methods: Adults (≥ 18 years) in a US claims database with a claim indicating initiation of semaglutide or a DPP-4i (index date) during the index period (1/1/18–30/9/20), a diagnosis code for T2D on or before index date, and 12 months' continuous enrolment pre-index were included. Exclusion criteria were a claim for semaglutide, DPP-4i or injectable glucose-lowering medication, or a diagnosis code for type 1 or secondary diabetes in the 12 months pre-index; or a claim associated with pregnancy or gestational diabetes at any time during the study period. Patients were propensity score matched 1:1 on baseline demographic and clinical characteristics (27 variables for T2D; 26 for T2D + ASCVD). The primary outcome was time to stroke event during follow-up (medical claim with stroke as primary diagnosis during inpatient or emergency room visit). Patients with no stroke event during follow-up were censored at end of enrolment or end of study period (30/9/20), whichever was earliest. Hazard ratios (HRs) for stroke were calculated using a Cox proportional hazard model, with DPP-4i as the reference group.

Results: In total, 18,856 patients initiating semaglutide and 45,442 patients initiating a DPP-4i were included in matching. Post-matching, there were 17,920 pairs with T2D and 4234 pairs with T2D + ASCVD. The groups were well matched on baseline characteristics, indicated by a standardized mean difference of $\leq 10\%$. Median follow-up ranged between 237 and 258 days. Patients with T2D initiating semaglutide had a lower risk of stroke than those initiating a DPP-4i (HR 0.63 [95% CI 0.41, 0.95]; $p=0.029$). This result appeared more pronounced for T2D + ASCVD (HR 0.45 [0.24, 0.86]; $p=0.015$). Overall, 34 patients with T2D receiving semaglutide (0.2%) experienced a stroke event (incidence rate [IR] per 100 person-years 0.25), compared with 60 patients receiving a DPP-4i (0.3%; IR 0.40; IR ratio [IRR] 0.62 [95% CI 0.40, 0.95]). For T2D + ASCVD, 13 patients receiving semaglutide (0.3%; IR 0.40) and 32 receiving a DPP-4i (0.8%; IR 0.90) experienced a stroke event (IRR 0.44 [0.23–0.85]).

Conclusions: Our results provide preliminary information regarding the potential of semaglutide to reduce stroke in patients with T2D in a real-world setting. Analyses with additional comparison groups and longer follow-up are needed to determine the broader clinical and economic implications.

OP 2

Effectiveness and safety of empagliflozin in routine care: Results from the EMPagliflozin compaRative effectiveness and SaFEty (EMPRISE) study

Phyo Than Htoo, Lisette Koeneman, Helen Tesfaye, Julie M. Paik, Deborah J. Wexler, Mehdi Najafzadeh, Robert J. Glynn, Anouk Déruaz-Luyet, Soulmaz Fazeli Farsani, Sebastian Schneeweiss, Elisabetta Patorno
Boston, MA, USA

Background and Aims: EMPRISE is a 5-year monitoring program that evaluates the effectiveness and safety of empagliflozin (EMPA) using Medicare and 2 U.S. commercial claims (2014–2019 [2018 for Medicare]).

Methods: We identified 190,226 patients ≥ 18 years with Type 2 Diabetes

initiating EMPA or a dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4i) and followed them up for heart failure hospitalization in primary (HHF-Specific) or any discharge positions (HHF-Broad), a composite of myocardial infarction (MI) and stroke, and all-cause mortality (ACM) (Medicare only). Safety outcomes were lower-limb amputations (LLA), non-vertebral fractures, diabetic ketoacidosis (DKA), acute kidney injury (AKI), renal and bladder cancers. We estimated pooled HR (95% CI) after propensity score matching, adjusting for 143 baseline covariates.

Results: Patient characteristics were generally balanced between EMPA and DPP4i groups. Mean age was ~ 60 years and $\sim 44\%$ of patients were female. At baseline, overall, $\sim 29\%$ of patients had baseline cardiovascular disease, $\sim 9\%$ had chronic kidney disease and mean (SD) eGFR was 81.2 (13.0) in the EMPA group and 80.0 (22.2) in the DPP4i group. Compared to DPP4i, EMPA was associated with a reduced risk of HHF (HHF-Specific: 0.47 [0.41, 0.55]; HHF-Broad: 0.67 [0.62, 0.72]), a similar risk of the composite of MI or stroke (0.92 [0.84, 1.02]), and a reduced risk of ACM (0.56 [0.46, 0.68]). Compared to DPP4i, EMPA was associated with a reduced risk of AKI (0.73 [0.68, 0.78]), an increased risk of DKA (1.88 [1.51, 2.34]), and a similar risk of LLA (1.05 [0.86, 1.29]), fractures (1.02 [0.85, 1.22]), renal cancer (0.78 [0.54, 1.12]) and bladder cancer (1.20 [0.82, 1.75]).

Conclusions: Our findings support the cardiovascular effectiveness of EMPA in routine care with a safety profile in line with documented information.

OP 3

Plasma Mannose as a Novel Marker of Myocardial Infarction Across Different Glycaemic States

Elena Fortin, Giulia Ferrannini, Beatrice Campi, Linda Mellbin, Anna Norhammar, Per Näsman, Alessandro Saba, Ele Ferrannini, Lars Rydén
Stockholm, Sweden

Background and Aims: High mannose is associated with diabetes (DM), insulin resistance and coronary atherosclerosis. The relation between mannose concen-

trations and a first myocardial infarction (MI) in relation to the glycaemic state has not been explored. The aim of this study was to investigate the independent association between mannose and a first MI in a population with and without dysglycaemia.

Methods: Fasting plasma mannose concentrations were assayed in 777 patients 6–10 weeks after a first MI and in 770 sex- age- and area-matched controls from the Swedish PAROKRANK study, using high-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry (HPLC-MS-MS). All participants without known DM were categorized as having normal glucose tolerance (NGT; n=1045), impaired glucose tolerance (IGT; n=246) or newly detected DM (n=112) by means of an oral glucose tolerance test (OGTT). Mannose levels were compared by Mann-Whitney or Kruskal-Wallis test. The relationships between mannose concentrations and the glycaemic state, Body Mass Index (BMI), waist circumference and smoking habits were assessed by Spearman's correlation coefficient. The association between log-transformed plasma mannose and MI was investigated across different glycaemic states (NGT, IGT, newly detected DM and known DM) by logistic regression models, adjusting for significant covariates (including age, sex, smoking, family history of cardiovascular disease, and education level).

Results: Mannose levels gradually increased with increasing levels of dysglycaemia ($p < 0.0001$). Patients with a first MI had higher mannose levels than controls (median 74.5 vs 68.8 $\mu\text{mol/L}$; $p < 0.0001$). The correlation between mannose and insulin resistance, glycosylated hemoglobin, fasting plasma glucose and two-hour post-load glucose was low as it was for BMI, waist circumference, and smoking. Mannose levels were significantly associated with MI in participants with NGT (adjusted Odds Ratio [OR] patients vs controls: 2.0, 95 % CI 1.2–3.6), but not in dysglycaemic participants i.e. with IGT, newly detected or known DM (adjusted OR patients vs controls: 1.8, 95 % CI 0.8–3.7).

Conclusions: Mannose increased across worsening levels of dysglycaemia. Overall, the concentrations were

significantly higher in patients with a first MI than in controls, but independently associated with MI only in NGT patients. These results reinforce previous findings that mannose is related to coronary atherosclerosis and glucose perturbations, adding that it may be possibly targeted for the early management of previously unidentified patients at high cardiovascular risk. Thus, the prognostic value of mannose in patients at high cardiovascular risk deserves further evaluation.

OP 4

Systolic Blood Pressure Reduction with Tirzepatide Across SURPASS Program: A Mediation Analysis using Weight Loss as a Factor

Kari Ranta, Ildiko Lingvay, Ofri Mosenzon, Katelyn Brown, Xuewei Cui, Laura Fernández Landó, Hiren Patel; Indianapolis, IN, USA

Background and Aims: Tirzepatide (TZP) is a novel GIP/GLP-1 receptor agonist in development for the treatment of Type 2 Diabetes. Across the SURPASS 1–5 clinical studies, TZP 5, 10 and 15 mg demonstrated significant improvements in HbA_{1c} (–20.77 to –28.42 mmol/mol) (–1.9 to –2.6 %), body weight (–6.6 to –13.9 %) and systolic blood pressure (SBP) (–2.8 to –12.6 mmHg) at primary endpoint.

Methods: Patients were randomised 1:1:1:1 to TZP 5 mg, 10 mg, 15 mg or comparator, except in the SURPASS-4 study where patients were randomised 1:1:1:3. Primary endpoint was 40-weeks for (SURPASS-1, 2 and 5) and 52-weeks for (SURPASS-3 and 4). Post-hoc mediation analyses were conducted to evaluate weight loss dependent (WL-D) and independent (WL-IND) effects of TZP on SBP reductions across 5 SURPASS studies. Weight loss was considered an indirect effect (mediator), the effect not mediated by weight loss was considered a direct effect of tirzepatide on SBP. Correlation between SBP change and weight change was also conducted with pooled data of SURPASS 1 to 5.

Results: Concomitant antihypertensive medications were allowed during the SURPASS studies and 47 % (SURPASS-1) to 93 % (SURPASS-4) of pa-

tients were using anti-hypertensive medications at baseline. The difference in mean SBP change from baseline at 40-weeks (Total effect) between TZP and comparator group was –1.3 to –5.1 mmHg (TZP 5 mg), –1.7 to –6.5 mmHg (TZP 10 mg) and –3.1 to –11.5 mmHg (TZP 15 mg). In SURPASS-4 study which enrolled patients with established cardiovascular disease, WL-IND effects explained 33 % to 57 % of difference in SBP change between TZP and insulin glargine groups, with the remainder of 67 % to 43 % of the effect being WL-D. In a pooled analysis of SURPASS 1–5 studies, there was a significant ($p < 0.001$) but weak correlation ($r = 0.18$ to 0.22) between change in body weight and SBP.

Conclusions: In conclusion, TZP induced SBP reduction was largely mediated through weight loss, with different degrees of contributions from weight loss independent effects across the different trials.

OP 5

Effects of Empagliflozin on Markers of Calcium and Phosphate Homeostasis in Patients with Type 2 Diabetes

Matthias Rau, Kirsten Thiele, Niels-Ulrik Korbinian Hartmann, Julia Möllmann, Stephanie Wied, Mathias Hohl, Nikolaus Marx, Michael Lehrke; Aachen, Germany

Background and Aims: Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors, glucose-lowering drugs that increase urinary glucose excretion, have been shown to reduce CV events in patients with Type 2 Diabetes (T2D). Furthermore, several studies have demonstrated that treatment with SGLT2 inhibitors affect calcium and phosphate homeostasis, but the effect of empagliflozin on these biomarkers is hitherto not investigated in detail. This post-hoc analysis of the EMPA hemodynamics study examined effects of empagliflozin on calcium and phosphate homeostasis.

Methods: In this placebo-controlled, randomized, double-blind study patients with T2D were randomized to empagliflozin 10 mg (n=20) or placebo (n=22). Biomarkers of calcium and phosphate homeostasis were assessed

before, and after 3 days and 3 months of treatment.

Results: After 3 days of treatment empagliflozin significantly increased serum levels of phosphate (baseline: 1.10 ± 0.21 mmol/L; day 3: 1.25 ± 0.23 mmol/L; $p=0.036$), parathyroid hormone (PTH) (baseline: 57.40 ± 30.49 pg/mL; day 3: 70.23 ± 9.25 pg/mL; $p=0.025$) and fibroblast growth factor 23 (FGF23) (baseline: 77.92 ± 24.31 pg/mL; day 3: 109.18 ± 58.20 pg/mL; $p=0.001$), and decreased 1,25-dihydroxyvitamin D (baseline: 35.01 ± 14.01 ng/L; day 3: 22.09 ± 10.02 mg/L; $p<0.001$). No difference of these parameters was recorded after 3 months of treatment. Empagliflozin had no significant effects on serum calcium and markers of bone resorption (collagen type 1 β -carboxy-telopeptide [β -CTX]) or formation (osteocalcin) after 3 days and 3 months of treatment.

Conclusions: Empagliflozin treatment of patients with T2D transiently increases serum phosphate, PTH and FGF23, and decreases 1,25-dihydroxyvitamin D. This might reflect a temporal increase of sodium driven phosphate reabsorption in the proximal tubule of the kidney caused by increased sodium availability in response to SGLT2 inhibition.

OP 6

Influence of Continuous Glucose Monitoring on the Glycemic Control and Quality of Life in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Heart Disease

Ya. A. Saienko, G. B. Mankovsky, Ya. Yu. Dzhun, Ye. Yu. Marushko, N. M. Rudenko, B. M. Mankovsky
Kyiv, Ukraine

Background and Aims: There is strong evidence for the benefit of continuous glucose monitoring (CGM) for diabetes management. However, data regarding the influence of CGM on glycemic control and quality of life in one particular patient population, namely patients with Type 2 Diabetes mellitus and coronary heart disease, are lacking. Avoiding hypoglycemia in this patient group seems to be especially important. The aim of

the study was to assess the influence of CGM on the quality of life, physical endurance, and glycemic control in these patients.

Methods: We examined 68 patients with Type 2 Diabetes and coronary heart disease (38 males, average age 58.1 ± 3.52 years and 30 females, average age 56.2 ± 3.12 years). Depending on the method of glycemic control, patients were divided into two groups. In group I, glycemic control was performed using CGM, while in group II, self blood glucose monitoring (SBGM) was performed 4 times a day. Patients in both groups were matched by gender, age, anthropometric characteristics, duration of diabetes, blood pressure, kidney function, use of antihyperglycemic medications. Quality of life was assessed by The Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36). The patients were followed for 3 months.

Results: The use of CGM for 3 months led to a statistically significant decrease in HbA_{1c} levels – from 8.4 ± 1.3 % to 7.3 ± 1.2 % ($p<0.05$). In the SBGM group, the HbA_{1c} decrease was not significant – from 8.3 ± 1.2 % to 7.7 ± 1.2 % ($p>0.05$). Physical activity significantly increased from 105 ± 18 to 134 ± 17 min/day in group I ($p<0.05$) while in group II, there was no significant increase in physical activity – from 107 ± 18 to 114 ± 20 min/day ($p>0.05$). Patients in group I noted improvement of their physical condition and quality of life with physical functioning increased from 58.5 ± 22.3 to 77.4 ± 13.9 ($p<0.01$), while in group II, the increase was not significant – from 63.7 ± 19.4 to 66.4 ± 13.8 ($p>0.05$). The scores of general health increased in group I (from 55.3 ± 19.2 to 67.4 ± 17.6 , $p<0.05$), and did not change in group II (59.7 ± 21.3 and 62.4 ± 18.9 , $p>0.05$). In addition, social functioning scores increased in group I from 60.2 ± 17.6 to 73.6 ± 17.2 ($p<0.05$) but did not change significantly on group II – 61.7 ± 20.3 and 62.4 ± 20.3 ($p>0.05$).

Conclusions: Control of glycemia using CGM in patients with Type 2 Diabetes and coronary heart disease led to an improved glycemic control, quality of life and increased physical endurance.

OP 7

Estimated Glomerular Filtration Rate, Mortality and MACE in Men with Hypogonadism and Type 2 Diabetes Under Long-Term Testosterone Therapy

Farid Saad, Karim Sultan Haider, Ahmad Haider, Gheorghe Doros, Abdulmaged Traish
Berlin, Germany

Background and Aims: Reduced estimated glomerular filtration rate (eGFR) is associated with cardiovascular risk and mortality. We aimed to assess eGFR, mortality, and major adverse cardiovascular events (MACE), defined as myocardial infarction (MI) or stroke, in men with hypogonadism and Type 2 Diabetes (T2D), with and without long-term testosterone therapy.

Methods: In an ongoing observational registry study in a urological office, 370 men with hypogonadism, defined as total testosterone levels ≤ 12 nmol/L and at least moderate symptoms on the Aging Males' Symptoms scale (AMS) had T2D. 190 received testosterone undecanoate 1000 mg/12 weeks (T-group), 180 opted against treatment (CTRL). Means and standard deviations of absolute measures over 13 years were reported. All men received standard diabetes treatment in the local diabetes center including mandatory education on lifestyle changes. eGFR was calculated using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) and the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formulae.

Results: Mean baseline age in the T-group was 61.0 ± 5.3 and 63.0 ± 4.9 years in CTRL ($p<0.0001$). Mean (median) follow-up in T-group and CTRL was 9.0 (9) and 9.7 (11) years, respectively. Mean baseline testosterone was 9.2 ± 1.7 in the T-group and 9.8 ± 1.1 in CTRL ($p<0.0005$). Creatinine (mg/dL) decreased from 0.95 ± 0.15 to 0.81 ± 0.07 in the T-group and increased from 1.00 ± 0.14 to 1.27 ± 0.22 in CTRL ($p<0.0001$ for both). Systolic blood pressure (mmHg) decreased in the T-group from 163.0 ± 13.3 to 129.8 ± 6.5 and increased in CTRL from 145.5 ± 14.5 to 162.9 ± 13.1 ($p<0.0001$ for both). Diastolic blood pressure (mmHg) decreased in the T-group from 97.3 ± 10.7

HEUTE FÜR MORGEN

FÜR IHRE TYP-2-DIABETES-PATIENT:INNEN



HbA1c senken¹



Folgeerkrankungen wie chronische Niereninsuffizienz (CKD) und Herzinsuffizienz (HFrEF) verhindern¹⁻⁴

Senken Sie mit FORXIGA® effektiv den HbA1c und schützen Sie gleichzeitig Herz und Nieren!¹⁻⁴

CKD = chronische Niereninsuffizienz. HbA1c = Hämoglobin A1c. HFrEF = Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. 1 FORXIGA® Fachinformation, Stand Juli 2022. 2 Wiviott SD et al. N Engl J Med 2019; 380(4):347-357 (inkl. Supplementary Appendix). 3 Heerspink HJL et al. N Engl J Med. 2020; 383(15):1436-1446 (inkl. Supplementary Appendix). 4 McMurray JJV et al. N Engl J Med 2019; 381(21):1995-2008.

Forxiga® 5 mg Filmtabletten, Forxiga® 10 mg Filmtabletten.

Wirkstoff: Dapagliflozin Verschreibungspflichtig. **Zusammensetzung:** 1 Filmtablette Forxiga® 5 mg enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) (1 H₂O), entsprechend 5 mg Dapagliflozin. 1 Filmtablette Forxiga® 10 mg enthält Dapagliflozin-(2S)-Propan-1,2-diol (1:1) (1 H₂O), entsprechend 10 mg Dapagliflozin. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Lactose, Crospovidon, Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Titandioxid, Macrogol 3350, Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O. **Anwendungsgebiete:** Indiziert bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird; zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes. Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen von Behandlungen, die Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle, kardiovaskuläre und renale Ereignisse sowie die untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 der Fachinformation. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung: Es wird eine Anfangsdosis von 5 mg empfohlen. Wenn diese gut vertragen wird, kann die Dosis auf 10 mg erhöht werden. Herzinsuffizienz: Indiziert bei erwachsenen Patienten zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. Chronische Niereninsuffizienz: Indiziert bei erwachsenen Patienten zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Hypoglykämie (bei Anwendung mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin). *Häufig:* Vulvovaginitis, Balanitis und verwandte Infektionen des Genitalbereichs, Harnwegsinfektionen, Schwindel, Hautausschlag, Rückenschmerzen, Dysurie, Polyurie, erhöhter Hämatokrit, verminderte renale Kreatinin-Clearance zu Behandlungsbeginn, Dyslipidämie. *Gelegentlich:* Pilzinfektionen, Volumenmangel, Durst, Verstopfung, Mundtrockenheit, Nykturie, vulvovaginaler Pruritus, Pruritus genitalis, erhöhtes Kreatinin im Blut zu Behandlungsbeginn, erhöhter Harnstoff im Blut, Gewichtsreduktion. *Selten:* diabetische Ketoazidose (bei Typ-2-Diabetes). *Sehr selten:* Angioödem, nekrotisierende Fasziiitis des Perineums (Fournier-Gangrän), tubulointerstitielle Nephritis. **Weitere Hinweise:** siehe Fachinformationen. **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH, Friesenweg 26, 22763 Hamburg, E-Mail: azinfo@astrazeneca.com, www.astrazeneca.de, Servicehotline für Produktanfragen: 0800 22 88 660. Stand: Juli 2022.

to 74.8 ± 3.1 and increased in CTRL from 84.7 ± 10.2 to 96.8 ± 7.5 ($p < 0.0001$ for both). T-group: eGFR (MDRD) ($\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) increased from 82.5 ± 12.8 to 94.4 ± 9.1 . CTRL: eGFR decreased from 77.2 ± 12.1 to 56.9 ± 10.6) ($p < 0.0001$ for both). T-group: eGFR (CKD-EPI) ($\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) increased from 84.0 ± 15.4 to 87.5 ± 4.7 . CTRL: eGFR decreased from 77.0 ± 13.9 to 49.8 ± 12.3) ($p < 0.0001$ for both). No MACE and 21 deaths (11.1 %) occurred in the T-group while in CTRL, 62 MIs (34.4 %), 51 strokes (28.3 %), and 62 deaths (34.4 %) were recorded ($p < 0.0001$ for all). All testosterone injections were administered in the urological office resulting in very high adherence.

Conclusions: Long-term testosterone therapy in men with hypogonadism and T2D prevents age-related deterioration in eGFR. Mortality and MACE were markedly reduced in the testosterone-treated group in comparison to the untreated hypogonadal control group.

OP 8

Investigating the Role of Small Nucleolar RNAs (snoRNAs) as an Early Genetic Marker of Future Adverse Cardiovascular Events

Ujjawal Kumar, Russell S. Hamilton
Cambridge, United Kingdom

Background and Aims: The PROSPER (PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) study identified single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with cardiovascular deaths. SNPs at the 14q32 locus were found to specifically increase the risk of future adverse cardiovascular events. This locus also contains clusters of small nucleolar RNAs, which are non-coding but known to be involved in RNA remodelling and post-translational modification. We aimed to characterise the SNPs at the 14q32 locus, as well as investigate their effects on these snoRNAs and their suitability as a genetic marker to identify and screen the individuals at risk of future cardiovascular events. This approach would identify individuals at high risk of cardiovascular events and enable consideration of prophylactic preventative treatments.

Methods: Published SNPs (in our locus of interest) were filtered, by identi-

fying and mapping the SNPs associated with more than one cardiovascular event (e.g., TIA, stroke, myocardial infarction). The strandedness of the wild-type gene and the SNP was compared using computational tools from the ViennaRNA suite. Using the SimRNA computational package and RNA contact prediction techniques, three-dimensional snoRNA structures with/without SNPs were predicted and compared, and potential RNA-protein complexes were investigated.

Results: We found that these snoRNAs bind to the methyltransferase fibrillarin, which is integral to nucleolar remodelling and is a component of the cellular response to stresses such as chronic hypertension. The 14q32 SNPs identified by PROSPER overlap significantly with the snoRNAs, suggesting effects on snoRNA structure. Significant differences in strandedness in the presence of the SNP compared to the wild-type gene were identified. We found that this resulted in significant changes in 3D snoRNA structure with significant changes in fibrillarin binding, snoRNA-fibrillarin complex formation, and function.

Conclusions: We, therefore, conclude that SNPs at the 14q32 locus led to significant snoRNA structural changes and aberrant fibrillarin complex function. We further suggest that this may result in pathological intracellular responses to cellular stresses. Genetic screening offers the ability to identify the individuals at high risk of future cardiovascular adverse events and therefore those who have the most to gain from early therapies to prevent disease occurrence and/or progression. These individuals are also potential targets for specific genetic therapies in the future.

OP 9

Sodium-glucose CO-transporter inhibition in patients with newly detected Glucose Abnormalities and a recent Myocardial Infarction (SOCOGAMI)

Giulia Ferrannini, Magnus Lundin, Linda Mellbin, Isabelle Johansson, Anna Norhammar, Per Näsman, Bahira Shahim, Stina Smetana, Ashwin Venkateshvaran, Anne Wang, Peder Sörensson, Lars Rydén
Stockholm, Sweden

Background and Aims: Established dysglycaemia (impaired glucose tolerance [IGT] or Type 2 Diabetes [T2DM]) is a risk factor for further cardiovascular events in patients with coronary artery disease. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors reduce this risk. The aim of the present investigation was to test the hypothesis that empagliflozin exerts beneficial effects on myocardial function in patients with a recent acute coronary syndrome and newly detected dysglycaemia.

Methods: Forty-two patients (mean age 67.5 years, 81 % male) with recent myocardial infarction ($n = 36$) or unstable angina ($n = 6$) and newly detected IGT ($n = 27$) or T2DM ($n = 15$) were randomised to 25 mg of empagliflozin daily ($n = 20$) or placebo ($n = 22$) on top of ongoing therapy. They were investigated with oral glucose tolerance tests, stress-perfusion cardiac magnetic resonance imaging (CMR) and echocardiography at three occasions: before randomisation, after seven months on study drug and three months following cessation of such drug. Primary outcome was a change in left ventricular (LV) end-diastolic volume (LVEDV) and secondary outcomes were a change in a) systolic and diastolic LV function; b) coronary flow reserve; c) myocardial extracellular volume (ECV) in non-infarcted myocardium; d) aortic pulse wave velocity.

Results: Empagliflozin induced a significant decrease in fasting and post load glucose ($p < 0.05$) and body weight ($p < 0.01$). Empagliflozin did not influence LVEDV, LV systolic or mass indexes, coronary flow reserve, ECV or aortic pulse wave velocity. Echocardiographic indices of LV diastolic function (E/e' and mitral E/A ratio) were not influenced. No safety concerns were identified.

Conclusions: Empagliflozin had predicted effects on the dysglycaemia but did not influence variables expressing LV function, coronary flow reserve and ECV. An explanation may be that the LV function of the patients was within the normal range.

Jardiance®
(Empagliflozin)

JARDIANCE® – EINFACH STARK

BEI TYP-2-DIABETES

● SPÜRBAR STARK

Signifikante Senkung von Gewicht, Blutzucker und Blutdruck^{1,a}

● LANGFRISTIG STARK*

38 % RRR für kardiovaskuläre Mortalität^{1,2,b}

35 % RRR für Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz^{1-3,a}

JETZT NEU: 1. und
einzige zugelassene Therapie
mit belegter Wirksamkeit bei
symptomatischer, chronischer
Herzinsuffizienz unabhängig von der
Ejektionsfraktion^{1,4,5,#,c}

RRR = relative Risikoreduktion | * EMPA-REG OUTCOME®-Studienpopulation: erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes und KHK oder pAVK oder vorangegangenem Myokardinfarkt oder Schlaganfall (Ereignis > 2 Monate). | # Erwachsene mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz. | a. Im Rahmen der Therapie des Typ-2-Diabetes gemäß Fachinformation. | b. Jardiance® erwies sich gegenüber Placebo bei der Prävention des primären kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall überlegen. Die therapeutische Wirkung war vor allem auf eine signifikante Reduktion des kardiovaskulären Todes zurückzuführen, bei nicht signifikanter Veränderung des nicht-tödlichen Myokardinfarkts oder des nicht-tödlichen Schlaganfalls. | c. Über das gesamte LVEF-Spektrum, nicht nur bei HFREF (LVEF ≤ 40 %). | 1. Fachinformation Jardiance® (Empagliflozin), aktueller Stand. | 2. Zinman B et al. N Engl J Med 2015; 373(22): 2117-2128. | 3. Fitchett D et al. Eur Heart J 2016; 37(19): 1526-1534. | 4. Anker SD et al. N Engl J Med 2021; 385(16): 1451-1461. | 5. Packer M et al. N Engl J Med 2020; 383(15): 1413-1424.

Jardiance® 10 mg/25 mg Filmtabletten. Wirkstoff: Empagliflozin. **Zusammensetzung:** Eine Tablette Jardiance® enthält 10 mg bzw. 25 mg Empagliflozin. **Sonstige Bestandteile:** Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Hypromellose, Titandioxid (E171), Talkum, Macrogol (400), Eisen(III)-hydroxidoxid x H₂O (E172). **Anwendungsgebiete:** Typ-2-Diabetes mellitus: Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angewendet; als Monotherapie bei Metforminunverträglichkeit u. zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Typ-2-Diabetes mellitus. Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen siehe Fachinformation, Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1. Herzinsuffizienz: Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Hypoglykämie (bei Kombination mit Sulfonylharnstoff oder Insulin), Volumenmangel. *Häufig:* vaginale Candidiasis, Vulvovaginitis, Balanitis, andere genitale Infektionen, Harnwegsinfektion (einschließlich Fällen von Pyelonephritis und Urosepsis), Durst, Obstipation, Pruritus (generalisiert), Hautausschlag, verstärkte Harnausscheidung, Serumlipide erhöht. *Gelegentlich:* diabetische Ketoazidose, Urtikaria, Angioödem, Dysurie, Kreatinin im Blut erhöht, glomeruläre Filtrationsrate vermindert, Hämatokrit erhöht. *Selten:* nekrotisierende Fasziiitis des Perineums (Fournier-Gangrän). *Sehr selten:* tubulointerstitielle Nephritis. **Warnhinweise:** Enthält Lactose. Jede Tablette enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg). Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Weitere Hinweise:** Siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. **Stand:** März 2022

Pharmazeutischer Unternehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,
Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Tel.: 08 00 / 77 90 90 0,
Fax: 0 61 32 / 72 99 99, E-Mail: info@boehringer-ingelheim.com

 **Boehringer
Ingelheim**

 **Boehringer
Ingelheim**



Novel Therapies

P 01

Tirzepatide Reduces Serum Triglyceride Concentrations Irrespective of Concomitant Fibrate Use in SURPASS-4 Participants with T2D at High Cardiovascular Risk

Kari Ranta, Tamas Varkonyi, Stefano Del Prato, Imre Pavo, Claudia Nicolay, Russell J Wiese, Steven E Kahn
Indianapolis, IN, USA

Background and Aims: In the SURPASS-4 trial, participants with Type 2 Diabetes (T2D) inadequately controlled with 1–3 oral glucose-lowering medications and high cardiovascular (CV) risk (coronary heart disease, peripheral arterial disease, cerebrovascular disease, chronic kidney disease, or congestive heart failure) received the once-weekly GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide (TZP) or titrated insulin glargine (iGlar). In the study, TZP reduced serum triglycerides and low-density lipoproteins cholesterol (LDL-C) levels significantly more than iGlar. In this analysis we evaluated the effect of concomitant use of fibrates or statins on reductions in these lipid parameters.

Methods: Participants (N=2,002) were randomized 1:1:1:3 to once-weekly TZP (5, 10, 15 mg) or once daily iGlar. Lipoproteins were measured at baseline, 42, 52 (primary endpoint), 78 weeks and study end (median 85 weeks). This post-hoc analysis assessed percent change from baseline in lipids across subgroup categories in participants while on assigned treatment without rescue medication (efficacy estimand) using mixed-model repeated measures. Participants with baseline and at least 1 post-baseline measurement were included in the analysis.

Results: Overall, 12.4 % and 77.8 % of the participants were receiving fibrates and statins at baseline, respectively. Baseline triglyceride concentrations of participants receiving fibrates or not receiving fibrates were 2.59 mmol/L and 2.03 mmol/L, respectively, and for those receiving statins or not, they were 2.05 mmol/L and 2.26 mmol/L, respectively. Baseline LDL-C concentrations in participants receiving fibrates or not receiving fibrates were 2.13 mmol/L and 2.15 mmol/L, respectively and for partic-

ipants receiving statins or not, they were 2.02 mmol/L and 2.59 mmol/L, respectively. At week 52, serum triglycerides and LDL-C were reduced by all 3 TZP doses, whether or not participants were receiving fibrates or statins at baseline. These reductions were maintained until 78 weeks (N=574 for TZP). TZP dose-dependently reduced serum triglycerides, with the reductions being similar in those on fibrates/statins or not. The marked reduction in triglycerides (14–24 %) for TZP in the presence of fibrate therapy and no change for iGlar was clinically meaningful as the participants receiving fibrates still had elevated triglycerides at baseline. In general, TZP also reduced LDL-C more than iGlar. No differential treatment effects (TZP vs iGlar) on the reduction of triglycerides or LDL-C were observed for either fibrate or statin use.

Conclusions: In participants with T2D and high CV risk, TZP lowered triglycerides and LDL-C more effectively than iGlar, regardless of concomitant use of fibrates or statins.

P 02

Meta-Analysis Evaluating the Efficacy of Sodium-Glucose Co-transporter-2 Inhibitors in Patients with Acute or Recently Decompensated Heart Failure

Dimitrios Patoulis, Christodoulos Papadopoulos, Athina Dimosiari, Nikolaos Fragakis, Asterios Karagiannis, Michael Doumas
Thessaloniki, Greece

Background and Aims: Heart failure (HF) constitutes a major health problem worldwide, associated with significant morbidity and mortality. In addition, long-term outcomes of acute decompensated HF remain poor, with one-year mortality reaching up to 40 %. Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors have been recently approved for the treatment of HF with reduced left ventricular ejection fraction (HFrEF), while empagliflozin is also recommended for patients with HF with preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF), regardless of diabetes mellitus status at baseline. We performed a meta-analysis seeking to determine the cardiovascular efficacy of SGLT-2 inhibitors in the setting of acute HF.

Methods: We searched PubMed and Cochrane Library databases, from their inception to 1st March 2022 for randomized controlled trials enrolling adult patients regardless of diabetes mellitus status at baseline, assigned either to SGLT-2 inhibitor or placebo/active comparator in the setting of acute HF. The primary safety endpoint was the effect of SGLT-2 inhibitors on the endpoint of recurrent worsening HF. We set as secondary efficacy outcomes the following: all-cause mortality, the composite endpoint of cardiovascular death or recurrent hospitalization for HF decompensation and the observed diuretic response.

Results: We pooled data from 3 relevant randomized controlled trials in a total of 1 831 patients. SGLT-2 inhibitors compared to placebo resulted in a significant decrease in the risk for recurrent worsening HF by 34 % (RR=0.66, 95 % CI; 0.58–0.76, I²=0 %, p<0.00001). In addition, SGLT-2 inhibitors led to a significant decrease in the risk for the composite of cardiovascular death or re-hospitalization for HF decompensation by 30 % (RR=0.70, 95 % CI; 0.62–0.78, I²=0 %, p<0.00001). There was no significant effect on all-cause mortality (RR=0.72, 95 % CI; 0.48–1.09, I²=22 %, p=0.12). Finally, a non-significant effect on diuretic response, defined as weight change per standard loop diuretic dose, was shown (MD=-1.15, 95 % CI; -3.18–0.17, I²=86 %, p=0.26).

Conclusions: Overall, the present meta-analysis provides new insights into the potential role of SGLT-2 inhibitors on acute HF, demonstrating a significant risk reduction for recurrent worsening HF event, leading to a new hospitalization.

P 03

GLP-1 RA Treatment and the Risk of Pancreatic Cancer in a Cohort of 209,529 Type 2 Diabetes Israeli Patients: Cox Regression Analysis with Time-Dependent Covariates

Rachel Dankner, Nirit Agay, Havi Murad, Liraz Olmer, Laurence S. Freedman
Ramat Gan, Israel

Background and Aims: Randomized controlled trials on GLP-1 receptor ag-

DIE GESUNDHEIT ÄLTERER ERWACHSENER IST KEIN SPIEL.

RSV KÜMMERT DAS NICHT.



- Das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV) ist verbreitet und infektiös.¹
- Weltweit werden jährlich hunderttausende ältere Erwachsene mit RSV im Krankenhaus behandelt.²
- Die Sterblichkeit bei diesen Personen liegt bei 4–8%.^{3–6}
- Ein erhöhtes Risiko einer RSV-Infektion besteht für ältere Erwachsene (60+ Jahre; auch ohne Grunderkrankung), insbesondere bei geschwächtem Immunsystem, sowie chronischen Atemwegs- oder Herzerkrankungen.^{3,7,8,9}



Erfahren Sie mehr auf www.impfakademie.de/rsv

*chronische Atemwegs- und Herzerkrankungen, wie z.B. COPD, Asthma oder Herzinsuffizienz; COPD = chronic obstructive pulmonary disease (Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung)

Referenzen: 1. Mesa-Frias M et al. J Manag Care Spec Pharm 2022;28(7):753-765. 2. Shi T et al. J Infect Dis 2020;222:S577-583. 3. Pastula S T et al. Open Forum Infect Dis 2017;4:ofw270. 4. Colosia A D et al. PLoS One 2017;12:e0182321. 5. Falsey A R et al. N Engl J Med 2005;352:1749-1759. 6. Binder W et al. Am J Emerg Med 2017;35:1162-1165. 7. RKI-Ratgeber RSV (https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_RSV.html, Stand: Sept. 2022). 8. Branche A R et al. Clin Infect Dis 2021;ciab595. 9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2018. RSV in older adults and adults with chronic medical conditions. <https://www.cdc.gov/rsv/high-risk/older-adults.html> (Stand Oktober 2022).

onists (GLP-1 RA) efficacy exclude patients with a history of pancreatitis or elevated amylase, as these drugs are possibly associated with risk for pancreatitis and pancreatic cancer (PC). We investigated the association of GLP-1 RA treatment as a time dependent exposure, with PC incidence, in a population-based cohort of Type 2 Diabetes (T2D) patients, while accounting for major confounding factors and time related biases, and adjusting for the history of other glucose-lowering medications (GLMs).

Methods: A historical cohort of all "Clalit" HMO adult members with T2D (N=558,383) was followed from 2009, when GLP-1 RAs first became available in Israel, until PC diagnosis, death, or end of follow-up in December 2017. We used a discrete form of the weighted cumulative quarterly exposure to GLP-1 RA to evaluate its association with PC incidence. This was implemented in a time-dependent covariate Cox model, with time origin at 2 years post diabetes diagnosis, adjusting for age, sex, ethnic background, sociodemographic status, baseline BMI, smoking history, and all other GLM history. The latter adjustment was implemented via time-dependent covariates based on quarterly GLM purchase data. In a sensitivity analysis, to reduce any bias due to avoidance of GLP-1 RA because of pancreatitis in patients as yet undiagnosed with pancreatic cancer, we omitted from the model the GLP-1 RA exposure in the previous year.

Results: During the follow-up period 1,473 PC patients were diagnosed over 3,389,807 person-years. Estimated hazard ratios (HRs) for PC per 1 defined daily dose (DDD) of GLP-1 RA were 0.70 (95 % CI: 0.39–1.27) taken during the previous year, 1.06 (95 % CI: 0.39–2.84) taken during the second to fourth year previously, and 0.28 (95 % CI: 0.08–1.07) taken during the fifth to seventh year previously. When GLP-1 RAs during the previous year was omitted, the estimated HRs were 0.71 (95 % CI: 0.33–1.52) taken during the second to fourth year previously, and 0.31 (95 % CI: 0.08–1.16) taken during the fifth to seventh year previously.

Conclusions: Our results do not support a positive association of GLP-1 RA treatment with pancreatic cancer incidence. It should be noted that physicians

may avoid prescribing these medications to patients with a history of pancreatitis or high amylase, introducing differential selection bias within the GLP-1 RA treated patient population. Nevertheless, since most pancreatic cancer that follows pancreatitis is diagnosed within one year of the pancreatitis, our sensitivity analysis reduces the risk of this bias.

P 04

Meta-Analysis Evaluating the Effect of Sodium-Glucose Co-transporter-2 Inhibitors on Pulmonary Artery Pressure Indices

Dimitrios Patoulis, Christodoulos Papadopoulos, Athina Dimosiari, Nikolaos Fragakis, Michael Doumas
Thessaloniki, Greece

Background and Aims: Pulmonary artery (PA) pressure indices have been shown to be highly predictive of surrogate cardiovascular outcomes, including cardiovascular mortality, especially in patients with heart failure (HF) or chronic kidney disease (CKD). Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors have demonstrated outstanding cardiovascular and renal benefits in patients with Type 2 Diabetes mellitus (T2DM), while these effects are sustained in patients with HF or CKD, regardless of T2DM status. Even though it is already established that SGLT-2 inhibitors improve left ventricular remodeling, their effect on right ventricular function and pulmonary vasculature are not known. Therefore, we sought to assess whether SGLT-2 inhibitors affect PA pressure indices in patients at high cardiovascular risk or with established cardiovascular disease.

Methods: We searched PubMed and Cochrane Library databases, from their inception to 15th February 2022 for randomized controlled trials enrolling adult patients regardless of T2DM status at baseline, assigned either to SGLT-2 inhibitor or placebo/active comparator. The primary safety endpoint was the change in mean PA pressure (PAP). We set as secondary efficacy outcomes the change in PA systolic pressure (PASP) and PA diastolic pressure (PADP).

Results: We pooled data from 3 relevant randomized controlled trials in a

total of 168 patients. Treatment with SGLT-2 inhibitors resulted in a non-significant decrease in mean PAP by 1.44 mmHg (MD=-1.44, 95 % CI-3.00 to 0.13, I2=0 %, p=0.07). In addition, SGLT-2 inhibitors did not pose a significant effect on PADP (MD=-1.77, 95 % CI -3.71 to 0.17, I2=50 %, p=0.07). Finally, SGLT-2 inhibitors did not affect PASP compared to placebo (MD=-2.21, 95 % CI -4.71 to 0.3, I2=0 %, p=0.08).

Conclusions: This is the first relevant meta-analysis addressing the effect of SGLT-2 inhibitors on PAP indices in adult patients with or without T2DM at baseline. Despite the fact that our results showed a numeric reduction in mean PAP, PADP and PASP, none of these effects was statistically significant. The results of our meta-analysis, despite being interesting, require further validation in larger prospective trials.

P 05

Effect of Sodium-Glucose Co-transporter-2 Inhibitors on Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Dimitrios Patoulis, Christodoulos Papadopoulos, George Kassimis, Nikolaos Fragakis, Vassilios Vassilikos, Asterios Karagiannis, Michael Doumas
Thessaloniki, Greece

Background and Aims: Arterial stiffness represents an established cardiovascular risk marker. Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors have significant cardio-protective effects. Herein, we sought to determine the effect of SGLT-2 inhibitors on pulse wave velocity (PWV).

Methods: We searched PubMed, Cochrane Library, and grey literature from inception to 7th February 2022 for randomized controlled trials (RCTs) enrolling adult subjects with or without type 2 diabetes mellitus (T2DM), assigned to a SGLT-2 inhibitor versus control, and addressing their effect on PWV. We set as primary efficacy outcome the change in PWV with SGLT-2 inhibitors versus placebo or control.

Results: We pooled data from six trials in a total of 452 enrolled participants assigned either to SGLT-2 inhibitor or control. Overall, SGLT-2 inhibitor treat-

EINFACH WIRTSCHAFTLICH. JETZT MIT RABATT- VERTRAG!¹



GRÜNES LICHT FÜR IHRE PRAXIS

Accu-Chek Instant – das zuverlässige und wirtschaftliche¹ Blutzuckermessgerät für alle, die einfach messen möchten.

Großes beleuchtetes Display.

Intuitive Farbskala.

Breite Blutauftragsfläche.

Sie haben noch Fragen oder möchten ein Demogerät?²

Unser Kundenservice ist für Sie da: **0800 4466800**

(kostenfrei, Montag - Freitag, 08:00-18:00 Uhr)

¹Eine wirtschaftliche Verordnung von Accu-Chek Instant ist bei Berücksichtigung der Umstände des jeweiligen Einzelfalls in vielen Fällen möglich. Accu-Chek Instant Blutzuckerteststreifen sind in der günstigsten Preisgruppe des vdek (inkl. Barmer) und vielen Primärkassen gelistet sowie in vielen Rabattverträgen enthalten. Weitere Informationen und Einzelheiten hierzu finden Sie unter www.rochediabetes.de/wirtschaftlichkeit.

²unentgeltlich für Schulungszwecke

MEINE HALTUNG ZU INSULIN



STABIL!
Für eine gleichmäßige
glykämische
Einstellung*

STABIL GEHT'S ENTSPANNTER: MIT TRESIBA®

● **Robustes Wirkprofil**†
mit geringer Variabilität und
hoher Alltagsfreundlichkeit‡,*

● **Weniger Einheiten**^{3,4,+}
für Effizienz und eine
budgetfreundliche Verordnung†

‡ Insulin degludec weist ein lang wirkendes, flaches und stabiles Wirkprofil mit geringer Variabilität von Tag zu Tag auf (letzteres untersucht in pharmakologischen Studien mit Typ 1 Diabetes).^{1,2} Das klinische Steady State von Insulin degludec wird nach 2-3 Tagen der Anwendung erreicht.^{1,2} * Wenn die Anwendung zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist, ermöglicht Tresiba® eine flexible Anpassung des Zeitpunkts der Anwendung. Es müssen immer mindestens 8 Stunden zwischen den Injektionen liegen.¹ Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die Flexibilität des Dosierungszeitpunkts von Tresiba® bei Kindern und Jugendlichen vor.¹ † Geringerer Dosisbedarf versus Insulin glargin 100 E/ml (Metaanalyse auf Basis der BEGIN Phase 3a Studien (ohne Flex-Studienarm) bei vormals insulinnaiven Menschen mit Typ 2 Diabetes (post-hoc Analyse)³ und 300 E/ml (bei vormals insulinnaiven Menschen mit Typ 2 Diabetes in Woche 24 (posthoc Analyse))⁴ ‡ Tresiba® ist aufgrund des im 2. AMNOG-Prozesses festgelegten Erstattungsbetrages therapiekostengleich zu Humaninsulin und deshalb wirtschaftlich, sofern die Verordnung eines Basalinsulins angezeigt ist. 1. Fachinformation Tresiba®, aktueller Stand. 2. Heise et al. Diabetes Obes Metab 2017;19:1032-1039. 3. Vora J et al. Diabetes Ther 2014;5:435-446. 4. Rosenstock J et al. Diabetes Care 2018;41:2147-2154.

Tresiba® 200 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen (FlexTouch®), Tresiba® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone (Penfill®). Wirkstoff: Insulin degludec. Zusammensetzung: Arzneilich wirksamer Bestandteil: 100/200 E/ml Insulin degludec, gentechnisch hergestellt in *Saccharomyces cerevisiae* mit Hilfe von rekombinanter DNS. Sonstige Bestandteile: Glycerol, Metacresol, Phenol, Zinkacetat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. Anwendungsgebiete: Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr. Bei Typ 2 Diabetes auch in Kombination mit oralen Antidiabetika, GLP-1-Rezeptoragonisten und schnell wirkenden Insulinen. Bei Typ 1 Diabetes immer Kombination mit schnell wirkendem Insulin. Art der Anwendung: Nur zur s.c. Injektion. Tresiba® steht in 2 Stärken zur Verfügung. Unterscheidung anhand der Farben des Etiketts und der Packung beachten. Die Dosisanzeige zeigt stets die Anzahl der Einheiten, daher darf keine Dosisumrechnung bei Umstellung der Stärke vorgenommen werden. Aus dem Fertigpen darf die Lösung nicht mit einer Spritze aufgezogen werden. Falls klinisch notwendig, kann eine Behandlung mit Tresiba® während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Eine engmaschige Überwachung der Blutzuckereinstellung wird empfohlen und die Insulindosis sollte individuell angepasst werden. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen Insulin degludec oder einen der sonstigen Bestandteile. Vorsicht bei der Kombination mit Pioglitazon (Spontanmeldungen von Herzinsuffizienz). Es liegen keine Daten über die Anwendung von Tresiba® bei Kindern unter 1 Jahr vor. Es ist nicht bekannt, ob Insulin degludec in die Muttermilch übergeht. Nebenwirkungen: Hypoglykämien. Ödeme zu Beginn der Behandlung. Reaktionen an der Injektionsstelle (Rötung, Schwellung, Entzündungen, Juckreiz und Blutergüsse), Lipodystrophie und kutane Amyloidose an der Injektionsstelle. Allergische Reaktionen, potenziell allergische Reaktionen, Urtikaria und Ausschläge; sehr selten generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen, die lebensbedrohlich sein können. Bei schneller Verbesserung der Blutzuckereinstellung vorübergehende Verschlechterung der diabet. Retinopathie. Warnhinweise: Verwenden Sie nur klare, farblose Lösung. Darf nur von einer Person verwendet werden. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Verschreibungspflichtig. Novo Nordisk A/S, Novo Allé, 2880 Bagsvaerd, Dänemark. Stand: Januar 2022

ment compared to control resulted in a nonsignificant decrease in PWV. Exclusion of a trial utilizing cardiac magnetic resonance imaging for the assessment of PWV demonstrated that SGLT-2 inhibitors induce a significant reduction in PWV by 0.21 m/s. When we restricted our analysis to RCTs enrolling subjects with T2DM, we observed that SGLT-2 inhibitor compared to control resulted in a significant decrease in PWV by 0.17 m/s.

Conclusions: SGLT-2 inhibitors do not decrease PWV in patients with established cardiovascular disease or cardiovascular risk factors. However, we have shown that SGLT-2 inhibitors lead to a slight, but significant decrease in PWV in patients with T2DM. The latter finding is of great value, based on the significant correlation between PWV and micro- and macrovascular complications of T2DM.

P 06

Effect of SGLT-2 Inhibitors on Cardiac Autonomic Function in Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Dimitrios Patoulis, Alexandra Katsimardou, Nikolaos Fragakis, Christodoulos Papadopoulos, Michael Doumas
Thessaloniki, Greece

Background and Aims: Cardiac autonomic neuropathy (CAN) is a common complication of Type 2 Diabetes mellitus (T2DM). We sought to determine whether sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors affect indices of CAN in patients with T2DM.

Methods: We searched for parallel group or cross-over randomized controlled trials (RCTs) enrolling adult subjects with T2DM, assigned to a SGLT-2 inhibitor versus placebo or active comparator, and addressing their effect on CAN. PubMed, Cochrane Library and grey literature sources were searched. The primary efficacy outcome was the change in the low-frequency/high-frequency (LF/HF) ratio. We set as secondary efficacy outcomes the change in the standard deviation of all 5 min mean normal RR intervals (SDANN) as well as the change in the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent RR intervals (r-

MSSD). The protocol has not been registered at a publicly available repository.

Results: We pooled data from four RCTs in a total of 247 subjects with T2DM. SGLT-2 inhibitor treatment did not have a significant effect on LF/HF ratio (MD = -0.11, 95 % CI; -0.35 to 0.12, I2 = 0 %, p = 0.36). SGLT-2 inhibitor treatment did not have a significant impact either on SDNN (MD = -2.83, 95 % CI; -7.41 to 1.75, I2 = 31 %, p = 0.23), or on r-MSSD (MD = -0.14, 95 % CI; -3.52 to 3.25, I2 = 46 %, p = 0.94). Overall risk of bias was graded as low across the selected RCTs.

Conclusions: SGLT-2 inhibitor treatment in patients with T2DM does not seem to provide any significant beneficial effect on CAN indices.

Cardio-vascular perspectives

P 07

NT-proBNP Point-of-Care Testing as a Screening Tool for Heart Failure Risk and CVD Risk in Type 2 Diabetes

Antonio Ceriello, Nebjosa Lalic, Eduard Montanya, Paul Valensi, Kamlesh Khunti, Michael Hummel, Oliver Schnell
Milan, Italy

Background and Aims: Heart failure (HF) is a common chronic and serious complication of Type 2 Diabetes (T2D) and should be detected as early as possible. Recent international practice guidelines recommend measuring the blood concentration of the natriuretic peptide NT-proBNP in patients with suspected HF for confirming or ruling out the diagnosis. Therefore, the measurement of NT-proBNP in patients with T2D, using a point-of-care testing (POCT) system may be helpful for HF detection and for identifying high-risk patients for preventative interventions. The primary objective of this observational study was to identify the number of T2D patients with a NT-proBNP concentration equal or above 125 pg/ml using a POCT system. The secondary objective was to determine the prevalence of HF in this subset of patients.

Methods: Overall 259 participants with T2D and hypertension, aged

50 years or older, with diabetes for more than 10 years, and absence of overt cardiovascular disease were recruited at two study centers. Demographic information on the patients was acquired by their attending physician during the visit. Additionally, circulating levels of NT-proBNP were measured by POCT using the CARDIAC proBNP+ assay (Roche) and the cobas h232 instrument (Roche). Patients were clustered according to their NT-proBNP concentration value in two groups: with NT-proBNP < 125 pg/ml and with NT-proBNP ≥ 125 pg/ml. Descriptive statistics was used for analysis of the clinical characteristics and laboratory values of both groups of patients. The differences between non-normally distributed baseline characteristics were analysed by Mann-Whitney U test. Chi-square test was employed for the comparison of categorical variables and testing the null hypothesis.

Results: Mean age was 66.1 ± 9.2 years, 55.2 % were female, 44.8 % were male, 60.6 % (n = 157) had a NT-proBNP < 125 pg/ml and 39.4 % (n = 102) had a NT-proBNP ≥ 125 pg/ml. Differences were observed among those with low and high NT-proBNP in mean age (63.4 ± 8.8 years vs. 70.1 ± 8.2 years, p < 0.001), diabetes duration (15.4 ± 5.9 years vs. 17.9 ± 7.3 years, p = 0.003), estimated glomerular filtration rate (eGFR) (86 ± 16 ml/min/1.73 m² vs. 76 ± 20 ml/min/1.73 m², p < 0.001), and prevalence of other comorbidities (45.9 % vs. 64.7 %, p < 0.00001).

Conclusions: Our results suggests that in diabetes NT-proBNP ≥ 125 pg/ml is associated with older age, a longer diabetes duration, a lower eGFR and a higher prevalence of comorbidities. These data may help stratify targeted screening for people with T2D at high risk of HF.

P 08

LV Remodeling Following Acute Myocardial Infarction: Differences Between ST-Elevation Myocardial Infarction and non-ST-Elevation Myocardial Infarction

Srilakshmi Adhyapak, Tinku Thomas, Apoorva Hegde, Ashwin Alex, Kiron Varghese
Bangalore, India

Background and Aims: The aim was to study the differences in left ventricular (LV) remodeling patterns in both ST-elevation myocardial infarction (STEMI) and non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) patients and outcomes at 12 months.

Methods: 103 patients presented with acute myocardial infarction (STEMI or NSTEMI) were retrospectively enrolled in the study. The LV remodeling was studied by 2D Echocardiography. At 12 months, information was collected by telephone for a clinical update (death and/or hospitalizations) or hospital out-patient visit for all patients.

Results: Of the 103 patients studied, 34 were female, 95 were hypertensives and 64 had diabetes. The mean age was 59.4 ± 14.6 years (median age: 60 years). A majority had experienced a STEMI ($n=54$), while 49 patients experienced an NSTEMI. The patients with NSTEMI were older ($p=0.07$) and had significantly greater number of hypertensives ($p=0.007$). 98 patients were followed-up after 1 year. At 1 year, there were 4 deaths and 7 re-admissions for heart failure. The time to readmission for heart failure in patients with STEMI was 6.2 ± 0.89 months and 5.9 ± 1.1 months in patients with NSTEMI ($p=0.19$). At baseline, NSTEMI patients had greater LV remodeling, which did not regress after 1 year. On the other hand, STEMI patients had lesser LV remodeling than NSTEMI patients at baseline, which regressed significantly at 1 year.

Conclusions: In patients with NSTEMI, the incidence of adverse LV remodeling was greater than in patients with STEMI. The patients with greater adverse LV remodeling at baseline, did not undergo negative remodeling at 1 year. This did not affect the clinical outcomes of death and re-admission for heart failure.

P 09

Arterial Stiffening, Blood Pressure Profiles and Melatonin Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiac Autonomic Neuropathy

Alexandr Serhiyenko, Veronika Sehin, Volodymyr Segin, Victoria Serhiyenko, Ludmila Serhiyenko
Lviv, Ukraine

Background and Aims: Diabetes-associated cardiac autonomic neuropathy (CAN) is often underdiagnosed serious complication of diabetes mellitus (DM) with approximately five-fold risk of mortality. Increased arterial stiffness (AS) and violated daily blood pressure (BP) profile are considered as the strongest predictors of cardiovascular morbidity and mortality. Melatonin has a role in the circadian rhythms, quality of sleep and has been additionally identified as one of the important regulators of glucose metabolism. The present study was designed to determine the relationship between AS, BP profiles, insulin resistance (IR) and melatonin levels among patients with type 2 DM (T2DM) and CAN.

Methods: The study involved 92 patients with T2DM, among them 46 patients with definite CAN and 46 without CAN. Patients were aged 50–59 yrs, had BMI of 26.8 ± 0.32 kg/m², a mean duration of diabetes of 7.4 ± 0.5 yrs and HbA_{1c} level of 7.3 ± 0.18 %. The diagnosis of CAN was based on the results of 5 standard cardiovascular tests. 24-hrs heart rate variability was evaluated using ECG “EC-3H” (“Labtech”), AS monitoring and BP daily patterns were assessed via TensioMed™ Arteriograph 24 (Hungary). Homeostasis model assessment IR (HOMA-IR) was calculated as follows: fasting glucose (mmol/l) \times fasting immunoreactive insulin (mIU/ml)/22.5. Melatonin in saline and immunoreactive insulin in blood were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using kits by DRG (USA). Statistics: ANOVA.

Results: We found out that development of CAN was associated with an increase in HOMA-IR (6.03 ± 0.9 vs 4.12 ± 0.7 , $p < 0.001$) and pulse wave velocity (PWV) (10.95 ± 0.23 vs 8.7 ± 0.43 m/sec, $p < 0.001$), as well as with a decrease in melatonin levels (9.3 ± 0.9 vs 19.7 ± 1.2 pg/ml, $p < 0.001$). Arterial stiffness parameters among patients with CAN exceeded physiological values and were considered high. The daily value of PWV was normal in 19.6 %, elevated in 47.6 % and pathological in 32.6 % of cases. No statistically significant changes in systolic and diastolic diurnal index of BP among the

two groups of patients ($p > 0.05$) were found. However, 60.9 % of patients with CAN had violations of diurnal BP profile, namely the daily profile of “non-dipper” was found in 45.7 %, and the “night-peaker” profile in 19.6 % of cases. Multiple regression analysis, after controlling for age, gender, diabetes duration, BP, HbA_{1c} and left ventricular mass index, showed an independent inverse association of melatonin levels with HOMA-IR and PWV ($p < 0.001$).

Conclusions: Nocturnal melatonin secretion is independently and inversely associated with IR, violation of BP profile and increase of AS. Further work is needed to fully elucidate the exact role of melatonin on the regulation of metabolic processes, BP patterns and arterial wall rigidity.

P 10

Is There Any Connection Between Plasma B12 Vitamin, Total Serum Homocysteine, and Increased Risk of Myocardial Infarction in NIDDM?

Ketevan Dundua, Liana Jashi, Rusudan Kvanchakhadze, Tamar Peschkova
Tbilisi, Georgia

Background and Aims: This study was undertaken to assess the association of vitamin B12 with homocysteine (Hcy) in people with diabetes on metformin (> 5 months), and to observe whether Hcy increased the risk of CVD, especially myocardial infarction (MI).

Methods: Case-control study was conducted to assess the effect of metformin treatment on Hcy, and Cbl in 53 Type 2 Diabetes (T2D) out-patients aged >45 years without bariatric surgery or gastric bypass. The study was conducted during one-to-one visits with endocrinologists and cardiologists in Georgia. The participants visited 8 endocrinologist and 5 cardiologists in 5 primary care clinics in the city Batumi in the period between March 10 and April 20, 2022. The patients were categorized into a metformin (33) and non-metformin group (20). Fasting serum tHcy and Cbl plasma level were measured in 33 non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) patients who



ProFet

Proteine und Fette beim Bolen



Das neue Schulungsprogramm: Fette und Proteine richtig berechnen

KIRCHHEIM

Der Diabetes-Verlag



ProFet Starterset

Curriculum, digitale Präsentationsfolien
(Download), Patientenbuch mit Arbeitsblättern
KI 43000, Preis 99,00 €



ProFet Patientenbuch mit Arbeitsblättern

ISBN: 978-3-87409-729-1
Preis 4,90 €



ProFet Verbrauchsmaterial für 10 Patienten

(je 10 Expl. Patientenbuch
mit Arbeitsblättern)
ISBN: 978-3-87409-730-7
Preis 39,90 €

Ihre
Bestellmöglichkeiten:



www.kirchheim-shop.de
oder

SVK GmbH
Abtlg. VA/Kirchheim-Verlag
Postfach 106016, 70049 Stuttgart
Tel. 07 11 / 66 72-14 83
Fax 07 11 / 66 72-19 74
E-Mail: kirchheim@svk-service.de

ProFet – von

Dr. med. Winfried Keuthage
und **Theresia Godde**. Das
neue Schulungsprogramm
zum Einfluss von Proteinen
und Fetten auf die post-
prandialen Glukoseverläufe.
Für Personen mit
Insulinpumpentherapie
oder intensiverter
Insulintherapie, die schon
an einer Diabetes-Schulung
teilgenommen haben.

Weitere Informationen
zu den Autoren, Inhalten
und Train-the-Trainer-
Seminaren finden Sie
unter www.profet.de

had received treatment with metformin (500–2000 mg) for at least 5 months before the doctor's visit, and in NIDDM patients not treated with metformin and analyzed for Hcy using HPLC with fluorometric detection, and plasma vitamin B12 using RIA.

Results: The Hcy levels showed no significant difference ($p=0.530$) among participants in the metformin group compared with those in the non-metformin group (10.5 ± 5.2 mol/L vs. 10.2 ± 4.3 mol/L). There was a significant difference ($p=0.011$) in the levels of plasma vitamin B12 among patients in the metformin group and among those in the non-metformin group (318.0 ± 192.2 pg/mL vs. 434.3 ± 300.7 pg/mL). The serum total Hcy levels showed a significant correlation with the duration of metformin treatment ($p=0.013$) and the amount of metformin received per day ($p=0.014$). It should be noted that plasma cobalamin was particularly low in patients with CVD.

Conclusions: This study found that plasma vitamin B12 deficiency in NIDDM is unequivocal, but requires further, in-depth studying to establish an accurate correlation between plasma vitamin B12 levels and hyperhomocysteinemia.

P 11

Yoga: A Practice to De-escalate Inflammatory Factors to Overcome Hypertension in Prediabetic Patients

Simmi Kharb, Neharika Saini, Rajesh Rajput, Gurpreet Singh Gill, Meenakshi Kaushik
Rohtak, India

Background and Aims: Prediabetes is associated with the simultaneous presence of insulin resistance and β -cell dysfunction. These abnormalities start well before glucose changes are detectable. Many complementary and alternative practices have been explored in both the prevention and treatment of diabetes. Yoga is one such Eastern practice. It has beneficial effects in terms of glycaemic control and scarce data is available regarding its effect on anti- and pro-inflammatory markers. The present study was designed to determine the effect of

yoga on β -cell function, insulin resistance and inflammatory markers in patients with prediabetes in the age group between 18 and 60 years.

Methods: In this study from the Endocrinology and Medicine OPD, hundred diagnosed people with prediabetes were recruited and followed for 6 months to assess the effect of yoga therapy. Fasting and postprandial glucose (PPG), fasting insulin, IL-6, hsCRP and HbA_{1c} at baseline were assessed. 3 months and 6 months of yoga were performed under direct supervision of a trained yoga instructor. IL-6, hsCRP, insulin and adiponectin were based on ELISA principle were measured. Data was analyzed using SPSS and ANOVA. Pearson's correlation and multivariate linear regression were applied.

Results: After starting yoga therapy, the prevalence of impaired fasting glycaemia (IFG) and of impaired glucose tolerance (IGT) declined. Moreover, yoga therapy was found to have favorable effect on weight in form of significant average weight loss. Reduction in hip and waist circumference and BM, body fat content percentage and visceral adiposity index, blood pressure, parameters of hyperglycemia, inflammatory markers, i.e. IL-6, hsCRP, triglycerides and LDL cholesterol with improvement in HDL cholesterol levels, and adiponectin levels (anti-inflammatory marker) was observed. VAI (visceral adiposity index) was maximally positively correlated with fasting plasma glucose (FPG), PPG & HbA_{1c}. Out of a total 13 IFG patients at baseline, 1 patients converted to euglycemia at 3 months and 4 patients at 6 months, and among 15 IGT patients at baseline, 3 patients converted to euglycemia at 6 months. From 72 IFG and IGT patients at baseline 6 patients achieved euglycemic state.

Conclusions: It can be concluded that yoga has an undoubted role in decreasing insulin resistance and hence, has promising role in prevention of prediabetes to diabetes conversion. The ease of doing yoga and its feasibility for every age group can make it a lifestyle intervention of choice in the future. Larger studies with a variety of ethnic groups are need for further guidelines mandating yoga for prevention of this disease with huge public health burden.

Diabetes and Obesity Management

P 12

Insulin Resistance, Sarcopenic Obesity in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Kateryna Pivtorak, Oleksandr Marchuk
Vinnytsia, Ukraine

Background and Aims: Recent studies have shown that skeletal muscle acts as an endocrine organ. Sarcopenia is based on several pathological processes: reduction in the number of muscle fibers, reduction in their size, violation of the innervation of myofibrils, as well as fatty infiltration of muscles (myosteatosis). Several studies have shown that fatty infiltration of muscles not only leads to loss of muscle mass and strength, but also contributes to insulin resistance, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and Type 2 Diabetes. Insulin resistance often accompanies NAFLD. Sarcopenic obesity in combination with progressive loss of skeletal muscle mass adversely affects the metabolic status, leading to a decrease in quality of life and the development of cardiovascular disease. The aim of this study was to establish the relationship between markers of inflammation, insulin resistance and sarcopenia in NAFLD patients.

Methods: The study involved 256 patients with NAFLD and normal weight, overweight or obesity, and 108 patients without NAFLD. An anthropometric survey, MRI and ECG were conducted. Levels of AST, ALT, GGT, the degree of liver steatosis and fibrosis using elastography (FibroScan) were measured. The ratio between the content of adiponectin and leptin was represented as log Adiponectin/Leptin. The stratification of CV risk was evaluated by the SCORE scale version for countries with high risk. We determined the level of inflammatory mediators (TNF- α , IL-1, IL-6), markers (CRP, fibrinogen), endothelin-1, insulin resistance index HOMA-IR, the thickness of the intima-media complex, presence of atherosclerotic plaque and stenosis of the carotid arteries for all patients.

Results: The body weight of men with NAFLD was 1.3 times higher

and their BMI was 1.4 times higher than in the group of healthy men. The body weight of women with NAFLD was 1.5 times higher compared to the group of healthy women. Their BMI was also 1.4 times higher than in the group of healthy women. Muscle mass of men and women with NAFLD was significantly lower ($p < 0.05$) than that of the respective healthy group. Moreover, muscle mass in healthy men was significantly higher ($p < 0.05$) than in the corresponding groups of women – healthy men had a 20.5 % increase in muscle mass compared to healthy women. Higher levels of inflammation, HOMA index, and a decrease in adiponectin levels were found in patients with NAFLD and sarcopenia compared with patients with preserved muscle mass. The component composition of body weight in NAFLD changed. Compared to healthy men with NAFLD, body fat was 35.2 % higher, while muscle mass and bone mass were lower by 29.1 % and 32.0 %, respectively. Compared to healthy women, body fat in women with NAFLD was 30.2 % higher, while muscle mass and bone mass were decreased by 17.4 % and 22.7 %, respectively. In men and women with NAFLD, strong inverse correlations ($r = 0.71$, $p < 0.001$) were found between muscle mass and hsCRP levels.

Conclusions: The pathogenesis of sarcopenia and NAFLD have common mechanisms: insulin resistance, increased inflammation, skeletal muscle secretion of myokines, myostatin and decreased adiponectin levels.

P 13

Remission of Type 2 Diabetes (T2D) and Weight Loss in Men with Hypogonadism and T2D Receiving Long-Term Testosterone Therapy in a Real-World Registry Study

Farid Saad, Karim Sultan Haider, Ahmad Haider, Gheorghe Doros, Abdulmaged Traish Berlin, Germany

Background and Aims: Hypogonadism is highly prevalent (up to 50 %) in men with Type 2 Diabetes (T2D) as well as in men with obesity. We aimed to assess long-term effects of testosterone therapy in hypogonadal men with T2D.

Methods: In a registry of 883 men with hypogonadism, 370 men (41.9 %) had T2D. 190 received testosterone undecanoate (TU) 1000 mg/12 weeks following an initial 6-week interval (T-group), 180 opted against treatment (CTRL). All patients received standard diabetes care including lifestyle courses at a diabetes center. Remission was defined as discontinuation of diabetes

drugs and $HbA_{1c} < 6.5$ % for the remaining observation time of at least six months. Weight and waist circumference were measured at every visit. Means and standard deviations of absolute measures over 13 years of treatment are reported.

Results: Mean follow-up was 9.3 ± 3.2 , baseline age was 61.0 ± 5.3 (T-group) and 63.0 ± 4.9 (CTRL) years ($p < 0.0001$). 302 men (81.6 %) were obese at baseline, 62 (16.8 %) overweight and 6 (1.6 %) had normal weight. HbA_{1c} decreased from 9.5 ± 1.4 % to 5.5 ± 1.2 % (79.8 ± 15.5 to 36.6 ± 1.9 mmol/mol) in the T-group and increased from 7.8 ± 0.7 % to 10.5 ± 1.2 % (61.8 ± 7.7 to 91.7 ± 13.3 mmol/mol) in CTRL ($p < 0.0001$ for both). Fasting glucose (mmol/L) decreased from 7.9 ± 1.3 to 5.4 ± 0.1 in the T-group and increased from 6.4 ± 0.8 to 8.2 ± 1.3 in CTRL ($p < 0.0001$ for both). HOMA-IR decreased from 10.2 ± 2.1 to 1.5 ± 0.3 in the T-group and increased from 7.3 ± 1.3 to 14.8 ± 2.5 in CTRL ($p < 0.0001$ for both). In the T-group, 89 men (46.8 %) received insulin at baseline at a mean dose of 38.0 ± 13.3 U/d. Dose requirement declined from 38.0 ± 13.3 to 4.1 ± 5.7 during the observation period. In CTRL, 71 men (39.4 %) received insulin at baseline at a mean dose of 31.2 ± 6.1 U/d. Dose requirement increased from



EINFACH KOMFORTABEL

Das EVERSENSE® E3 Glukosemesssystem ist das einzige Langzeitmesssystem mit einem unter die Haut eingesetzten Sensor, der fast 6 Monate hält.



DISKRETE ALARME

Der abnehmbare Smart Transmitter* bietet diskrete Vibrationsalarme direkt am Körper bei zu hohen oder zu niedrigen Glukosewerten.



HAUTFREUNDLICH

Ein täglich frisches Silikonpflaster für mehr Komfort und weniger Hautreaktionen.

* Bei abgenommenem Transmitter werden keine Glukosewerte ermittelt. Weitere Informationen und Angaben zu den Beschränkungen, Einschränkungen, Referenzen und Copyright-Informationen auf: www.diabetes.ascensia.de/eversense-e3/

Hier mehr erfahren zu Eversense® E3!



www.diabetes.ascensia.de/eversense-e3/

ENDLICH FREI VON TRADITIONELLEN CGM SYSTEMEN MIT DEM EINZIGEN LANGZEITSENSOR FÜR FAST 6 MONATE

DAS EVERSENSE® E3 GLUKOSEMESSSYSTEM IST DAS EINZIGE LANGZEITMESSSYSTEM MIT EINEM UNTER DIE HAUT EINGESETZTEN SENSOR, DER FAST 6 MONATE HÄLT.



Besuchen Sie Ascensia auf der Diabetes Herbsttagung in Wiesbaden, 25. – 26. November 2022, Halle Nord, Stand-Nr. 45

Oder einfach anrufen:

Das Eversense Team im Ascensia Diabetes Service beantwortet gern alle Fragen unter Tel. 0800 / 50 30 605 (kostenfrei)



31.2±6.1 to 44.5±5.6 ($p < 0.0001$ for both). In the T-group, 108 patients (56.8 %) went into remission. The median time to remission was 87 months. No patient in CTRL achieved remission. Waist circumference (cm) decreased from 117.9±14.8 to 98.2±4.3 in the T-group and increased in CTRL from 116.9±13.5 to 119.0±8.4 ($p < 0.0001$ for both). Weight (kg) decreased from 114.4±13.8 to 88.3±7.6 in the T-group and increased in CTRL from 102.7±14.1 to 104.5±10.2 ($p < 0.0001$ for both). Weight change from baseline was -21.5±5.2 % in the T-group and +9.3±3.0 % in CTRL ($p < 0.0001$ for both).

Conclusions: Long-term testosterone therapy with TU in men with hypogonadism and T2D progressively improved glycemic control. More than half of men achieved remission while glycemic control deteriorated in untreated men. Men treated with testosterone had sustained and progressive reductions in waist circumference and weight. Weight loss as well as improved body composition (reduction of fat mass and increase of lean body mass), a well-established effect of testosterone therapy, may have contributed to the improvements in glycemic control. Testosterone therapy in men with hypogonadism and T2D is a life-long treatment.

P 14

Analysis of the Relationship Between Physical Activity and the Severity of COVID-19 in Hospitalized Patients with Diabetes

Edyta Sutkowska, Dominik Marciniak, Karolina Sutkowska, Karolina Biernat, Janusz Sokółowski, Katarzyna Madziarska
Wrocław, Poland

Background and Aims: Due to the impact of physical activity on the immune system it is expected that regular physical activity can modify the course of an infectious disease. International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) is a tool to measure health-related physical activity. This study aimed to analyze whether prior to hospitalization the level of physical activity modified the severity of COVID-19 in patients with diabetes mellitus (DM).

Methods: Between November 2021 and March 2022, patients with COVID-19 were asked to complete the IPAQ. Information about comorbidities, basic parameters about patient status and the course of the disease were recorded in the hospital's source. The following were designated as the severity of the disease: death or a move to the Intensive Care Unit, the occurrence of complications, the length of hospitalization, the need for oxygen therapy, CRP (C reactive protein), procalcitonin (PCT). For this part of the study, only data from patients with DM were analyzed. The approval of the bioethical commission of the Wrocław Medical University was obtained.

Results: During the mentioned period 640 patients were hospitalized, and 124 gave their written consent to participate in the study, including 31 patients with DM. The patients' characteristics (mean/range): age: 72.1/37–91 years; BMI: 29.4/25.4–36 kg/m²; HbA_{1c}: 8.4/5.4–14.6 %. 27 (87.1 %) patients recovered and 5 (16.1 %) developed complications. The mean length of hospitalization was 14.3 (range: 4–49) days. 10 (32.3 %) patients did not need any type of oxygen therapy. The mean CRP was 72.1 (range: 3.6–300.1) mg/l and mean PCT was 0.82 (range: 0.01–9.3) ng/ml. The analysis of physical activity showed that 18 (58.1 %) patients had low, 10 (32.3 %) had moderate, and 3 (9.7 %) had a high level of physical activity. The mean energy expenditure was 1198.1 (range: 0–9240) MET-min/week. For any of the parameters describing the severity of the disease, no significant correlation was found with the level of declared physical activity. However, there was a tendency for a negative correlation between the IPAQ expressed in METs and the length of hospitalization (the higher the METs, the shorter the hospitalization). There was also no correlation between BMI and the need for oxygen therapy, but also for this analysis, a tendency to negative correlation was shown (the lower the BMI the lower risk of any form of oxygen therapy).

Conclusions: Although no statistically significant correlations between the level of physical activity and the severity of COVID-19 have been con-

firmed, the observed trend of shorter hospitalization in more physically active patients encourages research on a larger group. The limited size of the group also resulted in a lack of significance of the relationship between BMI and COVID-19 severity, which was previously confirmed in other studies. Unfortunately, a barrier to further research in this field may be a lower number of COVID-19 cases and the reliability of the retrospective use of IPAQ. However, given the expected benefits of regular exercise for the immune system, similar studies can be conducted to assess its effect on other inflammatory respiratory disorders.

P 15

Effect of the Online Services on Diabetes Compensation and De-compensation, also Blood Pressure and Low-Density Lipoprotein Changes under Quarantine and Isolation Conditions in Adjara

Liana Jashi, Miranda Basiladze, Eter Margalitadze, Rusudan Kvanchakhadze, Ketevan Dundua, Tamar Shervashidze, Shorena Kunchulia, Tamar Peshkova
Batumi, Georgia

Background and Aims: The COVID-19 pandemic has been a global challenge for the entire world. Medical workers in particular have been forced to adopt new technologies in order to adequately manage chronic diseases under conditions of social isolation and distancing. Online services, social media and mobile communication have all become an important element of their contact with patients. The aim of the study was to determine the impact of online services on the compensation and decompensation of diabetes mellitus, as well as on the variation of blood pressure (BP) and low-density lipoproteins under conditions of quarantine and isolation.

Methods: A retrospective cohort study examined the histories of patients before and after the pandemic (years 2019–2021) who used online services. The following parameters were evaluated: initial HbA_{1c}, LDL and BP from December 2019 and 2021.

Results: The medical history of 52 patients with Type 2 Diabetes,

24 women and 28 men, aged 42 to 67 years, average age 47 years, was studied. The duration of diabetes was from 4 to 7 years. All of them used online services during the quarantine period to control their disease. Initial HbA_{1c} was 6.2 % ± 0.6 % (4.3–5.6 %), LDL was 80–150 mg/dl (100–129 mg/dl) and BP was 120/70. During the pre-lockdown period, all were on medical treatment with statin and ACE inhibitor. Around 2020–2021, all patients got COVID-19. 44 were vaccinated (12 with Astra Zenecca, 22 with Pfizer, 10 with Sinopharm). 27 (51.9 %) patients had increased BP and needed anti-hypertensive drug dose correction. Glycated hemoglobin improved in 32 (61 %) cases, but worsened in 4 (7 %) cases. Lipid profile worsened in 22 (42 %) cases. 6 (11 %) patients stopped the statin without consulting a doctor, 2 of them developed myocardial infarction.

Conclusions: Online services are very important when managing patients in social isolation. HbA_{1c} improved by 61 %. Patients participating in the study had emotional stress due to the COVID pandemic, which was mainly manifested by an increase in BP. Deterioration of diabetes control in the remaining patients was explained by lack of exercise and weight gain. Control of the lipid spectrum and appropriate drug therapy reduce the risk of cardiovascular diseases and mortality.

P 16

Exploring the Effect of Garlic Extract on Weight, Insulin Resistance and Gut Microbiota in Obese Non-Diabetic Women: A Double-Blind Randomized Controlled Trial

Hanieh-Sadat Ejtahed, Fateme Ettehad Marvasti, Seyed-Davar Siadat, Ahmad-Reza Soroush, Zahra Hoseini-Tavassol, Shirin Hasani-Ranjbar, Bagher Larijani
Tehran, Iran

Background and Aims: The prevalence of worldwide obesity and overweight has nearly tripled over the past three decades and obesity is considered the most common health problem, causing many chronic diseases. Nowadays, medicinal plants have become more popular due to their higher access and relatively fewer

side effects. To assess the gut microbiota-mediated weight loss effects of garlic extract, this randomized double-blind clinical trial was conducted to investigate the effects of Allium (garlic extract) on anthropometric indices, insulin resistance and gut microbiota composition in obese non-diabetic women who were treated with a low-calorie diet.

Methods: 43 obese women were randomly divided into a garlic extract (400 mg Allium sativum powder containing 1 100 mcg allicin/tablet) (n = 21) or a placebo (n = 22) group by balanced block randomization. Women between 20 and 45 years of age, with body mass index (BMI) in the range of 30–40 kg/m², willing to comply with the study criteria, were included in this study. Subjects in both groups took two pills per day for 2 months. To reduce the daily caloric intake by 500 kcal, both groups were given a low-calorie diet throughout the study. Anthropometric measurements and collection of blood and faecal samples were performed at the beginning and at the end of the clinical trial. The composition of gut microbiota was evaluated using quantitative real-time PCR, and short-chain fatty acids (SCFAs) in faecal were determined by gas chromatography.

Results: 16 people in each group completed the 2-month trial. The participant's mean age in the Allium and placebo groups was 38 and 34 years. Side effects reported by two participants in the Allium group included itchy skin and heartburn. In the placebo group, two people also complained of bloating and insomnia. The Allium and placebo caused a 1.7 % and 2.7 % decrease in body mass index (BMI) from the baseline values (P < 0.01). Fasting insulin concentration significantly decreased in both groups (P < 0.01). The level of homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) decreased significantly in the Allium group (P = 0.007). The frequency of Akkermansia had decreasing trend while the abundance of Faecalibacterium and Bifidobacterium increased in the Allium group. Although changes in the concentration of faecal SCFAs in the Allium group were not significant, the concentration of butyrate had a slightly increasing trend. Faecal SCFAs levels

had no significant difference between the two groups (P > 0.05).

Conclusions: Despite weight loss and improvement of insulin resistance after taking Allium, slight changes were shown in the composition of gut microbiota in obese women.

P 17

Insulin Resistance as One of the Main Mechanisms in the Development of Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes

Anna Shapovalova, Rufat Aliiev
Kyiv, Ukraine

Background and Aims: Metabolic syndrome (MS) is a contemporary problem in modern medicine, both due to its high prevalence and significant influence on the risk of developing Type 2 Diabetes mellitus (T2DM). This study aimed to analyze literature on the mechanisms of development of insulin resistance and T2DM as one of the constituent components of MS.

Methods: During the scientific search, 50 sources of modern foreign literature were analyzed.

Results: Increase in adipose tissue in the body, especially abdominal fat, leads not only to psychological and aesthetic problems, but it can also be a trigger factor for a high risk of MS, which in turn is a trigger for the development of T2DM. One of the main causes of MS is insulin resistance (IR). IR manifests as the resistance of the body's cells to the effect of insulin and occurs as a result of a disturbance of the insulin signaling in these cells. In MS, proliferation and hypertrophy of adipocytes occurs together with their infiltration by macrophages and the subsequent development of inflammatory reactions, as a result of which the metabolic activity of adipose tissue is changed.

Conclusions: The cited literature indicate that MS proceeds with significant deviations from the physiologic level concentrations of proinflammatory cytokines and adipokines.

Clinical Perspectives

P 18

Cushing's Disease and Secondary Hypertension – A Case Report

Djuliana Mihajlovska, Ivica Smokovski, Zan Mitrev, Marijan Bosevski
Skopje, Macedonia (FYROM)

Background and Aims: Hypercortisolemia associated with Cushing's disease is one of the rare causes for secondary hypertension.

Clinical Case: A case of a 48-year-old male patient with metabolic syndrome, insomnia and impotence is presented. The patient had a rounded and plethoric facial appearance. Initial Overnight 1 mg Dexamethasone Suppression Test demonstrated no cortisol suppression (Cortisol 547 nmol/L), and the patient was referred to the University Clinic of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders for further investigation. Baseline laboratory results were ACTH=101.3 pg/ml, Triglycerides = 1.9 mmol/L, Total Cholesterol = 6.4 mmol/L, HDL = 1.2 mmol/L, LDL = 4.9 mmol/L, Na = 140 mmol/L, K = 4.3 mmol/L, Ca⁺⁺ = 1.19 mmol/L, VMA = 28.9 μmol/dU, Metanephrines = 1.0 μmol/dU. Daily cortisol rhythm was impaired (1200/808 nmol/L, 1600/704.6 nmol/L, 2000/680 nmol/L, 2400/730.4 nmol/L, 0600/901 nmol/L), while High Dose Dexamethasone 8mg Suppression Test showed cortisol suppression (906 nmol/L, 255.1 nmol/L). Additional tests included OGTT, DXA and chest X-ray with normal findings, abdominal CT with normal findings of adrenal glands, whereas MRI of the pituitary gland demonstrated asymmetry of pituitary with a presence of focal lesion centrally and posteriorly, 3 x 4 mm. Also, a CRH Stimulation Test was performed (0': Cortisol = 89.6 nmol/L, ACTH = 86.2 pg/ml, 30': Cortisol = 932.0 nmol/L, ACTH = 175.0 pg/ml, 60': Cortisol = 1100.0 nmol/L, ACTH = 190.5 pg/ml, 90': Cortisol = 1369 nmol/L, ACTH = 345.9 pg/ml, 120' Cortisol = 1550 nmol/L, ACTH = 436.9 pg/ml) in favour of pituitary Cushing's disease. Blood pressure was above the reference values and

treated with an ACE inhibitor (Tbl. Enalapril 5 mg 2 x 1) at the beginning of the investigations, and gradually increased to 10 mg 2 x 1. After proving the diagnosis of pituitary Cushing's disease, a radiosurgery with gamma knife was applied to the patient. During the postoperative monitoring of the condition, withdrawal of symptoms occurred. Normalized blood pressure values were recorded and the treatment with ACE inhibitor was discontinued.

Conclusions: The patient was investigated for hypercortisolemia according to Sy Cushing diagnostic algorithm and was diagnosed with pituitary Cushing's disease (Morbus Cushing). Surgical intervention led to the normalization of cortisol values, thus eliminating the cause of secondary hypertension.

P 19

Late Diagnosis of Dilated Cardiomyopathy and Fatal Outcome

M. Shervashidze, T. Shervashidze
Batumi, Georgia

Background and Aims: Dilated cardiomyopathy (DCM) is a common cause of heart failure (HF) and is the most common diagnosis in patients who undergo cardiac transplantation. DCM is characterized by dilatation and systolic dysfunction of one or both ventricles. Diagnosing cardiomyopathy in children in the acute care setting is essential, but frequently such patients present symptoms more commonly associated with other diseases.

Clinical Case: A 17-year-old male patient came to the emergency department with a complaint in the epigastric area and vomiting associated with eating pizza. It should be noted that 2 days before admission, the patient was hospitalized with the same complaint. Routine tests were performed. It was considered as food intoxication and the patient was discharged. In our clinic he had HR – 178', T/A – 107/70 mmHg, RR – 27', T – 36.7°C, SatO₂ – 96 %, weight – 55 kg. Tachycardia was the reason of referral to a cardiologist. An echocardiogram demonstrated a severely dilated left ventricle, severely depressed left ventricular function, mitral and aortic regurgitation.

The patient had a shortening fraction EF of 16 %, was diagnosed with DCM and referred to a specialized cardiological department. The patient died before implantation of cardiac pacemaker (after 2 months). Early and accurate diagnosis of a child with heart failure can be a difficult task. There are no definitive tests for myocarditis or cardiomyopathy. The clinician must be alert for the possibility of HF in any patient, and should start with a thorough physical examination, paying special attention to presenting vital signs. The patient's heart rate may be a clue of underlying cardiac disease. Tachycardia is commonly seen and usually relates to fever, fear, or a pulmonary problem. However, tachycardia may also be seen in a failing heart with arrhythmias or decrease in ventricular contractility, causing poor cardiac output. Bradycardia is rarely seen in an acutely ill patient and merits further evaluation for cardiac dysfunction. Patients with HF may present a normal cardiovascular examination, but a careful evaluation can reveal important markers of cardiac disease. Abdominal pain can be a presenting symptom in patients with HF.

Conclusions: Diagnosing HF in the pediatric population begins with maintaining a high level of suspicion. Vital signs should be reviewed, and potential diagnoses considered comprehensively. In addition, the physical examination should be thorough and directed. Only after a diagnosis is considered, additional testing can be performed and lead to the appropriate treatment. It is often difficult to make the diagnosis of HF if the disease is not consciously considered as a possibility. Armed with knowledge and clinical suspicion, the astute physician will make this diagnosis difficult to miss.

P 20

Cardiovascular Risk Reduction Following Bariatric Surgery in a Patient with Type 1 Diabetes

T. Shervashidze, D. Abuladze, R. Kvanchakhadze,
L. Jashi, M. Shervashidze
Tbilisi, Georgia

Background and Aims: Type 1 Diabetes mellitus (T1DM) is traditionally considered a disease of lean people. However, obesity is becoming increasingly com-

NovoPen® 6 & NovoPen Echo® Plus – digital und smart



Smartpens – ideale Partner für innovative Insuline von Novo Nordisk

NovoPen® und NovoPen Echo® sind eingetragene Marken der Novo Nordisk A/S, Dänemark.

DE22NP600031



Für mehr Informationen einfach den QR-Code scannen oder die Website aufrufen:

www.novonordiskpro.de/diabetes/novopen.html

**NovoPen® 6))
NovoPen Echo® Plus))**

Live-
Beratung

DDG-Tagung
KIRCHHEIM,
Stand 73



DIGITAL – FLEXIBEL – AKTUELL

Die neue Diabetes Schulungs-Lounge

Bundle Typ-1-Diabetes*



Sie finden auf einen Blick alles, was Sie für Ihre erfolgreiche Diabetesschulung benötigen: Vom schnellen Download der aktuellen Schulungsmaterialien bis hin zu umfangreichen Informationen und Praxistipps für Ihren Schulungsalltag.

Bundle Typ-2-Diabetes*



Werden Sie heute noch Teil der Diabetes Schulungs-Lounge zum aktuellen Vorzugspreis von 129,- Euro**.

Wir beraten Sie gerne unter:
info@diabetes-schulungs-lounge.de
Tel.: 06131 – 960 70 62

** je Bundle pro Jahr, Mindestlaufzeit 3 Jahre

www.diabetes-schulungs-lounge.de



In Kooperation mit:
FIDAM
FORSCHUNGSINSTITUT DIABETES



mon in individuals with T1DM – about 30 % of T1DM patients are overweight or obese. The consequences of obesity in these patients are of particular concern, as they increase the risk of both diabetes-related and obesity-related complications, including CVD risks and various types of cancer. Important targets for risk reduction include hypertension, proteinuria, obesity, HbA_{1c}, lipid levels, and smoking cessation. The reduction in body weight after surgery is accompanied by a reduction in total daily insulin requirements in patients with obesity and T1DM. There is good evidence that lowering HbA_{1c} levels will decrease the risk of CVD, retinopathy, neuropathy, and nephropathy. While bariatric surgery has long been considered an effective treatment option for patients with Type 2 Diabetes, the evidence regarding its benefits on weight loss and the prevention of complications in T1DM patients is scarce.

Clinical Case: A retrospective study was conducted on a 37-year-old male patient with T1DM who has been on insulin therapy since he was 14 years old. The patient underwent sleeve gastrectomy. Short-term outcomes of bariatric surgery were examined, including insulin doses, HbA_{1c} levels, lipid profile, blood pressure and body mass index (BMI), and were compared prior to the surgery to 6 months after the surgery. Bariatric surgery was associated with a significant reduction in insulin requirement. Daily doses of insulin glulisine decreased from 120 unit to 28 unit after 6 months. There was no significant decrease in insulin glargine daily doses. HbA_{1c} level decreased from 10.2 % to 7.1 %. A decrease in BMI was documented 6 months after the bariatric surgery from 39.5 kg/m² to 27.8 kg/m². The surgery was also associated with a statistically significant reduction in systolic and diastolic blood pressure and a significant beneficial rise in high-density lipoprotein (HDL), reduction in the levels of low-density lipoprotein (LDL) and triglycerides (TG) without antihypertensive and lipid-lowering therapy. Microalbuminuria was not present prior to the surgery. The weight loss after the surgery increased physical activity level of this patient. Smoking cessation is strongly recommended to all patients

before bariatric surgery. The patient quit smoking after the surgery.

Conclusions: Bariatric surgery offered a significant reduction in BMI in a patient with T1DM and obesity. It provided a myriad of health benefits. It can be concluded that the normalization of metabolic parameters starting with lipid levels to blood glucose levels, following bariatric surgery in a timely manner, could reduce the incidence of adverse cardiovascular events. Smoking cessation is part of an overall strategy to lower CVD in T1DM patients. Studies show that performing more than 150 minutes of moderate physical activity, or 75 minutes of vigorous physical activity, every week can achieve a 30 % CVD risk reduction, and walking at least two hours a week reduced the incidence of premature death from CVD by about 50%. The patient is currently in follow up.

P 21

Diabetes and its Legacy Effects

Muhammad Shoab Zaidi
Riyadh, Saudi Arabia

Background and Aims: Metabolic syndrome is the concurrence of the metabolic risk factors for both diabetes and cardiovascular disease, namely, hypertension, hyperglycemia, dyslipidemia and abdominal obesity.

Clinical Case: A case of 59 yrs old morbidly obese Saudi lady is described. She had Type 2 Diabetes for 34 yrs, hypertension, advanced proliferative diabetic retinopathy (S/P laser), ischemic heart disease, chronic kidney disease 5-A3, dyslipidemia, osteoarthritis knees and obstructive sleep apnea (on O₂ inhalation, 4 ltrs/m and BiPAP). The patient was non-compliant to medications, diet, exercise and follow-ups. No hypoglycemic episodes were evident at home. She had decreased hearing from both ears. There was a past history of left breast abscess (S/P incision & drainage twice), recurrent urinary tract infections, acute right hemispheric stroke following acute coronary syndrome (5yrs ago, S/P percutaneous coronary intervention and stenting), ischemic neuritis right ear and cataract extraction. There was a positive family history of Type 2

Diabetes and obesity. She was allergic to Ceftriaxone and Strawberries, and was on basal bolus insulin regime, Linagliptin, dual anti-platelets, statin, Hydralazine, calcium carbonate, 1 alphacalcidol and a proton pump inhibitor. On evaluation last on 10.11.2020, the patient had moderate bilateral pedal edema (L>R) and absent vibration sensation at left ankle. Her available records indicated the following trends for her physical and biochemical values from 2015–2020: BMI (41.33–53.24 kg/m²), HbA_{1c} (14.1–6.5 %), eGFR (44–10 ml/min), Albumin/Creatinine ratio (643–1119.58 mg/g). Subsequently, the patient was lost for follow-up.

Conclusions: The case depicts the legacy effect of uncontrolled diabetes (with microvascular and macrovascular sequelae), and the tendency for recurrent infections. It is also apparent that as the patient's renal function progressively deteriorated, her blood glucose started coming under control, due to reduced insulin clearance through the affected kidneys.

P 22

Indian Consensus for the Utilization of Combination of Dual Antiplatelet and Statin Therapy for the Stratified Treatment of Acute Coronary Syndrome

Jay Shah, Prashant Kharche, Ajeya Mundhekar, Pradeep R Kumar, Soumik Chaudhuri, Joy Sanyal, Sukriti Bhalla Singh, Omer Mustafa Hasan, Saikat Kanjilal, Ameya MT, Md Sadiq Azam, VSR Bhupal (STRATIFY study group)
Ahmedabad, India

Background and Aims: The aim was to formulate a consensus statement for the utilization combination of dual antiplatelet (DAPT) and statin combination in the stratified treatment of acute coronary syndrome (ACS) based on the contemporary evidence and the real-world experiences of the Indian cardiologists.

Methods: A virtual collaborative educational initiative was convened from May 27, 2022, to June 18, 2022, through a series of 16 nationwide virtual interactive meetings by leading cardiologists (n=275) at the forefront of ACS management. The cumulative clinical experience was approximately 2,200-man-

years. The participants rated their level of agreement on 6 questions with each item on a 5-point Likert scale. This was preceded by a contemporary evidence-based discussion on the contemporary updates for the combination of DAPT and statin. The consensus was pre-defined as >60% of the panel agreeing/disagreeing on any item. There were 4 objective choice – best suited response-based questions. GraphPad 9.4.0 and ANOVA were used for statistical analysis.

Results: The highest agreement was for the concurrence on the clinical relevance of the concept of stratified treatment of ACS (95.4%). The agreement score (%) for that DAPT/statin combination is underutilized was 83.8%, followed by the need for optimal management of ACS (75.5%), the relevance of BATTLE AMI hypothesis (74.6%), clopidogrel preferred for de-escalated DAPT approach (72.1%), de-escalation therapy is part of the optimization approach (61.8%) ($p < 0.0001$). The participants opined that: ischemic risk is the most important factor to choose DAPT (67.6%), other ongoing therapy is an important determinant of DAPT adherence (59.5%), and patients with high CV risk are the best suited for prolonged DAPT therapy (46.5%), DAPT should be continued for at least 1 year (50%).

Conclusions: We observed a high preference for the combination of DAPT and statin for the stratified treatment of ACS, including patients with diabetes, who have high cardiovascular risk. We attribute this to a high level of perceived effectiveness based on the recent clinical trials. The combination of DAPT and high potent statin, like rosuvastatin, provides an additional choice in the therapeutic armamentarium for the optimal management of ACS.

P 23

Evaluation of Specialized State Program of Outpatient Care in Terms of Effective Monitoring of Diabetes Mellitus and Detection of its Complications in Tbilisi

Khatuna Kekelashvili, Badri Gvadzabia, Liana Jashi
Tbilisi, Georgia

Background and Aims: The implementation of any state program is related

to the provision of a full range of outpatient services to patients. Carrying out preventive measures necessary for diabetes mellitus and its complications prevents disease decompensation and impedes development of late complications. Family doctors are considered as the main link in the outpatient service. As for the management of diabetes mellitus, in this service endocrinologist, cardiologist, ophthalmologist, nephrologist and angiologist were involved. The awareness of doctors and patients and continuous medical education / professional development serve as the basis for ensuring effective control of diabetes mellitus and early diagnosis of its complications. The study was aimed at evaluating the state program outpatient services in terms of diagnosing diabetes mellitus and revealing its complications in Tbilisi population.

Methods: A cross-sectional study using a special structured questionnaire developed by us was conducted in 11 outpatient facilities of high referral index in Tbilisi. 25 family doctors, 25 ophthalmologists and 15 cardiologists took part in the study. Participation in an extra training course in diabetology and main diabetic complications were monitored.

Results: 70% of family physicians and only 22% of ophthalmologists have passed additional training in diabetes mellitus, with 96% and 70% of which, respectively, reported participation in continuous medical education and/or professional development programs at least twice a year. 40% of cardiologists have passed additional training in diabetes mellitus, although every cardiologist reported participation in continuous medical education and/or professional development programs, and majority of them (67%) do so at least once a year. For early detection of the complications of diabetes mellitus, family doctors most often suggested carrying out regular organized screening (glucose monitoring, glycated hemoglobin test) in different target groups (88%), raising awareness in the population through mass media (85%) and/or implementation of interdisciplinary approach (56%). Arterial hypertension and cardiovascular diseases were most frequent complications (45%). According to 96% of

ophthalmologists, retinopathy is the most common complication of Type 2 Diabetes mellitus (91%). 92% of them meet the patients requiring emergency treatment due to diabetic retinopathy. 96% of ophthalmologists are aware of information about the geographical and financial availability of laser surgery for treatment of diabetic retinopathy (fully aware – 68%, partially aware – 28%). 96% of cardiologists believe that cardiac ischemia is the most common complication of Type 2 Diabetes mellitus. According to the survey respondents (60%), patients with Type 2 Diabetes mellitus should see a cardiologist at least once a year, and patients with complications – twice a year (60%), respectively. 87% of cardiologists provide patients with detailed information about complications.

Conclusions: It is necessary to boost additional training capacity in diabetes for auxiliary specialists, as well as early referral of the patients with developed complications to the relevant specialized clinics under the state program that will significantly increase the quality of services for diabetic patients, prevent disability at retinopathy and reduce the mortality rate caused by cardiovascular diseases.

P 24

Current Lessons and Perspectives from the 2022 Virtual International Heart Failure Summit for Angiotensin Receptor-Nephrilysin Inhibition (ARNI) as Revolutionary Drug Among Guideline-Based Treatments in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (HFrEF)

Puneet Verma, Praveen Chandra, Rabin Chakravorty, Jabir Abdullakutty, Sudhir Koganti
Mohali, India

Background and Aims: Contemporary global evidence and practices for the management of heart failure (HF) with emphasis on HF with reduced ejection fraction (HFrEF), and the role of ARNI in the forefront were disseminated through live symposia.

Methods: A virtual learning collaborative educational initiative was convened on 14th May 2022 by Prof. Michael Bohm live from Germany with

high expertise rank within 0.015 % of authors worldwide. The participants included 659 people from India at the forefront of HF management.

Results: The science of neuroendocrine modulation in HF has developed to be a cornerstone that supports the combination therapy to block the mediators of HF. PARADIGM-HF trial provides new insights into the role of reverse cardiac modeling as a marker of better prognosis in HF and supports the arguments for the early initiation of ARNI. Early use is likely to have a positive impact on patient outcomes, and postponing treatment might cause events. There is a reverse J-curve relationship between on-treatment blood pressure (BP) and all-cause mortality with a nadir of risk at a BP of 132/74 mmHg in patients with HF. PARADIGM-HF analysis reflects the dynamic changes in cardiovascular and systemic parameters prior to sudden cardiac death. ARNI may lead to a substantial reduction in diuretics. Patients with diabetes and HFrEF enrolled in PARADIGM-HF who received ARNI had a greater long-term reduction in HbA_{1c}.

Conclusions: Newer insights reveal ARNI are distinctive for the modulation of neuroendocrine pathways. The early treatment for maximal outcomes is now evidence-based and the contemporary 2021 ESC Heart Failure Guidelines recommend ARNI to be started early.

Experimental Cardiometabolic Outcomes

P 25

The Use of Novel Animal Models in silico to Identify Obesity-Associated Variants That May Influence Risk of Developing Cardiovascular Co-morbidities

Sambhavi Sneha Kumar, Eleanor Raffan, Natalie Wallis, Thiviya Sivakanthan
Cambridge, United Kingdom

Background and Aims: Genetic loci associated with the development of obesity may overlap with regions exerting pleiotropic effects on risk factors for cardiovascular disease. However, existing work investigating the genetic

basis of obesity in humans is restricted by limitations of sample size, and only explains a small proportion of the heritability of obesity-related traits. Species such as the domestic dog (*Canis lupus familiaris*) and the pig (*Sus domesticus*), in which selective breeding has created genetic bottlenecks which enable genotype-phenotype correlations to be identified with increased power, may provide novel insights. If translatable to humans, this may suggest new indirect candidates in the context of polygenic risk scoring for cardiovascular disease.

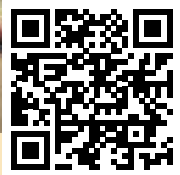
Methods: Single nucleotide polymorphisms (SNPs) that were significantly associated with body condition score in Labrador Retrievers (n=241) were identified following a genome-wide association study. Positional candidate genes were identified and their role in the development of obesity was explored using the following lines of evidence: i) the identification of statistically over-represented signalling pathways; ii) tissue-specific expression data; iii) in vivo modelling databases; iv) comparison with loci associated with adipose accumulation in pigs following analysis of publicly available quantitative trait locus data; and v) data from existing human studies.

Results: The Wnt signalling pathway was overrepresented amongst the 19 canine candidate genes when compared to the genome as a whole ((X2(1, N=20 700) = 16.5881, p < 0.000001). Tissue-specific enrichment of *cdh8* expression in the brain compared to peripheral tissues in *Canis lupus familiaris* may support a potential role of central Wnt signalling in determining obesity risk. In pigs, the Wnt signalling-associated gene *lrp5* was found within the chromosomal region most strongly associated with adiposity.

Conclusions: This investigation suggests that genetic variants within the Wnt signalling pathway may influence obesity risk across several species, and hence be associated with increased incidence of cardiovascular disease. This in silico approach will be supplemented with work in vitro and in vivo to elucidate the mechanisms by which dysfunctional Wnt signalling can contribute to obesity development.



PP-GN-DE-0544



Nasales Glukagon Baqsimi® bei schweren Hypoglykämien – einfach

Baqsimi®[®] ist ein nasales Glukagon zur Behandlung schwerer Hypoglykämien bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Diabetes mellitus. Welche Besonderheiten es hat, wie es wirkt und wer davon profitieren kann, erfahren Sie hier!

diabetologie-online.de/a/baqsimi

Mit freundlicher Unterstützung der Lilly Deutschland GmbH



Rasi Bhadrani - Stockphoto



Atherosclerotisch bedingte kardiovaskuläre Erkrankungen (ASCVD) und Typ-2-Diabetes: Potenzial von GLP-1 RA nutzen

Wie hängen ASCVD und Typ 2 Diabetes zusammen? Was dahintersteckt und welche Rolle GLP-1 Rezeptoragonisten dabei spielen können? Jetzt aktuelle Therapiestrategien bei Typ 2 Diabetes, informative Video- und Podcastformate sowie vieles mehr entdecken.

diabetologie-online.de/a/Ozempic



Lilly Deutschland GmbH

PP-TR-DE-0051



Interview mit einem Hormon? Das GIPt's!

Das glukoseabhängige insulinotrope Polypeptid, kurz GIP, ist für bis zu 70 % des Inkretin-Effekts verantwortlich. Darüber hinaus hat es auch weitere Funktionen im Körper. Welche? Darüber berichtet GIP im Interview!

Erfahren Sie hier mehr: diabetologie-online.de/a/GIP

Mit freundlicher Unterstützung der Lilly Deutschland GmbH

P 26

Hypoxic Preconditioning Effects under Insulin Resistance and Heart Hypertrophy in Rats

Kozlovska M., Babicheva V., Vasylenko M., Rozova K., Portnychenko A. Kyiv, Ukraine

Background and Aims: Cardioprotective mechanisms in the hypertrophied or insulin resistant heart is not fully elucidated. Insulin like growth factor IGF-1 is known to exert cardioprotective effects through downstream kinases PI3K/Akt/GSK-3beta, and to regulate myocardial remodeling, glucose metabolism, cell survival, apoptosis, oxidative stress etc. The aim of this study was to characterize IGF-1/PI3K/Akt-mediated cardioprotection in hypertrophied or insulin resistant hearts after hypoxic preconditioning in response to severe whole-body hypoxia or isolated heart ischemia/reperfusion.

Methods: Experiments were performed in male adult Wistar rats, and spontaneously hypertensive rats (SHR) with pressure overload-induced heart hypertrophy. Insulin resistance was induced by high fat diet (58 % kcal from fat). The animals were exposed to hypoxic preconditioning using mild hypobaric hypoxia séances in barochamber (5 600 m, 3 h). In 24 h, hearts were isolated with urethane narcosis and subjected to ischemia/reperfusion in a Langendorff mode, infarct size was detected with TTC staining. The other group of rats after preconditioning were subjected to severe hypoxia (9 000 m, 3 h). PI3K inhibitor wortmannin or IGF-1 receptor blocker picropodophyllin were used for testing of cytoprotective signaling. Protein expression was assayed by Western blotting. Proapoptotic response was evaluated using caspase-3 activity assay. Myocardial injury was examined by electron microscopy.

Results: In SHR, the left ventricular expression of IGF-1 and Akt was lower by 42 % or 63 %, respectively, compared to Wistar rats. Insulin resistance increased GSK-3beta expression and phosphorylation. Hypoxic preconditioning intensified IGF-1/PI3K/Akt-mediated cardioprotective effects preventing myocardial injury and mortality

in severe hypoxia, limiting infarct size and improving postischemic functional recovery of isolated hearts. These effects were less pronounced in hypertrophied or insulin resistant hearts. PI3K inhibitor or IGF-1 receptor blocker decreased Akt phosphorylation, and diminished cytoprotective effects of preconditioning. In SHR, influences of the blockers were significantly reduced.

Conclusions: The pressure overload-induced left ventricular hypertrophy is accompanied with reduction of IGF-1/PI3K/Akt-dependent prohypertrophic and cardioprotective signaling. Insulin resistance stimulated GSK-3beta-mediated proapoptotic signaling. Hypoxic preconditioning mediated by IGF-1/PI3K/Akt-signaling loses its effectiveness during prolonged cardiac hypertrophy, as well as insulin resistance development.

P 27

snoRNAs as a Novel Genetic Marker to Facilitate Patient-Specific Conduit Choice for Coronary Artery Bypass Grafting

Ujjawal Kumar, Russell S. Hamilton Cambridge, United Kingdom

Background and Aims: Specific snoRNAs (small nucleolar RNAs) are associated with failed venous grafts after coronary artery bypass grafting (CABG). It is hypothesised that snoRNAs have a structural similarity to the spliceosome (a cellular assembly involved in splicing of the pre-mRNA transcript to produce mature mRNA). We further investigated this hypothesised structural similarity of snoRNAs to the spliceosome, with the aim of proposing a mechanism for their role in CABG failure and other cardiovascular diseases in general.

Methods: snoRNA and spliceosomal RNA sequences from the human reference genome (GRCh38) were obtained from Rfam (a repository of non-coding RNAs). 2D and 3D structural modelling of the snoRNAs were undertaken using the ViennaRNA suite of computational tools and SimRNA, respectively. Utilising multiple tools within ViennaRNA, sequential and structural similarities between individual

snoRNAs and the spliceosome were investigated to identify the snoRNAs with the greatest similarity, which were our candidate snoRNAs for in-depth pairwise comparison.

Results: The initial results suggested that the vast majority of the forty snoRNAs of interest showed some form of structural similarity to the spliceosome. Subsequently, 3D structural prediction and comparison (using SimRNA) was undertaken (selected as described above) to identify the snoRNAs with high degrees of structural 3D similarity. Mapping of the regions of similarity subsequently confirmed these sites to be located within the catalytically active site of the spliceosome. These mapped sites are thus functionally important for the spliceosome's role in splicing, meaning that this structural similarity has functional significance.

Conclusions: We therefore propose that these snoRNAs mimic spliceosomal structure and interfere with spliceosomal function. Variation in the snoRNAs could therefore lead to mis-splicing of pre-mRNA and subsequently pathological tissue remodelling. Tissue remodelling is a key part of vascular tissue response in venous grafts after CABG and relies on physiological as well as appropriate pre-mRNA splicing. Mis-splicing due to variation in these snoRNAs could explain the significantly increased graft failure rates for venous grafts after CABG. On the contrary, arterial conduits for CABG are used less frequently in cardiovascular surgery but have much lower long term graft failure rates. Therefore, it is proposed that arterial conduits should be the preferred conduit for an individual with the snoRNA variants associated with increasing risk of venous graft failure. Thus, genetic screening for snoRNAs of interest, as identified in this study, could inform the choice of conduits for CABG and therefore provide a novel approach for surgical workup, improving patient outcomes by reducing likelihood of graft failure and need for re-intervention.

P 28

The Cardioprotective Effect of Hypoxic Preconditioning and its Mechanisms in Rats Exposed to Severe Hypoxia

Babicheva V., Kozlovska M.G., Rozova K.V., Dubova M.G., Tymoshenko K.R., Vasylenko M.I., Tsapenko P.K., Sydorenko A.M., Portnychenko A.G. Kyiv, Ukraine

Background and Aims: With the COVID-19 pandemic, the issue of increasing the protection of body tissues against severe hypoxic damage has become urgent. Hypoxic preconditioning (HP) is known for its protective effect in ischemic heart damage, but its possible protective effects in severe hypoxia (SH) have not yet been investigated. The aim of this work was to determine the protective effect of HP and its mechanisms under conditions of exposure to SH.

Methods: The experiment was performed on adult male Wistar rats. HP was carried out by “lifting” in a pressure chamber at 5 600 m for 3 h. After 24 h, SH was reproduced according to our own method, “lifting” the animals to 9000 m for 3 h in a pressure chamber. To study the mechanisms, a phosphoinositide-3-kinase (PI3K) blocker, wortmannin, was used, which was administered intravenously 30 minutes before SH at a dose of 2 µmol/L of circulating blood volume. The ultrastructure of the myocardium was assessed using electron microscopy.

Results: HP contributed to 100 % survival of rats in SH, including using wortmannin, which significantly increased lethality under conditions of SH. SH increased the number of structurally altered mitochondria, led to their pathological swelling, which indicated their dysfunction. SH also caused an increase in the thickness of the endothelium of the myocardial capillaries, which led to disturbances in metabolism and gas diffusion. SH contributed to swelling and destruction of myofibrils. The use of wortmannin significantly increased the destructive changes of both myofibrils and mitochondria, which were subjected to irreversible necrotic processes. Also, wortmannin significantly increased the thickness of the histohematal barrier and reduced the number of polysomes.

As a result, the synthetic function of cell proteins decreased. Instead, HP contributed to an increase in the total number of mitochondria and polysomes, which is a sign of the activation of their morphogenesis, caused a slight swelling of mitochondria, which may indicate the optimization of the work of organelles while preserving the integrity of membranes. HP reduced the thickness of the endothelium of capillaries, significantly reduced the violation of the ultrastructure of myofibrils and mitochondria, and prevented further development pathological injuries from exposure to SH. With the administration of wortmannin, the protective effects of HP were slightly reduced.

Conclusions: Our results indicate a protective effect of HP in rats under conditions of SH, which is manifested by an increase in animal survival, a decrease in morpho-functional disorders of the myocardiocytes ultrastructure, and activation of compensatory and adaptive reactions of cells. One of the mechanisms involved in the protective effects of hypoxic preconditioning is the signaling pathway involving PI3K.

P 29

Oral Insulin Delivery Improves Blood Viscosity Alterations in Type 1 Diabetes

Nawel Kaddour, Fadia Bekhti-Sari, Farah Benyettou, Ali Trabolsi, Nassima Mokhtari-Soulimane Tlemcen, Algeria

Background and Aims: Elevated blood viscosity is a pathogenic factor of diabetic cardiovascular complications. Hyperglycemia provokes diuresis which leads to decreased plasma volume, increased hematocrit and subsequently the blood viscosity. In a previous study, we demonstrated that insulin administered orally allows a better control of glycemia than subcutaneous insulin. In this study, we aimed to evaluate the impact of insulin in its two forms on the rheological properties of blood.

Methods: Our study was carried out in 3 groups of Wistar rats with induced diabetes. Group 1 received oral insulin-loaded nanoparticle, group 2 – subcutaneous insulin, and group 3 of untreated diabetic rats was set as negative con-

trol. Glycemia was measured and whole blood viscosity was estimated by using a validated formula based on hematocrit and total plasma proteins. A correlative study was carried out.

Results: Whole blood viscosity was significantly higher in group 2 compared to group 1 and group 3 ($P < 0.001$). Indeed, the difference between whole blood viscosities of diabetic rats treated with oral insulin with non-diabetic rats was not significant. Hyperglycemia was positively correlated with whole blood viscosity and hematocrit concentration ($r_2 = 0.8228$ and $r_2 = 0.7528$; $P < 0.05$).

Conclusions: Our results show that insulin delivered orally can improve alterations in blood viscosity, since it allows good glycemic control, and could prevent cardiovascular complications.

P 30

Type 2 Diabetes Aggravates Metabolic and Regulatory Disturbances under Comorbid LPS-Induced Acute Lung Injury

Aliiev R, Kozlovska M, Vasylenko M, Rozova KV, Nosar VI, Portnychenko AG Kyiv, Ukraine

Background and Aims: Patients with Type 2 Diabetes demonstrate marked vulnerability to respiratory diseases, including COVID-19. This requires the study of changes in metabolic regulation in the comorbid course of inflammatory lung disease and metabolic disorders. The aim of this study were to characterize the changes in metabolic regulation in the acute lung injury on the background of Type 2 Diabetes.

Methods: In male Wistar rats, Type 2 Diabetes was simulated using a high-fat diet and streptozotocin administration (25 mg/kg). The inflammatory process was induced by administration of lipopolysaccharide (LPS). Lung tissue injury was evaluated by electron microscopy. The function of mitochondria was investigated by Chance polarographic method. Protein expression was assayed with immunoblotting.

Results: In contrast to control animals, in diabetic rats the introduction of LPS caused increased mortality and was accompanied by significant ultrastruc-

tural injury in the lungs, manifestations of mitochondrial dysfunction, suppression of mitochondrial respiration with the use of various metabolic substrates, excluding lipid substrate (palmitoyl). In diabetic rats with comorbid lung injury, the mitochondrial SOD induction, SREBP-2 protein expression and cleavage, and Akt phosphorylation were changed, and leptin-dependent regulation was disturbed.

Conclusions: Type 2 Diabetes aggravates metabolic, regulatory and mitochondrial dysfunction caused by endotoxin-induced lung injury.

P 31

Hypoxic Preconditioning Changes the Function of Myocardial Mitochondria in Rats with Insulin Resistance and Arterial Hypertension

Kozlovska M., Nosar V., Zavhorodnii M., Vasylenko M., Portnychenko A.
Kyiv, Ukraine

Background and Aims: Maintaining energy metabolism protects the heart from ischemic and hypoxic damage. However, the effect of cardiac preconditioning on myocardial energy metabolism, especially in pathological conditions, is insufficiently studied. This study aimed to investigate the function of myocardial mitochondria in rats with insulin resistance and arterial hypertension after exposure to hypoxic preconditioning (HP).

Methods: The experiment was performed on adult male Wistar and spontaneously hypertensive (SHR) rats. Insulin resistance was induced by a high fat diet (HFD) for 2 weeks (58 % kcal from fat) and confirmed by an insulin-resistant test. HP was modeled by “lifting” the animals in a barochamber to a height 5 600 m for 3 hours. In 24 hours, the hearts were removed under urethane anesthesia. The functional activity of mitochondria was studied by the method of Chance using different oxidation substrates.

Results: In Wistar rats with HFD, we observed a tendency to decrease the parameters of mitochondrial respiration with oxidation of FAD- or NAD-dependent substrates. HP in these animals increased the rate of ADP-stimulated res-

piration and respiratory control (RC). At the same time, the rate of RC in metabolic state 4 (V3/V4 ATP) decreased under conditions of oxidation of the NAD-dependent substrate sodium palmitoyl. It should be noted that a more significant increase in the coupling of respiration with phosphorylation (V3/V4 ATP) occurred during palmitoyl oxidation. RC under the conditions of oxidation of sodium succinate increased by 5.6 %, sodium glutamate – by 3 %, and sodium palmitoyl – by 8 %. In SHR, RC and phosphorylation efficiency (ADP/0) were significantly lower compared to Wistar, but the rate of active respiration (V3) did not differ. HFD caused a tendency to decrease energy metabolism. After the HP there was a tendency to increase RC with oxidation of both FAD- and NAD-dependent substrates.

Conclusions: In Wistar and SHR rats with insulin resistance, hypoxic preconditioning caused the favorable changes in the functional activity of mitochondria associated with the restructuring of complexes I and II of the electron transport chain.

P 32

The Impact of HypoxamiRs in Rat Diabetic Cardiomyopathy

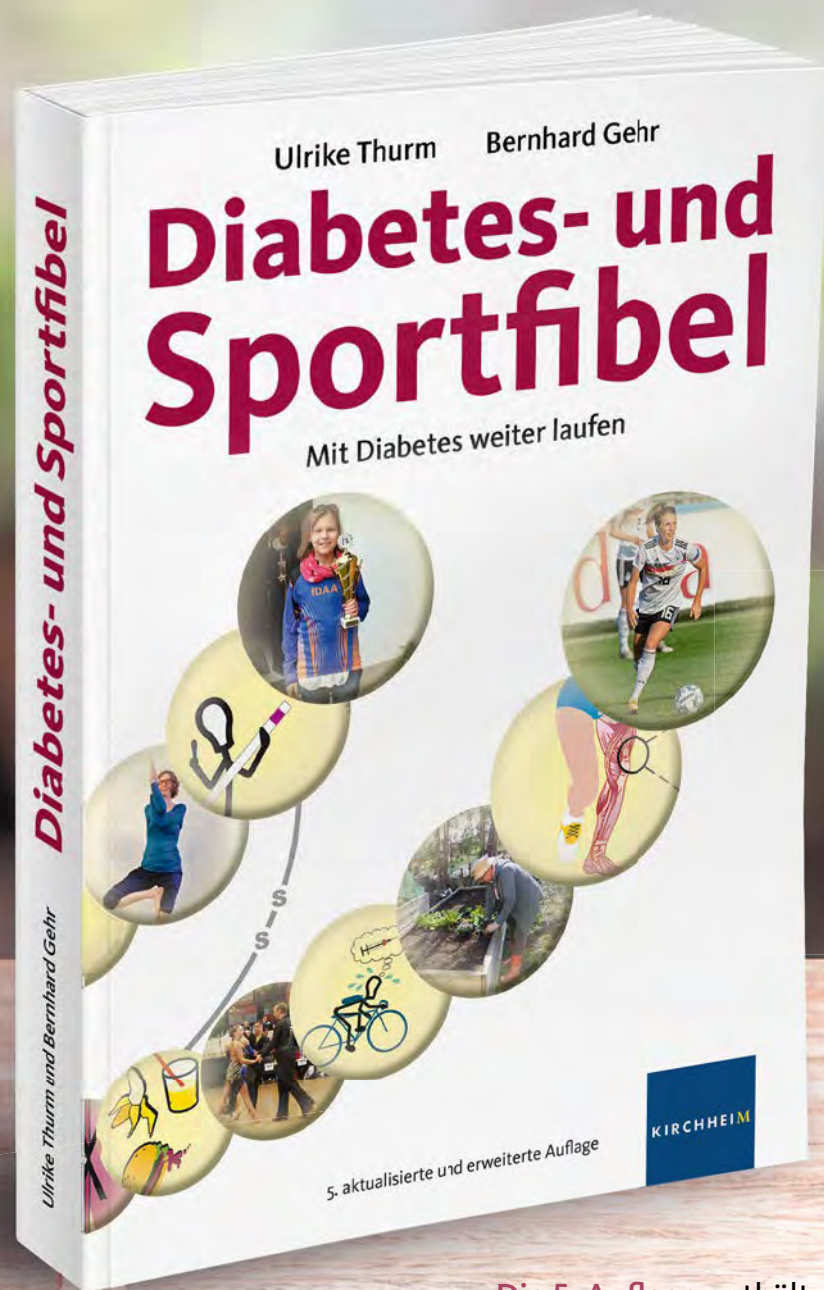
Zhukovska A., Vasylenko M., Kozlovska M., Portnychenko A., Dosenko V.
Kyiv, Ukraine

Background and Aims: Heart function is severely compromised in diabetes mellitus and results in a cardiac remodeling process. On molecular level, this may cause microRNAs alterations. However, little is known about hypoxia's effect on the microRNA system in the heart. Our work aimed to discover microRNA shifts in the diabetic myocardium and during hypoxia.

Methods: Type 2 Diabetes mellitus was induced in adult male Wistar rats with high-fat diet and low dose of streptozotocin. Part of the animals were subjected to 5 interval hypoxia trainings (1 training per 3 days) by “lifting” in barochamber on 3500 meters. MicroRNAs expression in the heart was measured using a PCR technique. All results were analyzed statistically via the SPSS program.

Results: Expression of microRNA-1 and microRNA-320 were reduced in diabetic myocardium. While hypoxia lowered the microRNA-1 expression in the control group, hypoxia demonstrated multidirectional effect on microRNAs expression in diabetic rats. Namely, microRNA-320 expression was reduced by 28% and microRNA-1 was elevated by 60% in diabetic rats exposed to hypoxia. We found a direct correlation of this variations with the animal's glycose level.

Conclusions: Reduction of microRNA-1 and microRNA-320 expression could stimulate its target gene expression (e. g. IGF) in diabetic cardiomyopathy. The microRNA-dependent mechanisms differ in hypoxic conditions. We assume that microRNA-1 is involved in the restriction of the heart remodeling process. On the other hand, hypoxia has the tendency of lowering microRNA-320 expression in both the control group and diabetic myocardium. Thus, microRNAs could be an important regulating link in pathological mechanisms of diabetic cardiomyopathy and could be modulated by hypoxia.



**MEHR SPASS
UND ERFOLG
BEIM SPORT**

„Ich habe trotz meiner über 20jährigen Diabetes-Karriere sooo verdammt viel dazu gelernt und für die Praxis mitnehmen können. Das ist so unglaublich! Dieses Buch ist Mega!!!“

Stefanie Blockus,
www.diabetes-leben.com

Die 5. Auflage enthält einige neue Erfahrungsberichte. Das Kapitel zur Behandlung einer schweren Hypoglykämie wurde komplett erneuert. Die Information zu CGM-Systemen und der optimalen Nutzung beim Sport, zu den Insulinpräparaten und zu Typ-2-Diabetes-Medikamenten wurden aktualisiert.

Überall im Buchhandel oder gleich hier bestellen:

5. aktualisierte und erweiterte Auflage 2021,
545 Seiten, 19,90 €, ISBN 978-3-87409-724-6



per Telefon
07 11/66 72-1483



per Internet
www.kirchheim-shop.de



per Post SVK-GmbH, VA Kirchheim-
Verlag, Postfach 10 60 16, 70049 Stuttgart



per Mail
svk@svk.de

Serviceassistent Roboter: Forschende evaluieren Einsatz im Klinikalltag

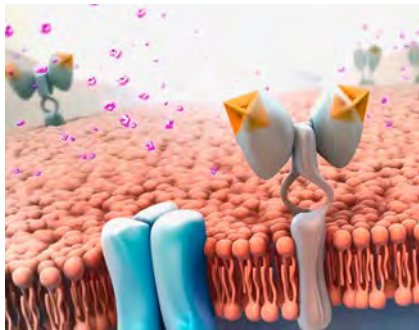
Welches Potenzial haben robotische Systeme, um das hochqualifizierte Pflegepersonal in Kliniken von fachfremden Servicetätigkeiten zu entlasten? Dies erforschen die Professur für Pflegewissenschaft an der Katholischen Universität Eichstätt-Ingolstadt (KU) und das LMU Klinikum München. Das Kooperationsprojekt trägt den Titel „REsPonSe – Robotersystem zur Entlastung des Pflegedienstes von Servicetätigkeiten“.

Bei herkömmlichen Klingelsystemen erfährt das Pflegepersonal erst durch Nachfrage, welches Anliegen die

Patienten haben. Es sind bereits Software-Lösungen erhältlich, mit denen man vom Bett aus per Smartphone-App seine Wünsche und Bedürfnisse spezifizieren kann. Das laufende Projekt geht noch einen Schritt weiter, indem es ein solches System mit einem Serviceroboter verknüpft: Einfache Serviceanfragen, wie die Lieferung von Wasser, übernimmt der Serviceroboter „Jeeves“ selbstständig. Er liefert die Bestellung bis an die Zimmertür und benachrichtigt über die Kommunikations-App. Mehr Informationen unter <http://www.forschungsprojekt-response.de>.

Neuer Ansatz zur Blockade der Glukagon-Wirkung

Forschende des Helmholtz Munich Instituts für Diabetes und Krebs (IDC) entwickelten eine neue Strategie, um die Signalübertragung des Glukagon-Rezeptors in der Leber zu verändern.



Ozgu Arslan - iStockphoto

**Glukagon hemmen, Blutzucker senken
(Symbolbild).**

Nach Pressemeldung vom 14.10.2022 bietet der neuartige Ansatz ein therapeutisches Potenzial für die Behandlung von Typ-2-Diabetes, indem die Wirkung von Glukagon auf den Glukose- und Fettstoffwechsel entkoppelt wird. Die pharmakologische Hemmung

der Glukagon-Wirkung in der Leber hat sich als schwierig erwiesen, da Glukagon nicht nur die Glukose-Produktion reguliert, sondern auch den Fettabbau in der Leber. Die Blockierung der Glukagon-Wirkung hat daher als Nebenwirkung, dass sich Lipide in der Leber anhäufen.

Das Forscherteam um PD Dr. Anja Zeigerer, Gruppenleiterin am IDC, hat eine neue Strategie gefunden, um die beiden Stoffwechselwege zu trennen. Das Team schaffte es, in den intrazellulären Transport und die Signalwege des Glukagon-Rezeptors einzugreifen und belebte somit den Glukagon-Antagonismus als potenzielle Behandlung für Typ-2-Diabetes wieder.

Die Studie der Erstautoren Revathi Sekar und Karsten Motzler erweitert den derzeitigen Behandlungshorizont, indem sie einen eleganten Weg zur effektiven Senkung des Blutzuckerspiegels durch die Hemmung von Glukagon aufzeigt, ohne lipidbedingte Nebenwirkungen auszulösen.



VRD - Fotolia

Nachlässig bei Vorsorge

Krebs ist die häufigste Todesursache bei Menschen mit Diabetes Typ 2. Krebsprävention und -früherkennung ist für Betroffene daher besonders wichtig. Doch wird sie – insbesondere bei Darmkrebs – zu selten in Anspruch genommen, so die DDG (Pressemeldung vom 13.10.2022). Die Darmkrebsfrüherkennung per Stuhltest (IFOBT) ist unkompliziert zu Hause durchführbar. Zusätzlich erstatten einige Krankenkassen seit etwa einem Jahr auch jüngeren Hochrisikopatientinnen und -patienten unter 50 Jahren Vorsorgekoloskopien, die Darmkrebs und seine Vorstufen noch zuverlässiger aufspüren und verhindern.

Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes bilden sich – im Vergleich zu ihren gesunden Mitmenschen – häufiger bösartige Zellveränderungen im Dickdarm und anderen Geweben. „Das Darmkrebsrisiko ist etwa doppelt so hoch wie bei Stoffwechselgesunden. Besteht darüber hinaus noch eine familiäre Vorbelastung, erkranken Diabetespatientinnen und -patienten im Schnitt sogar bis zu 18 Jahre früher an dieser Krebsart“, erklärt Professor Dr. med. Hans Scherübl, Sprecher und 1. Vorsitzender der AG „Diabetes und Krebs“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG). Ursache für das erhöhte Erkrankungsrisiko sind bestimmte Stoffwechsel- und Entzündungsprozesse durch das häufig assoziierte Übergewicht, sowie die Wirkung des zugesetzten Insulins, oder ein dauerhaft erhöhter Blutzuckerspiegel.

Neue Erkenntnisse zur Entwicklung von Typ-1-Diabetes bei Kindern

Die Studie POInt (Primary Oral Insulin Trial) gibt erstmals Aufschluss über die Dynamik von Blutzuckerwerten und Autoimmunität im frühen Kindesalter: Wann und warum manifestiert sich ein Typ-1-Diabetes bei Kindern? Dazu haben Forschende laut Pressemeldung des Helmholtz Zentrums München vom 17.10.2022 die Blutzuckerwerte und parallel dazu die Inselautoantikörper bei Kindern mit erhöhtem genetischem Risiko für Typ-1-Diabetes in den ersten Lebensjahren in einer Langzeitstudie untersucht. Ergebnisse der Studie wurden nun im Journal of Clinical Investigation veröffentlicht.

Bisher ging man davon aus, dass der Prozess zunächst unerkannt im Hintergrund verläuft und erhöhte Blutzuckerwerte ein Ergebnis der Autoimmunität gegen die Betazellen sind. Jedoch wurde noch nie untersucht, wann die Betazellen zum ersten Mal betroffen sind. Die Studie untersuchte darum über einen längeren Zeitraum mehr als 1000 Kinder ab ihrem vierten Lebensmonat. So konnte der Zusammenhang zwischen Blutzuckerwerten und erster Entwicklung von



Africa Studio - fotolia

Inselautoantikörpern analysiert werden. „Unsere Forschungsergebnisse verändern das Verständnis der Entwicklung des Typ-1-Diabetes. Wir zeigen, dass Stoffwechselveränderungen früher im Krankheitsprozess auftreten, als bisher angenommen“, erklärt Anette-Gabriele Ziegler, Direktorin des Helmholtz Munich Instituts für Diabetesforschung (IDF). Die Blutzuckerkonzentrationen erreichen kurz nach der Geburt entgegen

bisheriger Annahmen keinen stabilen Zustand. Stattdessen fallen sie im ersten Lebensjahr ab und steigen im Alter von ungefähr 1,5 Jahren wieder an.

Im Vergleich zu Kindern ohne Autoimmunreaktion wiesen Kinder, die eine Autoimmunität entwickelt haben, bereits zwei Monate vor der Bildung der Autoantikörper erhöhte Blutzuckerwerte auf. Dieser Unterschied blieb im weiteren Verlauf bestehen.

„Die starke Veränderung der postprandialen Blutzuckerwerte kurz vor dem ersten Nachweis von Autoantikörpern lässt ein Ereignis vermuten, das die Funktion der Betazellen beeinträchtigt. Dieses Ereignis geht der Autoimmunreaktion voraus und trägt zu ihrer Entwicklung bei. Da sich die Betazellfunktion nach der ersten Antikörperbildung weiter verschlechtert, scheint es sich um eine dauerhafte Schädigung der Inselzellen zu handeln, die die Blutzuckerregulation destabilisiert“, erklärt Katharina Warncke, Oberärztin der Kinderendokrinologie/Diabetologie am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin und Wissenschaftlerin am IDF.



25.- 26.11.2022
RMCC Wiesbaden



**Halle Nord,
Stand 73**

Wir sind dabei!
Treffen Sie unsere **Diabetes-Autoren**
und **FIDAM-Schulungs-Experten!**

Einnahme-Zeitpunkt von Antihypertensiva ist egal

Morgens oder abends? Eine kontrollierte randomisierte Studie aus Großbritannien kam zu dem Ergebnis: Wann man die blutdrucksenkenden Medikamente einnimmt, ist egal.

In ihrer zusammenfassenden Stellungnahme vom 17.10.2022 schreibt die Deutsche Hochdruckliga: Es ist unklar, ob eine abendliche Antihypertensiva Gabe Vorteile hinsichtlich der Blutdruckeinstellung und der Verhinderung kardiovaskulärer Endpunkte gegenüber einer morgendlichen Dosierung hat. Zwei große spanische Studien (MAPEC, HY-GIA) wurden u.a. wegen implausibel hoher Effektstärke bei nur sehr geringen Blutdruckunterschieden und implausibel niedriger Dropout-Raten (0,4-2%) sowie nicht festgelegter antihypertensiver Medikation in den Behandlungsarmen stark kritisiert [Stergiou 2022].

Deshalb wurden weitere große Studien initiiert, um Klarheit in dieser wichtigen Frage zu bringen: TIME („Treatment In Morning vs Evening“), BedMed und BedMed-Frail [Stergiou 2022]. Die TIME-Studie [Mackenzie 2022] wurde online am 11. Oktober 2022 im Lancet

publiziert und kam zu dem klaren Ergebnis, dass eine Randomisierung des Einnahmezeitpunktes aller Antihypertensiva am Morgen oder am Abend bei 21 104 Patienten mit medikamentös behandelter Hypertonie keinen Effekt auf den primären Endpunkt aus vaskulärem Tod und Hospitalisierung wegen Herzinfarkt oder Schlaganfall nach einem Follow-up-Zeitraum von im Median 5,2 Jahren hatte (HR 0,95 [95% CI 0,83-1,10]).

Für relevante sekundäre Endpunkte wie die vaskuläre Mortalität und Gesamtsterblichkeit erbrachte die abendliche Gabe mit 1,1 % bzw. 4,2 % im Vergleich zur morgendlichen Gabe mit 1,0 % bzw. 4,1 % ebenfalls keinen Vorteil. Bei abendlicher Einnahme der Antihypertensiva lag der morgendliche systolische/diastolische Blutdruck um 1,8/0,4 mmHg niedriger und der abendliche systolische/diastolische Blutdruck um 1,1/0,9 mmHg höher als bei morgendlicher Antihypertensiva Gabe. Das Patientenkollektiv hatte in 13% eine kardiovaskuläre Vorerkrankung und bestand zu 57% aus Männern und zu

90% aus Kaukasiern. Die TIME-Studie unterstützt somit, dass entsprechend der wissenschaftlichen Datenlage die abendliche Antihypertensiva Gabe keinen Vorteil gegenüber der morgendlichen Antihypertensiva Gabe aufweist.

Entscheidend ist, wie sich die Antihypertensiva Einnahme am besten in den Tagesrhythmus des Patienten einfügt und welcher Einnahmezeitpunkt



PhotoSG - Fotolia

Antihypertensiva können morgens oder auch abends genommen werden.

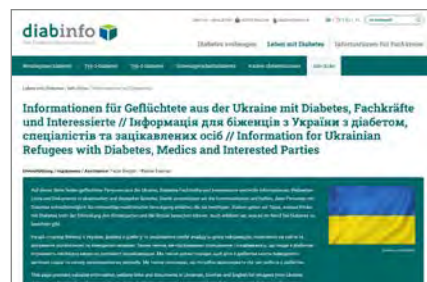
mit der höheren Adhärenz assoziiert ist (im Allgemeinen höher bei morgendlicher Einnahme). Natürlich spielen auch mögliche Nebenwirkungen eine Rolle, die z.B. die Gabe eines Diuretikums am Morgen als günstiger erscheinen lassen. Literatur bei der DHL

Sprachbarrieren abbauen gegenüber ukrainischen Menschen mit Diabetes

Seit dem Start des Ukraine-Kriegs sind viele Menschen auch mit Diabetes nach Deutschland geflüchtet. Damit Geflüchtete mit Diabetes die richtige Behandlung erhalten, ist es hilfreich, Sprachbarrieren abzubauen. Bei dem Informationsportal „diabinfo“ können ein ukrainisch-deutscher Anamnesebogen, ein ukrainisch-deutscher Medikationsplan und eine Übersetzungshilfe kostenlos heruntergeladen werden.

Außerdem bietet diese Seite mehrsprachige Materialien zu Diabetes, allgemeine Informationen zur Diabetes-

Versorgung geflüchteter Menschen, zu Diabetes Typ 1 in Kindergarten und Schule, sowie in Ausbildung und Beruf: Was muss hier bei Diabetes beachtet



werden? Sehr hilfreich in der Kommunikation können zudem Tools sein, die Bilder mit ukrainischer Schrift direkt ins Deutsche übersetzen. Beispielsweise kann man per App eine Medikamentenpackung fotografieren. Die App identifiziert ukrainische Texte auf dem Bild und übersetzt diese ins Deutsche. Medikamente und Wirkstoffe können so einfacher identifiziert werden.

Das gesamte Angebot zu diesem Thema ist zu finden unter: <https://www.diabinfo.de/leben/info-ecke/informationen-auf-ukrainisch.html>.

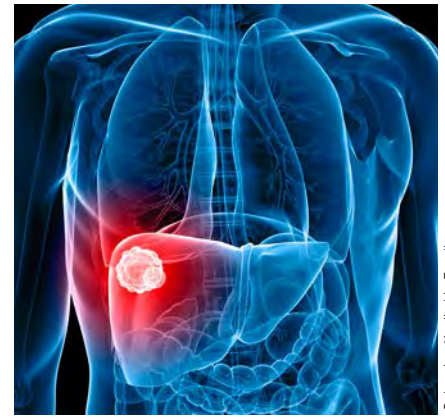
Fettleber als Ursache für hepatozelluläres Karzinom

Das hepatozelluläre Karzinom (hepatocellular carcinoma, HCC) gehört zu den häufigsten Krebserkrankungen weltweit. In Deutschland gibt es derzeit rund 9 000 HCC-Neudiagnosen pro Jahr, fast 8 000 Betroffene überleben die Erkrankung nicht.

Die epidemiologischen Entwicklungen hat ein Team um Professor Dr. Arndt Vogel und Privatdozentin Dr. Anna Saborowski von der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) nachgezeichnet (PM vom 19.10.2022). Sie erstellten eine aktuelle Übersicht zu Risikofaktoren, Diagnose und Behandlung des hepatozellulären Karzinoms. „Nicht-alkoholische Fett-

lebererkrankungen nehmen deutlich zu und entwickeln sich zu einer der Hauptursachen für das hepatozelluläre Karzinom“, stellt Vogel fest. Der Anteil viral verursachter Leberkrebsfälle ist dank der Impfungen gegen Hepatitis B und erfolgreicher Therapie der Hepatitis C zurückgegangen. Doch nicht nur die Epidemiologie der Leberkrebs-Erkrankung hat sich verändert.

Auch die Behandlungsmöglichkeiten für das HCC haben sich weiterentwickelt. Dabei werden zum einen spezielle Medikamente eingesetzt, die in die Signalwege für das Tumorwachstum eingreifen. Der große Durchbruch wurde aber zum anderen mit der Einführung der sogenannten Immun-Checkpoint-



Sebastian Kautitzki - Fotolia

Inhibitoren erreicht. Diese Wirkstoffe aktivieren das Immunsystem, so dass Krebszellen erkannt und bekämpft werden. Mit dem zeitlich versetzten Einsatz der verschiedenen Medikamente lässt sich die Prognose von Patienten mit HCC deutlich verbessern.

Ein Problem ist weiterhin, dass Leberkrebs wegen seiner unspezifischen Symptome oft erst spät erkannt wird.

Maskierte Hypertonie

Mehr als ein Viertel der Bevölkerung in Deutschland hat zu hohen Blutdruck. Viele wissen gar nichts von ihrer Erkrankung. Bei circa 15% aller Menschen mit in der Praxis gemessenen, völlig unauffälligen Blutdruckwerten liegt eine sogenannte maskierte Hypertonie vor.

Unerkannte Blutdruckspitzen

„Es handelt sich dabei um eine besonders tückische Form des Bluthochdrucks, die sich häufig der Diagnostik und somit auch der Behandlung entzieht und deshalb sehr gefährlich ist“, erklärt Prof. Dr. med. Ulrich Wenzel, Vorstandsvorsitzender der Deutschen Hochdruckliga (siehe Pressemeldung vom 15.9.2022). Bei der maskierten Hypertonie sind die Blutdruckwerte beim Routine-Check in der Arztpraxis immer normal (120–129/80–84 mmHg) oder hochnormal (130–139/85–89 mmHg) und damit vermeintlich „o.k.“. Im Alltag und vor allem nachts steigen sie jedoch bedenklich an. Die Ursachen da-



Picture-Factory - Fotolia

Unerkannte Hypertonie birgt viele Risiken.

für sind nicht ganz klar. Meist betrifft es Menschen mit hohem beruflichem oder privatem Stresslevel, oft auch im jüngeren Lebensalter, so viel weiß man aus entsprechenden Studien [1]. Männer sind häufiger betroffen als Frauen [2].

Die große Gefahr besteht darin, dass sich die Betroffenen in einer falschen Sicherheit wännen, und die Hypertonie zu lange unbehandelt bleibt. Damit haben diese Menschen ein höheres kardio-

vaskuläres Risiko als Patientinnen und Patienten mit „sichtbarer“ Hypertonie. So sind bei Menschen mit maskierter Hypertonie sowohl die Ereignisrate von Herzinfarkten oder Schlaganfällen als auch das Risiko für Diabetes mellitus und Nierenerkrankungen höher als bei Erkrankten mit gut eingestellten Blutdruckwerten.

Eine sehr gute Methode der Blutdruckkontrolle, um im Falle von Unregelmäßigkeiten reagieren zu können und damit langfristig gesund zu bleiben, ist die regelmäßige Selbstmessung zu Hause. Sie liefert, wenn sie richtig durchgeführt wird, verlässlichere Werte als in der Arztpraxis. Wird bei der Blutdruckselbstmessung zu Hause mehrfach ein Wert von 135/85 mmHg und höher gemessen, sollte die Hausärztin/der Hausarzt konsultiert werden. Dann erfolgt in der Regel eine 24-Stunden-Blutdruckmessung, mit der sehr gut eingeschätzt werden kann, ob eine Hypertonie vorliegt.

Literatur und weitere Informationen zu Bluthochdruck unter <https://www.hochdruckliga.de>

Symposium: „Zukünftige Therapieoptionen – CKD-Therapie mit Herz bei Patienten mit Diabetes“, Bayer, anlässlich der Jahrestagung 2022 der DGfN, Berlin, 7. Oktober 2022

Nephroprotektion bei Menschen mit Typ-2-Diabetes



magimmine - stock.adobe.com

Zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung (CKD) bei Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes (T2D) kann seit kurzem der nicht-steroidale selektive Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist (nsMRA) Finerenon (Kerendia®) eingesetzt werden.

CKD zählt zu den häufigsten Komplikationen bei Menschen mit T2D. Der progrediente Verlauf führt zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und erhöhter Mortalität [Anders 2018].

Finerenon hat seine Wirksamkeit und Sicherheit bei chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4 mit Albuminurie) bei Erwachsenen mit T2D in der Zulassungsstudie FIDELIO-DKD belegt [Bakris 2020]. Bei über 5600 Patienten mit Urin-Albumin-Kreatinin-Quotient (UACR) zwischen 30 und 5000 mg/g

und einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) zwischen 25 und 75 ml/min/1,73 m² bei T2D mit CKD zeigte sich eine signifikante relative Risikoreduktion von 18 % beim kombinierten primären Endpunkt (Zeit bis zum Nierenversagen, anhaltende ≥ 40 % Abnahme der eGFR vs. Baseline, Tod durch Nierenversagen). Außerdem wurde der wichtigste sekundäre Endpunkt (Kombination aus der Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, dem Auftreten nicht tödlicher Myokardinfarkte, nicht tödlicher Schlaganfälle oder Krankenhausaufenthalte wegen Herzinsuffizienz) signifikant um 14 % vs. Placebo reduziert.

Auch die Studie FIGARO-DKD zeigte den kardiovaskulären Nutzen von Finerenon durch Verlangsamung der CKD-Progression bei T2D [Pitt 2021], erläuterte PD Dr. Uta Kunter von der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten

an der Uniklinik RWTH Aachen: Finerenon führte vs. Placebo zu einer signifikanten Reduktion des kardiovaskulären Risikos, das günstige Sicherheitsprofil des Wirkstoffs wurde bestätigt.

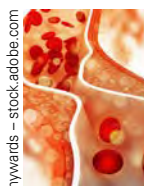
Die optimale Einstellung von Blutdruck und HbA_{1c}-Werten reicht zur Verlangsamung der CKD-Progression bei T2D nicht aus. Vielmehr spielen auch entzündliche und fibrotische Prozesse in Zusammenhang mit der Überaktivierung des Mineralokortikoidrezeptors in der Pathogenese der CKD eine Rolle. Da die chronische Nierenerkrankung in den Anfangsstadien keine Symptome verursacht, ist zur Vermeidung irreversibler Nierenschäden eine Früherkennung der CKD erforderlich. Dafür sollten bei Typ-2-Diabetes mindestens einmal jährlich UACR und eGFR ermittelt werden.

Dagmar Jäger-Becker

Literatur bei der Autorin.

Hybride Pressekonferenz „Realitätscheck: Studien-/Real-World-Vergleich zu Sacubitril/Valsartan und Echtzeitdaten zu Inclisiran aus VICTORION-Implement-Studie“, Novartis, im Rahmen der Herztage der DGK, Bonn, 29. September 2022

Status quo bei Herzinsuffizienz und Hypercholesterinämie



hywards - stock.adobe.com

Eine Übersichtsarbeit hat Daten zum Einsatz des Angiotensin-Rezeptor-Nepri-lysin-Inhibitoren (ARNI) Sacubitril/Valsartan (Entresto®) bei HFrEF inner- und außerhalb von klinischen Studien ausgewertet [Abdin 2022]. Sie unterstreicht die Notwendigkeit einer leitliniengerechten Behandlung mit dem Vier-Säulen-Modell [McDonagh 2021], um Lebensqualität, Mortalität und Hospitalisierungsrate für Patienten mit HFrEF zu verbessern. Die Autoren empfehlen Sacubitril/Valsartan als bevorzugte Behandlungsoption bei symptomatischer HFrEF gegenüber ACE-Hemmern/AT1-Rezeptor-Blockern [Abdin 2022].

Durch die Empfehlung des ARNI als einen wichtigen Bestandteil der Vier-Säulen-Therapie wachse die Bedeutung des Einsatzes im Rahmen der Erstlini-

entherapie, so Prof. Dr. Michael Böhm, Homburg/Saarland. „Der ARNI sollte als eine der vier Säulen möglichst früh kombiniert mit den anderen Säulen bestehend aus einem Betablocker, Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten und SGLT2-Hemmer eingesetzt werden, um die Morbiditäts- und Mortalitätsrate der Patienten zu senken“, betonte Böhm.

Hinsichtlich einer Fettstoffwechselstörung empfehlen Europäische Leitlinien eine LDL-C-Senkung auf definierte Zielwerte in Abhängigkeit des individuellen kardiovaskulären Gesamtrisikos [Mach 2019].

Die im Februar 2022 gestartete nicht interventionelle Studie VICTORION-Implement beschreibt die Behandlungsrealität bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der small interfering

RNA (siRNA) Inclisiran (Leqvio®) und anderen LLT behandelt werden [Mach 2019, Weingärtner 2022]. Das bemerkenswerte: Die Studie liefert Prüfärzten Echtzeitdaten zu eigenen Patienten und Ad-hoc-Vergleichswerte zu anderen Patientengruppen, die in einem innovativen Dashboard live dargestellt werden können. „Ziel der Studie VICTORION-Implement ist es, relevante, bisher nicht vorhandene Real-World-Evidence zur Charakterisierung von Inclisiran-Patienten und deren LDL-C-Wert-Entwicklung zu liefern“, erklärte Prof. Dr. Oliver Weingärtner, Jena, Leiter der klinischen Prüfung. „Dass die LDL-C-Werte im Verlauf dank des Live-Dashboards visualisiert und verglichen werden können, erleichtert die Einordnung der Behandlungsergebnisse.“

Bettina Baierl

Literatur bei der Autorin.

Virtuelle Presseveranstaltung: „Don't Skip Her Beat“ – Zusammen im Takt bleiben – Herzinsuffizienz ist auch Frauensache, Boehringer Ingelheim und Lilly Allianz, Juli 2022

Herzinsuffizienz: Frauen stärker in den Fokus rücken



Für Patienten ist die Diagnose einer Herzinsuffizienz (HF) lebensverändernd. Obwohl die Erkrankung gleichermaßen Frauen und Männer betrifft, bestehen in allen Krankheitsphasen große geschlechtsspezifische Ungleichheiten – und zwar von der Diagnose bis zur laufenden Versorgung.

Darauf machte die Kardiologin Dr. med. Martha Gulati, American Society for Preventive Cardiology, Jacksonville (USA), aufmerksam. Weltweit sind etwa 30 Millionen Frauen von einer HF betroffen.

Frauen erhalten die Diagnose später als Männer

„Im Durchschnitt erhalten Frauen jedoch die Diagnose fast sechsmal später als Männer und werden fast doppelt

so häufig falsch diagnostiziert. Zudem haben Frauen mit HF eine um fast die Hälfte erhöhte Wahrscheinlichkeit depressive Symptome zu entwickeln als Männer“, sagte Gulati. Erschwerend kommt hinzu, dass Frauen weniger spezialisierte ärztliche Beratung und Behandlung erhalten und ein gesteigertes Risiko haben, an einer HFpEF* zu erkranken als Männer. Insgesamt weisen an HF erkrankte Frauen eine schlechtere Lebensqualität auf im Vergleich zu Männern, erläuterte die Referentin.

Frauen stärker berücksichtigen bei Erstellung der Leitlinien

Sie forderte, dass frauenspezifische Aspekte bei der Erarbeitung von Leitlinien für HF und bei der klinischen Forschung stärker berücksichtigt werden sollten, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die meisten HF-Wirkstoffe

an Männern im mittleren Alter klinisch erprobt werden.

Komorbiditäten bei Frauen werden zu spät erkannt

Birgit Beger vom European Heart Network, Brüssel, sagte, dass insbesondere HF-Komorbiditäten wie Nierenerkrankungen und Diabetes mellitus bei Frauen bisher nicht früh genug erkannt werden und diesbezüglich großer Nachholbedarf in der Praxis besteht. Die HF-Patientin Pamela Thomas schilderte aus ihrer eigenen Erfahrung, dass ein interdisziplinäres Team aus Allgemeinmedizinern, Chirurgen, Kardiologen und Gastroenterologen entscheidend für ein erfolgreiches Management der Erkrankung ist.

Dr. Steffen Jakobs

* Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion

Online-Pressekonferenz „Zeit im Zielbereich – die InRange-Studie“, Sanofi, 8. Juni 2022

InRange-Studie zeigt stabile Glukosewerte im Zielbereich



Das kontinuierliche Glukosemonitoring und die daraus ermittelbare Zeit im Zielbereich (TIR = Time in Range) haben sich mittlerweile als neue Standards in der Therapie des Typ-1-Diabetes durchgesetzt.

An dieser Messlatte bewährt hat sich nun auch das Insulin glargin der zweiten Generation (Toujeo®). In der InRange-Studie konnte es seine Gleichwertigkeit gegenüber Insulin degludec unter Beweis stellen.

Weniger Hypoglykämien werden erreicht durch stabileres Profil und geringere Variabilität

Die Vorzüge des langwirksamen Basalinsulins glargin (Gla-300) kommen zustande durch eine Reduktion der Depotoberfläche um die Hälfte und einer damit einhergehenden Volumenreduktion

um zwei Drittel. Auf diese Weise ergibt sich eine Verdreifachung der Insulinkonzentration auf 300 E/ml gegenüber dem herkömmlichen Insulin glargin (Lantus®) mit 100 E/ml, erläuterte Professor Dr. Dieter Paar, Direktor Medizin bei Sanofi in Berlin.

Das hat ein stabileres Profil und eine geringere Variabilität der Glukose senkenden Insulinwirkung zufolge. Klinisch schlägt sich das unmittelbar in einer verringerten Hypoglykämierate nieder.

InRange-Studie zeigt vergleichbare Zeit im Zielkorridor

Wie Professor Dr. Thomas Danne, Hannover, berichtete, wurden nun in der InRange-Studie Gla-300 und Insulin degludec (IDeg-100) dahingehend miteinander verglichen, inwieweit sie die Glukosewerte innerhalb eines definierten Zielkorridors stabil halten konn-

ten. Als primärer Endpunkt der Studie wurde der prozentuale Anteil der TIR festgelegt, den die Glukosewerte zwischen 70 und 180 mg/dl während einer Beobachtungszeit von 12 Wochen nicht verlassen sollten.

Als großen Vorteil eines solchen Studiendesigns mit TIR zur Ermittlung der tatsächlich erreichten Glukosekontrolle nannte Danne die relativ kurze Studiendauer, die ansonsten mit dem herkömmlichen, eher schwerfälligen Parameter HbA_{1c} nicht zu realisieren wäre.

Am Ende der 12-wöchigen Beobachtung ergab sich für GLA-300 mit einer TIR von 52,74 % gegenüber IDeg-100 mit einer TIR von 55,09 % eine Nicht-Unterlegenheit mit einem p-Wert von 0,0067.

Martin Wiehl

Für Ihren Terminkalender

Kongresse, Tagungen und Fortbildungen aus den Bereichen Diabetologie und allen assoziierten Fachgebieten

Datum	Ort	Veranstaltung	weitere Informationen
10.–11.11.2022	virtuell aus München	8th CVOT Summit Annual Summit on Cardiovascular, Renal and Glycemic Outcomes	Veranstalter: Sciarc GmbH Schorner Str. 1A, 82065 Baierbrunn Internet: www.sciarc.de Online-Anmeldung: https://virtual.cvot.org/
17.–19.11.2022	Salzburg (Österreich) und virtuell	50. Jahrestagung der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG)	Mondial Congress & Events Operngasse 20b, 1040 Wien Tel.: +43-(0)1/588 04 607 Fax: +43-(0)1/588 04 185 E-Mail: oedg@mondial-congress.com internet: www.oedg.at/oedg_jt.html
18.–19.11.2022	Freiburg (i. Br.)	Dreiländerkongress für kardiologische Rehabilitation	Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e. V. Friedrich-Ebert-Ring 38, 56068 Koblenz Telefon: 02 61/30 92 31 E-Mail: info@dgpr.de Anmeldung: https://www.dgpr.de/termine/dreilaenderkongress/
24.–26.11.2022	Wiesbaden und virtuell	Diabetes Herbsttagung 2022 der DDG und der DGA	Anmeldung: Sabrina Steder, Teilnehmermanagement Tel: 0621/4106 199 E-Mail: ht.ddg.dga.registrierung@mcon-mannheim.de Internet: https://herbsttagung-ddg.de/registrierung/
5.–8.12.2022	Lissabon (Portugal) und virtuell	IDF World Diabetes Congress 2022	International Diabetes Federation (IDF) Avenue Herrmann-Debroux 54 B-1160 Brussels, Belgium E-Mail: info@idf.org www.idf.org internet: https://idf2022.org/registration/
27.–28.1.2023	Berlin und virtuell	DiaTec 2023	Science-Consulting in Diabetes Kehler Strasse 24 40468 Düsseldorf Tel.: 02 11/292 69 00 E-Mail: info@diatec-fortbildung.de Internet: www.diatec-fortbildung.de
12.–15.4.2023	Mannheim	89. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie	Kongress-Organisation: Bettina Häcker, m:con Rosengartenplatz 2, 68161 Mannheim Tel.: 0621/4106 105 E-Mail: bettina.haecker@mcon-mannheim.de

Kommentar zur Insulintabelle 2022

M. Düfer, A. Düfer-Kinzinger

Aufbau der Insulintabelle

Zur aktualisierten Übersichtstabelle über die verfügbaren Insuline ist Folgendes anzumerken: Bei den Zeiten für Wirkeintritt und Wirkdauer handelt es sich lediglich um Richtwerte.

Die lang wirksamen Insulinanaloge Insulin glargin und Insulin detemir dürfen aufgrund der sauren Lösung (Insulin glargin) bzw. des Verzögerungsprinzips (Insulin detemir) nicht mit anderen Insulinen gemischt werden. Bei Insulin degludec sind die gebildeten Multihexamere sehr stabil, jedoch schließen die Hersteller auch hier eine Mischung mit anderen Arzneistoffen aus.

Zur Anwendung in Insulinpumpen stehen als explizit dafür zugelassene Darreichungsformen Humaninsulin (Insuman® Infusat, Sanofi) und das kurz wirksame Insulinanalogon Insulin aspart (NovoRapid® PumpCart®, Novo Nordisk) zur Verfügung.

Tierische Insuline

Seit 2019 ist tierisches Insulin nur noch in Form von Schweineinsulin (Produktlinie „Hypurin Porcine“) verfügbar. Der Bezug erfolgt über die Auslandsapotheketheke durch den Anbieter Wockhardt [Wockhardt].

Insuline in U200- und U300-Formulierungen

Neben der am weitesten verbreiteten und für alle Insuline zur Verfügung stehenden U100-Konzentration (entsprechend 100 E/ml) werden die Analoginsuline Insulin lispro, Insulin glargin und Insulin degludec in konzentrierterer Form angeboten. Insulin lispro ist von den Unternehmen Berlin-Chemie (Liprolog® U200) und Lilly (Humalog® U200) in einer Dosierung von 200 E/ml erhältlich. Das ultralang

wirksame Insulin degludec (Tresiba®) wird von Novo Nordisk ebenfalls in beiden Konzentrationen, U100 und U200, angeboten. Als Fertigpen mit U300-Befüllung steht das Basalinsulin Insulin glargin (Toujeo®, Sanofi) zur Verfügung. Seit April 2019 sind keine U40-Formulierungen mehr im Handel.

Fixe Kombination von Insulin aspart und Insulin degludec

Als fixe Kombination zweier Analoginsuline ist von Novo Nordisk das Basalinsulin Insulin degludec mit dem kurz wirkenden Insulin aspart (Ryzodeg® 70/30) verfügbar. Das Präparat kann über die Auslandsapotheketheke nach Deutschland importiert werden.

Kombinationen von Analoginsulinen und GLP-1-Rezeptor-Agonisten

Die vorteilhaften Eigenschaften der GLP-1-Rezeptor-Agonisten (auch bekannt unter der Bezeichnung „Inkretinmimetika“) auf Appetit, Gewicht und Insulinfreisetzung gepaart mit dem kardioprotektiven Potenzial der Substanzklasse hat zur Entwicklung von Kombinationspräparaten geführt. In Deutschland ist seit Januar 2020 als bisher einzige Fixkombination Insulin glargin (100 E/ml) zusammen mit Lixisenatid (33 µg/ml) unter dem Handelsnamen Suliqua® (Sanofi) im Handel. Die europäische Zulassung besteht auch noch für Lixisenatid in einer höheren Dosierung von 50 µg/ml. Die Arzneistoffkombination ist für diejenigen Patienten gedacht, die unter einer basalunterstützten oralen Therapie (BOT) keine gute Stoffwechseleinstellung erreicht haben (LixiLan-L-Studie) [Aroda 2016]. Ansonsten ist über die Auslandsapotheketheke als weitere Kombination Insulin degludec und der

GLP-1-Rezeptor-Agonist Liraglutid (Xultophy®, Insulin degludec 100 E/ml und Liraglutid 3,6 mg/ml, Novo Nordisk) zu beziehen.

Ultraschnell wirksames Insulin lispro

Das ultraschnell wirksame Insulin aspart (Fiasp®) hat Konkurrenz bekommen: Auch Insulin lispro ist seit September 2020 in einer Formulierung mit beschleunigter Resorptionskinetik unter dem Handelsnamen Lyumjev® (Lilly) auf dem deutschen Markt erhältlich. Insulin lispro-aabc (auch als URLi, ultra rapid lispro, bezeichnet) wird durch den Zusatz von Citrat und Treprostinil unter anderem über eine lokale Gefäß-erweiterung schneller in den systemischen Kreislauf aufgenommen. Die Zulassungsstudien (PRONTO-T1D und PRONTO-T2D [Blevins 2020, Klaff 2020]) zeigen die Nichtunterlegenheit zu „normalem“ Insulin lispro. URLi ist bereits eine Minute nach Applikation im systemischen Blutkreislauf nachweisbar, die halbmaximale Plasmakonzentration wird im Vergleich zu Humalog® 10 bis 15 Minuten früher erreicht [European Medicines Agency 2020].

Insulin-Biosimilars

Die Palette der Insulin-Biosimilars hat sich um ein zweites Insulin aspart erweitert. Das Unternehmen Sanofi hat im Juli 2020 die Zulassung der European Medicines Agency (EMA) für das schnell wirksame Insulin-Biosimilar erhalten, und es ist seit Herbst 2020 in Deutschland im Vertrieb. Das ebenfalls schnell wirksame Insulin lispro ist neben Liprolog® (Berlin-Chemie) als Humalog® (Lilly) und als bioähnliches Insulin lispro Sanofi® verfügbar. Die Nichtunterlegenheit von Insulin lispro Sanofi® gegenüber Humalog® hinsichtlich des Effekts auf den HbA_{1c}-

Wert wurde in Zulassungsstudien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 gezeigt [Derwahl 2018, Garg 2017]. Seit Mitte 2015 ist mit Abasaglar® (Insulin glargin) das erste Insulin-Biosimilar (Lilly/Boehringer Ingelheim) im Handel. Die Zulassung beinhaltet in Analogie zum Originalpräparat Lantus® (Sanofi) die Substitution des basalen Bedarfs an Insulin von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 ab dem 2. Lebensjahr. Das Produkt des Unternehmens Mylan in Kooperation mit Biocon (Semglee®) hat nach der Zulassung auf dem europäischen Markt (März 2018) im Juni 2020 nun auch die Zulassung durch die Food and Drug Administration (FDA) erhalten. In Deutschland ist das Präparat seit Dezember 2021 auf dem Markt.

Literatur

1. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, Unger J, Bellido D, González-Gálvez G, Takami A, Guo H, Niemoeller E, Souhami E, Bergenstal RM, LixiLan-L Trial Investigators: Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial. *Diabetes Care* 2016; 39: 1972-1980
2. Blevins T, Zhang Q, Frias JP, Jinnouchi H, Chang AM, PRONTO-T2D Investigators: Randomized double-blind clinical trial comparing ultra rapid lispro with lispro in a basal-bolus regimen in patients with type 2 diabetes: PRONTO-T2D. *Diabetes Care* 2020 Jul 2; dc192550. doi: 10.2337/dc19-2550 (online ahead of print)
3. Derwahl KM, Bailey TS, Wernicke-Panten K, Ping L, Pierre S: Efficacy and safety of biosimilar SAR342434 insulin lispro in adults with type 2 diabetes, also using insulin glargine: SORELLA 2 study. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20: 49-58
4. European Medicines Agency: Anhang I – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Lyumjev 100 Einheiten/ml, Lyumjev 200 Einheiten/ml. 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lyumjev-previously-liumjev-epar-product-information_de.pdf (Zugriff: 17.08.2020)
5. Garg SK, Wernicke-Panten K, Rojas M, Pierre S, Kirchheun Y, Jedynasty K: Efficacy and safety of biosimilar SAR342434 insulin lispro in adults with type 1 diabetes also using insulin glargine – SORELLA 1 study. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19: 516-526
6. Klaff L, Cao D, Dellva MA, Tobian J, Miura J, Dahl D, Lucas J, Juliana Bue-Valleskey J: Ultra rapid lispro improves postprandial glucose control compared with lispro in patients with type 1 diabetes: Results from the 26-week PRONTO-T1D study. *Diabetes Obes Metab* 2020 Jun 2. doi: 10.1111/dom.14100 (online ahead of print)
7. Wockhardt: Product Catalogue – Hypurin® Porcine. <https://www.wockhardt.co.uk/product-catalogue.aspx?query=hypurin> (Zugriff: 11.08.2020)

Korrespondenzadressen



Prof. Dr. Martina Düfer
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Institut für Pharmazeutische und Medizinische
Chemie
Abt. Pharmakologie
Corrensstraße 48
48149 Münster



Alexandra Düfer-Kinzinger
Apotheke ViDia Kliniken Karlsruhe
Diakonissenstraße 28
76199 Karlsruhe

		Berlin-Chemie	Lilly	Novo Nordisk	Sanofi	Viatrix	Anmerkungen
Analoginsulin	ultraschnell und sehr kurz wirkend		Lyumjev U100: Flasche 10 ml, FP, Junior-FP, Patrone Lyumjev U200: FP	Fiasp U100: Flasche 10 ml, FP, Patrone			FP: Fertipen NPH: Neutrales Protamin Hagedorn 2. Spalte: Zahl in Klammern: unverzögerter Anteil in % ¹ saures Insulin: nicht mit anderen Insulinen mischbar ² Anbieter: Wockhardt UK Limited, UK ³ in Kooperation mit Boehringer Ingelheim ⁴ Novo Nordisk Wirkstoffe der Analoginsuline: Humalog, Liprolog, Lyumjev: Insulin lispro Sanofi: Insulin lispro NovoRapid, NovoMix, Fiasp, Insulin aspart Sanofi: Insulin aspart Apidra: Insulin glulisin Lantus, Toujeo, Abasaglar, Semglee: Insulin glargin Levemir: Insulin detemir Tresiba: Insulin degludec
	sehr kurz wirkend	Liprolog U100: Flasche 10 ml, FP, Junior-FP, Patrone Liprolog U200: FP	Humalog U100: Flasche 10 ml, FP, Junior-FP, Patrone Humalog U200: FP	NovoRapid U100: Flasche 10 ml, FP, Patrone, PumpCart 1,6 ml (für Pumpe)	Apidra U100: Flasche 10 ml, FP, Patrone Insulin lispro Sanofi U100: Flasche 10 ml, FP, Patrone Insulin aspart Sanofi U100: Flasche 10 ml, FP, Patrone		
Analog-NPH-Mix	Protamin- (50)	Liprolog Mix 50 U100: FP, Patrone	Humalog Mix 50 U100: FP, Patrone				
	Protamin- (30)			NovoMix 30 U100: FP, Patrone			
	Protamin- (25)	Liprolog Mix 25 U100: FP, Patrone	Humalog Mix 25 U100: FP, Patrone				
Analoginsulin Basal	lang wirkend		Abasaglar U100 ^{1,3} : FP, Patrone	Levemir U100: FP, Patrone	Lantus U100 ¹ : Flasche 10 ml, FP, Patrone	Semglee U100 ¹ : FP	
	ultralang wirkend			Tresiba U100: Patrone Tresiba U200: FP	Toujeo U300 ¹ : FP		
Humaninsulin	Normalinsulin kurz wirkend	Berlinsulin H Normal U100: Patrone	Huminsulin Normal U100: Flasche 10 ml, FP, Patrone	Actrapid U100: FP, InnoLet, Patrone	Insuman Rapid U100: Flasche 10 ml, FP, Patrone Insuman Infusat U100 (für Pumpe)		
Humaninsulin-NPH-Mix	Protamin- (50)			Actraphane 50 U100: Patrone	Insuman Comb 50 U100: Patrone		
	Protamin- (30)	Berlinsulin H 30/70 U100: Patrone	Huminsulin Profil III U100: FP, Patrone	Actraphane 30 U100: FP, InnoLet, Patrone			
	Protamin- (25)				Insuman Comb 25 U100: FP, Patrone		
Humaninsulin Basal	NPH-Insulin	Berlinsulin H Basal U100: Patrone	Huminsulin Basal U100: Flasche 10 ml, FP, Patrone	Protaphane U100: FP, InnoLet, Patrone	Insuman Basal U100: FP, Patrone		
Analoginsulin/GLP-1-Rezeptor-Agonist	Insulin glargin/ Lixisenatid				Suliqua: FP		

		nur über Auslandsapotheke erhältlich
Schweineinsulin	Normalinsulin	Hypurin Porcine Neutral U100 ²
	NPH/Isophan	Hypurin Porcine Isophane U100 ²
	Isophan- (30) Mix	Hypurin Porcine 30/70 Mix U100 ²
Analoginsuline Mix	Insulin degludec/ Insulin aspart	Ryzodeg 70/30 ⁴
Analoginsulin/GLP-1-Rezeptor-Agonist	Insulin degludec/ Liraglutid	Xultophy ⁴

Insulinwirkung	Wirk-eintritt	Wirk-maximum	Wirkdauer
Analoginsulin ultraschnell	5–10 min	45 min	3–4 h
Analoginsulin schnell	10–20 min	1 h	4–5 h
Analoginsulin Basal	1–2 h	keines	24 h
Analoginsulin Basal ultralang	keine Angabe	keines	42 h, steady state nach 2–3 Tagen
Normalinsulin	20–30 min	2 h	5–6 h
NPH-Basalinsulin	1,5–2 h	4–6 h	8–12 h

Aktuelle
Insulintabelle
für Ihre Praxis
Klappe öffnen und herausstreifen!

diabetologie-online

MEHR WISSEN MEHR ERFOLG

2x PRO WOCHE



Die wichtigsten News für Diabetes-Profis

Der Newsletter von diabetologie-online.de liefert Ihnen aktuelle Informationen rund um die Themen Diabetestherapie, Praxisorganisation und Diabetesschulungsprogramme.



Jetzt kostenlos bestellen unter www.diabetologie-online.de/newsletter oder per QR-Code



Auf Liprolog 200¹ setzen

Bringen Sie das Mahlzeiten-Insulin Ihrer Patienten auf den neuesten Stand!

Start



Liprolog[®] 200

KwikPen



Ihr starker Partner in der Diabetestherapie.
diabetes.berlin-chemie.de



¹ Für Ihre Patienten mit einem Bedarf von > 20 Einheiten kurzwirksamen Insulins pro Tag.

Liprolog[®] 100 Einheiten/ml, Injektionslösung in Patrone; -100 Einheiten/ml, Injektionslösung in Durchstechflasche; -100 Einheiten/ml KwikPen, Injektionslösung in einem Fertigpen; -100 Einheiten/ml Junior KwikPen, Injektionslösung in einem Fertigpen; Liprolog[®] 200 Einheiten/ml KwikPen, Injektionslösung in einem Fertigpen. Wirkstoff: Insulin lispro (über rekombinante DNA hergestellt aus E. coli). **Zusammensetzung:** Liprolog[®] 100 Einheiten E/ml: 1 ml enthält 100 E (entspr. 3,5 mg) Insulin lispro. Liprolog[®] 200 E/ml: 1 ml enthält 200 E (entspr. 6,9 mg) Insulin lispro. **Sonstige Bestandteile:** Glycerol, Zinkoxid, m-Cresol, Wasser f. Injektionszwecke, Natriumhydroxid, Salzsäure; Liprolog[®] 100 E/ml zusätzl.: Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O; Liprolog[®] 200 E/ml zusätzl.: Trometamol. **Anwendungsgebiete:** Liprolog[®] 100 E/ml: Insulinbedürftiger Diabetes mellitus; auch zur Ersteinstellung. Liprolog[®] 200 E/ml: Insulinbedürftiger

Diabetes mellitus bei Erwachsenen; auch zur Ersteinstellung. **Gegenanzeigen:** Hypoglykämie. Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff od. einen der sonst. Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Hypoglykämie. Schwere Hypoglykämien können zu Bewusstlosigkeit und im Extremfall zum Tod führen. Häufig lokale allergische Reaktionen (Hautirritationen, Schwellungen oder Juckreiz an der Injektionsstelle). Gelegentlich Lipodystrophie und mit nicht bekannter Häufigkeit kutane Amyloidose an der Injektionsstelle. Selten systemische Allergie (general. Insulinallergie) mit Hautausschlag am ganzen Körper, Kurzatmigkeit, keuchendem Atem, Blutdruckabfall, schnellem Puls oder Schwitzen; in schweren Fällen lebensbedrohlich. Ferner Ödeme (insbes. wenn eine schlechte metabol. Kontrolle durch intensivierte Therapie verbessert wurde). **Warnhinweis:** Liprolog[®] 100 E/ml Junior KwikPen: Mit dem Pen können 0,5–30 Einheiten in Schritten zu je 0,5 Einheiten abgegeben werden. Liprolog[®] 200 E/ml: Nur in diesem Pen anwenden, sonst kann schwere Überdosierung auftreten. **Verschreibungspflichtig.** Weitere Einzelheiten enthalten die Fach- und Gebrauchsinformationen, deren aufmerksame Durchsicht empfohlen wird. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Eli Lilly Nederland B. V. Lokaler Vertreter in Deutschland: BERLIN-CHEMIE AG, 12489 Berlin. (Stand: 09.20)